

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 596

Matière, Molécules, Matériaux et Géosciences

Spécialité : «*Chimie Physique, Chimie Théorique*»

Par

Benjamin LORANDEL

Development of ultrafast diffusion NMR methods for the analysis of mixtures

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 12 décembre 2023

Unité de recherche : Laboratoire CEISAM

Rapporteurs avant soutenance :

Ville-Veikko Telkki
Guilhem Pages

Professor, University of Oulu, Department of Physics
Ingénieur de recherche, INRAE, AgroResonance

Composition du Jury :

Président :

Examineur : Carine Van Heijenoort
Martial Piotto

Directrice de recherche, CNRS – Université Paris-Saclay, ICSN
Docteur, Bruker BioSpin, Biologics solutions

Dir. de thèse : Jean-Nicolas Dumez

Directeur de recherche, CNRS – Nantes Université, CEISAM

Titre : Développement de méthodes de RMN diffusionnelle ultrarapide pour l'analyse de mélanges

Mots clés : RMN en solution, DOSY, encodage spatial, mélanges, hyperpolarisation

Résumé : La spectroscopie RMN pondérée par la diffusion (DOSY) est un outil puissant pour l'analyse des mélanges. Les expériences DOSY reposent sur une paire de gradients de champ magnétique séparés par un délai, qui entraîne une pondération par la diffusion des signaux RMN. Cette méthode est particulièrement efficace pour l'analyse des mélanges, puisqu'elle permet de séparer les signaux en fonction des coefficients de diffusion des espèces chimiques du mélange. Les expériences DOSY conventionnelles nécessitent des temps d'expérience de plusieurs minutes ou plus, car une série de spectres est enregistrée, avec des valeurs incrémentées d'amplitudes de gradient de champ magnétique. Cela constitue une limite pour l'analyse de mélanges qui évoluent dans le temps, soit via d'une réaction chimique, soit parce qu'ils sont hyperpolarisés. Ce travail se concentre sur l'expérience DOSY

encodée spatialement (SPEN), qui permet de collecter des données DOSY en un seul balayage, grâce à la parallélisation spatiale le long de la dimension du gradient. Dans un premier temps, la non-uniformité du champ de gradient a été mesurée et la carte de gradient obtenue a été implémentée dans le traitement des données DOSY conventionnelles et ultrarapides. Ensuite, l'utilisation de méthodes d'analyse multivariées a été évaluée pour un ensemble de mélanges constitués de deux espèces chimiques, dont les résultats ont été comparés à ceux du traitement univarié. Enfin, des expériences SPEN DOSY du ^{13}C ont été conduites sur un mélange hyperpolarisé de métabolites à l'abondance naturelle. La combinaison de ces expériences SPEN DOSY avec des techniques d'hyperpolarisation laisse entrevoir des perspectives encourageantes pour l'analyse de mélanges complexes.

Title: Development of ultrafast diffusion NMR methods for the analysis of mixtures

Keywords: Liquid-state NMR, DOSY, spatial encoding, mixtures, hyperpolarisation

Abstract: Diffusion-ordered NMR spectroscopy (DOSY) is a powerful tool for the analysis of mixtures. DOSY experiments rely on a pair of magnetic-field gradient pulses separated by a delay, that result in diffusion-weighting of the NMR signals. This method is well suited to the analysis of mixtures, because of its capacity to separate the signals as a function of the diffusion coefficients of the mixture's components. Conventional DOSY experiments take several minutes or more, because a series of spectra are recorded, with incremented values of the gradient pulse amplitude. This is a limitation for the analysis of mixtures that evolve in time, either due to chemical reactions or because they are hyperpolarised. This work focuses on the spatially encoded (SPEN) DOSY experiment,

that makes it possible to collect a complete DOSY data set in a single scan, by spatial parallelisation along the gradient dimension. In a first instance, the gradient field non-uniformity was measured and the retrieved gradient map was implemented in the processing of conventional and SPEN DOSY data. Then, the use of multivariate analysis methods was assessed towards a set of two-components' mixtures, whose results were compared to the univariate processing ones. Finally, ^{13}C SPEN DOSY experiments were launched on a hyperpolarised mixture of metabolites at natural abundance. The combination of such SPEN DOSY experiments to hyperpolarisation techniques suggests encouraging perspectives towards the analysis of complex mixtures.