



HAL
open science

Développement et Applications de la RMN du Deutérium en Abondance naturelle dans les Cristaux Liquides Chiraux : Une autre Approche de l'Analyse en Chimie Organique

Philippe Lesot

► To cite this version:

Philippe Lesot. Développement et Applications de la RMN du Deutérium en Abondance naturelle dans les Cristaux Liquides Chiraux : Une autre Approche de l'Analyse en Chimie Organique. *Spectra Analyse*, 2005, 242, pp.37-42. <hal-02317383>

HAL Id: hal-02317383

<https://hal.science/hal-02317383v1>

Submitted on 6 Aug 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

Développement et Applications de la RMN du Deutérium en Abondance naturelle dans les Cristaux Liquides Chiraux : Une autre Approche de l'Analyse en Chimie Organique

Philippe Lesot^{a,b,*}

(a) Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO - Laboratoire de Chimie Structurale Organique, UMR CNRS 8074, ICMMO, Bât. 410, Université Paris-Saclay (ex Université Paris-Sud), UFR des Sciences d'Orsay, F-91400 Orsay, France.

(b) Institut National de Chimie (INC), Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), 3, Rue Michel Ange, F-75016 Paris, France.

E-mail : philippe.lesot@universite-paris-saclay.fr / philippe.lesot@u-psud.fr

ORCID : - Philippe Lesot : 0000-0002-5811-7530

Résumé : Le contrôle de la pureté énantiomérique associée à une molécule chirale est devenu un enjeu majeur, tant pour les laboratoires pharmaceutiques dont l'une des priorités est de disposer de composés bioactifs énantio-purs, que pour les chimistes organiciens développant de nouvelles synthèses asymétriques. Dans ce domaine, la RMN dans les cristaux liquides chiraux apporte des solutions nouvelles et originales, offrant une véritable alternative aux méthodes utilisées en routine dans les laboratoires : méthodes chromatographiques (GC, HPLC) ou spectrales (RMN). Dans cet article, nous présenterons divers aspects de cette technique, et en particulier, les potentialités analytiques associées à la RMN du deutérium en abondance naturelle dans les solvants orientés polypeptidiques, qui se révèle être une approche très prometteuse.

Mots clés : RMN, chiralité, cristaux liquides, pureté énantiomérique

Summary : The control of the enantiomeric purity of chiral molecules is a crucial task for pharmaceutical laboratories whose one of priorities is to dispose of bioactive enantiopur drugs as well as organic chemists developing new asymmetric syntheses. In this field, NMR spectroscopy in chiral liquid crystals provides new and original solutions, thus giving a suitable alternative to classical methods either chromatographic (GC, HPLC) or spectral (NMR). In this article, we present various aspects of this methodology and in particular we describe the analytical potential of the natural abundance deuterium NMR in polypeptide oriented solvents, that appears to be a very promising approach.

Keywords : NMR, chirality, liquid crystals, enantiomeric purity

I - Introduction

La détermination de la composition d'un mélange d'énantiomères (notés *R* et *S* ou *+ et -*) associé à une molécule chirale par chromatographie en phase gazeuse (GC), par chromatographie en phase liquide (HPLC) ou par résonance magnétique nucléaire (RMN) est devenue un défi majeur (1,2). La raison en est simple : les effets pharmacologiques de deux énantiomères ne sont pas forcément équivalents ! Dans certains cas, les formes énantiomères d'un principe actif chirale peuvent être utilisés efficacement pour soigner des pathologies très différentes. Par exemple, la forme (*R,R*) du « Ritalin » est utilisée pour traiter les déficits de l'attention, alors que sa forme (*S,S*) est un antidépresseur (Figure 1a). Dans d'autres cas, l'énantiomère le moins actif peut générer des effets secondaires désagréables, mais reste inoffensif pour la santé humaine. En revanche, la présence simultanée des deux formes peut être dramatique : on citera le cas de la « Thalidomide », un médicament prescrit aux femmes enceintes à la fin des années 1950 en Europe (Figure 1b). Lors de sa mise sur le marché, les deux stéréoisomères étaient présents en quantité identique (mélange racémique). Malheureusement, tandis que l'un des énantiomères (la forme *R*) a un effet sédatif et empêche l'apparition de nausées, l'autre (la forme *S*) possède des propriétés tératogènes conduisant à des malformations fœtales irréversibles.

Dans le passé, la pharmacognosie ne se préoccupait pas de chiralité : les chimistes utilisaient donc les mélanges d'énantiomères sans contrôler leurs compositions. Depuis, pour éviter tout accident pharmacologique majeur, le cahier imposé à l'industrie pharmaceutique par la réglementation internationale est des plus stricts : l'activité physiologique associée aux deux configurations d'un principe actif chirale doit être connue et testée séparément. Pour une molécule chirale, il est donc impératif de connaître la quantité exacte d'énantiomères présents dans la formule commercialisée.

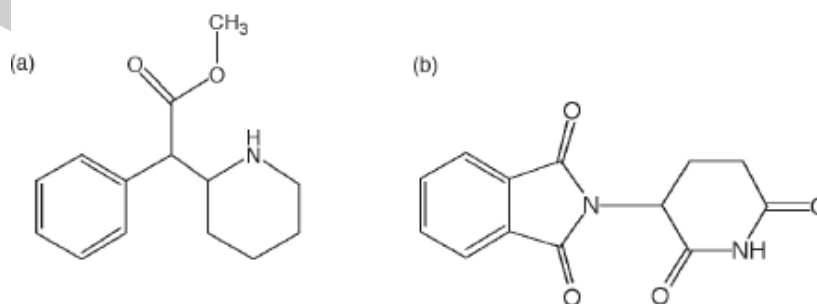


Figure 1. Structure chimique du Ritalin (a) et du Thalidomide (b).

II – Contexte scientifique

Dans la plupart des circonstances, des énantiomères manifestent des propriétés identiques et sont donc indiscernables. Ils ont les mêmes constantes physiques (indice de réfraction, point de fusion et d'ébullition, masse volumique, ...) et les mêmes spectres d'absorption (UV, IR). Ils ont également les mêmes caractères chimiques, sauf parfois à l'égard d'une autre entité chirale ou d'un environnement chiral. Il existe donc peu de méthodes permettant un dosage direct.

Du point de vue de la spectroscopie RMN, des énantiomères ont des propriétés magnétiques identiques. Par conséquent, cette approche est incapable de séparer leurs signaux lorsqu'ils sont dissous dans un environnement non chiral. En revanche, les propriétés magnétiques de diastéréoisomères sont différentes quel que soit leur environnement, qu'il soit chiral ou non. Pour discerner des énantiomères par RMN, il est donc nécessaire de les faire réagir ou interagir avec une entité chirale énantiomériquement pure. Quatre méthodes d'analyse sont actuellement employées, et utilisent *in fine* la RMN liquide (solvant isotrope) comme technique de détection. Ces méthodes mettent en oeuvre des agents chiraux de dérivation (ACD) afin de former de façon covalente des diastéréoisomères, ou emploient des agents chiraux de complexation (ACC), de solvation (ACS) ou d'inclusion (ACI) qui permettent de générer *in situ* des associations diastéréoisomériques (adduits ou complexes). Du fait de leur chiralité, les ACC, les ACS ou les ACI interagissent différemment avec des énantiomères et agissent comme des sélecteurs moléculaires énantiosélectifs. On aboutit ainsi au concept de discrimination chirale, c'est-à-dire la différence de comportement d'une entité chirale lorsque celle-ci est en interaction avec une entité chiral tierce ou un environnement chiral. Ce phénomène est général, et est au cœur de nombreuses énantiosélectivités observées dans la « chimie du vivant ». Par exemple, les récepteurs olfactifs sont chiraux et interagissent différemment avec les énantiomères du limonène, l'un sentant l'orange, l'autre le citron !

Si les méthodes précédentes sont utilisables avec succès, elles possèdent néanmoins différents inconvénients (1,2). Ainsi, les techniques de dérivation chimique (acide de Mosher) sont parfois fastidieuses à mettre en œuvre, et ne sont pas toujours efficaces. De plus, elles requièrent impérativement la présence de groupements chimiques réactifs (alcool, acide, ...) sur la molécule à étudier. L'utilisation d'ACC (complexes d'Europium) est une solution intéressante car elle ne nécessite pas la formation de diastéréoisomères de façon covalente. Cependant, l'élargissement des raies induit par le paramagnétisme des lanthanides est un fâcheux défaut et limite son emploi. De plus, comme pour les ACD, les molécules analysées doivent posséder

des groupements spécifiques pour se complexer. L'utilisation d'ACS ((+)-3-méthyl-2-butanol) ou d'ACI (cyclodextrines) est conceptuellement la technique la plus simple à utiliser. Cependant, les ACS et ACI disponibles aujourd'hui sont loin d'être efficaces avec l'ensemble des molécules chirales, et les différences d'énergie libre de formation d'adduits diastéréoisomériques ne sont pas toujours suffisantes pour induire une discrimination visible par RMN.

L'approche analytique décrite dans cet article consiste à utiliser une nouvelle famille d'agents chiraux comme solvant de RMN (**3**) : les agents chiraux d'orientation (ACO). Les ACO sont, en fait, des milieux organisés anisotropes comme le sont les cristaux liquides chiraux (CLC). L'intérêt des ACO est de bénéficier d'un environnement moléculaire chiral et orienté, présentant simultanément certaines propriétés du solide (comme l'anisotropie) et la fluidité des liquides à l'origine des spectres de RMN « haute résolution ». La reconnaissance chirale dans un CLC repose sur le postulat suivant : les interactions énantiosélectives entre les molécules orientées du solvant et des énantiomères sont différentes, et induisent une orientation moléculaire distincte (notée S) pour les deux isomères ($S^R \neq S^S$). Ce phénomène de reconnaissance se traduit par la séparation de leurs signaux sur les spectres de RMN.

Ce concept, riche en implications, fut introduit dès 1968. Cependant la mésophase utilisée à l'époque (un dérivé du cholestérol) présentait beaucoup d'inconvénients et la méthode, quoique très innovante, n'eut aucun succès auprès des chimistes organiciens (**4**). Le problème fût donc de proposer un CLC capable de dissoudre une très large gamme de molécules organiques, et suffisamment énantiosélectif pour discriminer des énantiomères sans restriction de nature structurale ou chimique. Un tel CLC existe sous la forme de solutions organiques de poly- γ -benzyl-L-glutamate (PBLG) ou de poly- ϵ -carbobenzyloxy-L-lysine (PCBLL), deux homopolypeptides de synthèse commerciaux (**Figure 2**). Ces polymères chiraux, caractérisés par une structure moléculaire en hélice α , sont capables de former des milieux orientés sur une large plage de température et avec de nombreux solvants organiques hélicogènes tels que le dichlorométhane, le chloroforme, le DMF, ..., ce qui offre une très grande flexibilité à cette technique. Par ailleurs, ces CLC (de type lyotrope) supportent une grande quantité de soluté avant de perdre ses propriétés anisotropes, 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.

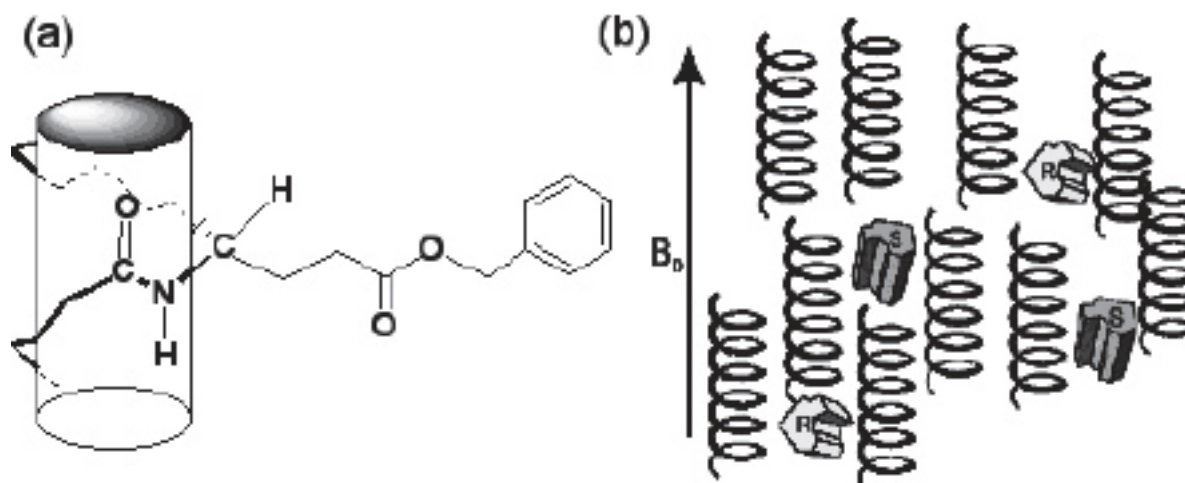


Figure 2. Structure chimique du PBLG (a) et exemple d'orientation différentielle d'une paire d'énantiomères vis-à-vis des hélices du PBLG alignées sous l'action d'un champ magnétique B₀ (b).

III – Description de la R.M.N. du deutérium en abondance naturelle

Les discriminations énantiomériques observées sur les spectres de RMN enregistrés dans un CLC ont pour origine une différence dans les termes RMN dits « anisotropes » (termes nuls en moyenne en milieu isotrope) que sont l'interaction quadrupolaire, $\Delta\nu_Q$, (spécifique aux noyaux de spin $I > 1/2$), l'interaction dipolaire, D , ou l'anisotropie de déplacement chimique, $\Delta\sigma$. En pratique, cette discrimination chirale se traduit par l'existence de deux spectres, un par énantiomère. Lorsque les séparations spectrales sont suffisantes, la détermination de la composition énantiomérique du mélange devient possible. De nombreux noyaux de spin $I = 1/2$ (Hydrogène, Carbone-13 ou Fluor-19) présents dans les molécules peuvent être utilisés pour révéler le caractère énantiodiscriminant du CLC. Cependant du point de vue de la différenciation chirale, c'est l'interaction quadrupolaire qui est la plus sensible à une différence d'ordre orientationnel ($\Delta S = |S^R - S^S|$). Dans ce contexte, la RMN du deutérium (noyau quadrupolaire de spin $I = 1$) s'est révélée être la plus intéressante !

Historiquement, les premières expériences ont donc consisté à enregistrer le spectre deutérium découplé des hydrogènes ($^2\text{H}\{-^1\text{H}\}$) de molécules chirales monodeutérées dissoutes dans la mésophase PBLG. Les résultats obtenus par cette méthode furent remarquables. D'une part, l'analyse spectrale est très simple puisque deux doublets quadrupolaires ($\Delta\nu_Q^R \neq \Delta\nu_Q^S$) centrés approximativement sur le même déplacement chimique ($\delta^R \approx \delta^S$) sont obtenus si les énantiomères sont orientés différemment (**Figure 2**). D'autre part, le phénomène de discrimination chirale est observé dans plus de 90 % des cas étudiés, quelle que soit la classe

de molécules chirales étudiées (rigide ou flexible, avec ou sans centre stéréogène, ...), y compris les énantiomères de molécules qui sont chirales par substitution isotopique (R-CHD-R'). Une telle efficacité confère donc à la méthode un caractère généraliste que ne possèdent pas actuellement les techniques RMN « isotrope » (5). Cependant à l'instar des ACD, cette stratégie nécessite une étape de synthèse (introduction d'un deutérium) qui peut se révéler parfois fastidieuse. Par ailleurs, seul le site enrichi est observable, mais peut s'avérer être un choix inapproprié si la discrimination est faible ou nulle. La modification de la température de l'échantillon et/ou du co-solvant peut être envisagée mais ne garantit pas le succès ! Heureusement la nature est généreuse car, en fait, le deutérium est présent naturellement à hauteur de 0,015 % dans toutes molécules organiques. Même si cette proportion semble très faible, la sensibilité des spectromètres RMN de routine permet leur détection. Pour preuve, la **Figure 3** présente le premier spectre $^2\text{H}\{-^1\text{H}\}$ en abondance naturelle d'une molécule chirale, le (\pm)-but-3-yn-1-ol, dissous dans la mésophase PBLG/chloroforme (6). Ce spectre (obtenu avec 200 mg de soluté !) a été enregistré en accumulant le signal pendant 18 heures sur un spectromètre de 5,87 T (soit une fréquence de résonance de 250 MHz pour l'Hydrogène). Même si ce spectre affiche un rapport signal-sur-bruit (S/B) plutôt médiocre, il montre une parfaite discrimination des énantiomères (deux doublets) au niveau des deutériums du groupement méthyle de la molécule. Depuis ce spectre obtenu fin 1997, la qualité des résultats a nettement progressé en termes de rapport S/B, de quantité de soluté utilisée (50 à 100 mg), et de temps d'acquisition (12 - 15 heures) grâce à l'utilisation de spectromètres modernes plus puissants (9,4 T soit 400 MHz) et l'utilisation d'une sonde de mesure RMN ^2H spécifique optimisée.

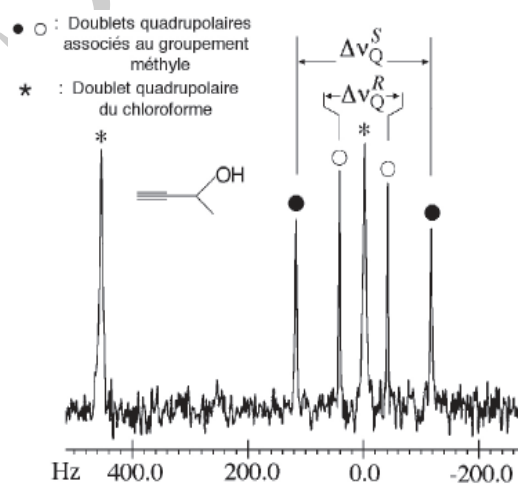


Figure 3. Premier spectre 1D $^2\text{H}\{-^1\text{H}\}$ en abondance naturelle du (\pm)-but-3-yn-1-ol avec enregistré à 5.87 T et montrant la discrimination des signaux du groupe méthyle. L'attribution R,S des doublets quadrupolaires est arbitraire.

III – La RMN à deux dimensions

Pour remédier à la complexité des spectres du $^2\text{H}\{-^1\text{H}\}$ en abondance naturelle qui montrent simultanément tous les sites deutérium inéquivalents d'une molécule, différentes expériences RMN bidimensionnelles (2D) de type QUOSY (QUadropole Ordered spectroscopY), telle que la séquence 2D Q-COSY, ont été mises au point (7). L'éclatement de l'information spectrale sur deux domaines de fréquence permet d'attribuer très facilement les différents doublets quadropolaires sur la base de leurs déplacements chimiques. A cet égard le spectre 2D du (\pm)- α -pinène présenté sur la **Figure 4** est significatif et illustre concrètement la simplification apportée par une présentation des informations quadropolaires sur deux dimensions spectrales. Sur cet exemple, 70 % des sites deutérium de la molécule montrent une différenciation chirale. Une telle situation est idéale car elle permet de choisir le meilleur site (en termes de séparation et de rapport S/B) pour mesurer la composition énantiomérique de l'échantillon. Actuellement, l'incertitude estimée sur la mesure des excès énantiomériques varie entre 5 et 10% en fonction du site considéré et des caractéristiques de la molécule analysée (quantité disponible, masse moléculaire, ...). Même si cette précision peut sembler encore insuffisante, les mesures quantitatives obtenues par cet outil apportent des informations essentielles aux chimistes.

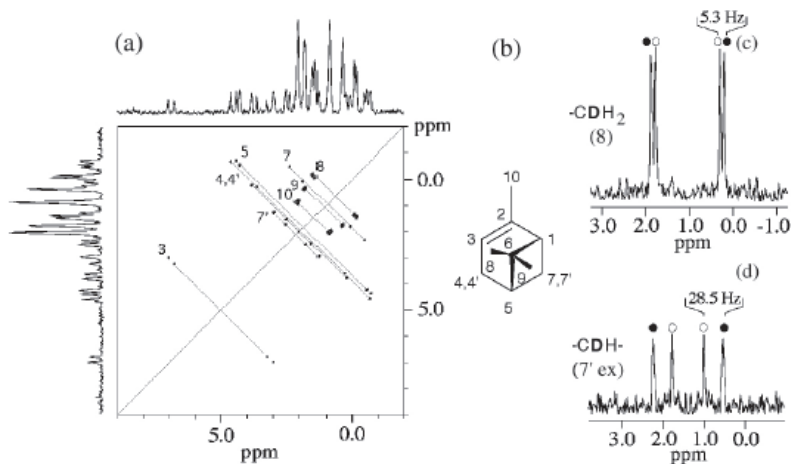


Figure 4. (a) Spectre 2D Q-COSY en abondance naturelle du (\pm)- α -pinène dissous dans une solution PBLG/ CHCl_3 . (b) Colonnes extraites du spectre 2D et associées aux sites deutérium 7' et 8.

IV – Champs d'applications

La synthèse totale de molécules bioactives passent irrémédiablement par la préparation de synthons chiraux précurseurs de faible masse moléculaire, mais dont le contrôle de la pureté énantiomérique est crucial pour la suite. C'est à ce stade que la RMN du deutérium en

abondance naturelle peut intervenir très efficacement. Dans le cadre de la synthèse de la dolastatine-14 (substance prometteuse dans le traitement de certains cancers), le *R*-(-)-hept-6-yn-2-ol (**2**) synthétisé à partir du *R*-(+)-hep-3-yn-2-ol (**1**) a été identifié comme un précurseur énantiopur intéressant (**Figure 5**). Cependant, les conditions de la synthèse envisagée (migration de la triple liaison) pouvaient conduire à une racémisation du mélange, d'où la perte du contrôle stéréochimique.

Dans une première étape, la RMN $^2\text{H}\{-^1\text{H}\}$ en abondance naturelle a permis de vérifier que les composés (\pm)-**1** et (\pm)-**2** sont effectivement énantiomères dans la mésophase PBLG/chloroforme (**Figure 5a**). Dans une seconde étape, l'analyse du spectre 2D Q-COSY du

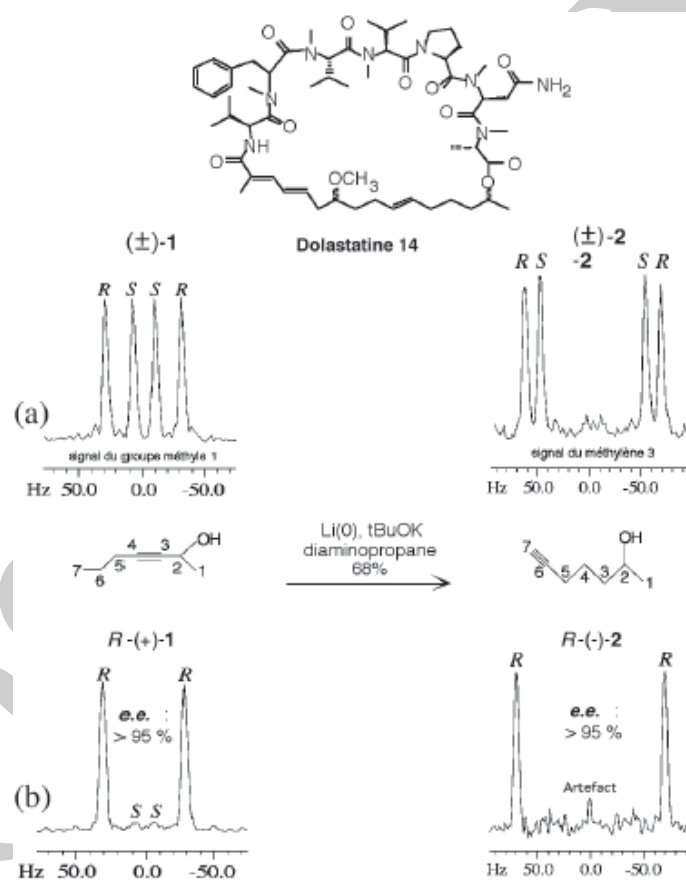


Figure 5. Doublets quadrupolaires extraits des spectres 2D Q-COSY du hep-3-yn-2-ol (**1**) et du hept-6-yn-2-ol (**2**) en série racémique (a) et en série énantiomérique (b).

composé synthétisé en série énantiomérique (*R*-(+)-**1** enrichi à plus de 95 %) a permis de contrôler l'énantiosélectivité de la réaction (**Figure 5b**). En effet, le doublet quadrupolaire unique observé pour l'échantillon *R*-(-)-**2** montre que la pureté énantiomérique est supérieure à 95 %, et qu'en conséquence la migration de la triple liaison n'est pas racémisante (**8**). L'avantage

principal de la RMN $^2\text{H}\{-^1\text{H}\}$ en abondance naturelle est de pouvoir étudier l'énantiosélectivité du polypeptide vis-à-vis d'une large gamme de molécules chirales, et ceci à moindre coût puisque aucune modification isotopique des molécules n'est requise. Parmi les molécules à explorer, le cas des hydrocarbures chiraux est très intéressant car les méthodes RMN traditionnelles ne permettent pas de discriminer leurs énantiomères, à l'exception de quelques techniques très spécifiques (complexes de Platine ou de Rhodium) décrites récemment (7). C'est avec succès que ce défi fut relevé, puisque la plupart des hydrocarbures chiraux testés ont été différenciés spectralement (7), y compris les alcanes flexibles ramifiés tels que le (\pm)-3-méthylhexane, qui est le plus simple des composés chiraux de la chimie organique, mais aussi le plus difficile à différencier par RMN. Pour cette molécule, deux doublets quadripolaires traduisant la discrimination chirale ont été observés au niveau d'un des deux deutériums diastéréotopes (5 ou 5') en position β du centre stéréogène (Figure 6).

Les résultats expérimentaux obtenus avec les hydrocarbures chiraux sont importants pour deux raisons. D'une part, il montre que la technique est valable même si la molécule étudiée ne possède aucune fonctionnalité chimique spécifique, ce qui illustre parfaitement son caractère général. D'autre part, il suggère que les processus de reconnaissance de forme jouent un rôle important dans les mécanismes de discrimination chirale. L'énantiosélectivité du polypeptide vis-à-vis des alcanes chiraux apporte donc des éléments nouveaux dans la compréhension des phénomènes de discrimination et des interactions énantiosélectives.

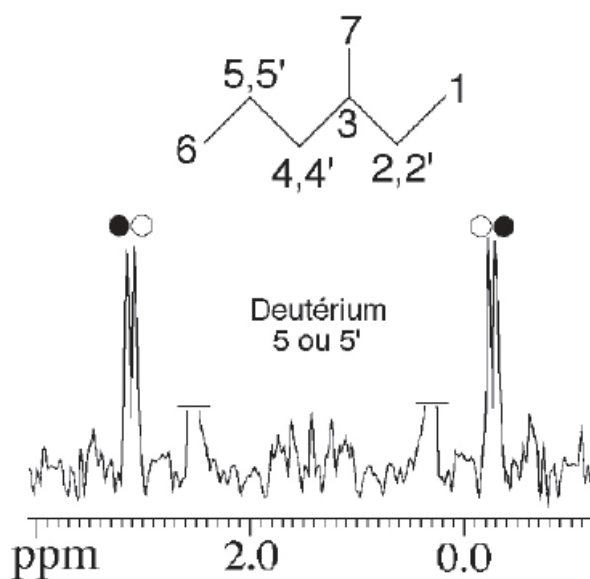


Figure 6. Discrimination chirale observée pour le (\pm)-3-méthylhexane dissous dans une solution PBLG/ CHCl_3 . Colonnes extraites du spectre 2D Q-COSY.

Plus, récemment, le potentiel analytique de la RMN $^2\text{H}\{-^1\text{H}\}$ en abondance naturelle dans les mésophases polypeptidiques a été appliquée pour déterminer les rapports isotopiques spécifiques Hydrogène/Deutérium (H/D) dans un produit d'origine naturelle, le méthyle linoléate issu d'un acide gras **(9)**. L'avantage de cette approche par rapport à la technique SNIF-NMR[®] (Specific Natural Isotope Fractionation) développée dans les années 1980 pour déterminer l'origine géographique et/ou chimique (naturelle ou synthèse) d'une molécule, est double **(10,11)**. D'une part, il est possible de séparer le signal de noyaux deutériums fortuitement isochrones (même déplacement chimique) sur la base de leurs éclatements quadrupolaires. D'autre part, il est possible de déterminer le rapport isotopique (H/D) pour des directions énantiotopes, en particulier au niveau des groupements méthylènes dans les molécules prochirales (R-CH₂-R'). L'analyse des premiers résultats semble montrer que des effets de déplétion entre les sites énantiotopes aliphatiques d'une molécule prochirale existent et soient quantifiables. La RMN ^2H en milieu orienté chiral ouvre donc des perspectives considérables dans l'analyse des rapports isotopiques. D'un côté, elle offre une alternative à la technique SNIF-NMR[®]. De l'autre, la mesure des rapports (H/D) au niveau des sites énantiotopes apporte des informations essentielles pour une meilleure compréhension des effets cinétiques isotopiques associés aux réactions enzymatiques impliquant des molécules prochirales.

V- Perspectives

Des études quantitatives utilisant un spectromètre de routine (9.4 T) et une sonde sélective ^2H de 5 mm de diamètre ont montré que le seuil de détection se situait aux environs 2×10^{-8} mol d'isotopomères **(12)**, ce qui correspond à observer (avec un rapport S/B raisonnable) le doublet quadrupolaire d'un groupement méthyle (3 isotopomères équivalents) d'une molécule de masse molaire $108,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ dissous à hauteur de 1 % en masse (5 mg) dans un échantillon PBLG/ CHCl_3 . On pourrait donc reprocher à cette méthode de manquer cruellement de sensibilité (quantité de soluté requise, temps d'expérience longs, ...), réduisant ainsi son domaine d'applications aux cas de molécules de faible masse moléculaire (entre 100 et $150 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$). Cet argument est discutable dans la mesure où la sensibilité d'un spectromètre RMN est proportionnelle à l'intensité de son champ magnétique, B_0 , élevée à la puissance 3/2 (à

temps constant) alors que le temps d'expérience est proportionnel à $1/B_0^3$ (à S/B constant) (**Figure 7**).

Actuellement, le champ magnétique des spectromètres les plus puissants atteint 21.1 T (900 MHz), soit une sensibilité accrue d'un facteur 3,4 comparée à la sensibilité d'un spectromètre de 9.4 T (**7**). Par ailleurs, l'utilisation de cryosondes (sondes RMN refroidies par de l'Hélium gaz à une température de 22 K), récemment développées afin de limiter le bruit électronique et améliorer la détection du signal RMN, conduit à un gain en sensibilité d'un facteur 4 pour un moindre coût financier. Pour comparaison, un spectromètre de 11,7 T (600 MHz) muni d'une crysonde possède la même sensibilité qu'un spectromètre de 35,2 T (1,5 GHz), ... qui n'existe malheureusement pas encore ! L'utilisation conjointe de spectromètres "haut champ" et d'une crysonde deutérium permettra donc de résoudre immédiatement les problèmes de sensibilité. Un tel projet est cours de réalisation dans notre laboratoire, et devrait nous permettre de franchir une nouvelle étape dans la course à la sensibilité.

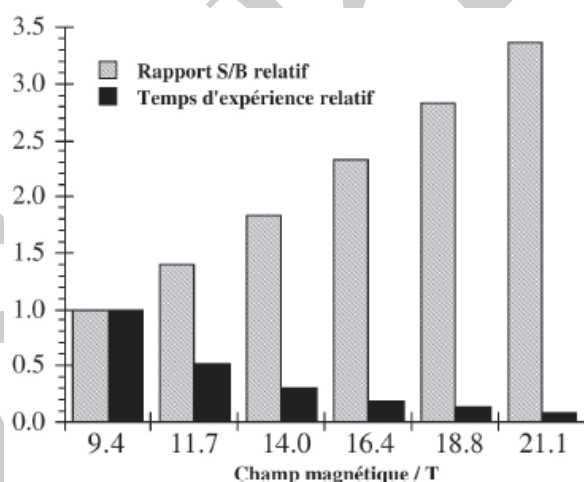


Figure 7. Evolution du rapport S/B et du temps d'expérience en fonction de l'intensité du champ magnétique exprimée en Tesla (par rapport à un champ de 9.4 T, soit 400 MHz).

Derrière la simple discrimination énantiomérique par RMN en milieu orienté chiral se cache un autre enjeu plus fondamental : celui de l'attribution de la configuration absolue des signaux, ce qui constituerait évidemment un atout supplémentaire indéniable à cet outil. Cet objectif passera par la compréhension et la modélisation des phénomènes de discriminations chirales. Les études actuelles cherchent à l'élaborer des modèles d'interactions "soluté orienté / solvant orienté" réalistes et capables de rendre compte des effets orientationnels différentiels. En termes

de différenciation chirale, le modèle devra être capable de prévoir (au moins qualitativement) si $S^R > S^S$ ou $S^R < S^S$. Ainsi, en RMN du deutérium par exemple, il serait envisageable d'attribuer le doublet quadropolaire le plus grand (ou le plus petit) à l'un ou l'autre des énantiomères. Il est probable qu'une corrélation directe entre l'amplitude des doublets quadropolaires et les descripteurs stéréochimiques classiques R ou S (nomenclature « CIP »), qui attribuent la priorité des ligands sur la base du nombre atomique, ne soit pas possible. Plus raisonnablement, des priorités basées sur les volumes des substituants et/ou leur densité de charge devraient fournir une corrélation plus judicieuse et plus fiable.

VI – Bibliographie

- (1) SHELDON R.A. Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds. Dekker, 1993.
- (2) ELIEL A.L., WILEN A.H. Stereochemistry of Organic Compounds. John Wiley & Sons, 1994.
- (3) 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, 2069-2070.
- (4) SACKMANN E., MEIBOOM S., SNYDER L.C. NMR spectra of enantiomers in optically active liquid crystals. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 2183-2184.
- (5) CANET I., COURTIEU J., A. LOEWENSTEIN A., MEDDOUR A., PECHINE J.-M. Enantiomeric analysis in a polypeptide lyotropic liquid crystal by deuterium NMR. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 6520-6526.
- (6) LESOT P., MERLET D., LOEWENSTEIN A., COURTIEU J. Enantiomeric visualisation using proton-decoupled natural abundance deuterium NMR in poly- γ -benzyl-L-glutamate liquid crystalline solutions. *Tetrahedron : Asym.* 1998, **9**, 1871-1881.
- (7) LESOT P., SARFATI M., COURTIEU J. Natural abundance deuterium NMR spectroscopy in polypeptide liquid crystals as a new and incisive means for enantiodifferentiation of chiral hydrocarbons. *Chem. Eur. J.*, 2003, **9**, 1724-1745.
- (8) PARENTY A., CAMPAGNE J.-M., AROULANDA C., LESOT P. Routine use of natural abundance deuterium NMR in a polypeptidic chiral oriented solvent for determination of the enantiomeric composition of chiral building blocks. *Org. Lett.*, 2002, **4**, 1663-1666.
- (9) LESOT P., AROULANDA C., BILLAULT I. Exploring the analytical potential of NMR spectroscopy in chiral anisotropic media for the study of the natural abundance deuterium distribution in organic molecules. *Anal. Chem.*, 2004, **76**, 2827-2835.
- (10) G.J. MARTIN, M.L. MARTIN, *Tetrahedron letters*, 1981, **22**, 3525-3528.
- (11) MARTIN G.J. Stable Isotopes in the Biosphere. Kyoto University Press, 1995.
- (12) LESOT P., SARFATI M., MERLET D., COURTIEU J., ANCIAN B., C. BREVARD C. Determining enantiomeric purity by NMR: deuterium 2D NMR at natural abundance in weakly oriented chiral liquid crystals, *Bruker Report*, 2001, **149**, 29-33.