

(English version below)

Offre de contrat doctoral – Automne 2024

Rationalisation de l'activité de complexes organométalliques par une approche combinée de spectrométrie de masse, de spectroscopie d'action et de théorie

Sorbonne Université – Institut Parisien de Chimie Moléculaire

Mots-clés : chimie en phase gazeuse, spectrométrie de masse, complexes organométalliques, interaction métal-ligand, instrumentation, mesures de données thermochimiques, DFT, modélisation cinétique (RRKM), synthèse, photodissociation par spectroscopie UV

Description du projet

Au cours des dernières décennies, les complexes d'or(III) ont été étudiés dans une large gamme d'applications incluant la catalyse, les applications biologiques et la photophysique. La catalyse à l'or repose sur l'acidité de Lewis du métal pour activer les liaisons insaturées en vue d'attaques nucléophiles. Elle nécessite ainsi la coordination directe du substrat insaturé sur le cation d'or et implique la génération d'un site de coordination vacant sur l'or par décooordination d'un ligand. Cette caractéristique souligne l'intérêt crucial d'être capable d'estimer la force du ligand Au afin de rationaliser et d'optimiser les propriétés catalytiques des complexes d'or. En outre, les complexes organométalliques d'or ont également suscité un intérêt croissant pour contourner les limites des médicaments à base de platine utilisés en chimiothérapie pour divers types de cancer depuis l'approbation par la FDA du cis-diamminodichloroplatine(II) (cisplatine) à la fin des années 70. Cependant, alors que la liaison directe des médicaments à base de platine à la fraction imidazole des bases pures de l'ADN est reconnue comme leur principal mode d'action, la liaison de l'or à l'ADN est faible, réversible et n'a qu'une faible implication dans le mécanisme anticancéreux de l'or. La liaison Au-ligand apparaît donc comme un paramètre crucial qui doit être évalué afin de rationaliser la réactivité en tant que catalyseur ainsi que l'activité anticancéreuse des complexes d'Au^{III}. Dans la littérature, plusieurs travaux ont cherché à décrire les effets des ligands sur les complexes d'or, mais la plupart concernaient l'Au^I et rarement l'Au^{III}. A ce jour, aucun n'a pu cependant permettre de comprendre la différence d'activité Au^{III}/Pt.

Notre consortium travaille depuis plusieurs années au développement d'une stratégie expérimentale et théorique complète consacrée à l'exploration de l'interaction métal-ligand incluant la synthèse des ligands et des complexes d'intérêts, l'étude de leur dissociation en phase gazeuse par spectrométrie de masse et le développement de modèles cinétiques et théoriques adéquats ainsi que la rationalisation de l'activité catalytique ou biologique des complexes étudiés par le biais de la force de liaison métal-ligand. Avec ce projet de doctorat, nous souhaitons aller plus loin et 1) explorer la différence d'activité entre les complexes Pt et Au en les interprétant au moyen de paramètres fondamentaux tels que la force de liaison du ligand, incluant les propriétés de donation σ ou de rétrodonation π et 2) développer une nouvelle approche expérimentale pour déterminer les paramètres thermochimiques basés sur la spectroscopie d'action UV couplée à la spectrométrie de masse.

Le candidat au doctorat sera en charge de ce projet et aura l'opportunité de travailler sur tous les aspects des projets comme la synthèse organométallique, la spectrométrie de masse (y compris la modélisation cinétique), les calculs de structure électronique, la spectroscopie UV en phase gazeuse.

Consortium et environnement de travail

La supervision du projet implique deux équipes de l'[Institut Parisien de Chimie Moléculaire](#) à [Sorbonne Université](#) à Paris : l'équipe [Chimie Structurale Organique et Biologique](#) (CSOB) avec Héroïse Dossmann (Pr. Associée) et Denis Lesage (Ingénieur de Recherche) et l'équipe [ChemBio](#) avec Benoit Bertrand (Chercheur CNRS). H. Dossmann et D. Lesage sont des physico-chimistes spécialisés dans la chimie en phase gazeuse, en particulier dans la détermination de paramètres thermochimiques par spectrométrie de masse et calculs de structures électroniques. B. Bertrand est un chimiste spécialiste de la synthèse organométallique, de la bioconjugaison et de l'étude biologique des composés.

Le doctorant rejoindra l'Institut Parisien de Chimie Moléculaire et aura également l'opportunité de travailler avec notre collaborateur Luke MacAleese de l'université de Lyon, spécialisé en spectroscopie d'action couplée à la spectrométrie de masse.

Le contrat est prévu pour démarrer à l'automne 2024 pour une durée de 3 ans et est entièrement financé (ANR, 2100€ brut/mois la première année, +100€ brut/mois/an).

Profil recherché du candidat

Nous recherchons un candidat avec une forte curiosité scientifique intéressé par travailler à l'interface de plusieurs domaines de la chimie. Il/Elle devra être capable de travailler en équipe et de communiquer avec plusieurs scientifiques de domaines différents.

Dans le cadre de ce projet doctoral, le(la) doctorant(e) aura la possibilité de développer des compétences multiples en synthèse organométallique, spectrométrie de masse, spectroscopie, modélisation cinétique, calculs de chimie quantique et tests d'activité biologique ce qui sera une très grande plus-value dans son profil de compétences développés. Il/elle sera soutenu(e) par les membres du consortium pour toutes ces tâches et sera libre d'orienter son travail en fonction de sa formation et de ses préférences ; la base attendue concerne cependant le travail en spectrométrie de masse.

Formation académique et expérience recherchées

- Master en chimie physique, chimie physique ou chimie avec un très fort intérêt pour l'interface chimie/physique.
- Très bonnes aptitudes à la communication et à la rédaction.
- Une première expérience en spectrométrie de masse ou en spectroscopie et/ou en chimie en phase gazeuse sera considérée positivement.

Candidature

Envoyer un CV (et si possible les coordonnées de 2 ou 3 personnes référentes) et une lettre de motivation à Héloïse Dossmann, Denis Lesage et Benoît Bertrand : heloise.dossmann@sorbonne-universite.fr; denis.lesage@sorbonne-universite.fr; benoit.bertrand@sorbonne-universite.fr

Bibliographie

Une première introduction au sujet peut être donnée par la lecture de cet article :
Bourehil et al. *Inorg. Chem.* **2023**, 62, 33, 13304–13314, <https://hal.science/hal-04177870v2>

Rationalizing organometallic complexes activity using a combined mass spectrometry, action spectroscopy and theoretical approach

Sorbonne Université – Institut Parisien de Chimie Moléculaire

Keywords: gas-phase chemistry, mass spectrometry, organometallic complexes, metal-ligand interaction, instrumentation, thermochemical data measurements, DFT, kinetic modeling (RRKM), synthesis, UV spectroscopy photodissociation

Project description

In the last decades, Au complexes have been investigated over a large range of applications including catalysis, biological applications and photophysics. Gold catalysis relies on the Lewis acidity of gold to activate unsaturated bonds toward nucleophilic attacks. As such, it requires the direct coordination of the unsaturated substrate on the gold cation and implies the generation of a vacant coordination site on gold by decoordination of a ligand. This feature underlines the crucial interest of estimating the Au-ligand strength in order to rationalize and optimize catalytic properties of gold complexes. Furthermore, organometallic gold complexes have also attracted an increasing interest to circumvent the limitation of platinum-based drugs used as chemotherapeutics for various types of cancer since the FDA approval of cis-diamminodichloroplatinum(II) (cisplatin) in the late 70's. However, while the direct binding of platinum-based drugs to the imidazole moiety of puric bases of DNA is recognized as their main mode of action, Au binding to DNA is weak, reversible and is recognized to have only a poor involvement in gold anticancer mechanism. The Au-ligand bonding thus appears as a crucial parameter that needs to be evaluated in order to rationalize the reactivity as a catalyst as well as the anti-cancer activity of Au^{III} complexes. In the literature, several works have aimed to describe ligand effects on Au complexes, but most of them focused on Au^I and more rarely on Au^{III}. To date, none of them was able to rationalize the Au/Pt activity difference.

Our consortium has been working for several years now on developing a full experimental and theoretical strategy devoted to the exploration of metal-ligand interaction including synthesis of the ligands and the complexes of interests, study of their gas-phase dissociation using mass spectrometry and the development of adequate kinetic and theoretical models and rationalization of the catalytic or biological activity of the studied complexes by means of the metal-ligand bond strength. With this PhD project, we wish to go a step further and 1) understand the activity difference between Pt and Au complexes by means of fundamental parameters such as ligand bonding strength including σ -bonding or π -backdonation properties and 2) develop a new methodology to determine thermochemical parameters based on UV action spectroscopy coupled to mass spectrometry.

The PhD candidate will be in charge of this project and will have the opportunity to work on all aspects of the projects as organometallic synthesis, mass spectrometry (incl. kinetic modelling), electronic structure calculations, action spectroscopy.

Consortium and working environment

The project supervision implies two teams of the Institut Parisien de Chimie Moléculaire at [Sorbonne Université](#) in Paris : the [Chimie Structurale Organique et Biologique](#) team (CSOB) with Héroïse Dossmann (Associate Pr.) and Denis Lesage (Research Engineer) and the [ChemBio](#) team with Benoit Bertrand (CNRS researcher). H. Dossmann and D. Lesage are physical chemists specialized in gas-phase chemistry in particular in the determination of thermochemical parameters using mass spectrometry and electronic structure calculations. B. Bertrand is chemist specialist of organometallic synthesis, bioconjugation and biological investigations of compounds.

The PhD candidate will join the Institut Parisien de Chimie Moléculaire and will also have the opportunity to work with our collaborator, Luke MacAleese in Lyon, specialized in action spectroscopy.

The contract is planned to start in autumn 2024 for a 3 years duration and is fully funded (ANR, 2100€ gross/month the first year, +100€ gross/month/year)

Profile of the PhD candidate

We are looking for a candidate with a strong scientific curiosity and interest in many fields of chemistry, able to teamwork and communicate with several scientists. With this PhD project, the candidate will have the possibility to develop multi skills in organometallic synthesis, mass spectrometry, spectroscopy, kinetic modelling, quantum chemistry calculations and biological activity testing. He/she will be seconded by the consortium member for all these tasks and will be free to orientate his/her work depending on his/her background and predilection; the expected basis, however, is mass spectrometry work.

Expected academic background and experience

- Master degree in Physical Chemistry, Chemical Physics or Chemistry with a very strong interest for the chemistry/physics interface.
- Very good communication and writing skills.
- First experience in mass spectrometry or spectroscopy and/or gas-phase chemistry will be positively considered.

Application

Send a CV (including the name of 2 or 3 referres) and a motivation letter to H elo ise Dossman, Denis Lesage and Benoît Bertrand: heloise.dossmann@sorbonne-universite.fr; denis.lesage@sorbonne-universite.fr; benoit.bertrand@sorbonne-universite.fr

Bibliography

To get a first introduction of the topic, you are invited to read this paper:

Bourehil et al. *Inorg. Chem.* **2023**, 62, 33, 13304–13314, <https://hal.science/hal-04177870v2>