



HAL
open science

Mécanisme de formation des nitrosamines et sous-produits halogénés lors de la chloramination de contaminants organiques azotés émergents

Julien Le Roux

► **To cite this version:**

Julien Le Roux. Mécanisme de formation des nitrosamines et sous-produits halogénés lors de la chloramination de contaminants organiques azotés émergents. Chimie. Université de Poitiers, 2011. Français. NNT: . tel-01201098

HAL Id: tel-01201098

<https://enpc.hal.science/tel-01201098>

Submitted on 17 Sep 2015

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.

THÈSE

Présentée à

L'UNIVERSITÉ DE POITIERS
ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE D'INGÉNIEURS DE POITIERS
ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES POUR L'ENVIRONNEMENT GAY LUSSAC

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS
(Diplôme National – Arrêté du 7 août 2006)

SPECIALITÉ : CHIMIE ET MICROBIOLOGIE DE L'EAU

Par

Julien LE ROUX
Ingénieur Eau et Environnement
Diplômé de l'École Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Poitiers
Maître ès Sciences

**MÉCANISME DE FORMATION DES NITROSAMINES
ET SOUS-PRODUITS HALOGENES LORS DE LA CHLORAMINATION
DE CONTAMINANTS ORGANIQUES AZOTES EMERGENTS**

Soutenue le 05 décembre 2011, devant la commission d'examen :

Rapporteurs

M. David A. RECKHOW Professeur, University of Massachusetts at Amherst
M. Pierre LE CLOIREC Professeur, ENSCR, Rennes

Examineurs

M. Auguste BRUCHET CIRSEE, Le Pecq
M. Michel JOYEUX Professeur, Eau De Paris, Paris
M. Christophe ROSIN ANSES, Laboratoire d'Hydrologie de Nancy

Directeurs de thèse

M. Hervé GALLARD Professeur, ENSIP – Université de Poitiers
M. Jean-Philippe CROUÉ Professeur, KAUST, Arabie Saoudite (actuellement),
ENSIP – Université de Poitiers

“ Yes, as every one knows, meditation and water are wedded for ever. ”

« Certes chacun le sait, l'eau et la méditation vont de pair à jamais. »

H. Melville, Moby Dick

À ma mère

AVANT-PROPOS

Cette étude a été réalisée au Laboratoire de Chimie et Microbiologie de l'Eau (LCME, UMR CNRS 6008) de l'École Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Poitiers (Université de Poitiers). Je remercie Monsieur le Professeur Bernard Legube, directeur de l'ENSI Poitiers, de m'avoir accueilli au sein de son établissement.

Ce travail a été mené sous la direction de MM. les Professeurs Hervé Gallard et Jean-Philippe Croué. Je les remercie tous les deux chaleureusement de m'avoir fait partager leurs compétences et leurs conseils tout au long de ces trois ans, et de m'avoir transmis leur passion pour la recherche. Je les remercie pour les moments d'intense réflexion et d'échanges passés autour d'une table et de quelques molécules (et parfois de quelques bières). J'espère avoir l'occasion de continuer à travailler avec vous dans le futur.

Je suis très honoré de la présence dans ce jury de Monsieur Pierre Le Cloirec, Professeur et Directeur de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, et de Monsieur David A. Reckhow, Professeur à l'Université du Massachusetts à Amherst. Je les remercie d'avoir accepté de juger ce travail et d'en être les rapporteurs.

Je tiens également à remercier Monsieur Auguste Bruchet du Centre International de Recherche Sur l'Eau et l'Environnement (CIRSEE, Suez Environnement), Monsieur Michel Joyeux d'Eau de Paris, ainsi que Monsieur Christophe Rosin du Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (ANSES) d'avoir accepté d'examiner mon travail.

Je souhaite remercier l'ensemble des personnels du LCME, tous les permanents et le personnel administratif et technique, et plus particulièrement Joseph De Laat pour sa compagnie quotidienne lors des vacances et pour m'avoir transmis le goût de l'enseignement. Je remercie Marie Deborde pour ses conseils en LCMS et sa disponibilité. Je remercie également Sébastien Papot du Laboratoire Synthèse et Réactivité des Substances naturelles (SRSN) de l'université de Poitiers pour ses conseils avisés en chimie organique.

Enfin, je remercie chaleureusement tous mes camarades que j'ai côtoyés au laboratoire pour tous les bons moments partagés. Un grand merci à Emilie et Leslie pour tout leur soutien. Merci à Nico dont la thèse m'a servi de livre de chevet pendant de longs mois, ainsi qu'à Manue pour les instants passés à l'autre bout du monde (ah les boulettes de poisson...). Merci à Bertrand, Cricri et Béra pour cette chouette aventure des JIE. Cristina, merci pour toute la bonne humeur que tu distribues. Merci à vous tous Clémence, Diab, Joëlle, Nasma, Mélissa, Sahidou, Jérôme, Arnaud, Elodie, Gaëlle, Turki, Sébastien, Aurélien... Excusez moi de ne pas avoir pu vous citer tous.

SOMMAIRE

Introduction Générale.....	1
General Introduction	4

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. Chimie des chloramines	7
I.1.1. Formation et spéciation des chloramines	7
I.1.2. Courbe du break-point	9
I.1.3. Modélisation cinétique de la décomposition des chloramines.....	10
<i>I.1.3.1. Modèle de Valentine</i>	<i>11</i>
<i>I.1.3.2. Réactivité avec les composés minéraux</i>	<i>12</i>
<i>I.1.3.3. Formation d'espèces intermédiaires et d'un composé inconnu.....</i>	<i>15</i>
I.2. Réactivité avec les composés organiques – Formation de sous-produits de désinfection	17
I.2.1. Composés organiques aliphatiques	17
<i>I.2.1.1. Addition sur les alcènes.....</i>	<i>17</i>
<i>I.2.1.2. Réaction haloforme avec les aldéhydes et cétones.....</i>	<i>18</i>
I.2.2. Composés organiques azotés	20
I.2.3. Composés aromatiques et hétérocycles.....	24
<i>I.2.3.1. Hydrocarbures aromatiques</i>	<i>24</i>
<i>I.2.3.2. Composés hétérocycliques</i>	<i>26</i>
I.2.4. Sous-produits de chloration et de chloramination	27
I.3. Propriétés et mécanismes de formation de NDMA	31
I.3.1. Propriétés physico-chimiques et occurrence dans l'environnement	31
I.3.2. Occurrence dans les eaux naturelles, les eaux potables et les eaux usées	32
I.3.3. Mécanismes de formation	33
<i>I.3.3.1. Nitrosation classique</i>	<i>33</i>
<i>I.3.3.2. Nitrosation par chloration</i>	<i>34</i>
<i>I.3.3.3. Mécanisme par chloramination</i>	<i>35</i>
I.3.4. Paramètres influençant la formation de NDMA	39
<i>I.3.4.1. Influence du rapport Cl/N</i>	<i>39</i>
<i>I.3.4.2. Influence de la dichloramine et de l'oxygène dissous.....</i>	<i>40</i>
<i>I.3.4.3. Influence du pH</i>	<i>41</i>
<i>I.3.4.4. Influence des ions bromure</i>	<i>43</i>
I.3.5. Les précurseurs de NDMA dans les eaux	44
<i>I.3.5.1. La MON.....</i>	<i>45</i>
<i>I.3.5.2. Composés anthropiques précurseurs</i>	<i>45</i>
I.4. Conclusion	48

CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES

II.1. Préparation des solutions	51
II.2. Méthodes expérimentales	52
II.2.1. Chloramination de composés modèles	52
II.2.2. Influence de l'oxygène dissous.....	53
II.2.3. Modélisation cinétique	54
II.3. Méthodes analytiques.....	55
II.3.1. Analyse et calcul des concentrations en chloramines.....	55
I.3.1.1. Analyse du chlore total.....	55
I.3.1.2. Analyse des chloramines	56
I.3.1.3. Analyse de la bromochloramine.....	58
II.3.2. Analyse des nitrosamines	58
II.3.3. Analyse des THMs, HANs, HKs, TCNM	62
II.3.4. Analyse des composés organohalogénés (AOX).....	63
II.3.5. Analyse de la ranitidine par HPLC-MS.....	64

CHAPITRE III : RESULTATS

Partie A. Chloramination of nitrogenous contaminants (pharmaceuticals and pesticides): NDMA and halogenated DBPs formation

Résumé	67
Abstract	70
A.I.1. Introduction.....	71
A.I.2. Materials and methods	74
A.I.2.1. Materials.....	74
A.I.2.2. Preparation and analysis of chloramines.....	75
A.I.2.3. Chloramination experiments	75
A.I.2.4. Influence of dissolved O ₂	76
A.I.2.5. Analytical methods	76
A.I.2.5.1. Nitrosamines analysis.....	76
A.I.2.5.2. HANs, HKs, TCNM and AOX analysis.....	77
A.I.3. Results and discussion	77
A.I.3.1. Influence of Nitrites	81
A.I.3.2. Effect of pH.....	82
A.I.3.3. Influence of dichloramine	85
A.I.3.4. Influence of dissolved oxygen	86
A.I.4. Conclusion	87

Partie B. Formation of NDMA and halogenated DBPs by chloramination of tertiary amines: the influence of bromide ion

Résumé	89
Abstract	93
B.I.1. Introduction	93
B.I.2. Materials and methods	96
B.I.2.1. Materials	96
B.I.2.2. Chloramination experiments	97
B.I.2.3. Analyses	97
B.I.3. Results and discussion	98
B.I.3.1. NH ₂ Cl decomposition modeling.....	98
B.I.3.2. Formation of an unknown product	100
B.I.3.3. NDMA formation	101
B.I.3.4. HANs, HKs, TCNM and THMs formation.....	104
B.I.3.5. Influence of bromide concentration	107
B.I.3.6. Proposed formation mechanisms	108
B.I.3.7. Implications for water treatment	111

Partie C. NDMA formation mechanism by chloramination of tertiary and secondary amines

Résumé	113
Abstract	116
C.I.1. Introduction	116
C.I.2. Materials and methods	118
C.I.2.1. Materials	118
C.I.2.2. Chloramination experiments	119
C.I.2.3. Influence of dissolved O ₂	120
C.I.2.4. Analytical methods.....	120
C.I.3. Results and discussion	120
C.I.3.1. Influence of pH and chloramines speciation	122
C.I.3.2. Influence of prechlorination	125
C.I.3.3. Influence of dissolved oxygen.....	126
C.I.3.4. Proposed mechanism for NDMA formation	127
C.I.4. Conclusion	130

Partie D. Complementary information about ranitidine decomposition and NDMA formation monitored by HPLC-MS

Résumé	133
Abstract	136
D.I.1. Introduction.....	136
D.I.2. Materials and methods	137
D.I.2.1. Materials.....	137
D.I.2.2. Experimental methods.....	137
D.I.2.3. Analytical methods	138
<i>D.I.2.3.1. Total chlorine and chloramines</i>	<i>138</i>
<i>D.I.2.3.2. LC-MSⁿ</i>	<i>138</i>
D.I.3. Results and discussion	139
D.I.3.1. Ranitidine decomposition kinetics at several pH.....	139
D.I.3.2. Ranitidine decomposition around equimolar conditions	140
D.I.3.3. Influence of NH ₂ Cl concentration.....	144
D.I.3.4. Ranitidine by-products in excess of monochloramine	146
D.I.4. Conclusions.....	149
Conclusion Générale	151
General Conclusion	154
Références bibliographiques	159

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

La désinfection des eaux par le chlore est la technique la plus utilisée au monde afin d'éviter les risques d'infection causées par les micro-organismes pathogènes. Cependant, les réactions entre le chlore et la matière organique naturelle (MON) présente dans les eaux entraînent la formation de nombreux sous-produits de désinfection (SPDs), en particulier les trihalométhanes (THMs) qui font l'objet d'une réglementation pour les eaux potables. Afin de limiter la formation de ces SPDs, les filières de potabilisation des eaux ont régulièrement évolué pour optimiser l'élimination de la MON (coagulation-floculation, traitements membranaires) ou bien en remplaçant le chlore par d'autres oxydants, comme le dioxyde de chlore ou l'ozone. Dans les pays anglo-saxons, le chlore a été remplacé par la monochloramine dans de nombreuses unités de production d'eau potable (la monochloramine n'est pas autorisée en France pour la production d'eau potable). La monochloramine est également utilisée dans les filières de retraitement des eaux usées afin de limiter le colmatage biologique des membranes d'osmose inverse.

La monochloramine est formée par réaction du chlore libre (HOCl) avec l'azote ammoniacal. Selon le pH et le rapport des concentrations en azote ammoniacal et en chlore (rapport N/Cl), la chloration de l'azote ammoniacal peut entraîner la formation de dichloramine (NHCl_2) ou de trichloramine (NCl_3). Dans les filières de traitement des eaux, la monochloramine peut être préformée et ajoutée ensuite à l'eau à traiter, ou bien formée *in situ* par ajout de chlore libre à l'eau contenant au préalable de l'azote ammoniacal. Afin d'éviter la formation des autres espèces de chloramines (NHCl_2 et NCl_3), la monochloramine est en général formée en utilisant un léger excès d'azote ammoniacal (rapport N/Cl de 1,1 à 1,2 mole/mole) et à un pH légèrement basique. Dans ces conditions, la monochloramine est relativement stable mais se décompose lentement par hydrolyse et en présence de faibles quantités de chlore libre. À pH acide, la monochloramine subit des réactions de dismutation conduisant à la formation de dichloramine et de trichloramine. La présence de composés minéraux (exemples les ions carbonate, phosphate ou bromure) catalyse également la décomposition de la monochloramine.

La réactivité du chlore sur les composés organiques a fait l'objet de nombreuses études. Cependant, les travaux consacrés à la réactivité de la monochloramine avec des composés organiques modèles sont beaucoup moins nombreux. Les mécanismes de chloration peuvent

toutefois présenter certaines similarités avec les réactions de chloramination. La monochloramine est moins réactive que le chlore vis-à-vis de la matière organique naturelle, ce qui explique sa meilleure stabilité dans les réseaux de distribution d'eau potable et la formation moindre de SPDs lors de la chloramination.

Cependant, l'utilisation de la monochloramine lors de la désinfection d'eaux naturelles ou usées peut conduire à la formation de N-nitrosamines, en particulier la N-nitrosodiméthylamine (NDMA), considérée comme particulièrement cancérigène. Depuis une dizaine d'années, des quantités notables de NDMA ont été détectées dans certaines stations de traitement des eaux utilisant la monochloramine comme désinfectant. Un certain nombre de précurseurs de NDMA a été identifié dans les eaux naturelles ou usées. Outre la diméthylamine (amine secondaire), de nombreuses amines tertiaires et quaternaires d'origine anthropique (p.ex. des composés pharmaceutiques, des produits de soins corporels ou des pesticides) pourraient être à l'origine des fortes concentrations en NDMA observées dans certaines stations de traitement des eaux. Cependant, les mécanismes de formation de NDMA sont encore peu connus, en particulier lors de la chloramination d'amines tertiaires.

Cette thèse a donc pour objectif principal d'étudier les mécanismes de formation de NDMA et de sous-produits halogénés lors de la chloramination de contaminants organiques émergents et de composés modèles comprenant des groupements aminés potentiellement précurseurs de NDMA. Les travaux sont présentés sous la forme de trois chapitres.

Le premier chapitre présente une synthèse bibliographique en langue française décrivant la chimie du chlore et des chloramines en milieu aqueux, la réactivité du chlore et des chloramines vis-à-vis des grandes classes de composés organiques, ainsi que les mécanismes de formation de NDMA proposés dans la littérature.

Le deuxième chapitre présente les matériels et méthodes expérimentales utilisés au cours de ces travaux, ainsi que les développements analytiques effectués. En particulier, la mise au point de la méthode d'analyse des nitrosamines y est décrite. Cette partie est rédigée en langue française.

Le troisième chapitre regroupe les projets de publications relatifs à cette étude, rédigés en langue anglaise. La première publication (partie A, publication parue dans Water Research

45(10), 2011) concerne la formation de NDMA et de sous-produits halogénés par chloramination de composés organiques azotés émergents tels que des pesticides et des composés pharmaceutiques. L'objectif de cette étude est de déterminer les potentiels de formation de NDMA de molécules anthropiques pouvant être retrouvées dans les eaux naturelles ou usées, afin de montrer que certaines amines tertiaires peuvent être responsables de la formation de quantités importantes de NDMA lors des traitements par chloramination. Les composés étudiés présentent des structures moléculaires variées (hétérocycles ou cycles aromatiques substitués par des groupements diméthylamine) afin de préciser les structures et les mécanismes à l'origine de la formation de NDMA.

Le deuxième article (partie B, récemment soumis à la revue *Environmental Science & Technology*) a pour objectif de décrire l'influence des ions bromure sur la formation de NDMA et de SPDs organohalogénés par chloramination de composés organiques modèles. Les composés organiques étudiés comprennent des structures aromatiques ou hétérocycliques substitués par des groupements diméthylamine. Dans un premier temps, l'étude de l'influence des ions bromure sur la décomposition de la monochloramine a été entreprise en absence de composés organiques et les résultats ont été comparés aux modèles cinétiques proposés dans la littérature. La formation de NDMA et de SPDs organohalogénés (en particulier de trihalométhanes) a ensuite été étudiée en absence et en présence d'ions bromure. Un mécanisme réactionnel est proposé pour expliquer l'influence des ions bromure sur la formation de NDMA lors de la chloramination de composés organiques aminés.

L'étude des mécanismes de formation de NDMA par chloramination d'amines tertiaires fait l'objet d'un troisième article, qui sera soumis prochainement pour publication (partie C). Ces travaux reprennent les composés organiques étudiés dans la partie précédente. L'influence de plusieurs paramètres (pH, spéciation des chloramines, concentration en oxygène dissous) sur la formation de NDMA est examinée. Un mécanisme réactionnel est proposé afin d'expliquer l'influence de certaines structures moléculaires (en particulier les cycles aromatiques substitués par des groupements diméthylaminométhyl) sur la formation de NDMA.

Enfin, la dernière partie de ce mémoire abordera l'étude cinétique de la décomposition de la ranitidine, un composé pharmaceutique fortement précurseur de NDMA. Le suivi de la décomposition de la ranitidine a été réalisé par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse (HPLC-MSⁿ). Cette méthode d'analyse permet

l'identification des sous-produits formés lors de la décomposition de la ranitidine. L'identification de certains intermédiaires réactionnels impliqués dans la formation de NDMA sera mise en relation avec le mécanisme proposé dans la troisième partie.

GENERAL INTRODUCTION

Chlorine disinfection is the most widely used process for drinking water disinfection. However, numerous disinfection by-products (DBPs) are formed from the reaction between chlorine and natural organic matter (NOM). In order to limit the production of regulated DBPs such as trihalomethanes (THMs) or haloacetic acids (HAAs), many water treatment plants use monochloramine as a disinfectant instead of free chlorine. Monochloramine can also be used to avoid biofouling of reverse osmosis membranes in wastewater reclamation plants.

Monochloramine (NH_2Cl) is prepared by the reaction between free chlorine (HOCl) and ammonia (NH_3). Depending on pH and concentrations of free chlorine and ammonia (Cl:N ratio), chlorination of ammonia can lead to dichloramine (NHCl_2) and trichloramine (NCl_3). In order to avoid the formation of these chloramines species, monochloramine is produced by using a Cl :N ratio of at least 1:1.2 and a pH greater than 8. Monochloramine is quite stable in these conditions, but slowly decomposes by hydrolysis and in the presence of small amounts of free chlorine. Under acidic conditions monochloramine undergoes dismutation reactions leading to dichloramine and trichloramine. Inorganic compounds (e.g. carbonate, phosphate or bromide ions) can also catalyze the decomposition of monochloramine.

The reactivity between free chlorine and organic compounds has been widely studied. However, much less literature is available on the reactivity of monochloramine with model compounds. Chlorination and chloramination mechanisms present some similarities. Monochloramine is less reactive than chlorine with natural organic matter (NOM), which explains its higher stability in potable water distribution systems and the lower production of DBPs.

However, chloramination favors the formation of N-nitrosamines, especially N-nitrosodimethylamine (NDMA), a probable human carcinogen. Over the last decade, NDMA has been detected in many water treatment plants using monochloramine as a

disinfectant. A lot of research projects have been conducted to identify the potential precursors of NDMA in natural waters or wastewaters. The most well-known NDMA precursors include dimethylamine (DMA) and anthropogenic tertiary and quaternary amines containing DMA groups (e.g. pharmaceuticals, personal care products, pesticides or polyelectrolytes used in water treatment plants). However, NDMA formation mechanisms by chloramination of tertiary amines remain unclear.

The main objective of this study is to investigate the formation of NDMA and halogenated DBPs (e.g. THMs) by chloramination of nitrogenous organic contaminants including DMA groups. This manuscript includes three chapters. The first chapter (written in French) is a literature review describing chlorine and chloramine chemistry, the reactivity of free chlorine and chloramines with organic compounds, and NDMA formation mechanisms.

The second chapter (written in French) presents the materials, experimental methods and analytical methods used during this study. Especially, the development of the nitrosamines analysis is described.

The third chapter contains four articles written in English and describing the results obtained during this study. The first publication (Part A, published in *Water Research* 45(10), 2011) deals with the formation of NDMA and halogenated DBPs by chloramination of nitrogenous contaminants. NDMA formation potentials of several tertiary amines including pharmaceuticals and herbicides are investigated. All of these compounds incorporate aromatic or heterocyclic rings substituted with DMA moieties. These anthropogenic compounds are likely to be found in natural waters or wastewaters, and may contribute to some extent to the amounts of NDMA detected in waters subjected to chloramination.

The second article (Part B, submitted for publication in *Environmental Science & Technology*) investigates the influence of bromide ion on the formation of NDMA and other DBPs by chloramination of model compounds. All the investigated compounds are tertiary amines incorporating aromatic and heterocyclic rings substituted with DMA groups in their structure. The influence of bromide on the decomposition of monochloramine is investigated in the absence of organic compounds and is compared with kinetic model of the literature. The formation of NDMA and halogenated DBPs (especially THMs) is then studied in the presence and in the absence of bromide ion. A mechanism is proposed to explain the

influence of bromide on the formation of NDMA by chloramination of nitrogenous organic compounds.

NDMA formation mechanisms by chloramination of tertiary amines are investigated in a third article (Part C, to be submitted soon). The same model compounds than those studied in the previous article are used. The influence of several parameters (pH, chloramines speciation, dissolved oxygen concentration) on the formation of NDMA is examined. A mechanism is proposed to describe the influence of some molecular structures on NDMA formation, especially aromatic rings substituted with dimethylaminomethyl groups.

The last part of this manuscript describes the kinetics of ranitidine decomposition by chloramination. Ranitidine is a pharmaceutical compound that is a major precursor of NDMA. The decomposition of ranitidine was monitored by high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry (HPLC-MS). This analysis allows the identification of by-products formed from the decomposition of ranitidine in the presence of monochloramine. The determination of by-products and intermediates involved in the formation of NDMA could be of particular interest to better understand NDMA formation mechanism by chloramination of tertiary amines.

CHAPITRE I :
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I :

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. Chimie des chloramines	7
I.1.1. Formation et spéciation des chloramines	7
I.1.2. Courbe du break-point	9
I.1.3. Modélisation cinétique de la décomposition des chloramines.....	10
I.1.3.1. <i>Modèle de Valentine</i>	11
I.1.3.2. <i>Réactivité avec les composés minéraux</i>	12
I.1.3.3. <i>Formation d'espèces intermédiaires et d'un composé inconnu</i>	15
I.2. Réactivité avec les composés organiques – Formation de sous-produits de désinfection	17
I.2.1. Composés organiques aliphatiques	17
I.2.1.1. <i>Addition sur les alcènes</i>	17
I.2.1.2. <i>Réaction haloforme avec les aldéhydes et cétones</i>	18
I.2.2. Composés organiques azotés	20
I.2.3. Composés aromatiques et hétérocycles	24
I.2.3.1. <i>Hydrocarbures aromatiques</i>	24
I.2.3.2. <i>Composés hétérocycliques</i>	26
I.2.4. Sous-produits de chloration et de chloramination	27
I.3. Propriétés et mécanismes de formation de NDMA	31
I.3.1. Propriétés physico-chimiques et occurrence dans l'environnement.....	31
I.3.2. Occurrence dans les eaux naturelles, les eaux potables et les eaux usées	32
I.3.3. Mécanismes de formation	33
I.3.3.1. <i>Nitrosation classique</i>	33
I.3.3.2. <i>Nitrosation par chloration</i>	34
I.3.3.3. <i>Mécanisme par chloramination</i>	35
I.3.4. Paramètres influençant la formation de NDMA	39
I.3.4.1. <i>Influence du rapport Cl/N</i>	39
I.3.4.2. <i>Influence de la dichloramine et de l'oxygène dissous</i>	40
I.3.4.3. <i>Influence du pH</i>	41
I.3.4.4. <i>Influence des ions bromure</i>	43
I.3.5. Les précurseurs de NDMA dans les eaux	44
I.3.5.1. <i>La MON</i>	45
I.3.5.2. <i>Composés anthropiques précurseurs</i>	45
I.4. Conclusion	48

CHAPITRE I :

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. Chimie des chloramines

I.1.1. Formation et spéciation des chloramines

Le chlore est le désinfectant le plus utilisé au monde pour la production d'eau potable, grâce à son faible coût, sa facilité de mise en œuvre et son efficacité dans l'élimination des microorganismes pathogènes. Le chlore gazeux (Cl_2) s'hydrolyse rapidement dans l'eau pour former l'acide hypochloreux (HOCl) (Equilibre I.1).



L'acide hypochloreux est un acide faible en équilibre avec l'ion hypochlorite ClO^- (Equilibre I.2). Le pKa du chlore est de 7,54 à 25 °C.



D'autres espèces minoritaires sont susceptibles de se former dans certaines conditions dans les solutions aqueuses de chlore, comme l'ion trichlorure (Cl_3^-), l'hémioxyde de chlore (ClO_2) ou encore les entités électrophiles Cl^+ et H_2ClO^+ , intermédiaires réactionnels dans les réactions d'halogénéation (Doré, 1989).

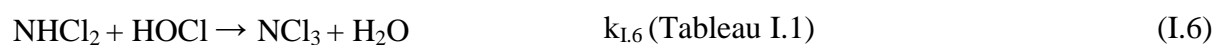
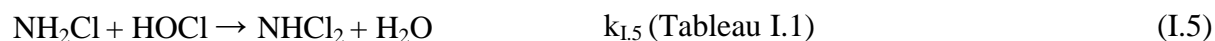
L'azote ammoniacal est présent communément dans les eaux naturelles (de surface ou souterraines) ainsi que dans les eaux usées (Doré, 1989). Base faible, l'ammoniaque en solution est en équilibre entre sa forme moléculaire (NH_3) et sa forme ionique (ion ammonium NH_4^+) (Equilibre I.3). Son pKa est égal à 9,24 à 25 °C.



En solution aqueuse, l'acide hypochloreux réagit très rapidement avec l'azote ammoniacal et conduit à la formation de monochloramine (NH_2Cl) (Réaction I.4).

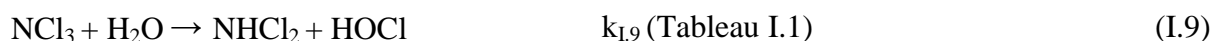
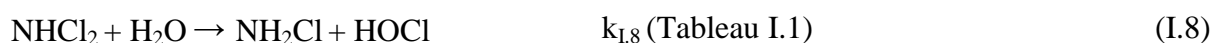
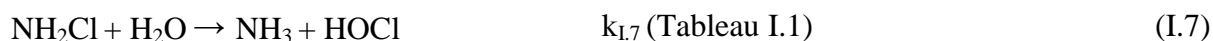


En présence d'un excès de chlore, la monochloramine réagit avec l'acide hypochloreux pour former la dichloramine (NHCl_2) (Réaction I.5) puis la trichloramine (NCl_3) (Réaction I.6).



L'ensemble des chloramines (NH_2Cl , NHCl_2 et NCl_3) est appelé chlore combiné, par opposition au chlore libre (HOCl , ClO^- et Cl_2). La somme du chlore libre et du chlore combiné constitue le chlore total.

L'hydrolyse des chloramines conduit à la reformation de chlore libre à partir de la monochloramine (Réaction I.7), ainsi qu'à la production de monochloramine et dichloramine respectivement à partir de la dichloramine et de la trichloramine (Réactions I.8 et I.9). Les constantes cinétiques d'hydrolyse des chloramines sont beaucoup plus faibles que leurs constantes de formation (Tableau I.1).



Les constantes cinétiques de formation et d'hydrolyse des chloramines sont récapitulées dans le Tableau I.1.

Tableau I.1. Constantes cinétiques de formation et d'hydrolyse des chloramines à 25 °C

	Réaction	Constante cinétique	Référence
(I.4)	$\text{NH}_3 + \text{HOCl} \rightarrow \text{NH}_2\text{Cl} + \text{H}_2\text{O}$	$k_{I,4} = 1,5 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	(Morris et Isaac, 1981)
(I.5)	$\text{NH}_2\text{Cl} + \text{HOCl} \rightarrow \text{NHCl}_2 + \text{H}_2\text{O}$	$k_{I,5} = 1,0 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	(Margerum <i>et al.</i> , 1978)
(I.6)	$\text{NHCl}_2 + \text{HOCl} \rightarrow \text{NCl}_3 + \text{H}_2\text{O}$	$k_{I,6} = 7,56 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	(Morris et Isaac, 1981)
(I.7)	$\text{NH}_2\text{Cl} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NH}_3 + \text{HOCl}$	$k_{I,7} = 7,6 \cdot 10^{-2} \text{ h}^{-1}$	(Morris et Isaac, 1981)
(I.8)	$\text{NHCl}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NH}_2\text{Cl} + \text{HOCl}$	$k_{I,8} = 2,3 \cdot 10^{-3} \text{ h}^{-1}$	(Margerum <i>et al.</i> , 1978)
(I.9)	$\text{NCl}_3 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NHCl}_2 + \text{HOCl}$	$k_{I,9} = 0,16 \text{ h}^{-1}$	(Morris et Isaac, 1981)

Les chloramines suivent également des réactions de dismutation qui dépendent du pH (Equilibres I.10 et I.11)(Soulard *et al.*, 1981). Ainsi, la dichloramine peut être formée par chloration d'ammoniaque à pH acide, avec un maximum de formation à pH = 4,5-5,0. La trichloramine se forme majoritairement à des pH encore plus acide (pH < 3,5).



Les concentrations en azote total et en chlore total sont importantes pour pouvoir déterminer la spéciation des chloramines. On définit ainsi le rapport N/Cl comme le rapport molaire entre les concentrations en espèces azotées et le chlore total. En pratique, lors de la chloration

d'eaux contenant de l'azote ammoniacal, on utilisera le rapport N/Cl initial,

$$\text{soit } N/Cl = \frac{[NH_4^+]_0}{[HOCl]_0}.$$

Les réactions et équilibres précédemment décrits permettent de représenter la distribution des espèces de chlore libre et de chlore combiné en fonction du rapport N/Cl (Figure I.1) et du pH (Figure I.2). On remarque que pour des rapports N/Cl > 1 (c.-à-d. avec un excès d'azote ammoniacal par rapport au chlore introduit), le chlore est majoritairement sous forme de chlore combiné (chloramines) (Figure I.1). On notera également que l'espèce majoritaire des chloramines pour des pH > 7,2 est la monochloramine (Figure I.2).

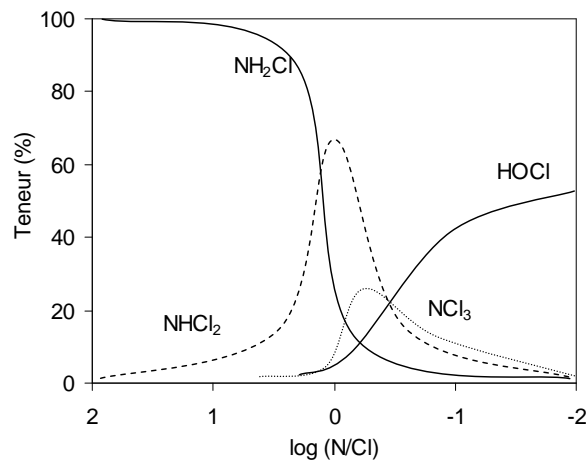


Figure I.1. Distribution des espèces du chlore total en fonction du rapport molaire N/Cl

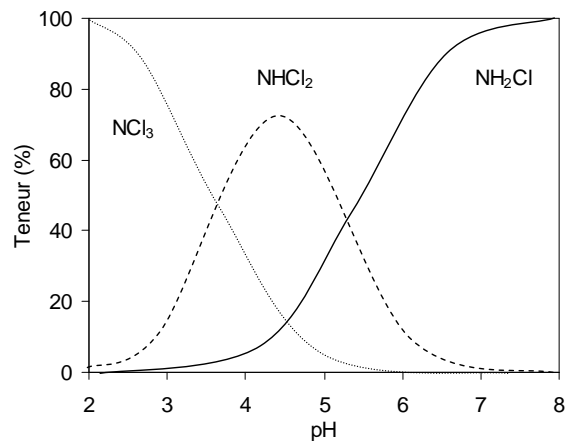
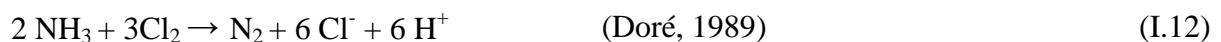


Figure I.2. Distribution des chloramines en fonction du pH

I.1.2. Courbe du break-point

La réaction globale conduisant à la dégradation totale de l'azote ammoniacal par le chlore peut s'écrire :



La Figure I.3 présente l'évolution du chlore total et du chlore combiné lors de la chloration d'une eau contenant de l'azote ammoniacal. Cette figure, connue sous le nom de courbe du break-point (ou courbe du point de rupture), permet de déterminer la dose de chlore à ajouter pour atteindre un résiduel de chlore donné lors d'un traitement de désinfection. Lors de l'ajout de chlore à une eau contenant de l'azote ammoniacal, on observe tout d'abord une augmentation du chlore total sous forme de chlore combiné. Pour des pH proche de la neutralité, cette première étape correspond à la formation de monochloramine pour des rapports molaires $N/Cl > 1$. Pour des rapports N/Cl compris entre 1 et 0,7, on observe une diminution du chlore total, avec formation de dichloramine et décomposition des chloramines. Le chlore total diminue jusqu'au point de rupture (break-point) où le résiduel de chlore est nul ($N/Cl = 0,66$, soit un rapport massique $Cl_2/N_{NH_4^+} = 7,6$). L'ajout de chlore au dessus du break-point fait ensuite réaugmenter le chlore total sous forme de chlore libre.

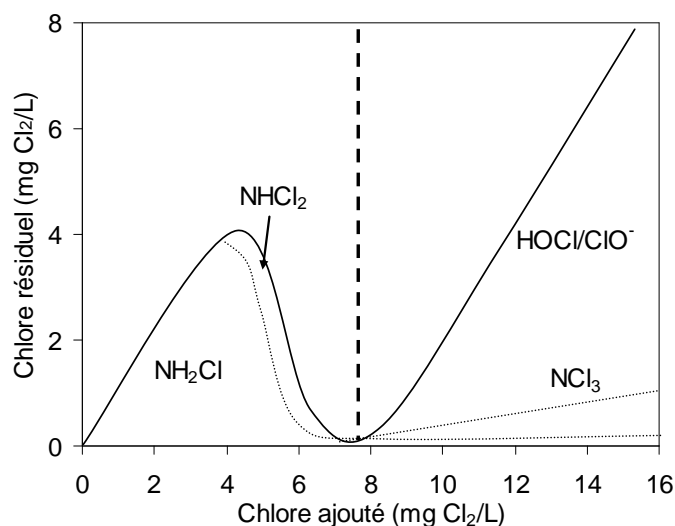


Figure I.3. Courbe de break-point d'une solution avec $[NH_4^+]_0 = 1 \text{ mg N.L}^{-1}$

En France, l'utilisation des chloramines est interdite pour la désinfection des eaux potables. On introduira donc une dose de chlore légèrement supérieure au break-point afin de garantir un résiduel de chlore libre dans les réseaux de distribution d'eau potable et jusqu'au robinet du consommateur. La chloramination est cependant très répandue dans les pays anglo-saxons (voir Partie I.2.4).

I.1.3. Modélisation cinétique de la décomposition des chloramines

La monochloramine est un oxydant relativement instable même en absence de tout réactif, et se décompose selon un grand nombre de réactions. De nombreux paramètres (pH,

température, force ionique...) influent sur ces réactions de décomposition. Des modèles cinétiques ont été élaborés afin d'expliquer et de prévoir les pertes de chlore total dans les eaux contenant de l'azote ammoniacal (Jafvert et Valentine, 1992; Diyamandoglu, 1994). En particulier, le modèle proposé par l'équipe de Valentine est très utilisé pour évaluer la décomposition des chloramines.

1.1.3.1. Modèle de Valentine

Le modèle de formation et de décomposition des chloramines proposé par Jafvert et Valentine (1992) prend en compte les réactions de formation et d'hydrolyse des chloramines (Réactions I.5 à I.8), ainsi que les réactions décrites ci-après. Le Tableau I.2 récapitule ces réactions ainsi que les constantes cinétiques correspondantes.

Outre la réaction d'hydrolyse, une voie de dégradation de la monochloramine est son interconversion (dismutation) en dichloramine (Réaction I.15). Cette réaction est catalysée à pH acide et en présence d'ions phosphate ou carbonate (voir Partie I.1.3.2).

L'effet du pH sur la dismutation de NH_2Cl pourrait être expliquée par la formation de l'ion chloroammonium NH_3Cl^+ (Réaction I.13) puis par la réaction de NH_3Cl^+ avec NH_2Cl (Réaction I.14) (Gray Jr *et al.*, 1978).



Avec HA un composé donneur de proton (voir Partie I.1.3.2).

L'ion chloroammonium pourrait également être formé par réaction entre NH_4^+ et NHCl_2 (Réaction I.16) (Gray Jr *et al.*, 1978).

Le modèle de Valentine inclut également des réactions faisant intervenir un intermédiaire réactionnel I dans la dégradation des chloramines et menant à la formation de produits finaux (N_2 , H_2O ou encore Cl^-) (Réactions I.17 à I.19). Il a été suggéré que NOH pourrait être cet intermédiaire I formé à partir de NHCl_2 et des ions hydroxydes (Wei, 1972; Valentine *et al.*, 1988).

Enfin, la dégradation de la monochloramine peut également résulter de réactions ayant lieu entre les différentes formes de chloramines (Réactions I.20 à I.22) ainsi qu'entre NHCl_2 et l'ion hypochlorite (Réaction I.23).

Tableau I.2. Modèle cinétique de décomposition des chloramines (Jafvert et Valentine, 1992)

	Réaction	Constante (25 °C)	Référence
(I.4)	$\text{NH}_3 + \text{HOCl} \rightarrow \text{NH}_2\text{Cl} + \text{H}_2\text{O}$	$k_{I.4} = 1,5 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	(Morris et Isaac, 1981)
(I.5)	$\text{NH}_2\text{Cl} + \text{HOCl} \rightarrow \text{NHCl}_2 + \text{H}_2\text{O}$	$k_{I.5} = 1 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	(Margerum <i>et al.</i> , 1978)
(I.6)	$\text{NHCl}_2 + \text{HOCl} \rightarrow \text{NCl}_3 + \text{H}_2\text{O}$	$k_{I.6} = 1,59 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	(Hand et Margerum, 1983)
(I.7)	$\text{NH}_2\text{Cl} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NH}_3 + \text{HOCl}$	$k_{I.7} = 7,6 \cdot 10^{-2} \text{ h}^{-1}$	(Morris et Isaac, 1981)
(I.8)	$\text{NHCl}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NH}_2\text{Cl} + \text{HOCl}$	$k_{I.8} = 2,3 \cdot 10^{-3} \text{ h}^{-1}$	(Margerum <i>et al.</i> , 1978)
(I.15)	$2 \text{NH}_2\text{Cl} \rightarrow \text{NHCl}_2 + \text{NH}_3$	$k_{I.15}^a = k_H [\text{H}^+] +$ $k_{\text{H}_2\text{PO}_4} [\text{H}_2\text{PO}_4^-] +$ $k_{\text{H}_3\text{PO}_4} [\text{H}_3\text{PO}_4]$	(Valentine et Jafvert, 1988)
(I.16)	$\text{NHCl}_2 + \text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow 2 \text{NH}_2\text{Cl} + \text{H}^+$	$k_{I.16} = 2,16 \cdot 10^8 \text{ M}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$	(Hand et Margerum, 1983)
(I.17)	$\text{NHCl}_2 + \text{OH}^- \rightarrow \text{I}^b$	$k_{I.17} = 4 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	(Jafvert et Valentine, 1987)
(I.18)	$\text{I} + \text{NH}_2\text{Cl} \rightarrow \text{P}^c$	$k_{I.18} = 3 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	(Leao et Selleck, 1981)
(I.19)	$\text{I} + \text{NHCl}_2 \rightarrow \text{HOCl} + \text{P}^c$	$k_{I.19} = 1 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	(Leao et Selleck, 1981)
(I.20)	$\text{NH}_2\text{Cl} + \text{NHCl}_2 \rightarrow \text{P}^c$	$k_{I.20} = 55 \text{ M}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	(Valentine et Jafvert, 1988)
(I.21)	$\text{NH}_2\text{Cl} + \text{NCl}_3 + \text{OH}^- \rightarrow \text{HOCl} + \text{P}^c$	$k_{I.21} = 5 \cdot 10^{12} \text{ M}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$	(Jafvert et Valentine, 1992)
(I.22)	$\text{NHCl}_2 + \text{NCl}_3 + \text{OH}^- \rightarrow 2 \text{HOCl} + \text{P}^c$	$k_{I.22} = 2 \cdot 10^{14} \text{ M}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$	(Jafvert et Valentine, 1992)
(I.23)	$\text{NHCl}_2 + \text{ClO}^- \rightarrow \text{NO}_3^- + 5 \text{H}^+ + 4 \text{Cl}^-$	$k_{I.23} = 8,3 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	(Jafvert et Valentine, 1992)
(I.2)	$\text{HOCl} \rightleftharpoons \text{ClO}^- + \text{H}^+$	$K_{I.2} = 3,2 \cdot 10^{-8} \text{ M}$	
(I.3)	$\text{NH}_4^+ \rightleftharpoons \text{NH}_3 + \text{H}^+$	$K_{I.3} = 5,62 \cdot 10^{-10} \text{ M}$	

^a $k_H = 2,5 \cdot 10^7 \text{ M}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$; $k_{\text{H}_2\text{PO}_4} = 1,3 \cdot 10^3 \text{ M}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$; $k_{\text{H}_3\text{PO}_4} = 3,2 \cdot 10^6 \text{ M}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$
^b I = Intermédiaire (pouvant être NOH)
^c P = Produits divers pouvant inclure N_2 , H_2O , Cl^- , H^+ , NO_3^-

1.1.3.2. Réactivité avec les composés minéraux

La présence de certains composés minéraux est connue pour favoriser la décomposition de la monochloramine. En particulier, les ions phosphates, carbonates et bromures peuvent entraîner une diminution significative de la concentration en chloramines. Il est donc important de tenir compte de ces composés dans les modèles de décomposition des chloramines, en particulier lorsqu'on effectue des expériences en milieu tamponné ou bien en présence d'ions bromure.

Les ions phosphate jouent un rôle important dans la dismutation de la monochloramine, également catalysée à pH acide (Réaction I.15). Ainsi, la constante de dismutation de la monochloramine peut s'écrire (Jafvert et Valentine, 1992) :

$$k_{I.15} = k_H [\text{H}^+] + k_{\text{H}_2\text{PO}_4} [\text{H}_2\text{PO}_4^-] + k_{\text{H}_3\text{PO}_4} [\text{H}_3\text{PO}_4]$$

$$\text{avec } k_H = 2,5 \cdot 10^7 \text{ M}^{-2} \cdot \text{h}^{-1} ; k_{\text{H}_2\text{PO}_4} = 1,3 \cdot 10^3 \text{ M}^{-2} \cdot \text{h}^{-1} ; k_{\text{H}_3\text{PO}_4} = 3,2 \cdot 10^6 \text{ M}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$$

Cette expression peut être généralisée à d'autres espèces inorganiques capables de céder un proton et pouvant ainsi agir par catalyse acide sur la décomposition de la monochloramine. La formation de l'ion chloroammonium NH_3Cl^+ sera donc favorisée à pH acide ou bien en présence de tout composé présentant un effet donneur de proton, selon la réaction I.24. L'ion chloroammonium réagit ensuite avec la monochloramine pour former la dichloramine (Réaction I.14).



L'expression cinétique de dismutation de la monochloramine peut alors s'écrire :

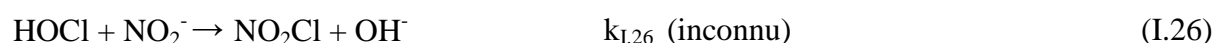
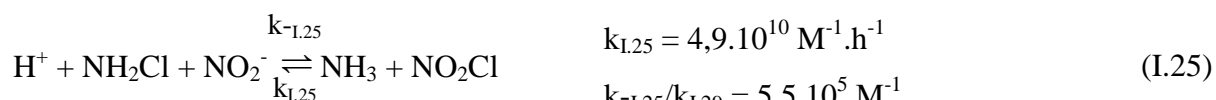
$d[\text{NH}_2\text{Cl}]/dt = -2 k_{\text{obs}} [\text{NH}_2\text{Cl}]^2$ avec $k_{\text{obs}} = \sum k_i [\text{HA}_i]$ et HA_i les composés ayant un effet donneur de proton.

Les ions carbonate, de manière similaire aux ions phosphate, peuvent ainsi participer à la dégradation de la monochloramine. La constante de dismutation de la monochloramine en présence d'ions carbonate peut alors s'écrire :

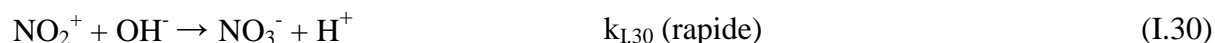
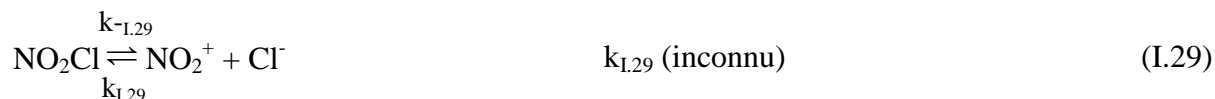
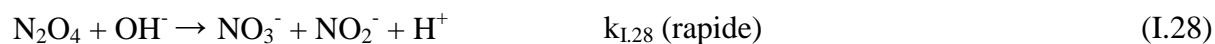
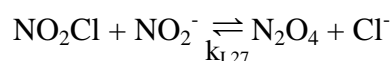
$$k_{\text{I.15}} = k_{\text{H}} [\text{H}^+] + k_{\text{H}_2\text{CO}_3} [\text{H}_2\text{CO}_3] + k_{\text{HCO}_3} [\text{HCO}_3^-]$$

avec $k_{\text{H}} = 2,5 \cdot 10^7 \text{ M}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$; $k_{\text{H}_2\text{CO}_3} = 4,0 \cdot 10^4 \text{ M}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$; $k_{\text{HCO}_3} = 800 \text{ M}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ (Vikesland *et al.*, 2001).

Au voisinage du break-point, la décomposition des chloramines peut également mener à la formation de nitrites et nitrates. Les nitrites peuvent accélérer la décomposition des chloramines. Vikesland *et al.* (2001) ont proposé un modèle cinétique décrivant cette décomposition en présence de nitrites, d'après les travaux de Margerum *et al.* (1994) (Réactions I.25 à I.30). Ce modèle implique la formation d'un intermédiaire N_2O_4 , qui revêt une importance significative dans les mécanismes de formation de NDMA par nitrosation (voir I.3.3.2).

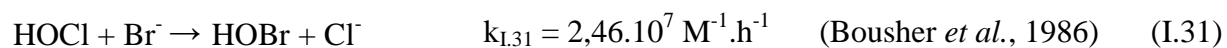


$$k_{\text{I.27}}/k_{\text{I.29}} = 217 \text{ M}^{-1} \quad (\text{I.27})$$



Outre la présence de nitrites, la présence d'ions bromure peut également avoir une influence significative sur la décomposition des chloramines. Dans la nature, les concentrations en bromures peuvent être très variables. Les principales sources d'ions bromure dans les eaux de surface sont les infiltrations d'eau de mer dans les régions côtières (la concentration en bromures dans l'océan atlantique est de 68 mg/L), la nature géologique des sols traversés ou encore les rejets industriels (Doré, 1989).

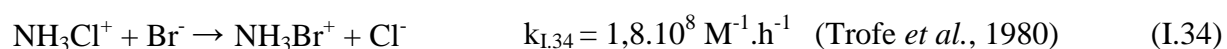
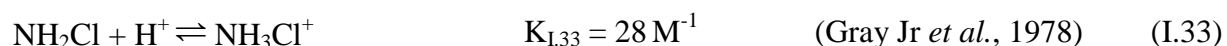
L'acide hypochloreux peut oxyder les ions bromure en acide hypobromeux (Réaction I.31).



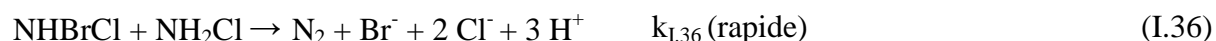
De manière similaire à la formation des chloramines, la réaction de l'acide hypobromeux avec l'ammoniaque peut entraîner la formation de bromamines (Réaction I.32).



Les bromamines se forment plus rapidement que les chloramines mais sont aussi plus instables et se décomposent donc plus vite. Trofe *et al.* (1980) ont montré que la réaction entre la monochloramine et les ions bromure mène préférentiellement à la formation de la bromochloramine (NHBrCl) plutôt que la monobromamine (NH₂Br), selon les réactions suivantes :



La formation de la NHBrCl par réaction de NH₂Cl avec Br⁻, HOBr, NH₂Br ou NHBr₂ a été confirmée par des mesure en introduction par membrane couplée à une spectrométrie de masse (MIMS)(Gazda *et al.*, 1993). La bromochloramine est plus instable que la monochloramine et se décompose rapidement. D'après les travaux de Trofe *et al.* (1980) et de Bousher *et al.* (1986), Vikesland *et al.* (2001) proposent que NHBrCl et NH₂Cl réagissent pour reformer des ions bromure, décrivant ainsi le rôle catalytique des bromures dans la décomposition de la monochloramine (Réaction I.36).



La littérature n'indique pas les constantes de vitesse de formation et de décomposition de la bromochloramine, ce qui implique que la détermination de la concentration en NHBrCl à l'aide de ce modèle cinétique est impossible.

L'influence des ions bromure sur la décomposition de la monochloramine revêt une importance particulière dans les traitements de dessalement de l'eau de mer et de réutilisation des eaux usées. La monochloramine peut en effet être utilisée dans ces procédés de traitement afin de limiter le colmatage biologique (ou *biofouling*) des membranes d'osmose inverse. La présence d'ions bromure à des concentrations élevées dans l'eau de mer peut alors mener à une dégradation très rapide de la monochloramine, limitant ainsi l'efficacité de la désinfection.

1.1.3.3. Formation d'espèces intermédiaires et d'un composé inconnu

Malgré les nombreuses études effectuées pour décrire les réactions de décomposition des chloramines, beaucoup d'espèces intermédiaires impliquées dans ces réactions restent encore à identifier (Jafvert et Valentine, 1987; Leung et Valentine, 1994a). Les réactions menant à la formation de certains produits ont été relativement ignorées dans les modèles cinétiques proposés (Jafvert et Valentine, 1992). Parmi ces produits, on peut noter en particulier la formation d'hydrazine (N_2H_4) à partir de la monochloramine et de l'ammoniaque (Réactions I.37 et I.38) ; la formation d'hydroxylamine (NH_2OH) par hydrolyse de NH_2Cl en milieu basique (Réaction I.39) ; la formation d'ions peroxyxynitrite (ONO_2^-) à partir de NH_2OH en présence d'oxygène dissous, avec formation d'un intermédiaire NO^- (Réactions I.40 et I.41).



Un sous-produit de dégradation des chloramines a en particulier suscité un certain intérêt depuis plusieurs années (Valentine *et al.*, 1986; Jafvert et Valentine, 1987; Valentine et

Wilber, 1990; Leung et Valentine, 1994b). Bien qu'un certain nombre de caractéristiques chimiques ou physico-chimiques de ce composé soient connues, sa structure n'a pas encore été identifiée.

Lors de l'étude de la décomposition de solutions de monochloramine à pH basique, un écart important apparaît entre les valeurs de chlore total mesurées par spectrophotométrie et celles déterminées par titrage iodométrique. Cet écart est lié à la formation d'un composé absorbant fortement aux mêmes longueurs d'onde que la monochloramine mais n'oxydant pas les ions I⁻. Le spectre de ce composé est similaire à celui de la monochloramine, avec un maximum d'absorbance à 245 nm environ dans les deux cas (Figure I.4).

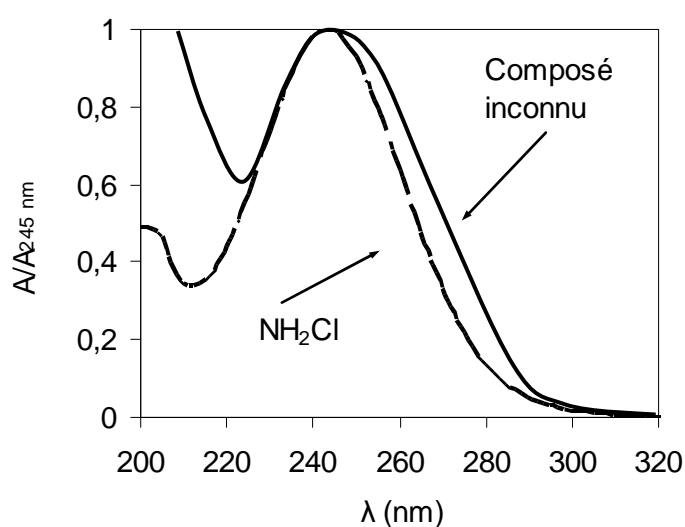


Figure I.4. Spectres UV normalisés de la monochloramine et du composé inconnu.
(D'après Cimetière, 2009)

L'interférence due à ce composé augmente avec le temps, ce qui indique qu'il s'accumule au fur et à mesure de la décomposition des chloramines. La formation de ce produit est favorisée par la décomposition de solutions de dichloramine à pH basique (Jafvert et Valentine, 1987). On peut accélérer la formation de ce produit et la décomposition des chloramines en faisant varier successivement le pH d'une solution de monochloramine entre 3 et 10. Ainsi, la valeur du chlore total diminue rapidement jusqu'à une valeur proche de 0 par les réactions de dismutation et de réaction entre espèces (Réactions I.15 à I.23), mais l'absorbance à 245 nm atteint une valeur limite indiquant que le composé inconnu est entièrement formé. L'accumulation de ce produit indique qu'il est relativement inerte vis-à-vis des autres espèces présentes dans le milieu.

Ce composé est probablement ionisé ou très polaire car il n'est pas possible de l'extraire à l'aide de différents solvants organiques (Valentine et Wilber, 1990). L'ajout d'ions nitrite favorise la formation de ce composé, et sa formation est proportionnelle à celle des ions nitrate (Leung et Valentine, 1994b). La décomposition du composé inconnu par photolyse mène à la formation de nitrates et d'ions chlorure. L'ajout de sulfite dégrade également le composé. Ce composé ne semble pas être l'hydrazine (N_2H_4) ou l'hydroxylamine (NH_2OH) (Leung et Valentine, 1994b).

I.2. Réactivité avec les composés organiques – Formation de sous-produits de désinfection

La monochloramine et l'acide hypochloreux sont caractérisés par une polarisation des liaisons Cl-N ($\delta^+Cl-NH_2\delta^-$) et Cl-O ($\delta^+Cl-OH\delta^-$). Cependant, la polarisation de la liaison Cl-O du chlore est plus forte que celle de la liaison Cl-N de la monochloramine, ce qui explique la plus forte réactivité du chlore vis-à-vis des composés organiques. Trois principaux modes d'actions de ces oxydants sur les composés organiques sont envisageables (Doré, 1989) :

- les réactions d'oxydation sur les fonctions réductrices ;
- les réactions d'addition sur les liaisons insaturées ;
- les réactions de substitution électrophile sur les sites nucléophiles.

Ainsi, la monochloramine et le chlore auront une certaine réactivité avec les composés comportant des liaisons insaturées comme les alcènes, les cétones ou encore les composés aromatiques. La réactivité du chlore sur les composés organiques a fait l'objet de nombreuses études. Cependant, les travaux consacrés à la réactivité des chloramines avec des composés organiques modèles sont beaucoup moins nombreux. Les mécanismes de chloration peuvent toutefois présenter certaines similarités avec les réactions de chloramination. Cette partie présente donc les mécanismes décrivant l'action du chlore ou de la monochloramine vis-à-vis de quelques grandes classes de composés organiques.

I.2.1. Composés organiques aliphatiques

I.2.1.1. Addition sur les alcènes

En général, les réactions entre le chlore et les alcènes sont trop lentes pour être significatives dans les conditions rencontrées en traitement des eaux. Cependant, l'attaque du chlore sera

facilité si la double liaison est activée par un groupement électro-donneur (Morris, 1978). La Figure I.5 montre le mécanisme de l'addition électrophile du chlore sur la double liaison insaturée des alcènes. Ce mécanisme repose sur l'attaque de la double liaison par Cl^+ pour former un intermédiaire chloronium, suivie de l'addition de OH^- .

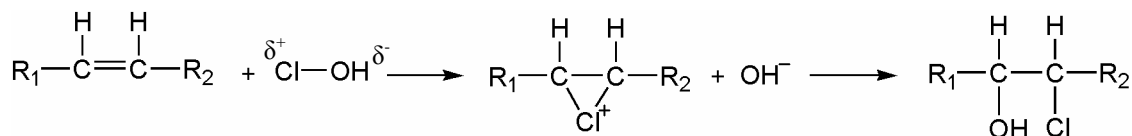


Figure I.5. Mécanisme de chloration des alcènes

(avec R_2 ayant un effet électro-donneur supérieur à R_1) (Morris, 1978)

1.2.1.2. Réaction haloforme avec les aldéhydes et cétones

La réaction haloforme est la réaction menant à la formation des trihalométhanes (CHCl_3 dans le cas du chlore) par halogénéation en milieu basique d'un aldéhyde ou d'une cétone méthyliée. Le mécanisme de la réaction haloforme est représenté sur la Figure I.6. La réaction repose sur le remplacement successif des atomes d'hydrogène situés sur le carbone en α du groupement carbonyle par des atomes de chlore. L'étape finale consiste en une hydrolyse conduisant à la formation de chloroforme (CHCl_3) et d'acétate (Morris, 1978). L'étape cinétiquement limitante est la déprotonation du carbone en α afin de former un carbanion en équilibre avec la forme énolate avant l'attaque du chlore.

L'acétone et les méthylcétones peuvent donc être considérées comme des précurseurs de THMs lors de la chloration des eaux, cependant leur réactivité est généralement faible à des pH proches de la neutralité (Doré, 1989).

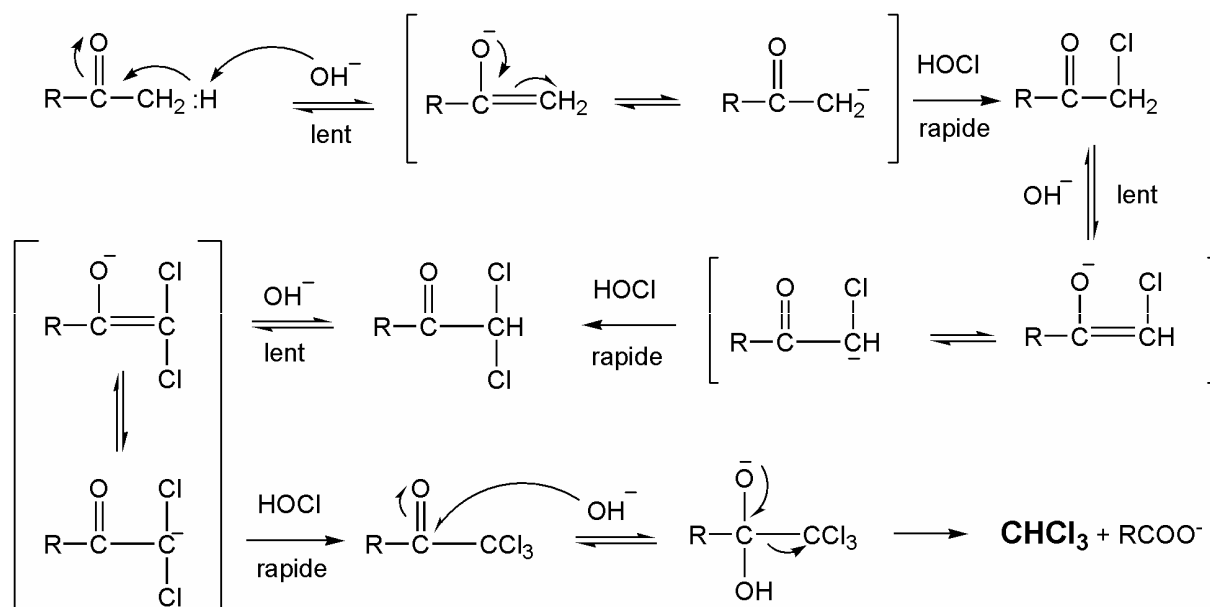


Figure I.6. Mécanisme de la réaction haloforme en milieu basique.

D'après Morris (1978) et Doré (1989)

Les β -dicétones possèdent un groupement méthylène entre deux groupes carbonyles. Ainsi, les hydrogènes portés sur ce groupement ont un caractère très acide et mobile, entraînant lors de la chloration la formation instantanée de trichloroacétone puis de chloroforme. L'étape limitante de cette réaction est la décomposition de la trichloroacétone, favorisée par les ions OH^- (Figure I.7). Les β -dicétones ont des rendements de formation de chloroforme beaucoup plus élevés (40-100 %) que les α et γ -dicétones (~0,1 %) (Montiel, 1980).

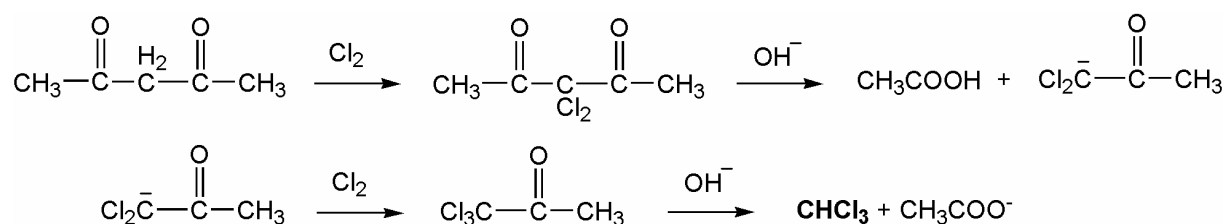


Figure I.7. Mécanisme de chloration de l'acétylacétone. D'après Doré (1989)

Les aldéhydes peuvent également réagir avec les chloramines pour former le nitrile correspondant (Alouini et Seux, 1987). En particulier, la réaction entre la monochloramine et le formaldéhyde mène rapidement à la formation du N-chloroaminométhanol puis de la N-chlorodiméthanolamine (Pedersen *et al.*, 1999). Ces composés peuvent ensuite conduire à la formation de chlorure de cyanogène (CNCl) (Figure I.8).

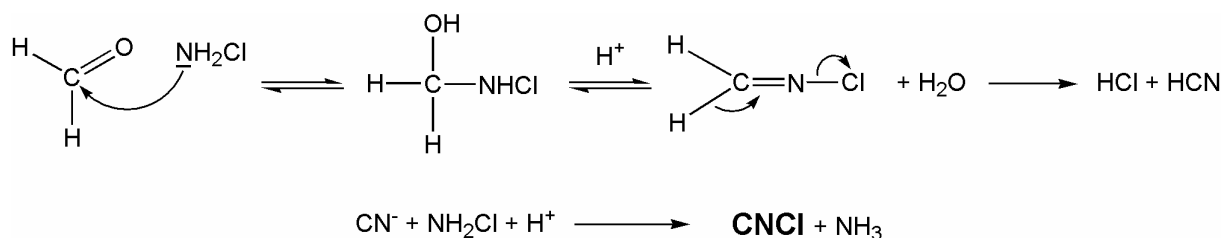


Figure I.8. Mécanisme de chloramination du formaldéhyde.

D'après Alouini et Seux (1987) et Pedersen *et al.* (1999)

I.2.2. Composés organiques azotés

L'azote organique, bien que ne constituant qu'une faible fraction des matières organiques, présente une réactivité très élevée vis-à-vis du chlore. Les amines, les acides aminés, l'urée, la créatinine, l'acide urique, les protéines, les constituants des acides nucléiques (bases puriques et pyrimidiques) et les composés nitrés sont les composés organiques azotés les plus fréquemment rencontrés dans les eaux naturelles et résiduaires. Les amines peuvent réagir avec le chlore pour former des chloramines organiques de manière similaire à la formation des chloramines minérales (NH_2Cl et NHCl_2) à partir de l'azote ammoniacal. La cinétique de chloration d'amines a fait l'objet de nombreuses études. Comme dans le cas de la formation des chloramines minérales, les chloramines organiques sont formées par réaction entre HOCl et la forme neutre des amines (Réaction I.42). Les mécanismes de chloramination des amines sont au contraire peu connus. L'espèce réactive NH_3Cl^+ pourrait être la forme impliquée dans la réaction avec la forme neutre des amines (Réaction I.43) (Snyder et Margerum, 1982; Isaac et Morris, 1985).



Les constantes cinétiques de réaction entre les amines simples (monométhylamine ou diméthylamine) et le chlore ou la monochloramine sont regroupées dans le Tableau I.3.

Tableau I.3. Constantes cinétiques de chloration et chloramination d'amines

Composé	$V = k [\text{HOCl}] [\text{amine}]$		$V = k [\text{NH}_3\text{Cl}^+] [\text{amine}]$	
	$k (\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1})$	Réf.	$k (\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1})$	Réf.
$(\text{CH}_3)\text{NH}_2$	$1,9 \cdot 10^8$	(Abia <i>et al.</i> , 1998)	$2,4 \cdot 10^8$	(Snyder et Margerum, 1982)
			$7,62 \cdot 10^8$	(Isaac et Morris, 1985)
$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	$6,05 \cdot 10^7$	(Abia <i>et al.</i> , 1998)	$7,98 \cdot 10^8$	(Isaac et Morris, 1985)

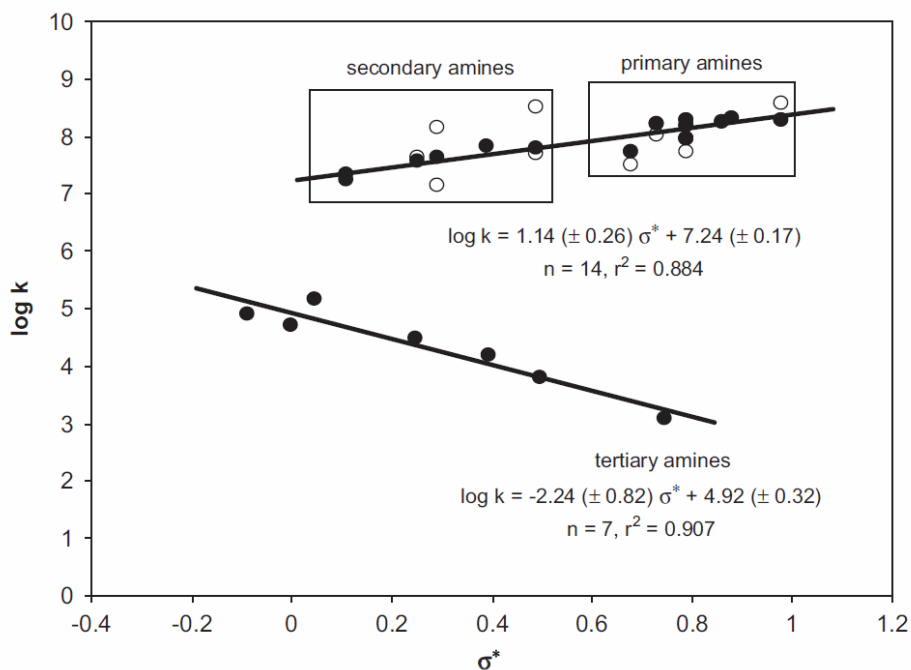


Figure I.9. Corrélation de Taft pour la chloration des amines aliphatiques à 25 °C
(Deborde et von Gunten, 2008)

En général, la réactivité des amines décroît avec le degré de substitution des amines (amines primaires > amines secondaires >> amines tertiaires), et les amines tertiaires présentent une réactivité environ 100 fois plus faible que les amines primaires et secondaires (Deborde et von Gunten, 2008). La Figure I.9 montre que les constantes de Taft (σ^*) et les constantes de vitesse des réactions entre le chlore et les amines primaires et secondaires sont corrélées, ce qui indique une certaine similarité dans les mécanismes de chloration de ces composés. La pente faiblement positive observée pour les amines primaires et secondaires indique que les réactions de chloration sont peu sensibles à la nature des substituants. La pente négative observée avec les amines tertiaires ainsi que leur plus faible réactivité traduit une différence dans les mécanismes de chloration. Ainsi, la chloration des amines primaires et secondaires impliquerait la formation d'un complexe mettant en jeu plusieurs molécules d'eau et favorisant l'attaque par HOCl (Figure I.10a) alors que la chloration des amines tertiaires passerait par la formation d'un intermédiaire chloroammonium (Figure I.10b) (Abia *et al.*, 1998). D'après les travaux de Ellis et Soper (1954), Mitch et Schreiber (2008) montrent que la chloration de la triméthylamine mène également à la formation de l'intermédiaire chloroammonium, formant ensuite un ion iminium s'hydrolysant pour former de la diméthylamine et du formaldéhyde (Figure I.11).

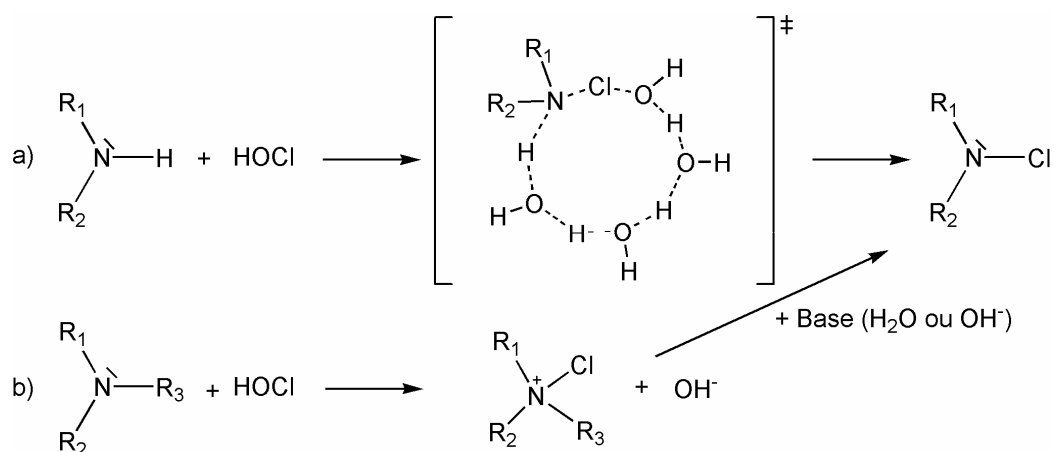


Figure I.10. Mécanismes de réaction proposés pour la chloration des amines :
a) primaires et secondaires ; b) tertiaires (Abia *et al.*, 1998)

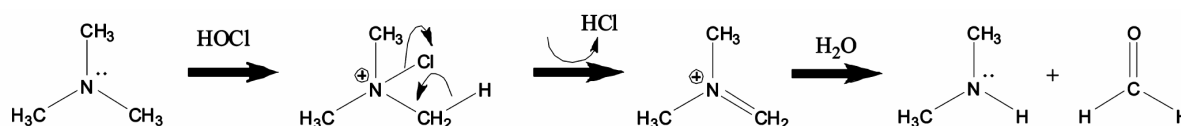
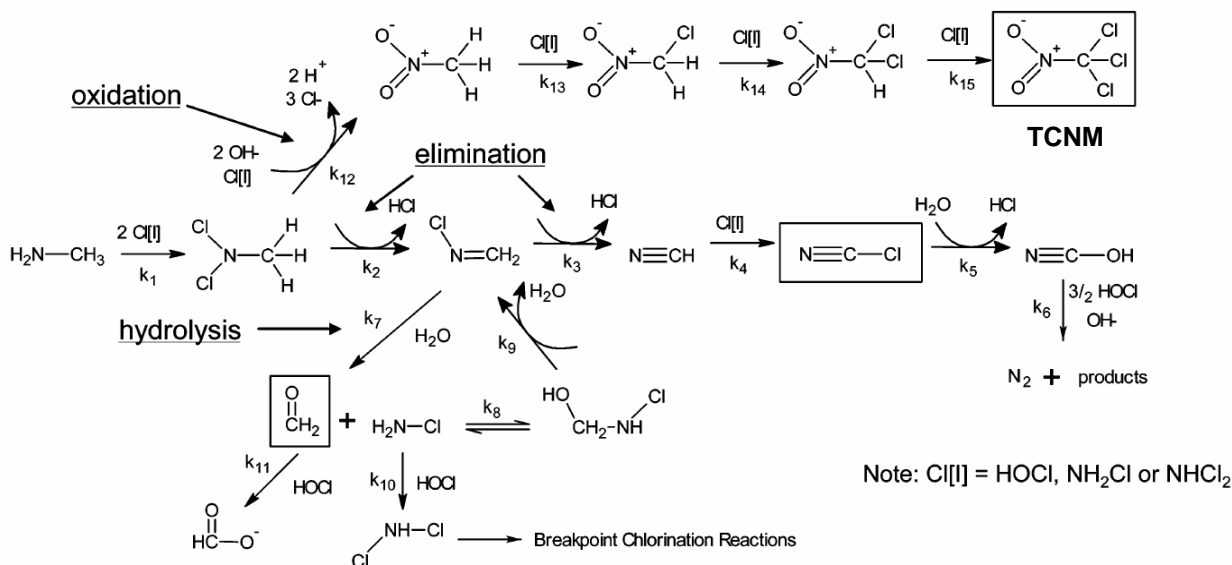


Figure I.11. Mécanisme de chloration de la triméthylamine (Mitch et Schreiber, 2008)

Le chlore et la monochloramine réagissent avec les amines primaires pour former des nitriles, des aldéhydes et des halonitrométhanés (HNMs) (Joo et Mitch, 2007). Les quantités formées d'HNMs sont plus faibles que celles des nitriles ou des aldéhydes, mais les HNMs présentent une plus forte toxicité. L'utilisation de la chloramination permet de réduire les quantités de nitriles formés mais semble augmenter la formation des aldéhydes et des HNMs. La Figure **I.12** présente les mécanismes de chloration ou chloramination de la monométhylamine (MMA) et de la n-propylamine (PA). La formation de chlorure de cyanogène (CNCl) et de trichloronitrométhane (TCNM, ou chloropicrine) est favorisée pour des rapports N/Cl faibles tandis qu'elle devient négligeable pour des rapport N/Cl > 1.

(A) MMA



(B) PA

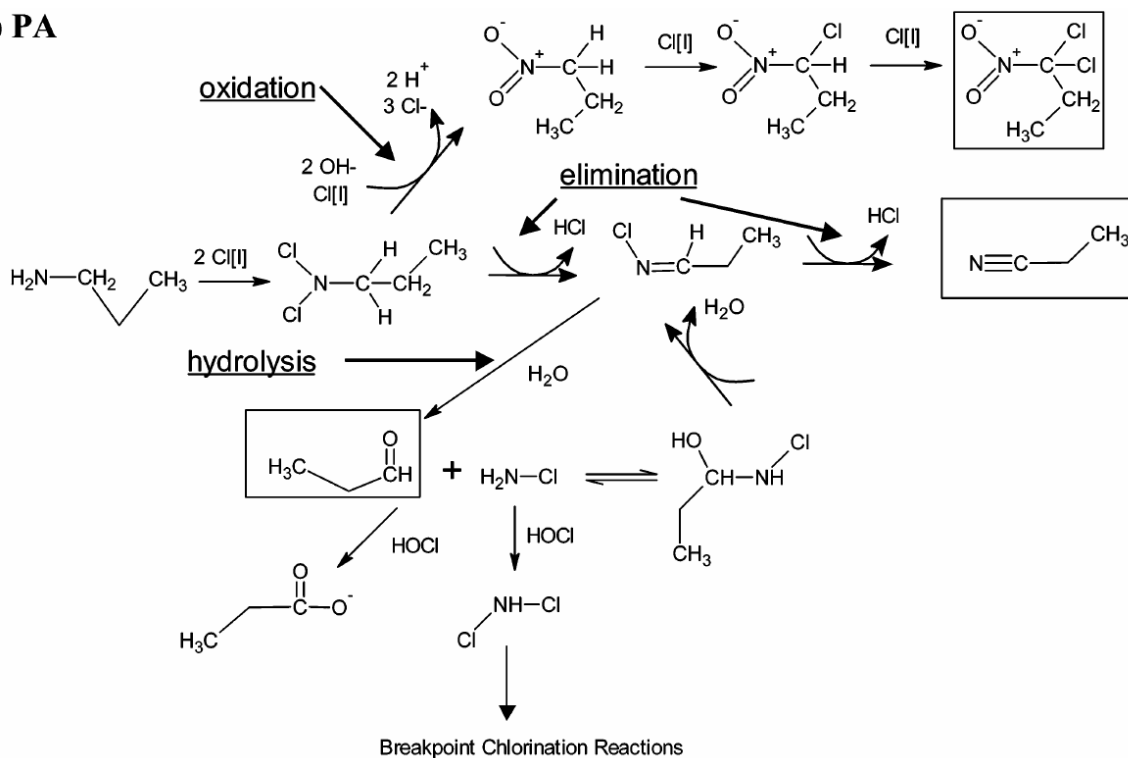


Figure I.12. Mécanismes de chloration/chloramination de A) la monométhylamine (MMA) et B) la n-propylamine (PA)

En plus des réactions de transfert de chlore menant à la formation de chloramines organiques, certaines molécules azotées (dont les amines secondaires et tertiaires) peuvent également être précurseurs de la N-nitrosodiméthylamine (NDMA), en particulier lors des traitements de désinfection utilisant la monochloramine (voir I.3).

I.2.3. Composés aromatiques et hétérocycles

I.2.3.1. Hydrocarbures aromatiques

Les réactions caractéristiques de la chloration des composés aromatiques sont les réactions de substitution électrophile. Ainsi, l'halogénéation des phénols procède par attaque électrophile de l'ion phénate conduisant à la formation du dérivé monohalogéné puis de polychlorophénols et de produits d'oxydation (p. ex. des benzoquinones chlorées).

La nature des substituants du noyau aromatique a une influence sur l'orientation de la substitution et donc sur les produits de réaction (Doré, 1989). Ainsi, la présence de substituants donneurs d'électrons favorisera les attaques en ortho et para par augmentation de la densité électronique sur ces positions (effet inducteur). Au contraire, les substituants attracteurs d'électrons favorisent l'attaque électrophile en position méta (diminution de la densité électronique en position ortho et para). La réactivité vis-à-vis du chlore dépendra également de la nature des substituants : les groupements attracteurs d'électrons sont désactivants et entraînent une moindre consommation de chlore par la molécule (p. ex. le nitrobenzène ou l'acide benzoïque auront une plus faible réactivité que le phénol ou l'aniline). Le m-crésol est encore plus réactif que le phénol avec les chloramines. En large excès de phénol ou de crésol, la substitution en ortho du groupement hydroxyle est majoritaire (75 %) par rapport à la substitution en para (25 %). Lorsque la monochloramine et le phénol sont introduits en quantités équimolaires, les substitutions en ortho et para conduisent à la formation de mono, di et trichlorophénol. En présence d'un excès de chloramines, les intermédiaires sont totalement transformés en trichlorophénol. La cinétique de chloration des phénols est une cinétique apparente d'ordre 2 (d'ordre 1 par rapport à chacun des réactifs – chlore et composé phénolique) (Gallard et von Gunten, 2002).

De manière similaire, la réaction entre le résorcinol et la monochloramine conduit à la formation successive des dérivés mono, di puis trichloré. L'attaque électrophile d'atomes de chlore supplémentaires entraînerait la formation d'un dérivé pentachloré menant à l'ouverture du cycle puis à la formation de chloroforme (Figure I.13).

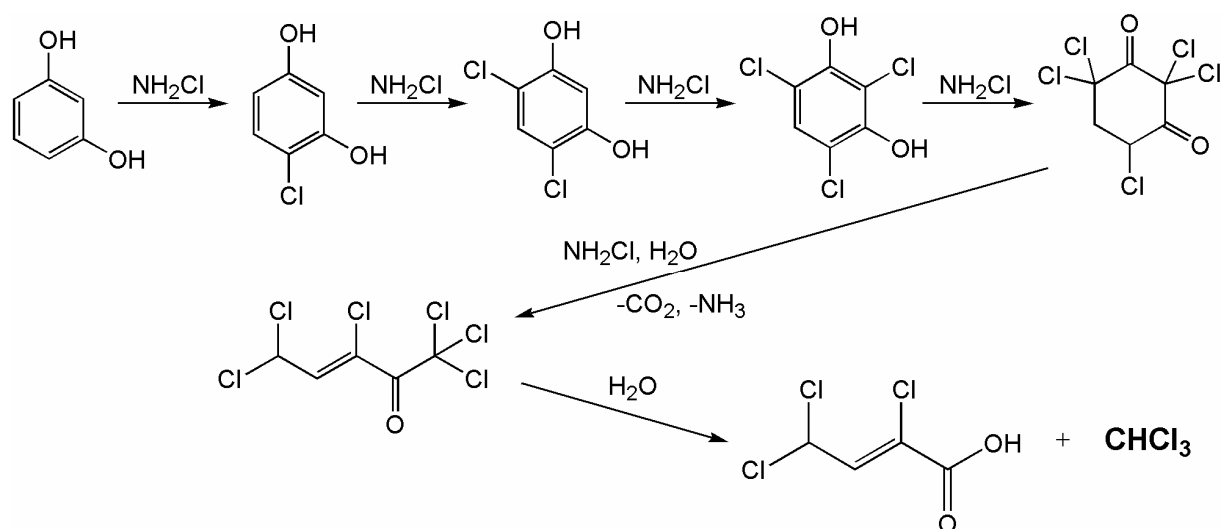


Figure I.13. Mécanisme de chloration/chloramination du résorcinol et formation de chloroforme. D'après Heasley *et al.* (1999)

Les rendements molaires de formation de chloroforme par chloramination du résorcinol (< 8 % pour un rapport NH_2Cl : Résorcinol de 7 mol : 1 mol) sont beaucoup plus faibles que lors de la chloration (~90-95 %) (Boyce et Hornig, 1983; Cimetiere *et al.*, 2010). La formation de chloroforme par chloramination du résorcinol est particulièrement faible pour des rapports N/Cl importants ($\text{N/Cl} \gg 10$), et devient beaucoup plus importante pour $\text{N/Cl} \approx 1$ (Figure I.14). Ainsi, la majorité des THMs formés lors de la chloramination pourrait provenir de la réaction avec la faible quantité de chlore libre présente pour des valeurs de N/Cl proches de 1, et non pas de la monochloramine elle-même.

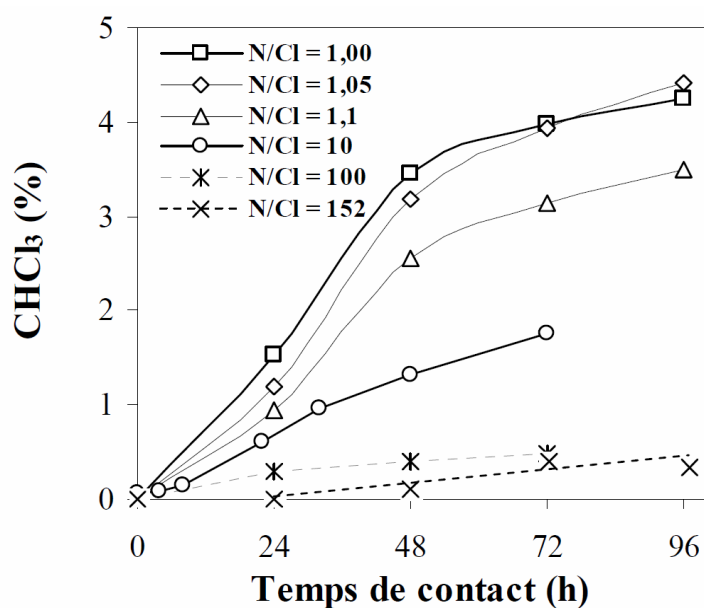


Figure I.14. Influence du rapport N/Cl sur la formation de chloroforme par chloramination du résorcinol (Cimetiere *et al.*, 2010).

Les composés aromatiques polycycliques présentent une réactivité plus importante que les composés monocycliques du fait de différences entre les densités électroniques des atomes de carbone (contrairement au benzène), favorisant ainsi les réactions d'addition ou de substitution (Doré, 1989; Deborde et von Gunten, 2008).

I.2.3.2. Composés hétérocycliques

La réactivité des composés hétérocycliques (p. ex. furane, pyrrole, thiophène) vis-à-vis du chlore et des chloramines est très peu connue. Les structures hétérocycliques présentant des phénomènes de résonance et des structures électroniques plus complexes que les dérivés benzéniques, leur réactivité vis-à-vis du chlore ainsi que les sites d'attaque privilégiés sont plus difficiles à estimer. L'action du chlore sur les hétérocycles peut se manifester par des réactions de substitution, d'addition ou d'oxydation (p. ex. : chloration de l'indole, Figure I.15) ; Les réactions d'oxydation peuvent conduire jusqu'à l'ouverture des cycles (p. ex. le méthylindole, Figure I.16), cependant peu de produits d'ouvertures ont été identifiés.

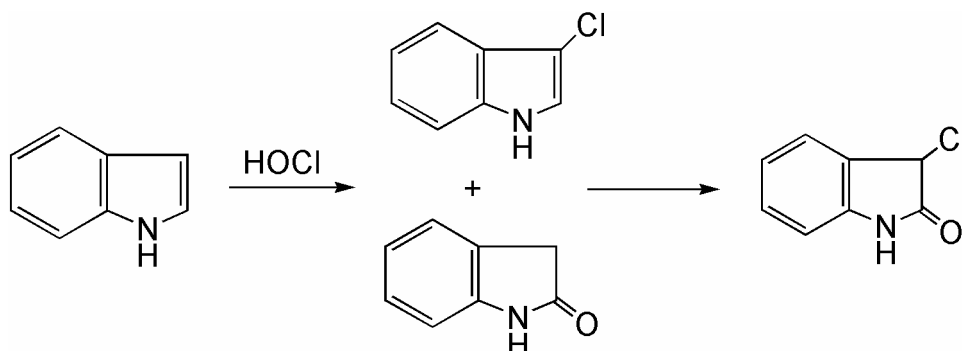


Figure I.15. Oxydation de l'indole par le chlore. D'après Lin et Carlson (1984)

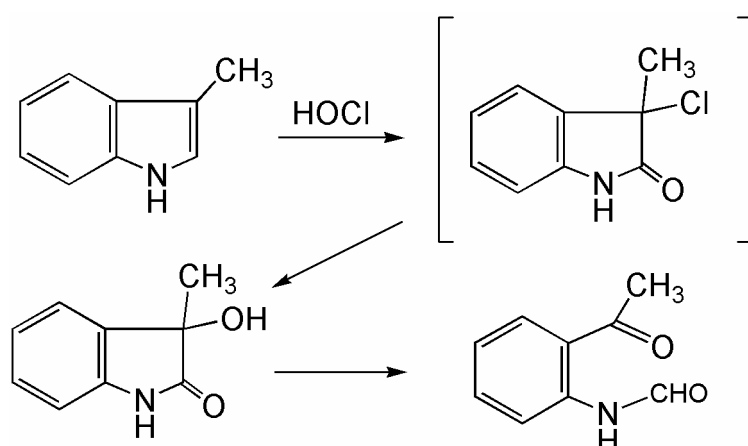


Figure I.16. Oxydation du méthylindole par le chlore. D'après Lin et Carlson (1984)

Les hétérocycles à 6 centres (p. ex. la pyridine) ont une réactivité très différente des hétérocycles à 5 centres (p. ex. le pyrrole). En effet, la pyridine est peu réactive vis-à-vis des agents électrophiles, tandis que le pyrrole sera très réactif, au même titre que les amines aromatiques ou les phénols. La réactivité du pyrrole étant très forte, l'halogénéation de cet hétérocycle mènera directement au dérivé tétra-substitué voire à la dégradation du cycle, sans possibilité d'isoler les dérivés intermédiaires. La présence de substituants donneurs d'électrons (-OH, -OR, -NH₂...) sur les hétérocycles à 5 centres entraînera une réactivité encore plus grande, si bien que de tels composés sont instables et peu connus (Doré, 1989).

Lors de la chloration, le pyrrole peut former un carbanion, activant ainsi l'hydrogène situé en α de l'atome d'azote (comme dans le cas du phénol) et favorisant la formation de chloroforme par la réaction haloforme. Les rendements en chloroforme sont faibles à pH < 7.5 (< 0,5 % formés en 24 h) mais augmentent de 7,6 % à 30 % entre pH 9 et pH 10 (Morris et Baum, 1978).

I.2.4. Sous-produits de chloration et de chloramination

Le chlore est un désinfectant très utilisé dans les usines de production d'eau potable, dans les réseaux de distribution et en sortie de station d'épuration. La chloration forme cependant des sous-produits de désinfection (SPDs) halogénés et non-halogénés pouvant avoir un impact sur la santé humaine. Les chloramines sont très utilisées comme désinfectant dans les pays anglo-saxons car elles forment des quantités plus faibles de SPDs réglementés (trihalométhanes – THMs – et acides haloacétiques – HAAs) par rapport à la chloration. De plus, les chloramines sont plus rémanentes que le chlore libre dans les réseaux de distribution d'eau potable, ce qui permet de mieux contrôler les résiduels de désinfectant et d'éviter les problèmes de reviviscence bactérienne. Cependant, la chloramination forme des quantités plus importantes de composés halogénés totaux (TOX, Total Organic Halides) non-identifiés. En plus des SPDs réglementés, la présence de SPDs azotés (N-SPDs) tels que les haloacétonitriles (HANs) ou les halonitrométhanés (HNMs) a été relevée dans des eaux désinfectées. La dégradation des amines peut former des N-SPDs comportant des groupements nitroso (-NO ; p. ex. les nitrosamines), nitro (-NO₂ ; p. ex. les halonitrométhanés) et nitriles (-CN ; p. ex. le chlorure de cyanogène et les haloacétonitriles). L'utilisation de la monochloramine à la place du chlore pour réduire la formation de SPDs réglementés (THMs, HAAs) peut également augmenter la quantité de N-SPDs formés. Bien que les N-SPDs soient formés à des concentrations généralement inférieures à celles des THMs ou des HAAs, les N-SPDs sont

généralement plus cancérigènes et mutagènes que les SPDs réglementés, et font partie depuis quelques années des priorités de recherche dans le domaine de la désinfection (Moudgal *et al.*, 2000; Plewa *et al.*, 2004; Krasner *et al.*, 2006; Richardson *et al.*, 2007). Pour comparaison, les HANs sont plus toxiques que les HAAs (Muellner *et al.*, 2007).

Outre les THMs, les hydroxybenzènes ou les β -dicétones sont d'importants précurseurs d'acides haloacétiques (HAAs) (Reckhow et Singer, 1985). Le phénol est un des principaux précurseurs de HAAs. La majorité des HAAs formés par chloration des dérivés benzéniques est sous forme d'acide trichloroacétique (TCAA). La fraction hydrophobe des matières organiques naturelles (MON) est également très réactive vis-à-vis du chlore et forme des quantités importantes de THMs et HAAs. Ainsi, les acides humiques, plus aromatiques, consomment plus de chlore et forment plus de chloroforme, de HAAs, et de dichloroacétonitrile (DCAN) que les acides fulviques (Reckhow *et al.*, 1990). Gallard et von Gunten (2002) associent la fraction très réactive des MONs, responsable de la formation rapide de chloroforme dans les premières heures suivant la chloration, à des structures de type résorcinol. Dans un deuxième temps, la formation plus lente de chloroforme serait liée à des structures moins réactives comme le phénol.

Krasner *et al.* (2006) ont recensé la présence de plus de 50 SPDs non réglementés en sortie de plusieurs usines de traitement des eaux potables aux Etats-Unis. Parmi ces composés, on retrouve des halométhanes, des haloacétonitriles (HANs), des halocétones (HKs), des halonitrométhanes (HNMs), des haloaldéhydes, des furanones halogénées, des haloamides (HAMs) et des carbonyles.

La chloration ou la chloramination entraînent la formation de composés halogénés responsables de la mutagénicité observée dans les eaux désinfectées. Parmi ces composés, la 3-chloro-4-(dichlorométhyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX) contribue à hauteur de 20 à 50 % à la mutagénicité des eaux chlorées. D'autres composés mutagènes analogues au MX ont été identifiés dans des eaux chlorées ou chloraminées, comme l'acide (E)-2-chloro-3-(dichlorométhyl)-4-oxobutenoïque (EMX). La chloramination permet toutefois de réduire la formation de ces composés. Les aldéhydes aromatiques (benzaldéhydes) et certains acides aminés (tryptophane) seraient d'importants précurseurs de MX (Huixian *et al.*, 2000).

Les halocétones (HKs) majoritairement identifiées comme sous-produits de chloration ou chloramination sont la 1,1-dichloro-2-propanone (1,1-DCP) et la 1,1,1-trichloro-2-propanone (1,1,1-TCP). La chloration d'acides fulviques présents dans la MON produit plus de 1,1,1-TCP que la chloration d'acides humiques, ce qui serait dû à la présence plus importante de structures de type méthylcétones dans les acides fulviques (Reckhow *et al.*, 1990).

Beaucoup d'études portent sur les conditions de formation des N-SPDs tels que les haloacétonitriles (HANs) ou les halonitrométhanés (HNMs) mais peu de mécanismes de formation ont été proposés. La formation de dichloroacétonitrile (DCAN) peut avoir lieu par chloration d'acides aminés présents dans les eaux naturelles. Trehy *et al.* (1986) ont proposé un mécanisme de formation du DCAN par chloration de l'acide aspartique (Figure I.17). Cette formation de DCAN s'accompagne également de la formation de chloral. Cependant, les concentrations en acides aminés libres dans les eaux naturelles sont trop faibles pour expliquer les quantités de HANs formés par chloration.

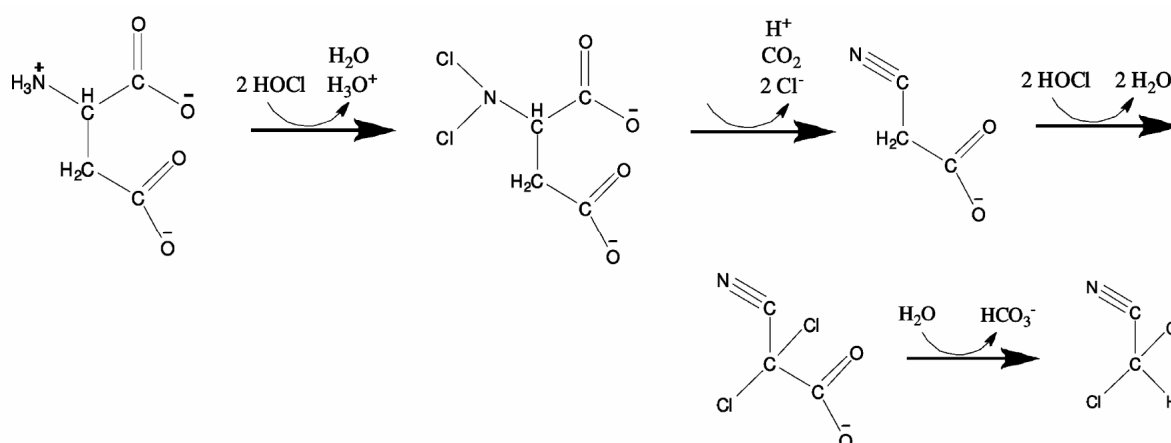


Figure I.17. Mécanisme de formation du DCAN à partir de l'acide aspartique (Hayes-Larson et Mitch, 2009, d'après Trehy *et al.*, 1986)

La formation de DCAN est fortement corrélée avec la quantité d'azote contenue dans les substances humiques des eaux naturelles (Reckhow *et al.*, 1990). Ainsi, les principaux précurseurs de DCAN seraient plutôt les structures aminées présentes dans les protéines ou liées aux substances humiques (Reckhow, 2001). La chloration de protéines s'effectue en deux étapes. Dans un premier temps, les sites les plus réactifs forment rapidement des THMs et des composés organohalogénés (TOX) (Hureiki *et al.*, 1994). Ensuite, une plus lente dégradation des protéines conduit à la formation de DCAN (Reckhow, 2001). La chloramination permet de réduire les quantités de DCAN formées par rapport à la chloration.

La formation de HANs par chloramination est toutefois influencée par la méthode d'ajout des réactifs (chloramines préformées ou formées in situ) (Hayes-Larson et Mitch, 2009). Ainsi, l'emploi de monochloramine préformée permet de limiter la formation de DCAN en réduisant la quantité de chlore libre pouvant réagir avec les précurseurs de DCAN.

Le DCAN subit une dégradation à pH neutre et catalysée à pH basique. En présence de chlore libre, cette dégradation est encore plus rapide. L'hydrolyse des haloacétonitriles à pH alcalin conduit à la formation des haloacétamides puis des HAAs comme sous-produits ultimes (Krasner *et al.*, 2006). Par exemple, le DCAN peut s'hydrolyser en dichloroacétamide (DCAM) qui peut ensuite s'hydrolyser en acide dichloroacétique (DCAA).

Le trichloronitrométhane (TCNM), connu également sous le nom de chloropicrine, a été le premier composé de la famille des halonitrométhanes (HNM) à être identifié comme sous-produit de désinfection dans les eaux potables (Thibaud *et al.*, 1987; Hoigne et Bader, 1988). Des mécanismes de formation de TCNM par chloration et chloramination de la monométhylamine (MMA) et de la n-propylamine ont été proposés (Joo et Mitch, 2007)(Figure I.12). La formation de TCNM par chloration est favorisée à pH basique. La chloramination permet de minimiser la formation de TCNM par rapport à la chloration (Hu *et al.*, 2010). Des expériences de chloration d'eaux de lac ont entraîné la formation de TCNM jusqu'à 2 µg/L, soit une concentration 40 fois plus faible que le chloroforme formé dans les mêmes conditions (Hoigne et Bader, 1988). La formation moindre de TCNM par rapport au TCM est toutefois à mettre en perspective avec sa plus forte toxicité. En effet, les HNMs sont connus pour être plus mutagènes que les halométhanes correspondants (National Cancer Institute, 1978; Schneider *et al.*, 1999), et le TCNM est particulièrement génotoxique (Plewa *et al.*, 2004). On peut tout de même relativiser la génotoxicité des HNMs car une certaine réversibilité des dommages causés à l'ADN a été observée lors d'une récente étude (Liviak *et al.*, 2009).

La formation de DCAN, de 1,1-DCP et de chlorure de cyanogène (CNCl) diminue avec une augmentation du pH, et atteint des rendements maximums autour de pH 5-6 (Yang *et al.*, 2007). La formation de DCAN par chloramination est beaucoup plus faible que par chloration, alors que les rendements de chlorure de cyanogène et de 1,1-DCP formés sont plus élevés par chloramination (Yang *et al.*, 2007).

La présence d'ions bromure favorise la formation d'espèces bromées de N-SPDs, en général plus toxiques que leurs homologues chlorés. La mutagénicité et la cancérogénicité des sous-produits augmente avec le nombre d'atomes de brome présent dans la molécule (en particulier pour les THMs) (World Health Organization, 2000). Il a été montré que la présence d'ions bromure pendant la chloration ou la chloramination d'eaux souterraines augmente la mutagénicité des eaux traitées, ce qui pourrait être lié à la formation de THMs bromés et d'analogues bromés de la MX, qui est le composé majoritairement responsable de la mutagénicité des eaux chlorées (Mylykangas *et al.*, 2003). Les HNMs sont particulièrement cytotoxiques et génotoxiques, et les espèces bromées sont encore plus toxiques que les espèces chlorées (Plewa *et al.*, 2004).

Les nitrosamines sont une classe de composés azotés non halogénés pouvant être formés lors de la désinfection des eaux, en particulier en utilisant la monochloramine. La N-nitrosodiméthylamine (NDMA), la plus simple des nitrosamines mais également une des plus cancérogènes, est particulièrement étudiée. La formation de NDMA est abordée en détails dans la partie I.3.

I.3. Propriétés et mécanismes de formation de NDMA

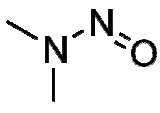
I.3.1. Propriétés physico-chimiques et occurrence dans l'environnement

La N-nitrosodiméthylamine (NDMA) appartient à la famille des nitrosamines et est classée comme probablement cancérogène pour l'homme (niveau de risque : 10^{-6} pour 0,7 ng/L) (U.S. Environmental Protection Agency, 1987). Des essais *in vivo* (sur des souris) ont montré que la NDMA provoque des cancers du foie et l'apparition de tumeurs dans les reins et les poumons lorsqu'elle est ingérée ou inhalée. Aucune étude épidémiologique sur l'homme n'a permis d'établir un lien direct entre l'exposition à la NDMA et la formation de cancers (IARC, 1978). La NDMA est un composé organique polaire, jaune et huileux, semi-volatil, sans odeur et soluble dans l'eau (Tableau I.4).

Sa production commerciale a débuté dans les années 50 et s'est terminée en 1976. Durant cette période, elle a été utilisée en tant qu'intermédiaire dans la production de la 1,1-diméthylhydrazine (UDMH), un carburant pour fusées contenant environ 0,1 % de NDMA comme impureté. Elle a également été utilisée comme plastifiant pour caoutchouc,

antioxydant et catalyseur dans l'industrie chimique, solvant dans l'industrie du plastique ou encore comme additif de lubrifiant.

Tableau I.4. Caractéristiques physico-chimiques de la NDMA (ATSDR, 1989)

Structure moléculaire	
N° CAS	62-75-9
Masse moléculaire	74,08
Température de fusion	-50 °C
Température d'ébullition	154 °C
Odeur	Sans odeur
Solubilité	
Eau	Miscible (25 °C)
Solvants organiques	Soluble dans l'alcool, l'éther et autres
Log Kow	-0,57
Log Koc	1,07
Pression de vapeur saturante	2,7 mm Hg (360 Pa) (20 °C)
Constante de Henry	
à 20 °C	$2,63 \cdot 10^{-7}$ atm.m ³ /mol
à 37 °C	$1,99 \cdot 10^{-6}$ atm.m ³ /mol

La NDMA est également un sous-produit de transformation, préparation ou conservation de certains aliments. Les procédés de conservation des aliments tels le fumage, l'addition de nitrites ou nitrates ou encore la déshydratation peuvent entraîner la formation de NDMA. On peut donc en retrouver dans de nombreux aliments comme le fromage, l'huile de soja, les fruits en conserve, le bacon ou le jambon fumé, l'eau de vie ou la bière. De la NDMA a été détectée dans des médicaments contenant de l'aminopyrine, à des concentrations variant entre <10 et 371 µg/kg. La fumée de cigarette contient également de la NDMA, à des quantités pouvant atteindre 140 ng/cigarette (NTP, 2004).

I.3.2. Occurrence dans les eaux naturelles, les eaux potables et les eaux usées

Les risques pour la santé publique liés à la NDMA sont un problème depuis plus de 30 ans. Cependant, l'intérêt pour la NDMA dans le milieu du traitement des eaux est relativement récent. L'observation de NDMA dans les eaux est due aux avancées des techniques analytiques qui ont permis sa détection à des concentrations de l'ordre du ng/L, plutôt qu'à des changements dans les procédés de traitement (Mitch et Sedlak, 2002).

En 1998, de la NDMA a été détectée à des concentrations variant entre plusieurs dizaines de ng/L et quelques µg/L, dans plusieurs forages destinés à l'alimentation en eau potable en

Californie (California Department of Public Health, 2006). Ces fortes concentrations étaient liées à une contamination par une usine aérospatiale utilisant de la UDMH. Suite à ces observations, une limite de qualité de 20 ng/L a été fixée par les services de santé de Californie. L'exploitation de deux forages a alors été stoppée en 2000 suite à la détection de ~40 ng/L de NDMA. Ces concentrations ont été attribuées à une opération de recharge de nappe d'eau souterraine par réinjection d'eau usée traitée. À partir des années 2000, la détection de NDMA a été de plus en plus fréquente dans des eaux usées traitées et dans des eaux potables après désinfection, alors qu'aucune trace de NDMA n'était détectée dans les eaux d'alimentation des procédés. La formation de NDMA a alors été mise en relation directe avec les procédés de traitement des eaux, en particulier la désinfection par la monochloramine, et la NDMA a commencé à être considérée comme un sous-produit de désinfection. Les services de santé californiens ont alors fixé la limite de qualité concernant la NDMA, la N-nitrosodiethylamine (NDEA) et la N-nitrosodi-n-propylamine (NDPA) à 10 ng/L. Le Canada a également fixé une limite de qualité de 9 ng/L pour la NDMA.

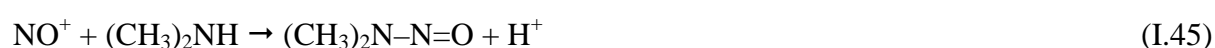
Lors des procédés de dessalement ou de réutilisation des eaux usées, l'ajout de monochloramine aux eaux brutes avant les traitements membranaires permet de limiter le colmatage biologique des membranes. Cependant, des quantités importantes (20-100 ng/L) de NDMA sont alors formées (Mitch *et al.*, 2003a). Or, la NDMA, de par sa forte polarité et sa faible masse moléculaire, traverse aisément les membranes d'osmose inverse. C'est pourquoi il est nécessaire de rajouter des traitements d'oxydation (UV, Liang *et al.*, 2003) ou d'oxydation avancée (UV/H₂O₂; O₃/H₂O₂, Lee *et al.*, 2007a) en fin de filière afin de respecter les limites de qualité relatives à la NDMA, la photolyse UV étant le moyen le plus efficace d'élimination de la NDMA (Mitch *et al.*, 2003a). D'autres moyens permettent de limiter la formation de NDMA, en particulier l'oxydation des précurseurs de NDMA par le chlore, l'ozone ou le dioxyde de chlore (Lee *et al.*, 2007b).

I.3.3. Mécanismes de formation

I.3.3.1. Nitrosation classique

Les composés N-nitroso et en particulier la NDMA sont formés par la réaction à pH acide entre les nitrites et certains composés azotés comme les amines secondaires. Cette réaction est appelée nitrosation (Mirvish, 1975). Cette réaction peut avoir lieu dans les aliments, particulièrement lors de la fermentation ou cuisson, ou in vivo dans l'estomac humain, le pH acide de l'estomac favorisant la nitrosation.

La formation de NDMA dans le corps humain peut s'expliquer par le fait que 5 % des nitrates ingérés sont transformés en nitrites dans la bouche. Les nitrites peuvent également être ingérés directement, ceux-ci étant utilisés comme agents de conservation dans la nourriture. À pH acide, l'acide nitreux (HNO_2) est alors converti en une espèce nitrosante comme l'anhydride nitreux (N_2O_3) ou le cation nitrosyl (NO^+) (Equilibre I.44). Cette espèce active réagit avec les amines secondaires (p. ex. la diméthylamine) pour former des nitrosamines (Mirvish, 1975)(Réaction I.45). La vitesse de cette réaction est maximale à pH 3,4 (Mitch *et al.*, 2003a).



Les nitrosamines peuvent aussi être formées (mais plus difficilement) par nitrosation d'amines tertiaires, conjointement à la formation d'un aldéhyde. La nitrosation de trialkylurées forme la nitroso-urée correspondante et de plus petites quantités de dialkylnitrosamines. De faibles quantités de NDMA peuvent également être formées par nitrosation de diméthylformamide. De fortes quantités de NDMA ont cependant été formées par nitrosation d'amines tertiaires (oxytetracycline, aminopyrine) en milieu acide (65 % de conversion molaire de l'oxytetracycline en NDMA, à pH 4,2, à 37°C et en présence de nitrites pendant 4h) (Lijinsky *et al.*, 1972).

1.3.3.2. Nitrosation par chloration

En présence de nitrites et d'ammoniaque, la chloration de la diméthylamine (DMA) est soumise à deux réactions compétitives formant chacune la NDMA. La première est la réaction entre la DMA et la monochloramine (formée à partir de l'ammoniaque et du chlore libre) et est décrite dans la partie I.3.3.3 ; la seconde est une réaction de nitrosation favorisée par la présence de chlore libre. L'atome d'azote du groupement nitroso de la NDMA provient alors soit des nitrites dans le cas de la nitrosation, soit de l'ammoniaque dans le cas de la réaction avec la monochloramine (Choi et Valentine, 2003).

Le mécanisme proposé pour la nitrosation en présence de chlore libre fait intervenir l'intermédiaire N_2O_4 (peroxyde d'azote), dont la formation est favorisée à des pH proches de la neutralité, au lieu du trioxyde d'azote (N_2O_3) habituellement impliqué dans les réactions de

nitrosation à pH acide (Figure I.18). Ce mécanisme explique donc la formation de NDMA en présence de nitrites et dans les conditions courantes de chloration des eaux (pH neutre).

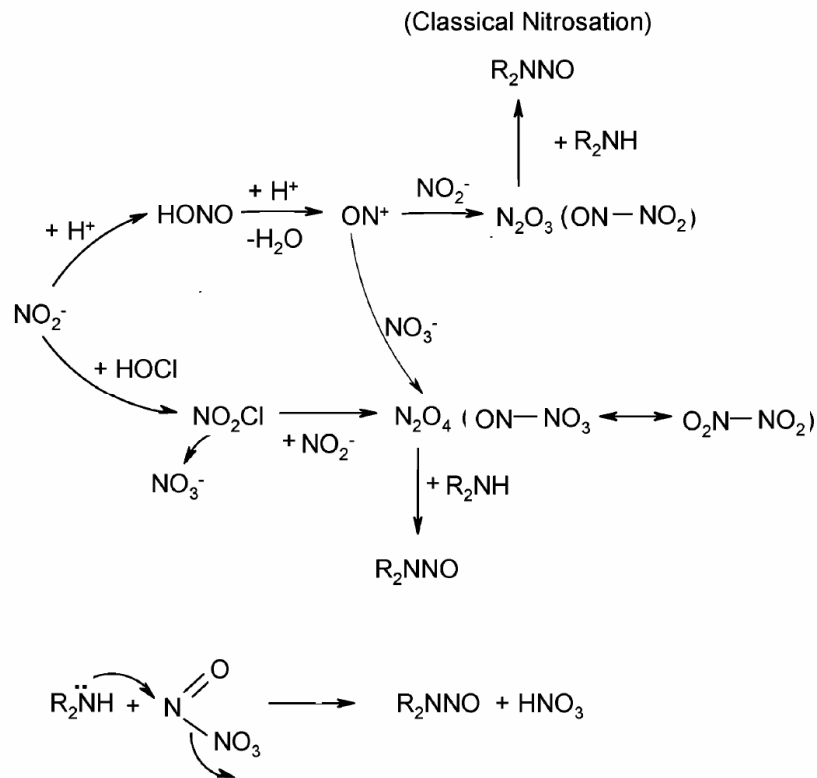


Figure I.18. Mécanisme de formation de NDMA par nitrosation en présence de chlore libre (Choi et Valentine, 2003)

À l'inverse de la réaction avec HOCl, la présence de nitrites lors de la réaction entre la monochloramine et la DMA inhibe la formation de NDMA (Mitch et Sedlak, 2002; Choi et Valentine, 2003). Les auteurs attribuent cette inhibition à une diminution de la concentration en monochloramine due à l'oxydation des nitrites. Ils n'excluent cependant pas l'existence d'une interaction $\text{NH}_2\text{Cl}-\text{NO}_2^-$ (plus lente que $\text{HOCl}-\text{NO}_2^-$) pouvant mener à la formation de NDMA.

I.3.3.3. Mécanisme par chloramination

La UDMH (unsymmetrical dimethylhydrazine), entre dans la composition de nombreux carburants pour fusées comme l'Aerozine 50, mélange d'hydrazine et d'UDMH utilisé depuis les années 50 dans l'aéronautique. La NDMA est un intermédiaire réactionnel dans la production de l'Aerozine 50, pouvant contenir jusqu'à 0,1 % de NDMA comme impureté (Fleming *et al.*, 1996). Dans les années 80, il a été constaté que le traitement par le chlore de carburants usagés de fusée contenant de l'UDMH menait à la formation de NDMA (Mitch *et al.*, 2003a).

La formation de NDMA en présence de chloramines et à un pH proche de la neutralité ne peut être expliquée par la présence de nitrites, la nitrosation de la diméthylamine (DMA) étant largement négligeable dans les conditions rencontrées en traitement des eaux (Mitch et Sedlak, 2002). De plus, des expériences menées avec l'isotope $^{15}\text{NH}_3$ de l'ammoniaque ont montré que l'atome d'azote du groupe nitroso de la NDMA provient bien de la monochloramine (Choi et Valentine, 2002a). Les rendements molaires de formation de NDMA par chloramination de DMA sont inférieurs à 3 % (Mitch et Sedlak, 2004). Les quantités de NDMA formées sont maximales quand le ratio DMA : NH_2Cl est de 1 :1 (Choi et Valentine, 2002a).

Les mécanismes proposés pour expliquer la formation de NDMA par chloramination sont alors basés sur une substitution nucléophile entre la monochloramine (NH_2Cl) et la DMA, conduisant à la formation de l'intermédiaire 1,1-diméthylhydrazine asymétrique (UDMH) puis la NDMA (Figure I.19)(Choi *et al.*, 2002; Choi et Valentine, 2002b; Mitch et Sedlak, 2002).

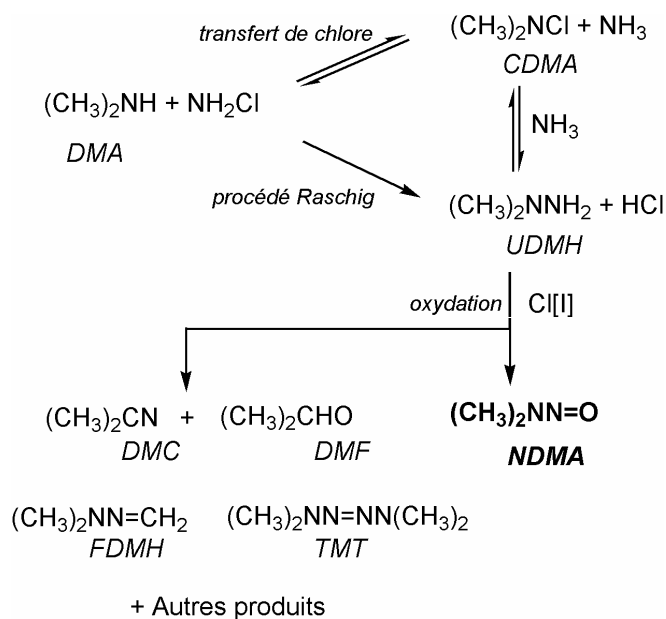


Figure I.19. Mécanisme de formation de NDMA par chloramination de DMA.

D'après Choi et Valentine (2002a) et Mitch et Sedlak (2002)

Choi et Valentine (2002a) ont indiqué que la formation de la chlorodiméthylamine (CDMA) par transfert de chlore peut entrer en compétition avec la formation de la NDMA, ce qui expliquerait les faibles quantités de NDMA formées. En augmentant la concentration en NH_2Cl , la formation de NDMA atteint un plateau, ce qui s'explique par le fait que la formation de CDMA soit favorisée, limitant ainsi la quantité de DMA disponible pour former

la NDMA. La réaction de la CDMA avec NH_3 produit également de la UDMH, mais dans des proportions beaucoup plus faibles qu'à partir de DMA et NH_2Cl .

Par analogie avec l'oxydation de la UDMH par HOCl (oxydation totale et rapide en NDMA), l'oxydation de la UDMH par NH_2Cl est proposée dans ce premier mécanisme sans avoir pu être démontrée (Réaction I.46).



L'oxydation de la UDMH étant très rapide (transformation totale en NDMA en moins de 10 min par oxydation avec $\text{Cl}[\text{I}]$ ou du peroxyde d'hydrogène, Mitch et Sedlak, 2002), les auteurs en concluent que l'étape limitante de la réaction est la formation de UDMH. Il est à noter que la UDMH, de par son oxydation rapide en NDMA, n'a été détectée dans aucune des études la faisant intervenir comme intermédiaire réactionnel. L'oxydation de la forme protonée de la UDMH est plus rapide que celle de la forme moléculaire, ce qui implique une meilleure stabilité de la UDMH ($\text{pK}_a = 7,1$), donc une moins bonne oxydation en NDMA à pH basique (Mitch et Sedlak, 2002). À des pH inférieurs à 8, la formation de UDMH est plus faible (plus faible stabilité de NH_2Cl), limitant la production de NDMA. À des pH supérieurs à 8, d'autres produits d'oxydation de l'UDMH sont formés – tétraméthyltétrazène (TMT), diméthylcyanamide (DMC), diméthylformamide (DMF), formaldéhyde diméthylhydrazone (FDMH), formaldéhyde monométhylhydrazone (FMMH) –, réduisant ainsi la production de NDMA (Figure I.20). Cet effet du pH a été démontré en réalisant une expérience à pH 11,6 (formation de UDMH favorisée), puis en diminuant le pH jusqu'à 6,8 seulement 10 minutes avant de stopper la réaction. La formation de NDMA est alors nettement supérieure aux formations à pH 6,8 et 11,6. Ceci montre également la rapidité de l'oxydation de UDMH en NDMA (moins de 10 min) (Mitch et Sedlak, 2002).

L'oxydation de UDMH en NDMA par NH_2Cl a été étudiée par Schreiber et Mitch (2006a). Les résultats indiquent qu'aucune formation de NDMA n'a lieu à partir de UDMH en présence de NH_2Cl alors que 0,19 % de NDMA sont formés à partir de la DMA après 8h (Figure I.21). Ces mêmes auteurs indiquent cependant que l'oxydation de la UDMH en NDMA peut avoir lieu en présence de dichloramine (0,8 % de NDMA formés en 3,5 h à pH 6,9). Ces résultats ont mené les auteurs à considérer un autre intermédiaire que l'UDMH lors de la chloramination de la DMA (voir I.3.4.2).

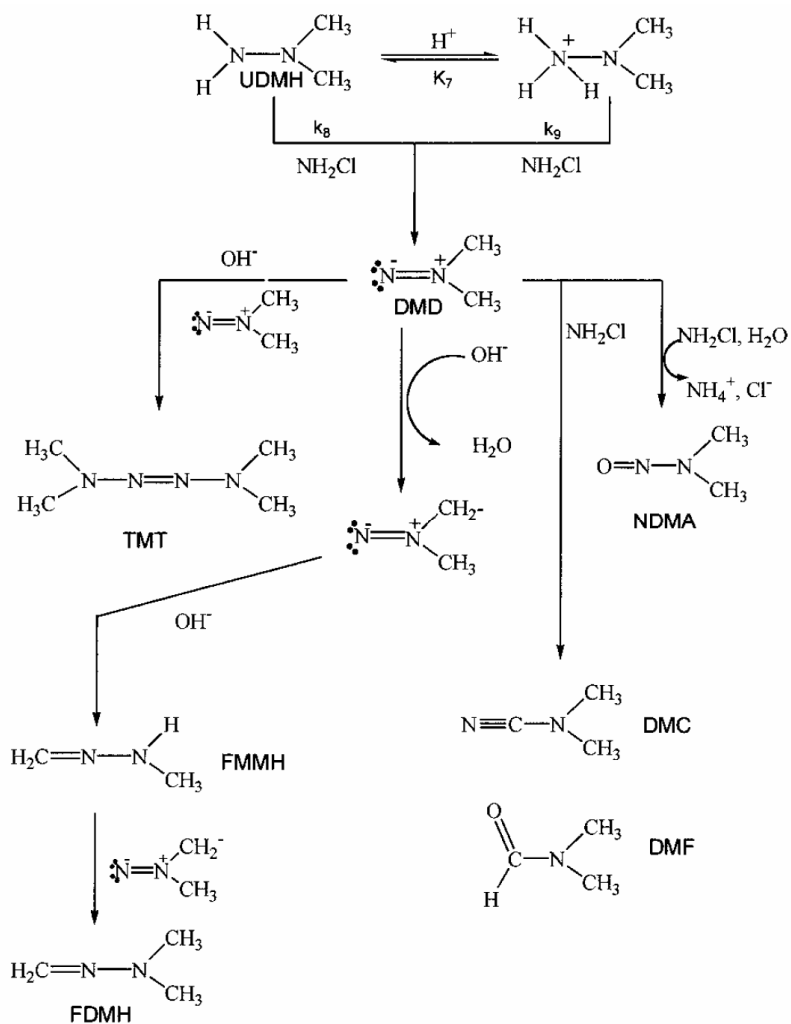


Figure I.20. Mécanisme de formation de NDMA par chloramination de UDMH (Mitch et Sedlak, 2002)

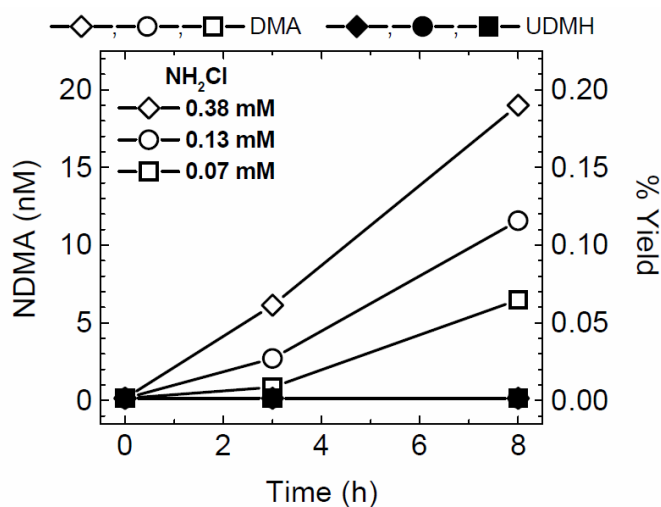


Figure I.21. Formation de NDMA par chloramination de DMA et UDMH (Schreiber et Mitch, 2006a)

I.3.4. Paramètres influençant la formation de NDMA

I.3.4.1. Influence du rapport Cl/N

Beaucoup d'usines de traitement d'eau potable utilisent la chloramination en formant les chloramines in situ. Le chlore libre est ainsi ajouté à l'eau à traiter contenant l'ammoniaque et les précurseurs de NDMA, et peut donc entraîner des réactions compétitives (formation de monochloramine à partir de l'ammoniaque ou réactions chlore libre/précurseurs). Le rapport Cl/N (et donc la concentration en chlore libre) joue alors un rôle important dans les réactions de chloramination et de formation de NDMA. Pour des solutions contenant des quantités équimolaires de DMA et d'ammoniaque auxquelles sont appliquées des doses variables de chlore à pH neutre, la formation de NDMA augmente avec le rapport Cl/N (donc avec la quantité de NH_2Cl formée) (Mitch et Sedlak, 2002 - Figure I.22). Le chlore réagissant plus rapidement avec la DMA qu'avec l'ammoniaque, on peut considérer que la DMA va consommer 1 mM de chlore, donc que le break-point aura lieu pour un rapport Cl/N de 2,5 (au lieu de 1,5, voir I.1.2). Ainsi, on observe bien que la formation de NDMA est très réduite pour Cl/N = 3, le break-point étant dépassé et le chlore étant essentiellement sous forme HOCl. La chloration d'effluents secondaires de station d'épuration confirme ces tendances : la formation de NDMA a lieu uniquement avant le break-point, donc en présence de chloramines (Mitch et Sedlak, 2002).

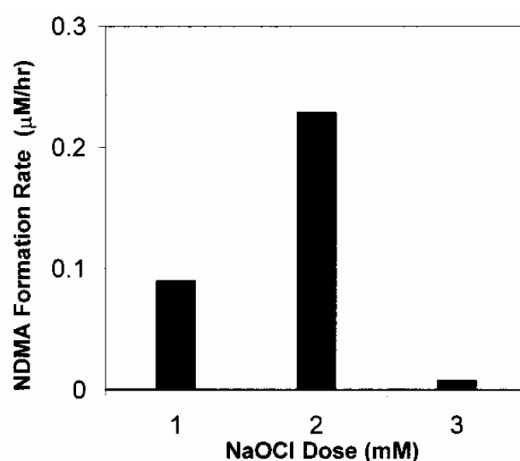


Figure I.22. Formation de NDMA par application de différentes doses de chlore à une solution contenant 1 mM de DMA et 1 mM d'ammoniaque à pH 6,8 pendant 45 h (Mitch et Sedlak, 2002).

1.3.4.2. Influence de la dichloramine et de l'oxygène dissous

La chloramination effectuée in situ en chlorant des eaux contenant de l'ammoniaque favorise la formation de NDMA, et cette formation est maximale dans la zone du break-point (Schreiber et Mitch, 2005). Cet effet a alors été attribué à la formation importante de dichloramine dans ces conditions (Mitch *et al.*, 2005; Schreiber et Mitch, 2005). Des recherches supplémentaires ont montré que la réaction entre la dichloramine préformée et la DMA conduit à une formation de NDMA plus importante qu'à partir de la monochloramine (Schreiber et Mitch, 2006a).

Il a alors été proposé que la formation de NDMA à partir de la dichloramine fasse intervenir un intermédiaire UDMH chloré (UDMH-Cl) plutôt que la UDMH (Figure I.23). Il est intéressant de noter que l'oxydation de UDMH par NHCl_2 mène également à la formation de NDMA (en quantités 3 fois plus faibles qu'à partir de la DMA). Cependant les auteurs écartent ce résultat pour considérer uniquement l'intermédiaire UDMH-Cl. Il est probable que plusieurs mécanismes parallèles ainsi que plusieurs intermédiaires réactionnels entrent en jeu dans la formation de NDMA.

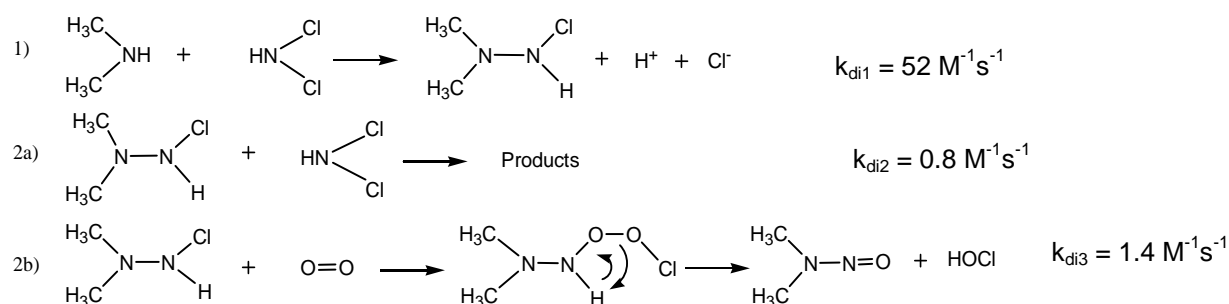


Figure I.23. Mécanisme de formation de NDMA à partir de la DMA et de la dichloramine (Schreiber et Mitch, 2006a)

L'utilisation d'eau contenant l'isotope ^{18}O de l'oxygène lors de la chloramination de la DMA a montré que l'atome d'oxygène du groupement nitroso de la NDMA ne provient pas de la molécule d'eau (Schreiber et Mitch, 2006a). De plus, la formation de NDMA en absence d'oxygène dissous est considérablement réduite, ce qui a mené les auteurs à faire intervenir l'oxygène dissous dans le mécanisme de formation de la NDMA. Ainsi, l'oxygène dissous pourrait être incorporé dans la structure de la UDMH-Cl (Figure I.23), possibilité confirmée par des calculs théoriques d'énergie de liaison. La structure de UDMH-Cl serait en effet plus sensible à l'incorporation d'oxygène dissous que la UDMH, du fait de sa liaison N-Cl faible et apolaire.

Afin de confirmer leurs résultats, Schreiber et Mitch ont essayé d'oxyder la UDMH par l'oxygène dissous mais aucune formation de NDMA n'a été observée. Pourtant, l'oxydation de la UDMH en NDMA par l'oxygène dissous avait été plusieurs fois démontrée dans des travaux antérieurs (Mathur et Sisler, 1981; Lunn *et al.*, 1991; Lunn et Sansone, 1994). Il est à noter que l'ozonation de UDMH produit jusqu'à 80% de NDMA (Schmidt et Brauch, 2008).

Schreiber et Mitch (2006a) ont considéré également un mécanisme de formation impliquant le nitroxyl (HNO) (Réaction I.47). HNO est un intermédiaire hypothétique de la dégradation de la dichloramine (NHCl₂) (Valentine *et al.*, 1988).



Toutefois, la modélisation cinétique de la formation de NDMA à pH basique n'a pas permis de valider cette voie de formation (Schreiber et Mitch, 2006a).

Le modèle cinétique finalement proposé par Schreiber et Mitch prend en compte la réaction entre la DMA et NHCl₂ formant la UDMH-Cl, mais conserve la réaction avec NH₂Cl formant la UDMH. Toutefois, seule la UDMH-Cl est ensuite oxydée par l'oxygène dissous et conduit à la formation de la NDMA. Selon le modèle, la UDMH réagit uniquement avec NHCl₂ pour reformer la DMA.

1.3.4.3. Influence du pH

La formation de NDMA par le mécanisme de nitrosation est favorisée à pH acide (voir I.3.3.1). Lors de la nitrosation favorisée par le chlore libre, la formation de NDMA est maximale autour de pH 8 (Choi et Valentine, 2003). Lors de la chloramination de DMA (Mitch et Sedlak, 2002) et d'échantillons d'eaux naturelles (Mitch *et al.*, 2003b), le pH optimum de formation est également autour de pH 8. Cet effet du pH s'explique par une moindre présence de monochloramine pour des pH inférieurs à 8, ainsi que par une meilleure stabilité de la UDMH à pH basique. La formation d'autres produits d'oxydation de UDMH que la NDMA (TMT, DMC, FMMH...) à des pH plus basique explique la diminution de la formation de NDMA pour des pH supérieurs à 8 (voir I.3.3.3). Pour Schreiber et Mitch (2006a), le pKa des composés modèles étudiés expliquerait également les formations de NDMA observées à différents pH (Figure I.24). Ainsi, la fraction déprotonée des molécules

serait à l'origine de la formation de NDMA, ce qui expliquerait la formation moindre de NDMA pour des pH inférieurs aux pKa. Le pKa de la morpholine (MOR) est de 8,5 et celui de la DMA de 10,7. Cependant, on peut noter que les résultats concernant la MOR n'indiquent pas clairement un maximum de formation à pH 8,5 (en particulier en présence de NH₂Cl).

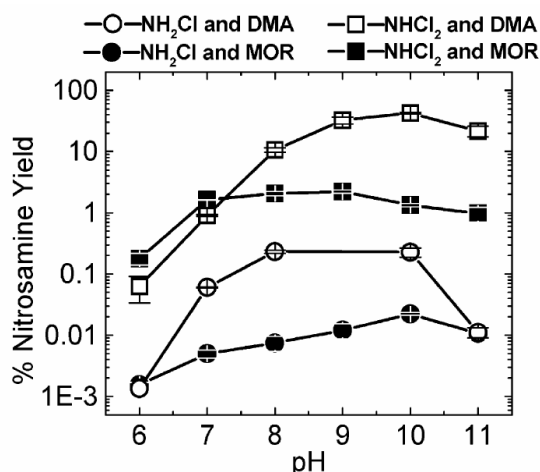


Figure I.24. Formation de NDMA et NMOR (N-nitrosomorpholine) à partir de DMA et MOR (morpholine) en présence de monochloramine et dichloramine, après 2 heures de temps de contact. D'après (Schreiber et Mitch, 2006a).

Les expériences conduites à pH basique en présence de DMA et de NHCl₂ mènent à une importante formation de NDMA (Figure I.24). Cependant, les modèles de décomposition des chloramines indiquent qu'à pH basique, la dichloramine est rapidement décomposée pour reformer la monochloramine, qui reste ensuite relativement stable au cours de la réaction (Figure I.25). En effet, la présence d'ammoniaque en excès lors de la préparation des solutions de dichloramine (rapport N/Cl > 1,2) permet la réaction de dismutation inverse, l'équilibre I.10) étant déplacé vers la reformation de NH₂Cl à pH basique.



Les espèces intermédiaires ou finales liées à la dégradation des chloramines restent relativement peu connues. Il est possible que la dégradation de la dichloramine à pH basique mène à la formation d'autres espèces favorisant la formation de NDMA, par exemple des dérivés d'hydrazines (Yagil et Anbar, 1962) ou des espèces nitrosantes (Yagil et Anbar, 1964) (voir I.1.3.3).

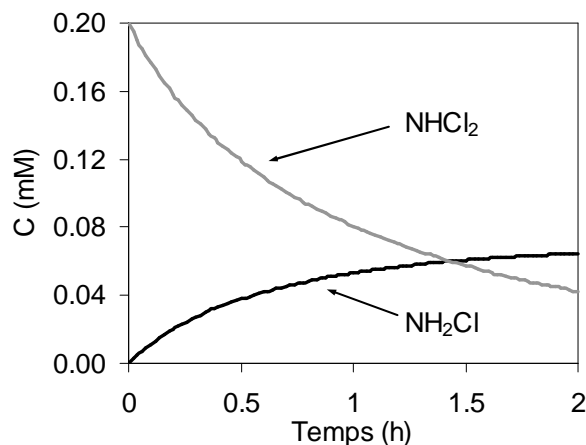


Figure I.25. Modélisation de la dégradation de NHCl_2 (0,2 mM) et reformation de NH_2Cl à pH 8 sur 2 heures (modèle de Jafvert et Valentine, 1992, d'après les conditions expérimentales de Schreiber et Mitch, 2006).

1.3.4.4. Influence des ions bromure

Les ions bromure sont présents naturellement dans les eaux naturelles et usées, et leur concentration dans les eaux de mer est d'environ 60 mg/L. Lors des traitements de désinfection, la monochloramine est généralement formée *in situ* par ajout de chlore à une eau contenant de l'ammoniaque. Ainsi, l'ammoniaque et les ions bromure présents dans l'eau vont réagir rapidement avec le chlore selon deux réactions compétitives (Réactions I.4 et I.31).



La réaction entre HOBr et l'ammoniaque peut mener à la formation de bromamines, et la réaction entre la monochloramine et les ions bromure peut également former des bromamines, et en particulier la bromochloramine (NHBrCl) (voir I.1.3.2).

La chimie des bromamines est similaire à celle des chloramines, et les bromamines sont en général plus réactives. Ainsi, on peut s'attendre à ce que la réaction entre la DMA et les bromamines forme la NDMA via l'intermédiaire UDMH, de manière similaire aux chloramines (Mitch *et al.*, 2003a).

Récemment, Chen *et al.* (2010) ont proposé un mécanisme de nitrosation en présence de brome similaire au mécanisme de nitrosation en présence de chlore libre proposé par Choi et Valentine (2003). Ce mécanisme implique la formation de BrCl à partir des ions bromure et

de HOCl, puis la formation du composé nitrosant N_2O_4 à partir des nitrites. Les mêmes auteurs ont observé l'influence des ions bromure sur la formation de NDMA par chloramination de la diméthylamine et de la triméthylamine. La présence d'ions bromure augmente la formation de NDMA à partir de DMA, mais inhibe la formation de NDMA dans le cas de la TMA. Ces observations sont expliquées par les auteurs comme résultant de la formation d'espèces moins réactives (c.-à-d. les bromamines) et menant à une plus faible formation de DMA à partir de la TMA, donc diminuant les quantités de NDMA formées. Pourtant, la charge plus négative de l'atome d'azote des bromamines devrait conférer à celles-ci une plus grande réactivité vis-à-vis de la substitution nucléophile, et donc former plus de UDMH et de NDMA que dans le cas des chloramines (Luo, 2006).

Dans le cas d'échantillons d'eaux naturelles, Chen et Westerhoff (2010) n'observent pas d'effet significatif des ions bromure sur la formation de NDMA après chloration ou chloramination de 200 échantillons d'eaux potables ou usées présentant des caractéristiques variées (COD de 0,6 à 23 mg/L, UV_{254} de 0,01 à 0,48 cm^{-1} et concentration en ions bromure de 0 à 1 mg/L). Ceci peut s'expliquer par les concentrations relativement faibles en ions bromure dans les échantillons, le chlore ou les chloramines réagissant alors préférentiellement sur la MON ou l'ammoniaque.

I.3.5. Les précurseurs de NDMA dans les eaux

La diméthylamine est le précurseur de NDMA le plus simple. On trouve de la DMA dans l'urine, les algues ou les plantes, et c'est un sous-produit de dégradation de la choline, nutriment essentiel chez les êtres vivants (Mitch *et al.*, 2003a). Tous les mécanismes proposés dans la littérature reposent sur la réaction de la DMA avec les chloramines. Il a cependant été montré que seule une fraction de la NDMA formée (~ 10 %) dans les eaux naturelles ou usées pouvait être attribuée à la quantité de DMA présente dans ces eaux (Gerecke et Sedlak, 2003). Il a donc été suggéré que d'autres précurseurs présents dans les eaux naturelles, usées ou en cours de traitement pourraient être à l'origine des fortes teneurs en NDMA formées par chloramination. Parmi ces précurseurs potentiels, la fraction azotée de la matière organique naturelle (MON), les amines tertiaires ou quaternaires (composés anthropiques ou naturels), les polymères cationiques ou encore les résines échangeuses d'ions pourraient conduire à la formation de NDMA.

1.3.5.1. *La MON*

Les sites précurseurs de NDMA au sein de la MON sont mal connus. La fraction azotée de la MON favorise la formation de NDMA par chloramination, ainsi que la formation d'autres N-SPDs comme le DCAN ou la chloropicrine (Lee *et al.*, 2007c). La formation de NDMA est corrélée avec la diminution de la valeur du SUVA (absorbance UV relative à 254 nm, en $\text{m}^{-1} \cdot (\text{mg COD/L})^{-1}$) lors de l'oxydation de substances humiques par la monochloramine (Chen et Valentine, 2007). Ce résultat indique que les précurseurs de NDMA proviendraient majoritairement de l'oxydation de la MON. Cependant, aucune corrélation n'a pu être observée entre la formation de NDMA et les valeurs de SUVA de différentes fractions de matières organiques (hydrophiles ou hydrophobes).

1.3.5.2. *Composés anthropiques précurseurs*

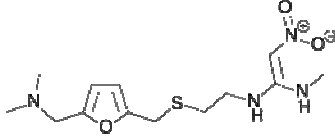
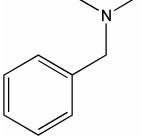
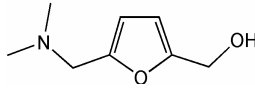
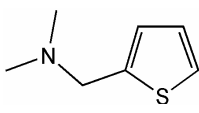
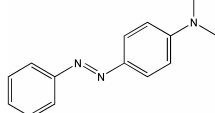
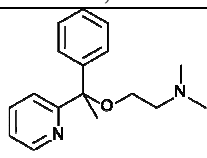
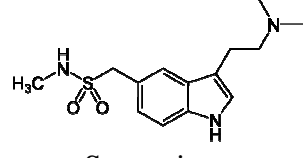
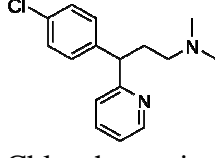
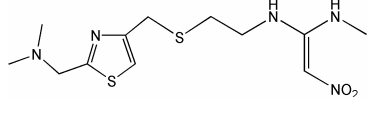
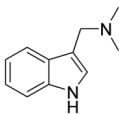
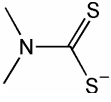
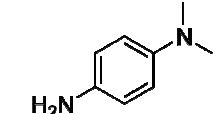
Les précurseurs de NDMA dans les eaux naturelles sont fortement reliés au degré de contamination par les eaux usées, et non à la concentration en azote organique dissous. Ainsi, une rivière impactée par des effluents d'eaux usées contient plus de précurseurs de NDMA (Schreiber et Mitch, 2006b). Bien que la DMA et la TMA soient des constituants des rejets humains, les quantités de DMA présentes dans les effluents urbains représentent seulement 12 % des précurseurs de NDMA (Mitch et Sedlak, 2004). De nombreuses amines tertiaires (comprenant un groupement diméthylamine) naturelles ou anthropiques peuvent être présentes dans les eaux et mener à la formation de NDMA. Un certain nombre de pesticides, de produits pharmaceutiques ou de soins corporels, ou encore des polymères d'amines quaternaires utilisés lors des traitements de potabilisation des eaux ont été identifiés comme précurseurs de NDMA (Tableau I.5).

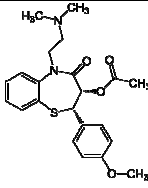

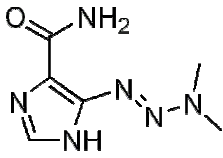
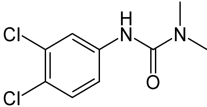
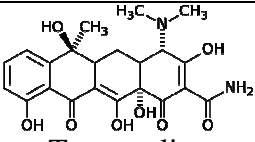
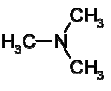
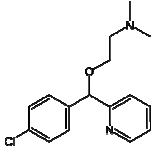
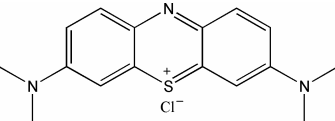
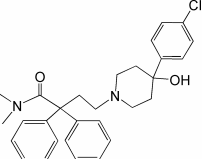

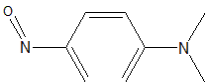
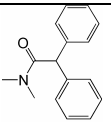
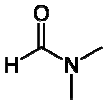
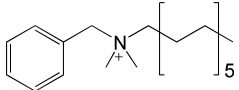
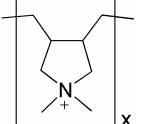
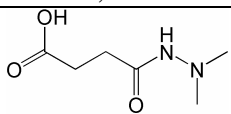
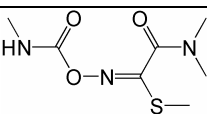
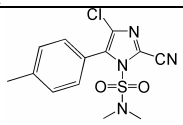
Parmi ces composés, la ranitidine, un composé pharmaceutique anti-ulcéreux très utilisé, a été identifiée comme un important précurseur de NDMA, formant par chloramination de 60 % à 90 % de NDMA selon les sources (Tableau I.5). Le diuron, un herbicide de la famille des phénylurées dont l'utilisation est importante dans le monde entier (interdite en France depuis 2008), est un faible précurseur de NDMA (~ 1 % de conversion molaire) mais les quantités présentes dans les eaux naturelles peuvent mener aisément à des concentrations en NDMA dépassant les limites recommandées (Chen et Young, 2008). Certains polymères d'amines quaternaires utilisés lors des traitements de coagulation-floculation ou comme constituants de résines échangeuses d'ions ont également été identifiés comme des précurseurs majeurs de

NDMA (Kimoto *et al.*, 1980). En particulier le poly(diallyldiméthylammonium chlorure)(poly-DADMAC) et l'épichlorohydrine-diméthylamine (Epi-DMA), utilisés comme alternative aux sels métalliques habituellement utilisés comme coagulants (FeCl_3), peuvent former des quantités importantes de NDMA (Kohut et Andrews, 2002).

Des monomères d'amines quaternaires sont couramment utilisés dans les savons antibactériens ou les bains de bouche, tandis que les polymères sont utilisés dans les shampooings, les détergents ou les adoucissants (Kemper *et al.*, 2010). Les produits de consommation courante contenant des amines quaternaires pourraient représenter une part significative des précurseurs de NDMA dans les eaux usées.

Tableau I.5. Structures et conversions molaires en NDMA (%) de composés organiques

		
Ranitidine 62,9 ^a ; 89,9 ^b	Diméthylbenzylamine 64,0 ^c	5-(diméthylaminométhyl) furfuryl alcohol 50,3 ^a
		
N,N-diméthylthiophene-2- méthylamine 49,5 ^a	4-(diméthylamino)azobenzene 9,4 ^a	Doxylamine 8,0 ^b
		
Sumatripan 6,1 ^b	Chlorphenamine 5,2 ^b	Nizatidine 4,9 ^a ; 4,5 ^b
		
Gramine 2,9 ^a	Diméthylthiocarbamate 2,5 ^a	N,N-diméthyl-p- phenylenediamine 2,3 ^a

		
Diltiazem 2,1 ^b	N,N,N',N'-tetramethyl-p-phenylenediamine 1,6 ^a	Dacarbazine 1,6 ^a
		
Diuron 1,5 ^a ; 0,3 ^d	Tetracycline 1,2 ^a ; 0,8 ^b	Triméthylamine (TMA) 1,1 ^a
		
Carbinoxamine 1,0 ^b	Bleu de méthylène 1,0 ^a	Loperamide 0,81 ^a
		
DMA 0,76 ^a	N,N-dimethyl-4-nitrosoaniline 0,76 ^a	Diphenamide 0,51 ^a
		
Dimethylformamide 0,40 ^a	Benzyltriméthylammonium chloride 0,28 ^c	Poly-DADMAM 0,19 ^c (rendement massique)
		
Daminozide 0,14 ^a	Oxamyl 0,13 ^a	Cyazofamide 0,11 ^a

^a Schmidt *et al.* (2006), [NH₂Cl] = 0,4 mM, pH = 7, t = 7 jours

^b Shen et Andrews (2011a), [NH₂Cl] = 0,4 mM, pH = 7, t = 24 heures

^c Kemper *et al.* (2010), [NH₂Cl] = 2 mM, pH = 7, t = 10 jours

^d Chen et Young (2008), [NH₂Cl] = 3,45 mM, pH = 8, t = 5 jours

Les amines tertiaires nécessitent d'abord d'être transformées en amines secondaires, donc en DMA, par l'intermédiaire d'un ion iminium avant de pouvoir former la UDMH (Mitch et Sedlak, 2004)(Figure I.26). Cette étape supplémentaire pourrait expliquer que la TMA ou d'autres amines tertiaires forment des quantités inférieures de NDMA comparativement à la DMA (Mitch et Sedlak, 2002).

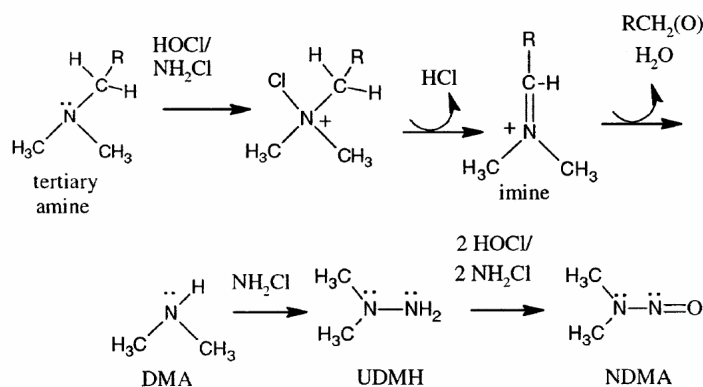


Figure I.26. Mécanisme de formation de la NDMA à partir d'amines tertiaires, d'après Mitch et Sedlak (2004).

Ce mécanisme est confirmé par Chen et Young (2008) pour la chloramination du diuron, l'attaque de la molécule initiale menant à la formation de la dichloroaniline (DCA) et de la DMA. La réaction entre la DMA et NH₂Cl mène ensuite à la NDMA.

Pourtant, un certain nombre d'amines tertiaires forment des quantités de NDMA supérieures à celles formées à partir de la DMA (p.ex. la ranitidine, Tableau I.5). Ainsi, le mécanisme précédent ne peut expliquer les quantités importantes de NDMA formées à partir de structures aromatiques ou hétérocycliques substituées par des groupements diméthylamine (Schmidt *et al.*, 2006; Shen et Andrews, 2011). Les mécanismes de formation de NDMA à partir des amines tertiaires et quaternaires restent incertains. La formation de radicaux (p.ex. amidogène) lors de la décomposition des chloramines pourrait être impliquée dans ces mécanismes (Vikesland et Valentine, 2000; Kemper *et al.*, 2010).

I.4. Conclusion

La décomposition des chloramines en absence de composés organiques est relativement connue et peut être prédite à l'aide de modèles cinétiques. De nombreux paramètres influent sur la décomposition des chloramines, notamment le rapport N/Cl ou la présence de composés minéraux tels que les ions phosphate, carbonate ou bromure. De nombreuses réactions ayant lieu lors de cette décomposition sont encore peu connues et peuvent mener à la formation d'espèces non prises en compte dans les modèles cinétiques actuels (hydrazines, produits non identifiés), mais pouvant jouer un rôle important dans la réactivité des chloramines vis-à-vis de composés organiques.

La réactivité des chloramines avec les composés organiques présente des similitudes avec celle du chlore. Cependant, le nombre d'études consacrées à la réactivité des chloramines est beaucoup plus faible que celui des travaux portant sur la réactivité du chlore libre.

L'utilisation de la monochloramine en remplacement du chlore libre dans les procédés de traitement des eaux permet de limiter la formation de sous-produits de désinfection halogénés réglementés tels que les trihalométhanes ou les acides haloacétiques, mais peut toutefois entraîner la formation de sous-produits azotés souvent plus toxiques que les sous-produits réglementés, tels que les halonitrométhanés, les haloacétonitriles ou encore les nitrosamines.

Les mécanismes de formation de la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) reposent sur la chloration ou la chloramination de la diméthylamine mais ne permettent pas d'expliquer les quantités importantes de NDMA formées lors de la chloramination d'eaux de surface ou d'effluents urbains. Certaines amines tertiaires rejetées par les activités humaines peuvent former des quantités significatives de NDMA. Ainsi, certains pesticides, des produits pharmaceutiques, des produits de soins corporels ou encore des produits de consommation courante (détergents, shampooings) contenant des amines tertiaires pourraient être des précurseurs importants de NDMA.

CHAPITRE II :

MATERIELS ET METHODES

CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES

II.1. Préparation des solutions	51
II.2. Méthodes expérimentales	52
II.2.1. Chloramination de composés modèles	52
II.2.2. Influence de l'oxygène dissous.....	53
II.2.3. Modélisation cinétique	54
II.3. Méthodes analytiques.....	55
II.3.1. Analyse et calcul des concentrations en chloramines.....	55
I.3.1.1. <i>Analyse du chlore total</i>	55
I.3.1.2. <i>Analyse des chloramines</i>	56
I.3.1.3. <i>Analyse de la bromochloramine</i>	58
II.3.2. Analyse des nitrosamines	58
II.3.3. Analyse des THMs, HANs, HKs, TCNM	62
II.3.4. Analyse des composés organohalogénés (AOX).....	63
II.3.5. Analyse de la ranitidine par HPLC-MS.....	64

CHAPITRE II : MATÉRIELS ET MÉTHODES

II.1. Préparation des solutions

Toute la verrerie utilisée lors des expériences est rincée à l'eau ultrapure et passée au four à 500 °C avant utilisation. Toutes les solutions sont préparées à partir de réactifs de qualité analytique et d'eau ultrapure produite par un système Millipore Synergy 185 muni d'une cartouche SimPack 1. Ce système fournit une eau ultrapure à 18,2 MΩ.cm, dont la teneur en carbone organique dissous est inférieure à 100 µg/L.

La concentration de la solution commerciale d'hypochlorite de sodium (NaOCl) utilisée pour la préparation des chloramines est déterminée par titrage iodométrique au thiosulfate de sodium (0,1 M) avant chaque utilisation. Le pH est mesuré avec un pH-mètre PHM 210 (Radiometer) équipé d'une électrode de verre.

Les solutions mères de monochloramine (NH₂Cl) sont préparées avant chaque utilisation, en ajoutant lentement et sous forte agitation la solution commerciale de NaOCl à une solution de chlorure d'ammonium (NH₄Cl) amenée à pH > 8,5 avec de la soude. Les solutions sont préparées en utilisant un rapport molaire N/Cl de 1,2 pour éviter les réactions dites du break point liées à un excès local de chlore libre, et ainsi obtenir des solutions pures de NH₂Cl (Mitch et Sedlak, 2002). L'ajustement du pH à des valeurs supérieures à 8,5 permet d'éviter toute formation de dichloramine liée à la dismutation de la monochloramine à pH acide (équilibre II.1) (U.S. Environmental Protection Agency, 1999).



Les solutions mères de monochloramine sont immédiatement analysées par spectrophotométrie UV afin de vérifier que tout le chlore libre introduit est converti en monochloramine.

II.2. Méthodes expérimentales

II.2.1. Chloramination de composés modèles

Toutes les expériences ont été réalisées à $20\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ dans des flacons ambrés de 1 L placés à l'abri de la lumière pour éviter toute photolyse de la NDMA. Les réactions de chloramination ont été conduites suivant l'approche de (Mitch *et al.*, 2003), avec des concentrations élevées en monochloramine (1 à 2,5 mM soit 70 à 200 mg Cl_2/L environ) et un temps de réaction de 5 jours ou 24 h selon les expériences. La monochloramine est en excès par rapport aux molécules organiques étudiées pendant toute la durée de la réaction pour favoriser la dégradation des composés et donc la formation de sous-produits. Les concentrations initiales en composés organiques varient entre 250 nM et 2 μM . Les solutions sont préparées en introduisant une quantité connue de composé organique dans 1 L d'eau ultrapure tamponnée (10 mM) à l'aide d'acétate de sodium (pH 4-5,5), d'un mélange de phosphate de sodium monobasique et de phosphate de sodium dibasique (pH 7-8,5) ou de carbonate de sodium (pH 9-11). Les réactions sont ensuite initiées en ajoutant sous agitation rapide 100 mL de solution mère de monochloramine. Les flacons sont ensuite fermés hermétiquement et déposés à l'abri de la lumière pendant tout le temps de réaction. Les réactions sont réalisées en triplicatas pour chaque molécule étudiée. À chaque série d'expérience (8 échantillons), une solution d'eau ultrapure (blanc) est chloraminée dans les mêmes conditions que les autres échantillons.

A l'issue du temps de réaction, 350 mL d'échantillon sont prélevés pour analyse du chlore total résiduel, des sous-produits halogénés (trihalométhanés, haloacétonitriles, halocétones, chloropicrine) et des AOX (Adsorbable Organic Halides). Les 750 mL restant sont destinés à l'extraction pour l'analyse des nitrosamines.

L'utilisation de sulfite de sodium pour stopper les réactions de chloramination peut entraîner la dégradation des HANs (particulièrement le TCAN) et de la chloropicrine (Croue et Reckhow, 1989). L'utilisation de thiosulfate de sodium entraîne également la dégradation de la chloropicrine (Hoigne et Bader, 1988). L'acide ascorbique a donc été utilisé dans un premier temps conformément aux conditions décrites dans la littérature (Mitch et Sedlak, 2002; Mitch *et al.*, 2003; Gerecke et Sedlak, 2003; Chen et Young, 2008). Les premiers essais ont cependant montré que sa présence fait diminuer les rendements d'extraction de la NDMA (environ 30 % de rendement au lieu de 70 à 80 %), probablement par adsorption compétitive

sur les cartouches d'extraction. De plus, l'acide ascorbique ou un de ses sous-produits est élué par le dichlorométhane et se retrouve en grande concentration dans les extraits analysés en GC/MS. On obtient en effet un pic très important identifié comme étant la 2-furanone. Il a été montré que l'acide ascorbique solide se dégrade sous l'effet de l'humidité, formant un produit coloré brun pouvant être une structure polymérique contenant des composés à base de furanes (2-furanone, furfural, 2-acetyl-furan, vinylfuran, benzofurane) (Shephard *et al.*, 1999). L'acide ascorbique en solution aqueuse se dégrade également (Yuan et Chen, 1998), formant à pH acide le furfural, l'acide 2-furoïque et la 3-hydroxy-2-pyrone. Le furfural peut alors former un polymère coloré brun en étant exposé à la lumière et à l'air libre. Ce composé brun a été observé dans les tubes utilisés pour récolter les extraits de NDMA après séchage à l'air libre pendant quelques jours. Une coloration orangée-brune est également apparue progressivement dans les cartouches de Na₂SO₄ anhydre laissées quelques jours à l'air libre. Pour l'analyse des HANs, la déchloration a donc été effectuée avec de l'acide ascorbique, et les échantillons destinés à l'analyse de la NDMA ont finalement été déchlorés avec un léger excès de thiosulfate de sodium (~2 g/L).

Les rendements molaires de sous produits formés sont calculés par rapport à la concentration initiale en composé organique étudié, selon l'équation II.2.

$$\text{SPD (\%)} = \frac{[\text{SPD}] (\text{nM})}{[\text{Composé organique}]_0 (\text{nM})} \times 100 \quad (\text{II.2})$$

Les rendements de formation d'AOX sont exprimés en mol/mol de composé organique, et calculés selon l'équation II.3.

$$\text{AOX (mol/mol)} = \frac{[\text{AOX}] (\mu\text{g/L as Cl}) / 35,5}{[\text{Composé organique}]_0 (\mu\text{M})} \quad (\text{II.3})$$

II.2.2. Influence de l'oxygène dissous

Des expériences ont été réalisées en absence et en présence d'oxygène dissous afin d'évaluer l'influence de la concentration en O₂ dissous sur la formation de NDMA et des autres sous-produits de désinfection étudiés. Pour les expériences en absence d'oxygène, la concentration en O₂ dissous des échantillons a été abaissée jusqu'à une valeur inférieure à 0,3 mg O₂/L par dégazage à l'aide d'azote gazeux dans un flacon hermétique. La concentration en oxygène dissous est mesurée avec un oxymètre WTW Oxi 330. La monochloramine est ensuite introduite dans le dispositif et les échantillons sont soumis au dégazage pendant toute la durée de la réaction (2 h). Des expériences ont été réalisées au préalable avec des solutions étalons

de NDMA de concentration connue afin de vérifier que le bullage à l'azote n'entraîne pas de perte de NDMA par dégazage.

II.2.3. Modélisation cinétique

Les cinétiques de formation et de dégradation des chloramines ont été simulées à l'aide du logiciel COPASI 4.6. Ce logiciel permet de décrire l'évolution de l'ensemble des espèces incluses dans le modèle par résolution d'équations différentielles.

Le Tableau II.1 présente le modèle cinétique utilisé dans notre étude, basé sur les réactions du modèle de Jafvert et Valentine (1992) (réactions II.4 à II.17), auxquelles sont ajoutées les réactions liées à la présence d'ions bromure (réactions II.18 à II.21). Les constantes cinétiques spécifiques aux ions H^+ et $H_2PO_4^-$ ont été récemment réévaluées ($k_H = 1,6 \cdot 10^7 M^{-1} \cdot h^{-1}$ au lieu de $2,5 \cdot 10^7 M^{-1} \cdot h^{-1}$ et $k_{H_2PO_4} = 581 M^{-2} \cdot h^{-1}$ au lieu de $1,3 \cdot 10^3 M^{-2} \cdot h^{-1}$) (Cimetière, 2009). La validité de ces valeurs a été confirmée par une expérience de décomposition d'une solution de monochloramine (2,5 mM) à pH 8,5 (10 mM de tampon phosphate). Le modèle modifié prenant en compte la réévaluation des constantes précitées présente une bonne concordance avec les valeurs expérimentales, en particulier pour des temps de réaction supérieurs à 50 minutes (Figure II.1).

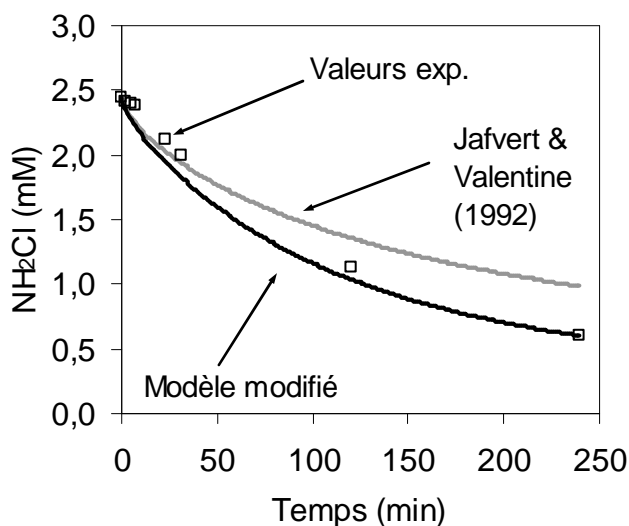


Figure II.1. Comparaison entre le modèle de Jafvert et Valentine (1992) et le modèle modifié utilisé dans cette étude (Cimetière, 2009) pour la décomposition d'une solution de monochloramine (2,5 mM) à pH 8,5 (tampon phosphate)

Tableau II.1. Modèle cinétique de décomposition des chloramines utilisé dans nos travaux, d'après le modèle de Jafvert et Valentine (1992)

Réaction	Constante (25 °C)	Référence
(II.4) $\text{NH}_3 + \text{HOCl} \rightarrow \text{NH}_2\text{Cl} + \text{H}_2\text{O}$	$k_{\text{II.4}} = 1,5 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	(Morris et Isaac, 1981)
(II.5) $\text{NH}_2\text{Cl} + \text{HOCl} \rightarrow \text{NHCl}_2 + \text{H}_2\text{O}$	$k_{\text{II.5}} = 1 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	(Margerum <i>et al.</i> , 1978)
(II.6) $\text{NHCl}_2 + \text{HOCl} \rightarrow \text{NCl}_3 + \text{H}_2\text{O}$	$k_{\text{II.6}} = 1,59 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	(Hand et Margerum, 1983)
(II.7) $\text{NH}_2\text{Cl} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NH}_3 + \text{HOCl}$	$k_{\text{II.7}} = 7,6 \cdot 10^{-2} \text{ h}^{-1}$	(Morris et Isaac, 1981)
(II.8) $\text{NHCl}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NH}_2\text{Cl} + \text{HOCl}$	$k_{\text{II.8}} = 2,3 \cdot 10^{-3} \text{ h}^{-1}$	(Margerum <i>et al.</i> , 1978)
(II.9) $2 \text{NH}_2\text{Cl} \rightarrow \text{NHCl}_2 + \text{NH}_3$	$k_{\text{II.9}}^a = k_{\text{H}} [\text{H}^+] + k_{\text{H}_2\text{PO}_4} [\text{H}_2\text{PO}_4^-] + k_{\text{H}_3\text{PO}_4} [\text{H}_3\text{PO}_4]$	(Valentine et Jafvert, 1988)
(II.10) $\text{NHCl}_2 + \text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow 2 \text{NH}_2\text{Cl} + \text{H}^+$	$k_{\text{II.10}} = 2,16 \cdot 10^8 \text{ M}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$	(Hand et Margerum, 1983)
(II.11) $\text{NHCl}_2 + \text{OH}^- \rightarrow \text{I}^b$	$k_{\text{II.11}} = 4 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	(Jafvert et Valentine, 1987)
(II.12) $\text{I} + \text{NH}_2\text{Cl} \rightarrow \text{P}^c$	$k_{\text{II.12}} = 3 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	(Leao et Selleck, 1981)
(II.13) $\text{I} + \text{NHCl}_2 \rightarrow \text{HOCl} + \text{P}^c$	$k_{\text{II.13}} = 1 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	(Leao et Selleck, 1981)
(II.14) $\text{NH}_2\text{Cl} + \text{NHCl}_2 \rightarrow \text{P}^c$	$k_{\text{II.14}} = 55 \text{ M}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	(Valentine et Jafvert, 1988)
(II.15) $\text{NH}_2\text{Cl} + \text{NCl}_3 + \text{OH}^- \rightarrow \text{HOCl} + \text{P}^c$	$k_{\text{II.15}} = 5 \cdot 10^{12} \text{ M}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$	(Jafvert et Valentine, 1992)
(II.16) $\text{NHCl}_2 + \text{NCl}_3 + \text{OH}^- \rightarrow 2 \text{HOCl} + \text{P}^c$	$k_{\text{II.16}} = 2 \cdot 10^{14} \text{ M}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$	(Jafvert et Valentine, 1992)
(II.17) $\text{NHCl}_2 + \text{ClO}^- \rightarrow \text{NO}_3^- + 5 \text{H}^+ + 4 \text{Cl}^-$	$k_{\text{II.17}} = 8,3 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	(Jafvert et Valentine, 1992)
(II.18) $\text{NH}_2\text{Cl} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{NH}_3\text{Cl}^+$	$K_{\text{II.18}} = 28 \text{ M}^{-1}$	(Vikesland <i>et al.</i> , 2001)
(II.19) $\text{NH}_3\text{Cl}^+ + \text{Br}^- \rightarrow \text{NH}_3\text{Br}^+ + \text{Cl}^-$	$k_{\text{II.19}} = 1,8 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	(Vikesland <i>et al.</i> , 2001)
(II.20) $\text{NH}_2\text{Cl} + \text{NH}_3\text{Br}^+ \rightarrow \text{NHBrCl} + \text{NH}_4^+$	$k_{\text{II.20}}$ (rapide)	(Vikesland <i>et al.</i> , 2001)
(II.21) $\text{NHBrCl} + \text{NH}_2\text{Cl} \rightarrow \text{N}_2 + \text{Br}^- + 2 \text{Cl}^- + 3 \text{H}^+$	$k_{\text{II.21}}$ (rapide)	(Vikesland <i>et al.</i> , 2001)
(II.22) $\text{HOCl} \rightleftharpoons \text{ClO}^- + \text{H}^+$	$K_{\text{II.22}} = 3,2 \cdot 10^{-8} \text{ M}$	
(II.23) $\text{NH}_4^+ \rightleftharpoons \text{NH}_3 + \text{H}^+$	$K_{\text{II.23}} = 5,62 \cdot 10^{-10} \text{ M}$	

^a $k_{\text{H}} = 1,6 \cdot 10^7 \text{ M}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$; $k_{\text{H}_2\text{PO}_4} = 581 \text{ M}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$; $k_{\text{H}_3\text{PO}_4} = 3,2 \cdot 10^6 \text{ M}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$
^b I = Intermédiaire (pouvant être NOH)
^c P = Produits divers pouvant inclure N_2 , H_2O , Cl^- , H^+ , NO_3^-

II.3. Méthodes analytiques

II.3.1. Analyse et calcul des concentrations en chloramines

1.3.1.1. Analyse du chlore total

La teneur en chlore total des échantillons est dosée par la méthode iodométrique (Rodier, 1976). Cette méthode réalisée à pH acide (ajout d'acide acétique) repose sur le dosage de l'iode libéré durant l'oxydation des ions iodure par le chlore en solution ($\text{Cl}_2 + 2 \text{I}^- \rightarrow 2 \text{Cl}^- + \text{I}_2$). L'iode libéré est dosé par une solution de thiosulfate de sodium 0,1 N ou 0,01 N en

présence de thiodène ($I_2 + S_2O_3^{2-} \rightarrow 2 I^- + S_4O_6^{2-}$). La concentration en chlore total est alors exprimée selon l'équation II.24.

$$[Cl_2] \text{ (mg/L)} = \frac{[S_2O_3^{2-}](N) \times V_{S_2O_3^{2-}} \text{ (mL)}}{V_{\text{échantillon}} \text{ (mL)}} \times 10^3 \times 35,5 \quad (\text{II.24})$$

1.3.1.2. Analyse des chloramines

Les spectres UV de la monochloramine et de la dichloramine étant relativement différents (Figure II.2), il est possible de quantifier ces deux espèces par une mesure spectrophotométrique entre 200 et 400 nm. Ces deux composés présentent respectivement des absorbances maximales à 245 nm et 295 nm.

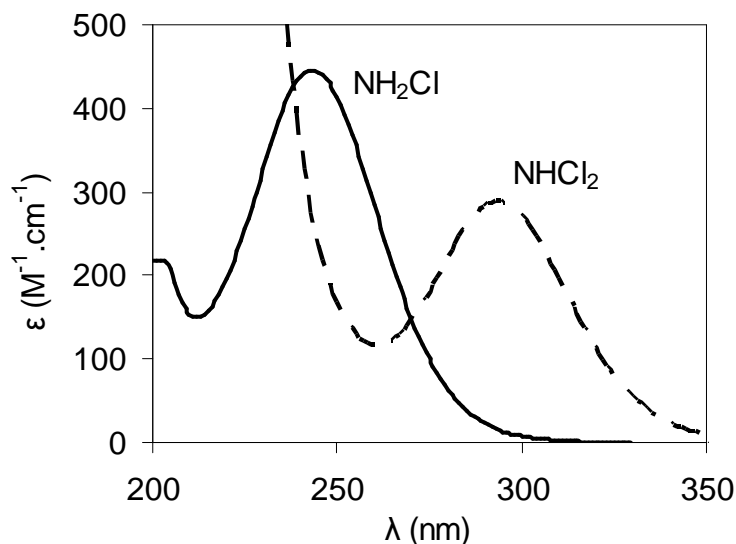


Figure II.2. Spectres UV de la monochloramine et de la dichloramine

L'évolution des spectres UV en cours de réaction (en absence de composés organiques) permet de suivre les concentrations en monochloramine et dichloramine dans les échantillons. En considérant que les valeurs d'absorbance des solutions mesurées à diverses longueurs d'onde correspondent uniquement à la présence de NH_2Cl et $NHCl_2$, on peut écrire le système d'équations suivant :

$$A_{255} = (\epsilon_{NH_2Cl, 255} [NH_2Cl] + \epsilon_{NHCl_2, 255} [NHCl_2]) \quad (\text{II.25})$$

$$A_{295} = (\epsilon_{NH_2Cl, 295} [NH_2Cl] + \epsilon_{NHCl_2, 295} [NHCl_2]) \quad (\text{II.26})$$

Avec :

- $A_{255 \text{ nm}}$ et $A_{295 \text{ nm}}$ les absorbances mesurées respectivement aux longueurs d'onde de 255 nm et 295 nm avec une cuve de trajet optique 1 cm ;

$$- \epsilon_{\text{NH}_2\text{Cl}, 255} = 369 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} ; \epsilon_{\text{NH}_2\text{Cl}, 295} = 15 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$$

$$- \epsilon_{\text{NHCl}_2, 255} = 136 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} ; \epsilon_{\text{NHCl}_2, 295} = 289 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$$

On utilise l'absorbance à 255 nm plutôt que celle à 245 nm afin de minimiser l'impact de l'interférence due à la formation d'ions nitrates en cours de réaction.

La résolution de ce système de deux équations à deux inconnues permet de déterminer les concentrations en NH_2Cl et NHCl_2 . La détermination de la concentration en chlore total par la méthode iodométrique permet de vérifier que la somme des concentrations en NH_2Cl et NHCl_2 déterminées en spectrophotométrie correspond bien au chlore total. Pour des temps de réaction relativement faibles et des pH proches de la neutralité, la valeur de chlore total calculée à partir des mesures spectrophotométriques correspond bien à la valeur mesurée par titrage iodométrique. Lors de la décomposition de la monochloramine à des pH plus élevés ($\text{pH} > 8$) et pour des temps de contact assez longs ($> 48 \text{ h}$), les valeurs peuvent varier significativement entre les deux méthodes car une interférence due à la formation d'un produit de dégradation des chloramines apparaît à 245 nm (Valentine *et al.*, 1986) (voir I.1.3.3). Cette interférence apparaît plus rapidement encore lors de l'étude de la décomposition de solutions de dichloramine à pH basique (Figure II.3).

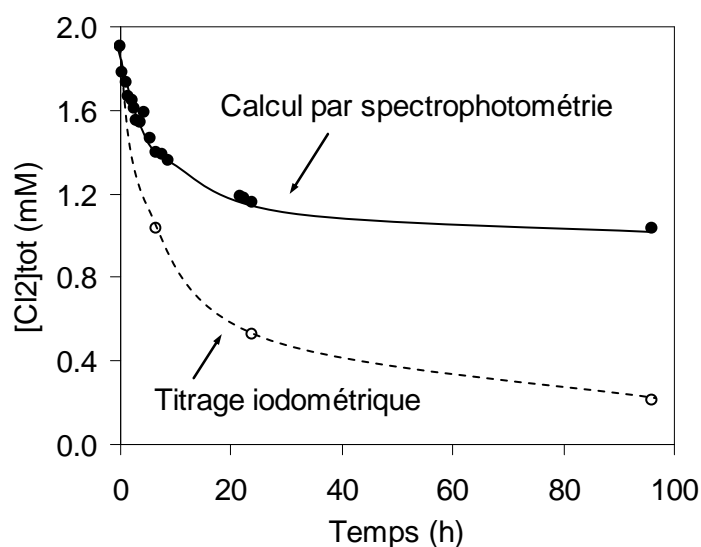


Figure II.3. Différence entre les valeurs de chlore total mesurées par titrage iodométrique et celles calculées à partir des mesures en spectrophotométrie UV, pour une solution de dichloramine de concentration initiale 1 mM à pH 8.

Au cours des expériences impliquant la chloramination de composés organiques, seul le chlore total est analysé (par iodométrie). L'analyse des chloramines par spectrophotométrie

UV n'est pas réalisable dans ces conditions, du fait de la présence éventuelle d'interférences dues à la présence des composés organiques étudiés ou de leurs sous-produits de dégradation.

1.3.1.3. Analyse de la bromochloramine

Au cours des expériences réalisées en présence de bromures, la bromochloramine formée par réaction entre la monochloramine et les ions bromure a été analysée par la méthode spectrophotométrique. Les concentrations en NH_2Cl et NHBrCl peuvent être déterminées de la même manière que celles de NH_2Cl et NHCl_2 , en utilisant leurs coefficients d'extinction molaire à 245 nm et 220 nm et en résolvant un système d'équations à deux inconnues (Trofe *et al.*, 1980).

La concentration en oxydant total est systématiquement analysée par la méthode iodométrique en parallèle de la méthode spectrophotométrique. Le titrage iodométrique permet en effet de mesurer toutes les espèces oxydantes contenant du chlore ($\text{Cl}[\text{+I}]$, c'est-à-dire le chlore libre et les chloramines) et/ou du brome ($\text{Br}[\text{+I}]$, c'est-à-dire le brome libre, les bromamines ou autres haloamines mixtes).

II.3.2. Analyse des nitrosamines

Le développement de la méthode d'analyse de la NDMA a été une étape importante de ce travail.

Les méthodes existantes permettent la détection des *N*-nitrosamines dans les eaux à des concentrations de l'ordre du ng/L. Elles utilisent pour la plupart une étape d'extraction sur phase solide (SPE) suivie d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à une détection par spectrométrie de masse (GC/MS). Des micro-extractions liquide/liquide (MLLE)(Cheng *et al.*, 2006) ou des extractions SPME (solid-phase microextraction)(Grebel *et al.*, 2006) ont également été développées. Les adsorbants utilisés pour l'étape de SPE sont des matériaux carbonés, comme l'Ambersorb 572 (Choi et Valentine, 2002; Schreiber et Mitch, 2006), celui-ci étant parfois couplé à un polymère adsorbant en poudre (LiChrolut® EN) pour de meilleurs rendements d'extraction (Charrois *et al.*, 2004). La séparation des *N*-nitrosamines est le plus souvent réalisée par chromatographie en phase gazeuse (GC), suivie d'une analyse par spectrométrie de masse (MS), en tandem (MS/MS) ou haute résolution (HRMS) (Planas *et al.*, 2008) avec détection en mode ionisation chimique (IC)

(Charrois *et al.*, 2004; Schreiber et Mitch, 2006). Le mode d'ionisation chimique permet de détecter les nitrosamines à des concentrations de l'ordre du ng/L.

Les premières études concernant la NDMA se sont appuyées sur des méthodes d'analyse mettant en œuvre des techniques d'extraction offrant des rendements faibles, de l'ordre de 20 % par extraction liquide/liquide (Mitch et Sedlak, 2002), et de 26 à 41 % par adsorption sur Ambersorb 572 (Jenkins *et al.*, 1995; Choi et Valentine, 2002). La méthode utilisant l'Ambersorb 572 consiste à introduire directement l'adsorbant dans 1L de solution à extraire sous agitation. L'adsorbant est ensuite récupéré par filtration et séché, puis les nitrosamines extraites sont éluées au dichlorométhane. (Charrois *et al.*, 2004) ont par la suite développé une méthode qui permet d'atteindre des rendements d'extraction très élevés pour chacune des nitrosamines (78-110 %, 98 % pour la NDMA), et des limites de détection de l'ordre du ng/L (0,7 ng/L pour la NDMA). Cette méthode repose sur l'utilisation de deux adsorbants (Ambersorb 572 et Lichrolut EN) introduits dans une cartouche pour l'étape d'extraction, suivie d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse en mode ionisation chimique. Cette méthode d'extraction a été testée dans le cadre de cette étude, mais n'a pas été retenue. La difficulté de cette méthode réside dans la préparation des cartouches d'extraction : utilisation de plusieurs adsorbants, cartouches à remplir à chaque série d'analyse. Plus contraignant, l'Ambersorb 572 s'est avéré ne plus être disponible commercialement en Europe au moment du démarrage de cette étude.

La méthode d'analyse des *N*-nitrosamines adoptée dans le cadre de ce travail est basée sur la méthode US EPA 521 modifiée (U.S. Environmental Protection Agency, 2004), consistant en une extraction sur phase solide (SPE) à partir de cartouches pré-remplies de charbon de noix de coco (Supelco). L'étape de SPE est suivie d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à une détection par spectrométrie de masse (GC/MS) en mode ionisation par impact électronique (EI).

Avant extraction, 200 ng de NDMA-*d*6 sont ajoutés dans chaque échantillon de 1 L comme étalon interne de quantification. Les échantillons sont passés à débit constant (6 mL/min) sur les cartouches de SPE grâce à un appareil d'extraction sous vide. Les analytes retenus sur les cartouches sont ensuite élués avec 15 mL de dichlorométhane récupérés dans des tubes en verre. Les extraits sont ensuite passés sur des cartouches contenant du sulfate de sodium anhydre afin d'éliminer toutes traces d'eau résiduelle, puis concentrés sous courant d'azote

jusqu'à un volume de 1 mL. 200 ng de DPNA-*d14* sont ensuite ajoutés comme étalon interne de recouvrement.

Les extraits sont analysés en GC/MS immédiatement après l'étape de SPE, avec un chromatographe HP 6890 couplé avec un spectromètre de masse HP 5973 MSD en mode impact électronique. Les échantillons sont injectés à l'aide d'un passeur automatique Agilent 6890 series injector. L'injecteur est à une température de 230 °C et est utilisé en mode pulsed splitless, le volume d'injection étant de 1 µL. Le gaz vecteur utilisé est l'hélium, à un débit constant de 1 mL/min. La colonne capillaire utilisée pour séparer les analytes est une Varian VF-5ms (30 m × 0,25 mm × 0,25 µm). Le programme de température utilisé pour le four est le suivant : température initiale 40 °C pendant 3 min ; rampe de 4 °C/min jusqu'à 110°C ; et rampe finale de 15 °C/min jusqu'à 170 °C (temps d'analyse total : 24,5 min). La température de l'interface GC/MSD est de 280 °C, les températures de la source d'ions et du quadripôle sont respectivement de 230 °C et 150 °C. L'acquisition est réalisée en mode SIM (selected-ion monitoring) pour la quantification. Les ions utilisés pour l'acquisition sont décrits dans le Tableau II.2. Chaque échantillon est également analysé en mode scan total (de 40 à 240 m/z) pour des informations qualitatives supplémentaires.

Tableau II.2. *N*-Nitrosamines analysées par GC/MS

Composé	Masse moléculaire (g/mol)	Temps de rétention (min)	Ions sélectionnés^a (m/z)
NDMA- <i>d6</i>	80,086	4,16	80
NDMA	74,048	4,20	74
MENA	88,064	6,64	88
DENA	102,079	9,02	102
DPNA- <i>d14</i>	144,198	15,40	78 ; 144
NPyr	100,064	15,52	100
DPNA	130,111	15,69	70 ; 130
Npip	114,079	17,18	114
DBNA	158,142	22,20	84 ; 158

^a Ions utilisés en mode SIM (Selected-Ion Monitoring) pour la quantification

À chaque séquence d'analyse, des solutions étalons contenant les 7 *N*-nitrosamines à des concentrations variant de 32 à 800 µg/L (n = 5) et les 2 étalons internes deutérés (200 µg/L) sont analysées (Figure II.4) pour obtenir des facteurs de réponse relatifs (FRR) pour chaque nitrosamine par rapport aux étalons internes. Les FRRs sont ensuite utilisés pour calculer les

teneurs en nitrosamines dans les échantillons inconnus, connaissant la concentration en étalon interne (NDMA-*d6*) introduit avant extraction.

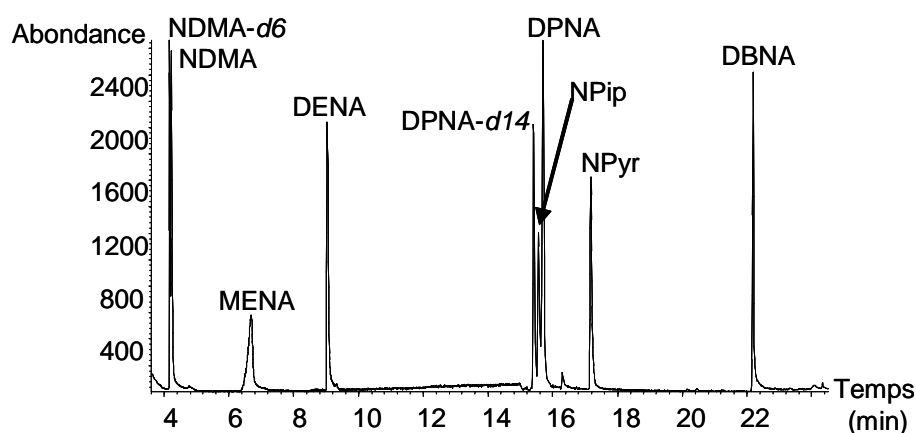


Figure II.4. Chromatogramme d'un mélange de calibration (160 µg/L) contenant 7 *N*-nitrosamines et 2 étalons internes deutérés, obtenu en mode SIM (Selected-Ion Monitoring).

Pour déterminer la limite de détection de la méthode (MDL) pour chaque *N*-nitrosamine, l'extraction et l'analyse d'un mélange à 80 ng/L de chaque nitrosamine et de 160 ng/L de NDMA-*d6* a été réalisée en 8 réplicats. La MDL au niveau de confiance de 99 % a été évaluée à 33 ng/L pour la NDMA (Tableau II.3).

Tableau II.3. Calcul de la MDL^a (n = 8)

Composé	Rendement d'extraction (%) (CV ^b %)	Ecart (%)	MDL ^a (ng/L)
NDMA- <i>d6</i>	69 (10)	58-77	
NDMA	59 (9)	51-65	33
MENA	47 (7)	41-50	13
DENA	75 (6)	67-82	20
Npyr	42 (14)	34-50	22
DPNA	139 (16)	100-166	110
Npip	84 (40)	62-158	114
DBNA	129 (170)	11-634	869

^a Limite de détection de la méthode
^b Coefficient de Variation

Les rendements d'extraction calculés à partir des étalons internes introduits avoisinent les 70 % pour la NDMA (Tableau II.3). Ceci peut être dû à des pertes lors des manipulations des échantillons après élution (en particulier pendant le passage sur cartouches de Na₂SO₄) ou à une adsorption incomplète sur les cartouches de charbon. On peut noter que cette méthode

nécessite des temps d'extraction relativement longs (~7 à 9 h pour 8 échantillons), et que les différentes étapes successives augmentent les risques de perte d'échantillons.

La méthode développée dans cette étude est un bon compromis entre les différentes méthodes proposées dans la littérature. Elle offre des rendements d'extraction corrects et des limites de détection relativement basses dans le contexte de notre étude. En effet, l'analyse des nitrosamines à des concentrations proches du ng/L n'était pas nécessaire dans cette étude, les solutions préparées contenant des concentrations relativement élevées en composés organiques menant à des concentrations importantes (c.-à-d. > 100 ng/L) en NDMA.

II.3.3. Analyse des THMs, HANs, HKs, TCNM

Les trihalométhanes (THMs) ainsi qu'un mélange de composés halogénés volatils (EPA 551B Halogenated Volatiles Mix, Supelco) ont été analysés par chromatographie en phase gazeuse et détection par spectrométrie de masse (GC/MS), après une étape d'extraction liquide-liquide, sur le principe de la méthode EPA 551.1 (Munch et Hautman, 1995). Les THMs analysés sont le chloroforme (ou trichlorométhane, TCM), le dichlorobromométhane (DCBM), le chlorodibromométhane (CDBM) et le bromoforme (ou tribromométhane, TBM). Le mélange de composés halogénés comprend le dichloroacétonitrile (DCAN), le trichloroacétonitrile (TCAN), le bromochloroacétonitrile (BCAN), le dibromoacétonitrile (DBAN), la 1,1-dichloropropanone (1,1-DCP), la 1,1,1-trichloropropanone (1,1,1-TCP) ainsi que la chloropicrine (ou trichloronitrométhane, TCNM). Un exemple de chromatogramme obtenu pour un mélange contenant les THMs et les autres composés halogénés étudiés est présenté sur la Figure II.5.

Avant analyse, les réactions sont stoppées avec 250 mg d'acide ascorbique. 50 mL d'échantillon auxquels sont ajoutés du 1,2-dibromopropane (100 µg/L) comme étalon interne sont extraits par 3 mL de MTBE ($\geq 99\%$, Fluka Analytical) sous agitation pendant 4 min. Les extraits sont ensuite analysés en GC/MS (même équipement que celui utilisé pour l'analyse des nitrosamines). À chaque séquence d'analyse, une série de solutions étalons ($n = 5$) contenant les 4 THMs (concentrations de 20 à 400 µg/L), le mélange de 7 composés halogénés (concentrations de 10 à 200 µg/L) ainsi que l'étalon interne (100 µg/L) est analysée. Un volume d'1 µL d'extrait est injecté en mode pulsed splitless avec une température d'injecteur de 150 °C. Le programme de température de la colonne est le suivant : température initiale de 40 °C pendant 3 min ; rampe de 2 °C/min jusqu'à une

température de 55 °C maintenue pendant 1 min ; deuxième rampe de 5 °C/min jusqu'à 85 °C ; rampe finale de 40 °C/min jusqu'à une température de 200 °C maintenue pendant 1 min (temps total d'analyse : 21,5 min). Les limites de détection de la méthode pour les HANs, HKs, TCNM et THMs sont respectivement de 0,13 µg/L, 0,08 µg/L, 0,12 µg/L et 0,02 µg/L (calculées à partir de l'écart-type des fluctuations du bruit de fond sur 3 étalons).

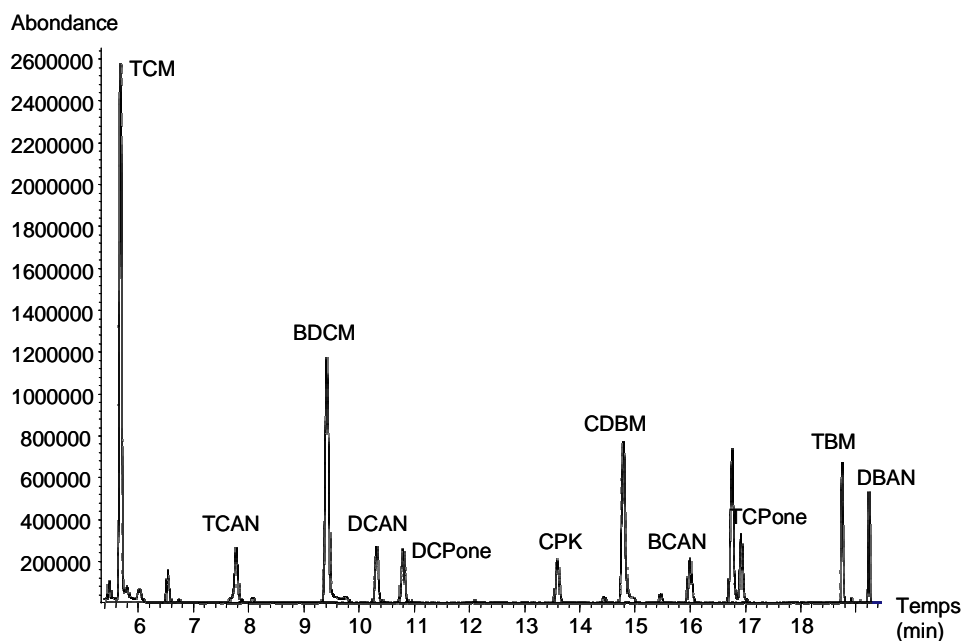


Figure II.5. Chromatogramme d'un mélange de calibration contenant 4 THMs (100 µg/L), 4 HANs (40 µg/L), 2 HKs (40 µg/L) et la chloropicrine (TCNM) (40 µg/L), obtenu en mode SIM (Selected-Ion Monitoring).

II.3.4. Analyse des composés organohalogénés (AOX)

La méthode d'analyse repose sur l'adsorption des composés organohalogénés par filtration sur des cartouches de charbon actif en poudre, puis sur la minéralisation du charbon dans un pyrolyseur (European Standard EN 1485, 1996).

Avant analyse, les réactions sont stoppées avec 250 mg d'acide ascorbique. Quelques gouttes de HNO₃ concentré sont ajoutées à 100 mL d'échantillon, puis l'échantillon acidifié est filtré sur deux cartouches de charbon en série (type Euroglass, CPI International) à un débit de 1 mL/min à l'aide d'un système Dohrmann. Les cartouches de charbon sont ensuite rincées avec 25 mL d'une solution de nitrate de sodium (NaNO₃ 0,01 M ; pH = 3) afin d'éliminer les ions chlorure et autres halogénures de la porosité des charbons. Les charbons sont ensuite pyrolysés à 1000 °C sous courant d'oxygène à l'aide d'un système Dohrmann DX 20, afin de

former les halogénures d'acide (HCl ou HBr). Les halogénures d'acide sont alors dosés dans une cellule microcoulométrique MC-3. La limite de détection de cette méthode est d'environ 20 µg Cl⁻/L.

II.3.5. Analyse de la ranitidine par HPLC-MS

Le suivi cinétique de la décomposition de la ranitidine et de ses sous-produits a été effectué par chromatographie liquide haute performance couplée à une détection par spectrométrie de masse (HPLC-MS).

Les analyses en HPLC-DAD-MSⁿ sont effectuées avec un système chromatographique Thermo Surveyor couplé à deux détecteurs en série : un détecteur UV-visible à barrettes de diodes Thermo PDA Surveyor et un spectromètre de masse à piège ionique Thermo LCQ DECA XP Max. La ranitidine et ses sous-produits de dégradation sont séparés à l'aide d'une colonne Phenomenex Luna PFP2 (250 × 4,6 mm, taille de pores : 100 Å, taille de particules : 5 µm). La phase mobile utilisée consiste en un mélange de solvants (A et B) avec (A) du méthanol acidifié avec de l'acide formique (1%) et (B) de l'EUP acidifiée (acide formique, 1%), à un débit de 0,6 mL/min. L'élution est réalisée selon un mode gradient dont les paramètres sont : 5 % de A pendant 5 min ; rampe jusqu'à 30 % de A pendant 20 min, maintenu pendant 5 min ; rampe jusqu'à 90 % de A en 10 min, maintenu pendant 2 min ; retour aux conditions initiales. Le temps total d'analyse est de 60 min (incluant le rééquilibrage de la colonne). Le volume d'injection est de 100 µL. Tous les échantillons sont analysés en mode scan total et simultanément en mode MS². La détection par spectrométrie de masse est précédée d'une ionisation chimique à pression atmosphérique (APCI), en mode positif et négatif. Les paramètres utilisés sont : température du capillaire de 250 °C, température de vaporisation de 450 °C, débit de gaz (N₂) de 17,1 L/min, débit de gaz auxiliaire (N₂) de 10,1 L/min, décharge corona à 5 µA avec un voltage de 4,5 kV et un voltage de capillaire de 14 V. La gamme de masses détectées varie entre 50 et 500 uma (pour détecter la formation de dimères). Des analyses en MSⁿ ont été réalisées pour identifier les sous-produits formés. Les paramètres de fragmentation utilisés sont : énergie normalisée de collision de 35%, facteur d'activation Q de 0,25 et temps d'activation de 30 ms.

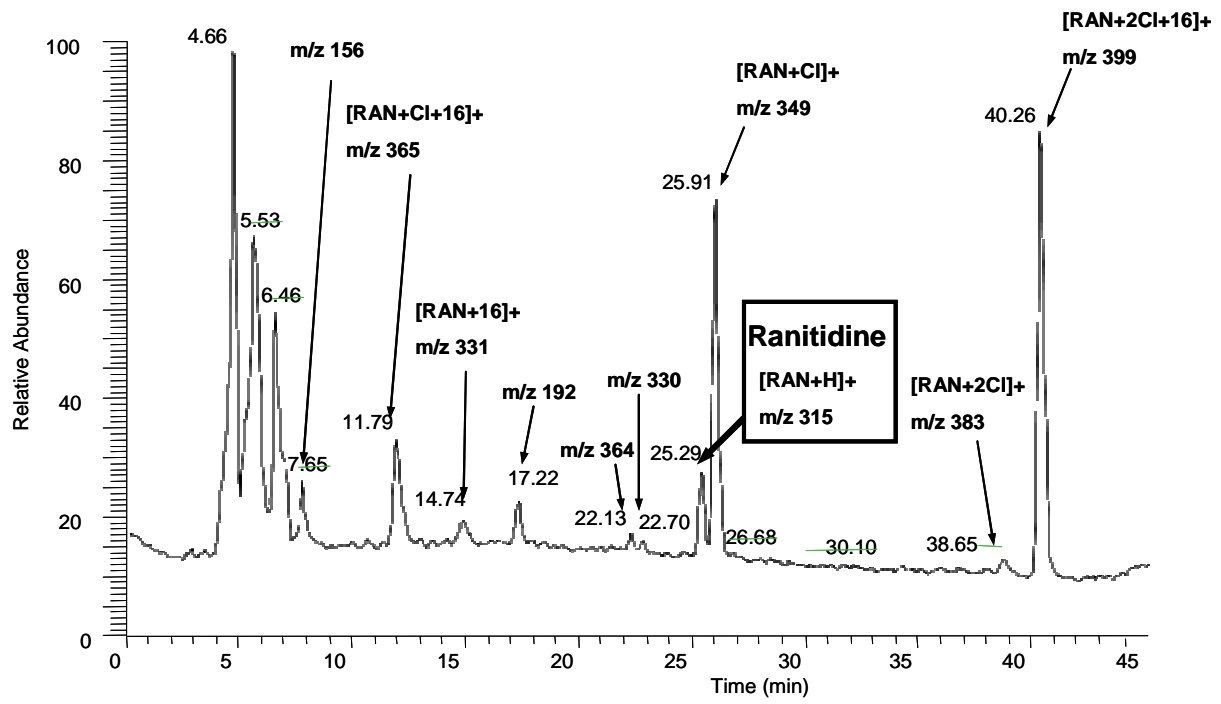


Figure II.6. Chromatogramme de la ranitidine (concentration initiale : 167 μM) et de ses sous-produits après chloramination (400 μM NH_2Cl) pendant 2 heures à pH 8. Analyse HPLC/MS en mode scan total.

CHAPITRE III :

RESULTATS

CHAPITRE III : RESULTATS

Partie A. Chloramination of nitrogenous contaminants (pharmaceuticals and pesticides): NDMA and halogenated DBPs formation

Résumé	67
Abstract	70
A.I.1. Introduction.....	71
A.I.2. Materials and methods	74
A.I.2.1. Materials.....	74
A.I.2.2. Preparation and analysis of chloramines.....	75
A.I.2.3. Chloramination experiments	75
A.I.2.4. Influence of dissolved O ₂	76
A.I.2.5. Analytical methods	76
<i>A.I.2.5.1. Nitrosamines analysis.....</i>	<i>76</i>
<i>A.I.2.5.2. HANs, HKs, TCNM and AOX analysis.....</i>	<i>77</i>
A.I.3. Results and discussion	77
A.I.3.1. Influence of Nitrites	81
A.I.3.2. Effect of pH.....	82
A.I.3.3. Influence of dichloramine	85
A.I.3.4. Influence of dissolved oxygen	86
A.I.4. Conclusion	87

Partie B. Formation of NDMA and halogenated DBPs by chloramination of tertiary amines: the influence of bromide ion

Résumé	89
Abstract	93
B.I.1. Introduction.....	93
B.I.2. Materials and methods	96
B.I.2.1. Materials.....	96
B.I.2.2. Chloramination experiments	97
B.I.2.3. Analyses	97
B.I.3. Results and discussion	98
B.I.3.1. NH ₂ Cl decomposition modeling.....	98
B.I.3.2. Formation of an unknown product	100
B.I.3.3. NDMA formation.....	101
B.I.3.4. HANs, HKs, TCNM and THMs formation.....	104

B.I.3.5. Influence of bromide concentration	107
B.I.3.6. Proposed formation mechanisms	108
B.I.3.7. Implications for water treatment	111

Partie C. NDMA formation mechanism by chloramination of tertiary and secondary amines

Résumé	113
Abstract	116

C.I.1. Introduction.....	116
---------------------------------	------------

C.I.2. Materials and methods	118
C.I.2.1. Materials.....	118
C.I.2.2. Chloramination experiments	119
C.I.2.3. Influence of dissolved O ₂	120
C.I.2.4. Analytical methods.....	120

C.I.3. Results and discussion	120
C.I.3.1. Influence of pH and chloramines speciation	122
C.I.3.2. Influence of prechlorination	125
C.I.3.3. Influence of dissolved oxygen.....	126
C.I.3.4. Proposed mechanism for NDMA formation	127

C.I.4. Conclusion	130
--------------------------------	------------

Partie D. Complementary information about ranitidine decomposition and NDMA formation monitored by HPLC-MS

Résumé	133
Abstract	136

D.I.1. Introduction.....	136
---------------------------------	------------

D.I.2. Materials and methods	137
D.I.2.1. Materials.....	137
D.I.2.2. Experimental methods.....	137
D.I.2.3. Analytical methods	138
<i>D.I.2.3.1. Total chlorine and chloramines</i>	<i>138</i>
<i>D.I.2.3.2. LC-MSⁿ</i>	<i>138</i>

D.I.3. Results and discussion	139
D.I.3.1. Ranitidine decomposition kinetics at several pH.....	139
D.I.3.2. Ranitidine decomposition around equimolar conditions	140
D.I.3.3. Influence of NH ₂ Cl concentration.....	144
D.I.3.4. Ranitidine by-products in excess of monochloramine.....	146

D.I.4. Conclusions.....	149
--------------------------------	------------

CHAPITRE III : RESULTATS

PARTIE A

Chloramination of nitrogenous contaminants (pharmaceuticals and pesticides): NDMA and halogenated DBPs formation

Water Research 45(10) - 2011

Résumé

Lors des procédés de traitement des eaux utilisant le chlore comme désinfectant, de nombreux sous-produits de désinfection (SPDs) halogénés peuvent être formés, comme les trihalométhanes (THMs) ou les acides haloacétiques (HAAs). Dans certains pays (en particulier anglo-saxons), le chlore libre est remplacé par la monochloramine (NH_2Cl) afin de limiter la formation de ces SPDs halogénés réglementés (la monochloramine n'est pas autorisée en France pour la production d'eau potable). Cependant, l'utilisation de chloramines peut entraîner la formation de N-nitrosamines. Parmi ces N-nitrosamines, la NDMA (N-nitrosodiméthylamine) est considérée comme un composé probablement cancérigène.

Les mécanismes de formation expliquant la formation de NDMA reposent sur la réaction entre la diméthylamine (DMA) et NH_2Cl . Cependant, certaines études ont montré que les quantités de DMA présentes dans les eaux de surface ou les effluents secondaires de stations d'épuration ne sont pas suffisantes pour expliquer les quantités de NDMA formées après chloramination. D'autres précurseurs de NDMA ont alors été identifiés dans les eaux naturelles ou usées. En particulier, certaines amines tertiaires présentant des groupements diméthylamine peuvent former des quantités significatives de NDMA. Dans les eaux naturelles, certains composés anthropiques comme le diuron (un pesticide de la famille des phénylurées) sont des précurseurs de NDMA. Cependant, le rendement de conversion molaire du diuron en NDMA est assez faible et comparable à celui de la DMA (c.-à-d. $< 2\%$) (Chen et Young, 2008). Dans les effluents urbains, la présence de quantités importantes de ranitidine (un composé pharmaceutique utilisé pour le traitement des ulcères) peut mener à la formation de grandes quantités de NDMA du fait de son rendement molaire élevé ($> 60\%$) (Schmidt *et al.*, 2006). Les caractéristiques structurales des amines tertiaires apparaissent alors comme un facteur essentiel dans la formation de NDMA, les composés possédant des groupements

aromatiques ou hétérocycliques substitués par des groupements DMA étant des précurseurs majeurs de NDMA (Schmidt *et al.*, 2006). Plus récemment, Shen et Andrews (2011a) ont montré qu'une vingtaine de composés pharmaceutiques et de produits de soins corporels sont des précurseurs de NDMA. Cette étude confirme l'importance de la structure de ces composés, la ranitidine présentant un rendement de formation de NDMA largement supérieur à ceux des autres précurseurs.

Les mécanismes proposés pour expliquer la formation de NDMA lors de la chloramination consistent en une substitution nucléophile entre la DMA et NH_2Cl pour former un intermédiaire diméthylhydrazine asymétrique (UDMH) (Choi et Valentine, 2002b; Choi *et al.*, 2002; Mitch et Sedlak, 2002). L'oxydation de cet intermédiaire entraîne ensuite la formation de NDMA.

La dichloramine et l'oxygène dissous semblent jouer un rôle déterminant dans la formation de NDMA (Schreiber et Mitch, 2006a). Ainsi, la formation d'un intermédiaire chloré (UMDH-Cl) à partir de la DMA et de NHCl_2 plutôt que l'UDMH favoriserait l'incorporation de l'oxygène dissous pour former la NDMA.

La dégradation des amines tertiaires peut également entraîner la formation d'autres sous-produits de désinfection azotés (N-SPDs) comme les haloacétonitriles (HANs), les halonitrométhanes (HNMs) ou le chlorure de cyanogène (CNCl). Les HANs sont plus toxiques que les HAAs et les autres SPDs réglementés (Muellner *et al.*, 2007). Le trichloronitrométhane (TCNM), également connu sous le nom de chloropicrine, a été le premier des HNMs identifié comme sous-produit de désinfection dans des eaux potables (Thibaud *et al.*, 1987 ; Hoigne et Bader, 1988). Les HNMs sont plus mutagènes que les halométhanes et le TCNM est particulièrement génotoxique (Plewa *et al.*, 2004). La formation de TCNM et de HANs est toutefois moins importante lors de la chloramination que lors de la chloration.

Le but de cette étude est de déterminer la réactivité de plusieurs composés organiques anthropiques vis-à-vis de la monochloramine. Cette réactivité est évaluée au travers de la formation de NDMA, de HANs et des composés organohalogénés totaux (AOX). Les composés étudiés comprennent trois pesticides (diuron, isoproturon, trifluraline) et cinq composés pharmaceutiques : la ranitidine (traitement des ulcères), la doxépine et l'amitriptyline (antidépresseurs tricycliques), la mifépristone (pilule abortive) et la

minocycline (antibiotique utilisé pour le traitement de l'acné). Tous ces composés sont des amines tertiaires possédant des groupements fonctionnels diméthylamine. L'objectif étant d'étudier précisément les mécanismes de formation des SPDs à partir de ces composés précurseurs, les concentrations introduites sont beaucoup plus élevées que celles détectées dans les eaux naturelles ou usées. Par conséquent, les SPDs sont formés à des concentrations beaucoup plus fortes que dans les eaux traitées.

Parmi les composés étudiés, la ranitidine celui pour lequel le taux de conversion en NDMA est le plus important (40,2 % de NDMA formés à pH 8,5 et après 5 jours). La minocycline forme 8,2 % de NDMA, ce qui peut en partie être dû à la présence de deux groupements diméthylamine dans sa structure. Toutes les autres molécules étudiées forment des quantités de NDMA similaires ou inférieures à celles obtenues à partir de la DMA (moins de 3 %).

Selon certains auteurs (Shen et Andrews, 2011a), l'effet électro-donneur du groupement furane de la ranitidine favoriserait la substitution électrophile du chlore sur le groupe DMA. Une telle substitution électrophile entraînerait la formation de diméthylchloramine (DMCA) ou la libération de la DMA puis la formation de NDMA (Mitch and Sedlak, 2004). Cependant, ce mécanisme ne peut expliquer les rendements élevés observés à partir de la ranitidine, car les rendements à partir de la DMA sont toujours inférieurs à 3 %. Un mécanisme plus probable impliquerait une substitution nucléophile entre le groupe DMA de la ranitidine et NH_2Cl . Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

L'impact de plusieurs paramètres comme la concentration en nitrites, le pH, la spéciation des chloramines et la concentration en oxygène dissous a été étudié afin de mieux comprendre les mécanismes de formation de NDMA à partir des amines tertiaires. La présence de nitrites n'a aucun effet sur la formation de NDMA par chloramination de l'amitriptyline ou de la mifépristone. La formation de NDMA par chloramination de la ranitidine présente un maximum à pH 8. A des pH inférieurs à 8, la formation de NDMA semble liée à la concentration en NH_2Cl et non à la présence de NHCl_2 . La formation de NDMA aux pH où NHCl_2 est majoritaire (pH ~4-5) est très faible, ce qui indique que NHCl_2 ne semble pas jouer de rôle dans la formation de NDMA à partir de la ranitidine. Ceci est confirmé par des expériences conduites par introduction de dichloramine préformée : les quantités de NDMA formées à pH 8 sont inférieures à celles formées en présence de monochloramine. Ces

résultats contredisent les données de la littérature selon lesquelles la formation de NDMA à partir de la DMA est favorisée par la présence de NHCl_2 .

Cependant, l'influence de la concentration en oxygène dissous est confirmée. L'absence d'oxygène dissous entraîne une nette diminution de la formation de NDMA à partir de la ranitidine (4 % contre 54 % en solution saturée en oxygène).

La concentration en oxygène dissous joue également un rôle important dans la formation d'autres SPDs contenant des atomes d'oxygène (p.ex. le TCNM et les halocétones). Ces résultats sont à notre connaissance les premières observations de l'incorporation de l'oxygène dissous dans des SPDs autres que la NDMA.

Au vu du fort pourcentage de conversion molaire de la ranitidine en NDMA, l'utilisation de monochloramine pour la désinfection d'eaux impactées par ce composé pharmaceutique peut former des quantités significatives de NDMA. La présence d'amines tertiaires présentant des structures moléculaires semblables pourrait expliquer les fortes teneurs en NDMA observées dans certaines stations de traitement. Ces concentrations ne peuvent être uniquement expliquées par la présence de DMA. De plus, la formation de NDMA à partir des amines tertiaires ne peut être simplement expliquée par la libération de DMA et à partir des mécanismes proposés dans la littérature (formation d'UDMH puis de NDMA). L'étude de composés modèles plus simples est nécessaire afin de mieux comprendre les mécanismes de formation de la NDMA à partir des amines tertiaires, travaux qui font l'objet de l'article présenté dans la Partie III.C.

Abstract

Disinfection with chloramines is often used to reduce the production of regulated disinfection by-products (DBPs) such as trihalomethanes (THMs) and haloacetic acids (HAAs). However, chloramination can lead to the formation of N-nitrosamines, including N-nitrosodimethylamine (NDMA), a probable human carcinogen. Previous research used dimethylamine (DMA) as a model precursor of NDMA, but certain widely used tertiary dimethylamines (e.g. the pharmaceutical ranitidine) show much higher conversion rates to NDMA than DMA. This study investigates the NDMA formation potential of several tertiary amines including pharmaceuticals and herbicides. The reactivity of these molecules with

monochloramine (NH_2Cl) is studied through the formation of NDMA, and other halogenated DBPs such as haloacetonitriles (HANs) and AOX (Adsorbable Organic Halides). Several compounds investigated formed NDMA in greater amounts than DMA, revealing the importance of structural characteristics of tertiary amines for NDMA formation. Among these compounds, the pharmaceutical ranitidine showed the highest molar conversion to NDMA. The pH and dissolved oxygen content of the solution were found to play a major role for the formation of NDMA from ranitidine. NDMA was formed in higher amounts at pH around pH 8 and a lower concentration of dissolved oxygen dramatically decreased NDMA yields. These findings seem to indicate that dichloramine (NHCl_2) is not the major oxidant involved in the formation of NDMA from ranitidine, results in contradiction with the reaction mechanisms proposed in the literature. Dissolved oxygen was also found to influence the formation of other oxygen-containing DBPs (i.e. trichloronitromethane and haloketones). The results of this study identify several anthropogenic precursors of NDMA, indicating that chloramination of waters impacted by these tertiary amines could lead to the formation of significant amounts of NDMA and other non-regulated DBPs of potential health concern (e.g. dichloroacetonitrile or trichloronitromethane). This could be of particular importance for the chloramination of wastewater effluents, especially during water reuse processes.

A.I.1. Introduction

A large diversity of disinfection by-products (DBPs) are formed during water treatment processes using chlorination, including trihalomethanes (THMs) and haloacetic acids (HAAs). Disinfection with chloramines is known to significantly reduce the formation of regulated DBPs as compared to chlorination. However, chloramination favors the formation of *N*-nitrosamines, including *N*-nitrosodimethylamine (NDMA). The US Environmental Protection Agency classifies NDMA as a probable human carcinogen, evaluating a 10^{-6} risk level of cancer from NDMA concentration at 0.7 ng/L in drinking water (U.S. Environmental Protection Agency, 1987). Over the last decade, interest has been growing about NDMA formation during water treatment process. Several studies examined the mechanisms explaining the formation of NDMA during chlorination and chloramination. In most studies, dimethylamine (DMA) served as the model NDMA precursor (Choi and Valentine, 2002a; Choi and Valentine, 2002b; Choi *et al.*, 2002; Mitch and Sedlak, 2002; Choi and Valentine, 2003; Schreiber and Mitch, 2005; Schreiber and Mitch, 2006a). However, some studies indicated that the amount of dimethylamine present in surface waters (Gerecke and Sedlak, 2003) or secondary municipal wastewaters (Mitch and Sedlak, 2004) are not sufficient to

explain the amount of NDMA formed. The role of tertiary amines presenting dimethylamine functional groups has been pointed out (Mitch and Sedlak, 2004; Schmidt *et al.*, 2006). Recent studies looked at diuron as a precursor of NDMA. Results showed that the molar conversion rate is relatively low (< 1.5% of diuron forms NDMA) (Chen and Young, 2008; Chen and Young, 2009). Another tertiary amine ranitidine, a histamine antagonist widely used for peptic ulcer treatment was found to be an important NDMA precursor (62.9% NDMA yield obtained by Schmidt *et al.*, 2006, and 89.9% by Shen and Andrews, 2011a). Other tertiary amines led to less or equal NDMA formation than DMA, revealing the importance of structural characteristics of tertiary amine compounds for NDMA formation (Schmidt *et al.*, 2006). Shen and Andrews (2011a) demonstrated that several tertiary amines including pharmaceuticals and personal care products are nitrosamine precursors during chloramines disinfection. According to these authors, the presence of electron donating group such as furan can increase the electron density on the nitrogen atom and then favors the reaction with chlorine leading to high NDMA yields observed with some pharmaceuticals (especially ranitidine). Ranitidine is sold worldwide as a gastrointestinal drug and has been detected at concentrations ranging from 70 ng/L to 540 ng/L in primary effluents of wastewater treatment plants (WWTP) in Spain (Radjenovic *et al.*, 2009) and at ~10 ng/L in several surface waters (Zuccato *et al.*, 2000; Kolpin *et al.*, 2002). Ranitidine and other pharmaceuticals are not well removed by biological treatments and can be found in river waters receiving the WWTP effluents (Castiglioni *et al.*, 2006; Radjenovic *et al.*, 2009). Chloramination of wastewaters (e.g. for wastewater reuse purposes) impacted by pharmaceuticals is of great concern because of the potential risk of NDMA formation.

NDMA formation occurring during chloramination has previously been explained as a nucleophilic substitution reaction between monochloramine (NH_2Cl) and dimethylamine (DMA) to form an unsymmetrical dimethylhydrazine intermediate (UDMH) (Choi and Valentine, 2002b; Choi *et al.*, 2002; Mitch and Sedlak, 2002). UDMH is then rapidly oxidized by NH_2Cl to NDMA at < 3% yields. Over the past few years, studies have addressed the importance of chloramines speciation and dissolved oxygen (Schreiber and Mitch, 2006a). Dichloramine (NHCl_2) was found to contribute to the production of NDMA during chloramine disinfection, occurring through the formation of a chlorinated UDMH (UDMH-Cl) as an intermediate rather than UDMH. Enhancing the formation of NHCl_2 by increasing the Cl:N ratio also lead to higher yields of NDMA during chloramination of tertiary amines (Shen and Andrews, 2011a). Dissolved oxygen was also described as a critical

parameter (Schreiber and Mitch, 2006a). The authors proposed that the last step of the formation of NDMA consists in the incorporation of dissolved O_2 into UDMH-Cl, which would then lead to NDMA.

Decomposition of tertiary amines may form other nitrogenous disinfection byproducts (N-DBPs) of potentially health concern, such as haloacetonitriles (HANs), halonitromethanes (HNMs), haloketones (HKs) or cyanogen chloride (CNCl). HANs have been proved to be more toxic than HAAs and other regulated DBPs (Muellner *et al.*, 2007). Trichloronitromethane (TCNM), also known as chloropicrin, was the first of the HNMs to be identified as a DBP in drinking water (Thibaud *et al.*, 1987; Hoigne and Bader, 1988). Potential health effects of HNMs have already been studied (National Cancer Institute, 1978; Schneider *et al.*, 1999). They were found to be more mutagenic than the corresponding halomethanes, and TCNM has been demonstrated to be particularly genotoxic (Plewa *et al.*, 2004). TCNM formation mechanisms have been proposed by chlorination and chloramination of monomethylamine and n-propylamine (Joo and Mitch, 2007). TCNM formation is expected to increase with pH during chlorination, and to be more important during chlorination than during chloramination. TCNM formation from chlorination of lake waters was 40 times lower than that of chloroform (Hoigne and Bader, 1988). Major haloketones (HKs) identified in chlorinated or chloraminated waters are 1,1-dichloro-2-propanone (1,1-DCP) and 1,1,1-trichloro-2-propanone (1,1,1-TCP). DCAN, 1,1-DCP and CNCl formation were found to decrease when increasing pH, with maximum yields around pH 5-6 (Yang *et al.*, 2007). DCAN formation during chloramination was much lower than during chlorination, whereas CNCl and 1,1-DCP yields were higher in chloraminated water (Yang *et al.*, 2007).

The goal of this study was to investigate the reactivity of several nitrogen-containing organic compounds with monochloramine, through the formation of NDMA, HANs and AOX (Adsorbable Organic Halides). Model compounds investigated included three herbicides (diuron, isoproturon, trifluralin) and five pharmaceuticals: ranitidine (peptic ulcer treatment); doxepin and amitriptyline (tricyclic antidepressants); mifepristone (an abortifacient) and minocycline (an antibiotic used for acne treatment). All of them are tertiary amines presenting DMA functional groups. These anthropogenic compounds are likely to enter natural waters via wastewater discharges (i.e. pharmaceuticals) or agricultural runoff (i.e. herbicides). Because our objective was to study byproducts formation mechanisms, solutions of model

compounds were prepared at concentrations that are significantly higher than what can be found in natural waters or wastewater effluents. As a result, DBPs were formed at relatively high concentrations that are not likely to be found in treated waters. The influence of several parameters (i.e. nitrites concentration, pH, chloramines speciation and dissolved oxygen concentration) was investigated in order to better understand the reaction mechanisms that lead to the formation of NDMA and some other DBPs (HANs, HKs, TCNM, AOX) during chloramination of tertiary amines.

A.I.2. Materials and methods

A.I.2.1. Materials

All experiments were conducted using deionized water (Milli-Q, Millipore) buffered with sodium acetate (pH = 4.0-5.5), a mixture of sodium phosphate monobasic and sodium phosphate dibasic (pH = 7.0-8.5), or sodium carbonate (pH = 10). pH values were adjusted as needed using sodium hydroxide or sulfuric acid (0.1 N, Fisher Scientific). Fluka Analytical methyl *tert*-butyl ether (>99%), Fisher Scientific methylene chloride (GLC grade) and Carlo Erba methanol (>99.9%) were used without further purification. Amitriptyline (>98%), diuron (>98%), doxepin (>98%), isoproteron (99.8%), mifepristone (>98%), minocycline (92%, 8% water), ranitidine and trifluralin (>99%) were used without further purification and were supplied through Sigma-Aldrich. Sodium hypochlorite (NaOCl, 13%, Acros Organics) and ammonium chloride (Fisher Scientific, 99.9%) were used to prepare chloramine reagents. Anhydrous sodium sulfite (Fisher Scientific) was used to quench residual chloramines. Isotopically labeled standards, [6-²H] *N*-nitrosodimethylamine (NDMA-d6, 98%, 1 mg.mL⁻¹ in methylene chloride) and [14-²H] *N*-nitrosodi-*n*-propylamine (DPNA-d14, 98%, 1 mg.mL⁻¹ in methylene chloride) were obtained from Cambridge Isotope Laboratories (Andover, MA, USA). A standard solution containing seven *N*-nitrosamines (2000 µg/mL each in methylene chloride) was purchased from Supelco (Sigma-Aldrich). The SPE materials used to extract nitrosamines from aqueous solutions consisted in Supelclean™ prepacked coconut charcoal EPA 521 tubes, 2g/6ml, supplied from Supelco. A mixed standard containing haloacetonitriles (HANs), trichloronitromethane (TCNM) and haloketones (HKs) (EPA 551B Halogenated Volatiles Mix) and internal standard 1,2-dibromopropane were supplied from Supelco. All reagents not specified were obtained from Fisher Scientific.

A.I.2.2. Preparation and analysis of chloramines

Monochloramine (NH₂Cl) stock solutions were prepared daily by slowly adding sodium hypochlorite (NaOCl) into a rapidly stirred ammonium chloride (NH₄Cl) solution adjusted to pH = 8.5 with sodium hydroxide, and using a Cl:N molar ratio of at least 1:1.2 to avoid breakpoint chlorination resulting from local excess of hypochlorite (Mitch and Sedlak, 2002). Adjusting the pH at 8.5 minimizes the disproportionation of NH₂Cl to dichloramine (NHCl₂), since NHCl₂ forms at pH < 8 (U.S. Environmental Protection Agency, 1999) according to the equilibrium:



Free chlorine and total chlorine concentrations in the stock solutions of sodium hypochlorite were determined iodometrically with sodium thiosulfate 0.1 M (Prolabo, >99.9%). Initial NH₂Cl and NHCl₂ concentrations were determined by spectrophotometric measurement using their respective molar extinction coefficients at 245 nm and 295 nm and solving simultaneous equations (Schreiber and Mitch, 2005). Residual chloramines were analyzed iodometrically (Eaton, 1995).

A.I.2.3. Chloramination experiments

All glassware used during these experiments was washed with deionized water and baked at 500 °C for at least 5 hours prior to use. Reactions were conducted in sealed 1 L amber glass bottles at 20 °C in a temperature-controlled room, under dark conditions to avoid photolysis of NDMA. Chloramination experiments were conducted following the approach of Mitch et al. (Mitch *et al.*, 2003), using high concentrations of NH₂Cl (200 to 300 mg/L as Cl₂) and a reaction time of 5 days for most of our experiments. NH₂Cl remained in excess during all the reaction time. Solutions were prepared by dissolving a pre-determined amount of compound in 1 L of 10 mM acetate, phosphate or carbonate buffer. 100 mL of preformed monochloramine was then added to the working solution. Chloramination experiments were conducted in triplicate. All series of experiments were completed with the chloramination of a corresponding blank solution.

At given contact times, 350 mL of samples were transferred for residual chlorine, HANs and AOX analyses, and 750 mL were processed for nitrosamines analyses.

Percent molar yields were calculated using the initial molar concentration of the studied compounds, following equation III.A.2.

$$\text{DBP yield (\%)} = \frac{[\text{DBP}](\text{nM})}{[\text{Organic compound}]_0 (\text{nM})} \times 100 \quad (\text{III.A.2})$$

AOX formation rates were calculated as follows:

$$\text{AOX formation rate (mol/mol)} = \frac{[\text{AOX}](\mu\text{g/L as Cl}) / 35.5}{[\text{Organic compound}]_0 (\mu\text{M})} \quad (\text{III.A.3})$$

A.I.2.4. Influence of dissolved O₂

Experiments were performed in saturated dissolved O₂ solution and in absence of oxygen. The removal of oxygen was operated prior to chloramination by bubbling nitrogen gas through a Teflon line until dissolved O₂ concentration was less than 0.3 mg O₂/L. The dissolved O₂ concentration was monitored using a WTW Oxi 330 oxygen meter. The samples were continuously bubbled until the end of the experiment (2 h contact time). Previous experiments were conducted with NDMA standard solutions in order to verify that nitrogen bubbling for 2 hours did not lead to any significant NDMA or chlorinated DBPs stripping.

A.I.2.5. Analytical methods

A.I.2.5.1. *Nitrosamines analysis*

NDMA analysis was performed according to the US EPA method (U.S. Environmental Protection Agency, 2004), consisting in a solid-phase extraction (SPE) using coconut charcoal EPA 521 tubes followed by GC/MS analysis in EI mode. Analytical details are provided elsewhere (Le Roux *et al.*, 2010) and summarized below. Chloramination reactions were quenched using 2.5 g sodium sulfite before SPE. Unlike previous studies (Schreiber and Mitch, 2006a; Chen and Young, 2009), no ascorbic acid was used because it was found to degrade into furfural during SPE in coconut charcoal tubes, which led to poor NDMA recovery. Prior to the extraction, 200 ng of NDMA-d₆ was added to each 1 L sample as an internal standard. Each sample was extracted at a continuous flow rate through the SPE tube. Analytes were eluted from the SPE bed with 15 mL of methylene chloride. Extracts were then

filtered through 5 g anhydrous sodium sulfate column to remove residual water. Methylene chloride extracts were then concentrated down to 1 mL under a stream of N₂, after addition of DPNA-d14 (200 ng) used as recovery standard. Samples extracts were analyzed immediately after SPE using a HP 6890 series gas chromatograph system coupled with a HP 5973 mass selective detector (MSD) in electron impact (EI) mode. Samples were injected in pulsed splitless mode using helium as the carrier gas. A Varian VF-5ms capillary column (30 m by 0.25 mm i.d. by 0.25 µm film thickness) supplied through Interchim was used to separate the analytes. Quantitative analyses were performed in selected-ion monitoring (SIM) mode. Full scan mode (40 - 240 m/z) analyses were also conducted for complementary spectral information. This method reached extraction efficiencies of approximately 85%. The method detection limit (MDL) for NDMA at the 99% confidence level was determined to be 33 ng/L.

A.I.2.5.2. HANs, HKs, TCNM and AOX analysis

Chloramination reactions were stopped using 250 mg ascorbic acid prior to HAN and AOX analysis to avoid HANs degradation occurring in the presence of excess sodium sulfite (Croue and Reckhow, 1989). HANs, HKs and TCNM analysis was based on the US EPA 551.1 method (Munch and Hautman, 1995). 50 mL of samples were transferred to amber glass bottles and 1,2-dibromopropane (100 µg/L) was added as an internal standard. Samples were extracted by shaking for 4 min into 3 mL MTBE. Extracts were analyzed using GC/MS (same equipment as used for nitrosamines analysis), along with HANs, HKs and TCNM calibration standards. 1 µL was injected in pulsed splitless mode with an inlet temperature of 150 °C. The column temperature program was 40 °C held for 3 min, ramping to 55 °C at 2 °C/min and holding for 1 min, then a ramp of 5 °C/min to 85 °C, and a final ramp of 40 °C/min to 200 °C held for 1 min. The MDL for this method is about 0.1 µg/L. AOX were determined using a Dohrmann DX 20 analyzer after adsorption onto activated carbon (European Standard EN 1485, 1996). The detection limit for this method is about 20 µg as Cl/L.

A.I.3. Results and discussion

Figure III.A.1 shows as example the kinetic results for AOX, DCAN and NDMA formation obtained with 3 µM ranitidine and 2.5 mM NH₂Cl at pH 8.5. NH₂Cl consumption over 120 hours was always about 50% of the initial concentration. Same results were obtained for the other investigated compounds. Results from control samples exhibited similar chloramine decay. Kinetic modeling performed using Copasi software and Jafvert and Valentine's model

(Jafvert and Valentine, 1992) confirmed that monochloramine (NH_2Cl) predominantly decays by self-disproportionation under our experimental conditions (pH 8.5, 10 mM phosphate buffer). Hence, the consumption of NH_2Cl by the model compounds investigated was insignificant and could not be quantified. AOX formation leveled off after only 2 h contact time, whereas NDMA and DCAN formation were slower and reached their maximum after 24 h. This observation is in accordance with results from the chlorination of proteins (one of the most important precursors of DCAN in drinking waters), that shows a two-step process (Reckhow, 2001). First, rapid reactions with reactive sites form THMs and Total Organic Halides (TOX) (Hureiki *et al.*, 1994), then slow degradation of proteins leads to DCAN formation. A similar behavior for DBPs formation kinetics could occur during the chloramination of ranitidine.

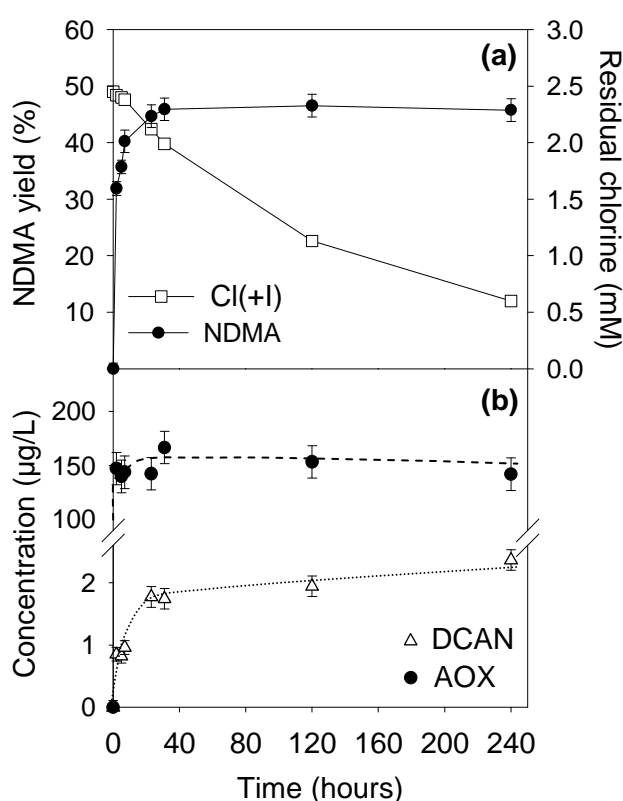
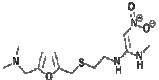
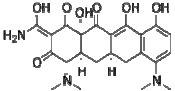
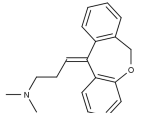
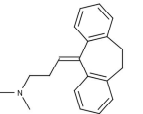
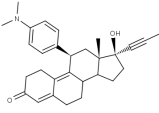
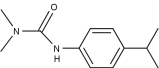
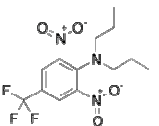
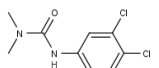


Figure III.A.1. NDMA formation from 3 μM ranitidine at pH 8.5 with 10 mM phosphate buffer, 2.5 mM monochloramine. Error bars represent one standard deviation ($n = 3$). NDMA molar yields were calculated based upon the initial ranitidine concentration

The formation of NDMA, HANs and AOX at pH 8.5 from selected compounds was monitored after 5 days of contact time (Table III.A.1).

Table III.A.1. Nitrosamine and DCAN formation from compounds investigated at pH 8.5 (5 days contact time)

Compound investigated	Molecular structure	Compound concentration (nM)	NH ₂ Cl concentration ^a (mM)	Molar yield ^b (%) (SD ^c)		AOX formation rate ^e (mol/mol) (SD ^c)
				Nitrosamine ^d	DCAN	
Ranitidine		14760	4.0	40.2 (1.4)	5.8 (0.2)	0.95 (0.18)
Minocycline		2820	2.5	8.2 (0.7)	1.5 (0.1)	8.98 (0.89)
Doxepin		1730	2.5	2.32 (0.01)	0.5 (0.1)	N.D.
Amitriptyline		3480	2.5	1.15 (0.04)	0.8 (0.4)	N.D.
Mifepristone		3170	2.5	0.39 (0.02)	0.2 (0.1)	N.D.
Isoproturon		5290	2.5	0.34 (0.02)	N.D.	N.D.
Trifluralin		810	2.5	0.18 (0.01)	N.D.	N.D.
Diuron		16560	4.0	0.15 (0.01)	N.D.	N.D.

^a Initial NH₂Cl concentration applied to a solution containing a compound investigated in deionized water with 10 mM phosphate buffer (pH 8.5)

^b Molar yields were calculated based upon the initial compound concentration

^c SD = Standard Deviation on 3 replicates

^d Nitrosamine formed is NDMA except for trifluralin (DPNA)

^e AOX formation rates expressed as mol AOX as Cl⁻ / mol of initial compound

N.D. = Not Detected

Ranitidine exhibited the highest molar yield with 40.2% NDMA formed. Similar amounts of NDMA were produced after 5 days of contact time for initial monochloramine concentrations of 0.5 mM to 2.5 mM and 100 nM ranitidine solutions i.e. for large excess of monochloramine. Yields for the other pharmaceuticals ranged from 0.4 to 8.2% and less than 0.4% for diuron and isoproturon. NDMA formation from DMA is known to be < 3% molar

conversion (Schmidt *et al.*, 2006; Schreiber and Mitch, 2006b) Minocycline and especially ranitidine exhibited higher molar yields than other tertiary amines or DMA.

Compounds presenting heterocyclic ring in their structure (e.g. furan in ranitidine) produced more NDMA than compounds with DMA functions near carbonyl groups (i.e. diuron and isoproturon) (Schmidt *et al.*, 2006) and compounds with aromatic rings (e.g. minocycline or mifepristone). According to Shen and Andrews (2011a), the higher yield observed for ranitidine would be explained by the electron-donating effect of furan group that increases electron density on the nitrogen atom and thus enhance electrophilic substitution of chlorine atom. This mechanism would involve the formation of dimethylchloramine (DMCA), DMA and then NDMA (Mitch and Sedlak, 2004). However, the presence of DMA as a key intermediate could not explain the high yield obtained with ranitidine because the NDMA yields from DMA are always < 3% in literature. An alternative mechanism would involve the nucleophilic substitution of NH_2Cl on nitrogen atom instead of electrophilic substitution (i.e. chlorine transfer with formation of a DMCA group). Further research is needed to fully address the formation mechanism of NDMA from dimethylaminomethylfuran group.

As suggested by Shen and Andrews (2011a), ranitidine can be considered as a significant NDMA precursor because 6 to 39% of ranitidine is excreted as the parent form by human body (Jjemba, 2006) and its metabolites maintain the furan and DMA groups in their structures. Moreover, the removal of ranitidine through WWTP can be relatively low (Castiglioni *et al.*, 2006). The presence of ranitidine and its metabolites in wastewaters could contribute significantly to the high NDMA formation potentials observed at several WWTP, which are much higher than concentrations predicted based upon DMA concentrations in raw waters and calculated following previously proposed formation mechanisms (Mitch *et al.*, 2003; Mitch and Sedlak, 2004).

Minocycline, the second highest NDMA precursor of the pool of compounds studied (8.2% NDMA molar conversion) contains two dimethylamine functional groups that probably partly explain the significant formation of NDMA. Amitriptyline and doxepin have similar molecular structures and formed 1.15 and 2.32% of NDMA, respectively. The three carbon atoms between the DMA group and the three rings could explain their lower reactivity compared to ranitidine (Shen and Andrews, 2011a). The presence of the oxygen atom in doxepin would explain the higher yield of NDMA for this molecule compared to

amitriptyline. Chloramination of trifluralin led to the formation of 0.18% DPNA, half the formation of NDMA obtained from mifepristone that also incorporates an aromatic ring substituted with a dialkylamine group. The lower yield for trifluralin can be attributed to the electron withdrawing effect of the two nitro groups. The electron withdrawing effect of the carbonyl group would also explain the low formation yield of NDMA from isoproturon and diuron (Schmidt *et al.*, 2006).

In full scan mode, the GC/MS chromatogram of the extracts revealed the presence of dimethylformamide (DMF) and dimethylcyanamide (DMC) as by-products of the reaction of monochloramine with diuron or ranitidine. These compounds are known to be UDMH oxidation products, as well as NDMA (Mitch and Sedlak, 2002). However, formation mechanisms of DMC and DMF remain unclear. No other nitrosamine was detected during the experiments with compounds containing dimethylamine functional groups.

Ranitidine formed about 10 times less DCAN than NDMA (Table III.A.1). Minocycline was the second highest DCAN precursor (1.5% DCAN yield). For the other compounds studied, the amounts of DCAN formed were quite similar to those of NDMA (< 1% yield). No TCAN formation was detected during these experiments. No correlation could be made between NDMA formation and DCAN formation but more DCAN was generally formed when NDMA was produced in higher amounts. Minocycline exhibited the highest AOX formation rate (8.98 mol/mol), which could be related to its highly aromatic and oxygen-containing structure. Ranitidine was the second AOX precursor with 0.95 mol/mol formation rate. The other compounds investigated did not lead to any significant AOX formation in our experimental conditions. These results indicate that compounds producing high amount of NDMA tend also to form more of other DBPs (AOX, and especially DCAN).

A.I.3.1. Influence of Nitrites

Previous research (Choi and Valentine, 2003) proposed an “enhanced nitrosation pathway” describing NDMA formation from the reaction of DMA with nitrite and hypochlorite. Nitrites were also found to enhance the formation of NDMA during the chlorination of diuron (Chen and Young, 2009). Because low amount of free chlorine may be present in monochloramine solution, nitrites could contribute to the formation of NDMA by chloramination. Experiments conducted with 1 μ M amitriptyline and 1 μ M mifepristone showed that NDMA formation

was not significantly different in presence and in absence of 1 μM nitrites (Table III.A.2). These results indicate that the formation of NDMA from tertiary amines during chloramination is not enhanced by any nitrosation mechanism, which could have occurred in presence of free chlorine and nitrites.

Table III.A.2. Effect of pH and NO_2^- on NDMA formation from amitriptyline and mifepristone over 5 days with 10 mM buffer (phosphate for pH 8.5 and carbonate for pH 10)

Expt	Compound investigated	Compound concentration (μM)	NH_2Cl concentration (mM)	NDMA yield^a (%) (SD^b)	pH
1	Amitriptyline	0.38	3.8	2.37 (0.34)	8.5
		0.38	3.8	0.08 (0.01)	10
	Mifepristone	0.35	3.8	1.00 (0.30)	8.5
		0.35	3.8	0.04 (0.01)	10
2	Amitriptyline	1	3.4	1.93 (0.15)	8.5
	Amitriptyline + 1 μM NO_2^-	1	3.4	1.72 (0.15)	8.5
	Mifepristone	1	3.4	0.89 (0.09)	8.5
	Mifepristone + 1 μM NO_2^-	1	3.4	0.97 (0.09)	8.5

^aMolar yields were calculated based upon the initial compound concentration
^bSD = Standard Deviation on 3 replicates

A.I.3.2. Effect of pH

To assess the influence of pH on the formation of DBPs, NH_2Cl (2.5 mM) was applied to ranitidine solutions (3 μM) in deionized water buffered at pH ranging from 4 to 10 (Table III.A.3).

NDMA, HANs, HKs, and TCNM were analyzed after a contact time of 5 days. NDMA formation from chloramination of ranitidine exhibited a maximum (59.6% yield) at pH 7.9, which is similar to 62.9% reported in Schmidt *et al.* (2006) for the same conditions. Amitriptyline and mifepristone followed similar trends, forming much less NDMA at pH 10 than at pH 8 (Table III.A.2).

Table III.A.3. Effect of pH on NDMA and chlorinated DBPs formation from 3 μ M ranitidine and 2.5 mM NH_2Cl (5 days contact time)

pH	Molar yield (%)						AOX formation rate (mol/mol)
	NDMA	DCAN	TCAN	TCNM	1,1-DCP	1,1,1-TCP	
4	0.2	1.33	0.31	12.57	N.D.	N.D.	1.63
5.5	20.6	1.08	0.49	6.14	1.06	0.38	1.63
7	42.2	1.65	0.31	3.05	1.51	1.37	1.74
7.9	59.6	0.81	0.28	1.43	0.24	0.03	1.31
8.5	46.6	0.55	0.33	0.70	0.12	N.D.	1.07
10	10.4	0.06	0.61	0.09	N.D.	0.02	0.56

Other studies showed that NDMA formation from chloramination of DMA or diuron varied with pH with a maximum formation rate between pH 7 and 9 (Mitch and Sedlak, 2002; Schreiber and Mitch, 2006a; Chen and Young, 2008). Self-decomposition and hydrolysis of NH_2Cl at $\text{pH} < 8$ are known to lead to the formation of NHCl_2 (Valentine and Jafvert, 1988). Because NHCl_2 is known to enhance NDMA formation (Schreiber and Mitch, 2006a), then acid-catalyzed disproportionation of NH_2Cl into NHCl_2 could explain the higher formation of NDMA at pH 7.9 compared to $\text{pH} > 8$. However, kinetic modeling of NH_2Cl decomposition indicates that NHCl_2 is not present in important amounts at pH 7.9. Furthermore, NDMA formation from ranitidine at pH where NHCl_2 is the major specie (i.e. $\text{pH} \sim 4$) was much lower than at pH 8, indicating that other factors than chloramines speciation may play a role in NDMA formation mechanisms. Thus, ranitidine acid-base equilibrium ($\text{pK}_a = 8.2$) could explain the decrease of NDMA formation when the protonated form of ranitidine decreases at $\text{pH} > 8$ (Figure III.A.2). At $\text{pH} < 8$, NDMA formation seems to be strongly dependent on the NH_2Cl concentration in the solution, and was not enhanced by the presence of NHCl_2 .

As shown in Table III.A.3, important amounts of trichloronitromethane (TCNM) were formed from ranitidine at acidic pH (12.57% at pH 4). The amounts of TCNM formed decreased as the pH was raised from pH 4 to pH 10, but were still higher than other chlorinated DBPs at neutral and basic pH. Whereas NDMA formation was maximum around pH 8, DCAN, 1,1-DCP and 1,1,1-TCP exhibited a maximum formation yield at pH 7. Moreover, TCAN formation from ranitidine was low and relatively constant when varying pH from 4 to 10. The lower concentrations of DCAN and 1,1-DCP at $\text{pH} > 7$ can be explained by base-catalyzed decomposition (Croue and Reckhow, 1989; Reckhow, 2001; Yang *et al.*, 2007).

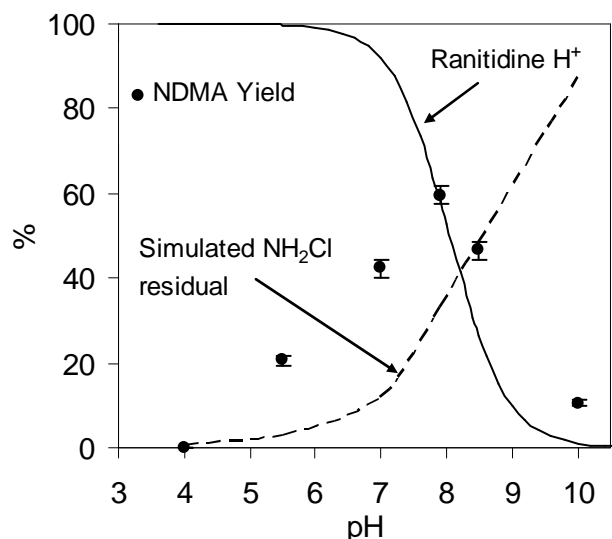


Figure III.A.2. Effect of pH on NDMA formation from 3 μM ranitidine and 2.5 mM monochloramine over 5 days with 10 mM buffer (acetate for pH 4.0-5.5, phosphate for pH 7.0-8.5 and carbonate for pH 10); and NH_2Cl residuals calculated using Jafvert and Valentine model (1992). Percentages of NH_2Cl residuals were calculated based on the initial NH_2Cl concentration

AOX formation was constant from pH 4 to 7 and then decreased at alkaline pH (Table III.A.3). As shown in Figure III.A.3, analyzed DBPs represent only a few percent of the AOX formed. TCNM accounts for 20% of the produced AOX at pH 4. However, the proportion of identified DBPs is decreasing when increasing pH.

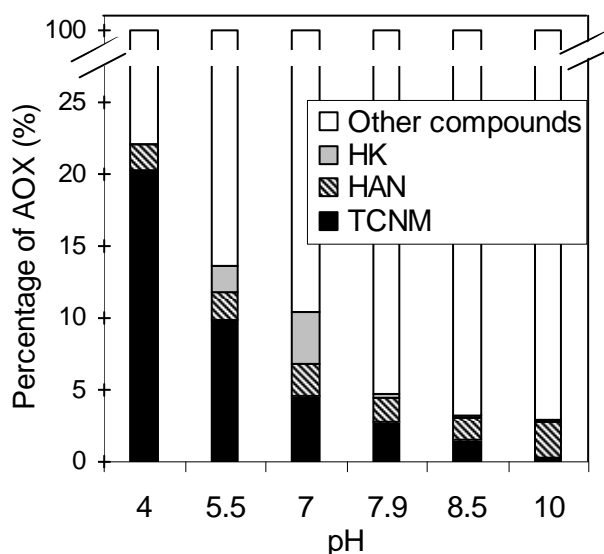


Figure III.A.3. AOX repartition between trichloronitromethane (TCNM), haloacetonitriles (HAN: sum of DCAN and TCAN) and haloketones (HK: sum of 1,1-DCP and 1,1,1-TCP) at different pH from 3 μM ranitidine and 2.5 mM NH_2Cl . Note the scale break

A.I.3.3. Influence of dichloramine

To evaluate the influence of NHCl_2 on NDMA formation from ranitidine, preformed NHCl_2 or NH_2Cl (1 mM) were applied to ranitidine solutions. Previous research indicated that NDMA formation from DMA and NHCl_2 was much higher than in the presence of NH_2Cl (Schreiber and Mitch, 2006a). Our results showed that NDMA formation from 100 nM ranitidine buffered at pH 8 and after 24 h was significantly lower with NHCl_2 than with NH_2Cl (46.8% and 80.2% molar yields respectively, Figure III.A.4).

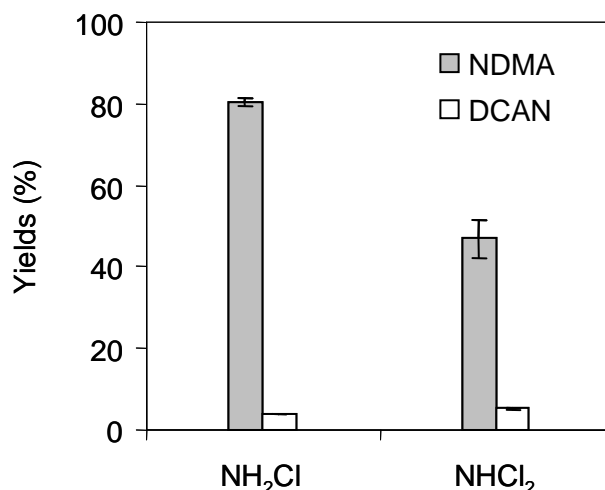


Figure III.A.4. NDMA and DCAN formation after 24 h following the application of 1 mM monochloramine or dichloramine to 100 nM ranitidine buffered at pH 8

Total chlorine decay during our experiments with NHCl_2 was about 85% after 24 hours, while it was only 25% with NH_2Cl . Thus, NHCl_2 decomposition is more rapid than NH_2Cl at pH around pH 8, which could explain why less NDMA was formed in presence of NHCl_2 . The autodecomposition of NHCl_2 in our experiments could be well simulated by the kinetic model of Jafvert and Valentine (1992). According to this model, the hydrolysis of dichloramine (Equation III.A.4) and inverse dismutation (Equation III.A.5) lead to the formation of significant amounts of monochloramine.



The use of the model showed that the residual chlorine concentrations of 0.3 mM analyzed after 24h of contact time could be explained by the formation of NH_2Cl from NHCl_2 decomposition, which is almost complete after 24h. In this condition, the simulated NH_2Cl

exposure (i.e. the C.t value) represents about 38% of the NH_2Cl exposure from direct NH_2Cl addition. Thus, NH_2Cl formed from the decomposition of NHCl_2 could explain the amounts of NDMA formed during the chloramination of ranitidine using dichloramine. These results seem to indicate that dichloramine would not be involved into the formation of NDMA from ranitidine. No significant differences were observed for DCAN formation after the application of either NH_2Cl or NHCl_2 to 100 nM ranitidine at pH 8 (Figure III.A.4).

A.I.3.4. Influence of dissolved oxygen

It has been demonstrated that dissolved oxygen concentration plays a major role in the formation of NDMA by chloramination of DMA (Schreiber and Mitch, 2006a). Moreover, a recent study showed that the formation of NDMA from DMA could be catalyzed by activated carbon, and that the presence of oxygen was a critical factor in this mechanism (Padhye *et al.*, 2010).

In order to assess whether or not dissolved oxygen would influence the formation of NDMA from the chloramination of other model compounds, 2.7 mM NH_2Cl was applied to 3 μM ranitidine during 2h in presence and in absence of dissolved O_2 . NDMA formation was significantly inhibited for low oxygen concentration ($\sim 0.2 \text{ mg O}_2/\text{L}$) compared to ambient O_2 concentration ($\sim 9 \text{ mg O}_2/\text{L}$) (molar yields of 4.01% and 54% respectively, Figure III.A.5a).

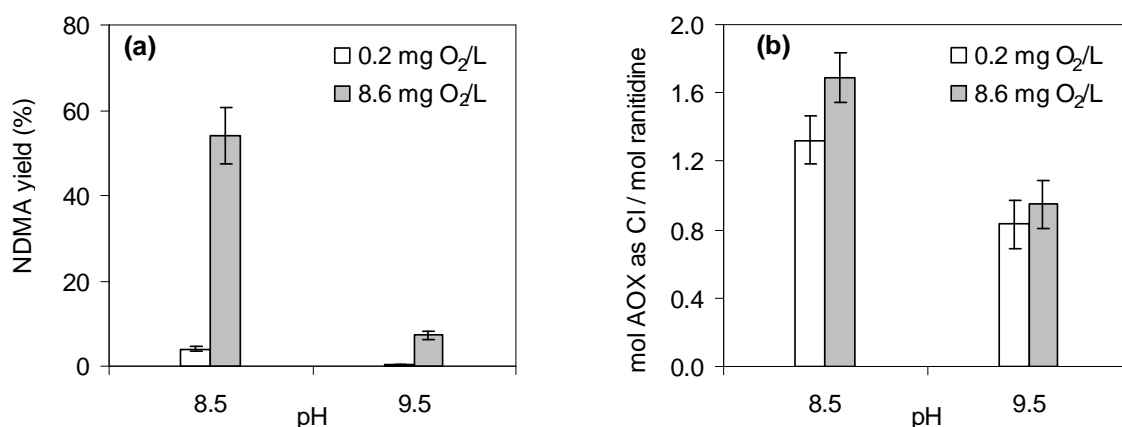


Figure III.A.5. Effect of dissolved oxygen and pH on (a) NDMA and (b) AOX formation from 3 μM ranitidine and 2.7 mM NH_2Cl , over 2 h with 10 mM buffer. NDMA molar yields were calculated based upon the initial ranitidine concentration

Dissolved O₂ concentration did not affect AOX formation as much as NDMA formation (Figure III.A.5b). Moreover, DCAN formation was not influenced by dissolved O₂ concentration while the formation of other halogenated DBPs containing oxygen atoms (nitro or ketones functional groups, i.e. TCNM, 1,1-DCP and 1,1,1-TCP) was approximately an order of magnitude lower in the presence of 0.2 mg O₂/L (Figure III.A.6). This indicates that dissolved oxygen could be incorporated into those DBPs, i.e. an oxygen atom of dissolved oxygen could serve as a source for the oxygen atom in nitroso or ketone functions of DBPs. Further research with model compounds and using inhibitors of oxygen species need to be done to elucidate the mechanisms involved into the formation of NDMA and to understand the role of dissolved oxygen.

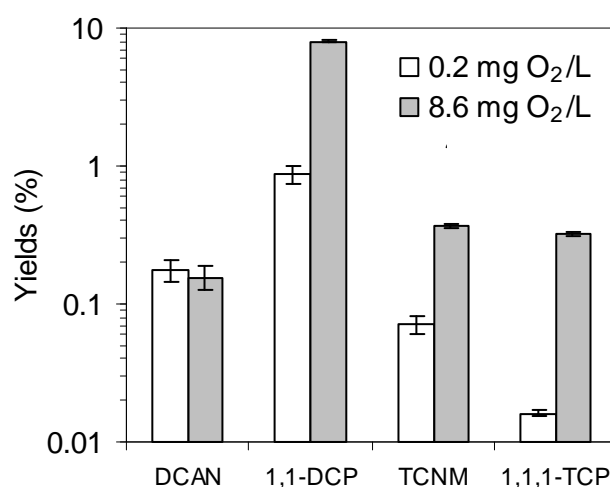


Figure III.A.6. Effect of dissolved oxygen on DCAN, 1,1-DCP, TCNM and 1,1,1-TCP formation from 3 μ M ranitidine and 2.7 mM NH₂Cl over 2 h at pH 8.5 with 10 mM phosphate buffer

A.I.4. Conclusion

Even if concentrations of compounds used for our study were relatively high and are not likely to be found in natural waters, we observed that several nitrogenous anthropic compounds can lead to important concentrations of N-DBPs including NDMA, DCAN, 1,1-DCP, or TCNM. From the seven compounds investigated in our study, four compounds contain dimethylamine functional groups and exhibited yields higher than 1.15% (ranitidine, minocycline, doxepin, amitriptyline). Especially, the pharmaceutical ranitidine is of great concern regarding its high molar yield into NDMA (~60% at pH 7.9), as shown in earlier studies.

Such differences in NDMA formation can not be explained by the release of DMA and the reactions of DMA with chloramines. More simple compounds than those described in the present work need to be studied to improve our understanding of molecular structure influence on the formation of NDMA.

Our results demonstrate that the reaction of NHCl_2 with ranitidine would not form more NDMA than NH_2Cl . However, we confirmed the implication of dissolved oxygen in NDMA formation mechanisms. Dissolved oxygen was found to play a role into the formation of other oxygen-containing DBPs (TCNM, 1,1-DCP and 1,1,1-TCP) but did not influence DCAN formation. These results need further investigation to better understand the incorporation of dissolved oxygen into DBPs.

Considering the high conversion of ranitidine to NDMA, the use of chloramination as a disinfection for wastewaters containing ranitidine can lead to the formation of important amounts of NDMA. This could explain the high NDMA formation potentials observed at several WWTP, which are much higher than concentrations predicted based upon DMA concentrations in raw waters.

CHAPITRE III : RESULTATS

PARTIE B

Formation of NDMA and halogenated DBPs by chloramination of tertiary amines: the influence of bromide ion

Résumé

Les ions bromure sont présents dans toutes les eaux naturelles et leur concentration dans les eaux de surface est de l'ordre de 0,05 à 0,3 mg/L. En présence d'ions bromure, la monochloramine (NH_2Cl) est instable et se décompose rapidement. La réaction entre les ions bromure et la monochloramine peut entraîner la formation de bromamines, l'espèce majoritaire étant la bromochloramine (NHBrCl). Les bromamines et NHBrCl sont moins stables que les chloramines. La chimie des bromamines présente des similarités avec la chimie des chloramines, et les bromamines présentent en général une réactivité plus élevée. La réaction entre la monobromamine (NH_2Br) et la DMA est supposée former l'intermédiaire UDMH de manière similaire à la réaction avec NH_2Cl . Très peu de travaux ont été réalisés sur la réactivité des bromamines avec les composés organiques. Cependant, de nombreuses études ont été consacrées aux problèmes associés à la présence des ions bromure lors du traitement des eaux (i.e. lors de la désinfection par le chlore libre et les chloramines) et en particulier à la formation de sous-produit de désinfection bromés.

La formation d'espèces bromées de THMs (c.-à-d. le bromoforme, le dichlorobromométhane et le chlorodibromométhane), de HAAs (acides bromo-, dibromo- et tribromo- acétiques), de HANs (bromoacétonitriles), ou de HNMs (bromopicrine) a été observée lors de la chloration et la chloramination d'eaux naturelles contenant des ions bromure. La formation de ces sous-produits bromés est liée à la formation de HOBr , qui est une espèce plus réactive que HOCl dans les réactions de substitution électrophile. La proportion de sous-produits bromés augmente avec la concentration en ions bromure, HOCl et HOBr réagissant simultanément (Luong *et al.*, 1982). De plus, la quantité de bromoforme formée par réaction entre HOBr et des acides fulviques extraits de la matière organique naturelle (MON) est plus importante que

la quantité de chloroforme formée à partir de HOCl, indiquant une plus forte réactivité de HOBr (Heller-Grossman *et al.*, 1993).

L'utilisation de la monochloramine en remplacement du chlore libre pour limiter la production de SPDs réglementés (THMs et HAAs) peut entraîner la formation d'autres sous-produits, en particulier des sous-produits azotés (N-SPDs) tels que les nitrosamines, les HANs ou les HNMs (Muellner *et al.*, 2007). Les N-SPDs sont généralement plus toxiques que les SPDs réglementés et font partie des priorités de recherche actuelles (Krasner *et al.*, 2006; Richardson *et al.*, 2007). En présence d'ions bromure, la formation d'espèces bromées de N-SPDs est particulièrement problématique du fait de leur importante toxicité. En effet, la mutagénicité et la cancérogénicité des composés augmentent avec le nombre d'atomes de brome incorporés (World Health Organization, 2000).

L'influence des ions bromure sur la formation de NDMA a été étudiée lors de l'ozonation (von Gunten *et al.*, 2010) et de la chloration (Chen *et al.*, 2010). En présence d'ions bromure et de chlore libre (HOCl), un mécanisme de nitrosation favorisé par la présence de brome a été proposé, de manière similaire au mécanisme de nitrosation en présence de HOCl (Chen *et al.*, 2010). Ce mécanisme implique la formation d'un intermédiaire BrCl à partir des ions bromure et de HOCl, qui réagit ensuite avec les ions nitrite pour former l'agent nitrosant N₂O₄. Dans la même étude, l'influence des ions bromure a été évaluée lors de la chloramination de la diméthylamine (DMA) et de la triméthylamine (TMA). La présence d'ions bromure favorise la formation de NDMA dans le cas de la DMA, mais inhibe la réaction dans le cas de la TMA. Cette inhibition s'expliquerait selon les auteurs par la formation d'espèces de bromamines moins réactives que les chloramines et menant à une oxydation moindre de la TMA en DMA.

Le but de cette étude est d'évaluer l'influence des ions bromure sur la formation de NDMA et d'autres SPDs halogénés (THMs, HANs, HKs, TCNM) lors de la chloramination de composés modèles. Les composés organiques étudiés sont des amines tertiaires comprenant des structures variées. Toutes ces molécules possèdent des groupements DMA substitués sur des groupements aromatiques ou hétérocycliques. Certains de ces composés (en particulier le furane substitué avec un groupement diméthylaminométhyl) sont d'importants précurseurs de NDMA (voir III.C).

Dans un premier temps, la décomposition de la monochloramine a été étudiée en présence d'ions bromure et en absence de composé organique. La présence d'ions bromure augmente considérablement la dégradation de la monochloramine. Cependant, les modèles cinétiques proposés dans la littérature surestiment cette décomposition. Ceci pourrait être dû à la formation d'espèces bromées (en particulier la bromochloramine - NHBrCl) lors de la décomposition de NH_2Cl , non prises en compte dans les modèles cinétiques. De plus, un produit inconnu de décomposition de NH_2Cl a été observé en présence d'ions bromure, une interférence apparaissant lors des mesures d'oxydant résiduel par spectrophotométrie UV. Ce composé inconnu présente de fortes similarités avec un produit de décomposition des chloramines également non identifié (ils présentent des spectres UV similaires, et n'oxydent pas les ions I^- lors des analyses iodométriques)(Valentine et Wilber, 1990).

La chloramination des amines tertiaires en présence d'ions bromure conduit à des résultats sensiblement différents selon la nature des composés étudiés. Les composés les plus précurseurs de NDMA (5-(diméthyl-aminométhyl) furfuryl alcohol, DMP30, DMA) forment des quantités encore plus importantes de NDMA en présence d'ions bromure. Au contraire, la présence d'ions bromure inhibe la formation de NDMA dans le cas des composés qui produisent de faibles quantités de NDMA.

La proportion de sous-produits bromés (en particulier les THMs) augmente en présence d'ions bromure. La formation de THMs bromés pourrait être liée à la formation de petites quantités de HOBr en équilibre avec les chloramines et bromamines. Les quantités formées de THMs bromés sont proportionnellement plus importantes que les quantités de chloroforme formées à partir d'un même composé, ce qui indique une plus grande réactivité de HOBr que de HOCl vis-à-vis de la formation des THMs. Les composés formant le plus de SPDs bromés correspondent aux plus faibles précurseurs de NDMA.

La présence de quantités significatives de NHBrCl est observée lors des expériences (mesure de l'absorbance à 220 nm). La concentration en NHBrCl augmente avec le temps et avec la concentration en ions bromure. La formation de NHBrCl pourrait favoriser la formation de NDMA dans le cas des composés les plus précurseurs de NDMA.

Un mécanisme de formation de NDMA par chloramination en présence d'ions bromure est proposé. Ce mécanisme implique la formation d'espèces oxydantes bromées (p.ex. NHBrCl)

menant à la formation d'un intermédiaire hypothétique UDMH-Br, par analogie avec l'intermédiaire UDMH-Cl formé à partir de NHCl_2 (Schreiber et Mitch, 2006a). Une plus forte réactivité de NHBrCl par rapport aux chloramines pourrait expliquer les plus grandes quantités de NDMA formées. Une autre possibilité serait une oxydation facilitée de l'intermédiaire UDMH-Br en NDMA comparé à l'UDMH ou l'UDMH-Cl. Les mécanismes d'oxydation de ces intermédiaires en présence d'oxygène dissous et de chloramines nécessitent des recherches supplémentaires.

Dans le cas des composés fortement précurseurs d'autres SPDs tels que les THMs, des réactions compétitives entraînant la formation d'espèces bromées de SPDs pourraient expliquer l'inhibition de la formation de NDMA en présence de bromures.

Les résultats montrent la formation de quantités significatives de THMs par chloramination de la DMA, en particulier en présence d'ions bromure. Les études concernant la chloration et la chloramination de la DMA sont nombreuses mais peu d'entre elles ont observé la formation de THMs. Les principaux produits de chloration ou chloramination de la DMA sont la chlorodiméthylamine (CDMA), la diméthylhydrazine asymétrique (UDMH), la NDMA, le diméthylcyanamide (DMC) et le diméthylformamide (DMF). Quelques études ont observé la formation de chloroforme par chloration ou chloramination de la DMA (Chang *et al.*, 2011), mais aucun mécanisme de formation n'a été proposé.

La chloramination peut être utilisée dans le but d'éviter le colmatage biologique des membranes d'osmose inverse dans les filières de retraitement des eaux usées urbaines. Les résultats de cette étude montrent que les composés précurseurs de NDMA présents dans les eaux brutes peuvent entraîner la formation de quantités importantes de NDMA, en particulier en présence de bromures. Cependant, la formation de NDMA à partir de composés étant également précurseurs d'autres SPDs (en particulier de THMs) peut être significativement inhibée par des réactions compétitives.

Abstract

The formation of NDMA and other DBPs (including THMs, HANs, HKs) has been investigated by chloramination of several tertiary amines in the absence and in the presence of bromide ion. The formation of an unknown product was observed during monochloramine self-decomposition in the presence of bromide ion. This compound may be a brominated analogue of a previously unidentified product observed during chloramines decomposition. NDMA formation from more reactive tertiary amines was enhanced in the presence of bromide, probably due to the formation of brominated oxidant species such as bromochloramine (NHBrCl). The formation of NDMA by chloramination of less reactive model compounds was inhibited in the presence of bromide. This could be related to a competition between halogenated DBPs (e.g. THMs) formation and NDMA formation, leading to more brominated DBPs and decreasing the amounts of NDMA formed. Chloramination of DMA was found to form low amounts of THMs, especially in the presence of bromide. The formation of THMs by chloramination in the presence of bromide could be attributed to the formation of small amounts of HOBr during chloramines and bromamines decomposition.

B.I.1. Introduction

Chloramine disinfection is often used to reduce the formation of regulated disinfection by-products (DBPs), including trihalomethanes (THMs) and haloacetic acids (HAAs). Monochloramine is also used to avoid biofouling of reverse osmosis membranes in wastewater reclamation plants. However, chloramination favors the formation of N-nitrosodimethylamine (NDMA), a probable human carcinogen (U.S. Environmental Protection Agency, 1987). Over the last decade, formation mechanisms of NDMA during chloramination have been widely studied (Choi and Valentine, 2002b; Mitch and Sedlak, 2002; Schreiber and Mitch, 2006a).

Proposed mechanisms for the formation of NDMA during chloramination generally involve a nucleophilic substitution between monochloramine (NH₂Cl) and dimethylamine (DMA), forming an Unsymmetrical Dimethylhydrazine (UDMH) intermediate that is then rapidly oxidized to NDMA (Choi and Valentine, 2002b; Mitch and Sedlak, 2002). Schreiber and Mitch (2006a) demonstrated the role of dichloramine (NHCl₂) and dissolved oxygen

concentration during the formation of NDMA. Some tertiary amines presenting DMA functional groups have been shown to form significant amounts of NDMA (Mitch and Sedlak, 2004; Schmidt *et al.*, 2006a). Some anthropogenic tertiary amines (i.e. pharmaceuticals or pesticides) have been shown to be significant NDMA precursors, which could explain NDMA yields observed in wastewater treatment plants using chloramination as a final disinfection. Especially, the pharmaceutical ranitidine (a histamine antagonist often used for peptic ulcer treatment) and other pharmaceutical compounds were found to generate significant amounts of NDMA (Schmidt *et al.*, 2006; Shen and Andrews, 2011a; Le Roux *et al.*, 2011). Ranitidine is characterized by its high molar conversion rate into NDMA (> 60%). 5-(dimethylaminomethyl)furfuryl alcohol (one of the compounds used for the production of ranitidine) has been shown to form as much NDMA as ranitidine (Schmidt *et al.*, 2006), indicating that this structure would be responsible for the high yields observed with ranitidine.

Bromide ion is a frequent component of natural waters. Its concentration ranges from 0.05 to 0.3 mg/L in surface waters and is about 60 mg/L in seawater (Flury and Papritz, 1993). Monochloramine is not stable and degrades rapidly when mixed with an excess of bromide (e.g. when seawater is chloraminated). Chloramines are known to oxidize bromide ions to form bromochloramine through a series of reactions (Trofe *et al.*, 1980), and the overall reaction is described as:



Bromamines and bromochloramine (NHBrCl) are less stable than chloramines. Especially, NHBrCl reacts with NH₂Cl following equation III.B.2 (Vikesland *et al.*, 2001), explaining the catalytic role of bromide ion into the decomposition of NH₂Cl.



Bromamines and chloramines chemistry are similar and bromamines generally show a higher reactivity as compared to chloramines. As a result, it can be expected that bromamines react in the same manner than monochloramine to form NDMA via UDMH pathway (Mitch *et al.*, 2003). Few data are available regarding the direct reactivity of bromamines with organic compounds. However, the disinfection of bromide-containing waters using chlorine or

chloramines has been widely studied and is known to form a variety of bromine-containing DBPs (Richardson *et al.*, 2003).

The formation of brominated species of THMs (e.g. bromoform), HAAs (bromoacetic acids), HANs (bromoacetonitriles), HNMs (e.g. tribromonitromethane or bromopicrin), bromopropanones or bromal hydrate has been reported during chlorination or chloramination of bromine-containing natural waters, and has been attributed to the formation of HOBr, which is a more effective halogen-substituting agent than HOCl (Richardson *et al.*, 1999; Richardson *et al.*, 2003). Increasing bromide concentration increases the proportion of brominated THMs (Luong *et al.*, 1982), HAAs (Heller-Grossman *et al.*, 1993), cyanogens halides (Yang and Shang, 2004), haloacetonitriles (HANs) (Yang *et al.*, 2007) or halonitromethanes (HNMs) (Thibaud *et al.*, 1988), because bromine and chlorine are reacting in combination with similar sites.

Using chloramines instead of free chlorine in order to reduce the production of regulated DBPs may increase the formation of nitrogenous DBPs (N-DBPs) such as haloacetonitriles (HANs) or halonitromethanes (HNMs) (Muellner *et al.*, 2007). N-DBPs are known to be generally more toxic than regulated DBPs, and have been cited as research priorities by the U.S. EPA over the past few years (Krasner *et al.*, 2006; Richardson *et al.*, 2007). In the presence of bromide, the formation of brominated species of N-DBPs is an important issue because of their potent health effects. Mutagenic and carcinogenic properties appear to increase with the degree of bromine substitution in DBPs (World Health Organization, 2000). HNMs have been demonstrated to be particularly cytotoxic and genotoxic in mammalian cells, brominated species being more toxic than chlorinated compounds (Plewa *et al.*, 2004).

The influence of bromide ion on NDMA formation has been investigated during ozonation (von Gunten *et al.*, 2010) and chlorination (Chen *et al.*, 2010). NDMA formation during chlorination in the presence of bromide was proposed to occur through a bromine-enhanced nitrosation mechanism, similar to the free chlorine-enhanced nitrosation proposed by Choi and Valentine (2003). Chen *et al.* (2010) also observed a clear increase in the formation of NDMA from DMA when bromide was present, but an inhibition of NDMA formation in the case of trimethylamine (TMA).

The aim of this study was to investigate the influence of bromide ion on the formation of NDMA and other DBPs (THMs, HANs, TCNM, HKs) by chloramination of several model compounds. A variety of compounds was selected to investigate the influence of molecular structures. All of these compounds comprise DMA functional groups substituted on aromatic or heterocyclic rings. Some of these structures (especially furan rings) have been proved to promote the formation of NDMA as compared to DMA (Schmidt *et al.*, 2006).

B.I.2. Materials and methods

B.I.2.1. Materials

All experiments were conducted using deionized water (Milli-Q, Millipore) buffered at pH 8 with a mixture of sodium phosphate monobasic and sodium phosphate dibasic. Chemical structures of compounds investigated are summarized in Figure III.B.1. All of these compounds were supplied through Sigma-Aldrich and were used without further purification.

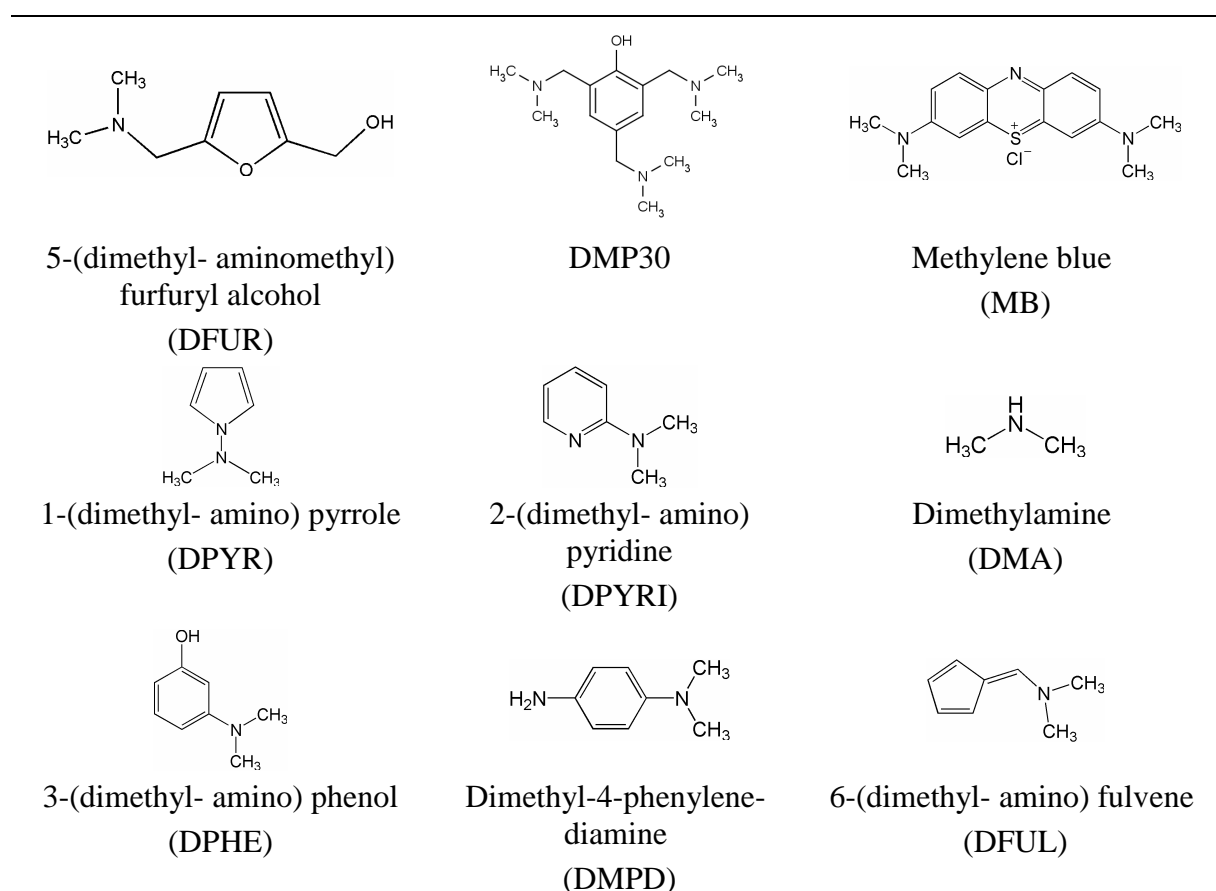


Figure III.B.1. Molecular structure of the investigated compounds

Standards solutions of trihalomethanes (100 µg/mL each) and of haloacetonitriles (HANs), trichloronitromethane (TCNM) and haloketones (HKs) (EPA 551B Halogenated Volatiles Mix, 2000 µg/mL each) and internal standard 1,2-dibromopropane were supplied from Supelco. All other reagents were reagent grade or described previously (Le Roux *et al.*, 2011). All glassware used during these experiments was washed with deionized water and baked at 500 °C for at least 5 h prior to use.

B.I.2.2. Chloramination experiments

Preparation of monochloramine and model compounds solutions was described previously (Le Roux *et al.*, 2011). Experimental methods used during chloramination experiments and NDMA formation potentials determination were also described in a previous study (Le Roux *et al.*, 2011) and followed the approach of Mitch *et al.* (2003), using high concentrations of NH₂Cl (200 to 300 mg/L as Cl₂) and a reaction time of 24 h for most of our experiments. NH₂Cl remained in excess during all the reaction time. At given contact times, 850 mL of samples were processed for nitrosamines analyses and 250 mL were transferred for residual chlorine and other DBPs analyses. Percent molar yields were calculated using the initial molar concentration of the studied compounds following equation III.B.3.

$$\text{DBP yield (\%)} = \frac{[\text{DBP}](\text{nM})}{[\text{Organic compound}]_0 (\text{nM})} \times 100 \quad (\text{III.B.3})$$

The bromine incorporation factor η for THMs is defined as the following equation (Nokes, 2003):

$$\eta = \frac{\sum_{i=0}^3 i \times [\text{CHCl}_{3-i}\text{Br}_i]}{\sum_{i=0}^3 [\text{CHCl}_{3-i}\text{Br}_i]} \quad (\text{III.B.4})$$

where i equals the number of bromine atoms in a particular THM molecule. The value of η range between 0 (all chloroform) and 3 (all bromoform).

B.I.2.3. Analyses

Free chlorine and total chlorine concentrations in the stock solutions of sodium hypochlorite were determined by iodometric titration with sodium thiosulfate 0.1 M (Prolabo, >99.9%). NH₂Cl and NHCl₂ concentrations were determined by spectrophotometric measurement using

their respective molar extinction coefficients at 245 nm and 295 nm and solving simultaneous equations (Schreiber and Mitch, 2005). NH_2Cl and NHBrCl were quantified using their molar absorptivities at 245 nm and 220 nm (Trofe *et al.*, 1980). Residual oxidant was analyzed by iodometry (Eaton, 1995). This method takes into account every oxidizing species containing chlorine (Cl^{+I}), i.e. free chlorine and chloramines) or bromine (Br^{+I}), i.e. free bromine and bromamines). Chloramination reactions were quenched using a slight excess of sodium thiosulfate (2 g/L) prior to NDMA and halogenated DBPs analyses. NDMA was analyzed following EPA method 521 by GC/MS (U.S. Environmental Protection Agency, 2004). Analytical details were provided elsewhere (Le Roux *et al.*, 2010). THMs, HANs, HKs and TCNM analysis was based on the US EPA 551.1 method (see Chapter II).

B.I.3. Results and discussion

B.I.3.1. NH_2Cl decomposition modeling

The decomposition of monochloramine was investigated at pH 8 and 20 °C in the presence and in the absence of bromide with the objective to verify that the decay of total oxidant follows monochloramine self-disproportionation and bromide oxidation during our experimental conditions (pH 8, 10 mM phosphate buffer). Residual oxidant after 24 h and in the presence of 1 mM bromide was notably decreased as compared to solutions without Br^- (Figure III.B.2). In the absence of bromide, kinetic modeling performed using Copasi software and Jafvert and Valentine's model (Jafvert and Valentine, 1992) predicted well our experimental data and confirmed that monochloramine predominantly decays by self-decomposition under our experimental conditions. Based on rate coefficients obtained from previous studies (Gray Jr *et al.*, 1978; Trofe *et al.*, 1980; Bousher *et al.*, 1989; Vikesland *et al.*, 2001) proposed a kinetic model describing the decomposition of NH_2Cl in the presence of bromide. Reactions and corresponding rate coefficients were included in the monochloramine decay model. However, this model fitted our experimental results only in the first 2 hours of contact time, but it overestimated the decomposition of NH_2Cl after 2 hours (Figure III.B.2).

Trofe *et al.* (1980) demonstrated that monobromamine (NH_2Br) and dibromamine (NHBr_2) formation is not likely to be observed during NH_2Cl decomposition in the presence of bromide, and that NHBrCl is the main species formed. The first step of monochloramine decomposition is probably the oxidation of bromide ion by NH_2Cl to form NH_2Br or NH_3Br^+

(Equations III.B.5 and III.B.6). These species react rapidly to form NHBrCl according to equation III.B.7.



The kinetic model proposed by Vikesland *et al.* (2001) only describes NH₂Cl decomposition but do not take into account the production of NHBrCl. In our work, NHBrCl concentrations determined by using its absorptivity at 220 nm reached 0.16 mM after 12h and then slowly decreased with time. The presence of NHBrCl in solution should be detected during iodometric titration, which could explain why observed values were higher than the simulated curve. NHBrCl concentration values were taken into account to adjust the model. The corrected results were closer to residual oxidant values measured by iodometry, especially at the end of the experimental contact time (Figure III.B.2). However, measured values between 2 h and 20 h of contact time were still a bit higher than the corrected model. This difference could be explained by the presence of other oxidizing species formed during NH₂Cl decomposition in the presence of bromide. Bromamines species such as NBrCl, NHBr₂, NBr₂⁻ or NH₂Br are likely to be formed in our experimental conditions (Bousher *et al.*, 1989). All of these species are thus expected to account for a part of the residual oxidant measured by iodometric titration.

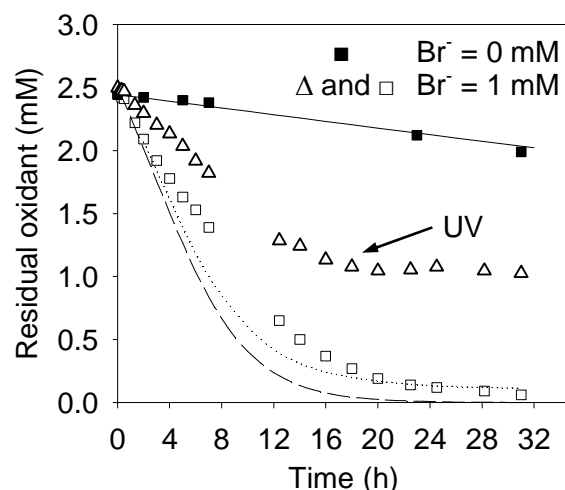


Figure III.B.2. Effect of 1 mM bromide ion on the decomposition of 2.5 mM NH₂Cl at 20 °C and pH 8. Symbols are experimental data and lines represent the simulated residual oxidant following Jafvert and Valentine (1992) and Vikesland *et al.* (2001) kinetic models. Square values are measured by iodometric titration and triangles represent values calculated by spectrophotometry. Dotted line represents model values taking into account NHBrCl values

B.I.3.2. Formation of an unknown product

During decomposition of 2.5 mM NH_2Cl in the presence of 1 mM bromide ion, residual oxidant measured by iodometric titration and values obtained by UV spectrophotometry exhibited a large difference increasing with reaction time (Figure III.B.2). This interference can be attributed to the formation of an unknown product, which presents a strong absorbance at 245 nm, but does not oxidize I^- ions during iodometric titration. This product accumulated during the reaction while residual oxidant almost completely disappeared after 24 h of contact time. The formation of such a product has already been reported during the decomposition of chloramines in the absence of bromide, but the product remains unidentified (Valentine *et al.*, 1986). UV spectrum of the unknown product was obtained by subtracting from the total absorbance the calculated contribution of monochloramine as determined by iodometric titration and its molar absorptivity (Figure III.B.3).

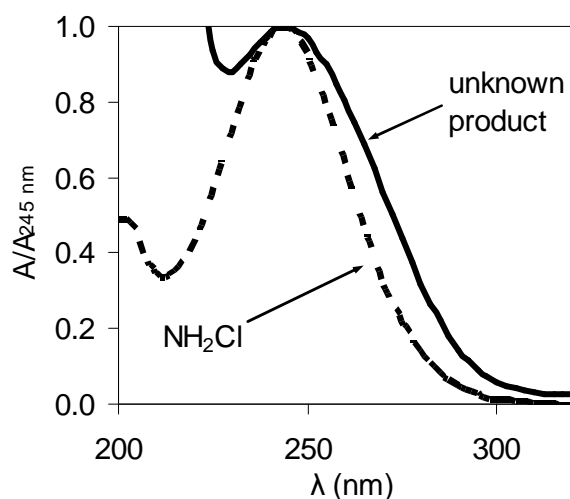


Figure III.B.3. UV spectrum of NH_2Cl and estimated spectrum of the unknown product (mean spectrum obtained from 10 spectra measured during the decomposition of 2.5 mM NH_2Cl in the presence of 1 mM Br^-)

The obtained UV spectrum is very similar to the previously reported unidentified product (Valentine and Wilber, 1990). It can be noticed that this compound exhibits a strong absorbance at 220 nm that may interfere with the determination of NHBrCl . The interference also increased linearly as initial Br^- concentration increases ($R^2 = 0.995$) (Figure III.B.4). This observation indicates that another similar bromine-containing product may be formed by decomposition of bromamines or bromochloramine, or that the presence of bromide ion favors the formation of the unidentified product.

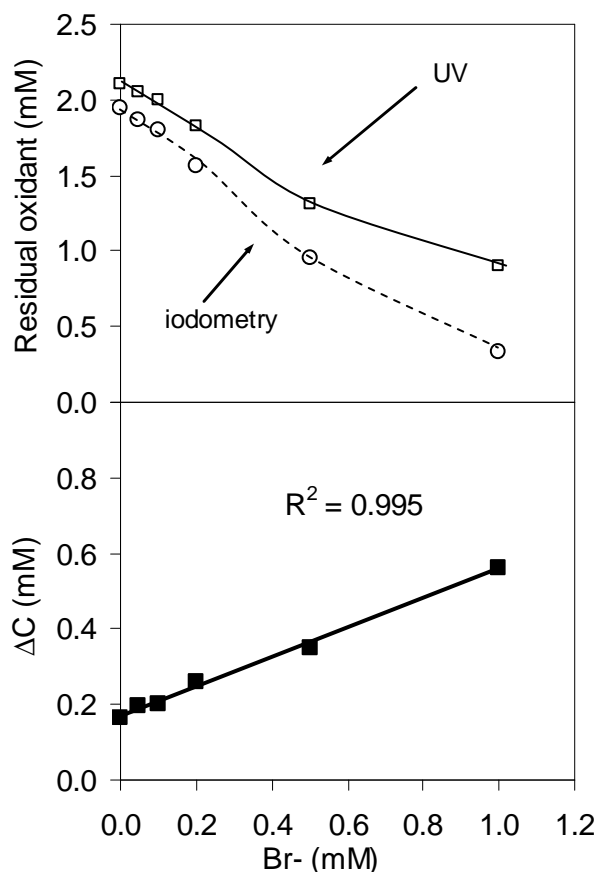


Figure III.B.4. Influence of bromide concentration on the formation of an unknown product by decomposition of 2.5 mM NH_2Cl over 24 h at 20 °C and pH 8 (10 mM phosphate buffer)

B.I.3.3. NDMA formation

Experiments were carried out to investigate the potential role of bromide ion on the formation of NDMA by chloramination of model compounds. Solutions of nitrogenous compounds were prepared with or without bromide (1 mM) and were chloraminated with 2.5 mM NH_2Cl in the same conditions than described before (24 h contact time, pH 8 with phosphate buffer). Similar oxidant consumptions were observed in the absence and in the presence of organic compounds. Because concentrations of the investigated compounds were low as compared to those of NH_2Cl and bromide, NH_2Cl mainly decomposed by self-disproportionation and bromide oxidation. Therefore, the consumption of NH_2Cl by organic compounds could not be quantified.

From the pool of compounds studied, DFUR exhibited the highest production of NDMA in the absence of bromide (74.9%)(Table III.B.1). This structure is known to be an important NDMA precursor, as well as the pharmaceutical ranitidine (Schmidt *et al.*, 2006). DMP30

also led to important amounts of NDMA (55.2% molar yield), which can be related to the presence of 3 DMA groups in its structure (Figure III.B.1). Another structural reason explaining the high yields observed for DFUR and DMP30 could be the presence of a carbon atom between the DMA group and the cyclic ring, thus promoting the formation of NDMA through the C-N bond cleavage. More work is needed to investigate and confirm this hypothesis. The other compounds investigated formed less than 2% of NDMA as molar yields, even less than DMA (2.3%). According to Mitch and Schreiber (2008), the formation of NDMA from tertiary alkylamines involves an initial step of degradation into secondary amines, which can then react with chloramines through the UDMH pathway. This supplementary step could explain why several tertiary amines compounds formed less NDMA than DMA did.

The presence of 1 mM bromide inhibited the formation of NDMA from the least reactive investigated compounds (Table III.B.1). In the presence of bromide, almost no NDMA was detected after chloramination of DFUL and DPYRI, the two compounds that produced the smallest amounts of NDMA in the absence of bromide.

Table III.B.1. Influence of bromide ion on NDMA formation from selected compounds (500 nM), with 2.5 mM NH₂Cl after 24 h of contact time at pH 8 with 10 mM phosphate buffer

Compound	NDMA yield (%) (SD ^a)	
	Without Br ⁻	With 1 mM Br ⁻
DFUR	74.9 (±3.5)	90.3 (±2.6)
DMP30	55.2 (±5.4)	71.7 (±0.3)
DMA	2.3 (±0.2)	4.0 (±0.2)
DPYR	1.6 (±0.1)	0.5 (±0.1)
MB	1.6 (±0.1)	1.6 (±0.1)
DPHE	1.0 (±0.1)	0.9 (±0.1)
DMPD	0.9 (±0.1)	1.9 (±0.1)
DFUL	0.53 (±0.07)	0.02 (±0.01)
DPYRI	0.37 (±0.01)	0.03 (±0.01)

^a SD = Standard Deviation on 3 replicates

On the contrary, the presence of bromide was found to significantly enhance the formation of NDMA during the chloramination (2.5 mM NH₂Cl) of DMPD, dimethylamine, DMP30 and DFUR (Table III.B.1). NDMA formation from DMA and DMPD was almost doubled, and increased by 14% and 17% for DFUR and DMP30, respectively. Figure III.B.6a depicts the influence of bromide concentration on the formation of NDMA by chloramination (2.5 mM) of 250 nM DFUR during 24 h at pH 8. Molar yield of NDMA formation increased from 79%

to 89% yield with increasing bromide concentration. Such an increase in NDMA formation was also observed during the chloramination of DMA at different bromide concentrations (Figure III.B.5).

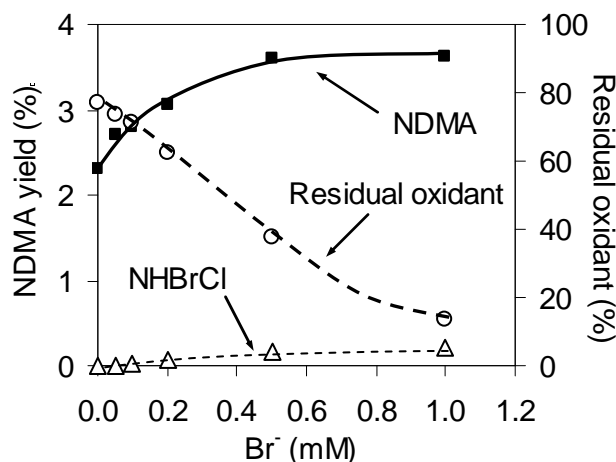


Figure III.B.5. Influence of bromide concentration on NDMA formation from 2 μ M DMA and 2.5 mM NH_2Cl after 24 h of contact time at pH 8 with 10 mM phosphate buffer. Dashed lines represent residual oxidant and NHBrCl concentrations

The presence of significant amount of NHBrCl was detected at 24 h of contact time by measuring its absorbance at 220 nm (Figure III.B.6a). Residual oxidant after 24h was decreased when bromide concentration increased, and almost no residual was observed at bromide concentrations greater than 1 mM. Even if the presence of bromide favors the decomposition of total oxidant, the formation of NDMA could be enhanced by the formation of bromamine species such as NHBrCl . NHBrCl is expected to produce more NDMA than NH_2Cl due to the higher electronegativity of the brominated nitrogen atom, thus favoring the nucleophilic substitution with DMA.

The formation of the unknown product described earlier is unlikely to be involved in the formation of NDMA because of its low oxidizing power, as it does not oxidize I^- ions during the iodometric titration. NH_2Cl residual calculated with Jafvert and Valentine (1992) and Vikesland *et al.* (2001) kinetic models predicted well our experimental data at bromide concentrations lower than 0.2 mM (16 mg/L) but slightly overestimated oxidant decomposition for higher bromide concentrations (Figure III.B.6a). Other oxidant species than NH_2Cl may be formed at these concentrations (e.g. NHBrCl), but they are not taken into account in these kinetic models. It should be noticed that the formation of the unknown

product may interfere during NHBrCl determination using its absorbance at 220 nm. Hence, further research needs to be performed to determine more precisely which oxidant species are formed during chloramines decomposition in the presence of bromide.

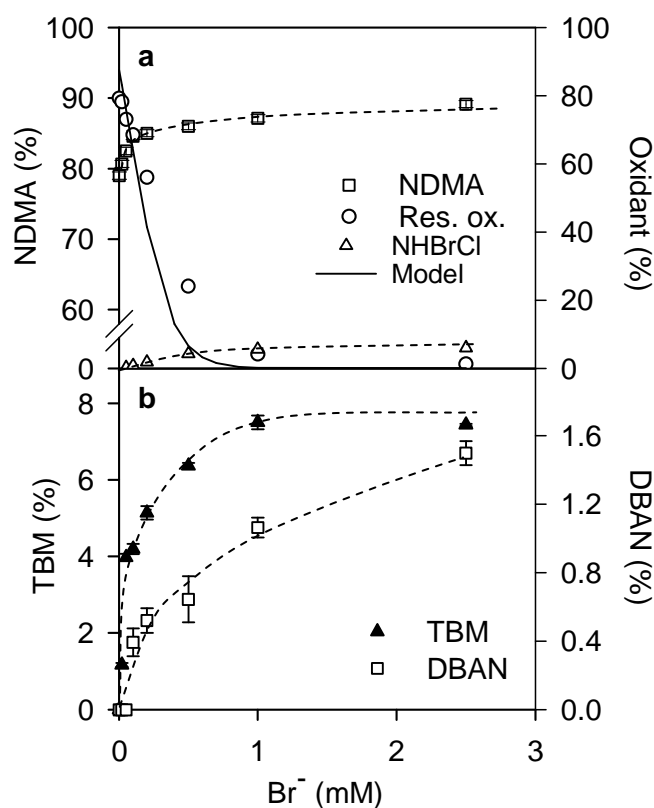


Figure III.B.6. Influence of bromide concentration on a) NDMA formation, measured residual oxidant and simulated residual oxidant; and b) DBAN and TBM formation from 250 nM DFUR and 2.5 mM NH₂Cl, over 24 h at pH 8 with 10 mM phosphate buffer

B.I.3.4. HANs, HKs, TCNM and THMs formation

Table III.B.2 and Table III.B.3 summarize the formation of halogenated DBPs (HANs, HKs, TCNM, THMs) during the chloramination of several compounds. HANs and TCNM were monitored to compare the formation of NDMA with the formation of some other nitrogenous DBPs. Model compounds that do not appear in Table III.B.2 and Table III.B.3 did not lead to detectable amounts of DBPs after 24 h of contact time. TCAN and 1,1,1-TCP were not detected after chloramination of the model compounds in our experimental conditions.

Table III.B.2. Influence of bromide ion on THMs formation by chloramination (2.5 mM NH₂Cl) of selected compounds (500 nM) at pH 8 during 24 h of contact time

Compound investigated		DBP molar yield (%) (SD ^a)				η^b
		TCM	DCBM	CDBM	TBM	
DMA	No Br ⁻	1.4 (0.6)	-	-	-	-
	1 mM Br ⁻	-	0.2 (0.01)	0.4 (0.01)	3.8 (0.03)	2.82
DPHE	No Br ⁻	21.2 (3.8)	-	-	-	-
	1 mM Br ⁻	-	0.2 (0.01)	1.9 (0.01)	21.2 (0.2)	2.90
DPYR	No Br ⁻	-	-	-	-	-
	1 mM Br ⁻	-	-	2.4 (0.2)	13 (1.8)	2.84
DPYRI	No Br ⁻	-	-	-	-	-
	1 mM Br ⁻	-	0.3 (0.03)	0.7 (0.01)	6.5 (0.04)	2.83
DFUL	No Br ⁻	-	-	-	-	-
	1 mM Br ⁻	-	0.3 (0.07)	0.5 (0.01)	10.4 (0.07)	2.90
DMP30	No Br ⁻	-	-	-	-	-
	1 mM Br ⁻	-	-	0.1 (0.06)	1.6 (0.2)	2.92
DFUR	No Br ⁻	-	-	-	-	-
	1 mM Br ⁻	-	-	0.5 (0.1)	7 (0.7)	2.93

^a SD = Standard Deviation on 3 replicates^b η = Bromine incorporation factor (n = 0 when no bromide was present)

"- " = Not detected or below method detection limit of 0.1 µg/L

Table III.B.3. Influence of bromide ion on selected DBPs formation from model compounds (500 nM) with 2.5 mM NH₂Cl at pH 8 during 24 h of contact time

Compound investigated		DBP molar yield (%) (SD ^a)				
		TCNM	1,1-DCP	DCAN	DBAN	BCAN
DFUL	No Br ⁻	2.1 (0.5)	8.9 (0.7)	2.9 (0.6)	-	-
	1 mM Br ⁻	-	-	-	-	-
DPYRI	No Br ⁻	0.13 (0.02)	0.7 (0.02)	0.7 (0.1)	-	-
	1 mM Br ⁻	-	-	-	-	-
DPYR	No Br ⁻	0.32 (0.04)	0.2 (0.1)	1.2 (0.2)	-	-
	1 mM Br ⁻	-	-	-	25.5 (0.5)	4.3 (2.7)
DFUR	No Br ⁻	-	0.2 (0.02)	0.7 (0.2)	-	-
	1 mM Br ⁻	-	-	-	0.7 (0.2)	0.07 (0.01)

^a SD = Standard Deviation on 3 replicates

"- " = Not detected or below detection limit of 0.1 µg/L

Few model compounds formed significant amounts of DBPs in the absence of bromide. Only DMA and DPHE produced chloroform, 1.4% and 21.4%, respectively (Table III.B.2). DFUL led to significant amounts of TCNM, 1,1-DCP and DCAN, while other compounds investigated formed much less DBPs (i.e. < 1% when detected).

The proportion of bromine-containing THMs (i.e. DCBM, CDBM and TBM) increased as expected when 1 mM of bromide was added (Table III.B.2). Interestingly, the bromine incorporation factor (η) was quite similar for each compound studied ($\eta = 2.88 \pm 0.05$). For THMs, η values close to 3 indicate that bromoform (TBM) tends to form preferentially. Hence, DBPs containing more bromine atoms (i.e. TBM > CDBM > DCBM) were formed in higher amounts after 24 h of contact time, indicating that the incorporation of bromine into DBPs is easier than chlorine, probably because of the higher reactivity of bromine-containing oxidant species. When bromide was added, most model compounds formed significant amounts of bromine-containing THMs while they did not lead to significant amounts of TCM in the absence of bromide (e.g. DPYR, DPYRI and DFUL). This finding supports the fact that bromine-containing oxidants (HOBr, NHOBr or other bromamines) are more reactive than chloramines. Similar observations were reported by chlorination of humic or fulvic acid in the presence of bromide (Heller-Grossman *et al.*, 1993; Ichihashi *et al.*, 1999; Yang and Shang, 2004). The higher yields of total THMs formed were attributed to the production of HOBr that exerts stronger substitution reactivity than HOCl. Only few studies investigated the reactions between organic compounds and bromamines. It was suggested that the formation of NHOBr was responsible for the formation of brominated DBPs, especially cyanogen bromide (CNBr) (Luong *et al.*, 1982; Heller-Grossman *et al.*, 1999).

For DPHE the production yield of TBM was 21.2% in the presence of bromide, similar to the value obtained for the formation of TCM in the absence of bromide. Resorcinol is known to be an important precursor of THMs by chlorination (~90-95% yields) and chloramination (< 8% yields) (Cimetiere *et al.*, 2010). In the case of DPHE, the presence of a DMA substituent, a stronger electron-donating group than hydroxyl (known to activate the benzene ring for electrophilic aromatic substitution) can explain the higher TCM and TBM yields observed as compared to resorcinol.

HANs formation did not exhibit the same trends as THMs formation did. In most cases, the presence of 1 mM Br⁻ inhibited the formation of HANs. Only DPYR formed significant amounts of DBAN (25.5% yield) and BCAN (4.3%). DFUR also formed a small amount of DBAN (i.e. 0.7% yield). For these two compounds the presence of bromide shifted the DBP species into brominated species: DCAN and 1,1-DCP could not be detected but DBAN and BCAN were formed. Other compounds investigated did not form any HANs, 1,1-DCP or TCNM in the presence of bromide. Bromo-2-propanone, 1-bromo-1-chloropropanone and

dibromopropanone were also detected in full scan mode for DPYR. Unfortunately, these bromine-containing haloketones or halonitromethane (e.g. dibromonitromethane) could not be quantified due to the lack of analytical standards.

In the absence of bromide, compounds which formed significant amounts of halogenated DBPs (i.e. DFUL, DPYRI) are weak precursors of NDMA (Table III.B.1). On the contrary, compounds exhibiting the highest NDMA yields (i.e. DFUR, DMP30, DMA) were amongst the lowest precursors of HANs or THMs, especially when bromide was present. As a result, an enhanced reactivity of some tertiary amines leading to more THMs, HANs or other DBPs could induce competitive reactions leading to a decrease in NDMA formation. In the case of other weak precursors of NDMA (i.e. DMPD, MB), no detectable amounts of halogenated DBPs were observed. The presence of bromide did not inhibit NDMA formation from these precursors (Table III.B.1). The low reactivity of these compounds towards the formation of brominated DBPs seems to indicate that minor competitive halogenated reactions would occur consequently with the formation of NDMA.

B.I.3.5. Influence of bromide concentration

The influence of bromide concentration was studied during chloramination of DFUR and DMA, two structures with opposite reactivity. The production of bromoform (TBM) and DBAN from the reaction of DFUR (250 nM) with 2.5 mM NH_2Cl increased with increasing bromide concentration (Figure III.B.6b). TBM formation reached a plateau at bromide concentration greater than 1 mM, i.e. for a Br:Cl molar ratio greater than 0.4. DBAN formed in lower amounts than TBM and continue to increase as bromide concentration increased. These results can be related to a higher reactivity of DFUR towards the formation of THMs than that of HANs. This is in accordance with results of DBPs formation by chlorination of proteins, exhibiting a two-step process (Reckhow, 2001). First, rapid reactions with reactive sites form THMs and Total Organic Halides (TOX) (Hureiki *et al.*, 1994), then slow degradation of proteins leads to DCAN formation. A similar reaction mechanism could occur during the chloramination of DFUR in the presence of bromide.

Chloramination (2.5 mM NH_2Cl) of DMA (500 nM) at different bromide concentrations did not lead to detectable amounts of HANs or HKs, and only formed THMs (Table III.B.4). As expected, TCM concentration decreased while DCBM concentration increased with

increasing bromide concentration. However, CDBM and TBM formation reached a maximum at 1 mM Br⁻ and then exhibited a lower value at 2.5 mM Br⁻ (i.e. a Br:Cl molar ratio of 1). The bromine incorporation factor (η) increased with increasing bromide concentration (revealing that the proportion of TBM increased as compared to other THMs), even for bromide concentration of 2.5 mM where total THMs concentration was lower. This indicates that bromination is more effective than chlorine substitution when the Br:Cl ratio increases (Nokes, 2003). However, the decrease of total THMs concentration can be explained by the important loss of total oxidant observed at high bromide concentrations (Figure III.B.6). Hence, bromide oxidation and subsequent haloamines decomposition rates could be higher than THMs formation rates for Br:Cl ratios greater than 0.4.

Table III.B.4. Influence of bromide concentration on THMs formation by chloramination (2.5 mM NH₂Cl) of DMA (500 nM) over 24 h at pH 8 with 10 mM phosphate buffer

Br ⁻ (mM)	DBP molar yield (%) (SD ^a)				TTHM (%)	η ^b
	TCM	DCBM	CDBM	TBM		
0.0	0.7 (0.08)	-	-	-	0.7	0
0.1	0.5 (0.08)	0.06 (0.03)	0.16 (0.01)	0.6 (0.04)	1.3	1.7
0.3	0.4 (0.08)	-	0.25 (0.02)	1.7 (0.02)	2.4	2.4
1.0	0.3 (0.08)	0.15 (0.01)	0.37 (0.01)	3.8 (0.03)	4.6	2.6
2.5	-	0.18 (0.02)	0.17 (0.03)	1.4 (0.03)	1.7	2.7

^a SD = Standard Deviation on 3 replicates
^b η = Bromine incorporation factor (n = 0 when no bromide was present)
 "-" = Not detected or below method detection limit of 0.1 μ g/L

B.I.3.6. Proposed formation mechanisms

Our results suggest that bromine-containing oxidant species can enhance the formation of NDMA from some tertiary amines or DMA. Possible reaction pathways are summarized in Figure III.B.4. As proposed by Chen *et al.* (2010), DMA could react with NHBrCl (or NHBr₂ eventually) to form an hypothetical UDMH-Br similar to the formation of UDMH-Cl from NHCl₂. Subsequent oxidation of UDMH-Br in the presence of dissolved oxygen would then lead to NDMA and other degradation products such as dimethylcyanamide (DMC) or dimethylformamide (DMF) (Mitch and Sedlak, 2002; Schreiber and Mitch, 2006a). The larger amounts of NDMA formed could be explained by a higher reactivity of NHBrCl than NH₂Cl or NHCl₂, leading to increased amounts of the UDMH-Br intermediate as compared to UDMH.

Choi and Valentine (2002b) suggested that the formation of chlorinated DMA (CDMA) by chlorine transfer between NH_2Cl and DMA could contribute to reduce NDMA formation. In the presence of bromide, the formation of similar brominated DMA could also play a role in the reduction of the amounts of NDMA formed. However, formation mechanisms remain unclear for tertiary amines (especially ranitidine, DFUR or DMP30) leading to high yields of NDMA (> 50%). The importance of molecular structures such as furan rings substituted with DMA groups has been pointed out (Schmidt *et al.*, 2006; Le Roux *et al.*, 2011). It can be hypothesized that such structures will not lead to the formation of CDMA, thus favoring the formation of important amounts of NDMA. Further research is needed to investigate NDMA formation mechanisms by chloramination of tertiary amines.

The inhibition of NDMA formation observed for some compounds (i.e. DFUL, DPYR, DPYRI, DPHE) could be related to the formation of other DBPs (especially THMs), competing with the formation of NDMA. Auto-decomposition of chloramines leads to the formation of small amounts of HOCl through the hydrolysis of NH_2Cl , according to equation III.B.8 (Jafvert and Valentine, 1992).



Kinetic modeling demonstrated that the self-decomposition of 2.5 mM NH_2Cl could form up to 10 nM HOCl in the first minutes of reaction at pH 8. These small amounts of HOCl should react rapidly with bromide ion (in excess in our experimental conditions) to form HOBr. Cimetiere *et al.* (2010) demonstrated that the presence of low concentrations of HOCl produced by NH_2Cl hydrolysis could be largely responsible for the formation of TCM during chloramination of resorcinol. In a similar way, HOBr could be responsible for the formation of bromine-containing THMs. HOBr is known to be more reactive than HOCl toward phenolic compounds (Gallard *et al.*, 2003). Therefore, HOBr formation could explain that more bromine-containing THMs were formed after 24 h of contact time, while less TCM was formed in the absence of bromide.

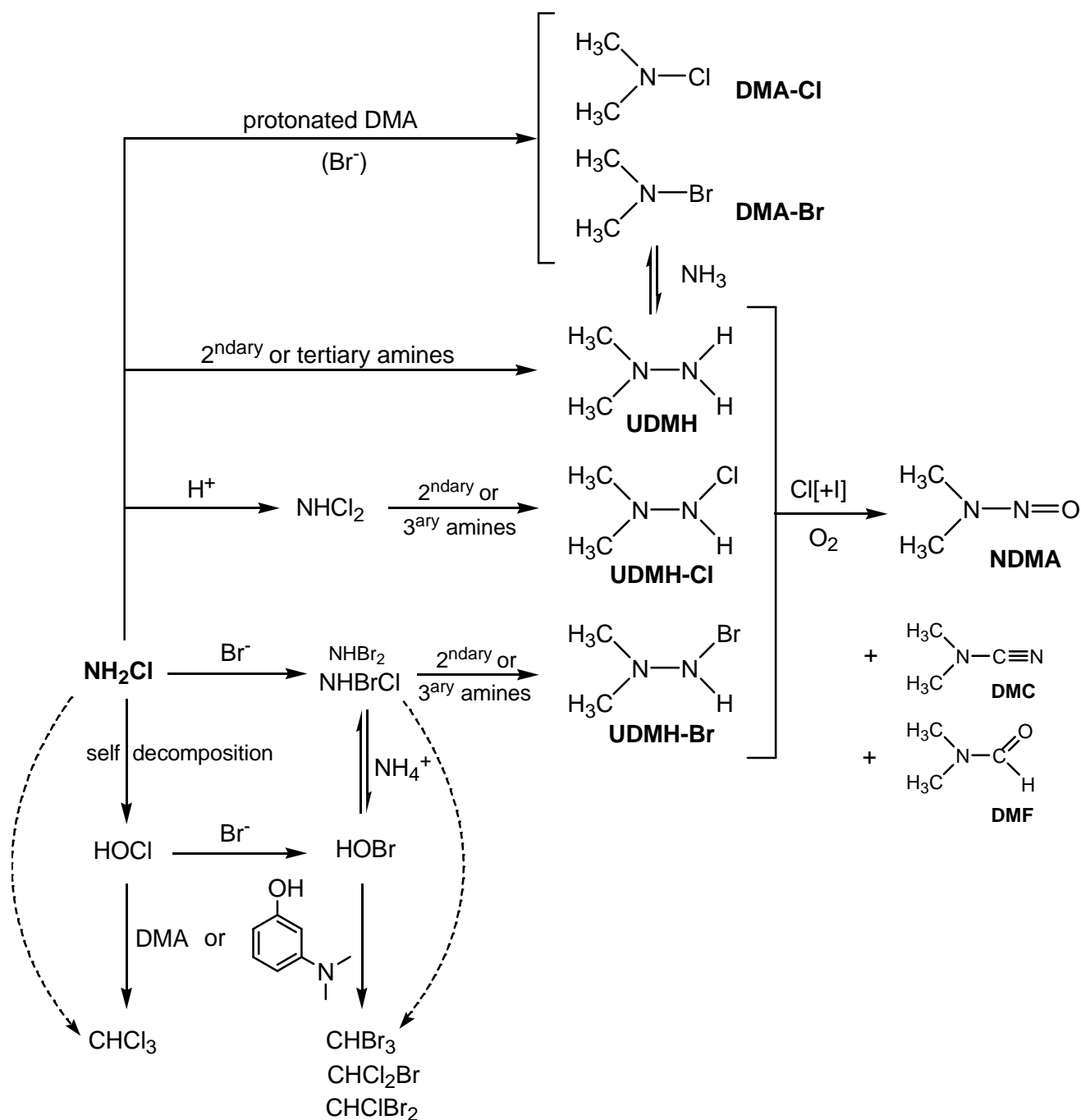


Figure III.B.7. Proposed pathways for NDMA formation during chloramination in the presence bromide

Our results demonstrate the formation of THMs during chloramination of DMA, especially in the presence of bromide. However, formation mechanisms remain unclear. Chlorination or chloramination of DMA is well documented. Major products of the chlorination or chloramination of DMA consist in chlorodimethylamine (CDMA) (Weil and Morris, 1949), NDMA, DMC and DMF (Mitch and Sedlak, 2002). However few studies reported the formation of THMs during oxidation reactions of DMA. CDMA is produced by chlorine

transfer between HOCl or NH₂Cl and protonated DMA (pH below 7) (Mitch and Sedlak, 2002). Our results show with evidence the reaction between free chlorine and methyl groups from alkylamines. Yang and Shang (2004) have reported the formation of chloroform by chlorination of methylamine or diethylamine. More recently, Chang *et al.* (2011) observed the formation of THMs and HAAs by chlorination and chloramination of DMA and other amine-based compounds. However, those studies did not provide any formation mechanisms related to their findings.

B.I.3.7. Implications for water treatment

Bromide ion is present in all natural waters. Hence, bromide ion may promote the formation of NDMA by chloramination of natural waters containing secondary and tertiary amines. This could explain the high NDMA formation potentials of natural waters or wastewaters, as compared to model waters containing similar amounts of DMA (Mitch and Sedlak, 2004). However, the presence of precursor sites favoring the formation of other DBPs such as THMs might compete with the formation of NDMA and thus limit the overall NDMA formation potential. The reactivity of functional groups close to precursors sites of NDMA seem to influence the proportion of halogenated DBPs and NDMA formed. Thus, the role of bromide ion in NDMA formation depends on the structural characteristics of tertiary amines.

Decomposition of monochloramine in the presence of bromide is complex and leads to many species, some of which remain unidentified. The formation of such species is of concern regarding potential health effects. The formation and identification of reactive bromamine species (e.g. bromochloramine) remain unclear and can lead to brominated DBPs of greater health concern than their chlorinated analogues. The formation of THMs by chloramination of DMA has minor implications regarding water treatment because molar yields remain very low as compared to THMs formed during natural waters disinfection.

CHAPITRE III : RESULTATS

PARTIE C

NDMA formation mechanism by chloramination of tertiary and secondary amines

Résumé

La monochloramine (NH_2Cl) peut être utilisée comme désinfectant pour réduire la formation de sous-produits de chloration réglementés comme les trihalométhanes (THMs) ou les acides haloacétiques (HAAs). L'utilisation de la monochloramine est toutefois interdite en France pour la production d'eau potable. La monochloramine peut également être ajoutée au niveau des filières de retraitement des eaux usées urbaines afin d'éviter le colmatage biologique des membranes d'osmose inverse. Cependant, l'emploi de la monochloramine favorise la formation de N-nitrosamines, en particulier la N-nitrosodiméthylamine (NDMA), un sous-produit considéré comme cancérigène.

Les mécanismes de formation de la NDMA lors de la chloramination sont basés sur une substitution nucléophile entre la diméthylamine (DMA) et NH_2Cl . Cette substitution mène à la formation d'un intermédiaire diméthylhydrazine asymétrique (UDMH) qui est ensuite oxydé en NDMA. Les rendements molaires de NDMA à partir de la DMA sont de l'ordre de 3 %.

Certaines études ont démontré l'influence de la dichloramine (NHCl_2), qui favoriserait la production de NDMA par la formation d'un intermédiaire UMDH-Cl au lieu de l'UDMH (Schreiber et Mitch, 2006a). Ces mêmes études ont montré que la présence d'oxygène dissous est essentielle pour permettre la formation de NDMA, et que la structure de l'intermédiaire UMDH-Cl favorise l'incorporation de l'oxygène pour former le groupement nitroso de la NDMA.

Cependant, des travaux ont montré que les quantités de DMA présentes dans les eaux de surface ou les eaux usées sont insuffisantes pour expliquer les quantités de NDMA formées

après chloramination (Gerecke et Sedlak, 2003; Mitch et Sedlak, 2004). La présence dans les eaux brutes d'autres précurseurs de NDMA tels que des composés pharmaceutiques, des produits de soins corporels ou encore des pesticides a donc été suggérée et observée (Mitch et Sedlak, 2004; Schmidt *et al.*, 2006; Kemper *et al.*, 2010; Shen et Andrews, 2011a).

Certains polymères à base d'amines quaternaires utilisés dans les traitements de coagulation-floculation (p.ex. le poly-DADMAC) ou constituants de résines échangeuses d'ions ont été identifiés comme des précurseurs potentiels de NDMA (Kimoto *et al.*, 1980; Kemper *et al.*, 2010). Certains produits de consommation courante comme des shampoings, des bains de bouche ou des détergents contiennent également des monomères ou des polymères d'amines quaternaires pouvant former des quantités significatives de NDMA lors des traitements de désinfection.

La formation de NDMA à partir des amines tertiaires impliquerait la formation d'un ion iminium suivie d'une décomposition en DMA (Mitch et Sedlak, 2004). Cette étape supplémentaire expliquerait les quantités plus faibles de NDMA formées à partir de la triméthylamine (TMA) par rapport à la DMA. Un tel mécanisme a été confirmé lors de la chloramination du diuron (un pesticide de la famille des phénylurées), formant la dichloroaniline et la DMA, puis la NDMA (Chen et Young, 2008). Cependant, certaines amines tertiaires présentent un pourcentage de conversion en NDMA supérieur à celui de la DMA. En particulier, la ranitidine, un composé pharmaceutique utilisé pour le traitement des ulcères gastro-duodénaux, peut former plus de 60 % de NDMA (Schmidt *et al.*, 2006). Le 5-(diméthylaminométhyl)furfuryl alcohol semble être la structure à l'origine de ces forts rendements en NDMA.

Cette étude s'intéresse à la chloramination d'amines tertiaires comprenant des structures variées afin de mieux comprendre l'influence des groupements fonctionnels dans la formation de NDMA. Tous les composés étudiés présentent des groupements aromatiques et/ou hétérocycliques substitués par des groupements DMA. La réactivité de ces composés vis-à-vis de la monochloramine est également étudiée au travers de la formation de sous-produits de désinfection halogénés tels que les THMs, les HANs, les HKs et le TCNM.

Parmi les molécules étudiées, seuls le 5-(diméthylaminométhyl)furfuryl alcohol et le DMP30 (cycle benzénique substitué par trois groupes diméthylaminométhyl) présentent des

rendements de formation de NDMA élevés (> 50 %). Les quantités de NDMA formées à partir des autres composés sont similaires ou inférieures à celles formées à partir de la DMA. La présence d'un atome de carbone entre le groupement DMA et le cycle furane ou benzénique semble être un facteur déterminant dans la formation de NDMA. Cet atome de carbone permet en effet la délocalisation des électrons des cycles aromatiques vers le groupement substituant, favorisant ainsi la libération d'UDMH après substitution nucléophile entre le groupement DMA et NH_2Cl .

Les amines secondaires et tertiaires présentent des réactivités différentes vis-à-vis du chlore libre (HOCl). En effet, les corrélations entre les constantes de Taft et les constantes cinétiques de chloration des amines secondaires sont différentes de celles des amines tertiaires (voir I.2.2). Un plus fort encombrement des amines tertiaires entraîne une réactivité plus faible vis-à-vis du chlore. De même, la réactivité des amines secondaires et tertiaires semble être différente vis-à-vis de la monochloramine. Les amines secondaires (en particulier la DMA) subissent préférentiellement une substitution électrophile (ou transfert de chlore) avec l'atome de chlore de la monochloramine pour former la diméthylchloramine (DMCA). Les amines tertiaires ont plutôt tendance à entraîner une substitution nucléophile avec l'atome d'azote de NH_2Cl , l'encombrement plus important des amines tertiaires défavorisant le transfert de chlore.

Après substitution nucléophile, les effets de stabilisation par résonance entre les cycles aromatiques et le substituant permettent la libération d'UDMH. L'oxydation de l'UDMH en présence d'oxygène dissous entraîne ensuite la formation de NDMA. Les mécanismes d'oxydation de l'UDMH en NDMA restent toutefois à élucider car la simple présence d'oxygène dissous et de monochloramine ne peut expliquer les rendements observés. La présence d'un catalyseur (p.ex. le cuivre) favorise l'oxydation de l'UDMH en NDMA. Les réactions de décomposition des chloramines sont très complexes et peuvent mener à la formation de nombreuses espèces intermédiaires comme l'hydrazine, l'hydroxylamine ou l'ion peroxydinitrite, voire à des composés qui n'ont toujours pas été identifiés (en particulier un composé inconnu formé lors de la décomposition de la dichloramine). Un sous-produit de dégradation des chloramines pourrait alors agir comme catalyseur dans la réaction d'oxydation de l'UDMH. Il serait donc intéressant d'étudier le rôle de ces produits dans la réaction d'oxydation de l'UDMH en NDMA.

Abstract

This study investigates the formation of NDMA by chloramination of some tertiary amines. Secondary and tertiary amines present a different reactivity towards NH_2Cl . Secondary amines (i.e. DMA) undergo electrophilic substitution to form DMCA, while tertiary amines would rather undergo nucleophilic substitution. The presence of a carbon atom between DMA groups and aromatic or heterocyclic rings is critical to produce high yields of NDMA, because it enables the delocalization of bonds from the ring to the substituent. After nucleophilic substitution on DMA groups, the formation of a carbocation stabilized by resonance favors the release of UDMH. Subsequent oxidation of UDMH in the presence of dissolved oxygen leads to NDMA, but the mechanisms involved in this oxidation remain uncertain. Competitive reactions leading to the formation of halogenated disinfection by-products (e.g. trihalomethanes) may inhibit the formation of NDMA by chloramination of some tertiary amines.

C.I.1. Introduction

Monochloramine is used as disinfectant to reduce the formation of regulated disinfection by-products (DBPs) such as trihalomethanes (THMs) and haloacetic acids (HAAs). Monochloramine can also be used in reclaimed water treatment plants to avoid biofouling of membranes. However, monochloramine favors the formation of N-nitrosamines, especially N-nitrosodimethylamine (NDMA), considered as a probable human carcinogen (U.S. Environmental Protection Agency, 1987).

Common mechanisms explaining the formation of NDMA during chloramination are based on dimethylamine (DMA) as a precursor, which undergoes a nucleophilic substitution with monochloramine (NH_2Cl) to form the Unsymmetrical Dimethylhydrazine (UDMH) intermediate, which is then oxidized to NDMA (< 3% molar yields) (Choi and Valentine, 2002b; Mitch and Sedlak, 2002). Schreiber and Mitch (2006a) observed that dichloramine (NHCl_2) enhances the formation of NDMA from DMA as compared to monochloramine. They also demonstrated that dissolved oxygen is a critical parameter involved in the formation of NDMA. Proposed mechanism is based on the formation of a chlorinated UDMH (UDMH-Cl) rather than UDMH, followed by dissolved O_2 incorporation to form NDMA. Some studies have indicated that amounts of DMA present in surface waters or secondary municipal wastewaters cannot be sufficient to explain the amount of NDMA formed (Gerecke

and Sedlak, 2003; Mitch and Sedlak, 2004). NDMA formation potentials of anthropogenic tertiary or quaternary amines such as pesticides, pharmaceuticals or personal care products have been pointed out to explain NDMA yields observed in water treatment plants using chloramination (Mitch and Sedlak, 2004; Schmidt *et al.*, 2006; Kemper *et al.*, 2010a; Le Roux *et al.*, 2011; Shen and Andrews, 2011).

Some quaternary amines polymers used as coagulants (e.g. poly-DADMAC) or as resin constituents for water treatment have been identified as important NDMA precursors (Kimoto *et al.*, 1980; Kemper *et al.*, 2010a). Some consumer goods such as mouthwashes, shampoos or detergents also contain quaternary amines monomers or polymers (Kemper *et al.*, 2010b). As a result, consumer goods can account for a significant part of NDMA precursors present in wastewaters. It has been suggested that the formation of NDMA from tertiary amines occurs through the formation of an iminium intermediate followed by degradation into secondary amines (i.e. DMA) (Mitch and Sedlak, 2004). This supplementary step would explain the lower NDMA yields observed from trimethylamine (TMA) as compared to DMA (Mitch and Sedlak, 2002). This mechanism has been confirmed during chloramination of diuron (a phenylurea herbicide), leading to the formation of dichloroaniline and DMA and subsequent formation of NDMA (Chen and Young, 2008). However, some tertiary amines have been demonstrated to form more NDMA than DMA does. Especially, the pharmaceutical ranitidine (a histamine antagonist often used for peptic ulcer treatment) is of particular interest because of its high molar conversion rate into NDMA (> 60%) (Schmidt *et al.*, 2006; Le Roux *et al.*, 2011; Shen and Andrews, 2011). 5-(dimethylaminomethyl)furfuryl alcohol (one of the compounds used for the production of ranitidine) has been shown to form as much NDMA as ranitidine, indicating that this structure would be responsible for the high yields observed with ranitidine (Schmidt *et al.*, 2006). Ranitidine is decomposed by solar irradiation into photoproducts that maintain the dimethylaminofuran group in their structure (Latch *et al.*, 2003; Isidori *et al.*, 2009). As a result, chloramination during reuse processes of wastewaters impacted by ranitidine or its degradation products could therefore lead to significant amounts of NDMA, even if the parent form of this compound has been modified.

In this study, we investigate the formation of NDMA from several tertiary amines with various structures to evaluate the influence of molecular groups on the formation of NDMA. All of these compounds comprise DMA functional groups. We compare NDMA formation potentials with the formation of several halogenated DBPs such as trihalomethanes (THMs),

haloacetonitriles (HANs), haloketones (HKs) or trichloronitromethane (TCNM, also known as chloropicrin).

C.I.2. Materials and methods

C.I.2.1. Materials

All experiments were conducted using deionized water (Milli-Q, Millipore) buffered with sodium acetate (pH = 4.0-5.5), a mixture of sodium phosphate monobasic and sodium phosphate dibasic (pH = 7.0-8.5), or sodium carbonate (pH = 10). pH values were adjusted as needed using sodium hydroxide or sulfuric acid (0.1 N, Fisher Scientific). Sodium hypochlorite (NaOCl, 13%, Acros Organics) and ammonium chloride (Fisher Scientific, 99.9%) were used to prepare chloramine reagents. Anhydrous sodium thiosulfate (Acros Organics) was used to quench residual chloramines. Chemical structures of compounds investigated are summarized in Figure III.C.1. All of these compounds were supplied through Sigma-Aldrich and were used without further purification. Standards solutions of trihalomethanes (100 µg/mL each) and of haloacetonitriles (HANs), trichloronitromethane (TCNM) and haloketones (HKs) (EPA 551B Halogenated Volatiles Mix, 2000 µg/mL each) and internal standard 1,2-dibromopropane were supplied from Supelco. All other reagents were reagent grade or described previously (Le Roux *et al.*, 2011).

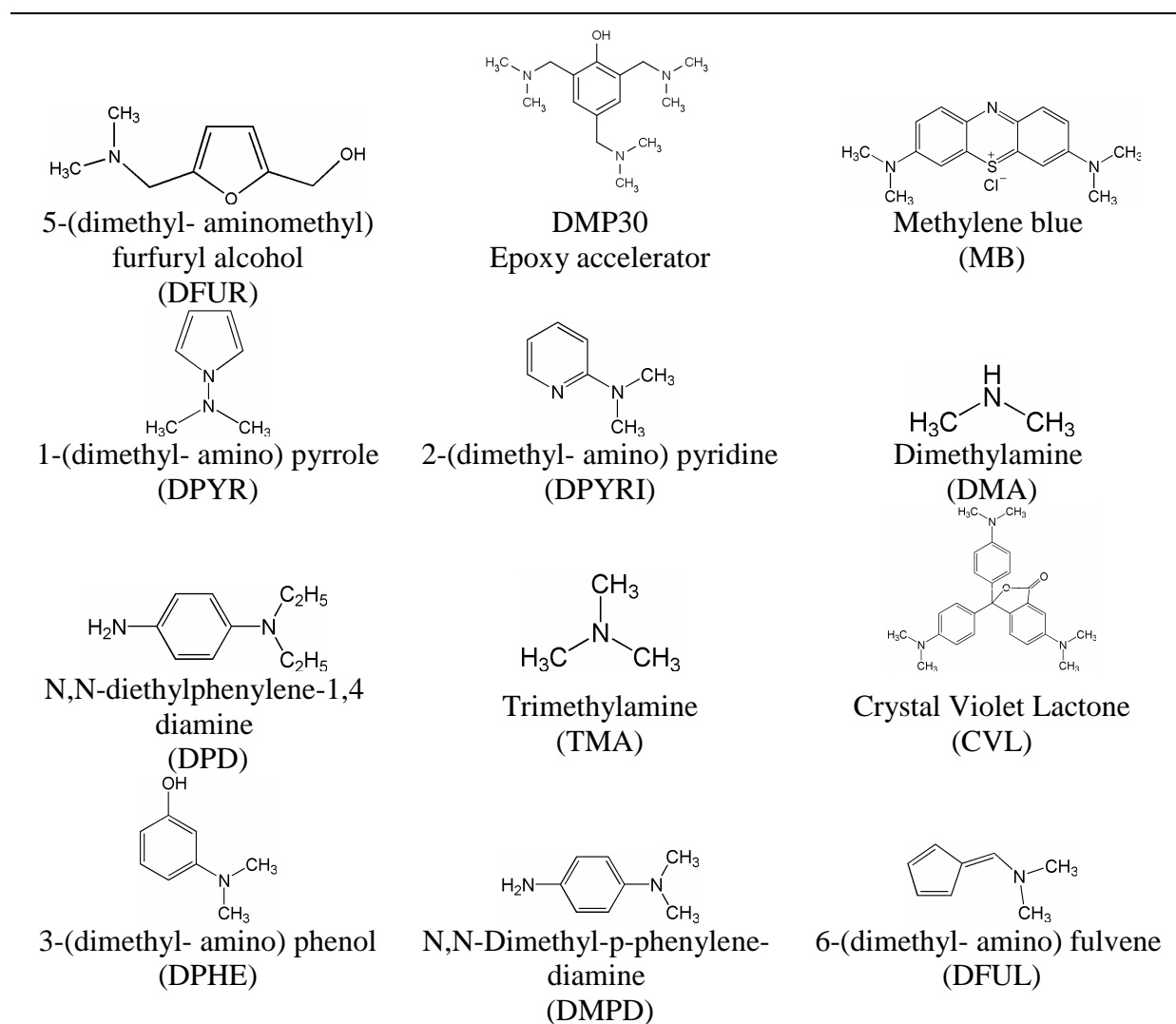


Figure III.C.1. Molecular structures of investigated compounds

C.I.2.2. Chloramination experiments

All glassware used during these experiments was washed with deionized water and baked at 500 °C for at least 5 hours prior to use. Preparation of monochloramine stock solutions was described previously (Le Roux *et al.*, 2011). Reactions were conducted in sealed 1 L amber glass bottles at 20 °C in a temperature-controlled room, under dark conditions to avoid photolysis of NDMA. Chloramination experiments were conducted following the approach of Mitch *et al.* (2003), using high concentrations of NH_2Cl (200 to 300 mg/L as Cl_2) and a reaction time of 24 h for most of our experiments. NH_2Cl remained in excess during all the reaction time. Solutions were prepared by dissolving a pre-determined amount of compound in 1 L of 10 mM phosphate buffer (pH 8). 100 mL of preformed monochloramine was then added to the working solution. Each experiment was conducted in triplicate. At given contact times, 850 mL of samples were processed for nitrosamines analyses, and 250 mL were

transferred for residual chlorine and other DBPs analyses. Percent molar yields were calculated using the initial molar concentration of the studied compounds, following equation III.C.1.

$$\text{DBP yield (\%)} = \frac{[\text{DBP}](\text{nM})}{[\text{Organic compound}]_0 (\text{nM})} \times 100 \quad (\text{III.C.1})$$

C.I.2.3. Influence of dissolved O₂

Experiments were performed in saturated dissolved O₂ solution and in the absence of oxygen. The removal of oxygen was operated prior to chloramination by bubbling nitrogen gas through a Teflon line until dissolved O₂ concentration was less than 0.3 mg O₂/L. The dissolved O₂ concentration was monitored using a WTW Oxi 330 oxygen meter. The samples were continuously bubbled until the end of the experiment.

C.I.2.4. Analytical methods

Free chlorine and total chlorine concentrations in the stock solutions of sodium hypochlorite were determined by iodometric titration with sodium thiosulfate 0.1 M (Prolabo, >99.9%). Initial NH₂Cl and NHCl₂ concentrations were determined by spectrophotometric measurement using their respective molar extinction coefficients at 245 nm and 295 nm and solving simultaneous equations (Schreiber and Mitch, 2005). Residual chloramines were analyzed by iodometric titration (Eaton, 1995). Nitrosamines were analyzed using EPA method 521 (U.S. Environmental Protection Agency, 2004), consisting in a solid-phase extraction (SPE) using coconut charcoal tubes followed by GC/MS analysis in EI mode. Analytical details are provided elsewhere (Le Roux *et al.*, 2010). THMs, HANs, HKs and TCNM analysis was based on the US EPA 551.1 method (Munch and Hautman, 1995) and is described elsewhere (Munch and Hautman, 1995; Le Roux *et al.*, 2011).

C.I.3. Results and discussion

Table III.C.1 shows the formation of NDMA, DCAN, TCNM, 1,1-DCP and TCM by chloramination of selected compounds after 5 days of reaction at pH 8 (10 mM phosphate buffer). From the pool of compounds, DFUR exhibited the highest molar yield with 74.9% NDMA formed. DMP30 also formed important amounts of NDMA (59.9% yield), which can be partly related to the presence of three dimethylamine groups in its structure. TMA formed NDMA in similar amounts than DMA (i.e. 2.3%). These results are in accordance with

NDMA formation potentials of DMA (2.6%) and TMA (2.0%) after 10 days reported by Mitch and Sedlak (2004). NDMA yields from other tertiary amines than DFUR and DMP30 were always lower than that from DMA.

Table III.C.1. Formation of NDMA, TCNM, 1,1-DCP and TCM by chloramination (2.5 mM) of model compounds (500 nM) over 24 h at pH 8 with 10 mM phosphate buffer

Compound investigated	Molar yield ^a (%) (SD ^b)				
	Nitrosamine ^c	DCAN	TCNM	1,1-DCP	TCM
DFUR	74.9 (1.1)	0.7 (0.2)	-	0.2 (0.02)	-
DMP30	55.2 (5.4)	-	-	-	-
DMA	2.3 (0.2)	-	-	-	1.4 (0.6)
TMA	2.3 (0.3)	-	-	-	1.1 (0.1)
CVL	1.8 (0.3)	-	-	-	-
MB	1.6 (0.1)	5.8 (0.8)	-	-	-
DPYR	1.6 (0.1)	1.2 (0.2)	0.3 (0.04)	0.2 (0.1)	-
DPD	1.4 (0.1)	0.7 (0.1)	0.1 (0.02)	-	2.1 (0.6)
DPHE	1.0 (0.1)	2.8 (0.1)	0.5 (0.03)	0.7 (0.07)	21.2 (3.8)
DMPD	0.9 (0.1)	0.5 (0.1)	-	-	2.3 (0.3)
DFUL	0.53 (0.07)	2.9 (0.6)	2.1 (0.5)	8.9 (0.7)	-
DPYRI	0.37 (0.01)	0.7 (0.1)	0.1 (0.02)	0.7 (0.02)	-

^a Molar yields were calculated based upon the initial compound concentration
^b SD = Standard Deviation on 3 replicates
^c Nitrosamine formed is NDMA except for DPD (DENA)

Weak precursors of NDMA produced higher amounts of halogenated DBPs (DCAN, TCNM, 1,1-DCP and TCM) than DFUR, DMP30 or DMA. DPHE led to important yields of chloroform (21.2%) (Table III.C.1). This result can be compared with resorcinol, which is known to be a major precursor of THMs by chlorination (~90-95% yields) and chloramination (< 8% yields) (Cimetiere *et al.*, 2010). In the case of DPHE, the presence of a DMA substituent, a stronger electron-donating group than hydroxyl (known to activate the benzene ring for electrophilic aromatic substitution) can explain the higher yields of TCM observed as compared to resorcinol.

DPD and DMPD formed less TCM (2.1% and 2.3% respectively) than DPHE. This is related to the para position of the NH₂ group, leading to a lower reactivity than in meta position. Although crystal violet lactone (CVL), DMP30 and methylene blue (MB) present benzene

rings substituted with DMA groups, the absence of activating groups in meta position explains that no TCM was formed from these compounds.

C.I.3.1. Influence of pH and chloramines speciation

The formation of NDMA from DFUR and NH_2Cl exhibited a maximum at around pH 8 (Figure III.C.2). This observation is similar to previous results obtained for ranitidine (Le Roux *et al.*, 2011). Molar yields reached 84% at pH 8, while ranitidine formed only 60% of NDMA in the same conditions. The presence of this optimum was attributed to the pKa of ranitidine (pKa = 8.2). At pH < 8, NH_2Cl is decomposed into NHCl_2 , which would explain why NDMA formation decreases. At pH > 8, it was hypothesized that the lower concentration of the protonated form of ranitidine would lead to a decrease in NDMA formation.

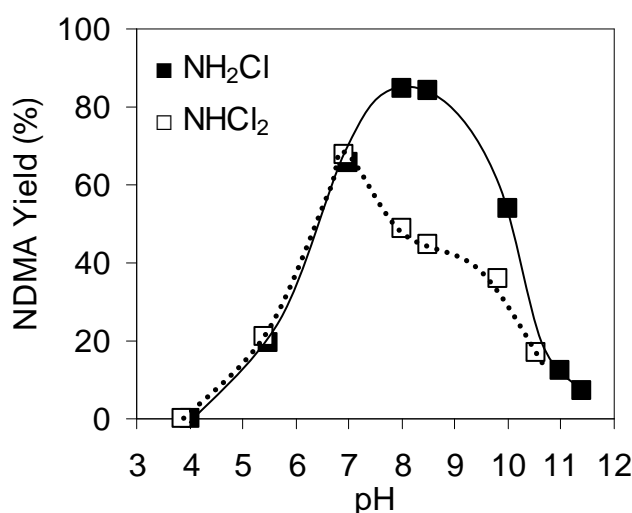
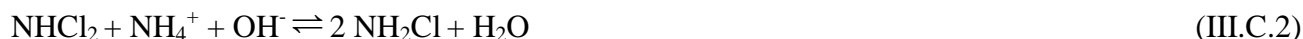


Figure III.C.2. Effect of pH on NDMA formation from 125 nM DFUR and 2 mM NH_2Cl or 1 mM NHCl_2 over 48 h with 10 mM buffer (acetate for pH 4.0-5.5, phosphate for pH 7.0-8.5 and carbonate for pH 9.5-11). NDMA yields were calculated based on the initial DFUR concentration

Theoretical pKa (calculated using Chemaxon software) of the amine group in DPHE is 3.9. However, no NDMA was detected after application of 1 mM NHCl_2 to a 500 nM DPHE solution at pH 3.7, where NHCl_2 is the dominant chloramine species. This indicates that pKa is probably not the major factor influencing NDMA formation, or that NHCl_2 has no effect on NDMA formation from tertiary amines.

The influence of pH on NDMA was also investigated by application of dichloramine (NHCl₂) on DFUR (Figure III.C.2). Almost no NDMA was formed at pH 4, where NHCl₂ is the major chloramine species (Figure III.C.3). Therefore, NHCl₂ does not seem to play a role in NDMA formation from DFUR. At pH < 7, NDMA formation increased with pH and exhibited similar yields with either NH₂Cl or NHCl₂ as initial oxidant entity injected. At pH > 4, NHCl₂ decomposition leads to the formation of NH₂Cl (Figure III.C.3 and Figure III.C.4), according to equation III.C.2.



The amounts of NH₂Cl formed from NHCl₂ decomposition could be responsible for NDMA formation at pH > 4. Hence, the influence of NHCl₂ on NDMA formation (as proposed by Schreiber & Mitch, 2006a) cannot clearly be established. At pH > 7, NDMA formation observed when injecting preformed NHCl₂ was lower than with NH₂Cl (Figure III.C.2). This could be related to the lower concentration of NH₂Cl formed (C.t value of ~14 mM.h) as compared to the initially pure solution of NH₂Cl (C.t value > 90 mM.h). Furthermore, chloramines decomposition at alkaline pH leads to the formation of compounds such as hydrazines (Yagil and Anbar, 1962) or other unidentified products (Valentine *et al.*, 1986) that could interfere with the formation of NDMA.

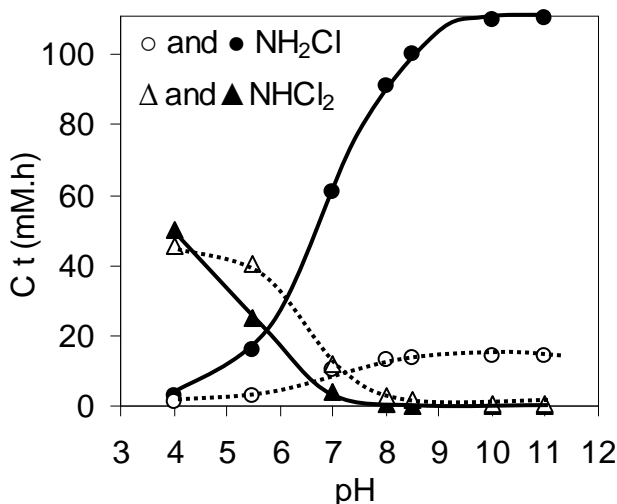


Figure III.C.3. Effect of pH on chloramines speciation (expressed as chloramines exposition over 48 h). Solid lines with bold symbols represent chloramines speciation from an initially pure NH₂Cl solution (2 mM). Dotted lines with open symbols represent chloramines speciation from an initially pure NHCl₂ solution (1 mM)

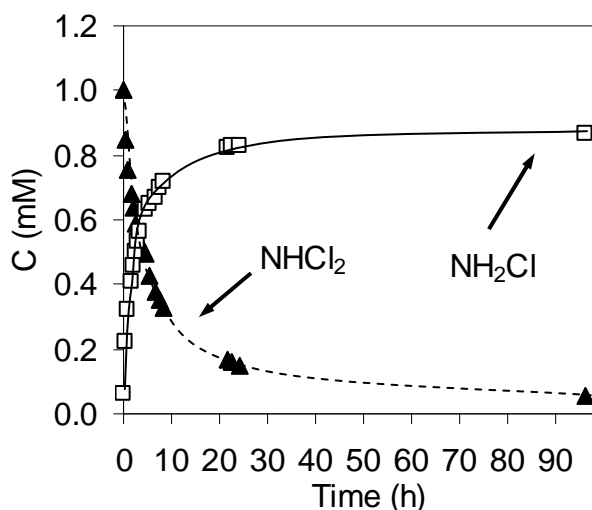


Figure III.C.4. Decomposition of 1 mM NHCl_2 and formation of NH_2Cl at pH 8

In order to further investigate the effect of chloramines speciation on NDMA formation, experiments were performed with DFUR in the presence of different concentrations of NH_2Cl and NHCl_2 . pH was either adjusted to 8 or 5.5 to ensure NH_2Cl or NHCl_2 stability, respectively. After 6 hours of contact time, NDMA formation increased with NH_2Cl concentration and reached a plateau (68% yields) for NH_2Cl concentrations greater than 0.1 mM. In the presence of NHCl_2 , NDMA was formed in much lower amounts but exhibited a similar evolution.

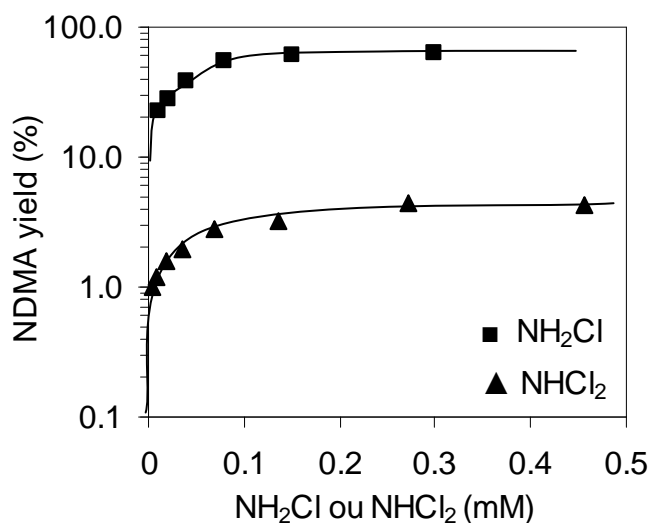


Figure III.C.5. Effect of chloramines concentration on the formation of NDMA from 125 nM DFUR after 6 h of contact time, at pH 5.5 for NHCl_2 and pH 8 for NH_2Cl . Note the logarithmic scale

For NHCl_2 concentrations greater than 0.1 mM, NDMA formation after 6 h was about 4% while 21% were obtained after 48 h at the same pH (pH 5.5) (Figure III.C.2). This indicates that NDMA formation in the presence of NHCl_2 was not complete after only 6 h of contact time. Slow decomposition of NHCl_2 into NH_2Cl (Figure III.C.4) could explain the higher NDMA yields after 48 h. Therefore, these results confirm that NDMA formation is not favored by NHCl_2 , and that NH_2Cl is the major species responsible for NDMA formation from DFUR.

C.I.3.2. Influence of prechlorination

Prechlorination is known to oxidize NDMA precursors and thus to reduce NDMA formation potentials of waters. In order to assess the impact of chlorination on NDMA precursors, 2.5 mM HOCl was applied to 500 nM DFUR during 1h at pH 8, followed by 2.5 mM NH_2Cl during 24 h of contact time. The formation of NDMA when free chlorine was applied before chloramination was only 0.8% as compared to 74.9% when NH_2Cl was used alone (Figure III.C.6a).

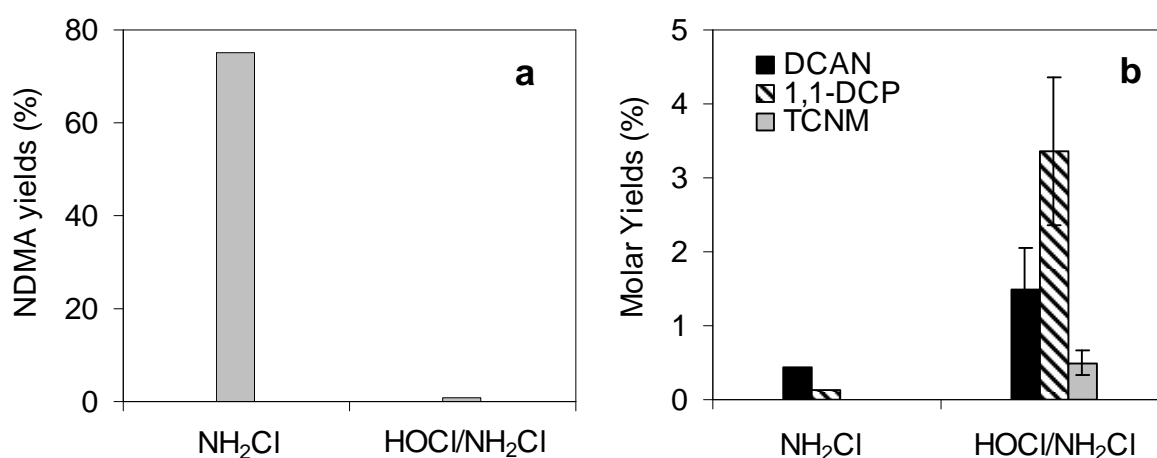


Figure III.C.6. NDMA (a) and halogenated DBPs (b) formation by chloramination (2.5 mM NH_2Cl during 24 h) or by prechlorination (2.5 mM HOCl during 1 h) followed by chloramination (2.5 mM NH_2Cl during 24 h) of DFUR at pH 8 with 10 mM phosphate buffer

When free chlorine is added to DFUR, the formation of DMA and DMCA can be expected via chlorine transfer to the nitrogen atom followed by the hydrolysis of the imine intermediate (Ellis and Soper, 1954). After prechlorination, NH_2Cl is added and reacts with DMA, leading to NDMA in similar amounts than generally observed for the secondary amine (i.e. ~1-2%). These results suggest that chlorine transfer to DFUR cannot occur in the presence of NH_2Cl

and that nucleophilic substitution of tertiary amines is the major pathway favoring the formation of high amounts of NDMA.

While the formation of NDMA was decreased by the application of HOCl before NH₂Cl, prechlorination of DFUR enhanced the formation of chlorinated by-products such as dichloroacetonitrile (DCAN), 1,1-dichloropropanone (1,1-DCP) or trichloronitromethane (TCNM, or chloropicrin), as it could be expected (Figure III.C.6b).

A similar prechlorination experiment was conducted with DMA (Figure III.C.7). Free chlorine (0.8 mM) was added to a 500 nM DMA solution prior to chloramination (2.5 mM NH₂Cl). Prechlorination experiment formed about 0.8% NDMA while the formation of NDMA was 2.1% with only NH₂Cl. Free chlorine reacts rapidly with DMA to DMCA, and the reaction is faster than DMCA formation from NH₂Cl (Choi *et al.*, 2002). Hence, less DMA is available for NDMA formation when NH₂Cl is added, which explains why less NDMA is formed after prechlorination of DMA.

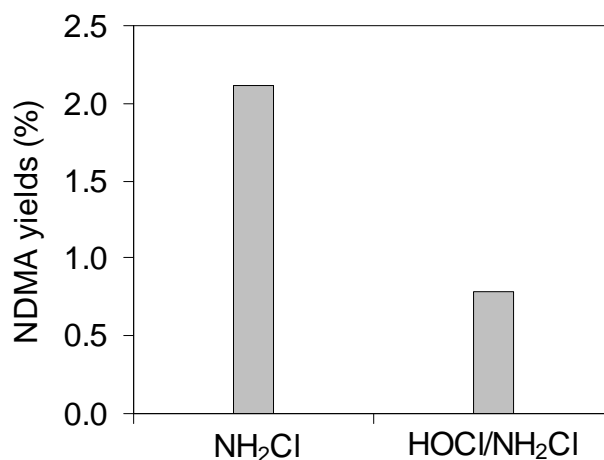


Figure III.C.7. NDMA formation by chloramination (2.5 mM NH₂Cl during 24 h) or chlorination (0.8 mM HOCl during 1 h) followed by chloramination (2.5 mM NH₂Cl during 24 h) of 500 nM DMA at pH 8 with 10 mM phosphate buffer

C.I.3.3. Influence of dissolved oxygen

Dissolved oxygen has already been demonstrated to play a major role in NDMA formation by chloramination of DMA (Schreiber and Mitch, 2006a) and ranitidine (Le Roux *et al.*, 2011). A similar impact was observed by chloramination of DFUR, which yielded 6.9% NDMA in

the presence of only 0.3 mg O₂/L, while the formation of NDMA was 81% in saturated oxygen conditions (Figure III.C.8).

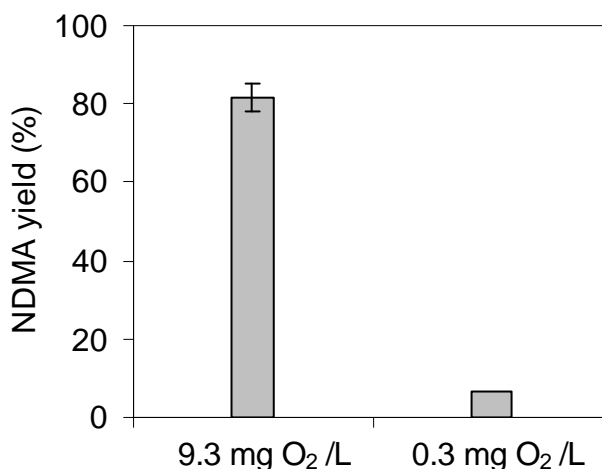


Figure III.C.8. Effect of dissolved oxygen on NDMA formation from 250 nM DFUR and 2.5 mM, over 6 h at pH 8 with 10 mM phosphate buffer

Mechanisms of UDMH oxidation to NDMA remain unclear. Even in the presence of dissolved oxygen, NH₂Cl alone is not able to oxidize UDMH to NDMA at yields observed by chloramination of DFUR (Schreiber and Mitch, 2006a). The presence of a catalyst (e.g. copper) seems necessary to achieve a high molar conversion of UDMH into NDMA (Lunn and Sansone, 1994). Hence, a monochloramine decomposition product could act as a catalyst during the formation of NDMA from UDMH.

C.I.3.4. Proposed mechanism for NDMA formation

DFUR is a molecular structure included in the pharmaceutical ranitidine. Previous studies demonstrated that ranitidine formed less NDMA than DFUR in the same conditions (59.6% as compared to 74.9% at pH 8, Le Roux *et al.*, 2011), indicating that competing reactions (i.e. formation of other DBPs) involving other precursor sites may occur with ranitidine as compared to DFUR. Similarity in DFUR and ranitidine molecular structure suggests that the presence of a furan ring substituted with a dimethylaminomethyl group is responsible for the high yields of NDMA. Recently, dimethylbenzylamine was demonstrated to form 64% of NDMA by chloramination (Kemper *et al.*, 2010b). It was suggested that the formation of amidogen or chloramino radicals during chloramine decomposition could produce benzyl radicals from dimethylbenzylamine. Benzyl radicals are relatively stable and could explain the high yields of NDMA observed (Kemper *et al.*, 2010). However, the formation of radicals is unlikely to occur in the absence of a promoting agent such as reduced iron (Vikesland and

Valentine, 2000). Figure III.C.9 summarizes pathways proposed to explain NDMA formation by chloramination of tertiary amines. Dimethylbenzylamine, as well as DFUR and DMP30, comprises a carbon atom between DMA group and the cyclic ring. After a nucleophilic substitution between NH_2Cl and the DMA group of tertiary amines (Reaction a in Figure III.C.9), the presence of a methylfuran or benzyl substituent makes possible the delocalization of bonds from the ring to the substituent. UDMH is then released and the cyclic ring forms a carbocation stabilized by resonance. UDMH oxidation in the presence of dissolved oxygen and NH_2Cl then leads to the formation of NDMA.

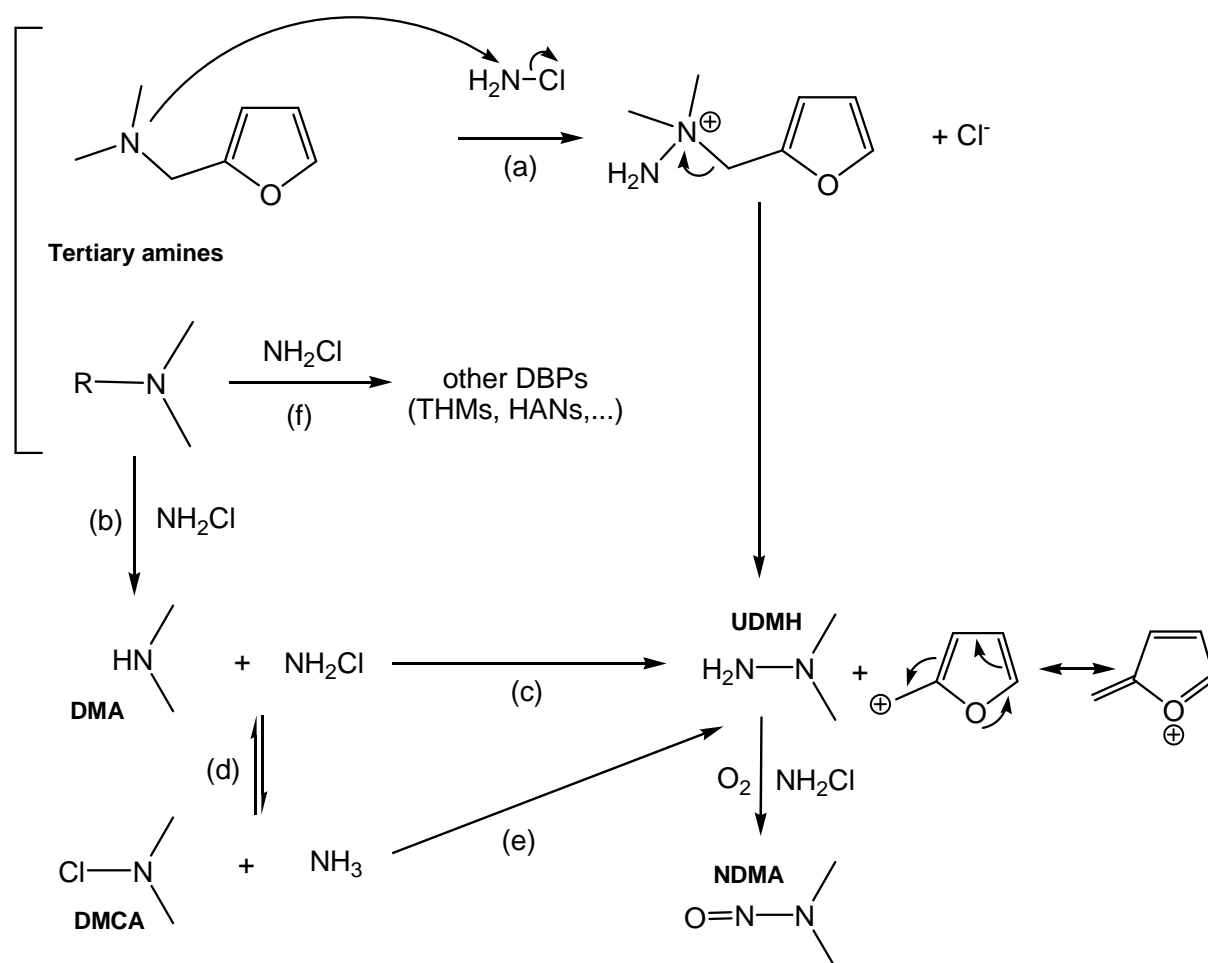


Figure III.C.9. Proposed NDMA formation pathways by chloramination of tertiary amines

Lower yields obtained for TMA and some other tertiary amines were attributed by Mitch and Sedlak (2004) to the supplementary step leading first to the formation of DMA and then to NDMA. During chlorination, chlorine transfer to the nitrogen atom of tertiary amines forms a chloroammonium ion (Ellis and Soper, 1954). Subsequent dehydrohalogenation and hydrolysis lead to the release of DMA and formaldehyde. A similar mechanism has been suggested during chloramination of tertiary amines (Mitch and Schreiber, 2008). However, during chloramination, either chlorine transfer or nucleophilic substitution can occur.

Chlorine transfer from NH_2Cl to the nitrogen atom of tertiary amines is unlikely to occur because it would only lead to the formation of DMA or dimethylchloramine (DMCA), which are low precursors of NDMA. This cannot explain the high yields of NDMA obtained for several tertiary amines (i.e. DFUR, DMP30 or dimethylbenzylamine). Only nucleophilic substitution (Reaction a in Figure III.C.9), elimination of UDMH and stabilization of the resulting methylfuran carbocation can explain the observed high molar conversion rates. In contrast, when the DMA moiety is not placed at benzylic or methylfuran position, a nucleophilic substitution leads to the release of DMA rather than UDMH (Reaction b in Figure III.C.9 and Figure III.C.10), in a similar manner than through chlorine transfer during chlorination.

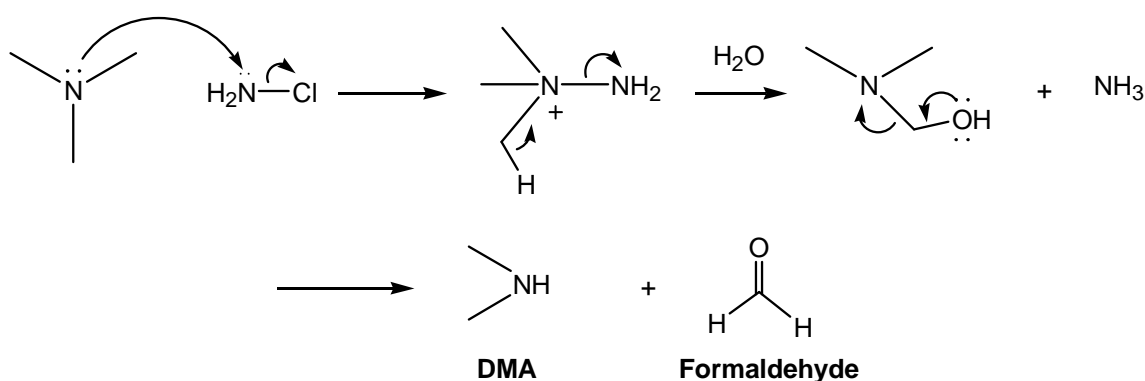


Figure III.C.10. Nucleophilic substitution between TMA and NH_2Cl

Subsequent chloramination of DMA (Reaction c in Figure III.C.9) leads to the formation of NDMA in similar amounts than those observed from the secondary amine (i.e. < 3%). DMA reacts with NH_2Cl to form DMCA through chlorine transfer (Reaction d in Figure III.C.9), thus limiting the amounts of DMA and NH_2Cl available for UDMH formation through nucleophilic substitution (Reaction c in Figure III.C.9) (Choi and Valentine, 2002b). UDMH can also be formed from the reaction between DMCA and NH_3 (Reaction e in Figure III.C.9), but in smaller amounts than from DMA and NH_2Cl (Mitch and Sedlak, 2002).

DFUL incorporates a carbon atom between DMA functional group and cyclopentadiene, but the absence of delocalized electrons does not favor the release of UDMH by stabilization of a carbocation, which is in agreement with the low amounts of NDMA formed (0.53%).

Our results seem to demonstrate that secondary and tertiary amines present opposite reactivities towards NH_2Cl . Hence secondary amines (i.e. DMA) would preferentially undergo electrophilic substitution to form DMCA, while tertiary amines would rather undergo

nucleophilic substitution between nitrogen atoms. Primary and secondary amines are known to present a different reactivity towards HOCl as compared to tertiary amines. Generally, tertiary amines reaction rates with HOCl are at least two orders of magnitude lower than those of primary or secondary amines (Mitch and Sedlak, 2002; Deborde and von Gunten, 2008). Primary and secondary amines exhibit similar Taft correlations (low slope, $\rho = 1.14$), suggesting a similar chlorination mechanism (Abia *et al.*, 1998). However, Taft correlation for tertiary amines exhibits a negative slope ($\rho = -2.24$), indicating a different chlorination mechanism. Chlorine transfer to tertiary amines is more difficult because of steric hindrance effects. Hence, it can be hypothesized that steric hindrance on the nitrogen atom of tertiary amines favors nucleophilic substitution with the NH_2Cl nitrogen atom rather than chlorine transfer.

The lower NDMA formation potentials observed for most of tertiary amines as compared to DMA could also be explained by competing reactions leading to the formation of other DBPs (e.g. DCAN, TCNM, 1,1-DCP or TCM) (Reaction f in Figure III.C.9).

The maximum NDMA formation observed around pH 8 could be attributed to other factors than acid/base equilibrium. For example, the stability of an intermediate compound, e.g. UDMH or a decomposition product of chloramines, could play a significant role. UDMH is known to form other oxidation products than NDMA at alkaline pH, such as tetramethyltetrazene (TMT), dimethylcyanamide (DMC), dimethylformamide (DMF), formaldehyde dimethylhydrazone (FDMH) and formaldehyde monomethylhydrazone (FMMH) (Sisler *et al.*, 1981; Lunn and Sansone, 1994; Mitch and Sedlak, 2002). This could explain the decrease in NDMA formation at $\text{pH} > 8$.

Chlorine transfer between NH_2Cl and DMA is subjected to general acid catalysis (Isaac and Morris, 1985; Ferriol *et al.*, 1991). In a similar manner, chlorine transfer to tertiary amines could be favored at acidic pH, thus competing with the nucleophilic substitution and NDMA formation.

C.I.4. Conclusion

From the pool of compounds investigated, only a few compounds (i.e. DFUR and DMP30) exhibited important yields of NDMA following chloramination. All the other tertiary amines yielded less NDMA than DMA did (i.e. $< 2.3\%$). This indicates that most aromatic structures

are not important NDMA precursors. The presence of a carbon atom between DMA groups and aromatic or heterocyclic rings is critical to produce high yields of NDMA, because it enables the delocalization of bonds from the ring to the substituent.

Secondary and tertiary amines present a different reactivity towards NH_2Cl . Secondary amines (i.e. DMA) undergo electrophilic substitution to form DMCA, while tertiary amines would rather undergo nucleophilic substitution. Hence, chlorine transfer to tertiary amines is more difficult because of steric hindrance effects. Therefore, we propose that steric hindrance on the nitrogen atom of tertiary amines favors nucleophilic substitution on the NH_2Cl nitrogen atom rather than chlorine transfer.

After nucleophilic substitution on DMA groups, the formation of a carbocation stabilized by resonance favors the release of UDMH. Subsequent oxidation of UDMH in the presence of dissolved oxygen leads to NDMA. However, UDMH oxidation mechanism remains unclear because dissolved oxygen and NH_2Cl are not sufficient to explain the high NDMA yields observed from DFUR. Since NDMA formation is favored at pH 8, the presence of a chloramines decomposition product around this pH could catalyze the formation of NDMA.

Previous studies demonstrated that NHCl_2 played a major role in the formation of NDMA by chloramination of DMA (Schreiber and Mitch, 2006a). However, our results show that NHCl_2 would not be the main species involved in NDMA formation from DFUR. The influence of pH on NDMA formation remains unclear. The pKa of amines does not appear to be a critical parameter. The stability of a reaction intermediate (i.e. UDMH or a product of chloramines decomposition) may play an important role in NDMA formation and could explain the differences observed at different pH.

Prechlorination oxidizes NDMA precursors and thus limits NDMA formation, but favors the production of other nitrogenous and halogenated DBPs such as 1,1-dichloropropanone, dichloroacetonitrile or chloropicrin. Prechlorination experiments demonstrated that chlorine transfer occurring in the presence of HOCl leads to the decomposition of tertiary amines in DMA and to poor NDMA yields. This confirms that only nucleophilic substitution can explain the high NDMA yields observed from some tertiary amines in the presence of NH_2Cl .

Determination of kinetic reaction rates and identification of potential reaction intermediates by HPLC-MS analysis would be needed to fully address NDMA formation mechanisms and to propose a kinetic model describing the formation of NDMA from tertiary amines.

CHAPITRE III : RESULTATS

PARTIE D

Complementary information about ranitidine decomposition and NDMA formation monitored by HPLC-MS

Résumé

La N-nitrosodiméthylamine est un sous-produit de désinfection de la famille des nitrosamines. Elle peut être formée lors de la désinfection d'eaux naturelles (Gerecke et Sedlak, 2003), d'eaux usées (Mitch et Sedlak, 2004) ou d'eaux de loisirs (eaux de piscines) (Walse et Mitch, 2008). La formation de NDMA peut intervenir lors de la chloration d'eaux contenant des ions nitrite via un mécanisme de nitrosation favorisée par le chlore libre (Choi et Valentine, 2003). Cependant, la NDMA est formée préférentiellement lors de la désinfection par la monochloramine (NH_2Cl). Plusieurs mécanismes de formation par chloramination ont été proposés depuis une dizaine d'années. Ils consistent en une substitution nucléophile entre la diméthylamine (DMA) et la monochloramine pour former un intermédiaire diméthylhydrazine asymétrique (UDMH) (Choi et Valentine, 2002; Mitch et Sedlak, 2002). Il a été montré que la dichloramine (NHCl_2) favorise la formation de NDMA à partir de la DMA par la formation d'un intermédiaire UDMH chloré (UDMH-Cl) (Schreiber et Mitch, 2006a). En présence d'ions bromure, la formation d'un intermédiaire UDMH bromé (UDMH-Br) a également été suggérée (Chen *et al.*, 2010)(voir Chapitre III.B). Ces intermédiaires réactionnels n'ont cependant jamais été détectés lors de la chloramination de la diméthylamine car ils sont rapidement oxydés en NDMA en présence d'oxygène dissous et de NH_2Cl . Les rendements d'oxydation de l'UDMH en NDMA en présence uniquement d'oxygène dissous sont relativement faibles (< 5 % de conversion molaire) (Lunn et Sansone, 1994). Or, certaines amines tertiaires sont d'importants précurseurs de NDMA. En particulier, la chloramination de la ranitidine (un composé pharmaceutique utilisé pour le traitement des ulcères) peut former plus de 60 % de NDMA. La formation de NDMA serait favorisée par les structures de type aromatiques substituées par un groupement diméthylaminométhyl. Ces structures favoriseraient la libération d'UDMH après substitution nucléophile sur l'atome

d'azote de la monochloramine (voir Chapitre III.C). Cependant, les mécanismes d'oxydation de l'UDMH en NDMA en présence de monochloramine et d'oxygène dissous restent encore peu connus.

Les travaux concernant les cinétiques de formation de NDMA par chloramination d'amines tertiaires sont peu nombreux. Récemment, Shen et Andrews (2011b) ont étudié les cinétiques de formation de NDMA par chloramination de ranitidine, chlorphénamine et doxylamine dans différentes matrices (eau ultrapure, eau de lac, eau de rivière). La présence de matière organique naturelle (MON) entraîne une période de latence initiale dans la formation de NDMA, probablement due à des interactions entre la MON et les amines tertiaires. La formation de NDMA suit une courbe dose-réponse dépendant de la concentration initiale en composé précurseur et du rendement final de conversion molaire en NDMA. Les cinétiques de décomposition des amines tertiaires en présence de monochloramine ont toutefois été peu étudiées, et les intermédiaires réactionnels menant à la formation de NDMA restent en grande partie inconnus.

La présente étude a pour but d'examiner la décomposition de la ranitidine en présence de monochloramine et d'identifier les sous-produits formés par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse (HPLC-MS). L'identification des sous-produits de dégradation de la ranitidine pourrait permettre de valider le mécanisme proposé lors de la chloramination de composés fortement précurseurs de NDMA (c.-à-d. une substitution nucléophile suivie d'une production d'UDMH, voir Chapitre III.C). La ranitidine a été choisie pour son fort rendement de conversion molaire en NDMA (> 60 %) mais aussi parce que sa séparation par chromatographie liquide haute performance était satisfaisante (temps de rétention de 25,3 min), permettant ainsi l'identification de nombreux sous-produits.

La vitesse de réaction entre la ranitidine et la monochloramine suit une loi cinétique d'ordre global 2 (ordre 1 par rapport à chacun des réactifs). L'étude de l'influence du pH sur la cinétique de décomposition de la ranitidine indique une plus forte dégradation à pH acide. La formation de NDMA par chloramination de la ranitidine présente un maximum autour de pH 8, ce qui par conséquent ne peut pas s'expliquer par une dégradation favorisée de la ranitidine. L'influence du pH sur la formation de NDMA dépend de réactions complexes faisant intervenir la stabilité des chloramines et les constantes acido-basiques des amines tertiaires considérées et de leurs sous-produits. La stabilité des intermédiaires réactionnels

(p.ex. l'UDMH) peut grandement influencer la formation de NDMA. De plus, la formation de sous-produits de décomposition des chloramines dans certaines conditions de pH (p.ex. les ions peroxyxynitrite ou des dérivés d'hydrazines) pourrait éventuellement jouer un rôle dans la formation de NDMA.

Selon la quantité de monochloramine introduite (c.-à-d. le rapport NH_2Cl /ranitidine), les sous-produits de dégradation observés sont différents. Lorsque la monochloramine et la ranitidine sont introduites en quantités équimolaires, les produits majoritairement formés sont les dérivés monochlorés, dichlorés et monohydroxylés de la ranitidine. De faibles quantités de produits correspondant aux ions m/z 330 et 364 sont formées, indiquant un gain de masse de 15 Da par rapport à la ranitidine (m/z 315) et à la ranitidine chlorée (m/z 349), respectivement. Ce gain de 15 Da (NH_2) pourrait provenir de la substitution nucléophile entre le groupement DMA de la ranitidine et la monochloramine, selon le mécanisme proposé dans la partie III.C. Les spectres MS^2 de ces produits ne permettent cependant pas de déterminer la position et la nature du groupement supplémentaire.

En présence d'un large excès de NH_2Cl , la concentration de ces sous-produits diminue rapidement et de nombreux autres sous-produits sont formés. La rupture de la liaison C-S de la ranitidine entraîne la formation de plusieurs fragments qui subissent ensuite plusieurs chlorations et hydroxylations. Un produit observé correspondant à l'ion moléculaire m/z 111 pourrait correspondre au carbocation formé conjointement à la production d'UDMH et stabilisé par résonance.

Les intermédiaires réactionnels impliqués dans les mécanismes de formation de NDMA comme l'UDMH, l'UDMH-Cl ou l'UDMH-Br n'ont pas été détectés par HPLC-MS. La formation d'UDMH étant supposée être l'étape limitante de la formation de NDMA, l'UDMH est rapidement oxydée en NDMA ce qui explique qu'elle ne soit pas observée (Mitch et Sedlak, 2002). Cependant, le rôle de l'oxygène dissous dans l'oxydation de l'UDMH le mécanisme de formation de NDMA reste à préciser.

Abstract

The formation of N-nitrosodimethylamine (NDMA) during water disinfection is of great concern because of its potential carcinogenicity. Some tertiary amines have been demonstrated to be important precursors of NDMA. However, NDMA formation mechanisms by chloramination of tertiary amines are unclear. The aim of this study was to investigate the kinetics of decomposition of ranitidine by chloramination and to identify some decomposition by-products by using high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry (HPLC-MS). The reaction between monochloramine and ranitidine followed second order kinetics and was acid-catalyzed. Decomposition of ranitidine formed different by-products depending on monochloramine concentration. Most identified products were chlorinated and hydroxylated analogues of ranitidine. In excess of monochloramine, nucleophilic substitution between ranitidine and monochloramine led to by-products which could be critical intermediates involved in the formation of NDMA, e.g. the carbocation formed from the decomposition of the methylfuran moiety of ranitidine. These results are of great importance to understand the formation of NDMA by chloramination of tertiary amines.

D.I.1. Introduction

Nitrosamines, especially N-nitrosodimethylamine (NDMA), form during disinfection of drinking waters (Gerecke and Sedlak, 2003) or wastewaters (Mitch and Sedlak, 2004). They can be formed in the presence of nitrites and free chlorine (HOCl-enhanced nitrosation, Choi and Valentine, 2003) but are preferentially formed during chloramines disinfection. Over the last decade, several formation mechanisms have been proposed to explain NDMA formation by chloramination of secondary and tertiary amines. Most of them involve a nucleophilic substitution between dimethylamine (DMA) and monochloramine (NH_2Cl) to form an Unsymmetrical Dimethylhydrazine intermediate (UDMH) (Choi and Valentine, 2002b; Mitch and Sedlak, 2002). Dichloramine (NHCl_2) was proved to favor the production of NDMA, through the formation of a chlorinated UDMH (UDMH-Cl) intermediate instead of UDMH (Schreiber and Mitch, 2006). In the presence of bromide ion, it has been suggested that a brominated UDMH (UDMH-Br) would probably be formed (Chen *et al.*, 2010)(see III.B). These intermediates were never detected during experiments because they are expected to be rapidly oxidized to NDMA. Some tertiary amines (especially the pharmaceutical ranitidine) have been demonstrated to produce high yields of NDMA (> 60%). The role of aromatic rings substituted with dimethylaminomethyl functional groups has been pointed out, favoring the

release of UDMH through mesomeric effects. However, UDMH oxidation in NDMA in the presence of NH_2Cl and dissolved oxygen remains unclear.

NDMA formation kinetics of some tertiary amines (i.e. ranitidine, chlorphenamine and doxylamine) have been recently investigated in various matrices (Shen and Andrews, 2011b). Real water matrices had a significant impact on NDMA formation kinetics. The presence of NOM led to an initial lag period because of interactions with tertiary amines. However, studies about the kinetics of decomposition of NDMA precursors such as anthropogenic tertiary amines are lacking. Moreover, potential intermediate species involved into the formation of NDMA remain unidentified.

The aim of this study is to investigate the kinetics of decomposition of ranitidine by chloramination and to identify some decomposition by-products by using high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry (HPLC-MS). The identification of by-products could allow the determination of nucleophilic or electrophilic substitution sites.

D.I.2. Materials and methods

D.I.2.1. Materials

All experiments were conducted using deionized water (Milli-Q, Millipore) buffered with sodium acetate (pH = 4.0-5.5), a mixture of sodium phosphate monobasic and sodium phosphate dibasic (pH = 7.0-8.5), or sodium carbonate (pH = 10). pH values were adjusted as needed using sodium hydroxide or sulfuric acid (0.1 N, Fisher Scientific). Ranitidine was supplied through Sigma-Aldrich and was used without further purification. All other reagents were reagent grade or described previously (see III.A)(Le Roux *et al.*, 2011).

D.I.2.2. Experimental methods

Preparation of monochloramine stock solutions was described previously (see III.A). Reactions were conducted in 1 L amber glass bottles at 20 °C, under dark conditions to avoid photolysis of NDMA. Chloramination reactions were quenched using a slight excess of sodium thiosulfate (2 g/L) prior to NDMA and halogenated DBPs analyses. Some experiments were performed in the absence of dissolved oxygen. The removal of oxygen was operated prior to chloramination by bubbling nitrogen gas through a Teflon line until

dissolved O₂ concentration was about 0.5 mg O₂/L. Dissolved O₂ concentration was monitored using a WTW Oxi 330 oxygen meter. The samples were continuously bubbled until the end of the experiment (2 h contact time).

D.I.2.3. Analytical methods

D.I.2.3.1. Total chlorine and chloramines

Free chlorine and total chlorine concentrations in the stock solutions of sodium hypochlorite were determined by iodometric titration with sodium thiosulfate 0.1 M (Prolabo, >99.9%). NH₂Cl and NHCl₂ concentrations were determined by spectrophotometric measurement using their respective molar extinction coefficients at 245 nm and 295 nm and solving simultaneous equations (Schreiber and Mitch, 2005). Residual oxidant was analyzed by iodometric titration.

D.I.2.3.2. LC-MSⁿ

LC-DAD-MSⁿ analyses were performed with a Thermo Surveyor chromatographic system including two detectors: a Thermo Surveyor diode array detector and a Thermo DECA XP Plus ion trap mass spectrometer. Ranitidine and its chloramination by-products were separated using a Phenomenex Luna PFP2 column (250 × 4.6 mm, pore size: 100 Å, particle size: 5 μm). Mobile phase consisted in (A) formic acid/methanol (1:1000 v/v) and (B) formic acid/EUP (1:1000 v/v) at a flow rate of 0.6 mL/min. Elution started at 5% of A for 5 min, increased to 30% of A in 20 min and holding for 5 min, then increased to 90% of A in 10 min and holding for 2 min, and then returned to initial conditions. Total run time was 60 min (including the conditioning of the column to the initial conditions). Injection volume was 100 μL. All samples were analyzed in full scan mode and MS² simultaneously. Chemical ionization was performed in atmospheric pressure chemical ionization mode (APCI), in positive and negative mode. The parameters were: capillary temperature of 250 °C, vaporizer temperature 450 °C, gas flow 17.1 L/min, auxiliary gas flow 10.1 L/min, corona discharge at 5 μA with a voltage 4.5 kV and capillary voltage 14 V. Mass range detection was 50-500 uma (to detect the formation of dimers). MSⁿ experiments have been performed in order to identify by-products. MS² experiments were performed as follows: collision energy of 35%, Q activation of 0.25 and activation time of 30 ms. For each LC-MS analysis sequence, a series of ranitidine solutions at different concentrations was analyzed in APCI positive mode to obtain a calibration curve for ranitidine (R² = 1.000).

D.I.3. Results and discussion

D.I.3.1. Ranitidine decomposition kinetics at several pH

The reaction of NH_2Cl with ranitidine was assumed to follow second-order kinetics, first-order with respect to each reactant. The reaction rate can be expressed as Equation (III.D.1):

$$-\frac{d[\text{RAN}]}{dt} = -\frac{d[\text{NH}_2\text{Cl}]}{dt} = k_{\text{app}}[\text{RAN}][\text{NH}_2\text{Cl}] \quad (\text{III.D.1})$$

where k_{app} represents the apparent second-order rate constant.

The rate of ranitidine decomposition in the presence of a large excess of monochloramine ($[\text{NH}_2\text{Cl}]_0/[\text{RAN}]_0 > 100 \text{ mol/mol}$) can be considered as pseudo first-order with respect to ranitidine (Equation (III.D.2)):

$$-\frac{d[\text{RAN}]}{dt} = k_{\text{obs}}[\text{RAN}] \quad (\text{III.D.2})$$

where $k_{\text{obs}} = k_{\text{app}} [\text{NH}_2\text{Cl}]_0$

Ranitidine decomposition rates were determined at different pH from the reaction of $1.5 \mu\text{M}$ ranitidine with $200 \mu\text{M}$ NH_2Cl . The linear plots obtained between $\ln([\text{RAN}]/[\text{RAN}]_0)$ and reaction time confirmed the pseudo first-order rate with respect to the concentration of ranitidine (Figure III.D.1a).

At $\text{pH} < 5.5$, ranitidine was instantaneously decomposed and kinetics could not be studied. Ranitidine chloramination rate decreased when increasing pH, indicating an acid-catalyzed decomposition (Figure III.D.1b). Ranitidine has been demonstrated to exhibit a maximum NDMA formation yield around pH 8 (Le Roux *et al.*, 2011). However, ranitidine decomposition did not show a maximum at pH 8. This indicates that the higher formation of NDMA at this pH is not directly related to the decomposition rate of molecular ranitidine.

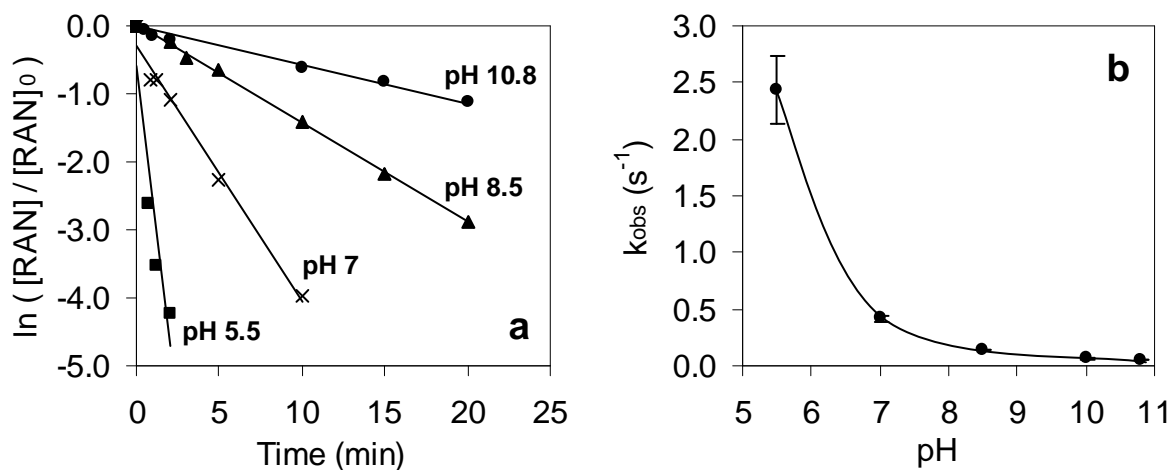


Figure III.D.1. Ranitidine chloramination at different pH. (a) $\ln(C/C_0) = f(t)$; (b) $k_{obs} = f(\text{pH})$

D.I.3.2. Ranitidine decomposition around equimolar conditions

Ranitidine and its decomposition products were monitored using HPLC-MS analyses. Some attempts were made to analyze 5-(dimethyl-aminomethyl)furfuryl alcohol (a molecular structure included in ranitidine that is the major precursor of NDMA) but its retention time was too low and it could not be clearly separated.

Figure III.D.2 depicts the total ion chromatogram obtained after 2 hours of contact time between 167 μM of ranitidine and 400 μM NH_2Cl at pH 8 (10 mM phosphate buffer). Ranitidine and monochloramine were introduced near equimolar conditions to determine the first compounds produced by ranitidine decomposition in the presence of low concentrations of NH_2Cl . Major ions produced were chlorinated and/or hydroxylated derivatives. Major by-products were m/z 349 (chlorinated ranitidine), m/z 365 (chlorinated and hydroxylated ranitidine) and m/z 399 (hydroxylated ranitidine with two chlorine atoms). Other by-products were detected in smaller amounts. Some minor by-products exhibited a gain of 15 Da as compared to molecular ranitidine and chlorinated ranitidine (m/z 330 and m/z 364).

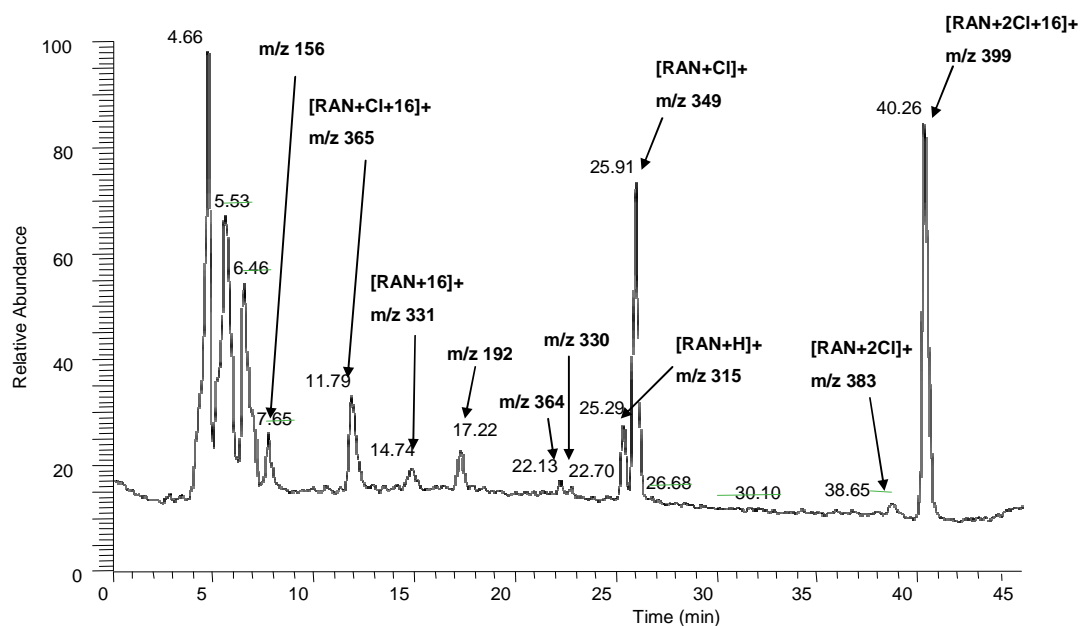


Figure III.D.2. Total ion chromatogram of 167 μM ranitidine after chloramination with 400 μM NH_2Cl during 2 hours at pH 8 (10 mM phosphate buffer). Spectrum obtained in APCI positive mode

MS^2 experiments were conducted to determine the position of chlorine substitution and hydroxylation. Figure III.D.3 gives the MS^2 spectrum obtained for ranitidine. A loss of dimethylamine (DMA) group (45 Da) gave the fragment ion m/z 270, and the following loss of NO_2 radical ion (46 Da) generated the radical fragment ion m/z 224. Different ruptures of C-S bonds led to the formation of fragments m/z 176, 144 and 124. These results are in accordance with MS^2 fragments observed using a quadrupole-time of flight (Q-ToF) detection (Radjenović *et al.*, 2010).

By comparing the MS^2 fragments of chlorinated ranitidine (m/z 349) with that of ranitidine (m/z 315), several similarities could be observed (Figure III.D.3). Losses of DMA and NO_2 groups generated chlorinated fragments m/z 304 and 258. This indicates that chlorine transfer did not occur on the dimethylamino group as it was previously suggested during chloramination of tertiary amines (Mitch and Schreiber, 2008). This confirms that chlorine transfer leading to the release of DMA is not the main pathway of NDMA formation by chloramination of ranitidine. Moreover, the major fragment ion of chlorinated ranitidine was m/z 210. This fragment is the chlorinated analogue of the fragment ion m/z 176 of ranitidine, which indicates that chlorine substitution does not occur on the furan group.

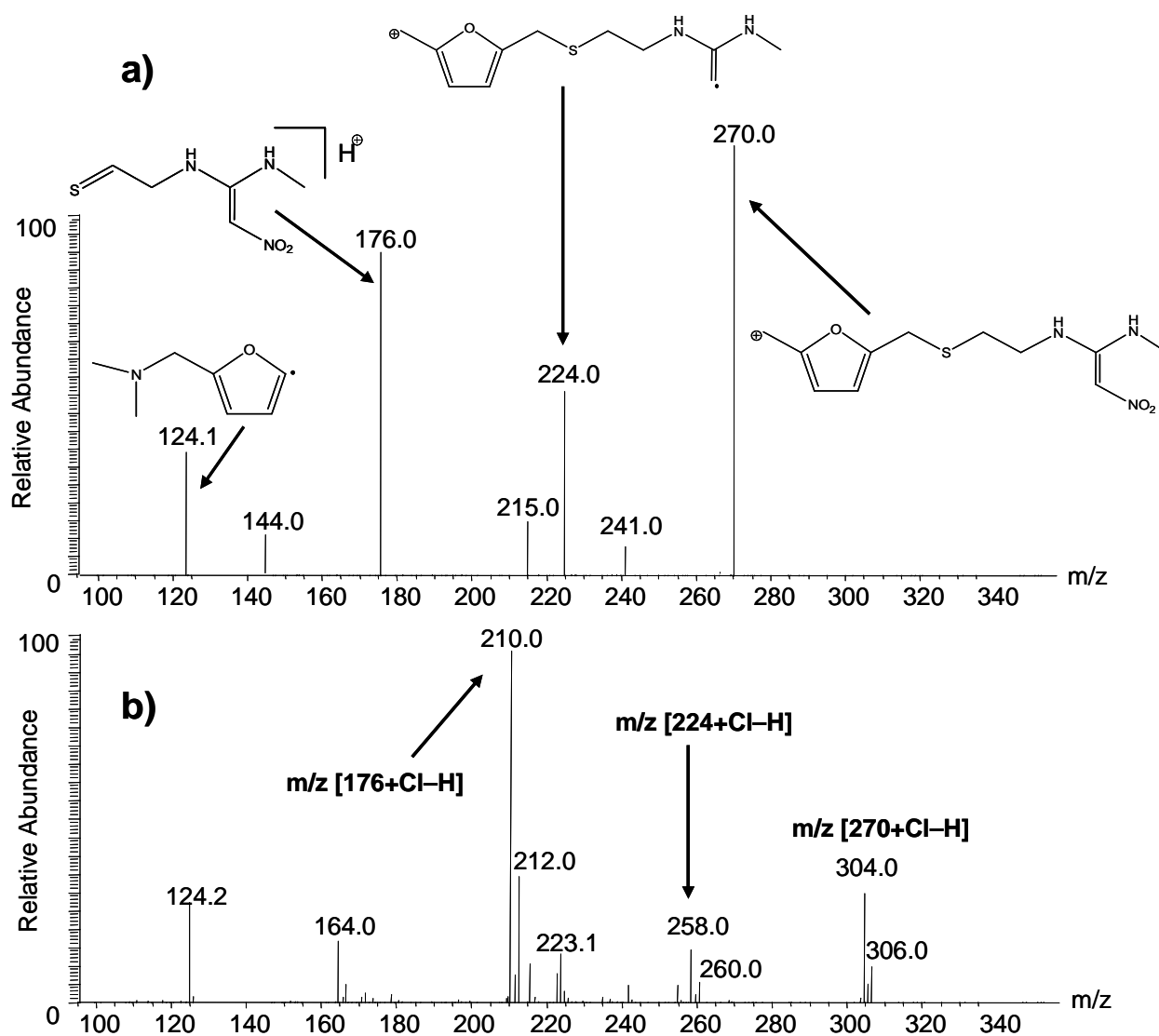


Figure III.D.3. MS² spectrum of (a) ranitidine (m/z 315) and (b) chlorinated ranitidine (m/z 349) in APCI positive mode

At $t_R = 14.7$ min, a peak was formed with a molecular ion m/z 331. MS² experiments exhibited similar fragments than those observed by Radjenović *et al.* (2010) (Figure III.D.4). This compound was identified as a product of photocatalytic decomposition of ranitidine (Radjenović *et al.*, 2010). The difference of 16 Da was attributed to the hydroxylation of ranitidine. The typical loss of DMA group led to the fragment m/z 286 and further loss of water led to the fragment m/z 268, which confirms hydroxylation of ranitidine. Different ruptures of C-S bonds in the molecular ion m/z 331 generated pairs of fragments m/z 156 and 176, and fragments m/z 188 and 143. Dehydroxylation from the fragment m/z 156 led to the fragment m/z 138.

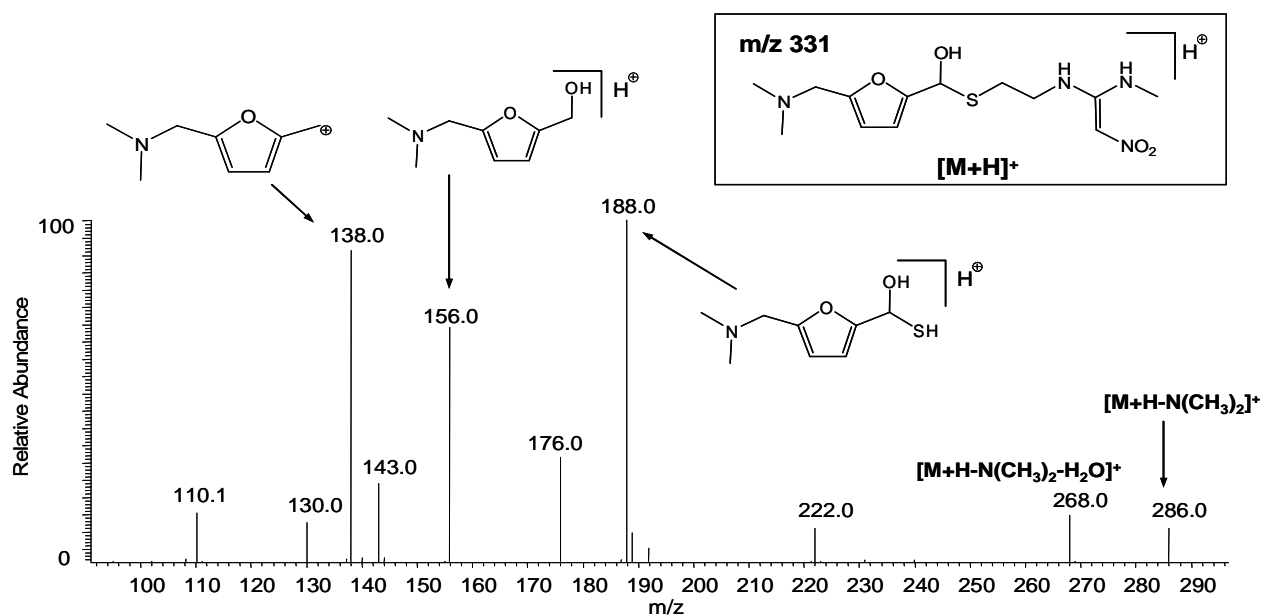


Figure III.D.4. MS² spectrum of P331 in APCI positive mode

At $t_R = 22.7$ min, a small peak was formed with a molecular ion m/z 330 (intermediate product P330). This product could correspond to the previously proposed intermediate following nucleophilic substitution of NH_2 group on the DMA group of ranitidine (see III.C). MS² experiment conducted on P330 generated the same fragments as ranitidine (i.e. m/z 270, 258, 224, 176 and 124, Figure III.D.5). This indicates that the fragmentation of P330 leads to the loss of the NH_2 group, maybe because of a weak bond. Hence, MS² spectrum of P330 does not allow precisely the determination of the position and nature of the NH_2 substituent.

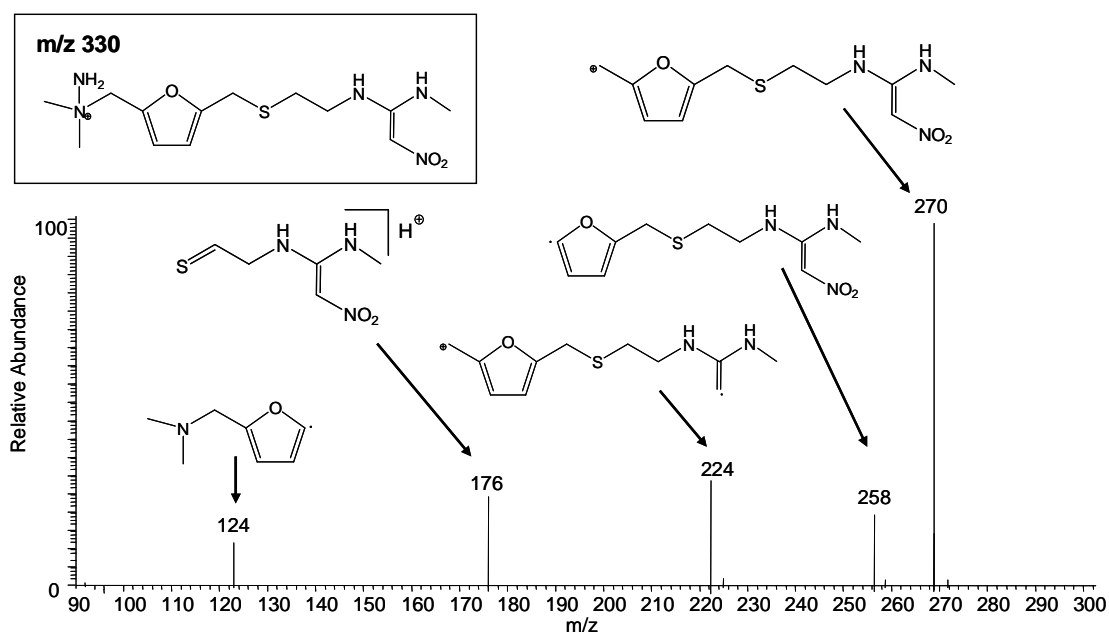


Figure III.D.5. MS² spectrum of P330 in APCI positive mode

The influence of free chlorine (180 μM HOCl) on ranitidine (180 μM) was investigated to compare chlorination and chloramination by-products produced at pH 8 and after 2 h of contact time.

Ranitidine was slightly decomposed by HOCl, but was totally degraded by NH_2Cl (Figure III.D.6). P330 was preferentially formed in the presence of NH_2Cl , and ranitidine decomposition was favored in these conditions. This confirms the hypothesis of a nucleophilic substitution between NH_2Cl and the DMA group of ranitidine, leading to an intermediate with a gain of 15 Da (i.e. P330). In a similar manner, P364 (chlorinated analogue of P330) was only formed in the presence NH_2Cl .

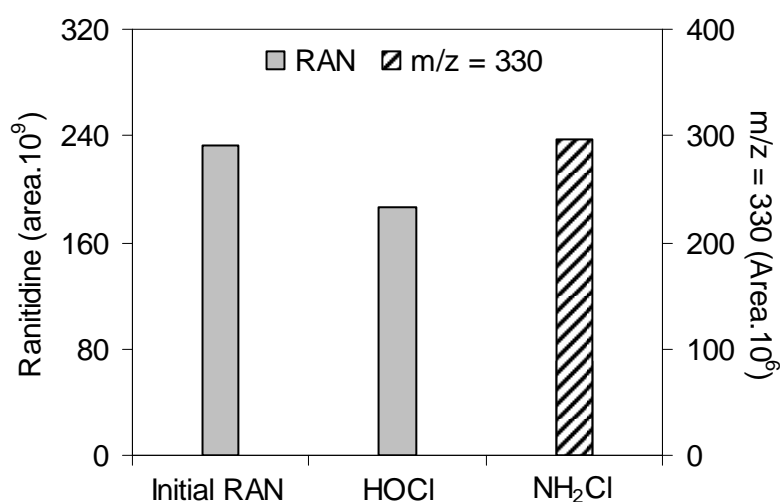


Figure III.D.6. Decomposition of ranitidine and formation of P330 in the presence of HOCl or NH_2Cl

D.I.3.3. Influence of NH_2Cl concentration

The reaction between ranitidine (167 μM) and various concentrations of NH_2Cl (ranging from 0 to 1 mM) after 2h of reaction time at pH 8 (with phosphate buffer) was monitored using HPLC-MS (Figure III.D.7 and Figure III.D.8). Ranitidine decomposed with increasing NH_2Cl concentration and was totally degraded for concentrations greater than 0.5 mM (Figure III.D.7). The formation of chlorinated ranitidine decreased with increasing NH_2Cl concentration. Maximum chlorinated ranitidine formation occurred when ranitidine and NH_2Cl were introduced in equimolar concentrations.

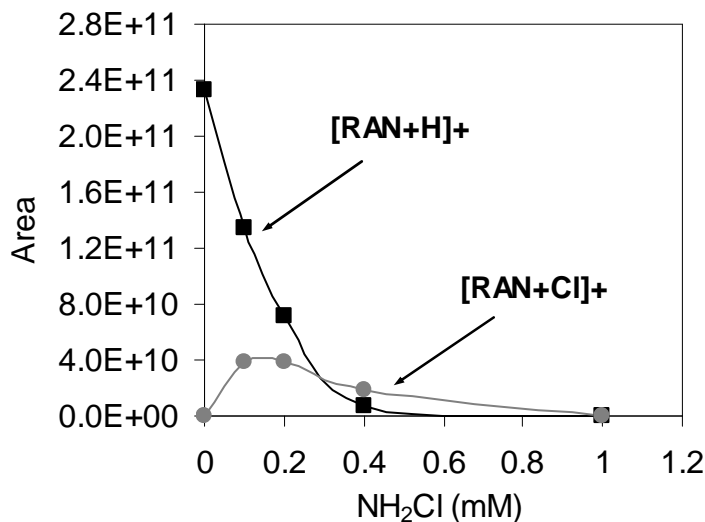


Figure III.D.7. Influence of NH_2Cl concentration on the decomposition of ranitidine and on the formation of chlorinated ranitidine. $[\text{RAN}]_0 = 167 \mu\text{M}$, $t = 2 \text{ h}$, $\text{pH} = 8$.

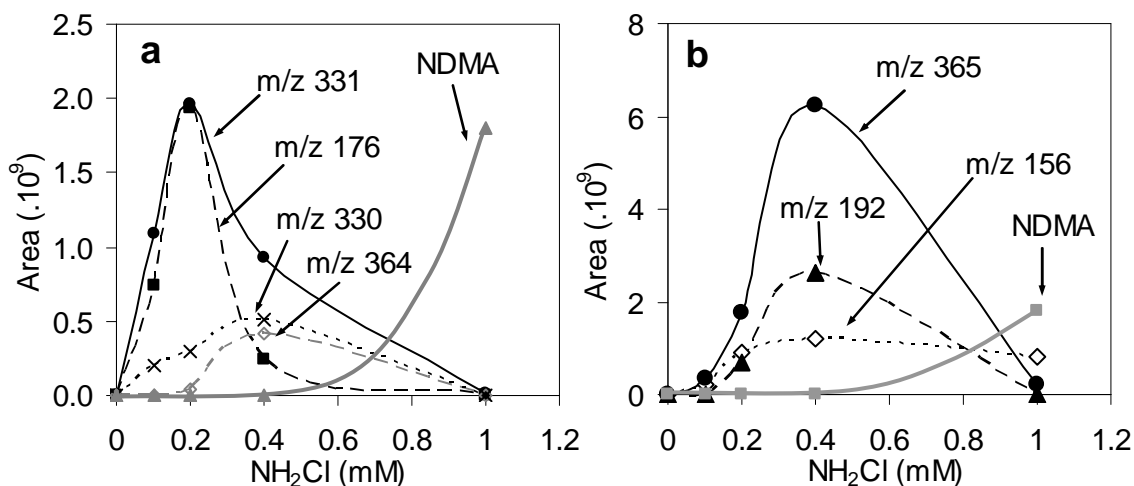


Figure III.D.8. Influence of NH_2Cl concentration on the formation of ranitidine by-products. $[\text{RAN}]_0 = 167 \mu\text{M}$, $t = 2 \text{ h}$, $\text{pH} = 8$

Most of these products were preferentially formed when ranitidine and NH_2Cl were introduced in equimolar concentrations (e.g. m/z 331 and 176) or when NH_2Cl concentration was approximately 2 times higher than that of ranitidine (e.g. m/z 330, 364, 365, 192) (Figure III.D.8). NDMA formation occurred only for a NH_2Cl concentration of 1 mM, i.e. in a large excess of NH_2Cl , and after disappearance of the other by-products.

D.I.3.4. Ranitidine by-products in excess of monochloramine

In order to determine the by-products formed in the presence of an excess of monochloramine, the decomposition of ranitidine (12 μM) was investigated in the presence of 2.5 mM NH_2Cl over 48 h at pH 8 (with 10 mM phosphate buffer). Decomposition of ranitidine was complete in less than 2 min, while the formation of NDMA was much slower (Figure III.D.9). Chlorine transfer (i.e. the formation of chlorinated ranitidine) was very fast and chlorinated ranitidine was entirely decomposed in less than 2 min as well as ranitidine. NDMA formation reached a plateau after 75 min. This is in agreement with our previous observations of NDMA formation in similar conditions and monitored by GC/MS (see III.A)(Le Roux *et al.*, 2011). The slow formation of NDMA could be related to the slow production of an intermediate.

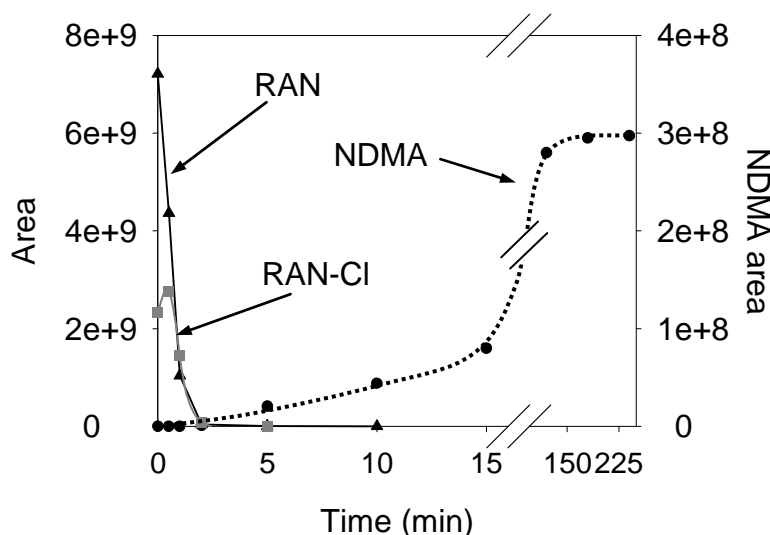


Figure III.D.9. Decomposition of ranitidine and formation of NDMA by chloramination monitored by HPLC-MS in APCI positive mode. $[\text{RAN}]_0 = 12 \mu\text{M}$; $[\text{NH}_2\text{Cl}]_0 = 2.5 \text{ mM}$; pH = 8 with 10 mM phosphate buffer

Products that were previously detected when NH_2Cl was introduced at equimolar concentrations or with a slight excess as compared to ranitidine (e.g. fragments m/z 156, 330, 331, 364, 365, Figure III.D.2) were not detected or were rapidly decomposed in the presence of a large excess of NH_2Cl (Figure III.D.10). Different products were slowly formed along with NDMA (m/z 111, 242, 310, 326, and 354) (Figure III.D.10 and Figure III.D.11a).

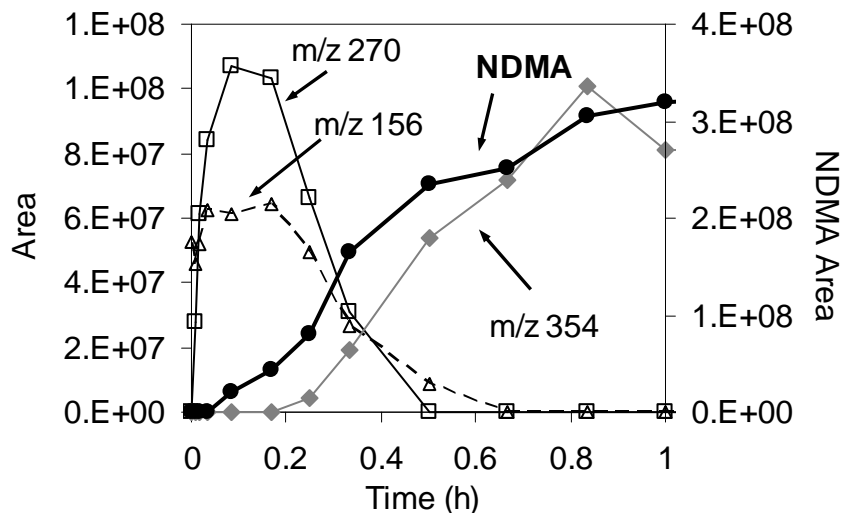


Figure III.D.10. Formation of NDMA and some by-products by chloramination of ranitidine monitored by HPLC-MS in APCI positive mode. $[RAN]_0 = 12 \mu\text{M}$; $[\text{NH}_2\text{Cl}]_0 = 2.5 \text{ mM}$; $\text{pH} = 8$ with 10 mM phosphate buffer.

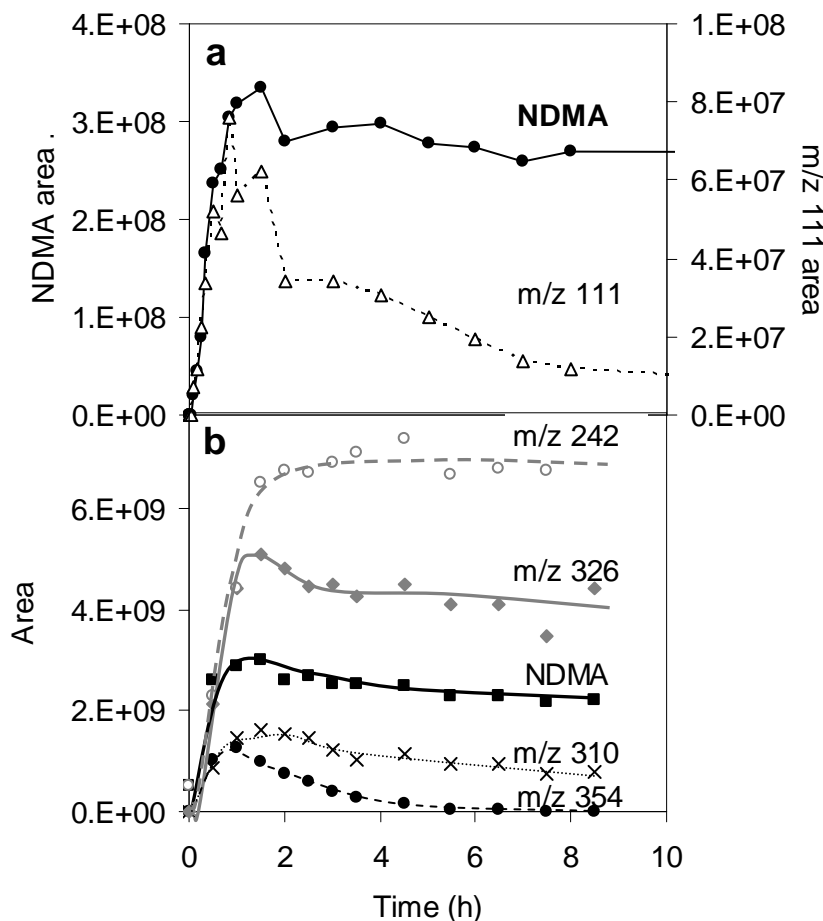


Figure III.D.11. Formation of NDMA and other by-products by chloramination of ranitidine monitored by HPLC-MS in APCI positive mode. (a) $[RAN]_0 = 12 \mu\text{M}$; $[\text{NH}_2\text{Cl}]_0 = 2.5 \text{ mM}$; $\text{pH} = 8$ with 10 mM phosphate buffer. (b) $[RAN]_0 = 120 \mu\text{M}$; $[\text{NH}_2\text{Cl}]_0 = 10 \text{ mM}$; $\text{pH} = 8$.

NDMA ($m/z = 75$), m/z 310 and 326 reached a plateau after 30 min of contact time (Figure III.D.11b). However products m/z 111 and 354 reached a maximum after 1 h and then slowly decreased (Figure III.D.11a and b). The formation of the product m/z 111 was strongly correlated to NDMA formation during the first 45 min of reaction, and then slowly decreased (Figure III.D.11a). This compound may be the carbocation intermediate formed during the second step of NDMA formation (Figure III.D.12), as it was hypothesized in a previous study (see III.C).

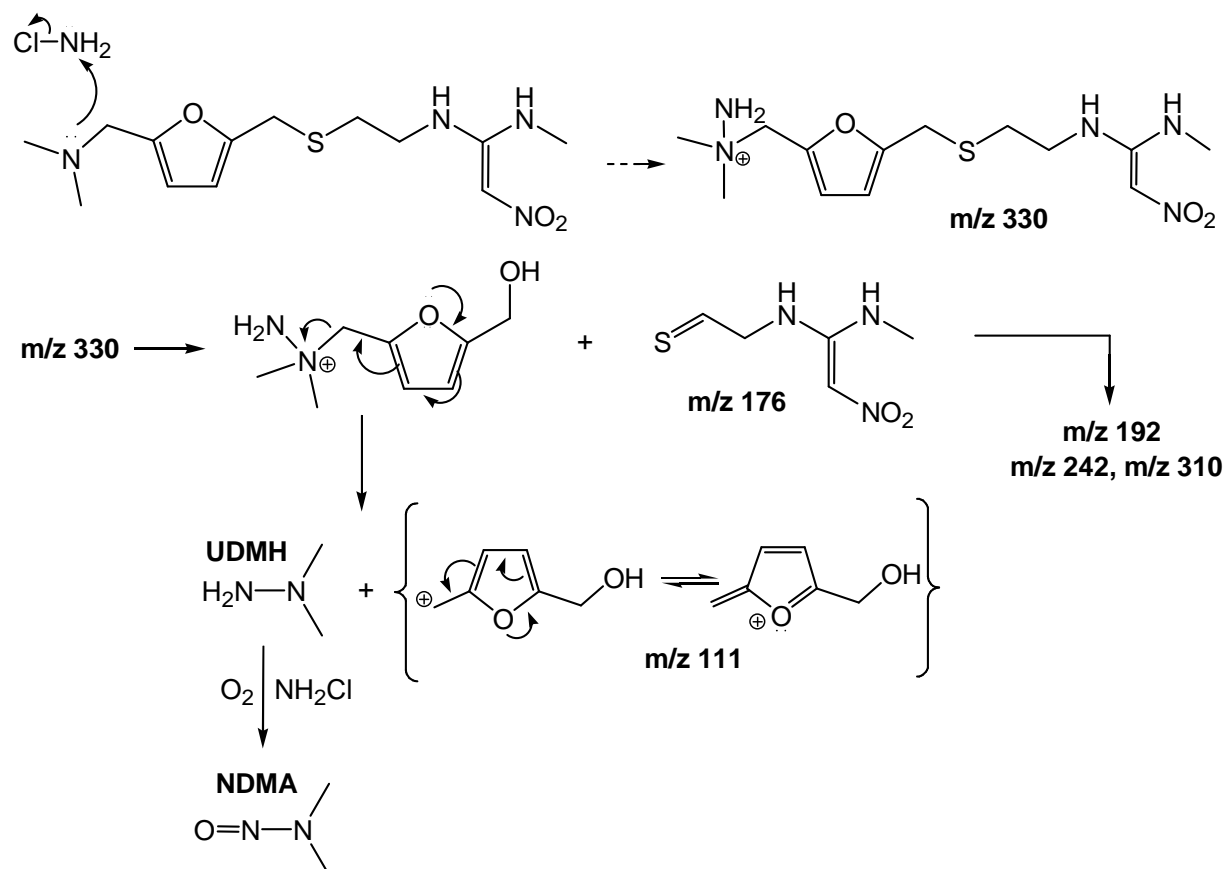


Figure III.D.12. NDMA formation mechanism by chloramination of ranitidine.

The product with a molecular ion m/z 242 (P241) was generated by hydroxylation and chlorination of ion m/z 176. Subsequent chlorination of P241 led to the product with a molecular ion m/z 310 (the presence of 3 chlorine atoms was confirmed by its isotopic distribution).

Intermediates involved in the formation of NDMA, i.e. UDMH (m/z 61) or UDMH-Cl (m/z 95) were not detected. They were probably not separated correctly by liquid chromatography because of their low molecular weight.

D.I.4. Conclusions

The kinetics of ranitidine decomposition by chloramination can be well described by a second-order kinetics model, first order in NH_2Cl and first-order in ranitidine. Ranitidine decomposition was favored at acidic pH, while NDMA formation reaches a maximum around pH 8. Hence, NDMA formation is not related directly to the decomposition of molecular ranitidine. The influence of pH on NDMA formation depends on complex reactions involving monochloramine stability, the potential formation of chloramines decomposition products (e.g. peroxy nitrite ions or hydrazine intermediates), or acid dissociation constants of ranitidine and its by-products.

Many by-products are formed during the chloramination of ranitidine. Different compounds are produced depending on NH_2Cl :ranitidine ratio, pH and reaction time. For low NH_2Cl concentrations, monohydroxylation and chlorination of ranitidine occurs first, but the concentration of products rapidly decreases. A product with a gain of 15 Da compared to molecular ranitidine (m/z 330) could be the intermediate produced after nucleophilic substitution between the DMA group of ranitidine and the nitrogen atom of NH_2Cl . However, spectral information did not allow the determination of any position involved into a nucleophilic substitution.

In the presence of excess monochloramine, ranitidine (or its hydroxylated analogue) is rapidly decomposed into several fragments (mainly ions m/z 176 and 111) that undergo multiple hydroxylations and chlorinations. The product with a molecular ion m/z 111 could be the carbocation intermediate produced along with UDMH, as it was hypothesized during NDMA formation. Intermediates generally involved in NDMA formation mechanisms such as UDMH (m/z 61), UDMH-Cl (m/z 95) or UDMH-Br (m/z = 139) were not detected by HPLC-MS. These intermediates are expected to be rapidly oxidized to form NDMA in the presence of dissolved oxygen, which explains why their detection was not possible.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

L'objectif de ce travail a été d'étudier les mécanismes de formation de la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) lors de la chloramination de contaminants organiques azotés émergents. En particulier, le but était d'identifier les structures moléculaires conduisant à la formation de quantités importantes de NDMA, déterminer les conditions de formation de la NDMA à partir de ces composés, et préciser les mécanismes de formation de la NDMA. L'étude visait également à mettre en relation la formation de NDMA avec la formation d'autres sous-produits de désinfection (SPDs) tels que les trihalométhanes (THMs) ou les haloacétonitriles (HANs).

L'étape préliminaire de ces travaux a consisté à développer la méthode d'extraction et d'analyse de la NDMA par chromatographie en phase gazeuse couplée à une détection par spectrométrie de masse (GC-MS) en mode impact électronique. La méthode développée dans cette étude est un bon compromis entre les méthodes proposées dans la littérature, permettant d'obtenir des rendements d'extraction assez élevés (> 70 %) et des limites de détection suffisamment basses dans le cadre de notre étude (~30 ng/L). L'analyse des nitrosamines à des concentrations de l'ordre du ng/L n'était en effet pas nécessaire dans le cadre de nos travaux, les concentrations obtenues à partir des composés modèles étant suffisamment importantes (> 100 ng/L).

Les résultats obtenus dans la première partie de notre étude (publiés dans *Water Research* 45(10), 2011) ont permis de constater la formation de NDMA par chloramination de plusieurs composés anthropiques tels que des pesticides et des composés pharmaceutiques. Parmi les composés étudiés, la ranitidine (un des produits pharmaceutiques les plus prescrits au monde) est le plus important précurseur de NDMA (> 60 % de conversion molaire à pH 8). La formation de NDMA lors de la chloramination de la ranitidine présente un maximum autour de pH 8 et ne semble pas être favorisée par la présence de dichloramine (NHCl_2), contrairement aux observations de la littérature concernant la diméthylamine (DMA). Nos observations confirment cependant le rôle de l'oxygène dissous dans la formation de NDMA. La concentration en oxygène dissous joue également un rôle important dans la formation d'autres SPDs contenant des atomes d'oxygène (c.-à-d. le trichloronitrométhane – ou

chloropicrine – et les halocétones). Ces résultats sont à notre connaissance les premières observations de l'incorporation de l'oxygène dissous dans des SPDs autres que la NDMA.

La deuxième partie de notre étude (soumise pour publication dans la revue *Environmental Science & Technology*) a concerné l'influence des ions bromure sur la formation de NDMA lors de la chloramination d'amines tertiaires. La présence d'ions bromure favorise la décomposition de la monochloramine. De plus, la réaction entre les ions bromure et la monochloramine conduit à la formation d'espèces oxydantes bromées, en particulier la bromochloramine. La chloramination des amines tertiaires en présence d'ions bromure conduit à des résultats différents selon la nature des composés étudiés. Les composés les plus précurseurs de NDMA forment des quantités encore plus importantes de NDMA en présence d'ions bromure. A l'inverse, la formation de NDMA est inhibée dans le cas des composés les moins précurseurs de NDMA. Cependant, les résultats montrent que ces derniers conduisent à la formation de quantités plus importantes de sous-produits halogénés tels que les THMs.

Un mécanisme de formation de NDMA lors de la chloramination en présence d'ions bromure a été proposé. Ce mécanisme implique la formation d'espèces oxydantes bromées (i.e. NHBrCl) menant à la formation d'un intermédiaire hypothétique UDMH-Br , par analogie avec l'intermédiaire UDMH-Cl formé à partir de NHCl_2 et proposé dans la littérature. Une plus forte réactivité de NHBrCl par rapport aux chloramines expliquerait les plus grandes quantités de NDMA formées. Dans le cas des composés fortement précurseurs d'autres SPDs tels que les THMs, des réactions compétitives entraînant la formation d'espèces bromées de SPDs expliqueraient l'inhibition de la formation de NDMA.

Afin de confirmer l'impact des ions bromure sur la formation de NDMA par la formation d'espèces oxydantes bromées comme la bromochloramine, il serait intéressant d'étudier précisément les conditions de formation de ces espèces en présence d'ions bromure. Par exemple, l'identification des différentes espèces de chloramines et bromamines pourrait être effectuée par analyse en spectrométrie de masse couplée à une introduction par membrane (membrane inlet mass spectrometry, MIMS). Des essais ont été réalisés par analyse en spectrométrie de masse à transformée de Fourier (FTICR) couplée à une introduction par membrane (MIMS) mais cette méthode ne permet pas de caractériser précisément les différentes espèces de chloramines. De plus, le manque de sensibilité de la méthode ne permet pas d'analyser les chloramines à des concentrations suffisamment faibles pour avoir un intérêt

dans le domaine du traitement des eaux. D'autres essais seraient envisageables par analyse en MIMS avec une détection par spectrométrie de masse utilisant un mode d'ionisation différent (p.ex. impact électronique).

L'étude de la chloramination d'amines tertiaires a permis de mieux comprendre l'influence des groupements fonctionnels dans la formation de NDMA (Partie C). Les composés étudiés comprenaient des groupements aromatiques et/ou hétérocycliques substitués par des groupements DMA. Parmi les molécules étudiées, seuls l'alcool 5-(diméthylaminométhyl)furfurylique et le DMP30 (cycle benzénique substitué par trois groupes diméthylaminométhyl) présentent des rendements de formation de NDMA élevés (> 50 %). La présence d'un atome de carbone entre le groupement DMA et le cycle furane ou benzénique permet la délocalisation des électrons des cycles aromatiques vers le groupement substituant, favorisant ainsi la libération d'UDMH par stabilisation d'un carbocation.

Les amines secondaires et tertiaires présentent des réactivités opposées par rapport à la monochloramine. Les amines secondaires subissent préférentiellement une substitution électrophile (ou transfert de chlore) avec l'atome de chlore de la monochloramine pour former la diméthylchloramine (DMCA). Les amines tertiaires conduisent plutôt à une substitution nucléophile avec l'atome d'azote de NH_2Cl , l'encombrement plus important des amines tertiaires défavorisant le transfert de chlore. Après substitution nucléophile, la libération d'UDMH est favorisée en présence de structures de type benzylique par la formation d'un carbocation stabilisé par résonance. L'oxydation de l'UDMH en présence d'oxygène dissous entraîne ensuite la formation de NDMA.

Les mécanismes d'oxydation de l'UDMH en NDMA restent toutefois à élucider, la simple présence d'oxygène dissous et de monochloramine ne pouvant expliquer les rendements observés. Il serait intéressant d'étudier le rôle de certains sous-produits de décomposition de la monochloramine (p.ex. l'hydroxylamine, les ions peroxydite ou encore l'hydrazine) dans l'oxydation de l'UDMH.

L'étude cinétique de la décomposition de la ranitidine en présence de monochloramine (Partie D) a permis de confirmer le mécanisme décrit précédemment. La vitesse de réaction entre la ranitidine et la monochloramine suit une loi cinétique d'ordre global 2, et la décomposition de la ranitidine est favorisée à pH acide. L'analyse par chromatographie

liquide couplée à la spectrométrie de masse (HPLC-MS) a permis l'identification d'un certain nombre de sous-produits de chloramination de la ranitidine. Les produits majoritairement formés sont les dérivés monochlorés, dichlorés et monohydroxylés de la ranitidine. Un produit correspondant à l'ion m/z 330 est formé en faible quantité, indiquant un gain de masse de 15 Da par rapport à la ranitidine (m/z 315). Ce produit pourrait être l'intermédiaire formé par la substitution nucléophile entre le groupement DMA de la ranitidine et la monochloramine. En présence d'un large excès de NH_2Cl , un produit correspondant à l'ion moléculaire m/z 111 est observé et pourrait correspondre au carbocation formé conjointement à la production d'UDMH et stabilisé par résonance.

Des travaux supplémentaires sont envisageables afin de déterminer précisément le rôle de l'oxygène dissous dans la formation de NDMA, en effectuant par exemple des expériences en présence d'oxygène ^{18}O , suivies de la détermination des sous-produits formés par HPLC-MS.

Il serait également intéressant de poursuivre ces travaux sur des effluents de station d'épuration afin de confirmer le rôle des composés pharmaceutiques ou des produits de consommation courante dans la formation de NDMA. De plus, il est envisageable d'étudier les réactions compétitives entre les précurseurs de NDMA (amines tertiaires et secondaires) et la matrice organique des effluents urbains (EfOM).

GENERAL CONCLUSION

The aim of this study was to investigate the mechanisms of formation of N-nitrosodimethylamine (NDMA) by chloramination of nitrogenous organic contaminants. Especially, the objectives were to identify the molecular structures producing high amounts of NDMA, to determine the conditions favoring the formation of NDMA from these compounds, and to investigate the relations between the formations of NDMA and halogenated or nitrogenous disinfection by-products (DBPs).

The preliminary step of this study was the development of nitrosamines analysis by gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS) in electron ionization mode. The

method developed in this work reaches good extraction yields (> 70 %) and relatively low detection limits (~30 ng/L) as compared with the methods proposed in the literature.

In the first part of this work (published in *Water Research* 45(10), 2011), the formation of NDMA was demonstrated by chloramination of several anthropogenic compounds such as pharmaceuticals and pesticides. Especially, the pharmaceutical ranitidine (one of the most prescribed pharmaceutical product in the world) was the most important precursor of NDMA, with more than 60 % molar yield at pH 8. NDMA formation by chloramination of ranitidine reaches a maximum around pH 8, and is not favored by the presence of dichloramine (NHCl_2), on the contrary to observations from the literature regarding dimethylamine (DMA).

Our results confirm the role of dissolved oxygen in the formation of NDMA. The presence of dissolved oxygen had also a significant impact on the formation of other oxygen-containing DBPs such as chloropicrin or haloketones. To our knowledge, these results are the first observations of dissolved oxygen incorporation in other DBPs than NDMA.

In the second part of our study (submitted to *Environmental Science & Technology*), we investigated the influence of bromide ion on the formation of NDMA by chloramination of tertiary amines. The presence of bromide ion is known to favor the decomposition of monochloramine. Moreover, the reaction between bromide ion and monochloramine forms brominated oxidant species such as bromochloramine (NHBrCl). In the presence of bromide ion, the chloramination of tertiary amines exhibits different results depending on the nature of compounds. The presence of bromide enhanced the formation of NDMA from the most important precursors of NDMA. However, the formation of NDMA was inhibited in the case of lower precursors of NDMA. Results show that the compounds producing the lower amounts of NDMA are also the most important precursors of halogenated DBPs such as trihalomethanes (THMs).

A mechanism was proposed to explain the formation of NDMA by chloramination of amines in the presence of bromide. The formation of brominated oxidant species (i.e. NHBrCl) could produce an intermediate UDMH-Br similar to the UDMH-Cl formed by the reaction between DMA and NHCl_2 , as proposed in the literature. The larger amounts of NDMA formed could be explained by a higher reactivity of NHBrCl than NH_2Cl or NHCl_2 , leading to increased amounts of the UDMH-Br intermediate as compared to UDMH. In the case of compounds

producing more halogenated DBPs (especially THMs), competitive reactions leading to brominated DBPs would inhibit the formation of NDMA.

The chloramination of tertiary amines and the influence of functional groups on the formation of NDMA were investigated in the third part of this work. All the compounds incorporated aromatic or heterocyclic rings substituted with DMA moieties. From the pool of compounds, only 5-(dimethylaminomethyl)furfuryl alcohol (a molecular structure included in ranitidine) and DMP30 (benzene ring substituted with three dimethylaminomethyl groups) exhibited important NDMA molar yields (> 50 %). The presence of a carbon atom between the furan or benzene ring and the DMA moiety enable the delocalization of bonds from the ring to the substituent, thus favoring the production of UDMH through the stabilization of a carbocation.

Secondary and tertiary amines present different reactivities towards monochloramine. Secondary amines undergo electrophilic substitution (i.e. chlorine transfer) to form dimethylchloramine (DMCA) while tertiary amines would rather undergo nucleophilic substitution between nitrogen atoms. We hypothesized that steric hindrance on the nitrogen atom of tertiary amines favors nucleophilic substitution with the NH_2Cl nitrogen atom rather than chlorine transfer.

After nucleophilic substitution and the release of UDMH, the presence of dissolved oxygen and monochloramine favors the oxidation of UDMH in NDMA. However, the mechanisms involved in this oxidation remain unclear and should be further investigated. The presence of monochloramine decomposition products (e.g. hydroxylamine, peroxyxynitrite ions or hydrazine) could catalyze the oxidation of UDMH.

Further research could be considered to identify the species formed by monochloramine decomposition in the presence of bromide ion. For example, bromochloramine could be more accurately identified by using membrane inlet mass spectrometry (MIMS). Experiments were carried out to analyze chloramines and bromamines by membrane introduction coupled with Fourier transform ion cyclotron resonance (FTICR) mass spectrometry. However, this method did not provide sufficient sensibility to detect chloramines at concentrations frequently encountered in water treatment. Moreover, this method did not allow precisely the determination of chloramines speciation. Further experiments could be performed using a

different mass spectrometer (i.e. quadrupole) and another ionization mode (e.g. electron ionization).

In order to confirm the mechanism proposed in the third part of our study, the kinetics of ranitidine decomposition in the presence of monochloramine was investigated (Part D). The reaction between ranitidine and monochloramine can be well described by a second-order kinetics model, first order in NH_2Cl and first-order in ranitidine. Ranitidine decomposition was favored in acidic conditions while NDMA formation reaches a maximum around pH 8. Hence, NDMA formation is not related directly to the decomposition of molecular ranitidine.

Liquid chromatography coupled with mass spectrometry (HPLC-MS) allowed the identification of many by-products formed by ranitidine decomposition. Different compounds were produced depending on NH_2Cl :ranitidine ratio, pH and reaction time. For low NH_2Cl concentrations, monohydroxylated and chlorinated analogues of ranitidine were detected, but the concentration of products rapidly decreases. A product with a gain of 15 Da compared to molecular ranitidine (m/z 330) could be the intermediate produced after nucleophilic substitution between the DMA group of ranitidine and the nitrogen atom of NH_2Cl , as proposed in the mechanism of NDMA formation (Part C). In excess of monochloramine, a product corresponding to ion m/z 111 could correspond to the carbocation formed after the release of UDMH and stabilized by resonance.

Further research is needed to investigate the mechanisms of UDMH oxidation and the influence of dissolved oxygen. Some experiments could be carried out in the presence of ^{18}O -labeled dissolved oxygen, followed by the identification of by-products by HPLC-MS.

The chloramination of wastewater effluents could be investigated to confirm the role of pharmaceuticals or consumer products in the formation of NDMA. Moreover, competitive reactions between NDMA precursors (i.e. secondary and tertiary amines) and effluent organic matter (EfOM) could be studied.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ATSDR (1989) Toxicological profile for N-nitrosodimethylamine. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Available online from <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp141.pdf>, accessed October 20, 2008.
- Abia, L., Armesto, X.L., Canle L, M., García, M.V., Santaballa, J.A. (1998). Oxidation of aliphatic amines by aqueous chlorine. *Tetrahedron*, 54 (3-4), 521-530.
- Anbar, M., Yagil, G. (1962). The hydrolysis of chloramine in alkaline solution. *Journal of the American Chemical Society*, 84 (10), 1790-1796.
- Bousher, A., Brimblecombe, P., Midgley, D. (1986). Rate of hypobromite formation in chlorinated seawater. *Water Research*, 20 (7), 865-870.
- Bousher, A., Brimblecombe, P., Midgley, D. (1989). Kinetics of reactions in solutions containing monochloramine and bromide. *Water Research*, 23 (8), 1049-1058.
- Boyce, S.D., Hornig, J.F. (1983). Reaction pathways of trihalomethane formation from the halogenation of dihydroxyaromatic model compounds for humic acid. *Environmental Science and Technology*, 17 (4), 202-211.
- California Department of Public Health (2006). A brief history of NDMA findings in drinking water. Available online from <http://ww2.cdph.ca.gov/certlic/drinkingwater/Pages/NDMAhistory.aspx>, accessed October 28, 2008.
- Castiglioni, S., Bagnati, R., Fanelli, R., Pomati, F., Calamari, D., Zuccato, E. (2006). Removal of Pharmaceuticals in Sewage Treatment Plants in Italy. *Environmental Science and Technology*, 40 (1), 357-363.
- Chang, H., Chen, C., Wang, G. (2011). Identification of potential nitrogenous organic precursors for C-, N-DBPs and characterization of their DBPs formation. *Water Research*, 45 (12), 3753-3764.
- Charrois, J.W.A., Arend, M.W., Froese, K.L., Hrudey, S.E. (2004). Detecting N-nitrosamines in drinking water at nanogram per liter levels using ammonia positive chemical ionization. *Environmental Science and Technology*, 38 (18), 4835-4841.
- Chen, B., Westerhoff, P. (2010). Predicting disinfection by-product formation potential in water. *Water Research*, 44 (13), 3755-3762.
- Chen, W., Young, T.M. (2008). NDMA formation during chlorination and chloramination of aqueous diuron solutions. *Environmental Science and Technology*, 42 (4), 1072-1077.
- Chen, W., Young, T.M. (2009). Influence of nitrogen source on NDMA formation during chlorination of diuron. *Water Research*, 43 (12), 3047-3056.

- Chen, Z., Valentine, R.L. (2007). Formation of N-nitrosodimethylamine (NDMA) from humic substances in natural water. *Environmental Science and Technology*, 41 (17), 6059-6065.
- Chen, Z., Yang, L., Zhai, X., Zhao, S., Li, A., Shen, J. (2010). N-nitrosamine formation during chlorination/chloramination of bromide-containing water. *Water Science and Technology: Water Supply*, 10 (3), 462-471.
- Cheng, R., Hwang, C., Andrews-Tate, C., Yingbo, G., Carr, S., Suffet, I. (2006). Alternative methods for the analysis of NDMA and other nitrosamines in water. *Journal / American Water Works Association*, 98 (12), 82-96+12.
- Choi, J., Duirk, S.E., Valentine, R.L. (2002). Mechanistic studies of N-nitrosodimethylamine- (NDMA) formation in chlorinated drinking water. *Journal of Environmental Monitoring*, 4 (2), 249-252.
- Choi, J., Valentine, R.L. (2002a). Formation of N-nitrosodimethylamine (NDMA) from reaction of monochloramine: A new disinfection by-product. *Water Research*, 36 (4), 817-824.
- Choi, J., Valentine, R.L. (2002b). A kinetic model of N-nitrosodimethylamine (NDMA) formation during water chlorination/chloramination. *Water Science and Technology*, 46 (3), 65-71.
- Choi, J., Valentine, R.L. (2003). N-Nitrosodimethylamine Formation by Free-Chlorine-Enhanced Nitrosation of Dimethylamine. *Environmental Science and Technology*, 37 (21), 4871-4876.
- Cimetière, N. (2009). Etude de la décomposition de la monochloramine en milieu aqueux et réactivité avec des composés phénoliques. Ph.D. thesis, Université de Poitiers, France.
- Cimetiere, N., Dossier-Berne, F., De Laat, J. (2010). Effect of some parameters on the formation of chloroform during chloramination of aqueous solutions of resorcinol. *Water Research*, 44 (15), 4497-4504.
- Croue, J.P., Reckhow, D.A. (1989). Destruction of chlorination byproducts with sulfite. *ESandT Contents*, 23 (11), 1412-1419.
- Deborde, M., von Gunten, U. (2008). Reactions of chlorine with inorganic and organic compounds during water treatment--Kinetics and mechanisms: A critical review. *Water Research*, 42 (1-2), 13-51.
- Diyamandoglu, V. (1994). Nitrate and chloride formation in chloramination. *Water Science and Technology*, 30 (9 pt 9), 101-110.
- Doré, M (1989). Chimie des oxydants et traitement des eaux, ed. Paris: Lavoisier Tec & Doc.
- Eaton, A.D., Clesceri, L.S., Greenberg, A.E., Eds. *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*, 19th ed.; American Public Health Association/American Water Works Association/Water Environment Federation Publishers; Washington D.C., USA, 1995.

- Ellis, A.J., Soper, F.G. (1954). Studies of n-halogeno-compounds. Part VI. The kinetics of chlorination of tertiary amines. *Journal of the Chemical Society*, 1750-1755.
- European Standard EN 1485 (1996). Water Quality Determination of Adsorbable Organically Bound Halogens (AOX).
- Ferriol, M., Gazet, J., Saugier-Cohen Adad, M. (1991). Kinetics and mechanisms of chlorine transfer from chloramine to amines in aqueous medium. *International Journal of Chemical Kinetics*, 23 (4), 315-329.
- Fleming, E.C., Pennington, J.C., Wachob, B.G., Howe, R.A., Hill, D.O. (1996). Removal of N-nitrosodimethylamine from waters using physical-chemical techniques. *Journal of Hazardous Materials*, 51 (1-3), 151-164.
- Flury, M., Papritz, A. (1993). Bromide in the natural environment: Occurrence and toxicity. *Journal of Environmental Quality*, 22 (4), 747-758.
- Gallard, H., von Gunten, U. (2002). Chlorination of phenols: Kinetics and formation of chloroform. *Environmental Science and Technology*, 36 (5), 884-890.
- Gallard, H., Pellizzari, F., Croué, J.P., Legube, B. (2003). Rate constants of reactions of bromine with phenols in aqueous solution. *Water Research*, 37 (12), 2883-2892.
- Gazda, M., Dejarne, L.E., Choudhury, T.K., Cooks, R.G., Margerum, D.W. (1993). Mass spectrometric evidence for the formation of bromochloramine and N-bromo-N-chloromethylamine in aqueous solution. *Environmental Science and Technology*, 27 (3), 557-561.
- Gerecke, A.C., Sedlak, D.L. (2003). Precursors of N-nitrosodimethylamine in natural waters. *Environmental Science and Technology*, 37 (7), 1331-1336.
- Gray Jr, E.T., Margerum, D.W., Huffman, R.P. (1978). Chloramine equilibria and the kinetics of disproportionation in aqueous solution. *ACS Symposium Series*, 82, 264-275.
- Grebel, J.E., Young, C.C., Suffet, I.H. (2006). Solid-phase microextraction of N-nitrosamines. *Journal of Chromatography A*, 1117 (1), 11-18.
- Hand, V.C., Margerum, D.W. (1983). Kinetics and mechanisms of the decomposition of dichloramine in aqueous solution. *Inorganic Chemistry*, 22 (10), 1449-1456.
- Hayes-Larson, E.L., Mitch, W.A. (2009). Influence of the Method of Reagent Addition on Dichloroacetonitrile Formation during Chloramination. *Environmental Science & Technology*, 44 (2), 700-706.
- Heasley, V.L., Alexander, M.B., Deboard, R.H., Hanley Jr, J.C., Mckee, T.C., Wadley, B.D., Shellhamer, D.F. (1999). Reactions of resorcinol and its chlorinated derivatives with monochloramine: Identification of intermediates and products. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 18 (11), 2406-2409.
- Heller-Grossman, L., Manka, J., Limoni-Relis, B., Rebhun, M. (1993). Formation and distribution of haloacetic acids, THM and TOX in chlorination of bromide-rich lake water. *Water Research*, 27 (8), 1323-1331.

- Heller-Grossman, L., Idin, A., Limoni-Relis, B., Rebhun, M. (1999). Formation of cyanogen bromide and other volatile DBPs in the disinfection of bromide-rich lake water. *Environmental Science and Technology*, 33 (6), 932-937.
- Hoigne, J., Bader, H. (1988). The formation of trichloronitromethane (chloropicrin) and chloroform in a combined ozonation/chlorination treatment of drinking water. *Water Research*, 22 (3), 313-319.
- Hu, J., Song, H., Karanfil, T. (2010). Comparative analysis of halonitromethane and trihalomethane formation and speciation in drinking water: The effects of disinfectants, pH, bromide, and nitrite. *Environmental Science & Technology*, 44 (2), 794-799.
- Huixian, Z., Junhe, L., Zhuo, C., Chengyong, Y., Jinqi, Z., Wen, Z. (2000). Screening the precursors of strong mutagen [3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone] MX from chlorinated water. *Water Research*, 34 (1), 225-229.
- Hureiki, L., Croué, J., Legube, B. (1994). Chlorination studies of free and combined amino acids. *Water Research*, 28 (12), 2521-2531.
- IARC (1978) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans volume 17 - Some N-nitroso compounds. Available online from <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol17/volume17.pdf>.
- Ichihashi, K., Teranishi, K., Ichimura, A. (1999). Brominated trihalomethane formation in halogenation of humic acid in the coexistence of hypochlorite and hypobromite ions. *Water Research*, 33 (2), 477-483.
- Isaac, R.A., Morris, J.C. (1985). Transfer of active chlorine from chloramine to nitrogenous organic compounds. 2. Mechanism. *Environmental Science and Technology*, 19 (9), 810-814.
- Isidori, M., Parrella, A., Pistillo, P., Temussi, F. (2009). Effects of ranitidine and its photoderivatives in the aquatic environment. *Environment International*, 35 (5), 821-825.
- Jafvert, C.T., Valentine, R.L. (1987). Dichloramine decomposition in the presence of excess ammonia. *Water Research*, 21 (8), 967-973.
- Jafvert, C.T., Valentine, R.L. (1992). Reaction scheme for the chlorination of ammoniacal water. *Environmental Science and Technology*, 26 (3), 577-786.
- Jenkins, S.W., Koester, C.J., Taguchi, V.Y., Wang, D.T., Palmentier, J.P., Hong, K.P. (1995). N-nitrosodimethylamine in drinking water using a rapid, solid-phase extraction method. *Environmental Science and Pollution Research*, 2 (4), 207-210.
- Jjemba, P.K. (2006). Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 63 (1), 113-130.
- Joo, S.H., Mitch, W.A. (2007). Nitrile, Aldehyde, and Halonitroalkane Formation during Chlorination/Chloramination of Primary Amines. *Environmental Science & Technology*, 41 (4), 1288-1296.

- Kemper, J.M., Walse, S.S., Mitch, W.A. (2010). Quaternary amines as nitrosamine precursors: A role for consumer products?. *Environmental Science and Technology*, 44 (4), 1224-1231.
- Kimoto, W.I., Dooley, C.J., Carre, J., Fiddler, W. (1980). Role of strong ion exchange resins in nitrosamine formation in water. *Water Research*, 14 (7), 869-876.
- Kohut, K.D., Andrews, S.A. (2002). N-Nitrosodimethylamine formation in drinking water due to amine-based polyelectrolytes. Proceedings of the American Water Works Association Water Quality Technology Conference, Denver, CO.
- Kolpin, D.W., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Thurman, E.M., Zaugg, S.D., Barber, L.B., Buxton, H.T. (2002). Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, 1999–2000: A National Reconnaissance. *Environmental Science & Technology*, 36 (6), 1202-1211.
- Krasner, S.W., Weinberg, H.S., Richardson, S.D., Pastor, S.J., Chinn, R., Sclimenti, M.J., Onstad, G.D., Thruston Jr, A.D. (2006). Occurrence of a new generation of disinfection byproducts. *Environmental Science and Technology*, 40 (23), 7175-7185.
- Latch, D.E., Stender, B.L., Packer, J.L., Arnold, W.A., McNeill, K. (2003). Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: Cimetidine and ranitidine. *Environmental Science and Technology*, 37 (15), 3342-3350.
- Le Roux, J., Gallard, H., Croue, J.P. (2010). Formation of NDMA by Chloramination of Nitrogenous Pharmaceuticals. *Water Practice & Technology*, 5 (4).
- Le Roux, J., Gallard, H., Croué, J.P. (2011). Chloramination of nitrogenous contaminants (pharmaceuticals and pesticides): NDMA and halogenated DBPs formation. *Water Research*, 45 (10), 3164-3174.
- Leao, F.S., Selleck, R.E. (1981). Chemistry of combined residual chlorination. In *Water chlorination: environmental impact and health effects*, 4 (1), pp. 139-149. ed. Jolley, R.L., Brungs, W.A., Cotruvo, J.A., Cumming, R.B., Mattice, J.S., Jacobs, V.A., Ann Arbor Science Publishers, Michigan.
- Lee, C., Yoon, J., Von Gunten, U. (2007a). Oxidative degradation of N-nitrosodimethylamine by conventional ozonation and the advanced oxidation process ozone/hydrogen peroxide. *Water Research*, 41 (3), 581-590.
- Lee, C., Schmidt, C., Yoon, J., Von Gunten, U. (2007b). Oxidation of N-nitrosodimethylamine (NDMA) precursors with ozone and chlorine dioxide: Kinetics and effect on NDMA formation potential. *Environmental Science and Technology*, 41 (6), 2056-2063.
- Lee, W., Westerhoff, P., Croué, J.P. (2007c). Dissolved organic nitrogen as a precursor for chloroform, dichloroacetonitrile, N-nitrosodimethylamine, and trichloronitromethane. *Environmental Science and Technology*, 41 (15), 5485-5490.
- Leung, S.W., Valentine, R.L. (1994a). An unidentified chloramine decomposition - Product-II. A proposed formation mechanism. *Water Research*, 28 (6), 1485-1495.

- Leung, S.W., Valentine, R.L. (1994b). An unidentified chloramine decomposition - Product-I. Chemistry and characteristics. *Water Research*, 28 (6), 1475-1483.
- Liang, S., Min, J.H., Davis, M.K., Green, J.F., Remer, D.S. (2003). Use of pulsed-UV processes to destroy NDMA. *Journal / American Water Works Association*, 95 (9), 121-131+12.
- Lijinsky, W., Conrad, E., Van De Bogart, R. (1972). Carcinogenic nitrosamines formed by drug/nitrite interactions. *Nature*, 239 (5368), 165-167.
- Lin, S., Carlson, R.M. (1984). Susceptibility of environmentally important heterocycles to chemical disinfection: Reactions with aqueous chlorine, chlorine dioxide, and chloramine. *Environmental Science and Technology*, 18 (10), 743-748.
- Liviak, D., Creus, A., Marcos, R. (2009). Genotoxicity analysis of two halonitromethanes, a novel group of disinfection by-products (DBPs), in human cells treated in vitro. *Environmental Research*, 109 (3), 232-238.
- Lunn, G., Sansone, E.B., Andrews, A.W. (1991). Aerial oxidation of hydrazines to nitrosamines. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 17 (1), 59-62.
- Lunn, G., Sansone, E.B. (1994). Oxidation of 1,1-dimethylhydrazine (UDMH) in aqueous solution with air and hydrogen peroxide. *Chemosphere*, 29 (7), 1577-1590.
- Luo, X. (2006). Formation studies on N-nitrosodimethylamine (NDMA) in natural waters. Ph.D. thesis, University of Missouri-Columbia, USA.
- Luong, T., Peters, C., Perry, R. (1982). Influence of bromide and ammonia upon the formation of trihalomethanes under water-treatment conditions. *Environmental Science and Technology*, 16 (8), 473-479.
- Margerum, D.W., Gray Jr, E.T., Huffman, R.P. (1978). Chlorination and the formation of N-chloro compounds in water treatment. *ACS Symposium Series*, (82), 278-291.
- Margerum, D.W., Schurter, L.M., Hobson, J., Moore, E.E. (1994). Water chlorination chemistry: Nonmetal redox kinetics of chloramine and nitrite ion. *Environmental Science and Technology*, 28 (2), 331-337.
- Mathur, M.A., Sisler, H.H. (1981). Oxidation of 1,1-dimethylhydrazine by oxygen. *Inorganic Chemistry*, 20 (2), 426-429.
- Mirvish, S.S. (1975). Formation of N nitroso compounds: chemistry, kinetics, and in vivo occurrence. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 31 (3), 325-351.
- Mitch, W.A., Sedlak, D.L. (2002). Formation of N-nitrosodimethylamine (NDMA) from dimethylamine during chlorination. *Environmental Science and Technology*, 36 (4), 588-595.
- Mitch, W.A., Sharp, J.O., Trussell, R.R., Valentine, R.L., Alvarez-Cohen, L., Sedlak, D.L. (2003a). N-nitrosodimethylamine (NDMA) as a drinking water contaminant: A review. *Environmental Engineering Science*, 20 (5), 389-404.

- Mitch, W.A., Gerecke, A.C., Sedlak, D.L. (2003b). A N-Nitrosodimethylamine (NDMA) precursor analysis for chlorination of water and wastewater. *Water Research*, 37 (15), 3733-3741.
- Mitch, W.A., Sedlak, D.L. (2004). Characterization and Fate of N-Nitrosodimethylamine Precursors in Municipal Wastewater Treatment Plants. *Environmental Science and Technology*, 38 (5), 1445-1454.
- Mitch, W.A., Oelker, G.L., Hawley, E.L., Deeb, R.A., Sedlak, D.L. (2005). Minimization of NDMA formation during chlorine disinfection of municipal wastewater by application of pre-formed chloramines. *Environmental Engineering Science*, 22 (6), 882-890.
- Mitch, W.A., Schreiber, I.M. (2008). Degradation of tertiary alkylamines during chlorination/chloramination: Implications for formation of aldehydes, nitriles, halonitroalkanes, and nitrosamines. *Environmental Science and Technology*, 42 (13), 4811-4817.
- Montiel, A.J. (1980). Les halométhane dans l'eau : formation et élimination, Edition CIFEC, Paris.
- Morris, J.C. (1978). The chemistry of aqueous chlorine in relation to water chlorination. In *Water chlorination: environmental impact and health effects*, 1, pp. 21-35. ed. Jolley R.L., Ann Arbor Science Publishers, Michigan.
- Morris, J.C., Baum, B. (1978). Precursors and mechanisms of haloform formation in the chlorination of water supplies. In *Water chlorination: environmental impact and health effects*, 2, pp. 29-48. ed. Jolley R.L., Ann Arbor Science Publishers, Michigan.
- Morris, J.C., Isaac, R.A. (1981). A critical review of kinetic and thermodynamic constants for the aqueous chlorine-ammonia system. In *Water chlorination: environmental impact and health effects*, 4 (1), pp. 49-62. ed. Jolley, R.L., Brungs, W.A., Cotruvo, J.A., Cumming, R.B., Mattice, J.S., Jacobs, V.A., Ann Arbor Science Publishers, Michigan.
- Moudgal, C.J., Lipscomb, J.C., Bruce, R.M. (2000). Potential health effects of drinking water disinfection by-products using quantitative structure toxicity relationship. *Toxicology*, 147 (2), 109-131.
- Muellner, M.G., Wagner, E.D., Mccalla, K., Richardson, S.D., Woo, Y., Plewa, M.J. (2007). Haloacetonitriles vs. regulated haloacetic acids: Are nitrogen-containing DBPs more toxic? ENLEVER POINT. *Environmental Science and Technology*, 41 (2), 645-651.
- Munch, D.J., Hautman, D.P. (1995) EPA Method 551.1 Determination of chlorination disinfection byproducts, chlorinated solvents, and halogenated pesticides/herbicides in drinking water by liquid-liquid extraction and gas chromatography with electron-capture detection, revision 1.0. Available online from <http://www.epa.gov/sam/pdfs/EPA-551.1.pdf>, accessed April 22, 2009.
- Myllykangas, T., Nissinen, T.K., Mäki-Paakkanen, J., Hirvonen, A., Vartiainen, T. (2003). Bromide affecting drinking water mutagenicity. *Chemosphere*, 53 (7), 745-756.
- NTP (2004) Report on Carcinogens, Eleventh Edition. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Available online from <http://ntp-server.niehs.nih.gov>, accessed October 28, 2008.

- National Cancer Institute (1978). Bioassay of chloropicrin for possible carcinogenicity (CAS No. 76-06-2). *National Toxicology Program Carcinogenesis Technical Report Series, U.S. Department of Health and Human Services*, 65.
- Nokes, C.J. (2003). Formation of brominated organic compounds in chlorinated drinking water. In *The handbook of environmental chemistry, haloforms and related compounds in drinking water*, 5, pp. 21-60. ed. Nikolaou, A.
- Padhye, L., Wang, P., Karanfil, T., Huang, C. (2010). Unexpected role of activated carbon in promoting transformation of secondary amines to N -nitrosamines. *Environmental Science and Technology*, 44 (11), 4161-4168.
- Pedersen, E.J., Urbansky, E.T., Marinas, B.J., Margerum, D.W. (1999). Formation of Cyanogen Chloride from the Reaction of Monochloramine with Formaldehyde. *Environmental Science & Technology*, 33 (23), 4239-4249.
- Planas, C., Palacios, O., Ventura, F., Rivera, J., Caixach, J. (2008). Analysis of nitrosamines in water by automated SPE and isotope dilution GC/HRMS. Occurrence in the different steps of a drinking water treatment plant, and in chlorinated samples from a reservoir and a sewage treatment plant effluent. *Talanta*, 76 (4), 906-913.
- Plewa, M.J., Wagner, E.D., Jazwierska, P., Richardson, S.D., Chen, P.H., McKague, A.B. (2004). Halonitromethane drinking water disinfection byproducts: Chemical characterization and mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity. *Environmental Science and Technology*, 38 (1), 62-68.
- Radjenovic, J., Petrovic, M., Barceló, D. (2009). Fate and distribution of pharmaceuticals in wastewater and sewage sludge of the conventional activated sludge (CAS) and advanced membrane bioreactor (MBR) treatment. *Water Research*, 43 (3), 831-841.
- Radjenović, J., Sirtori, C., Petrović, M., Barceló, D., Malato, S. (2010). Characterization of intermediate products of solar photocatalytic degradation of ranitidine at pilot-scale. *Chemosphere*, 79 (4), 368-376.
- Reckhow, D.A., Singer, P.C. (1985). Mechanisms of organic halide formation during fulvic acid chlorination and implications with respect to preozonation. In *Water chlorination chemistry: environmental impact and health effects*, 5, p. 1229. ed. Jolley R.L., Ann Arbor Science Publishers, Michigan.
- Reckhow, D.A., Singer, P.C., Malcolm, R.L. (1990). Chlorination of humic materials: Byproduct formation and chemical interpretations. *Environmental Science & Technology*, 24 (11), 1655-1664.
- Reckhow, D.A., MacNeill, A.L., Platt, T.L., MacNeill, A.L., McClellan, J.N. (2001). Formation and degradation of dichloroacetonitrile in drinking waters. *Journal of Water Supply: Research and Technology - AQUA*, 50 (1), 1-13.
- Richardson, S.D., Thruston Jr, A.D., Caughran, T.V., Chen, P.H., Collette, T.W., Floyd, T.L., Schenck, K.M., Lykins Jr, B.W., Sun, G., Majetich, G. (1999). Identification of new drinking water disinfection byproducts formed in the presence of bromide. *Environmental Science and Technology*, 33 (19), 3378-3383.

- Richardson, S.D., Thruston, A.D., Rav-Acha, C., Groisman, L., Popilevsky, I., Juraev, O., Glezer, V., McKague, A.B., Plewa, M.J., Wagner, E.D. (2003). Tribromopyrrole, Brominated Acids, and Other Disinfection Byproducts Produced by Disinfection of Drinking Water Rich in Bromide. *Environmental Science and Technology*, 37 (17), 3782-3793.
- Richardson, S.D., Plewa, M.J., Wagner, E.D., Schoeny, R., DeMarini, D.M. (2007). Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: A review and roadmap for research. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 636 (1-3), 178-242.
- Rodier, J. (1976). L'analyse de l'eau : eaux naturelles, eaux résiduaires, eau de mer, tome 1. ed. Dunod Technique.
- Schmidt, C.K., Brauch, H. (2008). N,N-dimethylsulfamide as precursor for N-nitrosodimethylamine (NDMA) formation upon ozonation and its fate during drinking water treatment. *Environmental Science and Technology*, 42 (17), 6340-6346.
- Schmidt, C.K., Sacher, F., Brauch, H. (2006) Strategies for minimizing formation of NDMA and other nitrosamines during disinfection of drinking water. Proceedings of the American Water Works Association Water Quality Technology Conference, Denver, CO.
- Schneider, M., Quistad, G.B., Casida, J.E. (1999). Glutathione activation of chloropicrin in the Salmonella mutagenicity test. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 439 (2), 233-238.
- Schreiber, I.M., Mitch, W.A. (2005). Influence of the order of reagent addition on NDMA formation during chloramination. *Environmental Science and Technology*, 39 (10), 3811-3818.
- Schreiber, I.M., Mitch, W.A. (2006a). Nitrosamine formation pathway revisited: The importance of chloramine speciation and dissolved oxygen. *Environmental Science and Technology*, 40 (19), 6007-6014.
- Schreiber, I.M., Mitch, W.A. (2006b). Occurrence and fate of nitrosamines and nitrosamine precursors in wastewater-impacted surface waters using boron as a conservative tracer. *Environmental Science and Technology*, 40 (10), 3203-3210.
- Shen, R., Andrews, S. (2011a). Demonstration of 20 pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) as nitrosamine precursors during chloramine disinfection. *Water Research*, 45 (2), 944-952.
- Shen, R., Andrews, S.A. (2011b). NDMA formation kinetics from three pharmaceuticals in four water matrices. *Water Research*, 45 (17), 5687-5694.
- Shephard, A.B., Nichols, S.C., Braithwaite, A. (1999). Moisture induced solid phase degradation of l-ascorbic acid part 3, structural characterisation of the degradation products. *Talanta*, 48 (3), 607-622.
- Sisler, H.H., Mathur, M.A., Jain, S.R., Greengard, R. (1981). Studies of the chloramination of dimethylamine and 1,1-dimethylhydrazine. *Industrial and Engineering Chemistry Product Research and Development*, 20 (1), 181-185.

- Snyder, M.P., Margerum, D.W. (1982). Kinetics of chlorine transfer from chloramine to amines, amino acids, and peptides. *Inorganic Chemistry*, 21 (7), 2545-2550.
- Soulard, M., Bloc, F., Hatterer, A. (1981). Diagrams of existence of chloramines and bromamines in aqueous solution. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (12), 2300-2310.
- Thibaud, H., de Laat, J., Merlet, N., Doré, M. (1987). Chloropicrin formation in aqueous solution: Effect of nitrites on precursors formation during the oxidation of organic compounds (Formation de chloropicrine en milieu aqueux: Influence des nitrites sur la formation de précurseurs par oxydation de composés organiques). *Water Research*, 21 (7), 813-821.
- Thibaud, H., De Laat, J., Dore, M. (1988). Effects of bromide concentration on the production of chloropicrin during chlorination of surface waters. Formation of brominated trihalonitromethanes. *Water Research*, 22 (3), 381-390.
- Trehy, M.L., Yost, R.A., Miles, C.J. (1986). Chlorination byproducts of amino acids in natural waters. *Environmental Science and Technology*, 20 (11), 1117-1122.
- Trofe, T.W., Inman Jr, G.W., Johnson, J.D. (1980). Kinetics of monochloramine decomposition in the presence of bromide. *Environmental Science and Technology*, 14 (5), 544-549.
- U.S. Environmental Protection Agency (1987). Integrated Risk Information System (IRIS), N-nitrosodimethylamine. Office of Research and Development (ORD), National Center for Environmental Assessment. Available online from www.epa.gov/iris/subst/0045.htm, accessed October 20, 2011.
- U.S. Environmental Protection Agency (1999). Alternative disinfectants and oxidants. EPA guidance manual. Available online from http://www.epa.gov/wcmatest/test/top500/ogwdw000/mdbp/alternative_disinfectants_guidance.pdf, accessed April 10, 2009.
- U.S. Environmental Protection Agency (2004). US EPA Method 521: determination of nitrosamines in drinking water by solid phase extraction and capillary column gas chromatography with large volume injection and chemical ionization tandem mass spectrometry (MS/MS). EPA/600/R-05/054. Available online from http://www.epa.gov/nerlcwww/m_521.pdf, accessed October 20, 2011.
- Valentine, R.L., Brandt, K.I., Jafvert, C.T. (1986). A spectrophotometric study of the formation of an unidentified monochloramine decomposition product. *Water Research*, 20 (8), 1067-1074.
- Valentine, R.L., Jafvert, C.T. (1988). General acid catalysis of monochloramine disproportionation. *Environmental Science & Technology*, 22 (6), 691-696.
- Valentine, R.L., Jafvert, C.T., Leung, S.W. (1988). Evaluation of a chloramine decomposition model incorporating general acid catalysis. *Water Research*, 22 (9), 1147-1153.
- Valentine, R.L., Wilber, G.G. (1990). Some physical and chemical characteristics of an unidentified product of inorganic chloramine decomposition. In *Water chlorination chemistry: environmental impact and health effects*, 6, p. 819-832. ed. Jolley R.L., Ann Arbor Science Publishers, Michigan.

- Vikesland, P.J., Valentine, R.L. (2000). Reaction pathways involved in the reduction of monochloramine by ferrous iron. *Environmental Science and Technology*, 34 (1), 83-90.
- Vikesland, P.J., Ozekin, K., Valentine, R.L. (2001). Monochloramine decay in model and distribution system waters. *Water Research*, 35 (7), 1766-1776.
- von Gunten, U., Salhi, E., Schmidt, C.K., Arnold, W.A. (2010). Kinetics and mechanisms of N-nitrosodimethylamine formation upon ozonation of N,N-dimethylsulfamide-containing waters: Bromide catalysis. *Environmental Science and Technology*, 44 (15), 5762-5768.
- Wei, I.W.T. (1972) Chlorine-ammonia breakpoint reaction: Kinetics and mechanism. Ph.D. thesis, Harvard University, Cambridge, USA.
- Weil, I., Morris, J.C. (1949). Equilibrium studies on N-chloro compounds. II. The base strength of N-chloro dialkylamines and of monochloramine. *Journal of the American Chemical Society*, 71 (9), 3123-3126.
- World Health Organization (2000). Disinfectants and Disinfectant Byproducts, Environmental Health Criteria 216. *International Programme on Chemical Safety; Geneva, 2000.*
- Yagil, G., Anbar, M. (1962). The kinetics of hydrazine formation from chloramine and ammonia. *Journal of the American Chemical Society*, 84 (10), 1797-1803.
- Yagil, G., Anbar, M. (1964). The formation of peroxyxynitrite by oxidation of chloramine, hydroxylamine and nitrohydroxamate. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 26 (3), 453-460.
- Yang, X., Shang, C. (2004). Chlorination Byproduct Formation in the Presence of Humic Acid, Model Nitrogenous Organic Compounds, Ammonia, and Bromide. *Environmental Science and Technology*, 38 (19), 4995-5001.
- Yang, X., Shang, C., Westerhoff, P. (2007). Factors affecting formation of haloacetonitriles, halo ketones, chloropicrin and cyanogen halides during chloramination. *Water Research*, 41 (6), 1193-1200.
- Yuan, J., Chen, F. (1998). Degradation of Ascorbic Acid in Aqueous Solution. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46 (12), 5078-5082.
- Zuccato, E., Calamari, D., Natangelo, M., Fanelli, R. (2000). Presence of therapeutic drugs in the environment. *The Lancet*, 355 (9217), 1789-1790.

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

	Français	English
AOX	Composés organohalogénés adsorbables	Adsorbable Organic Halides
APCI	Ionisation Chimique à Pression Atmosphérique	Atmospheric Pressure Chemical Ionization
BKC	Chlorure de benzalkonium	Benzalkonium Chloride
CDMA	Chlorodiméthylamine	DMCA – Dimethylchloramine
CVL	Crystal Violet Lactone	
DCAA	Acide dichloroacétique	Dichloroacetic acid
DCAN	Dichloroacétonitrile	Dichloroacetonitrile
DCAM	Dichloroacétamide	Dichloroacetamide
DCAN	Dichloroacétonitrile	Dichloroacetonitrile
DFUL	6-(dimethyl- amino) fulvene	
DFUR	5-(dimethyl- aminomethyl) furfuryl alcohol	
DMA	Diméthylamine	Dimethylamine
DMC	Diméthylcyanamide	Dimethylcyanamide
DMF	Diméthylformamide	Dimethylformamide
DMPD	Dimethyl-4-phenylene-diamine	
DPD	N,N-diethylphenylene-1,4 diamine	
DPHE	3-(dimethyl- amino) phenol	
DPYR	1-(dimethyl- amino) pyrrole	
DPYRI	2-(dimethyl- amino) pyridine	
EUP	Eau UltraPure	
FDMH	Formaldéhyde diméthylhydrazone	Formaldehyde dimethylhydrazone
FMMH	Formaldéhyde monométhylhydrazone	Formaldehyde monomethylhydrazone
GC-MS	Chromatographie en phase gazeuse couplée à une détection par Spectrométrie de Masse	Gas Chromatography coupled with Mass Spectrometry
HAA	Acide Haloacétique	Haloacetic acid
HAM	Haloacétamide	Haloacetamide
HAN	Haloacétonitrile	Haloacetonitrile
HK	Halocétone	Haloketone
HNM	Halonitrométhane	Halonitromethane
HPLC-MS	Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à une détection par Spectrométrie de Masse	High Performance Liquid Chromatography coupled with Mass Spectrometry
MB	Bleu de méthylène	Methylene Blue
MON	Matière Organique Naturelle	NOM - Natural Organic Matter
NDMA	N-nitrosodiméthylamine	N-nitrosodimethylamine
SPD	Sous-produit de désinfection	DBP – Disinfection by-product
SPE	Extraction sur phase solide	Solid-phase extraction
SUVA	Absorbance UV à 254 nm relative	Specific UV Absorbance
TBM	Tribromométhane (bromoforme)	Tribromomethane (bromoform)
TCAA	Acide Trichloroacétique	Trichloroacetic acid
TCAN	Trichloroacétonitrile	Trichloroacetonitrile
TCM	Trichlorométhane (chloroforme)	Trichloromethane (chloroform)
TCNM	Trichlorométhane	Trichloromethane
THM	Trihalométhane	Trihalomethane
TMA	Triméthylamine	Trimethylamine
TMT	Tétraméthyltétrazène	Tetramethyltetrazene
TOX	Composés organohalogénés totaux	Total Organic Halides
UDMH	Diméthylhydrazine Asymétrique	Unsymmetrical dimethylhydrazine
WWTP	Station d'épuration	Wastewater Treatment Plant
1,1-DCP	1,1-dichloropropanone	
1,1,1-TCP	1,1,1-trichloropropanone	

NOTE DE L'AUTEUR

NOTE DE L'AUTEUR

En date du 1^{er} novembre 2011, ce travail a fait l'objet des publications et communications suivantes :

- Publications dans des revues spécialisées à comité de lecture :

- Le Roux, J., Gallard, H., Croue, J.P., 2010. Formation of NDMA by chloramination of nitrogenous pharmaceuticals. *Water Practice & Technology* 5 (4).
- Le Roux, J., Gallard, H., Croue, J.P., 2011. Chloramination of nitrogenous contaminants (pharmaceuticals and pesticides): NDMA and halogenated DBPs formation. *Water Research* 45 (10), 3164-3174.
- Le Roux, J., Gallard, H., Croue, J.P., 2012. Formation of NDMA by chloramination of tertiary amines: the influence of bromide. *Environmental Science & Technology* 46 (3), 1581-1589.
- Le Roux, J., Gallard, H., Croue, J.P., Papot, S., 2011. NDMA formation mechanism by chloramination of tertiary and secondary amines. En préparation, à soumettre pour 2012.

- Communications orales dans des colloques :

- Formation de NDMA par chloramination de micropolluants. Colloque GRUTTEE, Nancy, 2009.
- NDMA formation by chloramination of nitrogenous organic compounds. Congrès international EMEC10 (10th European Meeting on Environmental Chemistry), Limoges, 2009.
- Formation of NDMA by chloramination of nitrogenous pharmaceuticals. Singapore International Water Week, Singapore, 2010.
- Formation of NDMA by chloramination of nitrogenous contaminants: potential role of bromide and dissolved oxygen. Congrès international IWA sur la réutilisation des eaux usées (WATEREUSE), Barcelone, Espagne, 2011.
- Formation of NDMA by chloramination of nitrogenous contaminants: potential role of bromide. Congrès international AWWA WQTC (Water Quality Technology Conference) Phoenix, USA, 2011.

RESUME

L'objectif de ce travail a été d'étudier les mécanismes de formation de la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) lors de la chloramination de contaminants organiques azotés émergents. Dans un premier temps, la formation de NDMA a été étudiée lors de la chloramination de plusieurs composés anthropiques tels que des pesticides et des composés pharmaceutiques. En particulier, la ranitidine, un composé pharmaceutique, est un précurseur important de NDMA. La formation de NDMA à partir de la ranitidine est maximale autour de pH 8 et ne semble pas influencée par la concentration en dichloramine, contrairement aux observations de la littérature concernant la diméthylamine. Nos observations confirment cependant le rôle de l'oxygène dissous dans la formation de NDMA.

Une étude concernant le rôle des ions bromure dans la formation de NDMA par chloramination d'amines tertiaires a permis de proposer un mécanisme de formation impliquant la présence d'espèces oxydantes bromées (telle que la bromochloramine) et de réactions compétitives menant à la formation de sous-produits bromés (trihalométhanés) pouvant inhiber la formation de NDMA.

L'étude de la chloramination d'amines tertiaires a permis de mieux comprendre l'influence des groupements fonctionnels dans la formation de NDMA, en particulier les groupements aromatiques et/ou hétérocycliques substitués par des groupements DMA. Les résultats ont été confirmés par des analyses en chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (HPLC-MS). Ces observations ont permis de proposer un mécanisme réactionnel expliquant la formation de NDMA lors de la chloramination des amines tertiaires.

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the mechanisms of formation of N-nitrosodimethylamine (NDMA) by chloramination of nitrogenous organic contaminants. First, the formation of NDMA was demonstrated by chloramination of several anthropogenic compounds such as pharmaceuticals and pesticides. Especially, the pharmaceutical ranitidine was the most important precursor of NDMA. NDMA formation by chloramination of ranitidine reaches a maximum around pH 8, and is not favored by the presence of dichloramine, on the contrary to observations from the literature regarding dimethylamine. Our results confirm the role of dissolved oxygen in the formation of NDMA.

The influence of bromide ion on the formation of NDMA was investigated by chloramination of tertiary amines. A formation mechanism was proposed to explain the potential role of brominated oxidant species (e.g. bromochloramine), and to include the occurrence of competitive reactions leading to brominated by-products (e.g. trihalomethanes) and inhibiting the formation of NDMA.

The influence of functional groups (especially aromatic or heterocyclic rings substituted with DMA moieties) on NDMA formation was investigated by chloramination of tertiary amines. Results were confirmed by liquid chromatography coupled with mass spectrometry (HPLC-MS). A reaction mechanism was proposed to explain the formation of NDMA by chloramination of tertiary amines.