

SUR LA DETERMINATION PAR TITRAGE THERMOMETRIQUE DES MICROCONSTANTES ET DES MICROFONCTIONS THERMODYNAMIQUES D'UN DIACIDE DISSYMETRIQUE

A.M. BERNARD

Laboratoire de Cristallographie et Chimie du Solide, L.A. 251, Laboratoire de Chimie Minérale B, ISMRA, Université de Caen, 14032 Caen Cedex (France)

J.L. BURGOT *

Laboratoire de Chimie Analytique, U.E.R. du Médicament, Faculté de Médecine et Pharmacie, Rennes-Villejean, 2, Avenue du Professeur Léon Bernard, 35043 Rennes Cedex (France)

(Reçu le 25 juillet 1979)

ABSTRACT

The use of thermometric titration to determine the thermodynamic microconstants and microfunctions resulting from the neutralisation of asymmetrical diacids, especially amino acids, is considered. A novel description of enthalpograms is given from equations that formulate the parameters necessary for the determination. The resulting equations are checked against literature values.

RESUME

Les auteurs discutent de la possibilité de déterminer par titrage thermométrique les microconstantes et les microfonctions thermodynamiques associées à la neutralisation d'un diacide dissymétrique, notamment d'un aminoacide. Le formalisme original utilisé pour représenter les enthalpogrammes, permet de préciser quels sont les paramètres dont la connaissance est nécessaire à cette détermination. La discussion est étayée à partir d'exemples tirés de la littérature.

Les deux caractéristiques essentielles des titrages thermométriques qui les différencient, souvent avec avantage, des titrages potentiométriques sont: (1) leur dépendance à la fois de la variation d'enthalpie ΔH et de la variation d'enthalpie libre ΔG (via la constante d'équilibre K) qui accompagnent la réaction de titrage et pas de la seule variation d'enthalpie libre; (2) la linéarité des courbes de titrage ou thermogrammes qui représentent les variations de température en fonction du temps. Sous réserve en effet de respecter certaines conditions expérimentales (voir par exemple réfs. 1, 2), l'effet

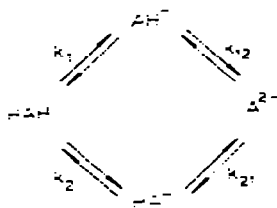
* To whom request for reprints may be addressed.

thermique responsable de l'élévation de température est proportionnel au nombre de moles de produit formé. Après correction (voir par exemple réfs. 2, 3), ou en se plaçant dans des conditions expérimentales simplificatrices [4,5], les diagrammes enregistrés peuvent être également considérés comme des enthalpogrammes représentant la variation des effets thermiques avec le temps. Ce sera le cas dans cette discussion.

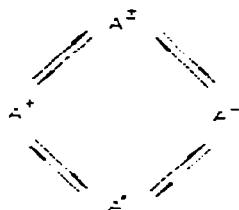
Dans le cas d'un composé polyfonctionnel pour lequel les différentes fonctions sont mises en jeu plus ou moins successivement lors de l'addition du réactif, l'enthalpogramme $-q = f(t)$ se compose d'une série de segments de droite raccordés les uns aux autres par des arrondis reflétant la superposition de deux ou plusieurs réactions mises en jeu, tout au moins lorsqu'elles ne sont pas réversibles ou cinétiquement lentes par rapport à la vitesse d'addition. C'est, pour notre part, ce que nous avons mis en évidence expérimentalement dans le cas de polyacides, même lorsque cette mise en évidence des fonctions successives n'est pas possible sur une courbe logarithmique [6,7]. C'est en particulier le cas de diacides pour lesquels les différences de pK_A sont inférieures à 4 et d'un triacide: l'acide citrique [7].

Sur un plan théorique, nous avons montré que la courbe de titrage thermométrique d'un polyacide protonique H_nA neutralisé par une base forte pouvait être représentée par n équations équivalentes. Le terme principal de la p ème équation, correspond à un segment de droite dont la pente est proportionnelle à l'enthalpie de neutralisation ΔH_p de la p ème acidité. Des termes numériquement petits justifient les arrondis reliant ces segments entre eux et avec les lignes de base. Cette théorie ne s'applique toutefois, en toute rigueur, dans le cas des diacides, qu'aux composés symétriques, c'est-à-dire à ceux pour lesquels la base conjuguée HA^- du diacide de départ H_2A est la même, quel que soit le site de départ du proton.

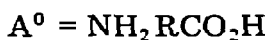
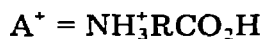
Si cela n'est pas le cas (acide dissymétrique), on sait que le passage de H_2A à A^{2-} peut s'effectuer par deux chemins différents mettant en jeu au total quatre microconstantes d'acidité ainsi que les microfonctions thermodynamiques correspondantes



L'un des cas les plus importants est celui des aminoacides:



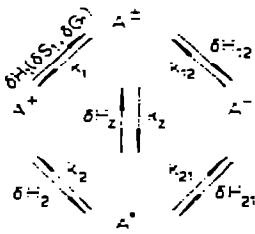
avec



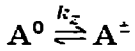
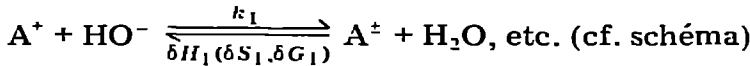
Il nous a donc semblé intéressant d'essayer de voir en quoi l'étude théorique générale effectuée sur les polyacides (notamment les diacides) se trouvait modifiée dans le cas d'un aminoacide protoné pris comme exemple de diacide dissymétrique.

Nous discutons ensuite des conditions théoriques de calcul de l'ensemble des microconstantes d'acidité k et des microfonctions ($\delta H, \delta S, \delta G$) associées, ainsi que des possibilités d'obtenir un ordre de grandeur vraisemblable en utilisant des valeurs expérimentales se rapportant à des monoacides structuralement voisins des diacides dissymétriques étudiés.

NOTATION UTILISEE

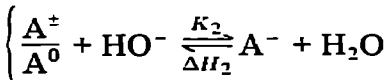


$$\frac{K_1}{\Delta H_1} \quad \frac{K_2}{\Delta H_2}$$

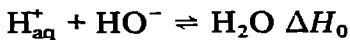


$$k_z = \frac{(A^\pm)}{(A^0)} = \frac{k_1}{k_2}$$

microconstantes et microfonctions thermodynamiques.



Constantes et variations d'enthalpies macroscopiques



EQUATIONS DE TITRAGE

Nous supposons que la première acidité de A^+ est assez grande pour qu'il y ait en solution avant l'addition de HO^- (à la vitesse v) des ions H^+ de concentration $(H^+)_0, (A^+)_0, (A^\pm)_0$ et $(A^0)_0$ (mais pas d'ions A^-) dans le volume initial V_0 . Dans ces conditions, le bilan thermique, les pertes calorifiques et les cha-

leurs de dilution étant supposées négligeables, se traduit par l'équation:

$$-q = [(H^*)_o V_o - (H^*)(V_o + vt)] \Delta H_o + [(A^\pm)(V_o + vt) - (A^\pm)_o V_o] \delta H_1 \quad (1)$$

$$+ [(A^o)(V_o + vt) - (A^o)_o V_o] \delta H_2 + (A^-)(\delta H_1 + \delta H_{12})(V_o + vt)$$

Nous avons également les équations de conservation de la masse et d'électroneutralité:

$$(A^+) + (A^\pm) + (A^o) + (A^-) = \frac{C_A V_o}{V_o + vt} \quad (2)$$

$$(A^+) + \frac{C_B vt}{V_o + vt} + (H^+) = \frac{C_A V_o}{V_o + vt} + (A^-) + (HO^-) \quad (3)$$

Par ailleurs: $(A^\pm)_o + (A^o)_o = (H^*)_o$

$$\text{et } \frac{(A^\pm)_o}{(A^o)_o} = \frac{k_1}{k_2}$$

ce qui entraîne: $(A^o)_o = \frac{k_2}{k_1 + k_2} (H^*)_o$

$$(A^\pm)_o = \frac{k_1}{k_1 + k_2} (H^*)_o$$

L'élimination de (A^+) , (A^o) et (A^\pm) donne:

$$-q = [(H^*)_o V_o - (H^*)(V_o + vt)] \Delta H_o + C_B vt \frac{k_1 \delta H_1 + k_2 \delta H_2}{k_1 + k_2}$$

$$+ [(H^+) - (HO^-)] (V_o + vt) \frac{k_1 \delta H_1 + k_2 \delta H_2}{k_1 + k_2}$$

$$+ (A^-) \left[\delta H_1 + \delta H_{12} - 2 \frac{k_1 \delta H_1 + k_2 \delta H_2}{k_1 + k_2} \right] (V_o + vt)$$

$$- V_o (H^*)_o \frac{k_1 \delta H_1 + k_2 \delta H_2}{k_1 + k_2} \quad (4)$$

Or les expressions: $(A^\pm) = k_1 (A^+) (HO^-)$

$$(A^o) = k_2 (A^+) (HO^-)$$

$$(A^\pm) \delta H_1 + (A^o) \delta H_2 = [(A^\pm) + (A^o)] \Delta H_1$$

donnent: $\Delta H_1 = \frac{k_1 \delta H_1 + k_2 \delta H_2}{k_1 + k_2}$

L'éqn. (4) devient dans ces conditions:

$$-q = C_B vt \Delta H_1 + (H^*)_o V_o (\Delta H_o - \Delta H_1) + (H^+) (\Delta H_1 - \Delta H_o) (V_o + vt)$$

$$- (HO^-) \Delta H_1 (V_o + vt) + (A^-) \frac{[\delta H_1 + \delta H_{12} - 2 \Delta H_1] (V_o + vt)}{(\Delta H_2 - \Delta H_1)} \quad (5)$$

Cette équation est identique à celle établie [7] dans le cas d'un acide diprotique symétrique pour la première neutralisation. Elle peut être considérée, rappelons-le, comme l'équation d'un segment de droite de pente $C_B v \Delta H_1$

(en coordonnées $-q, t$) et d'ordonnée à l'origine $(H^+)_0 V_0 (\Delta H_1 - \Delta H_0)$. Le terme $(H^+)(\Delta H_1 - \Delta H_0)(V_0 + vt)$ justifie l'arrondi de départ. Les autres termes sont négligeables sauf à la fin de la première neutralisation.

Il est évident, dans ces conditions, ainsi qu'on peut d'ailleurs le vérifier par un calcul direct, que l'équation générale traduisant la deuxième neutralisation d'un acide diprotique symétrique, s'applique également au cas d'un acide dissymétrique, soit [7]:

$$\begin{aligned}
 -q = & C_B vt \Delta H_2 + (H^+)_0 V_0 (\Delta H_0 - \Delta H_1) + C_A V_0 (\Delta H_1 - \Delta H_2) \\
 & + [(H^+) - (HO^-)] (V_0 + vt) \Delta H_2 - (H^+) \Delta H_0 (V_0 + vt) \\
 & - (A^-) (V_0 + vt) (\Delta H_1 - \Delta H_2)
 \end{aligned} \tag{6}$$

$$\text{avec } \Delta H_2 = \frac{k_{21} \delta H_{12} + k_{12} \delta H_{21}}{k_{21} + k_{12}}$$

L'éqn. (6) est celle d'un segment de droite de pente $C_B v \Delta H_2$ et d'ordonnée à l'origine:

$$(H^+)_0 V_0 (\Delta H_0 - \Delta H_1) + C_A V_0 (\Delta H_1 - \Delta H_2)$$

Les autres termes n'intervenant que pour justifier des écarts à la linéarité en début et fin de titrage.

DETERMINATION DES MICROCONSTANTES ET DES MICROFONCTIONS

Si nous considérons les quatre microconstantes k_1, k_2, k_{12}, k_{21} et les quatre microenthalpies $\delta H_1, \delta H_2, \delta H_{12}, \delta H_{21}$, elles sont reliées entre elles et aux constantes et enthalpies macroscopiques $K_1, K_2, \Delta H_1, \Delta H_2$ par six équations indépendantes:

$$k_1 k_{12} = k_2 k_{21} (=K_1 K_2) \tag{7}$$

$$K_1 = k_1 + k_2 \tag{8}$$

$$\frac{1}{K_2} = \frac{1}{k_{12}} + \frac{1}{k_{21}} \tag{9}$$

$$\delta H_1 + \delta H_{12} = \delta H_2 + \delta H_{21} (= \Delta H_1 + \Delta H_2) \tag{10}$$

$$\Delta H_1 = \frac{k_1 \delta H_1 + k_2 \delta H_2}{k_1 + k_2} \tag{11}$$

$$\Delta H_2 = \frac{k_{21} \delta H_{12} + k_{12} \delta H_{21}}{k_{21} + k_{12}} \tag{12}$$

On peut noter que: (1) les caractéristiques des fonctions d'état H, S , associées à la linéarité des eqns. (10)–(12) autorisent le remplacement éventuel dans ces équations des ΔH et δH par ΔS et δS ; (2) l'homogénéité des six relations (7)–(12) permet d'utiliser pour les constantes K et k (ou pour les fonctions $\Delta H, \delta H$) soit les valeurs relatives à la neutralisation des acides par une base forte, soit celles relatives à leur ionisation en solution aqueuse; (3) les eqns. (11) et (12) correspondent à celles établies par Christensen et coll. [9]

$$\Delta X_1^0 = \alpha \Delta X_A^0 + (1 - \alpha) \Delta X_B^0$$

$$\Delta X_2^0 = \alpha \Delta X_C^0 + (1 - \alpha) \Delta X_D^0$$

$$K_2 = \frac{\alpha}{1 - \alpha}$$

La résolution du système de six équations (7)–(12), c'est-à-dire le calcul de l'ensemble des quatre microconstantes k et des quatre microfonctions δH (et par suite des δG et δS), nécessite donc la détermination expérimentale de deux d'entre elles, si l'on suppose connues $K_1, K_2, \Delta H_1, \Delta H_2$.

Toutefois, le choix de ces deux variables parmi les huit mises en jeu n'est pas arbitraire. Ce peut être une microconstante k (dont la connaissance avec K_1 et K_2 permet la détermination de toutes les autres microconstantes k , donc de $k_2 = (A^\pm)/(A^0) = k_1/k_2$ [8]) et une microenthalpie δH , ou bien deux microenthalpies δH et $\delta H'$ indépendantes, c'est-à-dire non relatives à un même chemin réactionnel reliant A^+ à A^- , par exemple δH_1 et δH_2 , ce qui permet une détermination purement calorimétrique de l'ensemble des microconstantes et des microfonctions.

Dans le premier cas, si l'on suppose connues par exemple les valeurs de k_2 et de δH_2 , on obtient:

$$\delta H_{21} = \Delta H_1 + \Delta H_2 - \delta H_2 \quad (13)$$

$$\delta H_1 = \frac{K_1 \Delta H_1 - k_2 \delta H_2}{K_1 - k_2} \quad (14)$$

$$\delta H_{12} = \Delta H_2 - \frac{k_2(\Delta H_1 - \delta H_2)}{K_1 - k_2} \quad (15)$$

$$k_1 = K_1 - k_2 \quad (16)$$

$$k_{21} = \frac{K_1 K_2}{k_2} \quad (17)$$

$$k_{12} = \frac{K_1 K_2}{K_1 - k_2} \quad (18)$$

$$k_2 = \frac{K_1 - k_2}{k_2} \quad (19)$$

Dans le deuxième cas, avec δH_1 et δH_2 , on obtient:

$$\delta H_{12} = \Delta H_1 + \Delta H_2 - \delta H_1 = \Delta H_2 + \alpha \quad (20)$$

$$\delta H_{21} = \Delta H_1 + \Delta H_2 - \delta H_2 = \Delta H_2 - \beta \quad (21)$$

$$k_1 = K_1 \frac{\delta H_2 - \Delta H_1}{\delta H_2 - \delta H_1} = K_1 \frac{\beta}{\gamma} \quad (22)$$

$$k_2 = K_1 \frac{\Delta H_1 - \delta H_1}{\delta H_2 - \delta H_1} = K_1 \frac{\alpha}{\gamma} \quad (23)$$

$$k_{12} = K_2 \frac{\delta H_2 - \delta H_1}{\delta H_2 - \Delta H_1} = K_2 \frac{\gamma}{\beta} \quad (24)$$

$$k_{21} = K_2 \frac{\delta H_2 - \delta H_1}{\Delta H_1 - \delta H_1} = K_2 \frac{\gamma}{\alpha} \quad (25)$$

$$k_2 = \frac{\delta H_2 - \Delta H_1}{\Delta H_1 - \delta H_1} = \frac{\beta}{\alpha} \quad (26)$$

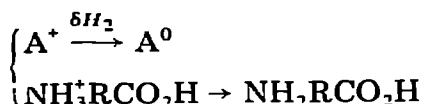
$$\text{Avec } \alpha = \Delta H_1 - \delta H_1 \quad \beta = \delta H_2 - \Delta H_1 \quad \gamma = \delta H_2 - \delta H_1$$

ce qui suppose: $\delta H_2 > \Delta H_1 > \delta H_1$ ou $\delta H_2 < \Delta H_1 < \delta H_1$

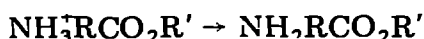
Nous avons établi plus haut que la détermination de δH_1 et de δH_2 ne pouvait pas s'effectuer sur l'enthalpogramme de neutralisation de l'acide aminé puisque les pentes des segments enregistrés sont proportionnelles à ΔH_1 et à ΔH_2 .

On peut alors songer, entre autres, à "bloquer" l'une des deux fonctions de l'acide aminé afin d'obtenir une valeur approchée des microconstantes relatives à l'autre fonction.

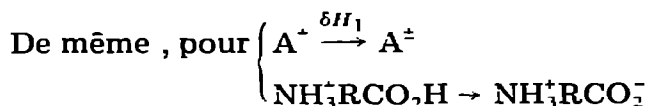
Par exemple, pour la réaction d'enthalpie δH_2 de la réaction:



on peut adopter la variation d'enthalpie, mesurée calorimétriquement, de la réaction:



l'utilisation d'un ester de l'acide aminé permettant de "bloquer" l'une des fonctions acide [10].



et $N(CH_3)_3^+ RCO_2 H \rightarrow N(CH_3)_3^+ RCO_2^-$, etc.

Il est évident que cette méthode, applicable à toute constante physique, et notamment aux microconstantes k , introduit, en plus des erreurs de mesure affectant toutes les valeurs utilisées (y compris K_1 , K_2 , ΔH_1 , ΔH_2) une erreur systématique sur les microquantités découlant du postulat fait sur l'identité de comportement de deux composés voisins mais néanmoins différents [11].

Il semble difficile de prévoir en toute généralité si l'erreur ainsi introduite sur l'ensemble des microconstantes et des microfonctions calculées est plus petite lorsqu'on utilise un couple de valeurs k δH ou un couple de valeurs δH $\delta H'$. Il est possible toutefois, dans le cadre d'hypothèses simplificatrices, de risquer quelques prévisions.

Supposons, pour simplifier, que les seules valeurs expérimentales susceptibles d'être utilisées soient k_1 , k_2 , δH_1 , δH_2 et que seules les erreurs systématiques affectant ces quantités interviennent (erreurs dues à l'utilisation de composés à fonctions "bloquées"), les erreurs accidentelles sur toutes les valeurs mesurées étant négligeables.

Cherchons dans ces conditions quelle peut être l'incidence de ces erreurs sur $k_2 = (A^\pm)/(A^0)$.

(1) En ce qui concerne les microconstantes, la valeur de l'une d'entre elles

suffit à déterminer les autres (donc k_z). Ces valeurs étant obtenues par des mesures potentiométriques, on a, d'après $k_z = k_1/k_2$, soit $pk_z = pk_1, -pk_z$:

$$\left| \frac{dk_z}{k_z} \right| = |dpk_1|(1 + k_z) \text{ ou } |dpk_2|[1 + (1/k_z)]$$

Il en résulte que si $k_z \gg 1$, soit $pk_1 \ll pk_2$ (cas, en règle générale, des aminoacides aliphatiques) l'erreur relative sur k_z sera minimale si l'on choisit comme valeur expérimentale pk_2 pour une erreur de mesure dpk donnée. Avec la même hypothèse, pour $k_z \ll 1$, le choix de k_1 serait meilleur.

(2) D'une façon identique, l'expression:

$$k_z = \frac{\delta H_2 - \Delta H_1}{\Delta H_1 - \delta H_1}$$

montre que si $k_z \gg 1$, soit $\delta H_2 - \Delta H_1 \gg \Delta H_1 - \delta H_1$, il sera judicieux de prendre, toutes choses égales, δH_2 comme valeur expérimentales puisque:

$$\left| \frac{d(\delta H_2)}{\delta H_2 - \Delta H_1} \right| \ll \left| \frac{d(\delta H_1)}{\Delta H_1 - \delta H_1} \right|$$

si, là encore $|d(\delta H_2)| \approx |d(\delta H_1)|$.

Le couple $k_z \delta H_2$ semble donc, a priori, le meilleur choix pour le calcul de l'ensemble des microconstantes lorsque $k_z \gg 1$. Pour $k_z \ll 1$ c'est le couple $k_1 \delta H_1$.

(3) Le choix du couple $\delta H_1 \delta H_2$ n'introduit pas d'erreurs importantes lorsque $k_z \approx 1$ (cas par exemple des acides amino-benzoïques).

Ces conclusions semblent en assez bon accord avec les valeurs tirées de la littérature.

Pour les acides amino-benzoïques, Christensen et coll. [9] arrivent aux résultats suivants:

	Valeurs de k_z calculée avec k_1	Valeur calculée avec k_2	Valeur calculée avec $\delta H_1 \delta H_2$	Valeur adoptée
ac. <i>mé</i> ta-amino benzoïque		1,5; 1,7	1,5	1,4
ac. <i>para</i> -amino benzoïque	0,09	—	0,02	0,09

Dans un autre article, Wrathall et coll. [12] calculent k_z pour la L-cystéine $\text{HSCH}_2\text{CH}(\overset{+}{\text{N}}\text{H}_3)\text{CO}_2^-$ en utilisant comme composés à fonctions bloquées, l'acide mercapto acétique $\text{HSCH}_2\text{CO}_2^-$ et la S-méthyl L-cystéine $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}(\overset{+}{\text{N}}\text{H}_3)\text{CO}_2^-$. On obtient pour k_z :

	Valeur calculée avec k_1	Valeur calculée avec k_2	Valeur calculée avec $\delta H_1 \delta H_2$
k_z	147	2,8	0,62

La dernière valeur (0,62) semble effectivement être en bon accord avec celles obtenues par d'autres méthodes (Wrathall et coll. proposent au prix d'approximations supplémentaires, la valeur 0,77).

Dans le cas enfin de la glycine $\text{NH}_3^+\text{CH}_2\text{CO}_2^-$ $\Delta H_1 = 4,10 \text{ kJ mol}^{-1}$; $\Delta H_2 = 43,69 \text{ kJ mol}^{-1}$ (enthalpies d'ionisation) $\text{p}K_1 = 2,351$; $\text{p}K_2 = 9,78$ [13,14]. Utilisons comme composés à fonctions "bloquées", la bêtaïne $\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{CH}_2\text{CO}_2^-$ $\delta H_1 = -0,335 \text{ kJ mol}^{-1}$; $\text{p}k_1 = 1,832$ [15], et le glycinat d'éthyle $\text{NH}_3^+\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $\delta H_2 = 31,8 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\text{p}k_2 = 7,75$ [16]. On obtient pour k_2 :

	Valeur calculée avec k_1	Valeur calculée avec k_2	Valeur calculée avec $\delta H_1, \delta H_2$
k_2	— (calcul impossible $k_1 > K_1$)	$2,5 \times 10^5$	6,25

Conformément aux prévisions, la deuxième valeur ($2,5 \times 10^5$) semble la plus correcte. Dans ces conditions, la résolution de l'ensemble des équations avec k_2 et δH_2 donne pour la glycine les résultats suivants:

$\text{p}k_1$	2,351	δH_1	4,10 kJ mol ⁻¹	δG_1	13,42 kJ mol ⁻¹	δS_1	-31,2 J K ⁻¹ mol ⁻¹
$\text{p}k_2$	7,750	δH_2	31,8 kJ mol ⁻¹	δG_2	44,24 kJ mol ⁻¹	δS_2	-41,7 J K ⁻¹ mol ⁻¹
$\text{p}k_{12}$	5,780	δH_{12}	43,7 kJ mol ⁻¹	δG_{12}	55,82 kJ mol ⁻¹	δS_{12}	-40,7 J K ⁻¹ mol ⁻¹
$\text{p}k_{21}$	4,380	δH_{21}	16,0 kJ mol ⁻¹	δG_{21}	25,00 kJ mol ⁻¹	δS_{21}	-30,2 J K ⁻¹ mol ⁻¹

CONCLUSION

L'enthalpogramme obtenu par titrage d'un aminoacide, et plus généralement d'un diacide dissymétrique par une base forte, ne peut donner directement aucun renseignement sur les microconstantes ou sur les microfonctions thermodynamiques du diacide.

La détermination de l'ensemble de ces microconstantes et de ces microfonctions, nécessite la connaissance d'une constante k et d'une variation δH (ou δS), ou de deux variations δH (ou δS) indépendantes.

L'utilisation pour ce calcul de valeurs obtenues avec des composés à fonctions bloquées est toujours aléatoire et ne peut concurrencer les valeurs obtenues par des méthodes directes (cf. notamment réf. 17). Les meilleurs choix semblent être si $k_2 \gg 1$ δH_2 et k_2 , si $k_2 \ll 1$ δH_1 et k_1 , si $k_2 \approx 1$ δH_1 et δH_2 .

BIBLIOGRAPHIE

- 1 P.W. Carr, dans L. Meites (Ed.), *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, Vol. 2, Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio, 1972, p. 491.
- 2 J. Barthel, *Thermometric Titrations*, Wiley, New York, 1975.
- 3 D.J. Eatough, J.J. Christensen et R.M. Izatt, *Thermochim. Acta*, 3 (1972) 219.
- 4 H.J.V. Tyrrel, *Talanta*, 4 (1967) 483.
- 5 J. Jordan, dans I.M. Kolthoff et P.G. Elving (Eds.), *Treatise on Analytical Chemistry*, Part. I, Vol. 8, Interscience, New York, 1968, p. 5175.

- 6 J.L. Burgot, *Talanta*, 25 (1978) 233.
- 7 A.M. Bernard et J.L. Burgot, *Anal. Chem.*, 51 (1979) 13.
- 8 E.J. Cohn et J.T. Edsall, *Proteins, Amino Acids and Peptides*, Reinhold, New York, 1943.
- 9 J.J. Christensen, D.P. Wrathall, R.M. Izatt et D.O. Tolman, *J. Phys. Chem.*, 71 (9) (1967) 3001.
- 10 L. Ebert, *Z. Phys. Chem.*, 121 (1926) 385.
- 11 J.T. Edsall, R. Bruce Martin et B.R. Hollingworth, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 44 (1958) 505.
- 12 D.P. Wrathall, R.M. Izatt et J.J. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 86 (1964) 4479; 87 (1965) 5809.
- 13 J.J. Christensen, R.M. Izatt et L.D. Hansen, *J. Am. Chem. Soc.*, 89 (1967) 213.
- 14 L. Avedikian, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1 (1967) 254.
- 15 J.C. Ahluwalia, F.J. Millero, R.N. Goldberg et L.G. Hepler, *J. Phys. Chem.*, 70 (1966) 319.
- 16 W.A. Connor, M.M. Jones et D.L. Tuleen, *Inorg. Chem.*, 4 (1965) 1129.
- 17 D.L. Rabenstein et T.L. Sayer, *Anal. Chem.*, 48 (8) (1976) 1141.