

Offre de thèse

Etude de la nucléation et de la cristallisation sous confinement par microfluidique couplée à la RMN hyperpolarisée

Une bourse de thèse de 3 ans est susceptible d'être disponible à l'Université d'Aix Marseille pour travailler sur l'étude de processus de cristallisation ayant lieu en conditions de nano-confinement. Cette thèse sera financée dans le cadre d'un programme de financement de thèses de doctorat [inter-ED](#) basé sur des critères d'innovation et d'interdisciplinarité, et impliquera les Ecoles Doctorales [ED 250](#) (Chimie) et [ED 352](#) (Physique et Sciences de la Matière).

Contexte et objectifs

La formation de la matière cristalline, ou *cristallisation*, est un phénomène omniprésent et l'un des processus physico-chimiques les plus importants. Cependant, ce phénomène reste aujourd'hui encore mal compris du manque de techniques d'analyse capables d'atteindre les niveaux de résolution spatiale et temporelle suffisants à décrire de manière fiable les différentes espèces se formant au cours de ce processus. En particulier, les espèces formées au cours des premières étapes de la cristallisation, telles que la nucléation et la pré-nucléation, deviennent particulièrement importantes dans le cas de matériaux *polymorphes* (*i.e.* qui peuvent cristalliser sous des formes cristallines distinctes). En effet, elles semblent jouer un rôle clé dans la décision de la structure cristalline formée, ce qui détermine ensuite les propriétés finales du matériau. Cependant, ces espèces sont souvent présentes en faible concentration et sont caractérisées par une courte durée de vie, ce qui rend leur identification – et encore plus leur caractérisation structurale – un vrai défi expérimental.

Récemment, à Marseille, le groupe du Dr Giulia Mollica à l'Institut de Chimie Radicalaire ([ICR](#) UMR 7273) a mis au point des nouvelles stratégies en RMN hyperpolarisée (*via* la Polarisation Dynamique Nucléaire, ou DNP) qui permettent l'analyse de solutions en cours de cristallisation au niveau atomique/moléculaire[1]. Cependant, la résolution temporelle est insuffisante. En parallèle, l'équipe du Dr Stéphane Veesler au Centre Interdisciplinaire de Nanosciences de Marseille ([CINaM](#) UMR 7325) a développé des approches en microfluidique des gouttelettes qui permettent d'atteindre la résolution temporelle requise[2]. Cependant, ces approches manquent de résolution spatiale.

L'objectif global de cette thèse est celui d'obtenir des détails à l'échelle atomique d'espèces transitoires avec des durées de vie de l'ordre de la milliseconde se formant au cours des premières étapes de cristallisation, ce qui n'est pas possible par aucun autre moyen expérimental aujourd'hui. Pour atteindre cet objectif, le/la candidat.e sélectionné.e combinera la microfluidique des gouttelettes et la spectroscopie RMN DNP, deux domaines traditionnellement éloignés, afin de développer une méthodologie expérimentale originale pour atteindre une description au niveau atomique (*via* la RMN DNP) des étapes de la cristallisation se produisant dans des volumes confinés (gouttelettes) avec un accent particulier sur les premières étapes de la cristallisation, *i.e.* la nucléation et la pré-nucléation.

Les objectifs spécifiques de cette thèse seront les suivants :

1) développer des méthodes expérimentales pour :

-la préparation et la manipulation de gouttelettes de solutions par microfluidique afin d'arrêter la cristallisation au moment voulu avec une résolution temporelle de l'ordre de la ms ;

2) caractériser les premières étapes de cristallisation (pré-nucléation, nucléation) de solides moléculaires en milieu confiné afin de comprendre les mécanismes sous-jacents à la nucléation et à la sélection des phases solides (polymorphisme), et ce au niveau :

- i) atomique/moléculaire, *via* la RMN du solide couplée à la DNP ;
- ii) nano/microscopique, *via* la microscopie.

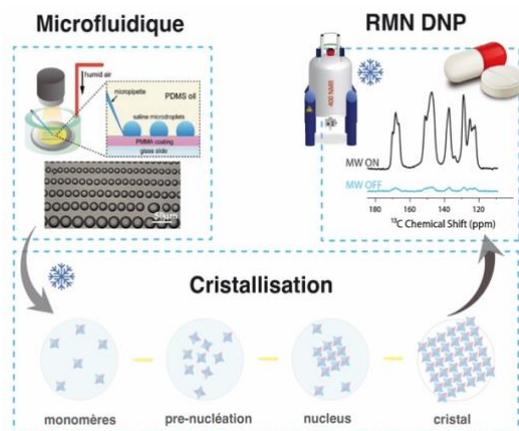


Figure 1. Principaux axes de recherche à développer dans cette thèse

L'optimisation initiale de la méthode sera réalisée sur des systèmes modèles avec un comportement de cristallisation bien connu, comme la glycine. Les applications sur des systèmes réels incluront des minéraux ou des ingrédients pharmaceutiques actifs en collaborations avec des partenaires industriels (e.g. Sanofi, Servier).

Déroulement de la thèse et environnement de travail

Cette thèse impliquera deux Ecoles Doctorales (ED) d'Aix-Marseille Université, l'ED 250 (Chimie, ED principale) et l'ED 352 (Physique, ED secondaire). La thèse se déroulera à l'Université d'Aix-Marseille, co-encadrée par le Dr. Giulia Mollica (DR CNRS), qui anime le groupe de recherche « [NMR for polymorphism](#) » au sein de l'Institut de Chimie Radicalaire ([ICR](#) UMR 7273 - rattaché à l'ED 250, Campus St. Jérôme), et le Dr. Stéphane Veessler (DR CNRS), qui anime le groupe de recherche « [Sources et Sondes Ponctuelles](#) » au sein du Centre Interdisciplinaire de Nanosciences de Marseille ([CINaM](#) UMR 7325 - rattaché à l'ED 352, Campus Luminy).

Pour réaliser ce travail de thèse, le/la candidat.e aura accès en local à un grand nombre d'appareils et d'infrastructures de recherche localisés sur les campus de St. Jérôme et de Luminy d'Aix-Marseille Université. Cela permettra la préparation des solutions en cours de cristallisation via la microfluidique combinée à la cryogénie, ainsi que leur caractérisation via la RMN DNP, la microscopie (optique et électronique), mais également via des techniques complémentaires (e.g. DRX, IR, Raman).

Le projet démarrera entre Octobre et Novembre 2023 pour une durée de 3 ans. Avec cette thèse, le/la candidat.e sera amené.e à développer des compétences multidisciplinaires en spectroscopie RMN, microfluidique, microscopie et instrumentation. Il/elle aura l'opportunité unique de pouvoir disposer d'un spectromètre RMN DNP 400 MHz Bruker de dernière génération, récemment installé à Marseille, et aura la possibilité d'interagir non seulement avec les équipes de recherche directement associées au projet, mais aussi avec d'autres chercheurs au niveau local, national, et international, notamment à travers la participation à des congrès internationaux.

Informations complémentaires et modalités de candidature

Cette offre de thèse est ouverte à des candidat.es ayant suivi une formation en chimie physique ou physique, idéalement possédant des connaissances en spectroscopie RMN et/ou microfluidique. Il/elle devra démontrer un réel intérêt pour le développement de nouvelles approches expérimentales en RMN et/ou microfluidique pour l'étude de la cristallisation. De plus, il/elle devra démontrer sa capacité à mener à bien un projet avec un fort caractère interdisciplinaire et d'intégrer des groupes de recherche associant des étudiants et chercheurs issus de différentes disciplines, avec un fort caractère international. Une très bonne capacité de communication (orale et écrite) est requise, notamment en anglais.

Le projet sera financé par une bourse de thèse « Inter-ED 2023 » de l'Université d'Aix-Marseille (<https://college-doctoral.univ-amu.fr/fr/appeal-a-projet-inter-ed>).

Une **audition** du/de la candidat.e retenu.e est prévue le **12 et 13 Juin 2023**.

Le dossier doit comporter les éléments suivants, réunis en un seul fichier PDF (vol < 50 Mb):

- CV,
- **lettre de motivation faisant mention du projet professionnel après la thèse,**
- **2 lettres de recommandation,**
- **relevé de notes de Licence et de Master**
- **copie des diplômes**

Les candidatures doivent être adressées **avant le Jeudi 25 Mai** par email à Giulia Mollica et Stéphane Veessler :

giulia.mollica@univ-amu.fr, stephane.veessler@cnrs.fr

Références:

- [1] P. Cerreia-Vioglio, P. Thureau, M. Juramy, C. Hughes, A. Williams, F. Ziarelli, S. Viel, K. D. M. Harris, G. Mollica *J. Phys. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 1505; M. Juramy, R. Chèvre, P. Cerreia Vioglio, F. Ziarelli, E. Besson, S. Gastaldi, S. Viel, P. Thureau, K. D. M. Harris, and G. Mollica *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6095.
- [2] R. Cedeno, R. Grossier, M. Lagaize, D. Nerini, N. Candoni, A.E. Flood, S. Veessler, Nucleation in Sessile Saline Microdroplets: Induction Time Measurement via Deliquescence-Recrystallization Cycling *Faraday Discuss.* **2022**, *235*, 183.