

# PROPOSITION DE THESE (2015)

## Titre en français :

*Apport de la RMN du deutérium en abondance naturelle dans les cristaux liquides chiraux pour le contrôle d'authenticité:*

*Application aux molécules chirales et prochirales d'intérêt*

## Titre en anglais :

*Contribution of deuterium NMR at natural abundance level in chiral liquid crystals for control of authenticity: Application to chiral and prochiral molecules of interest*

## Mots Clés :

RMN 1D/2D, Deutérium, (Pro)chiralité, Stéréochimie, Cristaux liquides, Pureté énantiomérique Analyse isotopique (D/H), Lutte contre la fraude, Détection de la contrefaçon

## Keywords :

1D/2D NMR, Deuterium, (Pro)chirality, Stereochemistry, Liquid-Crystals, Enantiopurity, (D/H) Isotope analysis, Fight against frauds, Detection of counterfeiting

## Equipe :

Ce projet sera réalisé au sein du Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire en Milieu Orienté (LRMN, ICMMO, UMR 8182, Bâtiment 410) à Orsay (UFR des Sciences).

## Encadrement :

Directeur de thèse : Philippe Lesot (DR CNRS) en relation avec les autres membres de l'équipe LRMN.

## Site http :

[http://www.ed-chimie.u-psud.fr/CD2015/ICMMO\\_Lesot\\_1.pdf](http://www.ed-chimie.u-psud.fr/CD2015/ICMMO_Lesot_1.pdf)

<http://www.icmмо.u-psud.fr/Labos/LRMN/cv/lesot/lesot.php>

[https://www.researchgate.net/profile/Philippe\\_Lesot](https://www.researchgate.net/profile/Philippe_Lesot)

## Concours:

Concours d'accès aux contrats doctoraux des établissements de l'enseignement supérieur (bourse « ministère »)

## Profil du candidat :

Ce sujet de Thèse s'adresse à un(e) diplômé(e) d'un Master 2 en chimie (spécialité chimie / spectroscopie) et/ou d'un diplôme d'ingénieur chimiste. Le (la) candidat(e) devra être motivé(e) par la méthodologie RMN, la stéréochimie et les applications analytiques associées. Le/la doctorant(e) recruté(e) sera en charge de l'ensemble des développements expérimentaux en RMN et de la validation analytique des méthodes développées sur des molécules cibles d'intérêt.

This topic is intended for a graduate student from a Master 2 in chemistry (molecular chemistry or spectroscopy specialty) and / or a degree in chemical engineering. The candidate should be motivated by NMR methodology, stereochemistry and associated analytical applications. The PhD student enrolled will be in charge of all experimental

developments in NMR and analytical validation of methods developed on target molecules of interest.

### **Présentation détaillée en français :**

La détermination de la pureté énantiomérique est un défi permanent tant en synthèse asymétrique qu'en chimie analytique. C'est aussi un enjeu de société majeur, compte tenu de la différence de bioactivités de deux isomères optiques. Les outils classiques (optique, HPLC/GC, RMN liquide, ...) ne sont pas toujours efficaces et ne sont pas des méthodes universelles. En revanche, la RMN dans les cristaux liquides chiraux (CLC) est devenue depuis quelques années une alternative de choix pour l'analyse chirale, notamment lorsque les approches classiques sont inefficaces. Cette méthode met en œuvre des outils variés comme la RMN 1D/2D du  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ , du  $^{13}\text{C}$  ou  $^2\text{H}$  en abondance naturelle (RMN DAN).

Des développements récents ont montré que la RMN DAN dans les CLC était un outil puissant pour l'analyse du fractionnement isotopique naturel ( $^2\text{H}/^1\text{H}$ ) -site-spécifique- dans les acides gras prochiraux saturés et insaturés et les triglycérides à courtes chaînes. Contrairement à la méthode classique (RMN-FINS<sup>TM</sup>) développée dans les années 80 à l'Univ. de Nantes, la chiralité du cristal liquide permet d'accéder aux rapports isotopiques (D/H) associés aux positions énantiotopes (molécules prochirales) ou diastéréotopes (molécules chirales). Cet apport d'information est crucial pour comprendre les mécanismes enzymatiques (d'un point de vue stéréochimique) conduisant à la formation des biomolécules. Il peut également fournir de nouvelles données importantes associées à l'origine géographique et/ou botanique de composés naturels ou leurs voies de productions (fermentation naturelle, synthétique, ...), et donc être utilisé dans le cadre de contrôles d'authenticité poussés (imposés par les agences européennes).

Dans une première étape, l'objectif de cette Thèse consistera à trouver les conditions expérimentales optimales pour la discrimination spectrale (par RMN DAN anisotrope) de positions énantiotopes ou diastéréotopes pour des molécules cibles comme l'éthanol, le 1,1-diéthoxyéthane acétal, l'acide propane-1,2,3-tricarboxylique, l'acide tartrique, l'acide malique ou la vanilline, par exemple, puis réaliser des mesures quantitatives précises des rapports spécifiques (D/H)<sub>i</sub> à 14 T via des techniques RMN 2D modernes. Ces molécules sont souvent impliquées dans les contrôles d'authenticité, et donc dans la lutte contre les fraudes ou la contrefaçon.

Dans une seconde étape, le travail de Thèse consistera à proposer de nouvelles méthodologies RMN 2D DAN en milieu orienté comme outils analytiques dans les contrôles d'authenticité et donc la lutte contre les fraudes ou la contrefaçon. Elles seront ensuite appliquées à des molécules cibles d'intérêt (substances actives chirales).

### **Présentation détaillée en anglais :**

The determination of the enantiomeric purity is an ongoing challenge both in asymmetric synthesis and analytical chemistry. It is also a major challenge to society, given the difference in bioactivities of two optical isomers. Typical tools (optical, HPLC / GC, NMR liquid, ...) are not always effective and are not universal methods. However, NMR in chiral liquid crystals (CLC) has become in recent years an alternative choice for chiral analysis, especially when routine approaches are ineffective. This method implements various tools such as H-1, F-19, C-13 or H-2 1D / 2D NMR a natural abundance level.

Recent developments have shown that Deuterium Abundance Natural NMR (DAN) in the CLC was a powerful tool for the analysis of natural isotopic fractionation (D/H) -site-specifically in the saturated and unsaturated fatty acids and prochiral short chain triglycerides. Unlike the conventional method (SNIF NMR) developed in the 80's to the Univ. Nantes, the chirality of the liquid crystal provides access to isotope ratio (D/H) associated with enantiotopic positions (prochiral molecules) or diastereotopic (chiral

molecules). This provision of information is crucial to understanding the enzymatic mechanisms (stereochemical viewpoint) leading to the formation of biomolecules. It can also provide important new data related to the geographical origin and / or natural botanical compounds or their ways of production (natural fermentation, synthetic, ...) and therefore be used as part of authenticity depth controls (imposed by European agencies).

In a first stage, the objective of this thesis is to find the optimal experimental conditions for spectral discrimination (NMR anisotropic DAN) of Enantiotopic positions or diastereotopic for target molecules such as ethanol, 1,1-diethoxyethane acetal, propane-1,2,3-tricarboxylic acid, tartaric acid, malic acid and vanillin, for example, then perform accurate quantitative measurements of specific ratios (D/H) at 14 T via modern 2D NMR techniques. These molecules are often involved in the checks for authenticity, and therefore. In a second step, the work will be devoted to the development of new oriented NAD 2D NMR methodologies as analytical tools in the fight against frauds and counterfeitings. They will then be applied to the target molecules of interest (chiral active substances).

### **Thématique :**

Ce projet s'intéresse au développement de nouvelles méthodologies de RMN Deutérium en abondance naturelle (DAN) dans les cristaux liquides (chiraux) pour l'analyse et l'authentification de molécules actives intéressés (économique ou de santé).

### **Domaine :**

Spectroscopie RMN – Analyse – Chiralité – Fractionnement isotopique – Lutte contre la fraude – Détection de la contre-façon

### **Objectif :**

Le but de cette thèse, à l'interface entre méthodologie RMN et chimie analytique, est de concevoir, développer et appliquer de nouveaux outils de RMN (notamment en milieu orienté) utilisables dans la lutte contre les fraudes et la contre-façon.

### **Contexte :**

La détermination de la pureté énantiomérique (excès énantiomérique) est un défi permanent, tant en synthèse asymétrique qu'en chimie analytique. C'est aussi un enjeu de société majeur, compte tenu de la différence de bioactivités de deux isomères optiques et les conséquences sur la santé humaine. La lutte contre les fraudes aux substances actives et la contre-façon de médicaments (vendus sur internet par exemple) est donc un enjeu sociétal majeur. Le développement de nouvelles méthodologies analytiques capables de lutter contre ce type de fraudes est donc un défi important à relever. Ce travail sera mené en collaboration avec l'Université de Nantes (CEISAM) et de Toulouse (SPCMIB). Les développements à Orsay seront réalisés sur la plateforme RMN du laboratoire ICMMO, équipée de 6 spectromètres (dont un spectromètre 600 MHz équipée d'une cryosonde deutérium sélective).

### **Méthodes :**

- Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire du deutérium
- Développements méthodologiques « RMN multi-dimensionnelle »
- Analyses quantitatives (référence électronique)
- Applications sur des molécules cibles (substances actives)

### **Résultats attendus :**

- Nouvelle méthodes d'acquisition en RMN du deutérium
- Nouveaux outils innovants dans la lutte contre la contre-façon.
- Analyse de médicaments vendus sur internet

## Références bibliographiques :

### Natural Abundance Deuterium NMR Spectroscopy: Developments and Analytical Applications in Liquids, Liquid Crystals and Solid Phases

P. LESOT, J. COURTIEU

*Prog. Nucl. Magn. Reson Spectrosc.*, 55, 128-159, (2009). DOI: [10.1016/j.pnmrs.2009.01.001](https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2009.01.001)

### Complete Determination of Site Specific Bio-enantiomeric Excesses in Linoleic Acid using Natural Abundance Deuterium 2D NMR in Polypeptide Mesophase

Z. SERHAN, L. MARTEL, I. BILLAULT, P. LESOT

*Chem. Commun.*, 46, 6599-6601, (2010). DOI: [10.1039/C0CC01486A](https://doi.org/10.1039/C0CC01486A)

### Experimental Detection of Achiral and Chiral Naturally Abundant $^{13}\text{C}$ - $^2\text{H}$ Isotopomers by 2D-NMR in Liquids and Chiral Oriented Solvents

P. LESOT, O. LAFON,

*Anal. Chem.*, 84, 4569-4573, (2012). DOI: [dx.doi.org/10.1021/ac300667n](https://doi.org/10.1021/ac300667n)

### Analytical Contribution of NAD 2D-NMR Spectroscopy in Polypeptide Mesophases to the Investigation of Triglycerides

P. LESOT, Z. SERHAN, C. AROULANDA, I. BILLAULT,

*Magn. Reson. in Chem.*, 50, S2-S11, (2012). DOI: [10.1002/mrc.3855](https://doi.org/10.1002/mrc.3855)

### Enantiotopic Discrimination in the NMR Spectrum of Prochiral Solutes in Chiral Liquid Crystals

P. LESOT, C. AROULANDA, H. ZIMMERMANN, Z. LUZ

*Chem. Soc. Rev.*, 1-46, (2015). DOI: [10.1039/c4cs00260a](https://doi.org/10.1039/c4cs00260a).

**Dr. Philippe LESOT**  
Directeur de recherche CNRS à l'ICMMO / Director of research at CNRS  
Responsable thématique au LRMN  
Membre de la Section 12 du CoNRS  
Membre du comité scientifique de la revue Spectra Analyse  
<http://www.spectraanalyse.com> **SPECTRAANALYSE**

---

**RMN en Milieu Orienté**  
ICMMO, UMR-CNRS 8182, Bât. 410  
Université de Paris-Sud 11  
91405 Orsay cedex, France

Tel : ++ 33 (0)1 69 15 47 59 / 70 17  
Fax : ++ 33 (0)1 69 15 81 05  
E-mail: [philippe.lesot@u-psud.fr](mailto:philippe.lesot@u-psud.fr)  
<http://www.icmmo.u-psud.fr/Labos/LRMN/cv/lesot/lesot.php>  
[https://www.researchgate.net/profile/Philippe\\_Lesot](https://www.researchgate.net/profile/Philippe_Lesot)

