

CONFIDENTIEL - NE PAS REPRODUIRE

**THESE DE DOCTORAT DE L'ETABLISSEMENT UNIVERSITE
BOURGOGNE FRANCHE-COMTE**

**PREPAREE A L'INSTITUT DE CHIMIE MOLECULAIRE DE L'UNIVERSITE DE
BOURGOGNE**

Ecole doctorale n°553

Carnot-Pasteur

Doctorat de Chimie

Par

Monsieur FERNANDES Tony

Synthèse de chélateurs polyhydroxamiques pour des applications en
chimie analytique, environnementale et médicinale.

Thèse présentée et soutenue à Dijon, le 14 décembre 2023

Composition du Jury :

Mme BOUQUILLON Sandrine
M. BAATI Rachid
Mme SELMECZI Katalin
M. LEGENDRE Pierre
M. MEYER Michel
M. BRANDES Stéphane

Professeur (URCA)
Directeur de recherches (CNRS)
Maître de conférence (UL)
Professeur (UBFC)
Chargé de recherches (CNRS)
Ingénieur de recherches (CNRS)

Rapporteur
Rapporteur
Examinatrice
Examineur
Directeur de thèse
Co-encadrant de thèse

Titre : Synthèse de chélateurs polyhydroxamiques pour des applications en chimie analytique, environnementale et médicinale.

Mots clés : acides hydroxamiques, chélateurs, échantillonneurs DGT, résine d'extraction solide/liquide, radionucléides, synthèse

Les sidérophores (du grec « qui transporte le fer ») sont des molécules organiques excrétées par des bactéries, des levures et certaines plantes. Ces organismes synthétisent et libèrent ces ligands dans le but de solubiliser et d'assimiler le fer environnant pour lequel ils possèdent une forte affinité. Parmi les sidérophores, le chélateur trihydroxamique desferrioxamine B se démarque en raison du grand nombre d'études dont cette molécule a fait l'objet, de ses propriétés pharmacologiques et de sa disponibilité commerciale. Les travaux de cette thèse ont porté sur la synthèse de chélateurs polyhydroxamiques bioinspirés, dont la denticité était adaptée à la coordination de cations métalliques hexa- ou tétravalents durs selon la classification de Pearson, tels que l'uranium(VI), le zirconium(IV), le cérium(IV), le thorium(IV) et le plutonium(IV). L'étude et l'utilisation de ligands hydroxamiques pourraient permettre le développement ou l'amélioration de technologies dans la surveillance environnementale des milieux aquatiques, de décontamination d'actinides en cas d'ingestion accidentelle ou encore dans l'imagerie par tomographie par émission de positrons (TEP). La première partie de ce travail a été consacrée à la synthèse de chélateurs dihydroxamiques et de leur greffage sur la résine carboxylique CM Sephadex® C25.

Les résines modifiées ont été incorporées dans des échantillonneurs passifs à gradients de diffusion en couches minces, plus communément appelés DGT, et ont fait l'objet d'études d'accumulation de l'uranium(VI) dans des eaux minérales et l'eau de mer synthétique. La seconde partie relate une étude de spéciation du zirconium(IV) et du scandium(III) en présence de desferrioxamine B en solution aqueuse dans le but de d'acquérir des données fondamentales. Un complexe de cérium(IV), succédané non radioactif du plutonium(IV), a également été préparé avec la desferrioxamine B. La dernière partie décrit la synthèse de quatre chélateurs tétrahydroxamiques et de leurs applications. Parmi ces quatre chélateurs, un ligand bifonctionnel porteur d'une amine primaire terminale a été synthétisé dans l'objectif de le greffer sur une résine et de développer de futurs capteurs DGT affins d'actinides(IV), voire de le conjuguer à un vecteur biologique pour obtenir un radiotraceur TEP pouvant être marqué au ^{89}Zr ou au ^{44}Sc . Par ailleurs, des complexes de zirconium(IV), de scandium(III) et de cérium(IV) ont été synthétisés à partir des chélateurs non greffables et ces mêmes ligands ont été utilisés dans l'étude de la mobilisation de l'uranium et du thorium dans les sols et de leur absorption par des plants de moutarde.

Title: Synthesis of polyhydroxamic chelators for applications in analytical, environmental and medicinal chemistry.

Keywords : Hydroxamic acids, Chelators, DGT devices, Solid/liquid extraction resin, Radionuclides, Synthesis

Siderophores (from the Greek "which transport iron") are high-affinity iron(III) chelators excreted by bacteria, yeasts and some plants in order to solubilize and assimilate this essential nutrient and grow factor. Among them, the trihydroxamic acid desferrioxamine B stands out, mainly because of the large number of studies dealing with this molecule, its pharmacological properties and commercial availability. The work of this PhD thesis focused on the synthesis of bioinspired polyhydroxamic chelators possessing either two or four bidentate binding units, suitable for the coordination of hard hexa- or tetravalent metal cations, respectively, such as uranium(VI), zirconium(IV), cerium(IV), thorium(IV), and plutonium(IV). These complexing agents were designed with the aim of improving analytical technologies for environmental monitoring of aquatic biotopes, developing new in vivo decorporation agents of actinides in case of accidental poisoning or radiopharmaceuticals useful in nuclear imaging by positron emission tomography (PET). The first part of this work pertains to the synthesis of dihydroxamic chelators and their grafting onto the CM Sephadex® C25 carboxylic resin. The modified extracting materials have been incorporated into diffusion gradients in thin-films passive samplers, more commonly denoted DGT,

allowing to test their uranium(VI) accumulation performances in mineral waters and synthetic seawater. Devoted to the acquisition of fundamental data, the second part reports a speciation study of zirconium(IV) and scandium(III) in the presence of desferrioxamine B in aqueous solution. The synthesis of the corresponding cerium(IV) complex is also described, as this lanthanide is often considered as a non-radioactive surrogate of plutonium(IV). The last part details the synthesis of four tetrahydroxamic chelators and their applications. Among these four binders, a bifunctional ligand bearing a terminal primary amine was also prepared. Once grafted on a resin, the resulting solid/liquid extracting material might be implemented in DGTs for the specific accumulation of tetravalent actinides. Conversely, its conjugation to a biological vector might afford new PET radiotracers once labelled with ^{89}Zr or ^{44}Sc . Furthermore, complexes of zirconium(IV), scandium(III) and cerium(IV) have been synthesized with the three tetrahydroxamate model chelators lacking the anchoring chain. The ability of these ligands to mobilize uranium and thorium in a soil and to promote the uptake of these actinides by mustard plants have also been investigated.