

## AVANT PROPOS

*À mes parents*

Cet ouvrage présente des propositions de corrections des épreuves à caractère dominant de chimie organique du concours de l'agrégation de sciences physiques option chimie de 2001 à 2007.

Ce livre s'organise en sept parties correspondant chacune à la session d'une année. Pour chaque épreuve, l'intégralité du sujet précède la correction. Un index détaillé permettra de trouver les diverses parties de sujets pouvant traiter d'un thème commun.

Cet ouvrage ne se limite pas à donner les réponses aux questions posées : de nombreux compléments ont été ajoutés afin de présenter les réactions chimiques ou concepts étudiés dans leur globalité.

Ce livre conviendra naturellement, en premier lieu, aux étudiants préparant le concours de l'agrégation de chimie. Cependant, la diversité et la pertinence des sujets proposés par le jury donnent à ce livre un caractère plus général propre à intéresser les enseignants de chimie organique, mais aussi les étudiants préparant un master ou le CAPES de sciences physiques.

*Je tiens à exprimer ici ma gratitude à toutes les personnes sans lesquelles ce projet n'aurait pas pu aboutir. Je souhaite remercier Jacques Drouin pour toutes les relectures des corrections et les échanges fructueux que nous avons eus, je lui souhaite une excellente retraite bien méritée. Je remercie également Gaëlle Verachten pour sa relecture scrupuleuse du manuscrit. Les erreurs qui pourraient subsister dans le présent livre ne sont bien sûr que de la seule responsabilité de l'auteur.*

*Je tiens enfin à remercier Jean-Noël Rebilly, Jean-Christophe Mulatier et Gilles Lemerrier pour m'avoir facilité l'accès à certaines références.*

C. Barsu





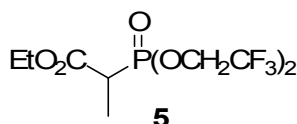
**I) Préparation du fragment A**

La lactone **1** de configuration absolue (*S*) est tout d'abord protégée sous forme d'éther silylé par traitement dans le diméthylformamide (DMF) avec 1 équivalent de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSCl) et 1 équivalent d'imidazole. Le composé ainsi obtenu est repris dans le THF et traité par 1 équivalent de méthyllithium à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  pendant 1,5 heure (obtention des intermédiaires **I** et **I'** non isolés) avant d'être directement traité à la même température par le chlorure de 2-(méthylthiazol-4-yl-méthyl)tributylphosphonium **2** en présence de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (NaHMDS). Ce mélange est chauffé pendant 1 heure à  $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ , avant de rabaisser la température à  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  et d'effectuer une extraction liquide-liquide afin d'obtenir **3** (Rdt 63 % à partir de **1**).

imidazole ( $pK_a = 7,0$ )

- I.1.** Écrire les équations-bilans des réactions permettant le passage de **1** à **3**.
- I.2.** Donner les structures des intermédiaires **I** et **I'** sachant qu'ils sont en équilibre.
- I.3.** Donner la structure du composé **3** et le mécanisme permettant de l'obtenir à partir de l'un des intermédiaires.
- I.4.** On obtient uniquement l'isomère géométrique (*E*) de **3** : proposer une interprétation.
- I.5.** Par quel effet de la RMN- $^1\text{H}$  la configuration (*E s-cis*) de **3** peut-elle être confirmée ?

Dans un ballon contenant du dichlorométhane sont introduits successivement, à  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1 équivalent de chlorure d'oxalyle, 2 équivalents de diméthylsulfoxyde (DMSO) et 1 équivalent du produit **3** ; la température est ramenée à  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Après 30 minutes, 4 équivalents de triéthylamine sont ajoutés et on laisse remonter la température du milieu réactionnel à  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Après lavage à l'eau, le composé **4** obtenu est directement engagé dans une réaction de Wittig modifiée utilisant le phosphonate **5** en présence de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDS) et d'éther-couronne 18-O-6 (THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1 h). Après hydrolyse, le produit **6** est ainsi obtenu (Rdt 89 % à partir de **3**).



- I.6.** Donner le mécanisme de la réaction d'oxydation permettant d'obtenir **4** à partir de **3**, sachant que l'on observe la formation de  $\text{CO}_2$ ,  $\text{CO}$  et  $\text{Me}_2\text{S}$ .
- I.7.** Donner la structure de **6**, sachant que la configuration de la nouvelle double liaison est (*Z*), et préciser le rôle de l'éther couronne.

Le composé **6** est ensuite traité par 2 équivalents d'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAH) (THF, 0 °C, 2,5 h) avant d'être hydrolysé. L'alcool ainsi obtenu est ensuite traité par 1,3 équivalent de triphénylphosphine, 1,3 équivalent d'imidazole et 1,3 équivalent de diiode dans un mélange acétonitrile/éther (3:2) à 20 °C pendant 1 heure pour conduire au composé **A**.

**I.8.a.** Justifier dans ce cas précis l'emploi de DIBAH.

**I.8.b.** Donner le mécanisme de la réaction permettant d'obtenir **A** à partir de l'alcool intermédiaire, et préciser les rôles respectifs de l'imidazole et du diiode.

## II) Couplage des fragments A et B

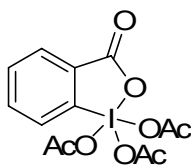
Le composé **B** est traité par le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDS) (THF, -78 °C, 1 h). Le composé **A** est alors ajouté et le milieu réactionnel est laissé sous agitation 1 heure à -78 °C. Le mélange de deux stéréoisomères **7** et **7'** est obtenu après lavage à l'eau, puis traité par l'amalgame de sodium dans un mélange méthanol/THF (2:1) en présence de monohydrogénophosphate de sodium pendant 2 heures à -15 °C. Le produit **8** de formule brute  $C_{30}H_{57}NO_2SSi_2$  est ainsi obtenu (Rdt 61 % à partir de **6**).

**II.1.a.** Donner la structure de l'intermédiaire obtenu à partir de **B**, et commenter sa stabilité.

**II.1.b.** Proposer un mécanisme pour la formation de **7** et **7'**, et donner la relation d'isomérisie existant entre **7** et **7'**.

**II.2.** Donner la structure du produit **8**, et justifier les conditions expérimentales de son obtention.

Le produit **8** est traité par 1 équivalent d'acide camphosulfonique dans un mélange méthanol/dichlorométhane (1:1) puis, après extraction liquide-liquide, le composé **9** (de formule brute  $C_{24}H_{43}NO_2SSi_2$ ) est obtenu (Rdt 100 %). Le produit **9** est ensuite traité par 1 équivalent de periodinane dans le dichlorométhane pendant 20 minutes à 20 °C pour donner **10** après une simple hydrolyse basique. Le periodinane est un oxydant doux dont la formule est donnée ci-dessous.



periodinane

**II.3.a.** Donner la structure des composés **9** et **10**.

**II.3.b.** Justifier le choix de l'acide camphosulfonique.

**II.3.c.** Donner les divers degrés d'oxydation de l'élément iode mis en jeu et proposer un mécanisme plausible pour le passage de **9** à **10**.

**II.3.d.** Quelles bandes d'absorption en infrarouge (valeurs approchées) permettent de suivre la réaction (**9** → **10**) ?

**III) Couplage entre le composé C et le composé 10**

Le composé **C** est traité par 1 équivalent de diisopropylamidure de lithium (LDA) (-78 °C, THF, 1h) puis le composé **10** est ajouté à -95 °C et le milieu réactionnel est laissé 2 heures à cette température avant d'être hydrolysé. Un produit majoritaire **11** est ainsi obtenu (Rdt 69 % à partir de **9**) possédant les configurations désirées des deux nouveaux centres stéréogènes.

**III.1.a.** Donner la structure du composé majoritaire **11**, et, afin de justifier la stéréochimie de la réaction, représenter l'intermédiaire réactionnel de configuration (*Z*) obtenu à partir de **C**.

Déterminer, en justifiant, les configurations absolues des carbones 6, 7 et 8 de **11** (selon la numérotation des épothilones).

**III.1.b.** Proposer alors une structure cyclique pour le complexe activé entre l'intermédiaire et **10** (faisant intervenir le lithium).

Le traitement de **11** par 1 équivalent de trifluorométhanesulfonate (ou triflate) de tert-butyldiméthylsilyle (TBSOTf) et 1 équivalent de 2,6-diméthylpyridine dans le dichlorométhane (3 h, 0 °C) conduit, après hydrolyse, au composé **12** (Rdt 100 %) qui est traité par 1 équivalent d'acide camphosulfonique dans un mélange méthanol/dichlorométhane (1:1) à 0 °C pendant 4 heures. Le produit **13** ainsi obtenu (Rdt 87 %) est oxydé puis, après déprotection sélective de l'hydroxyle en position 15 (avec 55 % de rendement), est macrolactonisé pour conduire à l'épothilone D après déprotection des groupements hydroxyles avec 69 % de rendement pour les deux dernières étapes.

**III.2.** Donner la structure du composé **12**. Quel est le rôle de la 2,6-diméthylpyridine.

**III.3.** Donner la structure de **13** et proposer un oxydant utilisable pour son oxydation.

**III.4.** Donner une méthode générale permettant la déprotection des éthers silylés.

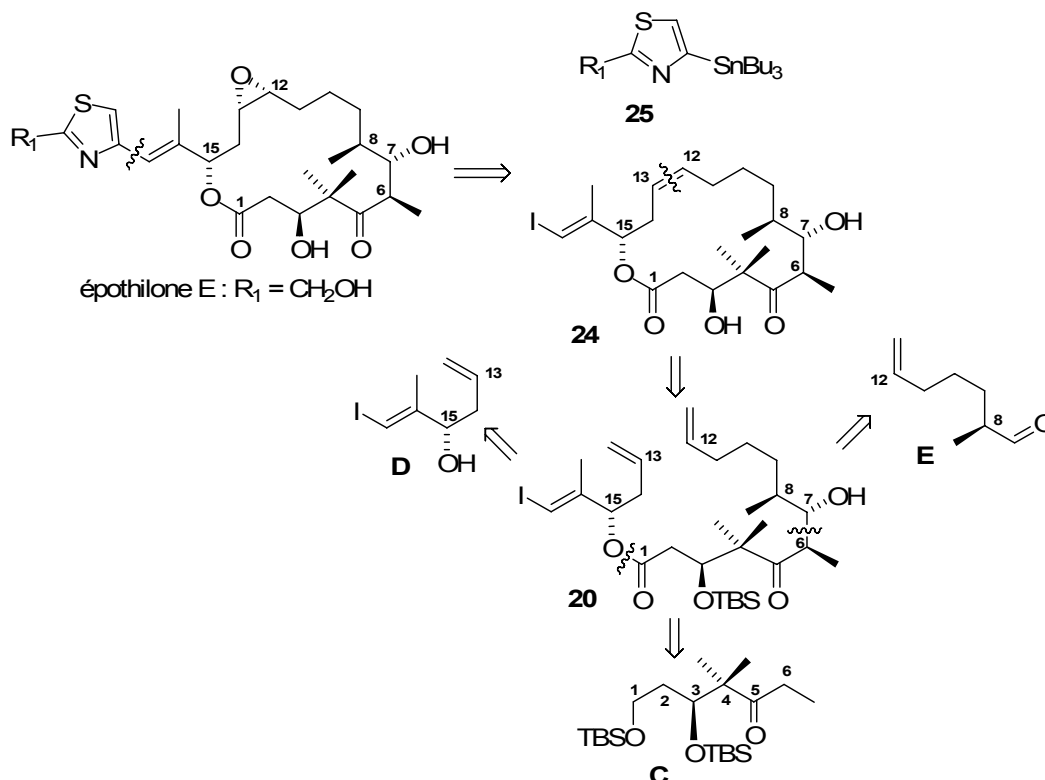
**III.5.** Proposer, en justifiant, un protocole pour effectuer cette macrolactonisation.

**III.6.** Donner les valeurs approximatives des déplacements chimiques en RMN du proton et la multiplicité des signaux des atomes d'hydrogène en position 2 et 3 de l'épothilone D.

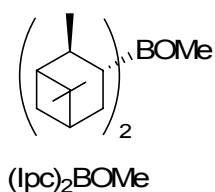
**III.7.** Donner le rendement global en épothilone D.

**DEUXIEME PARTIE****Synthèse de l'épothilone E**

La synthèse totale énantiosélective de l'épothilone E est décrite ci-dessous.

**IV) Préparation du fragment D**

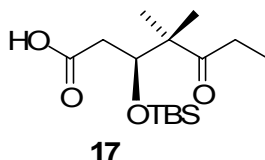
Le Grignard dérivé du bromure d'allyle (1,3 équivalent) est additionné à une solution de (-)bis(isopinocampéyl)méthoxyborane ( $(\text{Ipc})_2\text{BOMe}$  ; 1,3 équivalent) dans l'éther à 0°C. Il se forme alors un intermédiaire. Après 1h à température ambiante, l'éther est évaporé sous pression réduite, puis du pentane est ajouté. La suspension en résultant est agitée pendant 10 minutes puis laissée à décanter pendant 30 minutes. Le surnageant est transféré sur une solution refroidie à -100 °C de (*E*)-3-iodo-2-méthylpropénal. Après 1h à -100 °C, du méthanol est ajouté et le mélange est laissé revenir à la température ambiante. De l'eau oxygénée et une solution d'hydrogénocarbonate de sodium sont alors ajoutées. Après extraction liquide-liquide, le composé D est obtenu.







Après avoir laissé revenir la température à  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , le mélange est à nouveau refroidi à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  puis une solution de **E** est ajoutée. Ce mélange est lentement réchauffé jusqu'à  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , avant d'en rabaisser la température à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  et d'y effectuer l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Un mélange inséparable de deux diastéréomères **18** et **19** dans les proportions 2 pour 3 est ainsi obtenu.

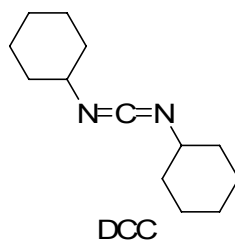


**V.4.** Donner la structure de l'intermédiaire **Y** formé après l'addition de LDA. Justifier les conditions opératoires.

**V.5.** Le mécanisme de la formation de **18** et **19** est similaire à celui permettant l'obtention de **11** (voir question III.1.), la réaction est cependant moins sélective ici. Donner les structures de **18** et **19**, et préciser, après justifications, les configurations absolues des carbones 6 et 7 (selon la numérotation des épothilones).

## VI) Préparation du fragment 24

Le fragment **D** et le mélange de diastéréomères **18** et **19** sont condensés par l'action de la dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et de la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) de la manière suivante : au mélange de cétoacides **18** et **19** (1 équivalent) dans le toluène, sont ajoutés la DMAP (1,5 équivalent) puis l'alcool **D** (2 équivalents) et la DCC (1,5 équivalent). Un mélange d'esters **20** et **21** est ainsi obtenu avec un rendement de 82 %.



**VI.1.** Préciser le rendement obtenu pour chacun des deux esters.

**VI.2.** Écrire l'équation-bilan.

**VI.3.** Proposer un mécanisme plausible au cours duquel la DCC subit une attaque nucléophile.

Préciser le rôle de la DMAP, et l'intérêt d'utiliser la DCC dans cette estérification.

Seul le composé **20** est utilisé pour la suite de la synthèse. Une réaction de « métathèse » catalysée par le réactif de Grubbs  $[\text{RuCl}_2(=\text{CHPh})(\text{PCy}_3)_2]$  permet d'obtenir le macrocycle souhaité **22** et son isomère géométrique **23**. Le

macrocycle **22** mis en solution dans le THF est ensuite traité par une solution de HF-pyridine. L'addition d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, suivie d'une extraction liquide-liquide, permet d'isoler le composé **24**.

**VI.4.** Comment par RMN-<sup>1</sup>H peut-on différencier **22** et **23** ?

**VI.5.** Écrire l'équation-bilan du traitement par HF-pyridine.

**VI.6.a.** Définir le terme de « métathèse » dans l'exemple décrit ci-dessus.

**VI.6.b.** L'obtention du macrocycle pourrait être réalisée par une suite de réactions électrocycliques : préciser leur(s) type(s) et rappeler les règles de Woodward-Hoffmann qui s'y appliquent.

## VII) Couplages

De façon à étudier le rôle de la chaîne latérale thiazole des épothilones, une série de 1,3-thiazoles substitués **25** est préparée à partir du 2,4-dibromothiazole, puis chacun d'eux est couplé au macrocycle vinyl iodé **24** dans une stratégie de type combinatoire.

Nous décrirons ici plus en détail la synthèse du 2-hydroxyméthyl-4-tributylstannylthiazole **25a** ( $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$ ) et de son analogue fluoré **25b** ( $R_1 = \text{CH}_2\text{F}$ ), ainsi que le couplage conduisant à l'épothilone E.

Le 2,4-dibromothiazole mis en solution dans l'éther est traité à -78 °C par le butyllithium (1,2 équivalent). Après 30 minutes, l'intermédiaire ainsi formé est piégé à la même température par ajout de *N,N*-diméthylformamide (2 équivalents). Le brut réactionnel obtenu après filtration et évaporation des solvants est directement repris dans le méthanol et soumis à l'action du tétrahydruroborate de sodium (1,9 équivalent). Le composé **M** ( $\text{C}_4\text{H}_4\text{BrNOS}$ ) ainsi obtenu présente : en infrarouge une bande à  $3288 \text{ cm}^{-1}$ , en RMN-<sup>1</sup>H deux singulets à 7,20 et 4,93 ppm et en RMN-<sup>13</sup>C des signaux à 173, 124, 117 et 62 ppm.

**VII.1.** Quel est l'intermédiaire formé lors de la réaction avec le butyllithium ? Comment expliquer la régiosélectivité de cette réaction ?

**VII.2.** Écrire les équations-bilans des réactions conduisant au composé **M**.

**VII.3.** Attribuer les signaux IR et RMN du composé **M**.

Le composé **M** est traité dans le dichlorométhane par l'imidazole (2 équivalents) et le chlorure de tert-butyldiméthylsilyle (TBSCl ; 1,3 équivalent). Après 30 minutes à température ambiante, du méthanol est ajouté et le mélange est directement passé sur colonne de silice, puis les solvants sont évaporés. Le composé silylé **N** obtenu est traité à -78 °C dans l'éther par le butyllithium (1,2 équivalent). Après 10 minutes à cette même température, du chlorure de tributylétain (1,2 équivalent) est ajouté ; le mélange est alors laissé revenir à température ambiante. Après purification, le composé organostannique **O** obtenu est repris dans le THF et soumis à l'action du fluorure de tétrabutylammonium (1,2 équivalent). Le thiazole **25a** est alors isolé.

**VII.4.** Proposer un mécanisme pour le passage de **M** à **N** permettant de justifier les proportions utilisées pour les réactifs.

**VII.5.** Donner les équations-bilans pour les réactions conduisant de **N** à **O**.

**VII.6.** Justifier la nécessité de la silylation compte tenu des réactions réalisées lors de la synthèse de **25a**.

Le composé fluoré **25b** est préparé par action sur **25a** de 1,1 équivalent de DAST ( $\text{Et}_2\text{N-SF}_3$ ) dans le dichlorométhane à  $-78^\circ\text{C}$ . Il présente en RMN- $^1\text{H}$  un singulet à 7,41 et un doublet à 5,69 ppm ( $J = 47,5$  Hz) et en RMN- $^{13}\text{C}$  des signaux à 176, 155, 118 et 68 ppm.

**VII.7.** Proposer un mécanisme plausible pour l'obtention de **25b**.

**VII.8.** Attribuer les signaux RMN du composé **25b** (en utilisant la numérotation des épothilones).

Le composé **25a** est couplé à la macrolactone **24** dans les conditions suivantes : le mélange est chauffé à  $100^\circ\text{C}$  pendant 20 minutes dans le toluène dégazé en présence d'une quantité catalytique de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Après extraction liquide-liquide, une chromatographie sur couche mince fournit le macrocycle **26**, précurseur de l'épothilone E, avec un rendement de 76 %.

**VII.9.** Quel est l'intérêt de conduire la réaction dans un solvant dégazé ?

**VII.10.** Proposer un mécanisme plausible pour cette réaction.

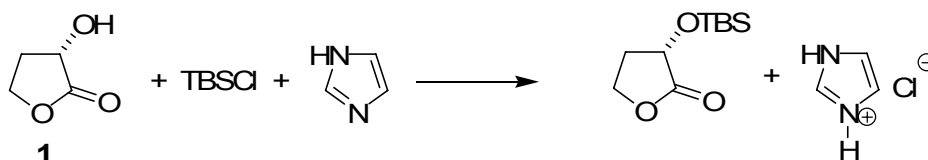
L'épothilone E est finalement obtenue par traitement du composé **26** avec un mélange d'eau oxygénée (15 équivalents), d'hydrogénocarbonate de potassium (5 équivalents) et d'acétonitrile (30 équivalents) dans le méthanol.

**VII.11.** Le mélange eau oxygénée, hydrogénocarbonate de potassium et acétonitrile conduit à un réactif intermédiaire dont on proposera la structure.

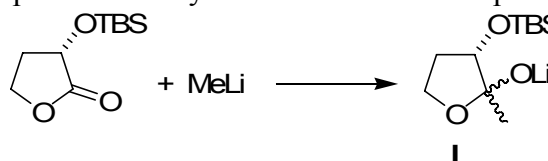
**VII.12.** Proposer un mécanisme plausible pour l'époxydation du composé **26** dans ces conditions.

**CORRECTION****PREMIERE PARTIE****Synthèse de l'épothilone D****I) Préparation du fragment A****I.1. Équations-bilans de passage de 1 à 3**

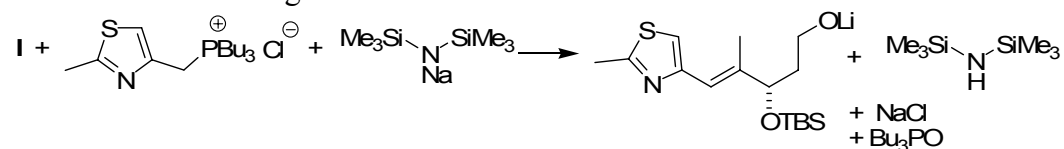
- Protection de la fonction alcool de la lactone 1



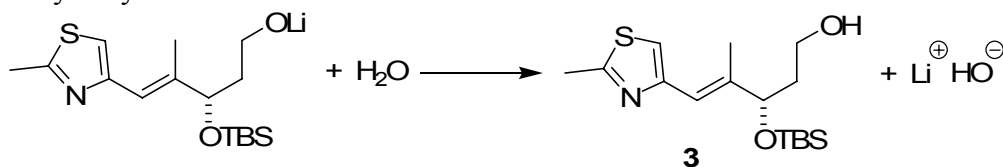
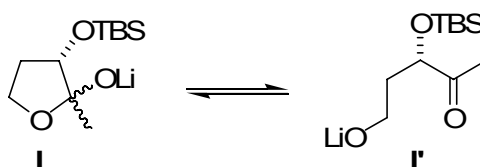
- Addition nucléophile du méthyllithium sur la lactone protégée



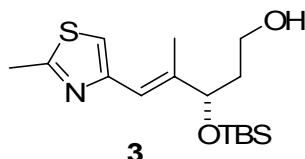
- Réaction de Wittig :



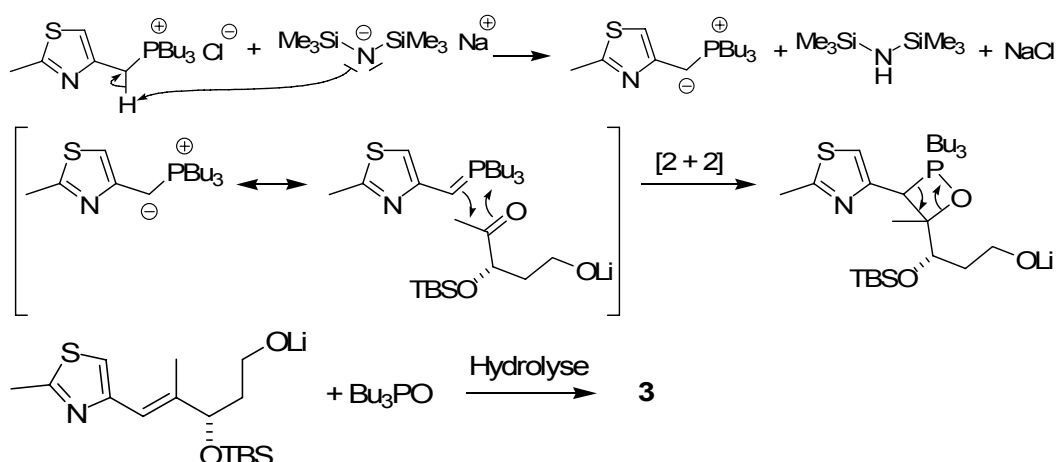
- Hydrolyse :

**I.2. Structures de I et I'**

## I.3. Structure du composé 3



Mécanisme d'obtention de 3 à partir de I' : réaction de Wittig

I.4. Obtention unique de l'isomère (*E*) de 3

L'ylure de phosphore utilisé est « stabilisé » (substituant de type aryle)

⇒ on obtient majoritairement (ici uniquement) le composé éthylénique de configuration *E*.

Remarque 1 : l'utilisation d'ylures « non stabilisés » (substituant : alkyle, H) conduit très majoritairement à des composés éthyléniques de configuration *Z* (sélectivité souvent supérieure à 90 %) alors que l'utilisation d'ylures « stabilisés » (substituant : Aryle, -CO<sub>2</sub>R, -CN, -SO<sub>2</sub>R, -COR) conduit essentiellement à des composés éthyléniques de configuration *E* (sélectivité souvent supérieure à 90 %).

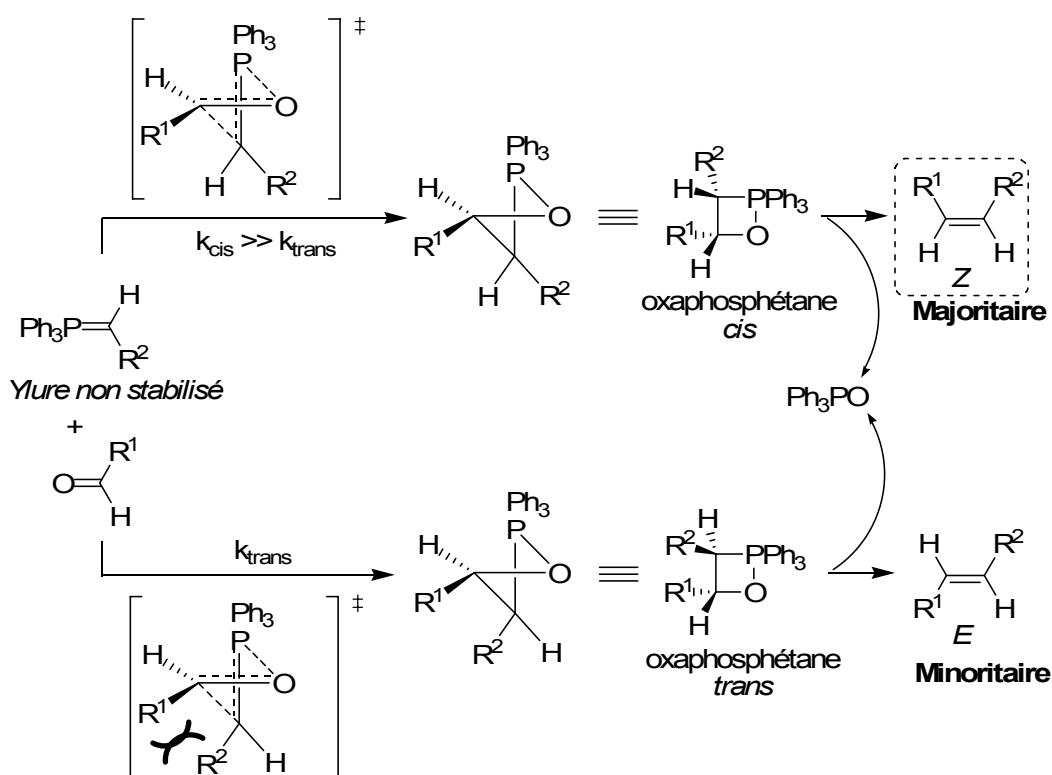
La prévision de la stéréochimie des produits obtenus lors de la réaction de Wittig constitue un problème délicat qui a fait l'objet de nombreuses études.

Expérimentalement, on constate que la stéréosélectivité de la réaction dépend essentiellement du caractère stabilisé ou non de l'ylure.

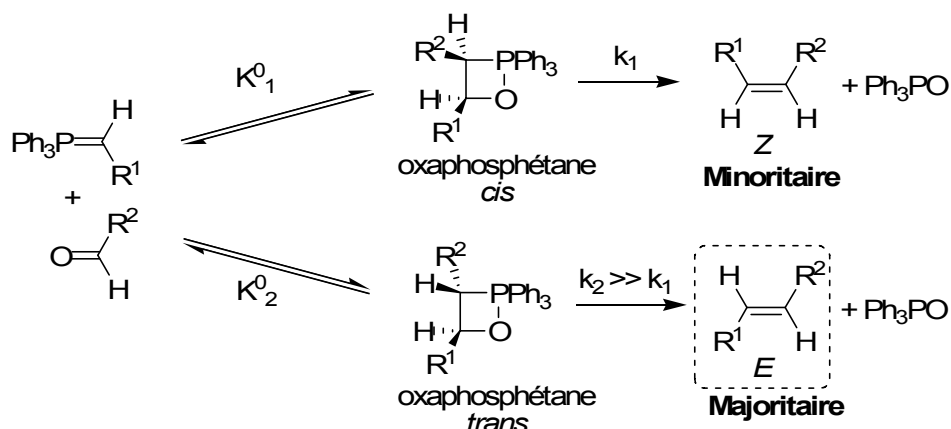
On peut rationaliser ces résultats de la façon suivante en sachant qu'il s'agit d'une interprétation parmi d'autres également possibles (les études les plus abouties ont été menées par Vedejs *et coll.*) :

- Sous contrôle cinétique, le produit primaire de l'addition de Wittig entre un ylure non stabilisé, très réactif, et un composé carbonylé, doit correspondre à un état de transition précoce. D'après le postulat de Hammond, celui-ci ressemble aux réactifs. Cet état de transition nécessite une disposition

orthogonale des liaisons réagissantes afin de conduire à une cycloaddition [2 + 2] (réaction concertée non synchrone, la liaison C-C se formant avant la liaison P-O) qui soit permise par les règles de Woodward-Hoffmann. La géométrie de l'addition est *supra* pour l'ylure et *antara* pour le composé carbonylé (les liaisons se forment au dessus et en dessous du plan du carbonyle). L'état de transition de plus basse énergie est celui pour lequel les groupes  $R^1$  et  $R^2$  sont aussi éloignés que possible de façon à minimiser les interactions de nature stérique. L'état de transition précédent conduit à un oxaphosphétane *cis*. La décomposition de cet oxaphosphétane fournit le composé éthylénique de configuration *Z*. Ce stéréoisomère est formé majoritairement en raison de la non réversibilité de la cycloaddition.



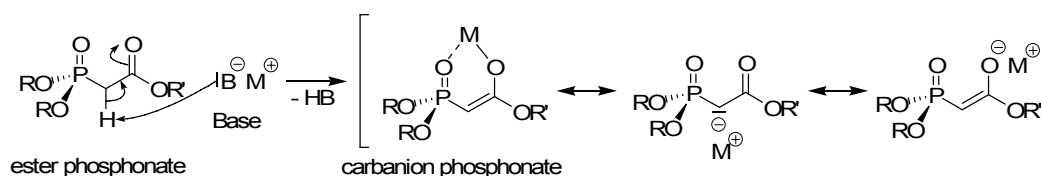
- La réaction impliquant un ylure stabilisé fait vraisemblablement l'objet d'un contrôle thermodynamique. L'oxaphosphétane *cis* peut s'isomériser en oxaphosphétane *trans*, par l'intermédiaire des réactifs. L'oxaphosphétane *trans*, plus stable que l'oxaphosphétane *cis* (à cause d'interactions stériques 1,2 entre les groupes  $R^1$  et  $R^2$ ), est majoritaire. Par ailleurs, la réaction d'élimination est plus rapide pour l'oxaphosphétane *trans* que pour le *cis*. On obtient donc majoritairement le composé éthylénique de stéréochimie *E*.

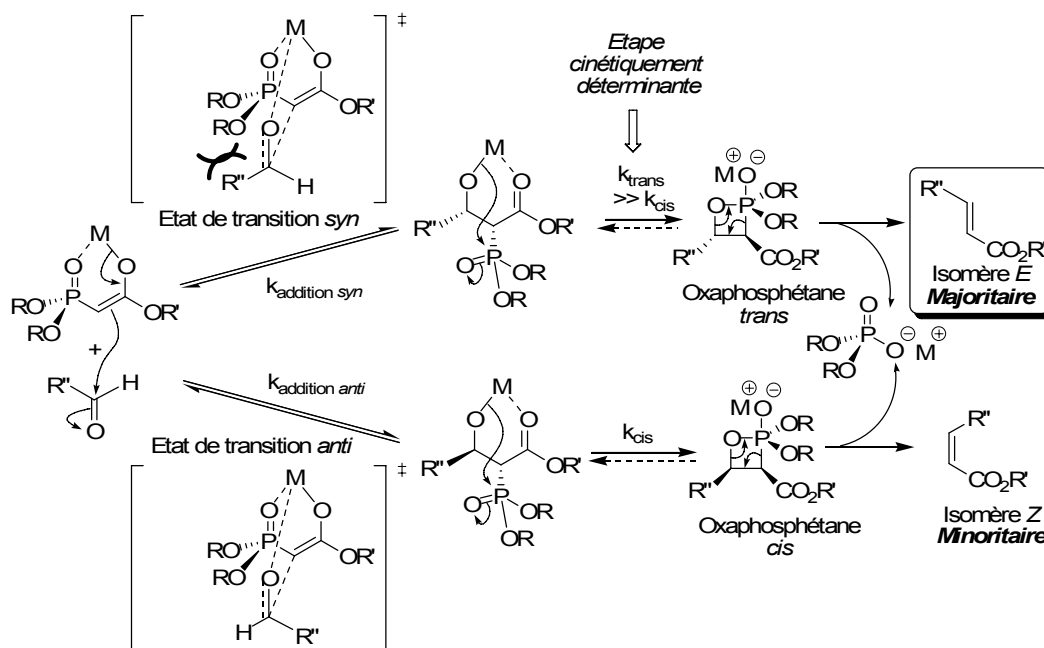


Une autre possibilité pour expliquer l'obtention majoritaire du composé éthylénique de stéréochimie *E* serait de considérer que, même avec des ylures stabilisés, la réaction se déroule sous contrôle cinétique. L'état de transition de l'addition étant tardif, il ressemble donc à l'oxaphosphétane : l'oxaphosphétane *trans* étant le plus stable, il se forme donc plus rapidement que l'oxaphosphétane *cis* (postulat de Hammond). Après décomposition des oxaphosphétanes, le composé éthylénique de stéréochimie *E* est donc prédominant.

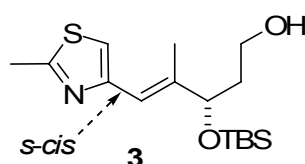
Remarque 2 : la sélectivité en faveur du composé éthylénique de configuration *E* aurait pu être obtenue par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons en utilisant un phosphonate à la place d'un ylure de phosphore. Cette réaction présente les avantages suivants par rapport à la réaction traditionnelle de Wittig : 1) la préparation du réactif alkyldiphosphonate est plus facile (la réaction d'Arbuzov est généralement utilisée) et moins coûteuse que la préparation des sels de phosphonium de la réaction de Wittig ; 2) les carbanions phosphonate sont plus nucléophiles que les ylures de phosphore correspondants, ils réagissent donc avec pratiquement tous les aldéhydes et toutes les cétones dans des conditions de réactions modérées ; 3) les cétones encombrées qui ne sont pas réactives par la réaction de Wittig réagissent facilement selon la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons ; 4) le carbone en  $\alpha$  du phosphonate peut être fonctionnalisé avec des électrophiles assez variés (par exemple des halogénures d'alkyle) avant la formation du composé éthylénique, alors que les ylures de phosphore ne peuvent pas être alkylés facilement ; 5) les phosphates formés comme sous-produits sont solubles dans l'eau, il est donc plus facile de les séparer des composés éthyléniques formés que l'oxyde de triphénylphosphine insoluble dans l'eau (et qui doit être cristallisé).

Le mécanisme de la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons est le suivant :





### I.5. Confirmation de la configuration (*E s-cis*) de **3**



La méthode RMN qui permet de confirmer la configuration (*E s-cis*) de **3** est basée sur l'effet Overhauser nucléaire (effet nOe) : les types de procédures utilisées sont nOe différence (spectre 1D) ou nOeSY (spectre 2D).

Remarque :

À propos de l'effet Overhauser nucléaire : considérons une molécule contenant deux protons (ou groupes de protons) non équivalents et sans couplage scalaire, noté  $H_I$  et  $H_S$ . Le spectre RMN  $^1H$  consiste alors en deux singulets à  $\delta_I$  et  $\delta_S$  ppm. Supposons maintenant que, pendant l'enregistrement du spectre, les spins  $S$  sont saturés (populations des deux spins égalisées) par l'application d'un champ de radiofréquence à la fréquence de résonance de  $S$ . Le premier effet de la saturation est la disparition du signal du proton  $S$ . Le second effet est la possible variation d'intensité du signal du proton  $I$ , si les deux spins ont une interaction dipolaire non négligeable. Le signal de  $I$  est généralement plus fort (mais il peut aussi être plus faible ou inversé). Ce phénomène est connu sous le nom d'effet Overhauser nucléaire, nOe. Ce paramètre donne des informations sur les séparations internucléaires (liaisons, stéréochimie de liaisons multiples, conformations,...) et en particulier sur la proximité spatiale des deux protons car l'effet nOe est très sensible à la distance (l'effet est proportionnel à  $1/r^6$ , avec  $r$  : la distance entre les