

Sujet de thèse pour octobre 2024 (English below)

Laboratoire : CEISAM (Chimie et Interdisciplinarité : Synthèse, Analyse, Modélisation), [MIMM team](#)

Titre du sujet de thèse :

(Français) : Développements de méthodes RMN rapides pour le suivi en flux de réactions chimiques

(Anglais) : Development of fast NMR methods for the flow monitoring of chemical reactions

Directeur de thèse : Jean-Nicolas Dumez, jean-nicolas.dumez@univ-nantes.fr

Co-directeur : Nicolas Blanchard, nicolas.blanchard@unistra.fr

Co-encadrante : Aurélie Bernard, aurelie.bernard@univ-nantes.fr

Financement: Agence Nationale de la Recherche (ANR) –projet SOFTNMR

Contexte

Le suivi en temps réel de réactions chimiques est important pour la compréhension des mécanismes et l'optimisation des conditions réactionnelles, à travers les mesures de cinétique et l'identification d'espèces intermédiaires. La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) est un outil particulièrement pertinent pour le suivi de réactions, car elle fournit une information quantitative, nécessaire pour les mesures de cinétique, et structurale, nécessaire pour l'identification des composés.

De récents développements ont permis un accès généralisé au suivi en ligne par RMN en flux. Dans cette approche, le milieu réactionnel traverse l'appareil RMN et peut être analysé continûment. Cela fournit un accès en temps réel à des informations sur une réaction conduite dans des conditions expérimentales d'intérêt, avec de nombreuses applications potentielles allant de la compréhension des mécanismes réactionnels à la synthèse entièrement automatisée. Cependant, les méthodes RMN adaptées à l'analyse de mélanges réactionnels ne sont en général pas directement applicables à un échantillon en flux.

L'équipe MIMM du laboratoire CEISAM développe des méthodes RMN adaptées à l'analyse d'échantillons en flux. En particulier, nous avons développé des méthodes RMN 2D ultra-rapides, inspirées de concepts d'imagerie par résonance magnétique, qui fournissent un spectre 2D complet en un seul scan de moins d'une seconde. Ces méthodes fournissent une description plus complète des mélanges réactionnels, mais elles restent limitées par le fait que toutes les molécules apparaissent simultanément dans le spectre. Afin de permettre l'identification de nouveaux composés, il est nécessaire d'extraire leur spectre RMN, directement à partir d'un mélange réactionnel. Pour les composés les moins concentrés, il est également nécessaire de faire appel à des méthodes d'hyperpolarisation, qui augmente l'intensité des signaux RMN.

Objectifs

Ce projet vise à développer de nouvelles méthodes RMN pour le suivi en ligne de réactions en synthèse organique. Plus précisément, le-la doctorant-e aura pour mission :

- Le développement de méthodes RMN qui visent à obtenir tout ou partie du spectre d'un composé d'intérêt, directement à partir d'un mélange réactionnel
- L'intégration de ces méthodes pour un suivi en ligne par RMN en flux, pouvant inclure une étape d'hyperpolarisation

- L'application de ces méthodes, à travers des collaborations, au suivi en ligne de réactions chimiques en *batch* et en flux, afin d'identifier des espèces peu concentrées

Ces différents aspects bénéficieront de l'expertise du consortium en matière de spectroscopie RMN, d'hyperpolarisation et de suivi de réaction, ainsi que des équipements correspondants, qui incluent des spectromètres à haut champ et de paillasse.

Environnement et collaborations

Le-la doctorant-e interagira principalement avec ses encadrants-e-s, reconnu-e-s comme spécialistes du développement et des applications de méthodes RMN pour l'analyse des mélanges, et de synthèse organique. Le travail de thèse sera réalisé dans l'environnement collaboratif stimulant de l'équipe MIMM, impliquant de nombreux doctorant-e-s en méthodologie RMN. Les applications en synthèse bénéficieront d'une interaction étroite avec le laboratoire LIMA (Université de Haute-Alsace), et l'analyse de substrat hyperpolarisés fera l'objet d'une collaboration avec le laboratoire NIMBE (Université Paris-Saclay).

CEISAM est le laboratoire de chimie moléculaire de Nantes Université et regroupe 5 équipes de recherche reconnues en chimie théorique, physique et analytique, et en synthèse organique. La plateforme RMN du laboratoire CEISAM est la plus grande plateforme RMN du grand ouest. Elle dispose d'une grande richesse d'équipements, dont 6 spectromètres à hauts champs (300 – 700 MHz), 3 spectromètres à bas champ. De plus, elle fait partie de l'infrastructure nationale de recherche MetaboHub. CEISAM se situe dans l'environnement dynamique de la ville de Nantes, proche de la côte atlantique et de la Bretagne Sud.

Profil

Le-la candidat-e a une formation en chimie (de préférence chimie physique ou analytique) ou en physique, et est fortement intéressé-e par la mise au point de méthodes d'analyses par RMN et leur application au suivi de réactions. En raison du caractère hautement collaboratif du projet, de bonnes capacités à rédiger et à communiquer en français et en anglais sont nécessaires. Le-la doctorant-e recruté-e sera amené-e à transmettre ses connaissances à d'autres étudiant-e-s (Master, Doctorat) et à présenter ses travaux en congrès internationaux.

Candidature

Envoyer un CV et une lettre de motivation à jean-nicolas.dumez@univ-nantes.fr avant le 31 mars 2024. Ne pas hésiter à prendre contact en amont d'une candidature.

Références

J.-N. Dumez, *NMR methods for the analysis of mixtures*, **Chem. Commun.** 53, 13855 (2022). DOI : [10.1039/D2CC05053F](https://doi.org/10.1039/D2CC05053F)

M. Bazzoni, C. Lhoste, J. Bonnet, K.E. Konan, A. Bernard, P. Giraudeau, F.-X. Felpin, and J.-N. Dumez, *In-line Multidimensional NMR Monitoring of Photochemical Flow Reactions*, **Chem. Eur. J.**, e202203240 (2023). DOI : [10.1002/chem.202203240](https://doi.org/10.1002/chem.202203240)

C. Lhoste, M. Bazzoni, J. Bonnet, A. Bernard, F.-X. Felpin, P. Giraudeau, and J.-N. Dumez, *Broadband ultrafast 2D NMR spectroscopy for online monitoring in continuous flow*, **Analyst** 148, 5255 (2023). DOI : doi.org/10.1039/d3an01165h

M. Bazzoni, R. Mishra, and J.-N. Dumez, *Single-Scan Ultrasensitive NMR Experiments with Preserved Sensitivity*, **Angew. Chem. Intl. Ed.** e202314598 (2023). DOI : [10.1002/anie.202314598](https://doi.org/10.1002/anie.202314598)

Ph.D. position for October 2024

Laboratory: CEISAM (Chemistry and Interdisciplinarity: Synthesis, Analysis, Modelling), [MIMM team](#)

Subject :

(English) : Development of fast NMR methods for the flow monitoring of chemical reactions

(French) : Développements de méthodes RMN rapides pour le suivi en flux de réactions chimiques

Thesis supervisor: Jean-Nicolas Dumez, jean-nicolas.dumez@univ-nantes.fr

Co-supervisor: Nicolas Blanchard, nicolas.blanchard@unistra.fr

Co-supervisor: Aurélie Bernard, aurelie.bernard@univ-nantes.fr

Funding: French National Research Agency (ANR) – SOFTNMR project

Context

Real-time monitoring of chemical reactions is important to understand mechanisms and to optimise reaction conditions, through kinetic measurements and the identification of intermediate species. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy is a particularly relevant tool for reaction monitoring, as it provides quantitative information, required for kinetic measurements, and structural information, required for compound identification.

Recent developments have enabled broader access to flow NMR monitoring. In this approach, the reaction medium passes through the NMR spectrometer and can be analysed continuously. This provides real-time access to information about a reaction carried out under experimental conditions of interest, with many potential applications ranging from understanding reaction mechanisms to fully automated synthesis. However, NMR methods that are suitable for the analysis of reaction mixtures are generally not directly applicable to a flowing sample.

The MIMM team of the CEISAM laboratory develops NMR methods that are adapted to the analysis of flowing samples. In particular, we have developed ultrafast 2D NMR methods, inspired by magnetic resonance imaging concepts, that provide a full 2D spectrum in a single scan of less than a second. These methods provide a more complete description of reaction mixtures, but they remain limited by the fact that all molecules appear simultaneously in the spectrum. In order to enable the identification of new compounds, their NMR spectrum has to be obtained directly from a reaction mixture. In the case of low concentration compounds, this also requires the use of hyperpolarization methods that increase the intensity of NMR signals.

Objectives

This project aims at the development of new NMR methods for flow monitoring organic chemical reactions. Specifically, the Ph.D. student will:

- Develop NMR methods that yield all or parts of the spectrum of compounds of interest, directly from a reaction mixture
- Integrate these methods in setups for online monitoring by flow NMR, which may include a hyperpolarization step
- Apply these methods, through collaborations, to the flow monitoring of chemical *reactions in batch* and flow, in order to identify species with low concentrations

These aspects will benefit from the consortium's expertise in NMR spectroscopy, hyperpolarisation and reaction monitoring, as well as the corresponding equipment, which includes high-field and benchtop spectrometers.

Environment & Collaborations

The PhD student will interact mainly with his/her supervisors who are specialists in the development and applications of NMR methods for mixture analysis. The thesis work will be carried out in the stimulating collaborative environment of the MIMM team, involving many PhD students in NMR methodology. Synthesis applications will benefit from close interaction with the LIMA laboratory (University of Haute-Alsace), and the analysis of hyperpolarized substrates will part of a collaboration with the NIMBE laboratory (Université Paris-Saclay).

CEISAM is the molecular chemistry laboratory of Nantes University and gathers 5 research teams recognized in theoretical, physical and analytical chemistry, and in organic synthesis. The NMR platform of the CEISAM laboratory is the largest NMR platform in the west of France. It has a large facility, including 6 high field spectrometers (400 - 700 MHz) and 3 compact NMR spectrometers. Moreover, it is part of the national research infrastructure MetaboHub. CEISAM is located in the dynamic environment of the city of Nantes, close to the Atlantic coast and South Brittany.

Profile

The candidate has a background in chemistry (preferably physical or analytical chemistry) or physics, and must be strongly interested in the development of NMR methods and their application to mixture analysis. Due to the highly collaborative nature of the project, good writing and communication skills in French and English are required. The recruited Ph.D. student will be required to train other students (Master, Ph.D.) and to present his work in international conferences.

Application

Send a CV and a cover letter to jean-nicolas.dumez@univ-nantes.fr before March 31st 2024. Do not hesitate to get in touch if you have questions.

References

J.-N. Dumez, *NMR methods for the analysis of mixtures*, **Chem. Commun.** 53, 13855 (2022). DOI : [10.1039/D2CC05053F](https://doi.org/10.1039/D2CC05053F)

M. Bazzoni, C. Lhoste, J. Bonnet, K.E. Konan, A. Bernard, P. Giraudeau, F.-X. Felpin, and J.-N. Dumez, *In-line Multidimensional NMR Monitoring of Photochemical Flow Reactions*, **Chem. Eur. J.**, e202203240 (2023). DOI : [10.1002/chem.202203240](https://doi.org/10.1002/chem.202203240)

C. Lhoste, M. Bazzoni, J. Bonnet, A. Bernard, F.-X. Felpin, P. Giraudeau, and J.-N. Dumez, *Broadband ultrafast 2D NMR spectroscopy for online monitoring in continuous flow*, **Analyst** 148, 5255 (2023). DOI : doi.org/10.1039/d3an01165h

M. Bazzoni, R. Mishra, and J.-N. Dumez, *Single-Scan Ultrasensitive NMR Experiments with Preserved Sensitivity*, **Angew. Chem. Intl. Ed.** e202314598 (2023). DOI : [10.1002/anie.202314598](https://doi.org/10.1002/anie.202314598)