

	<p align="center"><b>Institut de Chimie de Strasbourg (UMR 7177)</b>          Equipe "Coordination, Ligands, Interactions et Catalyse"          4, rue Blaise Pascal, 67000 Strasbourg</p> <p align="center">Dr Jean-Claude Chambron (<a href="mailto:icchambron@unistra.fr">icchambron@unistra.fr</a>)</p> <p align="center"><b>Proposition de thèse</b></p>	
---	---	---

**Synthèse et évaluation de chélateurs pour la décontamination corporelle sélective de radioéléments de type actinide par thérapie de chélation.**

**Contexte.** La dispersion de matières radioactives dans l'environnement représente un problème potentiel de santé publique majeur. Les éléments concernés sont tous des actinides, émetteurs  $\alpha$ . La contamination provient de particules de matière radioactive en suspension dans l'air qui se déposent sur la peau ou sont inhalées. Dans ce dernier cas, les éléments radioactifs sont rapidement fixés, principalement dans les os et le foie, induisant des pathologies mortelles. La remédiation préconisée depuis les origines (années 1950) est la thérapie de chélation par des molécules complexantes comme le diéthylènetriamine pentaacétate (DTPA). Celui-ci étant loin d'être idéal, il est nécessaire de développer des chélateurs de haute affinité et de sélectivité supérieure vis-à-vis des actinides.

**Cadre du déroulement de la thèse.** Projet ANR/DFG franco-allemand pluridisciplinaire impliquant l'Institut de Chimie de Strasbourg, le Helmholtz Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR) en Allemagne, l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) à Fontenay-aux-Roses, ainsi que l'Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne (ICMUB) à Dijon. Le(la) doctorant(e) sera basé(e) à Strasbourg et sera conduit(e) à effectuer des séjours à Dijon et à Fontenay-aux-Roses.

**Descriptif du sujet.** Les objectifs généraux de la thèse sont : (1) la synthèse d'une famille de chélateurs macrocycliques conçus pour être très affins et sélectifs des actinides  $\text{Th}^{4+}$ ,  $\text{UO}_2^{2+}$ ,  $\text{NpO}_2^+$ ,  $\text{Pu}^{4+}$ ,  $\text{Am}^{3+}$  et  $\text{Cm}^{3+}$  ; (2) la mesure de leurs  $\text{p}K_a$ , (3) l'étude de leurs propriétés de complexation vis-à-vis de cations non-radioactifs ( $\text{Zr}^{4+}$ ,  $\text{Ce}^{4+}$ ,  $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Tb}^{3+}$  et  $\text{Lu}^{3+}$ ) sélectionnés comme modèles des actinides, et vis-à-vis de cations interférents possibles ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  et  $\text{Fe}^{3+}$ ) ; (4) l'étude de leurs propriétés de complexation vis-à-vis des actinides d'intérêt; (5) l'étude de leur toxicité *in vitro*; (6) l'étude de leur capacité à la décorporation sélective *in vitro* et *in vivo*. Les tâches (1) à (3) seront prises en charge dans leur quasi totalité par le(la) doctorant(e). La tâche (4) sera effectuée par nos partenaires du HZDR et les tâches (5) et (6) seront effectuées à l'IRSN où le(la) doctorant(e) sera conduit(e) à effectuer des séjours.



**Figure :** Principe de la thérapie de chélation appliquée à la décorporation des actinides illustré par le cas du plutonium. Le chélateur est représenté par l'octogone en bleu.

**Connaissances et compétences requises.** Formation avancée en synthèse organique, chromatographie et spectroscopie de RMN ; connaissances de base en chimie de coordination (métaux de transition) et en chimie des équilibres en solution ; intérêt pour se familiariser avec les expériences de biologie; bonne maîtrise de l'anglais lu, parlé et écrit.

**Candidature.** Envoi du CV, des noms de deux personnes-référentes et du relevé des notes obtenues pour le diplôme de Master (1<sup>ère</sup> et 2<sup>e</sup> années).

	<p><b>Institut de Chimie de Strasbourg (UMR 7177)</b>  Team "Coordination, Ligands, Interactions and Catalysis"  4, rue Blaise Pascal, F-67000 Strasbourg</p> <p>Dr Jean-Claude Chambron (<a href="mailto:icchambron@unistra.fr">icchambron@unistra.fr</a>)</p> <p><b>PhD thesis subject</b></p>	
---	--	---

### Synthesis and evaluation of chelators for the decorporation of actinides by chelation therapy

**Context.** The dispersal of radioactive material in the environment represents a potential major public health problem. These radionuclides are all  $\alpha$  emitting actinides. Contamination originates from particles of radioactive matter, which are suspended in the air and which settle on the skin or are inhaled. In this latter case, the radionuclides are rapidly fixed, mainly in the bones and the liver, inducing lethal pathologies. The treatment recommended since the origin (1950s) is chelation therapy using metal complexing reagents such as diethylenetriamine pentaacetate (DTPA). However, because this compound is far from ideal, it is necessary to develop chelators showing a high affinity and a greater selectivity towards the actinides.

**Frame of the thesis.** French-German ANR/DFG multidisciplinary project involving the Institute of Chemistry of Strasbourg, the Helmholtz Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR) in Germany, the Institute of Radioprotection and Nuclear Safety (IRSN) at Fontenay-aux-Roses, as well as the Institute of Molecular Chemistry of the University of Burgundy (ICMUB) in Dijon. The PhD candidate will be located in Strasbourg, but will have the opportunity to work in Dijon and Fontenay-aux-Roses.

**Description of the subject.** The general objectives of the thesis are: (1) synthesis of a family of macrocyclic chelators designed to show strong affinity and selectivity towards the actinides  $\text{Th}^{4+}$ ,  $\text{UO}_2^{2+}$ ,  $\text{NpO}_2^+$ ,  $\text{Pu}^{4+}$ ,  $\text{Am}^{3+}$ , and  $\text{Cm}^{3+}$ ; (2) measurement of their  $\text{p}K_a$ , (3) study of their complexation properties towards non-radioactive cations ( $\text{Zr}^{4+}$ ,  $\text{Ce}^{4+}$ ,  $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Tb}^{3+}$ , and  $\text{Lu}^{3+}$ ) selected as models of actinides, and towards potential interfering cations ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ , and  $\text{Fe}^{3+}$ ); (4) study of the complexation properties towards the actinides of interest; (5) study of their toxicity *in vitro*, and (6) study of their ability to perform selective decorporation *in vitro* and *in vivo*. Tasks (1) to (3) will be fully carried out by the PhD candidate. Task (4) will be done by our HZDR partners, and tasks (5) and (6) will be performed at IRSN, where the PhD candidate will have the opportunity to carry out research.



**Figure:** Principle of chelation therapy applied to the decorporation of actinides, as illustrated by the case of plutonium. The chelator is represented by the octagon in blue.

**Knowledge and know-how required.** Advanced training in organic synthesis, chromatography, and NMR spectroscopy; basic knowledge in coordination chemistry (transition metals) and in solution equilibria; interest in acquiring knowledge in biology; excellent command of spoken and written English.

**Application.** Please send a CV, the names of two references and the grades obtained for the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> year Master.