DOSSIER DE CANDIDATURE

POUR THESE EN COTUTELLE

POUR LA RENTREE 2022

FINANCEMENT : BOURSE

Dossier complété et revêtu des signatures à transmettre impérativement pour le :
25 mars 2022 12h00 au plus tard,
A la Direction de la Recherche et Valorisation
secretariat.recherche@univ-littoral.fr

Titre de la thèse : « Etude de la chélation de radionucléides dans les milieux aquatiques à l'aide de matrices supramoléculaires de type Calix[4]pyrrole fonctionnalisé »

Laboratoire d'accueil ULCO : UCEIV
Laboratoire Partenaire Liban : CNRSL CLEA

Directeur et encadrant de thèse ULCO : Dr. Francine CASIER- DENIN/ Dr. Pierre Edouard DANJOU
Co-Directeur et co-encadrant de thèse Liban : Pr. Bilal NSOULI / Dr. Ahmad RIFAI

☐ **LIBAN – Université Libanaise (2 financements)**

Pour ce dispositif, merci d'indiquer en plus :
- le nom du codirecteur étranger et le laboratoire partenaire
- Thématique :
  (1) La qualité de l'air
  (2) Le milieu aquatique
  (3) L'obésité, la nutrition et les activités sportives,
  (4) Les énergies propres et renouvelables
  (5) La gestion et le traitement des déchets
  (6) L'urbanisme

☒ **LIBAN – CNRS Libanais (4 financements)**

Pour ce dispositif, merci d'indiquer en plus :
- le nom du codirecteur étranger et le laboratoire partenaire :
Pr. Bilal NSOULI CNRS CLEA

- Thématique :
  ~~(1) La qualité de l'air~~
  (2) Le milieu aquatique

(3) ~~L'obésité, la nutrition et les activités sportives~~
(4) ~~Les énergies propres et renouvelables~~
(5) ~~La gestion et le traitement des déchets~~
(6~~) L'urbanisme~~

☐ **ALGERIE - Université Badji Mokhtar d'Annaba (UBMA) (2 financements)**

- Thématique :

(1) La gestion et le traitement des déchets,
(2) L'aménagement littoral et portuaire,
(3) Le milieu aquatique,
(4) La surveillance et la gestion durable des Infrastructures.

☐**MAROC - Université Hassan II / HESTIM (UH2C) (4 financements)**

- Thématique :

(1) Economie Gestion
(2) Sciences et Technologies

☐ **MAROC – Université Mohammed V (4 financements)**

- Thématique :

(1) Environnement, Milieux Littoraux Marins
(2) Sciences et technologie
(3) Santé
(4) Sciences Humaines et Sociales

☐**BELGIQUE - UCLOUVAIN – Université Catholique de Louvain (2 financements)**

- Thématique :

(1) Economie Gestion

☐**CANADA – UQAR : Université du Québec à Rimouski (1 financement)**

- Thématique :

(1) Sciences de la Mer

***LABORATOIRE D'ACCUEIL**

Nom du laboratoire d'accueil : Unité de Chimie Environnementale et Interactions sur le Vivant

Nombre de HDR dans le laboratoire : 15

Nombre de thèses encadrées dans le laboratoire (rentrée 2021) : 23

Codirection en cours au sein du laboratoire : Commission Libanaise de l'Energie Atomique -CNRSL

Durée moyenne des thèses soutenues dans le laboratoire, sur la période 2015-2020 : 38.5

ENCADREMENT

Directeur du laboratoire : Pr Stéphane Siffert

Directrice de thèse : Dr. Francine Cazier-Dennin (HDR)

Nombre de doctorats en préparation sous la direction du directeur de thèse : Aucune

Avis détaillé du directeur de thèse :

L'objectif de ce travail s'inscrit dans la continuité des travaux de Doctorat de Madame Nancy AlHaddad, soutenue en 2020. L'expertise, issue de ces travaux, procure à chacun des partenaires (UCEIV et CLEA CNRS) une maitrise de la synthèse du phenoxycalix[4]pyrrole. La fonctionnalisation de cette structure supramoléculaire par des groupements référencés comme chélatants de radionucléides, nécessite toutefois d'être renforcée pour compléter l'étude des propriétés de complexation des radionucléides qui sera entrepris par l'équipe du Pr. Bilal NSOULI.

Signature du directeur de thèse

Avis détaillé du directeur de laboratoire :

Le travail proposé dans cette demande d'allocation s'inscrit bien dans les actions de l'équipe « Chimie Supramoléculaire » de l'UCEIV.
Le sujet innovant concernant l' « Etude de la chélation de radionucléides dans les milieux aquatiques à l'aide de matrices supramoléculaires de type Calix[4]pyrrole fonctionnalisé » est intéressant pour le laboratoire et son rayonnement car c'est un travail liant le fondamental et l'appliqué. Ce dernier permettra également de consolider le partenariat établi avec le CNRS-Libanais. J'émets donc un avis très favorable à cette demande d'allocation de recherche, dans le cadre de cette thèse de doctorat dirigée par Dr Francine Cazier et co-encadrée par Dr Pierre-Edouard Danjou.

Signature du directeur de laboratoire

PROJET DE THESE

Intitulé du projet de thèse :

« Etude de la chélation de radionucléides dans les milieux aquatiques à l'aide de matrices supramoléculaires de type Calix[4]pyrrole fonctionnalisé »

Domaine scientifique : Milieu aquatique

Résumé (1/2 page maxi.) :

Face aux enjeux environnementaux actuels, une bonne connaissance de la cartographie des polluants aqueux est nécessaire afin de mener une véritable politique de gestion des risques à la fois pour la santé humaine et les écosystèmes. Sur ce point, un enjeu important au Moyen Orient est lié à la présence de radioéléments dans les eaux. Face à cette problématique, la décontamination des milieux aquatiques est déployée grâce aux méthodes classiques telles que la coagulation, floculation et décantation ou encore par le biais de technologies d'échange d'ions sans permettent d'atteindre des rendements quantitatifs. L'objectif du présent projet consiste ainsi à apporter des solutions d'élimination performante de radionucléides présents dans les milieux aquatiques, à l'aide d'entités macrocycliques chélatantes. Parmi le panel important de macrocycles, les calix[4]pyrroles de structure cyclique tétrapyrrolique rigide sont des candidats adaptés parmi les extractants sélectifs. Toutefois, une fonctionnalisation stratégique de ces supramolécules par des groupements chélatants référencés dans la littérature pour la complexation ciblée de radionucléides, représente une phase essentielle qui sera développée dans ce projet. L'étude de la relation structure des macrocycles/propriété de complexation des radionucleides sera ensuite entreprise.

Mots Clés:
Supramolécules, Complexation, Chélation, Radionucléides naturels, Toxicité, Compétition de complexation

1. Le sujet de recherche choisi et son contexte scientifique

Les radionucléides naturels nommés de manière générique NORM « naturally occuring radioactive materials » sont l'Uranium-238 (U-238), le Thorium-232 (Th-232), leurs produits de décroissance à savoir le radium (Ra-226) et le radon (Rn-226) ainsi que le potassium-40 (K-40). Ces atomes sont présents dans les sols, le sable et les roches, ainsi que dans les matériaux de construction, en diverses concentrations selon les facteurs géographiques et géologiques. Cependant, certaines activités humaines, telles que les industries pétrolières, minières ainsi que la géothermie, accélèrent la diffusion de radionucléides intitulés TENORM « technologgy enhanced naturally occuring radioactive materials » dans les différents compartiments de l'environnement [1].

Dès lors, leur présence dans le système biotique des plantes, des animaux, de l'eau et de l'air devient un facteur important d'ingestion chez les êtres vivants. Absorbé, le radium Ra^{2+} se comporte alors de façon similaire au calcium Ca^{2+} et, se retrouve ainsi déposé dans les tissus osseux où l'émission des particules alpha peut ensuite endommager les tissus environnants et conduire à des sarcomes osseux [2]. Face à ces préoccupations environnementale et humaine, la décontamination des compartiments de l'environnement et notamment des milieux aquatiques chargés en TENORM, qui reste néanmoins anecdotique en France mais préoccupante sur certaines régions du Monde, incarne un challenge d'envergure [3]. Le traitement de la radioactivité particulaire des eaux de surface et dissoute des eaux peut traditionnellement s'effectuer au travers de méthodes de coagulation, floculation et décantation ou encore d'échangeuse d'ions sans toutefois obtenir de rendements quantitatifs. L'emploi de matrices chélatantes supramoléculaires pour la décontamination en radionucléide a par ailleurs été largement étudié ces dernières années avec, par exemple, l'emploi de calixarènes lors de la décontamination de l'uranium sur l'épiderme à l'aide de la crème Cevidra® [4].

Parmi les structures macrocycliques, les phenoxycalixpyrroles (PCPs), de structure cyclique rigide analogue aux calixarènes, sont des candidats adaptés pour l'élaboration d'extractants sélectifs de radionucléides. En effet, à l'instar des calixarènes, ils possèdent des groupements phénol fonctionnalisable permettant l'accroche de fonctions chélatrices de cations. De plus, ces plateformes possèdent un site de complexation d'anions constitué d'unités pyrroliques exploitable pour renforcer la reconnaissance moléculaire (reconnaissance de paire d'ions) ou, au contraire, élaborer des processus de relargage d'ions métalliques dont la force motrice serait l'inclusion d'anion.

L'objectif du projet est de synthétiser une gamme de chélatants au travers d'une fonctionnalisation du phenoxycalix[4]pyrrole par des groupements reconnus dans la littérature pour leur affinité vis-à-vis des radionucléides. Ainsi, les premières cibles de ce travail doctoral comprendront des groupements acides carboxyliques [4], acides hydroxamiques [5] et acetamidophosphine oxyde [6]. L'étude de reconnaissance hôte/invité sera entreprise par RMN 1H et HRMS en utilisant des métaux possédant des propriétés proches de celles des radionucléides (Mg, Ca, Ba, Cs, Fe). Puis, les meilleurs candidats seront testés vis-à-vis de solution réelles contenant des radionucléides par spectrométrie

gamma. L'antériorité acquise au sein de l'équipe CS de l'UCEIV et du laboratoire CLEA à synthétiser et étudier les propriétés de dérivés de type calix[4]pyrrole [7,8,9] représente une assise scientifique importante pour ce projet.

2. Etat du sujet dans le laboratoire et l'équipe d'accueil

L'équipe de Chimie Supramoléculaire de l'UCEIV détient une expertise sur la modulation d'entités supramoléculaires en vue de la détection et la remédiation d'éléments trace de l'environnement. Des résultats concluants (Thèses, publications, contrat ANSES) ont été obtenus notamment sur la détection de Composés Organiques Volatils, pesticides, métaux et composés anioniques. Par ailleurs, le CLEA référente en matière d'autorité nationale Libanaise pour l'évaluation et la sécurité nucléaire, dispose de compétences dans le domaine des radionucléides. La mutualisation des compétences des deux unités de recherche a historiquement débuté au travers d'un stage postdoctoral en 2017 et d'une thèse de doctorat (2017/2020) financée par l'ULCO-CNRS Libanais sur la "Synthèse de nouvelles entités complexantes à base de calix[4]pyrrole pour la décontamination des milieux aquatiques en radionucléides naturels." **Nancy AlHaddad** : Co-direction ULCO / CNRSL-CLEA (these soutenue en 2020)

Depuis lors, la jonction des deux domaines d'expertise permet à chaque entité de s'enrichir de compétences en synthèse et caractérisation de supramolécules fonctionnalisées pour l'analyse de radionucléides. Cette collaboration a donné lieu à trois articles scientifiques [7,8,9], trois oraux et huit posters dans des conférences internationales (dont calix2019). Cette collaboration a également permis d'obtenir 2 financements IRENE (2x5k€) et un financement AUF/CNRS-L (projet SCORE, 18k€) et de participer à 2 AAPG de l'ANR en qualité de porteur et de partenaire.

Pour conclure, ce projet se situe dans la continuité d'une collaboration débutée en 2016 qui permettrait de consolider plus encore les échanges d'étudiants et chercheurs entre les laboratoires et d'accroître les résultats nous permettant de nous inscrire dans des programmes de recherche plus larges tels que ceux de l'Agence Internationale de l'Énergie Atomique (AIEA) qui fut financeur de la mission postdoctorale préalablement évoquée.

3. Programme et échéancier du travail

Objectif 1 : Synthèse de dérivés originaux de calix[4]pyrroles (CPs)

L'objectif premier sera d'étendre la cavité des CPs par des groupements aryles surmontés de fonctions chélatrices riches en électrons (N, O, P), permettant d'entrevoir un piégeage sélectif de cations métalliques. L'accent sera mis, dans un premier temps, sur des fonctionnalisations acides carboxyliques, acides hydroxamiques et acetamidophosphine oxyde

Objectif 2 : Evaluation des propriétés de reconnaissance des nouveaux calix[4]pyrroles.

Les propriétés de reconnaissance moléculaire vis-à-vis de cations métalliques de ces nouvelles entités chélatantes seront étudiées principalement par le biais de titrations par spectroscopie de résonnance magnétique nucléaire (^{1}H RMN) mais également par spectrométrie de masse haute résolution (HRMS). Les cations cibles seront choisis parmi les métaux possédant des propriétés proches de celles des radionucléides (Mg, Ca, Ba, Cs, Fe). La spectroscopie d'absorption atomique sera également mise à contribution afin d'étudier l'affinité des supramolécules vis à vis des cations métalliques.

Objectif 3 : Evaluation de complexation et de stabilité des calix[4]pyrroles avec des radionucléides

L'étude de l'interaction entre les molécules synthétisées et les isotopes radioactifs du Radium et de l'Uranium sera effectuée au sein de la **C**ommission **L**ibanaise de l'**E**nergie **A**tomique au Liban par le biais de techniques telles que la spectrométrie gamma et la scintillation liquide.

Echéancier :

Laboratoire-Pays	**Période**	**Activités**
CLEA-Liban	Sept. 2022 -Déc.2022	Etude bibliographique sur la synthèse, la caractérisation physicochimique et l'étude des propriétés chélatrices de calix[4]pyrrole (CP) Synthèse de l'entité de base : phenoxycalix[4]pyrrole (PCP)
UCEIV-France	Janv. 2023- Juin 2023	Développement de synthèses ayant pour cible la fonctionnalisation du calix[4]pyrrole. Caractérisation des nouvelles cibles par RMN, HRMS.
CLEA -Liban	Juil. 2023 - Déc.2023	Modification des supramolécules de base par adjonction de fonctions chélatantes.
UCEIV-France	Janv. 2024 - Juin2024	Étude de reconnaissance moléculaire entre les nouvelles entités de PCPs et les métaux possédant des propriétés proches de celles des radionucléides (Ca, Ba, Cs, Fe)
CLEA -Liban	Juil. 2024 - Déc.2024	Étude des cinétiques de complexation entre les PCPs et les métaux possédant des propriétés proches de celles des radionucléides (Ca, Ba, Cs, Fe) selon les conditions de concentration et pH.
UCEIV-France	Janv. 2025 - Juin 2025	Identification des taux et des conditions optimales de complexation entre les PCPs et les métaux possédant des propriétés proches de celles des radionucléides.
CLEA -Liban	Juil. 2025 - Sept. 2025	Application des conditions optimales afin de vérifier la stabilité et la complexation des PCPs nouvellement obtenus avec l'Uranium et le Radium.

		Détection par Spectrométrie Gamma.

4. Retombées scientifiques et économiques

Ce projet s'inscrit dans le cadre d'une collaboration scientifique entre L'**U**nité de **C**himie **E**nvironnementale et **I**nteractions sur le **V**ivant (UCEIV) de l'Université du Littoral Côte d'Opale (France) et le **C**onseil **N**ational de **R**echerche **S**cientifique Libanais (CNRS Libanais) – **C**ommission **L**ibanaise de l'**E**nergie **A**tomique (CLEA) (Liban).
Il constitue l'un des axes stratégiques du CLEA qui vise à répondre aux problématiques de décontamination des eaux marines et de sources, pouvant être contaminées par des radionucléides naturellement présents. Dans certains territoires [3], les eaux souterraines peuvent présenter une activité due au Radium jusqu'à 2000% (cas de la Jordanie) au-dessus des standards internationaux pour l'eau potable, rendant de fait la ressource en eau inexploitable tant au niveau de la consommation humaine que de l'irrigation ou de l'aquaculture. Concernant les eaux marines, les masses d'eau profondes méditerranéennes présentent un enrichissement en Uranium plus élevé que celle de l'océan (valeur de référence). La mer Noire montre un enrichissement en Uranium encore plus élevé [10]. Ce projet permettra de positionner le laboratoire afin de répondre aux appels à projets émanant de l'Agence Internationale de l'Energie Atomique (AIEA).

5. Les collaborations prévues et une liste de 10 publications maximum portant directement sur le sujet

- Centre Commun de Mesures ULCO-France
- Département de contrôle de radionucléides dans l'environnement-CLEA-LIBAN

Liste des publications portant sur le sujet

[1] TENORM in the oil, gas and mineral mining industry. B. Heaton, J. Lambley, *Appl. Radiat. Isot.* **1995**, 46, 577.
http://dx.doi.org/10.1016/0969-8043(95)00094-1

[2] EPA Radiogenic Cancer Risk Models and Projections for the U.S. Population. EPA402-R-11-001, **2011**
https://www.epa.gov/radiation/epa-radiogenic-cancer-risk-models-and-projections-us-population

[3] High Naturally Occurring Radioactivity in Fossil Groundwater from the Middle East. A. Vengosh, D. Hirschfeld, D. Vinson, G. Dwyer, H. Raanan, O. Rimawi, A. Al-Zoubi, E. Akkawi, A. Marie, G. Haquin, S. Zaarur, J. Ganor, *Environ. Sci. Technol.* **2009,** 43, 1769.
http://dx.doi.org/10.1021/es802969r

[4] Formulations cosmétiques et pharmaceutiques de molécules de calixarenes.Spagnul, A.; Rebiere, F.; Phan, G.; Bouvier-Capely, C.; Fattal, E. WO2010070049A1, June 24, 2010.

[5] Solvent Extraction of U(VI) by Calix[6]arenes, B. Boulet, C. Bouvier-Capely, C. Cossonnet & G. Cote, *Solvent Extraction and Ion Exchange*, **2006**, 24:3, 319-330.
http://dx.doi.org/10.1080/07366290600646939

[6] Calix[4]Arenes with CMPO Functions at the Narrow Rim. Synthesis and Extraction Properties, Barboso, S.; Carrera, A. G.; Matthews, S. E.; Arnaud-Neu, F.; Böhmer, V.; Dozol, J.-F.; Rouquette, H.; Schwing-Weill, M.-J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **1999**, *0* (4), 719–724.
https://doi.org/10.1039/A900210C.

[7] A click mediated route to a novel fluorescent pyridino-extended calix[4]pyrrole sensor: synthesis and binding studies, **A. Rifai**, N. AlHaddad, M. Noun, I. Abbas, M. Tabbal, R. Chatila, **F. Cazier-Dennin**, **P-E. Danjou***, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 17, **2019**, 5818-5825
https://doi.org/10.1039/C9OB01106D

[8] Solid–liquid extraction of iodide and bromide from aqueous media by a new water-insoluble phenoxycalix[4]pyrrole-epichlorohydrin polymer. N. AlHaddad, **A. Rifai**, A.Kasprowiak, **F. Cazier-Dennin**, **P-E Danjou***, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 17, **2019**, 7330-7336
https://doi.org/DOI:10.1039/C9OB01306G

[9] Application of Doehlert experimental design for the removal of Radium from aqueous solution by cross-linked calix[4]pyrrole-polymers using Barium stable isotope, N. AlHaddad, R. Sidaoui, M. Tabbal, I. Abbas, **P-E. Danjou**, **F. Cazier-Dennin**, R. Baydoun, O. El Samad, **A. Rifai***, *Environmental Science and Pollution Research*, 27, **2020**, 4325–4336
https://doi.org/10.1007/s11356-019-07021-w

[10] Offsets and inputs of natural uranium isotopes in the Mediterranean Sea Border. E., Frank, N., van Beek, P., Henderson, G., and Tamborski, J, EGU General Assembly 2020, Online, 4–8 May 2020, EGU2020-20226, https://doi.org/10.5194/egusphere-egu2020-20226,