

EMPILEMENT CRISTALLIN ET SÉPARATION SPONTANÉE DES ÉNANTIOMÈRES. ETUDE DES DIALCOYLAMIDES D'ACYLAMINOACIDES

A. LAPICQUE, M. T. CUNG et M. MARRAUD*

Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire, E.N.S.I.C.—I.N.P.L.—1, rue Grandville
54042—Nancy, France

et

A. AUBRY

Laboratoire de Minéralogie et Cristallographie, Université I de Nancy,
Case Officielle 140, 54037 Nancy, France

(Received in France 11 February 1980)

Abstract—Among the dialkylamides of acylamino-acids, the L and D MeCO-Met-NMe₂ were shown to be resolved spontaneously upon crystallization whereas MeCO-Met-NEt₂ crystallized in the racemic form. Investigations on the aggregation modes of both methionine derivatives by IR and NMR could not provide evidence for stereopreferential association. Both the N and C-terminal methyl groups and the presence of an unbranched side chain containing four heavy atoms, as in methionine and norleucine derivatives, are prerequisites for the spontaneous enantiomeric resolution. The particular behaviour of MeCO-Met-NMe₂ and MeCO-Nle-NMe₂ appears to be mainly governed by optimal packing forces in the crystal.

L'existence d'associations préférentielles entre molécules de chiralités identiques ou inverses a été démontrée à l'état solide par radiocristallographie. La cristallisation d'un racémique fondu ou en solution conduit en effet selon les composés à trois types de cristaux: (a) racémique vrai (composé d'addition où les deux énantiomères sont dans un arrangement défini dans la maille cristalline); (b) conglomérat des énantiomères (dédoublément spontané); (c) solution solide ou pseudo-racémate (les molécules énantiomères sont réparties statistiquement dans les sites du réseau cristallin).

La cristallisation d'un racémate est de loin le phénomène le plus couramment observé alors que les exemples de séparation spontanée des énantiomères restent relativement peu nombreux.^{1,2}

A la suite des observations de Pasteur sur l'acide tartrique et ses sels,³ des auteurs se sont interrogés sur l'origine de ces comportements différents.⁴⁻¹³ Ceux-ci peuvent découler des forces d'empilement optimal des molécules dans le cristal ou de l'existence en solution d'agrégats préférentiels entre molécules homo ou hétérochirales et qui préfigurerait l'état solide.

Dans une mise au point rassemblant les exemples de comportement non thermodynamiquement idéal de mélanges d'antipodes optiques, les auteurs ont conclu à l'absence d'évidence expérimentale concernant la présence en solution d'agrégats définis associant préférentiellement des molécules énantiomères.¹⁴ Depuis, un certain nombre d'observations découlant principalement de l'utilisation de la résonance magnétique nucléaire protonique ont montré, dans certains cas, l'existence de ce type d'agrégat.¹⁵⁻²¹ Il faut cependant préciser que ces édifices moléculaires s'échangent rapidement et que leur mise en évidence n'est possible que par des techniques douées d'une fréquence d'observation élevée, ce qui est en particulier le cas de la résonance magnétique nucléaire et de la spectroscopie infrarouge.

Nous avons nous-mêmes apporté confirmation de l'existence d'agrégats homo et hétérochiraux définis dans le cas des composés R₁CO-NH-CHR₂-CO-NHR₃, dérivés de l'alanine, de la norvaline, de la valine et de la leucine et examinés en solution dans le tétrachlorure de carbone.²²⁻²⁴ Nous avons de plus relevé certaines correspondances entre la nature des agrégats homo et hétérochiraux en solution et les modes d'empilement des molécules dans les cristaux.

Toutes les observations précédentes font états d'agrégats préférentiels unissant des molécules énantiomères et à notre connaissance, il n'a été rapporté que le seul exemple d'association préférentielle entre molécules homochirales d'acide tartrique en solution aqueuse.⁵ C'est pourquoi nous nous sommes attachés au cas des dérivés de la méthionine RCO-NH-CHR₁-CO-NR'R'' (R₁ = CH₂-CH₂-S-CH₃) parmi lesquels le composé MeCO-Met-NMe₂ subit une séparation spontanée des énantiomères.²⁵ Dans le but de déterminer les raisons de ce comportement, nous avons examiné les modes d'agrégation de ces composés en solution et cherché si une association préférentielle entre molécules homochirales pouvait être mise en évidence. Ces agrégats ont aussi été comparés aux modes d'interaction des molécules dans le cristal.

Principe de la méthode

Mise en évidence d'une association stéréopréférentielle en solution. Les composés examinés possèdent un site N-H donneur de proton et deux sites C=O accepteurs de proton capables de donner naissance à des liaisons hydrogène intermoléculaires. L'existence d'interactions stéréopréférentielles entre molécules chirales en solution peut conduire aux deux comportements suivants: (a) les agrégats homo et hétérochiraux sont de même nature, mais leurs constantes de formation sont différentes. Le pourcentage d'agrégats varie donc lorsqu'on compare,

à une concentration donnée, les solutions racémique et optiquement active. Le taux de formation des liaisons hydrogène intermoléculaires est alors différent dans les deux cas; (b) les agrégats homo et hétérochiraux sont de natures différentes et présentent donc des caractéristiques physico-chimiques différentes. La solution racémique se distingue alors de celle d'un stéréoisomère par la présence d'une espèce nouvelle qui présente sa contribution propre.

La spectroscopie infrarouge est particulièrement adaptée à l'étude des liaisons hydrogène par l'intermédiaire des glissements qu'elles entraînent sur les fréquences d'élongation des vibrateurs N-H et C=O. Il est possible de caractériser la nature des sites en interaction en explorant les domaines de fréquences $3200\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ et $1600\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$. Une association stéréopréférentielle se traduit par une non-superposition des traces relatifs à l'un des énantiomères et au mélange racémique examinés aux mêmes concentrations.²²⁻²⁶

La même remarque reste valable pour les signaux RMN des protons amidiques qui sont directement impliqués dans le processus d'association.²²⁻²⁴ Une autre manifestation de l'association stéréopréférentielle en solution est un dédoublement des signaux RMN des protons amidiques lorsque les deux énantiomères sont présents en inégales proportions.^{14,18,23,24} Ce phénomène s'explique parfaitement par le fait que les signaux RMN sont une moyenne des contributions des diverses espèces présentes en solution et que l'environnement des molécules du stéréoisomère minoritaire est différent de celui des molécules du stéréoisomère majoritaire.

Structure des cristaux racémiques. La cristallisation d'un composé racémique selon un groupe d'espace contenant des plans ou centres de symétrie est la preuve de la présence de molécules énantiomères au sein de la même maille. La réciproque n'est cependant pas forcément vraie.²⁷⁻²⁹

On a donc intérêt, lorsque la qualité des cristaux s'y prête, à résoudre la structure cristalline des composés pour accéder aux modes d'association des molécules ainsi qu'à leurs configurations relatives. Lorsque la qualité des cristaux est impropre à une étude radiocristallographique, la spectroscopie infrarouge des échantillons solides peut fournir une indication sur l'éventuelle séparation des énantiomères. On doit

observer dans ce cas une exacte superposition des traces dans toute l'étendue spectrale lorsque l'on compare le racémique et le composé optiquement actif.

Nature des agrégats en solution; comparaison avec l'état solide

Les composés examinés dérivés de la méthionine figurent dans le Tableau 1. La détermination des groupes d'espace montre que le composé 1, qui possède des groupements méthyles en position N et C—terminale, est le seul à présenter un dédoublement spontané des énantiomères par cristallisation. Il y a donc de fortes présomptions pour que ce comportement particulier soit dû à des raisons d'empilement moléculaire optimal.

Cependant l'existence d'interactions stéréopréférentiées en solution ne peut pas être a priori écartée et nous avons donc examiné en détail le comportement en solution des composés 1 et 2 ainsi que les modes d'interactions des molécules à l'état solide. Puis nous avons examiné le comportement à l'état solide de composés racémiques homologues dérivés d'autres acides aminés.

Structures cristallines des composés 1 et 2. La résolution des structures cristalline des dérivés 1²⁵ et 2³⁰ montre que les conformations moléculaires et les modes d'empilement sont différents (Figs. 1, 2).

Le dérivé optiquement pur 1 se présente sous forme d'un assemblage polymère des molécules qui interagissent par l'intermédiaire d'une liaison hydrogène unissant les sites N-H et C=O de la fonction amide secondaire N-terminale. Dans les cristaux du dérivé racémique 2, deux molécules énantiomères forment un "dimère cyclique" stabilisé par deux liaisons hydrogène symétriques unissant le site N-H et le groupe C=O de la liaison amide tertiaire C-terminale.

Cette observation rejoint celle de Leiserowitz³¹ sur les cristaux de monoacides R-CO₂H dans lesquels le groupe R peut-être chiral. Les molécules forment des dimères cycliques dans les racémates et des chaînes dans les cristaux optiquement actifs.

Modes d'agrégation en solution des composés 1 et 2. Les traces spectroscopiques (IR et RMN) obtenus à partir des solutions racémiques des composés 1 et 2 ne se distinguent pas, aux erreurs expérimentales près, de ceux obtenus avec le stéréoisomère L examiné aux

Tableau 1. Groupe d'espace des composés RCO-Met-NR'R'' racémiques

Composé	Enantiomère L	Racémique
1 MeCO-Met-NMe ₂	P2 ₁ ² ₁ ² ₁	a
2 MeCO-Met-NEt ₂	b	P2 ₁ /C
3 MeCO-Met-NMeEt	b	P2 ₁ /C ^c
4 EtCO-Met-NMe ₂	b	P1 ou P1 ^c

a dédoublement spontané des deux énantiomères²⁵

b composé non cristallin

c structure cristalline non résolue.

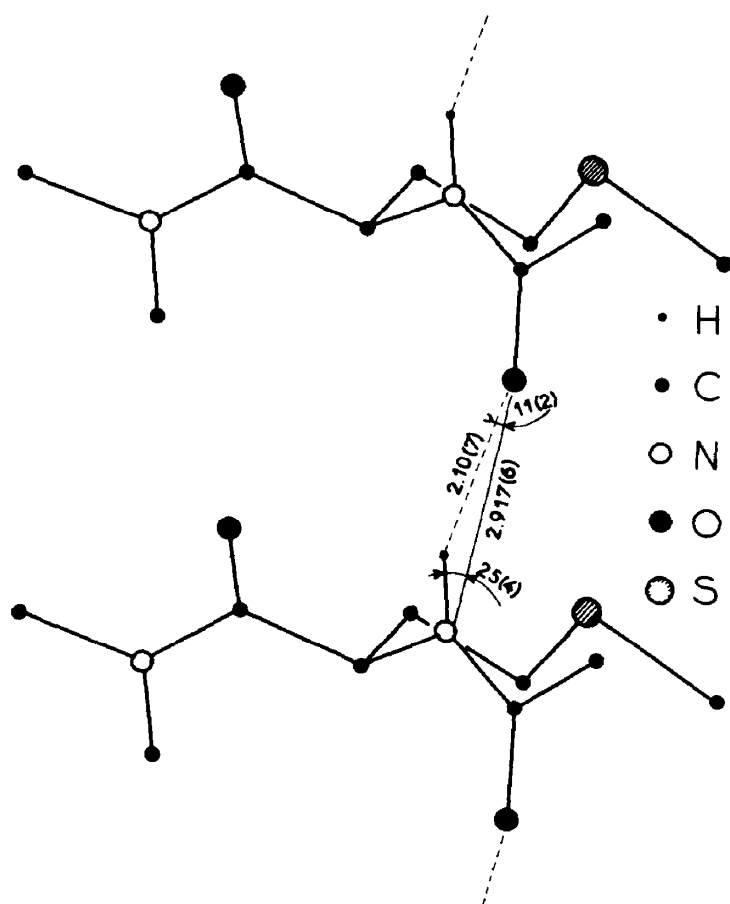


Fig. 1. Projection selon l'axe b des molécules 1 montrant leur mode d'interaction à l'état solide. La conformation moléculaire peut être décrite par les angles rotationnels $\phi = -126^\circ$, $\psi = 162^\circ$, $\chi_1 = -70^\circ$, $\chi_2 = 173^\circ$ et $\chi_3 = -177^\circ$.

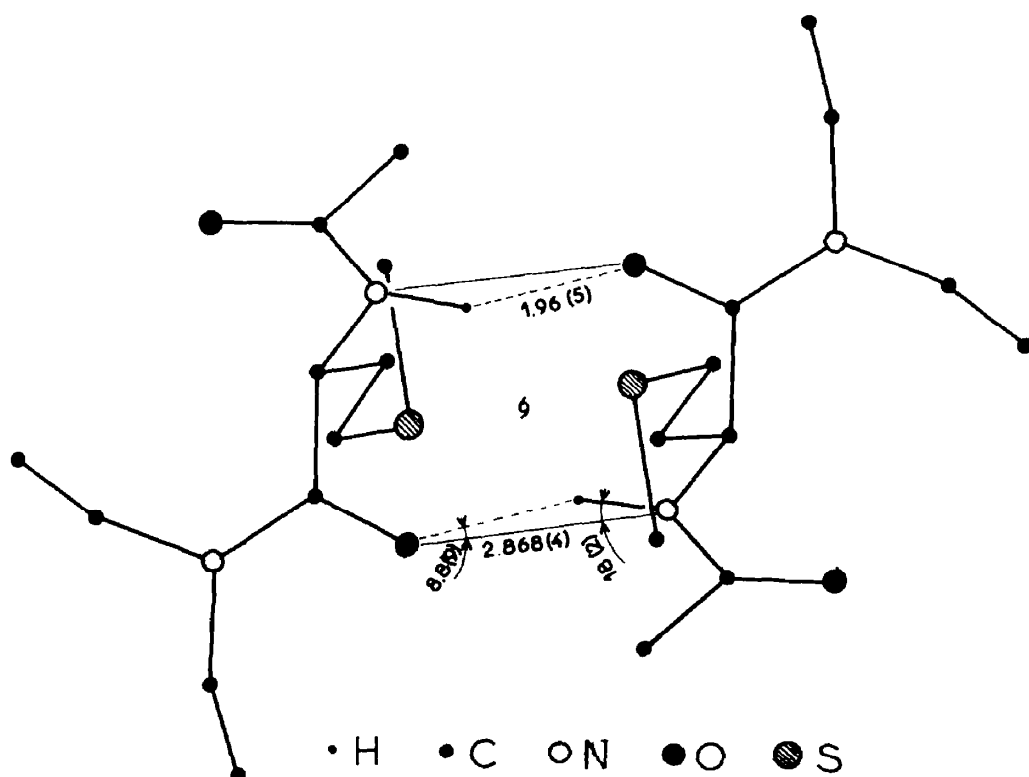


Fig. 2. Projection des molécules 2 sur le plan défini par les atomes d'azote et d'oxygène contenus dans le cycle de dimérisation centrosymétrique. La conformation moléculaire peut être décrite au moyen des angles rotationnels $\phi = -97^\circ$, $\psi = 134^\circ$, $\chi_1 = 180^\circ$, $\chi_2 = 176^\circ$ et $\chi_3 = -75^\circ$.

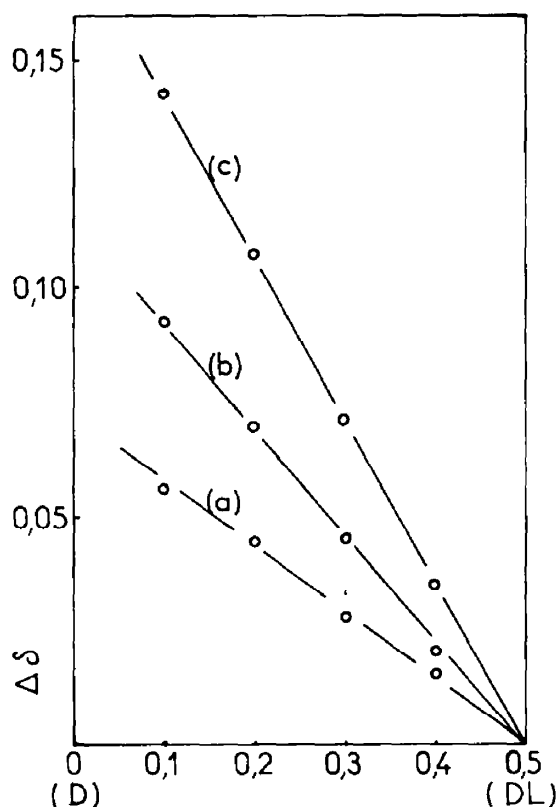


Fig. 3. Ecart $\Delta\delta$ (ppm) entre les déplacements chimiques du proton amidique des énantiomères D et L du composé MeCO-Val-NMe₂ en fonction du pourcentage de l'isomère D et de la concentration (Solvant: CCl₄; concentration 6,25(a), 12,5(b) et 50(c) 10⁻³ mol/l.)

mêmes concentrations. Aucun éclatement des signaux RMN du proton amidique n'a été observé par variation de la composition énantiomérique.

On notera que ce comportement n'est pas général dans la série des dialcoylamides d'acylaminoacides. En effet, des éclatements très nets du signal du proton amidique sont observés dans les mélanges des énantiomères du composé MeCO-Val-NMe₂ (Fig. 3). Les composés 1 et 2 ne semblent donc pas être le siège d'interactions stéréosélectives en solution et on doit admettre que la chiralité des molécules n'influe pas sur leur mode d'association. Il suffit de discuter les données relatives au stéréoisomère L.

En solution diluée tout d'abord, les composés 1 et 2 adoptent deux conformations en équilibre.³² La première, notée C₅, est une forme étirée de squelette peptidique, stabilisée par une interaction intramoléculaire fermant un cycle à cinq atomes. La seconde est une forme ouverte mal définie dont la proportion augmente en même temps que la taille des groupements R' et R'' et du substituant latéral de l'acide aminé de départ. L'existence de ces deux conformations explique la présence des deux maximums d'absorption à 3415 et 3435 cm⁻¹ respectivement dans les spectres d'absorption infrarouge de ces dérivés (Fig. 4).

L'influence de la concentration sur les données de la spectroscopie infrarouge dans les domaines 3200–3500 cm⁻¹ et 1600 et 1700 cm⁻¹ (Fig. 4) montre que les molécules s'agrègent au moyen d'une liaison hydrogène intermoléculaire unissant le site N-H au groupe CO de la fonction amide tertiaire. C'est en effet la fréquence de ce groupement carbonyle qui subit le plus fort glissement (15 cm⁻¹ environ). Celle du groupe CO N-terminal n'est abaissée que de 6 cm⁻¹ alors que l'engagement d'un tel vibreur dans une

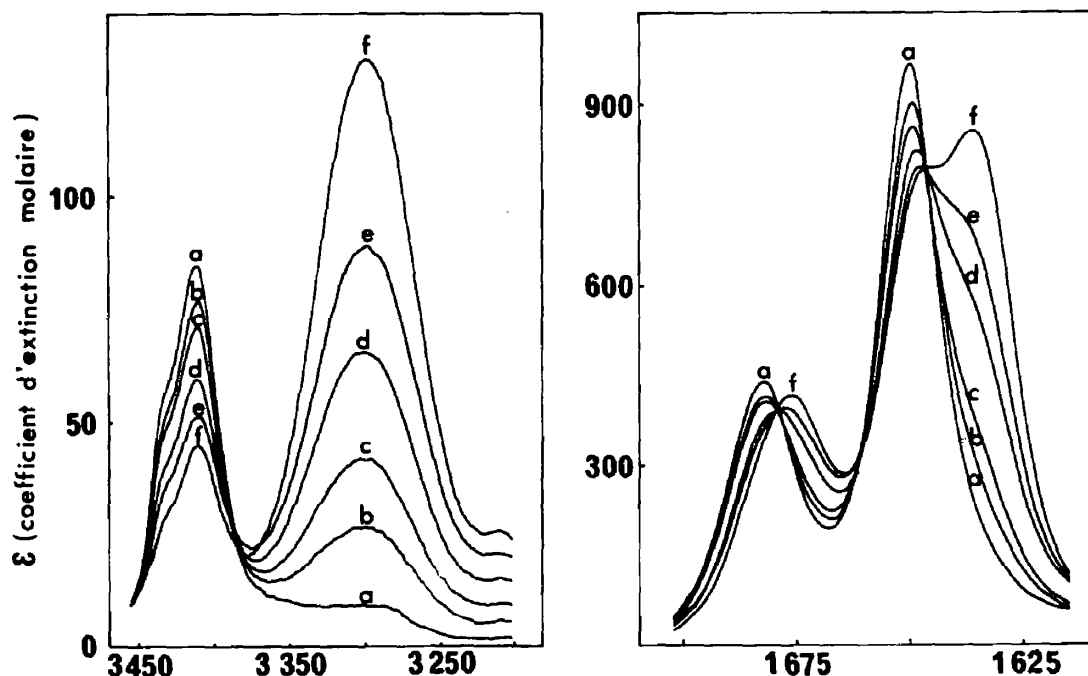


Fig. 4. Influence de la concentration sur les spectres d'absorption infrarouge du composé 1 de configuration L dans les domaines 3200–3500 cm⁻¹ et 1600–1700 cm⁻¹ (Solvant: CCl₄; concentration: 1(a), 5(b), 10(c), 25(d), 50(e) et 100(f) 10⁻³ mol/l.).

liaison hydrogène de ce type entraîne un glissement de près de 30 cm^{-1} de sa fréquence d'élongation, valeur que l'on observe dans le processus d'auto-association de la N-méthylacétamide en solution dans le tétrachlorure de carbone.³³ Il est probable que la faible valeur du glissement observé reflète la perturbation électronique occasionnée par l'engagement du site NH contigu dans une interaction intermoléculaire.³³

L'invariance des maximums caractéristiques de l'interaction intermoléculaire et situés vers 3300 et 1636 cm^{-1} (Fig. 4) en fonction de la concentration écarte la formation d'agréats polymériques. On constate en effet dans ce cas un abaissement progressif des fréquences lorsque le degré moyen d'association augmente.³⁴ L'analyse précise des tracés spectroscopiques dans le domaine $3400\text{--}3450\text{ cm}^{-1}$ permet de trancher entre les deux éventualités; dimère cyclique ou dimère ouvert. Si l'on note par ε_0 et ε les coefficients d'extinction molaire relatifs aux molécules monomères à dilution infinie et à la concentration C , ces grandeurs doivent satisfaire à l'une des deux relations suivantes:³⁵

$$\text{dimère cyclique: } \varepsilon = \varepsilon_0 - \frac{2K}{\varepsilon_0} \varepsilon^2 C$$

$$\text{dimère ouvert: } \varepsilon = \varepsilon_0 - \frac{K}{\varepsilon_0} (2\varepsilon - \varepsilon_0)^2 C$$

où K est la constante de dimérisation.

Nous avons porté sur la Fig. 5 les variations observées expérimentalement dans les deux hypothèses précédentes négligeant, comme il semble légitime au vu de la Fig. 4, le recouvrement des bandes d'absorption caractéristiques des molécules libres et associées. On constate l'obtention d'une relation linéaire dans l'hypothèse du dimère cyclique dont l'existence se trouve ainsi confirmée (Fig. 6).

Cette conclusion rejoint celle de Mizuno *et al.* qui ont étudié les modes d'association des dérivés homologues MeCO-Gly-NMe_2 ,³⁶ MeCO-L-Val-NMe_2 et MeCO-L-Phe-NMe_2 .³⁶

La superposition des données obtenues avec l'isomère L et avec le mélange racémique conduit à admettre l'existence également probable de dimères cycliques homo et hétérochiraux (Fig. 6). On remarque que ces derniers sont conservés dans la structure cristalline de composé 2 (Fig. 2) ainsi que dans celles des deux dérivés racémiques MeCO-Val-NMe_2 ³⁷ et MeCO-Tle-NMe_2 ³⁸ (Tle = NH-CH(But)-CO). En revanche, les dimères cycliques homochiraux ne sont pas une préfiguration du mode d'empilement moléculaire dans le cristal du composé 1 (Fig. 1).

Les constantes de dimérisation peuvent être déduites des données de la spectroscopie infrarouge à partir de la pente de l'ordonnée à l'origine de la droite de la Fig. 5. Celles ci peuvent ainsi être calculées à partir des déplacements chimiques δ du proton

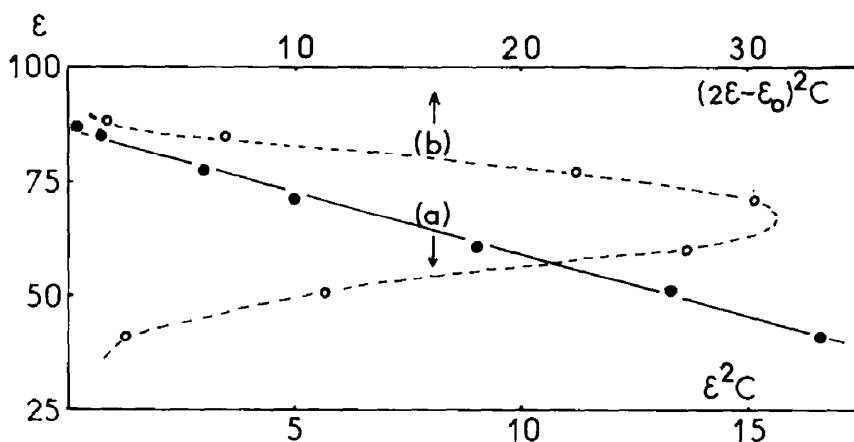


Fig. 5. Variation de l'intensité ε du maximum caractéristique des molécules isolées 1 avec la concentration dans l'hypothèse du dimère cyclique (a) et du dimère ouvert (b).

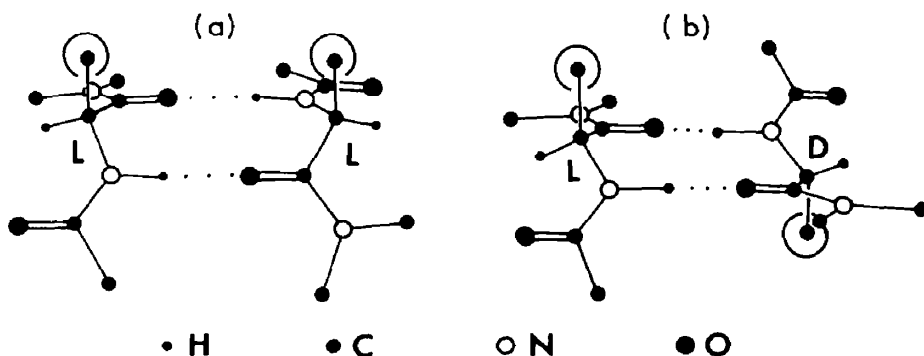


Fig. 6. Représentation des dimères cycliques homo(a) et hétérochiraux (b) des molécules RCO-Met-NR'R'' en solution dans CCl_4 .

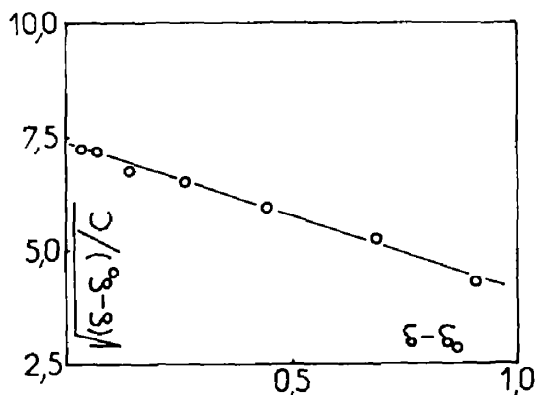


Fig. 7. Linéarisation de la variation du déplacement chimique δ (ppm) du proton amidique du composé 1 en fonction de la concentration (Solvant: CCl_4).

amidique en fonction de la concentration C à l'aide de la relation:³⁶

$$(\delta - \delta_0)C = \sqrt{2K(\delta_d - \delta_0)}\sqrt{2K(\delta_d - \delta_0)}(\delta_d - \delta_0)$$

où δ_0 et δ_d sont respectivement les contributions de la molécule isolée et du dimère cyclique. Les valeurs expérimentales de δ conduisent effectivement à une relation linéaire lorsqu'on porte $(\delta - \delta_0)/C$ en fonction de $\delta - \delta_0$ (Fig. 7). Les deux méthodes

fournissent des valeurs identiques de la constante K , soit 121 mol^{-1} et 151 mol^{-1} pour les composés 1 et 2 respectivement.

Influence du substituant latéral sur le comportement des composés racémiques à l'état solide. Les composés examinés sont rassemblés dans le Tableau 2. La qualité cristalline de la plupart d'entre eux n'a pas autorisé une détermination des groupes d'espace par radiocristallographie. Nous avons alors utilisé la spectroscopie infrarouge en nous attachant plus particulièrement au domaine $1600\text{--}1700 \text{ cm}^{-1}$ qui contient les fréquences d'élongation des groupes carbonyle et qui s'est avéré le plus riche d'enseignement. En effet, les structures cristallines du composé optiquement actif 1 (Fig. 1) et du composé racémique 2 (Fig. 2) se différencient en particulier par la nature du groupe carbonyle impliqué dans l'interaction intermoléculaire et on sait que la spectroscopie infrarouge permet de distinguer par leurs fréquences les groupements carbonyle appartenant à une fonction amide secondaire ou tertiaire.

Nous avons porté sur la Fig. 8 les spectres d'absorption infrarouge des composés racémiques 1 et 2 à l'état solide. On constate une différence nette des tracés dans la région $1600\text{--}1700 \text{ cm}^{-1}$ et en particulier la présence d'un pic fin vers 1670 cm^{-1} dans le spectre du composé 2. Ce dernier est aussi présent dans les spectres des composés 10 et 13 qui, de même que le composé 2, cristallisent sous forme de racémique,^{30,37,38} mais se trouve absent du spectre du

Tableau 2. Influence du substituant latéral sur la séparation spontanée des énantiomères détectée par l'absence d'un pic d'absorption infrarouge vers 1670 cm^{-1} à l'état solide

	Composé Racémique	Absorption à 1670 cm^{-1} a	Substituant Latéral
1	MeCO-Met-NMe ₂	-	CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₃
2	MeCO-Met-NEt ₂	+	CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₃
3	MeCO-Met-NMeEt	+	CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₃
4	EtCO-Met-NMe ₂	+	CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₃
5	MeCO-Eth-NMe ₂	+	CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₂ -CH ₃
6	MeCO-Nle-NMe ₂	-	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
7	MeCO-Nle-NEt ₂	+	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
8	MeCO-Leu-NMe ₂	+	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
9	MeCO-Leu-NEt ₂	+	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
10	MeCO-Tle-NMe ₂	+	CH(CH ₃) ₃
11	MeCO-Nva-NMe ₂	+	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
12	MeCO-Nva-NEt ₂	+	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
13	MeCO-Val-NMe ₂	+	CH(CH ₃) ₂
14	MeCO-Val-NEt ₂	+	CH(CH ₃) ₂
15	MeCO-Abu-NMe ₂	+	CH ₂ -CH ₃
16	MeCO-Abu-NEt ₂	+	CH ₂ -CH ₃
17	MeCO-Ala-NMe ₂	+	CH ₃
18	MeCO-Ala-NEt ₂	+	CH ₃

a : + et - représentent la présence et l'absence d'un pic d'absorption vers 1670 cm^{-1} dans le spectre infrarouge de l'échantillon solide.

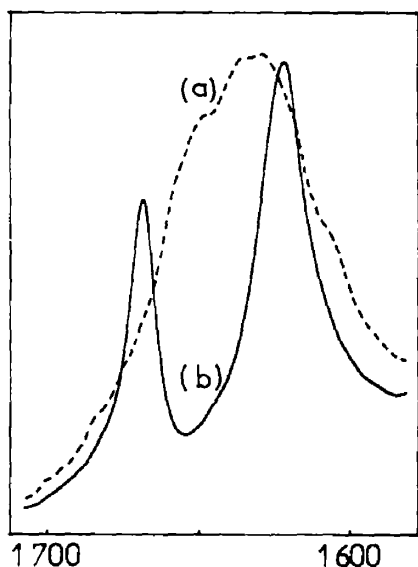


Fig. 8. Spectres d'absorption infrarouge dans la région $1600\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ des composés racémiques 1 (a) et 2 (b) à l'état solide.

composé 13 optiquement actif. Il est alors logique de penser que ce pic est caractéristique de l'assemblage dimère cyclique hétérochiral.

Le large massif d'absorption composite obtenu avec le dérivé 1 dont les énantiomères se séparent spontanément par cristallisation se retrouve dans le spectre du composé homologue 13 optiquement actif et peut être considéré comme caractéristique des assemblages homochiraux.

De tous les composés racémiques examinés à l'état solide, les seuls à ne pas présenter dans leur spectre de pic d'absorption vers 1670 cm^{-1} sont les dérivés 1 et 6 dont les chaînes latérales, respectivement $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--S--CH}_3$ et $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_3$ sont isostères (Tableau 2). La suppression d'un groupe méthylène latéral comme dans 11 suffit à faire apparaître ce pic. L'introduction de groupe éthyle en position C-terminale dans 7 conduit au même effet.

On peut en plus vérifier que les deux composés 1 et 6 pris sous forme de l'isomère L ou du mélange racémique en poudre conduisent à des spectres infrarouges identiques. Il en va différemment dans le cas du composé 13. On doit donc en déduire que les dérivés 1 et 6 sont seuls à présenter le phénomène de résolution spontanée des racémiques par cristallisation.

CONCLUSION

Ces observations confirment que la séparation spontanée des énantiomères dans la série des dialcoylamides d'acylaminoacides est très probablement causée par des impératifs d'empilement moléculaire dans le cristal. Elle ne se manifeste que lorsque les trois groupes, R, R' et R'' sont des méthyles et lorsque la chaîne latérale non ramifiée contient quatre atomes lourds. Même dans ce cas, aucune interaction préférentielle entre molécules homochirales en solution n'a pu être observée.

La conclusion de cette étude rejoint celle de Cesario et Coll. sur les dédoublements spontanés dans les hydroxyacides aromatiques.¹² C'est un phénomène difficilement prévisible dans l'absolu qui peut être mis en jeu par des très faibles différences d'énergie. Toutefois les exemples étudiés ci-dessus montrent que, à partir d'un exemple connu, il peut être possible de prévoir le dédoublement énantiomérique de composés spatialement identiques contenant des groupements isostères.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les dialcoylamides d'acylaminoacides ont été préparés par deux voies différentes selon qu'il était ou non nécessaire de minimiser les risques de racémisation partielle. Le groupe acyle a été introduit dès le stade primaire de la synthèse des racémiques ou bien en dernière étape après élimination du groupe protecteur tertibutyloxycarbonyl lors de la synthèse des composés optiquement actifs. Dans les deux cas, la partie dialcoylamide a été introduite par la méthode de l'anhydride mixte par l'intermédiaire du chloroformiate d'éthyle.³⁹ La pureté chimique des composés a été vérifiée par chromatographie sur couche mince de silice et par résonance magnétique nucléaire du proton. Le pouvoir rotatoire des isomères L a été mesuré sur micropolarimètre Jouan, sur des solutions méthanoliques à 2% en poids de soluté et en utilisant la raie jaune du sodium (1: $[\alpha]_D^{20} = -17,4^\circ$; 2: $[\alpha]_D^{20} = -43,0^\circ$).

Les mesures spectroscopiques ont été conduites à la température ambiante en solution dans le tétrachlorure de carbone Merck Uvasol préalablement desséché sur anhydride phosphorique.

Les spectres infrarouges ont été tracés sur un spectromètre Perkin-Elmer 580 équipé d'un miniordinateur X-Data 6/16 pour le traitement automatique des données. Les domaines explorés $1600\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ et $3200\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ contiennent respectivement les fréquences d'élongation des vibreurs C=O et N-H. Les concentrations des solutions ont varié de $2,10^{-4}$ à $0,1\text{ Mol/l}$. Les spectres à l'état solide ont été obtenus par dispersion dans KBr et par suspension dans le Nujol.

Les spectres RMN du proton ont été tracés sur un spectromètre FX-100 à impulsions et traitement des données par transformée de Fourier. Le signal du proton amidique, naturellement élargi par le moment quadropolaire de l'azote ^{14}N , a été affiné par irradiation à la fréquence de 7,224 MHz. Les déplacements chimiques ont été mesurés par rapport au tétraméthylsilane en référence interne avec une précision de 0,02 ppm.

Les groupes spaciaux ont été déterminés par étude de monocristaux en chambre de Weissenberg.

Remerciements — Les auteurs remercient les Prof. J. Neel et J. Protas pour l'intérêt qu'ils ont apporté à cette étude ainsi que J. M. Grosse pour la participation technique. Ce travail a été financé en partie par le C.N.R.S. dans le cadre de l'Action Thématique Programmée "Structures Chirales".

REFERENCES

- ¹A. Collet, M. J. Brienne et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 127 (1972).
- ²A. Collet, M. J. Brienne et J. Jacques, *Ibid.* 494 (1977).
- ³L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.* 28, 56 (1850).
- ⁴M. Delépine, *Traité de Chimie Organique de V. Grignard*, Tome 1, p. 967, 974. Masson, Paris (1935).
- ⁵S. Takagi, R. Fujishiro et K. Amaya, *Chem. Comm.* 480 (1968).
- ⁶C. Pedone et E. Benedetti, *Acta Cryst. B* 28, 1970 (1972).
- ⁷L. Leiserowitz et M. Weinstein, *Ibid.* 31, 1463 (1975).
- ⁸B. Chion, J. Lajzerowicz, A. Collet et J. Jacques, *Ibid.* 32, 339 (1976).

- ⁹M. Leclerc, A. Collet et J. Jacques, *Tetrahedron* **32**, 821 (1976).
- ¹⁰S. F. Mason, *Annual Reports of The Chemical Society A*, 53 (1976) et Réfs. citées.
- ¹¹B. Chion, J. Lajzerowicz, D. Bordeaux, A. Collet et J. Jacques, *J. Phys. Chem.* **82**, 2682 (1978).
- ¹²M. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard, A. Collet et J. Jacques, *Nouv. J. Chim.* **2**, 343 (1978).
- ¹³R. Kuroda et S. F. Mason, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 273 (1979).
- ¹⁴A. Horeau et J. P. Guette, *Tetrahedron* **30**, 1293 (1974).
- ¹⁵M. I. Kabachnik, T. A. Mastryukova, A. E. Shipov, M. S. Vaisberg, P. V. Petrovsky, L. L. Morozov et E. I. Fedin, *Doklady Akad. Nauk SSSR* **215**, 1153 (1974).
- ¹⁶M. I. Kabachnik, E. I. Fedin, L. L. Morozov, P. V. Petrovsky, M. S. Vaisberg, A. E. Shipov et T. A. Mastryukova, *Doklady Akad. Nauk SSSR* **219**, 1181 (1974).
- ¹⁷M. I. Kabachnik, T. A. Mastryukova, E. I. Fedin, M. S. Vaisberg, L. L. Morozov, P. V. Petrovsky et A. E. Shipov, *Tetrahedron* **32**, 1719 (1976).
- ¹⁸M. T. Cung, M. Marraud et J. Néel, *C. R. Acad. Sci. C* **281**, 691 (1975).
- ¹⁹M. J. P. Harger, *Chem. Commun.* 555 (1976).
- ²⁰M. J. P. Harger, *J. Chem. Soc., Perkin Trans II* 1882 (1977).
- ²¹M. J. P. Harger, *Ibid.* 326 (1978).
- ²²M. T. Cung, M. Marraud et J. Néel, *Biopolymers* **15**, 2081 (1976).
- ²³M. T. Cung, M. Marraud et J. Néel, *Ibid.* **16**, 715 (1977).
- ²⁴M. T. Cung, M. Marraud, J. Néel et A. Aubry, *Ibid.* **17**, 1149 (1978).
- ²⁵A. Aubry, M. Marraud, J. Protas et J. Néel, *C. R. Acad. Sci. C* **273**, 959 (1971).
- ²⁶W. Walden, C. Zimmerman et A. Kolbe, *Tetrahedron* **33**, 419 (1977).
- ²⁷A. Mostad, C. Romming et L. Tressum, *Acta Chem. Scand. B* **29**, 171 (1975).
- ²⁸F. Baert, Thèse, Lille No. 349 (1976).
- ²⁹M. Cesario, Thèse, Orsay No. 289 (1976).
- ³⁰A. Aubry, J. Protas, M. T. Cung et M. Marraud, *Acta Cryst. B* **35**, 2634 (1979).
- ³¹L. Leiserowitz, *Ibid.* **32**, 775 (1976).
- ³²M. T. Cung, M. Marraud et J. Néel, *Ann. Chim.* **7**, 183 (1972).
- ³³C. De Lozé, M. H. Baron et F. Fillaux, *J. Chim. Phys. Phys.—Chim. Biol.* **75**, 631 (1978).
- ³⁴M. C. Bernard-Houplain et C. Sandorfi, *Can. J. Chem.* **51**, 3640 (1973).
- ³⁵R. L. Werner, J. K. Haken et D. T. Heggie, *Spectrochim. Acta A* **29**, 1509 (1973).
- ³⁶K. Mizuno, S. Nishio et Y. Shindo, *Biopolymers* **18**, 693 (1979).
- ³⁷A. Aubry, M. Marraud, J. Protas et J. Néel, *C. R. Acad. Sci. C* **278**, 853 (1974).
- ³⁸A. Aubry, M. Marraud, J. Protas et J. Néel, *C. R. Acad. Sci. C* **276**, 579 (1973).
- ³⁹E. Schröder et K. Lübke, *The Peptides*. Academic Press, New York (1965).