

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 596

Matière, Molécules, Matériaux et Géosciences

Spécialité : *Chimie Physique, Chimie Théorique*

Par

Yuliia HORBENKO

Development of structure verification methods by in-line NMR

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 22 octobre 2025

Unité de recherche : Laboratoire CEISAM

Rapporteurs avant soutenance :

Ralph Adams
Patrick Berthault

Senior Lecturer, University of Manchester, Department of Chemistry
Directeur de recherche, CEA-Saclay, NIMBE

Composition du Jury :

Président :

Examineurs :
Dir. de thèse :
Co-dir. de thèse :
Co-dir. de thèse :

Isabelle Chataigner
Jean-Nicolas Dumez
François-Xavier Felpin
Patrick Giraudeau

Professeure, Université de Rouen Normandie
Directeur de recherche, CNRS, Nantes Université, CEISAM
Professeur, Nantes Université, CEISAM
Professeur, Nantes Université, CEISAM

Titre : Développements de méthodes de vérification structurale par RMN en ligne

Mots clés : RMN, DOSY, PARAFAC, suivi des réactions.

Résumé : La RMN diffusionnelle est une méthode importante pour l'analyse des mélanges réactionnels. Ce type d'expérience utilise une paire de gradients de champ magnétique pulsés avec un délai temporel afin d'induire une atténuation du signal. L'analyse de ces signaux atténués permet d'estimer les coefficients de diffusion des molécules correspondantes. Cependant, l'analyse classique par la spectroscopie RMN pondérée par la diffusion (DOSY) est limitée par le chevauchement des pics, ce qui peut empêcher l'obtention d'informations sur les composants individuels du mélange réactionnel. Par conséquent, ce travail se concentre sur l'analyse multi-way de la RMN diffusionnelle résolue dans le temps, car elle permet de résoudre les régions de chevauchement. Cela implique la décomposition algorithmique PARAFAC (Parallel Factor Analysis) de données trilineaires, où les signaux évoluent en fonction du déplacement chimique, de l'intensité

gradient et du temps. Cela a permis d'obtenir des spectres 1D de ^1H propres des produits pour des réactions « click » réalisées en batch et en flux, et suivies par RMN en flux.

Lorsqu'un examen plus approfondi de la structure est nécessaire, la RMN 2D est utile. La RMN 2D pondérée par diffusion donne lieu à des expériences de diffusion pseudo-3D. L'utilisation de la RMN 2D conventionnelle nécessiterait des temps d'acquisition longs pour ces expériences. C'est pourquoi l'expérience DOSY-COSY rapide et compatible avec les systèmes en flux a été développée. Cette expérience permet d'acquérir un jeu de données 3D complet en trois minutes et pourrait potentiellement être utilisée pour séparer les signaux des spectres COSY de mélanges réactionnels analysés par RMN en flux.

Title : Development of structure verification methods by in-line NMR

Keywords : NMR, DOSY, PARAFAC, reaction monitoring.

Abstract : Diffusion NMR is an important method for analysing reaction mixtures. This type of experiment uses a pair of pulsed field magnetic gradients with a time delay to induce signal attenuation. Analysing these attenuated signals allows the diffusion coefficients of the corresponding molecules to be estimated. However, classical diffusion-ordered spectroscopy (DOSY) analysis is limited by peak overlap, which can prevent information about the individual components of the reaction mixture from being obtained. Therefore, this work focuses on multi-way analysis of time-resolved diffusion NMR, as this allows overlapping regions to be resolved. This involves the algorithmic parallel factor (PARAFAC) decomposition of trilinear data, where signals evolve as a function of chemical

shift, gradient strength, and time. This enabled clean 1D ^1H spectra of the products to be obtained for click reactions conducted in batch and in flow, and monitored using flow NMR.

When a closer look at the structure is necessary, 2D NMR is useful. Diffusion-weighted 2D NMR results in pseudo 3D diffusion experiments. Using conventional 2D NMR would require long acquisition times for these experiments. Hence, the fast, flow-compatible DOSY-COSY experiment was developed. This experiment enables a single 3D dataset to be acquired in three minutes and could potentially be used to separate signals from COSY spectra of reaction mixtures using flow NMR.