



Utilisation combinée de microfluidique et de micro-détection RMN pour le suivi de réactions chimiques in situ

Spécialité Génie chimique

Niveau d'étude Bac+5

Formation Master 2

Unité d'accueil [NIMBE/LSDRM](#)

Candidature avant le 31/12/2017

Durée 5 mois

Poursuite possible en thèse oui

Contact [BERTHAULT Patrick](#)
+33 1 69 08 42 45/93 81
patrick.berthault@cea.fr

Autre lien <http://www.cortecnet.com>

Résumé

Le stage de M2 sera dévolu à l'adaptation et à l'optimisation des prototypes d'inserts microfluidiques existants développés par le LSDRM pour le suivi de synthèses chimiques par RMN. Des études spectroscopiques seront réalisées sur les composés enrichis aux isotopes stables intéressant la société CortecNet.

Sujet détaillé

Encadrants: Dr. Patrick Berthault (CEA – Centre de Saclay, Laboratoire Structure et Dynamique par Résonance Magnétique), Dr. Maxime Roche (CortecNet SAS)

Unité de recherche : Laboratoire Structure et Dynamique par Résonance Magnétique, CEA – Centre de Saclay 91191 Gif sur Yvette, France

Début du stage souhaité : 1 mars 2018

Date limite de candidature : 31 décembre 2017

A propos de CortecNet:

La société CortecNet est une PME française réalisant plus de 80% de son chiffre d'affaires à l'exportation à travers notamment ses filiales américaine et asiatique. CortecNet est l'un des leaders mondiaux sur le segment de marché des consommables RMN et des isotopes stables. Depuis 5 ans, la société CortecNet investit dans de nombreux projets de recherche innovants destinés à apporter des solutions originales à ses clients. La société CortecNet développe et produit notamment des molécules marquées aux isotopes stables, utilisables en RMN, en spectrométrie de masse et en Imagerie préclinique et clinique.

A propos du Laboratoire Structure & Dynamique par Résonance Magnétique :

Le Laboratoire Structure & Dynamique par Résonance Magnétique (LSDRM) développe depuis plus de dix ans des solutions instrumentales ou méthodologiques pour l'amélioration de l'outil RMN. Les chercheurs ont récemment conçu

et réalisé par impression 3D un dispositif de RMN basé sur une mini pompe à bulles associée à un circuit fluide et une micro-détection, installable sur une sonde commerciale à l'intérieur de l'aimant RMN. Une version d'insert branché sur une sonde de micro-imagerie et une version utilisant un couplage inductif entre la micro-bobine et la bobine commerciale (WIFI-NMRS, pour 'Wireless Inductive coupling & Flow for Increased NMR Sensitivity) ont été développées. Ces dispositifs permettent d'injecter de façon contrôlée des composés dans une chambre de mesure possédant une micro-détection par résonance magnétique. Ils permettent une amélioration significative du signal RMN pour les noyaux relaxants lentement, puisque les constituants du mélange réactionnel sont situés dans un champ magnétique proche de celui de l'étude RMN, permettant ainsi une pré-polarisation de l'ensemble de la solution. De plus, grâce au mouvement contrôlé du flux, entre deux scans les spins frais remplacent ceux précédemment excités dans la région de détection ; il n'est donc pas nécessaire d'attendre plusieurs fois le temps de relaxation ce qui peut apporter un gain de temps considérable.

Contexte et sujet du stage M2 recherche:

Un grand nombre de processus chimiques sont complexes, et nécessitent pour leur optimisation de comprendre les mécanismes réactionnels par l'observation en temps réel des composés intermédiaires et des produits finaux. Au sein de son laboratoire de recherche, la société CortecNet développe des voies de synthèses innovantes et produit des molécules enrichies aux isotopes stables à hautes valeurs ajoutées nécessitant une gestion rigoureuse des coûts ainsi qu'un suivi analytique performant. La RMN peut s'acquitter partiellement de cette tâche, si ce n'est qu'elle souffre d'un manque intrinsèque de sensibilité, et que son fonctionnement en mode discontinu ne favorise pas l'observation en temps réel des intermédiaires de synthèses.

Le stage de M2 sera dévolu à l'adaptation et à l'optimisation des prototypes d'inserts microfluidiques existants développés par le LSDRM pour le suivi de synthèses chimiques. Des études spectroscopiques seront réalisées sur les composés enrichis aux isotopes stables intéressant la société CortecNet. A cette étape, il sera important 1/ de contrôler la résistance et passivité des surfaces des circuits microfluidiques vis à vis des solvants utilisés, et de tester différents revêtements de surface, 2/ d'installer et d'optimiser un système de synchronisation des pousse-seringues et des vannes avec les séquences de RMN, 3/ de déterminer les couples vitesses de flux - délai interscan permettant d'obtenir des données quantitatives en un minimum de temps.

Perspectives:

Ce stage de M2 pourra déboucher sur une thèse CIFRE qui sera consacrée aux développements suivants :

- Prototypages de réacteurs de synthèse à l'intérieur de la cavité de l'aimant RMN,
- Tests de résistance chimique et analyses spectroscopiques associées,
- Développement et installation du système d'injection,
- Conception et développement d'un dispositif de mélange amagnétique assuré par un système microfluidique élaboré,
- Optimisation des paramètres expérimentaux de synthèses organiques (choix des réactifs, température, pression, solvant, pH, temps et mode d'introduction des réactifs...) afin d'optimiser les calculs des meilleurs ensembles injecteur-réacteur-insert

Profil et compétences recherchés:

Le (la) candidat(e) doit être étudiant en M2 recherche, doit posséder une solide connaissance en génie chimique, en thermodynamique, en mécanique des fluides, et doit être capable de compléter une équipe scientifique multidisciplinaire mêlant génie chimique, micro-fluidique, études/développement de méthodes spectroscopiques par RMN et synthèses organiques.

Mots clés

RMN, thermodynamique, mécanique des fluides, résistance des matériaux, synthèse organique

Compétences

- RMN - Synthèse organique - Impression 3D et CAO

Logiciels

Combined use of microfluidics and NMR micro-detection for the in situ monitoring of chemical reactions

Summary

The M2 internship will be dedicated to adapting and optimizing prototypes of existing microfluidic inserts developed by the LSDRM for monitoring chemical syntheses. NMR spectroscopy studies will be carried out on stable isotope enriched compounds of interest to CortecNet.

Full description

Supervisors: Dr. Patrick Berthault (CEA - Saclay Center, Structure and Dynamic Magnetic Resonance Laboratory), Dr. Maxime Roche (CortecNet SAS)

Research Unit: Laboratory Structure and Dynamics by Magnetic Resonance, CEA - Saclay Center 91191 Gif sur Yvette, France

Beginning of the desired internship: March 1, 2018

Deadline for application: 31 December 2017

About CortecNet:

CortecNet is a French SME that generates more than 80% of its export turnover through its American and Asian subsidiaries. CortecNet is a global leader in the market segment for NMR consumables and stable isotopes. For the past 5 years, CortecNet has invested in numerous innovative research projects aimed at providing original solutions to its clients. CortecNet develops and produces in particular stable isotope-labeled molecules that can be used in NMR, mass spectrometry and preclinical and clinical imaging.

About LSDRM:

The Structure & Dynamics by Magnetic Resonance Laboratory (LSDRM) has been developing instrumental or methodological solutions for the improvement of the NMR tool for more than ten years. The researchers recently designed and produced by 3D printing an NMR device based on a mini bubble pump associated with a fluid circuit and micro-detection, installable on a commercial probe inside the NMR magnet. An insert version plugged into a micro-imaging probe and a version using an inductive coupling between the micro-coil and the commercial coil (WIFI-NMRS, for 'Wireless Inductive Coupling & Flow for Increased NMR Sensitivity) have been developed. These devices make it possible to inject compounds into a measuring chamber having a magnetic resonance micro-detection. They allow a significant improvement of the NMR signal for the relaxing nuclei slowly, since the constituents of the reaction mixture are located in a magnetic field close to that of the NMR study, thus allowing a pre-polarization of the whole solution. Moreover, thanks to the controlled movement of the flow, between two scans fresh spins replace those previously excited in the detection region; it is not necessary to wait several times the relaxation time which can bring a considerable time saving.

Background and subject of the M2 research:

A large number of chemical processes are complex and require for their optimization to understand the reaction mechanisms by real-time observation of intermediate compounds and end products. Within its research laboratory, CortecNet develops innovative synthesis routes and produces stable, high added value isotope-enriched molecules requiring rigorous cost management and effective analytical monitoring. NMR can partially fulfill this task, except that it suffers from an intrinsic lack of sensitivity, and that its operation in discontinuous mode does not favor the real-time observation of synthetic intermediates.

The M2 internship will be dedicated to adapting and optimizing prototypes of existing microfluidic inserts developed by the LSDRM for monitoring chemical syntheses. Spectroscopic studies will be carried out on stable isotope enriched compounds of interest to CortecNet. At this stage, it will be important 1 / to check the resistance and passivity of the surfaces of the microfluidic circuits with respect to the solvents used, 2 / to install and optimize a system of synchronization of the sprouts -syring and valves with NMR sequences, 3 / to determine the pair of flow velocities - interscan delay allowing to obtain quantitative data in a minimum of time.

This M2 internship can lead to a thesis CIFRE which will be devoted to the following developments:

-
- Prototyping synthesis reactors inside the cavity of the NMR magnet,
 - Chemical resistance tests and associated spectroscopic analyzes,
 - Development and installation of the injection system,
 - Design and development of a non-magnetic mixing device provided by an elaborated microfluidic system,
 - Optimization of the experimental parameters of organic syntheses (choice of reagents, temperature, pressure, solvent, pH, time and mode of introduction of reagents ...) in order to optimize the calculations of the best injector-reactor-insert assemblies

Profile and skills:

The candidate must be a student in M2 research, must have a solid knowledge in chemical engineering, thermodynamics, fluid mechanics, and must be able to complete a multidisciplinary scientific team mixing chemical engineering, micro-fluidics, studies / development of spectroscopic methods by NMR and organic syntheses.

Keywords

NMR, thermodynamics, fluid mechanics, material resistance, organic synthesis

Skills

- NMR - Organic synthesis - 3D printing & CAO

Softwares