



Comprendre le monde,
construire l'avenir



**Institut de Chimie Moléculaire
et des Matériaux d'Orsay**

- UMR CNRS 8182 -

Equipe de RMN en Milieu Orienté

**Bât. 410, Université de Paris-Sud /Paris-Saclay
91405 Orsay Cedex, France.**

ACTIVITES & TRAVAUX

Octobre 1992 – Décembre 2016

PHILIPPE LESOT

**Directeur de Recherche au CNRS
(Section 12)**

PRESENTATION GLOBALE DES ACTIVITES DE RECHERCHE

Les cristaux liquides sont des milieux orientés fluides, dont les propriétés physico-chimiques sont particulièrement intéressantes pour la spectroscopie RMN. En effet, nous bénéficions à la fois de la fluidité des liquides et le potentiel analytique des observables anisotropes. En milieu orienté, un soluté acquiert un ordre orientationnel en moyenne, noté S_{op} , qui décrit ses propriétés d'alignement par rapport à l'axe du champ magnétique. Il devient possible d'observer la partie anisotrope des interactions magnétiques comme les couplages dipolaires (D_{ij}), les couplages quadrupolaires pour les spins $I > 1/2$ ($\Delta\nu_Q$) et l'anisotropie de déplacement chimique ($\Delta\sigma_i$). De fait, les spectres de RMN obtenus dans un environnement orienté sont beaucoup plus informatifs (informations structurales, stéréochimiques, analyse de la chiralité, ...) que les spectres RMN traditionnels enregistrés en milieu isotrope qui, par définition, ne montrent aucune observable anisotrope (nulle en moyenne compte tenu du mouvement Brownien des molécules).

Si la présence de nouvelles observables RMN est un avantage majeur en termes d'information spectral, il n'en demeure pas moins que la richesse de la « RMN anisotrope » à un « coût », notamment en termes d'analyse spectrale. Pour promouvoir cette RMN originale auprès de la communauté des (bio)chimistes, il est nécessaire de développer de nombreux outils spectroscopiques, capables de mettre en valeur son potentiel analytique.

Par ailleurs, il est important de comprendre les mécanismes et les paramètres physico-chimiques régissant le comportement orientationnel d'une molécule en interaction avec une phase cristal liquide (chirale). Appréhender de façon globale ces phénomènes est donc un enjeu important permettant de mieux contrôler l'efficacité des mécanismes (de reconnaissance chirale par exemple) et donc fournir éléments pour construire des modèles théoriques robustes.

Depuis le début de ma carrière, mes activités scientifiques s'articulent pleinement autour de trois thèmes de recherche principaux (Thème I, II et III) distincts mais parfaitement complémentaires. Au cours de la période de référence (janvier 2014 - septembre 2016), ils se sont développés autour de dix projets de recherche (dont trois en cours de développement), généralement menés en collaboration avec d'autres universités, montrant ainsi leur intérêt au niveau national et/ou international (voir ci-dessous).

THEMES DE RECHERCHE

Thème 1 : Nouvelles méthodologies RMN dans les solvants orientés: applications pour l'analyse en chimie organique.

Thème 2 : Analyse énantiomérique par RMN dans les cristaux liquides lyotropes chiraux: concepts et applications analytiques.

Thème 3 : Etude et modélisation des phénomènes de reconnaissance moléculaire et de discrimination chirale dans les milieux orientés chiraux.

AXES DE RECHERCHE PRINCIPAUX

- * (2015-17) Mise au point d'une interface informatique pour les calculs des paramètres d'ordre via l'analyse des couplages quadrupolaires résiduels. (*Coll. avec l'Univ. de Recife*).
- * (2015-17) Mise au point de nouvelles expériences QUOSY DAN optimisées: les expériences 2D δ -résolue phasées et leurs applications. (*Coll. avec l'Univ. de Lille*).
- * (2015-16) Mise au point d'expériences RMN ultrafast (UF) de noyaux quadrupolaires en milieu orienté: les expériences "ADUF". (*Coll. avec l'Univ. de Nantes*).
- * (2014-16) Analyse RMN multinoyaux anisotrope de composés biaryls chiraux. Compréhension des phénomènes de discrimination énantiotopique et énantiomérique. (*Coll. avec le Technion Inst. et l'Univ. de Giessen*).
- * (2013-16) Analyse (qualitative et quantitative) du comportement orientationnel de soluté prochiraux en présence d'un CLC di-homopolypeptide.
- * (2013-15) Etude multi-spectroscopique du néopentane: configuration absolue (*Coll. avec l'Univ. d'Orléans et du Kansas*).
- * (2013-16) Mesure la distribution isotopique de biomarqueurs géologiques (Miliacine) par RMN 2D DAN anisotrope pour l'étude de la diagénèse. (*Coll. avec l'Univ. d'Orléans et du Kansas*).
- * (2013-16) Etude des propriétés dynamiques d'acides aminés dans des mésophases à base d'ADN fragmentée: rôle des effets diffusionnels dans les phénomènes de discriminations énantiotopiques et énantiomériques.
- * (2013-15) Application des théories NUS et CST à l'analyse des spectres 2D DAN anisotropes. (*Coll. avec l'Univ. de Lille et de Varsovie*).
- * (2012-13) Utilisation de mésophases à base d'ADN fragmentée pour l'analyse de processus enzymatiques *in vitro* (Alanine racémase). (*Coll. avec l'ENS Paris et Inst. Curie*).
- * (2012-13) Analyse de la formation de domaines énantiomorphes d'un état cristallin nématique twisté. (*Coll. avec l'Univ. de Southampton*).
- * (2011-12) Analyse de lipides chiraux à longue chaînes par RMN DAN dans les CLC. (*Coll. avec l'Univ. de Padoue*).
- * (2011-12) Détection d'isotopomères ^{13}C - ^2H par RMN 2D hétéronucléaire en milieu liquide et anisotrope chirale. (*Coll. avec l'Univ. de Lille*).
- * (2010-12) Reconnaissance chirale et prochirale par RMN dans des mésophases à base d'ADN fragmentée. (*Coll. avec le Indian Inst. of Science*).

- * (2010-11) Etude des différences mécanistiques de formation du vernoléate de méthyle à partir du linoléate de méthyle dans deux plantes par RMN DAN dans les CLC. (*Coll. avec l'Univ. de Nantes*).
- * (2011-12) Analyse par RMN orientée de triglycérides homogènes saturés à courte et longue chaîne. Analyses des phénomènes de reconnaissance de forme et conséquences orientationnelles.
- * (2010-11) Simulation du comportement orientationnel d'acides gras saturés et insaturés par la méthode d'exclusion des volumes stérique. (*Coll. avec l'Univ. de Padoue*).
- * (2010-11) Etude par RMN du deutérium dynamique de composés hexathia métacyclophaniques. Analyse des différents types d'échanges conformationnels. (*Coll. avec le Weizmann Inst. & Max Planck Inst.*).
- * (2010-11) Développement de l'approche NUS-Cov (non uniform sampling / Covariance) pour réduire les temps d'accumulation des expériences 2D QUOSY DAN. (*Coll. avec l'Univ. de Lille*).
- * (2010-11) Etude des différences mécanistiques de formation du vernoléate de méthyle à partir du linoléate de méthyle dans deux plantes par RMN DAN dans les CLC. (*Coll. avec l'Univ. de Nantes*).
- * (2010-11) Première discrimination expérimentale spectrale d'éléments énantiotopes dans les molécules de symétrie S_4 . (*Coll. avec le Weizmann Inst. & Max Planck Inst.*).
- * (2010-11) Extension de la RMN 2D DAN dans les CLC pour l'analyse d'acides gras saturés. (*Coll. avec l'Univ. de Padoue*).
- * (2009-10) Optimisation des conditions de discrimination énanti-isotopomérique d'acides gras: Influence de la polarité du co-solvant, comportement orientationnel et premières applications à l'étude d'acides gras conjugués.
- * (2009-10) Etude de la résolution cinétique d' α -chloro, β -cétosters par Hydrogenation Asymmetric à l'aide du Ru-DIFLUORPHOS. Contribution de la RMN du Carbone-13 dans les CLC à la compréhension des mécanismes mis en jeu.
- * (2009-10) Analyse de complexes cationiques (arène- η^6) chiraux de manganèse tricarbonylés (η^6 -arene) $Mn(CO)_3^+$. Apport de la RMN deutérium dans les CLC pour la détermination des excès énantiomériques dans le cas des complexes chargés. (*Coll. avec l'Univ. de Paris VI*).
- * (2009-10) Détermination complète des excès énanti-isotopomériques naturels dans le cas de l'acide linoléique par RMN 2D DAN dans une mésophase polypeptide.
- * (2008-10) Etude du comportement conformationnel d'un cristal liquide

- nématogène (I-22) dans sa phase orientée par RMN 2D multinoyau. (*Coll. avec l'Univ. de Southampton*).
- * (2008-09) Analyse théorique des phénomènes de discrimination énantiotopiques par RMN en milieu orienté chiral: Décomposition symétrique et anti-symétrique de la matrice d'ordre de Saupe: Etude de molécules modèles de symétrie C_s , C_{2v} , D_{2d} . (*Coll. avec le Weizmann Inst. & Max Planck Inst.*).
 - * (2008-09) Etude théorique et expérimentale du comportement orientationnel et conformationnel et de composés cycliques flexibles par RMN du deutérium dans les CLC: Cas de la cis-décaline et du THF.
 - * (2008-09) Analyse des étapes d'élongation et de désaturation d'acide gras C-18 issus du champignon fusarium lateritium par RMN 2D DAN anisotrope quantitative. (*Coll. avec l'Univ. de Nantes*).
 - * (2008-09) Etude conjointe de la désymétrisation de composés aromatiques et vinyliques halogénés prochiraux: Echange énantiosélectif halogène-litium et reconnaissance prochirale dans une matrice cristal-liquide chiral. (*Coll. avec l'Univ. de Nantes*).
 - * (2008-10) Analyse combinée d'acides gras insaturés non-conjugués complets par RMN 2D du ^2H en abondance naturelle en milieu orienté.
 - * (2008-09) Première analyse des teneurs isotopiques ^2H dans l'acide vernolique.
 - * (2008-09) Analyse de l'effet d'appauvrissement en ^2H observé sur les sites éthyléniques impairs d'acides gras naturels et entre les sites H pro-(R) (riche) et le H pro-(S) (pauvre). (*Coll. avec l'Univ. de Nantes*).
 - * (2008-09) Etude de l'origine de la répartition non statistique en ^2H au long des chaînes des acides gras. (*Coll. avec l'Univ. de Nantes*).
 - * (2007-08) Applications de la RMN 3D ^2H en abondance naturelle dans les CLC.
 - * (2007-08) Analyse théorique et expérimentale de la dynamique conformationnelle et orientationnel par RMN ^{13}C et ^2H abondance naturelle du 5CB dans sa phase nématique. (*Coll. avec l'Univ. de Southampton*).
 - * (2006-08) Détermination empirique de la configuration absolue d'énantiomères par RMN ^2H en abondance naturelle.
 - * (2006-08) Etude de mélanges orientés contenant deux polypeptides chiraux: vers la quantification expérimentale des interactions «soluté-polypeptides».
 - * (2006-07) Tentative de détermination de la configuration absolue de molécules chirales de symétrie C_3 : Approche RMN et modélisation moléculaire
 - * (2006) Analyse de l'énantiosélectivité de transferts d'hydrogénation asymétrique sur des composés acétyléniques fluorés

- * (2005-06) Détermination de la stéréochimie (*pro-R/pro-S*) des sites deutériums présentant un effet de déplétion isotopique (D/H) dans le BPTH. (*Coll. avec l'Univ. de Nantes*).
- * (2005-06) Stratégies analytiques pour analyser des mélanges de composés thréo/méso par RMN 2D en milieux orientés.
- * (2005-06) Etude par RMN de la dynamique moléculaire de nouveaux composés chiraux de type cyclotrivératrylène (CTV). (*Coll. avec le Weizmann Inst. & Max Planck Inst.*).
- * (2005-06) Etude du phénomène d'isomérisme rotationnel par RMN ^2H en milieu orienté chiral : le cas des atropoisomères chiraux et des composés parents prochiraux.
- * (2004-06) Réduction cohérente de l'interaction quadrupolaire dans un solvant orienté.
- * (2004-05) Etude en RMN orienté de complexes de chrome chiraux (arène- η^6) tricarbonylés par RMN ^{13}C et de leurs précurseurs. (*Coll. avec l'Univ. de Paris VI*).
- * (2004-05) Analyse de molécules bioactives chirales. (*Coll. avec l'ICSN*).
- * (2004-05) Détermination par RMN de la stéréochimie d'imines chirales synthétisées par spectroscopie micro-ondes.
- * (2004-05) Développement et applications d'outils par RMN 2D impliquant des transferts d'aimantation ^{13}C - ^2H dédiés à l'analyse spectrale dans les cristaux liquides.
- * (2004-05) Mise au point et applications d'expériences RMN 3D d'autocorrélation deutérium phasée.
- * (2003-04) Etude de l'influence d'un environnement chiral sur la distribution conformationnelle d'une molécule prochirale flexible: le 5CB. (*Coll. avec l'Univ. de Southampton*).
- * (2003-04) Etude des mécanismes de discriminations énantiotopiques et énantiomériques dans les molécules prochirales et les molécules parentes de chiralité isotopique.
- * (2002-04) Mise au point de nouveaux systèmes amphiphiles chiraux dédiés à l'analyse énantiomériques de molécules hydrosolubles.
- * (2002-04) Etude de l'influence d'un environnement chiral sur la distribution conformationnelle de deux énantiomères «flexibles». (*Coll. avec l'Univ. de Southampton*).
- * (2002-04) Quantification des rapports isotopiques (D/H) d'un fragment d'acides gras insaturés (BPTH) par RMN 2D ^2H en abondance naturelle dans

un solvant orienté. (*Coll. avec l'Univ. de Nantes*).

- * (2002-03) Discrimination chirale par RMN 2D binucléaire dans un solvant orienté chirale.
- * (2002-03) Utilisation d'expériences de RMN 2D hétéronucléaires sélectives (HETSERF) dans les cristaux liquides.
- * (2002-03) Développement méthodologiques de la RMN 2D hétéronucléaire carbone-deutérium pour l'analyse stéréochimique en milieux orientés.
- * (2001-03) Analyse stéréochimique par RMN en milieu orienté chirale et achirale: Attribution des configurations relatives dans les molécules prochirales rigides.
- * (2001-02) Utilisation d'expériences de RMN 2D homonucléaires sélectives (SERF) dans les cristaux liquides
- * (2001-02) Etude des facteurs influençant la discrimination de directions énantiotopes dans les molécules prochirales (*Coll. avec le Weizmann Inst. & Max Planck Inst.*).
- * (2001-02) Nouvelles stratégies RMN 2D homo- et hétéronucléaires capables de simplifier l'analyse de spectres d'énantiomères perdeutérés orientés dans les cristaux liquides chiraux.
- * (2001-02) Applications en routine de la RMN 2D du deutérium en abondance naturelle dans un solvant cristal liquide chirale.
- * (2001-02) Analyse énantiomérique de dérivés phosphorés P-benzylés chiraux par RMN 1D ^{13}C couplé phosphore.
- * (2001-02) Etude du mécanisme de cyclisation d'esters γ -halogénés- α,β -insaturés catalysée par SmI_2 par RMN 2D ^2H dans les milieux orientés.
- * (2001-02) Analyse de la chiralité par RMN d'hétéronoyaux (Sélénium-77).
- * (2000-02) Développement et utilisation de nouveaux cristaux liquides chiraux polypeptidiques adaptés à l'analyse énantiomérique et énantiotopique.
- * (2000-01) Etude de la corrélation orientation-conformation dans les cristaux liquides.
- * (2000-02) Analyse de molécules prochirales dans les cristaux liquides chiraux: Conséquences et applications analytiques en stéréochimie.
- * (2000-01) Etude du potentiel analytique des cristaux liquides chiraux pour l'étude d'invertomères chiraux.
- * (2000-01) Discrimination d'éléments énantiotopes dans des molécules ne présentant pas d'atome prostéréogène tétraédrique.

- * (1999-02) Analyse énantiomérique et énantiotopique de composés de symétrie C_3 et C_{3v} de type tribenzocyclononène par RMN du ^{13}C et du 2H dans les CLC. (*Coll. avec le Weizmann Inst. & Max Planck Inst.*)
- * (1999-01) Mesure d'excès énantiomériques et diastéréoisomériques de dérivés benzéniques chiraux par RMN du carbone-13 et par RMN 2D du deutérium en abondance naturelle dans un solvant cristal-liquide chiral.
- * (1999-02) Discrimination d'hydrocarbures chiraux cycliques et acycliques par RMN dans les milieux orientés chiraux.
- * (1999-00) Analyse stéréochimique d'isomères thréo/érythro par RMN 1D dans les milieux orientés chiraux et achiraux.
- * (1999) Etude des effets de dédoublements cinétiques au cours de réactions de cycloadditions asymétriques [2+3] appliquées à la synthèse de β -lactones chirales par RMN du carbone-13 dans un solvant cristal-liquide chiral.
- * (1998-99) Evaluation de l'énantiosélectivité de réactions de déshydrofluorination asymétriques par RMN ^{13}C et ^{19}F dans un solvant cristal liquide chiral : Application à la synthèse de dérivés propargyliques fluorés chiraux.
- * (1997-01) Développement de nouvelles séquences RMN 2D deutérium en abondance naturelle dans CLC lyotropes chiraux: les expériences QUOSY.
- * (1997-01) Quantification de la discrimination faciale dans les cristaux liquides chiraux. (*Coll. avec le Technion Inst.*)
- * (1996-97) Détermination et analyse de l'ordre orientationnel de deux énantiomères semi-rigides dans un solvant orienté chiral: Etude des effets vibrationnels. (*Coll. avec l'Univ. d'Oulu*)
- * (1996) Etude par RMN du deutérium des effets hydrodynamiques dans les solvants cristaux liquides polypeptidiques.
- * (1996) Simplification des spectres RMN hétéronucléaires en milieu orienté : les expériences 2D SMI-COSY hétéronucléaires.
- * (1995-96) Discrimination et analyse de spectres d'énantiomères par RMN multidimensionnelle en milieu anisotrope chiral.
- * (1995-97) Calcul des paramètres d'ordre orientationnel d'énantiomères dissous dans un solvant orienté chiral.
- * (1994-98) Visualisation d'énantiomères par RMN ^{13}C en abondance naturelle dans les cristaux liquides lyotropes chiraux : développements analytiques.

- * (1992-94) Simplification des spectres RMN anisotropes par réduction cohérente de l'Hamiltonien de spins: les exp. 2D SMI-COSY homonucléaires.
- * (1991-92) Développement de la méthodologie CRASY ("Correlated Random IAbel SpectroscopY") en milieu orienté.

AXES DE RECHERCHE (HORS THEMES PRINCIPAUX)

- * (2015-16) Suivi réactionnel et compréhension mécanistique par RMN ^2H isotrope
- * (2013) Etude de la structure de dérivés pyrrolines avec une chaîne *gem*-fluor via des expériences NMR 2D HOESY ^1H - ^{19}F . (*Coll. avec l'Univ. d Rennes*).
- * (2013) Etude du comportement dynamique d'électrolytes ionique mésogènes : applications des expériences QUOSY DAN. (*Coll. avec CEA/Saclay*).
- * (2009-10) Etude par RMN isotrope de la géométrie d'oxazolidine trifluorométhylés. (*Coll. avec l'Univ. de Cergy-pontoise*).
- * (2009-10) Etude par RMN isotrope/anisotrope de composés oxa- et thiahélicène (*Coll. avec l'Univ. de Versailles*).
- * (2006-07) Etude de la structure et de la dynamique de composés cycliques de type oxothiomolybdène Mo_{12} and Mo_{16} contenant des dérivé téréphtalates. (*Coll. avec l'Univ. de Versailles*).
- * (1999) Mise au point d'expériences RMN pour la mise en évidence d changements de spin photoinduits dans des complexes de Fer (III).
- * (1997) Mise au point de stratégies et d'expériences RMN pour l'étude d matériaux hybrides.

CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES MAJEURES ET FAITS MARQUANTS

- 1995** : Première mesure de pureté énantiomérique par RMN C-13 dans les CLC (*Réf. 3*)
- 1995** : Première détermination et comparaison de la matrice d'ordre de Saupe de deux énantiomères dissous dans un CLC (*Réf. 4*)
- 1996** : Première expérience RMN 2D anisotrope hétéronucléaire $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ en abondance naturelle pour analyser des énantiomères (*Réf. 5*)
- 1998** : Première détection par RMN 1D ^2H en abondance naturelle d'énantiomères et énantiomères isotopiques dans les CLC (*Réf. 14*)
- 2000** : Discrimination par RMN anisotrope des énantiomères de la molécule chirale flexible la plus simple de chimie organique: le 3-méthyle-hexane (*Réf. 22*)

- 2002** : Première application en synthèse totale de la RMN 2D anisotrope ^2H en abondance naturelle pour l'étude de fragments chiraux stéréocontrôlés (Réf. 29)
- 2002** : Première expérience RMN 2D anisotrope homonucléaire $^1\text{H}/^1\text{H}$ sélective (Réf. 34)
- 2003** : Première expérience RMN 2D anisotrope hétéronucléaire $^2\text{H}/^{13}\text{C}$ de molécules deutérées chirales (Réf. 38)
- 2004** : Utilisation de la RMN 2D anisotrope ^2H en abondance naturelle pour l'analyse du fractionnement isotopique spécifique naturelle (« RMN FINS anisotrope ») (Réf. 41)
- 2004** : Première expérience RMN 2D anisotrope hétéronucléaire $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ sélective (Réf. 44)
- 2007** : Première analyse de processus dynamique intramoléculaire mettant des entités chirales par RMN anisotrope chirale (Réf. 56)
- 2007** : Première détermination empirique de la configuration absolue de molécules chirales monostérogènes par RMN anisotrope (Réf. 60)
- 2008** : Première analyse du fractionnement isotopique de métabolites complexes (acides gras) (Réf. 64)
- 2008** : Première expérience RMN 3D anisotrope ^2H en abondance naturelle (Réf. 66)
- 2009** : Première utilisation de la RMN 2D DAN anisotrope pour des études biochimiques (Réf. 69)
- 2011** : Premières applications de la détection RMN NUS-Cov anisotrope (Réf. 85)
- 2012** : Modèle prédictif d'alignement moléculaire dans un ALC (Réf. 88)
- 2014** : Premières applications de la détection RMN NUS-CST anisotrope (Réf. 103)
- 2015** : Synthèse et analyse du néopentane- d_6 par RMN (Réf. 110)
- 2016** : Application de la RMN DAN anisotrope pour l'étude de biomarqueurs géologiques (Réf. 114)
- 2016** : Première expérience RMN 2D ultrafast anisotrope (ADUF) de noyaux quadruplaires (Réf. 115)