



**HAL**  
open science

# La RMN diffusionnelle ultrarapide analyse un mélange en moins d'une seconde

Jean-Nicolas Dumez

► **To cite this version:**

Jean-Nicolas Dumez. La RMN diffusionnelle ultrarapide analyse un mélange en moins d'une seconde. L'Actualité Chimique, 2022. <hal-03803782>

**HAL Id: hal-03803782**

**<https://hal.science/hal-03803782v1>**

Submitted on 7 Oct 2022

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

# La RMN diffusionnelle ultrarapide-analyse un mélange en moins d'une seconde

Jean-Nicolas Dumez

*Université de Nantes, CNRS, CEISAM, UMR6230, F-44000 Nantes, France*

## Résumé

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) est une méthode particulièrement utile pour analyser la composition d'un mélange. Au sein de la panoplie d'expériences RMN pour l'analyse de mélanges, la RMN diffusionnelle ou DOSY (*diffusion-ordered spectroscopy*) est particulièrement pertinente, parce qu'elle permet de séparer les spectres des composés d'un mélange. Sous sa forme usuelle, la RMN DOSY nécessite des durées d'expérience de plusieurs minutes, qui la rendent incompatible avec l'analyse de mélanges qui évoluent dans le temps sur des durées inférieures à 1h, comme c'est le cas de nombreuses réactions chimiques. La RMN diffusionnelle ultrarapide-permet de réduire la durée d'expérience à moins d'une seconde, et ouvre la voie à l'analyse de mélanges hors équilibre.

## Abstract

Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy is a particularly useful tool for the analysis of mixtures. Among the diverse range of NMR methods for mixture analysis, diffusion-ordered spectroscopy (DOSY) is particularly relevant, as it makes it possible to separate the spectra of a mixture's components. In its conventional form, DOSY requires experiment durations of several minutes, which makes it incompatible with the analysis of samples that evolve on timescales shorter than 1h. This is a severe limitation for applications such as reaction monitoring. Ultrafast DOSY NMR makes it possible to reduce experiment durations to less than one second, and opens the way to the analysis of out-of-equilibrium mixtures.

Mots clés : spectroscopie RMN ; analyse de mélanges ; diffusion moléculaire

Keywords : NMR spectroscopy ; mixture analysis ; molecular diffusion

E-mail : [jean-nicolas.dumez@cnrs.fr](mailto:jean-nicolas.dumez@cnrs.fr)

## Qu'est-ce que la RMN peut nous apprendre sur les mélanges ?

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) est une méthode particulièrement pertinente pour l'analyse de mélanges complexes [1; 2], qu'on peut choisir d'analyser en l'état, avec très peu d'étapes de préparation. On obtient alors, dans le spectre RMN du mélange, une information globale sur l'ensemble des molécules dont la concentration est supérieure au seuil de détection. Cette analyse directe et globale est une très bonne chose, puisqu'on peut potentiellement avec une unique expérience accéder à de nombreuses informations. Le spectre RMN d'une molécule contient en effet une information riche sur sa structure, et l'intensité des signaux renseigne sur sa concentration. Mais l'analyse directe par RMN présente également des défis. Lorsqu'on effectue l'analyse la plus courante de RMN 1D du proton ( $^1\text{H}$ ), le spectre obtenu est la somme de tous les spectres des composés présents dans le mélange, pondérés par leurs concentrations, comme illustré dans la figure 1a. Il est difficile, sur la base de ce seul spectre, de déterminer de quelle molécule provient quel signal.

## La RMN diffusionnelle : une chromatographie virtuelle

La RMN diffusionnelle, ou DOSY est une approche qui vise à séparer les spectres RMN des composés d'un mélange, sans séparation physique des composés eux-mêmes [3; 4]. Pour cela, la RMN DOSY exploite le phénomène de diffusion moléculaire, c'est à dire le mouvement aléatoire des molécules en solution sous l'effet de l'agitation thermique. La composante translationnelle de ce mouvement est caractérisée pour chaque composé par un coefficient de diffusion  $D$ . La RMN DOSY établit pour chaque signal dans le spectre RMN 1D une corrélation entre la position du signal (le déplacement chimique) et le coefficient de diffusion de la molécule qui donne naissance à ce signal, comme illustré dans la figure 1c. Le coefficient de diffusion pour une molécule est lié à son rayon hydrodynamique, et donc, de façon qualitative, à sa masse moléculaire [5]. On parle pour la RMN DOSY de chromatographie virtuelle, et cette approche facilite grandement l'analyse d'un mélange. La méthode DOSY est couramment utilisée avec la RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  et  $^{31}\text{P}$ .

La principale limite de l'expérience RMN DOSY est la durée nécessaire pour enregistrer les données. Le principe de la RMN diffusionnelle est exposé dans l'encadré. Sous leur forme conventionnelle, les expériences durent de quelques minutes à quelques heures. Cela peut être parfaitement adapté à l'étude d'un mélange à l'équilibre. Mais si l'échantillon évolue sur

une échelle de temps qui n'est pas beaucoup plus longue, alors l'expérience DOSY est compromise, et on ne parvient pas à séparer les spectres des composés. Cette limite signifie que des applications comme le suivi de réaction en synthèse organique ne peuvent pas bénéficier pleinement de l'apport de la RMN, alors même que toute information structurale ou quantitative sur les composés engagés dans la réaction est susceptible d'éclairer son mécanisme, ou d'en faciliter l'optimisation.

### **Comment exploiter des concepts d'IRM pour accélérer l'analyse ?**

En spectroscopie RMN, les données peuvent être enregistrées de nombreuses façons différentes, sans nécessairement changer d'instrument, et il arrive régulièrement qu'un nouveau concept permette d'étendre radicalement le champ des questions pouvant être abordées. C'est ce qui s'est produit au début des années 2000 avec la RMN 2D ultrarapide, qui permet de réduire la durée des expériences à moins d'une seconde [6; 7]. L'idée centrale de la RMN 2D ultrarapide, illustrée dans l'encadré, est d'effectuer plusieurs expériences en parallèle dans le même échantillon. C'est une idée très générale, qui a conduit à de nombreuses applications.

La RMN DOSY ultrarapide, qui présente un grand potentiel pour l'analyse de mélanges hors équilibre, était restée jusqu'à récemment inexploitée. Depuis 5 ans, nous avons conduit une série de développements qui permettent de mieux décrire et comprendre cette méthode de mesure, et d'en améliorer les performances pour l'analyse de mélanges [8-12]. Nous nous sommes particulièrement intéressé·e·s aux mélanges hors équilibre, et nous avons également avancé vers une meilleure sensibilité de la méthode. La suite de cet article décrit plusieurs de ces développements.

### **Vers l'étude d'échantillons hors équilibre**

L'un des domaines dans lequel la RMN DOSY ultrarapide serait la plus utile est le suivi de réactions chimiques et l'étude de mécanismes. Elle pourrait en effet permettre d'obtenir, tout le long de la réaction, les spectres RMN des composés détectables, par une analyse directe du milieu réactionnel (par exemple en conduisant une réaction directement dans un tube RMN). Une première étape dans cette direction est de pouvoir enregistrer des données de qualité dans des solvants organiques. Les premières tentatives en ce sens, effectuées en utilisant le chloroforme comme solvant, ont été infructueuses. C'est en raison du phénomène

de convection qui se produit très facilement au sein de l'échantillon pour les solvants de faible viscosité. Si la convection est non négligeable, cela peut fausser considérablement la mesure des coefficients de diffusion. L'expérience DOSY vise en effet à encoder le phénomène de diffusion translationnelle, qui implique sur l'échelle de temps considérée (~100 ms) des déplacements à des échelles micrométriques, tandis que la convection induit des mouvements beaucoup plus importants.

La solution au problème se trouvait, comme souvent, dans la littérature scientifique [13]. Pour la comprendre, il faut tout d'abord comprendre la façon dont le spectre RMN est influencé par la convection des molécules. Le spectre RMN est une grandeur complexe, dont on peut définir le module et l'argument, qu'on appelle aussi phase. Dans l'expérience DOSY, la diffusion diminue le module du spectre, tandis que la convection modifie sa phase. Or il est possible, grâce à une impulsion radio-fréquence judicieusement choisie, de changer le signe de la phase. En effectuant deux étapes de pondération, séparée par cette impulsion radio-fréquence, on obtient un spectre dans lequel l'effet de la diffusion s'exprime alors que celui de la convection est compensée. On peut alors faire des mesures robustes y compris en présence de convection. C'est ce principe, transposé au cas des expériences ultrarapide, qui a permis d'exploiter la méthode dans des solvants comme le chloroforme. La figure 2 illustre le résultat, par la comparaison de mesures avec et sans compensation de la convection pour un mélange de molécules organiques dans le chloroforme.

L'intérêt de faire une mesure rapide peut être illustré par l'analyse d'une réaction chimique. Dans ce cas la concentration des réactifs et des produits évolue pendant l'expérience RMN DOSY, et la variation qui en résulte pour l'intensité des signaux est une source d'erreur, qui conduit à une surestimation du coefficient de diffusion pour les réactifs, et une sous-estimation pour les produits. Cet effet disparaît si la mesure est suffisamment rapide par rapport à l'évolution temporelle du mélange étudié. En effectuant une expérience RMN DOSY en moins d'une seconde au lieu de plusieurs minutes, on a ainsi accès à des échelles de temps plus courtes. Cet effet est illustré dans le tableau 1, qui réunit les coefficients de diffusion estimés pour un réactif et un produit d'une réaction de di-amination (figure 3). On constate que pour cette réaction, la masse molaire estimée avec l'expérience RMN DOSY ultrarapide est plus juste que celle estimée avec l'expérience RMN DOSY conventionnelle [10].

Outre la séparation des spectres des espèces mises en jeu dans une réaction, le suivi en temps réel par RMN DOSY peut notamment avoir des applications pour l'étude d'interactions dans des réactions catalytiques, ou le suivi de la croissance de polymères.

### Améliorer la séparation des signaux

Les données de RMN diffusionnelle peuvent être analysées de différentes façons. Dans l'approche la plus simple, dite univariée, chaque signal dans le spectre RMN 1D est analysé individuellement, en utilisant l'équation E2 pour déterminer le coefficient de diffusion associé. Cette méthode est rapide et reste la plus couramment utilisée. Elle a cependant plusieurs limites, et notamment la difficulté de séparer des signaux qui se recouvrent dans le spectre 1D. L'analyse univariée n'exploite cependant pas le fait que, dans bien des cas, on sait que plusieurs signaux proviennent de la même molécule. Les valeurs de coefficient de diffusion ne sont alors pas indépendantes les uns des autres. On peut exploiter cette corrélation pour analyser les données  $X$  d'une manière globale, en les exprimant sous la forme :

$$X = CP^T, \quad (1)$$

où  $P$  est une matrice comportant les spectres de chaque composé,  $C$  est une matrice comportant la courbe d'atténuation par la diffusion pour chaque composé, et l'exposant  $T$  désigne l'opération de transposition. L'analyse multivariée peut faciliter la séparation des signaux qui se recouvrent dans les spectres 1D [14; 15].

Il existe plusieurs algorithmes multivariés qui permettent de déterminer les spectres des composés d'un mélange à partir des données de RMN DOSY. Le plus rapide d'entre eux s'appelle DECRA, pour *Direct Exponential Curve Resolution Algorithm* [14]. La rapidité de l'algorithme repose sur l'existence d'une solution analytique pour l'équation 1, dans le cas où les données de RMN DOSY sont enregistrées avec un échantillonnage linéaire des valeurs du coefficient de pondération  $b$ :

$$b(z) = a_1 z + a_0,$$

où  $a_1$  et  $a_0$  dépendent des paramètres de l'expérience. Or, dans l'expérience de RMN DOSY ultrarapide sous sa forme initiale, le processus de parallélisation spatiale résulte en un échantillonnage non linéaire des valeurs de  $b$ .

En imposant la contrainte d'un échantillonnage linéaire, et par la résolution dans ce cas des équations qui décrivent le déroulement de l'expérience, nous avons mis au point une

méthode alternative de parallélisation spatiale, compatible avec l'algorithme DECRA. Cela permet une analyse des données elle-même très rapide, d'une durée inférieure à une seconde, et qui améliore la séparation des spectres des composés du mélange [8]. La figure 4 illustre ce résultat, avec un mélange simple de deux alcools. Avec le traitement univarié, on obtient une unique corrélation dans le spectre DOSY, et le coefficient associé ne correspond à aucun des deux composés. Avec le traitement multivarié, on peut séparer correctement les spectres des deux composés.

L'utilisation de méthodes multivariées pour le traitement des données de RMN DOSY ultrarapide ouvre également des perspectives pour le suivi de réactions chimiques. En effet, il est possible de généraliser l'équation 1 en ajoutant une dimension temporelle aux données. On obtient alors par sa résolution le profil de concentration des réactifs et des produits au fil de la réaction, dont on peut extraire des constantes de vitesse. L'accumulation d'information spectrale tout au long de la réaction permet également d'accroître la capacité de la méthode à détecter des espèces peu concentrées, comme des intermédiaires.

### **Détection de composés peu concentrés**

Bien que la spectroscopie de RMN fournisse de précieuses informations sur les composés qu'elle peut détecter, son champ d'application est limité par des seuils de détection peu favorables. Ainsi, l'expérience de RMN  $^1\text{H}$  1D permet avec un instrument en quelques minutes de détecter des molécules de concentrations supérieures à 10 micromoles par litre. Dans un mélange complexe, de nombreuses espèces peuvent avoir une concentration très inférieure à cette valeur. Cette sensibilisation modeste a conduit au développement de méthodes pour accroître l'intensité des signaux dans un spectre RMN. On les désigne collectivement sous le nom de méthodes d'« hyperpolarisation ».

La méthode d'hyperpolarisation actuellement la plus prometteuse pour l'analyse de mélanges est la polarisation dynamique nucléaire suivie d'une dissolution (D-DNP, pour *Dissolution Dynamic Nuclear Polarisation*) [16]. La D-DNP permet d'augmenter l'intensité des signaux d'un facteur pouvant dépasser 10 000. Pour cela, l'échantillon est tout d'abord irradié avec des micro-ondes en présence de radicaux libres (composés qui ont un/des électrons non appariés, comme le TEMPOL) à une température de quelques Kelvin, dans un champ magnétique. Cela entraîne un transfert de polarisation des électrons vers les noyaux. L'échantillon est ensuite dissout avec un solvant en surébullition, et transféré vers le

spectromètre RMN pour la mesure. L'appareil est représenté de manière schématique dans la figure 5a. Le principal inconvénient de cette méthode est que l'étape de dissolution est irréversible. On ne peut donc polariser l'échantillon qu'une seule fois. De plus, l'état hyperpolarisé ne peut exister que de façon transitoire dans le spectromètre RMN, et on dispose donc de quelques secondes seulement pour enregistrer les données. Pour ces raisons, la D-DNP n'est pas généralement compatible avec la RMN multidimensionnelle.

La RMN 2D ultrarapide s'associe particulièrement bien avec la D-DNP, puisqu'elle permet d'enregistrer des spectres 2D en une durée très courte, compatible avec la durée de vie des états hyperpolarisés. On peut donc bénéficier de la sensibilité accrue permise par la D-DNP, sans sacrifier la richesse de l'information que fournit la RMN 2D. Nous avons démontré l'intérêt de cette combinaison dans le cas de la RMN diffusionnelle ultrarapide, comme illustré dans la figure 5b [11]. Il était nécessaire pour cela de mettre au point une expérience qui puisse à la fois compenser l'effet de la convection – puisque la mesure est faite juste après l'injection rapide de l'échantillon, et prendre en compte les particularités des substrats hyperpolarisés. Cette approche est particulièrement prometteuse pour l'analyse de mélanges peu concentrés, et pour observer d'autres noyaux comme le carbone-13.

### **Pousser les limites de détection et la résolution temporelle**

La RMN diffusionnelle ou DOSY est une approche prometteuse pour l'analyse de mélanges. C'est particulièrement vrai pour les mélanges dont la composition chimique évolue. La RMN DOSY a par exemple été utilisée pour caractériser les états intermédiaires impliqués dans la formation de fibrilles amyloïdes [17]. Elle est également au cœur d'une vive controverse sur la mobilité moléculaire pendant les réactions chimiques [18]. La RMN DOSY ultrarapide permettrait d'accéder à des échelles de temps plus courtes. Elle pourrait ainsi être exploitée pour guider le développement et l'optimisation de nouvelles réactions. Associée à l'hyperpolarisation elle permettrait de repousser les limites de détection pour l'analyse de mélanges peu concentrés.

### **Remerciements**

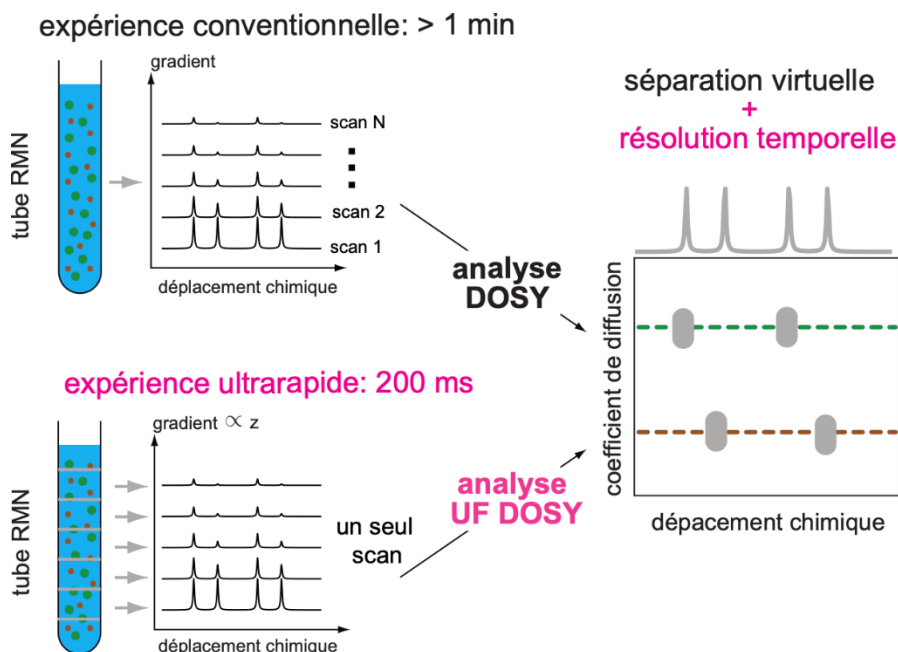
Je remercie l'ensemble des personnes qui ont contribué à ces travaux, et avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler ces dernières années. Je remercie plus particulièrement Achille Marchand et Célia Lhoste pour leur retour sur le manuscrit.

## Références

- [1] J.V. Duynhoven, E.v. Velzen, and D.M. Jacobs, Quantification of complex mixtures by nmr. *Annu. Reports NMR Spectrosc.* 80 (2013) 181-236.
- [2] C. Simmler, J.G. Napolitano, J.B. McAlpine, S.N. Chen, and G.F. Pauli, Universal quantitative nmr analysis of complex natural samples. *Curr. Opin. Biotechnol.* 25 (2014) 51-59.
- [3] C.S. Johnson, Diffusion ordered nuclear magnetic resonance spectroscopy: Principles and applications. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 34 (1999) 203-256.
- [4] G. Pagès, V. Gilard, R. Martino, and M. Malet-Martino, Pulsed-field gradient nuclear magnetic resonance measurements (pfg nmr) for diffusion ordered spectroscopy (dosy) mapping. *Analyst* 142 (2017) 3771-3796.
- [5] R. Evans, The interpretation of small molecule diffusion coefficients: Quantitative use of diffusion-ordered nmr spectroscopy. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 117 (2020) 33-69.
- [6] L. Frydman, T. Scherf, and A. Lupulescu, The acquisition of multidimensional nmr spectra within a single scan. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99 (2002) 15858-15862.
- [7] M.J. Thrippleton, N.M. Loening, and J. Keeler, A fast method for the measurement of diffusion coefficients: One-dimensional dosy. *Magn. Reson. Chem.* 41 (2003) 441-447.
- [8] R. Mishra, A. Marchand, C. Jacquemmoz, and J.-N. Dumez, Ultrafast diffusion-based unmixing of 1h nmr spectra. *Chem. Commun.* 57 (2021) 2384-2387.
- [9] C. Jacquemmoz, R. Mishra, L. Guduff, C. van Heijenoort, and J.-N. Dumez, Optimisation of spatially encoded diffusion ordered nmr spectroscopy for the analysis of mixtures. *Magn. Reson. Chem.* n/a (2021).
- [10] G. Hamdoun, L. Guduff, C. van Heijenoort, C. Bour, V. Gandon, and J.-N. Dumez, Spatially encoded diffusion-ordered nmr spectroscopy of reaction mixtures in organic solvents. *Analyst* 143 (2018) 3458-3464.
- [11] L. Guduff, D. Kurzbach, C. van Heijenoort, D. Abergel, and J.-N. Dumez, Single-scan <sup>13</sup>c diffusion-ordered nmr spectroscopy of dnp-hyperpolarised substrates. *Chem. Eur. J.* 23 (2017) 16722-16727.
- [12] L. Guduff, I. Kuprov, C. Van Heijenoort, and J.N. Dumez, Spatially encoded 2d and 3d diffusion-ordered nmr spectroscopy. *Chem. Commun.* 53 (2017) 701-704.
- [13] A. Jerschow, and N. Müller, Suppression of convection artifacts in stimulated-echo diffusion experiments. Double-stimulated-echo experiments. *Journal of Magnetic Resonance* 125 (1997) 372-375.
- [14] B. Antalek, and W. Windig, Generalized rank annihilation method applied to a single multicomponent pulsed gradient spin echo nmr data set. *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 10331-10332.
- [15] A.A. Colbourne, S. Meier, G.A. Morris, and M. Nilsson, Unmixing the nmr spectra of similar species - vive la différence. *Chem. Commun.* 49 (2013) 10510-10512.

- [16] J.H. Ardenkjaer-Larsen, B. Fridlund, A. Gram, G. Hansson, L. Hansson, M.H. Lerche, R. Servin, M. Thaning, and K. Golman, Increase in signal-to-noise ratio of > 10,000 times in liquid-state nmr. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100 (2003) 10158-10163.
- [17] K.S. Jensen, S. Linse, M. Nilsson, M. Akke, and A. Malmendal, Revealing well-defined soluble states during amyloid fibril formation by multilinear analysis of nmr diffusion data. *Journal of the American Chemical Society* 141 (2019) 18649-18652.
- [18] H. Wang, M. Park, R. Dong, J. Kim, Y.-K. Cho, T. Tlustý, and S. Granick, Boosted molecular mobility during common chemical reactions. *Science* 369 (2020) 537-541.
- [19] D. Sinnaeve, Diffusional attenuation. *eMagRes* (2016) 967-980.

## Encadré : La RMN diffusionnelle



En RMN DOSY, la mesure de coefficients de diffusion repose sur l'utilisation de gradients de champ magnétique. On introduit une étape de pondération du signal par le coefficient de diffusion, qui consiste à appliquer un gradient de champ magnétique (c'est-à-dire une variation du champ magnétique dans l'espace) ; le déplacement aléatoire des molécules dans ce champ magnétique inhomogène résulte en une atténuation du signal RMN [19]. Plus le gradient est élevé, plus les signaux sont atténués, et le degré d'atténuation dépend du coefficient de diffusion.

En RMN DOSY conventionnelle, afin de mesurer le coefficient de diffusion associé à chaque signal, on enregistre une série de spectres pour différentes valeurs de gradients. On obtient pour chaque signal  $i$  dans le spectre une intensité qui peut s'écrire :

$$S_{i,j} = S_i^0 e^{-b_j D_i}, \quad (E1)$$

où  $S_i^0$  est l'intensité du signal en l'absence de pondération par la diffusion,  $D_i$  est le coefficient de diffusion de la molécule donnant naissance au signal  $i$ , et  $b_j$  est le facteur de pondération pour la  $j$ -ème étape de l'expérience. Le facteur de pondération dépend des paramètres de l'expérience DOSY et notamment de l'intensité  $G$  du gradient de champ magnétique utilisé pour le codage ( $b \propto G^2$ ), mais ne dépend pas de la molécule considérée. Dans une expérience conventionnelle, on répète l'acquisition des données pour différentes valeurs de  $b_j$ . Chaque répétition fournit un spectre, comme illustré dans la figure. C'est ensuite par un ajustement

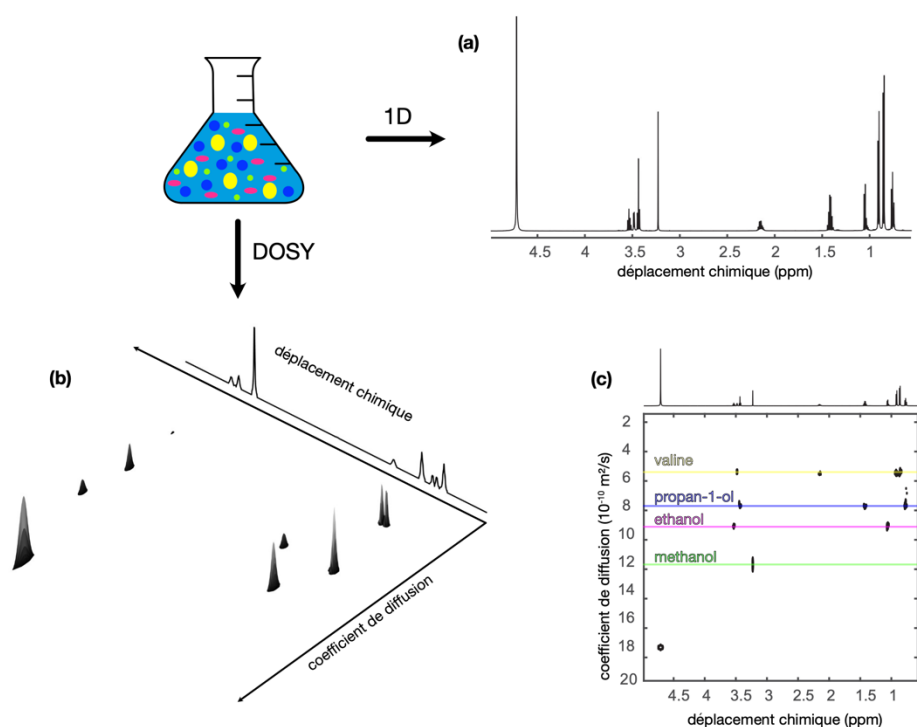
mono-exponentiel de l'intensité de chaque signal en fonction de  $b$  qu'on obtient le coefficient de diffusion associé à chaque signal, à partir duquel on peut construire le spectre DOSY. C'est la nécessité de faire la mesure pour plusieurs valeurs de  $b$  qui conduit à des durées d'expérience élevées

En RMN DOSY ultrarapide, tous les spectres de la série sont obtenus simultanément, grâce à une parallélisation spatiale de l'expérience. Cela réduit la durée de l'expérience, et permet de faciliter le suivi de mélanges hors équilibre. Dans le cas de la RMN DOSY, on fait en sorte que la pondération par la diffusion soit une fonction de la position le long de l'échantillon :

$$S_i(z) = S_i^0 e^{-b(z)D_i}. \quad (\text{E2})$$

On obtient alors, par une méthode issue de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), un spectre par tranche de l'échantillon. Cela permet d'obtenir en une seule étape une série de spectres pour différentes valeurs de  $b$ , comme schématisé dans la figure. On peut alors effectuer le même traitement que pour l'expérience DOSY conventionnelle, et obtenir le spectre DOSY.

## Figures



**Figure 1** : La spectroscopie RMN peut être utilisée pour l'analyse directe de mélanges, comme illustré ici avec un mélange de petites molécules : méthanol, éthanol, propan-1-ol, et L-valine. Le spectre  $^1\text{H}$  1D du mélange (a) est la somme des spectres  $^1\text{H}$  1D des composés. La RMN diffusionnelle ou DOSY permet d'associer à chaque signal dans le spectre le coefficient de diffusion de la molécule correspondante. On obtient alors une carte de corrélation (b). Cette carte est habituellement représentée avec des niveaux de contours (c). Si la résolution est suffisante, on obtient alors une séparation des spectres 1D des composés.

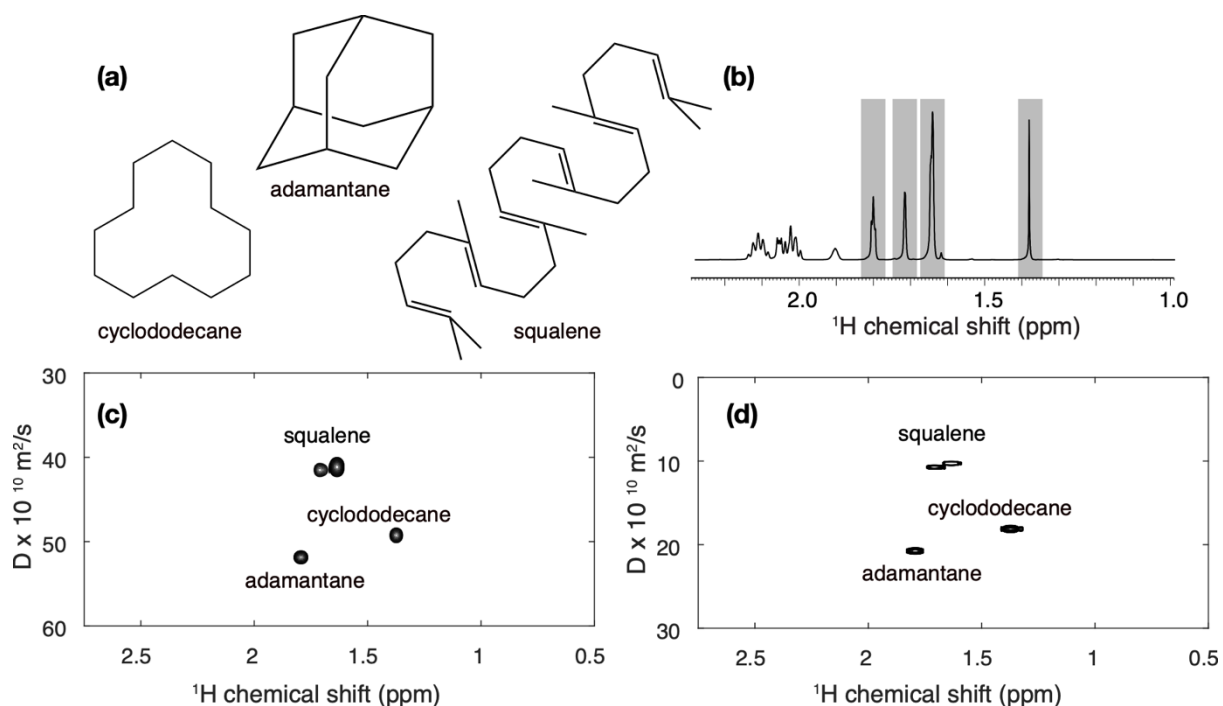


Figure 2 : La convection dans un échantillon peut fausser les mesures de coefficients de diffusion, et son effet doit être compensé. Les trois molécules représentées en (a) sont fréquemment utilisées pour le calibrage en RMN DOSY. L'expérience RMN DOSY ultrarapide initiale donne le résultat (c), dans lequel les coefficients de diffusion sont largement surestimés. L'expérience modifiée pour compenser la convection donne le résultat (d), dans lequel les valeurs mesurées sont correctes. On remarque également que les tâches de corrélations sont plus fines ; l'expérience a une meilleure résolution.

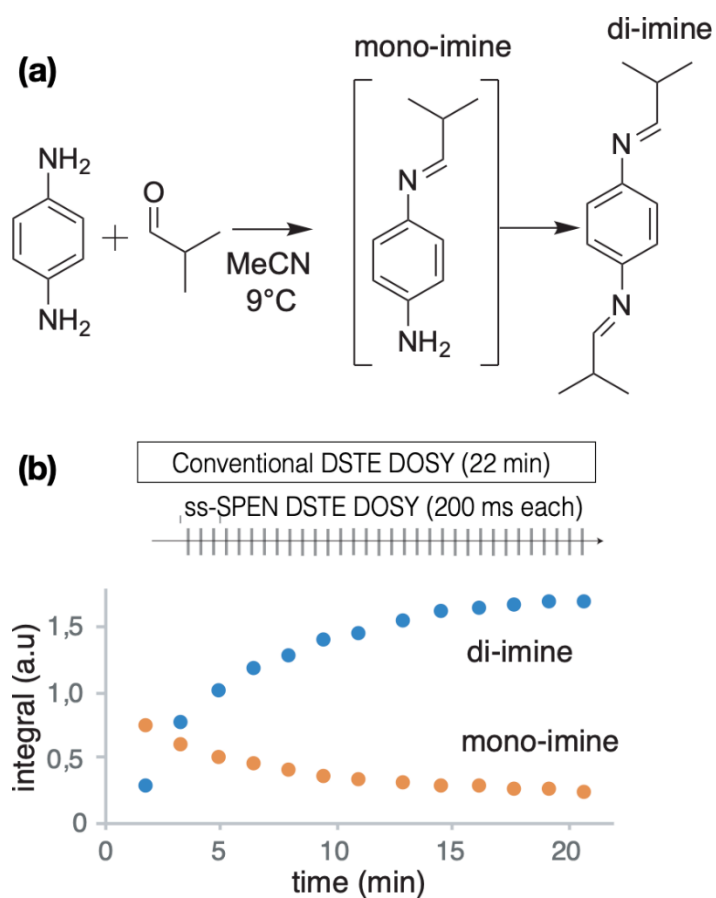


Figure 3 L'expérience RMN DOSY ultrarapide avec compensation de la convection a été utilisée pour suivre la réaction décrite en (a). En (b), on voit l'évolution de la concentration d'un des réactifs, et du produit final, ainsi que la durée de l'expérience DOSY conventionnelle (22 min), et celle de chaque expérience DOSY ultrarapide. Les coefficients de diffusion mesurés sont reportés dans le tableau 1.

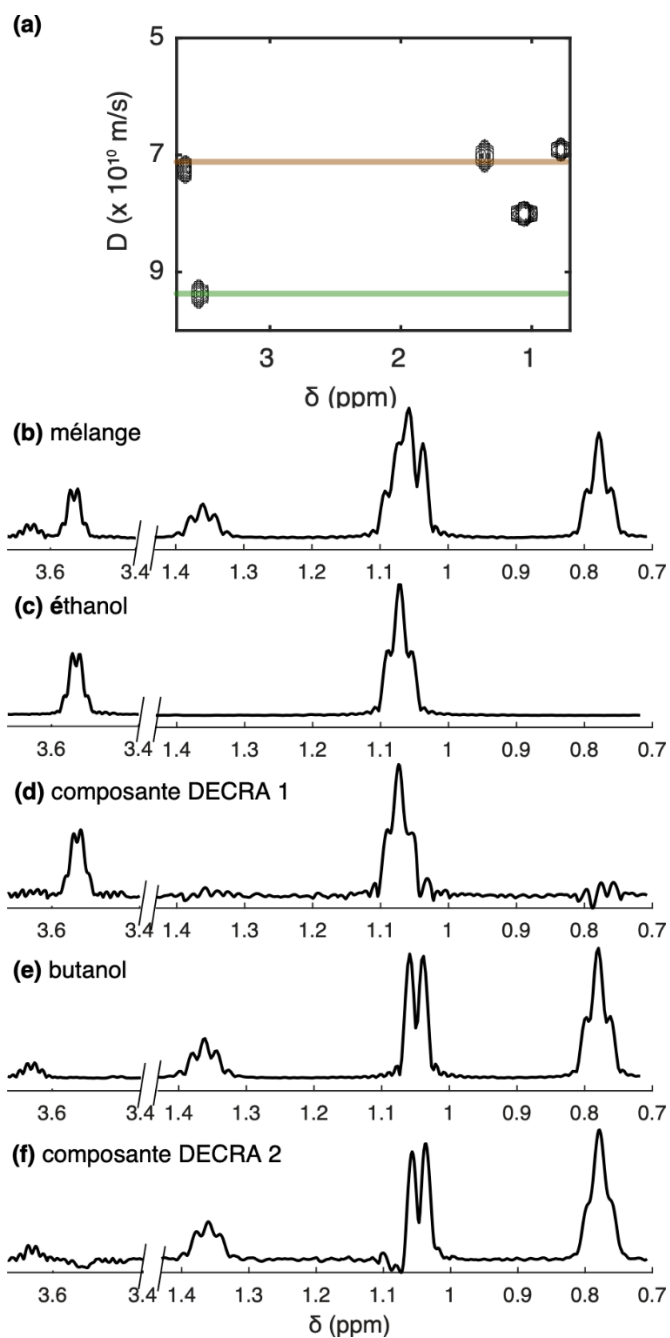


Figure 4 Les données RMN DOSY ultrarapide peuvent être analysée avec une approche univariée, illustrée en (a) dans le cas d'un mélange d'éthanol et de butanol. Dans ce cas, les signaux qui se recouvrent à 1.05 ppm ne sont pas séparés, et le coefficient de diffusion estimé a une valeur intermédiaire entre les valeurs obtenues pour l'éthanol et pour le butanol. Avec un traitement multivarié (l'approche DECRA, on peut séparer les spectres 1D des deux molécules : (b) spectre du mélange ; (c) spectre de l'éthanol seul ; (d) premier spectre issu de l'analyse DECRA de données RMN DOSY ultrarapide ; (e) spectre du butan-1-ol. (f) second spectre issue de l'analyse DECRA.

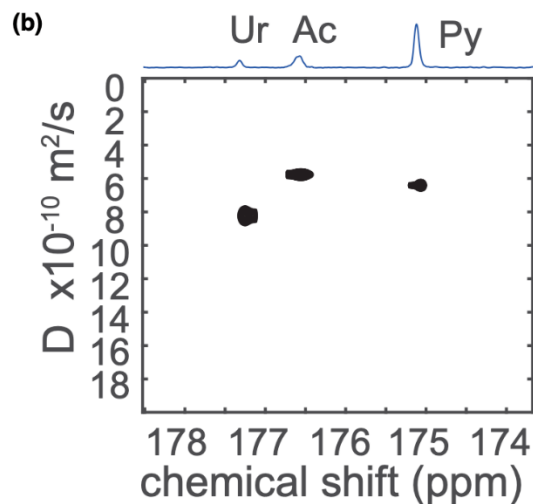
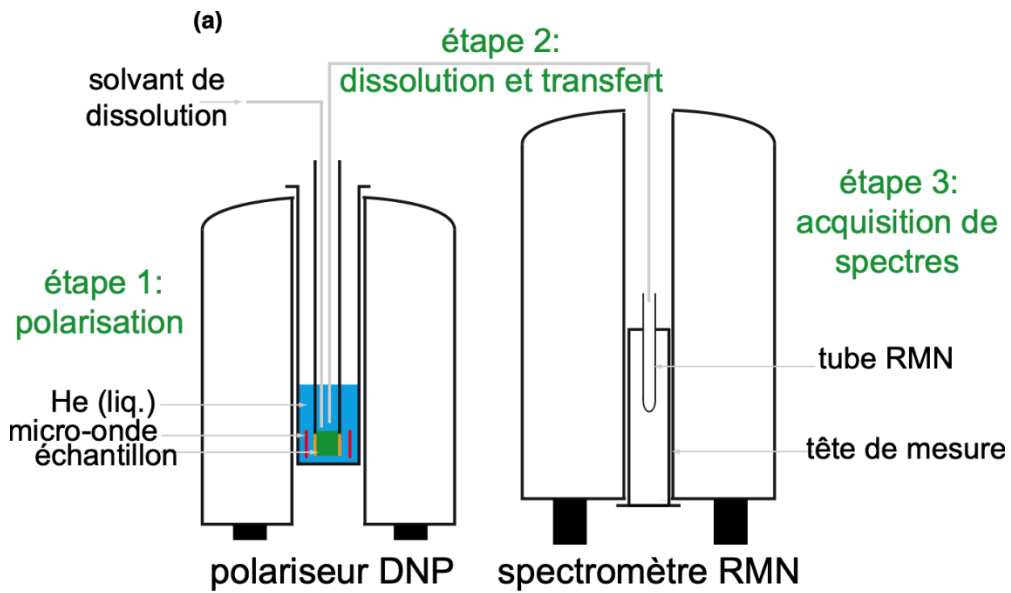


Figure 5 La polarisation dynamique nucléaire (DNP) permet d'accroître l'intensité des signaux RMN d'un facteur pouvant dépasser 10 000. Comme décrit en (a), l'échantillon est placé à très basse température, irradié avec des micro-ondes, puis dissout et transféré vers les spectromètres RMN pour enregistrer des spectres. La combinaison de la RMN diffusionnelle ultrarapide et de la DNP permet d'observer d'autres noyaux tels que le carbone-13, comme illustré en (b) pour un mélange d'urée, d'acétate de sodium et de pyruvate de sodium.

## Tableau

**Tableau 1** Coefficients de diffusion estimés par RMN DOSY pour la réaction de di-amination décrite dans la Fig. 4a. La mesure conventionnelle, qui dure 20 min, conduit lorsqu'elle est faite pendant la réaction à une sur estimation du coefficient de diffusion du réactif, et une sous-estimation du coefficient de diffusion du produit. La mesure ultrarapide donne des résultats cohérents y compris pendant la réaction.

Composé	Coefficient de diffusion mesuré ( $\times 10^{10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ )		
	DOSY ultrarapide pendant la réaction	DOSY conventionnelle pendant la réaction	DOSY conventionnelle après la réaction
Bis-imine	11.4	10.1	11.3
Mono-imine	13.4	20.4	13.0