

Proposition de Stage M1 Chimie Paris Saclay

Nom et label de l'unité de recherche : [ICMMO UMR 8182, Université Paris-Saclay](#)

Nom et adresse de l'équipe de recherche : [équipe LRMN \(ERMN\)](#)

Nom et adresse du laboratoire : [laboratoire ICMMO, bât HM1, 19 avenue des sciences, 91400, Orsay](#)

Nom, prénom de l'encadrant(e) du stage de M1 : [Boris Gouilleux](#)

Courriel de l'encadrant(e) du stage : boris.gouilleux@universite-paris-saclay.fr

Courriel du(de la) responsable de groupe : philippe.lesot@universite-paris-saclay.fr

Développement de méthodes de RMN ^{19}F en milieu orienté chiral pour améliorer la résolution énantiomérique de produits pharmaceutiques chiraux

Description du projet :

L'analyse énantiomérique des principes actifs pharmaceutiques chiraux est un enjeu fondamental dans le domaine de la santé. En effet, les énantiomères d'un principe actif chiral peuvent conduire à des effets thérapeutiques ou biologiques variables. Cette différence de bioactivité peut induire une simple différence d'efficacité thérapeutique, mais également des effets secondaires potentiellement graves. Dès lors, la détermination rapide et précise de l'énantiopureté de principes actifs chiraux est un défi analytique continu tant pour la recherche universitaire que pour l'industrie pharmaceutique.

La spectroscopie RMN du liquide dans des conditions usuelles (liquide isotrope) ne permet pas de discriminer les énantiomères d'une molécule chirale. Lorsque l'analyte est désormais dissout dans un environnement chiral anisotrope, il devient possible de différencier spectralement les énantiomères à travers des variations d'observables anisotropes résiduelles, telles que l'anisotropie de déplacement chimique, le couplage dipolaire ou encore le couplage quadrupolaire.

L'équipe de recherche LRMN du laboratoire ICMMO développe des méthodes de RMN dans les cristaux liquides lyotropes, lesquels constituent un environnement anisotrope chiral permettant la discrimination énantiomérique. Cette méthodologie est actuellement mise en pratique sur des composés pharmaceutiques chiraux fluorés avec des résultats prometteurs (voir Figure). Bien qu'efficace, la résolution énantiomérique (*i.e.* capacité à séparer les signaux respectifs des énantiomères) de ces méthodes RMN peut être encore améliorée par le développement de séquences d'impulsions RMN appropriées.

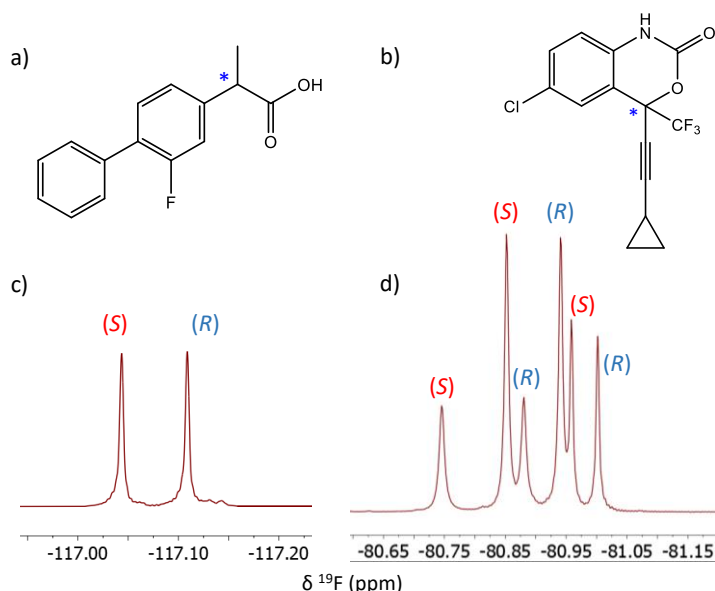


Figure : Exemples de principes actifs chiraux **a)** Flurbiprofène, **b)** Efavirenz et leurs spectres RMN ^{19}F - $\{^1\text{H}\}$ respectifs **c)** et **d)** en phase cristal-liquide chiral avec discrimination spectrale des énantiomères *R* et *S*. Les spectres ont été enregistrés sur des échantillons racémiques.

En effet le développement d'expériences RMN spatialement résolues, permettant d'enregistrer le spectre RMN sur une portion du volume sensible de la sonde, conduisent à des spectres de meilleures qualités (raies plus fines) en s'affranchissant des inhomogénéités spatiales de l'échantillon et du champ magnétique externe du spectromètre. L'équipe a également développé des expériences de RMN 2D multi-quantum offrant une meilleure séparation des signaux des énantiomères le long de la dimension indirecte. Ce stage propose d'optimiser et de mettre en œuvre ces expériences pour les appliquer sur des composés pharmaceutiques chiraux.

Objectifs du stage :

- i) Optimiser des séquences de RMN ^{19}F 1D/2D pour la discrimination d'énantiomères de molécules pharmaceutiques chirales
- ii) Préparation d'échantillons en phase cristal-liquide chirale
- iii) Evaluer la performance analytique des méthodes appliquées

Contexte :

Le stage se déroulera au sein de l'équipe LRMN du laboratoire ICMMO qui jouit d'un accès à une plateforme de spectromètres RMN à haut champ magnétiques moderne. Les travaux seront encadrés par Boris Gouilleux (MCF Université Paris-Saclay) et co-encadrés par Philippe Lesot (DR1, CNRS)

Profil recherché :

Ce stage s'adresse aux étudiants intéressés par les domaines de la chimie analytique, de la spectroscopie RMN et de la chimie pharmaceutique. Nous recherchons un(e) étudiant(e) motivé(e) avec un goût pour l'apprentissage de nouveaux concepts (découverte de séquences RMN, reconnaissance chirale, notions d'interactions anisotropes etc...) et à l'aise avec les sciences expérimentales (préparations d'échantillons, manipulation d'un spectromètre RMN, rigueur).

▪ **DUREE DU STAGE ENVISAGEE :** 3 mois minimum, possible d'étendre jusqu'à 5 mois

▪ **DOMAINE(S) CONCERNE(S) :**

- Théorie
- Expérience
- Chimie organique
- Chimie inorganique
- Chimie Analytique
- Chimie physique
- Matériaux
- Polymères