



RMN haute résolution solide par multiple-résonance : transfert de polarisation simple et multiple entre noyaux à fréquences de Larmor proches

Fadila Saidi

► To cite this version:

Fadila Saidi. RMN haute résolution solide par multiple-résonance : transfert de polarisation simple et multiple entre noyaux à fréquences de Larmor proches. Chimie analytique. Université Paris Saclay (COMUE), 2016. Français. NNT : 2016SACLV013 . tel-01466733

HAL Id: tel-01466733

<https://theses.hal.science/tel-01466733>

Submitted on 13 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT : 2016SACLV013

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
“L'UNIVERSITE DE VERSAILLES SAINT QUENTIN EN YVELINES”

ECOLE DOCTORALE N° 571
Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes

Spécialité de doctorat : Chimie

Par

Fadila Saïdi

RMN haute résolution solide par multiple-résonance : transfert de
polarisation simple et multiple entre noyaux à fréquences de
Larmor proches.

Thèse présentée et soutenue à l'Université de Versailles, le 1^{er} Mars 2016:

Composition du Jury :

Mr Merlet, Denis	Professeur	Université Paris Saclay	Président
Mr Azaïs, Thierry	Maitre de conférence, HDR	Université Pierre et Marie Curie	Rapporteur
Mr Le Polles, Laurent	Maitre de conférence, HDR	ENSC de Rennes	Rapporteur
Mr Lafon, Olivier	Professeur	Université de Lille	Examineur
Mr Taulelle, Francis	Directeur de recherche	Université de Versailles	Directeur de thèse
Mme Martineau, Charlotte	Maitre de conférence, HDR	Université de Versailles	Co-directrice de thèse
Mme Hediger, Sabine	Docteur en chimie	CEA de Grenoble	Invitée

Remerciements

Le travail présenté dans ce manuscrit a été réalisé dans l'équipe tectospin au sein de l'institut Lavoisier de l'Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, sous la direction de Francis Taulelle et de Charlotte Martineau. Je vous remercie de m'avoir donné la chance de réaliser cette thèse dans votre équipe. Je vous remercie pour votre suivie pédagogique, disponibilité et sympathie tout au long de ces trois belles années.

Je remercie infiniment Thierry Azaïs, maitre de conférence à l'Université Pierre et Marie Curie et Laurent Le Polles, maitre de conférence à ENSC de Rennes d'avoir accepté d'être rapporteur de ce manuscrit, Olivier Lafon, Professeur à l'Université de Lille et Sabine Hediger, docteur en chimie au CEA de Grenoble d'avoir fait partie du jury, et Denis Merlet, professeur à l'Université Paris Saclay d'avoir présidé. Je vous remercie tous pour vos compliments et vos remarques pertinentes, grâce auxquels, en plus de m'avoir fais l'honneur de votre présence, la journée de soutenance reste un souvenir mémorable.

Je remercie tous les membres de l'équipe qui ont rendu ces années inoubliables. Gerhard Fink, mon collègue de bureau, nos discussions autour de la RMN ainsi que nos débats philosophiques au sujet de la langue française sont inoubliables. Ton aide durant la thèse était vraiment précieuse. Damien Foucher, mon collègue d'arme, merci pour ta gentillesse et ta sympathie. On a partagé tout les bons et les mauvais moments. Les échanges que l'on a eu devant le spectro lors de mon arrivé au labo, toute fraîche, étaient mémorables et m'ont aidé à m'intégrer tout naturellement. Mohamed Haouas, la voie de la sagesse, que je remercie pour toutes ses bonnes paroles afin de me remonté le morale et ta bienveillance. Nicolas Folliet, arrivé quelques mois avant la fin. Je le remercie pour sa joie de vivre, sa gentillesse et ses conseils précieux.

Je remercie toutes les personnes de l'institut Lavoisier avec lesquelles j'ai interagis pour un échange intellectuel ou simplement par la sympathie, et particulièrement les équipes de Christian Serre et d'Emmanuel Magnier pour les échantillons intéressant et inédit sur lesquels j'ai pu travailler. Je remercie l'équipe de Johan Martens à KUL (Belgique) pour le travail en collaboration

Remerciements

très enrichissant, je remercie particulièrement Pieter-Jan Goossens pour le temps qu'on a passé au spectro à étudier le Nafion tout en améliorant mon anglais.

Je remercie profondément les membres de ma famille, ma maman mon papa, mon frère Bilel, mes sœurs Imene, Ferial, Yasmine et mon époux Sofiane, grâce à votre soutien, motivation, confiance et votre amour, j'ai toujours pu repousser mes limites et faire de mon mieux dans tout les domaines. Vous êtes ma raison de vivre et ma source d'inspiration.

Sommaire

Introduction Générale	1
 Chapitre 1. Introduction à la RMN du solide et mise en œuvre d'expériences multiple irradiation et multiple transfert de polarisation...	9
 Introduction	11
1. Principe de la RMN	11
2. Les interactions en RMN du solide	11
2.1. Interaction Zeeman	12
2.2. Interaction de déplacement chimique	13
2.3. Interaction dipolaire	15
2.4. Interaction Quadripolaire	16
2.5. Interaction de couplage J	17
2.6. La relaxation : les équations de Bloch	19
3. Les expériences RMN du solide haute résolution	20
3.1. La rotation à l'angle magique	21
3.2. Transfert de polarisation	22
3.3. Expériences RMN bidimensionnelles	30
4. Découplages hétéronucléaires	36
4.1. Découplage continue (CW)	37
4.2. SPINAL-64	37
4.3. SW _f -TPPMS	38
5. Sonde multiple résonance	39
5.1. Ligne de transmission hétérogène	39
5.2. REDOR Box	43

Références	46
-------------------------	-----------

Chapitre 2. La RMN solide de noyaux à fréquences de Larmor proches : les paires de spins ($^1\text{H} - ^{19}\text{F}$) et ($^{27}\text{Al} - ^{13}\text{C}$)51

Introduction	53
---------------------------	-----------

1. La paire de spins $^1\text{H} - ^{19}\text{F}$	53
---	-----------

1.1. Découplage double résonance $^1\text{H} - ^{19}\text{F}$	55
---	----

1.2. Triple transfert de polarisation	59
---	----

1.3. $^1\text{H} - ^{19}\text{F}$ et $^{19}\text{F} - ^1\text{H}$: découplages et expériences double résonances	63
--	----

2. La paire de spins $^{27}\text{Al} - ^{13}\text{C}$: applications à l'étude structurale des MOFs(Al) ..	68
--	-----------

2.1. Ligne de transmission	68
----------------------------------	----

2.2. REDOR Box	70
----------------------	----

2.3. MIL-53(Al)	71
-----------------------	----

2.4. Nouveaux MOF(Al)	74
-----------------------------	----

Conclusions	80
--------------------------	-----------

Références	82
-------------------------	-----------

Chapitre 3. MultiCP : influence des temps de relaxation et applications à des échantillons polymériques85

Introduction	87
---------------------------	-----------

1. Paramètres influençant la multiCP	88
---	-----------

1.1. Spins isolés, $T_{1\rho}$ court	89
--	----

1.2. Spins isolés, $T_{1\rho}$ long	91
---	----

1.3. Spins couplés, $T_{1\rho}$ court	92
---	----

1.4. Spins couplés, $T_{1\rho}$ long	94
--	----

2. Etude de POSiSils	97
-----------------------------------	-----------

3. Etude de membrane Nafion	101
Conclusions	104
Références	106

Chapitre 4. Quantativité en multiCP109

Introduction	111
1. Quantativité : cas des composés purs	112
1.1. Acides aminés	112
1.2. Principes actifs et excipients	115
1.3. Polyoligosiloxysilanes (POSiSils)	119
2. Quantativité : cas de mélanges	121
2.1. Mélanges d'acides aminés	121
2.2. Formulation de médicaments	123
Conclusions	129
Références	130

Chapitre 5. Etude par RMN du solide d'un principe actif hydrophobe formulé135

Introduction	137
Références	138
Silica capsules enclosing P123 triblock copolymer micelles for flurbiprofen storage and release	139

Conclusions et perspectives153

Annexes159

1. Séquence multiCP	161
2. Séquence multiCP-SR26 ₄ ¹¹	163
3. Séquence multiCP-BABA	170
4. Simulation des courbes S-RESPDOR par Mathematica	173
5. Publications et communications.....	175

Lexique des abréviations utilisées.

- **1D** : one dimension,
- **2D** : two-dimension,
- **3Q** : triple quantum,
- **BABA** : Back-to-Back,
- **CP** : Cross Polarization,
- **CW** : Continuous Wave,
- **DQ** : Double Quantum,
- **HETCOR** : Heteronuclear Correlation,
- **MAS** : Magic Angle Spinning,
- **MIL** : Matériaux de l'Institut Lavoisier,
- **MOFs** : Metal Organic Frameworks,
- **MQ-MAS** : Multiple Quantum Magic Angle Spinning,
- **multiCP** : multiple Cross Polarization,
- **POSiSils** : PolyOligoSiloxySilanes,
- **REDOR** : Rotational Echo Double-Resonance,
- **RF** : Radio-Fréquence,
- **RFDR** : Radio-Frequency Driven Recoupling,
- **RMN** : Résonance Magnétique nucléaire,
- **SFAM** : Simultaneous Frequency and Amplitude Modulation,
- **SQ** : Single Quantum,

- **S-RESPDOR** : SFAM (or $SR4_2^1$) -Rotational-Echo Saturation-Pulse DOuble-Resonance,
- **SWf-TPPMS** : SWept-fréquency Two Pulse Phase Modulates Supercycled,
- **T₁** : temps de relaxation longitudinale,
- **T_{1ρ}** : temps de relaxation longitudinale dans le repère tournant,
- **TCP** : Triple Cross Polarization,
- **TPPM** : Two Pulse Phase-Modulated,
- **UiO** : University of Oslo.

Introduction Générale.

La résonance magnétique nucléaire (RMN) de l'état solide figure de nos jours parmi les techniques les plus utilisées pour la caractérisation de la structure locale et de la dynamique d'un très grand nombre de matériaux solides cristallins ou amorphes. Sa sélectivité chimique associée à sa sensibilité à l'ordre local en font souvent un outil tout à fait complémentaire de la diffraction ou d'autres techniques spectroscopiques.

Les progrès technologiques et méthodologiques successifs en RMN de l'état solide au cours des années ont conduit à une importante amélioration de la sensibilité et de la résolution spectrale. Citons par exemple les sondes en rotation à l'angle magique (MAS) [1] capables d'atteindre une fréquence de rotation de 110 kHz [2], l'augmentation du champ magnétique statique (1 GHz), les techniques d'hyperpolarisation (DNP [3,4], gaz hyper polarisé [5], etc.) et les développements des séquences d'impulsion, les multiples acquisitions [6], les acquisitions ultra-rapides [7,8], l'échantillonnage non uniforme [9], la chimie d'enrichissement isotopique, etc. L'adaptation des séquences de la RMN du liquide au solide, ainsi que le développement de nouvelles techniques spécifiques aux matériaux solides comme la polarisation croisée (CPMAS [10-12]) et les nombreux schémas de découplages participent également à l'obtention des spectres de haute résolution, même pour des noyaux de faible sensibilité.

Néanmoins de grands problèmes généraux restent présents. Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes focalisés sur deux d'entre eux : i) la RMN double-résonance de noyaux de fréquences de Larmor proches (≤ 20 MHz), ii) la quantativité des spectres RMN CPMAS. Ces difficultés sont régulièrement rencontrées dans les matériaux que nous sommes amenés à étudier à l'Institut Lavoisier de Versailles (ILV) : les matériaux hybrides Metal-Organic Frameworks (MOFs) [13-15] et les formulations pharmaceutiques.

Les noyaux $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ et $^{13}\text{C}/^{27}\text{Al}$ sont souvent présents simultanément dans ces composés. Or, leurs fréquences de Larmor très proches limitent les possibilités d'effectuer des expériences double-résonance avec des sondes RMN solide standard. En collaboration avec la société Bruker Biospin (Dr. Frank Engelke), une sonde RMN MAS prototype de 2,5 mm de diamètre a été développée au laboratoire [16,17]. Ces travaux faisaient suite à ceux reportés par Harris *et al.* au

Royaume-Uni qui ont pour la première fois pu effectuer des mesures ^1H - ^{19}F -X [18-24]. Notre sonde prototype est une amélioration de cette sonde avec la possibilité supplémentaire d'effectuer des transferts multiples. Cette sonde a été en particulier utilisée pour caractériser les distributions d'atomes de fluors dans des composés microporeux et pour étudier le polymorphisme de principes actifs. Nous avons également dupliqué la technologie de la paire ^1H - ^{19}F à la paire ^{13}C - ^{27}Al , présentant des caractéristiques similaires.

La RMN CPMAS a révolutionné la RMN des noyaux peu abondants (^{13}C , ^{15}N , ^{29}Si , etc.) Néanmoins, la réponse des spins au CP n'est pas homogène et les spectres CPMAS sont rarement quantitatifs. De nombreux travaux ont été effectués dans notre groupe (thèses de K. Saito, Université de Versailles, 2011 et R. K. Chandrappa, Université de Versailles, 2011) et ailleurs : citons par exemple les méthodes RAMP [24,25], PARIS [26], DARR [27,28], SHANGHAI [29,30], RFDR [31] utilisées dans le but d'atteindre la quantativité. Mais elles n'ont donné de bons résultats que pour des échantillons uniformément enrichis. Dans ce travail, nous nous sommes tournés vers la séquence récemment proposée par K. Schmidt-Rohr *et al.* le multiCP [32]. Cette séquence permet de s'affranchir d'un des problèmes majeur pour atteindre une réponse linéaire : la décroissance du signal CP sous le temps de relaxation $T_{1\rho}$. Nous avons donc effectué une analyse approfondie de la méthode, de ses avantages et de ses limites, et l'avons appliqué pour la caractérisation de matériaux d'intérêt : des MOFs, des formulations pharmaceutiques et des polymères inorganiques.

Le plan de ce manuscrit est le suivant :

- le premier chapitre propose un rappel concis de quelques principes de la RMN du solide, une présentation de toutes les expériences 1D et 2D utilisées et développées pour les spins $\frac{1}{2}$ et quadripolaires durant la thèse, avec des exemples d'application pour chacune ;
- le deuxième chapitre est consacré à l'étude de méthodes de mesure RMN pour deux paires de noyaux dont les fréquences de Larmor sont proches (^1H , ^{19}F) et (^{13}C , ^{27}Al) et à leurs applications pour la caractérisation de composés fluorés et de MOFs ;

- dans le troisième chapitre, les performances de la séquence multiCP sont évaluées en fonction de la nature des échantillons et les paramètres clés en sont extraits. Nous montrons ensuite son application pour l'étude de composés polymériques et enfin nous reportons la substitution du bloc CP classique par le bloc multiCP dans des expériences de corrélation homonucléaire ;

- dans le quatrième chapitre nous montrons l'efficacité de la séquence multiCP pour obtenir des résultats quantitatifs sur des échantillons purs ou en mélanges, cristallins ou amorphes ;

- le cinquième et dernier chapitre rapporte l'étude d'une formulation pharmaceutique par RMN solide.

Une conclusion et des perspectives finissent ce manuscrit. Et en annexe, sont regroupés les programmes d'impulsion des nouvelles séquences utilisées et le script de simulation par mathematica.

Références.

- [1] E. R. Andrew, A. Bradbury, and R. G. Eades, "Nuclear Magnetic Resonance Spectra from a Crystal Rotated at High Speed," *Nature*, **1958**, 182, 1659.
- [2] Y. Q. Ye, M. Malon, C. Martineau, F. Taulelle, and Y. Nishiyama, "Rapid measurement of multidimensional ^1H solid-state NMR spectra at ultra-fast MAS frequencies," *J. Magn. Reson.*, **2014**, 239, 75–80.
- [3] L. R. Becerra, G. J. Gerfen, R. J. Temkin, D. J. Singel, and R. G. Griffin, "Dynamic nuclear polarization with a cyclotron resonance maser at 5 T," *Phys. Rev. Lett.*, **Nov. 1993**, 71, 3561–3564.
- [4] D. A. Hall, D. C. Maus, G. J. Gerfen, S. J. Inati, L. R. Becerra, F. W. Dahlquist, and R. G. Griffin, "Polarization-Enhanced NMR Spectroscopy of Biomolecules in Frozen Solution," *Science* (80-.), **1997**, 276, 930–932.
- [5] J. C. Leawoods, D. A. Yablonskiy, B. Saam, D. S. Gierada, and M. S. Conradi, "Hyperpolarized ^3He gas production and MR imaging of the lung," *Concepts Magn. Reson.*, **2001**, 13, 277–293.
- [6] C. Martineau, F. Decker, F. Engelke, and F. Taulelle, "Parallelizing acquisitions of solid-state NMR spectra with multi-channel probe and multi-receivers: Applications to nanoporous solids," *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, **2013**, 55–56, 48–53.
- [7] L. Frydman, T. Scherf, and A. Lupulescu, "The acquisition of multidimensional NMR spectra within a single scan," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2002**, 99, 15858–15862.
- [8] Y. Shrot, B. Shapira, and L. Frydman, "Ultrafast 2D NMR spectroscopy using a continuous spatial encoding of the spin interactions," *J. Magn. Reson.*, **2004**, 171, 163–170.
- [9] J. C. J. Barna, E. D. Laue, M. R. Mayger, T. C. Road, U. Kingdom, T. Physics, and S. Street, "Exponential Sampling , an Alternative Method for Sampling in Two-Dimensional NMR Experiments," *J. Magn. Reson.*, **1987**, 73, 69–77.
- [10] S. R. Hartmann and E. L. Hahn, "Nuclear Double Resonance in the Rotating Frame," *Phys. Rev.*, **1962**, 128, 2042–2053.
- [11] A. Pines, M. G. Gibby, and J. S. Waugh, "Proton-enhanced NMR of dilute spins in solids," *J. Chem. Phys.*, **1973**, 59.
- [12] M. Sardashti and G. E. Maciel, "Effects of sample spinning on cross polarization," *J. Magn. Reson.*, **1987**, 72, 467–474.
- [13] J. L. C. Rowsell and O. M. Yaghi, "Metal-organic frameworks: A new class of porous materials," *Microporous Mesoporous Mater.*, **2004**, 73, 3–14.
- [14] G. Férey, "Hybrid porous solids: past, present, future," *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 191–214.

- [15] C. Martineau, C. Mellot-Draznieks, and F. Taulelle, "NMR crystallography of $\text{AlPO}_4\text{-CJ2}$: from the topological network to the local (OH)/F distribution," *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2011**, 13, 18078–18087.
- [16] C. Martineau, F. Engelke, and F. Taulelle, "Multiple resonance heteronuclear decoupling under MAS: Dramatic increase of spectral resolution at moderate magnetic field and MAS frequencies," *J. Magn. Reson.*, **2011**, 212, 311–319.
- [17] R. K. Harris, G. A. Monti, and P. Holstein, "Chapter 6.6: ^{19}F NMR," in *Studies in Physical and Theoretical Chemistry*, Elsevier S., 84, I. Ando and T. Asakura, Eds. 1998, 253–266.
- [18] S. Ando, R. K. Harris, G. A. Monti, and S. A. Reinsberg, "Analysis of cross-polarization dynamics between ^1H and ^{19}F in Viton fluoroelastomer using solid-state ^{19}F magic angle spinning and $^1\text{H} \rightarrow ^{19}\text{F}$ cross -polarization magic angle spinning NMR," *Magn. Reson. Chem.*, **1999**, 37, 709–720.
- [19] S. Ando, R. K. Harris, and S. A. Reinsberg, "Analysis of cross-polarization dynamics between two abundant nuclei, ^{19}F and ^1H , based on spin thermodynamics theory," *J. Magn. Reson.*, **1999**, 141, 91–103.
- [20] S. Ando, R. K. Harris, and S. A. Reinsberg, "Solid-state $^1\text{H} \rightarrow ^{19}\text{F}/^{19}\text{F} \rightarrow ^1\text{H}$ CP/MAS NMR study of poly(vinylidene fluoride)," *Magn. Reson. Chem.*, **2002**, 40, 97–106.
- [21] P. Hazendonk, R. K. Harris, G. Galli, and S. Pizzanelli, "Cross-polarization for a fluoropolymer involving multiple spin baths of abundant nuclei," *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2002**, 4, 507–513.
- [22] S. Ando, R. K. Harris, U. Scheler, D. M. Grant, and J. Wiley, "Fluorine-19 NMR of Solids Containing Both Fluorine and Hydrogen Fluorine-19 NMR of Solids Containing Both Fluorine," *Encycl. Nucl. Magn. Reson.*, **2002**, 9, 531–550.
- [23] K. Aimi, S. Ando, P. Avasle, and R. K. Harris, "Solid-state ^{19}F MAS and $^1\text{H} \rightarrow ^{19}\text{F}$ CP/ MAS NMR study of the phase transition behavior of vinylidene fluoride-trifluoroethylene copolymers: 1. Uniaxially drawn films of VDF 75% copolymer," *Polymer (Guildf.)*, **2004**, 45, 2281–2290.
- [24] G. Metz, X. Wu, and S. O. Smith, "Ramped-Amplitude Cross Polarization in Magic-Angle-Spinning NMR.pdf," *J. Magn. Reson.*, **1994**, 110 Serie , 219–227.
- [25] G. Metz, M. Ziliox, and S. O. Smith, "Towards quantitative CP-MAS NMR," *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, **1996**, 7, 155–160.
- [26] M. Weingarth, D. E. Demco, G. Bodenhausen, and P. Tekely, "Improved magnetization transfer in solid-state NMR with fast magic angle spinning," *Chem. Phys. Lett.*, **2009**, 469, 342–348.
- [27] K. Takegoshi, S. Nakamura, and T. Terao, " ^{13}C - ^1H dipolar-assisted rotational resonance in magic-angle spinning NMR," *Chem. Phys. Lett.*, **2001**, 344, 631–637.
- [28] K. Takegoshi, S. Nakamura, and T. Terao, " ^{13}C - ^1H dipolar-driven ^{13}C - ^{13}C recoupling without ^{13}C rf irradiation in nuclear magnetic resonance of rotating solids," *J. Chem. Phys.*,

2003, 118, 2325–2341.

- [29] K. Takeda, Y. Noda, K. Takegoshi, O. Lafon, J. Trébosc, and J. P. Amoureux, “*Quantitative cross-polarization at magic-angle spinning frequency of about 20 kHz*,” *J. Magn. Reson.*, **2012**, 214, 340–345.
- [30] B. Hu, O. Lafon, J. Trébosc, Q. Chen, and J. P. Amoureux, “*Broad-band homo-nuclear correlations assisted by ^1H irradiation for bio-molecules in very high magnetic field at fast and ultra-fast MAS frequencies*,” *J. Magn. Reson.*, **2011**, 212, 320–329.
- [31] A. E. Bennett, R. G. Griffin, J. H. Ok, and S. Vega, “*Chemical shift correlation spectroscopy in rotating solids: Radio frequency driven dipolar recoupling and longitudinal exchange*,” *J. Chem. Phys.*, **1992**, 96.
- [32] R. L. Johnson and K. Schmidt-Rohr, “*Quantitative solid-state ^{13}C NMR with signal enhancement by multiple cross polarization*,” *J. Magn. Reson.*, **2014**, 239, 44–49.

Chapitre 1.

**Introduction à la RMN du solide et mise en œuvre
d'expériences multiple irradiation et multiple
transfert de polarisation.**

Introduction.

La résonance magnétique nucléaire (RMN) de l'état solide est devenue un outil spectroscopique incontournable pour l'étude à l'échelle atomique d'une grande variété de composés solides. Dans ce chapitre, seront tout d'abord exposés les principes fondamentaux de la RMN incluant une description des interactions entre les spins nucléaires et leur environnement. Ensuite, les spécificités de la RMN du solide et les méthodes permettant d'atteindre la haute résolution seront présentées. Enfin, toutes les expériences utilisées dans la suite de ce manuscrit seront détaillées et illustrées.

1. Principe de la RMN.

La RMN est une technique spectroscopique permettant de déterminer des informations structurales par l'interprétation du comportement de l'aimantation nucléaire (moment magnétique du noyau) en présence d'un champ magnétique statique intense B_0 (quelques Teslas) et après irradiation par un champ magnétique radiofréquence $\vec{B}_{RF}(t)$ plus faible. L'influence de ces perturbations sur un noyau permet de quantifier les états de spins, prenant une seule valeur définie par le nombre de quantique magnétique de spin m . Le nombre d'états correspond au nombre de valeurs possibles de m égale à $2I+1$ valeur comprises entre $-I \leq m \leq I$. Un noyau de spin $I = 0$ possède un seul état et n'est donc pas détectable par RMN. Le spin du noyau est proportionnel au moment magnétique $\vec{\mu}$: $\vec{\mu} = \gamma \vec{I}$, avec γ le rapport gyromagnétique du noyau considéré.

2. Les interactions en RMN du solide.

Dans cette partie les interactions RMN sont présentées [1-4].

2.1. Interaction Zeeman.

Lorsqu'un noyau est placé dans un champ magnétique statique intense, l'état d'énergie fondamental est dégénéré sous l'effet de l'interaction Zeeman. Le Hamiltonien correspondant à cette interaction H_z s'écrit :

$$H_z = -\gamma\hbar B_0 I_z = -\hbar\omega_0 I_z = -h\nu_0 I_z$$

où h est la constante de Planck et ν_0 la fréquence de Larmor.

Les spins ne sont pas isolés dans la matière condensée, différentes interactions existent donc entre les spins et leur environnement. Ces interactions RMN sont anisotropes et sont décrites par un tenseur de rang deux dont la représentation tridimensionnelle est une matrice de dimension 3x3. L'énergie totale d'interaction du système de spins est décrite par un Hamiltonien, H , qui peut être représenté comme une somme de Hamiltoniens :

$$H = H_z + H_{RF} + H_{CS} + H_D + H_J + H_Q$$

avec H_z le Hamiltonien Zeeman, H_{RF} le Hamiltonien qui décrit l'interaction du moment magnétique et du champ radio fréquence dépendant du temps $\vec{B}_{RF}(t)$, H_{CS} le Hamiltonien du déplacement chimique, H_D le Hamiltonien de couplage dipolaire qui décrit les interactions spin-spin à travers l'espace, H_J le Hamiltonien de couplage scalaire J décrivant le couplage entre spins à travers les électrons des liaisons et H_Q le Hamiltonien du couplage quadripolaire pour les noyaux quadripolaire dont le spin est $I > 1/2$.

L'interaction Zeeman étant d'un ou plusieurs ordres de grandeur supérieure aux autres interactions, ces dernières sont traitées en perturbation de H_z . Dans cette approximation des champs forts, les expressions des Hamiltoniens des autres interactions sont obtenues en ne

conservant que les termes séculaires, c'est-à-dire les termes qui commutent avec le Hamiltonien Zeeman.

2.2. Interaction de déplacement chimique.

Cette interaction provient du nuage d'électrons entourant le noyau, son mouvement générant un faible champ magnétique faisant écran au champ magnétique statique. Par conséquent, le noyau perçoit un champ magnétique effectif s'écrivant :

$$\vec{B} = \vec{B}_0 (1 - \sigma)$$

avec σ la constante d'écran, décrite par un tenseur d'ordre deux dont la trace est non nulle et son expression dans un repère cartésien est la suivante :

$$\sigma = \begin{pmatrix} \sigma_{xx} & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_{yy} & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_{zz} \end{pmatrix}$$

On définit la constante d'écran isotrope $\sigma_{iso} = \frac{1}{3}(\sigma_{xx} + \sigma_{yy} + \sigma_{zz})$ avec la convention suivante:

$|\sigma_{xx} - \sigma_{iso}| < |\sigma_{yy} - \sigma_{iso}| < |\sigma_{zz} - \sigma_{iso}|$. On définit également l'anisotropie du tenseur d'écran,

$$\delta_\sigma = \sigma_{zz} - \sigma_{iso}, \text{ et son paramètre d'asymétrie, } \eta_\sigma = \frac{\sigma_{yy} - \sigma_{xx}}{\sigma_{iso}}.$$

La partie séculaire du Hamiltonien est décrite par les relations suivantes :

$$H_{CS} = \gamma \hbar I \sigma B_0.$$

Dans le cas d'une orientation quelconque ($\alpha_\sigma, \beta_\sigma, \gamma_\sigma$) du tenseur par rapport au champ magnétique statique B_0 , le Hamiltonien devient :

$$H_{CS} = \hbar\omega_0 \left[\sigma_{iso} + \frac{\delta_\sigma}{2} (3\cos^2\beta_\sigma - 1 + \eta_\sigma \sin^2\beta_\sigma \cos 2\alpha_\sigma) \right] I_z$$

La fréquence spectrale absolue obtenue correspond à la fréquence de Larmor à laquelle on ajoute la contribution de l'interaction du déplacement chimique :

$$\omega = \omega_0 + \omega_{CS}(\alpha_\sigma, \beta_\sigma) = \omega_0 \left[1 - \sigma_{iso} - \frac{\delta_\sigma}{2} (3\cos^2\beta_\sigma - 1 - \eta_\sigma \sin^2\beta_\sigma \cos 2\alpha_\sigma) \right]$$

En pratique, la position d'une raie sur un spectre est repérée par rapport à une résonance de référence d'un composé ou d'une solution. Alors le déplacement chimique isotrope δ_{iso} , exprimé en ppm, est défini comme suit :

$$\delta_{iso} = \frac{\sigma_{ref} - \sigma}{1 - \sigma_{ref}} \cdot 10^6 \approx (\sigma_{ref} - \sigma) \cdot 10^6 = \frac{\omega - \omega_{ref}}{\omega_{ref}}$$

Le tenseur de déplacement chimique dans son système d'axe propre est formé de trois composantes :

$$\delta_{xx} = \frac{1}{3}(\sigma_{ref} - \sigma_{xx})10^6, \delta_{yy} = \frac{1}{3}(\sigma_{ref} - \sigma_{yy})10^6, \delta_{zz} = \frac{1}{3}(\sigma_{ref} - \sigma_{zz})10^6.$$

On définit également :

- le déplacement chimique isotrope : $\delta_{iso} = \frac{1}{3}(\delta_{xx} + \delta_{yy} + \delta_{zz})$ avec la convention $|\delta_{xx} - \delta_{iso}| \leq |\delta_{yy} - \delta_{iso}| \leq |\delta_{zz} - \delta_{iso}|$;

- le paramètre d'asymétrie : $\eta_{CS} = \frac{\delta_{yy} - \delta_{xx}}{\delta_{iso}}$.

L'interaction de déplacement chimique est sensible à l'environnement du noyau, il contient en outre des informations structurales importantes, comme la coordinance ou la nature des premiers voisins.

2.3. Interaction dipolaire.

Le couplage dipolaire est une interaction spatiale entre deux noyaux. Chaque spin génère un champ magnétique local, les champs entre noyaux interagissent mutuellement l'un sur l'autre. La partie séculaire de l'énergie d'interaction dipolaire homonucléaire entre deux spin I_1 et I_2 de même nature, de moments magnétique $\vec{\mu}_1 = \gamma \vec{I}_1$ et $\vec{\mu}_2 = \gamma \vec{I}_2$ et distants de r_{12} , s'écrit :

$$\hat{H}_{12}^D = \frac{\mu_0 \gamma^2 \hbar}{4\pi r_{12}^3} \frac{(3\cos^2\beta_D - 1)}{2} \left(2\hat{I}_{1z}\hat{I}_{2z} - \frac{1}{2}(\hat{I}_{1+}\hat{I}_{2-} + \hat{I}_{1-}\hat{I}_{2+}) \right)$$

avec γ le rapport gyromagnétique, μ_0 la perméabilité du vide, $\hbar$ la constante de Planck réduite et β_D l'angle entre r_{12} et B_0 .

Dans le cas d'une interaction dipolaire hétéronucléaire, les termes de « flip-flop » $I_{1+}I_{2-}$ et $I_{1-}I_{2+}$ ne commutent plus avec I_z et dans ce cas on obtient pour deux spins I_1 et I_2 de nature différente, distants de r_{12} :

$$\hat{H}_{12}^D = \frac{\mu_0 \gamma_1 \gamma_2 \hbar}{4\pi r_{12}^3} \frac{(3\cos^2\beta_D - 1)}{2} (2\hat{I}_{1z}\hat{I}_{2z}).$$

L'interaction dipolaire, encore appelée interaction dipôle-dipôle à travers l'espace ou couplage spin-spin direct, est proportionnelle au produit des rapports gyromagnétiques et indépendante du champ B_0 . La constante de couplage dipolaire ($D_{12} = \frac{\mu_0 \gamma_1 \gamma_2 \hbar}{4\pi r_{12}^3}$) exprimée généralement en Hz, fournit ainsi des informations sur les distances internucléaires.

2.4. Interaction quadripolaire.

Les noyaux dont le spin nucléaire $I > \frac{1}{2}$ possèdent un moment électrique quadripolaire Q dû à une distribution non sphérique des charges dans le noyau. Ce moment quadripolaire interagit avec le gradient de champ électrique local créé par la distribution des charges électriques proches du noyau. Cette interaction rend compte de la symétrie du site sur lequel se trouve le noyau. Elle peut être du même ordre de grandeur que l'interaction Zeeman mais elle est nulle dans le cas des environnements locaux de symétrie sphérique.

Le Hamiltonien quadripolaire décrivant l'interaction entre le moment quadripolaire électrique et le gradient de champ électrique V peut s'écrire dans son système d'axes propres :

$$\hat{H}_{12}^D = \frac{eV_{zz}\gamma^2}{4I(2I-1)\hbar} \left(3\hat{I}_z^2 - \hat{I}^2 - \frac{1}{2}\eta_Q(\hat{I}_x^2 - \hat{I}_y^2) \right)$$

où e est la charge de l'électron, $\hbar$ la constante de Planck réduite, Q le moment quadripolaire du noyau et η_Q le paramètre d'asymétrie défini par $\eta_Q = \frac{V_{yy}-V_{xx}}{V_{zz}}$ ($0 < \eta_Q < 1$). V_{xx} , V_{yy} et V_{zz} sont les composantes du tenseur d'interaction quadripolaire exprimé dans son système d'axes propres, vérifiant les relations : $|V_{xx}| < |V_{yy}| < |V_{zz}|$ et $V_{xx} + V_{yy} + V_{zz} = 0$

Selon les auteurs, on peut définir la fréquence quadripolaire $\nu_Q = \frac{3eV_{zz}Q}{2I(2I-1)\hbar}$ ou la constante de couplage quadripolaire $C_Q = \frac{eQV_{zz}}{\hbar}$. ν_Q (C_Q) peut prendre des valeurs de l'ordre de plusieurs centaines de kHz (plusieurs MHz) et l'interaction quadripolaire est alors responsable d'un fort élargissement des raies de résonance en RMN du solide.

Etant donnée la dégénérescence du niveau d'énergie fondamental en $(2I+1)$ niveaux, il existe plusieurs transitions observables (correspondant à une variation de $m = \pm 1$). Pour un spin demi-entier, on distingue la transition centrale (transition entre les niveaux $+1/2$ et $-1/2$) et les transitions satellites (transitions entre les niveaux m et $m-1$, avec $-I \leq m \leq I$).

Au premier ordre, la position de la raie $\nu_{m,m-1}^{(1)}$ pour une orientation $(\alpha_Q, \beta_Q, \gamma_Q)$ est donnée par la relation suivante :

$$\nu_{m,m-1}^{(1)} = -\nu_0 - \frac{1}{4}(2m-1)\nu_Q(3\cos^2\beta_Q - 1 + \eta_Q \sin^2\beta_Q \cos 2\alpha_Q).$$

Pour des noyaux de spin demi-entier, les effets du premier ordre sont indépendants du champ magnétique B_0 et sont nuls pour les transitions satellites $\langle m, -m \rangle$ (entre les niveaux $1/2$ et $-1/2$ et multi quanta). De plus, les transitions satellites $\langle m, m-1 \rangle$ sont symétriques et s'étalent sur une gamme de fréquences donnée par $\pm(1-2m)\nu_Q$. Enfin, la dépendance angulaire est du même type que pour le couplage dipolaire et l'anisotropie de déplacement chimique.

Lorsque l'anisotropie est importante, on travaille essentiellement avec la transition centrale.

Pour cette transition, la position de résonance au second ordre, $\nu_{m,m-1}^{(2)}$, est donnée par :

$$\nu_{m,m-1}^{(2)} = -\frac{\nu_Q^2}{6\nu_0} \left(I(I+1) - \frac{3}{4} \right) \left[\begin{aligned} & \left(-\frac{27}{8} + \frac{9}{4}\eta_Q \cos \alpha_Q \right) \cos^4 \beta_Q \\ & + \left(-\frac{30}{8} - \frac{\eta_Q^2}{2} - 2\eta_Q \cos 2\alpha_Q + \frac{3}{4}\eta_Q^2 \cos^2 2\alpha_Q \right) \cos^4 \beta_Q \\ & + \left(-\frac{3}{4} + \frac{\eta_Q^2}{3} - \frac{\eta_Q}{4} \cos 2\alpha_Q - \frac{3}{84}\eta_Q^2 \cos^2 2\alpha_Q \right) \end{aligned} \right].$$

Les effets du second ordre affectent toutes les transitions, sont inversement proportionnels au champ magnétique B_0 , mais ne sont visibles sur les spectres RMN que pour des couplages quadripolaires forts.

2.5. Interaction de coulage J .

Les moments magnétiques de deux noyaux sont couplés à travers les électrons de leur liaison. Cette interaction spin-spin indirecte est appelée couplage J ou couplage scalaire. Le couplage scalaire J est une interaction anisotrope, qui, contrairement à l'interaction dipolaire, contient une partie scalaire. En général, la composante anisotrope, très faible, est négligée et seule la composante isotrope est prise en considération. Ainsi, la partie séculaire du Hamiltonien de couplage J entre deux spins nucléaires I et S s'écrit :

$$H_J = 2\pi J_{IS} I_Z S_Z$$

où J_{IS} est la partie isotrope de l'interaction J (en Hertz) entre les noyaux I et S .

En RMN du solide, l'interaction scalaire a été très longtemps négligée car elle met en jeu des énergies généralement beaucoup plus faibles que les autres interactions. De l'ordre du Hz (liaison C-N) à la centaine de Hz (liaison C-H), les effets du couplage J , le plus souvent masqués par la largeur de raie, sont rarement observés directement sur le spectre RMN. Cependant, comme en RMN du liquide, les couplages J dans les composés solides peuvent être sources d'informations sur les connectivités à travers les liaisons et font actuellement l'objet de développements importants en RMN du solide.

La forme du Hamiltonien des interactions en RMN du solide sont regroupées dans le **Tableau 1**.

Interaction	La forme du Hamiltonien
Déplacement chimique	$H_{CS} = \gamma I \cdot \sigma \cdot B_0$
Dipôle-dipôle	$H_D = \sum_{i < j} I_i \cdot \tilde{D} \cdot I_j$ $D_{\alpha\beta} = \hbar \gamma_i \gamma_j r_{ij}^{-3} (\delta_{\alpha\beta} - 3e_\alpha e_\beta)$ $\alpha, \beta = x, y, z$; e_α : élément-α du vecteur unité le long de r_{ij}
Couplage scalaire	$H_J = \sum_{i \neq j} I_i \cdot \tilde{J} \cdot I_j$
Quadripolaire	$H_Q = \frac{eQ}{2I(2I-1)} I \cdot \tilde{V} \cdot I$

Tableau 1. Formules des Hamiltoniens d'interaction des spins en RMN du solide

2.6. La relaxation : les équations de Bloch.

Les équations de la dynamique de l'aimantation, en incluant les effets de la relaxation, s'expriment dans le référentiel du laboratoire sous la forme suivante :

$$\frac{d}{dt} \vec{M} = \gamma \vec{M} \wedge \vec{B}_0 - R[\vec{M} - M_0]$$

avec R la matrice de relaxation :

$$R = \begin{bmatrix} \frac{1}{T_2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{T_2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{T_1} \end{bmatrix}$$

Notons que les conditions d'équilibre sont prises en compte par l'introduction de la valeur de l'aimantation à l'équilibre M_0 .

2.6.1. Le temps de relaxation transverse T_2 .

On s'intéresse ici à l'aimantation dans le plan perpendiculaire à B_0 , c'est-à-dire celle obtenue après une impulsion 90° . La relaxation associée est la relaxation transversale ou la relaxation spin-spin. Les interactions RMN modifient localement le champ magnétique et contribuent à modifier la vitesse de précession. Chaque moment nucléaire possède sa propre vitesse de précession et donc, au bout d'un certain temps, les spins ont perdu leur cohérence de phase (interférences destructives). On note T_2 ce temps de perte de cohérence, appelé temps de relaxation transversal. L'ordre de grandeur de T_2 est donné par la durée pendant laquelle le signal de précession libre est non nul ou par la largeur des raies. Dans les solides, on introduit le T_2^* qui tient compte de l'élargissement inhomogène dû aux inhomogénéités de champ statique B_0 ou aux distributions de déplacement chimique (dans des matériaux désordonnés).

2.6.2. Les temps de relaxation longitudinaux T_1 et $T_{1\rho}$.

On note T_1 le temps de relaxation longitudinal, encore appelé temps de relaxation spin-réseau. Ce temps est celui que mettent les spins de l'échantillon à atteindre leur équilibre thermodynamique lorsqu'on introduit l'échantillon dans l'aimant. Ce temps de relaxation conditionne la répétitivité des expériences RMN.

Dans le repère tournant, la relaxation longitudinale des spins sous "spin-lock" est une constante nommée $T_{1\rho}$. l'aimantation M est basculée dans le plan xy et verrouillée dans la direction x ou y pendant la durée τ du "spin-lock", l'aimantation s'écrit alors : $M_z = M_0 \exp\left(-\frac{\tau}{T_{1\rho}}\right)$. La valeur du $T_{1\rho}$ peut être déterminée en variant dans une séquence la durée τ du "spin-lock" (**Figure 1**).

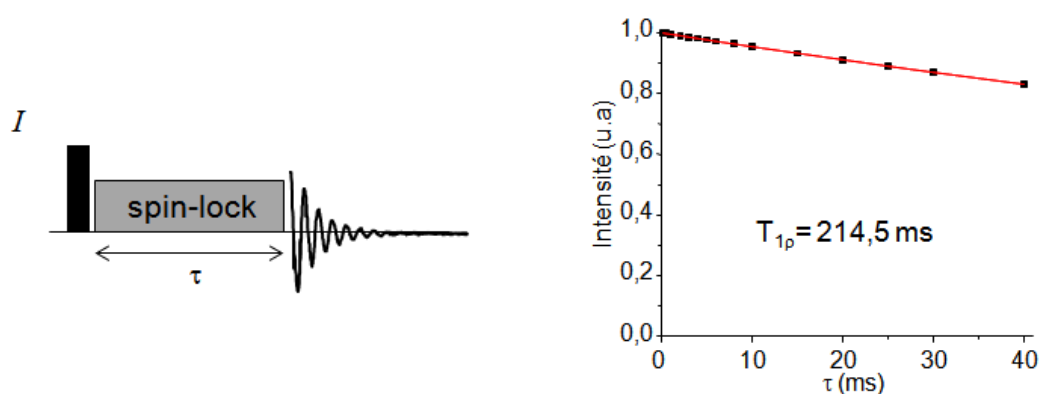


Figure 1. A gauche : séquence d'impulsion permettant la mesure du $T_{1\rho}$. A droite : courbe de relaxation $T_{1\rho}$ du ^{19}F (CHF) de la fluticasone propionate.

3. Les expériences RMN du solide haute résolution.

En RMN du liquide, la rotation rapide des molécules (mouvement brownien) moyenne à zéro l'anisotropie des interactions responsables de l'élargissement des raies, en particulier le couplage dipolaire, générant des spectres RMN de haute résolution. Ce n'est pas le cas des solides où les mouvements des atomes ou molécules sont limités, générant les spectres RMN avec des résonances larges et souvent peu résolues.

Dans le but de se rapprocher de la haute résolution des échantillons liquides, différentes techniques ont été développées en RMN des solides allant de la rotation à l'angle magique (MAS) aux hauts champs magnétique, aux différents découplages hétéronucléaires pour supprimer les couplages dipolaires et scalaires, séquences RMN permettant de sélectionner certains noyaux ou certaines interactions, etc. Cependant, la suppression des couplages retire de l'information structurale. Un grand nombre de méthodes ont donc été développées pour réintroduire le couplage dipolaire de façon contrôlée (recouplage hétéronucléaire), citons par exemple la polarisation croisée CP [5], le REDOR [6] ou S-RESPDOR [7].

Nous allons présenter dans cette partie la mise en œuvre des expériences 1D et 2D de RMN haute résolution [1] utilisées au cours de ce travail.

3.1. La rotation à l'angle magique.

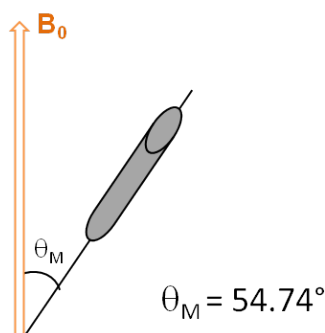


Figure 2. Orientation du rotor selon l'axe formant l'angle magique avec le champ magnétique statique B_0

La rotation à l'angle magique, introduite en 1958 par E.R. Andrew *et al.* [8] permet de reproduire les effets du mouvement Brownien sur des échantillons solides. Cette technique consiste à faire tourner rapidement l'échantillon autour d'un axe fixe formant un angle θ avec le champ statique B_0 (**Figure 2**). Sous rotation, l'angle ($54,47^\circ$, angle magique) est choisi de façon à annuler le terme $3\cos^2\theta-1$. Afin que l'augmentation de la résolution soit optimale, il faut que la fréquence de rotation soit supérieure à la largeur de la raie en statique. Cette technique rend le Hamiltonien dépendant du temps. La périodicité de cette entité est visible sur le spectre par

l'apparition de bandes de rotation situées de part et d'autre de la raie isotrope, distancées entre elles de la fréquence de rotation.

3.2. Transfert de polarisation.

3.2.1. Polarisation croisée (CPMAS).

La polarisation croisée (**Figure 3**) est une technique utilisée en RMN sous rotation à l'angle magique permettant de transférer la polarisation d'un noyau I, souvent de haute sensibilité comme (^1H ou ^{19}F), vers un noyau S, souvent de plus faible sensibilité ou abondance naturelle (^{13}C ou ^{29}Si). L'expérience consiste à appliquer des irradiations RF simultanées et continues ("spin-lock") sur les noyaux I et S, les deux fréquences RF respectent la condition de Hartmann-Hahn [5,9] pour un transfert optimum :

$$\gamma_I B_1^I = \gamma_S B_1^S \Leftrightarrow \omega_1^I = \omega_1^S.$$

L'aimantation peut être bloquée par le "spin-lock" selon l'axe y durant une période assez longue (quelques millisecondes pour des solides rigides), elle est uniquement limitée par le temps de relaxation longitudinale dans le repère tournant $T_{1\rho}$. L'efficacité du transfert de polarisation dépend de la distance entre les spins, de la force du couplage dipolaire et de la diffusion de spin.

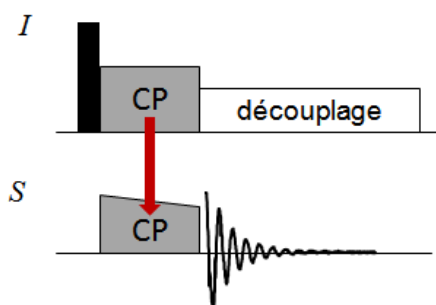


Figure 3. Séquence de transfert de polarisation CP sous rotation à l'angle magiques des spins *I* abondant vers les spins *S* rares.

3.2.2. Triple transfert de polarisation (TCP).

La séquence Triple CPMAS (**Figure 4**) a été introduite par H. Oschkinat en 2011 [10], elle permet un transfert de polarisation simultané de deux noyaux abondant vers un noyau rare, d'où la nomenclature de Triple-CP pour l'utilisation de trois spins. Le but de ce type de séquence est d'augmenter la sensibilité des spectres RMN en faisant participer tous les différents noyaux voisins abondants au transfert de polarisation vers un noyau rare. Le spectre obtenu par la séquence TCP est la somme des spectres CP individuels des spins utilisés [10], ce qui offre une augmentation de sensibilité des spectres RMN par rapport à une expérience CPMAS classique.

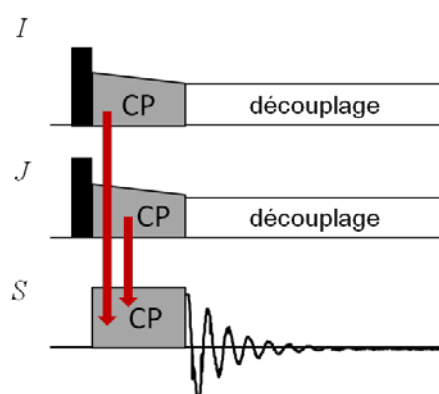


Figure 4. Séquence TCP du transfert de polarisation simultané des noyaux I et J vers S sous double découplage (I , J) et rotation à l'angle magique.

Dans le cadre de cette thèse, cette séquence (**Figure 4**) a été appliquée sur un système de noyaux $\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\} \rightarrow ^{13}\text{C}$, système couramment rencontré dans des molécules pharmaceutiques et dans des MOFs fluorés (**Figure 5**). Elle permet un transfert simultané de polarisation des spins ^1H et ^{19}F vers le ^{13}C [11]. L'application simultanée de champs RF sur les noyaux ^1H et ^{19}F n'est possible que grâce à une sonde RMN solide spécifique, les fréquences de Larmor des noyaux ^1H et ^{19}F étant très proches, dont les détails sont reportés en fin de ce chapitre. Afin d'augmenter la résolution, un double découplage des noyaux ^1H et ^{19}F est appliqué dans cette séquence.

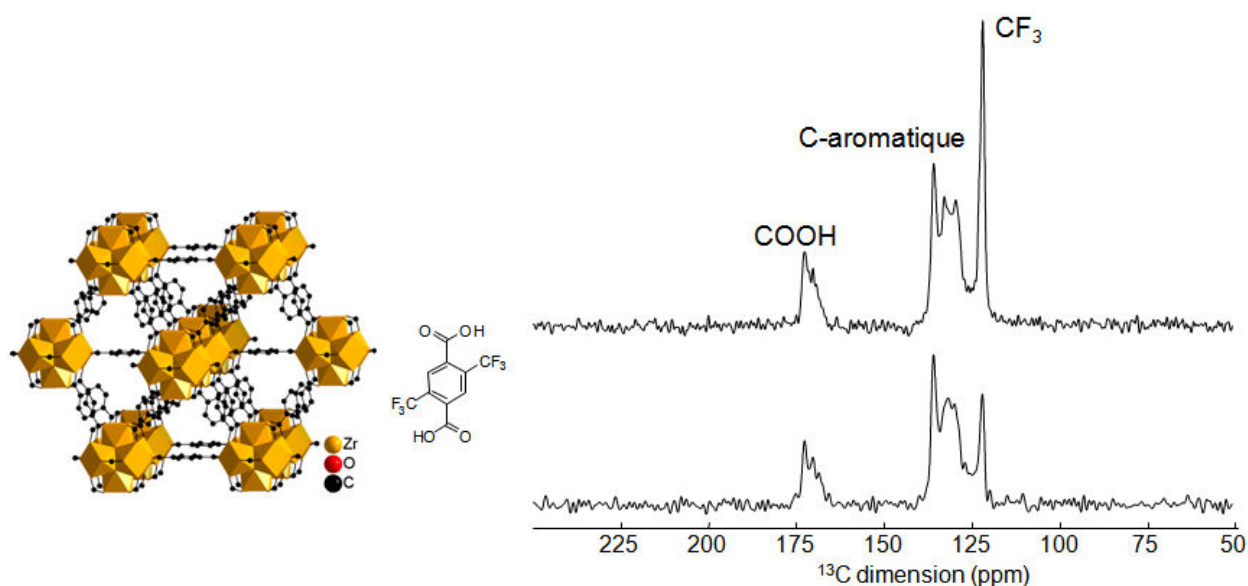


Figure 5. A gauche : structure de l'UiO-66(Zr)-2CF₃ et du ligand organique. A droite : spectres RMN ¹³C CPMAS (en bas) et TCP (en haut) enregistrés à une fréquence MAS de 25 kHz.

3.2.3. Multiple-CP.

La séquence Multiple-CP (multiCP), introduite par M. Mehring en 1990 [12] et reprise récemment par K. Schmidt-Rohr [13], est composée d'une répétition de blocs CP de même durée séparés entre eux par une durée t_z durant laquelle l'aimantation des ¹H revient pratiquement en totalité à l'équilibre (**Figure 6**). Les aimantations des deux spins participant au transfert sont enregistrées selon l'axe z par l'application d'impulsion de 90° placée entre le bloc CP et la durée t_z .

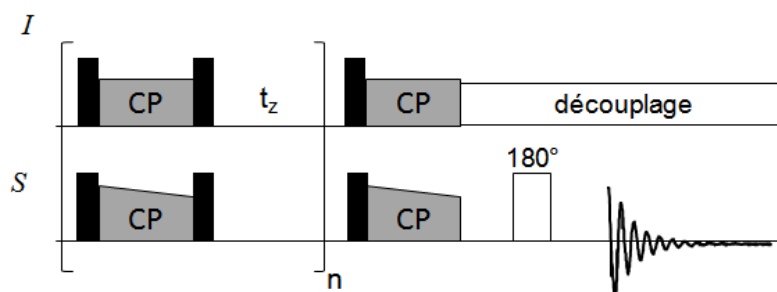


Figure 6. Séquence d'impulsion multiCP de deux systèmes de spins I et S sous rotation à l'angle magique.

Grâce à la configuration de la séquence multiCP (impulsion 90° entre chaque bloc CP et le délai t_z) les spectres obtenus sont complètement indépendants de la relaxation longitudinale $T_{1\rho}$ responsable de la décroissance du signal (phénomène observé par les courbes de montée de polarisation). Cet effet est illustré **Figure 7**, l'aimantation du noyau I ne décroît que légèrement sous $T_{1\rho}$ pendant le court temps de contact de chaque bloc CP. Par l'application de l'impulsion 90° et du délai t_z , le spin I recouvre le maximum de son signal par la relaxation T_1 aimantation qui est ensuite, pendant le bloc CP suivant, transmise au noyau S . Ainsi, pendant le même scan l'aimantation I est recyclée plusieurs fois.

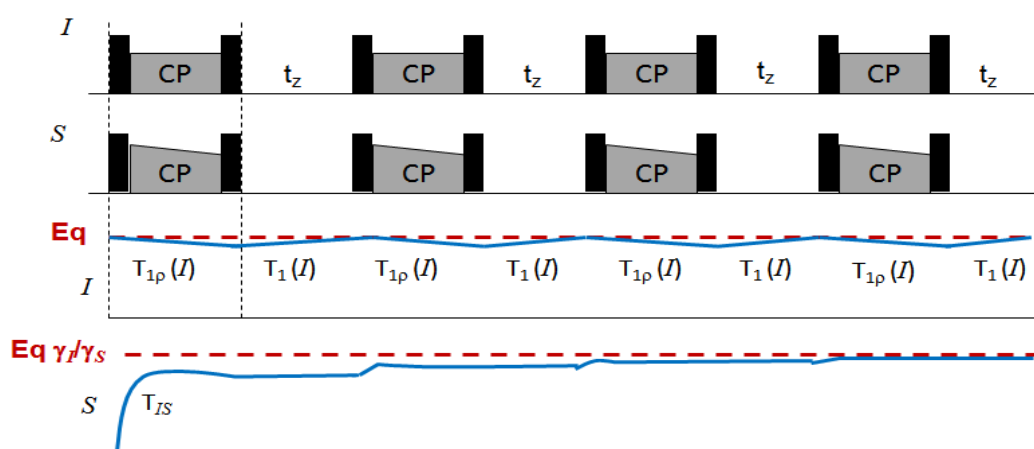


Figure 7. Effet des blocs CP de la séquence multiCP sur la polarisation des spins I et S qui limitent la décroissance sous $T_{1\rho}$.

Comme mentionné précédemment, le temps de contact d'un bloc CP est généralement court (environ 1 ms) permettant de limiter l'influence du $T_{1\rho}(I)$. Le nombre total de blocs CP lui est déterminé en maximisant l'intensité de toutes les raies RMN du spin S . Dans des échantillons que nous avons étudiés, le temps de contact total est couramment compris entre 7 et 12 ms (soit environ 7 à 10 blocs de CP). Le délai t_z , lui, dépend du temps de relaxation longitudinale T_1 du spin I , avec, pour une augmentation optimale de signal, la relation de proportionnalité $t_z = 2 T_1(I)$. Ce délai t_z doit néanmoins être inférieur au temps de relaxation $T_1(S)$. Expérimentalement, cette condition est presque toujours vérifiée, les noyaux rares ayant des T_1 usuellement plus longs que

les noyaux abondants. Cette séquence ne joue pas sur la relaxation $T_{1\rho}$ des spins S , mais celle-ci est souvent beaucoup plus longue que celle des spins I . Dans nos expériences, le délai t_z est fixé entre 0,5 et 1 s. Cela représente un bon compromis entre le temps d'expérience acceptable et un bon rapport signal sur bruit S/N, tout en gardant la quantativité des mesures.

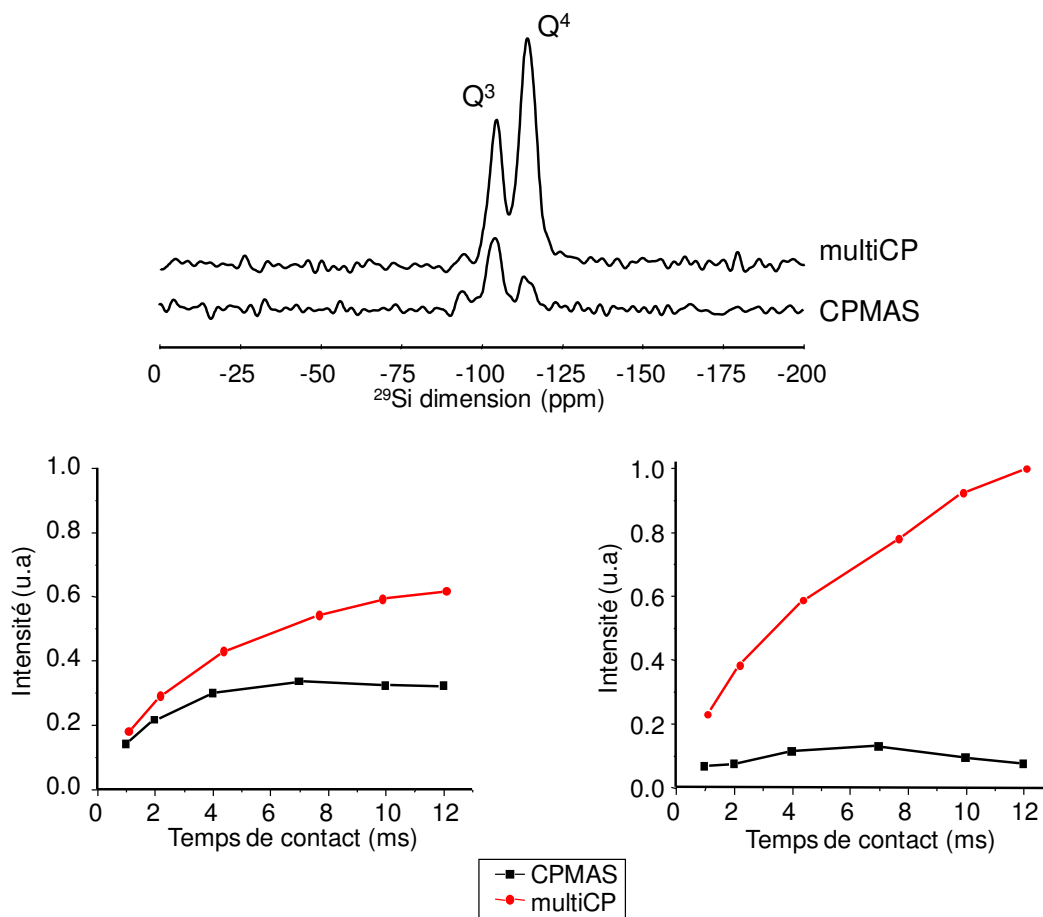


Figure 8. Spectres RMN CP (bas) et multiCP (haut) de la zéolithe COK-14 enregistrés à un temps de contact de 12 ms et une fréquence MAS de 10 kHz. Courbes de montée de polarisation (bas) du Q^3 (gauche) et Q^4 (droite).

L'effet de la séquence multiCP est visible sur la zéolithe COK-14 [14], dont le spectre RMN ^{29}Si [15] contient deux résonances correspondant aux espèces SiO_4 (Q^4 , -114 ppm) et $\text{SiO}(\text{OH})$ (Q^3 , -104 ppm). Les courbes de montée de polarisation obtenues par CP $^1\text{H} \rightarrow ^{29}\text{Si}$ décroissent sous l'effet du $T_{1\rho}$ du ^1H (vers 6 ms de temps de contact), alors que les courbes obtenues par multiCP continuent de croître avec le temps de contact (en accord avec la théorie **Figure 7**).

3.2.4. REDOR.

La REDOR (Rotational-Echo DOuble Resonance) [6] est une expérience haute résolution en RMN du solide, permettant de mesurer le couplage dipolaire d'une paire de spin hétéronucléaire, donc l'interaction dipolaire étant inversement proportionnelle au r^3 distances internucléaires [16]. La séquence REDOR (**Figure 9**), est composée de plusieurs impulsions 180° appliquées pendant les périodes d'un écho de Hahn. Ces impulsions synchronisées avec la période de rotation ont pour effet de réintroduire l'interaction dipolaire hétéronucléaire, se traduisant par une réduction du signal. Le signal (S) est normalisé par rapport au signal d'un écho de Hahn (S_0) pour prendre en compte les effets de relaxation T_2 pendant la période de recouplage.

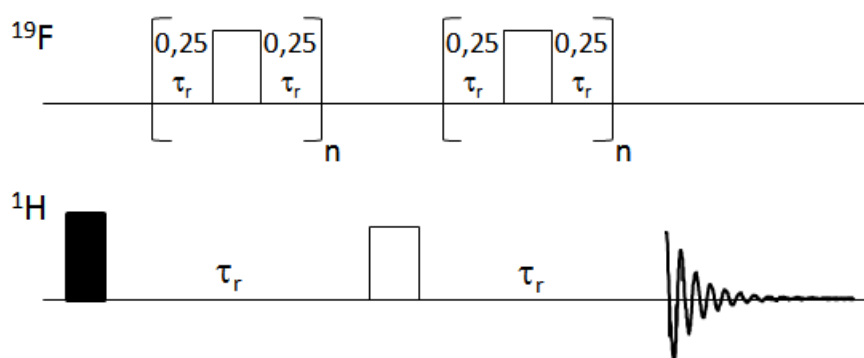


Figure 9. Séquence d'impulsion REDOR (^1H , ^{19}F) avec les impulsions 180° (rectangles blancs) et 90° (rectangles noirs). τ_r est un nombre entier de périodes de rotation.

Le signal peut être simulé par une formule analytique [17] avec laquelle le couplage dipolaire et donc la distance internucléaire ($\text{\AA}$) est déterminé :

$$S_d = \frac{S}{S_0} = \frac{\pi}{2\sqrt{2}} J_{1/4}(\sqrt{2}\tau D) J_{-1/4}(\sqrt{2}\tau D)$$

avec $J_{1/4}$ fonction Bessel, τ durée totale des échos et D constante de couplage dipolaire proportionnelle à $1/r^3$ (**Figure 10.b.c**).

Cette séquence est généralement utilisée dans le cas d'estimation des distances entre les spins $\frac{1}{2}$. Lorsqu'un des noyaux est un noyau quadripolaire, plusieurs variantes ont été proposées (TEDOR [18], TRAPDOR [18,19], REAPDOR [20,21]) Nous avons sélectionné l'expérience S-RESPDOR [7,22] pour sa robustesse et sa facilité de mise en œuvre.

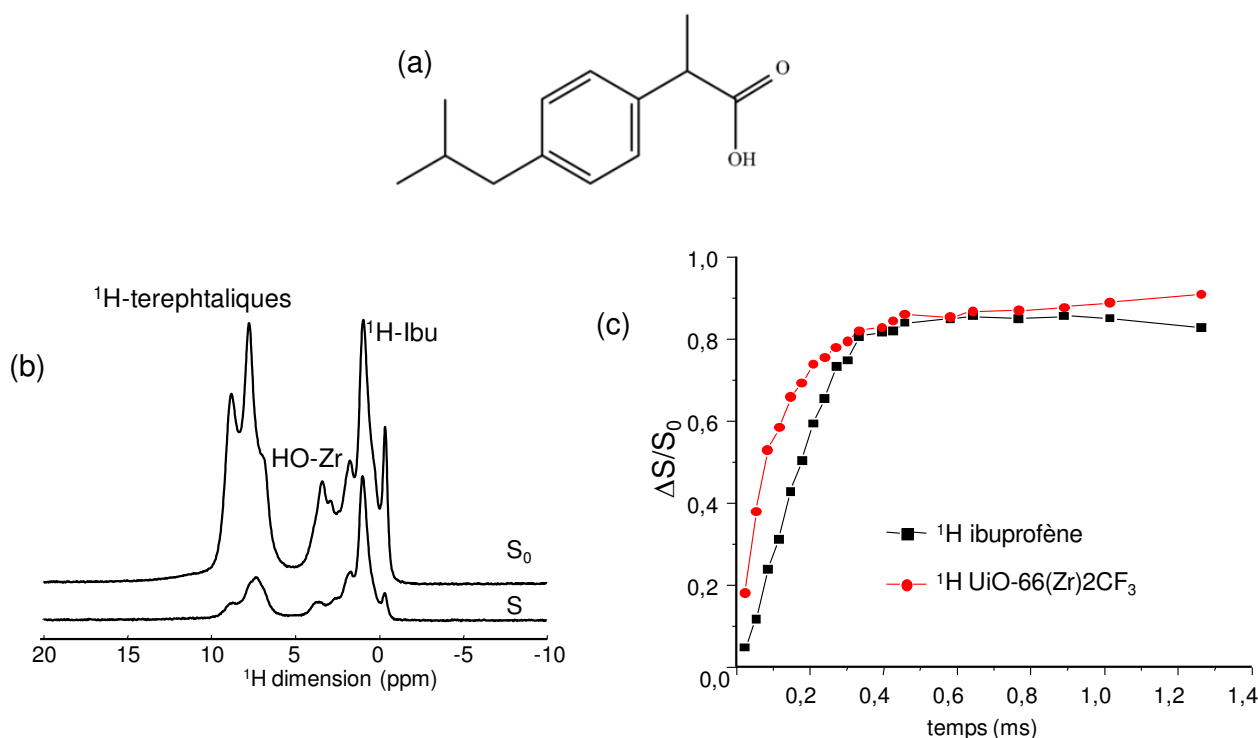


Figure 10. Courbes REDOR ^1H - ^{19}F (c) de UiO-66(Zr)- 2CF_3 dans lequel l'ibuprofène (a) est incorporé. (b) signal S déphasé et signal S_0 de référence enregistrés à une fréquence MAS de 25 kHz.

3.2.5. S-RESPDOR.

Le REDOR a initialement été développé pour une paire de spins $\frac{1}{2}$ isolés. Dans le cadre d'une paire comportant un noyau quadripolaire, une variante (S-RESPDOR pour Rotational-Echo Saturation Pulse Double-Resonance) [7] a été proposée (**Figure 11**). Elle consiste en un écho sur le noyau de spin $\frac{1}{2}$, et deux blocs de recouplage de même durée ($\tau/2$) sont mis de part et d'autre de l'impulsion 180° . Le recouplage utilisé est le SFAM-1 [23,24] choisi pour sa robustesse aux inhomogénéités du champ RF. Sur le noyau quadripolaire, deux impulsions de saturation d'une

durée de $0,75 T_R$ sont appliquées, elles empêchent la refocalisation du couplage dipolaire hétéronucléaire. Comme pour la séquence REDOR, une réduction de l'intensité du signal est générée par l'impulsion de saturation (**Figure 12.a**). La même séquence est appliquée mais sans impulsion sur le noyau quadripolaire pour obtenir un signal de référence S_0 .

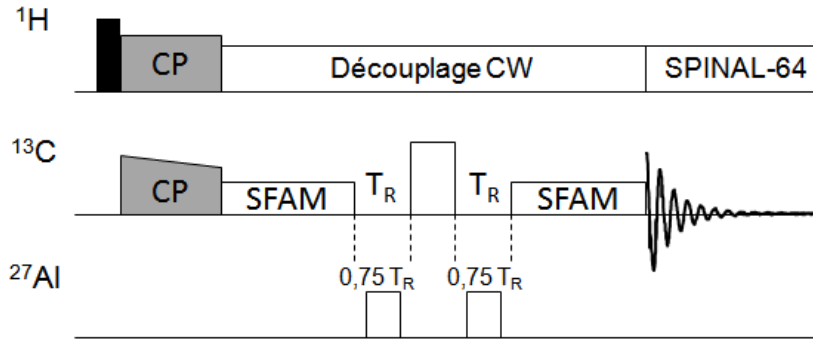


Figure 11. Séquence d'impulsion S-RESPDOR ^{13}C - ^{27}Al utilisée dans ce travail.

L'influence de l'interaction dipolaire est mesurée via une normalisation du signal S par le signal de référence S_0 au moyen du rapport : $\Delta S/S_0 = S_0 - S/S_0$ (**Figure 12.b**). Le signal est ensuite simulé par une fonction analytique à partir de laquelle la constante de couplage dipolaire est déterminée. L'expression analytique de la fonction [23] s'écrit :

$$\frac{\Delta S}{S_0} = \frac{f}{2I + 1} \left\{ 2I - \frac{\pi\sqrt{2}}{4(2I + 1)} \sum_{k=1}^{2I} [4I - 2(k - 1)] J_{1/4}(k\pi\kappa\lambda) J_{-1/4}(k\pi\kappa\lambda) \right\}$$

- $J_{\pm 1/4}$ est la fonction Bessel d'ordre $\pm 1/4$, $\lambda = \tau |b_{IS}/2\pi|$ avec I spin quadripolaire et S spin $1/2$;

- κ est un facteur d'échelle dipolaire de la séquence de recouplage, $\kappa = -C_1/2\sqrt{2}$ avec C_1 est le premier coefficient de la série de Fourier $\cos\theta(t)$, ou $\theta(t)$ angle entre le champ magnétique et le champ radio fréquence effective, dépendant du rapport entre la modulation maximale de la fréquence de nutation du spin S $v_{nut,S}^{max}$ et $\Delta v_{ref,S}^{max}$. Lorsque $v_{nut,S}^{max} = \Delta v_{ref,S}^{max}$, $C_1 = 1$ et

$\kappa = -1/2\sqrt{2}$;

- f est un facteur représentant la fraction de cristallite pour laquelle les noyaux quadripolaires ont été saturés par l'impulsion. $f = 1$ quand tout les spins I ont été complètement saturés [26].

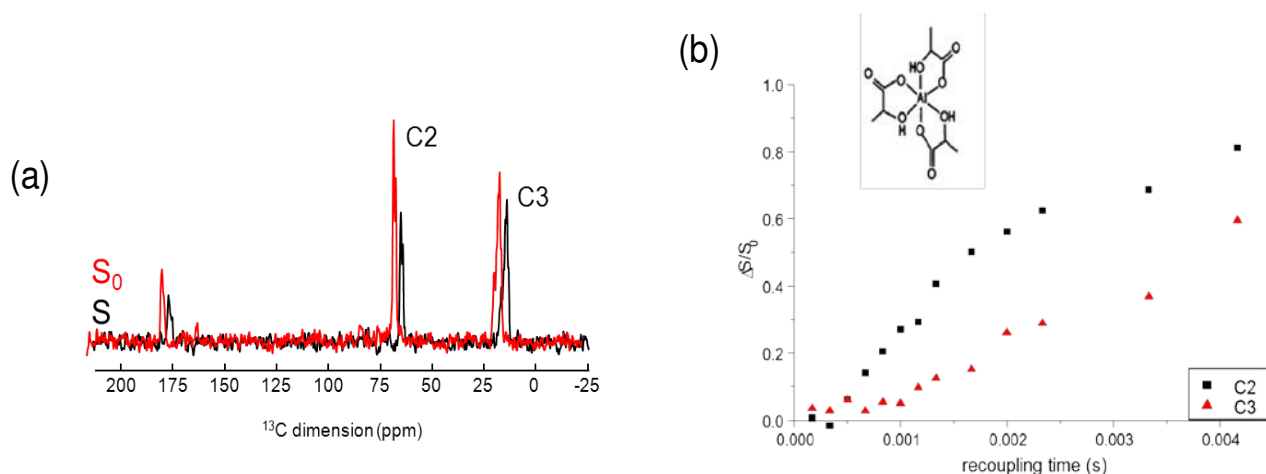


Figure 12. (a) signaux S et S_0 obtenus par S-RESPDOR ^{13}C - ^{27}Al sur le Lactate d'aluminium. Les Courbes S-RESPODR des carbones C2 et C3 similaires à celles reportées par F. Pourpoint *et al.* [7].

3.3. Expériences RMN bidimensionnelles.

L'introduction d'une seconde dimension en RMN permet soit de séparer des interactions, soit de corréler des noyaux entre eux. Les spectres RMN 2D présente en général une meilleure résolution que les spectres 1D correspondant. Le principe d'une expérience RMN 2D est schématisé **Figure 13**. Durant la période de préparation, le système passe de son état d'équilibre à un état hors équilibre. Le système encodé évolue ensuite pendant la durée t_1 variable (fréquence ω_1). La détection du signal se fait selon l'axe de temps t_2 (ω_2). Une double transformée de Fourier en (t_1 et t_2) donne un spectre RMN 2D $S(\omega_1, \omega_2)$.

Les différentes expériences bidimensionnelles utilisées durant ces travaux sont présentées et illustrées dans la partie suivante.

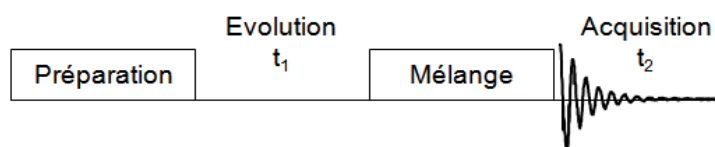


Figure 13. Schéma général d'une séquence d'impulsion de RMN 2D.

3.3.1. Corrélation hétéronucléaire (CP-HETCOR).

La CP-HETCOR est une expérience 2D de corrélation hétéronucléaire [27], permettant de corréler des spins de nature différente par le biais du couplage dipolaire.

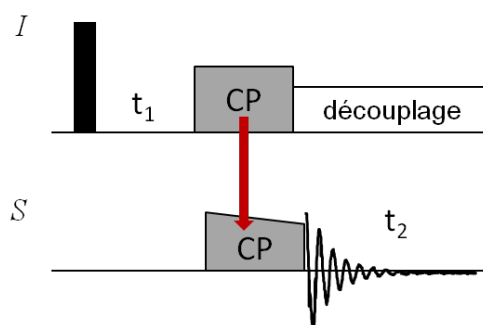


Figure 14. Séquence d'une expérience CP-HETCOR.

Elle est composée (**Figure 14**) d'une impulsion 90° appliquée sur le spin I qui évolue sous déplacement chimique et sous couplage J hétéronucléaire pendant la durée d'évolution t_1 . L'aimantation encodée est ensuite transférée par CP aux spins S , dont le signal est acquis (t_2). La dimension F2 directe correspond donc au spectre du spin S et la dimension F1 indirecte au spectre du spin I . Des taches de corrélation indiquent une proximité spatiale entre les noyaux. Comme dans une expérience CP, le temps de recyclage est celui du spin I .

3.3.2. Double-CP-HETCOR.

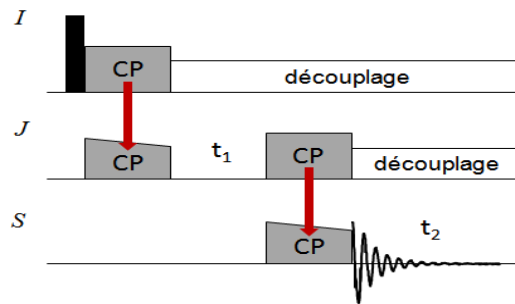


Figure 15. Séquence d'impulsion double-CP-HETCOR permet d'avoir les corrélations hétéronucléaires avec t_1 et t_2 présentant les dimensions F1 (J) et F2 (S).

Dans certains cas, le spin I abondant peut avoir un temps de relaxation T_1 très long (cas des noyaux ^{19}F , ^{31}P) rendant une polarisation directe de ces noyaux vers le noyau S peu efficace. Lorsque des noyaux sensibles et relaxants plus rapidement sont disponibles dans l'échantillon, ils peuvent être avantageusement utilisés. Dans cet esprit, la séquence double-CP a été introduite par J. Schaefer [27,28] pour des échantillons biologiques dans le but d'augmenter la polarisation des spins ^{15}N dans des expériences de corrélation ^{13}C - ^{15}N .

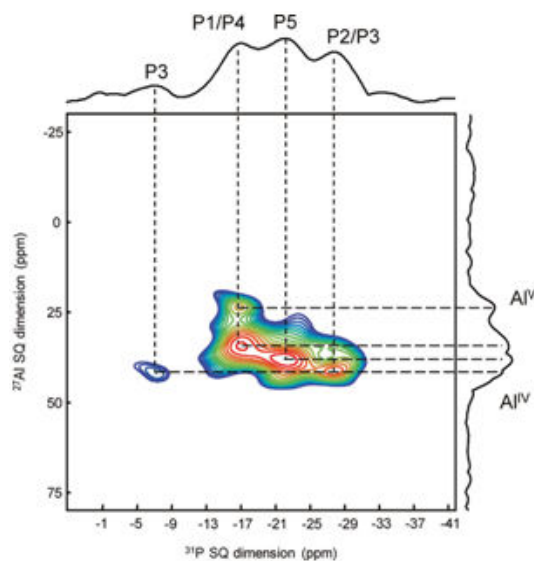


Figure 16. Spectre 2D double-CPMAS-HETCOR $^1\text{H} \rightarrow ^{31}\text{P} \rightarrow ^{27}\text{Al}$ (10 kHz) le l'AIPO₄ Cloverite.

La séquence consiste en un transfert de polarisation en cascade entre trois systèmes de spin (**Figure 15**). Un premier transfert des spins ^1H abondant vers ^{15}N (spins rares) pour augmenter la polarisation de ces derniers, suivie d'un deuxième transfert ^{15}N - ^{13}C , permettant d'obtenir l'information souhaitée dans les molécules biologiques.

Cette séquence peut être utilisée pour générer des cartes 2D, comme illustré ci-dessous pour l'aluminophosphate AlPO_4 -Cloverite et son spectre (^1H)- ^{31}P - ^{27}Al (**Figure 16**) [30].

3.3.3. Double-quantum single-quantum (DQ-SQ).

Les expériences DQ-SQ [30,31] permettent de corréler des noyaux de même nature couplés entre eux par l'interaction dipolaire ou par couplage scalaire. Dans le cadre de ce travail, seule l'interaction dipolaire a été utilisée. Celle-ci étant partiellement moyennée par la rotation MAS, elle doit être réintroduite. Parmi les nombreuses séquences de recouplage existant (POSTC7 [33], séquences C_n^{V} RN_n^{V} [34]), nous avons sélectionné le $\text{SR}26_4^{11}$, prouvé efficace dans les zéolithes [35]. Un bloc de CP $I \rightarrow S$ est généralement utilisé pour augmenter la polarisation du noyau S .

3.3.3.1. CP – $\text{SR}26_4^{11}$.

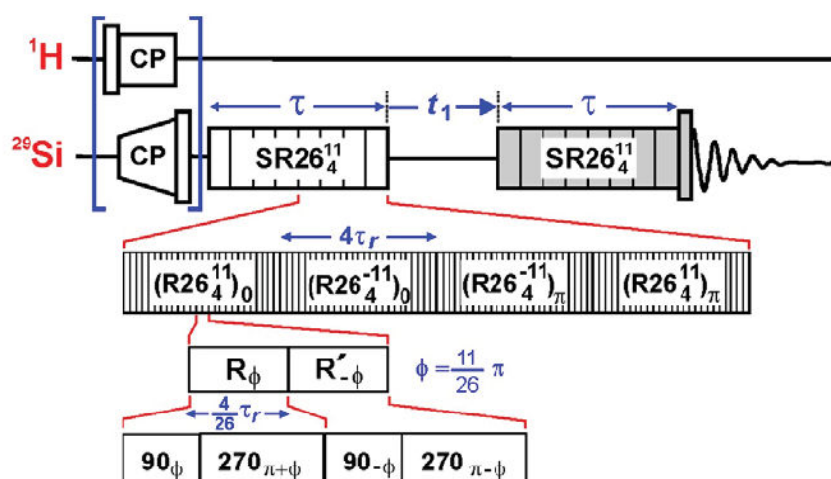


Figure 17. Séquence d'impulsion d'une expérience DQ-SQ utilisant un recouplage $\text{SR}26_4^{11}$.

La séquence CP – SR26₄¹¹ [35] (**Figure 17**) permet de générer des spectres RMN 2D de corrélation ²⁹Si-²⁹Si. Un recouplage efficace nécessite un champ RF d'une fréquence égale à cinq fois la fréquence de rotation MAS. Elle fonctionne donc bien à faible fréquence de rotation (nous avons fait les mesures à une fréquence MAS de 5,5 kHz dans une sonde de 4 mm de diamètre).

Sur un spectre RMN 2D ²⁹Si-²⁹Si, la présence de paires de taches de corrélation hors de la diagonale de pente 2 indique la proximité spatiale entre les différentes espèces de silicium dans un POSiSil (**Figure 18**).

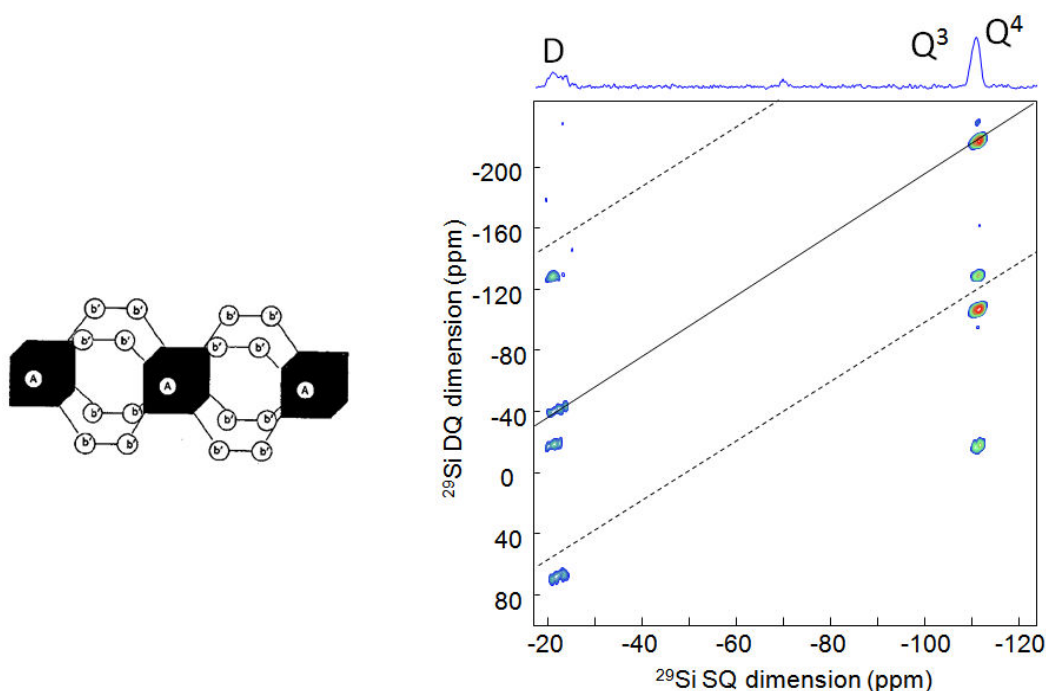


Figure 18. Spectre RMN 2D CP- SR26₄¹¹ DQ-SQ ²⁹Si d'un POSiSil ayant un enchainement QDDQ, enregistré à une fréquence MAS de 5,5 kHz.

3.3.3.2. MultiCP – SR26₄¹¹.

Le bloc initial de CP peut être substitué par un bloc multiCP (multiCP – SR26₄¹¹ (**Figure 19**)), permettant l'observation de tous les signaux, quelque soit la valeur de leur T_{1ρ}.

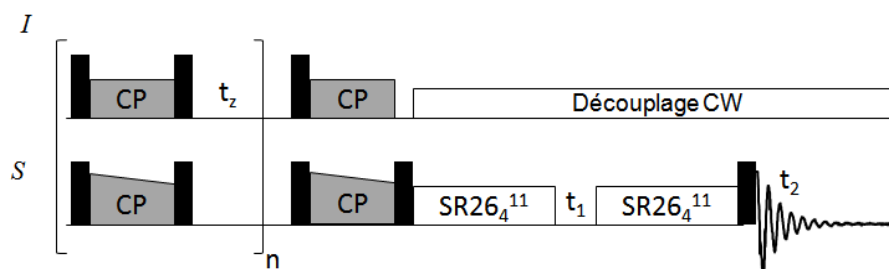


Figure 19. Séquence d'impulsion d'une expérience DQ-SQ utilisant un recouplage $SR26_4^{11}$ et un bloc multiCP.

3.3.4. Multiple-quantum MAS (MQMAS).

L'interaction quadripolaire peut être écrite par des polynômes de Legendre P_2 d'ordre 2 et P_4 d'ordre 4. La rotation à l'angle magique permet d'annuler le polynôme P_2 . Le polynôme P_4 , lui, nécessite deux angles ($30,56^\circ$ et $70,12^\circ$) pour s'annuler, difficile à mettre en œuvre avec un matériel classique de RMN.

En 1995, Frydman *et al.* ont introduit l'expérience MQ-MAS [35,36]. L'échantillon est en rotation à l'angle magique (annule le P_2). Dans ces expériences on observe la transition centrale, dont l'anisotropie dépend du polynôme P_4 . Pour l'étude des noyaux ^{27}Al dans les matériaux poreux type MOFs, nous avons choisi la séquence 3Q-MAS avec un filtre z [38] (**Figure 20**) dont l'avantage est d'avoir deux chemins de cohérence symétriques.

La première impulsion excite les cohérences multi-quantas, ensuite les spins évoluent durant t_1 en cohérences ± 3 , avec une phase proportionnelle à $P_4 t_1$. La deuxième impulsion est une impulsion de mélange, elle permet de ramener les cohérences ± 3 sur la cohérence 0. La troisième impulsion est une impulsion sélective 90° de la transition centrale ramenant l'aimantation à la cohérence -1. Pendant la période d'observation t_2 , l'évolution introduit sur la cohérence -1 une phase proportionnelle à $-P_4 t_2$. Ce changement de signal permet de récupérer un écho au sommet duquel les effets du polynôme P_4 sont annulés.

La synchronisation de la dimension F1 avec la période de rotation du rotor permet de sommer les bandes de rotation, ainsi obtenir un spectre « de fréquence de rotation infinie » dans la dimension indirecte avec un gain de sensibilité [39]. Un spectre 2D 3Q-MAS se compose d'une dimension horizontale F2 MAS (sans effet de P2) et d'une dimension verticale F1 isotrope haute résolution (sans effet de P4). La reconstruction des tranches horizontales permet d'estimer les paramètres quadripolaires pour chacun des sites résolus.

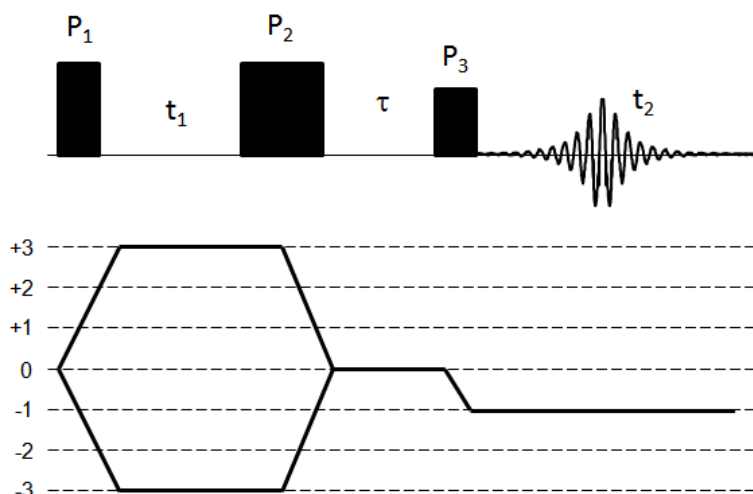


Figure 20. Séquence d'impulsion de l'expérience 3Q-MAS avec un filtre z (haut) et le chemin de cohérence suivie 3 quanta (bas).

4. Découplages hétéronucléaires.

Les couplages dipolaires ou scalaires contribuent directement à l'élargissement de raies RMN et doivent donc être éliminés pour améliorer la résolution spectrale [40]. Le principe général du découplage hétéronucléaire est d'appliquer un champ radio fréquence fort B_1^I en plusieurs impulsions ou en continue à la fréquence de résonance du spin non observé I [41]. Un grand nombre de schémas de découplage ont été proposés. Nous reportons ici ceux que nous avons utilisés dans ce manuscrit.

4.1. Découplage continue (CW).

Le découplage CW (Continuous Wave) [2,41] consiste à appliquer une impulsion radiofréquence continue à la fréquence du noyau non détecté. Les performances du découplage CW sont limitées par la puissance maximale que la sonde RMN peut supporter. En pratique, il est très inefficace pour supprimer des couplages dipolaire $^1\text{H-X}$ ou $^{19}\text{F-X}$.

4.2. SPINAL-64.

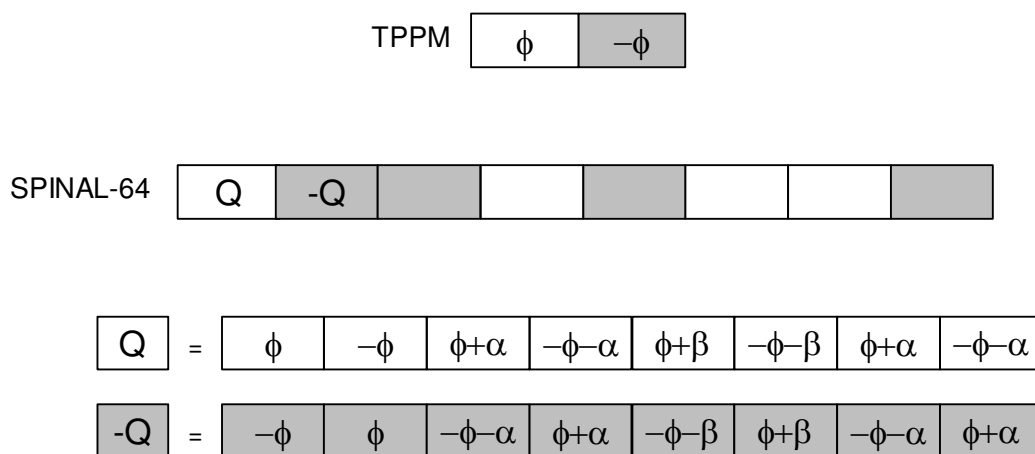


Figure 21. Séquence de découplage SPINAL-64 $Q\bar{Q}\bar{Q}Q\bar{Q}Q\bar{Q}$ basé sur le TPPM, avec le détail des phases de chaque bloc Q et $\bar{Q}$.

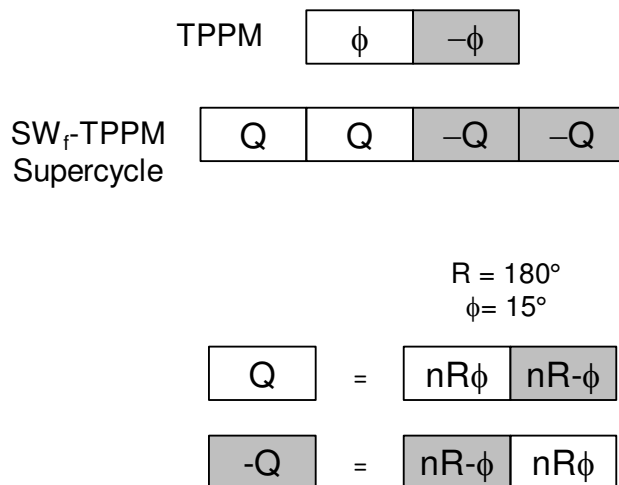
Le découplage SPINAL-64 (Small Phase INcremental ALternation with 64 steps) est introduit par Fung *et al.* [43] en 2000 basé sur le TPPM [44] et étendu avec un super cycle. Ce découplage (**Figure 21**) est composé de huit trains d'impulsion Q avec un changement de signe entre les trains [45]. Chaque impulsion est caractérisée par une phase, avec $\phi = 10^\circ$, $\alpha = 5^\circ$ et $\beta = 10^\circ$.

Ce découplage est particulièrement robuste aux inhomogénéités du champ radio fréquence et/ou imperfections de la largeur des impulsions, le super cycle compense efficacement l'offset, et a montré une efficacité de découplage supérieure à celle du CW.

4.3. SW_f -TPPMS.

La séquence SW_f -TPPMS (Swept Frequency Two-Pulse Phase Modulated Supercycled) est une séquence de découplage introduite en 2006 par Madhu *et al.* [46] comme étant une alternative au découplage SPINAL-64. Le développement fait par la suite sur les molécules fluorées [47] prouve la meilleure efficacité de cette technique. Nous l'avons donc sélectionné pour nos échantillons contenant un système de spins (^1H , ^{19}F).

Cette séquence de découplage (**Figure 22**) est basée aussi sur les deux blocs d'impulsion TPPM $R\phi$ et $R-\phi$. La variation de phase ϕ du SPINAL-64 est remplacée par une variation de l'amplitude d'impulsions, avec $R = 180^\circ$ comme pour les découplages SPINAL-64 et TPPM, $\phi = 0^\circ$ et $-\phi = 15^\circ$. Chaque bloc Q est composé de 11 paires d'impulsion dont les phases sont ϕ et $-\phi$ alternativement, et $Q\bar{Q}\bar{Q}Q$ est le super cycle de la séquence [48] où $\bar{Q}$ est un train d'impulsion dont le signe des phases est inversé par rapport au bloc Q.



$$n = \{ 0,78 ; 0,86 ; 0,94 ; 0,96 ; 0,98 ; 1 ; 1,02 ; 1,04 ; 1,06 ; 1,14 ; 1,22 \}$$

Figure 22. Séquence de découplage hétéronucléaire SW_f -TPPMS basé sur le découplage TPPM. La construction de chaque bloc Q est détaillée et la liste de facteurs n pour chaque impulsion $R\phi$.

Une comparaison entre les trois différents découplages CW, SPINAL-64, SW_F-TPPMS sur la fluticasone propionate est reportée **Figure 23**.

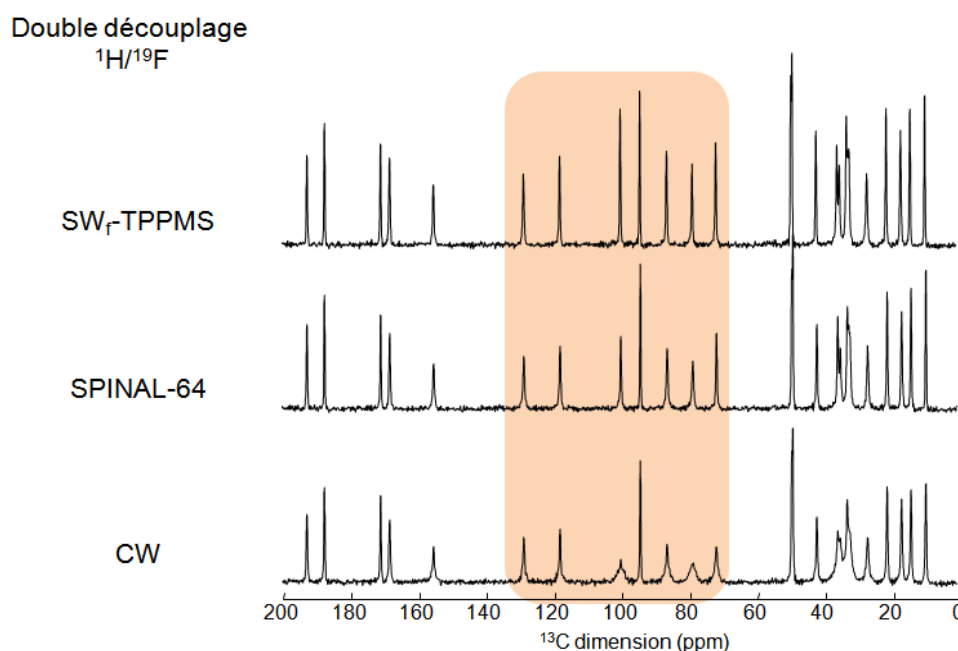


Figure 23. Spectres TCP (^1H , ^{19}F) $\rightarrow$ ^{13}C double découplages (^1H , ^{19}F) CW (bas), SPINAL-64 (milieu) et SW_F-TPPMS (haut) de la fluticasone propionate à la fréquence MAS 25 kHz.

5. Sonde multiple résonance.

Lorsque deux noyaux ont des fréquences de Larmor trop proches, il est impossible avec un insert LC classique d'accorder les deux canaux simultanément. C'est par exemple le cas des paires de noyaux (^1H - ^{19}F , 6 % d'écart) et (^{13}C - ^{27}Al , 4 % d'écart). Deux solutions ont été proposées : i) l'utilisation d'une ligne de transmission hybride [49], ii) l'utilisation d'un séparateur de fréquence (REDOR Box) [50].

5.1. Ligne de transmission hybride.

La ligne de transmission est un ensemble conducteur permet d'acheminer le signal électrique émis de la bobine (émetteur) vers la console RMN (amplificateur et récepteur du signal).

Une ligne de transmission coaxiale classique dite homogène (**Figure 24.a**) est ouverte aux deux extrémités, et est caractérisée par une onde permanente d'une longueur de $\lambda/2$ égale à la longueur physique de la ligne l . Le champ électrique est à sa valeur maximale au niveau des extrémités de la ligne, et il s'annule au centre de la ligne (« point froid »). La fréquence de résonance de cette ligne est $f = c/\lambda$.

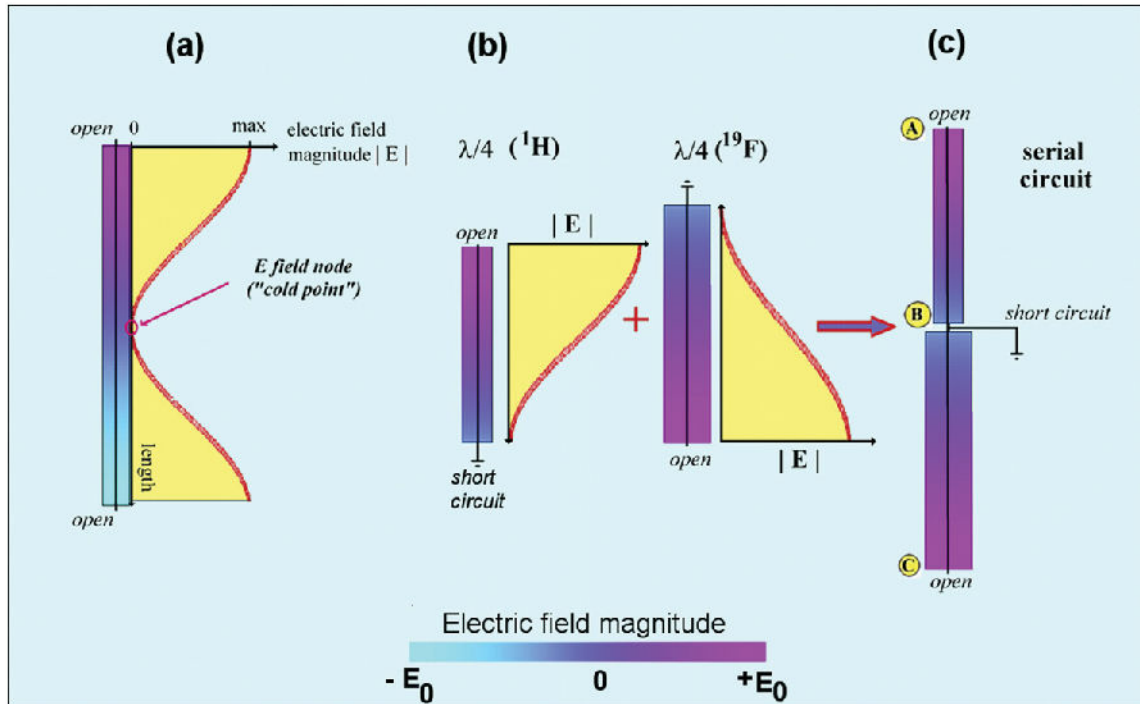


Figure 24. Schéma d'une ligne de transmission homogène (a) et la construction d'une ligne hybride (b) et (c) pour les spins ^1H et ^{19}F . L'intensité du champ électrique est indiquée par la barre de couleur et la position du point froid est indiquée au centre de la ligne homogène.

La ligne de transmission peut être rendue hybride en créant deux parties de longueurs différentes (**Figure 24.b**). En choisissant une première longueur l_1 telle que $l_1 = \frac{\lambda_1}{4}$, on obtient une impédance Zw_1 . La seconde longueur, l_2 , n'est pas modifiée et possède une impédance Zw_2 . Par assemblage des deux morceaux (**Figure 24.c**), on obtient une ligne de transmission hybride pour laquelle le point froid n'est plus localisé au centre. Cette ligne présente deux fréquences de

résonances $f_1 = c/\lambda_1$ et $f_2 = c/\lambda_2$ caractéristiques des deux longueurs l_1 et l_2 et des deux impédances Zw_1 et Zw_2 .

Dans notre cas, pour un champ de 11,7 T, la partie courte est celle du ^1H avec $l_1 = 2\pi c/\omega_{0(1\text{H})} = 3,8 \text{ cm}$, et l'autre partie correspond à la fréquence ^{19}F avec $l_2 = 2\pi c/\omega_{0(19\text{F})} = 4,01 \text{ cm}$.

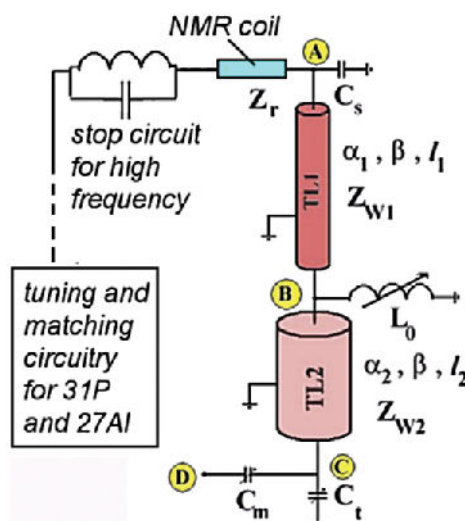


Figure 25. Intégration d'une ligne coaxiale de transmission hybride ^1H et ^{19}F (TL1 + TL2) dans un circuit résonant d'une sonde RMN, avec une inductance L_0 au niveau du point froid. α_i , β , l_i et Z_{wi} représente le coefficient de perte, coefficient de propagation, longueur et l'impédance des éléments i de la ligne hybride respectivement.

Pour que cette ligne soit opérationnelle dans le circuit d'une sonde, quelques modifications supplémentaires ont été apportées (**Figure 25**). L'extrémité A de la ligne de résonance est liée à la bobine avec une impédance Z_r . La capacité C_s est une capacité parasite implémentée à ce niveau pour la traversée du résonateur. Au niveau du point B, le point froid est remplacé par une inductance L_0 permettant d'affiner le réglage des résonances f_1 et f_2 . En ce qui concerne la deuxième extrémité C de la ligne de transmission, elle est liée à une capacité C_t aidant au réglage des fréquences (tune). Entre le point C et la capacité C_t , se trouve une capacité C_m (match) en série avec le point D permettant l'entrée et la sortie de la radio fréquence.

Un circuit type réservoir est placé du côté opposé de la bobine, c'est un circuit LC parallèle agissant comme un circuit stop des hautes fréquences procurant une haute impédance aux fréquences choisies, cette partie du circuit est ensuite reliée à son tour à un circuit desservant les autres fréquences de la sonde.

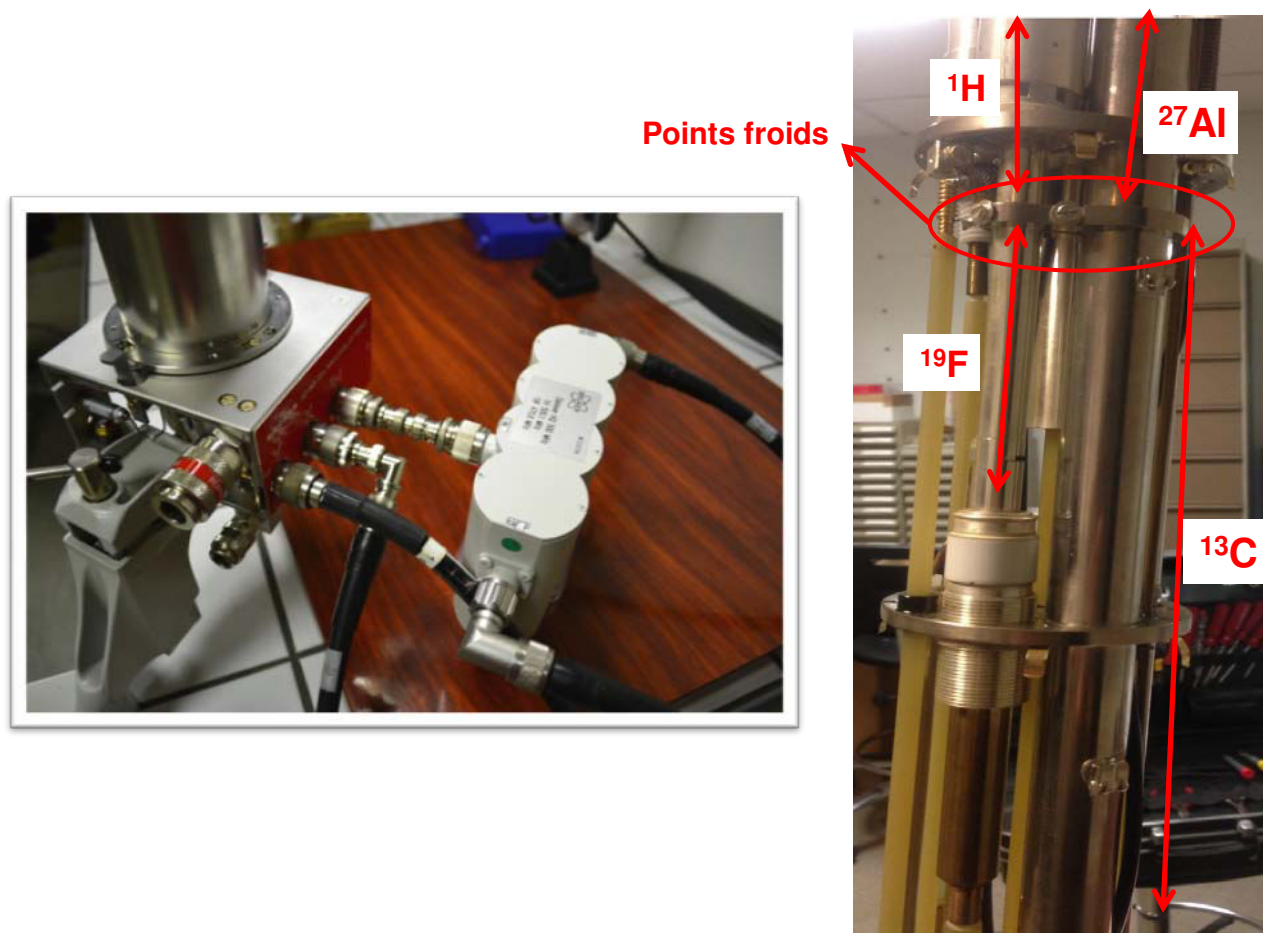


Figure 26. A gauche : la photo du diplexer de fréquence en forme de T lié au canal ^1H . A droite : lignes de transmission hybrides (^1H , ^{19}F) et (^{13}C , ^{27}Al) de notre sonde à 5 voies (^1H , ^{19}F , X, ^{13}C , ^{27}Al).

La ligne de transmission a été implémentée dans deux sondes RMN MAS solide 2,5 mm : une sonde initialement avec deux canaux externes ($^1\text{H}/\text{X}$), permettant maintenant l'accord sur trois fréquences (^1H , ^{19}F , X) et une sonde à trois canaux externes ($^1\text{H}/\text{X}/\text{Y}$), permettant maintenant l'accord sur quatre fréquences de résonance (^1H , ^{19}F , X, Y), les paires (X, Y) étant accordées avec un insert classique. Les fréquences des noyaux (^1H , ^{19}F) sont séparées à l'extérieur de la sonde

par un diplexer (**Figure 26** et **Figure 27**). Il s'agit d'un circuit en forme de T utilisé pour le réglage d'impédance connecté au port $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ ($50\ \Omega$ pour chaque canal), chaque sortie du diplexer est liée à un filtre passe-bande (^1H pass / ^{19}F stop) sur le canal ^1H et un filtre passe-bande (^{19}F pass / ^1H stop) sur le canal ^{19}F (**Figure 27**). Ces filtres permettent une séparation entre les fréquences ^1H et ^{19}F supérieure à 85 dB, rendant possible l'acquisition d'expériences demandant l'observation d'un canal sous découplage de l'autre. Des champs RF d'environ 100 kHz peuvent être appliqués simultanément (en impulsion ou en découplage) sur les deux canaux ^1H et ^{19}F . Des champs de 70 kHz pour X, et 60 kHz pour le canal Y sont applicables.

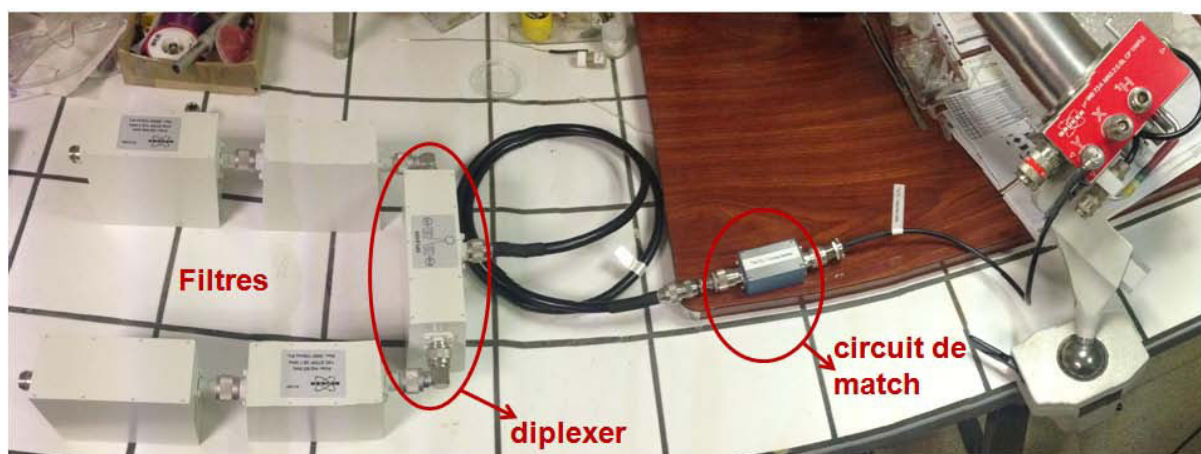


Figure 27. Photo de la sonde à 5 canaux (^1H , ^{19}F , X, ^{13}C , ^{27}Al). Le port Y est lié à l'extérieur de la sonde à un circuit de match, puis à un diplexer en T, lui-même relié aux filtres pass /stop pour les deux noyaux $^{13}\text{C}/^{27}\text{Al}$.

La sonde 4 voies a été ensuite de nouveau modifiée, et une technologie similaire a été appliquée à la voie X de cette sonde, pour générer deux fréquences fixes ^{13}C et ^{27}Al . Des filtres sélectifs ^{13}C et ^{27}Al diminuent néanmoins significativement les performances RF de ces canaux (30 kHz pour chaque canal). L'absence d'insert X/Y rend maintenant la fréquence Y fixe (^{31}P dans notre cas). Cette sonde permet l'acquisition simultanée de spectres RMN ^{27}Al simple impulsion et ^1H - ^{13}C CPMAS [51].

5.2. REDOR Box.

La REDOR Box (**Figure 28**) est un séparateur de fréquence commercialisé par NMR service [50], permettant de générer deux fréquences de résonance très proches (2 - 40 MHz). Une console RMN moderne permet ensuite le saut d'une fréquence à l'autre à partir d'un même amplificateur.



Figure 28. Boitier de la REDOR Box [50].

L'avantage de la REDOR Box par rapport à la technologie de la ligne de transmission est la plus grande flexibilité dans la gamme de noyaux accordables [7,51,52], et la possibilité de l'utiliser sur des sondes de diamètres différents.

L'inconvénient est l'impossibilité d'appliquer des champs RF simultanément sur les deux voies, rendant toute acquisition simultanée impossible. Il a également été nécessaire de modifier les séquences de double-résonance ^{13}C - ^{27}Al , de façon à éviter les irradiations simultanées (**Figure 29**).

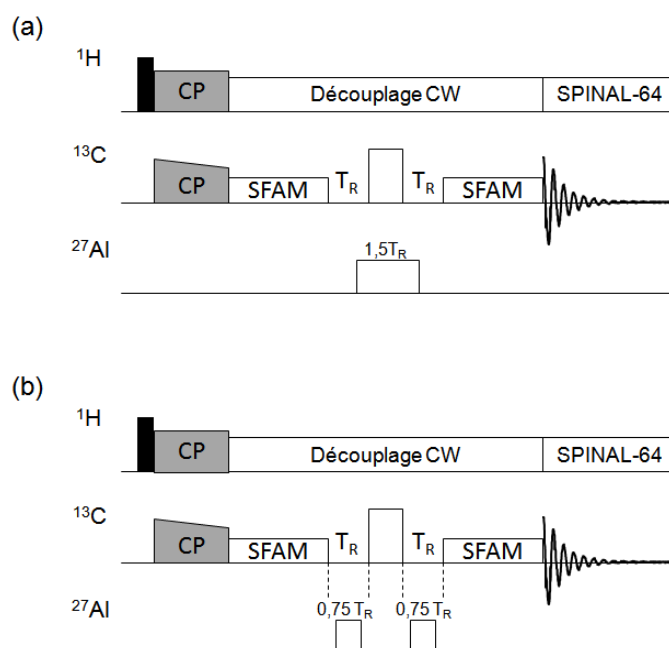


Figure 29. Séquences S-RESPDOR (a) classique, (b) modifiée pour l'utilisation par REDOR Box.

Références.

- [1] M. Mehring, *Principles of High Resolution NMR in Solids*. Springer Berlin Heidelberg, **1983**.
- [2] R. R. Ernst, G. Bodenhausen, and A. Wokaun, *Principles of Nuclear Magnetic Resonance in One and Two Dimensions*. Clarendon Press, **1987**.
- [3] A. Abragam, *The Principles of Nuclear Magnetism*. Clarendon Press, **1961**.
- [4] C. P. Poole and H. A. Farach, *The theory of magnetic resonance*. John Wiley & Sons Canada, Limited, **1972**.
- [5] S. R. Hartmann and E. L. Hahn, "Nuclear Double Resonance in the Rotating Frame," *Phys. Rev.*, **1962**, 128, 2042–2053.
- [6] T. Gullion and J. Schaefer, "Rotational-Echo, Double-Resonance NMR," *J. Magn. Reson.*, **1989**, 81, 196–200.
- [7] F. Pourpoint, J. Trébosc, R. M. Gauvin, Q. Wang, O. Lafon, F. Deng, and J. P. Amoureux, "Measurement of aluminum-carbon distances using S-RESPDOR NMR experiments," *ChemPhysChem*, **2012**, 13, 3605–3615.
- [8] E. R. Andrew, A. Bradbury, and R. G. Eades, "Nuclear Magnetic Resonance Spectra from a Crystal Rotated at High Speed," *Nature*, **1958**, 182, 1659.
- [9] E. O. Stejskal, J. Schaefer, and J. S. Waugh, "Magic-angle spinning and polarization transfer in proton-enhanced NMR," *J. Magn. Reson.*, **1977**, 28, 105–112.
- [10] Ü. Akbey, F. Camponeschi, B. J. Van Rossum, and H. Oschkinat, "Triple resonance cross-polarization for more sensitive ^{13}C MAS NMR spectroscopy of deuterated proteins," *ChemPhysChem*, **2011**, 12, 2092–2096.
- [11] C. Yu, S. Bourrelly, C. Martineau, F. Saïdi, E. Bloch, H. Lavrard, F. Taulelle, P. Horcajada, C. Serre, P. L. Llewellyn, E. Magnier, and T. Devic, "Functionalization of Zr-based MOFs with alkyl and perfluoroalkyl groups: the effect on the water sorption behavior," *Dalton. Trans.*, **2015**, 44, 19687–19692.
- [12] S. Zhang, X. Wu, and M. Mehring, "Successive Polarization Under Mismatched Hartmann-Hahn Condition," *Chem. Phys. Lett.*, **1990**, 166, 90–92.
- [13] R. L. Johnson and K. Schmidt-Rohr, "Quantitative solid-state ^{13}C NMR with signal enhancement by multiple cross polarization," *J. Magn. Reson.*, **2014**, 239, 44–49.
- [14] E. Verheyen, L. Joos, K. Van Havenbergh, E. Breynaert, N. Kasian, E. Gobechiya, K. Houthoofd, C. Martineau, M. Hinterstein, F. Taulelle, V. Van Speybroeck, M. Waroquier, S.

- Bals, G. Van Tendeloo, C. E. A. Kirschhock, and J. A. Martens, "*Design of zeolite by inverse sigma transformation*," *Nat Mater*, **2012**, 11, 1059–1064.
- [15] E. Verheyen, L. Joos, C. Martineau, C. J. Dawson, C. Weidenthaler, W. Schmidt, R. Yuan, E. Breynaert, V. Van Speybroeck, M. Waroquier, F. Taulelle, M. M. J. Treacy, J. A. Martens, and C. E. A. Kirschhock, "*Flexibility versus rigidity: what determines the stability of zeolite frameworks? A case study*," *Mater. Horizons*, **2014**, 1, 582–587.
- [16] K. T. Mueller, T. P. Jarvie, D. J. Aurentz, and B. W. Roberts, "*the REDOR transform: direct calculation of internuclear couplings from dipolar-dephasing NMR data*," *Chem. Phys. Lett.*, **1996**, 254, 281–282.
- [17] d'Espinose de la Caillerie JB and C. Fretigny, "*Analysis of the REDOR signal and inversion*," *J. Magn. Reson.*, **1998**, 133, 273–80.
- [18] A. W. Hing, S. Vega, J. Schaeffer, and J. Schaefer, "*Transferred-echo double-resonance NMR*," *J. Magn. Reson.*, **1992**, 96, 205–209.
- [19] E. R. H. van Eck, R. Janssen, W. E. J. R. Maas, and W. S. Veeman, "*A novel application of nuclear spin-echo double-resonance to aluminophosphates and aluminosilicates*," *Chem. Phys. Lett.*, **1990**, 174, 428–432.
- [20] C. P. Grey and W. S. Veeman, "*The Detection of Weak Heteronuclear Coupling between Spin 1 and Spin 1/2 nuclei in MAS NMR; $^{14}\text{N}/^{13}\text{C}/^1\text{H}$ triple resonance experiments*," *Chem. Phys. Lett.*, **1992**, 192, 379–385.
- [21] T. Gullion, "*Measurement of dipolar interactions between spin- 1 / 2 and quadrupolar nuclei by rotational-echo , adiabatic-passage ,*" *Chem. Phys. Lett.*, **1995**, 146, 325–330.
- [22] M. Kalwei and H. Koller, "*Quantitative Comparison of REAPDOR and TRAPDOR Experiments by Numerical Simulations and Determination of H–Al Distances in Zeolites*," *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, **2002**, 21, 145–157.
- [23] L. Chen, Q. Wang, B. Hu, O. Lafon, J. Trébosc, F. Deng, and J.-P. Amoureux, "*Measurement of hetero-nuclear distances using a symmetry-based pulse sequence in solid-state NMR.*," *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2010**, 12, 9395–405.
- [24] O. Lafon, Q. Wang, B. Hu, F. Vasconcelos, J. Trébosc, S. Cristol, F. Deng, and J.-P. Amoureux, "*Indirect Detection via Spin-1/2 Nuclei in Solid State NMR Spectroscopy: Application to the Observation of Proximities between Protons and Quadrupolar Nuclei*," *J. Phys. Chem. A*, **2009**, 113, 12864–12878.
- [25] R. Fu, S. A. Smith, and G. Bodenhausen, "*Recoupling of heteronuclear dipolar interactions in solid state magic-angle spinning NMR by simultaneous frequency and amplitude modulation*," *Chem. Phys. Lett.*, **1997**, 272, 361–369.

- [26] W. Strojek, M. Kalwei, and H. Eckert, "Dipolar NMR Strategies for Multispin Systems Involving Quadrupolar Nuclei: $^{31}\text{P}\{^{23}\text{Na}\}$ Rotational Echo Double Resonance (REDOR) of Crystalline Sodium Phosphates and Phosphate Glasses," *J. Phys. Chem. B*, **2004**, 108, 7061–7073.
- [27] P. Caravatti, L. Braunschweiler, and R. R. Ernst, "Heteronuclear Correlation Spectroscopy in Rotating Solids," *Chem. Phys. Lett.*, **1983**, 100, 305–310.
- [28] J. Schaefer, E. O. Stejskal, J. R. Garbow, and R. A. McKay, "Quantitative Determination of the Concentrations of ^{13}C - ^{15}N Chemical Bonds by Double Cross-Polarization NMR," *J. Magn. Reson.*, **1984**, 59, 150–156.
- [29] J. Schaefer, R. A. McKay, and E. O. Stejskal, "Double-cross-polarization NMR of solids," *J. Magn. Reson.*, **1979**, 34, 443–447.
- [30] C. Martineau, B. Bouchevreau, Z. Tian, S. J. Lohmeier, P. Behrens, and F. Taulelle, "Beyond the limits of X-ray powder diffraction: Description of the nonperiodic subnetworks in aluminophosphate-cloverite by NMR crystallography," *Chem. Mater.*, **2011**, 23, 4799–4809.
- [31] H. Geen, J. J. Titman, J. Gottwald, and H. W. Spiess, "Solid-State Proton Multiple-quantum NMR Spectroscopy with Fast Magic Spinning," *Chem. Phys. Lett.*, **1994**, 227, 79–86.
- [32] S. P. Brown and H. W. Spiess, "Advanced Solid-state NMR Methods for the Elucidation of Structure and Dynamics of Molecular, Macromolecular, and Supramolecular Systems," *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 4124–4155.
- [33] M. Hohwy, H. J. Jakobsen, M. Edén, M. H. Levitt, and N. C. Nielsen, "Broadband dipolar recoupling in the nuclear magnetic resonance of rotating solids: A compensated C7 pulse sequence," *J. Chem. Phys.*, **1998**, 108.
- [34] M. H. Levitt, "Symmetry-based pulse sequences in magic-angle spinning solid-state NMR," *Encycl. Nucl. Magn. Reson.*, **2002**, 9, 165–196.
- [35] D. H. Brouwer, R. J. Darton, R. E. Morris, and M. H. Levitt, "A solid-state NMR method for solution of zeolite crystal structures," *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 10365–70.
- [36] A. Medek, J. S. Harwood, and L. Frydman, "Multiple-Quantum Magic-Angle Spinning NMR: A New Method for the Study of Quadrupolar Nuclei in Solids," *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 12779–12787.
- [37] L. Frydman and J. S. Harwood, "Isotropic Spectra of Half-Integer Quadrupolar Spins from Bidimensional Magic-Angle Spinning NMR," *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 5367–5368.
- [38] J. P. Amoureux, C. Fernandez, and S. Steuernagel, "Z Filtering in MQMAS NMR," *J. Magn. Reson.*, **1996**, 123, 116–118.

- [39] D. Massiot, "Sensitivity and lineshape improvements of MQ-MAS by rotor-synchronized data acquisition," *J. Magn. Reson.*, **1996**, 122, 240–244.
- [40] E. L. Hahn, "Spin Echoes," *Phys. Rev.*, **1950**, 80, 580–594.
- [41] M. Mehring, A. Pines, W. K. Rhim, and J. S. Waugh, "Spin-Decoupling in Resolution of Chemical Shifts in Solids by Pulsed Nmr," *J. Chem. Phys.*, **1971**, 54, 3239–&.
- [42] H. J. Reich, M. Jautelat, T. Messe, F. J. Weigert, and J. D. Roberts, "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. Carbon-13 Spectra of Steroids," *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 7445–7454.
- [43] B. M. Fung, A. K. Khitrin, and K. Ermolaev, "An Improved Broadband Decoupling Sequence for Liquid Crystals and Solids," *J. Magn. Reson.*, **2000**, 142, 97–101.
- [44] A. E. Bennett, C. M. Rienstra, M. Auger, K. V Lakshmi, and R. G. Griffin, "Heteronuclear decoupling in rotating solids," *J. Chem. Phys.*, **1995**, 103.
- [45] G. Comellas, J. J. Lopez, A. J. Nieuwkoop, L. R. Lemkau, and C. M. Rienstra, "Straightforward, effective calibration of SPINAL-64 decoupling results in the enhancement of sensitivity and resolution of biomolecular solid-state NMR," *J. Magn. Reson.*, **2011**, 209, 131–135.
- [46] R. S. Thakur, N. D. Kurur, and P. K. Madhu, "Swept-frequency two-pulse phase modulation for heteronuclear dipolar decoupling in solid-state NMR," *Chem. Phys. Lett.*, **2006**, 426, 459–463.
- [47] C. Vinod Chandran, P. K. Madhu, P. Wormald, and T. Bräuniger, "Frequency-swept pulse sequences for ^{19}F heteronuclear spin decoupling in solid-state NMR," *J. Magn. Reson.*, **2010**, 206, 255–263.
- [48] C. Augustine and N. D. Kurur, "Supercycled SWf-TPPM sequence for heteronuclear dipolar decoupling in solid-state nuclear magnetic resonance," *J. Magn. Reson.*, **2011**, 209, 156–160.
- [49] C. Martineau, F. Engelke, and F. Taulelle, "Multiple resonance heteronuclear decoupling under MAS: Dramatic increase of spectral resolution at moderate magnetic field and MAS frequencies," *J. Magn. Reson.*, **2011**, 212, 311–319.
- [50] "www.nmr-service.de, REDOR Box NMR Service GmbH." .
- [51] C. Martineau, C. Mellot-Draznieks, and F. Taulelle, "NMR crystallography of $\text{AlPO}_4\text{-CJ2}$: from the topological network to the local (OH)/F distribution," *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2011**, 13, 18078–18087.
- [52] F. Pourpoint, A. S. L. Thankamony, C. Volkringer, T. Loiseau, J. Trebosc, F. Aussenac, D.

Carnevale, G. Bodenhausen, H. Vezin, O. Lafon, and J.-P. Amoureux, “*Probing ^{27}Al - ^{13}C proximities in metal-organic frameworks using dynamic nuclear polarization enhanced NMR spectroscopy*,” *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 933–935.

- [53] F. Pourpoint, J. Yehl, M. Li, R. Gupta, J. Trébosc, O. Lafon, J.-P. Amoureux, and T. Polenova, “*NMR Crystallography of an Oxovanadium(V) Complex by an Approach Combining Multinuclear Magic Angle Spinning NMR, DFT, and Spin Dynamics Simulations*,” *ChemPhysChem*, **2015**, 16, 1619–1626.

Chapitre 2.

La RMN solide de noyaux à fréquences de Larmor proches : les paires de spins (^1H - ^{19}F) et (^{27}Al - ^{13}C).

Introduction.

L'étude par RMN solide double-résonance pour des paires de noyaux ayant des fréquences de Larmor proches (^1H : 500,13 MHz – ^{19}F : 470,39 MHz et ^{13}C : 125,72 MHz – ^{27}Al : 130,27 MHz dans un champ magnétique statique de 11,7 T), requiert un équipement spécifique, décrit dans le Chapitre 1. Comme mentionné dans ce chapitre, la double-résonance ^1H - ^{19}F (~6 % d'écart en fréquence) est rendue possible en remplaçant la bobine ^1H par une ligne de transmission hybride [1] ayant deux longueurs différentes de part et d'autre du point froid, le rapport des longueurs $\lambda/4$ étant égal au rapport des fréquences de Larmor des deux noyaux. Pour le couple ^{13}C - ^{27}Al (~4 % d'écart en fréquence), deux options existent : un séparateur de fréquence (REDOR Box) [2] ou une ligne de transmission, comme pour la paire ^1H - ^{19}F . Les détails techniques se trouvant dans le Chapitre 1, nous reportons ici les applications de ces méthodes double-résonance pour la caractérisation structurale de deux grandes familles de matériaux : les composés pharmaceutiques fluorés [3] et les MOFs, fluorés ou non [4,5].

1. La paire de spins ^1H - ^{19}F .

Les noyaux ^1H et ^{19}F sont présents simultanément dans un grand nombre de matériaux [6], allant des minéraux [7], aux apatites [8,9], principes actifs [10], produits agrochimiques [11], matériaux pour batteries [12], solides microporeux, polymères [13], etc. Même présent en très petite quantité, le fluor peut avoir une importante influence sur les propriétés des solides car il modifie l'équilibre hydrophobe/hydrophile du matériau. Dans ce chapitre, nous nous sommes plus particulièrement focalisés sur deux grandes classes de matériaux fluorés : les principes actifs et les solides microporeux.

Les principes actifs fluorés représentent aujourd'hui environ 20-25 % de l'ensemble des molécules thérapeutiques [14,15]. La fluticasone propionate [16] est une molécule de la famille des corticostéroïdes aidant à prévenir des symptômes de l'asthme [17]. Nous avons sélectionné cette molécule car elle possède trois groupements CF chimiquement inéquivalents (**Figure 1.a**), dont les

déplacements chimiques isotropes ^{19}F sont bien distincts. De plus, les atomes de fluor sont dilués dans un bain de proton, système régulièrement rencontré dans les principes actifs fluorés.

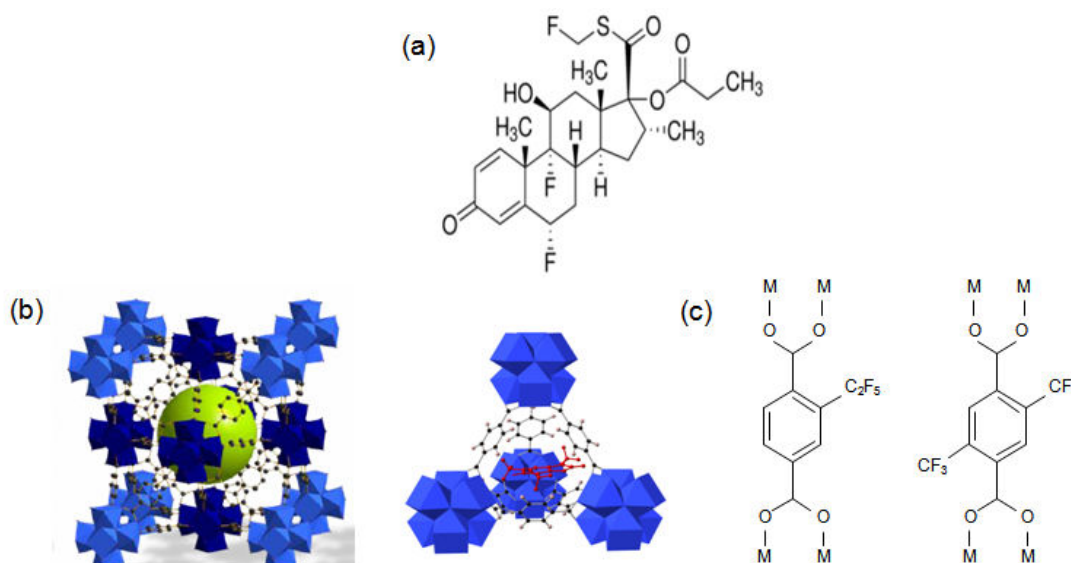


Figure 1. (a) structure de la molécule de fluticasone propionate. (b) structure de l'UiO-66(Zr). Les polyèdres de zirconium Zr sont en bleu, les atomes de carbone sont en noir. Les atomes d'hydrogène et d'oxygène ne sont pas représentés pour plus de clarté. (c) ligands organiques fonctionnalisés 2CF_3 et C_2F_5 .

Les polymères de coordination (Metal-Organic Frameworks MOFs) sont des solides résultants de l'auto-assemblage d'unités inorganiques et de ligand polycomplexant. Les atomes de fluor peuvent être introduit pendant ou après la synthèse soit sur la brique inorganique (par substitution OH/F) soit en fonctionnalisant le ligand organique par une fonction fluorée (CF_3 , C_2F_5 , etc.). Dans cette étude, nous avons sélectionné des MOFs de la famille des UiO-66(Zr) (UiO = university of Oslo), dont la structure est composée d'oxoclusters de zirconium reliés entre eux par des ligands acides téréphtaliques [18]. Cette structure cubique (**Figure 1.b**) possède des cages tétraédriques et octaédriques pouvant accueillir des petites molécules thérapeutiques [19]. Le cluster inorganique est composé de groupements hydroxyles pontants pouvant être substitués par des atomes de fluor en introduisant NaF pendant ou après la synthèse. Les Dr. Emmanuel Magnier et Thomas Devic (ILV) ont synthétisé une série de ligands acides téréphtaliques fluorés et les MOFs résultants, que nous avons étudiés ici [20].

1.1. Découplage double résonance ^1H - ^{19}F .

1.1.1. Principes actifs fluorés.

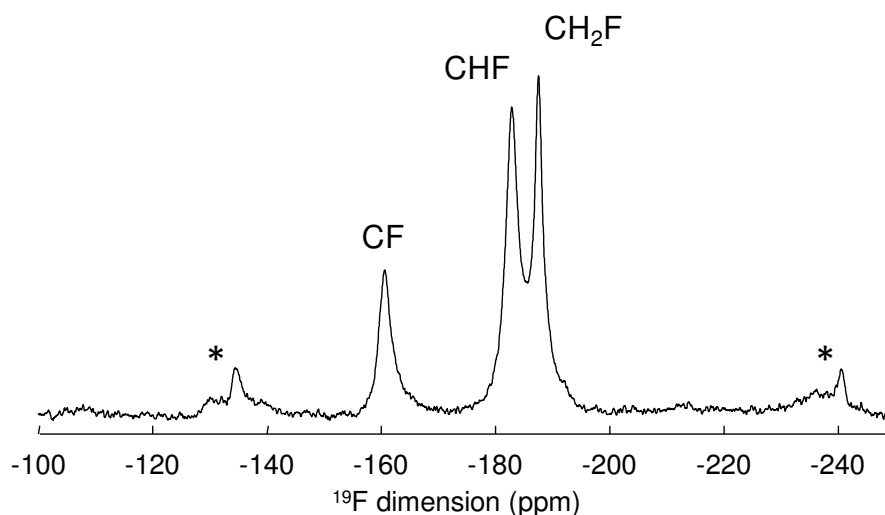


Figure 2. Spectre RMN ^{19}F MAS (25 kHz) de la fluticasone propionate. Les bandes de rotations sont repérées par des étoiles.

Dans les principes actifs fluorés, le fluor est le plus souvent présent sous la forme d'un groupement CF_3 terminal sur un cycle benzénique. La fluticasone propionate est intéressante car elle présente trois groupements mono fluorés CH_xF . Son spectre RMN MAS ^{19}F (**Figure 2**) contient trois résonances situées à -161, -184 et -189 ppm, correspondant à une gamme de déplacement chimique d'environ 17 kHz à 11,7 T.

Le spectre RMN $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ CPMAS enregistré sous découplage ^1H SPINAL-64 (**Figure 3**) contient 25 résonances, correspondant aux 22 atomes de carbone de la fluticasone et aux 3 atomes de carbone de la molécule de propionate [21].

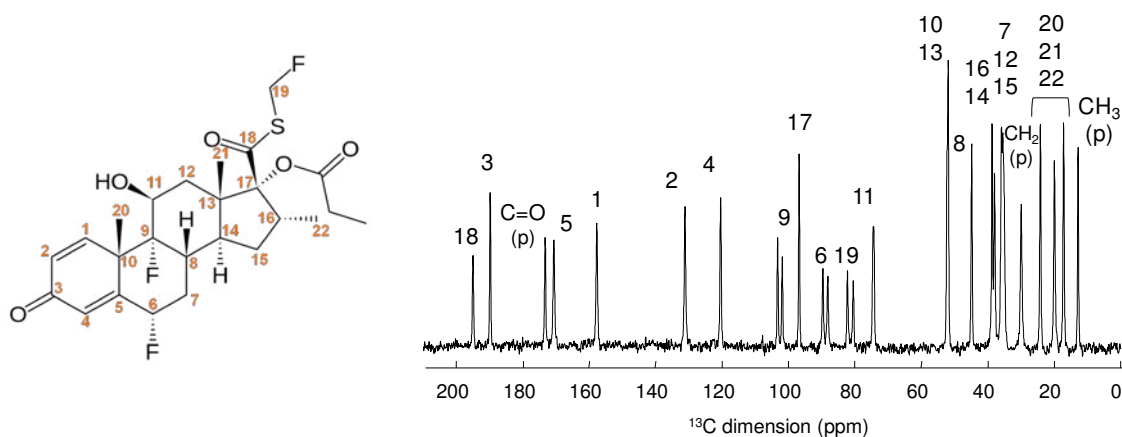


Figure 3. Spectre RMN CPMAS $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ (25 kHz/6) de la fluticasone propionate enregistré à une fréquence MAS de 25 kHz. Les raies sont attribuées sur la base d'une attribution du spectre RMN ^{13}C liquide [21].

Dans la zone 60-110 ppm, les raies à 103, 89 et 81 ppm sont dédoublées à cause du couplage ^1J (^{13}C - ^{19}F), dont les valeurs sont comprises entre 175 et 220 Hz sous découplage ^1H SPINAL-64 (**Figure 4**). Avec un découplage ^{19}F seul, uniquement les raies des atomes de carbone quaternaire ainsi que le CF sont visibles. Par l'application d'un double-découplage SPINAL-64 ^1H - ^{19}F , le couplage J est supprimé et toutes les résonnances du spectre sont résolues (**Figure 5**).

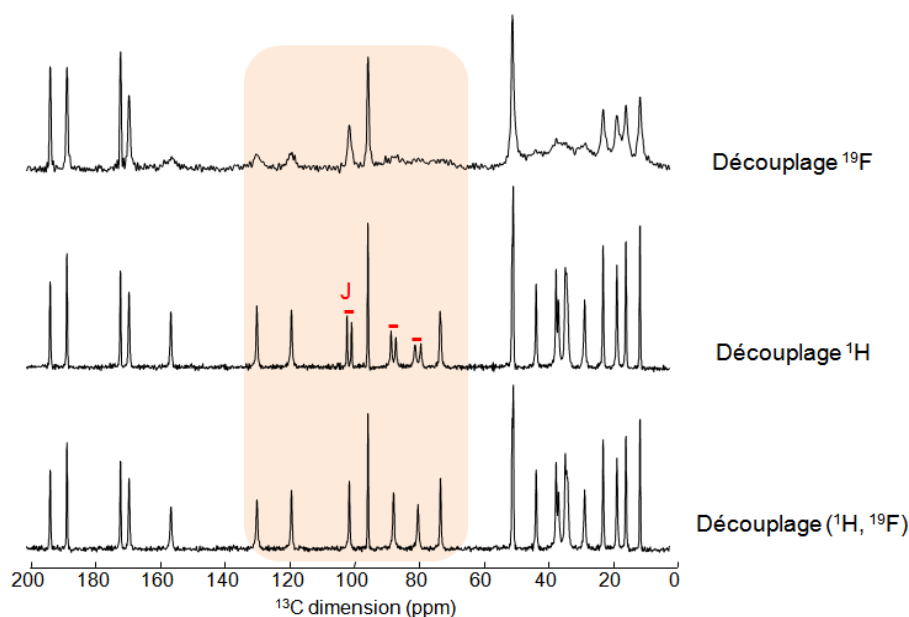


Figure 4. Spectres RMN CPMAS $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ (25 kHz) découplés SPINAL-64.

Nous avons également évalué le découplage récemment proposé par T. Braüniger *et al.* (SW_F -TPPMS) [22,23], spécifiquement dédié aux molécules à système de spins fortement couplés (^1H , ^{19}F). Une efficacité meilleure que pour les découplages “classiques” SPINAL-64 [24,25], TPPM-15 et CW [26] est obtenue à la fois pour le découplage ^1H et pour le découplage ^{19}F (**Figure 5**). Notons que les interférences possibles entre les découplages ^1H et ^{19}F n’affectent pas la résolution de nos spectres RMN ^{13}C . Le système de spin est plus simple à découpler dans les petites molécules thérapeutiques que dans les polymères fluorés, les atomes de fluor étant largement dilués dans le bain de protons.

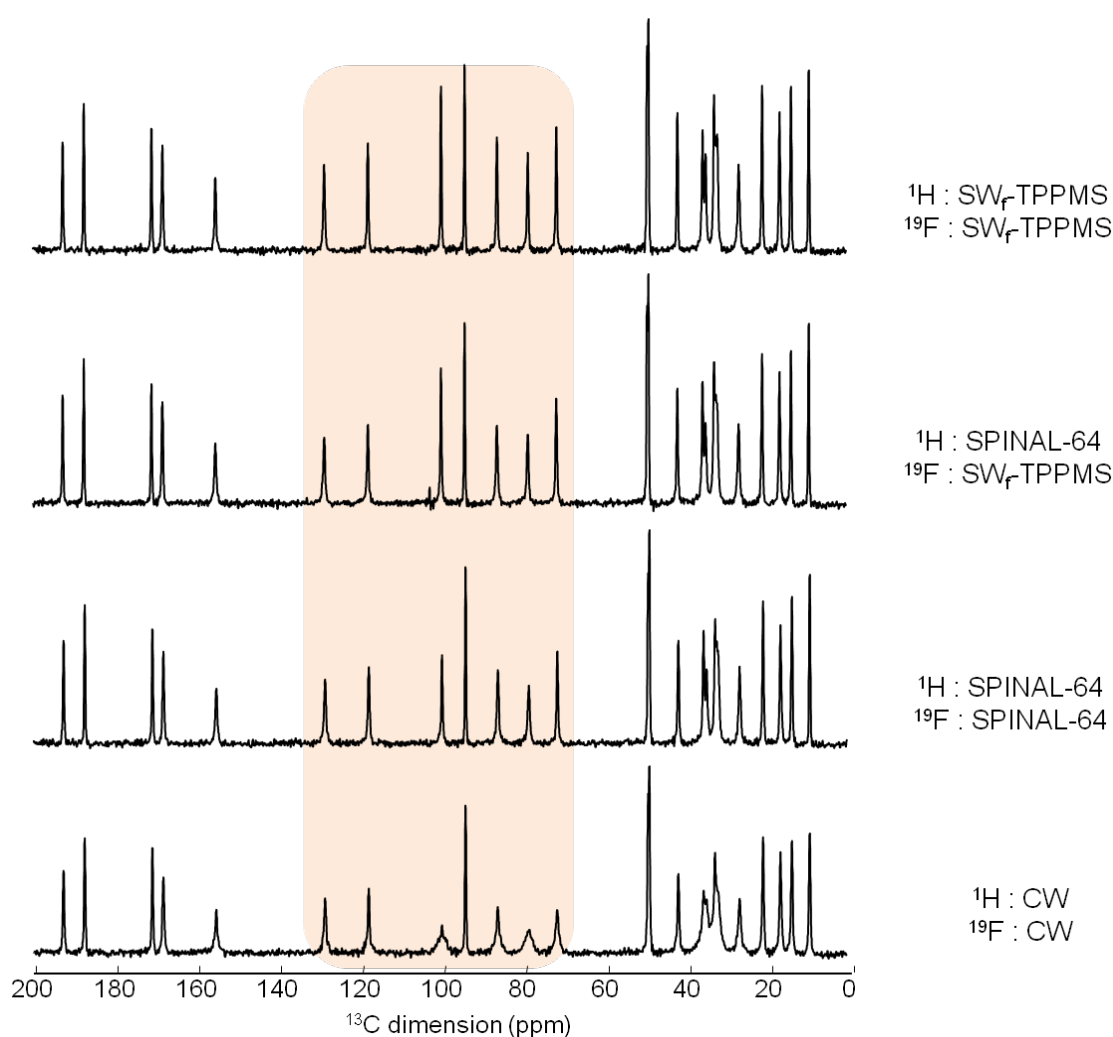


Figure 5. Spectres RMN CPMAS $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ de la fluticasone propionate enregistrés sous double découplage ^1H - ^{19}F avec différents modes et à une fréquence MAS de 25 kHz. Pour tous les découplages, un champ RF d'environ 100 kHz est appliqué sur les deux voies.

1.1.2. UiO-66(Zr) fluorés.

Des UiO-66(Zr) ont été synthétisés par Cihang Yu et les Dr. Tomas Devic et Emmanuel Magnier (ILV) [20] avec un ligand fonctionnalisé par un (UiO-66(Zr)-CF₃) ou deux (UiO-66(Zr)-2CF₃) groupements CF₃ et un groupement C₂F₅ (UiO-66(Zr)-C₂F₅). Les spectres RMN MAS ¹⁹F de ces différents composés sont présentés **Figure 6**. Comme attendu, un unique signal est observé pour UiO-66(Zr)-CF₃ et UiO-66(Zr)-2CF₃. Deux signaux pour l'UiO-66(Zr)-C₂F₅ situés à -81 ppm (CF₃) et -104 ppm (CF₂) sont observés. Cette gamme de déplacement chimique est du même ordre de grandeur que pour la fluticasone propionate (22 kHz), limitant la sensibilité du découplage à l'offset.

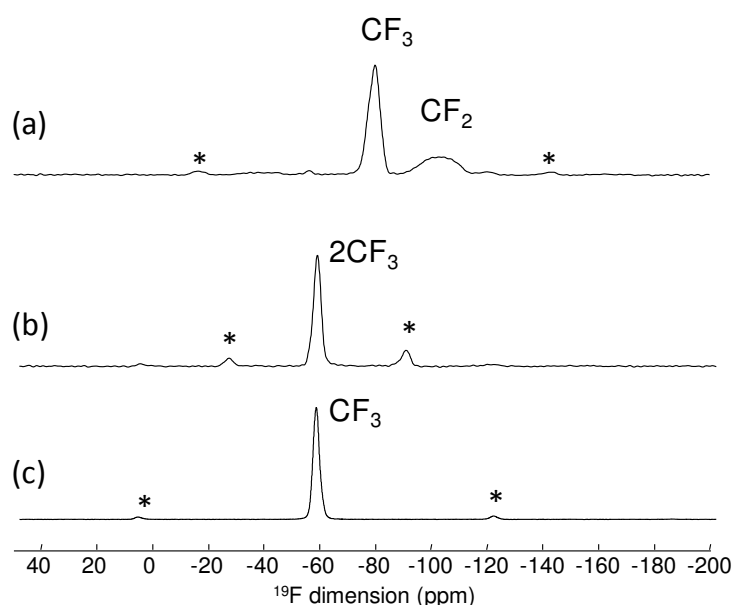


Figure 6. Spectres RMN ¹⁹F MAS (30 kHz) des UiO-66(Zr) (a) -C₂F₅, (b) -2CF₃ et (c) -CF₃. Les bandes de rotation sont repérées par des étoiles. Les raies sont attribuées.

Les spectres RMN CPMAS ¹H→¹³C enregistrés sous découplage ¹H sont présentés **Figure 7**. Ils contiennent les résonances caractéristiques des groupements carboxyles (175 ppm) et des carbones aromatiques (120-140 ppm). Sous double-découplage ¹H-¹⁹F, les couplages ¹J ¹³C-¹⁹F (formant un quadruplet dans le cas des groupements CF₃ terminaux) sont supprimés, permettant une identification non ambiguë des groupements fluorés. Ce double découplage est particulièrement utile pour l'UiO-66(Zr)-C₂F₅ pour lequel les résonances des groupements CF₂ et

CF_3 n'étaient pas du tout résolues sur les spectres RMN enregistrés sous découplage ^1H seul. Les UiO-66(Zr) ont un système de spin particulier, parce que la porosité permanente de l'échantillon dilue spatialement les bains de protons et de fluors, rendant le double découplage intrinsèquement plus facile à effectuer.

Cette méthode de double découplage est donc particulièrement intéressante pour les composés fluorés car elle permet une identification claire des groupements fluorés sans réduire l'efficacité des découplages individuels.

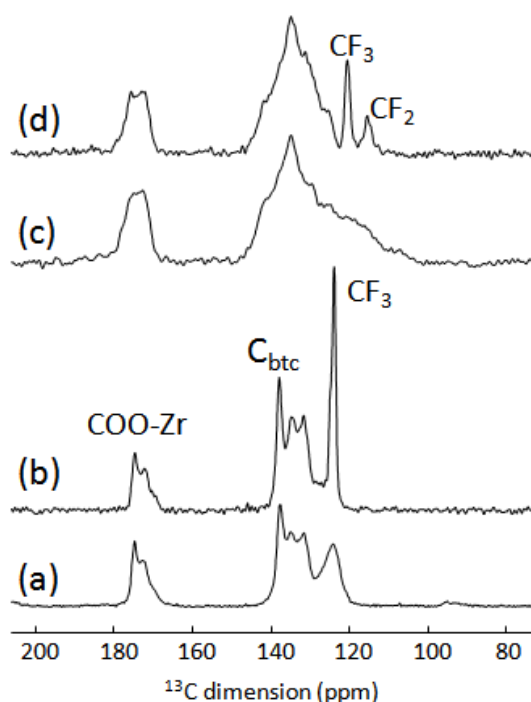


Figure 7. Spectres RMN CPMAS $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ (25 kHz) enregistrés sous découplage ^1H (a, c) et double découplage $\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}$ (b, d) pour l'UiO-66(Zr)- 2CF_3 (a, b) et l'UiO-66(Zr)- C_2F_5 (c, d).

1.2. Triple transfert de polarisation.

La possibilité d'irradier simultanément les trois voies ^1H , ^{19}F et X, ouvre la possibilité d'effectuer des multiples transferts de polarisation. Oschkinat *et al.* ont notamment reporté la séquence de triple-transfert d'aimantation pour le système ($^1\text{H}/^2\text{H}/^{13}\text{C}$) [27]. Le principe est de

trouver une condition de transfert CP commune aux noyaux ^1H - ^{13}C et ^2H - ^{13}C . Les auteurs reportent que le spectre RMN $\{^1\text{H}, ^2\text{H}\} \rightarrow ^{13}\text{C}$ TCP est la somme des spectres CPMAS $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ et $^2\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ individuels.

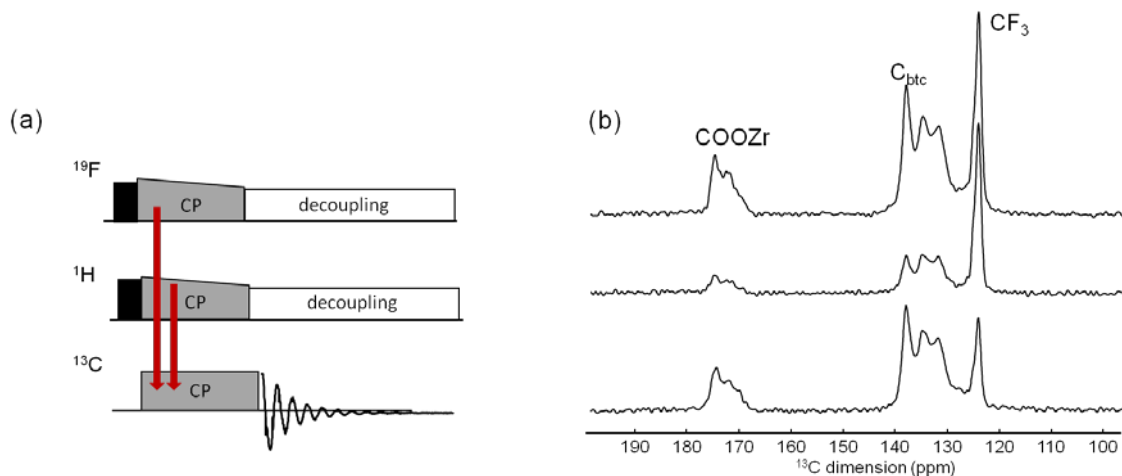


Figure 8. (a) séquence d'impulsion $\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\} \rightarrow ^{13}\text{C}$ TCP. (b) spectres RMN (ii) $^{19}\text{F} \rightarrow ^{13}\text{C}$ CP, (i) $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ CP et (iii) $\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\} \rightarrow ^{13}\text{C}$ TCP de l'UiO-66(Zr)- 2CF_3 enregistrés sous double découplage $\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}$ et à une fréquence de rotation de 25 kHz.

Appliquée au système de spin (^1H , ^{19}F , ^{13}C), un comportement similaire est observé, comme illustré **Figure 8** pour l'UiO-66(Zr)- 2CF_3 . Le spectre RMN TCP $\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\} \rightarrow ^{13}\text{C}$ est la somme des spectres RMN CP $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ et $^{19}\text{F} \rightarrow ^{13}\text{C}$ individuels. Ce type de transfert est intéressant dans le contexte de quantification par RMN CPMAS, car elle permet de ne pas négliger certaines fonctions chimiques. Avec l'application du double-découplage $^1\text{H}/^{19}\text{F}$, cette séquence permet un gain à la fois en résolution et en sensibilité.

Notons que les conditions de CP [28] utilisées ($\nu_{\text{RF}} = 100$ kHz pour ^1H , $\nu_{\text{RF}} = 100$ kHz pour ^{19}F) correspondent à une condition Hartmann-Hahn $n = 0$ pour la paire ^1H - ^{19}F . Néanmoins, aucun effet apparent sur le spectre RMN résultant n'est observé.

Pour l'UiO-66(Zr)- 2CF_3 le maximum d'efficacité de transfert obtenu par la séquence TCP, est observé pour les atomes de carbone portant les atomes de fluor (**Figure 9.b**), néanmoins il reste

assez d'aimantation pour le transfert vers les atomes voisins sur le groupement téréphtalique (**Figure 9.a**).

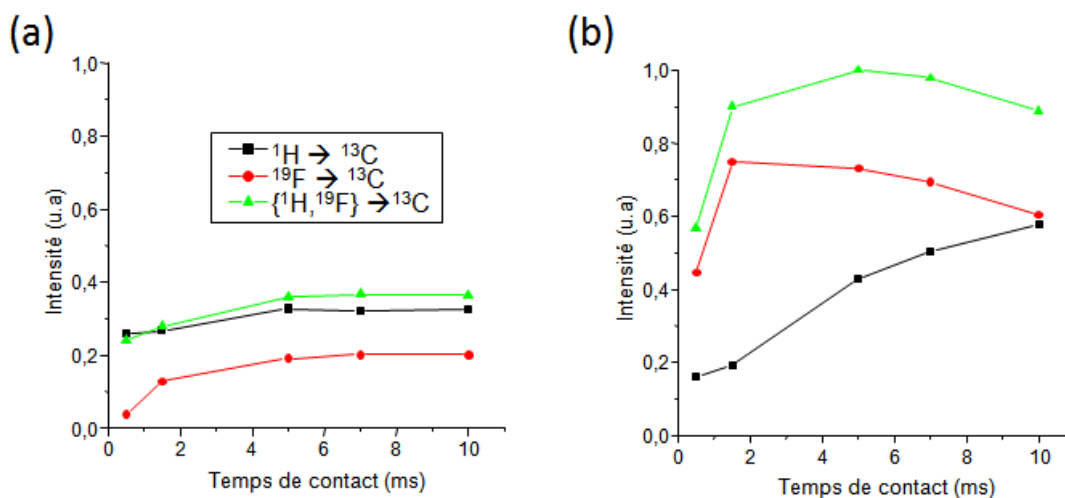


Figure 9. Courbes de montée de polarisation CP $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ (noir), CP $^{19}\text{F} \rightarrow ^{13}\text{C}$ (rouge) et TCP $\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\} \rightarrow ^{13}\text{C}$ (vert) les CH aromatique (a) et les CF_3 (b) de l'UiO-66(Zr)- 2CF_3 .

Dans le cas de la fluticasone propionate, la séquence TCP augmente également la sensibilité du spectre ^{13}C par rapport au CP $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ ou $^{19}\text{F} \rightarrow ^{13}\text{C}$ (**Figure 10**). Notons ici que le transfert $^{19}\text{F} \rightarrow ^{13}\text{C}$ vers les atomes de carbone à proximité des groupements CF est moins efficace que le transfert ^{19}F vers les carbones aromatiques de l'UiO-66(Zr)- 2CF_3 . Ceci est probablement dû aux systèmes de spins ^1H et ^{19}F très différents entre la fluticasone propionate et l'UiO-66(Zr)- 2CF_3 (absence de bain de spin homonucléaire en ^1H ou en ^{19}F et système hétéronucléaire ^1H - ^{19}F limité dans l'UiO-66(Zr) à cause de la porosité, spins ^{19}F dilués dans un bain de ^1H fortement couplés dans la fluticasone propionate). On peut donc supposer que les atomes ^1H et ^{19}F de l'UiO-66(Zr)- 2CF_3 transfèrent leurs aimantations de manière similaire vers les atomes de carbone du ligand téréphtalique, alors que pour la molécule de fluticasone propionate, les atomes de fluor étant dilués dans un bain dense de protons le transfert venant des protons est largement dominant.

Pour la fluticasone propionate le maximum d'intensité des spectres TCP est obtenu pour un temps de contact d'environ 2,5 ms (**Figure 10**). Pour des temps de contact plus longs, l'efficacité

du transfert TCP est limitée par le temps de relaxation $T_{1\rho}$ court du ^{19}F (malgré l'application d'un champ radio fréquence fort pendant le temps de contact).

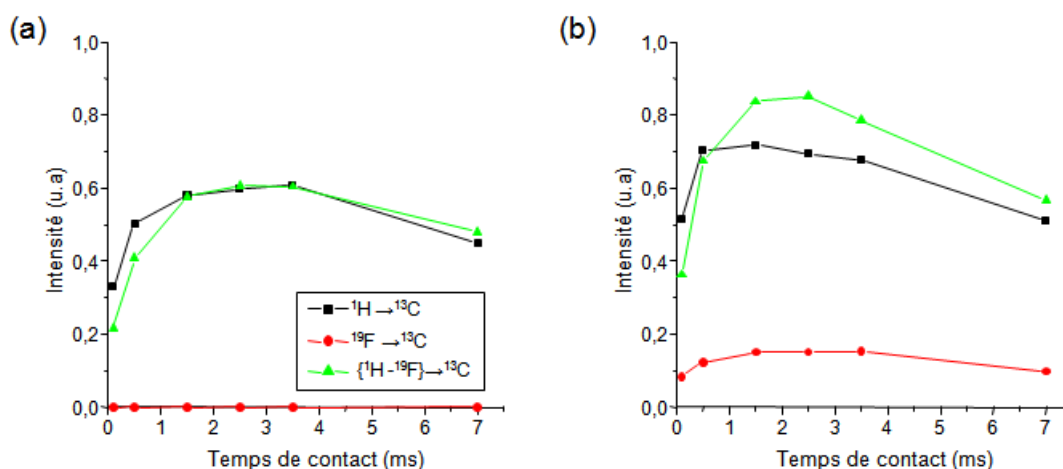


Figure 10. Courbes de montée de polarisation de la fluticasone propionate obtenues par transfert CPMAS (25 kHz) et sous double découplage (^1H - ^{19}F), avec CP $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ (noir), CP $^{19}\text{F} \rightarrow ^{13}\text{C}$ (rouge) et TCP $\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\} \rightarrow ^{13}\text{C}$ (vert). (a) courbes du carbone CH aromatique à 158 ppm et (b) courbes du CH_2F à 81 ppm.

Dans le cas d'un multiple transfert de polarisation, il est nécessaire de considérer la différence des temps de relaxation longitudinale T_1 entre ^1H et ^{19}F , le temps de recyclage étant fixé par le noyau ayant le T_1 le plus long. Dans la plus part des matériaux poreux de type MOFs, les temps de relaxation T_1 sont relativement courts pour les deux noyaux ^1H et ^{19}F (moins d'une seconde dans $\text{UiO-66}(\text{Zr})\text{-2CF}_3$), rendant la TCP efficace pour les MOFs.

Dans la fluticasone propionate, les valeurs de T_1 des noyaux ^1H et ^{19}F sont plus contrastées ($T_1(^1\text{H}) \sim 1 \text{ s}$, $T_1(^{19}\text{F}) \sim 5 \text{ s}$), à cause de la bonne cristallinité de l'échantillon. Ceci implique un délai de recyclage pour le TCP beaucoup plus long que pour la CP $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$. Cependant, plusieurs techniques récentes sont proposées pour réduire le T_1 . Citons par exemple l'application d'une impulsion 90° sur le noyau ^1H (ou ^{19}F) à la fin de l'acquisition du signal ^{13}C (impulsion de « Flip-Back » permettant de forcer le retour de l'aimantation le long de l'axe z [29]), ou encore l'application d'un train d'impulsion type RFDR durant le temps de recyclage [30], permettant de

réintroduire l'interaction dipolaire homonucléaire ^1H - ^1H , participant à la réduction du temps de relaxation T_1 .

1.3. ^1H - ^{19}F et ^{19}F - ^1H : découplage et expériences double résonance.

1.3.1. Découplage.

La possibilité d'appliquer des champs RF simultanément sur les voies ^1H et ^{19}F autorise l'utilisation d'une séquence de découplage sur un noyau pendant l'acquisition du spectre de l'autre en supprimant les couplages dipolaires forts ^1H - ^{19}F . Un découplage ^1H appliqué durant l'observation du signal RMN du ^{19}F a été utilisé pour réduire les largeurs des résonances ^{19}F et allonger les temps de relaxation T_2 de ce noyau dans des aluminophosphates fluorés, ouvrant le champ à l'utilisation d'expérience nécessitant de longs T_2 [1].

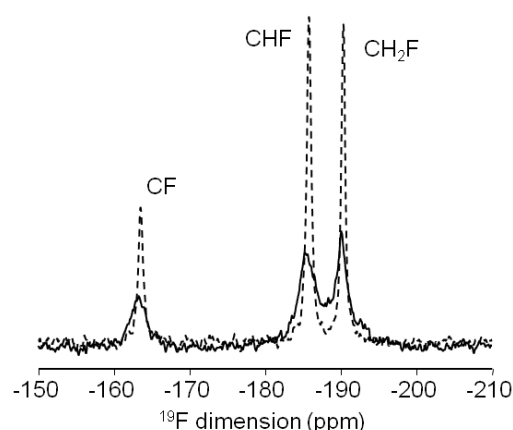


Figure 11. Spectres RMN MAS (25 kHz, NS = 8) ^{19}F de la fluticasone propionate enregistrés sans découplage ^1H (trait plein) et avec découplage ^1H SPINAL-64 (pointillé).

Dans le cadre de l'étude des principes actifs et MOFs fluorés, une augmentation de sensibilité et de résolution est également obtenue sur les spectres ^{19}F MAS sous découplage ^1H SPINAL-64 (**Figure 11**), passant d'une largeur de raie de 1170, 1138 et 750 Hz à 258, 223 et 197 Hz, respectivement, pour les trois résonances situées à -161, -184 et -189 ppm. Dans la suite, les spectres impliquant la dimension ^{19}F ont, sauf mention contraire, été acquis sous découplage ^1H

SPINAL-64. Notons qu'un découplage ^{19}F durant l'acquisition des spectres RMN ^1H dans ces matériaux n'améliore pas la résolution.

1.3.2. Transfert d'aimantation : CP ^1H - ^{19}F .

La possibilité d'appliquer des champs RF simultanément sur les voies ^1H et ^{19}F autorise également des expériences de transfert d'aimantation entre les noyaux ^1H - ^{19}F . Les premiers transferts $^1\text{H} \rightarrow ^{19}\text{F}$ et vice versa par CP ont été reportés en détails par Harris *et al.* [31-34]. Ce transfert entre deux noyaux de haut gamma est très efficace et très rapide (intensité maximum à 1,5 ms de temps de contact), comme illustré **Figure 12** pour l'UiO-66(Zr)-2CF₃. Pour ce composé, le transfert agit comme un filtre sur le spectre RMN ^1H , permettant de conserver uniquement les signaux des protons de la structure et réduisant le signal des protons de l'eau dans les pores.

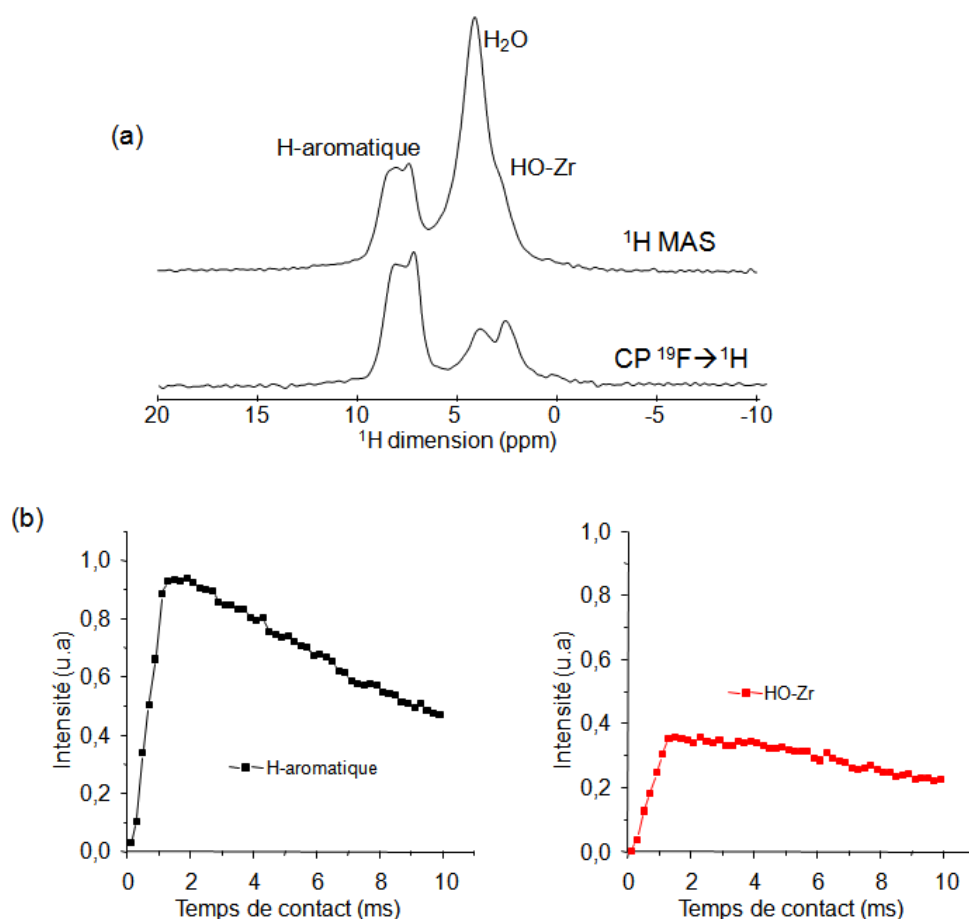


Figure 12. (a) spectres RMN ^1H MAS (haut) et CP (bas) de UiO-66(Zr)-2CF₃ (20 kHz, NS = 8). (b) courbes de montée de polarisation CP $^{19}\text{F} \rightarrow ^1\text{H}$ de l'UiO-66(Zr)-2CF₃ pour les protons aromatiques (noir) et protons hydroxyle HO-Zr (rouge).

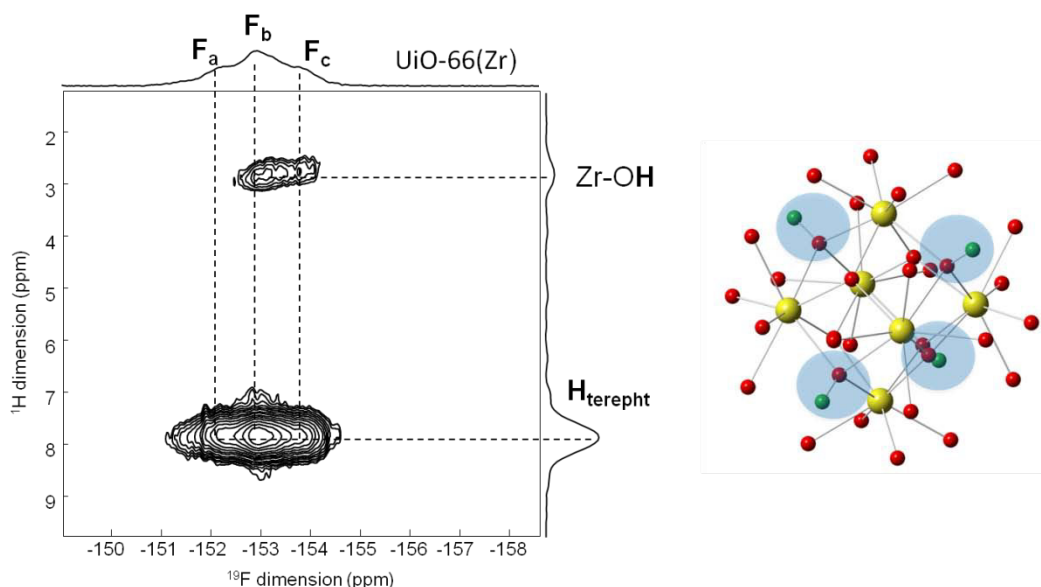


Figure 13. Spectre RMN 2D CP-HETCOR $^1\text{H} \rightarrow ^{19}\text{F}$ (25 kHz) de l'UiO-66(Zr) fluoré sur le cluster inorganique. A droite : représentation de l'oxocluster de zirconium (Zr : Jaune, O : rouge, H : vert). Les quatre positions où substitution OH/F est possible sont indiquées en bleu.

Dans le cadre de l'étude de MOFs fluorés, nous avons appliqué ces transferts $^1\text{H} \rightarrow ^{19}\text{F}$ pour sonder la distribution des atomes de fluor dans un UiO-66(Zr) dont la brique inorganique a été fluorée. Le spectre RMN CP-HETCOR [35] $^1\text{H} \rightarrow ^{19}\text{F}$ est présenté (**Figure 13**). La dimension ^{19}F (horizontale) montre la présence de trois résonances. La dimension ^1H contient, outre la raie des atomes d'hydrogène du cycle téréphtalique, une raie à 2,5 ppm, montrant la présence de groupes hydroxydes résiduels, et indiquant que la fluoration n'est pas totale. La présence de trois résonances de fluor peut être comprise en considérant la grande sensibilité du déplacement chimique isotrope du ^{19}F à son environnement proche, notamment à la présence d'autres atomes de F ou groupes hydroxydes dans sa seconde sphère de coordination, comme il a été montré dans des AlPOs fluorés [36]. La brique inorganique de l'UiO-66(Zr) contient en effet quatre positions pour les hydroxydes (**Figure 13**). La présence de tache de corrélation entre les fluors Fb, Fc et les protons hydroxyles Zr-OH (distance ^{19}F -H d'environ 5,5 Å) confirme la présence simultanée de fluor et OH sur certains des clusters inorganiques. L'absence de tache de corrélation pour le fluor nommé Fa avec les protons OH indique que certains clusters sont

complètement fluorés. Cette seule expérience fournit des informations quantitative et qualitative sur la fluoration inorganique des matériaux poreux de type MOFs, information impossible à obtenir par des techniques usuelles de diffraction (sur poudre ou monocristal).

1.3.3. Transfert d'aimantation $^1\text{H} \rightarrow ^{19}\text{F} \rightarrow ^{13}\text{C}$: double-CP en cascade.

Le transfert de polarisation $^1\text{H} \rightarrow ^{19}\text{F}$ peut être utilisé pour générer des spectres RMN 2D de corrélation ^{19}F - ^{13}C en profitant du temps de relaxation longitudinale T_1 du proton généralement plus court que celui du fluor. Ce double-CP en cascade $^1\text{H} \rightarrow ^{19}\text{F}$ suivi de $^{19}\text{F} \rightarrow ^{13}\text{C}$ [37] (**Figure 14**) a permis d'acquérir un spectre RMN 2D ^{19}F - ^{13}C de la fluticasone propionate en un temps 5 fois plus court qu'une expérience $^{19}\text{F} \rightarrow ^{13}\text{C}$ classique ($T_1(^1\text{H}) = 1\text{ s}$, $T_1(^{19}\text{F}) = 5\text{ s}$).

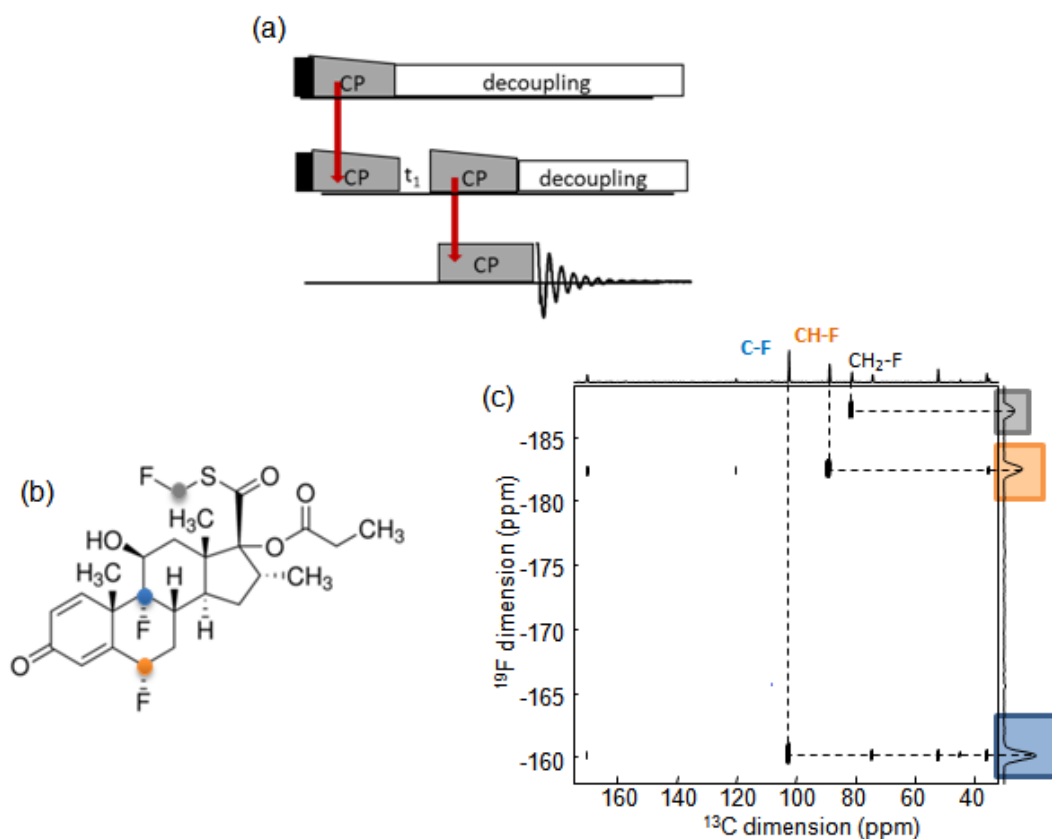


Figure 14. (a) séquence d'impulsion du double-CP en cascade $^1\text{H} \rightarrow ^{19}\text{F} \rightarrow ^{13}\text{C}$ avec double découplage ^1H (SPINAL-64) et ^{19}F (SW_F-TPPMS). (c) spectre RMN 2D (MAS 25 kHz) de corrélation hétéronucléaire ^{19}F - ^{13}C à partir duquel les résonances des atomes de CH_xF de la fluticasone propionate (b) ont pu être attribuées.

Ce spectre RMN, enregistré avec un temps de contact ^{19}F - ^{13}C court pour être sélectif (1,1 ms), permet de corréler les trois raies ^{19}F aux résonances ^{13}C correspondantes. Les taches de corrélation de plus faible intensité sont des transferts aux atomes de carbone second voisin. L'analyse des taches de corrélation permet finalement une attribution non ambiguë des raies ^{19}F .

1.3.4. Double résonance ^1H - ^{19}F .

Les expériences RMN double-résonance d'écho de rotation (REDOR) [38], sensibles aux distances hétéronucléaires, sont aisément réalisables avec la sonde RMN ^1H - ^{19}F . C'est un outil très intéressant pour l'étude de systèmes complexes, comme par exemple la caractérisation de l'UiO-66(Zr)- 2CF_3 dans lequel des molécules de caféine ont été incorporées (**Figure 15**). La résonance ^{19}F du ligand téréphtalique est utilisée comme sonde locale, permettant d'éviter les ambiguïtés dues à l'encombrement des spectres RMN ^1H . Notons que ce type de mesures peut trouver une application en biologie pour des mesures de distances F-H.

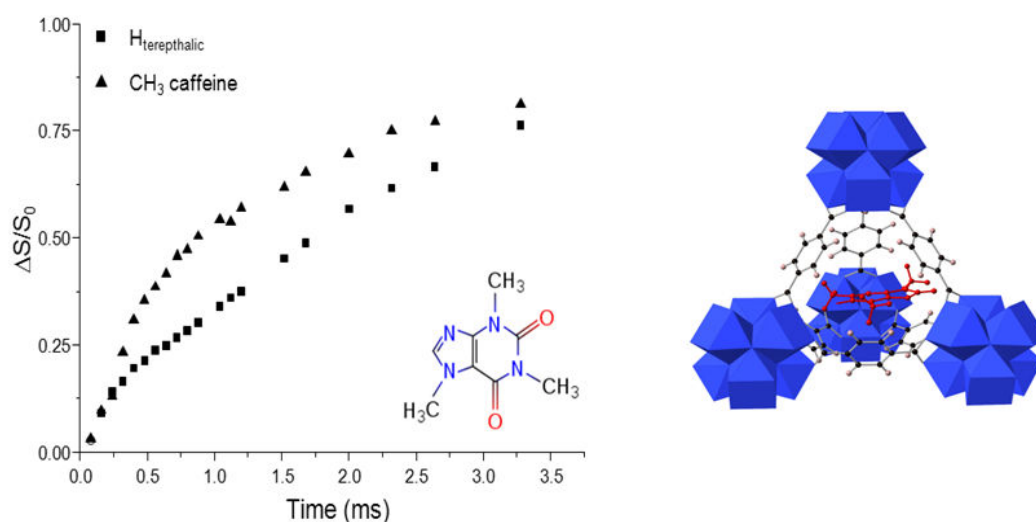


Figure 15. Courbes REDOR ^1H - $\{^{19}\text{F}\}$ enregistrées à une fréquence MAS de 25 kHz de l'UiO-66(Zr)- 2CF_3 dans lequel des molécules de caféine (à droite) ont été incorporées.

Le déphasage REDOR rapide de la raie ^1H des protons téréphtaliques caractérise des distances H-F courtes. La vitesse de déphasage REDOR de la raie de la caféine est similaire à

celle du proton téréphtalique, confirmant des distances proches et donc le succès de l'encapsulation des molécules dans les pores du matériau.

2. La paire de spins ^{27}Al - ^{13}C : applications à l'étude structurale de MOFs(Al).

Comme pour la paire ^1H - ^{19}F , les fréquences de Larmor des noyaux ^{13}C et ^{27}Al sont très proches, et les expériences impliquant ces noyaux nécessitent donc un appareillage RMN adapté. Parce que les fréquences de Larmor sont encore plus proches que pour la paire ^1H - ^{19}F , deux options sont possibles : i) une ligne de transmission, similaire à celle réalisée pour le couple ^1H - ^{19}F , ii) un séparateur de fréquence (REDOR Box [2]).

2.1. Ligne de transmission.

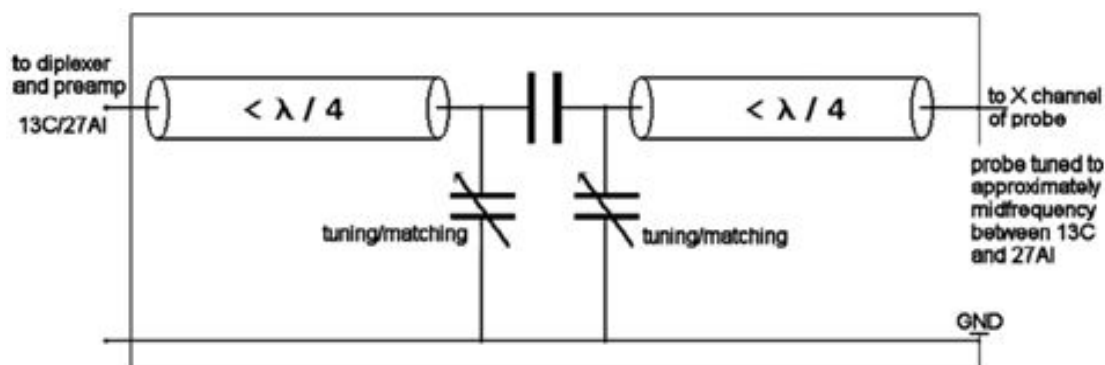


Figure 16. Représentation schématique de la ligne de transmission extérieure. Le circuit est composé de circuit capacitif et de câble dont la longueur est modulable. Partie de droite : connectée à la sonde sur la voie X (ou Y), partie de gauche : connectée au séparateur de fréquence.

L'avantage de la ligne de transmission (**Figure 16**) est de disposer de deux voies « réelles », sur lesquelles des signaux RF peuvent être émis ou reçus simultanément. Cela a permis en outre l'acquisition simultanée de spectre RMN MAS ^{13}C et ^{27}Al dans le MIL-53(Al) (**Figure 17**), et

l'enregistrement de courbes S-RESPDOR dans un solide modèle, le lactate d'aluminium (**Figure 18**) [39]. Les inconvénients majeurs sont une faible sensibilité (sonde de 2,5 mm de diamètre), et des fréquences fixes (contrairement à la REDOR Box ou plusieurs paires de noyaux peuvent être étudiées).

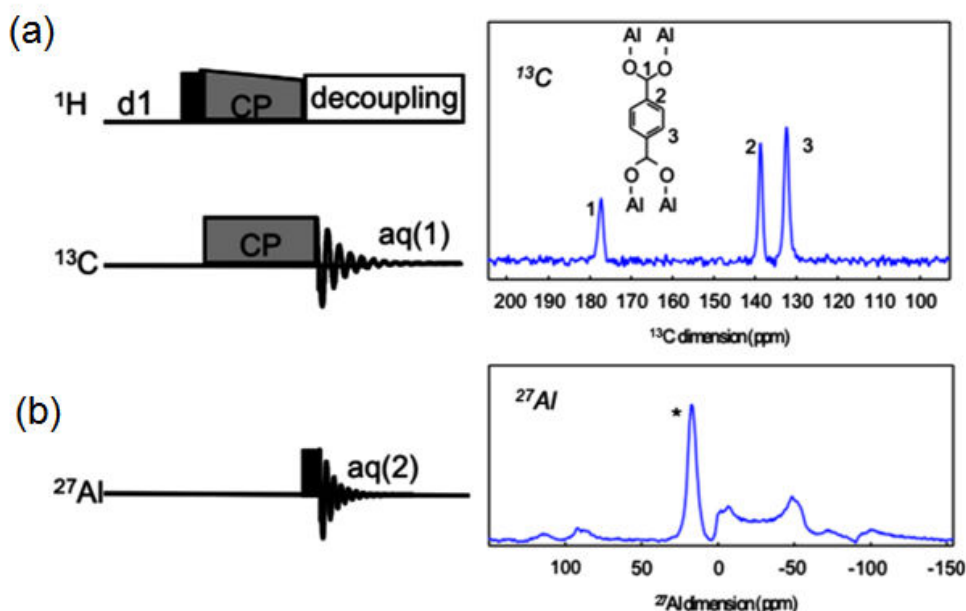


Figure 17. Spectres RMN CPMAS $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ (a) et simple impulsion ^{27}Al (b) du MIL-53(Al) hydraté enregistrés simultanément grâce à l'utilisation de deux récepteurs parallèles.

La séquence utilisée pour remonter aux distances ^{13}C - ^{27}Al est la S-RESPDOR (décrite dans le Chapitre 1), permettant de mesurer des interactions dipolaires entre un noyau quadripolaire (cas du ^{27}Al de spin 5/2) et un noyau de spin $1/2$ (cas du ^{13}C). Notons que toutes les mesures sont faites en abondance naturelle ^{13}C (1%). Dans le cas d'échantillons dont les paires de spins sont isolées (ce qui est le cas des MOFs à cause de la porosité et de la faible abondance naturelle ^{13}C), la séquence donne directement accès aux distances internucléaires Al-C.

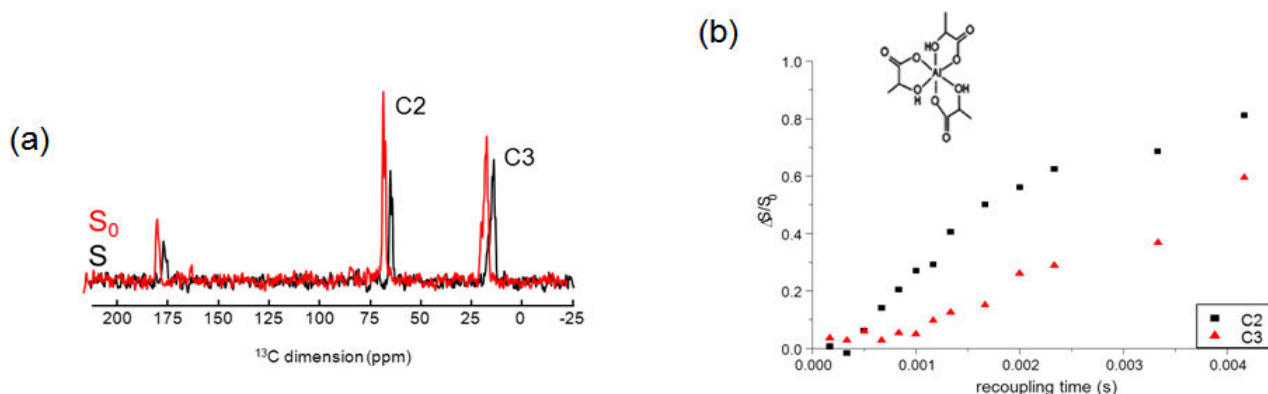


Figure 18. (a) spectre RMN CPMAS ^{13}C (10 kHz) du lactate d'aluminium. (b) courbes S-RESPDOR ^{13}C - ^{27}Al pour les atomes de carbone C_2 et C_3 . Les courbes sont similaires à celles reportées par F. Pourpoint *et al.* en utilisant la REDOR Box [39].

2.2. REDOR Box.

La REDOR Box [2] a des propriétés complémentaires de la ligne de transmission : ajustement à des fréquences de Larmor distantes de moins de 40 MHz. L'impossibilité d'appliquer et de recevoir des signaux simultanément empêche toutefois le découplage d'un noyau pendant l'observation de l'autre et les acquisitions simultanées de spectres RMN. F. Pourpoint *et al.* [39] ont montré que les transferts d'aimantation étaient possibles en séparant les impulsions de recouplage sur le noyau S de part et d'autre des impulsions appliquées sur le noyau I. Pour la paire ^{13}C - ^{27}Al , la REDOR Box a entre autre été utilisée pour étudier la structure de complexes organoaluminés et un MOF à base d'aluminium (MIL-100).

Dans ce chapitre, nous reportons l'utilisation de cette REDOR Box pour mesurer de distances ^{13}C - ^{27}Al dans i) des MOFs de structure bien connue pour valider le processus, ii) deux nouveaux MOFs synthétisés à l'ILV. Pour l'un d'entre eux, la structure cristalline n'est pas encore résolue.

2.3. MIL-53(Al).

Pour tester l'efficacité de l'équipement et de la séquence, nous avons sélectionné le MIL-53(Al), dont la structure hydratée (MIL-53(Al)-H₂O) et sèche (MIL-53(Al)) sont bien connues [40].

La structure du MIL-53(Al) est composée de chaînes d'octaèdres d'aluminium reliés entre eux par des ligands téréphtalique (**Figure 19**). La structure du MOF est poreuse, et a la propriété de changer de volume (variation jusqu'à 40 % du volume de maille) en fonction de paramètres externes (température, présence de molécule hôte, pression). Dans le cadre de notre étude, nous avons sélectionné le MIL-53(Al) hydraté et sec, la phase séchée étant obtenue par chauffage du composé hydraté à 150°C sous vide primaire pendant 6 heures au moins.

La phase sèche MIL-53(Al) présente des pores "ouverts" (**Figure 19.a**), alors que la présence d'eau crée un réseau de liaisons hydrogène fort avec les OH portant les octaèdres d'aluminium, entraînant une fermeture des pores du MIL-53(Al)-H₂O (**Figure 19.b**). Les distances ^{13}C - ^{27}Al de ces deux phases étant proches, mais différentes (**Tableau 1**), une bonne estimation de la sensibilité de la méthode aux distances internucléaires peut être obtenue.

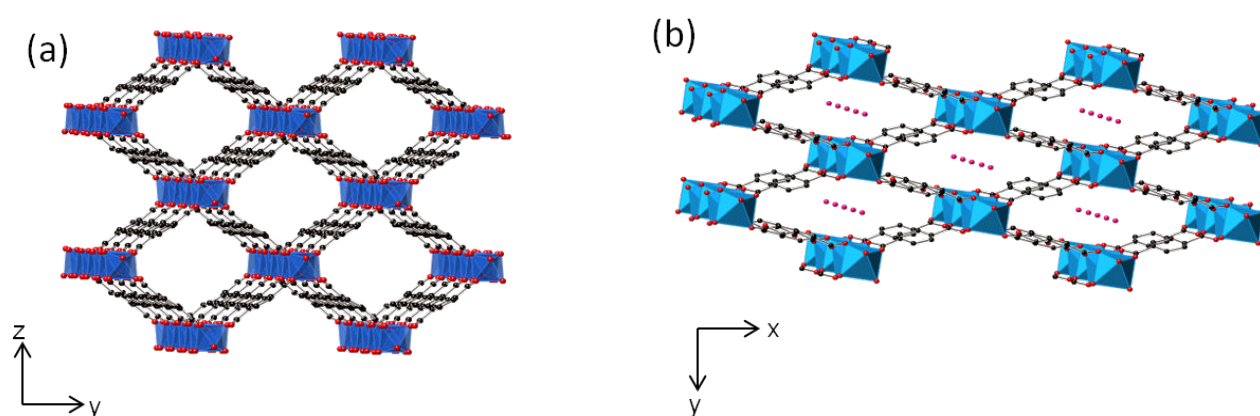


Figure 19. Vue du réseau tridimensionnelle du MIL-53(Al) de la phase sèche et ouverte (a) et de la phase hydratée et fermée (b) avec en bleu les polyèdres d'aluminium interconnectés par les ligands téréphtalique (atomes de carbone en noir et atomes d'oxygène en rouge).

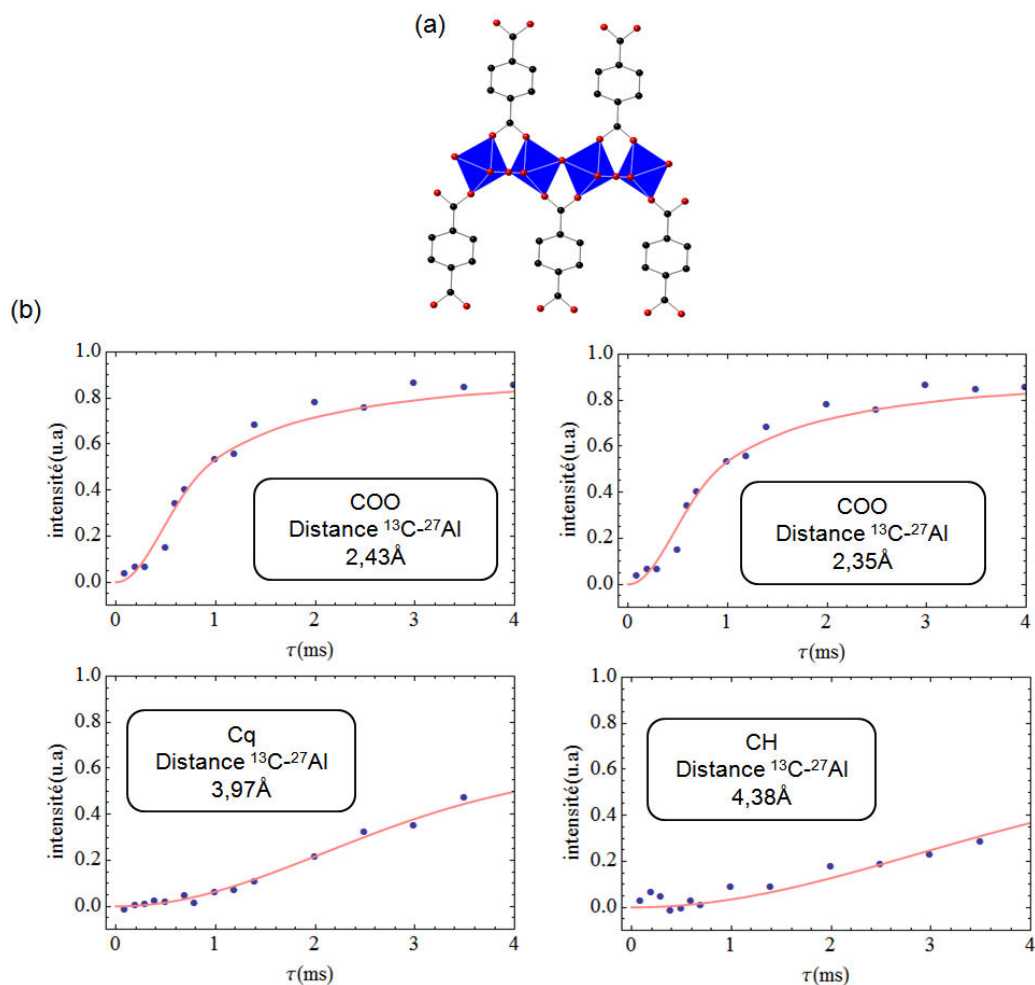


Figure 20. (a) Représentation du ligand acide téréphtalique et les liaisons avec les atomes d'aluminium. (b) courbes S-RESPDOR ^{13}C - ^{27}Al du MIL-53(Al) sec (phase ouverte) pour les trois types d'atomes de carbone du ligand organique COO, Cq et CH. Les distances déduites de la simulation sont indiquées.

Les courbes d'évolution du signal ^{13}C - ^{27}Al du MIL-53(Al) phase ouverte (échantillon sec) sont reportées dans la **Figure 20**. L'utilisation de la formule analytique (Chapitre 1) pour la simulation des courbes donne accès aux distances entre les atomes de carbone du ligand et d'aluminium. Les distances ^{13}C - ^{27}Al sont extraites pour les trois types de carbone du ligand (**Figure 20.b**), le groupement carboxyle COO (présentant deux signaux ^{13}C), le Cq et le CH. La même démarche est appliquée pour le MIL-53(Al)-H₂O (**Figure 21**). Les distances Al-C extraites sont reportées dans le **Tableau 1**.

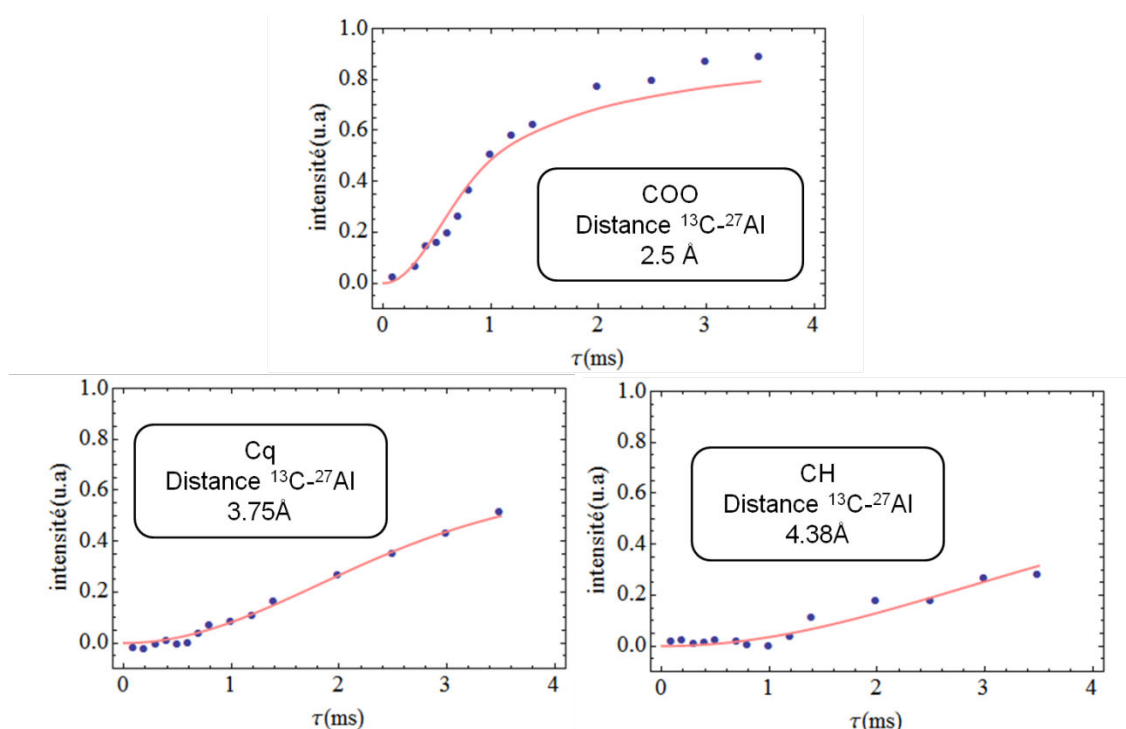


Figure 21. courbes S-RESPDOR ^{13}C - ^{27}Al du MIL-53(Al) hydraté (phase fermée) pour les trois types d'atomes de carbone du ligand organique COO, Cq et CH. Les distances déduites de la simulation sont indiquées.

	COO	Cq-aromatique	CH-aromatique
	MIL-53(Al)-H ₂ O		
RMN	2,50	3,75	4,38
DRX	3,11	4,45	4,60
	MIL-53(Al)		
RMN	2,35 2,43	3,97	4,38
DRX	2,89 2,92	4,14	4,24 4,61

Tableau 1. Distances (Å, ± 0.05 Å) ^{13}C - ^{27}Al des MIL-53(Al) hydraté et sec obtenues par RMN par DRX.

Le relativement bon accord entre les valeurs de distances calculées par RMN et les valeurs déterminées par diffraction des rayons-X sur poudre valide la méthode et les paramètres d'acquisition employés.

2.4. Nouveaux MOF(Al).

Le Dr. Amandine Cadiou de l'ILV a synthétisé deux nouveaux MOFs(Al) en utilisant comme ligand organique l'acide pyrazole dicarboxylique. Une des phases a été obtenue sous forme de monocristal et sa structure a été résolue par diffraction (phase 1). L'autre phase, poreuse, n'a été obtenue que sous forme de poudre. A ce jour sa structure reste inconnue.

2.4.1. Phase 1.

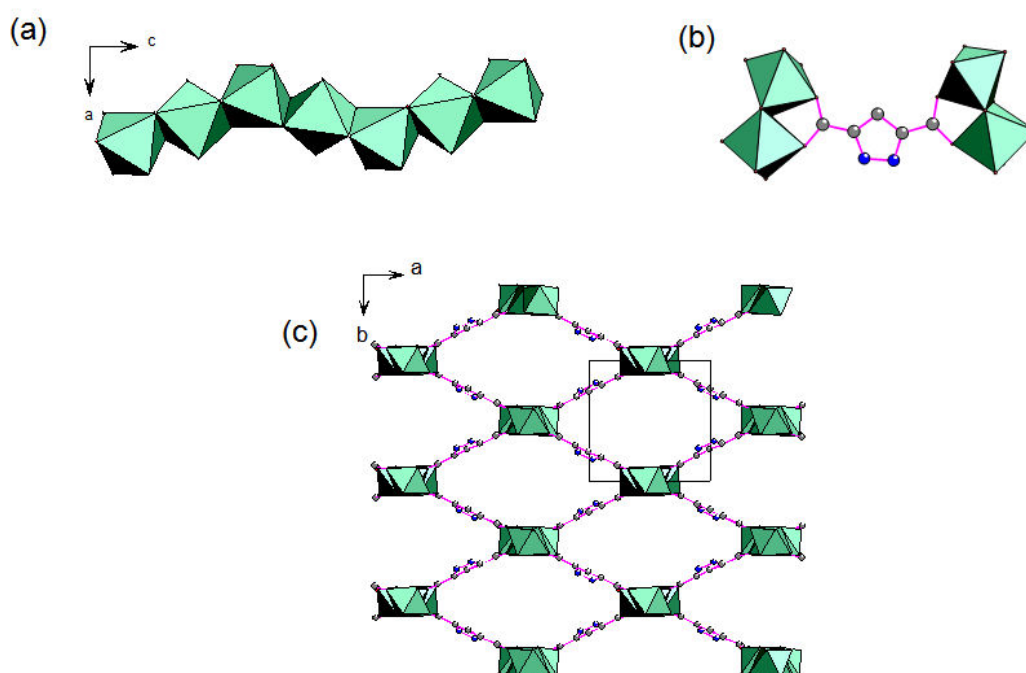


Figure 22. (a) chaînes d' AlO_6^{3-} , (b) environnement du ligand tétrazole et (c) vue 3D de l'un des réseaux de la phase 1.

La structure de la phase 1 ($P2_1/c$, $a = 9,5038(9)$ Å, $b = 9,402(1)$ Å, $c = 10,883(1)$ Å et $\beta = 91,210(5)^\circ$) est composée de deux réseaux tridimensionnels interconnectés. La structure contient

trois sites cristallographiquement inéquivalents d'aluminium de multiplicité 1, 2 et 2. Les trois octaèdres AlO_6^{3-} sont reliés par arêtes, créant une chaîne distordue le long de l'axe c. Chaque ligand tetrazolate est relié, à travers les fonctions carboxylates, à quatre atomes d'aluminium, générant un réseau 3D (**Figure 22**). La structure finale résulte de l'intercroissance de ces deux réseaux.

Le spectre RMN $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ de la phase 1 (**Figure 23.c**) présente 5 résonances, deux résonances correspondant aux groupes COO (167 et 163 ppm), deux aux atomes de carbone CN (148 et 138 ppm) et une au CH (110 ppm). La présence de deux raies pour le carboxyle et le CN indique la présence d'un ligand entier inéquivalent, ceci est dû à la présence d'un proton sur l'un des atomes d'azote qui casse la symétrie locale du cycle pyrazole.

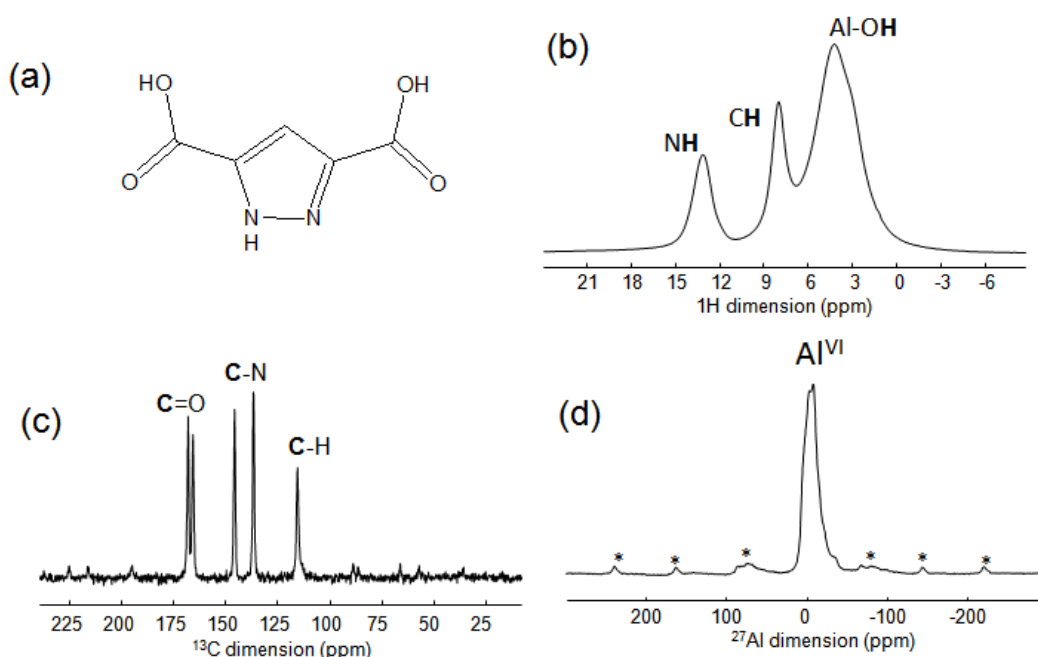


Figure 23. (a) représentation schématique du ligand pyrazolate. Spectres RMN (b) ^1H , (c) ^{13}C et (d) ^{27}Al de la phase 1 enregistrés à une fréquence MAS de 10 kHz.

Les spectres ^{27}Al MQMAS [41] (**Figure 24**) montrent la présence de deux résonances aluminium, dont les paramètres quadripolaires, extraits par simulation des formes de raie, sont rassemblés dans le **Tableau 2**.

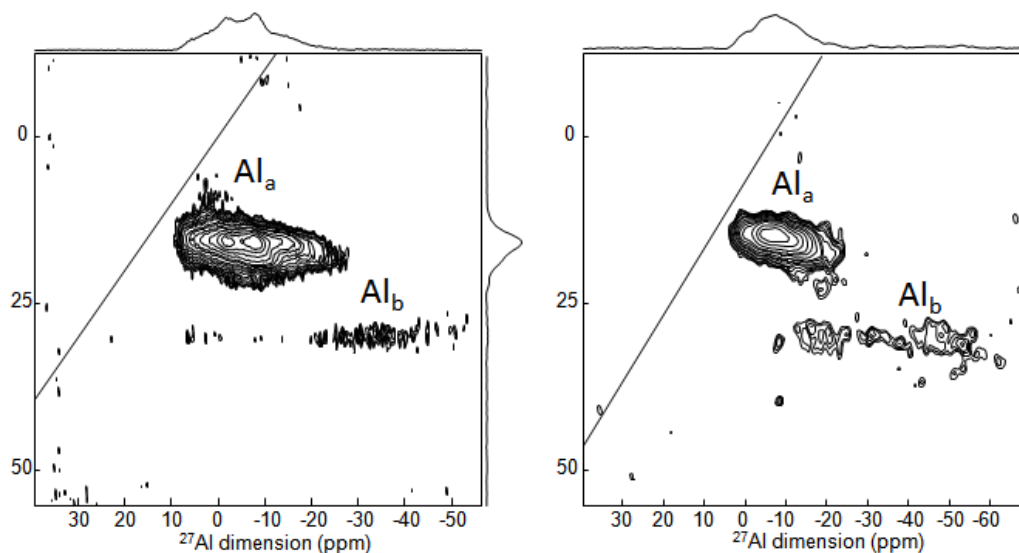


Figure 24. Spectres RMN MQMAS ^{27}Al de la phase 1 (à gauche) et la phase 2 (à droite) enregistrés à 11,7 T.

	C_Q (MHz)	η_Q
	Phase 1	
Al_a	5,6	0,5
Al_b	8,9	0
	Phase 2	
	4,8	0,55
Al_b	9,0	0

Tableau 2. Constante de couplage quadripolaire ($C_Q \pm 0,1$ MHz) et paramètre d'asymétrie ($\eta_Q \pm 0,1$) des phases 1 et 2 pour les deux résonances ^{27}Al .

2.4.2. Phase 2.

Ce composé poreux présente un diagramme de diffraction des rayons-X sur poudre avec trop peu de réflexions pour pouvoir être indexé. Néanmoins, les données RMN (voir ci-dessous) suggère une structure proche de celle de la phase 1, notamment avec des chaînes d'aluminium similaires.

Les spectres RMN MAS ^{27}Al et MQMAS de la phase 2 (**Figure 24**) sont en effet ressemblant à ceux de l'autre phase, indiquant probablement la présence de chaînes connectées par arêtes. On distingue deux résonances ^{27}Al dont les paramètres quadripolaires sont reportés dans le **Tableau 2**.

Le spectre RMN ^{13}C de la phase 2 (**Figure 25**) présente des résonances supplémentaires par rapport au spectre de la phase 1, situées entre les raies de carbonyles et des CN.

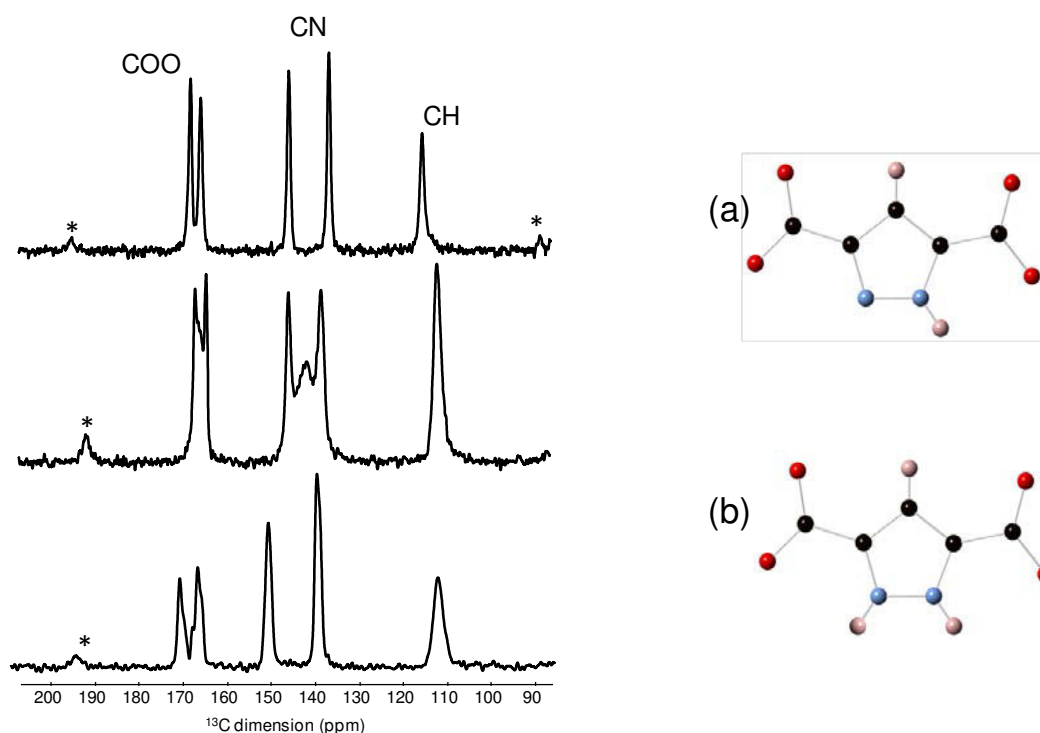


Figure 25. A gauche : spectres RMN CPMAS $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ (10 kHz) des échantillons secs de phase 1 (haut) et phase 2 (bas) et de la phase 2 hydratée (milieu). A droite : ligand pyrazolate en phase (a) sec et (b) hydraté.

Ces raies disparaissent lorsque l'échantillon est chauffé à 150°C sous vide primaire, et réapparaissent progressivement lorsque l'échantillon est laissé à l'air (**Figure 26**). Ces phénomènes indiquent la présence d'un échange chimique entre un proton de l'eau et le proton de l'acide pyrazolique. Dans le composé sec, le proton est bien localisé, et cinq résonances correspondant aux cinq carbones inéquivalents de la molécule sont observées. En présence

d'eau, le proton pyrazole échange sa position rapidement, les carbones CN d'une part et COO d'autre part deviennent équivalents à l'échelle de la RMN, et le déplacement chimique de la nouvelle raie correspond au barycentre des deux déplacements chimiques de la phase sèche.

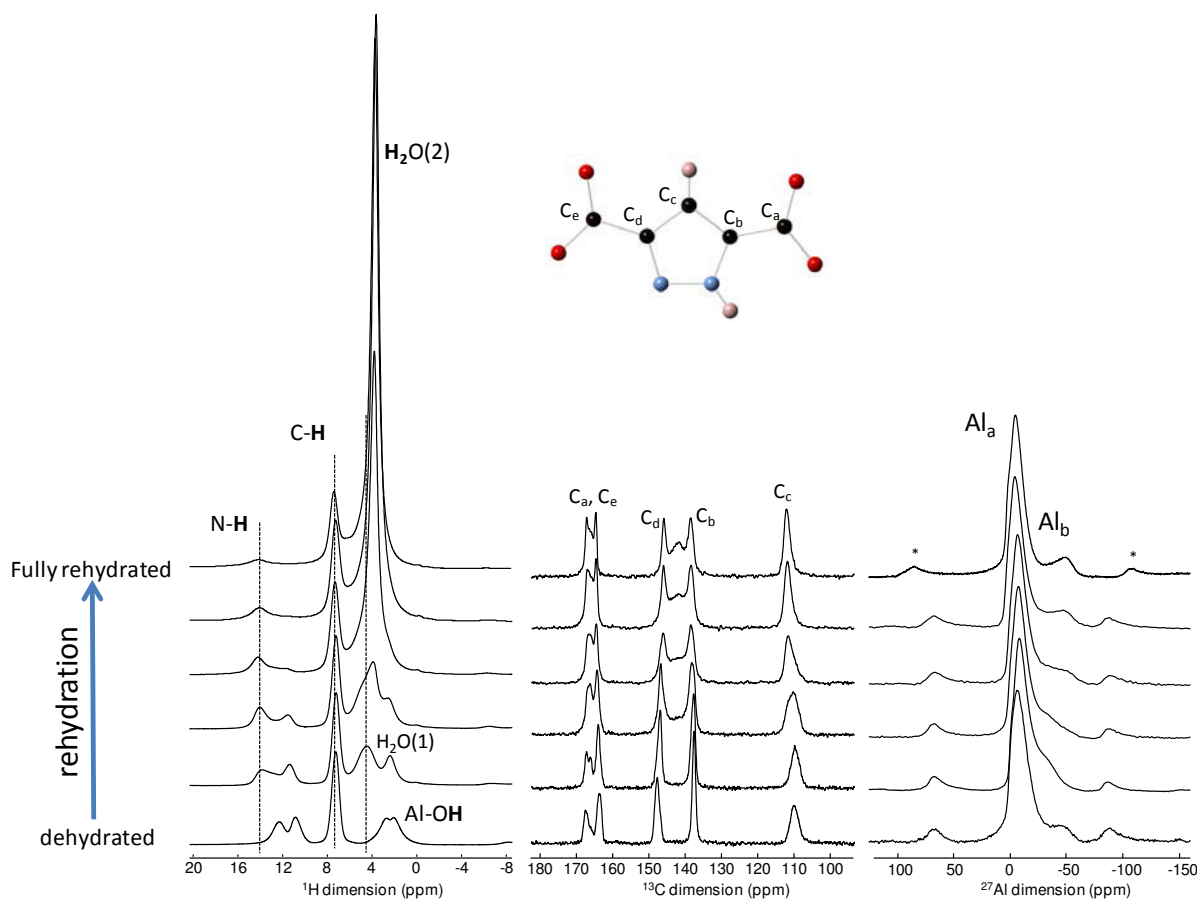


Figure 26. Réhydratation de la phase 1 suivie par RMN MAS ^1H , ^{13}C et ^{27}Al (10 kHz).

Dans un second temps, les mesures de distances ^{13}C - ^{27}Al ont été effectuées sur les deux composés secs. Les courbes S-RESPDOR ^{13}C - ^{27}Al des phases 1 et 2 ainsi que leurs simulations sont reportées **Figure 27** et **Figure 28**, respectivement. Les distances obtenues sont rassemblées dans le **Tableau 3**.

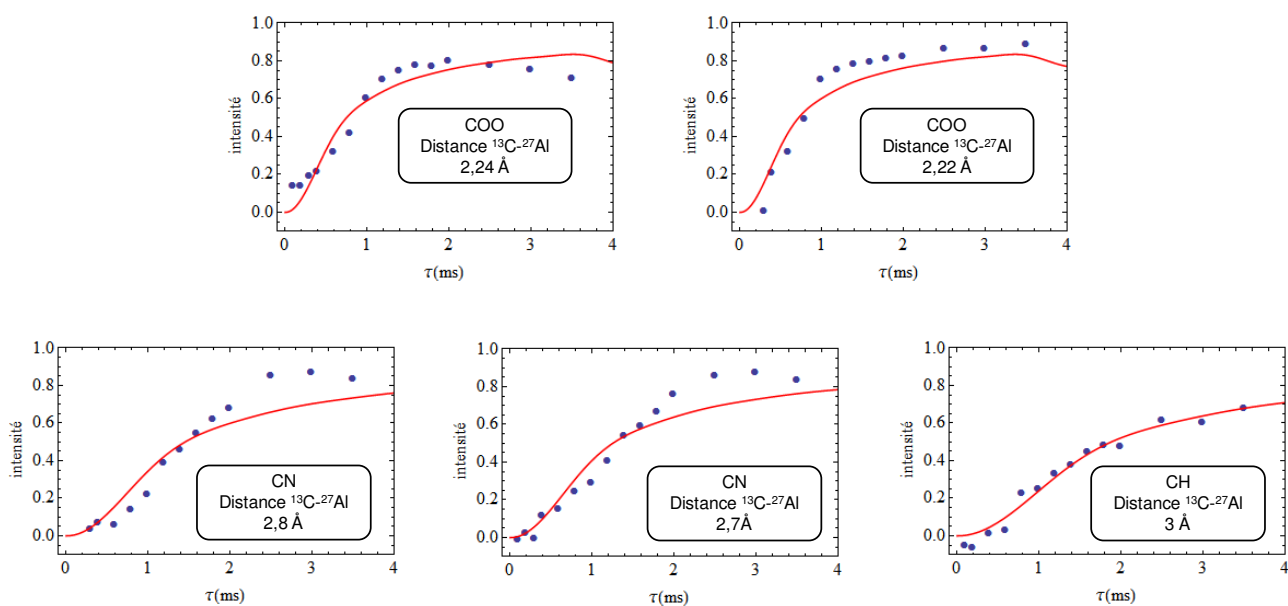


Figure 27. Courbes S-RESPDOR ^{13}C - ^{27}Al de la phase 1. Les distances déduites de la simulation sont indiquées.

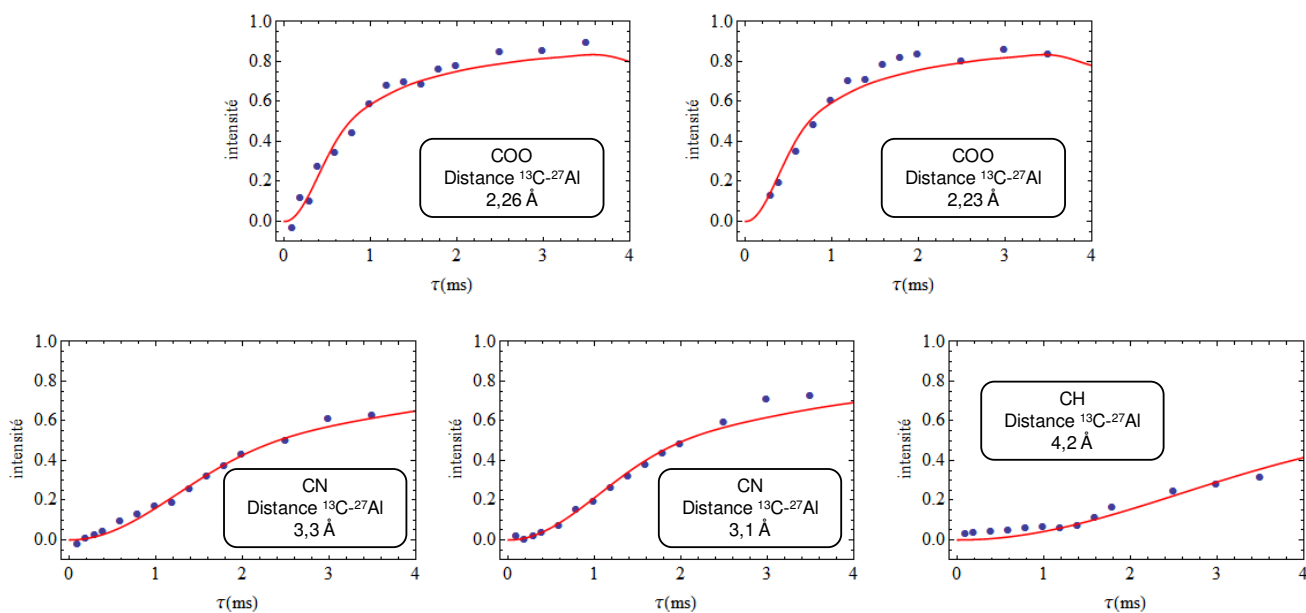


Figure 28. Courbes S-RESPDOR ^{13}C - ^{27}Al de la phase 2. Les distances déduites de la simulation sont indiquées.

	Phase 1	Phase 2
COO (168 ppm)	2,25	2,26
COO (166 ppm)	2,22	2,23
CN (146 ppm)	2,81	3,32
CN (135 ppm)	2,67	3,14
CH (116 ppm)	3,03	4,22

Tableau 3. Distances ^{13}C - ^{27}Al (en Å $\pm 0,05$) obtenues par la simulation des courbes S-RESPDOR pour les MOFs phase 1 et phase 2.

Les distances ^{27}Al - ^{13}C des deux composés phase 1 et phase 2 sont similaires dans le cas des groupements carboxyliques, et un peu différentes pour les CN et CH, ceci est sûrement associé en partie à la distorsion du cycle par les échanges du proton acide du pyrazole avec l'eau. Les distances du composé phase 2 étant proches de celle de la phase 1, on peut en déduire que la structure de la phase 2 poreuse est très similaire à celle de la phase 1.

Conclusions.

Nous avons reporté ici les potentialités d'une sonde à multiple canaux (3 et plus) pour la caractérisation structurale de MOFs poreux et de principes actifs pharmaceutiques.

La possibilité d'appliquer des champs radio fréquence simultanément sur les spins (^1H - ^{19}F) a permis l'application de découplages et transferts (TCP et double-CP en cascade) multiple-résonance, augmentant la résolution des spectres RMN ^{13}C et ^{19}F de la fluticasone propionate et des UiO-66(Zr)- 2CF_3 et $-\text{C}_2\text{F}_5$. Nous avons en outre montré que le découplage SW_F -TPPMS (^{19}F et ^1H) présentait une meilleure efficacité que le découplage SPINAL-64.

Des expériences de double-résonance $\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}$ CP et REDOR ont également été enregistrées. Le spectre RMN CP-HETCOR (^1H , ^{19}F) de l'UiO-66(Zr) a indiqué une fluoration partielle et aléatoire de la brique inorganique. Les courbes REDOR (^1H , ^{19}F) ont permis de confirmer l'encapsulation des molécules de caféine dans les pores de l'UiO-66(Zr)-2CF₃.

Pour la paire de spins ^{13}C et ^{27}Al l'utilisation d'une REDOR Box a permis l'acquisition de données S-RESPDOR ^{13}C - ^{27}Al dans différents MOFs à l'aluminium. Ces mesures ont notamment été effectuées sur deux nouvelles phases, l'une de structure connue l'autre de structure non résolue. L'ensemble des données RMN (^1H , ^{13}C , ^{27}Al et ^{13}C - ^{27}Al) indique que les deux phases ont des structures cristallines très proches.

Références.

- [1] C. Martineau, F. Engelke, and F. Taulelle, "Multiple resonance heteronuclear decoupling under MAS: Dramatic increase of spectral resolution at moderate magnetic field and MAS frequencies," *J. Magn. Reson.*, **2011**, 212, 311–319.
- [2] "www.nmr-service.de, REDOR Box NMR Service GmbH." .
- [3] H. J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, and M. Stahl, "Fluorine in medicinal chemistry," *ChemBioChem*, **2004**, 5, 637–643.
- [4] J. L. C. Rowsell and O. M. Yaghi, "Metal-organic frameworks: A new class of porous materials," *Microporous Mesoporous Mater.*, **2004**, 73, 3–14.
- [5] G. Férey, "Hybrid porous solids: past, present, future.," *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 191–214.
- [6] S. Ando, R. K. Harris, U. Scheler, D. M. Grant, and J. Wiley, "Fluorine-19 NMR of Solids Containing Both Fluorine and Hydrogen Fluorine-19 NMR of Solids Containing Both Fluorine," *Encycl. Nucl. Magn. Reson.*, **2002**, 9, 531–550.
- [7] J. C. Bailey, "Formation of cryolite and other aluminofluorides A petrologic review, " *Bull. Geol. Soc. Denmark*, **1980**, 29, 1–45.
- [8] J. M. McArthur, "Fluorine-deficient apatite," *Mineral. Mag.*, **1990**, 54, 508–510.
- [9] L. M. Rodríguez-Lorenzo, J. N. Hart, and K. a. Gross, "Influence of fluorine in the synthesis of apatites. Synthesis of solid solutions of hydroxy-fluorapatite," *Biomaterials*, **2003**, 24, 3777–3785.
- [10] S. Swallow, *Fluorine in Medicinal Chemistry*, 1st ed., 54. Elsevier B.V., **2015**.
- [11] L. G. Waldbott, "Fluoride in Food," *Am. J. Clin. Nutr.*, **1963**, 12, 455–462.
- [12] J. Scheers, D.-H. Lim, J.-K. Kim, E. Paillard, W. a. Henderson, P. Johansson, J.-H. Ahn, and P. Jacobsson, "All fluorine-free lithium battery electrolytes," *J. Power Sources*, **2014**, 251, 451–458.
- [13] S. Banerjee, *Handbook of Specialty Fluorinated Polymers*. Elsevier, **2015**.
- [14] K. L. Kirk, "Fluorine in medicinal chemistry: Recent therapeutic applications of fluorinated small molecules," *J. Fluor. Chem.*, **2006**, 127, 1013–1029.
- [15] P. Maienfisch and R. G. Hall, "The Importance of Fluorine in the Life Science Industry," *Chim. Int. J. Chem.*, **2004**, 58, 93–99.
- [16] M. Johnson, "Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids.," *J. Allergy Clin. Immunol.*, **1998**, 101, S434–S439.

- [17] S. M. Harding, "The human pharmacology of fluticasone propionate," *Respir. Med.*, **1990**, 84, 25–29.
- [18] M. Kandiah, M. H. Nilsen, S. Usseglio, S. Jakobsen, U. Olsbye, M. Tilset, C. Larabi, E. A. Quadrelli, F. Bonino, and K. P. Lillerud, "Synthesis and Stability of Tagged UiO-66 Zr-MOFs," *Chem. Mater.*, **2010**, 22, 6632–6640.
- [19] S. Devautour-vinot, G. Maurin, C. Serre, P. Horcajada, D. Paula, V. Guillerm, D. S. Costa, F. Taulelle, and C. Martineau, "Structure and Dynamics of the Functionalized MOF Type UiO-66(Zr): NMR and Dielectric Relaxation Spectroscopies Coupled with DFT Calculations," *Chem. Mater.*, **2012**, 24, 2168–2177.
- [20] C. Yu, S. Bourrelly, C. Martineau, F. Saïdi, E. Bloch, H. Lavrard, F. Taulelle, P. Horcajada, C. Serre, P. L. Llewellyn, E. Magnier, and T. Devic, "Functionalization of Zr-based MOFs with alkyl and perfluoroalkyl groups: the effect on the water sorption behavior," *Dalton. Trans.*, **2015**, 44, 19687–19692.
- [21] B. Dent, "certificate of Analysis : Fluticasone Propionate-d5," **2008**.
- [22] C. Vinod Chandran, P. K. Madhu, P. Wormald, and T. Bräuniger, "Frequency-swept pulse sequences for ^{19}F heteronuclear spin decoupling in solid-state NMR," *J. Magn. Reson.*, **2010**, 206, 255–263.
- [23] R. S. Thakur, N. D. Kurur, and P. K. Madhu, "Swept-frequency two-pulse phase modulation for heteronuclear dipolar decoupling in solid-state NMR," *Chem. Phys. Lett.*, **2006**, 426, 459–463.
- [24] B. M. Fung, A. K. Khitrin, and K. Ermolaev, "An Improved Broadband Decoupling Sequence for Liquid Crystals and Solids," *J. Magn. Reson.*, **2000**, 142, 97–101.
- [25] G. Comellas, J. J. Lopez, A. J. Nieuwkoop, L. R. Lemkau, and C. M. Rienstra, "Straightforward, effective calibration of SPINAL-64 decoupling results in the enhancement of sensitivity and resolution of biomolecular solid-state NMR," *J. Magn. Reson.*, **2011**, 209, 131–135.
- [26] U. Haeberlen and J. S. Waugh, "Coherent Averaging Effect in Magnetic Resonance," *Phys. Rev.*, **1968**, 175, 453–467.
- [27] Ü. Akbey, F. Camponeschi, B. J. Van Rossum, and H. Oschkinat, "Triple resonance cross-polarization for more sensitive ^{13}C MAS NMR spectroscopy of deuterated proteins," *ChemPhysChem*, **2011**, 12, 2092–2096.
- [28] S. R. Hartmann and E. L. Hahn, "Nuclear Double Resonance in the Rotating Frame," *Phys. Rev.*, **1962**, 128, 2042–2053.
- [29] J. Tegenfeldt and U. Haeberlen, "Cross Polarization in Solids with Flip-Back of I-Spin Magnetization," *J Magn Reson*, **1979**, 36, 453–457.
- [30] Y. Q. Ye, M. Malon, C. Martineau, F. Taulelle, and Y. Nishiyama, "Rapid measurement of

- multidimensional 1H solid-state NMR spectra at ultra-fast MAS frequencies,” J. Magn. Reson.*, **2014**, 239, 75–80.
- [31] K. Aimi, S. Ando, P. Avalle, and R. K. Harris, “Solid-state 19F MAS and 1H→19F CP/ MAS NMR study of the phase transition behavior of vinylidene fluoride-trifluoroethylene copolymers: 1. Uniaxially drawn films of VDF 75% copolymer,” *Polymer (Guildf).*, **2004**, 45, 2281–2290.
- [32] S. Ando, R. K. Harris, G. A. Monti, and S. A. Reinsberg, “Analysis of cross-polarization dynamics between 1H and 19F in Viton fluoroelastomer using solid-state 19F magic angle spinning and 1H→ 19F cross -polarization magic angle spinning NMR,” *Magn. Reson. Chem.*, **1999**, 37, 709–720.
- [33] S. Ando, R. K. Harris, and S. A. Reinsberg, “Analysis of cross-polarization dynamics between two abundant nuclei, 19F and 1H, based on spin thermodynamics theory,” *J. Magn. Reson.*, **1999**, 141, 91–103.
- [34] S. Ando, R. K. Harris, and S. A. Reinsberg, “Solid-state 1H→19F/19F→1H CP/MAS NMR study of poly(vinylidene fluoride),” *Magn. Reson. Chem.*, **2002**, 40, 97–106.
- [35] J. E. Roberts, S. Vega, and R. G. Griffin, “Two-dimensional heteronuclear chemical shift correlation spectroscopy in rotating solids,” *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 2506–2512.
- [36] C. Martineau, C. Mellot-Draznieks, and F. Taulelle, “NMR crystallography of AlPO4-CJ2: from the topological network to the local (OH)/F distribution,” *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2011**, 13, 18078–18087.
- [37] J. Schaefer, R. A. McKay, and E. O. Stejskal, “Double-cross-polarization NMR of solids,” *J. Magn. Reson.*, **1979**, 34, 443–447.
- [38] T. Gullion and J. Schaefer, “Rotational-Echo, Double-Resonance NMR,” *J. Magn. Reson.*, **1989**, 81, 196–200.
- [39] F. Pourpoint, J. Trébosc, R. M. Gauvin, Q. Wang, O. Lafon, F. Deng, and J. P. Amoureux, “Measurement of aluminum-carbon distances using S-RESPDOR NMR experiments,” *ChemPhysChem*, **2012**, 13, 3605–3615.
- [40] T. Loiseau, C. Serre, C. Huguenard, G. Fink, F. Taulelle, M. Henry, T. Bataille, and G. Férey, “A rationale for the large breathing of the porous aluminum terephthalate (MIL-53) upon hydration,” *Chemistry*, **2004**, 10, 1373–1382.
- [41] A. Medek, J. S. Harwood, and L. Frydman, “Multiple-Quantum Magic-Angle Spinning NMR: A New Method for the Study of Quadrupolar Nuclei in Solids,” *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 12779–12787.

Chapitre 3.

MultiCP : Influence des temps de relaxation et applications à des échantillons polymériques.

Introduction.

Les matériaux de plus en plus complexes que nous sommes amenés à étudier de nos jours défient les techniques usuelles de RMN du solide. En particulier, le nombre de matériaux composés de parties relativement rigides et de parties plus mobiles est en augmentation, comme par exemple les polymères [1]. Cette hétérogénéité se traduit par une disparité dans les propriétés de relaxation (T_1 , T_2 et $T_{1\rho}$) [2], rendant les effets des séquences RMN classiques, notamment le CPMAS, à leurs tours hétérogènes. Le temps de relaxation spin-réseau sous verrouillage de spin (“spin-lock”) $T_{1\rho}$ est très sensible à la dynamique de l'échantillon [3-5]. Les échantillons avec une forte mobilité ont classiquement un $T_{1\rho}$ court, alors que les espèces rigides ont plutôt des temps de relaxation $T_{1\rho}$ relativement longs.

Dans le cadre d'expériences CP $I \rightarrow S$, l'influence du temps de relaxation $T_{1\rho}$ du noyau I se traduit directement par une perte d'efficacité du transfert CP, donc à une perte d'intensité des résonances du noyau S pour des temps de contact (période de “spin-lock” pendant le CP) longs. Cette perte se fait à un rythme différent pour chaque type de résonance (rapide ou lent), donnant des spectres RMN CPMAS S hétérogènes donc non quantitatifs (**Figure 1**). C'est une limitation pour l'utilisation de la RMN en chimie, ou pour des suivis de synthèse. Ceci est illustré **Figure 1** présentant les spectres RMN ^{29}Si de composés polymériques. La connaissance de la nature et de la quantité des différentes entités chimiques présentes dans le matériau est une aide précieuse au chimiste pour améliorer les conditions de synthèse. L'acquisition d'un spectre RMN ^{29}Si simple impulsion quantitatif est extrêmement longue à cause des temps de relaxation du ^{29}Si (plusieurs minutes) et de la faible abondance de ce noyau. Malheureusement, les spectres RMN CPMAS ^1H - ^{29}Si ne sont pas quantitatifs à cause de la diversité des environnements du ^{29}Si dans ces polymères.

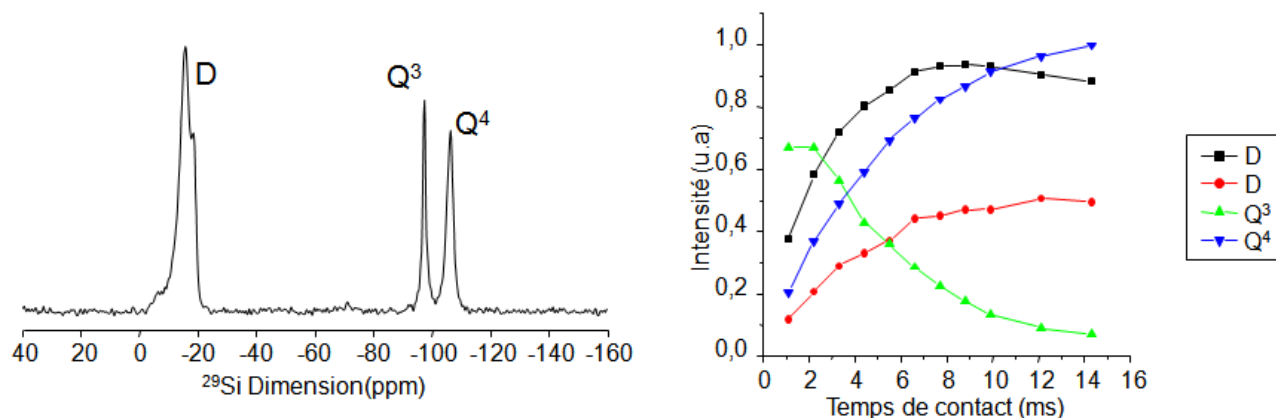


Figure 1. Spectre RMN $^1\text{H} \rightarrow ^{29}\text{Si}$ CPMAS du POSSil et les courbes de montée de polarisation de toutes les résonances enregistrés à une fréquence MAS de 5,5 kHz.

Ce problème n'est pas nouveau et de nombreuses méthodes ont été proposées pour fournir des spectres RMN ^{13}C CPMAS quantitatifs, basées sur des recouplages de l'interaction dipolaire ^1H (DARR [6-7], PARIS[8],...etc). Néanmoins, toutes ne sont efficaces que pour des échantillons enrichis. Nous nous sommes donc tournés vers la séquence multiCP introduite M. Mehring *et al.*[9] et remise à jour par K. Schmidt-Rohr *et al.* en 2014 [10], donnant de bons résultats pour la quantification de polymères de matière végétale composant le sol. Les détails techniques de cette séquence ayant été reportés dans le Chapitre 1, la première partie de ce Chapitre 3 est consacrée à une analyse des effets de différents temps de relaxation (T_1 , $T_{1\rho}$) sur les performances de la séquence multiCP dans divers matériaux sélectionnés pour leur contraste de bain de spins. Dans un second temps, sont reportées des applications de cette méthode à deux classes d'échantillons polymériques : les Polyoligosiloxysilanes (POSSils) et le Nafion.

1. Paramètres influençant la multiCP.

Nous nous sommes focalisés sur l'étude de trois paramètres clés de la séquence multiCP: la durée des temps de relaxation $T_{1\rho}$ et T_1 du ^1H ainsi que la nature du bain de spin. Nous avons sélectionné quatre échantillons présentant des paramètres contrastés : deux MOFs [11] de la

famille UiO-66(Zr) [12], un principe actif (la fluticasone propionate [13]) et un acide aminé (la valine).

1.1 Spins isolés, $T_{1\rho}$ court.

Nous avons sélectionné un échantillon de structure polymérique et poreuse ayant un temps de relaxation $T_{1\rho}$ du ^1H court (3 - 9 ms), le MOF UiO-66(Zr)- NH_2 [14]. Ce composé est une variante de l'UiO-66(Zr) présenté dans les chapitres précédents, pour lequel une fonction $-\text{NH}_2$ est présente sur les cycles téréphtaliques (**Figure 2**). Dans ce matériau poreux, les spins sont intrinsèquement dilués, donc isolés entre eux, avec une diffusion de spins presque inexistante.

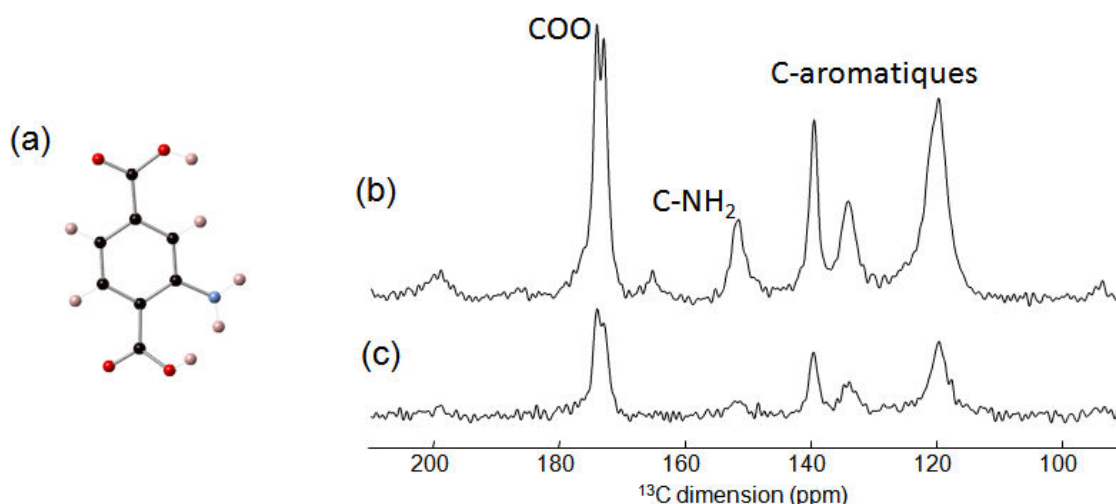


Figure 2. (a) ligand 2-aminotéréphtalique. Carbone (noir), oxygène (rouge), proton (rose) et azote (bleu). Spectres $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ (b) multiCP et (c) CPMAS de l'UiO-66(Zr)- NH_2 sous découplage ^1H enregistrés avec un temps de contact de 7 ms et une fréquence MAS de 10 kHz.

Les spectres RMN de l'UiO-66(Zr)- NH_2 $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ CPMAS et multiCP enregistrés sous découplage ^1H et avec le même nombre de scans sont présentés **Figure 2.c** et **Figure 2.b**, respectivement. Chaque spectre RMN présente six résonances situées à des valeurs de déplacements chimiques isotropes de 174 et 173 ppm (COO), 151,5 ppm (CN), 139 ppm (C-

quaternaire) et 134 ppm (CH-aromatique). La largeur de la dernière raie située à 120 ppm est bien supérieure aux autres car elle enveloppe les résonances des trois ^{13}C aromatiques du ligand téréphtalate.

L'application de la multiCP augmente l'intensité du spectre par rapport à CPMAS, pour des temps de contact supérieurs à 1 ms (**Figure 3**). Les courbes CPMAS (en noir) décroissent sous l'influence du temps de relaxation $T_{1\rho}$ du ^1H , tandis que pour les courbes multiCP (en rouge) un plateau se forme aux temps de contact longs. L'application de la séquence multiCP permet donc bien de s'affranchir de la décroissance due au $T_{1\rho}$, expliquant le gain d'intensité observé sur les spectres multiCP de ce composé.

Toutefois, les valeurs d'intégrale atteintes au bout de 10 ms de temps de contact pour la multiCP ne correspondent pas au nombre d'atomes de carbone : la séquence ne fournit donc pas de données quantitatives pour cet échantillon. Ceci est probablement dû au fait que les protons forment un système de spins isolés, donc la diffusion de spin est quasi inexistante. Une solution, que nous n'avons pas pu tester, serait d'implémenter une séquence de recouplage de l'interaction homonucléaire ^1H - ^1H (type RFDR [15]) pendant le délai d'attente entre deux blocs CP consécutifs.

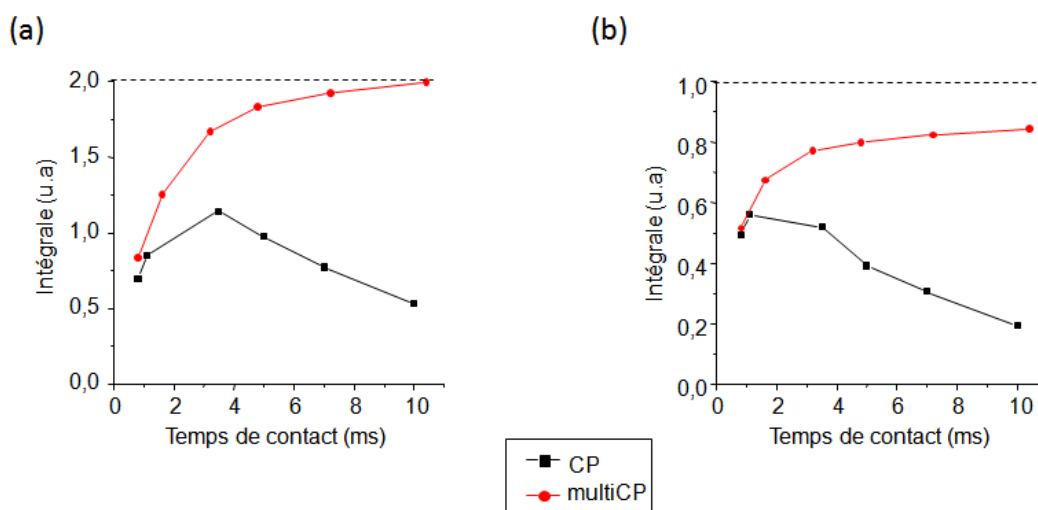


Figure 3. Courbes de montée de polarisation des groupements (a) COO et (b) C-quaternaire de l'UiO-66(Zr)-NH₂ obtenues par CPMAS (noir) et multiCP (rouge).

1.2 Spins isolés, $T_{1\rho}$ long.

Nous avons sélectionné un échantillon de structure polymérique et poreuse ayant un temps de relaxation $T_{1\rho}$ du ^1H long (40 – 220 ms), le MOF UiO-66(Zr)-2CF₃ [16]. Ce composé est une variante de l'UiO-66(Zr) présenté dans les chapitres précédents, pour lequel deux fonctions –CF₃ sont présentes sur les cycles téréphthaliques. Comme pour l'UiO-66(Zr)-NH₂, la porosité du réseau entraîne une dilution intrinsèque des spins et donc une diffusion de spin presque inexistante. Les spectres RMN $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ CPMAS et multiCP de l'UiO-66(Zr)-2CF₃, enregistrés avec un temps de contact de 9,9 ms, sont présentés **Figure 4**. Sur les deux spectres, se trouvent trois types de résonances situées à des déplacements chimiques de 165 – 178 ppm (COO-Zr), 140 – 125 ppm (C aromatiques) et 122,6 ppm (CF₃).

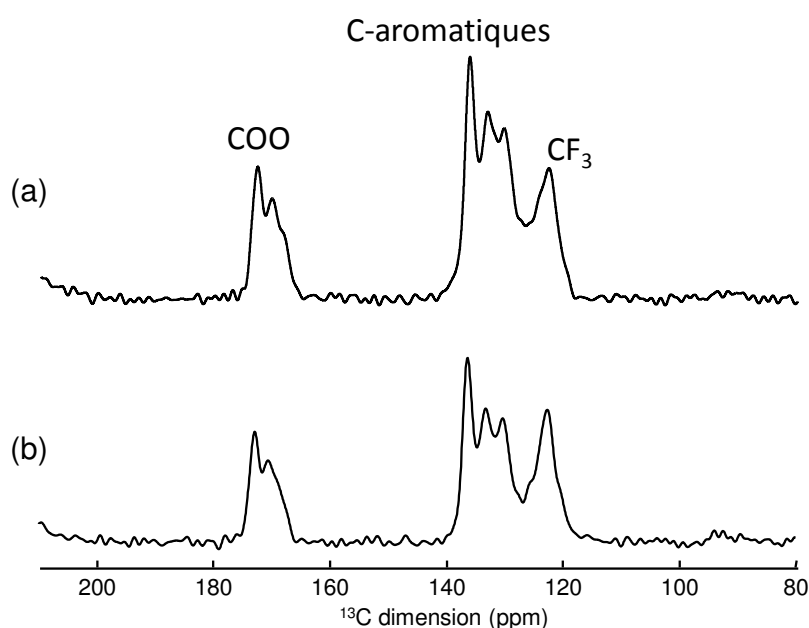


Figure 4. Spectres RMN $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ (a) multiCP et (b) CPMAS de l'UiO-66(Zr)-2CF₃, enregistrés avec un temps de contact de 9,9 ms et une fréquence MAS de 10 kHz.

Les courbes de montée de polarisation des CPMAS et multiCP (**Figure 5**) de l'UiO-66(Zr)-2CF₃ sont similaires aux temps de contact long car il n'y a pas de décroissance sous $T_{1\rho}$ de la courbe CP. Comme la dilution du bain de spin dans ce matériau réduit la diffusion de spin, les

expériences CP et multiCP ne fournissent pas de mesures quantitatives quelque soit le temps de contact sélectionné.

Ainsi, dans le cas d'échantillon avec bain de spin dilué, ni la séquence CPMAS ni la multiCP ne peuvent apporter de mesures quantitatives. Néanmoins, la séquence multiCP permet une forte augmentation du signal des composantes ayant un $T_{1\rho}$ court.

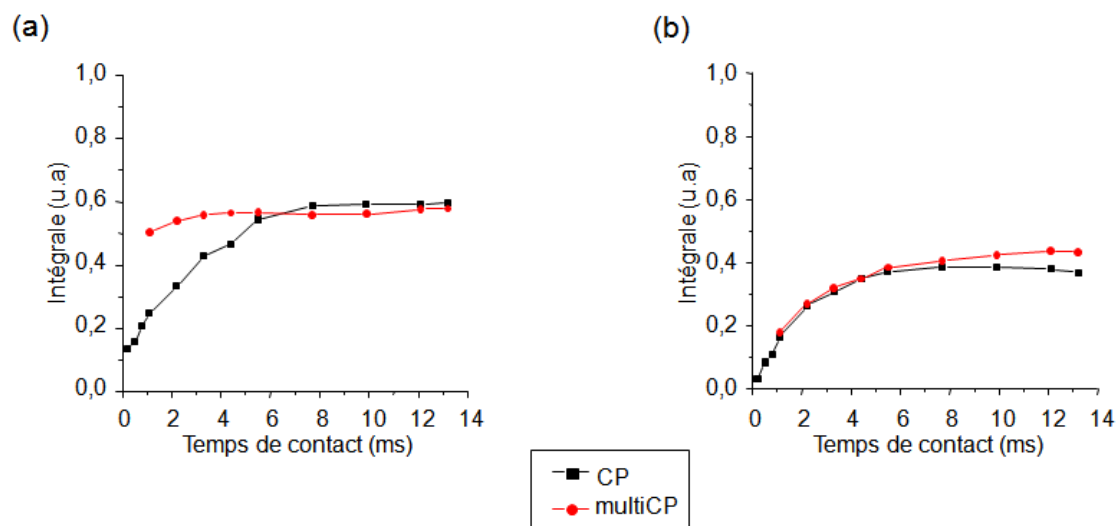


Figure 5. Courbes de montée de polarisation des groupements (a) COO et (b) CF₃ de l'UiO-66(Zr)-2CF₃ obtenues par $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ CPMAS (noir) et multiCP (rouge).

1.3 Spins couplés, $T_{1\rho}$ court.

La séquence multiCP a ensuite été évaluée sur deux composés possédant un $T_{1\rho}$ court (la fluticasone propionate et la valine), et pour lesquels les spins sont fortement couplés entre eux, créant une diffusion de spin rapide entre les protons du réseau. Ces paramètres sont présents dans la majorité des petites molécules organiques incluant les acides aminés et les principes actifs pharmaceutiques.

La valine [17] (**Figure 6.a**) est un acide aminé naturel composé de cinq atomes de carbone dont les résonances ^{13}C correspondantes sont toutes résolues (**Figure 6**). Les courbes de montée

d'aimantation par CPMAS (**Figure 7.b**) décroissent rapidement à cause du $T_{1\rho}$ court des protons de la valine (3 ms). Cependant, contrairement aux cas présentés précédemment, les protons fortement couplés de ces molécules génèrent une diffusion de spin qui homogénéise efficacement l'aimantation dans l'échantillon. Aux temps de contacts longs, le plateau atteint la valeur de 1, et le spectre ^1H - ^{13}C multiCP de la valine est donc quantitatif là où le spectre CPMAS classique ne l'est pas quel que soit le temps de contact choisi.

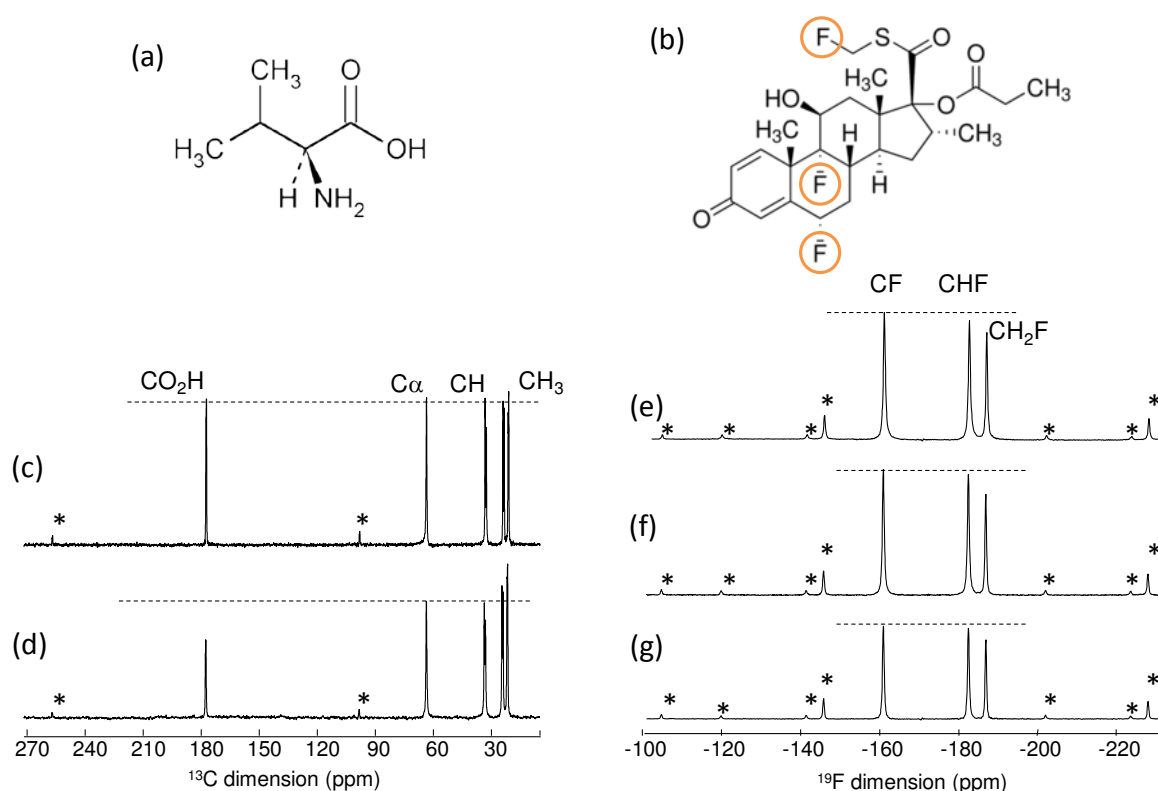


Figure 6. Spectres RMN de (a) la valine obtenus par (c) multiCP, (d) CPMAS $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ enregistrés pour des temps de contact 10,4 et 0,8 ms respectivement, et une fréquence MAS de 10 kHz. Spectres ^{19}F RMN de (b) la fluticasone propionate obtenue par transfert $^1\text{H} \rightarrow ^{19}\text{F}$ (f) multiCP, (g) CPMAS et (e) polarisation directe, enregistrés sous découplage ^1H et une fréquence MAS de 25 kHz. (*) représentent les bandes de rotation.

L'expérience a également été évaluée sur la paire de spin ^1H - ^{19}F de la fluticasone propionate [17,18] (**Figure 6.b**). Les spectres RMN ^{19}F obtenus par transfert $^1\text{H} \rightarrow ^{19}\text{F}$ CPMAS et multiCP sont présentés **Figure 6** et comparés au spectre RMN ^{19}F MAS quantitatif. La courbe de montée de

polarisation de la multiCP (**Figure 7.a**) atteint un plateau à la valeur d'intégrale 1, donc le spectre RMN ^{19}F correspondant est bien quantitatif.

Dans ce type d'échantillon, la séquence multiCP fournit, pour des temps de contact longs, une meilleure sensibilité et des données quantitatives.

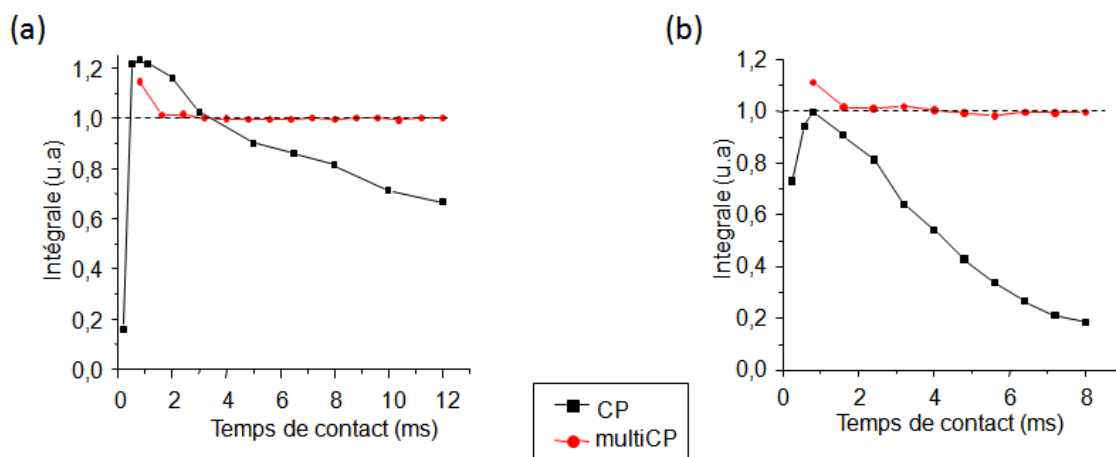


Figure 7. Courbes de montée de polarisation de (a) ^{19}F du CF de la fluticasone propionate et (b) CH_3 de la valine obtenue par CPMAS (noir) et multiCP (rouge).

1.4 Spins couplés, $T_{1\rho}$ long.

La dernière catégorie d'échantillon étudiée par la séquence multiCP présente un réseau de spin fortement couplés associé à des temps de relaxation $T_{1\rho}$ relativement longs. Ce type de propriété est fréquemment rencontré dans les composés pharmaceutiques (certains principes actifs et excipients) et dans les oligosaccharides. Deux molécules ont été choisies pour illustrer les résultats : le saccharose et l'amlodipine bésylate.

Le saccharose fait partie de la catégorie des diholosides et sa structure est formée par assemblage d'une molécule de glucose et d'une molécule de fructose (**Figure 8.a**) [20]. Le spectre RMN ^{13}C obtenue par transfert CPMAS $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ (**Figure 8.c**) contient 12 résonances situées à des déplacements chimiques isotropes compris entre 110 et 50 ppm caractéristiques des 12 atomes

de carbone de la molécule [21]. L'amlodipine bésylate [21,22] (**Figure 8.b**) est un antihypertenseur. Il a pour rôle de bloquer l'entrée de calcium dans les cellules musculaires, ayant pour effet une relaxation des vaisseaux sanguins et donc une baisse de la pression sanguine. Le spectre RMN CPMAS $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ (**Figure 8.d**) est composé de 26 résonances correspondant aux 20 atomes de carbone de la molécule d'amlodipine et aux 6 atomes de carbone du contre ion bésylate [24].

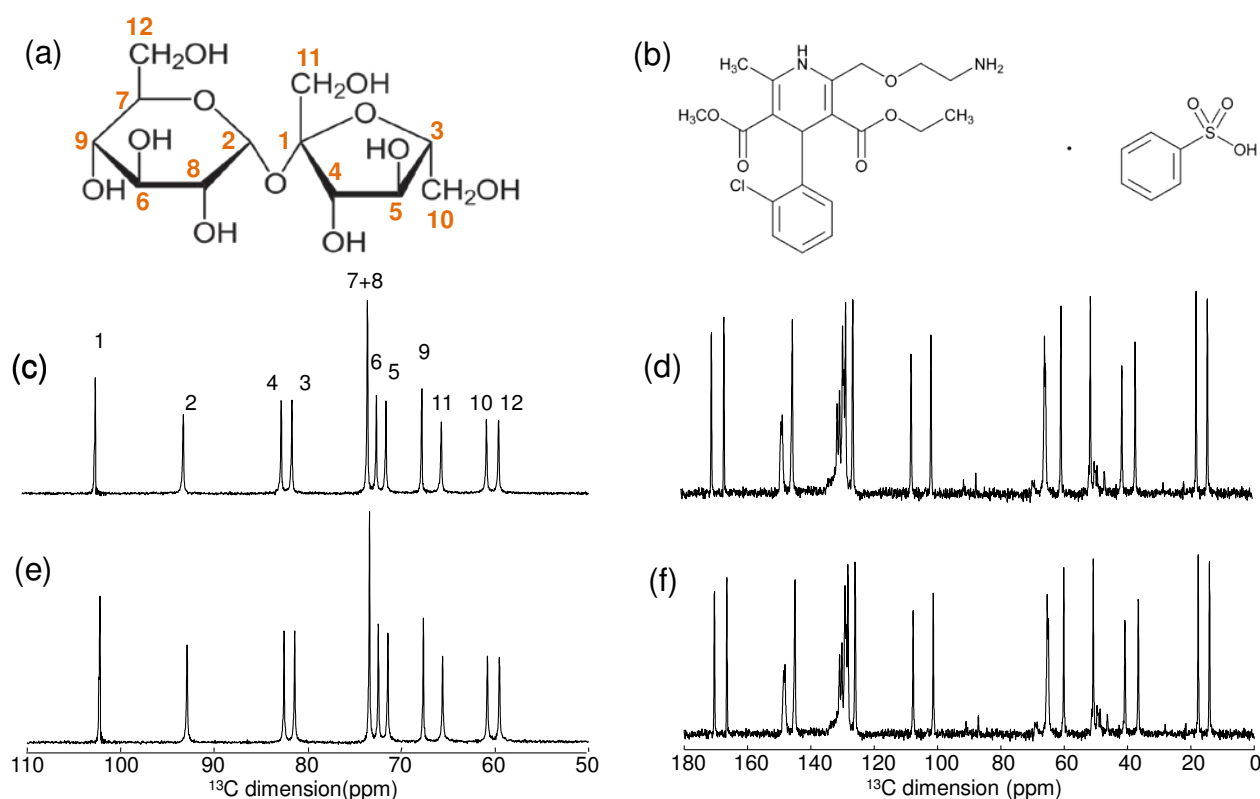


Figure 8. Spectres RMN CPMAS $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ (e, f) et multiCP (c, d) des molécules (a) saccharose et (b) amlodipine bésylate respectivement, enregistrés à une fréquence MAS de 10 kHz, sous découplage ^1H et avec un temps de contact de 10 ms.

Les courbes de montée de polarisation $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ du groupe CHOH du saccharose à 75,5 ppm et du CH aromatique de l'amlodipine à 37 ppm, enregistrées par CPMAS et multiCP sont présentées **Figure 9**. Toutes les courbes atteignent des plateaux aux temps de contact longs, à la fois en CPMAS classique (grâce au temps de relaxation $T_{1\rho}$ long) et en multiCP. Cependant, les valeurs des intégrales atteintes aux plateaux sont égales à 1 pour la multiCP et varient entre 1,1 et 1,4 pour les courbes CPMAS.

Notons ici que le CPMAS donne plus de signal que la multiCP. Ceci peut probablement s'expliquer par le fait que par le transfert CPMAS, les atomes de carbones porteur d'un ou plusieurs protons reçoivent plus de polarisation par rapport aux atomes carbones non liés directement aux protons, alors que la séquence multiCP utilise la diffusion de spins pour homogénéiser le transfert vers tous les atomes de carbones.

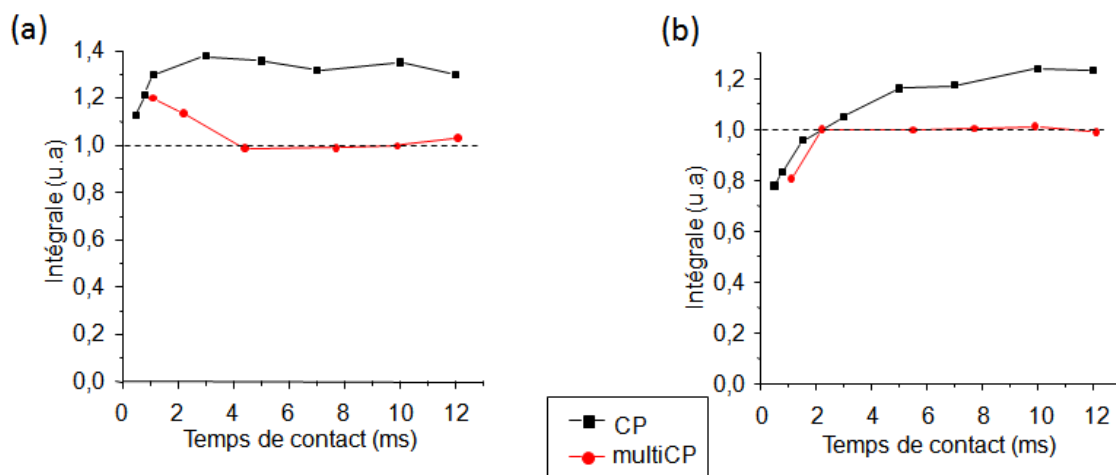


Figure 9. Courbes de montée de polarisation des groupements (a) CHOH (signal 75,5 ppm) du saccharose et (b) CH aromatique (signal 37 ppm) de l'amlodipine bésylate enregistrés en CPMAS (noir) et multiCP (rouge).

Les meilleurs résultats sont obtenus par multiCP pour des composés présentant des bains de spin fortement couplés, quelque soit leur $T_{1\rho}$. Dans les deux cas, la multiCP permet d'atteindre un plateau aux temps de contact long et donc des spectres sur lesquels l'intensité relative d'une raie reflète directement la quantité d'atomes l'ayant générée. Pour les composés ayant des $T_{1\rho}$ court, la multiCP offre également une meilleure sensibilité (au prix d'une augmentation significative du temps de mesure).

Pour les composés ayant un bain de spin dilué, l'augmentation de sensibilité est également obtenue, mais les spectres ne sont pas quantitatifs. Cette séquence semble donc particulièrement bien adaptée dans le cadre de composés pharmaceutiques purs, en mélange ou formulés pour

des mesures quantitatives (cf Chapitre 4), ou dans des polymères hétérogènes. Nous présentons dans la suite des applications à deux familles de polymères, les POSSiSils et le Nafion.

2. Etude de POSSiSils.

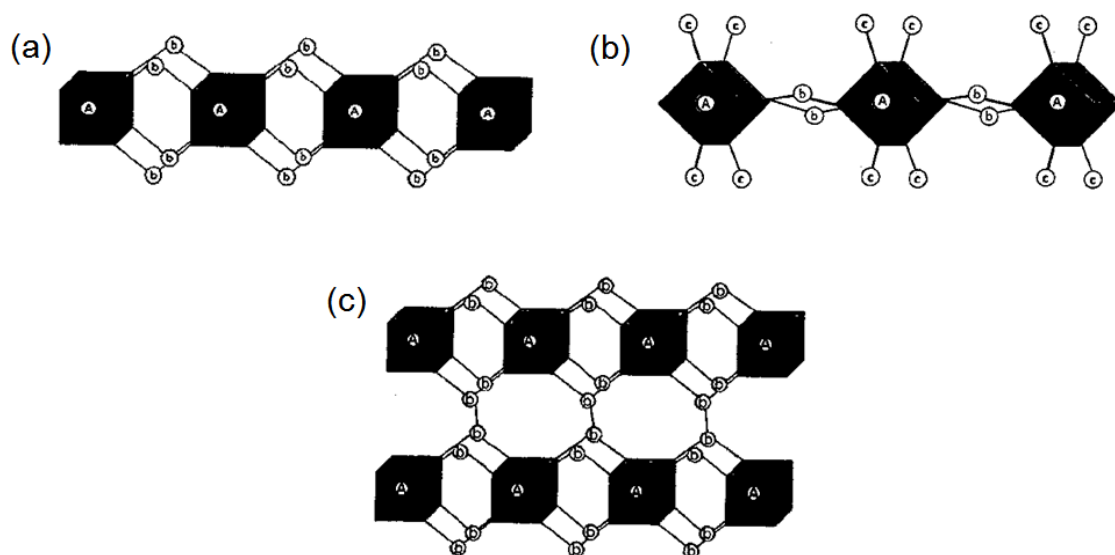


Figure 10. Exemples de structure possible des composés POSSiSils. (a), (b) et (c). Les oligomères de silicate forme un cube « A » relié par les siloxanes « b ».

Les polyoligosiloxysilanes (POSSiSils) [25] sont des polymères de silice ordonnés dont la structure tridimensionnelle résulte de l'interconnexion des oligomères de silicates (SiO_4) par des ponts de siloxane (R_2SiO), ils ont pour formule empirique Ab_x pour lequel A est l'oligomère de silicate, b les ponts de siloxane et x le rapport entre le nombre de silanes et d'oligomères de silicate (**Figure 10**). On peut citer parmi les vastes domaines d'application de ces matériaux : leur utilisation comme un film ignifuge, ils sont employés autant qu'agent de réticulation dans la structure des polymères, et leur application autant qu'adsorbant dans la purification d'eau. Les composés présentés dans la suite ont été synthétisés par Dr. Pieter Verlooy et Sam Smet du groupe du Prof. Johan Martens (KULeuven, Belgique)

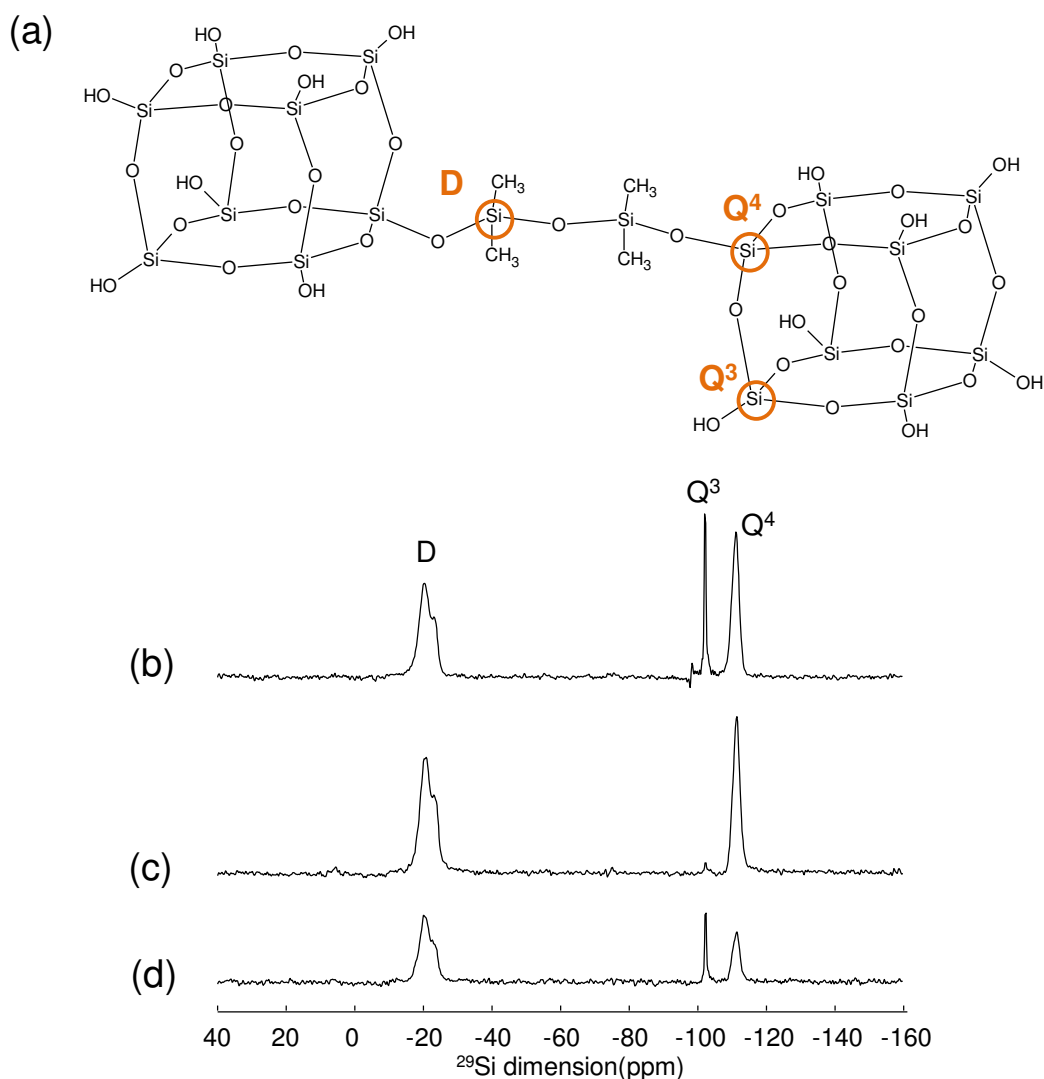


Figure 11. (a) structure du POSiSil, sur laquelle les trois type d'espèces silicium (Q^4 , Q^3 et D) sont indiquées. Spectres RMN ^{29}Si obtenus par transfert (b) multiCP, (c) et (d) CPMAS $^1\text{H} \rightarrow ^{29}\text{Si}$ enregistrés à une fréquence MAS de 5,5 kHz, sous découplage ^1H et pour des temps de contact de (b), (c) 12,1 ms et (d) 2,2 ms.

Les spectres RMN ^{29}Si MAS des POSiSils étudiés ici contiennent les signaux des cubes 'M8Q8' composés de tétraèdres SiO_4 (Q^4 , -111 ppm) et $\text{SiO}_3(\text{OH})$ (Q^3 , -102 ppm), ces cubes sont liés entre eux par des siloxanes $\text{SiO}_2(\text{CH}_3)_2$ (signaux D vers -20 ppm) sur la **Figure 11**. La structure polymérique donne au composé POSiSil un fort contraste de mouvement, comme attestent les spectres RMN ^{29}Si CPMAS présentant simultanément des raies très larges (Q^4 , D) et des raies fines (Q^3).

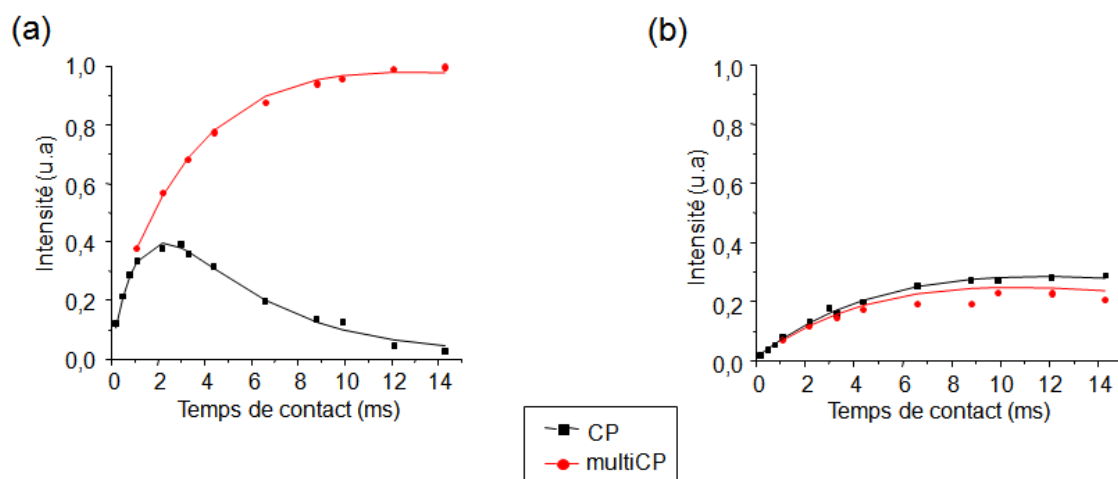


Figure 12. Courbes de montée de polarisation des ^{29}Si (a) Q³ (b) D, enregistrées avec CPMAS (noir) et multiCP (rouge) avec découplage ^1H et une fréquence MAS 5,5 kHz.

Cette dynamique se traduit par des $T_{1\rho}$ du ^1H hétérogènes et donc des courbes de montées d'aimantation CPMAS (**Figure 12**) très différentes entre les diverses espèces du matériau, et il est impossible d'atteindre un maximum de signal pour toutes les composantes à la fois. C'est un problème i) pour obtenir des données quantitatives et ii) pour l'enregistrement de spectres RMN 2D ^{29}Si - ^{29}Si , pour lequel le signal des Q³ n'apparaît pas et deux étapes sont nécessaires pour établir la structure locale de ces composés amorphes.

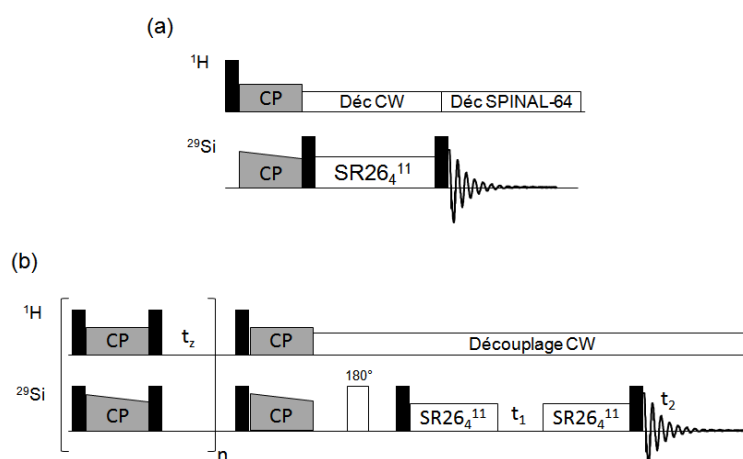


Figure 13. Séquences RMN SQ-DQ ^{29}Si - ^{29}Si (a) CP-SR26₄¹¹ et (b) multiCP-SR26₄¹¹.

La multiCP, favorable grâce à la présence de nombreux protons (Si-OH, Si-CH₃), permet d'atteindre un plateau pour toutes les espèces avec un maximum d'intensité obtenu pour des temps de contact longs (supérieurs à 10 ms).

Des spectres RMN 2D ²⁹Si-²⁹Si multi-CP DQ-SQ ont été enregistrés pour deux POSiSils de structures différentes (**Figure 15**). En outre, ils montrent la présence d'enchainements QDDQ pour l'un (gauche) et des enchainements QDQ pour le second, comme imaginé par les chimistes de synthèse.

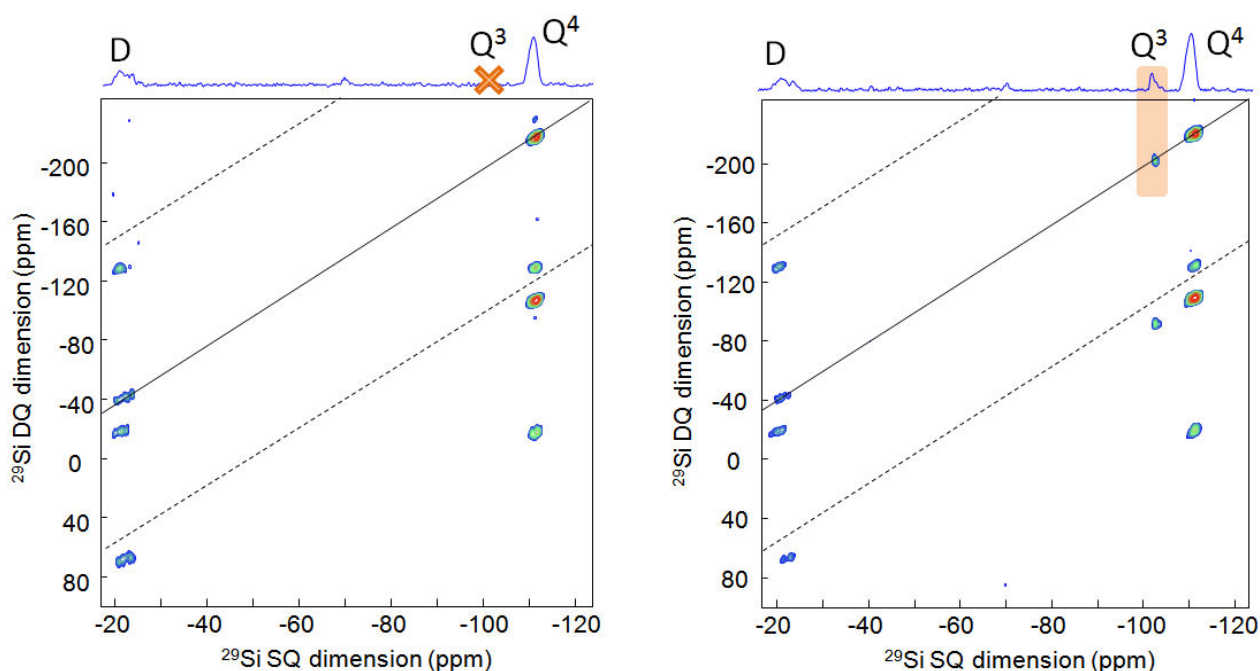


Figure 14. Spectre 2D ²⁹Si-²⁹Si CP-SR26₄¹¹ (à gauche) et multiCP-SR26₄¹¹ (à droite) du POSiSil enregistrés à une fréquence MAS de 5,5 kHz.

Nous avons donc profité de cette homogénéisation du signal et remplacé le bloc initial de CP ¹H-²⁹Si d'une l'expérience RMN 2D de corrélation ²⁹Si-²⁹Si par un bloc multiCP (**Figure 13**). La séquence de recouplage choisie est le SR26₄¹¹ [25,26], pour robustesse à l'offset (12 kHz de gamme de déplacement chimique dans nos composés). Les mesures ont été réalisées à 11,7 T et une fréquence MAS de 5,5 kHz. Les spectres RMN 2D ²⁹Si-²⁹Si obtenus avec ces deux séquences sont présentés **Figure 14**. Sur le spectre utilisant un CP ¹H-²⁹Si, la composante Q³ n'est pas

visible, mais est clairement observable sur le spectre enregistré avec un bloc multiCP. Notons le repliement observé dans la dimension indirecte provenant de la gamme de déplacement chimique ^{29}Si dans ces composés (12 kHz) qui ne permet pas une synchronisation de la dimension indirecte DQ à 11,7 T et 5,5 kHz de fréquence MAS.

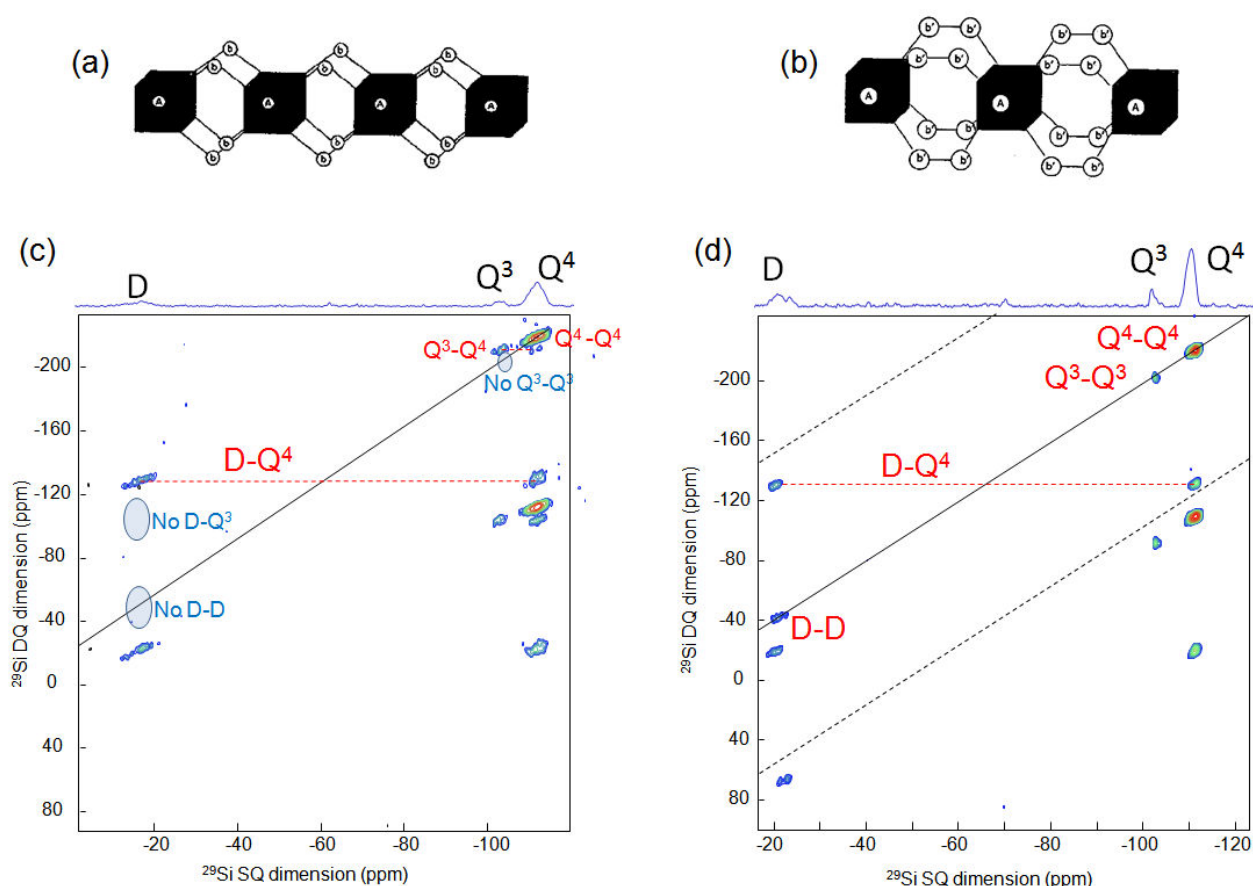


Figure 15. Structure de POSiSils d'enchaînement (a) QDQ et (b) QDDQ, dont les spectres RMN 2D ^{29}Si - ^{29}Si multiCP-SR26₄¹¹ sont présentés en (c) et (d), respectivement, enregistrés à une fréquence MAS de 5,5 kHz.

3. Etude de membranes Nafion.

Le Nafion est une membrane perfluorée (**Figure 16.a**) ayant une excellente stabilité mécanique, chimique et thermique. Grâce à sa très bonne conductivité, le Nafion est utilisé dans de nombreux systèmes électrochimiques [27-30]. Malgré l'importance technologique de ce matériau, sa structure reste très difficile à comprendre. La présence du fluor offre une excellente opportunité d'étude de l'échantillon par RMN du solide, et a permis la caractérisation de la

dynamique des segments, l'étude du repliement des chaînes et la détermination de la taille des compartiments [31-33]. Une étude du Nafion par RMN ^{19}F et ^{13}C a été réalisée par K. Schmidt-Rohr *et al.* [35]. L'attribution des signaux ^{19}F et ^{13}C s'est faite sans ambiguïté par l'application d'expérience 1D ^{19}F [36] et CPMAS $^{19}\text{F} \rightarrow ^{13}\text{C}$ [37], ainsi que par l'analyse d'expériences RMN 2D de corrélation hétéronucléaire ^{13}C - ^{19}F HETCOR [38] et de corrélation homonucléaire RFDR ^{19}F - ^{19}F [15].

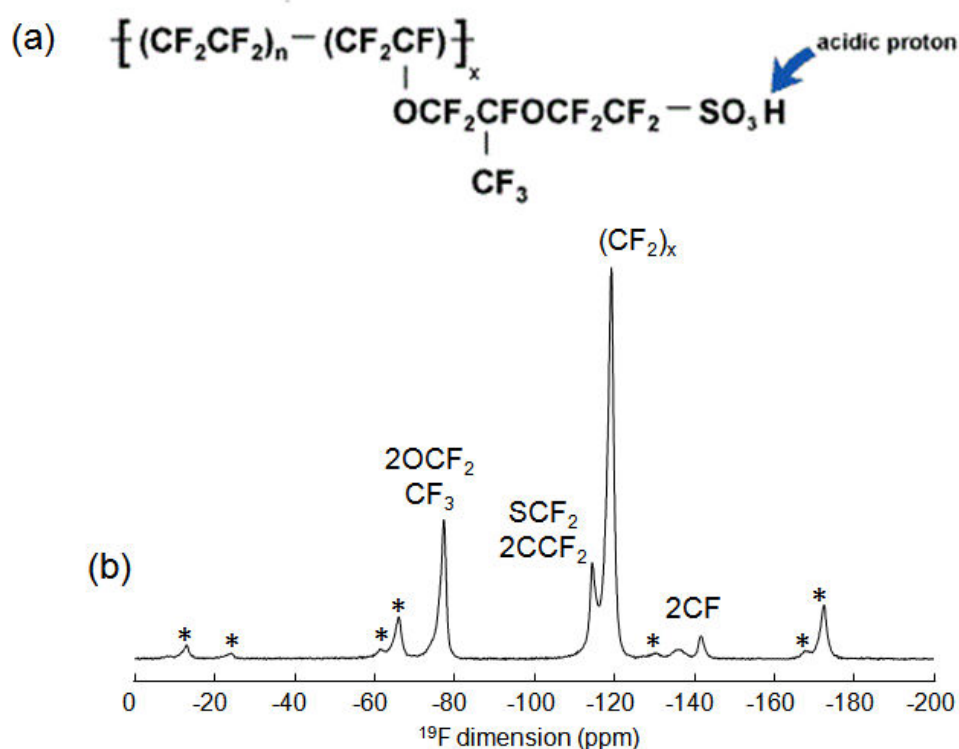


Figure 16. (a) structure chimique du ionomer Nafion. (b) spectre RMN ^{19}F d'une membrane de Nafion commercial enregistrés à une fréquence MAS de 30 kHz.

Le spectre RMN ^{19}F MAS d'une membrane de Nafion commercial (**Figure 16.b**) contient cinq résonances correspondant aux groupements OCF_2 et CF_3 à -78 ppm, $\text{CF}_2\text{-C}$ et CF_2S à -115 ppm, $(\text{CF}_2)_n$ à -120 ppm, CF de la chaîne principale à -136 ppm et CF de la chaîne latérale à -142 ppm.

La RMN du ^1H est potentiellement très intéressante pour l'étude du Nafion, mais n'a rarement été utilisée car le spectre RMN ^1H du Nafion est majoritairement dominé par le signal d'eau libre dans la membrane, rendant tout autre signal indétectable.

Nous avons donc choisi d'utiliser le ^{19}F comme sonde des protons, expériences RMN rendues possibles par notre sonde RMN MAS 2,5 mm ^1H - ^{19}F - ^{13}C . Les premières expériences de CP ^{19}F - ^1H (et vice versa) ont été infructueuses à cause de la forte mobilité des protons rendant le transfert par CPMAS classique très inefficace (**Figure 17.b**). Nous avons donc opté pour la séquence multiCP, les ingrédients de réussite (bain de spins fortement couplés) étant réunis dans ces composés. Le spectre RMN multiCP ^{19}F - ^1H d'une membrane de Nafion commercial (non traité) est présenté **Figure 17.a**. Le rapport signal sur bruit est très bon (16 scans), similaire à ceux obtenus pour les MOFs dans le Chapitre 2. Comme pour les composés à bain de spin dense, un plateau est obtenu aux temps longs sur les courbes de montée d'aimantation multiCP (**Figure 17.c**).

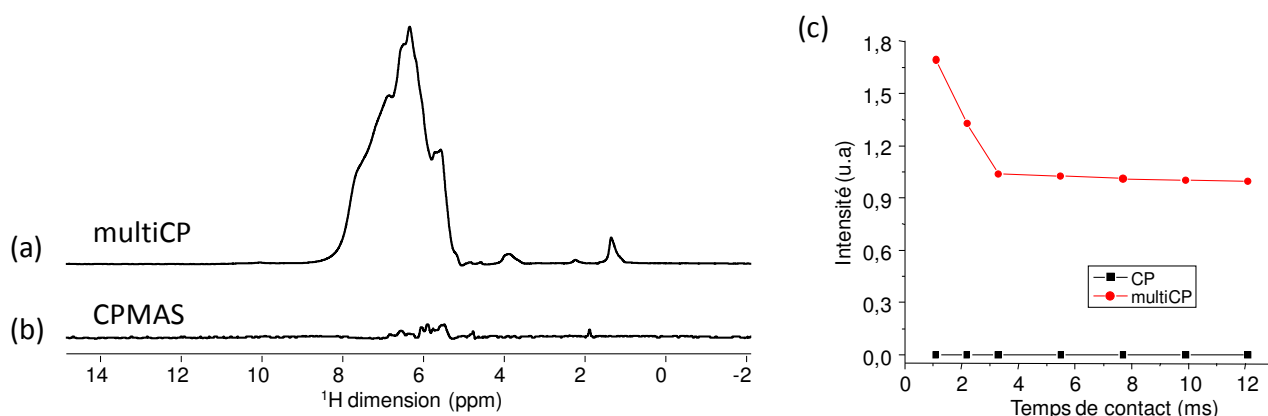


Figure 17. Spectres RMN ^1H obtenus par transfert de polarisation $^{19}\text{F} \rightarrow ^1\text{H}$ (a) multiCP et (b) CPMAS enregistré à un temps de contact de 10 ms et à une fréquence MAS de 25 kHz. (c) courbes de montée de polarisation $^{19}\text{F} \rightarrow ^1\text{H}$ CPMAS (noir) et multiCP (rouge).

Ce transfert ^{19}F - ^1H multiCP permet de ne retenir que les protons situés au voisinage immédiat des chaînes perfluorées, et donc est un filtre du signal majoritaire de l'eau mobile. Il est très intéressant de noter la diversité des signaux ^1H , visibles pour la première fois par RMN ^1H .

Nous avons ensuite implémenté ce filtre multiCP en amont d'une expérience de corrélation homonucléaire ^1H - ^1H double quanta (recouplage back-to-back BABA [39]). Le bloc de recouplage double quanta est connu pour filtrer i) les protons isolés, ii) les espèces mobiles [40]. Le spectre multiCP-BABA 1D est présenté sur la **Figure 18**. Les protons isolés (probablement les protons

sulfoniques) ne sont plus présents, et donc il est possible d'attribuer les résonances à haut déplacement chimique isotrope (6,5 – 7 ppm) à ce type de protons. Les autres signaux sont alors soit des paires de protons proches (distance internucléaire inférieur à 5 Å), soit des molécules d'eau relativement peu mobiles au voisinage de la chaîne perfluorée.

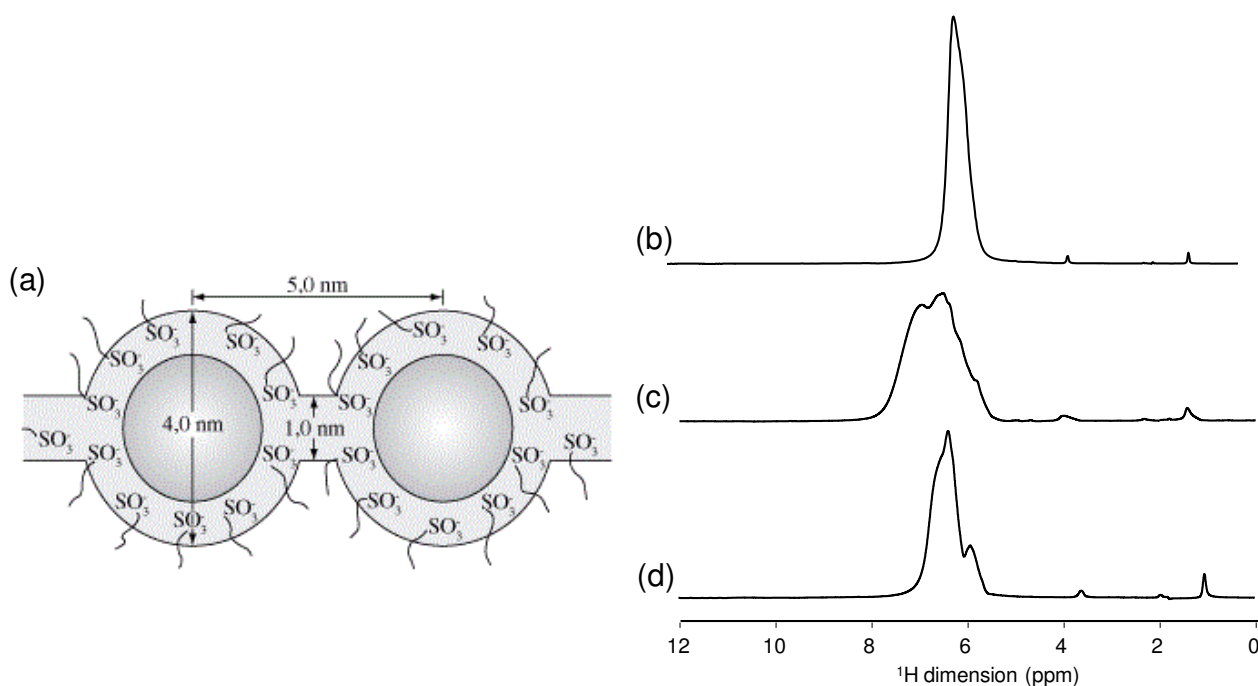


Figure 18. Spectres RMN ^1H d'une membrane (a) Nafion commercial : (b) écho de Hahn (intensité divisée par 10), (c) multiCP $^{19}\text{F} \rightarrow ^1\text{H}$ et (d) multiCP-BABA $^{19}\text{F} \rightarrow ^1\text{H}$, enregistrés à une fréquence MAS de 25 kHz.

Conclusion.

Dans ce chapitre, nous avons identifié le paramètre clé rendant efficace l'expérience multiCP : la densité du bain de spin faisant le transfert d'aimantation. Dans des composés à bain de spins denses, la multiCP permet de réduire les effets de la relaxation dus au $T_{1\rho}$. Pour des temps de contact long (> 10 ms), des spectres quantitatifs peuvent être obtenus. Nous avons montré que la multiCP pouvait également être utilisée comme bloc initial pour booster le signal de noyaux peu sensibles (^{29}Si) avant une expérience RMN 2D homonucléaire ou hétéronucléaire. La

multiCP a également été utilisée pour filtrer des réseaux d'eau mobile dans des membranes de Nafion, révélant une diversité inédite des signaux ^1H dans ce système.

Références.

- [1] B. Blümich, A. Hagemeyer, D. Schaefer, K. Schmidt-Rohr, and H. W. Spiess, “*Solid State NMR spectroscopy in polymer science*,” *Adv. Mater.*, **1990**, 2, 72–81.
- [2] V. I. Bakhmutov, *Practical NMR Relaxation for Chemists*. **2005**.
- [3] M. Geppi, R. K. Harris, a M. Kenwright, and B. J. Say, “*A method for analysing proton NMR relaxation data from motionally heterogenous polymer systems.*,” *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, **1998**, 12, 15–20.
- [4] V. J. McBrierty and D. C. Douglass, “*Nuclear Magnetic Resonance of Solid Polymers*,” *Phys. Lett.*, **1980**, 2, 61–147.
- [5] V. J. McBrierty, D. R. Falcone, and D. C. Douglass, “*Nuclear Magnetic Relaxation in Polypropylene*,” *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, **1972**, 68, 1051–1059.
- [6] K. Takegoshi, S. Nakamura, and T. Terao, “*¹³C-¹H dipolar-assisted rotational resonance in magic-angle spinning NMR*,” *Chem. Phys. Lett.*, **2001**, 344, 631–637.
- [7] K. Takegoshi, S. Nakamura, and T. Terao, “*¹³C-¹H dipolar-driven ¹³C-¹³C recoupling without ¹³C rf irradiation in nuclear magnetic resonance of rotating solids*,” *J. Chem. Phys.*, **2003**, 118, 2325–2341.
- [8] M. Weingarth, D. E. Demco, G. Bodenhausen, and P. Tekely, “*Improved magnetization transfer in solid-state NMR with fast magic angle spinning*,” *Chem. Phys. Lett.*, **2009**, 469, 342–348.
- [9] S. Zhang, X. Wu, and M. Mehring, “*Successive Polarization Under Mismatched Hartmann-Hahn Condition*,” *Chem. Phys. Lett.*, **1990**, 166, 90–92.
- [10] R. L. Johnson and K. Schmidt-Rohr, “*Quantitative solid-state ¹³C NMR with signal enhancement by multiple cross polarization*,” *J. Magn. Reson.*, **2014**, 239, 44–49.
- [11] J. L. C. Rowsell and O. M. Yaghi, “*Metal-organic frameworks: A new class of porous materials*,” *Microporous Mesoporous Mater.*, **2004**, 73, 3–14.
- [12] G. Férey, “*Hybrid porous solids: past, present, future.*,” *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 191–214.
- [13] A. L. Cripps and P. Johnson, “*Patent. US-7220403-B2: Pharmaceutical formulation of fluticasone propionate*,” **2007**.
- [14] S. Devautour-vinot, G. Maurin, C. Serre, P. Horcajada, D. Paula, V. Guillerme, D. S. Costa, F.

- Taulelle, and C. Martineau, “*Structure and Dynamics of the Functionalized MOF Type UiO-66(Zr): NMR and Dielectric Relaxation Spectroscopies Coupled with DFT Calculations*,” *Chem. Mater.*, **2012**, 24, 2168–2177.
- [15] A. E. Bennett, R. G. Griffin, J. H. Ok, and S. Vega, “*Chemical shift correlation spectroscopy in rotating solids: Radio frequency driven dipolar recoupling and longitudinal exchange*,” *J. Chem. Phys.*, **1992**, 96.
- [16] C. Yu, S. Bourrelly, C. Martineau, F. Saïdi, E. Bloch, H. Lavrard, F. Taulelle, P. Horcajada, C. Serre, P. L. Llewellyn, E. Magnier, and T. Devic, “*Functionalization of Zr-based MOFs with alkyl and perfluoroalkyl groups: the effect on the water sorption behavior*,” *Dalt. Trans.*, **2015**, 44, 19687–19692.
- [17] K. Torii and Y. Iitaka, “*The crystal structure of L-valine.*,” *Acta Crystallogr. B.*, **1970**, 26, 1317–1326.
- [18] S. M. Harding, “*The human pharmacology of fluticasone propionate*,” *Respir. Med.*, **1990**, 84, 25–29.
- [19] B. Dent, “*certificate of Analysis : Fluticasone Propionate-d5*,” **2008**.
- [20] M. Peris, *Sucrose: Properties and Determination*. Elsevier, **2016**.
- [21] A. De Bruyn and J. Van Loo, “*The identification by ¹H- and ¹³C-NMR spectroscopy of sucrose, 1-kestose, and neokestose in mixtures present in plant extracts*,” *Carbohydr Res*, **1991**, 211, 131–136.
- [22] G. Ananchenko, J. Novakovic, and J. Lewis, “*Amlodipine besylate.*,” *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol.*, **2012**, 37, 31–77.
- [23] G. J. B. Ettema, H. Hoorn, and J. M. Lemmens, “*Patent US-6828339-B2: Amlodipine salt forms and processes for preparing them*,” **2004**.
- [24] R. Rapolu, C. K. Raju, K. Srinivas, A. Awasthi, S. G. Navalgund, and K. V. Surendranath, “*Isolation and characterization of a novel acid degradation impurity of Amlodipine Besylate using Q-TOF, NMR, IR and single crystal X-ray*,” *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2014**, 99, 59–66.
- [25] J. A. Martens, P. Leo, and H. Verlooy, “*Patent. US-0206832 A1 POLY OLYGOSILOXYSILANE*,” **2014**.
- [26] P. E. Kristiansen, M. Carravetta, W. C. Lai, and M. H. Levitt, “*A robust pulse sequence for the determination of small homonuclear dipolar couplings in magic-angle spinning NMR*,” *Chem. Phys. Lett.*, **2004**, 390, 1–7.
- [27] D. H. Brouwer, R. J. Darton, R. E. Morris, and M. H. Levitt, “*A solid-state NMR method for solution of zeolite crystal structures.*,” *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 10365–70.

- [28] H. Y. Liang, X. P. Qiu, S. C. Zhang, W. T. Zhu, and L. Q. Chen, "Study of lithiated Nafion ionomer for lithium batteries," *J. Appl. Electrochem.*, **2004**, 34, 1211–1214.
- [29] D. Bergner, "Membrane cells for chlor-alkali electrolysis," *J. Appl. Electrochem.*, **1982**, 12, 631–644.
- [30] T. D. Gierke, G. E. Munn, and F. C. Wilson, "The morphology in nafion perfluorinated membrane products, as determined by wide- and small-angle x-ray studies," *J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed.*, **1981**, 19, 1687–1704.
- [31] T. Springer, T. a Zawodzinski, and S. Gottesfeld, "Polymer electrolyte fuel cell model," *J. Electrochem. Soc.*, **1991**, 138, 2334–2342.
- [32] J. J. Fontanella, C. A. Edmondson, M. C. Wintersgill, Y. Wu, and S. G. Greenbaum, "High-Pressure Electrical Conductivity and NMR Studies in Variable Equivalent Weight NAFION Membranes," *Macromolecules*, **1996**, 29, 4944–4951.
- [33] G. Meresi, Y. Wang, A. Bandis, P. T. Ingle, A. A. Jones, and W. Wen, "Morphology of dry and swollen perfluorosulfonate ionomer by fluorine-19 MAS , NMR and xenon-129 NMR," *Polymer (Guildf)*, **2001**, 42, 6153–6160.
- [34] R. J. Lehnert, P. J. Hendra, N. Everall, and N. J. Clayden, "Comparative quantitative study on the crystallinity of poly(tetrafluoroethylene) including Raman, infra-red and 19F nuclear magnetic resonance spectroscopy," *Polymer (Guildf)*, **1997**, 38, 1521–1535.
- [35] Q. Chen and K. Schmidt-Rohr, "19F and 13 C NMR Signal Assignment and Analysis in a Perfluorinated Ionomer (Nafion) by Two-Dimensional Solid-State NMR," *Macromolecules*, **2004**, 37, 5995–6003.
- [36] E. L. Hahn, "Spin Echoes," *Phys. Rev.*, **1950**, 80, 580–594.
- [37] A. Nordon, R. K. Harris, and K. D. M. Harris, "Application of triple-channel 13 C { 1 H , 19 F } NMR techniques to probe structural properties of disordered solids," **1997**, 2045–2046.
- [38] J. E. Roberts, S. Vega, and R. G. Griffin, "Two-dimensional heteronuclear chemical shift correlation spectroscopy in rotating solids," *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 2506–2512.
- [39] M. Feike, D. E. Demco, R. Graf, J. Gottwald, S. Hafner, and H. . Spiess, "Broadband Multiple-Quantum NMR Spectroscopy," *J. Magn. Reson.*, **1996**, 122, 214–221.
- [40] C. Martineau, F. Fayon, M. R. Suchomel, M. Allix, D. Massiot, and F. Taulelle, "Structure resolution of Ba5Al3F19 and investigation of fluorine ion dynamics by synchrotron powder diffraction, Variable-Température solid-state NMR, and quantum computations," *Inorg. Chem.*, **2011**, 50, 2644–2653.

Chapitre 4.

Quantativité en multiCP.

Introduction.

La quantification d'une composition est un aspect essentiel dans la caractérisation de matériaux organiques et inorganiques. En théorie, la réponse RMN par polarisation directe [1,2] est linéaire et l'aire de chaque pic sur le spectre est proportionnelle au nombre de spins l'ayant générée. Pour être dans des conditions quantitatives en polarisation directe, il est nécessaire d'adapter le délai de recyclage longitudinale T_1 du noyau relaxant le plus lentement. Dans le cas des échantillons pharmaceutiques en abondance naturelle, l'acquisition d'un spectre RMN ^{13}C quantitatif par polarisation directe est très difficile à cause de la faible abondance naturelle de l'isotope et de son T_1 généralement long (plusieurs minutes).

L'étude par RMN des matériaux solides organiques par le biais de spins ^{13}C et ^{15}N n'utilise pas la méthode de polarisation directe, mais plutôt le transfert de polarisation sous rotation à l'angle magique CPMAS du ^1H [3] sous les conditions de Hartmann-Hahn [4-6]. Le transfert CPMAS augmente l'intensité d'un facteur théorique maximum $\gamma(^1\text{H})/\gamma(\text{X})$ et le temps de recyclage d'expérience est régi par celui du ^1H , généralement beaucoup plus court que ceux des noyaux ^{13}C et ^{15}N , rendent les expériences CPMAS beaucoup plus courtes. L'inconvénient majeur de la méthode est sa non linéarité, chaque atome ^{13}C recevant une polarisation de la part du ^1H différente en fonction de son environnement chimique [7] ou de son degré de mobilité [8], ces deux aspects jouant sur l'intensité du couplage dipolaire ^1H - ^{13}C responsable du transfert CP. Des spectres quantitatifs ont pu être obtenus par CPMAS pour des échantillons uniformément enrichis en ^{13}C [9-15], en insérant des blocs de recouplage dipolaire (PARIS [13-16], DARR [9,10], SHANGHAI [12]....etc.), qui homogénéise la diffusion de spin dans les deux bains ^{13}C et ^1H . Elles sont néanmoins inefficaces pour des échantillons en abondance naturelle. L'utilisation d'une variation linéaire sur le champ radio fréquence (RAMP) [16,17] associée à des temps de contact relativement long (10 ms) a été proposée. Elle est efficace pour des échantillons avec des temps de

relaxation $T_{1\rho}$ longs, car elle laisse le temps à tous les spins d'atteindre leur état d'équilibre. Pour des échantillons ayant des $T_{1\rho}$ contrastés (ce qui est le cas de la majorité des matériaux), la décroissance sous $T_{1\rho}$ aux temps de contact longs est inhomogène et la quantativité est perdue. Schmidt-Rohr *et al.* ont utilisé la séquence multiCP [19, 20], présentée précédemment, permettant de réduire la décroissance du signal sous $T_{1\rho}$, ils ont ainsi obtenu des spectres RMN ^{13}C multiCP quantitatifs dans des polymères.

Dans ce Chapitre 4, nous reportons dans un premier temps l'utilisation de cette séquence pour des mesures quantitatives sur des composés purs : petites molécules cristallisées (acides aminés, principes actifs, excipients), polymères organiques (excipients) ou inorganiques (POSiSils) amorphes. Dans un second temps, nous montrons que cette séquence peut fournir des résultats quantitatifs pour des mélanges d'excipients et de principe actif pharmaceutique, mélanges modèles de formulations pharmaceutiques solides usuelles.

1. MultiCP : cas des composés purs.

1.1. Acides Aminés.

Les acides aminés sont des petites molécules organiques de structure générique $^2\text{HN}-\text{HCR}-\text{COOH}$ où R est la chaîne latérale avec au moins un groupement amino ($-\text{NH}_2$) et un groupement carboxylique ($-\text{COOH}$). Nous avons sélectionné deux acides aminés de synthèse: la L-méthionine et la L-valine, de faible masse molaire ($\sim 110 - 150 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$). La L-méthionine (**Figure 1.d**) est un acide aminé protéinogénique soufré [21] permettant la fortification de la structure des cheveux et des ongles, ou encore de stimuler la formation du tissu cartilagineux [22]. Le spectre RMN ^{13}C CPMAS (**Figure 1.f**) contient quatre jeux de résonances correspondant aux cinq atomes de carbone inéquivalents de la molécule. Les raies ont été attribuées : 177,2 ppm (COOH), 54,6 ppm (CNH), 32,3 ppm (2 CH_2) et 16,7

ppm (CH_3) [23]. Toutes les résonances sont dédoublées à cause de la présence de deux molécules chimiquement inéquivalentes dans l'unité asymétrique [21].

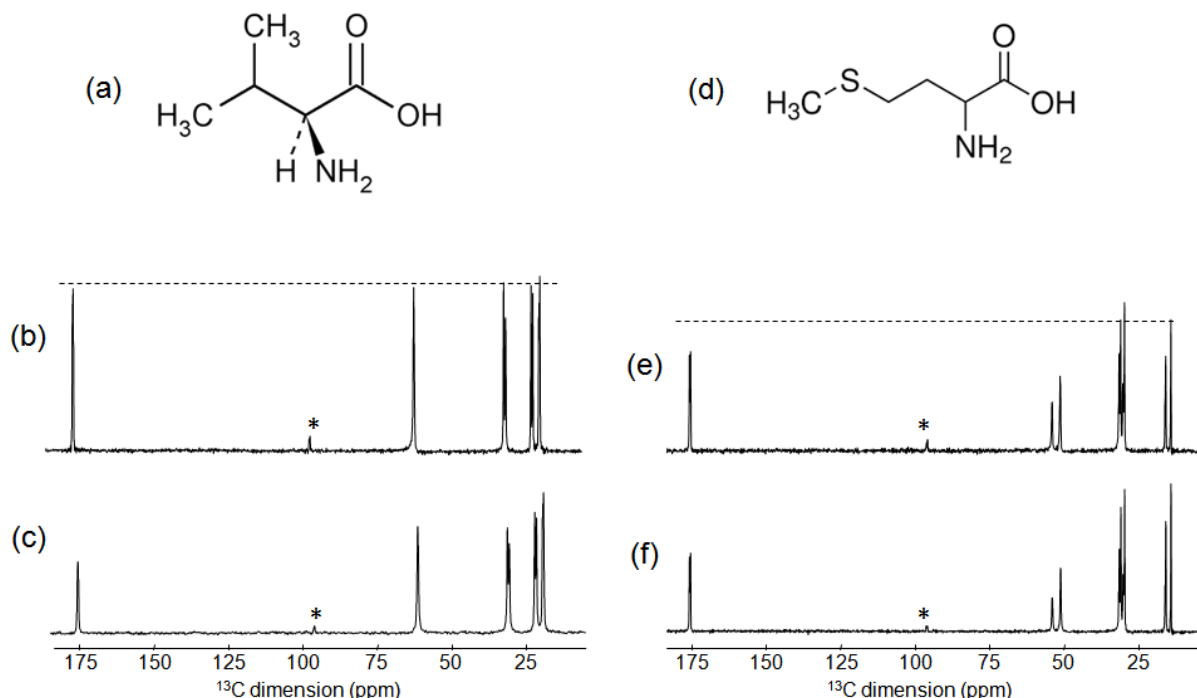


Figure 1. Spectres ^{13}C RMN (c, f) CPMAS et (b, e) multiCP de la valine (a) et la méthionine (d) enregistrés à une fréquence MAS de 10 kHz.

La L-valine (**Figure 1.a**) quant à elle permet notamment de produire de l'énergie et s'assurer de sa bonne distribution dans le corps. La valine participe au bon fonctionnement du système nerveux et à la vivacité mentale par la stimulation des muscles [24]. Son spectre RMN ^{13}C CPMAS (**Figure 1.c**) présente cinq jeux de résonances pour l'ensemble des atomes de carbone de la molécule aux déplacements chimique isotropes de 175,9 et 175,7 ppm (COOH), 61,6 ppm (CNH), 31,3 et 30,7 ppm (CH), 22,2 et 21,6 ppm (CH_3), 19,5 et 19,2 ppm (CH_3). Toutes les résonances sont dédoublées à cause de la présence de deux molécules inéquivalentes dans l'unité asymétrique [25].

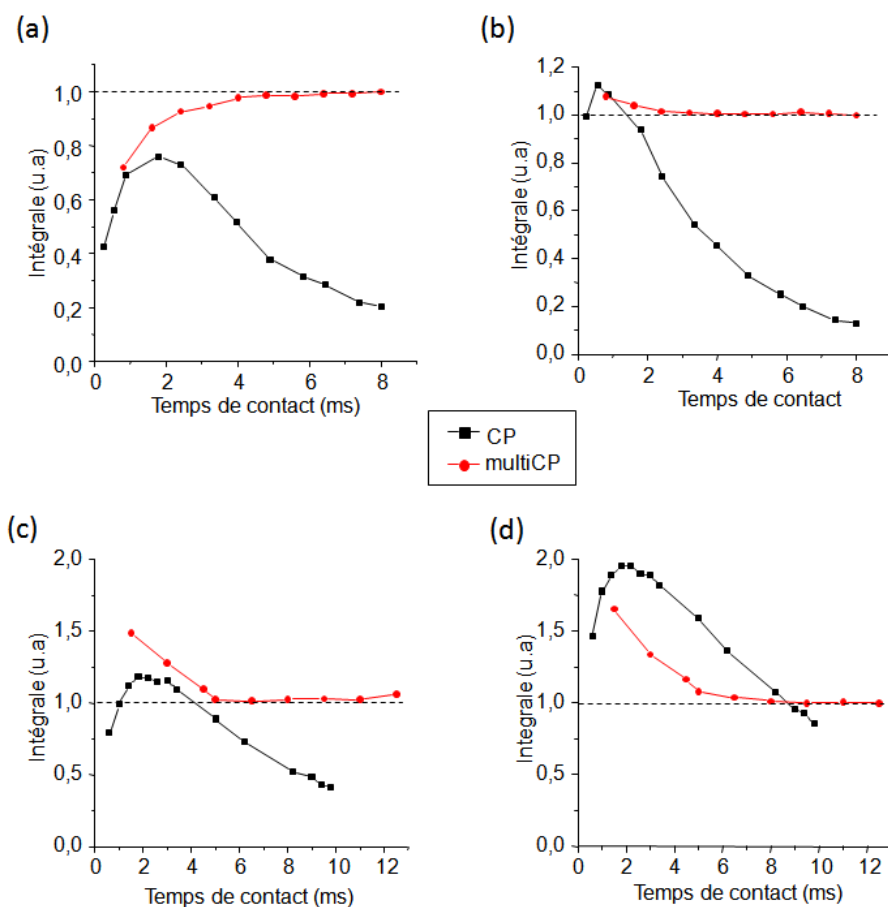


Figure 2. Courbes de montée de polarisation du (a) COOH et (b) CH de la valine et (c) COOH et (d) CH₃ de la méthionine.

Le temps de relaxation longitudinale $T_{1\rho}(^1\text{H})$ est généralement court pour les petites molécules organiques que sont les acides aminés (1- 2 ms). La courbe de montée de polarisation obtenue par CPMAS décroît au bout de quelques millisecondes de temps de contact pour les deux acides aminés étudiés ici (**Figure 2**), rendant clairement hétérogène la réponse des ^{13}C au transfert CP. L'application de la multiCP permet (comme mentionné précédemment) de s'affranchir de l'effet de décroissance du signal par le $T_{1\rho}$ aux temps de contact longs.

Un plateau de valeur relative 1 (pour chaque type d'atome de carbone, les intégrations des deux résonances des deux molécules inéquivalentes ont été sommées) est atteint pour les temps de contact supérieurs à 5 ms pour ces acides aminés par multiCP. Cette séquence offre donc des spectres quantitatifs pour des petites molécules organiques.

Nous pouvons tenter d'expliquer l'efficacité de la multiCP pour obtenir des données quantitatives par la présence d'un bain de spins fortement couplés dans ces petites molécules permettant une diffusion de spin efficace, donc un transfert de polarisation multiCP homogène vers tous les atomes de carbones.

1.2. Principes actifs et excipients.

1.2.1. Principe actif : l'olanzapine.

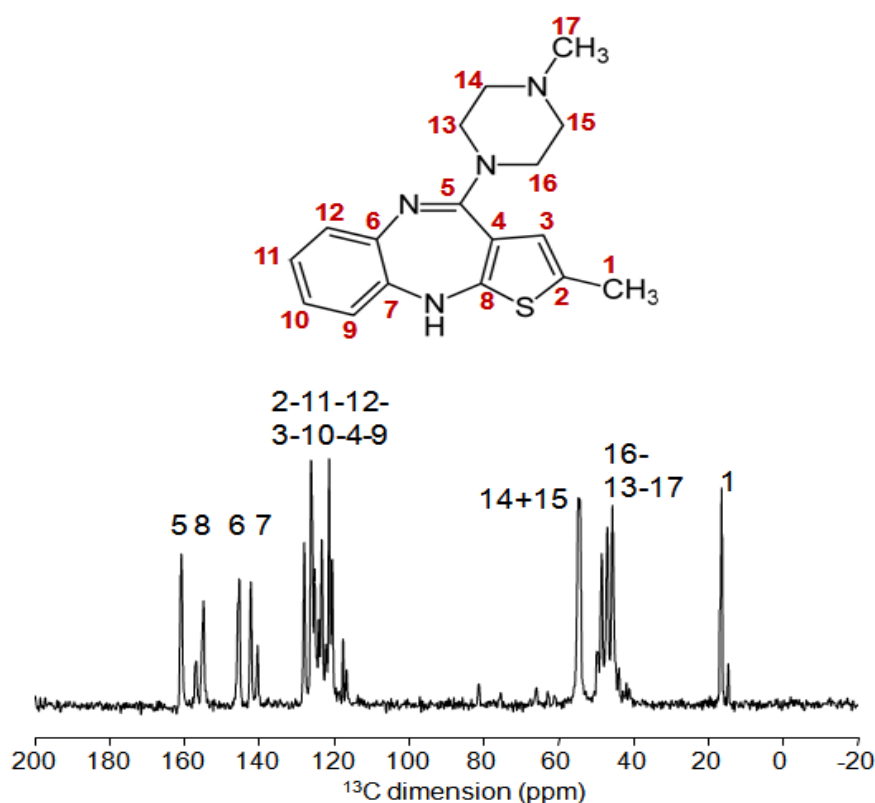


Figure 3. Spectre RMN ^{13}C CPMAS (10 kHz) de l'olanzapine. Les résonances sont attribuées [26].

La molécule d'olanzapine est un principe actif utilisé dans le traitement de la schizophrénie, des troubles bipolaires ainsi que les agitations dues aux troubles maniaco-dépressifs [23-25]. Le composé formulé, Zyprexa, est commercialisé, par la société pharmaceutique Eli Lilly depuis 1996 [30]. La molécule d'olanzapine est composée de 4 hétérocycles azotés ou soufrés, de masse molaire $312,4 \text{ g.mol}^{-1}$ (**Figure 3**). Son spectre RMN ^{13}C CPMAS, dont les résonances sont partiellement attribuées [26], est présenté **Figure 3**.

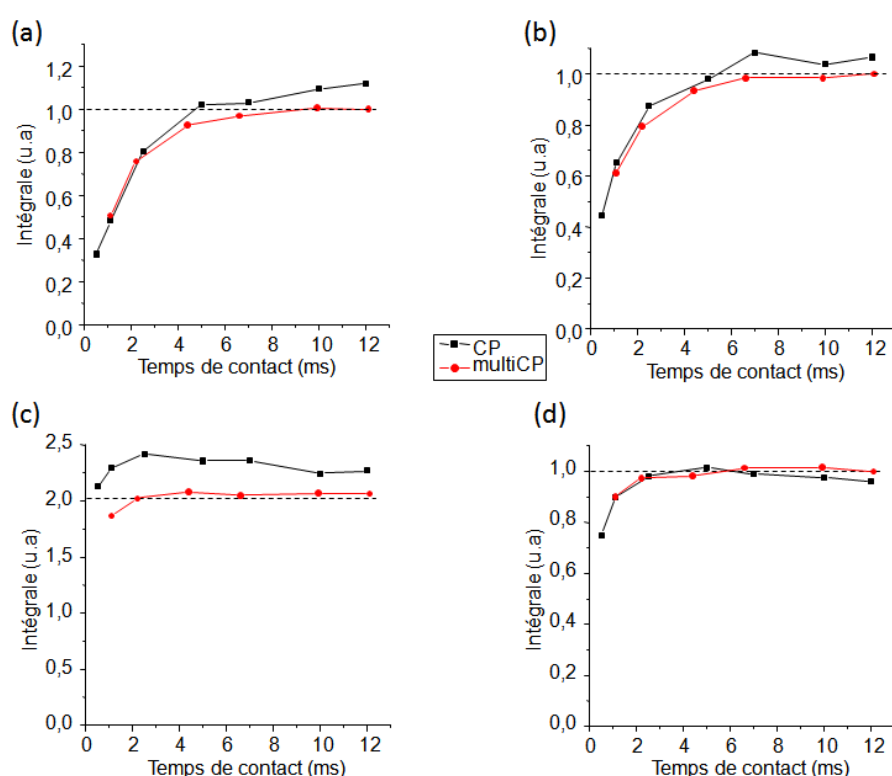


Figure 4. Courbes de montée de polarisation de l'olanzapine obtenues par transfert CPMAS (noir) et multiCP (rouge) à une fréquence MAS de 10 kHz, pour les carbones quaternaires (a) C-5, (b) C-8, (c) C-16 et C-13 (CH_2), et (d) C-1 (CH_3).

La molécule peut exister sous 25 formes différentes. Selon les données reportées par S. R. Byrne *et al.* [31], notre échantillon est un mélange des formes I, II et III. Entre 140 et 165 ppm se trouvent les quatre résonances des atomes de carbone quaternaires du cycle à

sept, les résonances des atomes de carbone CH et quaternaires des cycles benzéniques se trouvent entre 115 et 135 ppm (7 résonances), les cinq résonances des cinq atomes de carbone du cycle hexane à deux azotes se trouvent dans la région de 40 à 60 ppm et enfin le groupement CH_3 du cycle porteur du soufre se situe à 16,5 ppm.

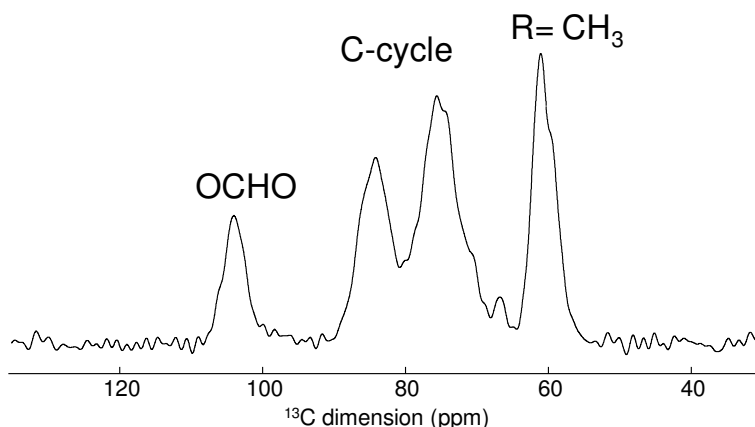
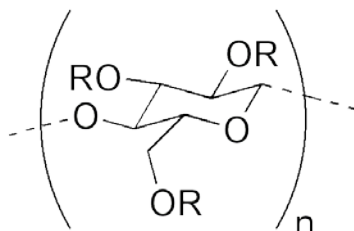


Figure 5. Spectre RMN ^{13}C CPMAS de l'hypromellose (haut) enregistré à une fréquence MAS de 10 kHz et à un temps de contact de 3 ms.

Les temps de relaxation longitudinaux T_1 (^1H) dans ce composé sont hétérogènes et assez longs, allant de 200 ms pour les groupements CH_2 et CH_3 à 9 s pour le carbone quaternaire à 161 ppm (C-5). Les temps de relaxation $T_{1\rho}$ (^1H) sont également assez longs (≥ 100 ms) se traduisant par une faible décroissance du signal en CPMAS (**Figure 4**), mais ne permettant pas toutefois pas à la séquence CPMAS de donner une réponse quantitative.

Par multiCP, un plateau à une valeur d'intégrale attendue est observé (**Figure 4**), et les spectres pour des temps de contact supérieurs à 5 ms sont quantitatifs.

1.2.2. Excipient : l'hypromellose.

Les excipients sont des additifs à un ou plusieurs principes actifs dans un médicament, visant à améliorer la stabilité et la distribution du ou des principes actifs dans le corps. L'hypromellose, un dérivé de la cellulose, est largement utilisé comme matériau de transport dans les matrices de comprimés hydrophiles car elle permet un contrôle de la libération du principe actif [30,31]. De plus l'hypromellose n'est pas toxique, facile à manipuler, son prix est relativement bas et il est compatible avec la plus part des principes actifs [32,33]. L'hypromellose utilisé dans nos expériences RMN a une masse molaire avoisinant les 800 g.mol⁻¹ et son unité de répétition est un glucose contenant des groupements méthyle et hydroxypropyle (**Figure 5**). Son spectre RMN ¹³C CPMAS (**Figure 5**) contient quatre résonances larges situées entre 50 et 115 ppm partiellement attribuées [33,34].

Dans le cas de l'hypromellose utilisée, seule la masse molaire de 748,8 g.mol⁻¹ est connue. Sachant que la séquence multiCP est quantitative grâce au bain de spin fortement couplé dans la chaîne polymérique, on peut utiliser les intégrales du spectre RMN multiCP pour remonter au nombre et la nature des groupements R, et déterminer la longueur de la chaîne n.

Les courbes de montée de polarisation obtenues par CPMAS et multiCP sont reportées **Figure 6** pour les quatre résonances du spectre RMN ¹³C. La normalisation des intégrales est faite en considérant que le signal du carbone OCHO a pour intégrale 1 (un seul carbone dans un motif de la chaîne). Sachant que le plateau de chaque courbe de montée de polarisation multiCP correspond à l'intégrale de l'aire de chaque pic, la valeur d'intégrale du plateau donne alors le nombre d'atomes de carbone pour chacune des résonances du spectre. La résonance à 104 ppm du carbone OCHO concerne un seul carbone du motif, ceci est confirmé par l'intégrale fixée à 1 du plateau de la courbe. Les

résonances à 84 et 75,5 ppm dont la somme des intégrales est de 5 (les deux pics sont peu résolus) représentent les 5 atomes de carbone du cycle, et enfin la résonance à 61 ppm avec une intégrale de 2 indique la présence de deux groupements R de substitution type méthyle.

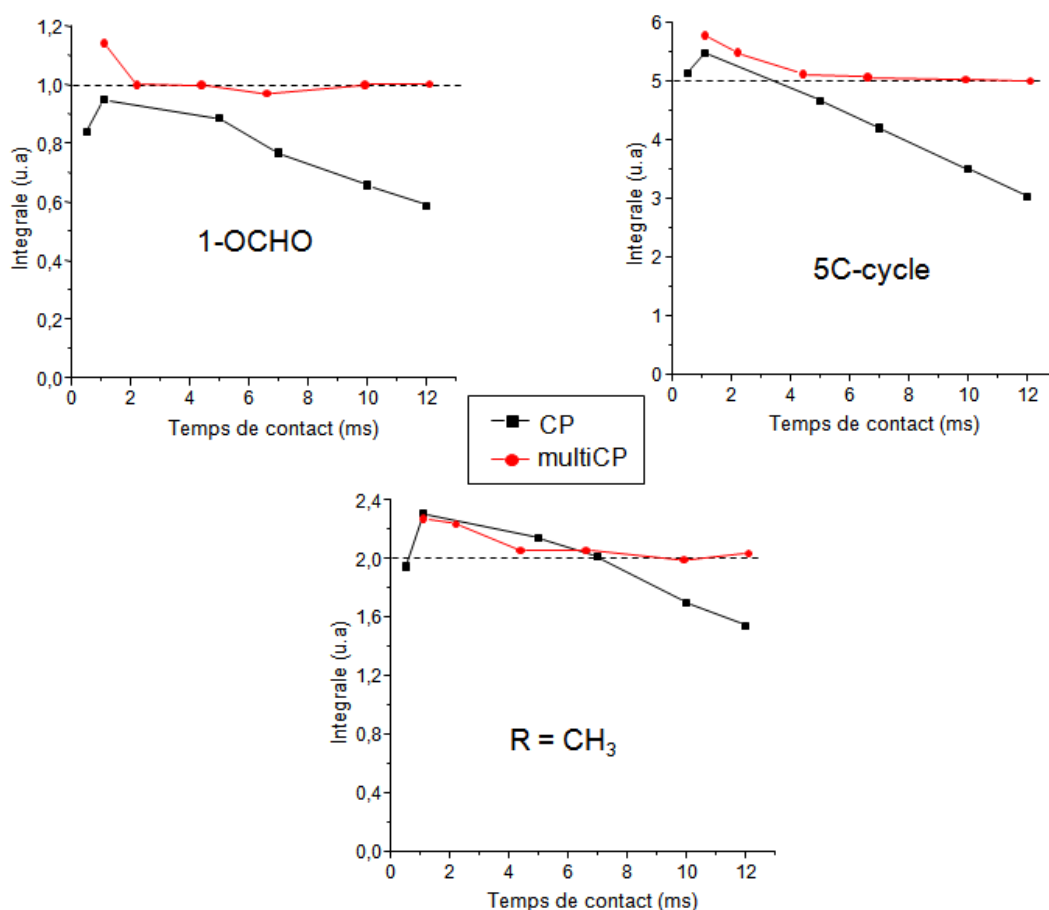


Figure 6. Courbes de montée de polarisation par CPMAS et multiCP de l'hypromellose pour les carbones OCHO (haut à gauche), des 5 carbones du cycle (haut à droite) et les deux substituant R CH₃ (bas).

Les signaux étant attribués et le nombre de substitution R connus, le rapport entre la masse molaire d'un motif et la masse molaire de l'échantillon permet d'en déduire le nombre de cycle n , égal à 4. Le groupement de substitution CH₂CH(OH)-Cl n'est pas

considéré dans notre hypothèse car par sa masse molaire de $79,5 \text{ g.mol}^{-1}$, le calcul de la longueur de chaîne n'atteint jamais un nombre entier.

1.3. Les Polyoligosiloxysilanes (POSiSils).

Les spectres RMN ^{29}Si MAS quantitatifs des POSiSils [37] sont traditionnellement enregistrés par simple impulsion. Dans ces composés, le contraste des temps de relaxation T_1 est important entre les espèces D et Q. Un délai minimum de 205 s (3 min et 25 s) est donc nécessaire entre deux accumulations successives, rendant les durées de mesures particulièrement longues (20 heures par échantillon pour un rapport signal sur bruit satisfaisant), difficilement compatibles avec les durées caractéristiques de la chimie associée. L'expérience CPMAS ^1H - ^{29}Si permet de réduire le temps de mesure à quelques minutes en profitant du γ plus élevé du ^1H et de son temps de relaxation longitudinale plus court. Les spectres RMN ^{29}Si résultant ne sont néanmoins pas quantitatifs.

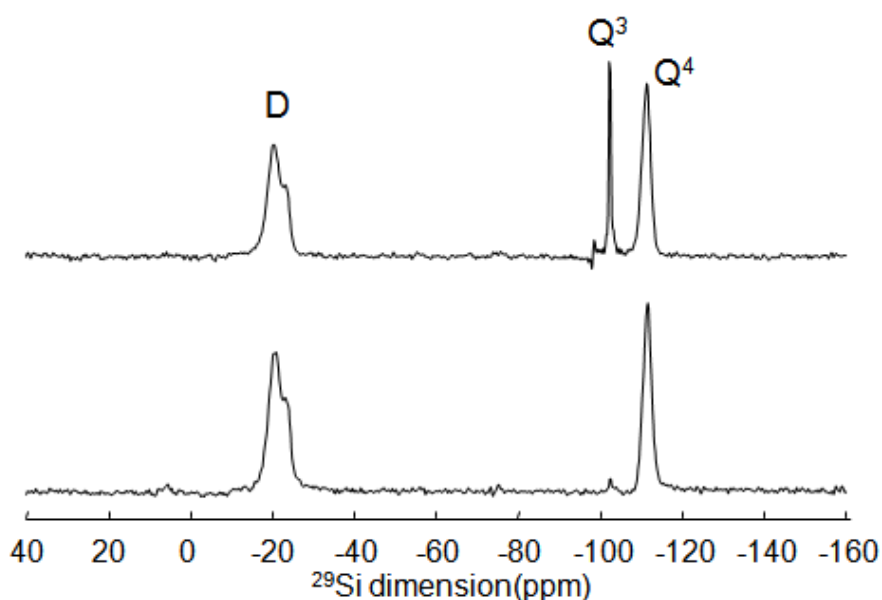


Figure 7. Spectre RMN ^{29}Si CPMAS (bas) et multiCP (haut) du POSiSil, enregistrés pour un temps de contact 10 ms et une fréquence MAS 5,5 kHz.

Les spectres RMN ^1H - ^{29}Si multiCP enregistrés pour un temps de contact de 10 ms sont présentés **Figure 7** et la comparaison avec les spectres quantitatifs et ^1H - ^{29}Si CPMAS est présentée **Figure 8**. La droite de corrélation de la multiCP indique une erreur de 0,25 %. Cette méthode permet donc d'offrir une mesure rapide avec une quantativité acceptable pour les POSiSils.

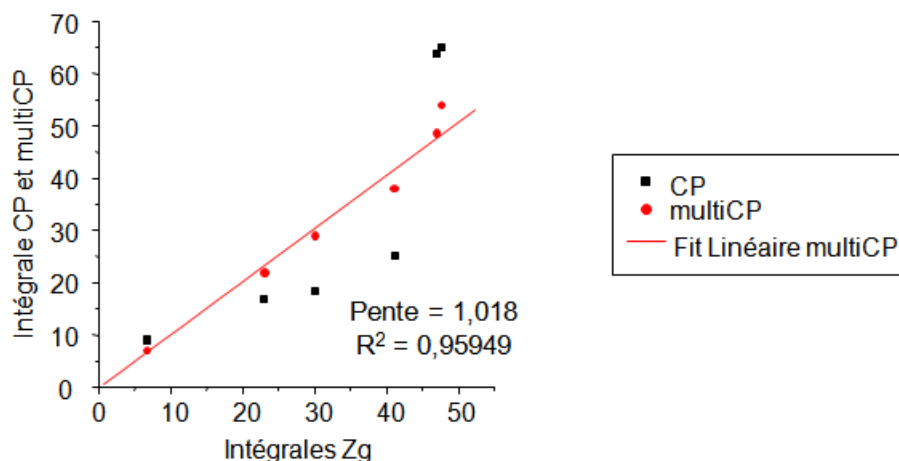


Figure 8. Droite de calibration multiCP des POSiSils enregistrée à une fréquence de rotation de 5,5 kHz.

2. Quantativité : cas de mélanges.

Après avoir montré que l'on pouvait obtenir des spectres RMN ^{13}C multiCP quantitatifs sur des composés purs, nous avons évalué la possibilité de quantifier des mélanges de composés. Deux types de mélanges ont été considérés : un mélange d'acides aminés, et un mélange entre un principe actif et un excipient (mélange modélisant une formulation pharmaceutique).

2.1. Mélange d'acides aminés.

Les mélanges d'acides aminés sont présents dans l'organisme humain, animal et végétal. Le mélange de valine, méthionine et leucine fait partie de la composition du fœtus humain à terme à des proportions importantes [38]. Nous avons réalisés trois mélanges méthionine/valine avec des pourcentages massiques en méthionine égaux à 25, 50 et 75 % correspondant à des pourcentages molaires de 21,2, 44,7 et 70,8 %.

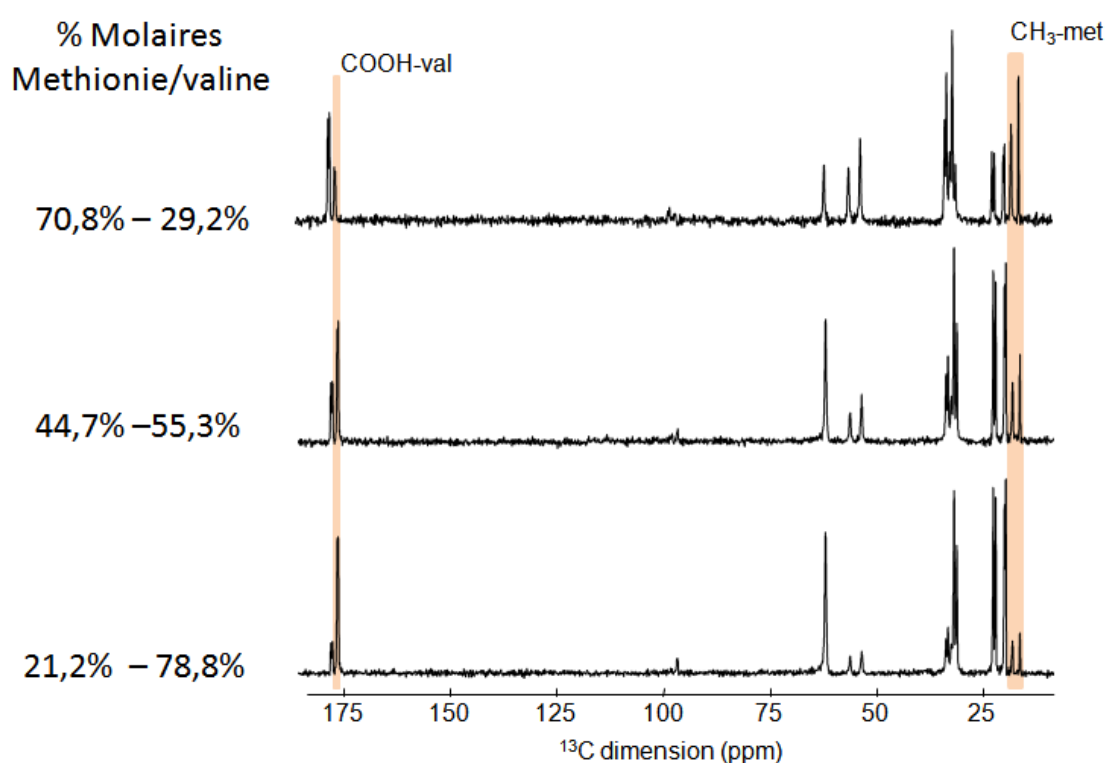


Figure 9. Spectres RMN ^{13}C de mélanges méthionine/valine obtenus par multiCP avec un temps de contact de 10 ms et une fréquence MAS 10 kHz. Les pourcentages molaires des mélanges sont indiqués (à gauche).

Les spectres RMN ^{13}C multiCP de ces mélanges ont été enregistrés (**Figure 9**) dans les conditions optimums (temps de contact 10 ms pour le multiCP). Les raies ^{13}C des carbonyles (175,9 et 175,7 ppm) et des méthyles (17,6 et 15,9 ppm) sont bien résolues pour les deux acides aminés.

Les pourcentages molaires expérimentaux sont ainsi obtenus en intégrant les deux résonances de chaque groupe COO et CH₃ pour deux acides aminés sur les spectres CPMAS et multiCP. Ils sont comparés aux pourcentages théoriques sur la **Figure 10**. Alors que la courbe obtenue par CPMAS montre des résultats non linéaires, la courbe obtenue par multiCP est linéaire, et la pente est proche de 1. Ces résultats montrent clairement la possibilité d'obtenir des résultats quantitatifs (relatifs) par la méthode multiCP.

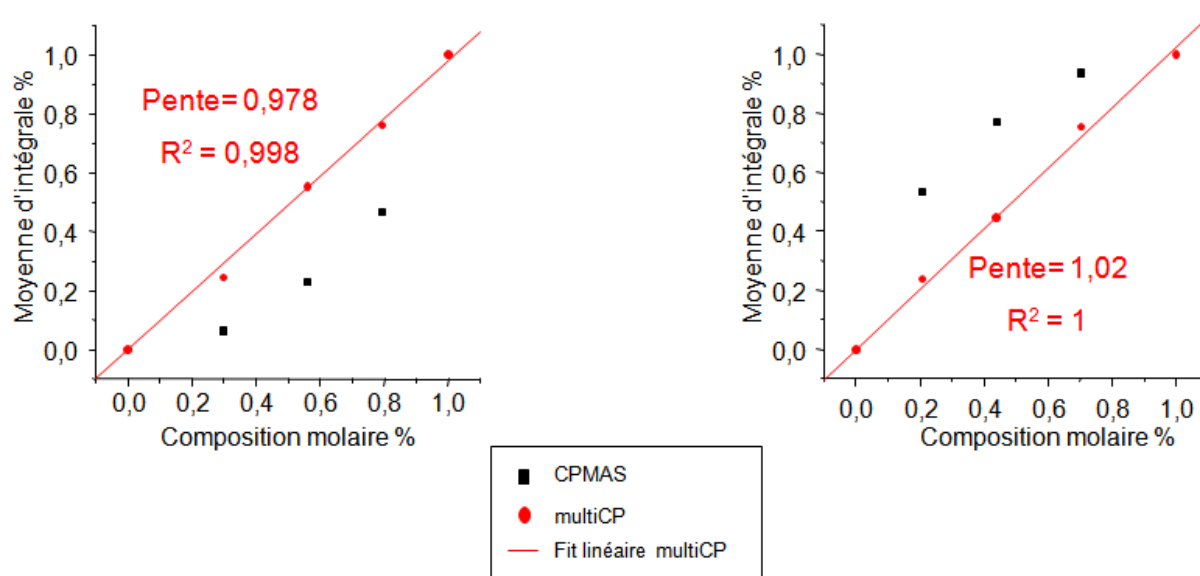


Figure 10. Courbes de calibration obtenues par CPMAS (noir) et multiCP (rouge) en intégrant les signaux des groupements COOH de la valine (à gauche) et CH₃ de la méthionine (à droite).

2.2. Formulation de médicaments.

2.2.1. Hypromellose et olanzapine.

Un médicament formulé contient un (ou plusieurs) principes actifs associés à un (ou plusieurs) excipient. Nous avons modélisé une formulation en mélangeant l'olanzapine (principe actif) et l'hypromellose (excipient) [30], pour lesquels la quantativité dans les composés purs par multiCP a été démontrée au début de ce chapitre.

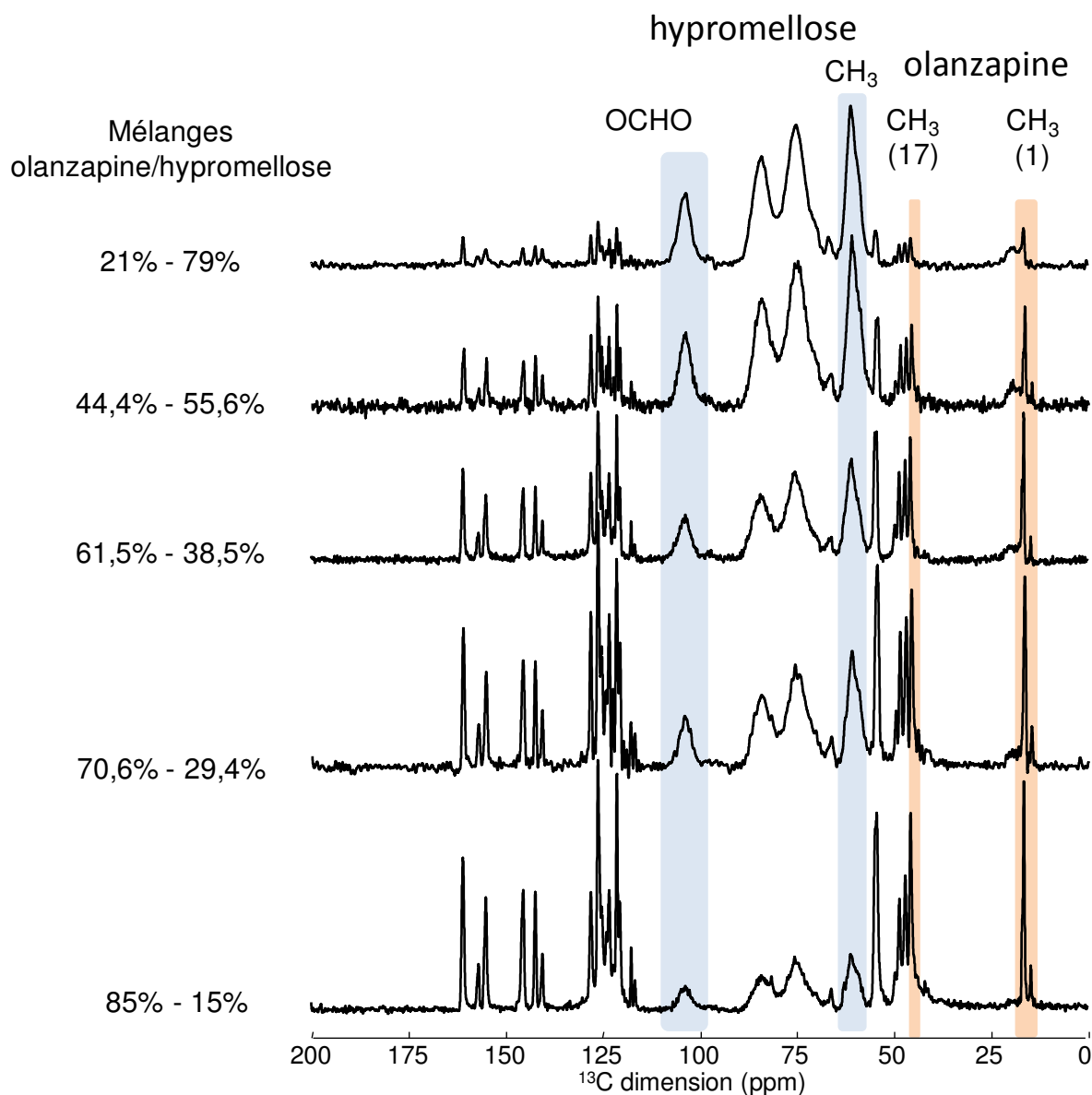


Figure 11. Spectres RMN ^{13}C des mélanges olanzapine/hypromellose obtenus par multiCP avec un temps de contact de 10 ms et une fréquence MAS de 10 kHz. Les pourcentages molaires des mélanges sont indiqués.

Nous avons préparé plusieurs pourcentages massiques en olanzapine de 10, 25, 40, 50 et 70 %, correspondant à des pourcentages molaires (en considérant la masse molaire de l'hypromellose de $748,8 \text{ g.mol}^{-1}$) de 21, 44,4, 61,5, 70,6 et 85 %. Les spectres RMN ^{13}C multiCP des mélanges et des composés purs sont présentés **Figure 11**. Deux groupements, bien résolus, ont été choisis pour chaque molécule : le groupement $\text{R} = \text{CH}_3$ et C1

« OCHO » dont les résonances sont situées à 61 et 104 ppm, respectivement, pour l'hypromellose et les deux groupements CH_3 de l'olanzapine (45 et 16 ppm).

Les courbes de calibration obtenues par CPMAS et multiCP sont reportées **Figure 12**. Là encore, une réponse linéaire avec une pente de 1 est observée avec la séquence multiCP, alors que la réponse avec CPMAS n'est pas linéaire.

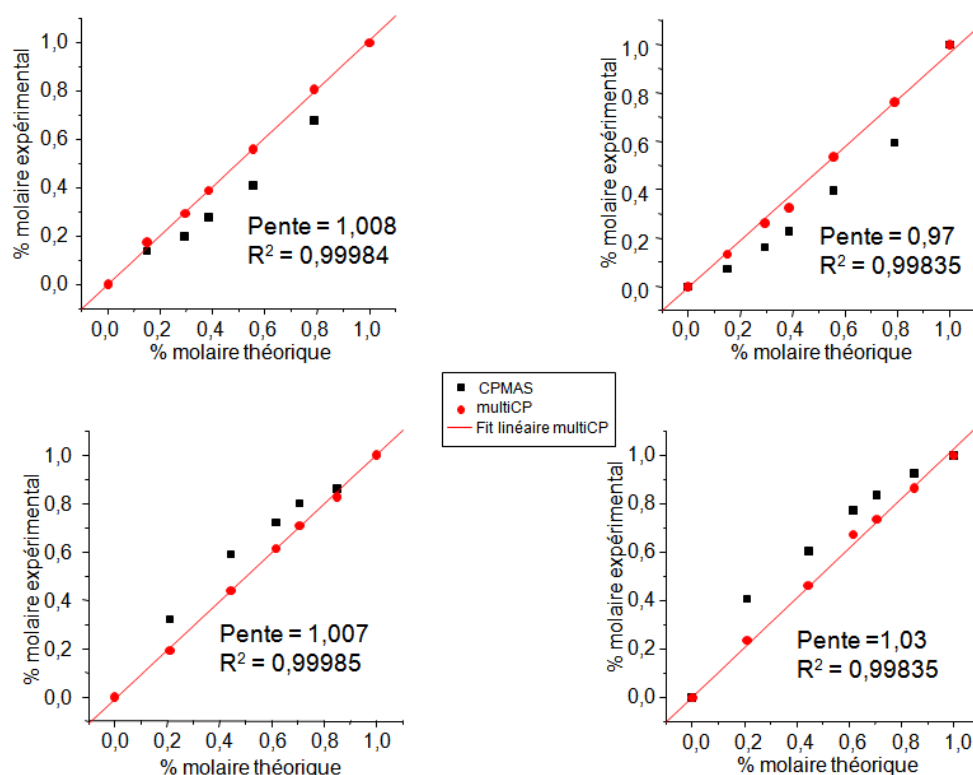


Figure 12. Courbes de calibration obtenues par CPMAS (noir) et multiCP (rouge) en intégrant les signaux OCHO et CH_3 (haut) de l'hypromellose et les groupements CH_3 et NCH_3 (bas) de l'olanzapine.

2.2.2. Hypromellose et citrate de Sildénafil.

Le citrate de sildénafil ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$) est le principe actif du viagra commercialisé par Pfizer [39]. Initialement destiné au traitement des maladies cardiovasculaire [38-40], c'est son effet secondaire qui en fait son succès ; il est maintenant utilisé pour traiter les troubles d'érection chez l'homme [40,41].

Le citrate de sildénafil existe sous forme de sel, il fait parti de la classe des inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) de formule brute ($C_{22}H_{30}N_6O_4S$), et son nom IUPAC est 1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazole [4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl] sulfonyl]-4-methylpiperazine citrate (**Figure 13**). L'attribution des résonances RMN ^{13}C du citrate de sildénafil est regroupée dans le **Tableau 1** [44].

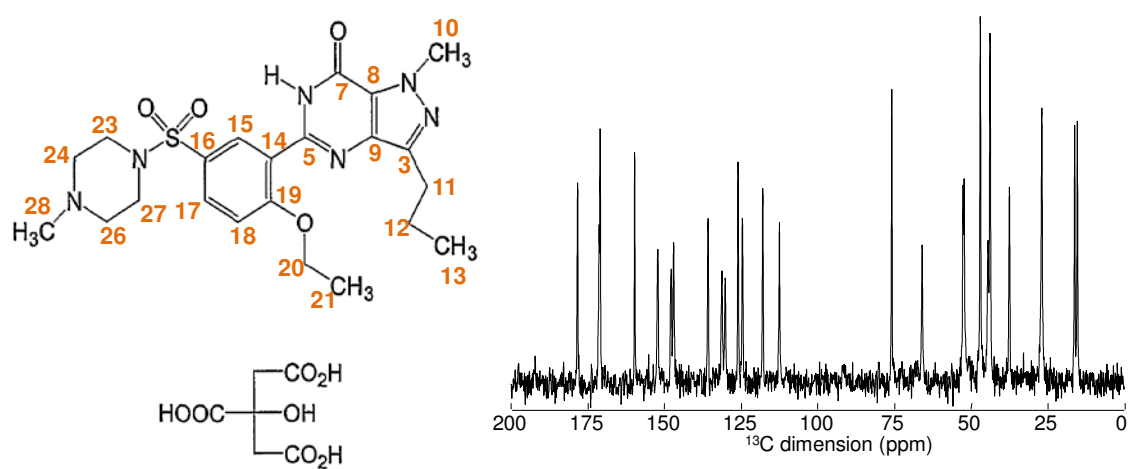


Figure 13. Spectre RMN ^{13}C du citrate de sildénafil obtenue par multiCP avec un temps de contact de 10 ms et une fréquence MAS de 10 kHz.

Numéro du carbone	Groupement	δ (ppm)
-	COOH citrate	177,9
-	2 COOH citrate	170,6
19	C quaternaire	159,4
5	C quaternaire (NCN)	152,2
7 et 9	CO et C quaternaire	146,7
3	C quaternaire	135,4
17	CH aromatique	131,1

15	CH aromatique	130
16	C quaternaire	125,8
8	C quaternaire	124,1
14	C quaternaire	117,6
18	CH aromatique	112,2
-	C quaternaire citrate	75,6
20	CH ₂	65,9
24 et 26	CH ₂	52,4
23 et 27	CH ₂	46,8
28 et 2 C citrate	CH ₂	43,6
10	N-CH ₃	37,1
11 et 12	CH ₂	26,7
13	CH ₃	15,8
21	CH ₃	14,9

Tableau 1. Attribution des résonances carbones du citrate de sildénafil aux déplacements chimique (ppm) correspondant [44].

Quatre mélanges ont été préparés avec les pourcentages massiques en citrate de sildénafil de 10, 25, 50 et 80 % correspondant à des pourcentages molaires de 11,1, 27,2, 52,9 et 81,8 % .Les spectres RMN ¹³C multiCP des quatre mélanges sont présentés **Figure 14**. Des signaux résolus ont été choisis : C13 et C21 du citrate de sildénafil, et les OCHO et CHOH de l'hypromellose.

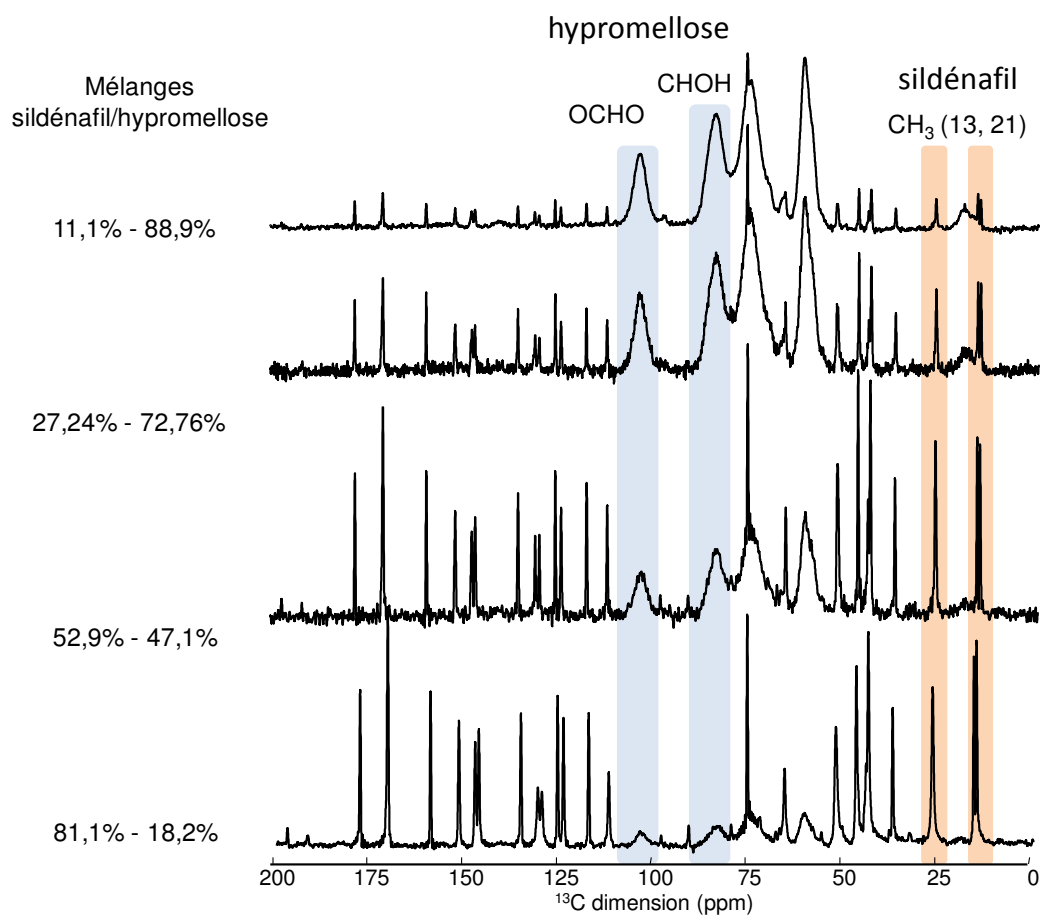


Figure 14. Spectres RMN ¹³C multiCP (temps contact total 12,1 ms) des mélanges citrate de sildénafil et hypromellose dont les pourcentages molaires théoriques sont indiqués.

Les courbes de calibration CPMAS et multiCP (**Figure 15**) indiquent encore une fois une meilleure efficacité de cette dernière.

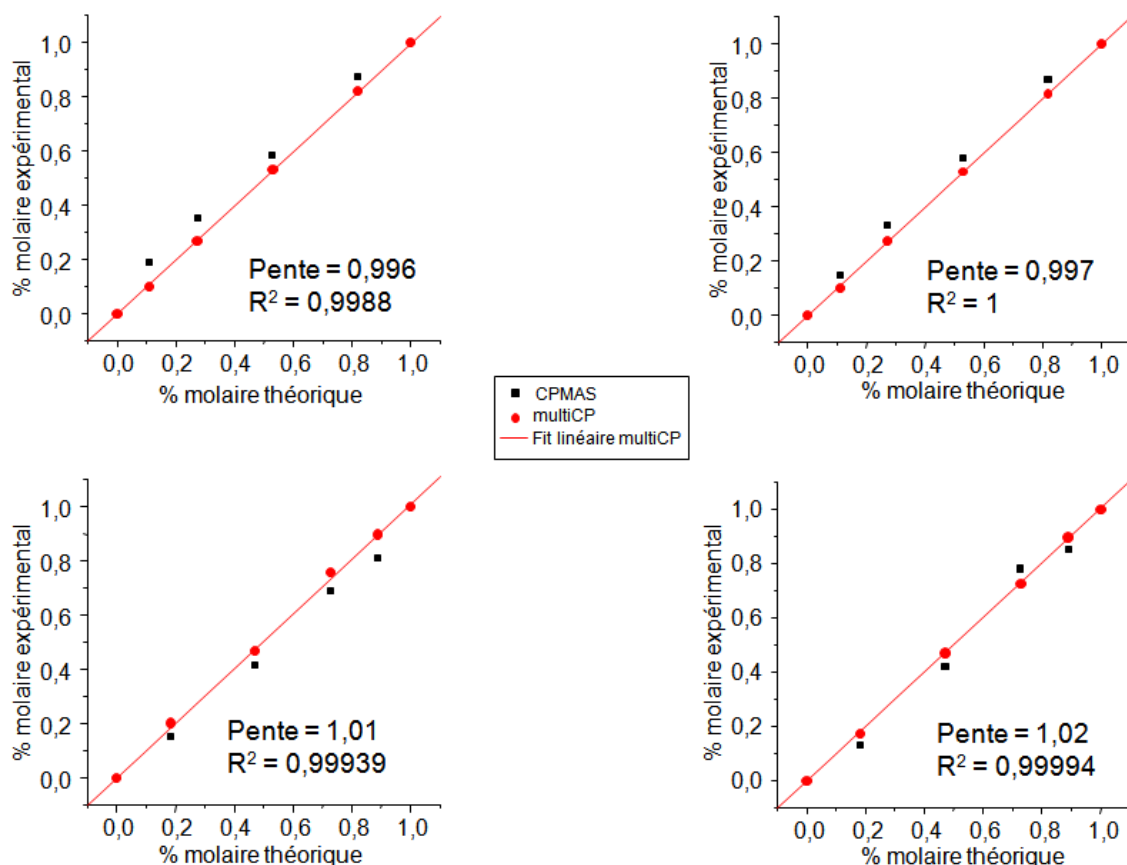


Figure 15. Courbes de calibration obtenues par CPMAS (noir) et multiCP (rouge) en intégrant les signaux des groupements CH_3 (C13 et 21) de sildénafil (haut) et OCHO et CHOH de l'hypromellose (bas).

Conclusions.

La séquence RMN multiCP permet d'obtenir des spectres RMN quantitatifs à condition que l'échantillon possède un bain de spin suffisamment couplé pour donner lieu à une diffusion de spin efficace. Ces conditions sont réunies dans des petites molécules organiques. Ainsi, des spectres RMN quantitatifs ont été acquis pour des acides aminés, des principes actifs et des excipients, purs ou en mélange. Ces expériences faciles à mettre en œuvre, trouveront probablement des applications dans l'industrie pharmaceutique pour la quantification de mélanges complexe que sont les médicaments formulés.

Enfin les spectres ^{29}Si quantitatifs ont également été obtenus sur des polymères inorganiques, les POSSils. Le multiCP offre une drastique réduction des temps de mesure RMN par rapport à une acquisition RMN ^{29}Si directe, tout en conservant l'information quantitative. Le multiCP peut donc devenir un outil essentiel pour le chimiste, lui permettant de suivre rapidement l'évolution de son procédé de synthèse.

Références.

- [1] H. D. H. Stover and J. M. J. Frechet, "Direct polarization carbon-13 and proton magic angle spinning NMR in the characterization of solvent-swollen gels," *Macromolecules*, **1989**, 22, 1574–1576.
- [2] J. Schaefer and E. O. Stejskal, "Carbon-13 nuclear magnetic resonance of polymers spinning at the magic angle," *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 1031–1032.
- [3] A. Pines, M. G. Gibby, and J. S. Waugh, "Proton-enhanced NMR of dilute spins in solids," *J. Chem. Phys.*, **1973**, 59.
- [4] S. R. Hartmann and E. L. Hahn, "Nuclear Double Resonance in the Rotating Frame," *Phys. Rev.*, **1962**, 128, 2042–2053.
- [5] M. Sardashti and G. E. Maciel, "Effects of sample spinning on cross polarization," *J. Magn. Reson.*, **1987**, 72, 467–474.
- [6] E. O. Stejskal, J. Schaefer, and J. S. Waugh, "Magic-angle spinning and polarization transfer in proton-enhanced NMR," *J. Magn. Reson.*, **1977**, 28, 105–112.
- [7] J.-M. Dereppe and C. Moreaux, "A Limitations of ^{13}C CP-MAS NMR Spectroscopy for the Studu of Treated Coals," *FUEL*, **1987**, 66, 1008–1009.
- [8] M. Geppi, C. a Veraeini, C. Forte, G. Cecchin, and P. Ferrari, "Dynamics and Morphology of Polyolefinic Elastomers by Means of ^{13}C and ^1H Solid-State NMR," *Polymer (Guildf)*, **1997**, 38, 5713–5723.
- [9] K. Takegoshi, S. Nakamura, and T. Terao, " ^{13}C - ^1H dipolar-driven ^{13}C - ^{13}C recoupling without ^{13}C rf irradiation in nuclear magnetic resonance of rotating solids," *J. Chem. Phys.*, **2003**, 118, 2325–2341.
- [10] K. Takegoshi, S. Nakamura, and T. Terao, " ^{13}C - ^1H dipolar-assisted rotational resonance in magic-angle spinning NMR," *Chem. Phys. Lett.*, **2001**, 344, 631–637.
- [11] G. Hou, F. Deng, C. Ye, and S. Ding, "Towards uniform enhancement in solid-state cross polarization magnetic angle spinning NMR: A scheme incorporating cross polarization with rotational resonance," *J. Chem. Phys.*, **2006**, 124, 1–10.
- [12] B. Hu, O. Lafon, J. Trébosc, Q. Chen, and J. P. Amoureux, "Broad-band homo-nuclear correlations assisted by ^1H irradiation for bio-molecules in very high magnetic field at fast and ultra-fast MAS frequencies," *J. Magn. Reson.*, **2011**, 212, 320–329.
- [13] M. Weingarth, D. E. Demco, G. Bodenhausen, and P. Tekely, "Improved

- magnetization transfer in solid-state NMR with fast magic angle spinning,” Chem. Phys. Lett.*, **2009**, 469, 342–348.
- [14] K. Takeda, Y. Noda, K. Takegoshi, O. Lafon, J. Trébosc, and J. P. Amoureux, “Quantitative cross-polarization at magic-angle spinning frequency of about 20 kHz,” *J. Magn. Reson.*, **2012**, 214, 340–345.
- [15] G. Hou, F. Deng, S. Ding, R. Fu, J. Yang, and C. Ye, “Quantitative cross-polarization NMR spectroscopy in uniformly ^{13}C -labeled solids,” *Chem. Phys. Lett.*, **2006**, 421, 356–360.
- [16] L. Duma, D. Abergel, F. Ferrage, P. Pelupessy, P. Tekely, and G. Bodenhausen, “Broadband dipolar recoupling for magnetization transfer in solid-state NMR correlation spectroscopy,” *ChemPhysChem*, **2008**, 9, 1104–1106.
- [17] G. Metz, X. Wu, and S. O. Smith, “Ramped-Amplitude Cross Polarization in Magic-Angle-Spinning NMR.pdf,” *J. Magn. Reson.*, **1994**, 110 Serie , 219–227.
- [18] G. Metz, M. Ziliox, and S. O. Smith, “Towards quantitative CP-MAS NMR,” *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, **1996**, 7, 155–160.
- [19] S. Zhang, X. Wu, and M. Mehring, “Successive Polarization Under Mismatched Hartmann-Hahn Condition,” *Chem. Phys. Lett.*, **1990**, 166, 90–92.
- [20] R. L. Johnson and K. Schmidt-Rohr, “Quantitative solid-state ^{13}C NMR with signal enhancement by multiple cross polarization,” *J. Magn. Reson.*, **2014**, 239, 44–49.
- [21] K. Torii and Y. Iitaka, “Crystal structures and molecular conformations of L-methionine and L-norleucine,” *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, **1973**, 29, 2799–2807.
- [22] A. Rutjes, E. Nüesch, S. Reichenbach, and P. Jüni, “S-Adenosylmethionine for osteoarthritis of the knee or hip,” *Cochrane review*, **2009**, 4.
- [23] L. E. Diaz, F. Morin, C. L. Mayne, D. M. Grant, and C. Chang, “Conformational Analysis of DL- , L- and D-Methionine by Solid-State ^{13}C NMR Spectroscopy,” **1986**, 24, 167–170.
- [24] C. R. da Luz, H. Nicastro, N. E. Zanchi, D. F. Chaves, and A. H. Lancha, “Potential therapeutic effects of branched-chain amino acids supplementation on resistance exercise-based muscle damage in humans,” *J. Int. Soc. Sports Nutr.*, **2011**, 8, 23.
- [25] K. Torii and Y. Iitaka, “The crystal structure of L-valine,” *Acta Crystallogr. B.*, **1970**, 26, 1317–1326.

- [26] W. Kolodziejcki, J. Herold, M. Kuras, I. Wawrzycka-Gorczyca, and A. E. Koziol, "Kinetics of $1H$ - ^{13}C NMR cross-polarization in polymorphs and solvates of the antipsychotic drug olanzapine," *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, **2011**, 39, 41–6.
- [27] A. S. Hale, "Olanzapine," *Br. J. Hosp. Med.*, **1996**, 58, 442–445.
- [28] F. P. Bymaster, K. Rasmussen, D. O. Calligaro, D. L. Nelson, N. W. DeLapp, D. T. Wong, and N. A. Moore, "In vitro and in vivo biochemistry of olanzapine: a novel, atypical antipsychotic drug," *J. Clin. Psychiatry*, **1996**, 58, 28–36.
- [29] J. . A. Lieberman, T. S. Stroup, P. J. McEvoy, S. S. Swartz, A. R. Rosenheck, O. D. Perkins, S. E. R. Keefe, M. S. Davis, E. C. Davis, D. B. Lebowitz, J. Severe, and K. J. Hsiao, "Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia," *N. Engl. J. Med.*, **2005**, 353, 1209–1223.
- [30] J. K. Chakrabarti, M. Terrence, and D. E. Tupper, "Patent. EP-1095941-A1 2-methyl-thieno-benzodiazepine," 1996.
- [31] S. M. Reutzel-Eden, J. K. Bush, P. A. Magee, G. A. Stephensen, and S. R. Byrn, "Anhydrides and Hydrates of Olanzapine: Crystallization, Solid-State Characterization, and Structural Relationships," *Cryst. Growth Des.*, **2003**, 3, 897–907.
- [32] D. A. Alderman, "A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled-release dosage forms," *Int. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf.*, **1984**, 5, 1–9.
- [33] P. Timmins, S. R. Pygall, C. D. Melia, and L. . J. Ford, *Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release. Chapter Design and Evaluation of Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Tablets for Oral Controlled Release*. 2014.
- [34] D. Klemm, B. Heublein, H.-P. Fink, and A. Bohn, "Cellulose: fascinating biopolymer and sustainable raw material," *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2005**, 44, 3358–3393.
- [35] C. Dahlberg, "Drugs and polymers in dissolving solid dispersions NMR imaging and spectroscopy," 2010.
- [36] P. Nasatto, F. Pignon, J. Silveira, M. Duarte, M. Nosedá, and M. Rinaudo, "Methylcellulose, a Cellulose Derivative with Original Physical Properties and Extended Applications," *Polymers (Basel)*, **2015**, 7, 777–803.
- [37] J. A. Martens, P. Leo, and H. Verlooy, "Patent. US-0206832 A1 POLY OLYGOSILOXYSILANE," 2014.
- [38] C. H. P. Van Den Akker, H. Schierbeek, G. Minderman, A. Vermes, E. M. Schoonderwaldt, J. J. Duvekot, E. a P. Steegers, and J. B. Van Goudoever, "Amino acid metabolism in the human fetus at term: Leucine, valine, and methionine kinetics,"

- Pediatr. Res.*, **2011**, 70, 566–571.
- [39] A. S. Bell, D. Brown, and N. K. Terrett, “Pfizer Ltd. European Patent Application EP 0526004 A1,” 1993.
- [40] M. T. Speakman and R. A. Kloner, “Viagra and Cardiovascular Disease,” *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, **1999**, 4, 259–267.
- [41] M. M. Goldenberg, “Safety and efficacy of sildenafil citrate in the treatment of male erectile dysfunction,” *Clin. Ther. Int. Peer-Reviewed J. Drug Ther.*, **1998**, 20, 1033–1048.
- [42] M. D. Cheitlin, A. M. Hutter, R. G. Brindis, P. Ganz, S. Kaul, R. O. Russell, R. M. Zusman, J. S. Forrester, P. S. Douglas, D. P. Faxon, J. D. Fisher, R. J. Gibbons, J. L. Halperin, M. Hutter, J. S. Hochman, S. Kaul, W. S. Weintraub, W. L, and M. J. Wolk, “Use of Sildenafil (Viagra) in Patients With Cardiovascular Disease,” *Am. Coll. Cardiol. Am. Hear. Assoc.*, **1999**, 99, 168–177.
- [43] E. G. Boyce and E. M. Umland, “Sildenafil citrate: a therapeutic update,” *Clin. Ther.*, **2001**, 23, 2–23.
- [44] I. Wawer, M. Pisklak, and Z. Chilmonczyk, “ ^1H , ^{13}C , ^{15}N NMR analysis of sildenafil base and citrate (Viagra) in solution, solid state and pharmaceutical dosage forms,” *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2005**, 38, 865–870.

Chapitre 5.

**Etude par RMN du solide d'un principe actif
hydrophobe formulé.**

Introduction.

La formulation des principes actifs (PA) hydrophobes [1-4] est un challenge dans l'industrie pharmaceutique car la faible solubilité de ces composés dans les fluides gastro-intestinaux [2] diminue considérablement leur biodisponibilité. Une solution possible est la formulation du PA dans des matrices silicées soit par incorporation directe, soit après imprégnation préalable du PA dans un surfactant amphiphile [2], [3], [5-9].

Dans ce chapitre, nous reportons une nouvelle formulation proposée par l'équipe du Prof. J. A. Martens à KULeuven (Belgique). Elle consiste à incorporer le PA dans un copolymère tribloc formant des micelles sphériques dans l'eau, le poloxamère P123 de formule $(\text{pEO})_{20}-(\text{pPO})_{70}-(\text{pEO})_{20}$, puis de recouvrir ce système par de la silice. Cette formulation est amorphe et hétérogène, comprenant des entités chimiques avec une grande variabilité de dynamique (cœur hydrophobe dynamique, coquille silicée plus rigide). Nous avons ainsi utilisé cette richesse de contrastes de relaxation pour étudier sélectivement par RMN solide, avec des expériences très simples, les parties rigides et mobiles de la formulation. Nous avons ainsi caractérisé les interactions PA/P123 (le carbonyle du flurbiprofène étant la fonction qui interagit avec les groupes pPO du P123), quantifié le taux d'encapsulation maximale de PA dans la micelle, distingué l'excès de PA cristallisé hors de la coquille de silice, montré la bonne dispersion des molécules de PA dans le poloxamère et confirmé le mode de libération du PA dans les fluides biologiques.

Cette étude publiée dans le Journal of Materials Chemistry B (2015, 3, 3054) est présentée à la suite.

Références.

- [1] C. Lipinski, “*Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability*,” *J. Pharm. Toxicol. Methods*, **2000**, 44, 235–249.
- [2] R. Mellaerts, R. Mols, P. Kayaert, P. Annaert, J. Van Humbeeck, G. Van den Mooter, J. a Martens, and P. Augustijns, “*Ordered mesoporous silica induces pH-independent supersaturation of the basic low solubility compound itraconazole resulting in enhanced transepithelial transport*,” *Int. J. Pharm.*, **2008**, 357, 169–179.
- [3] H. Tsai, C. J. Vivero-Escoto, L. Slowing, I. J. Fang, I. B. Trewyn, and V. S. Lin, “*Surfactant-Assisted Controlled Release of Hydrophobic Drugs Using Anionic Surfactant Template Mesoporous Silica Nanoparticles*,” *Biomaterials*, **2011**, 32, 6234–6244.
- [4] M. Van Speynroeck, V. Barillaro, T. Do Thi, J. A Martens, R. Mellaerts, J. Van Humbeeck, J. Vermant, P. Annaert, G. Van den Mooter, and P. Augutijns, “*Ordered mesoporous silica material SBA-15: a broad-spectrum formulation platform for poorly soluble drugs*,” *J. Pharm. Sci.*, **2009**, 98, 2648–2658.
- [5] Q. He, J. Shi, M. Chen, M. Zhu, and L. Zhang, “*An anticancer drug delivery system based on surfactant-templated mesoporous silica nanoparticles*,” *Biomaterials*, **2010**, 31, 3335–3346.
- [6] Y. Son, M. Park, Y. Choy, H. Choi, D. Kim, K. Park, and J. Choy, “*One-pot synthetic route to polymer-silica assembled capsule encased with nonionic drug molecule*,” *Chem. Commun.*, **2007**, 27, 2799–2801.
- [7] B. Botella, A. Corma, and M. Quesada, “*Synthesis of ordered mesoporous silica templated with biocompatible surfactants and applications in controlled release of drugs*,” *J. Mater. Chem*, **2012**, 22, 6394–6401.
- [8] K. M. Tyner, S. R. Schiffman, and E. P. Giannelis, “*Nanobiohybrids as Delivery Vehicles for Camptothecin*,” *J. Control. Release*, **2004**, 95, 501–514.
- [9] N. Clifford, K. Lyer, and C. Raston, “*Encapsulation and controlled release of nutraceuticals using mesoporous silica capsules*,” *J. Mater. Chem*, **2008**, 18, 162–165.



Cite this: *J. Mater. Chem. B*, 2015, **3**, 3054

Silica capsules enclosing P123 triblock copolymer micelles for flurbiprofen storage and release†

Stef Kerkhofs,^a Fadila Saïdi,^b Niels Vandervoort,^a Guy Van den Mooter,^c Charlotte Martineau,^b Francis Taulelle^{ab} and Johan A. Martens^{*a}

Flurbiprofen was incorporated in 200–400 nm silica capsules filled with Pluronic P123 polyethylene oxide–polypropylene oxide–polyethylene oxide triblock copolymer. The assembly process of the capsules and the molecular organization of drug molecule, surfactant and silica were investigated using SAXS, TGA, SEM, DLS, DSC, ¹³C single-pulse, CPMAS and ¹H–¹H two-dimensional NMR. Flurbiprofen molecules are molecularly dispersed inside polypropylene cores of P123 surfactant micelles occluded in a 20–30 nm thick silica shell. Flurbiprofen molecules in polypropylene cores of P123 micelles exhibit high mobility and are easily released after introduction in simulated gastrointestinal fluid and the solubility limit is reached within minutes. Release rates are favored at high pH due to acid dissociation of the carboxylic acid group of the flurbiprofen molecule. The molecular environment of flurbiprofen in these P123 filled silica capsules is different from ordered mesoporous silica materials synthesized using P123 as sacrificial template having the drug molecules adsorbed on the silica surface of pore walls. These findings uncover a new concept of storage and release of hydrophobic bioactive molecules.

Received 11th January 2015,
Accepted 25th February 2015

DOI: 10.1039/c5tb00058k

www.rsc.org/MaterialsB

Introduction

Pharmaceutical formulation of hydrophobic active compounds with low aqueous solubility in gastrointestinal (GI) fluids is very challenging, and the number of poorly soluble drug candidates facing this problem is steadily increasing.^{1–4} Poor aqueous solubility leads to low bioavailability of an oral drug due to limited uptake along the GI tract.² Formulation with silica, and especially the ordered mesoporous silica (OMS) can offer a solution. Drug molecules stored in OMS pore walls are released upon contact with aqueous medium and generate a pH-independent supersaturated solution favouring trans-epithelial transport.² OMS is a convenient carrier material because of its chemical stability, inertness, biocompatibility and ease of functionalization.^{5–7} OMS combines high surface area and large pore volume with uniform pores that can be fine-tuned in diameter from 2 to 50 nm. OMS is synthesized using sacrificial supramolecular organic template, which is removed through calcination. Drug molecules are loaded in the pores *via* an impregnation or adsorption procedure involving the use of an organic solvent.^{2,3,6,7} A more recent development is to

incorporate the active compound during the synthesis of the OMS carrier material.^{3,5–9} In such synthesis process, the active compound is solubilized in aqueous medium using an amphiphilic surfactant, which together with the drug serves as the supramolecular template for the mesoscopic ordering of the silica. Some reported formulations are based on cetyltrimethylammonium (CTAB) surfactant.^{3,6,9,10} The concept of active compound release from OMS-embedded CTAB micelles has been extended to nutraceuticals.⁹ The use of CTAB has some drawbacks, however. It is considered toxic and has been reported to present cytotoxicity comparable to some cancer drugs.^{7,11} The use of non toxic templates such as anionic surfactants,³ alkyl maltosides⁵ and triblock copolymer poloxamer⁷ surfactants have been investigated. Generally, organic solvent is needed to dissolve the drug molecules in the synthesis medium and to achieve incorporation in the surfactant–silica composite.^{3,5}

Here we report the synthesis of surfactant containing capsules with high drug loading capacity. We discovered this material in an attempt to prepare a flurbiprofen loaded COK-12, which is an OMS which can be synthesized using Pluronic P123 triblock copolymer surfactant at ambient temperature in citric acid–citrate buffered solution.^{11,12} Flurbiprofen is a nonsteroidal anti-inflammatory drug comparable to ibuprofen both in function as in chemical structure.¹³ It is administered in treatment of arthritis, migraine and inflammation. Flurbiprofen is a weakly acidic hydrophobic molecule, with a pK_a of 4.2, melting point of 117 °C and solubility of 8 mg l^{−1} in demineralized water.^{14–16} Owing to the acid dissociation of the carboxylic acid

^a Centre for Surface Chemistry and Catalysis, KU Leuven, Heverlee, Belgium.
E-mail: Johan.Martens@biw.kuleuven.be

^b Tectospin, Institut Lavoisier, Université de Versailles St Quentin en Yvelines, France

^c Drug Delivery and Disposition, KU Leuven, Leuven, Belgium

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c5tb00058k

group the solubility is pH dependent, enabling pH control over the release from its formulations.¹⁴ Capsules filled with P123 surfactant and flurbiprofen assembled spontaneously in the synthesis mixture. The formation process and the molecular organization of flurbiprofen, P123 surfactant and silica was probed using DLS, SAXS, TGA, DSC and ¹H and ¹³C solid-state NMR, and *in vitro* release experiments.

Experimental section

Synthesis

Flurbiprofen–P123–silica capsule (FPS) was prepared by adapting the synthesis procedure for COK-12 performed at room temperature and slightly acidic pH.^{11,12} Standard buffered P123 surfactant solution was prepared by dissolving 4.0 g triblock copolymer Pluronic P123 (BASF, Belgium), 3.684 g citric acid monohydrate (Sigma Aldrich) and 2.540 g trisodium citrate dehydrate (Sigma Aldrich) in 107.5 g demineralized water. 600 mg flurbiprofen (Sigma Aldrich) was added to 100 ml of citrate buffered P123 surfactant solution. The solution was stirred until all flurbiprofen was solubilized and an opaque micellar solution was obtained. The initial pH of the citrate buffered, solution was 3.7. To this, 9.23 g sodium silicate solution (Merck, extra pure, 27% SiO₂, 10% NaOH), diluted in 26.64 g demineralized water was added while stirring vigorously. A white suspension was obtained instantaneously, which was aged under quiescent conditions for 24 h. Solid powder was recovered by filtration, washed with demineralized water and dried at 50 °C. The pH was measured using a Mettler Toledo, Inlab[®]Expert Pro pH electrode. The pH of the filtrate was 5.3. For the purpose of comparison, COK-12 was synthesized using the same procedure in absence of flurbiprofen.

Materials characterization

Dynamic Light Scattering (DLS) of P123 micellar solution was performed in polystyrene cuvettes on a 90Plus Particle Size Analyzer (Brookhaven) equipped with 659 nm laser, under a detection angle of 90°. Fluctuations in the scattered light intensity were correlated between 5 μs and 1 s. Correlation functions were analyzed with Igor Pro 6.2, using the Clementine package for modeling of decay kinetics based on the Maximum Entropy method. Decay times were converted to hydrodynamic diameters using the Stokes–Einstein equation, yielding intensity weighted particle size distributions. The viscosity was determined using a rolling ball viscometer (AMVn automated microviscometer, Anton Paar).

Small Angle X-ray Scattering (SAXS) patterns of powder samples were recorded at room temperature using a SAXSess mc² instrument (Anton Paar) with rotating powder cell, line-collimated Cu_{Kα} radiation and a 2D imaging plate detector in combination with a temperature controlled RotorCell sample stage. SAXS patterns were normalized to incident beam intensity. Background subtraction and desmearing were performed using SAXSquant software.

Nitrogen adsorption isotherms were recorded at −196.8 °C on a Micromeritics Tristar 3000 apparatus (Micromeritics).

Samples were degassed at 100 °C for 12 h under nitrogen flow. Specific surface area was estimated using the BET model in the relative pressure range (P/P_0) between 0.05 and 0.3. Pore volumes were estimated using *t*-plot method.

Scanning Electron Microscopy (SEM) observations were made with a Nova NanoSEM450 (FEI) operated at 1.5 kV. Powder samples were dispersed on carbon tape and measured without applying a conductive coating.

Thermogravimetric Analysis (TGA) was performed on a TA Instruments TGA Q500 under oxidative atmosphere (O₂:N₂ molar ratio of 9:1; flow rate of 100 ml min^{−1}). Samples were heated to 850 °C at a heating rate of 5 °C min^{−1}.

Differential Scanning Calorimetry (DSC) was performed on a TA instruments DSC Q2000. Samples were analyzed in crimped aluminum pans, at temperatures from −20 °C to 130 °C using a heating rate of 20 °C min^{−1}. Temperature measurement was calibrated and validated using indium and *n*-octadecane standards while enthalpy measurement was calibrated and validated using indium standards.

Solid-state NMR spectra were recorded on an Avance Bruker 500 NMR spectrometer (static magnetic field of 11.7 T). The samples were packed in 4 mm outer diameter zirconia rotors and spun at 10 kHz. ¹³C single pulse measurements were performed using a 5 μs 90° pulse, a short recycle delay of 4 s recycle (to select mobile species) and ¹H SPINAL-64¹⁷ decoupling. ¹H → ¹³C cross-polarization (CP-MAS) NMR spectra were recorded using a 3 μs 90° pulse for ¹H, 50 kHz radio-frequency (RF) field on ¹³C, and 4 ms contact time. ¹H SPINAL-64 decoupling was applied during the acquisition period. About 7000 transients were accumulated for each sample. The ¹H–¹H 2D single-quantum single-quantum (SQ-SQ) NMR spectra were recorded using the radio-frequency driven recoupling (RFDR) sequence with recoupling times of 4.5 ms. The States procedure¹⁸ was applied to obtain phase sensitive spectra. The ¹H and ¹³C chemical shift were referenced to tetramethylsilane (TMS) at 0 ppm. The Dmfit software was used for the data analysis.¹⁹

Flurbiprofen release experiments

FPS powder was suspended in 0.1 M phosphate buffer (pH 6.8) or 0.1 M HCl solution (pH 1.2). Typically, 288 mg FPS powder was suspended in 240 ml dissolution medium. Flurbiprofen release from the FPS suspension was performed under gentle agitation using a rotary mixer at room temperature (25 °C). At specific time intervals, with a first sample taken after 3 minutes, 1.5 ml samples were collected and filtered through 0.45 μm PTFE membrane before analysis. After 4 h release, the remaining suspension was filtered to recover the solids for analysis.

To simulate release during the gastric-to-intestinal transition, 25 mg of flurbiprofen formulation was added to 20 ml HCl (0.1 M) solution. After 1 h, 180 ml of 0.1 M phosphate buffer solution was added. The suspension was sampled regularly to monitor flurbiprofen release.

Flurbiprofen concentration in solution was determined using HPLC-UV. The chromatographic system consisted of a LaChrom[®] L-7100 pump, a L-7200 autosampler, a UV-detector model L-7420 set at 248 nm and a D-7000 interface (All from Merck-Hitachi, Darmstadt, Germany). The column used was a

Chromolith Performance RP-18e column (Merck-Hitachi, Darmstadt, Germany) and the mobile phase consisted of phosphate buffer (0.01 M, pH 5.5) and HPLC grade acetonitrile in a 70:30 v/v ratio at a total flow rate of 1 ml min⁻¹. Flurbiprofen UV signals were monitored and peaks were integrated using D-7000 software. Standard curves were linear over the concentration range of 1–300 mg l⁻¹.

Results and discussion

Synthesis of FPS

Pluronic P123 with formula (pEO)₂₀–(pPO)₇₀–(pEO)₂₀ is a triblock copolymer consisting of a central hydrophobic polypropylene oxide (pPO) chain between two more hydrophilic polyethylene oxide (pEO) chains. P123 unimers in aqueous solution self-assemble to spherical micelles consisting of a hydrophobic core of pPO chains and an fuzzy layer of pEO, which stabilizes the micelles sterically.²⁰ In citric acid–citrate buffered aqueous solution, P123 triblock copolymer self-assembled into spherical micelles measuring *ca.* 14 nm according to DLS (Fig. 1 and Fig. S1, ESI[†]), in agreement with literature.^{12,21,22} Hydrophobic compounds added to micellar P123 solution can be solubilized inside the hydrophobic pPO core of the micelles, causing swelling.^{14,20,23–25} A typical example is the addition of trimethyl benzene to provoke swelling of P123 micelles serving as supramolecular sacrificial templates for wide pore OMS materials synthesis.^{12,20,26–28} Pore diameters up to 30 nm have been reached using this approach.^{26,27} Loading Pluronic P123 with docetaxel (DTX), an antineoplastic anticancer drug, led to DTX swollen micelles. Spherically shaped micelles as large as 84 nm have been observed.²⁹ Flurbiprofen loading into P123 micelles was performed at pH 3.7 in order to prevent flurbiprofen uptake in the micelles.^{14,23} Flurbiprofen addition to P123 micelle solution led to a large increase of micelle size to *ca.* 180 nm (Fig. 1). Drug-to-Pluronic ratio was high (*ca.* 1:6 w/w), a considerable amount of flurbiprofen had to be incorporated inside the Pluronic micelles.

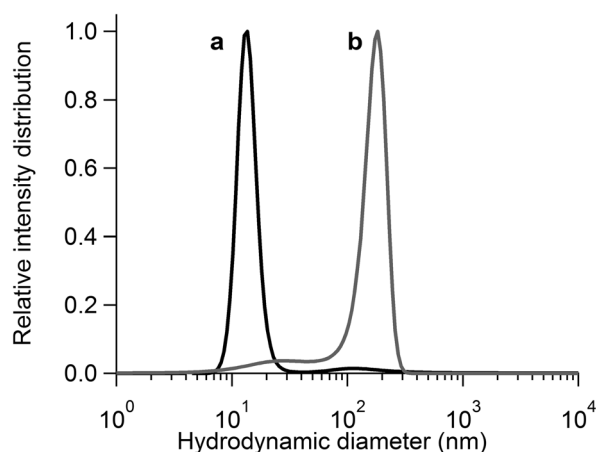


Fig. 1 Intensity weighted size distribution of P123 micelles in citrate buffered solution: (a) before flurbiprofen addition and (b) after flurbiprofen addition, determined by DLS.

The here observed micellar size of 180 nm could be the result of coalescence in addition to swelling.

Addition of sodium silicate to the buffered P123 solution containing flurbiprofen led to rapid precipitation of a white powder referred to as FPS (Flurbiprofen–P123–silica capsule). Flurbiprofen was concentrated in the FPS material. The flurbiprofen concentration in the filtrate was very low. Only about 1.5% of the initially added flurbiprofen was left in solution. The flurbiprofen incorporation efficiency was 98.5%. The flurbiprofen content of FPS determined through solubilization in ethanol was 8.90 wt%.

Characterization of FPS

TGA analysis of FPS material in oxidizing atmosphere showed a weight loss of roughly 60 wt% ascribed to P123 and flurbiprofen (Fig. S2, ESI[†]). The presence of flurbiprofen and P123 in FPS material was confirmed by ¹³C MAS NMR (Fig. 2a) showing the signals of flurbiprofen and P123. Solubilization of flurbiprofen inside Pluronic micelles was confirmed by ¹H–¹H 2D

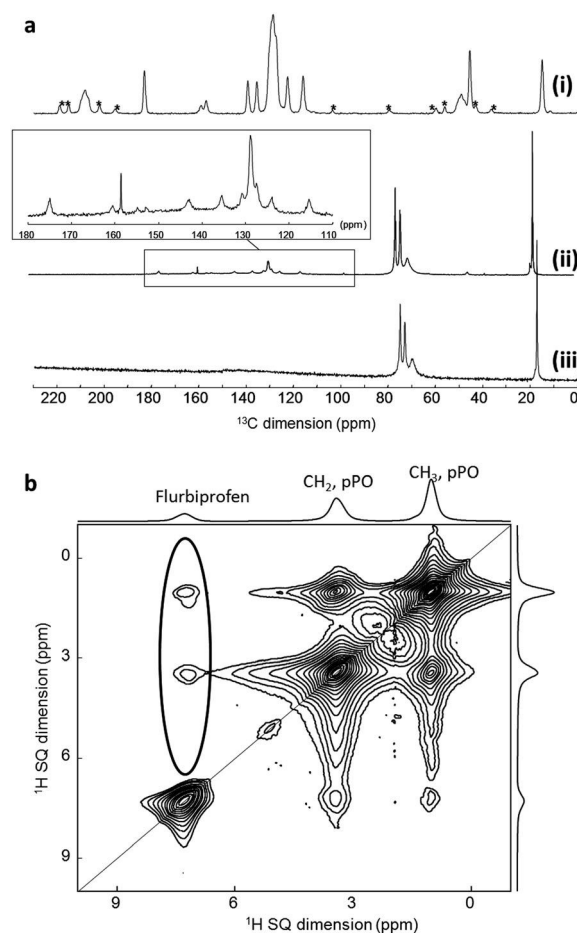


Fig. 2 (a) ¹³C CPMAS NMR spectrum of flurbiprofen, stars indicating the position of spinning sidebands (i), ¹³C MAS NMR spectra of FPS, showing both flurbiprofen and Pluronic P123 (ii) and of P123 in as-synthesized COK-12 reference material (iii). (b) 2D ¹H–¹H SQ-SQ NMR correlation spectrum of FPS. The circled signals are cross-peaks between flurbiprofen protons and protons of pPO chains of P123.

solid-state NMR (Fig. 2b). The 2D NMR revealed a close proximity between the protons of the flurbiprofen molecules and those of the pPO chains, being at a distance of only a few Ångströms in order to enable the coupling.

In SEM (Fig. 3a and b) FPS appeared as aggregated spherical particles with mean diameters of 200–400 nm. Closer inspection of SEM images occasionally observed damaged spheres (Fig. 3c), revealing the hollow nature and the formation of submicron sized capsules with 20–30 nm shell thickness. The SAXS pattern of FPS (Fig. 4a) essentially showed only one broad diffraction peak revealing poor ordering. After removal of the P123 surfactant and flurbiprofen through calcination at 550 °C, the material did not show diffraction peaks.

The porosity of calcined FPS was investigated using nitrogen adsorption (Fig. 5a). The nitrogen adsorption isotherm according to IUPAC classification corresponds to type IV, with an H_2 type hysteresis loop. Such adsorption isotherm is characteristic for macropores (diameters larger than 50 nm), which are filled through capillary condensation only at very high relative pressure. The strong hysteresis in the desorption isotherm and the sudden release at $P/P_0 = 0.45$ indicates the inner void can be accessed through narrow, less than 2 nm wide openings. According to N_2 adsorption, the silica shell indeed is microporous. The micropore volume amounted to $0.164 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$. The formation of micropores in silica materials synthesized using P123 surfactant

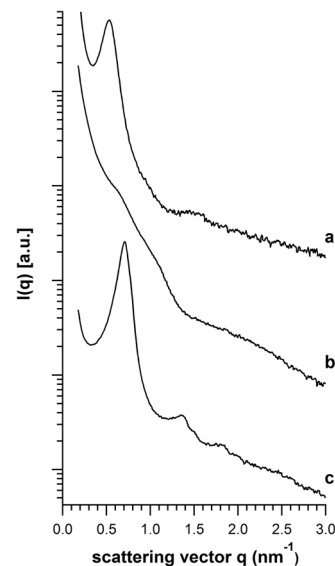


Fig. 4 Powder SAXS patterns of as-synthesized and calcined materials: (a) FPS; (b) calcined FPS; (c) calcined COK-12. Curves were shifted vertically for clarity.

has been ascribed to pEO moieties embedded in the silica which create micropores upon calcination. N_2 adsorption behavior is consistent with the presence of hollow capsules observed with SEM (Fig. 3b).

These characterizations revealed FPS is different from COK-12, while the only difference in the synthesis procedure is the addition of flurbiprofen. FPS consists of 200–400 nm spherical capsules, with 20–30 nm thick silica shell occluding P123 and flurbiprofen. COK-12 is an OMS with hexagonal platelet morphology, roughly 250 nm thick and 500 μm in diameter.^{11,12} It has $P6m$ hexagonal symmetry (Fig. 4c) by the presence of hexagonal arrays of *ca.* 5 nm wide parallel channels. In N_2 adsorption these channels are responsible for an hysteresis loop with steep parallel branches (Fig. 5b) characteristic of capillary condensation in open ended cylindrical mesopores.^{11,12}

The formation mechanism of COK-12 is known in detail. It proceeds *via* coalescence of individual silica-coated spherical

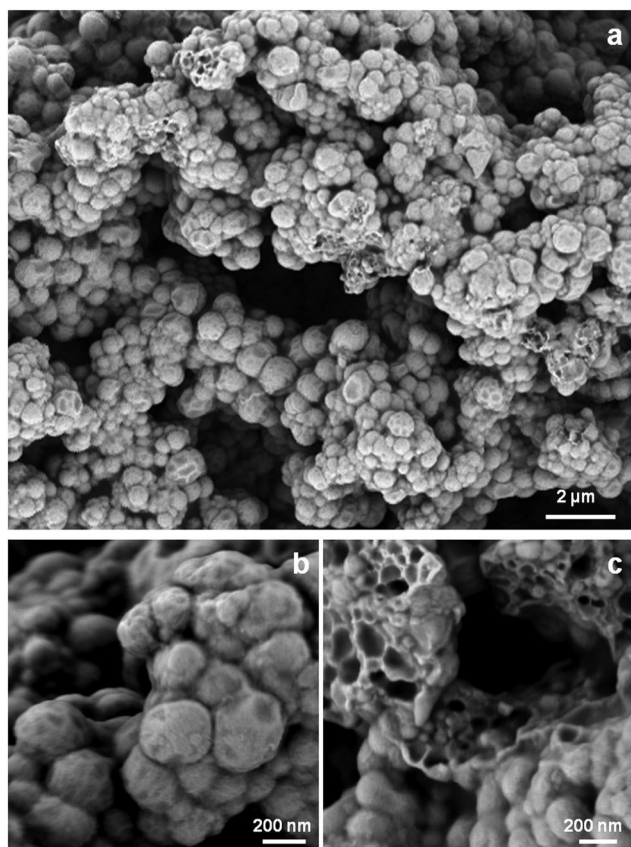


Fig. 3 Low magnification SEM image of FPS material (a). Higher magnifications show details of intact (b) and damaged capsules (c).

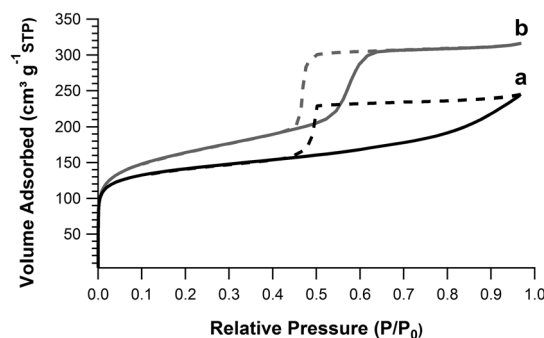


Fig. 5 Nitrogen sorption isotherm of FPS (a) and ordered mesoporous silica, COK-12 (b) calcined at 550 °C. Isotherm (a) is characteristic for a material with pores larger than 50 nm. The strong hysteresis at partial pressure $P/P_0 = 0.45$ is indicative for narrow openings to these macropores. Isotherm (b) displays ordered cylindrical mesopores of approximately 5 nm.

micelles to form cylinders, which assemble in hexagonal arrays.¹² Addition of flurbiprofen to the synthesis mixture causes strong swelling of the spherical micelles from *ca.* 14 nm to 180 nm (Fig. 1). Silica is precipitated on the surface of these extra-large micelles upon addition of sodium silicate solution. The FPS material corresponds to an orderless packing of silica coated swollen micelles spheres occluding flurbiprofen-bearing P123 micelles according to SAXS (Fig. 4). The nitrogen adsorption isotherm (Fig. 5) is in agreement with formation of large voids with microporous windows. Calcination causes local damage and formation of holes in the silica skin of the particles through which the gaseous degradation products from P123 and flurbiprofen can be evacuated.

Location and physical state of flurbiprofen in FPS

In DSC analysis, crystalline flurbiprofen displays a melting peak at 115.6 °C (Fig. 6). The thermogram of FPS did not show any signal related to melting of crystalline flurbiprofen, suggesting flurbiprofen was molecularly dispersed or present in amorphous state.

To further distinguish between crystalline, amorphous and dispersed state, ¹³C single-pulse and ¹H → ¹³C CPMAS NMR spectra of FPS were recorded (Fig. 7). CPMAS transfer relies on ¹H–¹³C dipolar interaction, which is averaged out to zero for mobile moieties. On the contrary, in single pulse experiments with short relaxation delay, only the mobile species are detected. Crystalline species have a much longer longitudinal relaxation time *T*₁ values, and are not visible on the spectrum. Therefore, using the combination of these NMR techniques, it was possible to unambiguously distinguish between flurbiprofen within the P123 micelles (detected with single-pulse spectra; Fig. 7a and c) and extraneous flurbiprofen crystallized outside the micelles (detected with CPMAS NMR; Fig. 7b and d), without special sample manipulation. Quantitative analysis of the ¹³C single-pulse NMR spectra is done by integrating the ¹³C resonances (*e.g.*, that at 175 ppm, which corresponds to the C=O from the flurbiprofen in the inclusion and the two narrow signals at 75–76 ppm which are the CH₂–O of the pPO moieties, and taking into account the 70 pPO motives in the P123 as mentioned in the experimental section). These results indicate that a maximum 1:17 ratio between flurbiprofen molecules

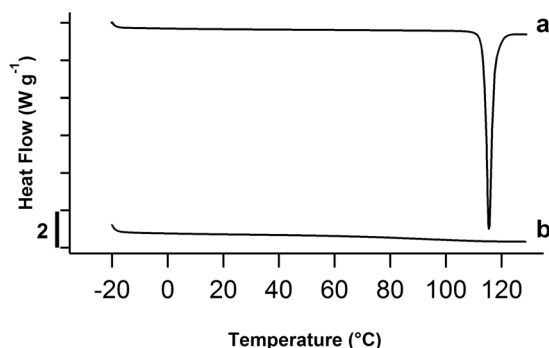


Fig. 6 DSC thermograms of (a) crystalline flurbiprofen and (b) FPS. Results are represented endotherm down.

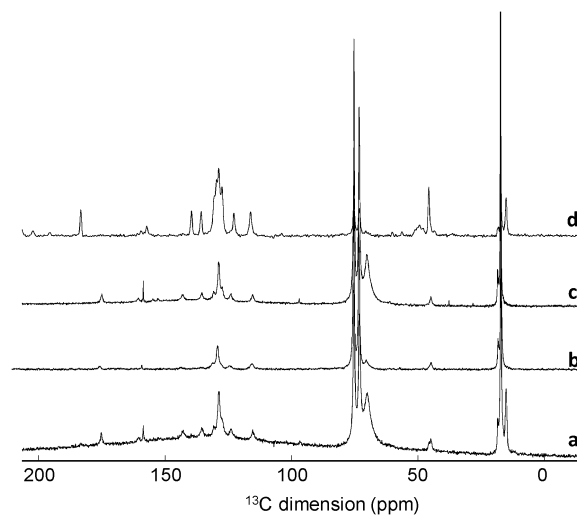


Fig. 7 ¹³C single-pulse MAS NMR spectra of FPS (a) and a material with 4 times higher flurbiprofen content (c). Only flurbiprofen solubilized within micelles is detected. ¹³C CPMAS NMR spectrum of FPS (b) and material with 4 times higher loading (d). This spectrum reveals the presence of crystalline flurbiprofen.

and PO units is observed, in agreement with the ratio yielded by the molar synthesis composition (1:19). Only when an excess amount of flurbiprofen was added during synthesis, corresponding to 4 times the nominal amount, the presence of crystalline flurbiprofen was detected using CPMAS.

In vitro release of flurbiprofen from FPS

Release of flurbiprofen from FPS was investigated in phosphate buffer (0.1 M, pH 6.8). Under the experimental conditions release of the entire dose corresponded to a flurbiprofen concentration of 120 mg flurbiprofen l⁻¹. In phosphate buffer the solubility of flurbiprofen is about 2800 mg l⁻¹ such that sink conditions were established.^{14,15} Flurbiprofen release was fast and quantitative (Fig. 9). In the phosphate medium at pH 6.8 the carboxylic acid function of flurbiprofen molecule is deprotonated, which increases solubility. The release of flurbiprofen from FPS was confirmed by ¹H and ¹³C solid-state NMR of recovered solid material after 4 h. Signals of the flurbiprofen molecules were no longer present and only P123 remained (Fig. 10). TGA analysis revealed that about 40% of the Pluronic was released in the dissolution medium in 4 h (see ESI,† Fig. S5).

¹³C NMR resonance frequencies of flurbiprofen in FPS were different from the ones of crystalline flurbiprofen. A closer analysis showed that only the carbon atoms close to the carbonyl function (lines labeled a, d, j, k and l) significantly shifted position (Fig. 8). The crystalline form of flurbiprofen is made of dimers, linked together through hydrogen bonding between two neighboring carboxyl groups.^{30,31} The modified chemical shifts confirmed dimers of flurbiprofen no longer existed once flurbiprofen was solubilized in the P123 micelles, which further indicated that the flurbiprofen molecules are well dispersed and isolated in the micelles.

In simulated gastric fluid (pH 1.2) flurbiprofen release was much more limited (Fig. 9). The solubility limit of *ca.* 6 mg l⁻¹

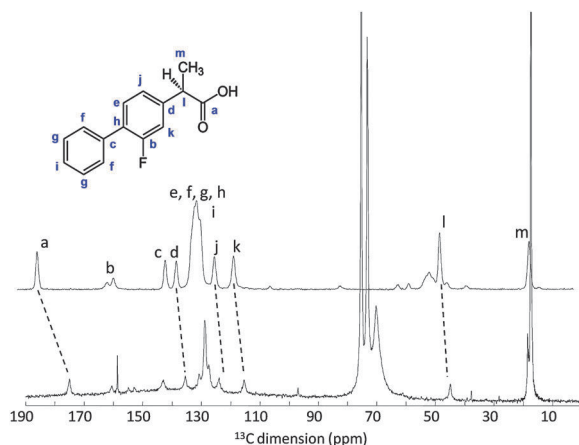


Fig. 8 ^{13}C single-pulse MAS NMR and ^{13}C CPMAS NMR spectrum of FPS. The molecule of flurbiprofen, with labeled carbon atoms, is shown as inset. Assignment is made based on previously reported first-principle calculations.³² Dash lines indicate the signals that shift depending on the physical state of flurbiprofen.

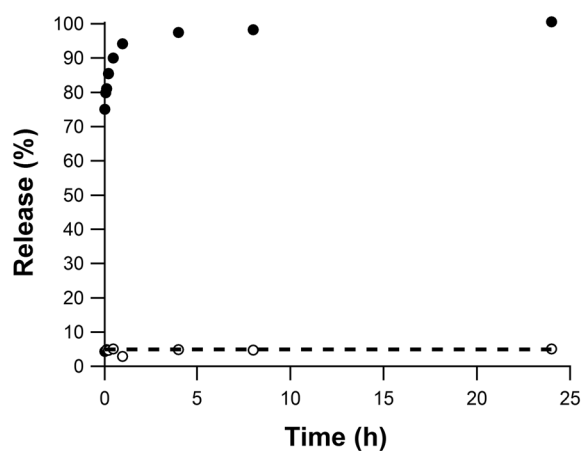


Fig. 9 Release of flurbiprofen from FPS in (○) simulated gastric fluid (0.1 M, pH 1.2) and (●) phosphate buffer (0.1 M, pH 6.8) at 120 mg flurbiprofen l^{-1} dosage. The dashed line represents solubility of flurbiprofen in SFG solution (6 mg l^{-1}).

was reached within minutes. Only about 5% of the introduced dose was released. The retention of the majority of the flurbiprofen in the FPS was confirmed by ^1H and ^{13}C solid-state NMR spectra of the FPS solids recovered after 4 h (Fig. 10, see ESI,† Fig. S3 and S5). Interestingly, 2D ^1H - ^1H NMR revealed flurbiprofen remained solubilized in the pPO core of the P123 micelles (see ESI,† Fig. S4).

A final release experiment simulated the gastric-to-intestinal transition by examining release in SGF, followed by release in the phosphate buffered media (Fig. 11). In SGF, release was limited to 5.6% or 6 mg l^{-1} . Transfer to the phosphate buffered medium released more than 90% of flurbiprofen within 20 minutes.

The drug delivery principle of FPS capsules is different from OMS materials. Surfactant present inside the material also can influence the release behavior. In general, the fast burst release of flurbiprofen closely resembles the release profile of other

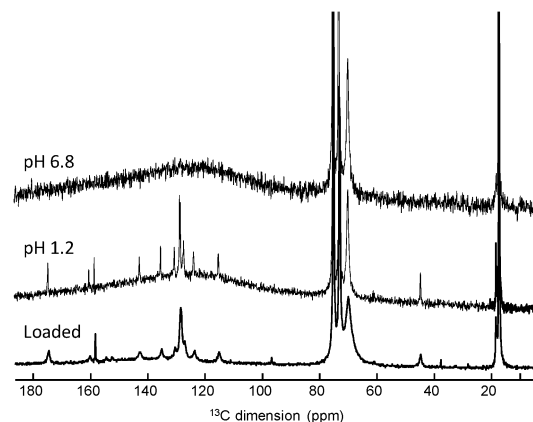


Fig. 10 ^{13}C single-pulse MAS NMR spectra of FPS initial sample, and of the same sample after flurbiprofen release experiments at pH 1.2 and 6.8.

poorly soluble, weak acidic drug molecules loaded into SBA-15 silica materials *via* incipient wetness loading procedures.^{13,33} Active compounds loaded into evacuated pores typically adsorb on the silica surface mainly through hydrogen bonds with silanol groups present on the surface and are released *via* competitive adsorption of water. As water molecules enter the pores, water preferentially interacts with the surface silanols, displacing the drug molecules. These drug molecules desorb from the surface and are released from inside the porous structure.¹³ Classically loaded indomethacin and glibenclamide showed similar differences in release behavior between SGF and simulated intestinal fluid.³³ Discrepancies in the release of these drug compounds in SGF were partially ascribed to charge interactions between the silica surface and the active compounds. Under acidic conditions, the molecules are not ionized, while the silica surface has a net positive charge, whereas at neutral pH and in simulated intestinal fluid both the drug molecules and the silica surface carry negative charges.

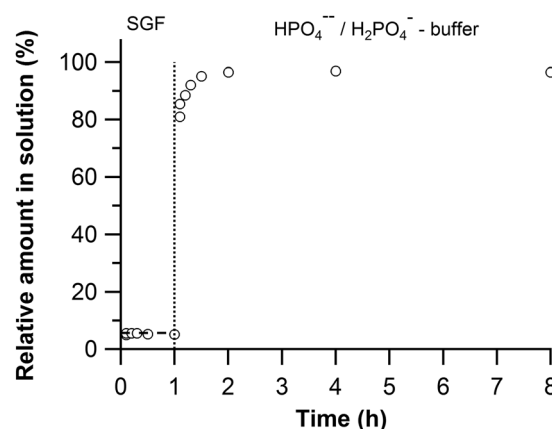


Fig. 11 Release of flurbiprofen from FPS, simulating the gastro-intestinal tract. After 60 minutes, aliquots were transferred from a 0.1 M HCl to a 0.1 M phosphate buffered solution (pH 6.8). 100% corresponds to a concentration of 106.6 mg l^{-1} in SGF and 10.66 mg l^{-1} in phosphate buffer. The horizontal dashed line represents the equilibrium solubility of flurbiprofen in SGF (6 mg l^{-1}).

Charge repulsion will likely promote desorption and subsequently release, while under acidic conditions drug molecules remain embedded in the porous silica structure.³³ A similar explanation for the release mechanism can be applied here and is consolidated by the stabilization of flurbiprofen inside the hydrophobic pPO core of the P123 template at low pH and release from the surfactant micelles due to ionization at more neutral pH. The non release in SGF and inability to wash out the surfactant template thus reflects the inability of water to enter the silica capsules and effectively displace the surfactant and the drug molecules.

Conclusions

Flurbiprofen is incorporated in non-ionic, non-toxic triblock copolymer which forms spherical micelles, keeping the hydrophobic drug compound inside the hydrophobic core of the surfactant micelle. Addition of sodium silicate at neutral pH and room temperature leads to spontaneous formation of 200–400 nm capsules filled with flurbiprofen loaded surfactant assemblies. Flurbiprofen was loaded into a mesoporous structure without the need to first evacuate the pores, thereby avoiding additional loading steps. Characterization with DCS, ¹³C and 2D ¹H–¹H NMR spectroscopy shows flurbiprofen is molecularly dispersed in the hydrophobic core of the pPO micelles.

Release of flurbiprofen from the carrier material was controlled by pH. Under acidic conditions, release is restricted due to low solubility in the medium as well as enhanced hydrophobic interactions between flurbiprofen and PO chains of the triblock copolymer assembly. At pH 6.8, characteristic of intestinal fluid, flurbiprofen is deprotonated thus becoming more hydrophilic, releasing from the hydrophobic environment of the surfactant core and the carrier material.

This easy synthesis routine to load flurbiprofen in an inorganic carrier material, solubilized in the surfactant template can possibly be extended to other hydrophobic molecules. Hydrophobic drug molecules are solubilized inside the hydrophobic core of Pluronic P123 and directly immobilized inside the pores of the inorganic silica capsule during material formation. This new synthesis approach, using the citrate silicate synthesis procedure, does not require any organic solvents and can be performed under physiological conditions of room temperature and neutral pH, making this a suitable method for the incorporation of sensitive hydrophobic molecules inside porous silica carriers.

Acknowledgements

JAM acknowledges the Flemish government for long-term structural funding (Methusalem). CM is grateful to the French ANR for financial support. Florent Baudouin is acknowledged for help in recording the NMR data. We gratefully thank Monica Vialpando for performing DSC measurements. We also would like to thank Patrick Rombouts and Randy Mellaerts for their assistance with the release experiments.

References

- 1 C. A. Lipinski, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 2000, **44**, 235–249.
- 2 R. Mellaerts, R. Mols, P. Kayaert, P. Annaert, J. Van Humbeeck, G. Van den Mooter, J. A. Martens and P. Augustijns, *Int. J. Pharm.*, 2008, **357**, 169–179.
- 3 C.-H. Tsai, J. L. Vivero-Escoto, I. I. Slowing, I. J. Fang, B. G. Trewyn and V. S. Y. Lin, *Biomaterials*, 2011, **32**, 6234–6244.
- 4 M. Van Speybroeck, V. Barillaro, T. Do Thi, R. Mellaerts, J. Martens, J. Van Humbeeck, J. Vermant, P. Annaert, G. Van Den Mooter and P. Augustijns, *J. Pharm. Sci.*, 2009, **98**, 2648–2658.
- 5 P. Botella, A. Corma and M. Quesada, *J. Mater. Chem.*, 2012, **22**, 6394–6401.
- 6 Q. He, J. Shi, F. Chen, M. Zhu and L. Zhang, *Biomaterials*, 2010, **31**, 3335–3346.
- 7 Y.-H. Son, M. park, Y. B. Choy, H. R. Choi, D. S. Kim, K. C. Park and J.-H. Choy, *Chem. Commun.*, 2007, 2799–2801.
- 8 K. M. Tyner, S. R. Schiffman and E. P. Giannelis, *J. Controlled Release*, 2004, **95**, 501–514.
- 9 N. W. Clifford, K. S. Iyer and C. L. Raston, *J. Mater. Chem.*, 2008, **18**, 162–165.
- 10 N. Vlachy, D. Touraud, J. Heilmann and W. Kunz, *Colloids Surf., B*, 2009, **70**, 278–280.
- 11 J. Jammaer, A. Aerts, J. D'Haen, S. Jin Won and J. A. Martens, *J. Mater. Chem.*, 2009, 8290–8293.
- 12 J. Jammaer, T. S. van Erp, A. Aerts, C. E. A. Kirschhock and J. A. Martens, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 13737–13745.
- 13 R. Mellaerts, J. A. G. Jammaer, M. Van Speybroeck, H. Chen, J. Van Humbeeck, P. Augustijns, G. Van den Mooter and J. A. Martens, *Langmuir*, 2008, **24**, 8651–8659.
- 14 S. Alexander, W. de Vos, T. Castle, T. Cosgrove and S. Prescott, *Langmuir*, 2012, **28**, 6539–6545.
- 15 S. Chandran, A. Roy and R. N. Saha, *AAPS PharmSciTech*, 2008, **9**, 1031–1037.
- 16 A. Avdeef, C. M. Berger and C. Brownell, *Pharm. Res.*, 2000, **17**, 85–89.
- 17 B. M. Fung, A. K. Khitrin and K. Ermolaev, *J. Magn. Reson.*, 2000, **142**, 97–101.
- 18 D. J. States, R. A. Haberkorn and D. J. Ruben, *J. Magn. Reson.*, 1982, **48**, 286–292.
- 19 D. Massiot, F. Fayon, M. Capron, I. King, S. Le Calvé, B. Alonso, J.-O. Durand, B. Bujoli, Z. Gan and G. Hoatson, *Magn. Reson. Chem.*, 2002, **40**, 70–76.
- 20 S. Manet, A. Lecchi, M. Imperor-Clerc, V. Zholobenko, D. Durand, C. L. P. Oliveira, J. S. Pedersen, I. Grillo, F. Meneau and C. Rochas, *J. Phys. Chem. B*, 2011, **115**, 11318–11329.
- 21 R. Ganguly, V. K. Aswal and P. A. Hassan, *J. Colloid Interface Sci.*, 2007, **315**, 693–700.
- 22 P. Alexandridis, J. F. Holzwarth and T. A. Hatton, *Macromolecules*, 1994, **27**, 2414–2425.
- 23 R. Basak and R. Bandyopadhyay, *Langmuir*, 2013, **29**, 4350–4356.

- 24 E. V. Batrakova, T. Y. Dorodnych, E. Y. Klinskii, E. N. Kliushnenkova, O. B. Shemchukova, O. N. Goncharova, S. A. Arjakov, V. Y. Alakhov and A. V. Kabanov, *Br. J. Cancer*, 1996, **74**, 1545–1552.
- 25 E. V. Batrakova and A. V. Kabanov, *J. Controlled Release*, 2008, **130**, 98–106.
- 26 D. Y. Zhao, J. L. Feng, Q. S. Huo, N. Melosh, G. H. Fredrickson, B. F. Chmelka and G. D. Stucky, *Science*, 1998, **279**, 548–552.
- 27 L. Cao and M. Kruk, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 331–339.
- 28 M. Kruk and C. M. Hui, *Microporous Mesoporous Mater.*, 2008, **114**, 64–73.
- 29 Z. Liu, D. Liu, L. Wang, J. Zhang and N. Zhang, *Int. J. Mol. Sci.*, 2011, **12**, 1684–1696.
- 30 J. L. Flippen and R. D. Gilardi, *Acta Crystallogr., Sect. B*, 1975, **31**, 926–928.
- 31 A. L. Grzesiak and A. J. Matzger, *J. Pharm. Sci.*, 2007, **96**, 2978–2986.
- 32 J. R. Yates, S. E. Dobbins, C. J. Pickard, F. Mauri, P. Y. Ghi and R. K. Harris, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2005, **7**, 1402–1407.
- 33 M. van Speybroeck, R. Mellaerts, T. Thao Do, J. A. Martens, J. Van Humbeeck, P. Annaert, G. Van den Mooter and P. Augustijns, *J. Pharm. Sci.*, 2011, **100**, 4864–4876.

Silica Capsules Enclosing P123 Triblock Copolymer Micelles for Flurbiprofen Storage and Release

Stef Kerkhofs,^a Fadila Saïdi,^b Niels Vandervoort,^a Guy Van den Mooter,^c Charlotte Martineau,^b Francis Taulelle,^{a,b} and Johan A. Martens^{a*}

^a Centre for Surface Chemistry and Catalysis, KU Leuven, Heverlee, Belgium. E-mail: Johan.Martens@biw.kuleuven.be

^b Tectospin, Institut Lavoisier, Université de Versailles St Quentin en Yvelines, France

^c Drug Delivery and Disposition, KU Leuven, Leuven, Belgium

Supplementary Information

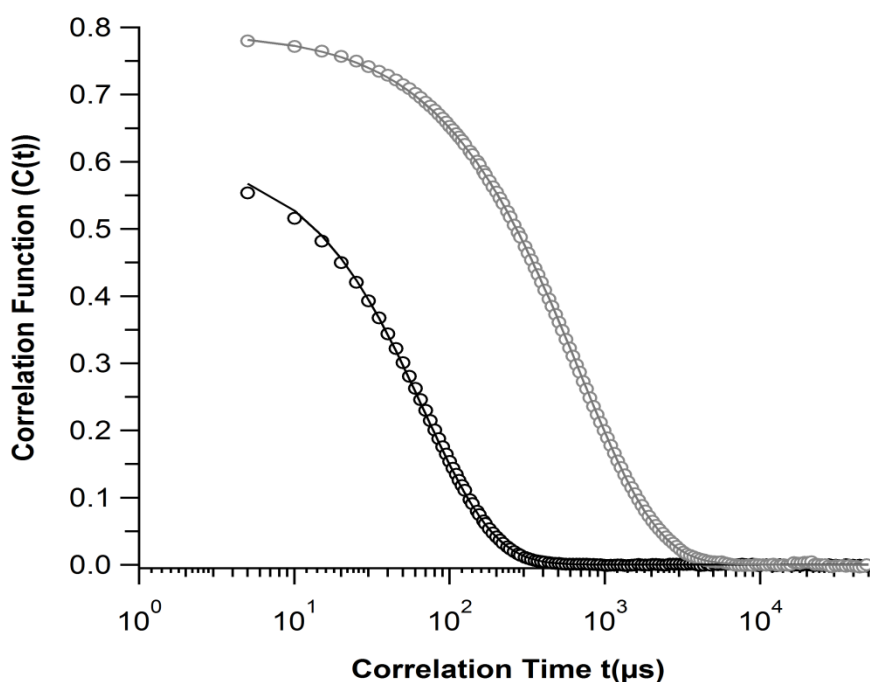


Figure S1. Autocorrelation data from DLS measurement of 3.7 wt% P123 solution in citrate buffered solution. Before flurbiprofen addition (black), and after 0.6 wt% flurbiprofen addition (grey). Experimental data ($\circ$) is modeled using the Maximum Entropy Method (solid line). Decay times were converted with the Stokes-Einstein law to hydrodynamic radii, yielding intensity weighted size distributions.

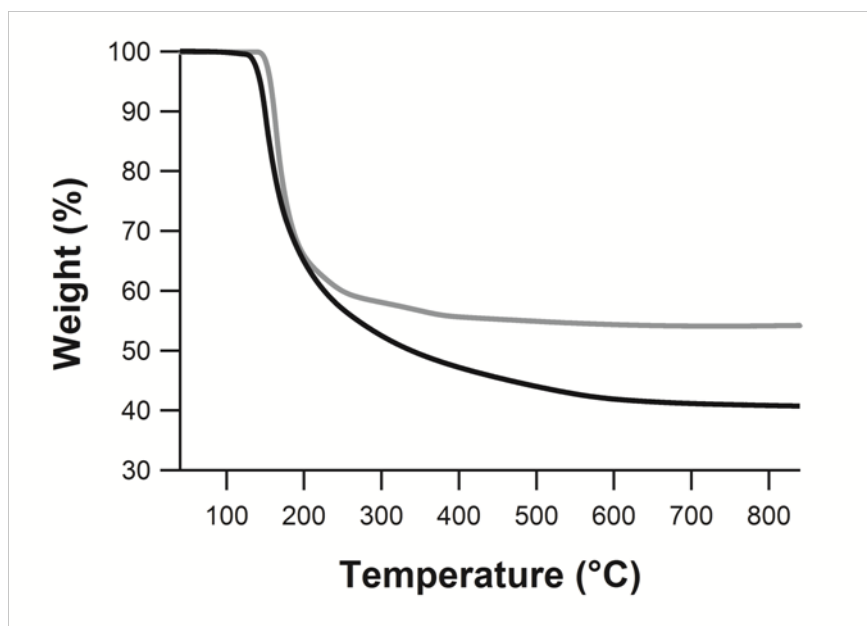


Fig. S2. Thermal gravimetrical analysis of flurbiprofen-P123-silica (FPS) capsule (black) and not loaded COK-12 (grey).

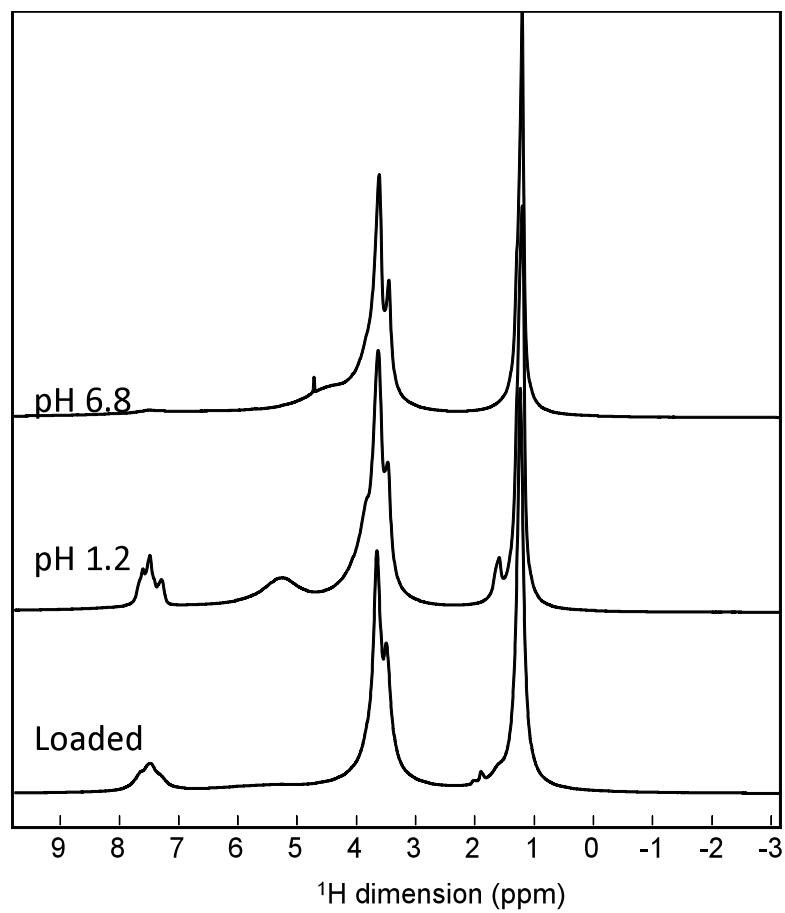


Figure S3. ^{13}C single-pulse MAS NMR spectra of FPS initial sample (loaded), and of the sample after release experiments in solutions of pH 1.2 and 6.8.

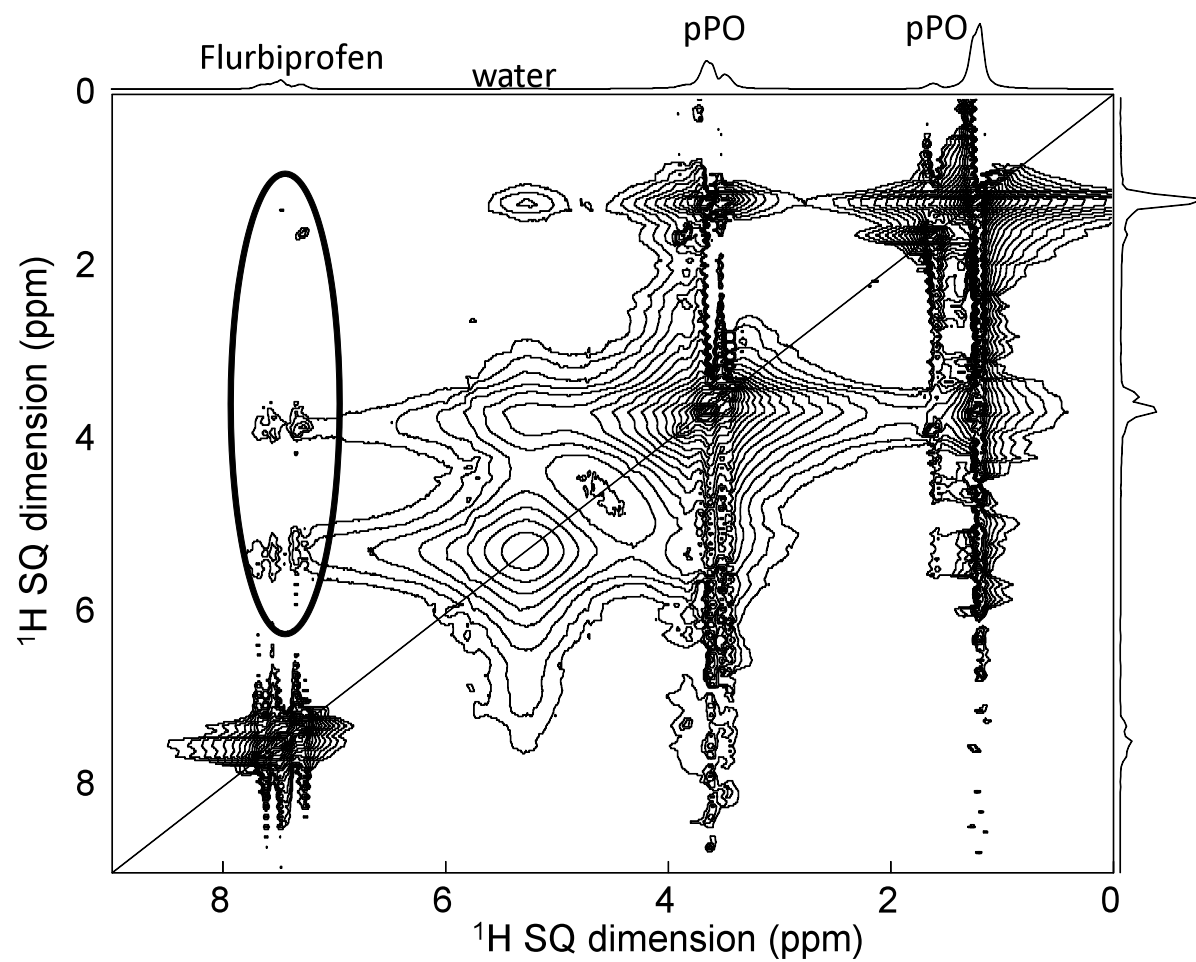


Fig. S4. ^1H - ^1H 2D MAS NMR spectrum of FPS sample after release experiment in pH 1.2.

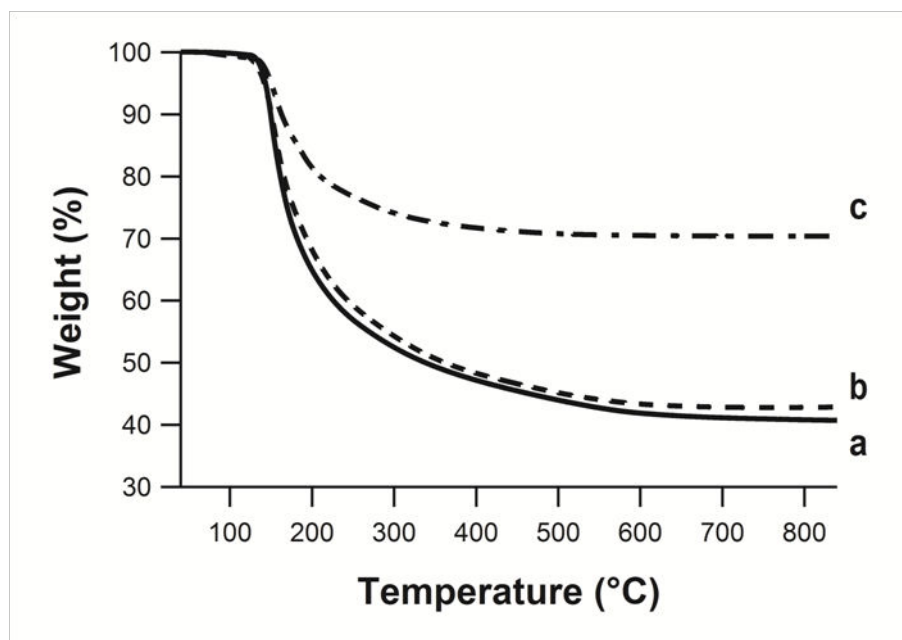


Fig. S5. thermal gravimetrical analysis of (a) parent FPS material and after 4 h release in (b) simulated gastric fluid (0.1 M, pH 1.2) or (c) phosphate buffer (0.1 M, pH 6.8) at 120mg flurbiprofen l⁻¹ dosage.

Conclusions et perspectives.

Les travaux de cette thèse ont permis de démontrer les performances de notre sonde RMN solide prototype multicanaux ($^1\text{H}/^{19}\text{F}/\text{X}/\text{Y}/\text{Z}$) pour la caractérisation de matériaux fluorés (principes actifs, MOFs) et l'efficacité de l'expérience multiCP pour la caractérisation de composés ayant des temps de relaxation contrastés et pour l'obtention de données quantitatives.

Nous avons évalué les possibilités offertes par notre sonde prototype permettant d'irradier simultanément les voies ^1H et ^{19}F . En outre, le triple transfert de polarisation TCP (^1H , ^{19}F) $\rightarrow$ ^{13}C associé à un double découplage (^1H , ^{19}F) engendre une augmentation de la sensibilité et de la résolution des spectres RMN ^{13}C par rapport aux spectres traditionnels ^1H - ^{13}C sous découplage ^1H , dans les composés fluorés. Une limitation de cette séquence TCP reste entre les différences de T_1 entre ^1H et ^{19}F le plus lent (^{19}F en général) réduisant l'efficacité du CP ^1H - ^{13}C seul. Deux solutions peuvent être envisagées : l'application d'impulsion de "Flip-back" sur les spins ^1H et ^{19}F à la fin de la période d'acquisition du signal ^{13}C , forçant les aimantations ^1H et ^{19}F à un retour à l'équilibre indépendamment de leurs T_1 respectifs. Néanmoins, l'impulsion de FB n'est compatible qu'avec un découplage de type onde continue gardant la cohérence de la phase des aimantations $^1\text{H}/^{19}\text{F}$. Or ce type de découplage est significativement moins efficace qu'un découplage multiple-impulsions (TPPM, SPINAL et variantes). Cependant, si ce même système est étudié sur une sonde de diamètre inférieur (1,9 ou 1,3 mm), l'efficacité du découplage avec l'impulsion de FB ne se pose plus. Une haute vitesse de rotation permet à un découplage à basse puissance d'être très efficace et donc une impulsion FB profitable dans notre cas. Une seconde solution pour réduire et homogénéiser le temps de recyclage T_1 serait d'appliquer un train d'impulsion de recouplage de l'interaction dipolaire homonucléaire (type RFDR) pendant le temps de recyclage.

Nous avons également utilisé le transfert de polarisation (^1H - ^{19}F) pour faire des mesures de type REDOR, CP-HETCOR et double-CP-HETCOR qui nous ont permis la caractérisation des interactions principes actifs-MOFs, des distributions des atomes de fluors et une attribution du spectre ^{13}C de la fluticasone propionate.

La paire de noyaux (^{13}C , ^{27}Al) a également été utilisée pour caractériser la structure de nouveaux MOFs à base d'aluminium. Deux technologies ont été évaluées : la ligne de

transmission hybride, similaire au cas de la paire ^{19}F - ^1H , et la REDOR Box. La première présente l'avantage de pouvoir être couplée à des récepteurs en parallèle, et des spectres RMN ^{13}C et ^{27}Al peuvent être acquis simultanément, potentiellement intéressant pour des suivis de cinétique (hydratation, etc.). Pour le moment la technologie est implémentée sur une sonde 2,5 mm, principale limitation pour la sensibilité. La seconde présente l'avantage de pouvoir être adaptée sur plusieurs diamètres de sonde et sur plusieurs paires de noyaux. Néanmoins, il n'est pas possible d'irradier simultanément sur les deux canaux. Cette REDOR Box a été utilisée pour mesurer des distances ^{13}C - ^{27}Al dans des MOFs de structure connue (MIL-53). Appliquée à l'étude de deux nouveaux MOFs à l'aluminium, elle a permis de montrer la similarité des structures des deux composés.

La séquence multiCP, qui a pour effet de supprimer la décroissance du signal sous $T_{1\rho}$, a ensuite été évaluée pour i) l'obtention de spectre RMN CP quantitatifs, ii) la caractérisation de matériaux ayant des temps de relaxation contrastés. Nous avons montré que la condition pour obtenir des spectres RMN multiCP quantitatifs est la présence d'un bain de spin ^1H dense, permettant une diffusion de spin efficace. Des mesures quantitatives pour des composés purs (acides aminés, principes actifs, excipients, polymères inorganiques) ou en mélanges ont été obtenues. Des matériaux polymériques (Nafion, POSSiSils) ont ensuite été étudiés. Dans le Nafion, le multiCP ^1H - ^{19}F a permis de filtrer le signal des poches d'eau mobiles, révélant pour la première fois la grande diversité des environnements des protons dans ce polymère. Nous avons implémenté ce filtre multiCP en amont d'une expérience DQ-SQ, permettant la distinction des protons isolées des molécules d'eau. Ce degré de finesse dans la description du réseau de protons dans le Nafion est inédit. L'étude continue avec i) l'implémentation du filtre multiCP dans d'autres expériences 2D, ii) l'analyse de l'effet de prétraitement de la membrane Nafion. Dans les POSSiSils, le multiCP permet la détection simultanée à la fois des parties rigides et des parties mobiles de ce polymère. Nous l'avons implémenté en amont d'une expérience DQ-SQ, et avons ainsi pu obtenir des spectres RMN 2D de corrélation ^{29}Si - ^{29}Si complet, qui nous ont permis de décrire la structure des différents enchainements dans ces polymères.

Dans la continuité de ces travaux, nous avons étudié une formulation pharmaceutique de flurbiprofène encapsulé dans une matrice de silice/surfactant. Dans ce système hétérogène, nous avons profité des contrastes de temps de relaxation pour distinguer et quantifier les molécules de principe actif à l'intérieur ou en dehors du surfactant. Nous avons également caractérisé les interactions de la molécule avec le surfactant et suivi sa libération dans différents milieux mimant les milieux physiologiques.

L'ensemble de ces travaux de thèse, réalisés dans le cadre de l'ANR Jeune-Chercheur Jeune-Chercheuse de Charlotte Martineau (IRMMAF : Irradiations multiple-résonance en RMN pour la caractérisation structurale haute-résolution de matériaux fluorés), représente une avancée pour l'étude par spectroscopie RMN solide des matériaux de plus en plus complexes que nous sommes amenés à rencontrer, en particulier, les matériaux simultanément protonnés et fluorés, et les composés présentant des contrastes de rigidité (polymères, MOFs, etc.).

Annexes.

1. Séquence multiCP.

```

;multiCP based on cp2lev3.cm
;ref article "Quantitative solid-state 13C NMR with signal enhancement by multiple CP"
Robert ;L.Johnson, Klaus Schmidt-Rohr_JMR2014
;
;avance-version (21/01/2014)
;
;p1: X 90pulse before and after spin lock
;p2: X 180pulse (echo)
;p3: 1H 90 degree pulse
;p15: CP contact time in loop
;p16: CP contact time for last CP
;
;p11: Xpower level for CP
;p12: 1H 90 power level before spin lock
;p13: 1H 90 power level after spin lock
;p111: X 90 power level before and after spin lock
;p112: 1H decoupling power level for
;p122: 1H power level spin lock

#include <Avance.incl>

"p2=p1*2"

"d13=1.0s/cnst31-p2/2-1u"
"d3=d13-2u-de"
"p16=p15"

-----

1 ze

2 30m do:f2

#ifdef dec                                ;Decoupler off
  30u do:f2
#endif

  d1                                      ;recycling delay

3 10u p12:f2
  (p3 ph11):f2                          ; 1H 90 degree pulse
  3u p122:f2

```



```
(p1 ph13 pl11):f1 (p1 ph10):f2      ;flip 13C up
(p15 ph2 pl1):f1 (p15:spf0 ph10)    ; Spin-lock (CP)
(p1 ph14 pl11):f1 (p1 ph10):f2      ;X 90pulse flip X up
(p3 ph12 pl2):f2                    ;1H 90pulse flip 1H up
d5                                  ;tz delai, 1H relax
lo to 3 times lo                    ; loops on spin lock blocs
```

```
(p3 ph1 pl2):f2                      ;90 degree pulse 1H
3u pl22:f2
(p1 ph15 pl11):f1 (p1 ph10 pl3):f2   ;flip X transveverse plan
(p16 ph2 pl1):f1 (p16:spf0 ph10):f2 ;Spin-lock (CP)
```

```
#ifdef dec                          ;1H Decoupling
1u cpd2:f2
1u pl12:f2
#endif
```

```
d13
(p2 ph3 pl11):f1                    ;X 180 for Hahn echo
d3
```

```
go=2 ph31
```

```
#ifdef dec                          ;Decoupler off
30u do:f2
#endif
```

```
30m mc #0 to 2 F0(zd)
```

```
exit
```

```
ph1 = 1 3                          ;1H 90 before last CP
ph2 = 0 0 1 1 2 2 3 3              ;X during spin-lock
ph3 = 0 0 1 1 2 2 3 3              ;1H echo
;ph3 =1 1 2 2 3 3 0 0 2 2 3 3 0 0 1 1 3 3 0 0 1 1 2 2      ;exorcycle
ph10= 0                            ;1H spin-lock
ph11= 1                            ;1H 90pulse-down in loop
ph12= 3                            ;1H 90pulse-up in loop
ph13= 1 1 2 2 3 3 0 0              ;X 90pulse before spinlock
ph14= 3 3 0 0 1 1 2 2              ;X 90pulse after spinlock
ph15= 1 3 2 0 3 1 0 2              ;X 90pulse last spinlock

ph31 = 0 2 1 3 2 0 3 1             ;Receiver
```

2. Séquence multiCP-SR26₄¹¹.

```
; MultiCP_SR26_sync.fs (Avance II+, Topspin 2.1)

; TITLE:      2D DQ/SQ Correlation Experiment using Super-Cycled R Sequence
; AUTHOR: Darren Brouwer (NRC-SIMS)
; DATE:       20 Oct 2005
; fixed for SR26-4-11 and for sampling every rotor period in t1
;*****
;
; Updated by Sylvian Cadars 07/01/2008
;*****
; Rotor Synchronized (in t1) version:
; Set SWH(F1) to spin rate
; Set parmmod = 2D, mc2 = STATES
;*****
; multiCP added by Fadila Saidi 12/06/2014
;*****
;
; DESCRIPTION:
;-----
; Pulse sequence for INADEQUATE-type DQ/SQ correlation experiment
; using super-cycled R symmetry sequence (SRN_n^nu)
; where SRN_n^nu = (RN_n^nu)_0 (RN_n^nu)_0 (RN_n^nu)_pi (RN_n^nu)_pi
; and the R element is (90)_0 (270)_180
; States acquisition in the indirect dimension
; With multiple cross polarization from F2 to F1,
; presaturation on F2, shaped pulse on F2 for CP,
; composite pulse decoupling during acquisition and evolution
; For AVANCE AQS spectrometer
;***** IMPORTANT *****
; Set parmmod = 2D, mc2 = STATES
;*****
;
; PARAMETERS
;-----
;d1 : recycle delay
;d20 : delay b/w presaturation pulses
;l20 : number of presaturation pulses

;p3 : 90 deg pulse (F2)
;pl2 : 90deg pulse (F2)
;pl3 : 90 deg pulse power (F2)
;p15 : cross-polarization contact time
```

```
;pl1 : cross-polarization power (F1)
;pl22 : cross-polarization power(F2)
;spnam0 : variable amplitude CP (F2)

;p1 : 90 deg pulse (F1)
;pl0 : 90 deg pulse power (F1)

;cpdprg2 : acquisition decoupling sequence (F2)
;pl12 : acquisition decoupling power (F2)
;p31 : acquisition decoupling pulse length (F2)

;cnst0 : small phase correction for R element
;cnst31 : spinning frequency (in Hz)
;l1 : N symmetry number (= 26)
;l2 :  $\nu$  symmetry number (= 4)
;l3 :  $\nu$  symmetry number (= 11)
;p11 : length of R element 90 pulse
;p12 : length of R element 270 pulse
;pl11 : R sequence power - F1 ( $\nu R^{*6.5}$ )
;pl14 : R sequence decoupling power (F2) ( $> 3*\nu_1(X)$ )
;l11 : excitation: no. pairs of R elements (see d11)
;l12 : reconversion: no. pairs of R elements (see d12)
;d11 : length of excitation period
;d12 : length of reconversion period
;d10 : Z-filter delay
;d31 : rotor period

;d0 : first evolution delay (=1u)
;cpdprg3 : evolution decoupling sequence (F2)
;pl13 : evolution decoupling power (F2)
;p30 : evolution decoupling pulse length (F2)

; CALCULATIONS
;-----
;set l12=l11 for symmetric incrementation of number of R cycles
;$OWNER=scadars
"l12=l11"

;calculate length of one rotor period
"d31 = 1.0s/cnst31"

;calculate length of excitation and reconversion periods
"d11 = 2*l11*d31*l2"
"d12 = 2*l12*d31*l2"
```

```
;calculate the 90 and 270 pulse lengths for R element
```

```
"p11 = 0.25*d31*I2/I1"
```

```
"p12 = 0.75*d31*I2/I1"
```

```
;calculate the R element phase (phi=nu/N*pi)
```

```
;"cnst1 = (180.0*I3)/I1 + cnst0"
```

```
;calculate loop counters for super-cycle loops
```

```
define loopcounter halfN
```

```
"halfN = I1/2"
```

```
define loopcounter odd1
```

```
"odd1 = I11 % 2"
```

```
define loopcounter odd2
```

```
"odd2 = (I11+I12) % 2"
```

```
define loopcounter half1
```

```
"half1 = (I11-(I11%2))/2"
```

```
define loopcounter half2
```

```
"half2 = (I12-(I12%2))/2"
```

```
;define and calculate loop counter for States
```

```
define loopcounter count
```

```
"count = td1/2"
```

```
"d13=1.0s/cnst31-p2/2-1u"
```

```
"d3=d13-2u-de"
```

```
"p2=p1*2"
```

```
"p16=p15"
```

```
"in0=inf1" ; Statment required with TOPSPIN 2.1
```

```
; PULSE SEQUENCE
```

```
;-----
```

```
1 ze
```

```
  d11
```

```
  d12
```

```
  d31
```

```
;PRESATURATION (on F2)
```

```
;2 d20
```

```
; (p3 ph20 pl3):f2
```

```
; lo to 2 times I20
```

```
;PHASE CALCULATION (for R pulses)
;Calculate phases of excitation pulses
; "cnst11 = ph11 + cnst1 + 0"           ;R 90 exc
; "cnst12 = ph11 + cnst1 + 180"        ;R 270 exc
; "cnst13 = ph11 - cnst1 + 0"          ;R' 90 exc
; "cnst14 = ph11 - cnst1 + 180"        ;R' 270 exc
;Calculate additional phase shift of reconversion = 2 pi (m/mu) (t1/tr)
; "cnst20 = 360*(-1.0/2.0)*(d0/d31)"
;Calculate phases of reconversion pulses
; "cnst21 = ph12 + cnst1 + 0 + cnst20"   ;R 90 rec
; "cnst22 = ph12 + cnst1 + 180 + cnst20" ;R 270 rec
; "cnst23 = ph12 - cnst1 + 0 + cnst20"   ;R' 90 rec
; "cnst24 = ph12 - cnst1 + 180 + cnst20" ;R' 270 rec

;RECYCLE DELAY
2 d1 do:f2

;Multi CROSS POLARIZATION (F2 to F1)
20 10u pl3:f2
  (p3 ph1):f2           ;1H 90pulse
3u pl22:f2
  (p1 ph4 pl0):f1 (p1 ph5):f2 ;X 90 pulse
  (p15 ph6 pl1):f1 (p15:spf0 ph5):f2 ;spin-lock
  (p1 ph7 pl0):f1 (p1 ph5):f2 ;X 90 pulse
  (p3 ph2 pl3):f2       ;1H 90pulse
  d5                    ;tz delay,1H relax
lo to 20 times l0      ; loop on spin-lock blocs

  (p3 ph3 pl3):f2       ;1H 90pulse
3u pl22:f2
  (p1 ph8 pl0):f1 (p1 ph5):f2 ;X 90 pulse
  (p16 ph6 pl1):f1 (p16:spf0 ph5):f2 ;spin-lock

d13
(p2 ph6 pl0):f1        ;X 180 for Hahn echo
d3

(p1 ph0 pl10)          ;FLIP-BACK PULSE (on F1)

;Z-FILTER (no decoupling)
10u do:f2
d10

;START DECOUPLING (on F2)
0.1u pl14:f2
```

0.1u cw:f2

;DQ EXCITATION (on F1) - super-cycled R sequence

3 (p11 pl11 ph11):f1

(p12 pl11 ph12):f1

(p11 pl11 ph13):f1

(p12 pl11 ph14):f1

lo to 3 times halfN

4 (p11 pl11 ph13):f1

(p12 pl11 ph14):f1

(p11 pl11 ph11):f1

(p12 pl11 ph12):f1

lo to 4 times halfN

5 (p11 pl11 ph14):f1

(p12 pl11 ph13):f1

(p11 pl11 ph12):f1

(p12 pl11 ph11):f1

lo to 5 times halfN

6 (p11 pl11 ph12):f1

(p12 pl11 ph11):f1

(p11 pl11 ph14):f1

(p12 pl11 ph13):f1

lo to 6 times halfN

lo to 3 times half1

;(3-6) complete super-cycle l1 1/2 times

7 (p11 pl11 ph11):f1

(p12 pl11 ph12):f1

(p11 pl11 ph13):f1

(p12 pl11 ph14):f1

lo to 7 times halfN

8 (p11 pl11 ph13):f1

(p12 pl11 ph14):f1

(p11 pl11 ph11):f1

(p12 pl11 ph12):f1

lo to 8 times halfN

lo to 7 times odd1

;(7-8) extra half super-cycle if l11 is odd

;DQ EVOLUTION (with composite pulse decoupling)

; d0 cpds3:f2

0.1u do:f2 ;pl12:f2

d0 ;cpds2:f2

;START DECOUPLING (on F2)

;0.1u ;do:f2

0.1u pl14:f2

0.1u cw:f2

;DQ RECONVERSION (on F1) - super-cycled R sequence

9 (p11 pl11 ph24):f1

(p12 pl11 ph23):f1

(p11 pl11 ph22):f1

(p12 pl11 ph21):f1

lo to 9 times halfN

10 (p11 pl11 ph22):f1

(p12 pl11 ph21):f1

(p11 pl11 ph24):f1

(p12 pl11 ph23):f1

lo to 10 times halfN

lo to 9 times odd1

;(9-10) extra half super-cycle if l11 is odd

11 (p11 pl11 ph21):f1

(p12 pl11 ph22):f1

(p11 pl11 ph23):f1

(p12 pl11 ph24):f1

lo to 11 times halfN

12 (p11 pl11 ph23):f1

(p12 pl11 ph24):f1

(p11 pl11 ph21):f1

(p12 pl11 ph22):f1

lo to 12 times halfN

13 (p11 pl11 ph24):f1

(p12 pl11 ph23):f1

(p11 pl11 ph22):f1

(p12 pl11 ph21):f1

lo to 13 times halfN

14 (p11 pl11 ph22):f1

(p12 pl11 ph21):f1

(p11 pl11 ph24):f1

(p12 pl11 ph23):f1

lo to 14 times halfN

lo to 11 times half2

;(11-14) complete super-cycle l12/2 times

15 (p11 pl11 ph21):f1

(p12 pl11 ph22):f1

(p11 pl11 ph23):f1

(p12 pl11 ph24):f1

lo to 15 times halfN

16 (p11 pl11 ph23):f1

(p12 pl11 ph24):f1

(p11 pl11 ph21):f1

(p12 pl11 ph22):f1

lo to 16 times halfN

lo to 15 times odd2

;(15-16) extra half super-cycle if l11+l12 is odd

```
;Z-FILTER (no decoupling)
```

```
0.1u do:f2
```

```
d10 ;do:f2
```

```
; 0.1u pl12:f2
```

```
;OBSERVE PULSE (on F1)
```

```
(p1 pl0 ph10):f1
```

```
;ACQUISITION (with composite-pulse decoupling)
```

```
; 0.1u cpds2:f2
```

```
go=2 ph31
```

```
;1m do:f2
```

```
;INCREMENT ROW & DQ EXCITATION PHASE
```

```
1m wr #0 if #0 zd
```

```
0.1m ip11
```

```
0.1m ip12
```

```
0.1m ip13
```

```
0.1m ip14
```

```
lo to 2 times 2
```

```
;INCREMENT EVOLUTION & RESET EXCITATION PHASE
```

```
0.1m rp11 ;reset phases
```

```
0.1m rp12
```

```
0.1m rp13
```

```
0.1m rp14
```

```
0.1m id0 ;increment delay
```

```
.*****
```

```
,
```

```
;*** Uncomment the following lines if t1 *****
```

```
;*** sampled with rotor sync
```

```
*****
```

```
.*****
```

```
,
```

```
; 0.1m dp21 ;decrement by 90 deg for t1 sampling at half rotor periods
```

```
; 0.1m dp22 ; replaces calculation for cnst20 above
```

```
; 0.1m dp23 ; remove if t1 sampled with rotor sync
```

```
; 0.1m dp24
```

```
.*****
```

```
,
```

```
lo to 2 times count
```

```
exit
```

```
;PHASE LISTS
```

```
ph20 = 0
```



```
ph0 = 3           ;X Flip-back
ph1 = 1           ;1H 90pulse before CP
ph2 = 3           ;1H 90pulse after CP =-ph11
ph3 = 1 3         ;1H 90 CP out loop
ph4 = 1 1 2 2 3 3 0 0 ;X 90pulse before CP
ph5 = 0           ;1H spin-lock
ph6 = 0 0 1 1 2 2 3 3 ;X spin-lock
ph7 = 3 3 0 0 1 1 2 2 ;X 90pulse after CP
ph8 = 1 3 2 0 3 1 0 2 ;X 90pulse out loop
```

```
ph10 = 0 1 2 3
ph11 = (float, 45.0) 76.15
ph12 = (float, 45.0) 256.15
ph13 = (float, 45.0) 283.85
ph14 = (float, 45.0) 103.85
ph21 = (float, 90.0) 76.15 166.15 256.15 346.15
ph22 = (float, 90.0) 256.15 346.15 76.15 166.15
ph23 = (float, 90.0) 283.85 13.85 103.85 193.85
ph24 = (float, 90.0) 103.85 193.85 283.85 13.85
ph31 = 0 3 2 1
```

3. Séquence multiCP-BABA.

```
;multiCP-baba4rot (TopSpin 2.0)
;version Bruker + modif multiCP by Fadila Saidi 02/2015

;2D SQ-DQ correlation experiment for 4 rotor periods recoupling using BABA with multi-CP
before DQ
;DQ experiment for weaker interaction hamiltonians, full compensated for
;pulse imperfections and offset effects
;
;M. Feike, D.E. Demco, R. Graf, J. Gottwald, S. Hafner, and H.W. Spiess JMR A 122, 214-
221 (1996)
;written by JOS, 11/12/03

;Avance II+ version
;parameters:
;d0 : incremented delay (2D) [3 usec]
;d1 : recycle delay
;pl0 : for 90 degree BABA pulses
;pl1 : CP power on F1
```

```

;pl2 : 1H 90pulse
;pl12 : for decoupling
;pl22 : CP power on 1H
;cpdprg2 : decoupling sequence (tppm, cw, etc.)
;p1 : 90 degree pulse (in BABA sequence)
;p3 : 90 degree 1H
;P15 : contact time
;pcpd2 : pulse length in decoupling sequence
;cnst31 : rotation rate in Hz
;ns : n*16
;FnMode: States-TPPI or STATES
;l1 : number of rotor cycles for recoupling m any integer
;l2 : l2*4=l1 = (number of rotorcycles)
;ns : n*16
;FnMode: States-TPPI or STATES

;$COMMENT=SQ-DQ experiment with BABA for 4 rotor periods + multiCP
;$CLASS=Solids
;$DIM=2D
;$TYPE=direct excitation
;$SUBTYPE=homonuclear correlation

;$OWNER=charlotte
define delay tau
"tau=0.5s/cnst31-p11*2"
define delay tau2
"tau2=aq/2"
"p2=p1*2"
"in0=inf1"

"d13=l1*(1.0s/cnst31)-p2/2-1u"
"d3=d13-2u-d4"
;"d6=(l1+l26*l6)*(1s/cnst31)-(p2/2)"
;"d16=d6-l16*(1s/cnst31)-p2/2-d3"
"p16=p15"

"d0=1u"
;cnst11 : to adjust t=0 for acquisition, if digmod = baseopt
"acqt0=1u*cnst11"

1 ze
2 d1

;Multi CROSS POLARIZATION (F2 to F1)
20 10u pl2:f2

```

```
(p3 ph1):f2
3u pl22:f2                ;1H 90pulse
(p1 ph4 pl0):f1 (p1 ph5):f2 ;X 90pulse
(p15 ph6 pl1):f1 (p15:spf0 ph5):f2 ;spin-lock
(p1 ph7 pl0):f1 (p1 ph5):f2 ;X 90pulse
(p3 ph2 pl2):f2           ;1H 90pulse
d5                         ;tz delay,1H relax
lo to 20 times l0         ;loop spin-lock blocs

(p3 ph3 pl2):f2           ;1H 90pulse
3u pl22:f2
(p1 ph8 pl0):f1 (p1 ph5):f2 ;X 90pulse flip-up
(p16 ph6 pl1):f1 (p16:spf0 ph5):f2 ;Contact pulse

d13
(p2 ph6 pl0):f1           ;X 180pulse for Hahn echo
d3

(p1 ph0 pl0):f1           ;FLIP-BACK PULSE (on F1)

;Z-FILTER (no decoupling)
10u do:f2
d10

5 (p11 pl0 ph21):f1       ;DQ excitation block
tau
(p11 ph21)
(p11 ph22)
tau
(p11 ph24)
(p11 ph21)
tau
(p11 ph21)
(p11 ph24)
tau
(p11 ph22)
lo to 5 times l2
d0
7 (p11 ph11)              ;DQ excitation block
tau
(p11 ph11)
(p11 ph12)
tau
```

```

(p11 ph14)
(p11 ph11)
tau
(p11 ph11)
(p11 ph14)
tau
(p11 ph12)
lo to 7 times l2
0.5u
(p11 ph15):f1
go=2 ph31

#ifdef scanl2
  30m mc #0 to 2 F1QF(iu2)
#else
  30m mc #0 to 2 F1PH(ip21 & ip22 & ip24, id0)
#endif

HaltAcqu,
exit

ph1 = 1           ;1H 90pulse
ph2 = 3           ;1H 90pulse after CP ==-ph1 1
ph3 = 1           ;1H 90 before last CP
ph4 = 1           ;F1 90pulse before CP
ph5 = 0           ;1H CP
ph6 = 0           ;Phase for F1 during CP
ph7 = 3           ;=-ph4 store for F1
ph8 = 1           ;F1 90pulse before last CP

ph0=3

ph21=(8) 0 2 4 6
ph22=(8) 2 4 6 0
ph24=(8) 6 0 2 4
ph11=(8) 2
ph12=(8) 4
ph14= (8) 0
ph15= 0 0 0 0 1 1 1 1 2 2 2 2 3 3 3 3
ph31= 2 0 2 0 3 1 3 1 0 2 0 2 1 3 1 3

```

4. Simulation des courbes S-RESPDOR par Mathematica.

Options

```
In[306]:= SetOptions [ListPlot , PlotRange → {{-0.05 , 1.7} , {-0.2 , 1.05}} , Frame → True , FrameTicks → Automatic ,
LabelStyle → Directive [13 , FontFamily → "Arial" ]];
SetOptions [Plot , FrameTicks → Automatic , PlotRange → All , PlotStyle → {Thickness [0.003] }];

In[308]:= SetDirectory [NotebookDirectory []]

Out[308]= C:\Users\Fadilla\Desktop\Thèse\manip_Lille_5-2013_800MHz AC04 et AC01\Fit_SRESPDOR_Mathematica
```

Needs

```
In[309]:= $Path = Append [$Path , "C:\\Users\\Fadilla\\Documents\\Wolfram Mathematica\\spindynamica "];
Needs ["NMR`SpinSuperoperators` "]

In[311]:= Needs ["NMR`Interactions` "]

In[312]:= Needs ["General`PhysicalConstants` "]

In[313]:= GiveRij [ b ] :=
( ( -  $\frac{4 \text{ Pi} * 10^{-7}}{4 * \text{ Pi} * \text{ b * 2 * \text{ Pi}}$  * MagnetogyricRatio [13] * MagnetogyricRatio [27] First@PhysicalConstants`PlanckConstantReduced ) ^ (1 / 3) ) /
10-10
```

Analytical Functions

```
In[314]:= SRESPDORSFAM1 [ S , A , bHz , C1 , τ ] :=

A *

( 2 * S - π * √2 * Sum [ ( 4 * S - 2 * (k - 1) ) * BesselJ [ 1 / 4 , k * C1 * π * bHz * τ / ( 2 * √2 ) ] * BesselJ [ -1 / 4 , k * C1 * π * bHz * τ / ( 2 * √2 ) ] ,

{k , 1 , 2 * S } ] / ( 4 * ( 2 * S + 1 ) ) ) / ( 2 * S + 1 );
```

COOH

Signal S0

```
In[316]:= S = Import ["manip90.xlsx", {"Data", 1, {6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20}, 3}];
```

Signal S

```
In[317]:= S0 = Import ["manip90.xlsx", {"Data", 1, {6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20}, 11}];
```

Tau

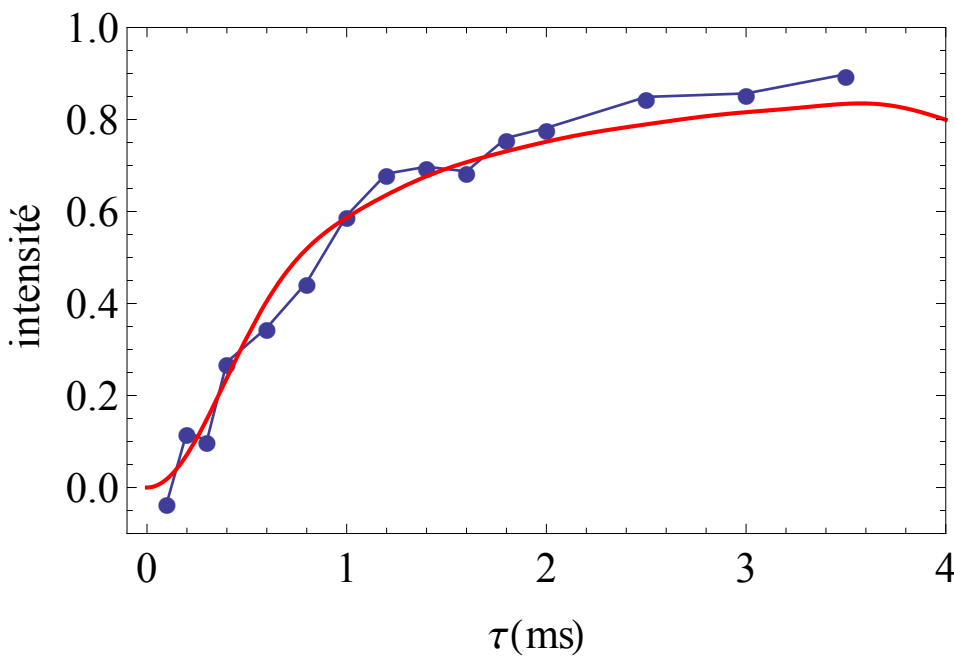
```
In[318]:= Tau = Import ["manip90.xlsx", {"Data", 1, {6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20}, 2}];
```

```
In[319]:= ΔS = Transpose [{Tau , (S0 - S) / (S0)}];
```

Data Fitting

```
In[320]:= nml = NonlinearModelFit [ΔS, {SRESPDORSFAM1 [5 / 2 , 1 , B , 1.0344 , τ] , {{B , 0.8}} , τ];
Show[ListPlot [ΔS, PlotRange → {{-0.1 , 4} , {-0.1 , 1}} , PlotMarkers → {Automatic , 10} ,
Plot[nml [τ] , {τ , 0 , 4} , PlotStyle → {Red , Thickness [0.005] }], Frame → True , Axes → None , LabelStyle → {Black , 16} ,
AxesStyle → Arrowheads [0.02] , FrameLabel → {"τ (ms)" , "intensité "}]
```

Out[321]=



Parameter Confidence Interval Table

```
In[322]:= nml ["ParameterConfidenceIntervalTable "]
```

	Estimate	Standard Error	Confidence Interval
B	0.681122	0.0339977	{0.608205, 0.75404}

Distance 13C-27Al mesurment (A)

```
In[323]:= GiveRij [-0.681122 10 ^ 3]
```

```
Out[323]= 2.26152
```

5. Publications et communications.

5.1. Publications.

S. Kerkhofs, **F. Saïdi**, N. Vandervoort, G. Van den Mooter, C. Martineau, F. Taulelle, and J. A. Martens, “*Silica capsules enclosing P123 triblock copolymer micelles for flurbiprofen storage and release*”, *J. Mater. Chem. B*, **2015**, 3, 3054–3061.

C. Yu, S. Bourrelly, C. Martineau, **F. Saïdi**, E. Bloch, H. Lavrard, F. Taulelle, P. Horcajada, C. Serre, P. L. Llewellyn, E. Magnier, and T. Devic, “*Functionalization of Zr-based MOFs with alkyl and perfluoroalkyl groups: the effect on the water sorption behavior*,” *Dalton. Trans.*, **2015**, 44, 19687-19692.

5.2. Communications orales.

F. Saïdi, C. Martineau, F. Taulelle. “Multiple CP and Double Decoupling NMR Under MAS: tools for the characterization of fluorinated solids”. (Reunion GBP Orsay, Avril 2014).

F. Saïdi, C. Martineau, F. Taulelle. “Caractérisation de solides fluorés par l’utilisation de nouveaux outils RMN: triple transfert de polarisation et double découplage” (Journée des doctorants, Novembre 2014).

F. Saïdi, S. Kerkhofs, F. Taulelle, J. A. Martens, C. Martineau. « Solid State NMR Study of Storage-Release of Hydrophobic APIs » (Reunion GBP le Mans, Janvier 2015).

F. Saïdi, S. Kerkhofs, F. Taulelle, J. A. Martens, C. Martineau. « Investigation par RMN du solide de l’encapsulation et la libération du flurbiprofène dans la sphère P123-silice » (Journée des doctorants, Novembre 2015).

5.3. Posters.

F. Taulelle, F. Saïdi, C. Martineau. “multiple-CP Transfert and multiple decoupling of fluorinated therapeutical molecules and porous fluorinated MOFs” (ENC, Boston, Avril 2014).

F. Saïdi, C. Hu, E. Magnier, T. Devic, C. Serre, F. Taulelle, C. Martineau. « RMN solide ^1H - ^{19}F : un outil pour la caractérisation de solides fluorés » (Journée Dim-Analytics, Paris, Avril 2015).

F. Saïdi, S. Kerkhofs, F. Taulelle, J. A. Martens, C. Martineau. "Silica Capsules Enclosing P123 Triblock Copolymer: solid-state NMR study" (GERM, Sète, Mai 2015).

F. Saïdi, C. Martineau, F. Taulelle. « Multiple contact CPMAS (MP-CPMAS) in organic-inorganic polymer-like samples: applications and limits » (9th Alpine conference, Chamonix, Septembre 2015).

Titre : RMN haute résolution solide par multiple-résonance : transfert de polarisation simple et multiple entre noyaux à fréquences de Larmor proches.

Mots clés : RMN du solide, multiple résonance, (^1H , ^{19}F), (^{13}C , ^{27}Al), double découplage, multiCP.

Résumé. Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes focalisés sur deux aspects de la RMN du solide: i) la RMN double-résonance de noyaux de fréquences de Larmor proches, ii) la quantitativité des spectres RMN sous polarisation croisée (CPMAS). L'emploi d'une sonde RMN solide prototype multicanaux ($^1\text{H}/^{19}\text{F}/\text{X}/\text{Y}/\text{Z}$) nous a permis de développer des outils RMN originaux pour la caractérisation de matériaux fluorés et ou hétérogènes (principes actifs, matériaux poreux, polymères), notamment le triple transfert de polarisation (^1H , ^{19}F) - ^{13}C , le double-transfert en cascade, les découplages multiples, et autres expériences de double-résonance ^1H - ^{19}F ou ^{13}C - ^{27}Al . La séquence multiCP a ensuite été évaluée pour l'obtention de spectre RMN ^{13}C ou ^{29}Si quantitatifs et la caractérisation de matériaux ayant des temps de relaxation contrastés. Nous avons montré que la condition pour obtenir des spectres RMN multiCP quantitatifs est la

présence d'un bain de spins ^1H dense. Des mesures quantitatives pour des composés purs (acides aminés, principes actifs, excipients, polymères inorganiques) ou en mélanges ont ainsi été obtenues

Le multiCP a ensuite été utilisé pour caractériser la structure locale de polymères siliciés et la nature fine du système de protons dans des membranes de Nafion. Dans la continuité, nous avons étudié une formulation pharmaceutique. Dans ce système hétérogène, nous avons profité des contrastes de temps de relaxation pour distinguer et quantifier les molécules de principe actif à l'intérieur ou en dehors du surfactant. Nous avons également caractérisé les interactions de la molécule avec le surfactant et suivi sa libération dans différents milieux mimant les milieux physiologiques. L'ensemble de ces travaux offre de nouveaux outils RMN pour la caractérisation de la structure locale de matériaux hétérogènes.

Title : High resolution solid state NMR by multiple-resonance : simple and multiple polarization transfer between nuclei with close Larmor frequencies.

Keywords : solid state NMR, multiple resonance, (^1H , ^{19}F), (^{13}C , ^{27}Al), double decoupling, multiCP

Abstract During this work, two aspects of solid-state NMR have been investigated: i) double-resonance NMR of nuclei with close Larmor frequencies, ii) quantitative cross-polarization (CPMAS) measurements. The use of a prototype multichannel solid NMR probe ($^1\text{H}/^{19}\text{F}/\text{X}/\text{Y}/\text{Z}$) has allowed the development of original NMR tools for the structural characterization of fluorinated or heterogeneous materials (active principles, porous solids, polymers), in particular the triple polarization transfer (^1H , ^{19}F) - ^{13}C , double-transfer 'en cascade', multiple decoupling, and other ^1H - ^{19}F ou ^{13}C - ^{27}Al double-resonance experiments. The multiCP experiment has then been evaluated to get quantitative ^{13}C and ^{29}Si NMR spectra and to characterize materials with contrasted relaxation times. We have shown that the presence of dense proton bath was key

to get quantitative data.

Quantitative measurements were then obtained for pure solids (aminoacids, active principles, excipients, inorganic polymers) and mixtures. The multiCP has then been used to characterize the local structure of siliceous polymers and the nature of the proton spin system in Nafion membranes. Finally, we have studied a pharmaceutical formulation. In this heterogeneous system, we have taken benefit from the contrasted relaxation times to distinguish molecules present inside or outside the surfactant. We have also characterized the interactions between the active principle and the surfactant and followed the drug release in various physiological media. The ensemble of this work provides new NMR tools for the characterization of the local structure of heterogeneous materials.

