

## PhD position in computational chemistry at Nantes (France)

### Design of ligands for the complexation of astatine-211

(Annonce en français en fin de document)

#### Background:

Astatine-211 is an alpha-emitting radioisotope with a 7.2-hour half-life that holds great promise for cancer therapy. Associated with a specific vector molecule of a type of tumor cell,  $^{211}\text{At}$  can be transported as close as possible to tumor sites for delivering its high-energy radioactive radiation, allowing the destruction of targeted cells.  $^{211}\text{At}$  is artificially produced using a particle accelerator. In particular, the Arronax cyclotron located in Nantes is one of the most powerful accelerators in the world allowing its production. It is expected to enable clinical applications of  $^{211}\text{At}$  in various cancer pathologies in the forthcoming years. In order to produce an  $^{211}\text{At}$ -based radiopharmaceutical, chemical synthesis steps are required. As astatine is the heaviest of halogens, synthetic approaches typical of halogens are most often implemented with the formation of astatine-carbon bonds. However, this type of bonding is most often found to be insufficiently stable *in vivo*, and astatine dissociates from its vector before reaching its tumor target, leading to unwanted irradiation of healthy tissues. It is therefore necessary to find alternatives to the astatine-carbon bond.<sup>1</sup>

Astatine is the rarest chemical element on Earth, so it has been studied very little and the possibilities of new developments are numerous. The SAt-Radio project (Stable  $^{211}\text{At}$ -labeled radiopharmaceuticals for targeted  $\alpha$  therapy) is funded for 5 years from October 2023 by the European Research Council (ERC). The work on astatine carried out over the last 10 years places Nantes Université as a major global player in radiolabeling chemistry with this chemical element of growing interest. The CIRCI<sup>2</sup>NA laboratory (UMR 1307) is one of the few in France to develop cancer therapy modalities using alpha-emitting radiopharmaceuticals. The CEISAM laboratory (UMR 6230) has expertise in modeling the chemistry of radioelements, thanks to bond analysis tools developed locally. These laboratories are working closely together on the SAt-Radio project, which requires an interdisciplinary approach, from chemistry to radiopharmacy and biology. The modeling team currently gathers one associate professor and one postdoc student. They are working to guide the development of the chemical precursors needed to introduce radionuclides onto biological vectors of interest. The ERC program will be carried out in close collaboration with Dr. François Guérard of the CIRCI<sup>2</sup>NA laboratory for organic synthesis aspects, and with Dr. Gilles Montavon (Subatech, UMR 6457), for analytical aspects.

## Hypotheses and research program:

Astatine displays typical characteristics of metals, due to the relativistic effects observed for heavy elements ( $Z = 85$ ). Several studies have highlighted this metallic character and the ability of some of At oxidized species to form complexes with various ligands.<sup>2,3</sup> However, no complex sufficiently stable for *in vivo* use has been reported to date. The PhD project aims to take advantage of At's metallic character to design radiopharmaceuticals based on chelating agents. Relativistic DFT calculations will be carried out to predict the affinity of simple model ligands for At(I). For the most suitable ligands, a comparison is expected between determined equilibrium constants and measured data in solution. These same ligands will then be assembled into polydentate ligands, with pre-organization to be refined by molecular modeling.

A second part of the PhD will focus on the halogen character of astatine. *N*-heterocyclic carbenes (NHCs) are known to form stable complexes with metals of low oxidation state, which in turn can stabilize the astatide anion ( $\text{At}^-$ ).<sup>4</sup> Molecular modeling can be used to characterize the influence of the nature of the metal (*e.g.*  $\text{M} = \text{Rh(I)}, \text{Ir(I)}, \text{Au(I)}$ ), as well as the electronic effects of *N*-substituents. In particular, descriptors of the At-M bond (bond energy, bond order and polarity, etc.) will be determined and compared with measured stabilities. The obvious aim is to guide the development of optimal M-NHC motifs, and a selection of the most promising compounds will be proposed for synthesis.

## Candidate Profile:

The successful candidate will have a Master degree with honors in chemistry, physical chemistry or a similar degree, and should have a solid background in quantum chemistry with good experience of a current molecular modeling program such as Gaussian, Turbomole, Q-Chem or ADF. A background in coordination chemistry is an asset. He/she must speak English fluently and must be motivated to learn French.

## Application:

Candidates will send a cover letter, a detailed CV (indicating marks or ranks of Master 1 and Master 2), as well as the names of two referees to [nicolas.galland@univ-nantes.fr](mailto:nicolas.galland@univ-nantes.fr).

# Offre de thèse en modélisation moléculaire à Nantes Université

## Conception de ligands pour la complexation de l'astate-211

### Contexte :

L'astate-211 est un radioisotope émetteur de particules alpha, avec une demi-vie de 7,2 h et qui est extrêmement prometteur pour le traitement des cancers. Associé à une molécule vectrice spécifique d'un type de cellule tumorale, l'astate-211 peut être transporté au plus près des sites tumoraux pour y délivrer son rayonnement radioactif de haute énergie, permettant la destruction des cellules visées.  $^{211}\text{At}$  est produit artificiellement à l'aide d'un accélérateur de particule. En particulier, le cyclotron nantais Arronax est l'un des accélérateurs les plus puissants au monde permettant sa production. Il devrait permettre dans les prochaines années des applications cliniques pour  $^{211}\text{At}$  dans diverses pathologies cancéreuses. Afin de produire un radiopharmaceutique à base de  $^{211}\text{At}$ , des étapes de synthèse chimique sont nécessaires. L'astate étant le plus lourd des halogènes, des approches synthétiques typiques des halogènes sont le plus souvent mises en place avec notamment la formation de liaisons astate-carbone. Or, ce type de liaison se révèle le plus souvent insuffisamment stable *in vivo*, et l'astate se dissocie de son vecteur avant d'atteindre sa cible tumorale, conduisant alors à l'irradiation non souhaitée de tissus sains. Il est donc nécessaire de trouver des alternatives à la liaison astate-carbone.<sup>1</sup>

L'astate étant le plus rare des éléments chimiques sur Terre, il n'a donc été que très peu étudié et les possibilités de nouveaux développements sont nombreux. Le projet SAt-Radio (Stable  $^{211}\text{At}$ -labeled radiopharmaceuticals for targeted  $\alpha$  therapy) est financé pour 5 ans depuis Octobre 2023 par le conseil européen de la recherche (ERC). Les travaux sur l'astate conduits ces 10 dernières années placent la recherche nantaise comme un acteur majeur mondial de la chimie de radiomarquage avec cet élément chimique d'intérêt grandissant. Le laboratoire CRCl<sup>2</sup>NA (UMR 1307) est l'un des rares en France qui développe des modalités de thérapie des cancers *via* des radiopharmaceutiques émetteurs de particules alpha. Le laboratoire CEISAM (UMR 6230) possède une expertise dans la modélisation de la chimie des radioéléments, grâce notamment aux outils d'analyse de liaison développés localement. Ces laboratoires associent étroitement leurs compétences au travers du projet SAt-Radio, qui requière une approche interdisciplinaire, de la chimie à la biologie, en passant par la radiopharmacie. L'équipe de modélisation est actuellement constituée d'un maître de conférences et d'un post-doctorant. Ils travaillent à guider le développement de précurseurs chimiques nécessaires à l'introduction de radionucléides sur des vecteurs biologiques d'intérêt. Le programme ERC s'effectuera en étroite collaboration avec le Dr. François Guérard du laboratoire CRCl<sup>2</sup>NA pour les aspects de synthèse organique, et avec le Dr. Gilles Montavon (Subatech, UMR 6457), pour les aspects analytiques.

### Hypothèses et programme de recherche :

L'astate présente des caractéristiques typiques des métaux en raison des effets relativistes observés pour les éléments lourds ( $Z = 85$ ). Plusieurs études ont mis en évidence ce caractère métallique et la capacité de certaines espèces oxydées de l'astate à former des complexes avec divers ligands.<sup>2,3</sup> Cependant, aucun complexe suffisamment stable pour une utilisation *in vivo* n'a été rapporté à ce jour. Le projet de thèse vise à exploiter le caractère métallique de l'astate pour la conception de

radiopharmaceutiques en s'appuyant sur des agents chélatants. Des calculs de DFT relativiste seront menés pour prédire l'affinité de ligands modèles simples pour At(I). Pour les ligands les plus appropriés, il est attendue une comparaison des constantes d'équilibre déterminées aux données en solution. Ces mêmes ligands seront ensuite assemblés en ligands polydentates, avec une pré-organisation qui sera affinée par modélisation moléculaire.

Un second axe de recherche s'attachera au caractère halogène de l'astate. Les carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs) sont connus pour former des complexes stables avec les métaux de faible degré d'oxydation, qui peuvent eux-mêmes stabiliser l'anion astature ( $\text{At}^-$ ).<sup>4</sup> La modélisation moléculaire peut permettre de caractériser l'influence de la nature du métal (ex.  $\text{M} = \text{Rh(I)}, \text{Ir(I)}, \text{Au(I)}$ ), ainsi que les effets électroniques des *N*-substituants du NHC. Des descripteurs de la liaison At-M (énergie de liaison, ordre de liaison et polarité, etc.) seront notamment déterminés et comparés aux stabilités mesurées. L'objectif évident est de guider le développement de motifs M-NHC optimaux et une sélection des composés les plus prometteurs sera proposée à la synthèse.

### Profil du candidat :

Le(la) candidat(e) doit avoir un Master en chimie, chimie-physique ou équivalent comprenant une formation initiale solide en chimie quantique et une bonne expérience d'un logiciel courant de modélisation moléculaire comme Gaussian, Turbomole, Q-Chem ou ADF. De bonnes connaissances en chimie de coordination sont un atout.

### Candidature :

Les candidat(e)s enverront une lettre de motivation, un CV détaillé (indiquant les notes ou mentions obtenues en M1 et premier semestre de M2), ainsi que les noms de deux référents à [nicolas.galland@univ-nantes.fr](mailto:nicolas.galland@univ-nantes.fr).

---

### Refs.

1. F. Guérard, C. Maingueneau, L. Liu, R. Eychenne, J.-F. Gestin, G. Montavon, N. Galland, *Acc. Chem. Res.*, 54, 3264–3275 (2021).
2. F. Bassal, J. Champion, S. Pardoue, M. Seydou, A. Sabatié-Gogova, D. Deniaud, J.-Y. Le Questel, G. Montavon, N. Galland, *Inorg. Chem.*, 59, 13923-13932 (2020)
3. J. Champion, C. Alliot, S. Huclier, D. Deniaud, Z. Asfari, G. Montavon, *Inorg. Chim. Acta*, 362, 2654–2661 (2009).
4. H. Rajerison, F. Guérard, M. Mougín-Degraef, M. Bourgeois, I. Da Silva, M. Chérel, J. Barbet, A. Faivre-Chauvet, J.-F. Gestin, *Nucl. Med. Biol.*, 41, e23–e29 (2014).