

## ETUDE CONFORMATIONNELLE DES LONGUES CHAINES EN SOLUTION

### GENERALITE D'UN PHENOMENE DE REPLIEMENT AU SEUIL DE 9 ATOMES DE CARBONE DE CHAINE

A. TCHAPLA<sup>1</sup> et C. FABRE

Groupe de Recherche No. 12, C.N.R.S., 2 à 8, rue Henry Dunant, B.P. No. 28, 94320 Thiais, France

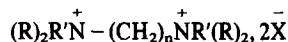
(Received in France 26 November 1981)

**Abstract**— $\Delta pK$  values obtained by potentiometric titration, <sup>13</sup>C Spin Lattice relaxation time ( $T_1$ ) measurements, and proton chemical shift-concentration relationships are utilised to investigate the conformation of bifunctional aliphatic chains in solution. It was found that variations in the physical-constants determined occurred between  $n = 2$  and  $n = 9$ . From  $n = 9$  to  $n = 18$   $\Delta pK$  values were constant and  $T_1$  values were close together. No micellization occurred at the concentration at which measurements were made. The validity of the use of the electrostatic theory for unequivocal explanation of  $\Delta pK$  values is demonstrated; in addition, the effect of the value of the microscopic dielectric constant is also invoked. A conformational analysis is used to explain the global effect of all parameters examined. A correlation between the average conformation in solution and the effect of these diammonium salts on DNA was discussed.

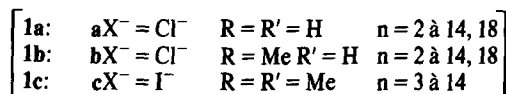
The results are interpreted in terms of electrostatic interactions and torsional and hydrophobic energies for the ionic bifunctional compounds: from  $n = 2$  to  $n = 5$  the length chain is maximal. From  $n = 5$  to  $n = 9$  length is not maximal but it is increasing regularly; from  $n = 9$  to  $n = 18$  the distance between the two ionised groups is approximately constant, and the conformation of the chain is coiled. The results also seem to be valid for diacids, and the conformation of similar diionic compounds may reflect an intramolecular organization preceding the pre-micellization stage.

Le problème de la connaissance de la conformation des chaînes polyméthyléniques en solution se pose, en particulier, à propos des résultats obtenus par différents auteurs<sup>2</sup> dans l'étude de la stabilité des complexes acide déoxyribonucléique-sels de diammonium. En effet, ces travaux mettent en évidence qu'un des paramètres essentiels pour interpréter les interactions A.D.N.-sels de diammonium est la distance interfonctionnelle des diammoniums. Cependant ce seul facteur ne rend pas compte des effets très différents mis en évidence en prenant comme ligand les sels de diammonium aliphatiques à longue chaîne (ou les sels de diammonium stéroïdiques) comparativement à ceux obtenus avec les sels de diammonium aliphatiques à courte chaîne.<sup>2a</sup> Ainsi deux types de complexes A.D.N.-sels de diammonium ont été envisagés en fonction de leurs propriétés physicochimiques différentes.<sup>2a,2b,2c</sup> Selon la technique d'étude, la discontinuité commence à apparaître à partir de neuf atomes de carbone de chaîne et, la différence s'amplifie quand la longueur de chaîne augmente.<sup>2b</sup> Bien que, lors de l'interaction électrostatique des groupements phosphates de la double hélice d'A.D.N. avec les groupements ammonium, la conformation de la chaîne aliphatique reliant ces deux groupements puisse être différente de celle adoptée pour la molécule isolée, il semblait intéressant de préciser quelle est la conformation privilégiée de ces composés bolaformes<sup>3</sup> en solution.

Il a donc été entrepris d'étudier l'évolution de la conformation des composés  $\alpha\omega$  bifonctionnels en fonction de la longueur de la chaîne dans le cas particulier des sels de diammonium de structure 1.



1

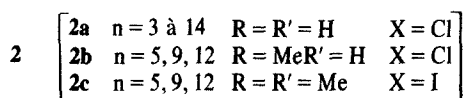
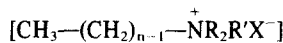


Dans ce but, une méthode de détermination du logarithme du rapport des valeurs thermodynamiques des constantes de basicité ( $\Delta pK$ ) a été mise au point.<sup>5</sup> En effet le  $\Delta pK$  est, en théorie, susceptible de donner des informations sur la distance séparant les deux groupes ionisables.<sup>6</sup> Par ailleurs cela a permis d'établir un parallèle entre les propriétés stabilisantes sur l'A.D.N. et le  $\Delta pK$  dans le cas particulier de sels de diammonium stéroïdiques.<sup>7</sup> Or les résultats des mesures ont montré qu'à partir de neuf atomes de carbone de chaîne cette grandeur prend une valeur constante identique pour les composés 1a et 1b, que les valeurs de  $\Delta pK$  soient thermodynamiques<sup>5</sup> ou apparentes,<sup>8</sup> trois hypothèses pouvaient être envisagées pour interpréter ces résultats: (1) à partir de  $n = 9$  il y a formation de micelles. (2) La théorie électrostatique ne rend pas compte à elle seule de la structure de la solution.<sup>9</sup> (3) A partir d'un certain nombre de carbones de chaîne, il y a un changement de conformation des chaînes hydrocarbonées en solution.

Le but de cet article est donc de discriminer entre ces trois hypothèses, et de rendre compte de l'ensemble des résultats des mesures de basicité tout en essayant

d'obtenir des informations complémentaires sur la conformation des composés **1** en solution. Pour ce faire nous avons utilisé les techniques de RMN du proton et du carbone 13.

Si on considère les protons liés aux carbones voisins d'un groupement ammonium, ils ne subissent l'effet électrostatique que du seul groupement ammonium des chlorhydrates d'ammonium **2**. Dans le cas des composés **1** ils subissent la même influence à laquelle s'ajoute éventuellement l'effet électrostatique du groupement ammonium situé à l'autre extrémité de la chaîne. Par conséquent une étude comparée des déplacements chimiques des signaux des mêmes protons pour ces deux types de composés **1** et **2** peut être complémentaire de celle effectuée précédemment.<sup>5,8</sup> En effet le déplacement chimique d'un noyau est très sensible à son environnement,<sup>10a, 10b</sup> en particulier au phénomène de formation de micelles<sup>10</sup> ou d'état prémicellaire.<sup>10c</sup>



Par ailleurs, si on considère les résultats apportés par ces deux études ils ne permettent d'obtenir des informations que sur les groupements fonctionnels placés aux deux extrémités de la chaîne. Aucune information directe n'est obtenue sur le chaîne aliphatique les reliant. Or le temps de relaxation du carbone 13 donne une image dynamique des molécules en solution<sup>11-13a</sup> tout en permettant d'obtenir des renseignements sur leur structure.<sup>11-13</sup> Ainsi, en faisant l'hypothèse que l'interaction électrostatique est la force principale gouvernant la conformation moléculaire des diammoniums **1** en solution, cette interaction entre les deux groupements chargés doit être identique, que la terminaison azotée soit primaire, tertiaire ou quaternaire. On doit donc s'attendre en mesurant les  $T_1$  en fonction de la longueur de chaîne à observer une même évolution de leurs valeurs respectives quelle que soit la nature de la terminaison azotée. Si le temps de corrélation pour la rotation interne est prédominant<sup>12</sup> on doit observer une augmentation de la mobilité des carbones de la chaîne, comme cela a déjà été mis en évidence pour les chaînes monosubstituées,<sup>12, 13c</sup> et, par exemple, à partir d'un certain nombre de carbones une plus grande valeur de  $T_1$  des carbones centraux. Par contre si le temps de corrélation global est rapide,<sup>12</sup> on doit observer une diminution des valeurs de tous les  $T_1$  des carbones de la chaîne quand on examine un homologue supérieur.<sup>11, 12, 13b</sup>

## RESULTATS

### (a) Variation des déplacements chimiques du proton en fonction de la concentration pour les diammoniums **1**

Les résultats de cette étude sont matérialisés par la Fig. 1. Dans le cas du sel de diammonium **1a** ( $n = 14$ ), la formation de micelle dans l'eau lourde apparaît pour une concentration voisine de  $3 \cdot 10^{-2}$  mole/l (Fig. 1). Un tel résultat est confirmé par l'étude d'autres auteurs,<sup>4a, 14</sup> en particulier les résultats de viscosimétrie<sup>2b</sup> des solutions aqueuses des sels de diammoniums **1a** ( $n = 14$  à  $14$ ) et **1c** ( $n = 12$ ). La même étude entreprise dans un mélange hydro-organique (MCS-eau) dans lequel les mesures de basicité ont été effectuées<sup>5,8</sup> n'a montré aucune variation de déplacement chimique quelle que soit la concentration à

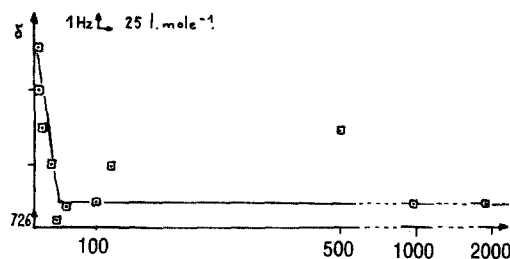


Fig. 1. Variation des déplacements chimiques des protons en  $\alpha$  de l'azote. (en Hz) [Cas du chlorhydrate de diammonium **1a** ( $n = 14$ )] en fonction de l'inverse de la concentration (solution dans l'eau lourde). (Le même type de courbe a été obtenu pour les  $\text{CH}_2$  et  $\beta$  de l'azote et les  $\text{CH}_2$  de chaîne.)

laquelle la mesure a été effectuée (de  $1.74 \cdot 10^{-3}$  mole/l<sup>-1</sup> à  $3.2 \cdot 10^{-1}$  mole/l<sup>-1</sup>) et ceci pour tous les solutés **1a** ou **1b**.

### (b) Variation des déplacements chimiques du proton en fonction de la concentration pour les mono-ammoniums **2**

Une variation nette des déplacements chimiques de tous les signaux des composés **2** n'a été constatée qu'à partir de  $n = 12$  pour une concentration de  $1.25 \cdot 10^{-2}$  mole/l<sup>-1</sup> (valeur voisine de la valeur de la C.M.C. rapportée par Fendler<sup>15</sup>). Il faut noter cependant que pour l'ammonium **2a** ( $n = 12$ ), les  $\text{CH}_2$  en  $\beta$  de l'azote sont les plus sensibles ( $\Delta\delta = 14$  Hz), pour l'ammonium, **2c**

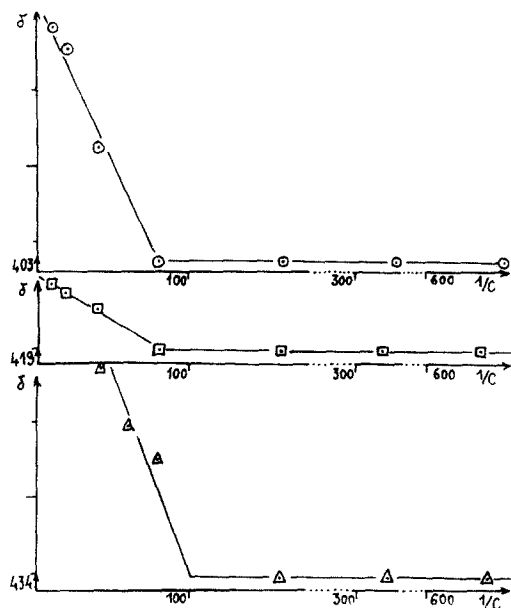


Fig. 2. Variation des déplacements chimiques des méthylènes en  $\beta$  de l'azote des sels de monoammonium **2** en fonction de l'inverse de la concentration (solution dans l'eau lourde).  $\circ$ , soluté **2a**  $n = 12$ ;  $\square$ , soluté **2b**  $n = 12$ ;  $\triangle$ , soluté **2c**  $n = 12$ .

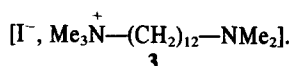
† Pour des raisons de comparaison, nous n'avons porté ici que les courbes  $\delta = f(1/c)$  dans le cas des protons en  $\beta$  de l'azote. Le même type de courbe a été obtenu pour les différents groupes de protons de la molécule.

( $n = 12$ ) ce sont les  $\text{CH}_2$  en  $\alpha$  (avec la plus grande différence absolue de déplacement chimique observée:  $\Delta\delta = 49$  Hz), enfin, pour l'ammonium **2b** ( $n = 12$ ) les  $\text{CH}_2$  en  $\alpha$  et en  $\beta$  se comportent de manière identique mais les variations sont plus faibles que dans les deux cas précédents ( $\Delta\delta = 4$  Hz).

(c) *Comparaison des chlorhydrates de mono-ammoniums 2 et de diammoniums 1.*

La différence de déplacement chimique d'un même type de proton entre les composés **1a** et les composés **2a** de même longueur de chaîne diminue lorsque  $n$  augmente et devient nulle à partir de  $n = 7$  (Fig. 3) dans  $\text{D}_2\text{O}$ . Ce phénomène est identique quel que soit le degré de substitution de l'azote (Fig. 3).

De plus, les déplacements chimiques des protons d'un mono-ammonium **3** ont été comparés avec ceux du sel de diammonium **1c** ( $n = 12$ ) correspondant. Le déplacement chimique du triplet des protons en  $\alpha$  de l'ammonium quaternaire est le même, pour ces deux composés: 820 Hz (**3**) et 821 Hz (**2c**). Un même phénomène a été observé pour les signaux des autres protons voisins du groupe  $\text{NMe}_3^+$ .



(d) *Mesures des déplacements chimiques en RMN du  $^{13}\text{C}$*

Le déplacement chimique du signal d'un carbone donné de la chaîne, (c'est-à-dire occupant la même position par rapport au groupement ammonium) prend une valeur constante, différente pour chacun des carbones de la chaîne, quel que soit  $n$  dans un domaine tel que  $2 \leq n \leq 14$  aussi bien pour les solutés **1a** que **1b** ou **1c**.<sup>1, 16</sup> Or en faisant l'hypothèse de la formation de micelles à partir d'une certaine longueur de chaîne, on devrait observer une variation du déplacement chimique du signal de chaque carbone d'un des solutés étudiés par rapport au soluté homologue précédent, à partir d'une certaine valeur de  $n$ . Cette variation devrait être d'autant plus importante que  $n$  est grand, ce qui ne correspond pas aux

résultats expérimentaux. Les mesures de basicité<sup>5, 8</sup> ayant été conduites dans le même milieu, à une concentration bien inférieure cela confirme que les solutés n'étaient pas à l'état associé dans cette précédente étude. On remarque par ailleurs un fort déplacement linéaire du déplacement chimique du  $^{13}\text{C}$  vers les champs faibles en fonction du degré de substitution pour le carbone en  $\alpha$  de l'azote. Aucune variation n'a été observée pour les carbones en  $\beta$ ,  $\delta$  et  $\epsilon$  de l'azote. Enfin, une faible variation linéaire vers les champs forts a été observée pour le carbone en  $\gamma$  de l'azote,<sup>1, 16</sup> tout comme cela avait été déjà observé dans une étude comparative sur l'influence de la méthylation de l'azote sur le déplacement chimique carbones 13 de la lysine.<sup>17</sup>

(e) *Mesures des temps de relaxation  $T_1$  du carbone 13:*

Ils sont reportés dans le Tableau 1 suivant.

L'examen des temps de relaxation du  $^{13}\text{C}$  (voir Fig. 4) en fonction de la longueur de chaîne montre: que les valeurs de  $T_1$  d'un même carbone diminuent lorsqu'on augmente la chaîne quel que soit le degré de substitution sur l'azote; l'allure générale des  $T_1$  des carbones le long d'une chaîne de longueur donnée est matérialisée entre 3 et 9 atomes de carbone par des valeurs alternées de  $T_1$  pour chacun des carbones successifs. Les valeurs numériques restent du même ordre de grandeur; enfin, au delà de 9 atomes de carbone de chaîne, il y a nivellement des valeurs de  $T_1$  pour tous les carbones de la chaîne.

#### DISCUSSION

L'étude des déplacements chimiques du proton en fonction de la concentration et la valeur des déplacements chimiques<sup>1, 16</sup> du carbone 13 à une même concentration en fonction de la longueur de chaîne montrent qu'il n'y pas d'effet micellaire ou pre-micellaires<sup>10c</sup> aux concentrations auxquelles ont été mesurés les  $\Delta\text{pK}$ . Le fait que le  $\Delta\text{pK}$  devient constant à partir d'un certain seuil peut donc être dû soit au fait que la théorie électrostatique ne rend pas totalement compte du phénomène, soit à un effet conformationnel. Nous allons examiner ces deux hypothèses tout à tour.

*Validité de l'application de la théorie électrostatique.*

En traçant les courbes de Mac Innes<sup>18</sup>  $\text{pK} = f(1/n-1)$ , l'extrapolation à  $n$  infini doit donner des valeurs  $\text{pK}_1^\infty$  et  $\text{pK}_2^\infty$  qui correspondent à des valeurs telles que les deux fonctions soient séparées par un nombre infini de méthylènes. Leur différence doit donc être égale soit à 0.95 unité pH (cas des  $\text{pK}$  apparents) soit à 0.60 unité pH (cas des  $\text{pK}^{\text{th}}$  thermodynamiques) si la théorie électrostatique rend compte à elle seule du phénomène.<sup>8</sup>

Ainsi les valeurs des  $\text{pK}$  apparents<sup>9</sup> des diammoniums **1a** et **1b** s'alignent pour des valeurs de  $n$  comprises entre 2 et 6. L'extrapolation à l'infini de ces droites donne pour les composés **1a** une valeur de  $\Delta\text{pK}^\infty$  égale à 1.02 unité pH et pour les composés **1b** une valeur de 0.90 unité pH (Fig. 5a).

Les valeurs des  $\text{pK}^{\text{th}}$  "thermodynamiques"<sup>5</sup> conduisent au même type de courbe. La valeur de  $\Delta\text{pK}^\infty_{\text{th}}$  obtenue est égale à 0.6 unité pH, mais elle n'a été obtenue que par extrapolation de deux valeurs (**1a**  $n = 4$  et 5) (Fig. 5b). Cependant, ce résultat est validé en reprenant les résultats de la littérature qui permettent de tracer de telles courbes avec 3 ou 4 points expérimentaux et pour lesquelles nous avons trouvé une valeur extrapolée de 0.60 avec les résultats de Bertsch<sup>19</sup> et de 0.62 avec ceux de Géro.<sup>20</sup> (Le même traitement conduit à

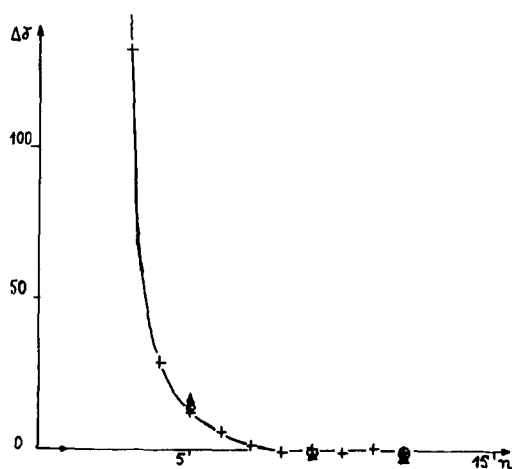


Fig. 3. Variation de la différence de déplacement chimique des protons en  $\beta$  de l'azote entre le dichlorhydrate **1** et le mono-chlorhydrate **2** d'ammonium correspondant en fonction de la longueur de chaîne.  $\Delta\delta$  des  $\text{CH}_2$  en  $\beta$  de l'azote: + (entre **1a** et **2a**)  $\blacktriangle$  (entre **1b** et **2b**)  $\circ$  (entre **1c** et **2c**) (Le même type de courbe a été obtenu pour les  $\text{CH}_2$  en  $\alpha$  de l'azote).

Tableau 1. Temps de relaxation  $T_1$  en ms en fonction de la longueur de chaîne et de la terminaison hydrophile pour les diammoniums **1** en solution 0.5 mole/l dans M.C.S./D<sub>2</sub>O 80/20 (Pds) à 25°

n	C $\alpha$	C $\beta$	C $\gamma$	C $\delta$	C $\epsilon$	C $\zeta$	C $\eta$	NMe	Soluté
3	750	1250							<b>1a</b>
5	680	780	660						
7	680	800	610	690					
9	580	660	450	620	470				
11	520	540	460	430	440				
13	500	570	440	360	370	460			
3	870	890						1340	<b>1b</b>
5	540	610	580					980	
7	510	520	470	530				880	
9	490	490	450	440	470			1050	
11	490	520	410	400	410			960	
13	400	430	400	370	360			940	
3	830	730						790	<b>1c</b>
5	620	520	?					520	
6 <sup>22</sup>	690	470	580					540	
7	680	620	680	670				740	
9	450	400	440	330	370			470	
11	480	400	440	440	440			820	
13	410	380	390	360	340			710	

\*Mesure effectuée sur **1c** (X = Br).

un  $\Delta pK^\infty$  égal à 0.82 unité pH dans le cas valeurs apparentes de Simon<sup>21</sup>).

Or Dufourcq *et al.*<sup>22</sup> ont montré que la conformation des diammoniums **1c** ( $n = 2, 3$  et  $4$ ) est celle où la chaîne est étirée. Le même résultat a été obtenu dans le cas du diammonium **1a** ( $n = 3$ ) par Appleton et Hall.<sup>23</sup>

En conclusion, cette étude des courbes  $pK = f(1/n - 1)$ , montre que la théorie électrostatique rend bien compte de la totalité du phénomène observé, puisque l'extrapolation à l'infini des valeurs de  $pK$  des diammoniums en conformation étirée donne les valeurs prévues par cette théorie.

Si nous considérons l'autre partie de la courbe (voir Fig. 5a and 5b) pour les valeurs de  $n > 5$ , nous voyons un parallélisme étroit entre les séries des ammonium primaires **1a** et tertiaires **1b**. Entre 5 et 9 atomes de carbone, la courbe s'infléchit et nous observons une variation linéaire du  $pK_1^{th}$  en fonction de  $n$ . A partir de 9 atomes de carbone,  $pK_1^{th}$  devient constant et comme  $pK_2^{th}$  est constant à partir de  $n = 4$ ,  $\Delta pK^{th}$  devient constant quelle que soit la terminaison.<sup>5</sup>

La théorie électrostatique rendant compte du

phénomène elle devrait conduire au même résultat avec tous les autres composés organiques bichargés, tels que les diacides carboxyliques par exemple. En traçant les courbes (Fig. 5)  $pK = f(1/n - 1)$  avec les données de la littérature dans le cas des diacides carboxyliques linéaires, nous avons trouvé que les valeurs de  $pK^{th}$  s'alignent pour  $n$  compris entre 5 et 9 en conduisant à des valeurs de  $\Delta pK^{th}$  égale à 0.65 unité pH dans l'eau<sup>24</sup> (Fig. 6a) ou 0.67 unité pH dans un mélange méthanol-eau<sup>25</sup> (Fig. 6b). On peut constater à l'examen détaillé de ces derniers résultats<sup>25</sup> que, quel soit le pourcentage de solvant organique, le  $\Delta pK^{th}$  est constant entre 9 et 22 atomes de carbone de chaîne ce que l'auteur n'avait pu affirmer par manque de points intermédiaires entre 12 et 22 atomes de carbone et qu'il devient possible d'affirmer à la suite de cette étude sur les diammoniums. La même représentation avec les valeurs apparentes de  $pK^{21b}$  a conduit par extrapolation à une valeur de  $\Delta pK$  égale à 1.00 unité pH.

Par contre, ces courbes présentent une différence très importante lorsqu'on les compare à celles obtenues dans le cas des diammoniums pour des valeurs de  $n$  comprises

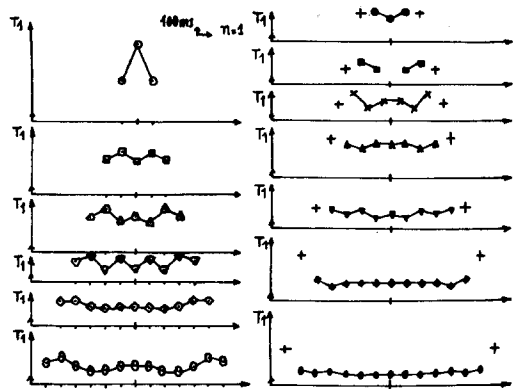


Fig. 4. Allure générale des  $T_1$  des carbones le long de la chaîne. †.  $\odot$ , 1a n = 3;  $\square$ , 1a n = 5;  $\triangle$ , 1a n = 7;  $\nabla$ , 1a n = 9;  $\diamond$ , 1a n = 11;  $\boxplus$ , 1a n = 13;  $\bullet$ , 1c n = 3;  $\blacksquare$ , 1c n = 5;  $\times$ , 1c n = 6;  $\blacktriangle$ , 1c n = 7;  $\blacktriangledown$ , 1c n = 9;  $\blacklozenge$ , 1c n = 11;  $\blacksquare$ , 1c n = 13; +,  $T_1$  des "méthyles" portés par l'azote.

† L'origine de l'axe des  $T_1$  est dans tous les cas de figure 200 ms. L'allure des courbes de  $T_1$  en fonction de n est similaire dans le cas des solutés 1b. Elle n'est pas portée ici par simplification.

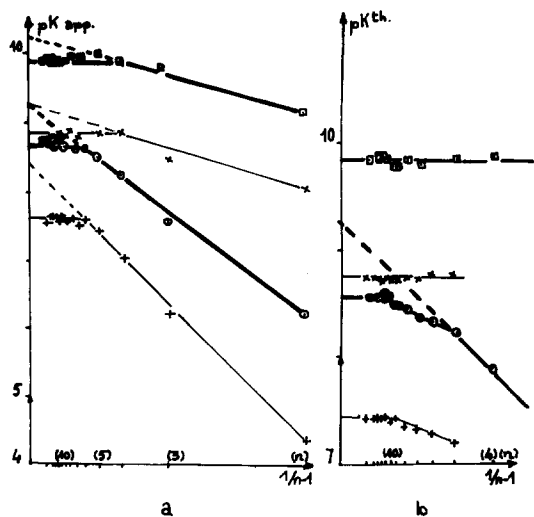


Fig. 5. Variation des valeurs de  $pK_1$  et  $pK_2$  en fonction de  $1/n - 1$  (selon<sup>8,5</sup>), (a) valeurs apparentes des  $pK$ ; (b) valeurs thermodynamiques des  $pK$ . +,  $pK_1$  soluté série 1a;  $\times$ ,  $pK_2$  soluté série 1a;  $\odot$ ,  $pK_1$  soluté série 1b;  $\square$ ,  $pK_2$  soluté série 1b.

entre 2 et 4. Les points ne s'alignent pas, aussi bien dans le cas des valeurs thermodynamiques<sup>24-26</sup> que dans celui des valeurs apparentes.<sup>21b</sup>

Pour les courtes chaînes, les diacides se comportent donc différemment des diammoniums. Ceci est dû à la formation de liaison hydrogène entre les carboxyles des diacides courts qui entraîne une valeur élevée du  $\Delta pK$ .<sup>6, 25, 27</sup>

Dans le cas des diacides l'étude des courbes  $pK = f(1/n - 1)$  montre donc que ces derniers adoptent une conformation telle que la distance interfonctionnelle augmente régulièrement entre 5 et 9 atomes de carbone de chaîne puisque l'extrapolation à l'infini des valeurs de

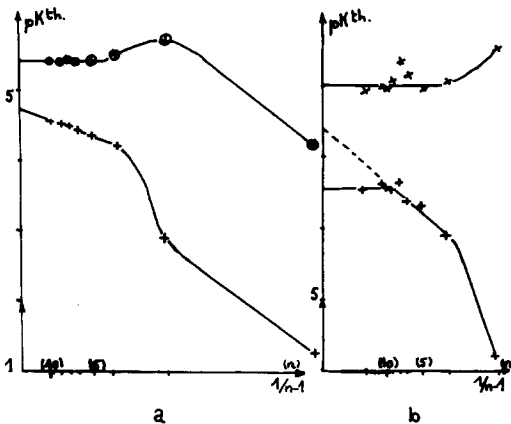


Fig. 6. Variation des valeurs de  $pK_1^{th}$  et  $pK_2^{th}$  thermodynamiques en fonction de  $1/n - 1$  dans le cas des diacides carboxyliques. (a) dans l'eau: selon Gane<sup>24</sup> +  $pK_1^{th}$   $\oplus$   $pK_2^{th}$ , (b) dans méthanol-eau (80/20 en pds) selon Dondon<sup>25</sup> +  $pK_1^{th}$   $\times$   $pK_2^{th}$ .

$pK^{th}$  conduit à une valeur de  $\Delta pK^{th}$  très voisine de 0.6 unité pH.

En reprenant les hypothèses faites au début de cette discussion pour rendre compte des résultats observés, on peut constater que les deux premières c'est-à-dire la formation de micelles ou une interaction spécifique soluté solvant responsable d'une contribution à la valeur du  $\Delta pK$  supplémentaire à celle seulement prévue par la théorie électrostatique,<sup>9</sup> sont éliminées sur la base des résultats de RMN, et de la représentation graphique des mesures de basicité.

La troisième hypothèse formulée: "le  $\Delta pK$  est le reflet d'un effet conformationnel des chaînes" reste donc à examiner.

**Hypothèse du repliement des chaînes hydrocarbonées**

L'étude conformationnelle des méthoniums 1c en solution aqueuse, de Dufourcq *et al.*,<sup>22</sup> montre que pour des valeurs de n supérieures à 4, les molécules adoptent une conformation différente de celle où la chaîne est complètement étirée. Cependant la conformation privilégiée du groupement ammonium et des deux méthylènes voisins est *trans* quel que soit le nombre de méthylènes séparant les deux têtes polaires.

Ceci est en accord avec les résultats obtenus par mesure de  $\Delta pK$ , c'est-à-dire avec une augmentation de la distance interfonctionnelle selon une conformation étirée entre 2 et 4 atomes de carbone de chaîne puis à partir de ce seuil une augmentation de la distance interfonctionnelle selon une conformation qui n'est plus étirée.

De plus, l'étude des valeurs des temps de relaxation  $T_1$  montre un parallélisme de comportement des solutés étudiés, quel que soit le degré de substitution de l'azote. Il n'existe pas de mouvements segmentiels des carbones du milieu de la chaîne<sup>13c</sup> comme par exemple Levy *et al.*<sup>12</sup> les observe avec les mono-ammoniums. Les valeurs de  $T_1$  n'augmentent ni régulièrement ni fortement lorsqu'on s'éloigne de la tête polaire. Nous observons une diminution des valeurs des  $T_1$  pour un même carbone quand on augmente la longueur de chaîne ce qui est prévisible,<sup>11, 13a, 13b</sup> mais aussi un nivellement de l'ensemble des valeurs des  $T_1$  de tous les carbones d'une chaîne à partir de 9 atomes de carbone (très nette pour la série primaire 1a et le série quaternaire 1c voir

Fig. 4). Ceci montre une réorientation globale des molécules beaucoup plus lente à partir de 9 atomes de carbone de chaîne par rapport aux chaînes plus courtes. Les résultats de cette seule étude, ne permettent pas d'affirmer de manière certaine qu'un changement de conformation se produit au seuil de 9 atomes de carbone. On peut noter cependant, que cette rupture de l'allure générale de la répartition des valeurs de  $T_1$  de long de la chaîne apparaît dans le même solvant au même seuil que celui pour lequel le  $\Delta pK$  devient constant.

Par contre, nous n'avons pas trouvé un tel accord avec les résultats de l'étude des déplacements chimiques (Fig. 3). Cependant l'étude comparative des valeurs des déplacements chimiques des protons du sel de diammonium **1c** ( $n = 12$ ) et du sel de mono-ammonium correspondant **3** semble prouver que la mesure des déplacements chimiques en RMN soit moins sensible que la mesure des basicités pour mettre en évidence des interactions électrostatiques à distance. Finalement une interprétation conformationnelle peut être envisagée pour rendre compte des deux phénomènes observés. En effet, le  $\Delta pK$  est relié, entre autres facteurs, à la distance séparant les deux groupements ionogènes.<sup>5</sup> Cependant il est aussi fonction de la valeur de la constante diélectrique microscopique du milieu entre les charges  $D_E$ .

Autrement dit, pour savoir si le  $\Delta pK$  est le reflet d'une variation de distance interfonctionnelle, il faut savoir comment varie la constante diélectrique<sup>6</sup> microscopique entre les charges  $D_E$ . Cet aspect du problème a été tout juste abordé dans un précédent article<sup>6</sup> en corrélant des résultats expérimentaux. En effet de nombreux calculs ont été faits pour obtenir la valeur de cette constante, et la plupart de ces études théoriques provient que  $D_E$  varie de manière monotone, dans le même sens que la distance interfonctionnelle,<sup>28,29</sup> sans qu'aucune mesure expérimentale n'ait pu le vérifier.

Nous avons donc cherché à le vérifier expérimentalement en reprenant les résultats d'une étude précédente;<sup>7</sup> pour cela il a été corrélié les valeurs des  $\Delta pK^{th}$  obtenues par le calcul,<sup>5</sup> avec la distance interfonctionnelle de composés à structure rigide (série des chlorhydrates de 3; 20 diamino- $\Delta 5$  pregnène). Les résultats sont rapportés dans le Tableau 2 suivant:

Tableau 2. Variation de la constante diélectrique microscopique en fonction de la différence séparant les deux groupements ammoniums

isomères	$pK_1^{th}$	$pK_2^{th}$	$\Delta pK^{th}$	$r \text{ \AA}$	$D_E$	Précision **
3 $\alpha$ 20 $\beta$ $\Delta 5$	7,68	9,38	1,70	9,7	22,8	5%
3 $\alpha$ 20 $\alpha$ $\Delta 5$	8,22	9,67	1,45	11,0	26,1	5,3%
3 $\beta$ 20 $\beta$ $\Delta 5$	8,18	9,47	1,39	11,0	28,0	5,5%
3 $\beta$ 20 $\alpha$ $\Delta 5$	8,42	9,72	1,30	12,2	28,6	5,5%

\*L'erreur sur le  $\Delta pK^{th}$  est de 0.05 unité pH et celle sur les distances de 0.2 Å.<sup>7</sup>

Ils montrent que  $r$  et  $D_E$  varient dans le même sens. Ceci confirme qu'à une augmentation de  $\Delta pK$  correspond une diminution de distance interfonctionnelle. De plus, à une même valeur de  $\Delta pK$  correspond une même valeur de distance interfonctionnelle.<sup>6</sup> Les valeurs de  $\Delta pK$  sont donc le reflet de la variation de distance interfonction-

nelle dans une série homologue. Elles en permettent la comparaison sans en donner une valeur absolue. L'ensemble des résultats est donc visualisé par la représentation de Mac Innes<sup>18</sup> qui rend compte du phénomène aussi bien dans le cas des diammoniums différemment substitués que dans celui des diacides.

Pour  $2 \leq n \leq 4$  la chaîne est étirée et la distance est maximum (ceci n'est pas vrai pour les diacides). Pour  $5 \leq n \leq 9$  la distance augmenterait avec  $n$  en étant toutefois inférieure à la distance maximum comme Ingold<sup>30</sup> ou Gill<sup>31</sup> le calculent et comme d'autres auteurs le rapportent en fonction de leurs expériences.<sup>32</sup> Pour  $n \geq 9$ , la distance reste à peu près constante quel que soit  $n$  ce qui nécessite un repliement de la chaîne hydrocarbonée quand  $n$  augmente, puisque la distance séparant les deux groupements ionogènes ne varie plus et que la chaîne les reliant augmente de longueur. Autrement dit, la conformation privilégiée d'un électrolyte bolaforme en solution dépend de l'interaction électrostatique mais d'une manière générale elle ne correspond pas à l'étirement maximum de la chaîne hydrocarbonée.

Il faut noter que les mesures de basicité ne sont le reflet que de la distance entre les deux têtes ionisables. En conséquence elle ne donne qu'une image de leur conformation moyenne en solution et ne peut donner des renseignements sur la conformation précise ou les mouvements de la chaîne hydrocarbonée; elle ne donne ni les formes limites ni leur proportions respectives.

Une interprétation possible est qu'à une température donnée la conformation des molécules bichargées en solution soit la résultante de trois énergies: l'énergie de répulsion électrostatique qui tend à éloigner les charges l'une de l'autre, l'énergie torsionnelle dont l'effet global est de diminuer la distance moyenne entre les extrémités de la chaîne par l'existence de différents isomères de rotation d'énergie voisine<sup>22</sup> et l'énergie due aux forces hydrophobes se développant entre l'eau et la chaîne paraffinique<sup>10d,33</sup> qui tend à diminuer le contact eau-paraffine donc à diminuer la distance interfonctionnelle.

Lorsque les forces électrostatiques dominent, c'est-à-dire lorsque le nombre de méthylènes est faible la conformation est étirée ( $n = 2, 3$  et 4). Un même résultat est d'ailleurs rapporté pour les  $\alpha\omega$  aminoacides.<sup>34</sup>

Lorsque l'interaction électrostatique diminue par augmentation de la distance entre les charges (à partir de  $n = 5$ ) l'énergie nécessaire pour passer d'un rotamère en conformation étirée à un rotamère en conformation gauche est faible et l'équilibre conformationnel est modifié. En effet il a été rapporté<sup>22</sup> que les rotamères

"trans" et "gauche" (par rotation autour de la liaison C-C centrale de la chaîne) ont sensiblement la même énergie comme cela est le cas dans les alcanes vrais, bien qu'en toute rigueur la conformation trans soit la plus stable.<sup>35a</sup> De plus les forces hydrophobes augmentent et tendent à devenir comparables aux forces de répulsion électrostatiques. La conformation résultante des chaînes est une conformation moyenne en solution telle que la distance interfonctionnelle soit inférieure à la distance maximum.

A partir d'un certain nombre de carbones de chaîne, lorsque la longueur potentielle de chaîne augmente encore, il y a équilibre entre différentes conformations gauches et la conformation trans (en particulier des résultats récents ont montré que la conformation d'alcanes avec deux liaisons C-C en conformation gauche en milieu de chaîne n'est pas énergétiquement défavorisée lorsque ces alcanes sont placés dans des cristaux d'alcanes purs).<sup>35b</sup> De plus les forces hydrophobes dominent, obligeant la molécule à se replier sur elle-même, en favorisant les conformations gauches énergétiquement peu défavorisées; l'énergie de répulsion électrostatique dont l'effet est inverse maintient de manière résultante les extrémités à une distance minimale. Il est alors envisageable de considérer, que cela représente pour une molécule l'apparition d'une structure ordonnée dans la solution.

Cet état "d'organisation intramoléculaire" représente peut être un état "d'organisation préalable" favorisant lorsque la concentration augmente l'association intermoléculaire de ces solutés en état premicellaire<sup>36</sup> puis en état micellaire. Tout comme dans les micelles ces états d'organisation ne seraient pas "statiques".<sup>36</sup> Individuellement les différentes molécules n'adoptent pas les conformations figées envisagées dans cet article, il existe une dynamique des molécules dont les résultats présents ne permettent de donner que la conformation résultante.

Notons par ailleurs que ce changement conformationnel se manifeste au même seuil lors de l'étude des propriétés des complexes A.D.N.-diammonium<sup>2b, 37</sup> (bien que des études aient montré que la différence d'énergie entre les différentes conformations en solution est inférieure à l'énergie lors de l'adsorption de ces molécules sur un substrat,<sup>22</sup> une telle corrélation peut être envisagée). Ainsi nos résultats peuvent être susceptibles d'étayer l'interprétation structurale proposée<sup>37</sup> pour expliquer le changement observé au seuil de 9 atomes de carbone dans les propriétés des complexes A.D.N.-diammoniums. On peut en effet penser que les molécules adoptant une conformation telle que la distance interfonctionnelle moyenne en solution soit constante à partir de 9 atomes de carbone de chaîne, cette conformation "pré établie" en absence d'A.D.N. est susceptible de donner une interaction hydrophobe supplémentaire lors de l'interaction électrostatique avec l'A.D.N. conduisant aux différences de propriétés observées à partir de ce seuil.

#### CONCLUSION

Il a été montré qu'à la température ambiante, à partir du seuil de 9 atomes de carbone jusqu'à une vingtaine d'atomes de carbone la distance interfonctionnelle moyenne en solution des espèces bolaformes (diammoniums) est constante quelle que soit la longueur de chaîne. Une même interprétation des résultats de la

littérature peut être faite avec les diacides. Ceci résulte d'un repliement de la chaîne hydrocarbonée qui apparaît quand  $n$  augmente. Entre 5 et 9 atomes de carbone de chaîne, cette distance augmente régulièrement sans toutefois être maximum. Avec  $n$  inférieur à 5 la conformation de chaîne des diammoniums est la conformation étirée; celle des diacides est celle permettant une liaison hydrogène intramoléculaire.

Cette propriété, c'est-à-dire l'existence d'une discontinuité à partir d'un certain seuil est matérialisée aussi bien par les résultats des mesures de basicité ( $\Delta pK$ ), que par ceux des mesures de temps de relaxation  $T_1$  du carbone 13.

Notons par ailleurs que le changement conformationnel que nous mettons en évidence en solution à partir de 9 atomes de carbone est un phénomène assez général puisqu'il se manifeste également un changement à ce même seuil dans des domaines aussi variés que ceux de l'étude de la conformation des  $\alpha\omega$  halogéno-alcanes liquides par diffraction des rayons X,<sup>38</sup> du comportement en chromatographie en couche mince des espèces bolaformes<sup>39</sup> ainsi que des propriétés des complexes A.D.N.-diammoniums.<sup>2b, 37</sup>

Enfin les résultats obtenus semblent montrer que les molécules amphiphiles adoptent une conformation privilégiée qui peut être interprétée comme un état d'organisation moléculaire préalable, bien avant la formation d'état premicellaire ou de micelles.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

##### Préparations

Les préparations des sels de diammonium **1a** et **1b** sont décrites par ailleurs.<sup>5</sup>

Les iodures de méthonium **1c** et d'ammonium **2c** ( $X = I$ ) ont été préparés par la méthode de Zaimis.<sup>40</sup>

Les chlorures de méthonium ( $X = Cl$ ) ont été préparés à partir des iodures correspondant par passage sur résine échangeuse d'ions<sup>21b</sup> (Amberlite IRA 400 Cl) et neutralisation par l'acide chlorhydrique de l'hydroxyde correspondant. Le rendement est de 100%.

Tous les iodures et chlorures d'ammonium quaternaires ont été recristallisés dans le méthanol. Les recristallisations ont été conduites jusqu'à obtention d'un point de fusion constant.<sup>1</sup> Leur structure a été vérifiée par RMN du proton<sup>1</sup> ( $CD_3OD$ , TMS).

*Iodure de diméthyl NN amino 12 dodecyl triméthyl N'N'N' ammonium: 3.* On fait réagir pendant 48 h un défaut d'iodure de méthyle ( $1.10 \times 10^{-2}$  mole) sur la tétraméthyl N'N'N'N' dodecaméthylène diamine **1b** ( $n = 12$ ) ( $1 \times 10^{-2}$  mole) en solution dans 100 ml d'éther et en présence de 50 ml d'eau, pour éviter une fois la quaternarisation d'un azote effectuée, que l'autre fonction soit quaternarisée. L'évaporation à sec donne 3.80 g d'un solide blanchâtre que l'on recristallise dans l'éthanol absolu.  $P_f$ : 187°. RMN( $D_2O$ ): 1 triplet à 820 Hz 1 massif à 797 Hz et un singulet fin à 768 Hz pour 13 H ( $CH_2$  en  $\alpha$   $NMe_3^+$ ,  $CH_2$  en  $\alpha$  de  $NMe_2$  et  $CH_3$  de  $N(CH_3)_3$ ) 1 singulet fin à 692 Hz pour 6 H ( $NMe_2$ ) un massif à 436 Hz ( $CH_2$  en  $\beta$  de  $NMe_3^+$ ) un massif à 327 et 317 Hz ( $CH_2$  de chaîne) pour 20 H. L'intégration est en accord avec un mélange de composition 90% de monoiodure attendu **3**, et 10% d'iodure de dodecaméthonium. La microanalyse du solide confirme cette hypothèse:

##### Microanalyse

		C	H	N	I
$C_{17}H_{39}N_2I$	Calc.	51.26	9.80	7.04	31.91
	Tr.	50.03	9.46	6.98	33.97
Avec 10% iodure de } dedodecaméthonium. }	Calc.	50.13	9.60	6.68	33.42

## Mesures de RMN

## Etude en RMN du proton

Les mesures ont été effectuées sur spectromètre, CAMECA à 250 MHz. Le TMS est placé, soit en référence externe (solutions dans D<sub>2</sub>O), soit en référence interne (solutions dans M.C.S.-D<sub>2</sub>O 80/20). La précision des mesures est de 1 Hz.

Etude en RMN du <sup>13</sup>C

(a) *Mesure des déplacements chimiques.* L'étude a été conduite avec des solutions 0.5 mole/l dans le mélange M.C.S.-D<sub>2</sub>O (80/20 en poids) avec le T.M.S. en référence externe. Dans tous les cas on a vérifié que le M.C.S. donne des signaux à 71.8 ppm, 58.6 ppm et 56.3 ppm. (Précision des mesures: 0.1 ppm). Les composés **1a** (n = 18) et **1b** (n = 18) étant insolubles à cette concentration n'ont pu être inclus dans cette étude. L'attribution des signaux de RMN aux différents carbones de la chaîne s'est faite de proche en proche. La nature de l'anion n'influence pas les valeurs respectives des deux paramètres<sup>1,16</sup> étudiés ( $\delta$  et T<sub>1</sub>).

(b) *Mesures des temps de relaxation T<sub>1</sub> du <sup>13</sup>C.* Les mesures ont été effectuées à l'aide d'un spectromètre Brücker WH 90 DS avec Transformée de Fourier à 22.63 MHz. Nous avons utilisé pour chaque soluté 1.5 ml de solution non degoziée à 0.5 mole/l dans un mélange M.C.S.-D<sub>2</sub>O en tube de 10 mm de diamètre muni d'un bouchon anti vortex à la température de 25° ± 1°. Le découplage total des protons est obtenu par la méthode large bande à 90 MHz.

Le blocage du champ est obtenu par le signal de l'eau lourde présente dans le solvant. Le réglage de la valeur de l'angle de basculement a été effectué à l'aide de l'éthylbenzène (pour des angles de 90° et 270°). La durée de l'impulsion est de 19  $\mu$ s (angle de 180°) et de 9.5  $\mu$ s (angle de 90°). Les temps d'attente t<sub>2</sub> sont programmés dans un ordre croissant. Les temps de relaxation ont été obtenus par la méthode d'inversion-récupération. La séquence utilisée est (t<sub>1</sub>-180°-t<sub>2</sub>-90°-Tac) où t<sub>1</sub> = 5T<sub>1</sub>. La précision des mesures de T<sub>1</sub> a été évaluée en enregistrant deux fois le spectre d'une même solution. Elle est de l'ordre de 8 à 10%. Pour les carbones de la chaîne l'effet N.O.E. maximum a été trouvé. Les valeurs de T<sub>1</sub> relevées sont donc l'image de la relaxation dipolaire uniquement.<sup>11</sup>

**Remerciements**—Nous remercions Messieurs les Professeurs A. Gaudemer (Orsay), U. Mayer (Vienne), M. Ptak (Orléans), J. Reisse (Bruxelles) et un rapporteur pour leurs suggestions et leurs critiques très constructives lors de discussions à propos de ce travail, Mme M. Malissard (Thiais), M. D. Rousselle (Thiais) et M. C. Merienne (Orsay) pour l'enregistrement des différents spectres de RMN, enfin, M. Z. Welvart (Thiais) qui nous a encouragé et aidé pour la réalisation de l'ensemble de cette étude.

## BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat d'Etat de A. Tchaplà No. 2201 Orsay 13 Novembre 1979.
- <sup>2a</sup>M. Gourevitch, P. Puigdomenech, A. Cave, G. Etienne, J. Mery et J. Parello, *Biochimie* **56**, 967 (1974) et références citées; <sup>b</sup>M. I. Gourevitch, *Thèse d'Etat*, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Montpellier (5 juin 1978) et références citées; <sup>c</sup>H. Tabor, *Biochem.* **1**, 496 (1962); H. R. Malher et B. D. Mehrotra, *Biochim. Biophys. Acta* **68**, 211 (1963); M. I. Gourevitch, R. Sempere et J. Parello, *Biochem.* **63**, 743 (1981).
- <sup>3</sup>C'est ainsi que sont désignées des molécules organiques ioniques possédant deux charges identiques séparées par une relative grande distance.<sup>4</sup>
- <sup>4a</sup>F. Menger et S. Wrenn, *J. Phys. Chem.* **78**, 1387 (1974); <sup>b</sup>R. M. Fuoss et D. Edelson, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 269 (1951); R. M. Fuoss et V. F. H. Chu, *Ibid.* **73**, 949 (1951).
- <sup>5</sup>A. Tchaplà, *Tetrahedron* **38**, 113 (1982).
- <sup>6</sup>C. Fabre et A. Tchaplà, *Nouv. J. Chim.* **4**, 609 (1980) et références citées.
- <sup>7</sup>J. P. Mazaleytrat, A. Tchaplà et Q. Khuong-Huu, *C. R. Acad. Sci. série C* **276**, 611 (1973).
- <sup>8</sup>A. Tchaplà et C. Fabre, *J. Chem. Educ.*
- <sup>9</sup>U. Mayer, *Monatsh. chem.* **109**, 421 (1978); **109**, 775 (1978).
- <sup>10a</sup>A. D. Buckingham, T. Schaeffer et W. C. Schneider, *J. Chem. Phys.* **32**, 1227 (1960); <sup>b</sup>R. E. Atkinson, G. E. Clint et T. Walker, *J. Colloid Interface Sci.* **46**, 32 (1974); A. T. Florence et R. T. Parfitt, *J. Phys. Chem.* **75**, 3554 (1971); <sup>c</sup>D. Drakenberg et G. Lindmann, *J. Colloid Interface Sci.* **44**, 184 (1973); M. Henrichs, *J. Chem. Soc. Perkin II* **542** (1976); R. Radeaglia, G. Engelhardt, E. Lippmaa, T. Pekk, K. D. Nolte et S. Dahne, *Org. Magn. Res.* **4**, 571 (1972); <sup>d</sup>G. Nemethy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **6**, 195 (1967).
- <sup>11</sup>F. W. Wehli et T. Wirthlin, *Interpretation of Carbon 13 NMR Spectra*, Chap. 4, Nuclear Spin Relaxation, pp. 130-275 et p. 247. Heyden, London (1976); G. C. Levy, *Acc. Chem. Res.* **6**, 161 (1973).
- <sup>12</sup>G. C. Levy, R. A. Komoroski et J. A. Halstead, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5456 (1974).
- <sup>13a</sup>G. C. Levy et G. L. Nelson, *Carbon 13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemist*, Chap. 9, Relaxation, Studies, pp. 176-198. Wiley Interscience, London (1972); <sup>b</sup>H. Fritz, P. Hug, H. Sauter et E. Logemann, *J. Magn. Res.* **21**, 373 (1976); <sup>c</sup>Y. K. Levine, M. J. M. Birdsall, A. G. Lee et J. C. Metcalfe, *Biochem.* **11**, 1416 (1972); M. Alexandre, C. Fouchet et P. Rigny, *J. Chim. Phys.* **70**, 1073 (1973); E. Williams, B. Sears, A. Allerhand et E. H. Cordes, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 4871 (1973); D. Doddrell et A. Allerhand, *Ibid.* **93**, 1558 (1971).
- <sup>14</sup>J. R. Johnson et R. Fleming, *J. Phys. Chem.* **79**, 2327 (1975).
- <sup>15</sup>E. J. Fendler et J. H. Fendler, *Physical Organic Chemistry* (Edité par V. Gold, Vol. 8, pp. 271-397. Academic Press, London (1970).
- <sup>16</sup>A. Tchaplà, Banque Française de Données; RMN DATA; C.I.D.A.; Université Paris VII; rue G. de la Brosse 75005 Paris.
- <sup>17</sup>C. S. Baxter et P. Byvoet, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **64**, 514 (1975).
- <sup>18</sup>D. A. Mac Innes, *J. Am. Chem. Soc.* **50**, 2587 (1928).
- <sup>19</sup>C. R. Bertsch, W. C. Fernelius et B. P. Block cités dans *IUPAC Analyt. Chem. Divis., Commission of Electronanalyt. Chem. "Dissociation Constants of Organic Bases in aqueous solution* (Edité par Perrin, pp. 28, 38 et 44. Butterworths, London (1965).
- <sup>20</sup>A. Gero, *Ibid.* p. 28, 38, 44 et 47.
- <sup>21a</sup>W. Simon, P. F. Sommer, *Scheinbare Dissoziationskonstanten*, Band II, pp. 46, 47 et 48. Juris Verlag, Zürich (1961); <sup>b</sup>W. Simon, G. H. Lyssy, A. Morikofer et E. Heilbronner, *Ibid.*, Band I, p. 16 (1959).
- <sup>22</sup>J. Dufourcq, B. Clin et B. Lemenceau, *FEBS Lett.* **22**, 205 (1972) et références citées.
- <sup>23</sup>T. G. Appleton et J. R. Hall, *Inorg. Chem.* **9**, 1807 (1970).
- <sup>24</sup>R. Gané et C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **134**, 2153 (1931).
- <sup>25</sup>M. L. London, *J. Chim. Phys.* **54**, 290 (1957) et 304 (1957).
- <sup>26</sup>W. L. German et A. I. Vogel, cités dans *IUPAC, Section of analytical Chem., Commission of electrochemical data. Dissociation Constants of Organic Acids in Aqueous Solution* (Edité par G. Kortum, W. Vogel et K. Andrussow, pp. 251, 253 et 254. Butterworths, London (1961).
- <sup>27</sup>G. C. Pimentel et A. L. Mac Clellan, *The Hydrogen Bond*, Chap. 5, Freeman, San Francisco (1960), *Intramolecular Hydrogen Bond.*, p. 167; B. Noszal et K. Burger, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **100**, 275 (1979).
- <sup>28</sup>R. Aubert dans *Les ions en solution. Interactions et décharges. 1ère partie équilibre électrochimiques*, Chap. II, <sup>a</sup>p. 14, <sup>b</sup>p. 22; <sup>c</sup>p. 20; et références citées. P.U.F. Paris (1955).
- <sup>29</sup>D. Pressman, A. L. Grossberg, L. H. Pence et L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 250 (1946) et références citées; T. M. Birshtein, O. B. Ptitsyn et Ye. A. Sokolova, *J. Polymer Sc. USSR* **6**, 183 (1964); D. H. Everett et B. R. W. Pinsent, *Proc. of Royal Soc. of London, série A.* **215**, 416 (1952); E. Ralston et R. L. Samorjai, *Peptides; Chemistry, Structure and Biology*, Proc. 4th American Peptide Symposium (Edité par R. Walker et J. Meienhoper), pp. 271-277. Ann Arbor (1975).
- <sup>30</sup>C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **134**, 2170 (1931) et 2180 (1931).
- <sup>31</sup>E. W. Gill, *Proc. Roy. Soc. B.* **150**, 381 (1959).
- <sup>32</sup>H. M. Peek et T. L. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 5304 (1951); P. H. Elworthy, *J. Chem. Soc.* **15**, 388 (1963); P. H. Elworthy, *J. Pharm. Pharm.* **15 Suppl.**, 137T (1963); P. H. Elworthy, *J. Pharm. Pharm.* **16**, 375 (1964).
- <sup>33</sup>C. Tanford, *J. Mol. Biol.* **67**, 59 (1972); H. A. Scheraga, *Acc. Chem. Res.* **12**, 7 (1979).
- <sup>34</sup>J. T. Edward, P. G. Farrel, J. C. Halle, J. Kirchnerova, R. Schaal et F. Terrier, *J. Org. Chem.* **44**, 615 (1979) et références citées.



- <sup>15a</sup>P. Bothorel, *J. Chim. Phys.* **71**, 1133 (1974) et J. E. Mark, *Acc. Chem. Res.* **12**, 50 (1979); <sup>b</sup>G. Filippini, A. Gavezzotti, M. Simonetta et R. Mason, *Nouv. J. Chim.* **5**, 211 (1981).
- <sup>36</sup>R. Zana, C. Tondre et J. Lang, *La Recherche* **82**, 883 (1977).
- <sup>17</sup>J. Parello, Communication Personnelle.
- <sup>36</sup>G. W. Brady, E. Wasserman et J. Wellendorf, *J. Chem. Phys.* **47**, 855 (1967); G. W. Brady, C. Cohen-Addad et E. F. X. Lyden, *Ibid.* **51**, 4309 (1967).
- <sup>39</sup>S. Mori et J. Takeuchi, *J. Chromatog.* **47**, 224 (1970).
- <sup>40</sup>E. J. Zaimis, *Br. J. Pharmacol.* **5**, 424 (1950).