

SYNTHESE DE LA THESE

L'étude des propriétés chimiques et physico-chimiques de molécules constitue un objectif crucial pour les chimistes, les physiciens et les biologistes. Cette investigation passe notamment par la bonne connaissance de la structure et de la distribution conformationnelle des molécules étudiées de façon à pouvoir tisser des liens entre structure et activité (bio)chimique. Parmi les différentes techniques, la spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) s'est révélée être dès ses premiers résultats en 1945 par Bloch et Purcell une "méthode d'analyse de valeur la plus élevée aux mains des scientifiques" [1]. Au cours des décennies suivantes, la technique s'est assurée une position dominante dans le panel des techniques d'analyse lorsqu'il s'agit d'obtenir des informations détaillées sur la topologie, la dynamique et la structure tridimensionnelle des molécules, couvrant une grande variété de disciplines scientifiques, allant de la physique de l'état solide à la chimie, à la biochimie, à la biologie, à la médecine ou encore aux sciences pharmaceutiques et agroalimentaires [2-3]. En parallèle à la RMN en milieux isotrope et solide, la RMN dans les solvants partiellement orientés s'est fortement développée depuis que Saupe a découvert en 1963 qu'une molécule dissoute dans de telles phases présentait un spectre RMN haute résolution [4]. Ni solides ni liquides, ces états intermédiaires de la matière, caractérisés par un ordre orientationnel intrinsèque, bénéficient des propriétés de fluidité des phases isotropes, tout en gardant une partie des propriétés anisotropes du solide cristallin. Utilisés comme solvants, l'ordre orientationnel qu'imposent ces solvants à leurs solutés contraint ces derniers à diffuser suivant une direction privilégiée, tout en conservant une assez grande mobilité. En conséquence, grâce à cette dualité "fluidité-anisotropie", un certain nombre d'observables purement anisotropes, invisibles sur un spectre RMN en milieu isotrope, deviennent observables et quantifiables sur des spectres RMN [5-6]. En effet, ces quantités tensorielles du second rang, moyennées à zéro par le mouvement brownien en milieu isotrope, ne le sont plus dans ces milieux partiellement orientés: elles constituent les mesurables RMN qui permettent dans les milieux anisotropes d'extraire les informations structurales et conformationnelles désirées. Nous pouvons alors profiter de cette méthode pour avoir un accès direct aux propriétés moléculaires en solution.

Parmi les quatre types de mesurables RMN anisotropes disponibles – anisotropie de déplacement chimique σ_i^{aniso} , anisotropie de couplage scalaire J_{ij}^{aniso} , couplages dipolaires D_{ij}^{aniso} et éclatements quadrupolaires $\Delta\nu_{Q,i}$ pour les noyaux de spin nucléaire supérieur à $\frac{1}{2}$ - il est de coutume de privilégier les couplages dipolaires, largement reconnus pour la richesse unique de leur contenu analytique en termes de données structurales, orientationnelles et conformationnelles. Dans le cas de molécules rigides, et pour les amplitudes de champs magnétiques couramment utilisés, le tenseur associé au couplage dipolaire entre les noyaux i et j est noté $D_{ij,zz}$ et se développe selon l'équation R.1 dans le système d'axes de référence moléculaire $\{a, b, c\}$ [5-7]:

$$D_{ij}^{obs} = \frac{2}{3} \sum_{\alpha, \beta} S_{\alpha\beta} D_{ij, \alpha\beta} \quad (R. 1)$$

avec

$$D_{ij, \alpha\beta} = -\frac{\mu_0 \gamma_i \gamma_j \hbar}{32\pi^3 r_{ij}^3} (3 \cos \theta_{ij\alpha} \cos \theta_{ij\beta} - \delta_{\alpha\beta}) = -\frac{1}{2} \frac{K_{ij}}{r_{ij}^3} (3 \cos \theta_{ij\alpha} \cos \theta_{ij\beta} - \delta_{\alpha\beta}) \quad (R. 2)$$

et

$$K_{ij} = \frac{\mu_0 \gamma_i \gamma_j \hbar}{16\pi^3} \quad (R. 3)$$

Dans ces relations, μ_0 désigne la perméabilité du vide, \hbar est la constante de Planck, γ_i et γ_j sont les rapports gyromagnétiques des noyaux i et j et $\theta_{ij\alpha}$ définit l'angle entre le vecteur internucléaire r_{ij} et le système d'axes de référence moléculaire $\{a, b, c\}$.

Les termes

$$S_{\alpha\beta} = \left\langle \frac{3 \cos \theta_{\alpha z} \cos \theta_{\beta z} - \delta_{\alpha\beta}}{2} \right\rangle \quad (R. 4)$$

constituent les éléments de la matrice d'ordre orientationnel dite de Saupe. $\theta_{\alpha z}$ définit l'angle entre l'axe Z du système d'axes de référence du laboratoire et l'axe α du système d'axes de référence moléculaire, $\delta_{\alpha\beta}$ est le delta de Kronecker et $\langle \dots \rangle$ dénote une moyenne d'ensemble. Ainsi, grâce à l'interdépendance des distances spin-spin et des éléments $S_{\alpha\beta}$, il existe un lien univoque entre les couplages dipolaires $D_{ij,zz}$, la géométrie et l'ordre orientationnel du soluté étudié [5-7].

Dans le cas de molécules flexibles, le lien existe toujours mais il est plus complexe. En effet, la flexibilité conformationnelle doit dans ces cas être prise en compte, ce qui est généralement réalisée *via* l'introduction de la fonction de distribution conformationnelle $P_{LC}(\Omega, \{\phi\})$, qui définit la probabilité que le soluté étudié dans le milieu orienté donné adopte une conformation décrite par les angles $\{\phi\}$ et une orientation décrite par les angles Ω [8]. Sa contrepartie isotrope est la fonction de distribution conformationnelle $P_{iso}(\{\phi\})$, qui représente la distribution conformationnelle du soluté dans un solvant liquide conventionnel mais possédant les mêmes propriétés physiques que le solvant orienté, à l'exclusion de sa capacité à induire une orientation privilégiée au soluté. Dans ce cas, il est possible de démontrer que les couplages dipolaires s'écrivent [9]:

$$D_{ij}^{obs} = \frac{2}{3} \int P_{iso}(\{\phi\}) \frac{W(\{\phi\}) Z_{iso}}{Z} \sum_{\alpha\beta} S_{\alpha\beta}(\{\phi\}) \langle D_{ij, \alpha\beta}(\{\phi\}) \rangle d\{\phi\} \quad (R. 5)$$

où

$$W(\{\phi\}) = \int \exp[-U_{ext}(\Omega, \{\phi\})/k_B T] d\Omega \quad (R. 6)$$

$$Z = \int W(\{\phi\}) P_{iso}(\{\phi\}) d\{\phi\} \quad (R. 7)$$

$$Z_{iso} = \int P_{iso}(\{\phi\}) d\{\phi\} \quad (R. 8)$$

Dans ces expressions, T est la température absolue, k_B la constante de Boltzmann. $U_{ext}(\Omega, \{\phi\})$ représente le potentiel d'interaction intermoléculaire anisotrope: ce terme dépend des angles orientationnels et internes de la molécule étudiée, et par définition, est nul dans un milieu isotrope [5, 10].

D'un point de vue expérimental, la mesurable directement accessible sur un spectre RMN enregistré dans un solvant (partiellement) orienté est le couplage spin-spin total T_{ij} , qui s'écrit:

$$T_{ij} = |J_{ij}^{iso} + 2D_{ij,zz}| \text{ (noyaux non - équivalents)} \quad (R.9)$$

$$T_{ij} = 3|D_{ij,zz}| \text{ (noyaux équivalents)} \quad (R.10)$$

où J_{ij}^{iso} est la mesurable de couplage scalaire directement accessible sur le spectre isotrope. Notons que dans ces expressions, l'anisotropie de couplage scalaire $^1\text{H}-^1\text{H}$ et $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ est habituellement négligée face au terme J_{ij}^{iso} sans induire d'erreurs significatives. D'autre part, si cette remarque ne s'applique pas aux couples de noyaux $^1\text{H}-^{19}\text{F}$ et $^{19}\text{F}-^{19}\text{F}$, il demeure néanmoins dans ces cas que les anisotropies de couplage scalaire ne sont pas indissociables des couplages dipolaires associés et de fait sont prises en compte expérimentalement.

Les équations (R.2) et (R.5) illustrent bien l'intérêt que représente les couplages dipolaires intramoléculaires comme "porte" donnant accès à la détermination des propriétés structurales, orientationnelles et conformationnelles. Néanmoins, il est nécessaire d'avoir en main la "clé", c'est-à-dire un outil capable de convertir les données expérimentales extraites des spectres RMN en les informations désirées. La difficulté réside essentiellement dans l'interdépendance entre l'ordre orientationnel et la distribution conformationnelle d'un soluté donné. En effet, l'équation (R.5) montre trivialement que les phénomènes d'orientation et conformation sont inextricablement liés. Sans pouvoir dissocier l'interdépendance de ces phénomènes, il devient alors indispensables de pouvoir construire des modèles théoriques suffisamment sophistiqués pour gérer le poids des diverses conformations sur l'orientation du soluté, et enfin relier de façon pratique les couplages dipolaires expérimentaux à la structure, l'ordre et l'équilibre conformationnel de la molécule d'intérêt [8]. Plusieurs approches théoriques ont été proposées pour résoudre ce problème: dans ce travail de thèse celle qui a été privilégiée est l'approche nommé AP-DPD, combinaison du modèle du Potentiel Additif (AP) [11], originellement développé pour traiter les interactions orientant soluté-solvant, avec la Description Direct de la Probabilité (DPD) [12], pour traiter la distribution torsionnelle à l'aide de fonctions gaussiennes. Ce choix s'est imposé comme une solution innovante dans les milieux faiblement orientants en raison des résultats très satisfaisants obtenus par le passé dans les solvants fortement orientant.

Au cours des cinquante dernières années, la RMN dans les milieux partiellement orientés a été utilisée pour l'étude de la structure, l'ordre et la dynamique des molécules mésogènes aussi bien

que pour l'étude des solutés dissous dans ces phases, dans le but soit d'accéder directement aux propriétés moléculaires des solutés, soit d'utiliser indirectement les solutés comme sondes des interactions soluté-solvant et/ou des propriétés physico-chimiques de la phase [5, 7-8]. Les phases partiellement orientées utilisées de manière presque exclusive jusqu'à la moitié des années 90 comprennent les cristaux liquides thermotropes, principalement les nématiques, où le degré d'ordre des solutés dissous est assez élevé (l'ordre de grandeur des paramètres de Saupe $S_{\alpha\beta}$ du soluté varie en général de 10^{-1} à 10^{-2}). Les premières études portaient essentiellement sur la détermination très précise des paramètres structuraux et orientationnels de solutés rigides de petite taille dissous dans ces cristaux liquides thermotropes fortement orientant. Par la suite, la technique a été étendue à l'étude de petites molécules flexibles, visant à la description de l'équilibre conformationnel plutôt qu'à l'extraction d'informations structurales et orientationnelles. Les spectres RMN des molécules organiques dissoutes dans un solvant thermotrope sont constitués de milliers de raies superposées sur une gamme de fréquences de l'ordre de quelques kilohertz, en raison des interactions dipolaires intramoléculaires reliant entre eux l'ensemble des noyaux magnétiquement actifs de la molécule. Si la richesse et la précision de l'information sont les avantages de cette technique, la difficulté essentielle réside dans l'analyse spectrale loin d'être triviale; cette étape nécessite des procédures d'itération spectrale, graphiquement assistée, où la disponibilité d'un jeu de paramètres de départ fiables représente un point déterminant. Dès que la taille du système de spins augmente et que la symétrie moléculaire se réduit, la mesure des interactions anisotropes devient de plus en plus problématique: c'est la raison pour laquelle la technique a traditionnellement été limitée aux molécules hautement symétriques où le nombre de spins ne dépasse pas 8 à 10 [5-7]. Actuellement, l'intérêt scientifique se porte plutôt sur les molécules flexibles de grande taille de structures de plus en plus complexes et possédant peu ou pas d'éléments de symétrie moléculaire. Cette tendance est particulièrement prononcée dans le domaine des biomolécules, et constitue l'une des limitations de cette technique d'analyse.

Une réelle alternative est apparue avec la découverte des solvants faiblement orientant dans lesquels le degré d'ordre orientationnel des solutés reste limité: l'ordre de grandeur des paramètres $S_{\alpha\beta}$ du soluté varie en général de 10^{-5} à 10^{-3} . Dans ces phases, les interactions anisotropes sont significativement réduites mais pas entièrement moyennées à zéro. Les couplages dipolaires sont alors réduits de quelques de kilohertz à quelques hertz et les spectres RMN sont toujours de haute résolution. L'avantage de ces couplages dipolaires réduits ou résiduels (RDCs) est qu'ils permettent d'accéder aux informations structurales et conformationnelles de composés de grande taille et basse symétrie. Au cours des dernières années, plusieurs milieux orientés induisant un faible degré d'ordre orientationnel, et compatibles avec les molécules solubles dans des phases polaires ou apolaires, ont

été découverts et utilisés avec succès pour des études structurales et conformationnelles [13-15]. Si le solvant utilisé est de plus optiquement actif, la différenciation spectrale de molécules chirales de structures très variées (et leurs dosages) devient également accessible, ce qui est un autre enjeu dans le domaine des molécules d'intérêt biologique [16]. Parmi les différents solvants proposés, les phases nématiques chirales lyotropes faiblement orientantes constituées d'une solution organique de poly- γ -benzyl-L-glutamate (PBLG) sont probablement les plus populaires [17]. En marge des nombreux avantages qui ont fait le succès des milieux faiblement orientants, notons qu'il demeure certains inconvénients. Tout d'abord, bien que l'accès aux informations semble être plus simple que dans les cristaux liquides fortement orientants, l'extraction des couplages dipolaires nécessite souvent la réalisation de plusieurs expériences multidimensionnelles et, dans certains cas, le développement méthodologique de nouvelles séquences d'impulsions. D'autre part, l'amplitude des couplages dipolaires est grandement réduite par rapport aux systèmes fortement orientants, ce qui peut générer des erreurs de mesure plus significatives pour les couplages de très faible amplitude extraits.

D'une manière générale, deux courants principaux ont été identifiés [13]. Le premier est "l'approche des physiciens", où l'idée centrale est d'engranger le maximum de détails sur une molécule en solution, afin d'obtenir une compréhension fine et précise des arrangements spatiaux ou des mouvements moléculaires fondamentaux. Dans ce cas, la molécule doit être orientée aussi fortement que possible pour permettre la mesure de couplages dipolaires à longue distance. Le deuxième courant est "l'approche des (bio)chimistes". Le but ici est d'obtenir un nombre plus limité d'informations sur des molécules cette fois plus complexes pour répondre aux questions de structures, de configurations (relatives et absolues) et de conformations. Des solutés faiblement orientés sont préférés dans ce cas, pour obtenir des couplages dipolaires résiduels relativement faibles, mais avec des spectres suffisamment bien résolus pour pouvoir étudier des molécules et macromolécules organiques complexes. Ces deux approches ne sont pas antithétiques mais plutôt complémentaires. En effet, la possibilité de suivre une approche plutôt que l'autre, *i.e.* de choisir entre milieux fortement et faiblement orientants, fait de la spectroscopie RMN un outil flexible et versatile capable de faire face à plusieurs questions et d'obtenir des informations moléculaires dans différents systèmes, en considérant à chaque fois la difficulté de l'analyse spectrale *versus* le nombre et la précision des données. L'idée fondamentale de cette thèse est donc l'application de la spectroscopie RMN alliée à l'utilisation de solvants cristal-liquide fortement et faiblement orientants pour (i) déterminer les paramètres d'ordre orientationnel et positionnel des solutés rigides orientés comme des solvants uniaxiaux nématiques et smectiques fortement orientants, et (ii) élucider les structures tridimensionnelles et les distributions conformationnelles de petites molécules organiques flexibles en milieux fortement et faiblement orientants.

Étude de molécules rigides de haute symétrie dans des nématiques uniaxiaux: mise en évidence et évaluation de la contribution vibrationnelle-réorientationnelle aux couplages dipolaires dans les conditions limites de très faible ordre orientationnel

Le tétraméthylallène (TMA, Figure R.1), molécule quasi-sphérique, est étudié dans la phase nématique thermotrope I52 par RMN du proton et du carbone-13, afin d'exploiter la très faible amplitude de son ordre orientationnel pour mettre en évidence et explorer les différentes contributions aux couplages dipolaires.

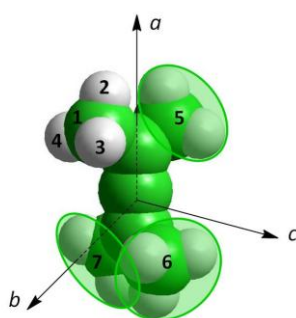


Figure R.1. Structure, numérotation atomique et système d'axes de référence moléculaire $\{a, b, c\}$ pour le tétraméthylallène (TMA), molécule de symétrie D_{2d} .

Un phénomène particulier est observé sur les spectres RMN ^1H enregistrés en fonction de la température de l'échantillon. En effet, l'évolution de la largeur spectrale n'est pas monotone dans ces conditions comme cela se produit habituellement: au fur et à mesure que la température diminue, la largeur spectrale se réduit notablement (Figure R.2) jusqu'à atteindre une valeur minimale, avant d'augmenter à nouveau aux températures plus basses.

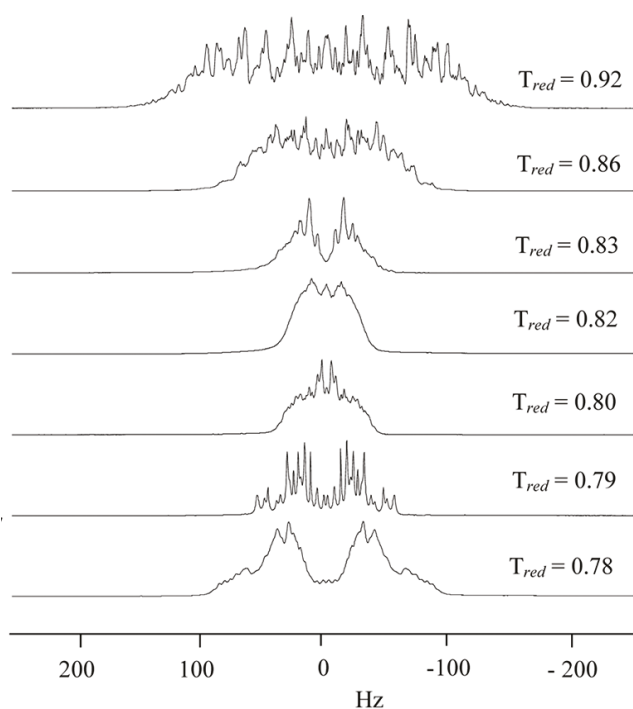


Figure R.2. Spectres RMN ^1H 500 MHz du TMA dissous dans I52, et enregistrés à différentes températures réduites, T_{red} . La température réduite, $T_{red} = T/T_{NI}$, est définie comme le rapport entre la température de l'expérience T et la température de transition nématique-isotrope T_{NI} . Pour cet échantillon $T_{NI} = 368\text{K}$.

La raison de ce comportement a été expliquée avec l'existence d'un minimum d'amplitude pour le paramètre d'ordre S_{aa} du TMA, l'unique paramètre d'ordre servant à décrire l'ordre orientationnel pour une molécule de symétrie D_{2d} . Cette hypothèse nous a amené successivement à explorer les différents termes qui contribuent au couplage dipolaire C-H, D_{12}^{obs} , selon l'équation [18]:

$$D_{12}^{obs} \approx D_{12}^{eq} + D_{12}^a + D_{12}^h + D_{12}^{non-rigid} \quad (R.11)$$

Dans cette expression, D_{12}^{eq} est la contribution due à la géométrie à l'équilibre, D_{12}^a la contribution due aux vibrations anharmoniques, D_{12}^h la contribution des vibrations harmoniques et $D_{12}^{non-rigid}$ la contribution de la géométrie non-rigide (ou corrélation vibrationnelle-réorientationnelle) au couplage dipolaire C-H total. Dans le cas particulier du TMA dissous dans I52, le caractère prédominant du dernier terme de couplage réorientation-vibration est mis en évidence. En effet, cette contribution est en général très faible et par conséquent, difficile à estimer dans des molécules possédant peu ou pas d'éléments de symétrie moléculaire. En revanche, elle devient prédominante dans le cas des molécules symétriques dont le méthane est l'exemple le plus classique. En exploitant alors l'ordre orientationnel très faible du TMA et en utilisant certaines approximations, la contribution $D_{12}^{non-rigid}$ peut être estimée. La Figure R.3 résume les résultats obtenus: la contribution non-rigide (en pointillés bleus) correspond essentiellement à Δ_{12} (en pointillés rouges), définie comme la somme de toutes les contributions hors de celle d'équilibre, $\Delta_{12} = D_{12}^{obs} - D_{12}^{eq} =$

$D_{12}^a + D_{12}^h + D_{12}^{non-rigid}$. La différence entre D_{12}^{obs} et D_{12}^{eq} est alors principalement attribuable à la corrélation réorientation-vibration de la molécule, tandis que les contributions $D_{12}^a + D_{12}^h$ (en pointillés jaunes) jouent un rôle mineur dans l'orientation du TMA.

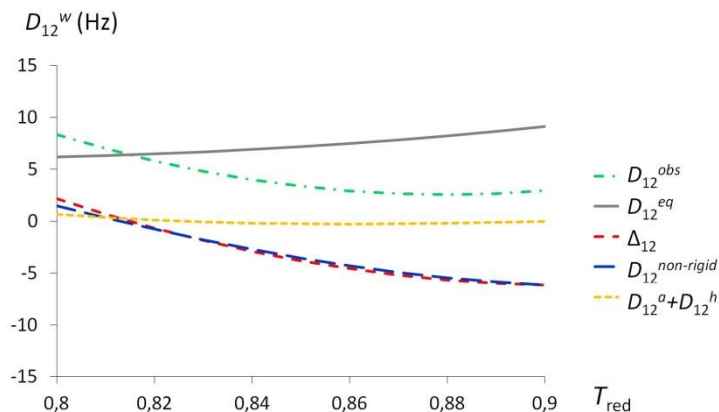


Figure R.3. Différentes contributions au couplage D_{12}^{obs} en fonction de T_{red} : $D_{12}^{non-rigid}$ (en pointillés bleus), $D_{12}^a + D_{12}^h$ (en pointillés jaunes) et D_{12}^{eq} (ligne continue grise). Pour comparaison, les termes D_{12}^{obs} (en tirets-points verts) et $\Delta_{12} = D_{12}^a + D_{12}^h + D_{12}^{non-rigid}$ (en pointillés rouges) sont aussi présentés. Les barres d'erreur qui affectent les courbes ne sont pas montrées.

Etude de molécules-sondes rigides dans des phases smectiques: détermination des paramètres d'ordre positionnel du solvant et des solutés

Les données RMN de solutés rigides de petite taille dissous dans des solvants smectiques sont utilisées ici pour la détermination des paramètres d'ordre positionnel du solvant τ_k^Σ et des solutés τ_k^σ . Les paramètres d'ordre positionnel peuvent s'exprimer comme [19]:

$$\tau_k = \frac{1}{\delta} \int_0^\delta dz \cos\left(2\pi k \frac{z}{\delta}\right) \rho(z) \quad (R.12)$$

Dans cette expression, z est le déplacement le long du directeur de la phase \hat{d} du centre de la molécule à partir de la position occupée à la moitié de la couche smectique, $\rho(z)$ désigne la fonction de distribution suivant z , δ représente l'espacement de la couche et k est un entier positif. La valeur $\tau_k = 0$ correspond à l'absence d'une structure stratifiée, tandis que $\tau_k = 1$ correspond à la situation où les molécules sont bloquées dans les positions à mi-couche. Les paramètres d'ordre positionnel des solvants smectiques sont généralement difficiles à estimer et les méthodes les plus utilisées reposent sur les techniques de diffraction des rayons X [20-22]. La méthodologie proposée dans ce travail de thèse exploite plutôt les changements subtils qui se produisent dans l'ordre orientationnel des solutés lors de la formation des couches smectiques, afin d'obtenir par RMN des informations sur les paramètres positionnels de la phase elle-même. Dans cette stratégie les paramètres d'ordre

orientationnel des solutés $[S_{\alpha\beta}]_{\sigma}^{exp}$ (obtenus grâce à l'extraction des couplages dipolaires des spectres RMN ^1H) et le paramètre d'ordre orientationnel du solvant η (obtenu grâce à la mesure des éclatement quadrupolaires du spectre ^2H du solvant deutéré) sont combinés aux résultats issus de calculs reposant sur des concepts de thermodynamique statistique et de la théorie de la fonctionnelle de densité (ST-DFT). L'efficacité de cette nouvelle méthode est démontrée tout d'abord dans le cas de la phase conventionnelle smectique A du cristal liquide 4,4'-di-*n*-heptylazoxybenzène (HAB), en utilisant les molécules-sondes 1,4-dichlorobenzène (DCB), naphthalène (NFT), biphenylène (BIF) et pyrène (PYR) (Figure R.4).

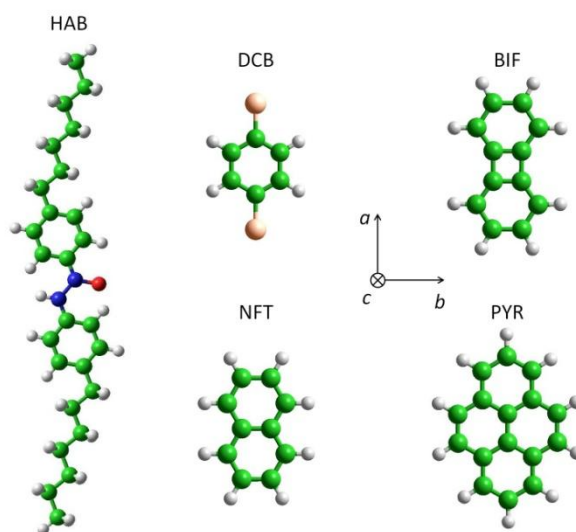


Figure R.4. Structures du solvant HAB et des solutés, et système d'axes de référence moléculaire $\{a, b, c\}$ adopté pour les solutés.

Les paramètres d'ordre positionnel du solvant τ_k^{Σ} et des solutés τ_k^{σ} obtenus pour le solvant HAB sont présentés sur la Figure R.5, en fonction de la température réduite. Les valeurs de τ_k^{Σ} sont cohérentes d'une part avec celles trouvées précédemment par la même méthode mais en utilisant un ensemble de données de molécules-sondes plus petit [19], et d'autre part, par une méthode différente portant sur des études RMN de diffusion moléculaire de la phase cristal liquide [23]. Pour les solutés, les valeurs négatives de τ_1 suggèrent que les molécules-sondes sont préférentiellement situés dans les régions entre les couches smectiques, ce qui confirme les résultats trouvés précédemment par la même méthode [19].

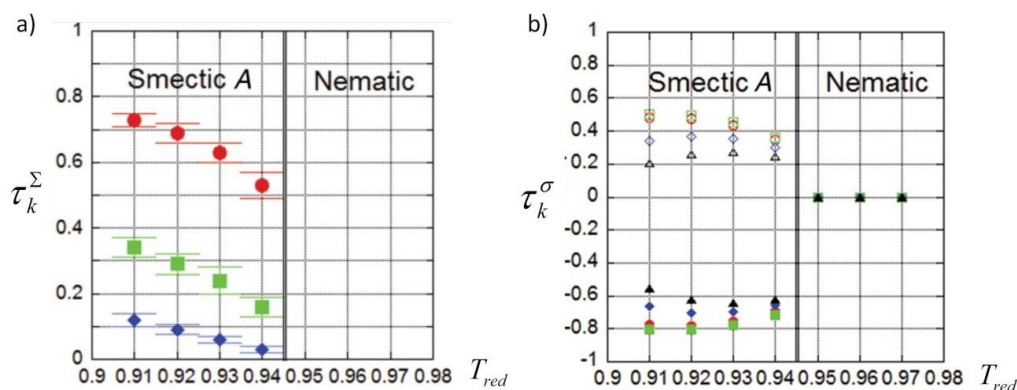


Figure R.5. (a) Les paramètres d'ordre positionnel du solvant τ_k^Σ en fonction de la température réduite: $k = 1$ (cercles rouges), $k = 2$ (carrés verts), et $k = 3$ (diamants bleus). Dans la phase nématique l'ordre positionnel n'existe pas. (b) Les paramètres d'ordre positionnel des solutés τ_k^σ en fonction de la température réduite: DCB (cercles rouges), NFT (carrés verts), BIF (diamants bleus), and PYR (triangles noirs). Les symboles pleins et vides correspondent respectivement à $k = 1$ et $k = 2$.

Après avoir prouvé l'efficacité de la méthode proposée dans le cas d'une phase smectique A classique, nous l'avons testée sur le cas plus délicat de la phase smectique interdigitée A_d formée du 4-*n*-octyloxy-4'-cyanobiphényle (8OCB, Figure R.6), en utilisant les mêmes molécules-sondes que précédemment.

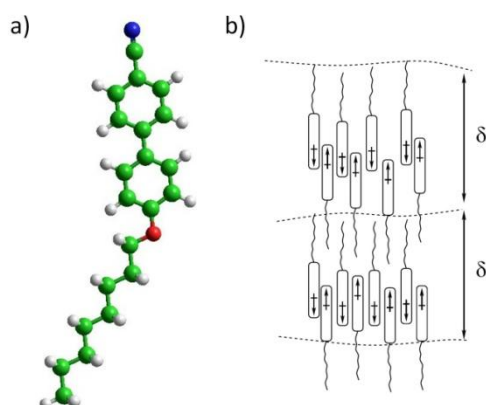


Figure R.6. (a) Structure de la molécule du solvant 8OCB et (b) représentation schématique de la phase smectique interdigitée A_d , où les molécules tendent à s'associer dans une configuration parallèle glissée.

De façon similaire, nous avons obtenu les paramètres d'ordre positionnel du solvant τ_k^Σ présentés sur la Figure R.7. Bien que les barres d'erreur apparaissent plus grandes que celles obtenues pour le solvant HAB, les valeurs de τ_1 trouvées sont en accord avec des résultats obtenus pour l'analogue 4-*n*-octyl-4'-cyanobiphényle (8CB) par les méthodes de diffraction des rayons X ou

des neutrons [24-25]. La méthode proposée se révèle ainsi un outil intéressant, utilisable de façon complémentaire ou alternative aux techniques standards.

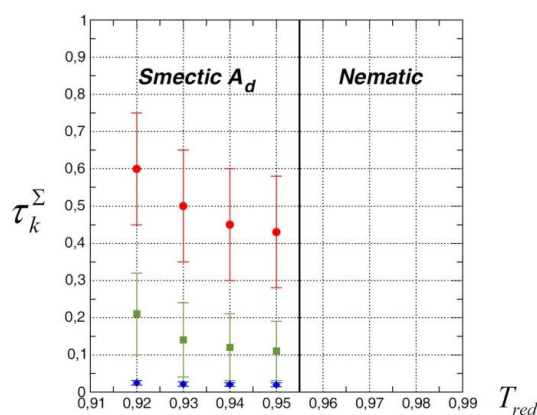


Figure R.7. Les paramètres d'ordre positionnel du solvant τ_k^Σ en fonction de la température réduite: $k = 1$ (cercles rouges), $k = 2$ (carrés verts), et $k = 3$ (diamants bleus). Dans la phase nématique l'ordre positionnel n'existe pas.

Détermination d'un ensemble de couplages dipolaires initiaux pour l'analyse spectrale à partir de la dynamique moléculaire: le cas du biphényle dans des solvants thermotropes

Après les études de l'ordre orientationnel et positionnel à travers les spectres RMN de molécules rigides, le potentiel analytique de la RMN dans les milieux orientés est ensuite étendu à l'investigation des structures tridimensionnelles et des équilibres conformationnels de molécules flexibles bioactives ou biomimétiques.

Dans une perspective méthodologique, il est tout d'abord démontré l'intérêt des méthodes de simulations par dynamique moléculaire (MD) pour évaluer l'ensemble des couplages dipolaires d'un soluté donné dans une phase thermotrope, ultérieurement utilisés comme paramètres initiaux dans une analyse spectrale itérative. En effet, vu la complexité des spectres RMN enregistrés pour un soluté dissous dans des cristaux liquides thermotropes, l'analyse spectrale est souvent chronophage et l'aboutissement est incertain si les paramètres initiaux sont difficiles à estimer (Figure R.8 par exemple). Il est donc utile de développer une méthode susceptible de générer *a priori* un ensemble de données initiales suffisamment réaliste pour enclencher l'analyse spectrale ultérieure dans les meilleures conditions. Dans ce but, nous avons mené une étude expérimentale sur le biphényle (2P), molécule symétrique constituée d'un unique rotor, dissoute dans la phase nématique du 4-*n*-octyl-4'-cyanobiphényle (8CB), à différentes températures, afin de comparer les résultats avec les données obtenues par simulations moléculaire, et ainsi évaluer si les couplages dipolaires calculés par

dynamique moléculaire sont en accord avec les données expérimentales et peuvent être potentiellement utilisés pour une analyse spectrale itérative.

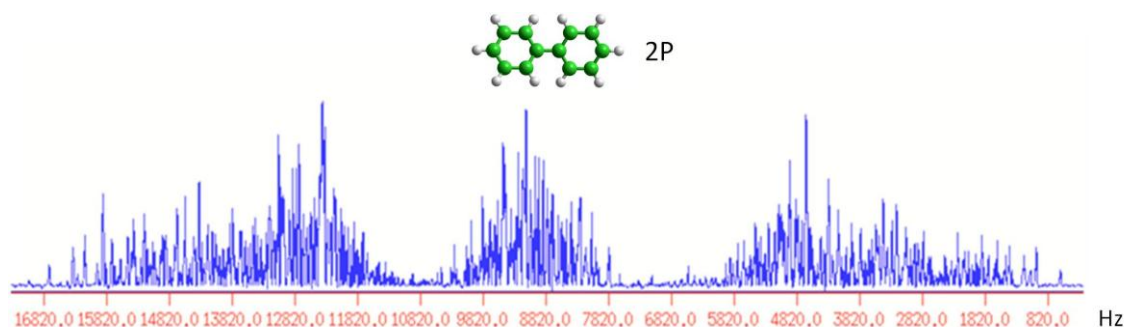


Figure R.8. Spectre expérimental ^1H -RMN du biphényle (2P) dans 8CB à $T_{red} = 0.97$.

Une première comparaison en termes de températures de transition expérimentales et théoriques (Figure R.9) montre des différences substantielles. Les températures de transition nématique-isotrope expérimentale, T_{NI}^{exp} , et simulée, T_{NI}^{sim} , du solvant pur sont respectivement de 313.5 K [26] et 312.5 K [27]. Après addition du 2P, T_{NI}^{exp} est égale à 311.0 K, tandis que T_{NI}^{sim} est calculée à 305.0 K, ce qui semble indiquer que l'effet du dopage de la phase cristal-liquide par le biphényle est surestimé dans les simulations. Un meilleur accord est trouvé sur la température de transition smectique A - nématique, T_{SN} , estimée autour de 301.0 K et 303.0 K par les simulations et les expériences RMN respectivement.

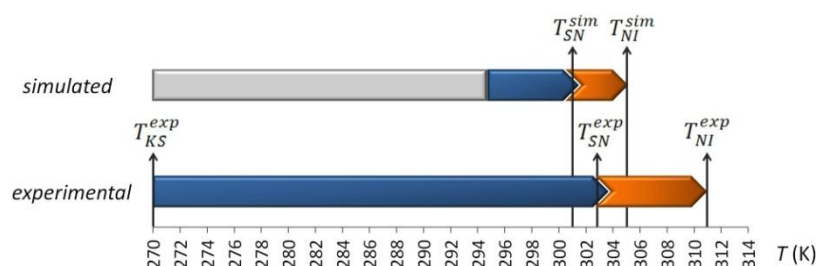


Figure R.9. Comparaison entre les températures de transition expérimentales et simulées pour un système composé de 8CB et 2P. Les intervalles de température nématique et smectique sont représentés en orange et bleu respectivement. La zone grise représente l'intervalle de température qui n'a pas été considéré dans les simulations.

Malgré les écarts en termes de températures de transition, en considérant les mêmes valeurs de température réduite, il est constaté que les amplitudes des couplages dipolaires expérimentaux et simulés sont similaires, rendant ainsi possible une comparaison directe (Figure R.10).

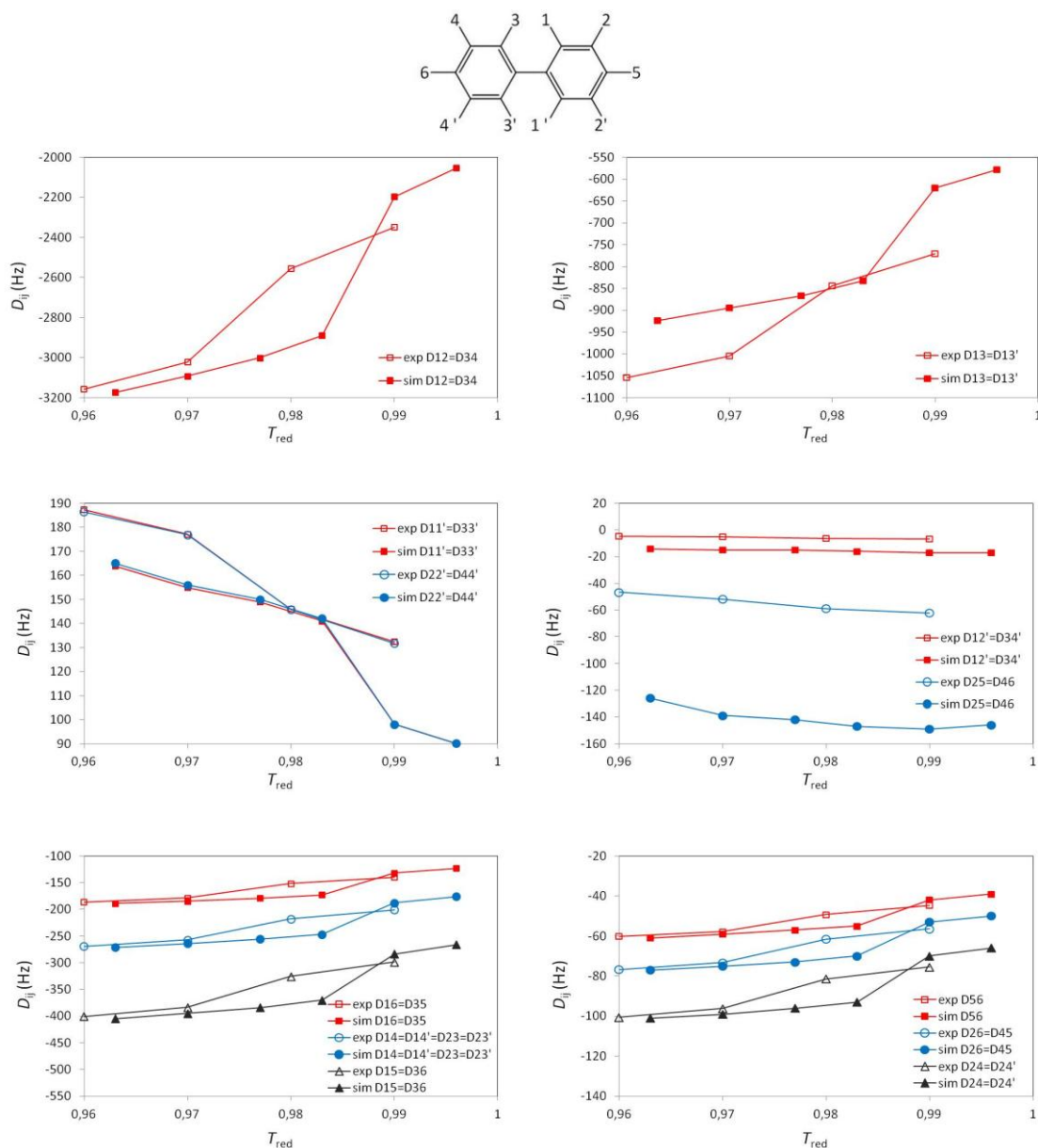


Figure R.10. Comparaison entre couplages dipolaires expérimentaux (symboles vides) et simulés (symboles pleins), en fonction de T_{red} , dans le système 2P/8CB.

L'accord général observé est satisfaisant. Les différences les plus marquées sont observées pour deux couplages intra-phényliques, $D_{12'} = D_{34'}$ et $D_{25} = D_{46}$. Notons que l'amplitude du couplage $D_{12'} = D_{34'}$ est relativement faible: de fait, bien que le pourcentage d'erreur soit assez conséquent, l'erreur absolue obtenue reste néanmoins similaire à celles des autres couplages dipolaires (par exemple $D_{14} = D_{14'} = D_{23} = D_{23'}$, $D_{16} = D_{35}$ ou $D_{15} = D_{36}$) voire plus faible (*i.e.* $D_{12} = D_{34}$ ou $D_{13} = D_{13'}$). Dans le cas du couplage $D_{25} = D_{46}$, l'angle entre l'orientation du vecteur internucléaire $r_{25} = r_{46}$ et l'axe principal de la molécule, localisé le long de la liaison simple C-C interphényle, est proche de l'angle magique, ce qui implique que des petits changements géométriques

peuvent engendrer un effet significatif sur l'amplitude du couplage dipolaire correspondant, rendant ainsi difficile la simulation correcte de sa valeur. En dépit de ces petites différences, les couplages calculés par dynamique moléculaire ont été utilisés avec succès comme paramètres initiaux pour l'analyse spectrale itérative, démontrant que les simulations à l'échelle atomique peuvent représenter une stratégie viable pour l'estimation de paramètres initiaux utilisables dans une analyse standard de spectres RMN de solutés dissous dans des solvants thermotropes.

Analyse conformationnelle en solution de molécules anti-inflammatoires par spectroscopie RMN en milieux faiblement orientants

La spectroscopie RMN en milieu orienté est appliquée ici à l'élucidation des distributions conformationnelles d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. En effet, il est bien connu que la réactivité chimique des molécules flexibles est fortement liée à leur structure tridimensionnelle et à leur dynamique conformationnelle. Ceci est d'autant plus vrai lorsqu'il s'agit de l'activité biologique de molécules d'intérêt pharmaceutique, pour lesquelles l'élucidation de la structure tridimensionnelle incluant la description conformationnelle quantitative constitue un enjeu pertinent et majeur dans la recherche ainsi que dans l'évaluation et le développement de nouveaux médicaments [28-30]. Dans cette optique, la RMN combinée à l'utilisation de solvants cristaux liquides faiblement orientants est une technique très prometteuse et elle devient particulièrement utile quand la détermination structurale par RMN classique, reposant sur des interactions à courte distance, constantes de couplages scalaire à trois liaisons de distance et/ou mesures de l'effet nOe notamment, ne parvient pas à élucider la distribution spatiale de sites moléculaires éloignés. L'efficacité de cette méthode est illustrée sur des anti-inflammatoires non stéroïdiens, membres des classes des dérivés salicylés et profènes, fluorés ou non, constitués d'un ou deux rotors indépendants. A partir des couplages dipolaires homo- et hétéronucléaires, *via* l'utilisation inédite du modèle AP-DPD dans les solvants nématiques (chiraux) lyotropes faiblement orientants, les surfaces d'énergie potentielle de ces biomolécules sont décrites de façon satisfaisante.

Le dérivé salicylé connu sous le nom de diflunisal (acide 2',4'-difluoro-4-hydroxy[1,1'-biphényl]-3-carboxylique, DFL, Figure R.11) a été la première molécule étudiée, dissoute dans le solvant isotrope THF- d_8 et dans la phase nématique anisotrope chirale PBLG/THF, par RMN 1H , ^{13}C , ^{19}F et 2H en abondance naturelle.

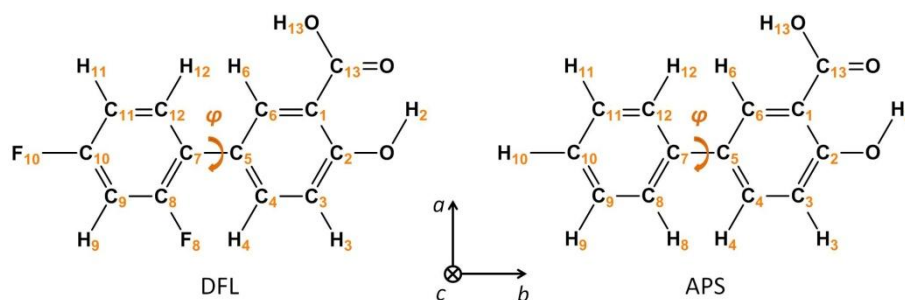


Figure R.11. Structures, numérotations atomiques et systèmes d'axes de référence moléculaire $\{a, b, c\}$ pour les molécules diflunisal (DFL) et acide phénylsalicylique (APS).

La présence simultanée de deux atomes de fluor sur un même cycle aromatique complique fortement les structures des spectres ^1H et ^{19}F . Afin d'extraire l'ensemble des couplages dipolaires ^1H - ^{19}F informatifs et donc indispensables dans cette étude, nous avons été amenés à développer une nouvelle expérience de refocalisation sélective hétéronucléaire ^1H - ^{19}F avec encodage spatial en fréquence (GET-SERF). Cette nouvelle séquence d'impulsions (Figure R.12) a été développée pour permettre l'extraction simple et rapide des tous les couplages hétéronucléaires ^1H - ^{19}F entre la totalité des protons de la molécule et un atome de fluor sélectionné dans une seule expérience.

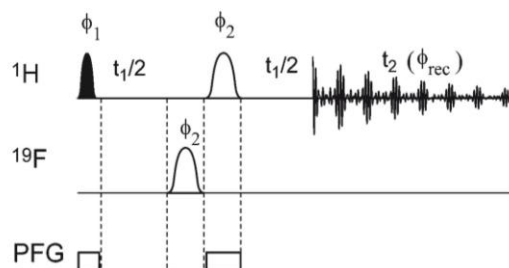


Figure R.12. Séquence d'impulsions de l'expérience GET-SERF. Les ellipses en noir et blanc correspondent à des impulsions sélectives d'angle de $\pi/2$ et π , respectivement. Les impulsions d'angle $\pi/2$ et π utilisées ici sont les impulsions sélectives de type E-BURP et RE-BURP [31]. Sur le canal des gradients de champ pulsés, les barres rectangulaires blanches se réfèrent à l'application d'un gradient de champ le long de l'axe z de forme rectangulaire. Le cyclage de phase est: $\phi_1 = \phi_{\text{rec}} = X, -X, X, -X$; $\phi_2 = X, X, -X, -X$.

L'efficacité de la GET-SERF pour l'extraction des couplages ^1H - ^{19}F scalaires et totaux est démontrée aussi bien dans l'échantillon isotrope DFL/THF- d_8 que dans celui anisotrope DFL/PBLG/THF. Dans ce dernier cas, en particulier, les spectres RMN 1D ^1H et ^{19}F sont relativement complexes, comme le montre la Figure R.13 (a) et (b), et ne permettent pas de mesurer sans ambiguïté l'ensemble des couplages hétéronucléaires en utilisant des expériences classiques plus simples. A titre d'exemple, la Figure R.13 (c) montre le spectre 2D GET-SERF enregistré sur

l'échantillon DFL/PBLG/THF où l'offset de l'impulsion sélective non-encodée est réglé à ν_8 . Le spectre est composé de trois sections qui correspondent aux différentes tranches de l'échantillon. La partie correspondante à H_6 montre clairement dans la dimension indirecte un doublet, dû au couplage $T_{H_6F_8}$. Les signaux de H_4 et H_{12} ne sont pas spectralement suffisamment distants pour être édités séparément et sont sélectionnés ensemble par l'impulsion semi-sélective, de façon à avoir dans la même tranche tous les couplages entre H_4 , H_{12} et F_8 . Par conséquent, dans la dimension indirecte un doublet (dû au couplage $T_{H_4H_{12}}$) et un doublet de doublet (dû aux couplages $T_{H_4H_{12}}$ et $T_{H_{12}F_8}$) apparaissent à ν_4 et ν_{12} , respectivement. Des considérations analogues peuvent s'appliquer à la troisième partie correspondante à H_3 , H_9 et H_{11} , ce qui nous conduit à la mesure des constantes de couplages $T_{H_9F_8}$, $T_{H_9H_{11}}$, $T_{H_3H_9}$ et $T_{H_3H_{11}}$.

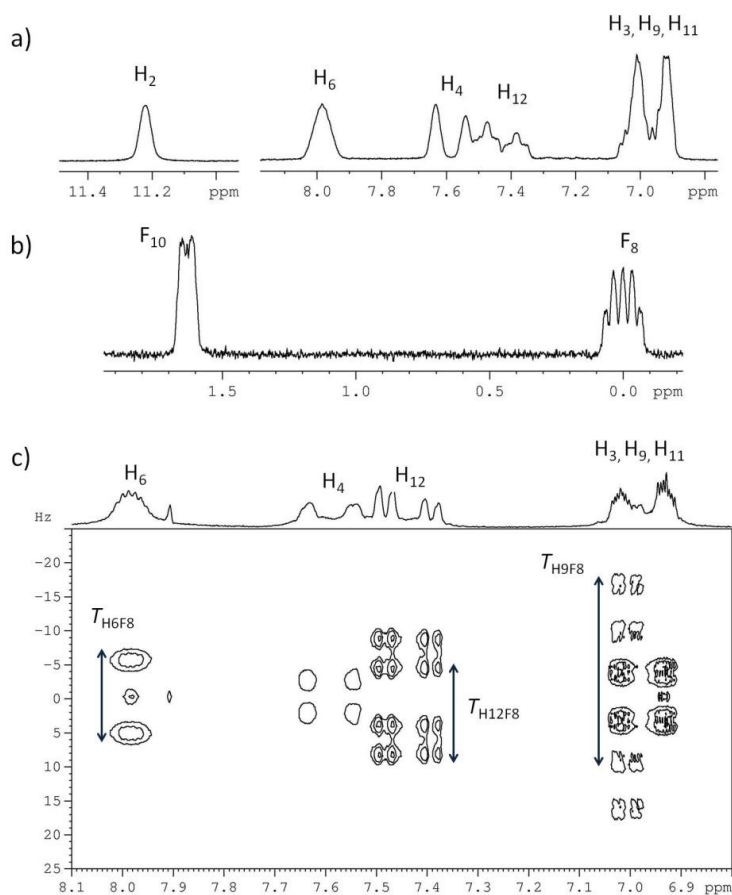


Figure R.13. Spectres RMN 1D (a) ^1H et (b) ^{19}F du diflunisal en PBLG/THF à 300 K. Le signal de F_8 est calibré arbitrairement à 0 ppm, tandis que les signaux du solvant sont utilisés comme référence interne en proton. (c) Spectre RMN 2D GET-SERF tilté, où l'offset de l'impulsion sélective non-encodée est réglé à ν_8 , enregistré sur le même échantillon à 300 K en 13 min.

De façon générale, il est à noter que la spectroscopie avec encodage par gradient est intrinsèquement moins sensible que les expériences classiques non-encodées, car chaque signal

provient d'une petite portion de l'échantillon. Dans le cas du diflunisal, toutefois, grâce à l'encodage sur une fenêtre spectrale restreinte, la baisse de sensibilité est très faible par rapport aux cas précédents [32]. L'avantage principal de l'expérience GET-SERF réside dans le fait qu'une seule expérience est nécessaire pour mesurer tous les couplages ^1H - ^{19}F pour un atome de fluor F_8 (ou F_{10}) donné. Pour généraliser, pour un ensemble de spins composé de n protons non-équivalents couplés à m noyaux de fluor, tous les couplages ^1H - ^{19}F peuvent être mesurés en m expériences, rendant ainsi possible l'utilisation des expériences de refocalisation sélective encodées par gradient pour acquérir plus rapidement les informations sur des larges ensembles de spins.

Grâce à l'expérience RMN GET-SERF, conjointement avec d'autres expériences J -résolues homo- et hétéronucléaires et SERF homonucléaires, nous avons pu obtenir 40 D_{ij}^{obs} , dont 21 pour le cycle fluoré, 9 pour le cycle salicylique, et 10 entre les deux cycles. A partir de ces couplages dipolaires homo- et hétéronucléaires et de modèles géométriques obtenus par calculs de modélisation moléculaire au niveau DFT B3LYP/6-31++G**, et en utilisant le modèle des potentiels additifs et une description de la répartition conformationnelle à l'aide de distributions gaussiennes, nous avons pu déterminer le potentiel torsionnel $P_{iso}(\varphi)$ présenté sur la Figure R.14 (ligne continue rouge).

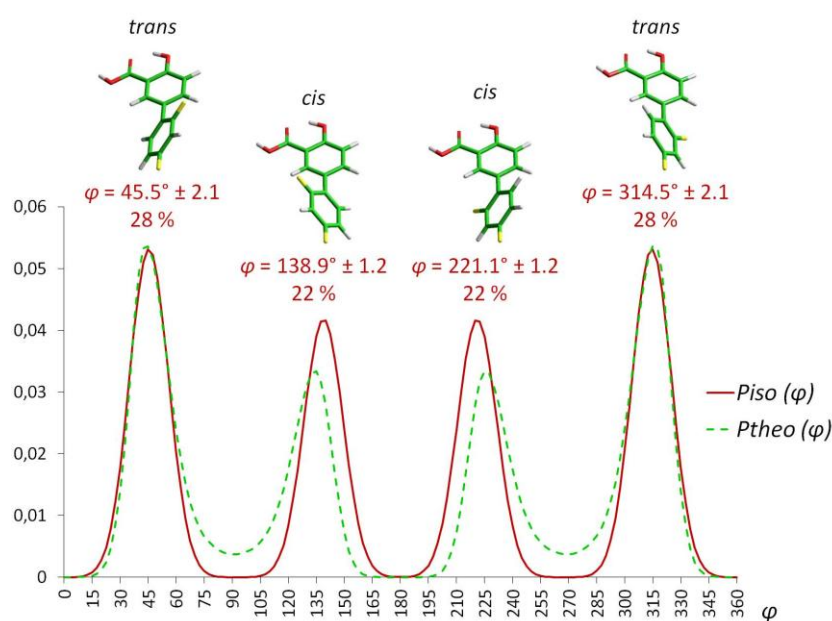


Figure R.14. Distributions conformationnelles du diflunisal expérimentale (ligne continue rouge) et théorique (ligne en pointillés verts) en fonction de l'angle dièdre φ , obtenues respectivement à l'aide du modèle AP-DPD et par calculs au niveau B3LYP/6-31G**. Les structures des conformères les plus stables, incluant la valeur de l'angle φ et l'abondance relative, sont aussi indiquées.

La courbe conformationnelle est caractérisée par un couple de conformères “*trans*” (le noyau de fluor F_8 est du côté opposé au groupement carboxylique), qui représentent les minima globaux, avec l’angle dièdre entre les cycles φ égal à $\pm 45.5^\circ$ et une probabilité relative de 56%, et un couple de conformères “*cis*” (F_8 est du même côté que le groupement carboxylique), qui représentent les minima locaux, avec φ égal à $\pm 138.9^\circ$ et une probabilité relative de 44%. Cette distribution conformationnelle est en bon accord avec celle obtenue par calculs théoriques au niveau DFT B3LYP/6-31++G**, $P_{theo}(\varphi)$, représentée par la ligne en pointillés verts sur la Figure R.14.

Dans le but d’étudier l’influence que les atomes de fluor peuvent avoir sur la géométrie et/ou l’équilibre conformationnel du diflunisal nous avons mené une étude similaire sur l’acide phénylsalicylique (APS, Figure R.11), qui est l’analogue non-fluoré du diflunisal. La courbe $P_{iso}(\varphi)$ de l’APS (Figure R.15, ligne bleue) est caractérisée par quatre conformères avec une égale probabilité et un angle de torsion φ égal à $\pm 40^\circ$ et $\pm 140^\circ$. Pour une comparaison directe la fonction $P_{iso}(\varphi)$ du DFL obtenue expérimentalement est aussi présentée (ligne rouge). La différence la plus marquée réside dans les largeurs et hauteurs des gaussiennes. En effet, pour l’APS, les distributions autour des positions décrivant les conformères sont de moindres amplitudes et plus larges, ce qui semble indiquer que, due à la présence des noyaux de fluor, le DFL est plus confiné autour de ses minima conformationnels.

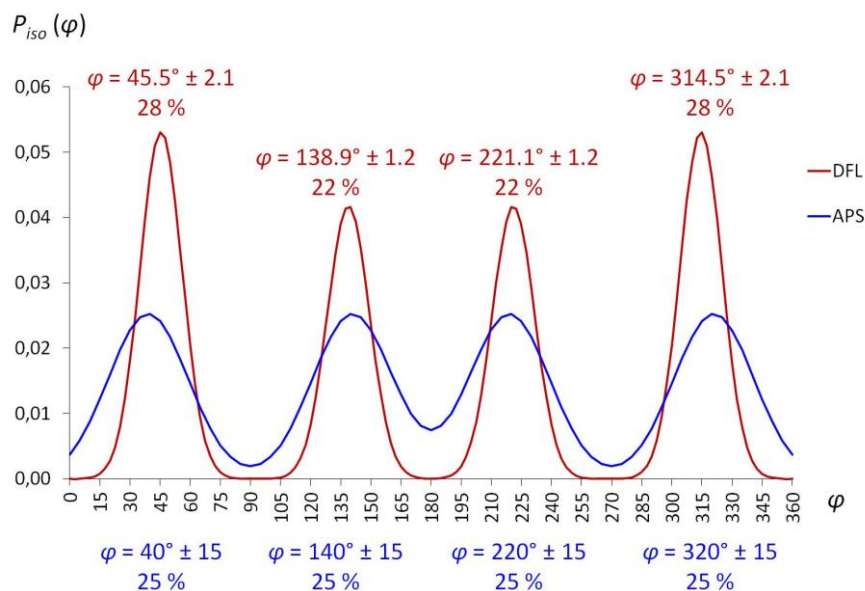


Figure R.15. Comparaison entre les distributions conformationnelles obtenues dans le solvants PBLG/THF pour APS (ligne bleue) et DFL (ligne rouge), en fonction de φ . Les valeurs de l’angle de torsion et les probabilités relatives pour les conformères les plus stables sont aussi présentées.

En augmentant les degrés de liberté de la molécule, la description de l'équilibre conformationnel devient de plus en plus compliquée. Afin de démontrer l'efficacité de la méthode proposée dans ces cas plus difficiles, après les dérivés salicylés, nous avons commencé l'étude de la classe des acides 2-arylpropioniques ou profènes, incluant les molécules de naproxène, flurbiprofène et ibuprofène. Étant donné que les études sur les flurbiprofène et ibuprofène sont préliminaires, nous ne présentons ici que les résultats obtenus pour le naproxène (acide *S*-(+)-2-(6-méthoxy-2-naphtyl)propanoïque, NAP, Figure R.16).

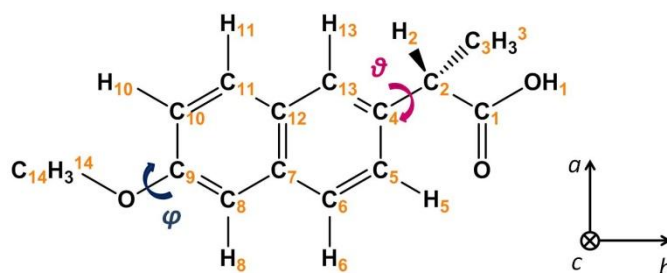


Figure R.16. Structure, numérotation atomique et système d'axes de référence moléculaire $\{a, b, c\}$ pour le naproxène (NAP).

Les spectres RMN *J*-résolus et SERF homo- et hétéronucléaires nous ont permis d'extraire 34 D_{ij}^{obs} indépendants (16 pour le groupe naphthalène *N*, 7 pour le fragment propanoïque *P*, 2 pour le groupe méthoxy *M*, 4 entre *N* et *P*, et 5 entre *N* et *M*). A partir de ces données expérimentales anisotropes et de la géométrie obtenue par modélisation moléculaire au niveau DFT B3LYP/6-31++G**, et à l'aide du modèle théorique AP-DPD, la distribution conformationnelle a pu être déterminée et comparée à celle obtenue par calculs théoriques. Il est à souligner que les deux angles dièdres φ et ϑ à considérer dans l'analyse conformationnelle se trouvent à une distance suffisante l'un de l'autre pour être considérés comme deux rotors indépendants. C'est la raison pour laquelle chacune de ces rotations a été étudiée d'abord séparément, afin d'optimiser les paramètres orientationnels et conformationnels, avant de les considérer simultanément en décrivant la surface d'énergie potentielle pour la molécule entière. La Figure R.17 montre la distribution conformationnelle $P_{iso}(\varphi, \vartheta)$ enfin obtenue, qui est caractérisée par quatre conformères de plus basse énergie. Les conformères les plus stables (I et II), ayant le groupe méthoxy en position *cis* par rapport à la liaison C₈-C₉ ($\varphi = \text{C}_8\text{-C}_9\text{-O-C}_{14} \sim 0^\circ$) et l'angle $\vartheta = \text{C}_{13}\text{-C}_4\text{-C}_2\text{-H}_2$ égal respectivement à $\sim 15^\circ$ et $\sim 195^\circ$, possèdent des probabilités relatives de 57.4% et 29.6%. Les conformères III et IV avec le groupe méthoxy en géométrie *trans* ($\varphi \sim 180^\circ$) et le même arrangement de la chaîne latérale propanoïque (ϑ égal à $\sim 15^\circ$ et $\sim 195^\circ$, respectivement), représentent des minima locaux et possèdent

des probabilités relatives de 8.6% et 4.4%. Ces résultats confirment les données des calculs théoriques: le groupe méthoxy s'oriente selon une géométrie coplanaire avec le cycle naphthalénique, avec une préférence nette pour la position *cis* par rapport à la liaison C₈-C₉; la chaîne latérale propanoïque s'arrange de façon à avoir l'hydrogène α (directement lié à l'atome de carbone stéréogène) en position quasi-planaire par rapport au naphthalène, laissant les substituants encombrants (groupements méthyle et carboxylique) de chaque côté du cycle naphthalénique pour minimiser les répulsions stériques.

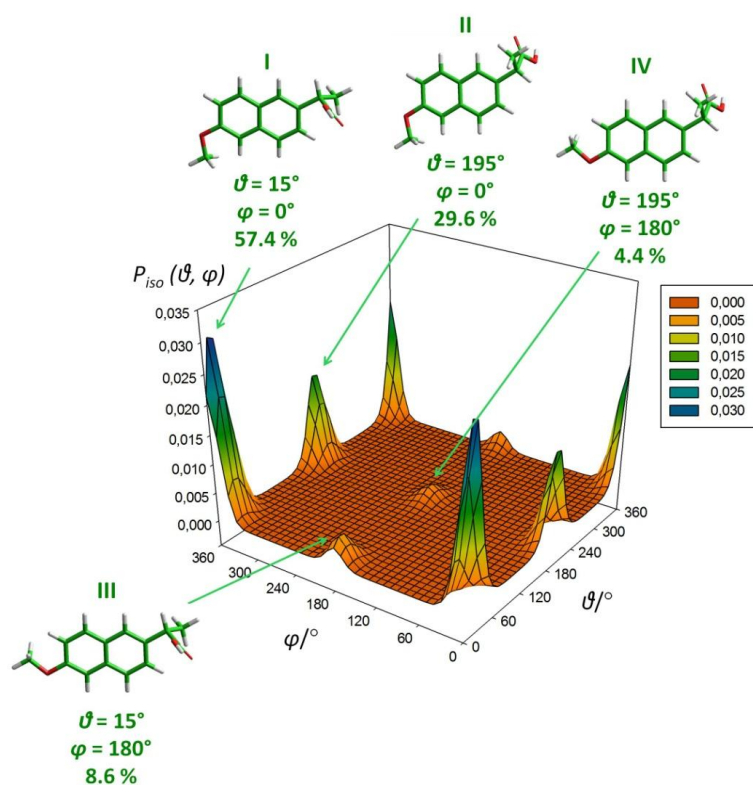


Figure R.17. Distribution conformationnelle expérimentale $P_{iso}(\varphi, \vartheta)$ obtenue à l'aide du modèle théorique AP-DPD pour le S-naproxène dissous dans PBLG/THF-d₈. Les structures des conformères de plus basse énergie, incluant la valeur des angle φ et ϑ et l'abondance relative, sont aussi montrées. Les erreurs sur φ et ϑ sont respectivement égales à ± 10.0 et ± 5.9 .

Les études ici présentées démontrent que la spectroscopie RMN alliée à l'utilisation de solvants cristal-liquide faiblement orientant et à l'application du modèle AP-DPD est une approche prometteuse pour élucider les distributions conformationnelles de petites molécules flexibles en solution constituées d'un ou deux rotors, et encouragent l'application de la technique à l'analyse conformationnelle de molécules plus complexes, pour lesquelles l'extraction des couplages dipolaires dans solvants thermotropes serait très difficile, sinon impossible.

Analyse conformationnelle en solution de stilbénoides par spectroscopie RMN dans les solvants fortement et faiblement orientants

La dernière étude présentée dans cette thèse porte sur la détermination des équilibres conformationnels de deux stilbénoides, *i.e.* dérivés du *trans*-diphényléthylène, connu sous le nom de *trans*-stilbène (*t*-St, Figure R.18), constitués de deux rotors couplés, dissous dans deux solvants cristal-liquide, l'un fortement, l'autre faiblement orientant. L'idée est d'étudier le même soluté dans deux phases induisant des degrés d'ordre orientationnel très différents, afin de: (i) comparer les résultats et évaluer les possibles influences de la phase sur l'équilibre conformationnel et (ii) valider la fiabilité de la RMN dans les cristaux liquides faiblement orientant pour l'analyse conformationnelle de petites molécules flexibles dans une phase qui est très proche d'un milieu liquide standard.

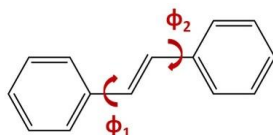


Figure R.18. Structure et angles torsionnels du *trans*-stilbène (*t*-St).

Premièrement, nous avons étudié le *t*-St dans le solvant thermotrope ZLI1132. L'analyse du spectre ^1H de cette molécule de 12 spins nécessite la mise en œuvre d'une stratégie de simplification. Ici nous avons synthétisé *ad hoc* l'analogue chloré de 10 spins *trans*-4,4'-dichlorostilbène (DCS), dont l'analyse du spectre ^1H est relativement plus simple (Figure R.19 (a)) et nous a amené à l'extraction de 12 couplages dipolaires indépendants. Cet ensemble de D_{ij}^{obs} , utilisé comme ensemble de paramètres initiaux, nous a permis ensuite de faire face à l'analyse spectrale du *t*-St (Figure R.19 (b)), et d'en déduire 19 D_{ij}^{obs} indépendants.

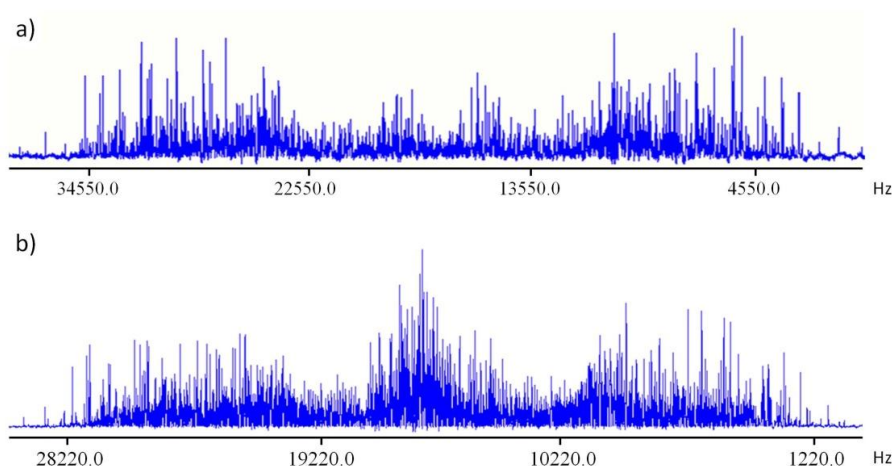


Figure R.19. Spectres expérimentaux 500 MHz ^1H -RMN du DCS (a) et du *t*-St (b) dissous dans ZLI1132 à 298 K.

A partir de ces données expérimentales et à l'aide du modèle théorique AP-DPD, les distributions conformationnelles des deux molécules, chloré et non-chloré, ont été décrites et comparés. La Figure R.20 montre les surfaces $P_{iso}(\phi_1, \phi_2)$ obtenues pour le *t*-St et le DCS. Les distributions conformationnelles des deux stilbénoides sont caractérisées par quatre conformères: un couple de maxima globaux de symétrie C_2 , où les angles de torsion des cycles par rapport au plane de la double liaison ont la même amplitude et le même signe, *i.e.* $\phi_1 = \phi_2$, et un couple de maxima locaux de symétrie C_i , où les angles de torsion des cycles par rapport au plane de la double liaison ont la même amplitude mais des signes opposés, *i.e.* $\phi_1 = -\phi_2$. Les structures des conformères les plus stables et leurs probabilités relatives sont très similaires pour *t*-St et DCS, ce qui suggère des effets faibles sur l'équilibre conformationnel dus au remplacement des atomes de chlore. La différence la plus marquée réside dans la forme des distributions, qui apparaissent plus fines et plus hautes pour le DCS que pour le *t*-St. Ceci indiquerait que la molécule chlorée est plus confinée autour de ses minima conformationnels par rapport à son analogue non-chloré.

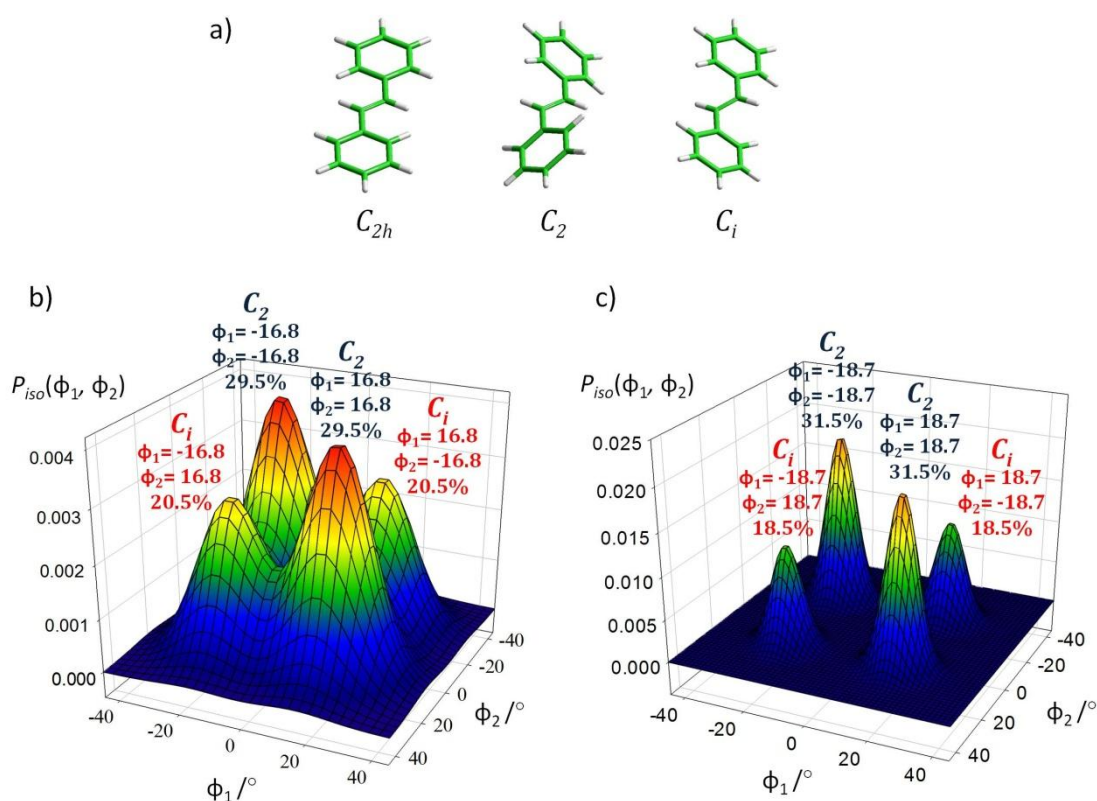


Figure R.20. (a) Conformères des stilbénoides et groupes de symétrie ponctuels correspondants. (b) Distributions conformationnelles expérimentales $P_{iso}(\phi_1, \phi_2)$ obtenues pour le *t*-St and (c) le DCS, dissous dans le solvant thermotrope nématique ZLI1132 à 298 K. Les valeurs optimisées des angles de torsion ϕ_1 et ϕ_2 et leurs probabilités relatives sont aussi montrées. Les erreurs sur ϕ_1 pour *t*-St et DCS sont respectivement égales à ± 0.02 et ± 0.17 .

La deuxième étape de l'étude est l'analyse conformationnelle du même soluté, *trans*-stilbène, dans une phase faiblement orientant. Cette étude comparative permet de discuter la fiabilité, la précision et l'accessibilité des observables RMN extraites dans les phases, et d'établir la complémentarité des analyses RMN réalisées dans ces solvants. L'analyse des spectres RMN ^1H et ^{13}C d'un échantillon de *t*-St dissous dans PBLG/THF- d_8 nous a permis d'extraire 13 D_{ij}^{obs} indépendants, parmi lesquels 4 connectent les différents fragments de la molécule. En gardant les valeurs des angles de torsion et des probabilités relatives obtenues dans ZLI1132, nous avons tout d'abord confirmé que la distribution conformationnelle obtenue à l'aide du modèle AP-DPD pour le système *t*-St/ZLI1132 est cohérente avec les données expérimentales obtenues pour le même soluté dans la phase PBLG. En effet, une très bonne reproduction des D_{ij}^{obs} est observée. Deuxièmement, nous avons évalué si des changements paramétriques des angles de torsion $\phi_1^{max} = \pm\phi_2^{max}$ et de la probabilité relative A_{C_2} (A_{C_i} est fixé sur la valeur $1 - A_{C_2}$) sont suffisants pour obtenir un bon accord avec les données expérimentales. La Figure R.21 montre la variation de la fonction d'erreur RMS en modifiant ϕ_1^{max} entre 0° et 40° et A_{C_2} dans l'intervalle 0.2 à 0.8. Une bonne reproduction des couplages expérimentaux peut être obtenue pour $0 \leq \phi_1^{max} = \pm\phi_2^{max} \leq 20^\circ$ et $0.4 \leq A_{C_2} \leq 0.6$. Ces résultats démontrent que les données obtenues dans la phase faiblement orientant PBLG/THF- d_8 permettent de déterminer sans ambiguïté des plages restreintes pour les angles de torsion et les probabilités relatives des conformères de plus basse énergie, parfaitement cohérentes avec les résultats dans solvants thermotropes. La spectroscopie RMN dans solvants faiblement orientants, combinée à l'utilisation du modèle AP-DPD, représente donc une alternative valide et fiable pour élucider les distributions conformationnelles de molécules relativement complexes qui ne peuvent pas être décrites dans solvants thermotropes.

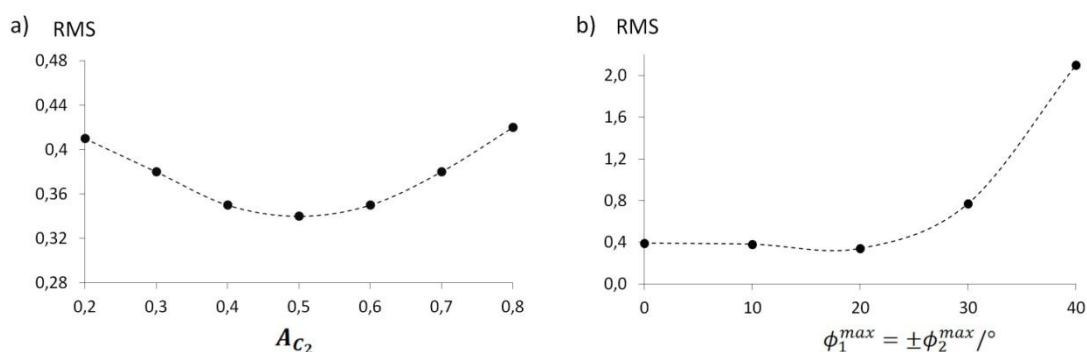


Figure R.21. Valeurs du RMS en fonction de (a) la probabilité relative A_{C_2} (ϕ_1^{max} est égal à 16.80°) et (b) l'angle torsionnel $\phi_1^{max} = \pm\phi_2^{max}$ (A_{C_2} est égal à 0.6), calculées pour le *t*-St dans PBLG/THF- d_8 . Les courbes sont aussi montrées en tant que guides visuelles.

Bibliographie

- [1] *Les Prix Nobel en 1952*, G. Liljestrand ed., Nobel Foundation, Stockholm, **1953**
- [2] *Modern Magnetic Resonance*, G. A. Webb ed., Springer, Dordrecht, The Netherlands, **2006**, ISBN: 9781402038945
- [3] R. R. Ernst, Recent development in NMR methodology for the study of molecular structure and dynamics, *Pure Appl. Chem.*, **66**, **1994**, 1583-1588
- [4] A. Saupe, G. Englert, High-resolution nuclear magnetic resonance spectra of oriented molecules, *Phys. Rev. Lett.* **11**, **1963**, 462-464
- [5] *NMR of Ordered Liquids*, E. E. Burnell, C. A. de Lange eds., Kluwer Academic, Dordrecht, **2003**, ISBN: 1402013434
- [6] *Nuclear Magnetic Resonance of Liquid Crystals*, J. W. Emsley ed., Reidel, Dordrecht, **1985**, ISBN: 9027718784
- [7] J. W. Emsley, Liquid crystals: general considerations, in *Encyclopedia of Magnetic Resonance*, John Wiley & Sons, Ltd, **2007**
- [8] J. W. Emsley, Liquid crystalline samples: structure of nonrigid molecules, in *Encyclopedia of Magnetic Resonance*, John Wiley & Sons, Ltd, **2007**
- [9] G. Celebre, G. De Luca, M. Longeri, Exploiting the information content of dipolar couplings: determination of the temperature dependence of the inter-ring twist angle of biphenyl dissolved in uniaxial mesophases, *Liq. Cryst.*, **37**, **2010**, 923-933
- [10] J. W. Emsley, NMR methods of studying orientational order in the liquid crystalline and isotropic phases of mesogenic samples, *Liq. Cryst.*, **32**, **2005**, 1515-1524
- [11] J. W. Emsley, G. R. Luckhurst, C. P. Stockley, A theory of orientational ordering in uniaxial liquid crystals composed of molecules with alkyl chains, *Proc. R. Soc. Lond. A*, **381**, **1982**, 117-138
- [12] G. Celebre, G. De Luca, J. W. Emsley, E. K. Foord, M. Longeri, F. Lucchesini, G. Pileio, The conformational distribution in diphenylmethane determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy of a sample dissolved in a nematic liquid crystalline solvent, *J. Chem. Phys.*, **118**, **2003**, 6417-6426
- [13] G. Kummerlöwe, B. Luy, Residual dipolar couplings as a tool in determining the structure of organic molecules, *Trends Anal. Chem.*, **28**, **2009**, 483-493
- [14] C. M. Thiele, Residual dipolar couplings (RDCs) in organic structure determination, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5673-5685
- [15] J. Yan, E. R. Zartler, Application of residual dipolar couplings in organic compounds, *Magn. Reson. Chem.*, **43**, **2005**, 53-64
- [16] J. Courtieu, P. Lesot, A. Meddour, D. Merlet, C. Aroulanda, Chiral liquid crystal NMR: a tool for enantiomeric analysis, in *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance, vol. 9: Advances in NMR*, D. M. Grant, R. K. Harris eds., John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2002**
- [17] E. T. Samulski, A. V. Tobolski, Some unusual properties of poly(γ -benzyl L-glutamate) films cast in strong magnetic fields, *Macromolecules*, **1**, **1968**, 555-557

- [18] E. E. Burnell, C. A. de Lange, NMR as a tool in the investigation of fundamental problems in ordered liquids, *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, **28**, **2005**, 73-90
- [19] G. Celebre, G. Cinacchi, G. De Luca, Solvent smectic order parameters from solute nematic order parameters, *J. Chem. Phys.*, **129**, **2008**, 094509.1-8
- [20] N. Kapernaum, F. Giesselmann, Simple experimental assessment of smectic translational order parameters, *Phys. Rev. E*, **78**, **2008**, 062701.1-3
- [21] Y. Takamishi, A. Ikeda, H. Takezoe, A. Fukuda, Higher smectic-layer order parameters in liquid crystals determined by X-ray diffraction and the effect of antiferroelectricity, *Phys. Rev. E*, **51**, **1995**, 400-406
- [22] J. Watanabe, M. Hayashi, Thermotropic liquid crystals of polyesters having a mesogenic *p,p'*-bibenzoate unit. 2. X-ray study on smectic mesophase structures of BB-5 and BB-6, *Macromolecules*, **22**, **1989**, 4083-4088
- [23] M. Cifelli, G. Cinacchi, L. De Gaetani, Smectic order parameters from diffusion data, *J. Chem. Phys.*, **125**, **2006**, 164912-164918
- [24] G. G. Alexander, S. M. King, R. M. Richardson, H. Zimmermann, Determination of the translational order parameter for smectic liquid crystals using small-angle neutron scattering, *Liq. Cryst.*, **37**, **2010**, 961-968
- [25] A. J. Leadbetter, J. L. A. Durrant, M. Rugman, The density of 4-*n*-octyl-4-cyano-biphenyl (8CB), *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **34**, **1977**, 231-235
- [26] P. Collings, M. Hird, *Introduction to Liquid Crystals: Chemistry and Physics*, Taylor&Francis Ltd., **1997**, ISBN: 0748406433
- [27] M. F. Palermo, A. Pizzirusso, L. Muccioli, C. Zannoni, An atomistic description of the nematic and smectic phases of 4-*n*-octyl-4'-cyanobiphenyl (8CB), *J. Chem. Phys.*, **138**, **2013**, 204901.1-16
- [28] D. D. Boehr, R. Nussinov, P. E. Wright, The role of dynamic conformational ensembles in biomolecular recognition, *Nat. Chem. Biol.*, **5**, **2009**, 789-796
- [29] J. Z. Hilt, M. E. Byrne, Configurational biomimesis in drug delivery: molecular imprinting of biologically significant molecules, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56**, **2004**, 1599-1620
- [30] D. P. Fairlie, J. D. A. Tyndall, R. C. Reid, A. K. Wong, G. Abbenante, M. J. Scanlon, D. R. March, D. A. Bergman, C. L. L. Chai, B. A. Burkett, Conformational selection of inhibitors and substrates by proteolytic enzymes: implications for drug design and polypeptide processing, *J. Med. Chem.*, **43**, **2000**, 1271-1281
- [31] H. Geen, R. Freeman, Band-selective radiofrequency pulses, *J. Magn. Reson.*, **93**, **1991**, 93-141
- [32] N. Giraud, L. Beguin, J. Courtieu, D. Merlet, Nuclear magnetic resonance using a spatial frequency encoding: application to *J*-edited spectroscopy along the sample, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, **2010**, 3481-3484