

La RMN en chimie organique

Jacques Courtieu (coord.), Nicolas Giraud, Olivier Lafon, Philippe Lesot, Cédric Lorthioir et Jean-Marc Nuzillard

Résumé	Depuis le début des années 1960, la RMN est la compagne journalière du chimiste organicien. Cet article présente quatre facettes originales montrant que la recherche dans ce domaine est toujours extrêmement dynamique. Le but essentiel est de fournir des outils simplifiant l'analyse des spectres afin d'aborder des molécules toujours plus complexes.
Mots-clés	RMN du liquide, RMN anisotrope, RMN localisée, polymères, chiralité, analyse automatique, édition des couplages, dynamique moléculaire.
Abstract	NMR in organic chemistry Since the beginning of 1960s, the RMN is the daily partner of the organic chemist. This article presents four original facets showing that the research in this domain is always extremely dynamic. The essential purpose is to supply tools simplifying the analysis of spectra to approach molecules always more complex.
Keywords	Liquid NMR, anisotropic NMR, localised NMR, NMR of polymers, chirality, automated analysis, coupling edition, molecular dynamics.

Le premier succès historique suivant la découverte du phénomène de résonance magnétique nucléaire fut de déterminer expérimentalement les propriétés magnétiques des noyaux de tous les isotopes du tableau de Mendeleïev, rapports gyromagnétiques et nombres de spin. Ensuite, dès les années 1950, la découverte des notions de déplacement chimique et de couplage scalaire ouvrit la voie aux applications en chimie organique, grâce à la résonance du proton, le noyau le plus sensible, et en travaillant à l'état liquide où, grâce aux mouvements browniens des molécules, la haute résolution est naturelle. Plus ancienne application chimique de la RMN donc, on peut parfois entendre dire que ce domaine de recherche est en perte de vitesse. En fait, il n'en est rien car les problèmes structuraux posés par les chimistes sont d'une complexité toujours croissante. Sans être exhaustifs, les quatre paragraphes développés ci-dessous montreront au lecteur autant de thèmes très vivants et dynamiques de la recherche RMN en chimie organique.

Vers une attribution automatique des structures

par Jean-Marc Nuzillard

L'analyse structurale est indissociable de la synthèse organique ou de l'isolement des substances naturelles. Il est bien rare que la structure, *a priori* inconnue, d'une substance isolée soit déterminée avec le seul appui d'arguments chimiques : le plus souvent le recours à des techniques physico-chimiques d'analyse est nécessaire. La structure moléculaire d'une substance organique pure est considérée comme complètement déterminée lorsque la nature et l'enchaînement de tous atomes qui la composent sont connus (structure 2D), ainsi que la configuration absolue des éventuels centres asymétriques (structure 3D). En dehors du cas relativement rare où des cristaux de taille suffisante sont disponibles pour permettre une analyse par diffraction des rayons X, l'analyse structurale relève de l'interprétation de données telles que celles obtenues par l'étude de l'absorption des rayonnements infrarouges (IR) et ultraviolets (UV), par spectrométrie de masse (SM) et par spectroscopie de RMN. Aucune de ces techniques ne donne directement une structure, mais chacune propose des indices qu'il faut prendre en compte pour en proposer une, voire plusieurs,

qui seraient compatibles avec le résultat des mesures disponibles. La SM à haute résolution fournit une formule brute pour la substance étudiée, ce qui limite considérablement le champ des possibilités. Les chromophores révélés par les spectroscopies IR et UV et les fragmentations observées en SM ne sont généralement pas suffisantes pour identifier une substance de complexité structurale élevée. La RMN joue un rôle particulier dans ce domaine car les atomes « actifs » (dont les noyaux n'ont pas un spin nul) deviennent le centre de chromophores individualisés par leur déplacement chimique. Ainsi, le spectre de RMN du ^{13}C du camphre, de formule brute $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$, montre dix résonances. Son pic à 220 ppm est une signature pour une cétone et l'absence de toute autre résonance au-delà de 70 ppm montre qu'il n'y a pas de double liaison carbone-carbone. La puissance et le succès de la RMN comme outil analytique sont cependant liés à l'existence d'interactions de couplage entre spins nucléaires. L'intensité du couplage indirect (ou scalaire) s'atténue en effet avec le nombre de liaisons qui sépare deux spins nucléaires. L'intensité d'un couplage entre deux spins séparés par n liaisons chimiques est désignée par le symbole nJ et se mesure en Hz. Deux spins scalairement couplés, chacun étiqueté par son déplacement chimique, sont nécessairement « proches » dans la molécule. La RMN permet donc de

compléter l'inventaire des sous-structures anonymes (les chromophores des spectroscopies IR et UV) par des informations centrées sur chaque atome (les déplacements chimiques) et par des informations « à deux centres » (les couplages). L'ensemble des méthodes qui ont permis depuis 35 ans de collecter des données de proximité entre atomes ont fait de la RMN une technique remarquablement fiable d'analyse structurale.

La mise en évidence expérimentale des relations de couplage entre spins s'effectue de manière pratique grâce aux spectres de RMN 2D de corrélation des déplacements chimiques. Les plus utilisés sont les spectres COSY (CORe-lations Spectroscopy), HSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation) et HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation). Un spectre COSY révèle les couplages entre spins de même nature (^1H et ^1H). Les spectres HSQC et HMBC révèlent des couplages entre spins de natures différentes (^1H et ^{13}C ou ^1H et ^{15}N), respectivement à travers une liaison (1J) et plusieurs liaisons (nJ , $n > 1$). Ces spectres 2D, ainsi que les spectres 1D ^1H et ^{13}C usuels, sont, avec l'appui de la SM, suffisants pour proposer des structures 2D de « petites » molécules organiques (masse moléculaire inférieure à $500\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$), tout en ne faisant appel qu'à de très rudimentaires règles de correspondance entre valeurs de déplacement chimique et nature de l'environnement chimique. La pratique de cette méthode d'analyse conduit à penser que la tâche peut être effectuée par un ordinateur.

L'intervention des ordinateurs pour l'analyse structurale des petites molécules organiques est pratiquement contemporaine de l'intelligence artificielle [1]. Les premiers efforts ont porté sur l'assemblage de fragments moléculaires proposés à partir des valeurs des déplacements chimiques en RMN du ^{13}C . Les limitations de ces méthodes sont celles liées à l'état de l'art en RMN à l'époque où elles ont été proposées. L'utilisation des couplages révélés par la RMN 2D est à l'origine d'une augmentation importante de la capacité des logiciels d'analyse structurale à traiter des problèmes réels. Dans un premier temps, les programmes basés sur l'analyse des déplacements chimiques ont été modifiés pour tenir compte des couplages, puis ces derniers sont devenus moteurs pour la proposition de structures, avec une prise en compte des valeurs de déplacement chimique pour le classement *a posteriori* des solutions d'un problème par ordre de vraisemblance. Le logiciel LSD est le premier à avoir été conçu pour fonctionner à partir des données contenues dans les spectres 2D COSY, HSQC et HMBC, et sans recourir à une base de données de déplacements chimiques [2].

À l'origine, le logiciel LSD a été écrit pour traiter des problèmes « idéaux » pour lesquels les spectres COSY ne montrent que des couplages à travers trois liaisons ou deux liaisons dans le cas de protons géminés de déplacements chimiques différents. De même, seuls les couplages 2J et 3J devaient être visualisés par les spectres HMBC. Dans ce cadre, une corrélation COSY 3J révèle l'existence d'une liaison entre deux atomes « lourds » (tous, sauf les hydrogènes) et une corrélation HMBC ouvre le choix entre l'identification de deux atomes lourds liés ensemble ou de chacun lié à un atome intermédiaire commun *a priori* inconnu (figure 1). La combinaison des informations contenues dans les spectres HSQC, COSY et HMBC fournit donc un ensemble de relations de proximité entre atomes lourds. Dans la pratique, chacun d'entre eux est identifié par un numéro d'ordre arbitraire, leur nombre et leur nature chimique étant imposés par la connaissance, réelle ou supposée, de la formule brute de la molécule étudiée. Trouver sa formule

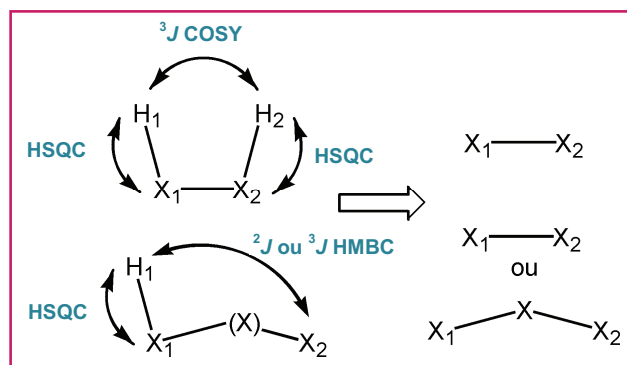


Figure 1 - Principe de la création de relations de proximité entre atomes lourds à partir des spectres COSY et HMBC.

développée plane revient donc à associer à chaque numéro d'atome la liste des numéros de ses voisins, ou, en d'autres termes, à construire sa matrice de connectivité. Le nombre de voisins de chaque atome est défini indirectement par l'utilisateur en indiquant sa nature chimique, son hybridation et le nombre d'hydrogènes qu'il porte. Le statut des atomes est facilement établi pour les atomes de carbone, mais parfois plus compliqué à proposer pour les autres atomes lourds. L'utilisateur peut être conduit à formuler des hypothèses sur les statuts et à les tester séparément.

Les corrélations COSY et d'éventuelles liaisons directement proposées par l'utilisateur fournissent un ensemble initial de liaisons. Les corrélations HMBC sont exploitées en considérant successivement les hypothèses d'un couplage 2J puis d'un couplage 3J avec, dans ce dernier cas, la nécessité de faire une hypothèse supplémentaire sur la nature de l'atome intermédiaire inconnu. La prise en compte de chaque corrélation HMBC entraîne ainsi la formation d'une ou deux liaisons. Les corrélations qui ne sont pas encore traitées mais dont l'interprétation est déjà contenue dans l'ensemble des liaisons construites sont automatiquement marquées comme inutiles, ce qui les élimine de la liste des corrélations restant à traiter. L'ordre dans lequel les corrélations HMBC sont exploitées a un fort impact sur le temps total de résolution d'un problème. Il est impératif de traiter le plus tôt possible les données qui ne donnent pas lieu à hypothèse. Celles et ceux qui ont au moins une fois pratiqué le jeu de sudoku comprendront aisément ce que cela signifie. Si toutes les corrélations HMBC à traiter donnent lieu à la formulation d'hypothèses, il faut considérer en priorité les moins ambiguës. Pour ce faire, le logiciel LSD traite d'abord les corrélations des atomes qui possèdent le moins de voisins inconnus.

En considérant par exemple qu'au cours de l'analyse des données du camphre, la situation est celle décrite par la figure 2 et que toutes les corrélations des atomes C-2, C-8, C-9 et C-10 ont déjà été exploitées, les corrélations de C-6 et de H-6 deviennent prioritaires car tous les voisins de C-6 sont connus. La corrélation de C-6 avec H-5 serait alors interprétée comme suit. La corrélation ne peut être considérée comme de type 2J car alors C-5 serait lié à C-6. Le carbone C-6 étant hybridé sp^3 et portant deux hydrogènes, il ne possède que deux voisins « lourds ». C-2 et C-7 sont connus comme les voisins de C-6 et donc C-5 ne peut pas être aussi lié à C-6. Cela signifie que la corrélation étudiée est de type 3J et donc que C-5 et C-6 sont tous les deux liés au même atome intermédiaire encore inconnu. Comme cet atome est un voisin de C-6, ce ne peut être que C-2 ou C-7. Il n'est pas possible de lier C-2 et C-5 car les quatre voisins de C-2 sont connus et C-5 n'en fait pas partie. La seule possibilité pour interpréter

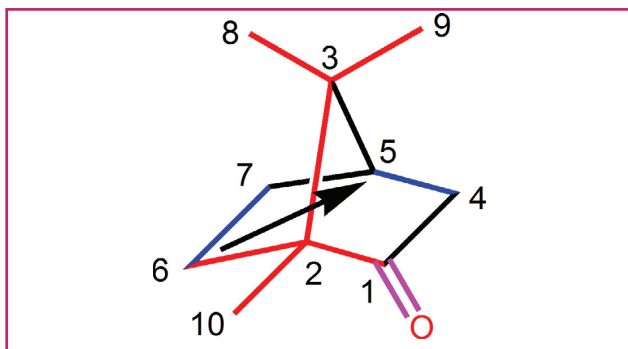


Figure 2 - Structure de la molécule de camphre en cours de construction.

La liaison dessinée en rose est déduite du déplacement chimique de C-1 (220 ppm), celles en bleu proviennent de l'analyse du spectre COSY, celles en rouge ont été proposées suite à l'analyse de corrélations HMBC et celles en noir n'existent pas encore. L'analyse de la corrélation entre C-6 et H-5 conduit sans ambiguïté à la formation de la liaison entre C-7 et C-5.

la corrélation HMBC entre C-6 et H-5 est donc de lier C-7 et C-5. Les corrélations encore non interprétées de C-1, C-3, C-4, C-5 et C-7, H-4, H-5 et H-7 auraient potentiellement donné lieu à la formulation d'hypothèses. En imaginant que C-2 n'ait pas été précédemment lié à C-1, il aurait été possible de lier C-5 avec C-2. La corrélation étudiée aurait eu alors deux interprétations possibles, chacune devant être explorée indépendamment de l'autre.

Il est simple de réduire la complexité de l'analyse en restreignant, quand c'est légitime, la liste des voisins possibles d'un atome. Dans le spectre de RMN ^1H du camphre, les hydrogènes portés par C-8, C-9 et C-10 sont « blindés » (entre 0,8 et 1 ppm) et apparaissent sous forme de singulets. Cela signifie que ces carbones sont liés à des carbones quaternaires. L'utilisateur peut demander d'imposer cette contrainte aux solutions proposées.

Il est rare que la seule analyse des spectres COSY, HSQC et HMBC soit suffisante pour assurer à tous les atomes la fourniture d'une liste complète de voisins. Il est alors nécessaire d'apparier systématiquement tous les atomes à qui il manque des liaisons pour obtenir une structure moléculaire chimiquement valide. Cette étape est généralement suivie d'une phase de validation qui élimine les structures pour lesquelles l'appariement final est impossible, où il est impossible de placer les liaisons multiples, qui n'incluent pas un ou plusieurs éléments de sous-structure fournis par l'utilisateur, ou qui présentent au moins une double liaison en jonction de deux cycles de petite taille. Les données disponibles pour le camphre fournissent deux structures identiques qui se distinguent toutefois par permutation de C-2 (57 ppm) et de C-3 (47 ppm). Le classement par ordre de vraisemblance décroissante des structures et des attributions produites, en fonction de la compatibilité entre les déplacements chimiques mesurés et ceux obtenus par prédiction, n'est pas effectué par LSD. La prédiction des déplacements chimiques est, à de rares exceptions près, du ressort de logiciels commerciaux. Le format de production des solutions par LSD permet à l'utilisateur d'effectuer lui-même le classement au moyen du logiciel de son choix.

Des récentes modifications du logiciel LSD concernent le traitement de cas qui s'éloignent de l'idéalité et autorisent le traitement de données qui contiennent des corrélations ^nJ COSY et HMBC avec $n > 3$. Il est maintenant possible d'attribuer à chaque corrélation un intervalle de longueurs de chemins de couplage et d'imposer un nombre maximum de corrélations à très longue distance.

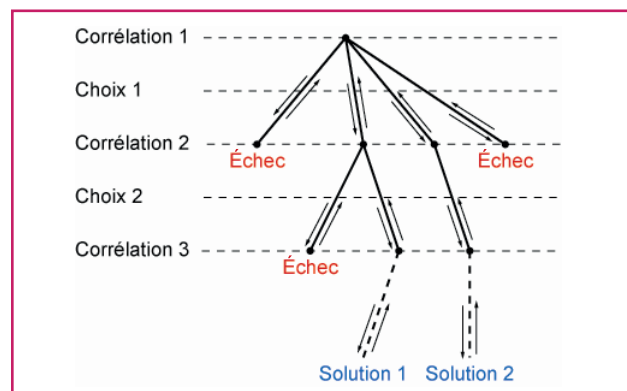


Figure 3 - Représentation schématique de l'analyse successive des corrélations : chacune d'elle ouvre un ou plusieurs choix pour son interprétation.

Certains choix conduisent à des contradictions logiques qui rendent inutile l'analyse ultérieure d'une corrélation. À la suite d'un tel échec, les possibilités les plus récentes encore inexploitées sont envisagées, jusqu'à la prise en compte de toutes données du problème et la production d'une solution. Toutes les solutions sont recherchées en remettant en cause tous les choix possibles.

Le logiciel LSD étudie systématiquement toutes les structures possibles issues des données qui lui sont fournies et ne délivre de solution que lorsque toutes les informations disponibles sont exploitées. Bien entendu, lorsqu'une hypothèse est faite en cours de résolution d'un problème, elle peut se révéler ultérieurement fautive, c'est-à-dire infructueuse pour la production d'une solution. Toutes les hypothèses réalisées entre une hypothèse donnée et le moment où une contradiction est révélée sont reconsidérées en commençant par celles qui sont les plus proches du point d'échec (figure 3). LSD constitue un prototype de générateur de structure déterministe, où le même problème fournit toujours le même ensemble complet de solutions au problème posé. Une autre approche, dite « stochastique » existe et utilise une stratégie empruntée à la technique d'optimisation du recuit simulé. Une molécule initiale est construite « au hasard » et les atomes sont permutés selon des règles qui font intervenir un générateur de nombres aléatoires pour augmenter le nombre de contraintes spectroscopiques respectées. Les générateurs stochastiques sont susceptibles de fournir des solutions à des problèmes complexes qu'un générateur de structures déterministe ne pourrait pas traiter en un temps raisonnable.

Les logiciels d'analyse structurale automatique ne font pas encore partie des outils de bureau usuels des chimistes organiciens, pour un ensemble de raisons dont il est difficile d'évaluer l'importance relative et qui pourrait constituer un sujet de recherche dans le domaine des sciences humaines. Les efforts vers des systèmes informatiques plus conviviaux et plus efficaces que ceux proposés actuellement feront peut-être que, dans un proche avenir, la tâche principale d'un spectromètre de RMN sera de fournir ce que les chimistes désirent, à savoir des structures moléculaires plutôt que des spectres.

Nouveaux développements méthodologiques en RMN inspirés de l'imagerie

par Nicolas Giraud

La spectroscopie de RMN par transformée de Fourier s'est imposée comme un outil de choix pour observer, décrire

et comprendre les structures des molécules, mais également les phénomènes dynamiques et les réactivités toujours plus complexes qui régissent les processus chimiques étudiés de nos jours. La plupart des développements méthodologiques qui ont été effectués en RMN depuis plus de 50 ans ont eu pour principal objectif de repousser continuellement ses limites expérimentales, en cherchant à améliorer la vitesse d'acquisition et la résolution des spectres.

Dans ce contexte, la mise en œuvre de techniques issues de l'imagerie médicale a donné lieu, au cours de la décennie passée, à une série d'innovations tout à fait originales. En revisitant le concept même d'imagerie par résonance magnétique (IRM), elle a permis d'effectuer des progrès spectaculaires dans le domaine de la spectroscopie.

RMN ultra-rapide

Flashback : RMN par transformée de Fourier et spectre multidimensionnel

Au tournant des années 1970, les travaux menés par Richard Ernst et ses collaborateurs sur la transformée de Fourier dans des liquides ont permis d'installer définitivement la RMN comme une technique d'investigation de choix pour la communauté des chimistes [3]. Son principe repose sur l'excitation cohérente des spins nucléaires (par exemple les protons ^1H) au moyen d'un champ radiofréquence puissant et de courte durée (appelé *impulsion*), suivie par l'enregistrement de l'évolution de l'aimantation nucléaire de ces noyaux au cours de leur relaxation (*figure 4*).

La transformée de Fourier du signal ainsi acquis permet de mesurer, sur le spectre qui en résulte, les fréquences de résonance des signaux (ou pics) attribuables aux protons des différentes parties de la molécule analysée. Dans la butan-2-one dont le spectre est représenté en *figure 4*, on observe trois signaux distincts qui peuvent être attribués respectivement aux protons (H^1) du groupement CH_2 et aux protons (H^2 et H^3) des deux méthyles. Il est possible d'obtenir une information encore plus précise sur la structure de cette molécule, telle que la proximité entre les différents protons : le groupement CH_2 est ici lié à un premier groupement CH_3 , alors que le deuxième méthyle est séparé de ceux-ci par le groupement carbonyle de la fonction cétone. Pour atteindre ce niveau de détail de l'architecture moléculaire, il faut néanmoins recourir à une analyse de la structure fine (ici, les couplages scalaires) de chaque signal du spectre. Malheureusement, la résolution de ce type d'expérience à *une* dimension (ou 1D), pourtant

fondatrice de la spectroscopie RMN moderne, s'est très vite avérée dépassée par la complexité des spectres de molécules dont la taille est telle que de trop nombreux signaux viennent se superposer.

Dès le début des années 1970, un nouveau développement introduisit le principe des expériences multidimensionnelles, qui sont la clef de voûte de nombreuses analyses structurales ou dynamiques [4]. Une expérience multidimensionnelle comprend plusieurs délais d'évolution de l'aimantation nucléaire séparés par des périodes dites de *mélange*. Au cours d'une de ces périodes de mélange, l'aimantation peut être manipulée par des combinaisons de champs radiofréquences (ou impulsions) de manière à être transférée (ou échangée) entre les différents spins, si ceux-ci sont couplés par l'interaction que l'on souhaite sonder (couplage scalaire, interaction dipolaire...). Le spectre qui peut être obtenu à partir du signal enregistré lors d'une expérience 2D a ainsi *deux* dimensions (autant qu'il y a de délais d'évolution de l'aimantation). Sur ce spectre, il est non seulement possible de mesurer les fréquences de résonance (ou déplacements chimiques) de chaque proton (de manière analogue à une expérience 1D), mais également d'observer des *corrélations*, générées pendant les périodes de mélange, qui sont les marqueurs d'un transfert d'aimantation d'un noyau à l'autre. Ces corrélations permettent par exemple de déterminer la proximité des protons H^1 et H^3 dans la butan-2-one (*figure 5*).

Une caractéristique fondamentale de ce type de spectroscopie réside dans le fait que l'observation de corrélations sur un spectre 2D (ou 3D, 4D...), nécessite que l'évolution de l'aimantation nucléaire soit enregistrée au cours de *deux* (respectivement *trois*, *quatre*...) périodes d'évolution d'une même séquence, de manière *indépendante*. Historiquement, ceci a été rendu possible par l'acquisition d'une série d'expériences 1D comportant le même délai direct d'acquisition t_2 , mais correspondant chacune à une valeur différente d'un deuxième délai indirect d'évolution t_1 , comme illustré par la *figure 5*. Dans cette approche historique, le temps d'acquisition d'un spectre multidimensionnel est alors directement proportionnel au nombre de sous-expériences 1D qui le composent (et donc à la résolution qui doit être atteinte), ce qui peut conduire à une durée totale d'expérience très longue (jusqu'à plusieurs jours).

Encodage spatial d'une dimension temporelle

La RMN ultra-rapide [5] (« ultrafast » ou « single scan NMR ») a révolutionné la façon d'enregistrer ces expériences multidimensionnelles. Cette nouvelle approche consiste en

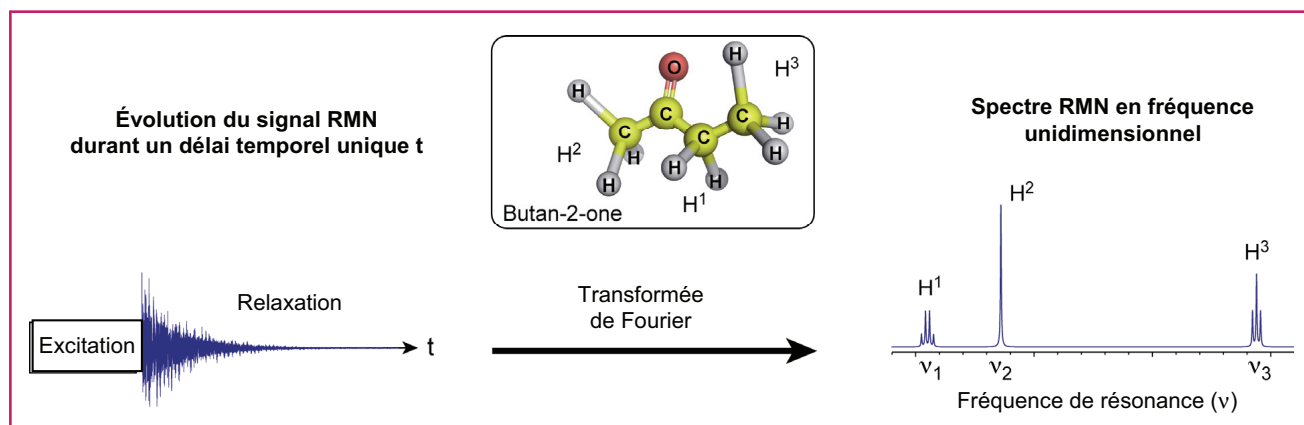


Figure 4 - Principe d'acquisition et de traitement du signal RMN, illustré ici à travers l'enregistrement du spectre RMN ^1H de la butan-2-one (spectre simulé).

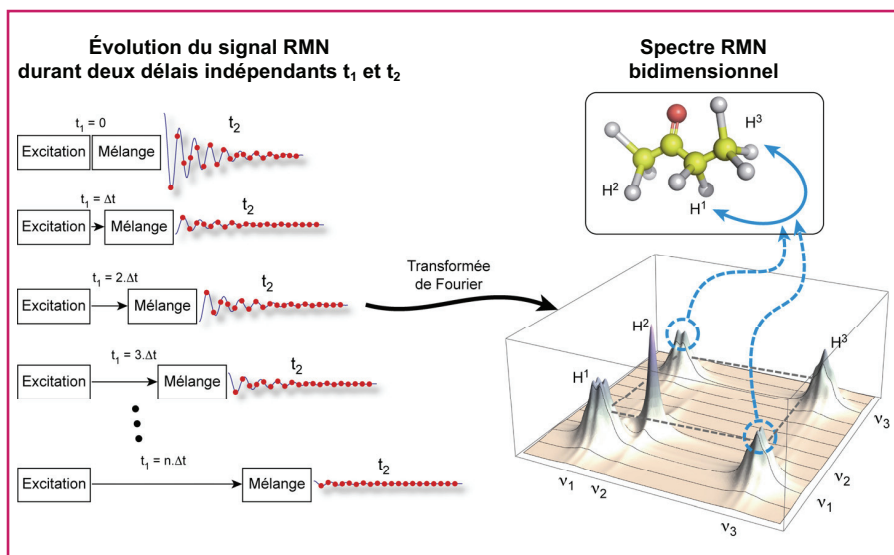


Figure 5 - Représentation schématique du principe d'acquisition d'un spectre de corrélation 2D, sur la butan-2-one (spectre simulé).

une acquisition simultanée de plusieurs sous-expériences dans des « tranches » distinctes de l'échantillon. Au lieu d'enregistrer les unes après les autres la série d'expériences 1D correspondant chacune à une valeur du délai d'évolution t_1 (ce qui permet de reconstituer l'évolution pendant le délai t_1 indépendamment de celle qui est acquise durant le délai t_2), ces sous-expériences sont enregistrées en parallèle le long de l'échantillon. À cette fin, les différentes « tranches » sont excitées les unes après les autres, ce qui permet de laisser l'aimantation au sein de chaque tranche évoluer pendant un délai t_1 différent (figure 6). On parle alors d'une *localisation spatiale* du signal, par analogie avec l'imagerie par résonance magnétique : alors qu'en IRM cette localisation permet de caractériser les différents tissus à travers le volume de l'organe analysé, en RMN ultra-rapide, elle permet de faire évoluer les différentes parties de l'échantillon pendant des durées t_1 différentes. Autrement dit, la RMN ultra-rapide consiste en un encodage *spatial* d'un délai d'évolution à travers l'échantillon.

À l'image de ce qui se pratique en IRM, l'encodage spatial de l'échantillon est obtenu au moyen de gradients de champ magnétique. Lors de l'étape d'excitation, un champ magnétique dont l'intensité varie d'un bout à l'autre de

l'échantillon est appliqué : les spins nucléaires situés en des endroits différents de l'échantillon acquièrent alors une fréquence de résonance différente. Il est ainsi possible d'exciter successivement chaque tranche au moyen d'un champ radiofréquence résonant précisément à la fréquence de résonance qui lui a été attribuée. Dans la suite de l'expérience, une période de mélange permet de corréler les noyaux observés à travers le spectre 2D, puis le signal RMN est acquis au cours du délai d'évolution t_2 . Durant l'acquisition du signal, l'utilisation de gradients de champ magnétique de décodage permet de séparer les évolutions durant t_1 et t_2 dans le signal acquis sur l'ensemble de l'échantillon. La possibilité d'encoder spatialement un délai d'évolution, puis de le décoder, permet ainsi à un détecteur unique d'effectuer en une seule fois l'acquisition parallèle de toutes ces sous-expériences, rendant possible l'enregistrement d'un spectre 2D en une fraction de seconde.

Cette technique d'acquisition a fait l'objet d'un développement continu au cours de ces dernières années. De nouvelles stratégies d'encodage spatial du délai indirect d'évolution (t_1), mais également de détection du signal, ont permis d'améliorer la sensibilité et la résolution des séquences ultra-rapides au point de rendre possible l'acquisition, en un seul scan, non seulement de la plupart des spectres classiques de corrélation homonucléaire (fournissant des informations sur un seul type de noyaux, par exemple les protons), mais également d'expériences hétéronucléaires qui sont devenues indispensables, en particulier pour l'étude de macromolécules biologiques telles que les protéines.

Le gain substantiel en vitesse d'acquisition que représente cette méthodologie a incité un nombre croissant de groupes à mettre au point une version ultra-rapide de leurs expériences, afin d'accéder à un suivi, à une échelle de temps parfois inférieure à la seconde, des phénomènes dynamiques mis en jeu dans leurs systèmes physico-chimiques ou biologiques. De nouvelles applications ont ainsi pu être développées avec succès : le suivi par RMN multidimensionnelle *en temps réel* de réactions chimiques, ou plus généralement de processus dynamiques, y compris dans des échantillons solides dont l'analyse par RMN est pourtant *a priori* plus difficile, sont ainsi devenus accessibles dans un certain nombre de cas.

Dans ce contexte, Patrick Giraudeau et ses collaborateurs se sont également intéressés à la question de la quantitativité (qui constitue un enjeu majeur en chimie analytique) des expériences de RMN de type ultra-rapide : les développements qu'ils ont effectués pour améliorer la qualité, et notamment la résolution des spectres enregistrés par cette méthode, leur ont permis de déterminer les conditions d'une quantification précise de mélanges de métabolites par des méthodes ultra-rapides (figure 7).

L'application de ces méthodes rapides à la mesure d'enrichissements isotopiques dans des échantillons biologiques (fluide, cellule, tissu...) pourrait fournir des indications précises, résolues en temps, sur les

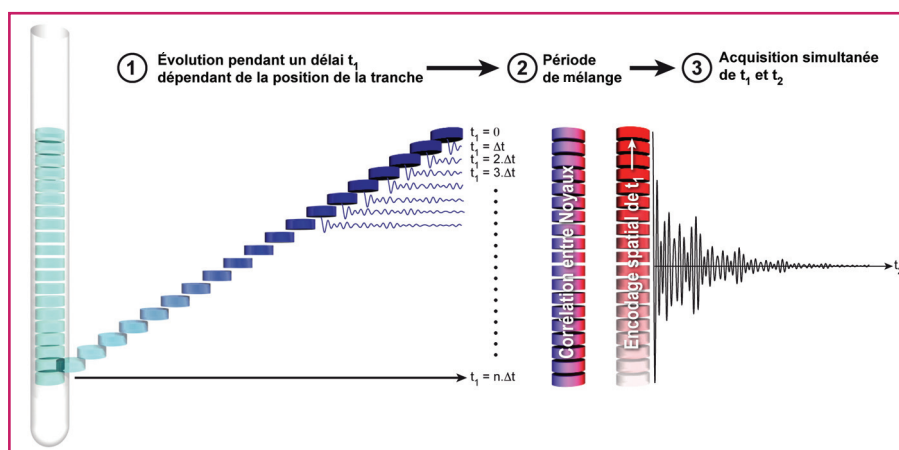


Figure 6 - Représentation schématique du principe d'acquisition d'une expérience 2D ultra-rapide.

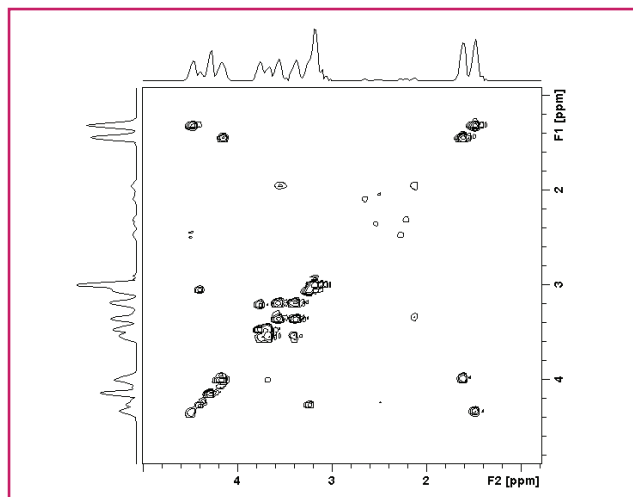


Figure 7 - Spectre 2D ultra-rapide corrélant les protons dans un mélange de métabolites (100 mM), obtenu en 0,2 s sur un spectromètre 500 MHz équipé d'une cryosonde (P. Giraudeau et coll., non publié).

voies métaboliques permettant la synthèse, la modification et la dégradation des différentes molécules impliquées dans les différents cycles catalytiques qui décident de la vie et de la mort des cellules et autres micro-organismes [6].

Finalement, tel un retour aux sources, certains développements récents en RMN ultra-rapide pourraient demain être à leur tour à l'origine d'une évolution notable dans le domaine de l'imagerie. En effet, Lucio Frydman et ses collaborateurs ont mis au point une approche permettant d'extraire de chaque *voxel* observé lors d'une expérience d'IRM, l'information spectroscopique (les *déplacements chimiques*) associée aux tissus analysés, ouvrant la voie à une analyse à l'échelle moléculaire de leur composition chimique respective [7].

RMN avec encodage spatial en fréquence : vers une spectroscopie ultra-résolue

Principe de l'encodage fréquentiel

Si la RMN ultra-rapide peut être définie comme correspondant à un encodage *temporel* de l'échantillon, une deuxième approche reposant cette fois-ci sur un encodage *fréquentiel* a ouvert la voie depuis quelques années à une nouvelle génération d'expériences au fort potentiel analytique. La *figure 8* illustre le principe de cette technique, qui consiste à exciter, dans des parties distinctes de l'échantillon, les noyaux ayant des fréquences de résonance différentes, et de contrôler ensuite leur évolution au sein de chacune de ces « tranches ».

Chaque proton de l'oxyde de propylène est excité dans une « tranche » distincte, conduisant à une localisation spatiale de son signal RMN : en d'autres mots, le spectre RMN de cette molécule a été encodé le long de l'échantillon. Expérimentalement, ceci est rendu possible par l'utilisation simultanée d'un gradient de champ magnétique et d'impulsions sélectives (capables d'exciter, au sein d'une molécule donnée, seulement les spins qui résonnent à une fréquence de résonance unique).

Résolution et vitesse d'analyse en RMN : la quadrature du cercle

L'intérêt de cette approche par encodage spatial des fréquences de résonance du spectre peut être illustré à travers le cas de l'analyse structurale de la strychnine (*figure 9*). Dans cette molécule de taille modeste, il est possible d'obtenir des informations sur sa structure (conformation des différents cycles...) si l'on est capable de mesurer les couplages scalaires (*J*) entre les différents protons.

Imaginons par exemple que l'on souhaite connaître le détail des couplages autour du proton H^{12} : la stratégie d'analyse assez communément répandue consiste à acquérir dans un premier temps un spectre de type COSY qui permet de déterminer quels sont les protons couplés entre eux, et ainsi de décrire de proche en proche l'enchaînement des sites de la molécule (carbones...) portant des hydrogènes. Sur le spectre COSY de la strychnine, il est par exemple possible de corréler les protons H^{11} , H^{12} et H^{13} qui sont situés sur des carbones voisins. Cette étape permet d'attribuer à chaque proton de la strychnine sa fréquence de résonance (ou déplacement chimique).

Ensuite, l'identification et la mesure des couplages scalaires entre les différents protons de la molécule nécessitent en général de procéder à l'analyse d'un grand nombre de spectres 2D. L'expérience *J*-résolue fournit pour chaque proton l'ensemble des couplages expérimentés par celui-ci. Quand les spectres *J*-résolus s'avèrent trop complexes à analyser (ce qui est le cas pour la strychnine), des expériences de type SERF (SElective ReFocusing) permettent alors d'extraire les couplages un par un, ce qui les rend alors facilement mesurables. L'inconvénient majeur de cette stratégie est qu'elle est très coûteuse en temps, non seulement expérimental (il faut consacrer beaucoup de temps à acquérir un grand nombre de spectres RMN), mais également d'analyse car l'étude de l'ensemble des spectres constitue un processus relativement long.

De l'imagerie médicale à l'imagerie spectroscopique : vers une analyse RMN accélérée

Une autre approche, plus économe en temps, consiste donc à encoder le spectre de la strychnine le long du tube RMN (*figure 10*).

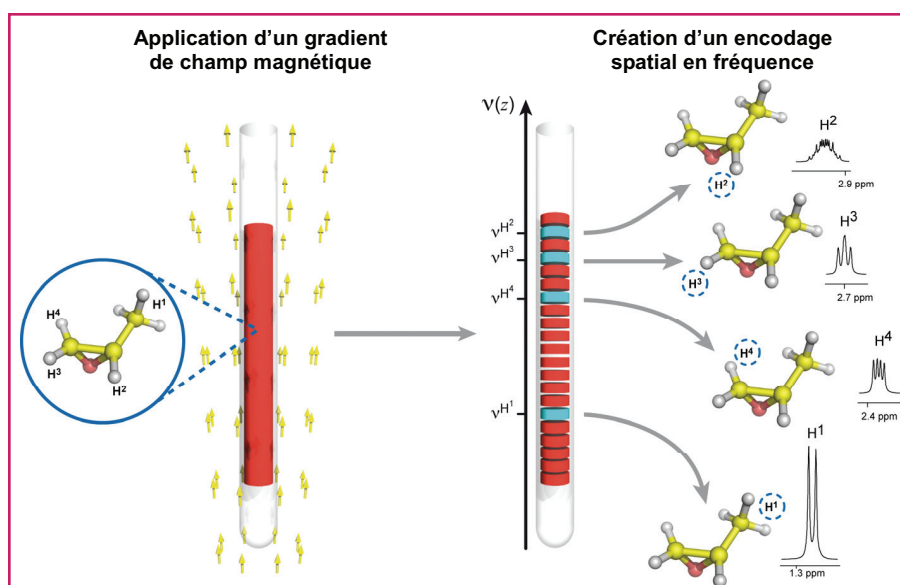


Figure 8 - Représentation schématique de l'encodage spatial en fréquence d'un échantillon RMN.

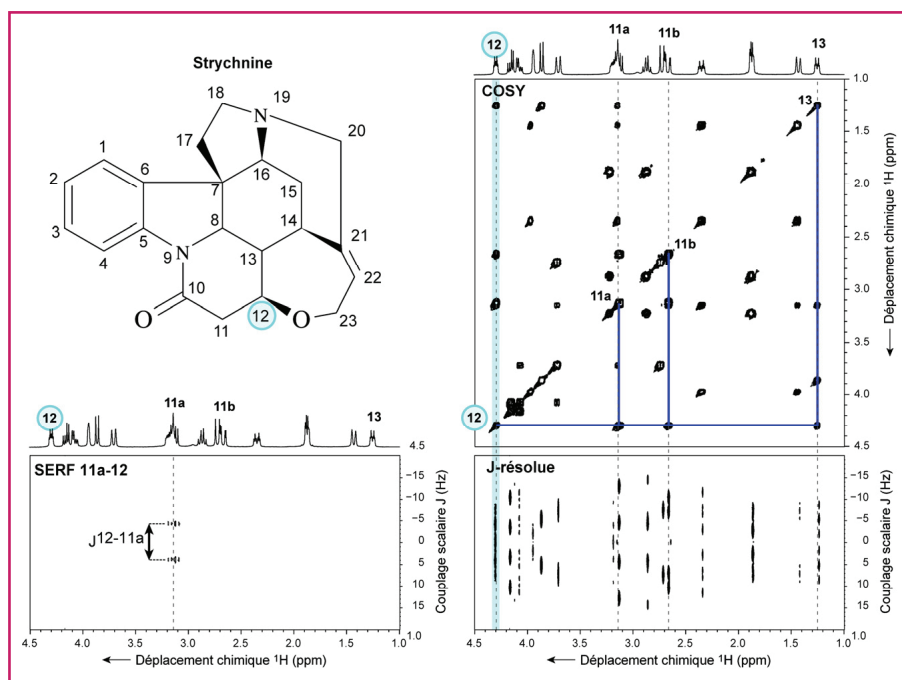


Figure 9 - Les spectres 2D de corrélation entre protons sont acquis classiquement pour analyser des molécules organiques telles que la strychnine, c'est-à-dire pour déterminer les déplacements chimiques et les couplages pour l'ensemble des protons de la structure étudiée.

L'idée extrêmement simple derrière cet encodage consiste à manipuler, dans chaque tranche de l'échantillon, l'aimantation de chaque spin pris individuellement de façon à ce que seul le couplage scalaire que l'on souhaite mesurer

exactement nécessaire à l'obtention de l'information souhaitée.

La haute résolution observée sur les spectres enregistrés avec un encodage fréquentiel de l'échantillon et l'extrême

donne un signal. Autrement dit, alors qu'en IRM l'encodage spatial généré par le gradient de champ magnétique du spectromètre permet de visualiser les différents tissus à travers la partie du corps observée, il sera possible dans notre cas d'imager les différents couplages à travers l'échantillon.

Dans cet esprit, une nouvelle expérience dite de *refocalisation sélective* avec encodage par gradient (G-SERF [8]) a été développée, qui permet d'acquérir des spectres 2D donnant un accès direct à l'attribution et à la mesure de tout le réseau de couplages existant autour du site de la molécule que nous souhaitons analyser (figure 11).

Dans le spectre G-SERF acquis sur l'échantillon de strychnine pour l'analyse des couplages impliquant H^{12} , chaque couplage peut être facilement mesuré, et surtout identifié, puisqu'il donne un signal à la fréquence de résonance du proton qui est couplé à H^{12} . Alors qu'une batterie d'expériences et un long processus d'analyse sont nécessaires en utilisant les méthodes classiques, cette nouvelle approche inspirée de l'imagerie permet de rassembler sur un seul spectre l'information qui est

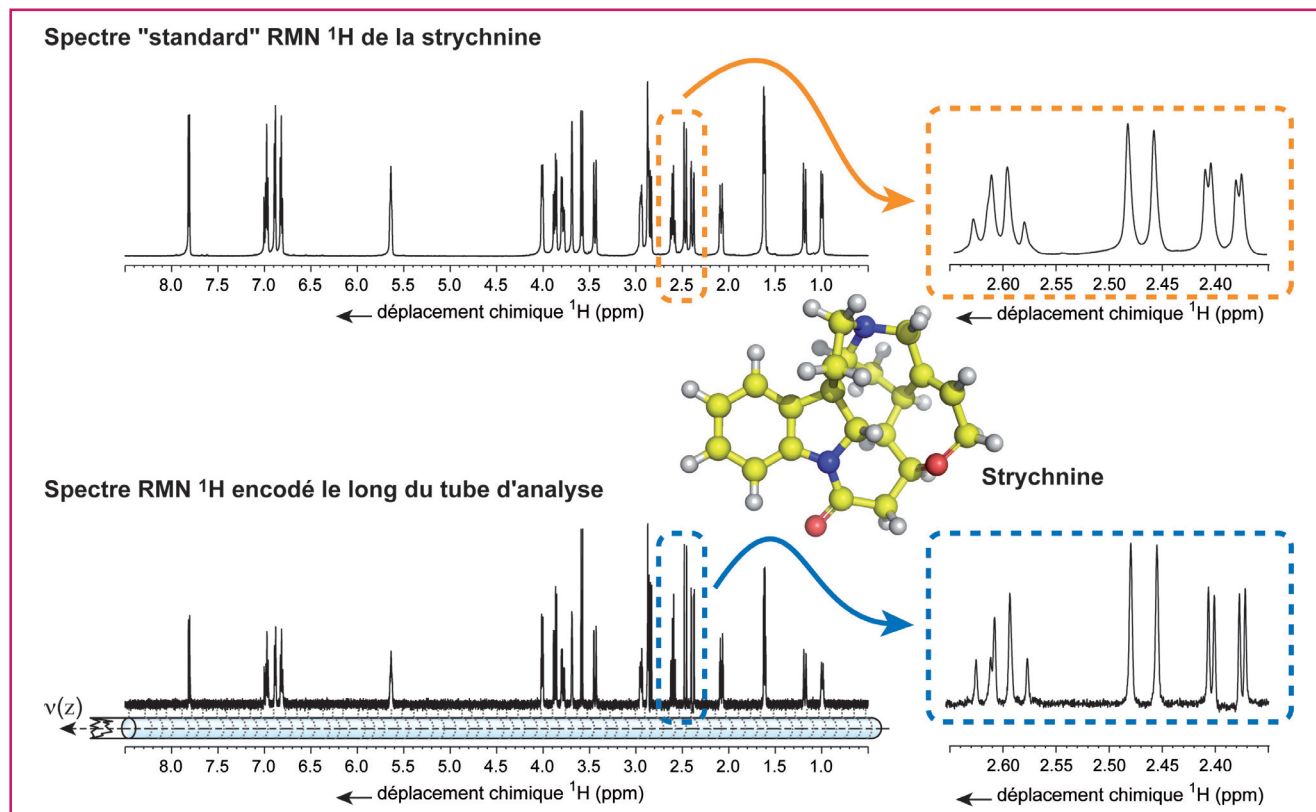


Figure 10 - Spectres 1D 1H enregistrés à partir d'un échantillon de strychnine (solvant : $CDCl_3$), sans (en haut) et avec (en bas) encodage spatial en fréquence.

Un tube d'analyse RMN est dessiné le long du spectre encodé pour symboliser la localisation spatiale de chaque signal.

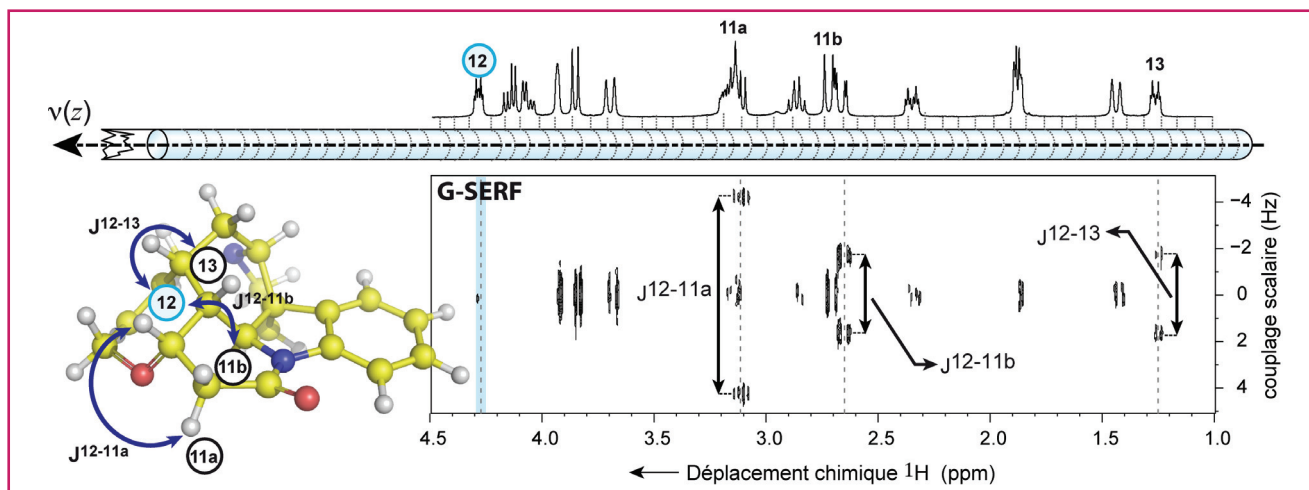


Figure 11 - Spectre 2D ¹H G-SERF enregistré pour l'édition du réseau de couplages scalaires autour du proton H¹² dans un échantillon de strychnine (solvant : CDCl₃).

simplicité de leur contenu analytique ont fait de cette technique un outil particulièrement prometteur pour l'étude de molécules complexes ou de grande taille. Cette approche a été utilisée avec succès aussi bien pour la mesure résolue de l'ensemble des déplacements chimiques des protons d'une molécule, que pour l'étude de réseaux de couplages à l'image de l'analyse détaillée des différents sites de la strychnine présentée ici. Une application particulièrement prometteuse de cette technique est la visualisation d'énantiomères dissous dans un solvant cristal liquide chiral (voir la contribution de P. Lesot et O. Lafon ci-dessous) : l'ensemble des couplages dipolaires résiduels (RDC) proton-proton, qui constituent autant de sondes de la structure et de l'orientation de chaque énantiomère dans la phase cristal liquide, a pu être mesuré et attribué pour un mélange d'énantiomères modèles en un temps inférieur à celui requis par les techniques classiques de haute résolution.

Spectroscopie RMN dans les solvants anisotropes chiraux... ou comment détecter le « chant » magnétique de molécules (pro)chirales dans un univers dissymétrique !

par Philippe Lesot et Olivier Lafon

La préparation, puis l'analyse de molécules énantiopures est un enjeu clef dans de nombreuses applications chimiques, depuis la pharmacologie (substances bioactives) jusqu'à la chimie des matériaux (contrôle des propriétés des polymères), en passant par l'agrochimie (herbicides et insecticides), ou la chimie des arômes et des parfums. D'un point de vue fondamental, l'analyse stéréochimique est indispensable pour comprendre les mécanismes réactionnels en (bio)chimie. Cependant, les outils classiques (méthodes optiques, chromatographie chirale en phase liquide ou vapeur, RMN isotrope en présence d'agents chiraux énantiopurs) ne sont pas toujours efficaces et sont loin d'être universels [9]. L'un des verrous liés à la mise au point de nouvelles synthèses asymétriques est très souvent l'analyse stéréochimique : proposer aux chimistes des alternatives analytiques efficaces est donc un défi permanent.

La RMN présente deux atouts : i) sa quantitativité autorise *a priori* la mesure des proportions relatives des composants

d'un mélange ; et ii) puisque les fréquences de résonance dépendent de l'agencement et de la dynamique des atomes, il s'agit d'une méthode d'analyse locale permettant de sonder directement la stéréochimie à l'échelle moléculaire. Néanmoins, la RMN possède une limitation importante, puisqu'elle ne permet pas, seule, de distinguer le signal de deux énantiomères (molécules images l'une de l'autre dans un miroir mais non superposables) ou d'éléments énantiotopes (éléments moléculaires interchangeables par une des opérations de symétrie suivantes : symétrie par rapport à un plan, inversion ou rotation-réflexion). En effet, la symétrie axiale du champ magnétique (B_0) du spectromètre RMN rend leurs propriétés magnétiques identiques, contrairement aux diastéréoisomères (molécules non superposables) ou éléments diastéréotopes (éléments moléculaires qui ne peuvent être échangés par une opération de symétrie). Ils sont donc indétectables si aucune interaction supplémentaire n'intervient pour lever cette dégénérescence [9].

Discerner des énantiomères (*R/S*, $\pm$) par RMN (sans les transformer chimiquement en diastéréoisomères) impose de les plonger dans un environnement dépourvu de plan de symétrie, comme, par exemple, un milieu comportant une concentration significative de molécules chirales énantiomériquement pures. En solvant isotrope, ces molécules homochirales jouent le rôle d'agents chiraux de complexation (ACC), de solvation (ACS) ou d'inclusion (ACI), en interagissant avec les analytes pour former des associations diastéréoisomériques. Du fait de leur homochiralité, ces agents agissent comme des sélecteurs énantiosélectifs et interagissent différemment avec des énantiomères [10]. On aboutit ainsi au concept de reconnaissance chirale, phénomène souvent au cœur de la « chimie du vivant ».

Les approches classiques, basées sur l'existence d'interactions intermoléculaires spécifiques (liaison hydrogène entre l'analyte et l'agent énantiopur, par exemple) sont généralement inefficaces pour des composés dépourvus de groupements polaires. En outre, dans un solvant isotrope, les différences de fréquences de résonance RMN entre diastéréoisomères sont parfois trop faibles (même à très haut champ magnétique) par rapport aux largeurs de raie pour être spectralement détectées.

Pour résoudre ces difficultés, un changement de paradigme est nécessaire ! Paradoxalement, cette « révolution » a été initiée à une époque où la RMN connaissait ces premiers

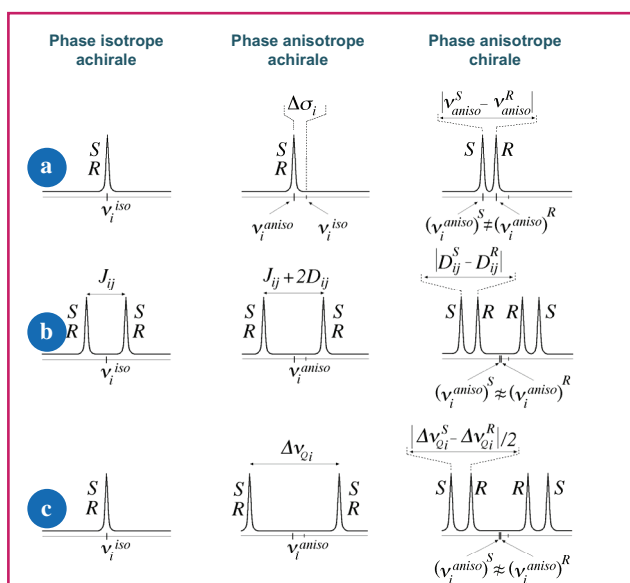


Figure 12 - Comparaison entre les différentes signatures spectrales de deux isomères « R/S » (ou directions énantiotopes « pro-R/pro-S ») sur la base d'une différence : (a) d'anisotropie de déplacement chimique, (b) de couplage dipolaire (D), et (c) d'éclatement quadrupolaire ($\Delta\nu_Q$) dissous dans un liquide (achiral), une phase anisotrope achirale et une phase anisotrope chirale.

balbutiements. Ainsi, dès 1968, l'utilisation d'agents chiraux d'orientation (ACO) pour analyser des molécules (pro)chirales était proposée [10] !

Le concept des ACO repose sur une idée simple mais géniale : dans un milieu organisé et orienté chiral énantiopur, des énantiomères (ou des éléments énantiotopes) en interaction diastéréomérique avec les ACO peuvent s'aligner différemment en moyenne par rapport à l'axe du champ B_0 [11]. Ces différences d'orientation sont révélées spectralement via différentes interactions dites « anisotropes » : i) l'anisotropie de déplacement chimique (CSA) ; ii) le couplage dipolaire (D) ; et iii) l'éclatement quadrupolaire ($\Delta\nu_Q$) pour des noyaux de spin $I > 1/2$ (figure 12) [11]. Dans cette approche, le phénomène de reconnaissance de forme est le mécanisme moteur à l'origine de l'orientation différentielle de deux énantiomères ou d'éléments énantiotopes dans les molécules prochirales. Elle ne nécessite donc pas la présence d'interactions spécifiques entre l'ACO et le soluté, et ne dépend pas uniquement de la polarité de ce dernier. De ce fait, cette méthode s'est révélée être très générale [11-12] !

La description des divers ACO publiés dans la littérature à ce jour et adaptés à l'analyse de molécules hydro- ou organosolubles dépasse le cadre de cet article. Cependant, il est possible de distinguer deux grandes catégories d'ACO : les cristaux liquides chiraux (CLC) et les gels orientés chiraux (GOC) naturellement alignés ou orientés mécaniquement par étirement. L'intérêt de ces systèmes est que leurs propriétés d'orientation et de discrimination sont plus ou moins modulables en fonction de paramètres physiques comme la concentration, la nature des composants du mélange, la température ou le degré d'étirement (contrainte mécanique).

Si la mise au point et l'utilisation de GOC préparés par exemple à partir de gélatine ou de polysaccharides (carraghénane) sont encore restreintes, une large variété de CLC a été développée depuis quatre décennies. Parmi les plus intéressants potentiellement, on peut citer les CLC préparés à

partir de surfactants anioniques, de gomme de xanthanes ou de diglucosides, mais aussi les biopolymères hélicoïdaux à base de polynucleotides (double brin d'ADN) dont le potentiel analytique semble être très prometteur [13]. Nombre de systèmes orientants chiraux originaux ont donc été explorés et décrits dans la littérature !

Dans l'arsenal des ACO, rares sont ceux réellement capables de combiner à la fois d'excellentes propriétés énantiosélectives et de solvation pour rendre leur utilisation attractive et compétitive. Parmi eux, les solutions organiques de poly- α -peptides (homopolymères hélicoïdaux) comme le poly- γ -benzyl-L-glutamate (figure 13) se sont révélées être des solvants orientants simples à préparer et très efficaces analytiquement [11-12]. Ces poly- α -peptides sont, en effet, capables de former des milieux orientés homogènes sur une large plage de température avec de nombreux solvants organiques usuels comme le dichlorométhane, le chloroforme, le DMF, la pyridine..., offrant ainsi une « flexibilité » impressionnante à la technique. Par ailleurs, ce type de CLC supporte une grande quantité de soluté avant de perdre ses propriétés mésogènes, ce qui est un atout essentiel pour analyser des composés de haute masse moléculaire ou détecter des noyaux magnétiquement actifs de faible abondance naturelle comme le carbone-13 ou le deutérium [11].

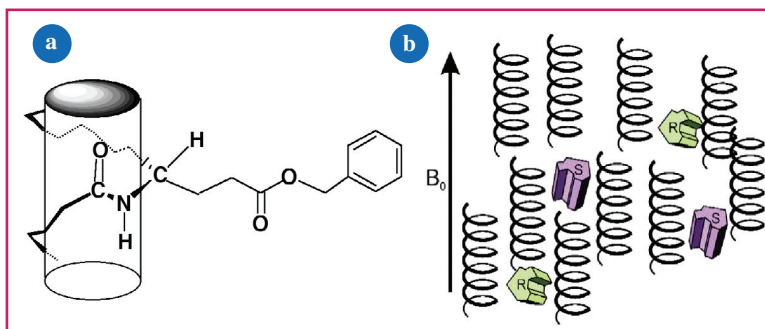


Figure 13 - (a) Structure chimique du poly- γ -benzyl-L-glutamate ; (b) exemple schématique d'orientation différentielle d'une paire d'énantiomères vis-à-vis des hélices poly- α -peptides alignées sous l'action d'un champ magnétique B_0 .

Expérimentalement, les CLC préparés à base de poly- α -peptides (de chiralité L ou D) sont efficaces pour discriminer les énantiomères de la majorité des molécules chirales organosolubles (rigides ou flexibles) comme les hydrocarbures, alcools, éthers, acides, esters, complexes métalliques, halogénoalcanes... Lorsque les séparations spectrales sont suffisantes (cf. figure 12), la détermination de la pureté énantiomérique devient possible par simple intégration ou déconvolution des signaux RMN.

La RMN dans les CLC à base de poly- α -peptides s'est aussi révélée être une méthode spectrale particulièrement efficace pour la discrimination d'énantiomères chiraux par la substitution $^2H/^1H$, c'est-à-dire des molécules dont la structure (dans le cas le plus simple) est du type R-C*HD-R' [12]. Ces discriminations s'expliquent par la possibilité de discriminer par RMN des directions énantiotopes au sein d'un milieu chiral. D'un point de vue pratique, la mesure de la pureté énantiomérique de ces énantiomères isotopiques est une méthode prometteuse pour l'étude des voies biosynthétiques ou l'authentification de biosubstances organiques naturelles telles que les acides gras (in)saturés [12].

À titre d'exemple illustratif, la figure 14 présente la série de spectres RMN 1D deutérium en abondance naturelle

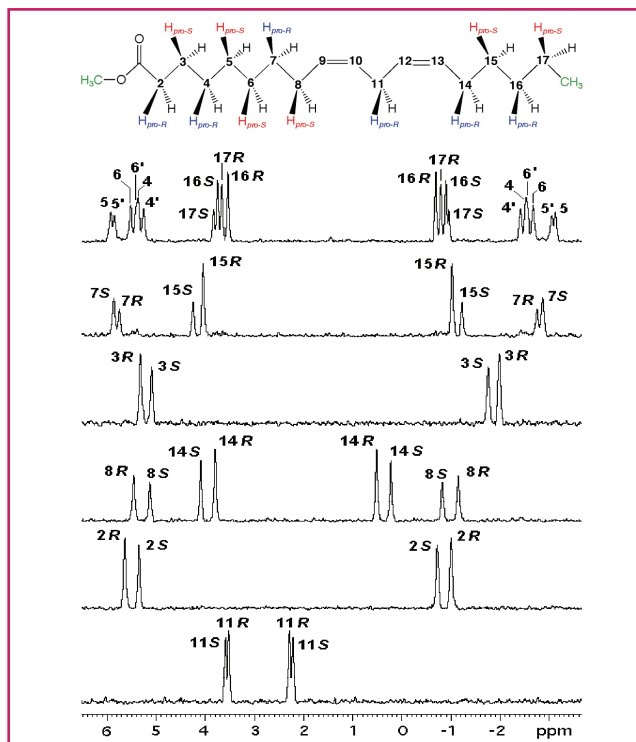


Figure 14 - Sous-spectres RMN 1D en abondance naturelle (DAN) (extraits d'une expérience 2D) associés aux différents groupes méthylènes du linoléate de méthyle (extrait de *Vernonia galamensis*) dissous dans un CLC polypeptidique.

(DAN) du linoléate de méthyle (un ester d'acide gras essentiel apporté par notre alimentation, les fameux oméga-3 et oméga-6 si médiatiques), sur laquelle nous pouvons distinguer tous les sites énantiotopes des groupements méthylène de la molécule dans un solvant CLC.

La présence de deux doublets quadrupolaires pour chaque groupe méthylène traduit la discrimination des signaux des paires d'énantio-isotopomères associés. La mesure de la surface des doublets (« R/S ») permet d'accéder à la mesure des excès énantio-isotopomériques associés à chaque groupe CH_2 . Couplés à des mesures de rapports isotopiques ($^2\text{H}/^1\text{H}$) par RMN 1D DAN en milieu isotrope, il devient alors possible de déterminer le fractionnement isotopique naturel site-spécifique (FINS) de la molécule et d'accéder ainsi à des informations cruciales, notamment pour les biochimistes [14].

Finalement, la RMN anisotrope chirale est aussi une méthode de choix (et unique) pour l'étude de la dynamique conformationnelle. En effet, elle permet d'observer spectralement l'interconversion entre des énantiomères ou des directions énantiotopes de molécules prochirales, ce qui est impossible en milieu achiral.

La spectroscopie RMN au service de l'étude des polymères : quelques aspects

par Cédric Lorthioir

La spectroscopie RMN constitue un outil extrêmement utile pour l'étude des matériaux polymères. Rappelons que ces derniers sont constitués de chaînes qui, dans le cas le plus simple, sont linéaires et correspondent à l'enchaînement d'un seul type d'unité de répétition. La RMN en solution permet

de décrire de façon très détaillée la structure chimique de ces unités et surtout, la façon dont elles s'enchaînent les unes avec les autres, leur éventuelle tacticité, leurs défauts de structure ou encore la nature des extrémités de chaîne [15]. La structure des matériaux polymères insolubles, tels que le caoutchouc réticulé par exemple, ainsi que l'organisation des chaînes à l'état solide, pour les polymères semi-cristallins en particulier, peuvent être analysées, de façon alternative, par RMN du solide [15]. La détermination de la structure de polymères synthétiques ou naturels est essentielle en science des matériaux et la RMN joue un rôle très important à ce niveau.

Cependant, outre ces informations d'ordre structural, la RMN peut apporter de nombreuses informations sur le comportement dynamique des polymères puisqu'elle permet de décrire précisément les mouvements moléculaires développés par ces chaînes, avec une résolution atomique. Il est très important de pouvoir caractériser ces propriétés dynamiques car elles déterminent, en partie, le comportement mécanique/rhéologique de polymères en masse. À ce titre, RMN en solution et RMN du solide sont très complémentaires. La RMN en solution permet d'analyser la mobilité de chaînes polymères « isolées », c'est-à-dire essentiellement entourées de molécules de solvant, et de déterminer ainsi l'effet de la structure chimique des unités de répétition sur les mouvements décrits par ces chaînes. La RMN du solide permet d'étudier la mobilité de polymères en masse : dans ce cas, chaque chaîne est entourée d'autres chaînes, avec lesquelles elle peut développer d'éventuelles interactions. Par comparaison avec la dynamique de la chaîne « isolée », les informations déduites de la RMN du solide permettent de préciser les effets inter-chaînes et leur influence sur la mobilité des polymères en masse.

L'une des spécificités des polymères tient aux types très différents de mouvements, simultanément présents au niveau d'une chaîne : des mouvements localisés, tels que la rotation d'un groupement méthyle autour de son axe, jusqu'aux mouvements de diffusion de l'intégralité de la chaîne, en passant par des mouvements de réorientation de portions de chaînes. L'un des atouts majeurs de la spectroscopie RMN est de permettre d'étudier, de façon sélective, ces différents types de mouvements grâce aux nombreuses expériences développées à ce jour. Deux exemples récents d'études de mobilité moléculaire dans des polymères en masse, qui illustrent l'apport très significatif de la spectroscopie RMN à la compréhension du comportement mécanique/rhéologique de ces matériaux, sont présentés ci-après.

Mouvements localisés dans les polymères vitreux

À l'état vitreux, les chaînes de polymères sont essentiellement « gelées » et les seuls mouvements présents sont localisés, c'est-à-dire qu'ils correspondent à la réorientation de groupements chimiques d'étendue limitée. Cette mobilité a pourtant des conséquences significatives sur les propriétés mécaniques de ces matériaux : lorsque la température est suffisamment élevée pour permettre à ces mouvements de se produire, une chute du module d'Young est observée, macroscopiquement.

Afin d'établir les entités de l'unité de répétition d'un polymère vitreux présentant ces mouvements localisés, les expériences de RMN dites d'échange [16] apparaissent comme des méthodes particulièrement intéressantes. Ces approches s'appliquent à des noyaux tels que le carbone (^{13}C) ou l'azote (^{15}N) par exemple et permettent de détecter si ces noyaux constitutifs de l'unité de répétition sont mobiles ou non durant une période d'attente t_m , généralement comprise entre 1 ms et 1 s. Réalisées en l'absence de rotation de l'échantillon

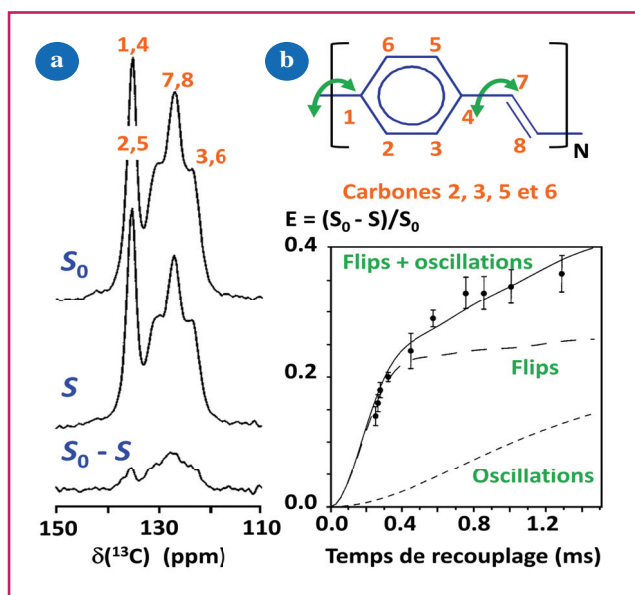


Figure 15 - Mouvements moléculaires au sein d'un polymère conducteur, le poly(para-phénylène vinylène), à -15 °C.

a) Spectres RMN ^{13}C , CODEX (S) et de référence (S_0), obtenus pour $t_m = 50$ ms ; b) Géométrie des mouvements des groupements phényle, déterminée sur la base de l'évolution du taux d'échange $E = (S_0 - S)/S_0$ en fonction d'un temps intervenant dans l'expérience, appelé temps de recouplage. Ces données concernent les carbones 2, 3, 5 et 6 de l'unité de répétition (d'après [17]).

analysé autour de l'angle magique ou à vitesse de rotation modérée, les premières expériences d'échange qui ont été proposées ne permettaient pas de résoudre les contributions des différents carbones d'un polymère, et donc, de discuter leur mobilité respective. Par ailleurs, ces premières approches rendaient difficile l'analyse des mouvements de faible amplitude. Au cours de ces dernières années ont été développées des expériences d'échange pouvant être conduites avec rotation rapide de l'échantillon autour de l'angle magique, ce qui permet de distinguer des carbones de nature différente et de décrire leur comportement dynamique. Une analyse fine de leurs mouvements en termes de vitesse et de géométrie est par ailleurs possible. Parmi ces approches figure l'expérience CODEX (« centerband-only detection of exchange ») [17] dans laquelle deux spectres sont enregistrés alternativement : le spectre CODEX (S) et un spectre de référence (S_0), obtenu par la même séquence d'impulsions, mais avec un temps t_m très court, ce qui permet d'accéder à l'intensité des signaux associés aux différents carbones en l'absence de mouvement. Un exemple d'étude du poly(para-phénylène vinylène) [17] est présenté en figure 15.

La différence d'intensité entre S et S_0 , observée pour les pics des carbones du groupement phényle de l'unité de répétition de ce polymère, indique la présence de mouvements de ce cycle à -15 °C. L'évolution du taux d'échange $E = (S_0 - S)/S_0$ en fonction de t_m permet de déterminer la vitesse de ces mouvements ainsi que la fraction de chaque carbone y participant. Par ailleurs, la variation de E avec un autre temps de l'expérience CODEX, appelé temps de recouplage, permet de préciser la géométrie des mouvements détectés. Ainsi, une analyse détaillée montre que pour le poly(para-phénylène vinylène), à -15 °C, la réponse mesurée expérimentalement, reportée en figure 15b, peut être décrite par la somme de deux contributions. La première est associée à 30 % des noyaux aromatiques, décrivant des oscillations de 9° environ d'amplitude autour de l'axe défini par les carbones 1 et 4. La seconde contribution est liée aux autres cycles en mouvement,

qui exécutent des retournements (« flips ») de 150 à 210° autour du même axe reliant les carbones 1 et 4.

Mouvements de portions de chaînes polymères : le cas de polymères aux interfaces

Mélangés à des charges inorganiques de taille nanométrique, telles que des plaquettes d'argile ou des particules de silice, les polymères peuvent présenter un renfort important de leur module d'Young [18]. De tels matériaux, dits nanocomposites, sont d'un grand intérêt applicatif mais soulèvent plusieurs questions fondamentales. En particulier, l'origine moléculaire du renfort mécanique observé à l'échelle macroscopique demeure une question ouverte à ce jour. Du fait de la dimension nanométrique de ces charges, leur surface de contact avec le polymère est très élevée, de sorte que la contribution des chaînes aux interfaces doit être prise en compte afin de décrire les propriétés mécaniques de ces matériaux. Dans ce contexte, il apparaît important d'analyser précisément l'effet de ces parois rigides, associées aux nanocharges, sur les mouvements des portions de chaînes situées au voisinage [18]. Les mouvements étudiés sont moins localisés que dans l'exemple précédent puisqu'ils portent cette fois sur plusieurs unités de répétition consécutives.

La RMN du solide permet précisément d'étudier ces mouvements de réorientation de portions de chaînes polymères. Un atout majeur est sa sélectivité : dans une matrice polymère comportant 5 à 10 % de charges, elle permet une détection exclusive des chaînes proches des interfaces. Pour cela, des expériences de RMN à deux dimensions [16] sont utilisées afin de corréler l'un des noyaux présents à la surface des charges avec l'un des noyaux des chaînes polymères situées à proximité, comme le montre le schéma de la figure 16. De telles approches ont été récemment mises à profit afin de caractériser la dynamique de chaînes de poly(oxyde d'éthylène) (POE, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_N-$) mélangées à des argiles [19]. Des expériences de corrélation $^{29}\text{Si}-^1\text{H}$ (HetCor) conduisent au spectre RMN des protons situés à proximité des noyaux de silicium de l'argile. Sur ce spectre, le pic à 3,5 ppm, observé en figure 16a, révèle la présence de chaînes de POE aux interfaces. Une expérience complémentaire, Wise (« wideline separation ») $^{29}\text{Si}-^1\text{H}$, permet d'extraire le spectre RMN des protons des espèces aux interfaces, à condition qu'elles présentent suffisamment de mobilité moléculaire. Ainsi, l'absence du pic des protons du

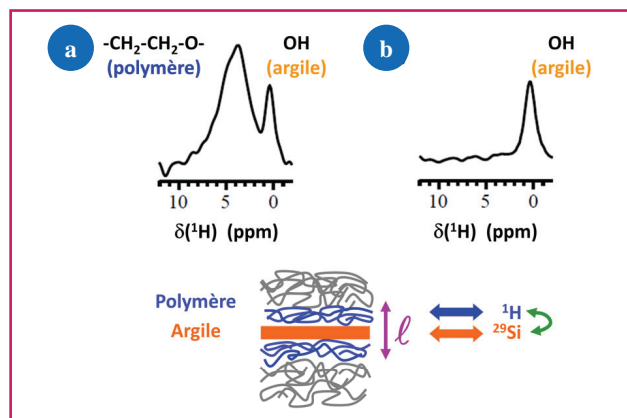


Figure 16 - Mouvements de portions de chaînes de poly(oxyde d'éthylène) proches de plaquettes d'argile.

Spectres RMN ^1H révélant (a) la nature et (b) la mobilité des portions de chaînes aux interfaces, déduits d'expériences de corrélation $^1\text{H}-^{29}\text{Si}$ (d'après [19]).

POE sur la *figure 16b* indique que ces chaînes à proximité des plaquettes d'argile sont immobilisées ou fortement ralenties sur des échelles de temps de quelques dizaines de microsecondes, à température ambiante.

En utilisant ces mêmes approches, il est aussi possible de suivre l'évolution de la mobilité des portions de chaînes sur des distances ℓ variables, comptées depuis les interfaces. Dans le cas des systèmes POE/argile précédemment cités, la mobilité des chaînes de POE s'avère de plus en plus importante à mesure que ℓ augmente et finit par présenter un niveau de mobilité constant, suffisamment loin des surfaces. Le gradient de mobilité au voisinage des charges et la longueur caractéristique associée à ce gradient peuvent ainsi être déterminés par RMN.

Les nombreuses avancées technologiques (hauts champs magnétiques, sondes à très hautes vitesses de rotation) et méthodologiques (efficacité et robustesse de méthodes de découplage ^1H) devraient permettre d'aborder l'étude du comportement interfacial de polymères d'architectures plus complexes dans les années à venir.

RMN des polymères : d'autres champs d'application

Les deux exemples présentés dans cette dernière contribution illustrent quelques-unes des nombreuses possibilités offertes par la RMN du solide pour décrire les vitesses et géométries des mouvements moléculaires développés au sein de matériaux macromoléculaires. Ces études de dynamiques locales permettent une meilleure compréhension des liens entre la structure chimique des polymères et leurs propriétés macroscopiques, mécaniques notamment. La liste des approches citées est, bien sûr, loin d'être exhaustive et d'autres domaines d'étude des polymères ont également bénéficié des développements de la RMN opérés au cours des dernières années. On peut, entre autres, citer l'utilisation des double quanta ^1H pour la caractérisation de la densité de réticulation d'élastomères ou encore l'étude de l'organisation et de la dynamique des liaisons hydrogène au sein d'architectures supramoléculaires.

Cédric Lorthioir remercie Françoise Lauprêtre pour les nombreux échanges autour de la RMN du carbone-13 dans les solides.

Références

- [1] Lindsay R.K., Buchanan B.G., Feigenbaum E.A., Lederberg J., *Applications of Artificial Intelligence for Organic Chemistry: The Dendral Project*, McGraw-Hill Book Company, 1980.
- [2] www.univ-reims.fr/LSD, consulté le 26/01/2012.
- [3] Goldman M., Histoire de la RMN : autour de ses premiers acteurs... et après, *L'Act. Chim.*, **2004**, 273, p. 57.
- [4] Jeener J., International Ampere Summer School Basko Polje, Yougoslavie, **1971**.
- [5] Frydman L., Single-scan multidimensional NMR, *C.R. Chimie*, **2006**, 9, p. 336.
- [6] Giraudeau P., Massou S., Robin Y., Cahoreau E., Portais J.-C., Akoka S., Ultrafast quantitative 2D NMR: a new tool for the measurement of specific isotopic enrichments in complex biological mixtures, *Anal. Chem.*, **2011**, 83, p. 3112.
- [7] Tal A., Frydman L., Single-scan multidimensional magnetic resonance, *Prog. NMR Spec.*, **2010**, 57, p. 241.
- [8] Giraud N., Beguin L., Courtieu J., Merlet D., Nuclear magnetic resonance using a spatial frequency encoding: Application to J-edited spectroscopy along the sample, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, p. 3481.
- [9] Wenzel T.J., *Discrimination of Chiral Compounds using NMR Spectroscopy*, Wiley Interscience, **2007**.
- [10] Sackmann E., Meiboom S., Snyder L.C., Nuclear magnetic resonance spectra of enantiomers in optically active liquid crystals, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, p. 2183.
- [11] Sarfati M., Lesot P., Merlet D., Courtieu J., Theoretical and experimental aspects of enantiomeric differentiation using natural abundance multinuclear NMR spectroscopy in polypeptide liquid crystals, *Chem. Commun.*, **2000**, p. 2069.
- [12] Lesot P., Courtieu J., Natural abundance deuterium NMR spectroscopy: Developments and analytical applications in liquids, liquid crystals and solid phases, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **2009**, 55, p. 128.
- [13] Lesot P., Venkateswara Reddy U., Suryaprakash N.S., Exploring the enantiodiscrimination potentialities of DNA-based orienting media using deuterium NMR spectroscopy, *Chem. Commun.*, **2011**, p. 11736.
- [14] Lesot P., Serhan Z., Billault I., Recent advances in the analysis of the site-specific isotopic fractionation of metabolites such as fatty acids using anisotropic natural abundance ^2H NMR spectroscopy: Application on conjugated linolenic methyl esters, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2011**, 399, p. 1187.
- [15] Mirau P.A., *A Practical Guide to Understanding the NMR of Polymers*, Wiley Interscience, **2004**.
- [16] Schmidt-Rohr K., Spiess H.W., *Multidimensional Solid-State NMR and Polymers*, Academic Press, **1994**.
- [17] deAzevedo E.R., Franco R.W.A., Marletta A., Faria R.M., Bonagamba T.J., Conformational dynamics of phenylene rings in poly(p-phenylene vinylene) as revealed by ^{13}C magic-angle-spinning exchange nuclear magnetic resonance experiments, *J. Chem. Phys.*, **2003**, 119(5), p. 2923.
- [18] Halary J.L., Lauprêtre F., Monnerie L., *Mécanique des matériaux polymères*, Belin, **2008**.
- [19] Hou S.-S., Beyer F.L., Schmidt-Rohr K., High-sensitivity multinuclear NMR spectroscopy of a smectite clay and of clay-intercalated polymer, *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, **2002**, 22(2-3), p. 110.



J. Courtieu



N. Giraud



O. Lafon



P. Lesot



C. Lorthioir



J.-M. Nuzillard

Jacques Courtieu a été professeur à l'Université Paris-Sud¹, Nicolas Giraud est maître de conférences à l'Université Paris-Sud¹, Olivier Lafon est professeur à l'Université de Lille², Philippe Lesot est directeur de recherche au CNRS au sein de l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay¹, Cédric Lorthioir est chargé de recherche au CNRS à l'Institut de Chimie et des Matériaux Paris-Est³, et Jean-Marc Nuzillard est directeur de recherche au CNRS à l'Institut de Chimie Moléculaire de Reims⁴.

¹ Université Paris-Sud, Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO), Équipe RMN en Milieu Orienté (UMR 8182 CNRS), Bât. 410, F-91405 Orsay Cedex.

Courriels : jacques.courtieu@u-psud.fr, nicolas.giraud@u-psud.fr, philippe.lesot@u-psud.fr

² Université de Lille Nord de France, F-59000 Lille. Unité de Catalyse et de Chimie du Solide (UCCS), UMR 8181 CNRS, Université de Lille 1, F-59655 Villeneuve d'Ascq Cedex.

Courriel : olivier.lafon@univ-lille1.fr

³ Institut de Chimie et des Matériaux Paris-Est, UMR 7182 CNRS/Université Paris-Est Créteil, 2 à 8 rue Henri Dunant, F-94320 Thiais.

Courriel : lorthioir@icmpe.cnrs.fr

⁴ Institut de Chimie Moléculaire de Reims, UMR 7312 CNRS, Moulin de la Housse, CPCBAI, Bât. 18, BP 1039, F-51687 Reims Cedex 2.

Courriel : jm.nuzillard@univ-reims.fr