

Intitulé du Sujet de Thèse : Etude RMN de la cristallisation en milieu confiné à l'aide de matériaux poreux hyperpolarisants

Laboratoire : Institut de Chimie Radicalaire UMR 7273

Equipe SACS

Directeur de thèse : Giulia MOLLICA

email : giulia.mollica@univ-amu.fr

Contexte de l'étude

La formation de la matière cristalline, ou *cristallisation*, est un phénomène omniprésent et l'un des processus physico-chimiques les plus importants. Elle est à la base de nombreux processus naturels et synthétiques fondamentaux dans notre vie quotidienne, tels que la biominéralisation, ou l'érosion des roches, mais aussi des processus industriels et technologiques tels que la production de produits pharmaceutiques. Une bonne maîtrise de la cristallisation est indispensable afin de développer des nouveaux matériaux fonctionnels aux propriétés contrôlées pour des applications ciblées. Cependant, ce processus reste très difficile à contrôler pour manque d'une compréhension profonde de ses mécanismes fondamentaux (et particulièrement de la nucléation des cristaux) au niveau atomique. Cela est d'autant plus important pour les matériaux dits « polymorphes », qui peuvent cristalliser dans des formes cristallines différentes, ce qui influence leurs propriétés finales. Pour surmonter ces limites, il est nécessaire de pouvoir accéder à la séquence d'événements qui conduisent à la formation de matière cristalline à partir d'une solution, et ce, avec une résolution atomique et temporelle suffisantes. Des nombreuses études ont montré que le produit de la cristallisation, l'ordre de stabilité des polymorphes et les voies de transformation de phase peuvent être considérablement modifiés lorsque la cristallisation a lieu dans des réacteurs de dimensions inférieures à 1 μm , autrement dit en milieu *confiné*. De manière plus spécifique, le confinement produit un ralentissement de la cristallisation, ce qui permet d'augmenter la résolution temporelle de l'analyse. De plus, il peut stabiliser des formes cristallines métastables difficilement observables autrement, donnant accès aux premières étapes de la cristallisation.

Descriptif du projet

L'objectif de ce projet de thèse est d'utiliser la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) pour caractériser des processus de cristallisation ayant lieu en milieu confiné. La combinaison de l'augmentation de résolution temporelle offerte par le confinement, avec la résolution atomique de la RMN, permettra de surmonter les limites expérimentales actuelles à la compréhension de la cristallisation. Afin de pallier aux limites de sensibilité associées à la RMN, le.a candidat.e sera amené.e à utiliser un appareil de pointe, disponible sur place, combinant la RMN du solide avec une technique de hyperpolarisation (*i.e.* produisant une augmentation du signal RMN, et donc de sa sensibilité) appelée Polarisation Dynamique Nucléaire (DNP). Comme démontré dans des études préliminaires [1-3], l'augmentation de sensibilité de la DNP unie aux conditions cryogéniques typiques d'une expérience DNP, permettent la détection et la caractérisation d'espèces diluées et transitoires, telles que les espèces de nucléation, qui restent très difficiles à observer autrement. Pour ce projet, le.a candidat.e travaillera en étroite collaboration avec d'autres équipes de l'ICR expertes dans la synthèse de matériaux poreux qui serviront de réacteurs de cristallisation adaptés à une étude *via* la RMN DNP.

Le.a candidat.e :

- collaborera à la synthèse des matrices poreuses
- développera des nouvelles approches expérimentales en RMN adaptées à l'étude de la cristallisation en milieu confiné
- caractérisera la cristallisation de produits pharmaceutiques polymorphes ayant lieu en milieu confiné par RMN DNP par l'application de méthodes RMN 1D et 2D

Références Bibliographiques

- [1] P. Cerreia-Vioglio, P. Thureau, M. Juramy, F. Ziarelli, S. Viel, P.A. Williams, C.E. Hughes, K.D.M. Harris, G. Mollica *J. Phys. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 1505
- [2] M. Juramy, R. Chèvre, P. Cerreia-Vioglio, F. Ziarelli, E. Besson, S. Gastaldi, S. Viel, P. Thureau, K.D.M. Harris, G. Mollica *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6095
- [3] M. Juramy, G. Mollica *Curr. Op. Coll. & Int. Sci.* **2023**, *63*:101663