

**Sujet de thèse à pourvoir au 1^{er} Octobre 2021
(Date limite de dépôt de candidature : 31/05/21)**

DOMINO : DrOplet Microfluidics Nonlinear microscopy

(Etude de procédés de cristallisation par couplage de la microfluidique de gouttes et de la microscopie optique nonlinéaire)

Mots-clés : Procédés, Cristallisation, Microfluidique, Optique non-linéaire, Matériaux.

Key words: Process, Crystalization, Microfluidics, Nonlinear Optics, Materials

Direction de thèse : Dr. Valérie Dupray (SMS)

Co-encadrement de thèse : Dr. Clément Brandel (SMS)

Type d'allocation : Etablissement (contrat doctoral)

Durée : 36 mois

Montant : 1400 € net /mois

Description du projet de thèse :

Le contrôle des procédés de cristallisation et la compréhension fondamentale des mécanismes de germination et de croissance cristalline sont d'une importance cruciale tant d'un point de vue scientifique qu'industriel. De par son effet de purification chimique et de mise en forme des produits, la cristallisation est souvent une étape clé lors de l'élaboration de matériaux et ce dans de nombreux domaines (e.g., pharmaceutique, biologie, chimie des composés inorganiques, etc.) [1]

Explorer les mécanismes qui gouvernent la cristallisation et la nucléation, analyser et identifier les phases cristallines en présence, être capable **d'induire la cristallisation de composés difficilement cristallisables**, d'un polymorphe, d'une morphologie, d'une taille de cristaux spécifiques, promouvoir ou inhiber la cristallisation de certaines phases, sont autant de problématiques récurrentes et de challenges à relever lors du développement de nouveaux composés ou d'un nouveau procédé de fabrication.

La mise au point d'un procédé de cristallisation fiable repose sur la capacité à :

- 1. Pouvoir maîtriser et moduler l'environnement de cristallisation afin de déterminer les conditions optimales pour celle-ci.** La technologie microfluidique et en particulier la microfluidique en gouttes (Droplet microfluidics) est un outil particulièrement adapté pour remplir cette mission car elle permet de générer des réservoirs de cristallisation aux propriétés répétables (tailles des gouttes- i.e. volume, sursaturation) qui peuvent être analysés de manière systématique voir être analysés en ligne [2,3]. Un autre apport non négligeable de la technologie microfluidique est sa grande modularité [4] associée à son faible encombrement (fig.1).

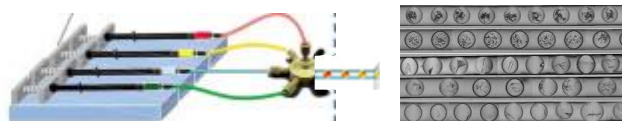


Fig.1 : Droplet Microfluidics (adapté de la ref.4)

2. Pouvoir caractériser de manière fiable et rapide (idéalement *in situ*) les phases solides

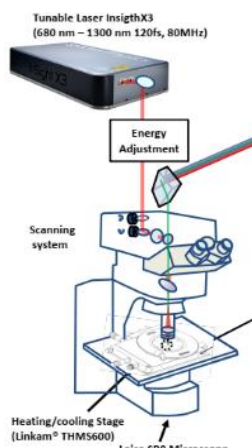


Fig.2

sa modularité et donc la possibilité d'envisager d'autres types de couplages adaptés à l'analyse *in situ* [6].

formées, c'est à dire identifier la présence d'un polymorphe ou d'un autre, d'une phase hydratée/solvatée ou non, d'un conglomerat ou d'un composé racémique, etc. Pour ce projet, un microscope multiphoton permettant le mécanisme d'optique non-linéaire de Génération de Seconde Harmonique (SHG-M, Fig.2) sera utilisé afin d'obtenir rapidement des images SHG pour un suivi des premières étapes de la cristallisation. Bien que le signal SHG soit uniquement observable pour des matériaux non centrosymétriques, ceci n'est pas un facteur particulièrement limitant car de nombreuses molécules d'intérêts sont chirales ou bien cristallisent au sein d'édifices non centrosymétriques. La présence d'une source femtoseconde accordable permettra par ailleurs l'enregistrement à la fois des spectres d'émission et de fluorescence (simple ou deux photons) ainsi que l'obtention d'images THG (third harmonic generation) permettant de particulièrement bien visualiser les interfaces entre deux milieux (ici l'interface cristal/solution)[5]. Une platine chauffante refroidissante a déjà été couplée au dispositif ce qui met en évidence

Le projet de thèse DOMINO se fixe donc comme objectif **d'accéder à des phases cristallines de composés difficilement cristallisables par la mise au point d'un dispositif de screening de conditions de cristallisation couplant la microscopie multiphotonique (Microscopie SHG) et la microfluidique de gouttes.**

La thèse DOMINO progressera selon trois axes de travail :

La première démarche (i) consistera à identifier les composés d'intérêts via un protocole de criblage. **Les composés retenus seront, de préférence, assez peu cristallogènes**, présenteront un paysage polymorphique relativement simple, et présenteront si possible un intérêt industriel. Les comportements à la cristallisation des composés retenus seront tout d'abord étudiés en conditions classiques. La caractérisation et l'identification des phases cristallines étant un des aspects centraux de ce projet de thèse, l'étudiant recruté sera formé à l'utilisation et à l'exploitation des analyses issues des nombreuses techniques de caractérisation disponibles au laboratoire SMS (analyses thermiques – DSC, ATG, diffraction des rayons X sur poudre et sur monocristal, polarimétrie, méthodes spectroscopiques – IR, Raman-). Les différentes phases solides seront évidemment également caractérisées par microscopie SHG afin de former l'étudiant à l'utilisation de cette machine et afin de déterminer leurs propriétés en optique non linéaire.

Le second axe de recherche (ii) progressera en parallèle du premier et sera focalisé sur la mise en place de la plateforme microfluidique adaptée au couplage envisagé. Cela implique l'identification des matériaux les mieux adaptés à la génération de gouttes régulières d'une part, et aux contraintes d'éclairage et de détection du microscope SHG d'autre part [7]. Des études systématiques de cristallisation des composés retenus en (i) seront effectuées lorsque la plateforme sera au point.

Enfin, la troisième démarche (iii) consistera à lever le verrou technologique qu'est le couplage entre la nouvelle plateforme microfluidique développée en (ii) et la microscopie SHG. Outre la difficulté technique de cette opération qui devra être surmontée, les composés candidats retenus en (i) seront étudiés grâce à ce couplage. A terme, les connaissances acquises durant les étapes (i), (ii) et (iii) serviront à développer des procédés de cristallisation optimisés à l'échelle du laboratoire permettant ainsi l'accès à des quantités significatives de matériaux cristallisés avec des propriétés contrôlées.

A travers le projet de thèse DOMINO, la laboratoire SMS souhaite étendre le champ d'application et d'utilisation des techniques de cristallisation et de caractérisation des composés cristallisés tout en réduisant les durées de mise au point et d'optimisation des procédés, et ce afin de mieux répondre aux attentes des industriels. C'est donc dans un cadre à fort potentiel de valorisation économique que s'inscrit cette thèse. Le projet DOMINO présente également un fort potentiel en terme académique puisqu'il permettra de renforcer l'expertise et ainsi la reconnaissance du laboratoire aux niveaux régional, national et international. Le laboratoire espère valoriser les travaux menés par le biais de publications dans des revues internationales à haut facteur d'impact. Les résultats obtenus pourraient également contribuer à la rédaction d'un nouveau projet dans le cadre du programme européen Innovative training network (ITN) MarieSkłodowska-Curie portant sur la problématique de la nucléation de molécules chirales.

En résumé, le projet de thèse DOMINO se concentra donc sur trois objectifs majeurs :

- **La mise au point d'un procédé de criblage de conditions de cristallisation par microfluidique de gouttes**
- **Le suivi et la caractérisation *in situ* par microscopie SHG et THG de phases cristallines formés et de leurs mécanismes de cristallisation.**
- **L'application au cas de composés difficilement cristallisables**

Bibliographie :

- [1] G. COQUEREL, Crystallization of molecular systems from solution: phase diagrams, supersaturation and other basic concepts (Tutorial Review), Chem. Soc. Rev., 2014, 43, 2286-2300, DOI: 10.1039/C3CS60359H
- [2] L. SHANG, Y. CHENG, AND Y. ZHAO, Emerging Droplet Microfluidic, Chem. Rev., 2017, 117, 7964–8040, DOI:10.1021/acs.chemrev.6b00848
- [3] Y. DING, P. D. HOWES, AND A. J. DEMELLO, Recent Advances in Droplet Microfluidics, Anal.Chem., 2020, 92, 132–149, DOI:10.1021/acs.analchem.9b05047
- [4] C.J.J GERARD, G. FERRY, L.M. VUILLARD, J.A. BOUTIN, N. FERTE, R. GROSSIER, N. CANDONI AND S. VEESLER A Chemical Library to Screen Protein and Protein–Ligand Crystallization Using a Versatile Microfluidic Platform, Cryst. Growth & De., 2018, 18 (9), 5130-5137
- [5] B. ALMOUSSAWI, M. HUVÉ, V. DUPRAY, S. CLEVERS, V. DUFFORT, O. MENTRÉ, P. ROUSSEL, A. M. AREVALO-LOPEZ, AND H. KABBUR, Oxysulfide Ba₅(VO₂S₂)₂(S₂)₂ Combining Disulfide Channels and Mixed-Anion Tetrahedra and Its Third-Harmonic-Generation Properties, Inorg. Chem. 2020, 59, 9, 5907–5917, <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b03674>
- [6] V. IANNO, S. CLEVERS, P. NÉGRIER, V. DUPRAY, G. COQUEREL AND P. ESPEAU, p-Synephrine enantiomers: binary phase diagram, crystal structure and kinetic stability of a metastable conglomerate monitored by nonlinear optics, CrystEngComm, 2020, 22, 6071-6080, DOI: 10.1039/DOCE00841A
- [7] G. PEYBERNÈS, R. GROSSIER, F. VILLARD, P. LETELLIER, N. CANDONI, AND S. VEESLER, Microfluidics Platform for Polymorph Screening Directly from Powder, Cryst. Growth Des., 2020, 20, 6, 3882–3887

English :

The design of a new crystallization process is a complex and multifaceted task at the nexus of different considerations, including environmental, economic and scientific concerns. Tomorrow's processes must be safe, cheap and have a low carbon footprint.

They must also be robust and easily transferable from one scale to another, and from one place to another, while maintaining the physical quality of the crystallized material. Yet crystallization is difficult to tackle since it is driven by nucleation, a stochastic phenomenon that can only be predicted via statistics and probability. Some compounds are also well known to exhibit poor crystallinity and nucleation difficulties. The DOMINO project aims at developing a new toolbox in order to facilitate the development of crystallization process of compound that exhibit such behavior. It is based on the extensive use of droplet microfluidics, a fluid manipulation technique that permits to generate thousands of micro-sized crystallization reactors with repeatable crystallization conditions (supersaturation, droplet size, temperature, pH, ionic strength etc). This approach permits to screen the crystallization behavior via a statistical evaluation of the nucleation rates and to identify the best crystallization conditions for maximum robustness and sustainability. The novelty of the DOMINO project lies in the monitoring procedure: the microfluidic chip will be coupled to a multiphoton SHG microscope, a high resolution device that also gives specific and valuable information about the crystalline structure of the produced crystals. This unique coupled device and the information it will generate will be easily valorized in a high impact factor journal. The high technicality associated with the project will permit the candidate to train as a highly skilled expert in the field of solid state chemistry and crystallization.

Expérience et formation souhaitées du candidat/desired profile or skills :

Le/La candidate retenue doit avoir un diplôme de master 2 en science de la matière ou en cristallisation ou encore d'ingénieur avec de solides connaissances en cristallographie et en analyse de composés organiques. Des compétences en microfluidique et/ou microscopie optique non linéaire seraient un plus.

The candidate must have a Master Degree or equivalent in Material Science or Crystallization with a strong background in crystallography and analytics of organic components. Skills in microfluidics and/or nonlinear optical microscopy would be appreciated

Contact(s) :**Dr Valérie DUPRAY – MCF HDR**

Tel : 02 35 52 24 09

Email : valerie.dupray@univ-rouen.fr**Dr. Clément BRANDEL - MCF**

Tel : 02 35 52 29 02

Email : Clement.brandel@univ-rouen.fr