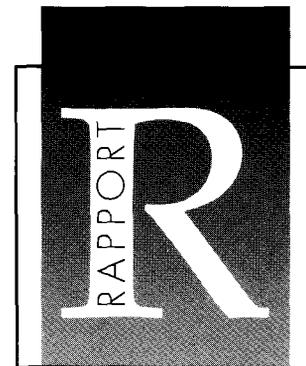


**SIMULATIONS PAR MÉCANIQUE QUANTIQUE
ET DYNAMIQUE MOLÉCULAIRE DE LA
COMPLEXATION DE CATIONS ALCALINO-TERREUX
ET LANTHANIDES PAR DES LIGANDS
POLYAMINOCARBOXYLATE**

par
Sylvie DURAND

DIRECTION DU CYCLE DU COMBUSTIBLE
DÉPARTEMENT DE RECHERCHE EN RETRAITEMENT
ET EN VITRIFICATION
SERVICE D'ÉTUDES ET DE MODÉLISATION DES
PROCÉDÉS

Centre d'études de la vallée du Rhône
Site de Marcoule



**PLEASE BE AWARE THAT
ALL OF THE MISSING PAGES IN THIS DOCUMENT
WERE ORIGINALLY BLANK**

RAPPORT CEA-R-5883 – Sylvie DURAND

« SIMULATIONS PAR MECANIQUE QUANTIQUE ET DYNAMIQUE MOLECULAIRE DE LA COMPLEXATION DE CATIONS ALCALINO-TERREUX ET LANTHANIDE PAR DES LIGANDS POLYAMINOCARBOXYLATES. »

Résumé - Des simulations de Dynamique Moléculaire (DM) de complexes de cations alcalino-terreux(II) et lanthanide(III) avec des ligands polyaminocarboxylate (éthylènediaminotétraacétate EDTA⁴⁻, acide éthylènediaminotriacétate-monoacétique EDTA(H)³⁻, tétraazacyclododécane-tétraacétate DOTA⁴⁻, méthyliminodiacétate MIDA²⁻) sont ici présentées. Des paramètres de Lennard-Jones pour les cations La³⁺, Eu³⁺ and Lu³⁺ ont d'abord été déterminés à partir de calculs d'enthalpie libre en solution aqueuse.

Ces paramètres permettent de reproduire les différences d'enthalpies libres d'hydratation, les distances et les nombres d'hydratation expérimentaux. Ensuite, les structures en solution des complexes 1:1 des cations alcalino-terreux et/ou lanthanide avec EDTA⁴⁻, EDTA(H)³⁻, DOTA⁴⁻ et les complexes 1:2 des cations lanthanide avec MIDA²⁻ ont été étudiés par DM dans l'eau. En outre, des calculs de différences d'enthalpies libres ont été réalisés afin d'étudier, pour chaque ligand, les stabilités thermodynamiques relatives des complexes de Ca²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺ d'une part et de La³⁺, Eu³⁺, Lu³⁺ d'autre part. Bien que le modèle ne prenne pas en compte explicitement la polarisation et le transfert de charge, les résultats reproduisent qualitativement les données expérimentales de complexation (structures et sélectivités).

1999 – Commissariat à l'Energie Atomique - France

RAPPORT CEA-R-5883 – Sylvie DURAND

« QUANTUM MECHANICS AND MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS OF COMPLEXATION OF ALKALINE-EARTH AND LANTHANIDE CATIONS BY POLYAMINOCARBOXYLATE LIGANDS. »

Abstracts - Molecular dynamics (MD) simulations on lanthanide(III) and alkaline-earth(II) complexes with polyaminocarboxylates (ethylenediaminetetraacetate EDTA⁴⁻, ethylenediaminotriacetateacetic acid EDTA(H)³⁻, tetraazacyclododecanetetraacetate DOTA⁴⁻, methyleneiminodiacetate MIDA²⁻) are reported. First, a consistent set of Lennard-Jones parameters for La³⁺, Eu³⁺ and Lu³⁺ cations has been derived from free energy calculations in aqueous solution. Observed differences in hydration free energies, coordination distances and hydration numbers are reproduced. Then, the solution structures of 1:1 complexes of alkaline-earth and/or lanthanide cations with EDTA⁴⁻, EDTA(H)³⁻, DOTA⁴⁻ and 1:2 complexes of lanthanide cations with MIDA²⁻ were studied by MD in water. In addition, free energy calculations were performed to study, for each ligand, the relative thermodynamic stabilities of complexes with Ca²⁺ vs Sr²⁺ and vs Ba²⁺ on the one hand, and with La³⁺ vs Eu³⁺ and vs Lu³⁺ on the other hand. Model does not take into account explicitly polarization and charge transfer. However, the results qualitatively agree with experimental complexation data (structures and selectivities).

1999 – Commissariat à l'Energie Atomique - France

THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG

Spécialité :
CHIMIE INFORMATIQUE ET THEORIQUE

présentée par
Sylvie DURAND
Ingénieur de l' Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier

Pour obtenir le grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR

**SIMULATIONS PAR MECANIQUE QUANTIQUE ET DYNAMIQUE
MOLECULAIRE DE LA COMPLEXATION
DE CATIONS ALCALINO-TERREUX ET LANTHANIDE
PAR DES LIGANDS POLYAMINOCARBOXYLATE**

Soutenu le 30 septembre 1999 devant la commission d'examen :

M. A. STRICH	Rapporteur interne à l'ULP
M. J. P. DAUDEY M. J. P. MOREL	Rapporteurs externes à l'ULP
M. G. WIPFF	Directeur de thèse
M. C. MADIC Mlle C. RABBE	Examineurs

- Rapport CEA-R-5883-

Centre d'Études de la Vallée du Rhône
Site de Marcoule
Direction du Cycle du Combustible
Département de Recherche en Retraitement et en Vitrification
Service d'Études et de Modélisation des Procédés

SIMULATIONS PAR MÉCANIQUE QUANTIQUE
ET DYNAMIQUE MOLÉCULAIRE DE LA COMPLEXATION
DE CATIONS ALCALINO-TERREUX ET LANTHANIDES
PAR DES LIGANDS POLYAMINOCARBOXYLATE.

par

Sylvie DURAND

- Décembre 1999 -

Ces travaux ont été réalisés au Commissariat à l'Energie Atomique, sur le site de Marcoule. J'adresse mes plus vifs remerciements à Monsieur B. BOULLIS qui m'a accueillie il y a trois ans jour pour jour au sein du Service d'Etudes et de Modélisation des Procédés qu'il dirigeait, ainsi qu'à Monsieur M. LECOMTE qui a permis la continuation de ce travail dans de bonnes conditions..

Monsieur G. WIPFF, Professeur à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, a dirigé mes travaux pendant ces trois années. Malgré l'éloignement, la qualité de son encadrement a permis la réalisation de cette thèse. Je lui en suis profondément reconnaissante.

Je suis très sensible à l'honneur que me font Messieurs J. P. DAUDEY, Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse, J. P. MOREL, Professeur à l'Université Blaise Pascal de Clermont-Ferrand, et A. STRICH, Professeur à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, d'accepter de juger ce travail. Qu'ils en soient vivement remerciés.

Je remercie Monsieur C. MADIC, Professeur à l'Institut National des Sciences et Techniques Nucléaires, pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail ainsi que pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Je remercie également Monsieur J. P. DOGNON, Chef du Laboratoire de Chimie Théorique et Structurale, pour le temps et la confiance qu'il m'a accordés, et Mademoiselle C. RABBE pour m'avoir permis de préparer cette thèse.

Messieurs C. DEN AUWER, C. BERTHON et Madame C. CHARBONNEL m'ont permis d'enrichir cette thèse théorique de résultats expérimentaux. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude. Sans leur dévouement et leur implication, cela n'aurait pas été possible.

Enfin, je tiens à remercier Monsieur P. GUILBAUD pour m'avoir initiée à la Dynamique Moléculaire, Monsieur G. GRANUCCI pour de fructueuses discussions, Monsieur J. L. FLANDIN et Mademoiselle C. GIMENEZ pour leur aide au cours des manipulations ainsi que tous les membres du Laboratoire de Chimie Théorique et Structurale et du Laboratoire de Modélisation des Procédés, en particulier Monsieur H. ROUSSEL et Mademoiselle B. RAT, pour l'amitié qu'ils m'ont témoignée au cours de ces trois années.

Les notations utilisées et les ligands polyaminocarboxylate cités tout au long du texte sont repris dans l'encart joint à ce mémoire.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	7
CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE ; STRUCTURES, STABILITÉS EXPÉRIMENTALES ET ÉTUDES THÉORIQUES DE COMPLEXES DE LIGANDS POLYAMINOCARBOXYLATE	15
I - 1. INTRODUCTION.....	16
I - 2. ANALYSE DES DONNÉES EXPÉRIMENTALES DE COMPLEXATION	17
<i>I - 2.1. Introduction</i>	<i>17</i>
<i>I - 2.2. Données structurales</i>	<i>18</i>
I - 2.2.1. Structures générales des complexes de ligands polyaminocarboxylate.....	18
I - 2.2.2. Complexes de l'EDTA	20
I - 2.2.2.1. Complexes non protonés	20
I - 2.2.2.1.1. Structures à l'état solide	20
<i>a - Cations actinide(III) et lanthanide(III).....</i>	<i>20</i>
<i>b - Cations alcalins et alcalino-terreux.....</i>	<i>23</i>
I - 2.2.2.1.2. Structures en solution.....	23
I - 2.2.2.2. Complexes protonés	24
I - 2.2.2.2.1. Rappel sur les formes protonées des ligands polyaminocarboxylate.....	24
I - 2.2.2.2.2. Complexes protonés de l'EDTA.....	24
I - 2.2.3. Complexes du DOTA ⁴⁻	25
I - 2.2.4. Complexes de MIDA ²⁻	26
I - 2.2.5. Conclusion.....	26
<i>I - 2.3. Données thermodynamiques</i>	<i>27</i>
I - 2.3.1. Complexes non protonés des An(III) et des Ln(III)	27
I - 2.3.2. Complexes protonés de l'EDTA avec des An ³⁺ et des Ln ³⁺	31
I - 2.3.2.1. Constantes de protonation.....	31
I - 2.3.2.2. Zone de stabilité des complexes protonés.....	32
I - 2.3.3. Comparaison cations lanthanide(III) / autres cations.....	34
I - 3. ÉTUDES ANTÉRIEURES DE MÉCANIQUE ET DYNAMIQUE MOLÉCULAIRE	36
<i>I - 3.1. Simulations de ligands polyaminocarboxylate.....</i>	<i>36</i>
<i>I - 3.2. Simulation de complexes de Ln³⁺.....</i>	<i>37</i>
<i>I - 3.3. Conclusion</i>	<i>38</i>
I - 4. BILAN.....	39
CHAPITRE II : MÉTHODES	41
II - 1. INTRODUCTION	42
II - 2. MÉCANIQUE ET DYNAMIQUE MOLÉCULAIRE	43
<i>II - 2.1. Représentation de l'énergie potentielle des systèmes.....</i>	<i>43</i>

II - 2.1.1. Représentation des complexes.....	44
II - 2.1.2. Modélisation du solvant	45
<i>II - 2.2. Minimisations d'énergie</i>	<i>45</i>
<i>II - 2.3. Dynamique moléculaire (DM).....</i>	<i>46</i>
II - 2.3.1. Algorithme	46
II - 2.3.2. Analyse des simulations : calcul de fonctions de distribution radiales (RDF)	47
II - 2.3.3. Calculs de différences d'enthalpies libres.....	48
II - 2.3.3.1. Principe	48
II - 2.3.3.2. Application aux études de sélectivité de complexation.....	49
<i>II - 2.4. Mise en œuvre.....</i>	<i>50</i>
II - 2.4.1. Mécanique et dynamique moléculaire.....	50
II - 2.4.2. Calculs de différences d'enthalpies libres.....	51
II - 3. MÉCANIQUE QUANTIQUE	52
<i>II - 3.1. Calcul des énergies des ligands et des énergies d'interaction cation / ligand</i>	<i>52</i>
<i>II - 3.2. Calcul des charges atomiques des ligands.....</i>	<i>52</i>
II - 3.2.1. Charges dérivées du potentiel électrostatique	53
II - 3.2.2. Charges de Mulliken	53
II - 3.2.3. Charges NBO	53
II - 4. RÉCAPITULATIF	54
CHAPITRE III : CALIBRATION DU CHAMP DE FORCES	55
III - 1. INTRODUCTION.....	56
III - 2. DÉTERMINATION DES CHARGES PARTIELLES SUR LES LIGANDS.....	57
<i>III - 2.1. Analyse : Cas d'EDTA⁴⁻</i>	<i>57</i>
III - 2.1.1. Méthode RESP.....	57
III - 2.1.1.1. Charges déduites de la molécule complète	57
III - 2.1.1.2. Charges déduites de fragments	59
III - 2.1.1.3. Récapitulatif.....	62
III - 2.1.2. Une méthode alternative : celle de "Lévy Enescu".....	62
III - 2.1.3. Influence d'une entité chargée à proximité du ligand	63
III - 2.1.4. Application à l'étude des complexes d'EDTA ⁴⁻	66
III - 2.1.5. Conclusion	67
<i>III - 2.2. Détermination des charges atomiques d'EDTA(H)³⁻, DOTA⁴⁻, MIDA²⁻, CH₃COO⁻, N(CH₃)₃ et NH₃.....</i>	<i>68</i>
III - 2.2.1. EDTA(H) ³⁻	69
III - 2.2.2. DOTA ⁴⁻	69
III - 2.2.3. MIDA ²⁻	70
III - 2.2.4. CH ₃ COO ⁻	70
III - 2.2.5. NH ₃ et N(CH ₃) ₃	71
III - 3. DÉTERMINATION DES PARAMÈTRES DE TROIS CATIONS LANTHANIDE(III)	72
<i>III - 3.1. Généralités</i>	<i>72</i>
<i>III - 3.2. Données expérimentales</i>	<i>73</i>
<i>III - 3.3. Protocole de simulation de Ln³⁺ libres dans l'eau.....</i>	<i>74</i>
<i>III - 3.4. Criblage des paramètres des Ln³⁺</i>	<i>75</i>
III - 3.4.1. Test du modèle.....	76

III - 3.4.2. Extrapolation.....	78
III - 4. COMPARAISON MM-DM/MQ	80
III - 4.1. Structures et énergies des complexes $[Ln(H_2O)]^{3+}$	81
III - 4.2. Structures et énergies des complexes $[Ln(NH_3)_n]^{3+}$ ($n=1-3$) et $[Ln(N(CH_3)_3)]^{3+}$	82
III - 4.2.1. Structures figées de $[Ln(NH_3)]^{3+}$ et $[Ln(TMA)]^{3+}$	82
III - 4.2.2. Structures des complexes $[Ln(NH_3)_n]^{3+}$ ($n = 1-3$) simulés par MQ et DM.....	83
III - 4.3. Structures et énergies des complexes $[Ln(CH_3COO)]^{2+}$	85
III - 4.3.1. Groupements carboxylate bidentates	85
III - 4.3.2. Groupements carboxylate monodentates	86
III - 4.4. Conclusion.....	87
III - 5. BILAN.....	88
CHAPITRE IV : SIMULATION DES LIGANDS LIBRES	89
IV - 1. INTRODUCTION.....	90
IV - 2. LIGAND EDTA⁴⁻	91
IV - 2.1. Protocole des simulations	91
IV - 2.2. Simulations d'EDTA ⁴⁻ en l'absence de contre-ions	94
IV - 2.3. Simulations d'EDTA ⁴⁻ en présence de contre-ions.....	95
IV - 2.3.1. Structures d'EDTA ⁴⁻ dans le vide	95
IV - 2.3.1.1. Avec quatre contre-ions Na ⁺	95
IV - 2.3.1.2. En présence d'un contre-ion Na ⁺ et d'un contre-ion Eu ³⁺	95
IV - 2.3.1.3. En présence de deux contre-ions Na ⁺ et d'un contre-ion Ca ²⁺	96
IV - 2.3.1.4. Conclusion	97
IV - 2.3.2. EDTA ⁴⁻ en phase aqueuse.....	97
IV - 2.3.2.1. En présence de quatre contre-ions Na ⁺	97
IV - 2.3.2.2. En présence d'un contre-ion Ca ²⁺ et de deux contre-ions Na ⁺	101
IV - 2.3.2.3. En présence d'un contre-ion Eu ³⁺ et d'un contre-ion Na ⁺	101
IV - 2.3.2.4. Conclusion	101
IV - 3. LIGAND DOTA⁴⁻	103
IV - 3.1. Protocole des simulations	103
IV - 3.2. Simulations en l'absence de contre-ions	104
IV - 3.3. Simulations en présence de contre-ions	105
IV - 3.3.1. Étude dans le vide.....	105
IV - 3.3.2. Étude en phase aqueuse	106
IV - 3.4. Bilan : comparaison de DOTA ⁴⁻ et d'EDTA ⁴⁻ dans l'eau.....	108
IV - 4. LIGAND EDTA(H)³⁻	109
IV - 4.1. Protocole des simulations	109
IV - 4.2. Étude en l'absence de contre-ion	109
IV - 4.3. Bilan : comparaison d'EDTA(H) ³⁻ et d'EDTA ⁴⁻ dans l'eau.....	110
IV - 5. CONCLUSION	111

**CHAPITRE V : COMPLEXES D'EDTA⁴⁻ AVEC DES CATIONS
ALCALINO-TERREUX(II) ET LANTHANIDE(III) 113**

V - 1. INTRODUCTION 114

V - 2. STRUCTURES 116

V - 2.1. Protocole des simulations 116

V - 2.2. Influence des conditions de calcul 118

*V - 2.3. DM de complexes endo d'EDTA⁴⁻ avec des cations lanthanide(III) et
alcalino-terreux(II) (Simulations N°4 et 8) 121*

V - 2.3.1. Analyse structurale 121

V - 2.3.1.1. Comparaison des sites de coordination calculés et expérimentaux 122

V - 2.3.1.2. Comparaison de nos calculs avec ceux de la littérature 124

V - 2.3.2. Analyse énergétique 125

*V - 2.4. DM de complexes exo d'EDTA⁴⁻ avec des cations lanthanide(III) et
alcalino-terreux(II) 130*

V - 2.4.1. Analyse structurale 130

V - 2.4.2. Analyse énergétique 132

V - 3. CALCULS DE DIFFÉRENCES D'ENTHALPIES LIBRES 134

V - 3.1. Protocole des simulations 134

V - 3.2. Résultats 135

V - 3.2.1. Complexes endo 135

V - 3.2.2. Complexes exo : Influence du mode de coordination sur la sélectivité de liaison 138

V - 4. CONCLUSION 139

**CHAPITRE VI : COMPLEXES DE CATIONS LANTHANIDE(III)
AVEC LES LIGANDS DOTA⁴⁻, MIDA²⁻ ET EDTA(H)³⁻ 141**

VI - 1. INTRODUCTION 142

VI - 2. COMPLEXES [M(DOTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾ 144

VI - 2.1. Protocole des simulations 144

VI - 2.2. Dynamiques moléculaires 145

*VI - 2.2.1. Comparaison des paramètres structuraux calculés avec les paramètres structuraux
expérimentaux 145*

VI - 2.2.2. Analyse énergétique 151

VI - 2.2.3. Comparaison de nos simulations avec celles de la littérature 156

VI - 2.3. Différences d'enthalpies libres de complexation 157

VI - 2.4. Bilan 159

VI - 3. COMPLEXES [Ln(MIDA)₂]⁻ 160

VI - 3.1. Protocole des simulations 160

VI - 3.2. Dynamiques moléculaires 161

VI - 3.2.1. Caractéristiques structurales des complexes [Ln(MIDA)₂]⁻ en phase aqueuse 161

VI - 3.2.2. Caractéristiques énergétiques des complexes [Ln(MIDA)₂]⁻ en phase aqueuse 163

VI - 3.3. Comparaison des résultats obtenus pour les différents ligands 165

VI - 3.4. Différences d'enthalpies libres de complexation 166

VI - 3.5. Bilan 167

VI - 4. COMPLEXES LnEDTA(H)	168
<i>VI - 4.1. Protocole des simulations</i>	168
<i>VI - 4.2. Dynamiques moléculaires des complexes LnEDTA(H) en phase aqueuse</i>	168
VI - 4.2.1. Caractéristiques structurales des complexes LnEDTA(H) en phase aqueuse.....	168
VI - 4.2.2. Caractéristiques énergétiques des complexes LnEDTA(H) en phase aqueuse	172
<i>VI - 4.3. Différences d'enthalpies libres de complexation</i>	173
<i>VI - 4.4. Bilan</i>	174
VI - 5. CONCLUSION	176
CONCLUSION GÉNÉRALE	177
ANNEXES	181
<i>A - Complexes des Ligands polyaminocarboxylate Répertoriés dans la CSD</i>	182
<i>B - Enthalpies Libres de Complexation : Notations</i>	184
<i>C - Courbes de Distribution des Ligands Polyaminocarboxylate en Fonction du pH</i>	185
<i>D - Calcul de Courbes de Distribution des Espèces Métalliques en Fonction du pH</i>	188
<i>E - Champ de Forces</i>	189
<i>F - Calcul de Charges Dérivées du Potentiel électrostatique</i>	192
<i>G - Calcul Gaussian 94 en Présence d'une Charge Ponctuelle</i>	196
<i>H - Simulations des Complexes Aqua de Cations Alcalino-Terreux(II) et de Cations de Charge +3</i>	197
<i>I - Criblage des Paramètres de La³⁺, Eu³⁺ et Lu³⁺ par Calculs de ΔG^{hyd}</i>	199
<i>J - Évolution des Systèmes Mⁿ⁺, EDTA⁴⁻, (4-n) Na⁺ au Cours du Temps de Simulation</i>	200
<i>K - Structures de Complexes [Ln(EDTA)]⁻ en Solution Aqueuse Étudiées par EXAFS</i>	202
LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES	205
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	215

INTRODUCTION

Actuellement, en France, la majorité des combustibles nucléaires usés issus des réacteurs électrogènes sont retraités : plus de 99,9 % de l'uranium et 99,88 % du plutonium contenus dans ces combustibles usés sont séparés des déchets radioactifs à l'aide du procédé PUREX (Plutonium Uranium Refining by Extraction), afin de pouvoir être ensuite réutilisés. Les déchets sont constitués de produits de fission (césium, strontium, lanthanides, ruthénium, niobium, ...), d'actinides mineurs, (neptunium, américium et curium) et de produits de corrosion des installations (fer, ...)[1]. En application de la loi du 30 décembre 1991, il a été demandé au Commissariat à L'Energie Atomique d'entreprendre des recherches dans les domaines de la séparation et de la transmutation des radionucléides à vie longue (dont les actinides mineurs). Ainsi, ont été mis en place des programmes de recherche visant, d'une part, à réduire encore davantage les quantités de déchets et, d'autre part, à limiter les activités à long terme des déchets vitrifiés de haute activité. Cela suppose la séparation des actinides mineurs des lanthanides présents dans les combustibles usés[2].

Les actinides (série 5f) et les lanthanides (série 4f), ayant des configurations électroniques semblables, ont des propriétés physico-chimiques très proches. Majoritairement au degré d'oxydation +III en solution aqueuse (cas des solutions issues de PUREX), ils ont notamment des rayons ioniques du même ordre de grandeur[3]. Les ions de ces éléments sont tous à caractère dur (selon la théorie HSAB - Hard and Soft Acids and Bases - de Pearson[4]) et forment des liaisons principalement ioniques. Toutefois, les actinides, légèrement moins durs, formeraient des liaisons avec une part de covalence plus importante que les lanthanides. En effet, les ions lanthanide(III) ont des électrons de valence peu sensibles à leur environnement. En revanche, l'effet d'écran est plus important dans le cas des actinides : les électrons 5f sont moins liés au noyau et sont donc plus sensibles à leur environnement. Ainsi, des ligands à atomes donneurs mous N ou S auraient une meilleure affinité pour les actinides que pour les lanthanides au degré d'oxydation +III[5,6]. Les molécules envisagées pour permettre la séparation An(III) / Ln(III) utilisent cette différence de propriétés entre les deux groupes.

Une des techniques envisagées pour une séparation industrielle de ces éléments sous leur forme trivalente est l'extraction liquide - liquide[7]. Au Service d'Études et de Modélisation des Procédés (SEMP), le choix s'est porté vers la recherche de molécules extractantes incinérables c'est-à-dire constituées uniquement des éléments C, H, O et N. Plusieurs familles de molécules répondant à ces critères ont été testées par les équipes expérimentales. On distingue les picolinamides, les polypyridines, dont la TPTZ (2,4,6-tri- α -pyridyl-1,3,5-triazine) et ses dérivés, ainsi que les ligands polyaminocarboxylate (voir ligands azotés représentés sur la **Figure 1** et ligands polyaminocarboxylate représentés en encart : ces derniers comportent tous au moins un motif NCH_2COO^-).

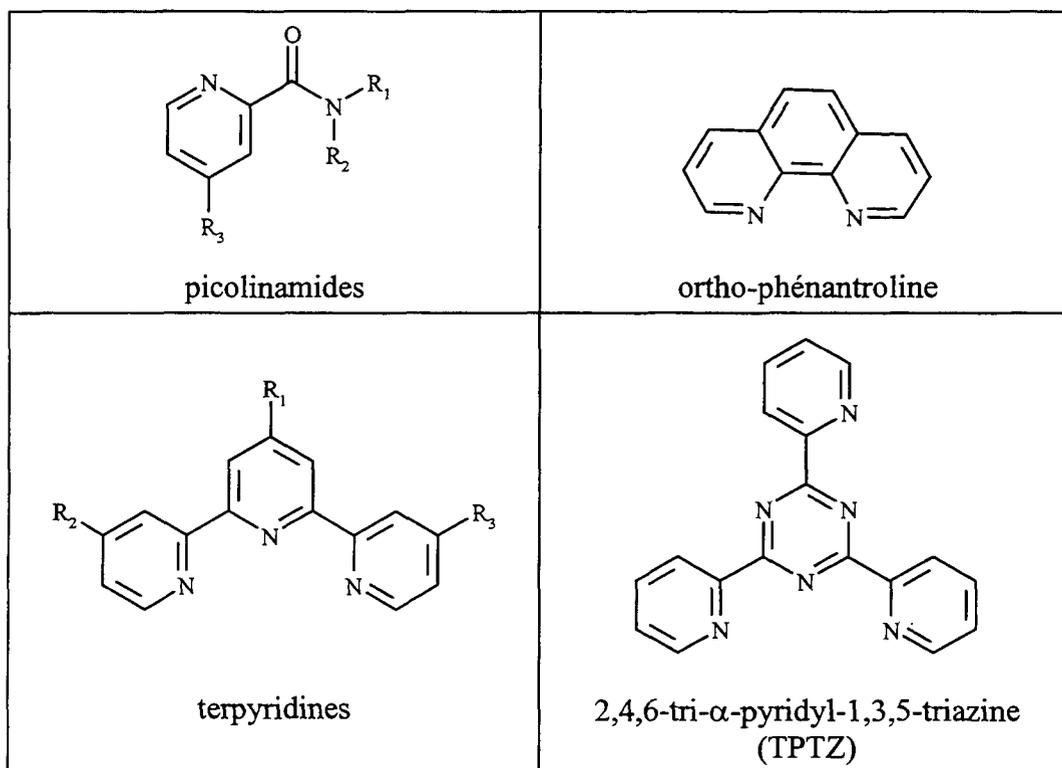


Figure 1 : Représentation de quelques hétérocycles azotés étudiés dans le cadre de la séparation An(III)/Ln(III)

Au sein du SEMP, parallèlement aux recherches en laboratoire, un programme d'études en mécanique/dynamique moléculaire et en mécanique quantique a été défini au cours du deuxième semestre 1996. Un des principaux objectifs consiste à étudier les mécanismes de séparation An(III) / Ln(III) afin d'aider à l'interprétation des résultats expérimentaux et, à plus long terme, à la conception de nouvelles molécules ou de nouveaux systèmes extractants.

Notre démarche théorique comprend :

- l'étude par mécanique quantique ou mécanique/dynamique moléculaire des propriétés électroniques et des structures de systèmes isolés ou en solution,
- la recherche de relations entre la structure des molécules (ou des grandeurs calculables telles que la distribution électronique) et les propriétés de complexation ou d'extraction,
- la mise en place ou le développement de modèles permettant d'étudier les interactions cation - ligand ou les mécanismes de complexation ou d'extraction.

Une base données expérimentales homogènes est nécessaire. Les propriétés recherchées sont des constantes de complexation ou d'extraction, des données structurales et d'autres grandeurs thermodynamiques comme des enthalpies libres de solvation. Cette recherche a représentée une première partie de notre travail.

Il est exclu d'étudier simultanément l'ensemble des phénomènes mis en jeu. Pour cela, dans un premier temps et dans le cadre de cette thèse, il s'agit d'étudier la complexation des Ln(III) par des molécules potentiellement utilisables pour la séparation An(III) / Ln(III). En effet, les bons extractants sont d'abord de bons complexants et l'aptitude à la complexation joue un rôle important sur les facteurs de séparation intergroupes[8,9]. Les méthodes de mécanique et dynamique moléculaire sont ici utilisées pour étudier des complexes en phase aqueuse.

Les grandeurs que nous avons utilisées pour calibrer les modèles de mécanique moléculaire en vue d'étudier des complexes mal connus sont :

- les nombres de coordination des ions métalliques,
- des structures géométriques de complexes,
- des constantes de complexation.

Compte tenu des données expérimentales dont nous disposons (voir **Tableau 1**), la famille des ligands polyaminocarboxylate a semblé la mieux adaptée pour une première approche théorique de la complexation en phase aqueuse. Dans le procédé de séparation mettant en jeu des ligands polyaminocarboxylate (TALSPEAK : voir **Figure 2**), ceux-ci agissent directement comme complexants sélectifs en phase aqueuse. En revanche, les hétérocycles azotés sont des extractants généralement introduits en phase organique, bien que leur action complexante en phase aqueuse ou à l'interface phase aqueuse / phase organique semble primordiale. Enfin, la sélectivité de complexation An(III) / Ln(III) observée expérimentalement est la plus importante pour la famille des ligands polyaminocarboxylate. Ainsi, seules les données expérimentales concernant ces derniers sont développées ici.

		Picolinamides	Polypyridines	Ligands polyaminocarboxylate
Complexation avec An(III) et Ln(III)	log K : Conditions comparables An/Ln ?	NON[8]	OUI[10]	OUI
	Complexes extraits bien connus ?	NON	NON	complexes 1:1
	$\Delta\Delta G_{\text{complexation}}$ (An/Ln) maximal (kcal/mol)	2,1[8]	3,0[10]	4,8[11,12]
Structures des complexes des Ln(III)	Solution	peu[8,13,14,15,16,17]	peu[18]	OUI
	Solide	NON	OUI[10,18,19,20,21,22,23,24,25,26]	OUI
Données pour d'autres cations		NON	peu[10]	OUI

Tableau 1 : Bilan des données expérimentales disponibles sur les complexes des familles de molécules utilisées pour la séparation An(III) / Ln(III)

Le procédé américain TALSPEAK (voir **Figure 2**) utilise les propriétés de complexation préférentielle des actinides par les ligands polyaminocarboxylate. Ainsi, le ligand

DiéthylèneTriaminoPentaAcétate, DTPA, complexe sélectivement les An(III) en phase aqueuse alors que les Ln(III) sont extraits en phase organique par un acide organo-phosphoré (HDEHP : acide di(2-éthyl-hexyl)phosphorique). En effet, les complexes An(III) / DTPA sont plus stables que les complexes Ln(III) / DTPA[27,28]. Toutefois, malgré les facteurs de séparation An(III) / Ln(III) élevés obtenus avec le procédé TALSPEAK (de 10 à 500 selon les cations), ce procédé n'a pas été retenu au niveau industriel car les cinétiques d'extraction sont faibles. Bien que quelques travaux existent[29], les mécanismes mis en jeu lors de l'extraction sont encore mal connus.

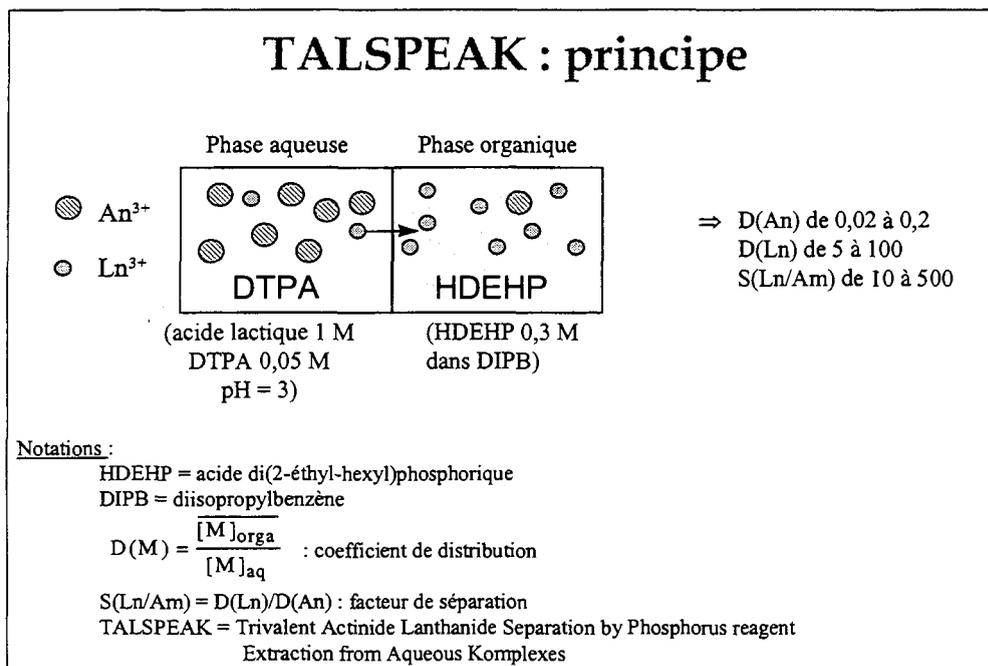


Figure 2 : Principe du procédé TALSPEAK[11,12]

Notre travail, en aidant à mieux comprendre les mécanismes de complexation, cherche à répondre à plusieurs questions, à savoir, quelle est l'importance de la compétition hydratation / complexation des cations, quel est l'effet du sel de fond sur la complexation et surtout, est-il possible de rendre compte, par le calcul, de l'ordre de stabilité en phase aqueuse, de complexes de cations lanthanide(III) avec des ligands chargés négativement.

Nous avons utilisé la mécanique et la dynamique moléculaire pour les études en solution. Néanmoins, ceci pose un certain nombre de problèmes, tant au niveau des cations que des ligands étudiés. L'étude bibliographique préliminaire à ce travail a montré l'absence de modèle adapté à l'étude des différences entre complexes de cations lanthanide. C'est pourquoi, avant de développer un modèle pour les cations lanthanide, nous avons d'abord étudié des complexes de cations alcalins et alcalino-terreux. En outre, la modélisation de systèmes comportant des espèces très chargées représente une difficulté particulière car les interactions électrostatiques à longue distance ne sont pas

négligeables (interaction de 66,3 kcal/mol entre une charge +3 et une charge -1 séparées par 15 Å dans le vide). Dans notre cas, la charge des ligands polyaminocarboxylate peut atteindre -5 (cas de DTPA⁵⁻) et celle des cations +3 (cations alcalin +1, alcalino-terreux +2 et lanthanide +3). Une autre difficulté est liée à la nature même des ligands : les libres rotations autour des liaisons simples N-C et C-C les rendent très mobiles. Echantillonner toutes les conformations peut demander des temps de simulation importants (supérieurs à 2,0 ns). Enfin, lorsque des ligands ou des complexes non neutres sont simulés, des ions non complexés doivent être ajoutés pour assurer la neutralité du système. Là encore, des problèmes peuvent apparaître. En effet, ces ions libres particulièrement mobiles peuvent rendre la température du système difficile à contrôler.

Des données de complexation sur les ligands polyaminocarboxylate sont synthétisées et analysées dans un premier chapitre. Il s'agit des paramètres qui permettent de calibrer et de valider le modèle théorique, avant de pouvoir l'appliquer à des systèmes mal connus expérimentalement. Les méthodes théoriques utilisées sont présentées dans un second chapitre.

Une grande partie de notre étude a portée sur le ligand EDTA. Avant de modéliser ce ligand, ses dérivés et leurs complexes, une étude approfondie des charges partielles des atomes de l'EDTA a été réalisée à l'aide de la mécanique quantique pour plusieurs conformations. Des simulations de complexes de l'EDTA avec des cations de charge +2 et +3 ont permis de valider une méthodologie de détermination des charges partielles des ligands. D'autre part, pour étudier, par mécanique et dynamique moléculaire, des systèmes mettant en jeu différents Ln(III), il faut disposer d'un champ de forces adapté. Or, au début de ce travail, les paramètres des champ de forces publiés dans la littérature ne permettaient pas de comparer plusieurs Ln(III). Ainsi, le Chapitre III regroupe deux aspects : le choix de la répartition de charges sur l'EDTA mais aussi le développement d'un champ de forces empirique permettant de modéliser trois Ln(III) (La³⁺, Eu³⁺ et Lu³⁺). Afin de tester le modèle, pour des complexes simples de Ln(III) (avec NH₃, N(CH₃)₃, CH₃COO⁻), les structures et les énergies d'interaction de mécanique et de dynamique moléculaire en phase gazeuse sont comparées aux propriétés correspondantes calculées en mécanique quantique.

D'autre part, un aspect apparemment important pour la facilité de formation des complexes en solution est la préorganisation des ligands[30]. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés aux conformations des ligands polyaminocarboxylate libres dans le vide et en solution, en présence ou en l'absence de contre-ions assurant la neutralité du milieu. Le pH jouant un rôle important dans les procédés de retraitement des combustibles usés, le ligand EDTA libre a donc été étudié, sous deux états de protonation. Le cas de ce ligand a été comparé au cas d'autres ligands polyaminocarboxylate. Ceci fait l'objet du Chapitre IV.

Une méthode d'étude des stabilités relatives des complexes de plusieurs cations est ensuite validée, dans le Chapitre V, sur des complexes d'alcalino-terreux avec EDTA^{4-} avant d'être appliquée à l'étude des complexes de La^{3+} , Eu^{3+} et Lu^{3+} . L'influence de la structure des complexes est notamment étudiée.

Le Chapitre VI, enfin, est consacré à la comparaison des résultats obtenus entre les complexes de Ln(III) avec EDTA^{4-} et d'autres ligands polyaminocarboxylate : avec un ligand plus simple (MIDA^{2-}), un ligand plus complexe (DOTA^{4-}) et l'EDTA monoprotoné (EDTA(H)^{3-}).

**CHAPITRE I : SYNTHÈSE
BIBLIOGRAPHIQUE ; STRUCTURES,
STABILITÉS EXPÉRIMENTALES ET
ÉTUDES THÉORIQUES DE COMPLEXES
DE LIGANDS POLYAMINOCARBOXYLATE**

I - 1. INTRODUCTION

Ce chapitre comprend deux volets : d'une part, l'analyse des données expérimentales (structurales et thermodynamiques) auxquelles nos résultats seront ensuite comparés, d'autre part, l'analyse des études théoriques antérieures sur les complexes de ligands polyaminocarboxylate et de cations lanthanide(III).

Une base de données expérimentales permettant de développer et de tester notre méthode théorique d'étude de la complexation doit regrouper des constantes de complexation en phase aqueuse, pour les lanthanides et les actinides au degré d'oxydation +III et établies dans des conditions expérimentales les plus proches possibles, ainsi que des structures des complexes formés à l'état solide ou en solution. Afin de pouvoir valider certaines méthodologies, des calculs seront effectués sur des complexes de cations alcalins et alcalino-terreux dont les paramètres sont inclus dans le logiciel AMBER5.0[31]. Il est donc également nécessaire de disposer de constantes de complexation et de données structurales pour de tels complexes.

C'est pourquoi nous développerons les données structurales et thermodynamiques disponibles pour les complexes de cations alcalins, alcalino-terreux(II), lanthanide(III) et actinide(III).

I - 2. ANALYSE DES DONNEES EXPERIMENTALES DE COMPLEXATION

I - 2.1. Introduction

Un premier paragraphe fait l'état des connaissances structurales sur trois ligands polyaminocarboxylate sélectionnés (EDTA^{4-} , DOTA^{4-} et MIDA^{2-} : voir **Figure I-1**).

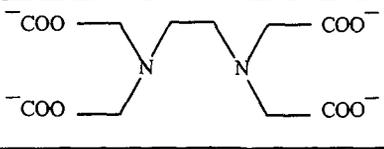
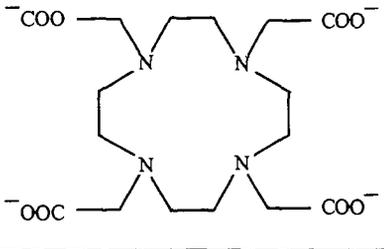
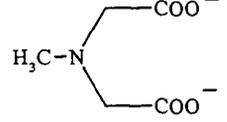
	EthyèneDiamineTétraAcétate (EDTA^{4-})
	TétrazacycloDodécaneTétraAcétate (DOTA^{4-})
	MéthylèneIminoDiAcétate (MIDA^{2-})

Figure I-1 : Structures développées des ligands EDTA^{4-} , DOTA^{4-} et MIDA^{2-}

- L' EDTA^{4-} a été choisi car il est plus simple mais néanmoins assez proche du DTPA^{5-} , ligand utilisé dans le procédé TALSPEAK. Comme nous le verrons, bien qu'inadapté pour la séparation $\text{An(III)} / \text{Ln(III)}$, au sein de la famille des Ln^{3+} , EDTA^{4-} est plus sélectif que DTPA^{5-} .
- Le DOTA^{4-} est étudié car il est l'analogue cyclique de l' EDTA^{4-} (même nombre de groupements carboxylate). Les ligands polyaminocarboxylate cycliques (pour lesquels les atomes d'azote sont inclus dans un cycle) ont la particularité de pouvoir former un grand nombre de cycles chélates azotés**. L'étude de DOTA^{4-} permet donc de s'intéresser à l'effet du nombre de cycles chélates et du nombre de groupements azotés sur le ligand pour la stabilité des complexes.
- Le MIDA^{2-} , enfin, est étudié car il représente la moitié de la molécule d' EDTA^{4-} : deux molécules de MIDA^{2-} comprennent les mêmes groupements donneurs qu'une molécule d' EDTA^{4-} (deux atomes d'azote auxquels sont liés quatre groupements carboxylate). Comparer les complexes $[\text{M}(\text{MIDA})_2]^{(4-n)}$

** Exemple de cycle chélate azoté :  où M représente un cation complexé

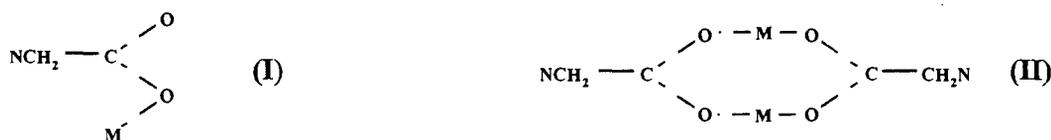
et $[M(EDTA)]^{(4-n)}$ permet d'étudier l'effet de liaison N-N, à travers la chaîne carbonée $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ d' EDTA^{4-} , sur la structure et sur la stabilité des complexes.

Dans un second paragraphe, les constantes thermodynamiques de complexation sont analysées à la lumière des données structurales.

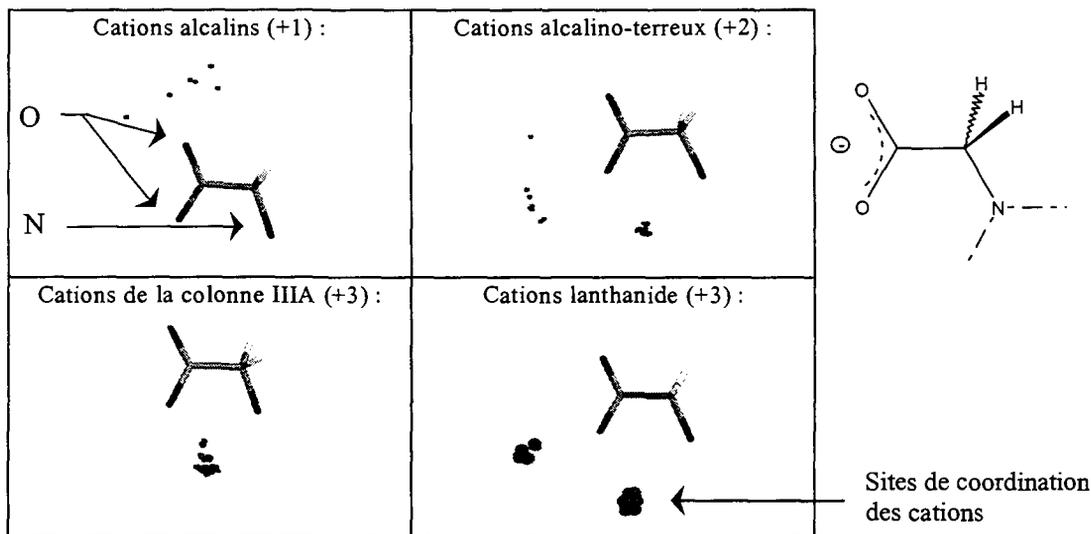
I - 2.2. Données structurales

I - 2.2.1. Structures générales des complexes de ligands polyaminocarboxylate

L'importance de la coordination des cations avec les groupements azotés des ligands polyaminocarboxylate est mise en évidence à l'état solide par une analyse des structures cristallines des complexes des ligands polyaminocarboxylate (réalisée avec le module ISOGEN[32] de la Cambridge Structural Database (CSD)[33]).



Nous avons recherché des composés comportant le motif (I) en excluant les composés comportant le motif (II), M représentant un cation dont la charge varie de +1 à +3. En effet, nous ne nous intéressons pas aux composés cation/ligand de type polymériques. Les structures statistiques obtenues sont présentées sur la **Figure I-2**.



Les groupements NCH_2COO des complexes de ligands polyaminocarboxylate dont les structures sont présentes dans la CSD ont été superposés. Le schéma représente les différents sites de coordination des cations observés alors. Ces sites sont repérés par des points, dont la taille varie en fonction du type de cation M considéré, et, dont le nombre varie en fonction du nombre de structures disponibles. Une faible dispersion de ces points pour une famille de cations donné indique une similitude structurale pour les complexes de ligands polyaminocarboxylate.

Figure I-2 : Structures cristallines moyennes M/ NCH_2COO - Analyse ISOGEN

Cette analyse démontre la possibilité de formation de chélates à cinq membres incluant un atome d'azote et un atome d'oxygène issu d'une fonction carboxylate. Les seuls cas où nous observons un azote non coordonné au cation ou un carboxylate coordonné de manière bidentate au cation correspondent à des ligands pontants entre deux cations (il s'agit alors plutôt de clusters que de complexes) ou à des ligands pour lesquels l'azote est très encombré (azote quaternaire). Dans le cas des cations alcalins, les structures analysées par le module ISOGEN ne correspondent pas à des complexes d'inclusion : Na^+ et Li^+ servent de contre-ions à des complexes de métaux de transition (Sn, Cu ou Zn).

Ainsi, dans les complexes des ligands polyaminocarboxylate, les groupements carboxylate sont majoritairement monodentates, le cation se liant simultanément à un atome d'azote et à un atome d'oxygène d'un groupement carboxylate (position ① : **Figure I-3**). Au contraire, les ligands comportant uniquement des groupements carboxylate (bases conjuguées d'acides carboxyliques) coordinent généralement les cations métalliques de manière bidentate (position ④). Des coordinations métal - oxygène de type ② ou ③ ne sont observées que dans le cas de groupements carboxylate purs pontants entre plusieurs ions métalliques.

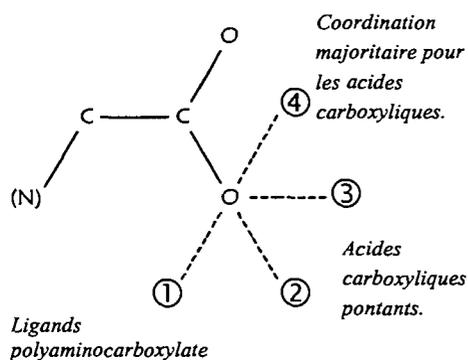


Figure I-3 : Schéma des modes de coordination d'un groupement carboxylate

D'autre part, l'analyse des structures cristallographiques rassemblées dans la base de données Cambridge Structural Database (CSD)[33] montre que les complexes ML (avec $M = \text{Ln}^{3+}$ et $L =$ ligand polyaminocarboxylate) sont plus ou moins hydratés en fonction de la nature du ligand L et de la taille du cation Ln^{3+} (voir Annexe A). Pour les Ln^{3+} de numéro atomique élevé, on observe, dans certains cas, une diminution du nombre de coordination (passage de 9 à 8). Cette diminution du nombre de coordination, observée pour les ions Ln^{3+} de rayons ioniques les plus petits, se traduit par la perte graduelle d'une liaison métal - ligand lorsque le numéro atomique augmente[28].

En revanche, nous ne connaissons aucune structure cristalline de complexes de ligands polyaminocarboxylate avec des An(III).

I- 2.2.2. Complexes de l'EDTA

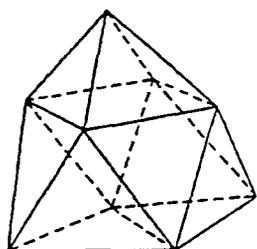
I- 2.2.2.1. Complexes non protonés

I- 2.2.2.1.1. Structures à l'état solide

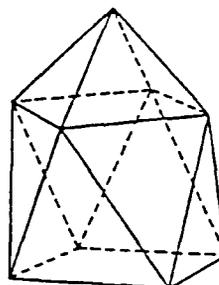
a - Cations actinide(III) et lanthanide(III)

A notre connaissance, il n'a pas été résolu de structure de complexe d'EDTA⁴⁻ avec des cations actinide(III).

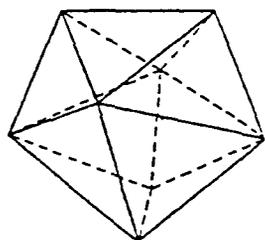
Par contre, à l'état solide, EDTA⁴⁻, hexadentate, forme des complexes trihydratés avec La³⁺, Pr³⁺, Nd³⁺, Sm³⁺, Eu³⁺, Gd³⁺, Dy³⁺, Ho³⁺ (nombre de coordination du métal NC = 9) et des complexes dihydratés avec les Ln³⁺ de numéros atomiques plus élevés comme Er³⁺ et Yb³⁺ (NC = 8). Les polyèdres de coordination sont proches des polyèdres idéaux (antiprisme carré monocapé ou prisme trigonal tricapé pour NC = 9 et antiprisme carré ou dodécaèdre pour NC = 8 : voir **Figure I-4**).



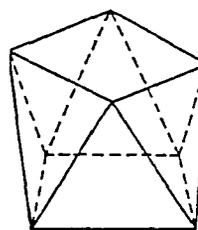
Prisme trigonal tricapé (noté TTP)



Antiprisme carré monocapé (noté MSA)



Dodécaèdre triangulaire



Antiprisme carré

Figure I-4 : Polyèdres de coordination idéaux pour des nombres de coordination de 8 ou 9

Le ligand occupe environ un hémisphère de l'ion laissant l'autre relativement ouvert pour une coordination par des ligands labiles ou pour la formation de dimères par des ponts dioxo[34]. Ainsi, les molécules d'eau occupent toujours des positions exactement opposées au groupement -CH₂-CH₂- d'EDTA⁴⁻ (voir exemple sur la **Figure I-5**).

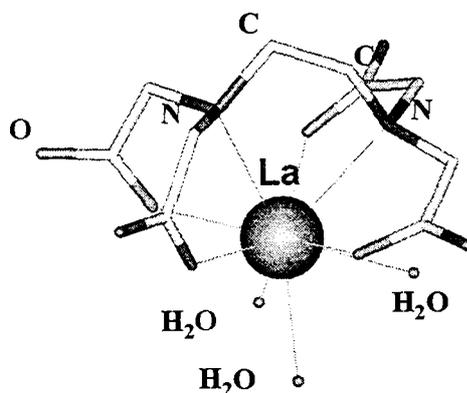


Figure I-5 : Structure cristalline de $[\text{La}(\text{EDTA})(\text{H}_2\text{O})_3]^-$: Illustration de la coordination des molécules d'eau dans les complexes d' EDTA^{4-}

Les distances Ln-O et Ln-N diminuent lorsque le numéro atomique de Ln augmente[35] c'est-à-dire lorsque le rayons ionique de Ln^{3+} diminue. Ce phénomène apparaît clairement à travers l'analyse des structures présentes dans la CSD[33] (voir **Tableau I-1**, **Figure I-6** et Annexe A). Ceci est cohérent avec la contraction des Ln^{3+} lorsque Z augmente. Ce phénomène de contraction a en effet également été observé lors de l'étude des nombres d'hydratation en solution par EXAFS[36].

Ln	Distances (Å)				NC/ O_{eau}	NC _{total}	r_{ionique} (Å)[3]	
	d(Ln- O_{EDTA})	d(Ln- N_{EDTA})	d(Ln- O_{eau})	d(C- O_{EDTA})			NC = 8	NC = 9
La	2,523	2,811	2,591	1,253	2 à 3	8 à 9	1,160	1,216
Ce	2,418	2,720	2,342	1,260	4	10	1,143	1,196
Pr	2,458	2,714	2,536	1,254	3	9	1,126	1,179
Nd	2,444	2,706	2,537	1,257	3	9	1,109	1,163
Pm	/	/	/	/	/	9	1,093	1,144
Sm	2,421	2,670	2,497	1,259	3	9	1,079	1,132
Eu	2,411	2,675	2,495	1,256	3	9	1,066	1,120
Gd	2,399	2,651	2,472	1,255	3	9	1,053	1,107
Tb	/	/	/	/	/	/	1,040	1,095
Dy	2,392	2,627	2,464	1,271	3	9	1,027	1,083
Ho	2,363	2,633	2,453	1,252	3	9	1,015	1,072
Er	2,270	2,558	2,319	1,279	2	8	1,004	1,062
Tm	/	/	/	/	/	/	0,994	1,052
Yb	2,262	2,532	2,369	1,256	2	8	0,985	1,042
Lu	/	/	/	/	/	/	0,977	1,032

Tableau I-1 : Rayons ioniques des cations Ln^{3+} pour des nombres de coordination de 8 ou 9 et caractéristiques des structures des complexes $[\text{Ln}(\text{EDTA})]^-$ à l'état solide présentes dans la base de données CSD[33]

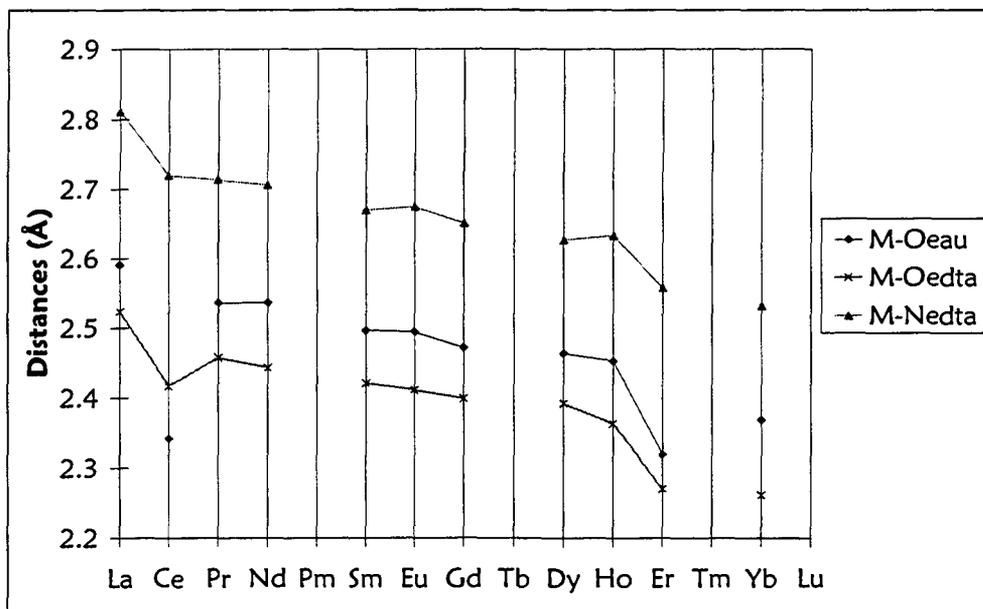


Figure I-6 : Evolution des distances cation-ligand (en Å) au sein des complexes $[\text{Ln}(\text{EDTA})]^-$ répertoriés dans la CSD[33]

Pour toutes les structures des complexes $[\text{Ln}(\text{EDTA})]^-$ résolues par diffraction des rayons X et présentes dans la CSD, le métal se situe à proximité et à équidistance des deux atomes d'azote du ligand (de 2,5 Å à 2,8 Å selon le métal). Les quatre groupements carboxylate du ligand sont monodentates, la coordination ayant lieu en position ① (voir Figure I-3).

Les contre-ions positifs des complexes se placent, quant à eux, parfois en première sphère de coordination des groupements carboxylate. Le contre-ion Na^+ , par exemple, s'entoure de cinq à huit atomes d'oxygène, issus de molécules d'eau ou de groupements carboxylate du ligand, les distances Na-O variant de 2,3 Å à 2,6 Å. La cohésion de l'ensemble est assurée par un réseau de liaisons hydrogène : entre des atomes d'oxygène de groupements carboxylate et des atomes d'hydrogène de l'eau, eau liée ou non à un contre-ion positif du complexe.

Nous devons donc nous attendre à observer, lors des simulations, des molécules d'eau pontantes entre les complexes et les contre-ions positifs.

D'autre part, certaines études[37] ont montré que les structures solides des complexes $[\text{Ln}(\text{EDTA})]^-$ sous la forme de sels $\text{M}^+[\text{Ln}(\text{EDTA})]^-$ où $\text{M}^+ = \text{Na}^+, \text{K}^+$ ou NH_4^+ sont indépendantes du contre-ion M^+ .

Les simulations des complexes seront donc effectuées avec un seul type de ces contre-ions M^+ : nous utiliserons le cation sodium Na^+ car son rayon ionique est proche de ceux du calcium(II) et de l'europium(III)[3], ce qui nous permettra de bien mettre en évidence les effets dus à la charge des cations.

b - Cations alcalins et alcalino-terreux

Les structures cristallines des complexes des cations alcalins et alcalino-terreux se rapprochent de celles des complexes des Ln³⁺ : les cations sont liés par un à deux atomes d'azote d'EDTA⁴⁻ et par deux à quatre groupements carboxylate monodentates (voir **Tableau I-2**). Dans le cas des complexes de Mg²⁺, toutefois, on distingue deux distances cation - oxygène lié : deux atomes d'oxygène sont fortement liés (distance de 2,01 Å à 2,08 Å) alors que deux autres le sont plus faiblement (distance de 2,27 Å à 2,34 Å).

M ⁿ⁺	Distances (Å)			NC/O _{EDTA}	NC/N _{EDTA}	NC/O _{eau}	NC _{total}
	d(Ln-O _{EDTA})	d(Ln-N _{EDTA})	d(Ln-O _{eau})				
Na ⁺ [38]	2,45 (2,92)	2,46	/	2	2	0	4
Mg ²⁺ [39]	2,03 (2,34)	2,40	2,06	2 + 2	2	1	5 à 7
Mg ²⁺ [40]	2,01 (2,35)	2,39	2,04	2 + 2	2	1	5 à 7
Mg ²⁺ [41]	2,08 (2,27)	2,38	2,06	2 + 2	2	1	5 à 7
Ca ²⁺ [42]	2,37 à 2,47	2,62 ; 271	2,47	4	2	1	7
Ba ²⁺ [43]	2,61 à 2,97	2,66 (3,32)	/	6	1 + 1	0	7 à 8

Les distances cation - ligand pour les groupements faiblement liés sont indiquées entre parenthèses.

Tableau I-2 : Structures des complexes [M(EDTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾ avec n = 1 - 2 dans la CSD[33]

I - 2.2.2.1.2. Structures en solution

Les complexes semblent présenter des similitudes à l'état solide et en solution. Les spectres RMN ¹H de [La(EDTA)]⁻[44], [Lu(EDTA)]⁻[44] et [Pr(EDTA)]⁻[45] montrent que la structure du ligand au sein du complexe est symétrique : l'explication avancée par les auteurs est une liaison du cation aux deux atomes d'azote et à quatre atomes d'oxygène du ligand.

Fedorov *et al.*[45] pensent, quant à eux, que, pour [Pr(EDTA)]⁻, il y a un équilibre entre les complexes bi- et tri- hydratés.

Enfin, toujours en accord avec les structures solides, des études spectroscopiques prédisent une diminution d'une unité du nombre d'hydratation des complexes [Ln(EDTA)]⁻ le long de la série des Ln³⁺[46], le nombre d'hydratation étant proche de trois pour les complexes d'Eu³⁺ et Tb³⁺, d'après des études de luminescence[14,47,48].

Les structures des complexes des An³⁺ sont quant à elles mal connues. Seule la luminescence apporte quelques informations : le nombre d'hydratation du complexe de Cm³⁺ serait de 3,7 pour un nombre de coordination total du métal de 9,7[14]. Ceci suggère que la structure des complexes des An³⁺ pourrait différer de la structure des complexes correspondants des Ln³⁺. En effet, comme nous venons de le voir, Eu³⁺, de rayon ionique proche de celui de Cm³⁺, est hydraté par seulement trois molécules d'eau au sein du complexe d'EDTA⁴⁻.

I - 2.2.2.2. Complexes protonés

I - 2.2.2.2.1. Rappel sur les formes protonées des ligands polyaminocarboxylate

Des structures zwitterion (avec un groupement NH_2^+ et un groupement COO^-) ont été mises en évidence pour des ligands polyaminocarboxylate[49,50] sous leurs formes plus ou moins basiques. Les ligands polyaminocarboxylate se protonent d'abord au niveau des atomes d'azote puis au niveau des atomes d'oxygène des groupements carboxylate (études en solution : RMN ^1H et RMN ^{13}C [49] et à l'état solide[50]). Les valeurs des premiers pKa des acides polyaminocarboxyliques sont cohérentes avec une première protonation ayant lieu au niveau d'un atome d'azote[51]. Elles sont comprises entre 6 et 11 c'est-à-dire dans la zone des pKa des amines. Les pKa suivants sont beaucoup plus faibles (entre 2 et 4) et correspondent à des pKa d'acides carboxyliques. Les formes zwitterioniques formées sont stabilisées, comme dans le cas des acides aminés, par des interactions intermoléculaires.

Outre la structure zwitterionique pure, certains acides présentent également des structures en solution où les protons sont liés de manière intermédiaire entre un azote et un carboxylate[28,52].



Figure I-7 : Positions possibles du proton dans la forme monoprotinée d'un ligand polyaminocarboxylate

I - 2.2.2.2.2. Complexes protonés de l'EDTA

Les seuls complexes protonés ayant été observés sont des complexes monoprotonnés de type MHL (M = cation métallique, L = ligand déprotoné). La protonation des complexes de l'EDTA avec les Ln^{3+} se rencontre à des pH d'autant plus faibles que les Ln^{3+} sont de numéros atomiques élevés : la dissociation est observée à pH de 3 à 2[53].

Le premier proton semble se placer majoritairement sur un des groupements carboxylate du ligand. Ainsi, dans le complexe $[\text{LaEDTA}(\text{H})(\text{H}_2\text{O})_4]$, dont la structure a été étudiée par diffraction des rayons X, La^{3+} est lié à trois groupements carboxylate (distance moyenne La-O de 2,53 Å), la distance La-O avec le quatrième carboxylate étant plus importante (2,61 Å)[54]. Pour comparaison, dans le complexe non protoné $[\text{La}(\text{EDTA})(\text{H}_2\text{O})_3]^-$, toutes les distances La-O_{carboxylate} sont équivalentes et sont égales à 2,51 Å[35]. Des études de spectroscopie infrarouge confirment également que, pour les complexes des Ln^{3+} de numéros atomiques les plus faibles, le proton est lié à un atome d'oxygène d'un groupe carboxylate non complexé[55]. D'autre part, une étude RMN ^1H [56] suggère que l'étape limitante à la dissociation des complexes d'EDTA $^{4-}$ avec Ce^{3+} est la formation d'un

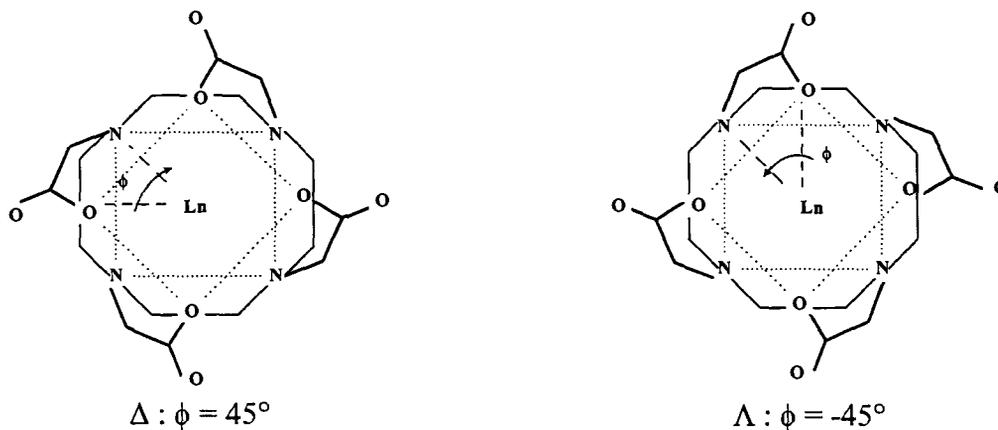
intermédiaire comportant un groupement iminodiacétate ($-\text{N}(\text{CH}_2\text{COO})_2$) libre et protoné, le temps de vie des liaisons Ce-N diminuant lors de l'abaissement du pH en parallèle avec l'augmentation du taux d'échange des protons méthylène des groupements acétate.

Nous nous intéresserons à des complexes protonés au niveau d'un groupement carboxylate et nous chercherons à comprendre en quoi cette protonation modifie la structure des complexes dans l'eau.

I - 2.2.3. Complexes du DOTA^{4-}

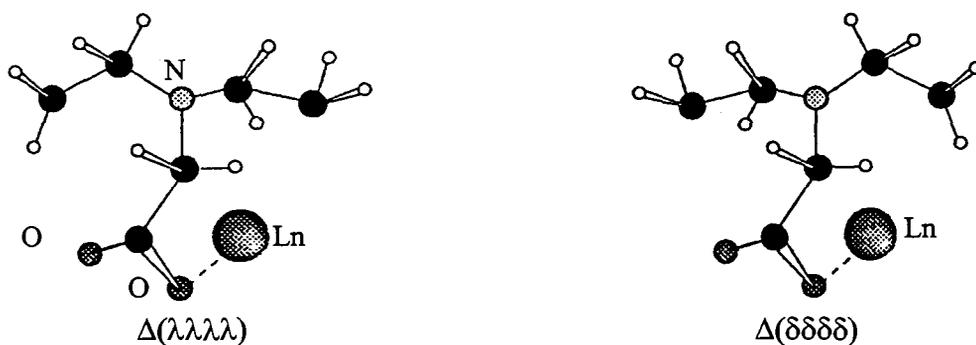
A notre connaissance, les seules données structurales sur les complexes de DOTA^{4-} concernent les complexes des Ln^{3+} et le complexe de Ca^{2+} .

D'après des études à l'état solide (diffraction RX[57,58,59]) et en solution (RMN[34], luminescence[60] et EXAFS[61]), les complexes de DOTA^{4-} avec les Ln(III) peuvent comporter une molécule d'eau en première sphère de coordination des cations, Ln^{3+} étant lié au ligand par les quatre atomes d'azote et par quatre atomes d'oxygène de groupements carboxylate monodentates. Le ligand DOTA^{4-} conserverait sa symétrie C_4 de ligand libre au sein du complexe $[\text{Eu}(\text{DOTA})]^-$ [57]. Le cristal obtenu est tel que les huit atomes donneurs se placent aux sommets d'un antiprisme carré monocapé (quatre atomes d'oxygène et les quatre atomes d'azote sont situés aux coins des carrés de base et l'atome d'oxygène de l'eau est situé en position axiale). Pour Eu^{3+} , Pr^{3+} et Yb^{3+} , l'ion métallique se place au dessus du macrocycle DOTA^{4-} à une distance des atomes d'azote qui semble être du même ordre de grandeur que la distance Ln-N dans les complexes de l'EDTA[62] (environ 2,8 Å). Quatre conformations des complexes de DOTA^{4-} ont été mises en évidence[63] en solution. On distingue notamment les conformations Δ et Λ en fonction du signe de l'angle de torsion entre le plan des atomes d'azote et le plan des atomes d'oxygène de l'antiprisme (voir Figure I-8). Pour chacune de ces conformations, deux conformations ($\lambda\lambda\lambda\lambda$ et $\delta\delta\delta\delta$) sont encore à distinguer, en fonction de la structure du cycle azoté (voir Figure I-9).



Pour simplifier la figure, les hydrogènes des groupements méthylènes CH_2 ne sont pas représentés.

Figure I-8 : Représentation des conformères Δ et Λ des complexes $[\text{Ln}(\text{DOTA})]^-$



Seule une partie du ligand DOTA^{4-} est ici représentée : $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{COO})\text{-CH}_2\text{CH}_2-$. De plus, pour simplifier la figure, seule une liaison Ln-O est représentée.

Figure I-9 : Représentation de la diastéréoisomérisation due à la conformation du cycle azoté

À l'état solide, le complexe d' Eu^{3+} [57] est de type Δ alors qu'un complexe de type Λ a été observé pour La^{3+} [64]. Dans le cas des complexes $[\text{Yb}(\text{DOTA})]^-$ et $[\text{Lu}(\text{DOTA})]^-$, la barrière d'interconversion pour passer d'une forme à une autre serait d'environ 15 à 30 kcal/mol[65,66], ce qui peut laisser espérer la possibilité d'observer des changements de conformation par dynamique moléculaire à température ambiante. En effet, le passage de la forme chaise à la forme bateau du cyclohexane, qui représente une barrière énergétique de 10 kcal/mol, a pu être étudié par cette technique[67].

D'autre part, une étude XAFS[61] de $[\text{Gd}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})]^-$ en solution aqueuse suggère que le polyèdre de coordination de Gd^{3+} complexé est similaire en solution et à l'état solide, les distances cation - ligand étant égales à 0,02 Å près à l'état cristallin et en solution.

Pour le complexe de Ca^{2+} [68], par contre, seule une structure de type Δ est connue à l'état cristallin.

Les simulations que nous réaliserons s'intéresseront à deux types de conformations : Δ et Λ .

I - 2.2.4. Complexes de MIDA^{2-}

Aucune structure de complexes de MIDA^{2-} avec un cation alcalin, alcalino-terreux(II), lanthanide(III) ou actinide(III) n'est répertoriée dans la CSD[33].

I - 2.2.5. Conclusion

La différence majeure entre les complexes des ligands EDTA^{4-} et DOTA^{4-} est le niveau de pénétration des molécules d'eau en première sphère de coordination des Ln^{3+} complexés. L' EDTA^{4-} semble permettre la meilleure hydratation des Ln^{3+} . Les données expérimentales suggèrent d'autre part que la structure de DOTA^{4-} libre est proche de la structure de DOTA^{4-} complexé. Il sera intéressant de comparer, par le calcul, la préorganisation de DOTA^{4-} et d' EDTA^{4-} vis-à-vis de la complexation. Concernant les complexes monoprotés de l'EDTA, ils semblent comporter un groupement acide carboxylique (COOH) alors que le ligand $\text{EDTA}(\text{H})^{3-}$ libre est protoné sur un azote

(NH⁺) en milieu non complexant.

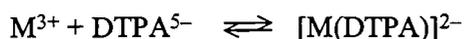
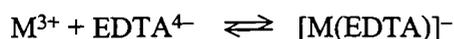
Ainsi, les données expérimentales ne permettent pas de décrire avec certitude la structure des complexes lanthanide de l'EDTA, de DOTA⁴⁻ et de MIDA²⁻ en solution. Nos études de dynamique moléculaire cherchent à éclaircir cette question et cherchent à comprendre l'effet de la protonation du ligand EDTA sur la sphère de coordination des cations complexés.

I - 2.3. Données thermodynamiques

Les notations utilisées tout au long de ce paragraphe sont précisées en Annexe B. Aucune étude ne s'est intéressée de manière exhaustive à la complexation de l'EDTA[69,70], de DOTA⁴⁻ ou de MIDA⁴⁻ avec tous les éléments de la série des lanthanides et des actinides de degré d'oxydation III dans des conditions comparables. Par contre, certains auteurs se sont intéressés séparément à chacune des deux séries pour les complexes de l'EDTA. Ne sont détaillées ici que les données concernant les complexes [M(EDTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾, [M(EDTA(H))]⁽³⁻ⁿ⁾, [M(DOTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾ et [M(MIDA)₂]⁽⁴⁻ⁿ⁾. Ces complexes comportent le même nombre d'atomes d'oxygène. Ceci permet d'étudier l'influence de la préorganisation des ligands et l'influence des atomes d'azote pour la stabilité des complexes.

I - 2.3.1. Complexes non protonés des An(III) et des Ln(III)

La **Figure I-10** présente les enthalpies libres de complexation des Ln(III) et des An(III) avec EDTA⁴⁻ et DTPA⁵⁻, les équilibres correspondants étant :



Cette figure est donc représentative des différences de stabilité des complexes dans la zone d'existence des ligands déprotonés c'est-à-dire à pH basique. Dans ces conditions, le DTPA, utilisé dans le procédé TALSPEAK, est beaucoup plus efficace que l'EDTA pour la séparation An(III) / Ln(III) (sélectivités Am³⁺ / Eu³⁺ proches pour les deux ligands EDTA⁴⁻ et DTPA⁵⁻ mais bien meilleure sélectivité Am³⁺ / Ln³⁺ pour les Ln³⁺ du début de la série dans le cas de DTPA⁵⁻). Par contre, la sélectivité de complexation entre les Ln³⁺ du début et de la fin de la série est beaucoup plus importante dans le cas de l'EDTA. En outre, l'EDTA est plus simple que le DTPA (nombre total d'atomes, nombre d'atomes donneurs, nombre de ramifications et charges inférieurs) et de nombreuses données de complexation le concernant sont disponibles. C'est pourquoi il a été choisi pour initier notre étude théorique sur la complexation des ligands polyaminocarboxylate.

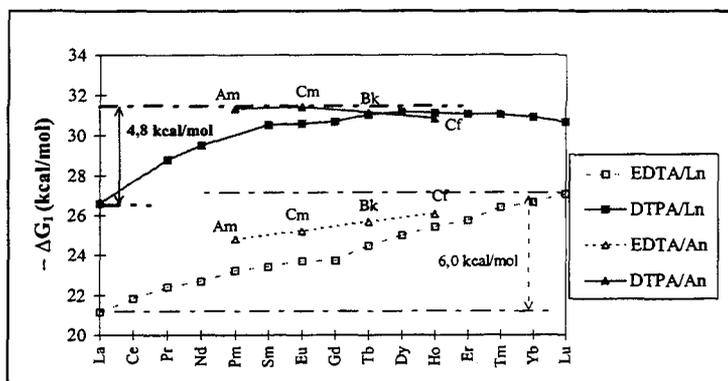


Figure I-10 : Représentation de la variation des enthalpies libres de complexation ($-\Delta G_1$) des ligands EDTA^{4-} et DTPA^{5-} le long de la série des Ln(III) et des An(III) (Valeurs à 25°C [17])

Les données de complexation présentées sur la Figure I-10 pour les complexes de Ln^{3+} avec EDTA^{4-} [69] (valeurs reprises dans l'ouvrage de Martell *et al.*[17] et complétées par la valeur pour Pm^{3+}) ont été établies dans les conditions suivantes :

$$[\text{Ln}^{3+}] = [\text{EDTA}^{4-}] = 5 \cdot 10^{-4} \text{ mol/L}$$

$$[\text{K}^+] \approx [\text{NO}_3^-] \approx 10^{-1} \text{ mol/L} ; [\text{Na}^+] \approx 10^{-2} \text{ mol/L}$$

$$[\text{acétate}] \approx 10^{-3} \text{ mol/L}$$

Il sera donc justifié d'étudier les complexes en présence de contre-ions Na^+ ou K^+ , en quantités stœchiométriques de Ln^{3+} et d' EDTA^{4-} (solution diluée : 10^{-3} à 10^{-4} mol/L).

Par ailleurs, il semble que la stabilité des complexes des Ln^{3+} avec des ligands polyaminocarboxylate soit liée à la "préorganisation" des ligands. Dans le cas des ligands possédant un pont éthylène $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, les complexes les plus stables sont obtenus pour les ligands libres dont les conformations *gauches* sont favorisées[30].

L'effet de préorganisation par rapport à EDTA^{4-} sera abordé en étudiant, d'une part, les complexes d'un petit ligand non préorganisé, MIDA^{2-} (sans pont éthylène), et d'autre part, ceux d'un ligand particulièrement bien préorganisé, DOTA^{4-} (plusieurs ponts éthylène de conformation *gauche*).

Expérimentalement, les complexes $[\text{Ln}(\text{DOTA})]^-$ sont plus stables que les complexes $[\text{Ln}(\text{EDTA})]^-$ (voir Tableau I-3). D'autre part, pour un même nombre d'atomes d'oxygène donneurs, pour MIDA^{2-} comme pour DOTA^{4-} , la sélectivité de complexation le long de la série des Ln^{3+} est plus faible que pour EDTA^{4-} . Ainsi, bien que toutes les constantes n'aient pas été déterminées à la même température, on remarque que :

$$\log K_1(\text{Eu}) - \log K_1(\text{Lu}) = 1,0 \text{ pour } \text{DOTA}[71] \text{ contre } 2,4 \text{ pour } \text{EDTA}[17], \text{ à } T = 20^\circ\text{C} \text{ dans les deux cas}$$

$$\log K_1(\text{La}) - \log K_1(\text{Lu}) = 2,4 \text{ pour } \text{DOTA}[72] \text{ à } T = 60^\circ\text{C} \text{ contre } 4,3 \text{ pour } \text{EDTA}[17] \text{ à } T = 20^\circ\text{C}$$

$\log \beta_2(\text{La}) - \log \beta_2(\text{Lu}) = 2,9$ pour MIDA[17] contre $\Delta \log K_1(\text{La-Lu}) = 4,3$ pour EDTA[17] à $T = 20^\circ\text{C}$

$\log \beta_2(\text{Eu}) - \log \beta_2(\text{Lu}) = 1,5$ pour MIDA[17] contre $\Delta \log K_1(\text{Eu-Lu}) = 2,4$ pour EDTA[17] à $T = 20^\circ\text{C}$

Ln ³⁺	EDTA ⁴⁻		DOTA ⁴⁻		MIDA ²⁻ (a)	
	log K ₁	log β ₂				
La ³⁺	15,5 (a)			23,0 (c)	6,2	10,9
Ce ³⁺	16,0 (a)			23,4 (c)	6,5	11,4
Pr ³⁺	16,4 (a)			23,0 (c)	6,7	11,9
Nd ³⁺	16,6 (a)			23,0 (c)	/	/
Pm ³⁺	17,0 (a)				/	/
Sm ³⁺	17,1 (a)			23,0 (c)	6,9	12,3
Eu ³⁺	17,4 (a)		28,2 (d)	23,5 (c)	6,9	12,3
Gd ³⁺	17,4 (a)	17,7 (b)	25,3 (b)	24,7 (c)	6,9	12,3
Tb ³⁺	17,9 (a)		28,6 (d)	24,7 (c)	7,1	12,7
Dy ³⁺	19,3 (a)			24,8 (c)	7,2	12,9
Ho ³⁺	18,6 (a)			24,8 (c)	7,2	12,9
Er ³⁺	18,9 (a)			24,7 (c)	7,4	13,3
Tm ³⁺	19,3 (a)			24,7 (c)	7,5	13,5
Yb ³⁺	19,5 (a)			25,0 (c)	7,6	13,7
Lu ³⁺	19,8 (a)		29,2 (d)	25,4 (c)	7,6	13,8

On note *I*, la force ionique et *T*, la température à laquelle ont été déterminées les constantes :

(a) $T = 20^\circ\text{C}$; $I = 1,0 \text{ mol.L}^{-1}$ [17], (c) $T = 60^\circ\text{C}$; $I = 0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ [72],

(b) $T = 25^\circ\text{C}$; $I = 0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ [73], (d) $T = 20^\circ\text{C}$; $I = 0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ [71].

$$\beta_i = \frac{[\text{ML}_i]}{[\text{M}] \cdot [\text{L}]^i}, \text{ M = ion lanthanide(III), L = ligand et } \beta_1 = K_1$$

Tableau I-3 : Valeurs expérimentales de log β_i pour les complexes de Ln³⁺ avec EDTA⁴⁻, DOTA⁴⁻ et MIDA²⁻

La stabilité des complexes des trois ligands (EDTA⁴⁻, DOTA⁴⁻, MIDA²⁻) augmente lorsque le rayon ionique des cations diminue (voir **Figure I-11** et **Tableau I-3**). Par contre, pour le début de la série des Ln³⁺ (éléments dont le rayon ionique est le plus important), cette augmentation de stabilité avec le numéro atomique est plus lente pour les complexes de DOTA⁴⁻. Ce phénomène est mis en évidence sur la **Figure I-11**. Il pourrait être lié à la petite taille du cycle de DOTA⁴⁻.

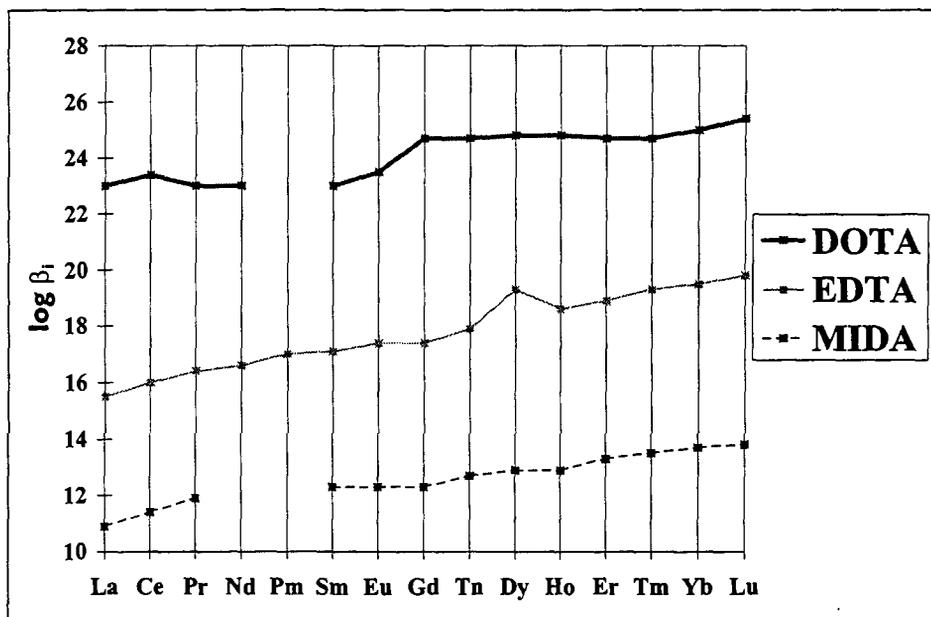


Figure I-11 : Stabilités des complexes de Ln^{3+} avec EDTA^{4-} , DOTA^{4-} et MIDA^{2-} : Variation de $\log \beta_1$ le long de la série des Ln^{3+} ($i = 1$ pour EDTA^{4-} et DOTA^{4-} et $i = 2$ pour MIDA^{2-})

D'autre part, les complexes de DOTA^{4-} sont plus stables de 8 unités de log que ceux d' EDTA^{4-} (au vu des données de Cacheris *et al.*[72], les valeurs de Loncin *et al.*[71] semblant surestimées). Les constantes de complexation de DOTA^{4-} ont été déterminées à 60°C mais, selon la loi de Van't Hoff, et si $\Delta H_1 < 0$ dans le cas des cations lanthanide(III) comme dans celui des alcalino-terreux(II), la stabilité des complexes devrait être encore supérieure à température ambiante. Cette grande stabilité des complexes de DOTA^{4-} pourrait être due au nombre de cycles chélates formés mais aussi à la préorganisation du ligand DOTA^{4-} par rapport au ligand EDTA^{4-} .

Par ailleurs, il faut noter que la stabilité des complexes des ligands polyaminocarboxylate peut être régie par l'entropie. Ainsi, dans le cas d' EDTA^{4-} , la valeur absolue de $T\Delta S_1$ est bien supérieure à celle de ΔH_1 (voir Tableau I-4). Par contre, à notre connaissance, les différences d'enthalpie et d'entropie correspondant à la formation des complexes des Ln^{3+} avec DOTA^{4-} et MIDA^{2-} n'ont pas été déterminées.

Ln^{3+}	ΔH_1	$T\Delta S_1$
La^{3+}	-2,9	17,9
Ce^{3+}	-2,9	18,5
Pr^{3+}	-3,2	18,8
Nd^{3+}	-3,6	18,7
Pm^{3+}	/	/
Sm^{3+}	-3,4	19,6
Eu^{3+}	-2,6	20,6
Gd^{3+}	-1,7	21,7
Tb^{3+}	-1,1	22,9
Dy^{3+}	-1,2	23,4
Ho^{3+}	-1,4	23,6
Er^{3+}	-1,7	23,5
Tm^{3+}	-1,9	24,4
Yb^{3+}	-2,3	23,9
Lu^{3+}	-2,5	24,4

($T = 25^\circ\text{C}$ - $I = 0,1 \text{ mol.L}^{-1}$)[17]

Tableau I-4 : Paramètres thermodynamiques (en kcal/mol) des complexes $[\text{Ln}(\text{EDTA})]^-$

Remarquons enfin que, dans tous les cas, la sélectivité de complexation (An^{3+} vis-à-vis d'un Ln^{3+} ou Ln^{3+} vis-à-vis d'un Ln^{3+}) représente une faible différence d'enthalpie libre de complexation (maximum 6,0 kcal/mol) d'où une difficulté supplémentaire pour rendre compte de cette sélectivité par le calcul.

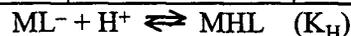
I - 2.3.2. Complexes protonés de l'EDTA avec des An^{3+} et des Ln^{3+}

Le proton étant un acide dur en milieu aqueux peut entrer en compétition avec les ions Ln^{3+} ou An^{3+} pour la complexation avec le ligand d'où l'importance de s'intéresser aux complexes protonés.

I - 2.3.2.1. Constantes de protonation

La littérature comporte des résultats contradictoires concernant les stabilités des complexes protonés des Ln^{3+} . Les constantes de protonation rencontrées dans la littérature pour les complexes $[\text{Ln}(\text{EDTA})]^-$ et $[\text{An}(\text{EDTA})]^-$ sont rassemblées dans le **Tableau I-5**.

Référence	log K _H			
	[75]	[53]	[76]	[74]
La			3,10	
Ce		2,04		
Pr		1,94		
Nd	2,50	1,86	2,14	
Sm	2,60	1,69	2,03	
Eu	2,60	1,67	1,89	
Gd	2,70	1,53	1,82	
Tb	2,60	1,20		
Dy	2,80	1,10	1,44	
Ho	2,70	1,00		
Er	2,80	0,90	1,27	
Tm	2,60	0,80	1,19	
Yb	2,70	0,80	1,17	
Lu	2,50	0,70	1,15	
Am				2,4
Cm				2,4
Méthode	Potentiométrie	Potentiométrie	Potentiométrie	Electromigration
Température		25°C	25°C	25°C
Force ionique		0,1 mol.L ⁻¹	1 mol.L ⁻¹	0,1 mol.L ⁻¹
Sel de fond		KCl	KCl	



K_H, constante de protonation du complexe ML⁻, L⁴⁻ représentant le ligand déprotoné.

Tableau I-5 : Constantes de protonation des complexes [An(EDTA)]⁻ et [Ln(EDTA)]⁻

Certains auteurs[75] (voir **Tableau I-5**) donnent des constantes de protonation de valeurs comparables pour toute la série des complexes des Ln³⁺ avec l'EDTA. La géométrie de tous les complexes non protonés étant similaire, Kolat et Powell[75] pensent que tous les complexes se protonent de la même façon ce qui serait en accord avec des constantes de protonation équivalentes pour toute la série des Ln³⁺. Ils précisent toutefois que leurs valeurs ne donnent qu'un ordre de grandeur des constantes de protonation.

Toujours pour les complexes de l'EDTA, d'autres auteurs[53,76] (voir **Tableau I-5**) obtiennent des constantes de protonation qui diminuent le long de la série des Ln³⁺. En effet, la protonation correspond à une compétition entre les ions Ln³⁺ et H⁺ vis à vis des ligands polyaminocarboxylate. Or, les constantes de stabilité des complexes [Ln(EDTA)]⁻ augmentent avec le numéro atomique de Ln. Cette augmentation de l'interaction métal - ligand ferait décroître la réactivité du ligand coordonné d'où une décroissance des constantes de protonation quand le numéro atomique augmente[53].

Concernant les complexes des An³⁺, il semble que les constantes de protonation soient très proches les unes des autres pour un ligand donné mais variables selon les ligands[74,77,78]. Un faible nombre de données étant disponible, il est toutefois difficile de conclure.

I - 2.3.2.2. Zone de stabilité des complexes protonés

A l'aide des constantes de formation des complexes non protonés, des constantes de protonation de

ces complexes et des pKa des ligands (voir Annexe C), les diagrammes de distribution des espèces métalliques en fonction du pH (voir **Figure I-12**) peuvent être tracés. Le principe du calcul est présenté en Annexe D. Pour chaque ion lanthanide ou actinide de degré d'oxydation +III, on obtient un diagramme de même forme générale mais, en fonction des valeurs absolues des constantes de protonation des complexes et des constantes d'acidité du ligand, la zone de pH où le complexe protoné prédomine varie légèrement ainsi que la concentration relative maximale de l'espèce MEDTA(H).

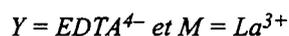
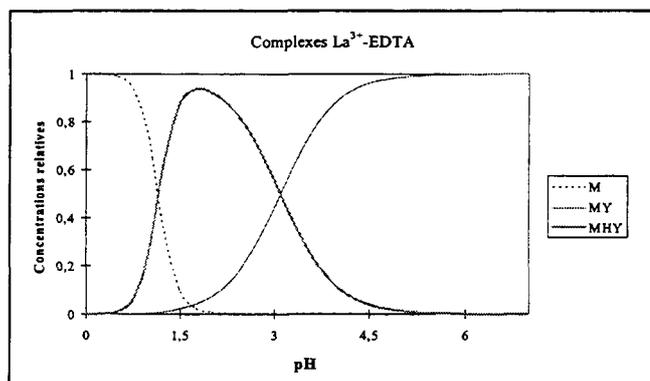


Figure I-12 : Exemple de diagramme de distribution des espèces métalliques en présence d'un ligand polyaminocarboxylate, en fonction du pH (cas du système La^{3+} / EDTA)

Un diagramme de distribution du même type a été récemment proposé pour des complexes du gadolinium avec un ligand dérivé de DOTA[79].

Nous constatons qu'au delà de $pH = 5$, l'EDTA est sous sa forme non protonée ($EDTA^{4-}$) dans les complexes. Les constantes de complexation représentées sur les **Figure I-10** et **Figure I-11** correspondent à ce type de complexe. Or, les phénomènes d'extraction mis en jeu dans le procédé TALSPEAK ont lieu à des pH inférieurs à 5. Ainsi, Weaver et Kappelmann mettent en évidence la supériorité du DTPA vis à vis de NTA, HEDTA, EDTA et DCTA pour la séparation An(III) / Ln(III) à partir d'une solution aqueuse de $pH = 3$ [11]. Par contre, dans leur brevet, ils précisent que le pH minimum auquel des facteurs de séparation significatifs sont obtenus est de 1,5. Ils remarquent également que, pour une concentration donnée de ligand polyaminocarboxylate, le facteur de séparation expérimental augmente lorsque le pH augmente[12].

Voilà pourquoi il sera intéressant d'étudier la sélectivité de complexation de l'EDTA monoprotoné vis-à-vis de différents Ln^{3+} et de la comparer aux résultats obtenus pour le ligand non protoné.

I - 2.3.3. Comparaison cations lanthanide(III) / autres cations

Au sein de la famille des ligands polyaminocarboxylate, on retrouve des différences comparables entre les constantes de complexation relatives aux cations de charge +1, +2 et +3[17].

Parmi les ions de charge +1, nous considérons les cations alcalins Li^+ , Na^+ , K^+ . Les éléments Li, Na, K étant situés dans une même colonne du tableau périodique, les rayons ioniques des cations correspondants évoluent de manière monotone, comme les rayons ioniques de la série des Ln^{3+} . De plus, les paramètres nécessaires à la modélisation de ces cations sont disponibles[80].

Parmi les ions de charge +2, nous nous sommes intéressés aux stabilités des complexes de Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+} et Sr^{2+} . D'une part, baryum et strontium sont des éléments présents dans les combustibles nucléaires usés. D'autre part, les quatre éléments Mg, Ca, Ba et Sr étant situés dans une même colonne du tableau périodique, les rayons ioniques des cations correspondants évoluent encore de manière monotone dans la série. En outre, des paramètres sont disponibles pour modéliser les cations Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+} et Sr^{2+} [80].

Il faut noter (voir **Tableau I-6**) que les complexes d' EDTA^{4-} formés avec les ions de charge +1 sont nettement moins stables que ceux formés avec les ions de charge +2 eux mêmes nettement moins stables que ceux formés avec les Ln^{3+} , ions de charge +3. Bien que l'évolution soit un peu moins nette que dans le cas des Ln^{3+} , il semble que la stabilité des complexes augmente lorsque les rayons ioniques des ions de charge +2 et +1 diminuent.

D'autre part, la sélectivité entre différents ions de charge +2 ou +1 semble du même ordre de grandeur qu'entre des ions de la série des Ln^{3+} ($\Delta \log K \approx 2$ entre Ba^{2+} et Ca^{2+} ou entre K^+ et Li^+ de même qu'entre La^{3+} et Gd^{3+} par exemple, ce qui correspond à $\Delta \Delta G \approx 3$ kcal/mol). Par contre, on observe une sélectivité importante entre un ion de charge +2 d'une part et un ion de charge +3 d'autre part : $\Delta \log K_{\text{ML}}(\text{M}^{3+}-\text{M}^{2+}) = 4,6$ à $12,0$ selon les métaux envisagés (soit $\Delta \Delta G(\text{M}^{3+}-\text{M}^{2+}) = 6$ à 16 kcal/mol).

Pour DOTA^{4-} et MIDA^{2-} (voir **Tableau I-6**), comme pour EDTA^{4-} , la stabilité des complexes alcalins et alcalino-terreux, Mg(II) mis à part, augmente quand le rayon ionique de l'ion diminue. De plus, pour les complexes alcalins et alcalino-terreux, comme pour les complexes des Ln^{3+} , les complexes d' EDTA^{4-} sont moins stables que ceux de DOTA^{4-} .

M ⁿ⁺	r _{ionique} (Å)**	EDTA ⁴⁻ [81,17] (i = 1)	DOTA ⁴⁻ [17] (i = 1)	MIDA ²⁻ [17] (i = 2)
Li ⁺	0,8	2,9	4,3	
Na ⁺	1,0	1,8	4,4	
K ⁺	1,4	0,8	1,6	
Mg ²⁺	0,7	8,8 à 8,9	11,9	5,8
Ca ²⁺	1,1	9,7 à 10,9	17,2	6,6
Sr ²⁺	1,2	8,6	15,2	4,8
Ba ²⁺	1,5	7,8	12,9	4,9

** Valeurs correspondants à un nombre de coordination de 6[3]

On note I, la force ionique et T, la température à laquelle ont été déterminées les constantes :

T = 25°C, I = 0,1 mol.L⁻¹ pour EDTA⁴⁻ et DOTA⁴⁻ ; T = 25°C, I = 0,1 mol.L⁻¹ pour MIDA²⁻.

$$\beta_i = \frac{[ML_i]}{[M] \cdot [L]^i}, M = \text{ion lanthanide}, L = \text{ligand et } \beta_1 = K_1$$

Tableau I-6 : Valeurs expérimentales de log β_i pour des complexes de M⁺ et M²⁺ avec EDTA⁴⁻, DOTA⁴⁻ et MIDA²⁻

Notons enfin que les complexes alcalino-terreux d'EDTA⁴⁻, DOTA⁴⁻ et MIDA²⁻ sont régis par l'entropie comme le sont les complexes d'EDTA⁴⁻ avec les Ln³⁺ (voir **Tableau I-7**) : la valeur absolue de TΔS est du même ordre de grandeur voire supérieure à celle de ΔH.

Conditions	EDTA ⁴⁻			DOTA ⁴⁻		
	T = 20°C	I = 0,1 mol.L ⁻¹		T = 25°C	I = 0,1 mol.L ⁻¹	
M ²⁺	log K ₁	ΔH ₁	TΔS ₁	log K ₁	ΔH ₁	TΔS ₁
Mg ²⁺	8,9	3,5	15,3	17,9	1,9	18,1
Ca ²⁺	10,7	-6,6	7,8	17,2	-11,7	11,8
Sr ²⁺	8,7	-4,1	7,6	15,2	-10,5	10,2
Ba ²⁺	7,8	-4,9	5,7	12,9	-8,5	9,1

Conditions	MIDA ²⁻					
	T = 20°C			I = 0,1 mol.L ⁻¹		
M ²⁺	log K ₁	ΔH ₁	TΔS ₁	log β ₂	ΔH ₂	TΔS ₂
Mg ²⁺	3,5	3,0	7,6	5,8	2,1	9,9
Ca ²⁺	3,8	-1,4	3,7	6,6	-1,9	7,0
Sr ²⁺	2,9	-1,0	2,9	4,8		
Ba ²⁺	2,6	-0,9	0,4	4,9		

On note respectivement T et I, la température et la force ionique pour lesquelles les constantes ont été déterminées.

Tableau I-7 : Constantes d'équilibres, différences d'enthalpie et d'entropie de complexation[17] pour les complexes d'EDTA⁴⁻, de DOTA⁴⁻ et de MIDA²⁻ avec les alcalino-terreux(II)

Les complexes alcalins et alcalino-terreux semblent donc un bon modèle de certains phénomènes mis en jeu dans les complexes des Ln³⁺.

I - 3. ETUDES ANTERIEURES DE MECANIQUE ET DYNAMIQUE MOLECULAIRE

Nous nous sommes intéressés aux études de mécanique (MM) et dynamique moléculaire (DM) portant d'une part sur les ligands polyaminocarboxylate et d'autre part sur les Ln^{3+} . Les études concernant les deux sujets réunis sont présentées dans le paragraphe des Ln^{3+} . Comme cela sera développé dans le Chapitre II, afin de pouvoir modéliser des échanges de ligands et des changements de nombre de coordination, les interactions cation - ligand doivent être représentées de manière non liées. C'est pourquoi seuls les travaux répondant à ce critère sont ici présentés.

I - 3.1. Simulations de ligands polyaminocarboxylate

Deux formes protonées de l'EDTA ($(\text{H})_2\text{EDTA}^{2-}$ et $(\text{H})_3\text{EDTA}^-$) ont été étudiées par mécanique moléculaire en phase aqueuse[82]. Pour cette étude, les répartitions de charge sur les ligands ont été déterminées par chimie quantique avec la méthode semi-empirique AM1 mais les auteurs ne précisent que les charges globales sur les groupements carboxylate : nous n'avons donc pu utiliser leur modèle. En revanche, cette étude montre que la molécule d'EDTA a tendance à se déployer lorsque la valeur absolue de sa charge diminue (ligand moins négatif), les différents groupements COO se repoussant moins.

La complexation de Ca^{2+} par EDTA^{4-} a, quant à elle, été étudiée par dynamique moléculaire en phase aqueuse[83], les molécules d'eau étant représentées de manière explicite et les interactions cation - ligand de manière non covalente (potentiel de Coulomb + potentiel de Lennard-Jones). Les charges atomiques ont été déduites de celles des acides aminés.

$$\begin{array}{llll} q_{\text{O}(\text{H}_2\text{O})} = -0,820 \text{ e} & q_{\text{C}(\text{COO}^-)} = +0,270 \text{ e} & q_{\text{C}(\text{CH}_2)} = -0,060 \text{ e} & q_{\text{N}} = -0,120 \text{ e} \\ q_{\text{H}(\text{H}_2\text{O})} = +0,410 \text{ e} & q_{\text{O}(\text{COO}^-)} = -0,635 \text{ e} & q_{\text{H}(\text{CH}_2)} = +0,050 \text{ e} & q_{\text{Ca}} = +2,00 \text{ e} \end{array}$$

Le complexe $[\text{Ca}(\text{EDTA})]^{2-}$ ne se dissocie pas au cours de la trajectoire de dynamique moléculaire. En outre, deux molécules d'eau viennent se coordonner au cation (distance $\text{Ca}^{2+} - \text{O}(\text{H}_2\text{O})$ d'environ 2,3 Å). Le complexe obtenu comporte deux atomes d'azote et trois groupements carboxylate monodentates liés à Ca^{2+} , ce qui diffère peu de la structure connue à l'état solide[42]. La question de la répartition de charge méritant d'être creusée, il sera particulièrement intéressant de comparer nos résultats à ceux-ci.

Par contre, dans l'étude de Teleman *et al.*[83], l'EDTA tétraprotoné $(\text{H})_4\text{EDTA}$ est représenté avec

quatre groupements acide carboxylique alors que cette forme est très peu probable.

I - 3.2. Simulation de complexes de Ln³⁺

Au commencement de cette thèse, aucun champ de forces existant n'était adapté à l'étude de différences entre des complexes de Ln³⁺. Dans la littérature, les études de sélectivité en phase liquide concernent essentiellement des cations M⁺[84] ou M²⁺[85]. D'autres études s'intéressent à des complexes de Ln³⁺ avec des ligands polyaminocarboxylate[86-90] et avec divers autres ligands[91-96] mais seule une étude, très récente[97], s'intéresse à la sélectivité d'un cation vis à vis d'un autre. Comme le montre le **Tableau I-8**, les paramètres employés peuvent varier de manière considérable en fonction de l'utilisation que l'on veut en faire mais aussi en fonction des paramètres des ligands.

Ln ³⁺	Paramètres de Lennard-Jones*		Ligands étudiés	Référence
	r* (Å)	ε (kcal/mol)		
plusieurs	non précisés		éthers ; nitrates	Beech <i>et al.</i> [96]
Eu ³⁺	1,868	0,0028	cryptants ; cryptates ; calixarènes	Auffinger <i>et al.</i> [91]
Gd ³⁺	1,8	0,2	DTPA ; DOTA et dérivés	Fossheim <i>et al.</i> [87]
Eu ³⁺	1,8	0,2	macrocycles dérivés du DTPA	Frey <i>et al.</i> [89]
Gd ³⁺	2,0	0,026	ligands polyaminocarboxylate	Tan <i>et al.</i> [88]
Nd ³⁺	1,9 environ	0,02 environ	eau	Galera <i>et al.</i> [95]
La ³⁺ , Nd ³⁺ , Eu ³⁺ , Gd ³⁺ , Yb ³⁺	1,656 à 2,105	0,04 à 0,06	eau ; [18]-crown-6	Van Veggel <i>et al.</i> [97]

Tableau I-8 : Etudes de Mécanique et Dynamique moléculaire de complexes de Ln³⁺ : Récapitulatif des études modélisant les interactions cation - ligand de manière non covalente (potentiel de Lennard-Jones et potentiel de Coulomb seulement)

Il convient de s'attarder sur les études de Fossheim *et al.*[87] portant sur les complexes de Ln³⁺ avec différents ligands polyaminocarboxylate. Les paramètres de Gd³⁺ ont été déterminés pour reproduire la structure cristalline de [Eu(DOTA)(H₂O)]⁻, les charges sur le ligand étant des charges de Mulliken calculées au niveau Hartree-Fock (HF)[98] avec une base d'orbitales atomiques STO-3G[98]. Cette étude permet de corréliser un paramètre "Energie de réaction en phase aqueuse" avec le logarithme de la constante d'équilibre des complexes.

Tan *et al.*[88] ont également ajusté les paramètres de van der Waals de Gd³⁺ de manière à reproduire correctement les distances Gd-O observées dans les structures cristallines des complexes polyaminocarboxylate, les charges sur les ligands étant calculées par une méthode *ab-initio* avec une base d'orbitales atomiques 6-31G* (le type de charge utilisé n'est pas précisé). Dans les complexes simulés en phase aqueuse (en utilisant un modèle SPC de solvant explicite), les distances Gd-N calculées sont plus courtes que les distances cristallines correspondantes.

* Définitions de r* et de ε : voir Chapitre II - Méthodes

Par contre, les fonctions de distribution radiale de l'eau autour de Gd^{3+} indiquent bien trois molécules d'eau hydratant le cation Gd^{3+} au sein du complexe $[Gd(EDTA)]^-$ et une molécule d'eau seulement au sein du complexe $[Gd(DTPA)]^{2-}$. En fonction de la proportion du nombre d'atomes d'azote par rapport au nombre d'atomes d'oxygène du ligand, les simulations prévoient des groupements carboxylate soit monodentés, soit bidentés.

L'étude de Galera *et al.*[95] mérite également que l'on s'y attarde. Les paramètres des Ln^{3+} du début, du milieu et de la fin de la série ont été étudiés par méthode de Monte Carlo, en utilisant soit un potentiel de Lennard-Jones, soit un potentiel de Buckingham pour représenter les interactions cation - eau (avec un modèle d'eau classique appelé TIP4P). Cette étude ne propose pas réellement de couples de paramètres de Lennard-Jones (r^*, ϵ) mais précise dans quels intervalles se situent les paramètres permettant de reproduire la structure d'hydratation des Ln^{3+} (nombre de coordination et distance cation - eau). Nous nous sommes inspirés de leur approche pour dériver des paramètres de Ln^{3+} adaptés à des études de sélectivité de complexation. En revanche, au lieu d'ajuster les paramètres sur des enthalpies d'hydratation comme le font Galera *et al.*[95], nous avons développé nos paramètres de manière à reproduire des différences d'enthalpies libre d'hydratation (méthode utilisée pour déterminer des paramètres de cations alcalins, alcalino-terreux ou actinide (uranyle)[80,99]).

L'étude de Monte Carlo de Galera *et al.*[95] a également été reprise par Van Veggel *et al.*[97] pour dériver les paramètres de plusieurs Ln^{3+} , en s'appuyant alors sur des calculs d'enthalpies libres d'hydratation absolues. Cependant, leurs résultats ayant été publiés très récemment (1999), nous n'avons pu les utiliser dans le cadre de notre travail.

Notons enfin des travaux de dynamique moléculaire s'intéressant plus particulièrement aux polyèdres de coordination des Ln^{3+} dans leurs complexes aqua[93,100,101]. Une méthode est notamment proposée pour mimer les effets de polarisation de l'eau en présence de Ln^{3+} [93]. Or, l'eau et les autres ligands doivent être représentés par un modèle de même type. L'utilisation d'un modèle polarisé pour les ligands organiques nécessite le développement d'un champ de forces spécifique. En outre, cela représente une augmentation considérable du temps de calcul par rapport à l'utilisation d'un modèle "non polarisé". Nous travaillerons donc avec un modèle ne prenant pas en compte la polarisation de manière explicite.

I - 3.3. Conclusion

Au début de ce travail, il n'existait pas de modèles pour les Ln^{3+} adaptés à des études de différences de complexation en phase aqueuse. C'est pourquoi des paramètres ont été développés spécifiquement au cours de cette thèse. Le modèle développé sera comparé à un modèle publié[97] alors que notre travail se terminait.

I - 4. BILAN

L'analyse des structures cristallines des complexes des ligands polyaminocarboxylate avec des cations alcalins, alcalino-terreux et lanthanide montrent que les groupements carboxylate sont rarement bidentés dans ces complexes à l'état cristallin. Cette analyse montre également que les groupements azotés sont généralement coordonnés aux cations complexés.

Dans le cas des complexes d'EDTA⁴⁻ à l'état solide, les cations alcalino-terreux(II) et lanthanide(III) sont coordonnés par les deux atomes d'azote et par quatre groupements carboxylate monodentates. Le cas du magnésium se distingue par deux types de liaisons cation - oxygène. Dans tous les cas, des molécules d'eau sont coordonnées en première sphère de coordination des cations complexés (de 1 à 4). En solution, les structures des complexes semblent symétriques ce qui indiquerait que leur structure est proche des structures connues à l'état solide. Des études de luminescence confirment également la présence de molécules d'eau en première sphère de coordination d'Eu³⁺ complexé.

Dans le cas des complexes de DOTA⁴⁻, les quatre atomes d'azote et quatre groupements carboxylate monodentates sont coordonnés, une molécule d'eau complétant éventuellement la sphère de coordination du cation complexé. L'hélicité, gauche ou droite, des groupements acétate autour du cycle azoté est à l'origine de l'existence de deux diastéréoisomères qui seront simulés.

Par contre, les structures des complexes de MIDA²⁻ sont mal connues.

D'autre part, pour les trois ligands EDTA, DOTA, MIDA, complexes protonés exceptés, la stabilité des complexes augmente avec la diminution des rayons ioniques des cations. En outre, pour un nombre égal de groupements carboxylate, l'ordre de stabilité des complexes est le suivant : DOTA⁴⁻ > EDTA⁴⁻.

Beaucoup de données expérimentales relatives aux complexes 1:1 non protonés étant disponibles, dans un premier temps, et bien que la zone de pH utilisée dans le procédé TALSPEAK se situe entre 1,5 et 3,0, la modélisation portera sur le domaine de pH > 5. Il semble que les complexes monoprotonés de l'EDTA avec les cations lanthanide comportent un groupement acide carboxylique mais leurs stabilités relatives sont mal connues. Ils seront étudiés dans un second temps.

EDTA⁴⁻, molécule assez simple et pour laquelle la sélectivité de complexation d'un bout à l'autre de la série des Ln³⁺ est assez importante, sera d'abord étudiée comme ligand modèle de la famille des ligands polyaminocarboxylate. Il s'agit de savoir si nous pouvons rendre compte de la sélectivité d'un

ligand de charge -4, au sein de la série des alcalino-terreux, d'une part, et au sein de la série des Ln^{3+} , d'autre part. Les complexes et les structures des ligands libres DOTA^{4-} , $\text{EDTA}(\text{H})^{3-}$, MIDA^{2-} seront étudiés à titre comparatif, notamment afin de mieux comprendre le rôle joué par le pont méthylène sur la structure (et ainsi la stabilité) des complexes d' EDTA^{4-} . Là encore, peut-on reproduire les stabilités relatives des complexes des trois ligands ?

Enfin, l'analyse bibliographique des études théoriques antérieures portant sur les complexes des Ln^{3+} révèle la nécessité de développer un champ de forces pour les Ln^{3+} , un champ de forces qui soit adapté pour l'étude de leurs différences.

CHAPITRE II : METHODES

II - 1. INTRODUCTION

Deux techniques ont été utilisées : une approche classique (mécanique et dynamique moléculaire - MM et DM) et une approche quantique (mécanique quantique - MQ).

La MM et la DM permettent d'étudier l'évolution des systèmes (ligands et complexes) en phase aqueuse, à température ambiante.

La mécanique quantique permet d'une part de déterminer les charges atomiques nécessaires pour les modèles de MM et, d'autre part, de caractériser plus précisément les composantes énergétiques (interactions cation - ligand) mises en jeu au sein des complexes.

II - 2. MECANIQUE ET DYNAMIQUE MOLECULAIRE

II - 2.1. Représentation de l'énergie potentielle des systèmes

La mécanique moléculaire (MM) permet d'accéder à la valeur de l'énergie potentielle d'un système en se basant sur un modèle mécanique de représentation des interactions entre atomes. Les atomes sont considérés comme des sphères dures reliées entre elles par des ressorts (les liaisons). Les lois et les constantes de force définissant ce modèle constituent un champ de forces.

L'énergie est alors définie par rapport à une structure hypothétique. Cette énergie se décompose en deux termes, ceux qui correspondent à des interactions entre atomes dits liés et ceux qui définissent les interactions entre atomes dits non liés (atomes de molécules différentes ou atomes d'une même molécule séparés par au moins trois liaisons).

Le champ de forces que nous avons utilisé définit l'énergie potentielle des systèmes de la manière suivante (définition utilisée dans les logiciels AMBER4.1 et AMBER 5.0[31]) :

$$E = \sum_{\text{liaisons}} K_r (r - r_{eq})^2 + \sum_{\text{angles}} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 + \sum_{\text{dièdres et impropres}} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)] \left. \vphantom{E} \right\} \text{termes "liés" (E}_l) \\ + \sum_{i < j} \left[\frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r \cdot r_{ij}} + \epsilon_{ij} \cdot \left[\left(\frac{r_{ij}^*}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \cdot \left(\frac{r_{ij}^*}{r_{ij}} \right)^6 \right] \right] \left. \vphantom{E} \right\} \text{termes "non liés" (E}_{nl}) \quad (1)$$

- $(K_r, r_{eq}), (K_\theta, \theta_{eq}), (V_n, n, \gamma)$ sont des termes constants caractérisant chaque type de liaison, d'angle, d'angle dièdre ou impropre.

- r, θ, ϕ sont les distances, angles et angles dièdres définissant le système étudié.

Le potentiel définissant les termes non liés est dit potentiel en 1-6-12 les fonctions étant en $1/r_{ij}$, $1/r_{ij}^6$ et $1/r_{ij}^{12}$ (r_{ij} , distance entre les atomes i et j).

- r_{ij}^* et ϵ_{ij} sont des paramètres définissant l'interaction de van der Waals entre les deux atomes i et j .

Ils se décomposent en r_i^*, r_j^*, ϵ_i et ϵ_j sous la forme : $r_{ij}^* = r_i^* + r_j^*$ et $\epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_i \cdot \epsilon_j}$

- q_i et q_j sont les charges partielles sur les atomes i et j , définissant l'interaction de Coulomb.

- ϵ_r est un paramètre représentant la constante diélectrique du milieu. Il peut prendre la forme d'une fonction de la distance interatomique r_{ij} .

- ϵ_0 est la constante diélectrique du vide.

Les champs de force des logiciels AMBER4.1 et AMBER5.0 comportent également un terme de polarisation mais nous ne l'avons pas utilisé. Concernant la partie liée des systèmes étudiés, les paramètres du champ de forces parm94[102] ont été choisis car ils sont adaptés à la description des acides aminés[102] et de nombreuses molécules organiques[99].

II - 2.1.1. Représentation des complexes

Les champs de force inclus dans les logiciels de mécanique/dynamique moléculaire ne contiennent pas les paramètres nécessaires à la modélisation des complexes des cations lanthanide. Seuls les paramètres adaptés à quelques métaux de transition et à des cations alcalins sont en général présents. Il est donc nécessaire, au préalable à tout calcul sur d'autres cations, d'ajouter les paramètres correspondants dans le champ de forces. Trois méthodes sont principalement utilisées pour représenter des composés de coordination par modélisation moléculaire[103,96] : la méthode du champ de forces de valence (en anglais Valence Force Field d'où l'abréviation **VFF**), la méthode **POS** (en anglais Points On a Sphere) et la méthode dite méthode **ionique**.

Les méthodes VFF et POS font intervenir des liaisons explicites entre les atomes donneurs L des ligands et les cations M complexés mais les interactions entre atomes L ne sont pas traitées de la même manière dans les deux méthodes : la méthode VFF introduit des paramètres concernant les angles L-M-L alors que la méthode POS prend en compte uniquement des interactions non liées L---L (interactions de van der Waals ou interactions de van der Waals et interactions électrostatiques). L'utilisation de ces méthodes (VFF ou POS) implique que le nombre de coordination des ions métalliques soit connu *a priori* et soit fixe. Elles ne permettent pas d'étudier des formations et des dissociations de complexes (pas de possibilité d'échange de molécule d'eau par exemple). Dans le cas de la méthode ionique, les interactions entre le centre métallique et les atomes donneurs des ligands sont traitées comme des interactions entre atomes non liés. La cohésion des complexes est assurée uniquement par des interactions de van der Waals et des interactions électrostatiques. Le nombre de paramètres caractéristiques du métal, à introduire dans le champ de forces, est très réduit mais ces paramètres doivent être ajustés très précisément. Contrairement aux deux précédentes, cette dernière méthode permet des calculs où l'ion métallique adopte différents nombres de coordination avec différents types de polyèdres de coordination. Cette méthode est donc la méthode utilisée lors de ce travail.

Pour les cations alcalins et alcalino-terreux, les paramètres de Åqvist[80], développés pour la méthode ionique, ont été utilisés. Pour les Ln³⁺, des paramètres ont été développés lors de ce travail. Des calculs quantiques montrent que la charge des cations lanthanide(III) est inférieure à 3 à cause du transfert de charge cation - ligand[104,105,106]. Une charge de +3 a cependant été imposée pour les Ln(III), afin d'être en accord avec la représentation des cations alcalins et alcalino-terreux (+1 et +2 respectivement), utilisée par Åqvist[80].

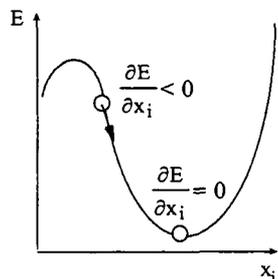
II - 2.1.2. Modélisation du solvant

Pour étudier la complexation en phase aqueuse, il est nécessaire de prendre en compte de façon explicite les phénomènes d'hydratation[84,107]. En effet, la désolvatation du cation joue un rôle important lors de sa complexation notamment en raison des effets entropiques. L'énergie liée à cette désolvatation se répercute au niveau des constantes thermodynamiques de complexation. Un modèle de solvant explicite permet de reproduire des effets spécifiques du solvant (compétition complexation / solvatation par exemple) alors que les modèles de continuum traduisent des propriétés macroscopiques (interactions non spécifiques et à longue distance)[108]. Dans notre cas, les molécules de solvant ont été introduites sous la forme de **boîtes de solvant** de dimensions finies, chacune des molécules d'eau étant représentée par le modèle d'eau TIP3P[109], modèle utilisé de manière classique avec le champ de forces parm94[102]. Des conditions périodiques aux frontières de la boîte ont été imposées afin de simuler un solvant de taille infinie (c'est-à-dire sans effet de bord)[99].

Au-delà d'une certaine distance, dite **distance de troncature** ou **cut-off**, les interactions non liées sont supposées nulles et seront parfois négligées. Toutefois, dans certains cas, la sommation d'Ewald (PME, Particle Mesh Ewald)[110] a été utilisée pour prendre en compte les interactions électrostatiques à longue distance, celles-ci étant non négligeables pour des systèmes très chargés, comme nous l'avons noté en introduction. Cette technique permet d'additionner les interactions à longue distance (au delà du cut-off) entre une particule et toutes ses images dans un système infini représenté par des conditions périodiques. L'intérêt de cette méthode est d'utiliser, à longue distance, un algorithme de calcul de la somme des charges qui converge plus rapidement qu'une somme coulombienne classique.

II - 2.2. Minimisations d'énergie

Deux méthodes ont été utilisées pour minimiser l'énergie potentielle des systèmes étudiés : la méthode de plus grande pente ou "steepest-descent" et la méthode du gradient conjugué. La recherche du minimum énergétique est basée sur le calcul des dérivées premières de l'énergie potentielle.



Dérivée première de l'énergie potentielle :

$$\frac{\partial E}{\partial x_i} \text{ où les } x_i, \text{ représentent les positions atomiques}$$

Figure II-1 : Représentation schématique d'une surface d'énergie potentielle et de l'utilisation de la dérivée première pour déterminer le minimum énergétique du système

La méthode steepest-descent détermine le déplacement des atomes entre le pas P et le pas P+1 à partir du calcul de la dérivée première au pas P seulement. Cette méthode est peu coûteuse en temps de calcul et très efficace pour les premiers pas de minimisation mais la convergence peut être difficile à atteindre.

La méthode du gradient conjugué est une méthode proche mais qui tient compte des dérivées premières aux pas précédents. A proximité du minimum énergétique, cela permet d'atteindre la convergence plus facilement.

La méthode steepest-descent et la méthode du gradient conjugué ont donc été utilisées successivement.

II - 2.3. Dynamique moléculaire (DM)

Contrairement à la mécanique moléculaire qui s'intéresse aux structures statiques des molécules, par minimisation de l'énergie potentielle du système, la dynamique moléculaire permet de représenter les mouvements des systèmes, liés à l'agitation thermique des atomes.

II - 2.3.1. Algorithme

Le calcul de la trajectoire d'un système se composant de n particules est basé sur l'équation du mouvement de Newton[111].

$$\text{Pour chaque particule } i, \text{ on a : } \bar{F}_i = m_i \cdot \bar{a}_i = m_i \cdot \frac{d\bar{v}_i}{dt} \quad (2) \quad \text{avec } \bar{F}_i = -\bar{\nabla}_i E(1, \dots, n) \quad (3)$$

et : m_i , masse de la particule i ,

$E(1, \dots, n)$, énergie potentielle du système composé de n particules,

\bar{F}_i , somme des forces exercées sur i ,

\bar{a}_i , \bar{v}_i , \bar{r}_i , respectivement accélération, vitesse, position de i à l'instant t .

Soit un intervalle de temps Δt . En soustrayant les développements en série de Taylor, limités au second ordre, de la vitesse à $(t + \Delta t/2)$ et $(t - \Delta t/2)$, on obtient :

$$\bar{v}_i \left(t + \frac{\Delta t}{2} \right) = \bar{v}_i \left(t - \frac{\Delta t}{2} \right) + \frac{1}{m_i} \cdot \bar{F}_i(\{r_i\}) \cdot \Delta t + O(\Delta t^3) \quad (4)$$

En utilisant la même procédure pour le développement en série de Taylor de $\bar{r}_i(t)$ et l'équation du mouvement de Newton (2), on a alors :

$$\bar{r}_i(t + \Delta t) = \bar{r}_i(t) + \bar{v}_i \left(t + \frac{\Delta t}{2} \right) \cdot \Delta t + O(\Delta t^3) \quad (5)$$

A $t = 0$, les vitesses sont déterminées de manière aléatoire selon une distribution des vitesses de

Boltzman.

Ainsi, connaissant :

- l'énergie potentielle du système à l'instant t ,

- sa vitesse à l'instant $\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right)$,

- sa position à l'instant t ,

nous pouvons en déduire sa vitesse à l'instant $\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)$ et sa position à l'instant $(t + \Delta t)$.

Cet algorithme, "implémenté" dans les logiciels AMBER4.1 et AMBER 5.0[31] que nous avons utilisés, fait intervenir directement l'expression de la vitesse, ce qui permet de contrôler la température (pour des dynamiques à température constante) en rééchelonnant les vitesses par un couplage avec un bain thermique[112].

II - 2.3.2. Analyse des simulations : calcul de fonctions de distribution radiales (RDF)

La dynamique moléculaire permet notamment d'accéder à la structure d'hydratation de cations. En effet, la trajectoire enregistrée au cours de la dynamique dans une boîte d'eau explicite permet de calculer les fonctions de distribution radiale $g(r)$ (RDF, **Radial Distribution Function**) de l'eau autour du cation.

$$g_{XM}(r) = \frac{1}{4\pi\rho_X \cdot r^2} \cdot \frac{dN_{XM}(r)}{dr} \quad (6) \quad \text{avec : } \begin{array}{l} M, \text{ cation,} \\ X, \text{ atome H ou O de l'eau,} \\ \rho_X, \text{ densité de X,} \\ N, \text{ nombre de X à distance } r \text{ de M.} \end{array}$$

La **Figure II-2** représente les fonctions $g(r)$ pour les atomes d'oxygène (en pointillés) ou d'hydrogène (en trait continu) autour du cation Ca^{2+} dans l'eau. La position du maximum du premier pic de $g(r)$ donne la distance moyenne cation - oxygène (ou cation - hydrogène selon la fonction de distribution étudiée) pour les molécules d'eau présentes dans la première couche de solvation du cation.

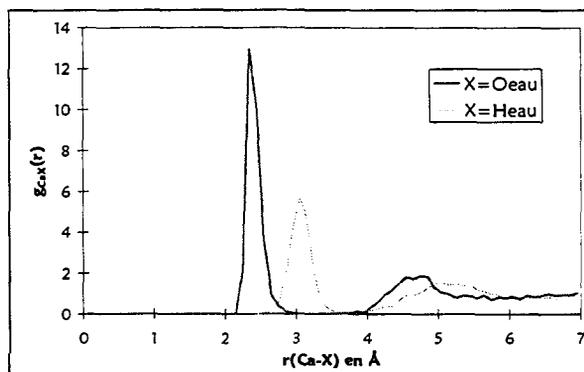


Figure II-2 : Exemple de fonction de distribution radiale

L'intégrale de ce premier pic de $g(r)$ donne le nombre d'atomes d'oxygène ou d'hydrogène de l'eau présents autour du cation à la distance moyenne du maximum du pic. Il est alors possible d'en déduire le nombre de molécules d'eau présentes en première sphère de coordination du cation. De même, lorsque la deuxième sphère de coordination est bien définie (comme c'est le cas sur la **Figure II-2**), l'intégrale du second pic de $g(r)$ donne le nombre de molécules d'eau présentes en deuxième sphère de coordination du cation.

La sphère d'hydratation de certains atomes des ligands sera également étudiée à l'aide de fonctions de distribution radiale de l'eau.

II - 2.3.3. Calculs de différences d'enthalpies libres

II - 2.3.3.1. Principe

A partir de simulations de dynamique moléculaire, il est possible d'accéder à des différences d'énergies libres de Gibbs ou enthalpies libres. La différence d'enthalpie libre entre deux états A et B d'un système est calculée par une simulation où la fonction d'énergie potentielle est perturbée adiabatiquement de l'état A vers l'état B[113]. Au cours du travail présenté ici, deux techniques ont été utilisées pour calculer des différences d'enthalpie libre.

◆ La méthode de **perturbation thermodynamique de l'énergie libre**[112,113] (FEP : Free Energy Perturbation) combinée à une technique de fenêtrage. La différence d'enthalpie libre entre les états A et B est alors exprimée par :

$$\Delta G = G_B - G_A = \sum_{\lambda=0}^1 -RT \ln \left\langle e^{\frac{-\Delta E_{\lambda}}{RT}} \right\rangle_{\lambda} \quad (7)$$

avec : E, énergie potentielle,

R, constante des gaz parfaits,

T, température,

$$\Delta E_{\lambda} = E_{\lambda+\delta\lambda} - E_{\lambda},$$

$\left\langle \right\rangle_{\lambda}$ représentant la valeur moyenne.

Il y a mutation de B($\lambda = 1$) vers A ($\lambda = 0$) ($E_{\lambda} = \lambda E_B + (1-\lambda) E_A$) par modifications successives de pas $\delta\lambda$. Le calcul d'enthalpie libre est dit divisé en fenêtrages. Pour chaque λ , un échantillonnage des conformations est réalisé par dynamique moléculaire à pression constante.

◆ La méthode d'**intégration thermodynamique**[112,113] (TI : Thermodynamic Integration) combinée là encore à une technique de fenêtrage :

$$\Delta G = G_B - G_A = \sum_{\lambda=0}^1 \int_{\lambda}^{\lambda+\delta\lambda} \left\langle \frac{\partial E(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} \delta\lambda \quad (8)$$

Le système doit rester quasiment en équilibre pour chaque valeur intermédiaire de λ , ce qui signifie que la valeur de λ doit varier très lentement.

Nous nous sommes restreints, au cours des mutations, à des variations de paramètres de van der Waals du champ de forces. Quelle que soit la méthode utilisée (TI et FEP), les variations de l'énergie potentielle E_{λ} ont été calculées en utilisant une combinaison linéaire des paramètres ϵ_i et r_{ij}^* de l'état initial ($\lambda = 1$) et de l'état final ($\lambda = 0$) :

$$\begin{aligned} \epsilon(\lambda) &= \lambda \epsilon(1) + (1-\lambda) \epsilon(0) \\ r^*(\lambda) &= \lambda r^*(1) + (1-\lambda) r^*(0) \end{aligned}$$

II - 2.3.3.2. Application aux études de sélectivité de complexation

L'enthalpie libre G étant une fonction d'état, ses variations sont indépendantes du chemin suivi. Selon le cycle thermodynamique présenté sur la **Figure II-3**, la sélectivité de complexation du cation M_1 par rapport au cation M_2 , complexés par le ligand L , est obtenue expérimentalement par la valeur de $\Delta\Delta G = \Delta G_1 - \Delta G_2$. Il est possible d'y accéder par dynamique moléculaire en calculant ΔG_3 et ΔG_4 en solution aqueuse : $\Delta\Delta G = \Delta G_3 - \Delta G_4$.

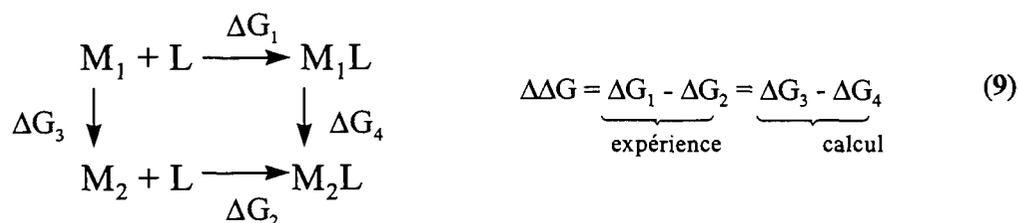


Figure II-3 : Cycle thermodynamique de complexation

De plus, la variation d'enthalpie libre associée à une réaction de complexation peut être reliée à la constante K de formation du complexe : $\Delta G = -RT \ln K$. Les rapports des constantes de complexation sont alors déterminés grâce à la relation :

$$\frac{K_1}{K_2} = \exp\left(\frac{\Delta G_1 - \Delta G_2}{RT}\right) = \exp\left(\frac{\Delta G_3 - \Delta G_4}{RT}\right) \quad (10)$$

Les rapports de constantes de complexation calculés de cette manière peuvent être comparés aux résultats expérimentaux de manière qualitative (ordre de stabilité des complexes), voire quantitative. Si $\Delta\Delta G$ est positif, alors le complexe du cation M_1 est plus stable que celui du cation M_2 .

II - 2.4. Mise en œuvre

II - 2.4.1. Mécanique et dynamique moléculaire.

L'intervalle de temps Δt sera appelé le "pas de temps" au cours des simulations de dynamique moléculaire. Le pas de temps est souvent choisi égal à 1 fs, ce qui correspond à la fréquence de vibration des liaisons interatomiques X-H. En utilisant l'algorithme SHAKE[114], qui fixe les longueurs des liaisons incluant un atome d'hydrogène, le pas de temps peut être augmenté jusqu'à 2 fs puisque l'on ne tient plus compte des vibrations interatomiques N-H, O-H et C-H. Ces vibrations ne nous intéressent pas, nous avons opté pour cette solution pour les simulations en phase aqueuse. En phase gazeuse, par contre, nous avons utilisé un pas de temps de 1 fs.

Toutes les DM ont été réalisées à l'aide de logiciel AMBER (version 4.1 ou 5.0[31]), à température constante ($T = 300$ K), avec couplage à un bain thermique, le temps de relaxation étant de 0,2 ps. En outre, en phase aqueuse, nous avons travaillé à pression constante ($P = 1$ atm).

Avant les simulations de DM en phase solvant présentées dans ce mémoire, les systèmes ont été préparés de la manière suivante :

- 1 - 1000 pas de minimisation (100 pas de steepest-descent puis 900 pas de gradient conjugué), en fixant les positions atomiques du soluté,
- 2 - 10 ps de DM (montée en température de 100 à 300 K), en fixant les positions atomiques du soluté,
- 3 - 1000 pas de minimisation (100 pas de steepest-descent puis 900 pas de gradient conjugué),
- 4 - 10 à 30 ps de DM (montée en température de 100 à 300 K).

Les deux premières étapes permettent de relaxer et d'équilibrer en température la boîte d'eau tout en conservant le soluté dans la conformation désirée. Des opérations similaires (troisième et quatrième étapes) sont ensuite répétées avec le système complet (solvant et soluté). Les dynamiques suivantes, réalisées à température constante, sont alors représentatives de l'évolution du soluté en milieu aqueux.

Les dynamiques dans le vide ont été précédées seulement des étapes trois et quatre : minimisation rapide et mise en température.

Pour les DM présentées dans la suite de ce travail, les structures ont été sauvegardées chaque 0,25 à 0,50 ps. Les caractéristiques structurales et énergétiques ont été analysées avec les logiciels MDS[115], DRAW[115] et INSIGHT-II[116].

II - 2.4.2. Calculs de différences d'enthalpies libres

Tous les calculs de différences d'enthalpies libres ont été réalisés en phase aqueuse, à pression et température constantes ($P = 1 \text{ atm}$, $T = 300\text{K}$).

Nous avons vérifié que, dans des conditions de calcul similaires (même cut-off, même temps d'échantillonnage, même nombre de fenêtres), les méthodes TI et FEP donnent des résultats comparables. La méthode FEP a cependant été préférée car son "implémentation" dans AMBER permet d'évaluer $\Delta G_{A \rightarrow B}$ (sens direct) et $\Delta G_{B \rightarrow A}$ (sens inverse) lors de la mutation $A \rightarrow B$, ce que ne permet pas la méthode TI. En revanche, pour les calculs utilisant la méthode PME pour représenter les interactions à longue distance, la méthode TI est la seule utilisable.

Quels que soient la méthode et le nombre de fenêtres utilisés, pour chaque calcul de différence d'enthalpie libre, 500 pas d'équilibration (1 ps) et 200 pas de collection des données (4 ps) ont été réalisés dans chaque fenêtre. Dans tous les cas, la taille des fenêtres ($\delta\lambda$) est constante au cours du calcul. Le temps de simulation et la valeur de $\delta\lambda$ sont donc directement reliés au nombre de fenêtres utilisé :

Nombre de fenêtres	$\delta\lambda$	Temps de simulation (ps)
11	0,10000	55
21	0,05000	105
41	0,02500	205
81	0,01250	405
161	0,00625	805

Tableau II-1 : Nombres de fenêtres et $\delta\lambda$ utilisés lors des calculs de différences d'enthalpies libres - Durées de simulation correspondantes

Enfin, pour la plupart des calculs de ΔG entre deux systèmes A et B, deux points de départ ont été utilisés : $\Delta G_{A \rightarrow B}$ (dit calcul dans le sens direct) et $\Delta G_{B \rightarrow A}$ (dit calcul dans le sens indirect) ont été calculés et la moyenne a été considérée. Ceci permet de vérifier que la valeur calculée pour ΔG est indépendante du chemin choisi.

II - 3. MECANIQUE QUANTIQUE

Toutes les études quantiques présentées par la suite ont été réalisées à l'aide du logiciel GAUSSIAN 94[117].

II - 3.1. Calcul des énergies des ligands et des énergies d'interaction cation / ligand

Les énergies de différentes structures des ligands ont été calculées par méthode *ab initio*[98] (niveau Hartree-Fock (HF) ou Møller-Plesset (MP2)) et en utilisant une base d'orbitales 6-31G*[98]. L'énergie des complexes des cations lanthanide(III) a été calculée au niveau HF. Pour les Ln(III), des pseudo-potentiels quasi relativistes incluant les électrons f dans le cœur et les bases associées[118] ont été utilisés, en relation avec une base 6-31G* pour les atomes des ligands. Les optimisations de géométrie ont été réalisées en utilisant les critères de convergence par défaut de GAUSSIAN 94 : 0,0003 ua sur la matrice des forces, 0,0012 ua sur la matrice des positions atomiques, force et déplacement maxima étant de 0,00045 ua et 0,00180 ua.

L'énergie d'interaction entre le cation M et le ligand L est calculée, aux erreurs de superposition de base près, par la formule : $E_{int} = E_{ML} - [E_M + E_L]$ (11)

avec : E_{int} , énergie d'interaction entre M et L,
 E_{ML} , énergie totale du complexe optimisé,
 E_M , énergie totale du cation,
 E_L , énergie totale du ligand optimisé.

Les erreurs de superposition de base (BSSE) ont été évaluées par la méthode de Boys et Bernardi[119] : $BSSE = [E_M(M+L) - E_M(M)] + [E_L(M+L) - E_L(L)]$ (12)

avec : $E_M(M+L)$, énergie du cation M, calculée avec les bases d'orbitales de M et L, dans la géométrie du complexe optimisé,
 $E_M(M)$, énergie du cation M, calculée avec la base d'orbitales de M seulement,
 $E_L(M+L)$, énergie du ligand L dans la géométrie du complexe, calculée avec les bases d'orbitales de M et L,
 $E_L(L)$, énergie du ligand L dans la géométrie du complexe, calculée avec la base d'orbitales de L seulement.

II - 3.2. Calcul des charges atomiques des ligands

Dans la définition de l'énergie potentielle de mécanique moléculaire (équation 1 page 43), le terme de Coulomb fait intervenir des charges nettes sur chacun des atomes constituant le système étudié.

Des charges dérivées de potentiels électrostatiques ont été utilisées comme paramètres dans le champ de forces de MM. D'autres types de charges ont également été calculées au cours de ce travail : des charges de Mulliken et des charges NBO. Ces trois types de charge sont décrits ci-dessous.

II - 3.2.1. Charges dérivées du potentiel électrostatique

Les charges dérivées du potentiel électrostatique paraissent les mieux adaptées pour des calculs de mécanique et de dynamique moléculaire en phase solvant. En effet, ces charges reproduisent de manière satisfaisantes les interactions intermoléculaires dans des systèmes relativement peu chargés (comme protéines et cations monovalents). Les charges sont ajustées par une méthode des moindres carrés de manière à reproduire le potentiel électrostatique calculé par mécanique quantique sur un grand nombre de points autour de la molécule considérée (voir Annexe F). Pour rester homogène avec le développement du champ de forces parm94[102], les calculs ont été réalisés au niveau HF avec une base d'orbitales 6-31G*. Les charges ainsi déduites surestiment uniformément la polarité moléculaire[102,113,120,121] mais sont bien équilibrées par rapport au modèle de solvant TIP3P[109] que nous utilisons (modèle surestimant également la polarité[102,113,120,121]). C'est une manière de tenir compte implicitement de la polarisabilité des ligands.

II - 3.2.2. Charges de Mulliken

Ce sont les charges les plus simples à déterminer par mécanique quantique. Elles sont calculées analytiquement à partir de la fonction d'onde du système[98]. L'analyse de population de Mulliken distribue la charge en fonction de l'occupation des orbitales atomiques. La population de recouvrement entre les paires d'atomes est divisée équitablement entre les deux atomes, sans tenir compte d'éventuelles différences d'électronégativité. Les charges obtenues dépendent fortement de la base d'orbitales utilisée pour le calcul quantique et sont souvent peu représentatives des interactions intermoléculaires. Elles ne sont donc pas utilisables directement comme paramètres d'un champ de forces de mécanique moléculaire. Par contre, elles nous permettront d'obtenir facilement des indications qualitatives sur des effets de polarisation et de transfert de charge.

II - 3.2.3. Charges NBO

L'analyse NBO (Natural Bond Orbital)[122] consiste à analyser la fonction d'onde moléculaire multiélectronique en termes d'unités liantes de paires électroniques localisées.

Par rapport aux charges de Mulliken, les charges NBO traduisent mieux les effets de transfert de charge. Elles sont moins dépendantes de la base d'orbitales atomiques. Les résultats obtenus par les deux méthodes seront comparés.

II - 4. RECAPITULATIF

L'étude bibliographique a montré la nécessité de simulations en milieu solvaté. Compte tenu des difficultés liées au traitement du solvant et des éléments à numéro atomique élevé en mécanique quantique et compte tenu de la taille des systèmes à étudier, nous nous sommes limités dans cette thèse à une approche classique : mécanique et dynamique moléculaire. Les simulations de dynamique moléculaire présentées ici sont réalisées avec une représentation explicite du solvant et en utilisant un modèle ionique de représentation des interactions métal - ligand. Ces choix permettent de prendre en compte, d'une part, des effets de solvant mis en jeu lors d'une réaction de complexation et, d'autre part, des changements de nombre de coordination le long de la série des Ln^{3+} . Cependant, bien que les phénomènes de polarisation des ligands en présence des cations Ln^{3+} soient non négligeables[106], le modèle de mécanique moléculaire que nous envisageons ne les prend pas en compte explicitement.

L'étude des stabilités relatives des complexes sera abordée à l'aide de calculs de différences d'enthalpie libre.

La mécanique quantique sera toutefois utilisée pour déterminer les charges atomiques nécessaires pour appliquer un modèle de mécanique moléculaire. Nous comparerons également les résultats de mécanique moléculaire aux résultats de mécanique quantique pour de petits complexes de Ln^{3+} .

Avant toute chose, il s'agit de déterminer les paramètres du champ de forces que nous utiliserons (charges des ligands, paramètres de van der Waals des cations). Ceci fait l'objet du chapitre suivant.

**CHAPITRE III : CALIBRATION
DU CHAMP DE FORCES**

III - 1. INTRODUCTION

Dans la définition de l'énergie en mécanique et en dynamique moléculaire, le terme de Coulomb fait intervenir des charges nettes sur chacun des atomes constituant le système étudié (voir Chapitre II). Ces paramètres ne sont pas définis indépendamment d'un champ de forces, c'est-à-dire qu'un jeu de charges adapté à un champ de forces ne le sera pas nécessairement pour un autre. Il s'agit donc de déterminer des distributions de charges utilisables pour modéliser les complexes des ligands polyaminocarboxylate dans le cadre du champ de force parm94[102] et d'un modèle d'eau TIP3P. Différentes méthodes sont envisagées ici pour déterminer les charges nettes sur EDTA⁴⁻. La méthode paraissant la mieux adaptée est ensuite appliquée pour déterminer les charges d'autres ligands polyaminocarboxylate et de quelques ligands simples.

En outre, afin de pouvoir étudier des sélectivités de complexation en phase aqueuse, il faut disposer de paramètres permettant de différencier les cations tant du point de vue énergétique que du point de vue géométrique. Ces paramètres doivent notamment permettre de reproduire les structures d'hydratation et les enthalpies libres d'hydratation relatives des cations. De tels paramètres sont disponibles pour les cations alcalino-terreux(II)[80] mais des paramètres ont dû être ajustés pour les Ln³⁺. La seconde partie de ce chapitre est consacrée au développement et à la caractérisation de ces modèles.

Afin de cerner les possibilités et les défauts de notre modèle de mécanique moléculaire, dans une troisième partie, sont comparés les résultats obtenus par mécanique/dynamique moléculaire et par mécanique quantique pour des complexes de Ln³⁺ avec des ligands azotés et oxygénés simples.

III - 2. DETERMINATION DES CHARGES PARTIELLES SUR LES LIGANDS

Tout au long de ce paragraphe, les charges seront données en unités électroniques (e).

III - 2.1. Analyse : Cas d'EDTA⁴⁻

Comme nous l'avons indiqué au Chapitre II, les charges atomiques dérivées du potentiel électrostatique sont les mieux adaptées pour représenter les interactions intermoléculaires en mécanique et dynamique moléculaire. Au cours d'une dynamique, plusieurs conformations du système sont générées. Cornell *et al.*[102] stipulent donc de prendre en compte les charges de différentes conformations et d'introduire des charges moyennes dans le champ de forces.

Nous avons d'abord calculé les charges sur plusieurs conformations d'EDTA⁴⁻ et de fragments représentatifs de la molécule avec la méthode **RESP**[123], en utilisant un potentiel électrostatique calculé par la méthode de Merz-Kollman (voir Annexe F). Lors d'une première étape, l'**équivalence des charges des atomes lourds de même type** est imposée. Dans une seconde étape, l'**équivalence des charges des carbones et des hydrogènes méthyléniques** est imposée.

Une seconde méthode (méthode **LE** décrite en Annexe F) a également été testée pour dériver des charges dérivées du potentiel électrostatique, les mêmes équivalences de charges atomiques étant imposées.

Enfin, l'étude, par mécanique quantique, de la polarisation d'EDTA⁴⁻ en présence d'une entité positive à proximité et la simulation, par mécanique moléculaire, de certains complexes en phase gazeuse permet d'apprécier la validité pour notre étude de chacune des répartitions de charge envisagées.

III - 2.1.1. Méthode RESP

III - 2.1.1.1. Charges déduites de la molécule complète

Il est particulièrement important, lors du calcul des charges d'EDTA⁴⁻, de prendre en compte plusieurs conformations de la molécule car ce ligand présente de nombreux degrés de liberté. Les conformations pour lesquelles les charges atomiques sont calculées doivent être représentatives de l'espace conformationnel. Ainsi, nous ne nous intéressons pas seulement aux conformations les plus stables mais nous souhaitons avoir un échantillonnage conformationnel le plus large possible.

Une dynamique de 100 ps du système isolé, à 500 K et avec des charges nulles sur les atomes a donc été réalisée. Afin de ne pas introduire d'artefact dans le choix des conformations, celles-ci ont

été sélectionnées chaque 10 ps de dynamique, la première structure étant sélectionnée après un temps choisi au hasard. Avant calcul des charges, les structures obtenues ont été relaxées (quelques pas de minimisation) afin d'éviter des contraintes stériques trop importantes. Nous avons vérifié que les structures choisies correspondaient bien à des conformations différentes du système (comparaison de certains angles et certains angles dièdres et calculs de déviations entre les différentes structures (RMS entre les positions atomiques^{*}). En outre, afin de s'assurer que cette méthode ne nous conduit pas à une distribution de charge particulière, les mêmes calculs ont été réalisés sur deux séries de conformations générées selon la procédure précédente.

Tous les résultats présentés dans cette partie résultent de calculs quantiques au niveau Hartree-Fock. Toutefois, comme nous étudions un composé anionique (charge -4), nous avons vérifié sur un exemple (voir Annexe F) qu'un calcul quantique post-Hartree-Fock, au niveau MP2, redonne bien des résultats comparables à ceux d'un calcul HF.

Par contre, nous n'avons pas étudié l'effet de l'utilisation d'une base d'orbitales atomiques plus importante. En effet, les charges utilisées généralement avec le champ de forces AMBER 4.1 sont déduites de calculs avec une base 6-31G* et la littérature montre que les charges nettes sont très sensibles aux effets de base[124]. La plupart du temps, des comparaisons ne peuvent être faites que dans des conditions de calcul identiques.

Le **Tableau III-1** présente les charges atomiques moyennes dérivées du potentiel électrostatique (par la méthode RESP) sur la molécule d'EDTA⁴⁻, obtenues à partir de 11 (série 1) ou de 10 (série 2) conformations différentes. **Entre parenthèses**, sont indiqués les **écarts maxima** obtenus sur la charge d'un atome de type donné, d'une conformation à une autre.

	Série 1	Série 2
H1	0,00 (0,26)	-0,03 (0,39)
C2	-0,03 (0,59)	+0,04 (0,83)
N3	+0,01 (0,41)	+0,03 (0,29)
C4	+0,01 (0,48)	+0,00 (0,45)
H5	-0,05 (0,16)	-0,05 (0,21)
C6	+0,77 (0,13)	+0,76 (0,11)
O7	-0,83 (0,04)	-0,83 (0,03)

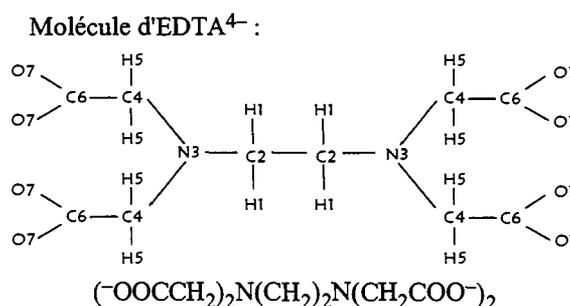


Tableau III-1 : Charges RESP dérivées du potentiel électrostatique HF/6-31G* sur EDTA⁴⁻

Nous constatons que les résultats moyens obtenus avec les deux séries de conformations sont peu différents. Ainsi, même si les charges de H1 et C2 changent de signe en fonction de la série, elles sont

^{*} $RMS = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (X_i - X'_i)^2}{N}}$, X et X' représentant les positions atomiques de deux structures différentes

proches de zéro dans les deux cas. Ceci confirme la validité de notre méthode de sélection des conformations générées lors de la dynamique dans le vide. Mais, **excepté les charges des atomes d'oxygène, toutes les autres charges varient de manière considérable en fonction de la conformation**. Par exemple, les charges des atomes d'azote et de carbone environnant sont très mal définies (fortement variables en fonction de la conformation). En effet, ces atomes ne représentent qu'une faible contribution aux surfaces sur lesquelles le potentiel électrostatique est calculé (voir **Figure III-1**). Ainsi, lors de l'ajustement des charges sur le potentiel électrostatique, les charges de ces atomes dits "cachés" peuvent varier fortement sans grande incidence sur le potentiel électrostatique[123].

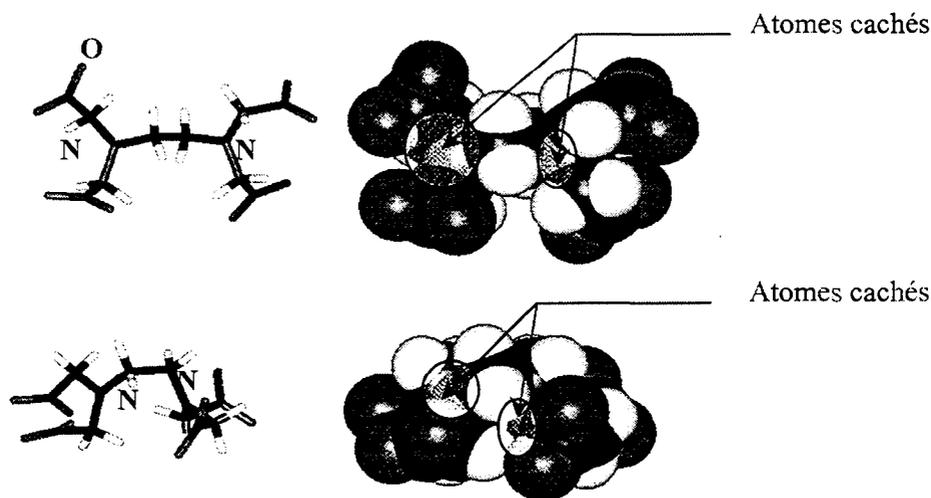


Figure III-1 : Représentations éclatée et compacte de deux conformations d'EDTA⁴⁻ : Mise en évidence du problème des "atomes cachés"

En fait, l'ajustement des charges sur le potentiel électrostatique est peu sensible à la charge sur l'azote. Ainsi, lorsque la méthode RESP est appliquée sur la molécule d'EDTA⁴⁻ complète, en imposant une pénalité harmonique sur les charges de Mulliken, la charge moyenne résultante sur l'azote est de -0,46. La qualité de l'ajustement (RRMS**) varie alors de 0,92 à 1,77 % pour les 11 conformations d'EDTA⁴⁻ précédemment citées : le potentiel est bien reproduit par les charges ainsi obtenues mais celles-ci varient toujours avec la conformation.

III - 2.1.1.2. Charges déduites de fragments

La répartition de charges sur une molécule au nombre élevé d'atomes peut être déduite en

$$** \text{RRMS} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (V_i - V_i')^2}{\sum_{i=1}^N V_i^2}}$$

avec V_i et V_i' , valeurs du potentiel électrostatique aux points i , calculées respectivement, par mécanique quantique et, à partir de la répartition de charges

s'intéressant aux répartitions de charges sur des molécules plus petites mais correspondant à des fragments de la molécule d'intérêt[120]. Cette méthode repose sur l'hypothèse que la charge d'un atome donné est influencée essentiellement par les atomes auxquels il est directement lié et par les groupements fonctionnels à proximité. Par contre, la charge de cet atome dépend peu des atomes de la molécule dont il est relativement éloigné. Avec cette méthode, certains fragments vont pouvoir servir à déterminer les répartitions de charges de différentes molécules de taille plus importante, ce qui représente un gain en temps de calcul et/ou permet de déterminer des répartitions de charges sur des molécules qui ne peuvent être traitées par mécanique quantique. Par contre, la difficulté d'application de cette méthode réside dans le choix des fragments de la molécule d'intérêt.

Nous avons étudié les charges sur cinq fragments d'EDTA⁴⁻ : fragments (A) à (E) présentés dans le **Tableau III-2**. *A priori*, les charges de la molécule d'EDTA⁴⁻ peuvent être déterminées en combinant celles des fragments (A), (B), (C) ou (D) et (E). Pour chacun des fragments, nous avons considéré de une à trois conformations (selon la mobilité du fragment), construites manuellement puis minimisées en MM. Ces conformations sont caractérisées dans le **Tableau III-2**.

Fragment		Nombre de conformations	Caractéristiques des conformations	
			1	2
(A)	$[(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2\text{COO}]^-$	2	$\phi_{\text{CNCC}} = 0^\circ$	$\phi_{\text{CNCC}} = 180^\circ$
(B)	$[\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2\text{COO})_2]^{2-}$	2	$\theta_{(\text{NCC})1} = +109^\circ$ $\theta_{(\text{NCC})2} = +109^\circ$	$\theta_{(\text{NCC})1} = +109^\circ$ $\theta_{(\text{NCC})2} = -109^\circ$
(C)	$[\text{CH}_3-\text{NH}-\text{CH}_2\text{COO}]^-$	2	$\phi_{\text{CNCC}} = 0^\circ$	$\phi_{\text{CNCC}} = 180^\circ$
(D)	$[\text{HN}(\text{CH}_2\text{COO})_2]^{2-}$	2	$\theta_{(\text{NCC})1} = +109^\circ$ $\theta_{(\text{NCC})2} = +109^\circ$	$\theta_{(\text{NCC})1} = +109^\circ$ $\theta_{(\text{NCC})2} = -109^\circ$
(E)	$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	1	$\phi_{\text{NCCN}} = 180^\circ$	

Tableau III-2 : Fragments de la molécule d'EDTA⁴⁻ - Caractéristiques des conformations sur lesquelles les calculs de charge ont été réalisés

La méthode RESP a été appliquée, après calcul du potentiel électrostatique HF/6-31G*, pour toutes les conformations considérées. Les charges moyennes sur ces conformations sont présentées sur la **Figure III-2**.

D'une part, la variation des charges lorsque l'on passe des fragments (A) et (C) aux fragments (B) et (D) (voir **Tableau III-3**) suggère qu'un fragment simple comportant un seul groupement acétate ne suffit pas pour représenter correctement les charges des groupements -CH₂COO⁻ d'EDTA⁴⁻. Lorsque deux groupements acétate sont présents, les liaisons C-O sont moins polarisées (atome d'oxygène moins négatif et carbone moins positif) de manière à réduire les répulsions entre les groupements carboxylate. Les fragments (B) ou (D) seront donc utilisés pour déterminer les charges sur les groupements -NCH₂COO⁻ d'EDTA⁴⁻.

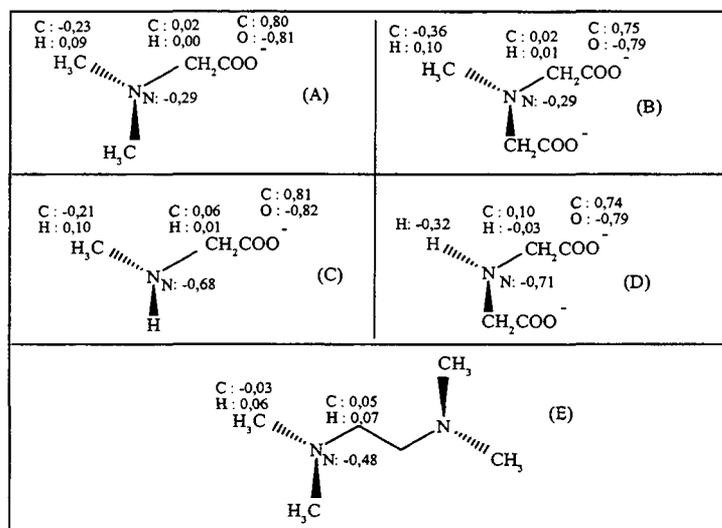


Figure III-2 : Charges dérivées du potentiel électrostatique HF/6-31G* par la méthode RESP pour les fragments (A) à (E) d'EDTA⁴⁻. Moyennes des valeurs calculées pour différentes conformations (voir Tableau III-2)

		O _(COO)	C _(COO)	C _(CH₂)	H _(CH₂)	N
Glycine	[H ₂ NCH ₂ COO] ⁻	-0,80	+0,72	+0,27	-0,05	-1,05
(C)	[CH ₃ -NH-CH ₂ COO] ⁻	-0,82	+0,81	+0,06	+0,01	-0,68
(A)	[(CH ₃) ₂ NCH ₂ COO] ⁻	-0,81	+0,80	+0,02	+0,00	-0,29
(D)	[HN(CH ₂ COO) ₂] ²⁻	-0,79	+0,74	+0,10	-0,03	-0,71
(B)	[CH ₃ N(CH ₂ COO) ₂] ²⁻	-0,79	+0,75	+0,02	+0,01	-0,29

Charges RESP sur la glycine dérivées d'un calcul quantique HF/6-31G*

Tableau III-3 : Charges RESP sur différents fragments de l'EDTA : Mise en évidence que les charges des atomes d'azote sont dépendantes du niveau de substitution de ces atomes

De plus, les charges des atomes d'azote varient de manière considérable en fonction des fragments. Nous retrouvons le problème d'un azote dont la charge est peu représentative de la réactivité lorsqu'il est substitué : azote "caché". Cela est mis en évidence lorsque l'on observe la variation de cette charge en fonction du nombre de substituants (voir Tableau III-3 : fragments glycine, (C) et (A) d'une part et fragments (D) et (B) d'autre part) : elle semble dépendre essentiellement du nombre de substituants portés par l'azote et peu de la nature des substituants. Lorsque l'atome d'azote est bisubstitué ou trisubstitué par des groupements carbonés, bien qu'ils aient des effets inductifs donneurs (CH₃, CH₂COO⁻), sa charge est moins négative que lorsque qu'il est monosubstitué.

Pour déduire les charges de l'EDTA, nous utilisons donc le fragment (D) plutôt que le fragment (B). En effet, les atomes d'azote de l'EDTA participent à la complexation (voir Chapitre I) et une charge négative de -0,29 sur ces atomes paraît trop faible pour représenter des interactions fortes avec un cation.

Concernant les charges sur les deux groupements méthylène $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ entre les deux atomes d'azote, nous nous sommes inspirés des charges de ces groupements dans le fragment (E). Enfin, afin de rester homogène avec le champ de forces parm94[102], nous avons limité les charges des hydrogènes (présents dans des groupements CH_2) à des valeurs absolues inférieures à 0,10.

III - 2.1.1.3. Récapitulatif

Le **Tableau III-4** reprend les répartitions de charges sur EDTA^{4-} obtenues soit à partir de l'étude de la molécule complète (**répartition N°1**), soit à partir des fragments (**répartition N°2**). Dans les deux cas, les charges de plusieurs atomes ont été ajustées de manière à obtenir une charge totale de -4,00.

	N° et origine de la distribution de charge	
	N°1 : EDTA entier	N°2 : Fragments (D) et (E)
H1	+0,02	+0,07
C2	-0,10	+0,03
N3	-0,10	-0,71
C4	-0,05	+0,10
H5	+0,00	0,00
C6	+0,77	+0,75
O7	-0,82	-0,79

Tableau III-4 : Répartitions de charges à envisager pour EDTA^{4-}

Pour le groupement $-\text{CH}_2\text{COO}^-$, notons qu'il existe peu de différences entre les répartitions des différents fragments, la répartition N°1 et la répartition N°2. Nous avons déjà remarqué, lors de l'étude sur la molécule d'EDTA complète, que les charges de ce groupement étaient bien définies (écarts faibles entre les charges des différentes conformations). Effectivement, les atomes correspondants, bien dégagés, contribuent de manière importante à la surface sur laquelle le potentiel électrostatique est calculé. De même, les deux répartitions de charges permettent de reproduire correctement le potentiel électrostatique autour de la molécule complète d'EDTA⁴⁻ (onze conformations) : RRMS varie de 0,79 à 1,47 % pour la répartition N°1 et de 2,00 à 3,07 % pour la répartition N°2.

III - 2.1.2. Une méthode alternative : celle de "Lévy Enescu"

Nous avons également testé une méthode récente d'ajustement des charges sur le potentiel électrostatique de la molécule complète (méthode notée LE ou "Lévy Enescu", d'après le nom de ses auteurs). Cette méthode est détaillée en Annexe F. Les charges atomiques les plus mal définies par l'ajustement sur le potentiel électrostatique (très variables avec la conformation) sont assignées par rapport à des charges de référence. Le nombre de charges ainsi définies est fonction d'un seuil que l'on note ϵ . Dans notre cas, les charges de Mulliken peu variables avec la conformation ont été

utilisées comme charges de référence. Les charges obtenues en éliminant respectivement trois ($\epsilon = 0,105$) ou quatre ($\epsilon = 0,300$) valeurs propres de la matrice A (définie en Annexe F) sont reprises dans le **Tableau III-5**.

	LE ($\epsilon = 0,300$)	LE ($\epsilon = 0,105$)
H1	+0,16 (0,11)	+0,11 (0,23)
C2	-0,07 (0,03)	-0,04 (0,13)
N3	-0,63 (0,06)	-0,50 (0,50)
C4	-0,14 (0,03)	0,00 (0,29)
H5	+0,07 (0,06)	-0,02 (0,23)
C6	+0,73 (0,03)	+1,00 (0,17)
O7	-0,77 (0,04)	-0,90 (0,09)

Charges moyennes sur 10 conformations ; Ecart maxima en gras

Tableau III-5 : Charges sur EDTA⁴⁻ calculées par la méthode LE

Rappelons que compte tenu des équivalences atomiques et de la charge totale de la molécule, seulement six charges suffisent à déterminer toutes les charges de la molécule d'EDTA⁴⁻. Aussi, les charges obtenues en éliminant quatre valeurs propres ($\epsilon = 0,300$) dépendent peu de la conformation et sont très proches des charges de Mulliken. Toutefois, elles reproduisent moins bien le potentiel électrostatique (RRMS de 1,56 à 4,06 %) que les charges obtenues en éliminant seulement trois valeurs propres (RRMS de 1,11 à 3,43 %). Par contre, comme les charges obtenues par la méthode des fragments, les deux jeux de charge assignent une charge relativement négative aux atomes d'azote (-0,50 ou -0,63). Il faut également remarquer que la variation de la charge des atomes d'azote observée avec $\epsilon = 0,105$ est surtout due à la conformation N°3, qui est la plus haute en énergie (voir **Figure III-3** et tableau de valeurs en Annexe F). Toutes ces considérations nous ont amenés à penser que la répartition de charges obtenue avec $\epsilon = 0,105$ était mieux adaptée que la répartition de charges obtenue avec $\epsilon = 0,300$ pour des études de mécanique et dynamique moléculaire. Par la suite, elle sera dénommée **répartition N°3**.

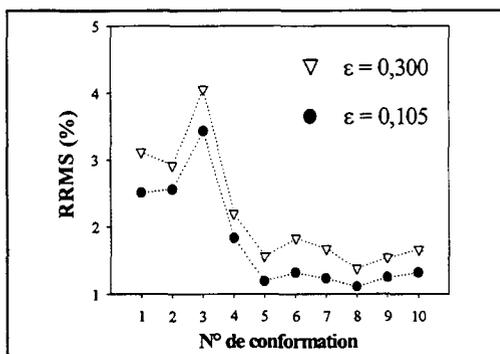
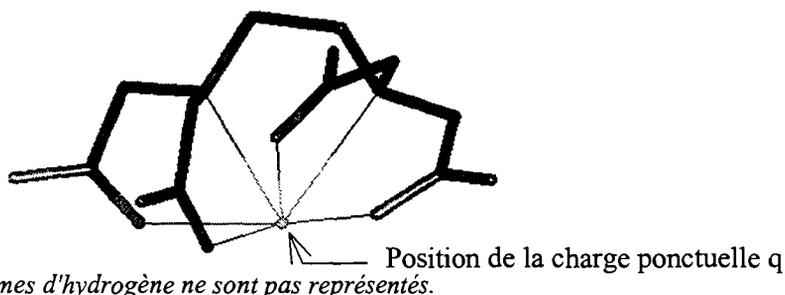


Figure III-3 : Charges LE sur EDTA⁴⁻ : Représentation de leur aptitude à reproduire les potentiels électrostatiques de dix conformations (RRMS)

III - 2.1.3. Influence d'une entité chargée à proximité du ligand

Afin de faciliter le choix de la répartition de charges que nous utiliserons par la suite (N°1, N°2 ou N°3), nous avons étudié la polarisation, en présence d'une charge ponctuelle q, de la molécule

d'EDTA⁴⁻. Tous les calculs ont été réalisés sur une géométrie fixe d'EDTA⁴⁻ : la conformation de la molécule au sein d'un complexe cristallin d'Eu³⁺[35]. Le cation Eu³⁺ a été remplacé successivement par des **charges ponctuelles** q de +1, +2 et +3 (voir **Figure III-4**).



Pour simplifier la figure, les atomes d'hydrogène ne sont pas représentés.

Figure III-4 : Représentation du système étudié

Nous nous intéressons ici simplement aux **charges de Mulliken** et aux **charges NBO**. Leur variation en fonction de la charge placée à proximité du ligand EDTA⁴⁻ donne des indications qualitatives sur les effets de polarisation alors que les charges RESP calculées en présence d'une charge ponctuelle peuvent présenter des valeurs aberrantes car la méthode d'ajustement n'est pas adaptée à ce type de calcul. Enfin, comme nous étudions une molécule ionique de charge totale -4, une base d'orbitales ne comprenant pas d'orbitales diffuses (telle la base 6-31G*) peut paraître insuffisante pour étudier les effets de polarisation. Pourtant, pour rester homogène avec le développement du champ de forces parm94, nous avons utilisé une base 6-31G*, en n'oubliant pas que celle-ci surestime souvent les polarisabilités[102].

	q = 0	q = +1	q = +2	q = +3
H1	0,08	0,12	0,15	0,18
C2	-0,08	-0,10	-0,11	-0,12
N3	-0,42	-0,56	-0,70	-0,84
C4	-0,18	-0,20	-0,22	-0,24
H5	0,08	0,12	0,16	0,19
C6	0,72	0,77	0,80	0,83
O7	-0,76	-0,79	-0,82	-0,85
Moyenne sur H1 et H5	0,08	0,12	0,15	0,19

Tableau III-6 : Charges de Mulliken sur EDTA⁴⁻ avec une charge ponctuelle q, positive, à proximité

Les valeurs absolues des charges de Mulliken (présentées dans le **Tableau III-6**) des atomes d'oxygène et des atomes d'azote augmentent de manière linéaire avec la charge ponctuelle à proximité. D'autre part, comme le prévoient les polarisabilités relatives de l'atome d'azote et de l'atome d'oxygène (selon Appelkuist[125], les polarisabilités atomiques d'un atome d'azote et d'un atome d'oxygène carbonyle sont respectivement de 0,53 Å³ et 0,43Å³), les charges sur les atomes d'azote diminuent plus rapidement que les charges sur les atomes d'oxygène :

$$\Delta q_{\text{O}}(\text{charge ponctuelle variant de 0 à +3}) = -0,09$$

$$\Delta q_{\text{N}}(\text{charge ponctuelle variant de 0 à +3}) = -0,42$$

soit une variation totale de la charge des atomes donneurs impliqués par la complexation :

$$\Delta q_{(4\text{O})} = -0,36$$

$$\Delta q_{(2\text{N})} = -0,84$$

	q = 0	q = +1	q = +2	q = +3
H1	0,16	0,18	0,20	0,22
C2	-0,19	0,20	-0,21	0,21
N3	-0,48	-0,56	-0,63	-0,70
C4	0,93	0,95	0,97	0,97
H5	0,16	0,18	0,21	0,23
C6	-0,30	-0,31	-0,32	-0,33
O7	-0,89	-0,91	-0,92	-0,93
moyenne sur H1 et H5	0,16	0,18	0,20	0,22

Tableau III-7 : Charges NBO sur EDTA⁴⁻ avec une charge ponctuelle q, positive, à proximité

Des variations similaires sont observées pour les charges NBO. Par contre, dans ce dernier cas, la valeur absolue des charges varie à un degré moindre :

$$\Delta q_{\text{O}}(\text{charge ponctuelle variant de 0 à +3}) = -0,04$$

$$\Delta q_{\text{N}}(\text{charge ponctuelle variant de 0 à +3}) = -0,22$$

En conclusion, les valeurs des charges des atomes d'azote et d'oxygène se rapprochent lorsque la charge ponctuelle placée à proximité augmente.

Ainsi, pour une charge ponctuelle +3, les charges de Mulliken sur les atomes d'azote et sur les atomes d'oxygène sont équivalentes. Ces résultats confirment que les charges d'EDTA⁴⁻ (et plus particulièrement les charges des atomes d'azote) sont fortement influencées par la présence d'une entité chargée à proximité. Idéalement, il faudrait définir des répartitions de charges différentes pour étudier le ligand seul et les complexes de cations de charge +1, +2 ou +3. Toutefois, il paraît difficile de tester la validité de la répartition de charges sur le ligand libre puisque la structure du ligand libre en solution est mal connue.

Cette étude de l'influence d'une entité chargée positivement à proximité du ligand nous permet déjà d'évaluer les répartitions de charges proposées dans les deux paragraphes précédents. En effet, elle montre que les atomes d'azote se polarisent davantage que celles des atomes d'oxygène : une répartition de charges traduisant correctement la polarité du ligand doit donc comporter des charges assez proches sur ces deux types d'atomes. La répartition de charges N°1 sur l'EDTA⁴⁻ semble donc

imposer une trop grande différence de charges entre les atomes d'azote et d'oxygène ($q_N = -0,10$ et $q_O = -0,82$) pour pouvoir permettre de modéliser correctement des complexes de cations de charge +2 ou +3 en MM et DM. Les distributions N°2 ($q_N = -0,71$ et $q_O = -0,79$) et N°3 ($q_N = -0,50$ et $q_O = -0,90$) devraient donner de meilleurs résultats car elles imposent des charges plus proches sur les atomes d'azote et sur les atomes d'oxygène.

III - 2.1.4. Application à l'étude des complexes d'EDTA⁴⁻

Les différentes répartitions de charges (N°1, N°2 et N°3) ont été utilisées pour modéliser, par dynamique moléculaire, les complexes 1:1 [M(EDTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾ ($M^{n+} = Ca^{2+}, Ba^{2+}, Eu^{3+}$) en phase gazeuse. Les cations ont été initialement placés au centre d'une pseudo-cavité formée par les quatre groupements carboxylate monodentates et les deux atomes d'azote de l'EDTA (structure cristalline du complexe d'Eu³⁺[35]). Un à deux contre-ions sodium ont été ajoutés pour assurer l'électroneutralité de l'ensemble. Les structures moyennes des sites de complexation, obtenues lors de dynamiques de 300 ps dans le vide, ont été comparées aux structures les plus proches connues à l'état solide. Les structures cristallines concernées (représentées sur la **Figure III-5**) correspondent aux systèmes de stœchiométries suivantes :

- Ca(CaEDTA), 7 H₂O
- Ba(BaEDTA), 5/2 H₂O
- Na[EuEDTA(H₂O)₃], 5 H₂O

Comme le montre la **Figure III-5**, au sein des cristaux, on rencontre des complexes 1:1 métal:ligand. Pour simplifier les schémas, les atomes d'hydrogène (de l'EDTA et des molécules d'eau) ne sont pas représentés. De même, seuls les atomes d'oxygène de l'eau et du ligand liés au cation complexé sont représentés.

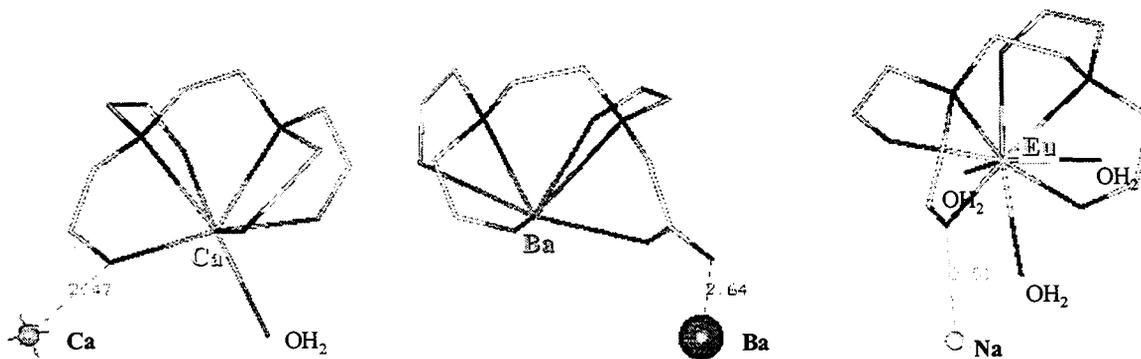


Figure III-5 : Représentation de structures cristallines de complexes d'EDTA⁴⁻ avec Ca²⁺[42], Ba²⁺[43] et Eu³⁺[35]

** Pour Eu³⁺, nous avons utilisé des paramètres représentatifs d'un cation du milieu de la série des Ln³⁺ ($r^* = 1,868 \text{ \AA}$; $\epsilon = 0,0300 \text{ kcal/mol}$; $q = +3$). En effet, de tels paramètres nous ont permis de reproduire la structure d'hydratation d'Eu³⁺ : nombre de coordination de 9, distance cation - oxygène de l'eau de 2,45 Å, ce qui est en accord avec les données expérimentales[1,1].

Dans les trois cas, au sein du complexe 1:1 cation:ligand, le cation de charge +2 ou +3 est coordiné à deux atomes d'azote et quatre groupements carboxylate monodentates de l'EDTA⁴⁻. Le **Tableau III-8** présente les structures moyennes des complexes simulés avec chaque répartition de charge et les compare aux structures expérimentales.

	Cation M ⁿ⁺	Répartition N°1	Répartition N°2	Répartition N°3	Expérience	Référence
d(M-O)	Ca ²⁺	2,19	2,24	2,20	2,41	[42]
d(M-N)		2,98	2,42	2,62	2,67	[42]
NCCN		64,1	59,6	58,9	61,9	[42]
d(M-O)	Ba ²⁺	2,58	2,63	2,59	2,70	[43]
d(M-N)		3,21	2,75	2,92	2,92	[43]
NCCN		69,9	72,7	68,0	75,5	[43]
d(M-O)	Eu ³⁺	2,20**	2,24**	2,20**	2,41	[35]
d(M-N)		3,11	2,44	2,67	2,67	[35]
NCCN		72,4	53,2	57,5	62,9	[35]

**3 COO monodentate et 1 COO bidentate

d définit les distances cation - ligand moyennes en Å ; NCCN définit le dièdre du groupement NCH₂CH₂N, en °

Tableau III-8 : Géométries calculées (moyenne sur 150 ps de DM) et expérimentales des complexes [M(EDTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾ (Mⁿ⁺ = Ca²⁺, Ba²⁺, Eu³⁺)

La répartition de charges N°1 est de toute évidence inadaptée : les deux atomes d'azote ne seraient pas coordonnés en phase gazeuse alors qu'ils le sont en phase solide[35,42,43] et semblent l'être en phase aqueuse[44,126,127]. Par contre, les deux autres répartitions de charges donnent des résultats comparables. A la fois les distances cation - oxygène et les distances cation - azote sont raisonnablement proches des valeurs expérimentales, le meilleur accord pour les distances cation - azote étant obtenu avec la répartition N°3. Ces simulations montrent également que les répartitions de charges N°2 et N°3 permettent de modéliser des complexes à la fois avec des ions de charge +2 et de charge +3.

Notons enfin que pour atteindre une denticité supérieure à six, le cation Ln³⁺ se coordine de manière bidentate avec un des groupements carboxylate. Par la suite, pour obtenir une représentation plus réaliste de la structure des complexes, il nous faudra prendre en compte les molécules d'eau en première sphère de coordination des cations complexés.

III - 2.1.5. Conclusion

Cette étude montre que les charges atomiques dérivées du potentiel électrostatique de la molécule entière d'EDTA⁴⁻, par la méthode RESP (répartition de charge N°1, voir **Tableau III-3**), ne sont pas utilisables en mécanique et dynamique moléculaire. Nous sommes confrontés au cas particulier d'un ligand pour lequel la complexation est assurée à la fois par des atomes d'azote et des atomes d'oxygène donneurs. Or, les charges calculées par la méthode RESP sur la molécule complète ne permettent pas de représenter correctement la réactivité des atomes d'azote d'EDTA⁴⁻. En effet, ces atomes étant substitués (atomes d'azote tertiaires), leur contribution à la surface sur laquelle le

potentiel électrostatique est calculé est faible et la charge RESP correspondante est mal définie. Les charges RESP varient également beaucoup en fonction de la conformation du ligand.

Déterminer la répartition de charges sur le ligand en étudiant les répartitions de charges RESP sur des parties de l'EDTA donne de meilleurs résultats (répartition de charges N°2, voir **Tableau III-3**) : cette méthode permet d'obtenir des charges peu dépendantes de la conformation et représentatives des interactions cation - ligand. Il faut envisager des fragments de l'EDTA pour lesquels les atomes d'azote sont peu cachés par les carbones environnants, ce qui permet aux atomes d'azote d'avoir une influence non négligeable sur le potentiel à la surface.

Une nouvelle méthode de détermination des charges nettes à partir du potentiel électrostatique de la molécule complète a également été identifiée (méthode LE). Cette méthode utilise des charges de référence sur lesquelles sont ajustées les charges des atomes mal déterminées par la procédure classique. L'utilisation de charges de Mulliken comme charges de référence permet d'obtenir des charges moins dépendantes de la conformation. Par contre, elle peut conduire à des charges de valeurs absolues assez élevées sur les carbones et les hydrogènes.

Cette nouvelle méthode étant encore en cours de validation et de développement au commencement de ce travail, **la méthode RESP a été utilisée dans le cadre de cette thèse, les charges étant calculées sur des fragments de la molécule d'intérêt.**

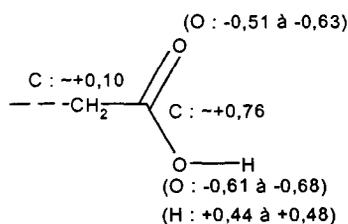
De plus, nos études ont montré qu'il serait plus juste d'utiliser des répartitions de charges différentes pour représenter le ligand libre, ses complexes avec des cations de charge +2 et ses complexes avec des cations de charge +3. Mais, ces charges devraient être déduites de manière empirique et cette méthode ne permettrait pas d'étudier le phénomène de complexation : passage d'une molécule libre à une molécule complexée. Une autre solution serait d'ajouter un terme de polarisation dans le champ de forces de mécanique moléculaire. Toutefois, cette méthode représente un coût de calcul important et demande de compléter le champ de force par des paramètres de polarisabilité atomique[128].

III - 2.2. Détermination des charges atomiques d'EDTA(H)³⁻, DOTA⁴⁻, MIDA²⁻, CH₃COO⁻, N(CH₃)₃ et NH₃

Outre les répartitions de charges sur les ligands polyaminocarboxylate choisis pour notre étude (EDTA(H)³⁻, MIDA²⁻, DOTA⁴⁻), des répartitions de charges ont également dues être déterminées pour les ligands CH₃COO⁻, N(CH₃)₃ et NH₃ afin de pouvoir comparer les propriétés de leurs complexes de Ln³⁺ calculées par mécanique moléculaire et par mécanique quantique. Dans tous les cas, la méthode des fragments a été appliquée.

III - 2.2.1. EDTA(H)³⁻

Un seul des isomères d'EDTA(H)³⁻ est ici considéré. Nous déterminons ici les charges de la forme protonée sur un carboxylate (avec un groupement COOH) car l'EDTA semble sous cette forme dans ses complexes monoprotés avec les Ln³⁺ (voir [Chapitre I](#)). Les charges RESP ont été calculées pour plusieurs conformations des formes protonées sur un carboxylate des fragments (A), (B), (C) et (D) (voir [Figure III-2](#)). Les charges des atomes n'appartenant pas au groupe COOH s'avèrent très peu affectées par la protonation. De plus, pour tous les fragments, nous observons des charges proches sur les atomes du groupe COOH.



Ainsi, la charge de l'hydrogène acide est toujours proche de +0,45 (+0,44 à +0,48) alors que celle de l'atome d'oxygène est proche de -0,65 (-0,61 à -0,68), celle de l'atome d'oxygène carbonyle est voisine de -0,55 (-0,51 à -0,63) et celle du carbone de +0,76. La charge du carbone tétraédrique du résidu CH₂COOH reste, quant à elle, de valeur faible, avec une moyenne de +0,10.

Puisque les charges des atomes éloignés du groupement COOH varient peu lors de la protonation, nous avons conservé, pour ces atomes, les charges des atomes d'EDTA⁴⁻ (distribution N°2, [Tableau III-4](#)). Seules les charges des atomes du groupement CH₂COOH ont été déterminées en fonction de celles observées sur les fragments protonés. Elles ont été ajustées de telle sorte que la charge totale du ligand soit égale à -3. Les charges obtenues sont données dans le [Tableau III-9](#).

Atome	Charge (e)
H1	+0,07
C2	+0,03
N3	-0,71
C4	+0,10
H5	0,00
C6	+0,75
O7	-0,79

Atome	Charge (e)
C8	+0,14
H9	+0,01
C10	+0,76
O11	-0,55
O12	-0,65
H13	+0,55

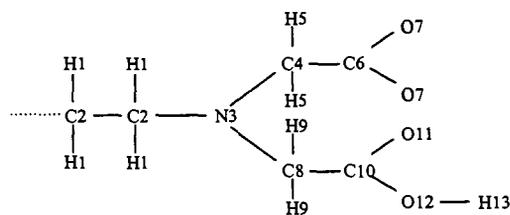


Tableau III-9 : Charges sur EDTA(H)³⁻ protoné sur un atome d'oxygène

III - 2.2.2. DOTA⁴⁻

Les charges sur DOTA⁴⁻ peuvent être déduites de celles des fragments (C) et (E), précédemment étudiés (voir [Figure III-2](#)). Après ajustement de manière à obtenir une charge totale de -4,00 , les

résultats sont les suivants :

Atome	Charge (e)
H1	+0,075
C2	+0,065
N3	-0,68
C4	+0,06
H5	+0,01
C6	+0,81
O7	-0,82

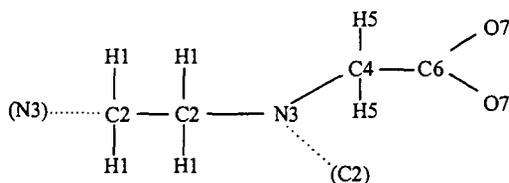


Tableau III-10 : Charges sur DOTA⁴⁻

III - 2.2.3. MIDA²⁻

Afin de pouvoir comparer facilement les résultats obtenus pour les complexes d'EDTA⁴⁻ et de MIDA²⁻, les mêmes charges ont été utilisées pour les groupements N-CH₂-COO de ces deux ligands. Les charges sur le groupements CH₃ de MIDA²⁻ ont été déduites de celles du groupement CH₃ du fragment (C) : q_C = -0,13 et q_H = +0,10.

Atome	Charge (e)
H1	+0,10
C2	-0,13
N3	-0,71
C4	+0,10
H5	0,00
C6	+0,75
O7	-0,79

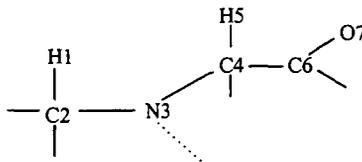


Tableau III-11 : Charges sur MIDA²⁻

III - 2.2.4. CH₃COO⁻

Les charges obtenues par la méthode RESP à partir de deux conformations (conformations éclipsée et décalée représentées sur la **Figure III-6**) sont utilisables directement : il n'y a pas d'atome caché, toutes les charges sont donc bien déterminées et varient peu avec la conformation (écart maximum sur les charges d'une conformation à l'autre de 0,002). Les charges moyennes correspondantes sont reprises dans le **Tableau III-12**.

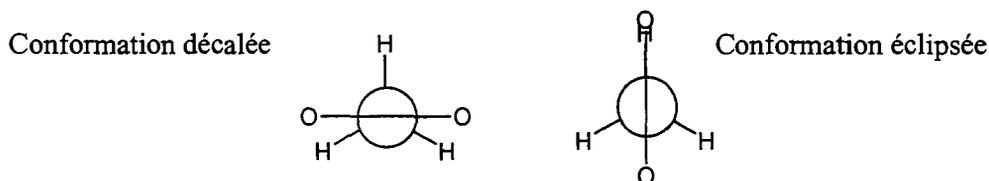


Figure III-6 : Représentations de Newman des deux conformations de CH₃COO⁻ considérées

Atome	Charge (e)
H1	0,00
C2	-0,21
C3	+0,89
O4	-0,84

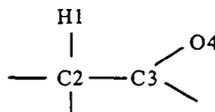


Tableau III-12 : Charges sur CH_3COO^-

III - 2.2.5. NH_3 et $\text{N}(\text{CH}_3)_3$

Pour NH_3 , les charges obtenues par la méthode RESP peuvent ici être utilisées directement : $q_{\text{N}} = -1,08$ et $q_{\text{H}} = +0,36$. Les interactions cation - azote sont donc modélisées comme étant plus fortes dans le cas de l'ammoniac que dans celui d'EDTA⁴⁻. Ces charges exagèrent le moment dipolaire de la molécule : le moment calculé avec cette répartition de charges est de 1,92 D contre 1,47 D pour le moment dipolaire expérimental en phase gazeuse[129]. Le potentiel électrostatique est d'ailleurs assez mal reproduit par cette répartition de charge (RRMS de 14,8 %).

L'azote de la triméthylamine (TMA) étant encombré, les charges RESP ne sont pas représentatives des interactions cation - azote. Nous avons donc utilisé des charges polarisées au niveau de l'atome d'azote et très proches de celles d'EDTA⁴⁻ : $q_{\text{N}} = -0,72$; $q_{\text{C}} = +0,03$; $q_{\text{H}} = +0,07$. Le moment dipolaire résultant est de 2,07 D c'est-à-dire bien supérieur au moment dipolaire expérimental en phase gazeuse (0,61 D[129]) : la répartition de charges n'est pas représentative de la molécule isolée mais cherche plutôt à traduire sa polarisation en présence de cations à proximité.

III - 3. DETERMINATION DES PARAMETRES DE TROIS CATIONS LANTHANIDE(III)

III - 3.1. Généralités

Pour modéliser des complexes dans le cadre de la méthode ionique, seuls les paramètres de Lennard-Jones (r_i^* et ϵ_i) et la charge partielle du cation métallique i doivent être définis pour chaque métal, en plus des paramètres nécessaires à la modélisation des molécules organiques. La charge des cations Ln(III) est fixée à +3. Pour déterminer les paramètres de Lennard-Jones, nous avons appliqué une méthodologie proche de celle proposée par Åqvist[80] pour développer les paramètres des alcalins et des alcalino-terreux. Cela suppose de faire l'hypothèse que le modèle d'un cation paramétré pour représenter les interactions cation / eau sera transférable pour représenter les interactions du cation considéré avec d'autre ligands. Des paramètres adaptés à la représentation des complexes aqua doivent permettre de reproduire deux propriétés expérimentales[80] : d'une part l'enthalpie libre d'hydratation des cations étudiés et, d'autre part, la structure d'hydratation c'est-à-dire les fonctions de distribution radiale des ions vis-à-vis des molécules d'eau.

Pour développer les paramètres des cations Ln^{3+} par cette méthode, les énergies libres d'hydratation de ces cations (notées ΔG^{hyd} sur la **Figure III-7**) et la structure des complexes aqua correspondants doivent donc être connues. D'après le cycle thermodynamique présenté sur la **Figure III-7**, la valeur calculée pour ΔG_4 doit alors être proche de la différence "expérimentale" $\Delta G_2^{\text{hyd}} - \Delta G_1^{\text{hyd}}$, car ΔG_3 est égal à zéro.

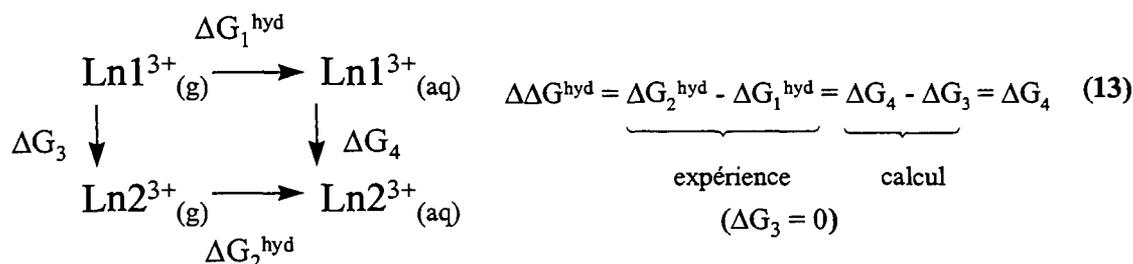


Figure III-7 : Cycle thermodynamique d'hydratation entre deux Ln^{3+} (Ln1^{3+} et Ln2^{3+})

Dans un premier paragraphe, nous présentons les données expérimentales d'hydratation sur lesquelles le modèle a été paramétré. Il faut cependant noter que les enthalpies libres d'hydratation ne sont pas mesurables directement mais résultent de modèles faisant appel à un certain nombre d'observables expérimentaux. Le développement proprement dit des paramètres est ensuite réalisé.

Le modèle doit permettre de reproduire la structure des complexes que l'on veut étudier,

notamment les distances cation métallique - atomes donneurs des ligands (c'est-à-dire dans notre cas Ln-O_{carboxylate} et Ln-N_{amine}). C'est pourquoi les résultats obtenus par MM/DM sur de petits complexes azotés et oxygénés (structure et énergies d'interaction cation - ligand) sont comparés, dans la partie suivante (Paragraphe III - 4), aux résultats obtenus par mécanique quantique.

III - 3.2. Données expérimentales

Le **Tableau III-13** reprend les caractéristiques des complexes aqua des Ln³⁺ du début, du milieu et de la fin de la série (distances moyennes cation - eau et nombre d'hydratation). En solution, le long de la série des Ln³⁺, le nombre d'hydratation passe de neuf à huit (études de diffraction de neutrons[130,131] et d'EXAFS[36,132]). A l'état solide, [Ln(H₂O)₉]³⁺ présente une symétrie de type C_{3h}. Les atomes d'oxygène des neuf molécules d'eau sont situés aux sommets d'un TTP (prisme trigonal tricapé : voir **Figure I-4**)[133]. Dans notre cas, nous ne cherchons pas à différencier les distances cation - eau axiales des distances cation - eau équatoriales mais nous cherchons à reproduire la variation des distances lanthanide - eau de 2,6 Å à 2,3 Å et du nombre de coordination de neuf à huit environ de La³⁺ à Lu³⁺.

	RX[134]		EXAFS[36]	
	d(Ln-O _{eau})	NC(Ln)	d(Ln-O _{eau})	NC(Ln)
La ³⁺	2,58	9,1		
Eu ³⁺	2,45	8,3	2,43	8,6
Gd ³⁺			2,41	7,6
Lu ³⁺	2,34	8,0	2,31	7,7

Tableau III-13 : Caractéristiques des structures expérimentales d'hydratation des Ln³⁺ en solution aqueuse (distances en Å)

M ³⁺	ΔG ^{hyd} à 298 K (kcal/mol)	
	[135]	[136]
La ³⁺	-754	-764
Ce ³⁺	-768	-775
...		
Sm ³⁺	-797	-806
Eu ³⁺	-806	-813
Gd ³⁺	-810	-818
...		
Yb ³⁺	-856	-858
Lu ³⁺	-843	-863

Tableau III-14 : Enthalpies libres d'hydratation des Ln³⁺

Selon Choppin *et al.*[136], les enthalpies d'hydratation varient de manière monotone pour toute la série des Ln³⁺. Les valeurs de Marcus[135] sont également monotones de La³⁺ à Yb³⁺. Par contre, l'enthalpie libre d'hydratation de Lu³⁺ donnée par Marcus se suit pas cette tendance. Excepté le cas de Lu³⁺, les variations d'enthalpies libres d'hydratation entre ces deux sources de données sont au

maximum de 10 kcal/mol. Nous avons choisi d'utiliser les valeurs de Choppin *et al.* [136].

III - 3.3. Protocole de simulation de Ln³⁺ libres dans l'eau

Les conditions de simulation des calculs présentées dans le paragraphe III - 3 sont récapitulées dans le **Tableau III-15**. Par la suite, les simulations seront identifiées par les numéros indiqués dans la première colonne du tableau.

Bien que les valeurs expérimentales d'hydratation correspondent majoritairement à des solutions de chlorures de lanthanide, les simulations des Ln³⁺ en phase aqueuse ont été réalisées en l'absence de contre-ions. En effet, les complexes de chlorures de lanthanide sont très peu stables en phase aqueuse [137] : pour des solutions de concentration [Cl⁻] inférieure à 1 mol.L⁻¹, aucun ion chlorure ne se placerait en première sphère de coordination de Ln³⁺ (Ln = Nd à Lu) [132]. Ainsi, en solution diluée ([Cl⁻] variant de 6,2.10⁻² mol.L⁻¹ à 1,2.10⁻¹ mol.L⁻¹ pour nos simulations), les contre-ions chlorure ne devraient pas influencer la structure de la première sphère d'hydratation des Ln³⁺. En outre, bien qu'un ion nitrate semble pouvoir exister en première sphère de coordination de Ln³⁺ (Ln = Nd à Lu) dans des solutions concentrées en acide nitrique (au delà de 6 mol.L⁻¹) [132], lors de simulations de DM d'Eu³⁺ en phase aqueuse [138], les contre-ions nitrate se dissocient très rapidement (dès 20 ps). Lors de simulations de LnCl₃ dans l'eau et avec un modèle ionique, il faut donc s'attendre à observer la dissociation des ions chlorures.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à trois cations représentatifs du début, du milieu et de la fin de la série des Ln³⁺ : La³⁺, Eu³⁺, Lu³⁺. Les paramètres d'autres cations Ln³⁺ sont ensuite extrapolés à partir de ces trois premiers. Un grand nombre de simulations a tout d'abord été réalisé (simulations N°1 et 1a) avec un petit cut-off (10 Å) afin de déterminer des paramètres susceptibles de représenter ces trois cations tant au niveau structure d'hydratation qu'au niveau enthalpie libre d'hydratation. Une fois les paramètres sélectionnés, de nouvelles simulations (simulations N°2 et 2a) ont été réalisées dans des conditions plus raisonnables (cut-off de 15 Å, interactions à longue distance prises en considération à l'aide de la sommation d'Ewald - méthode PME -, échantillonnage plus important des systèmes) afin de vérifier que ces paramètres permettent bien de reproduire les propriétés des trois cations Ln³⁺ considérés.

Dynamiques moléculaires

N°	Cations	Contre-ions	Taille de la boîte (Å ³)	Nombre d'H ₂ O	Cut-off (Å)	DM (ps)	Ewald (PME)
1	Ln ³⁺	/	24,4 ³	395	10	50	Non
2	La ³⁺ , Eu ³⁺ , Lu ³⁺	/	34,4 ³	1158	15	200	Oui

Calculs d'énergie libre

N°	Cations	Structure initiale déduite de la simulation N°	Méthode	Cut-off (Å)	Nombre de fenêtres	Ewald (PME)
1a	Ln ³⁺	3	FEP	10	11	Non
2a	La ³⁺ , Eu ³⁺ , Lu ³⁺	4	TI	15	41	Oui

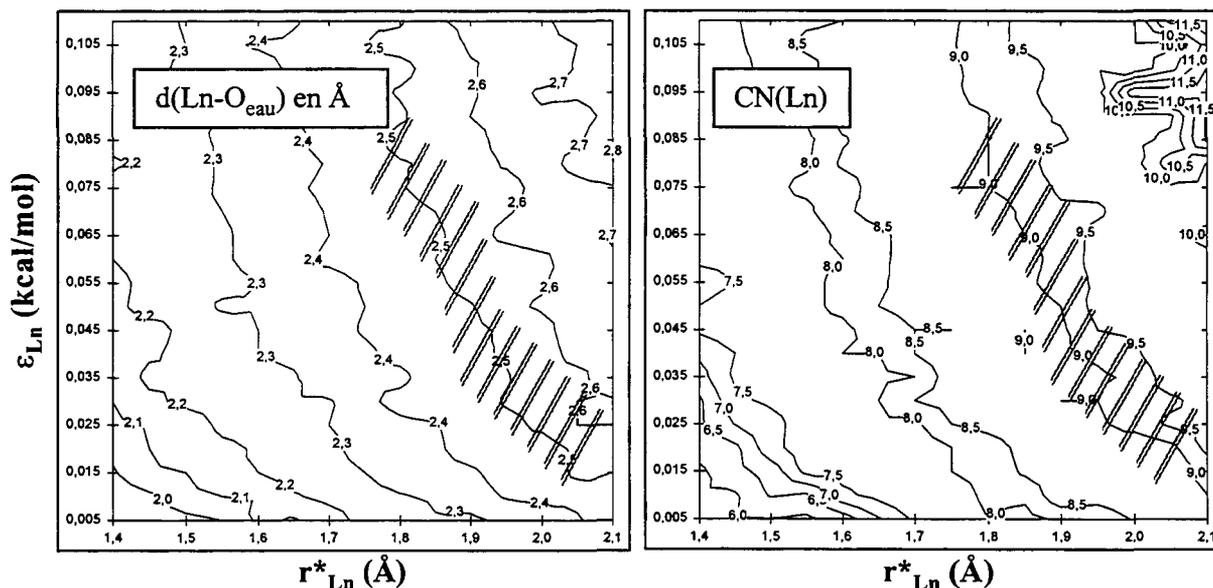
Tableau III-15 : Simulations de cations Ln³⁺ libres dans l'eau : Conditions de calcul

III - 3.4. Criblage des paramètres des Ln³⁺

Afin de passer au crible les paramètres r_{Ln}^* et ϵ_{Ln} susceptibles de représenter correctement les Ln³⁺ choisis, nous avons fait varier ces deux paramètres simultanément. L'ajustement des paramètres a été réalisé en deux étapes :

1 - Dans une première étape, des DM prospectives (simulations N°1) ont permis de sélectionner des paramètres permettant de reproduire les structures expérimentales d'hydratation de La³⁺, Eu³⁺ et Lu³⁺ (c'est-à-dire une variation du nombre de coordination de 9 à 8 et de la distance lanthanide - eau de 2,6 Å à 2,3 Å d'après les données expérimentales reprises dans le **Tableau III-13**). Pour cela, nous avons fait varier r_{Ln}^* de 1,4 Å à 2,1 Å (avec un pas de 0,025 Å à 0,050 Å) et ϵ_{Ln} de 0,005 kcal/mol à 0,110 kcal/mol (avec un pas de 0,005 kcal/mol). Sachant que r_M^* augmente avec le rayon ionique du cation Mⁿ⁺, ces intervalles ont été choisis en fonction des paramètres de la littérature pour les Ln³⁺ (ϵ_{Ln} varie de 0,003 kcal/mol à 0,200 kcal/mol environ et r_{Ln}^* varie de 1,8 Å à 2,0 Å) mais aussi pour d'autres cations[80,102].

L'analyse des fonctions de distribution radiale de l'eau, obtenues pour chaque couple de paramètres (r_{Ln}^*, ϵ_{Ln}) après 50 ps de DM dans l'eau, permet d'établir dans quelles régions se situent les paramètres répondant à nos critères (par exemple, dans le cas de La³⁺, il s'agit de la région hachurée sur la **Figure III-8**). Notons que, compte tenu de la faible durée d'échantillonnage, les courbes de RDF sont assez mal définies ce qui explique les points aberrants sur les graphiques $d(Ln-O_{eau}) = f(r_{Ln}^*, \epsilon_{Ln})$ et $CN(Ln) = f(r_{Ln}^*, \epsilon_{Ln})$ de la **Figure III-8**.



Les distances lanthanide - oxygène de l'eau $d(Ln-O_{eau})$ et les nombres d'hydratation $CN(Ln)$ correspondants sont tracés en fonction de r_{Ln}^* et ϵ_{Ln} .

Figure III-8 : Criblage des paramètres des Ln³⁺ permettant de rendre compte de la structure d'hydratation des ion libres

Afin de sélectionner des paramètres pour La^{3+} , Eu^{3+} et Lu^{3+} , les points suivants ont été pris en considération :

- i) r_{La}^* est plus petit que $r_{\text{Ba}}^* = 2,124 \text{ \AA}$ [80] puisque le rayon ionique de La^{3+} est plus petit que celui de Ba^{2+} [3],
- ii) r_{Ln}^* diminue de La^{3+} à Lu^{3+} puisque le rayon ionique diminue de La^{3+} à Lu^{3+} ,
- iii) ϵ_{Ln} augmente lorsque r_{Ln}^* diminue, comme pour les paramètres des alcalins et des alcalino-terreux [80].

Ceci amène à sélectionner les valeurs suivantes de r_{Ln}^* et ϵ_{Ln} , respectivement en \AA et en kcal/mol :

- pour La^{3+} : $r^* = 1,90$ et $\epsilon = 0,065$,
- pour Eu^{3+} : $r^* \in [1,60 ; 1,75]$ et $\epsilon \in [0,075 ; 0,090]$,
- pour Lu^{3+} : $r^* \in [1,40 ; 1,60]$ et $\epsilon \in [0,085 ; 0,110]$.

2 - Des calculs prospectifs de différences d'enthalpie libre d'hydratation ont été réalisés ($\Delta\Delta G^{\text{hyd}}$) dans une deuxième étape. Les simulations N°1a, utilisant les couples de paramètres ($r_{\text{Ln}}^*, \epsilon_{\text{Ln}}$) précédemment sélectionnés, sont ainsi des simulations modèle des mutations de La^{3+} vers Eu^{3+} et d' Eu^{3+} vers Lu^{3+} . Nous avons cherché à reproduire les différences expérimentales d'enthalpies libre d'hydratation compilées par Rizkalla *et al.* [136]. Les calculs effectués et les résultats obtenus sont récapitulés en Annexe I. Etant donné la difficulté de reproduire simultanément les trois observables $d(\text{Ln-O}_{\text{eau}})$, $\text{CN}(\text{Ln})$ et $\Delta\Delta G^{\text{hyd}}$ et compte tenu de l'objectif final d'études de différences d'enthalpie libres de complexation, les deux derniers observables ont été privilégiés par rapport au premier. Les couples de paramètres retenus donnent les résultats suivants :

Ln	La	Eu	Lu
r_{Ln}^*	1,90	1,65	1,40
ϵ_{Ln}	0,065	0,075	0,085
$d(\text{Ln-O}_{\text{eau}})$ en \AA (a)	$2,55 \pm 0,03$	$2,38 \pm 0,03$	$2,22 \pm 0,03$
CN (b)	$9,1 \pm 0,2$	$8,8 \pm 0,2$	$7,7 \pm 0,2$
$\Delta\Delta G^{\text{hyd}}$ (c)	0	$-49,6 \pm 0,7$	$-98,9 \pm 2,0$

Pour (a) et (b), \pm représente l'incertitude sur l'interprétation des RDF (analyse sur 50 ps de DM seulement) ; (c) variation d'enthalpie libre d'hydratation par rapport à celle de La^{3+} ; Pour (c), \pm représente la différence entre les valeurs calculées dans le sens direct et le sens inverse au cours du calcul FEP.

Tableau III-16 : Paramètres de Lennard-Jones, différences d'enthalpies libres et structures d'hydratation calculées pour La^{3+} , Eu^{3+} et Lu^{3+} en utilisant un cut-off de 10 \AA (Simulations N°1 et 1a)

III - 3.4.1. Test du modèle

De nouvelles simulations (N°2 et N°2a) ont ensuite été réalisées pour les paramètres choisis dans des conditions plus contraignantes. Les fonctions de distribution radiale de l'eau ont été analysées sur

les 100 dernières ps de DM, une fois le système bien équilibré (DM de 200 ps au total). Les paramètres, les énergies et les structures d'hydratation correspondants sont donnés dans le **Tableau III-17**. Ces résultats, obtenus avec un cut-off de 15 Å et avec Ewald, sont très proches des résultats obtenus lors des simulations prospectives, avec un cut-off de 10 Å et sans Ewald. Les différences d'énergie libre d'hydratation de Gibbs semblent donc peu dépendre des interactions à longue distance. Toutefois, l'hystérésis observée pour les calculs d'enthalpie libre (voir **Figure III-9**) est ici plus faible que lors des simulations prospectives : cette hystérésis diminue lorsque le nombre de fenêtres augmente. Ainsi, l'utilisation d'un cut-off de 10 Å semble un bon moyen pour dériver rapidement des paramètres de van der Waals, même pour des cations de charge +3.

Ln	La	Eu	Lu
r_{Ln}^* (a)	1,90	1,65	1,40
ϵ_{Ln} (a)	0,065	0,075	0,085
$d(Ln-O_{eau})$ (calc)	$2,53 \pm 0,02$	$2,36 \pm 0,02$	$2,21 \pm 0,02$
$d(Ln-O_{eau})$ (exp)	2,58[134]	2,45[134] - 2,43[36]	2,34[134] - 2,31[36]
CN (calc)	$9,3 \pm 0,1$	$8,9 \pm 0,1$	$8,0 \pm 0,1$
CN (exp)	9,1[134]	8,3[134] - 8,6[36]	8,0[134] - 7,7[36]
$\Delta\Delta G^{hyd}$ (calc) ^(b)	0	$-49,8 \pm 0,3$	$-98,6 \pm 0,3$
$\Delta\Delta G^{hyd}$ (exp) ^(b)	0	-49[136]	-99[136]

(a) paramètres ajustés ; (b) Variation d'enthalpie libre d'hydratation calculée (calc) ou expérimentale (exp) par rapport à celle de La^{3+} ; Pour (b), \pm représente la différence entre les valeurs calculées dans le sens direct et le sens inverse.

Tableau III-17 : Structures et différences d'enthalpies libres d'hydratation de La^{3+} , Eu^{3+} et Lu^{3+} - Comparaison expérience (exp) / calcul (calc)

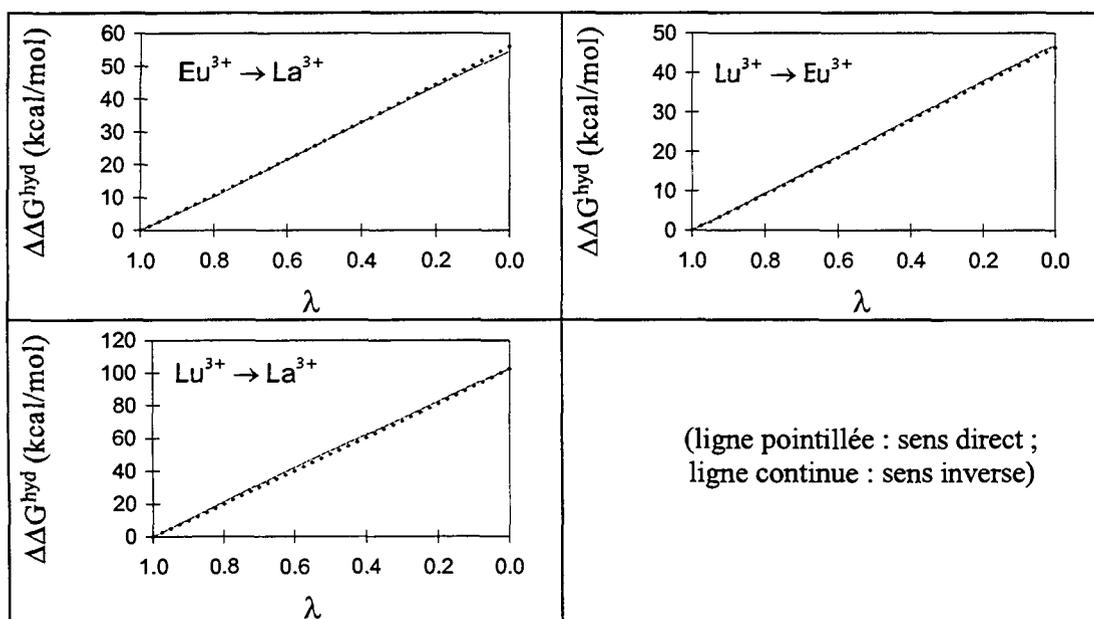


Figure III-9 : Mutation par la méthode d'intégration thermodynamique et en utilisant un cut-off de 15 Å d'un Ln^{3+} vers un autre Ln^{3+} dans l'eau : Variations de $\Delta\Delta G^{hyd}$ en fonction de λ

Un bon accord calcul / expérience est obtenu à la fois pour les caractéristiques structurales et énergétiques des complexes aqua des Ln^{3+} .

Cependant, le nombre de coordination calculé pour La^{3+} est légèrement supérieur à la valeur expérimentale. De même, la distance calculée Lu-O_{eau} est légèrement plus courte que la distance expérimentale.

Afin de confronter nos paramètres à ceux de la littérature, nous avons simulé Eu^{3+} et Gd^{3+} en phase aqueuse pendant 50 ps, avec un cut-off de 10 Å et en utilisant des paramètres précédemment publiés (pour Eu^{3+} [91] et Gd^{3+} [87,88]). L'analyse des RDF de l'eau donne des distances moyennes Eu-O_{eau} de 2,23 Å. Les distances correspondantes que nous obtenons pour Gd-O_{eau} sont de 2,58 Å et de 2,53 Å (en utilisant respectivement les paramètres de Fossheim *et al.*[87] et de Tan *et al.*[88]). Le calcul donne donc des distances Ln-O_{eau} soit plus courtes, soit plus longues, que les distances expérimentales (expérimentalement, $\text{Eu-O}_{\text{eau}} = 2,45 \text{ Å}$ [134] - $2,43 \text{ Å}$ [36] et $\text{Gd-O}_{\text{eau}} = 2,41 \text{ Å}$ [36,131]). De la même manière, les nombres de coordination calculés sont soit un peu plus petits (8,1 pour Eu^{3+}), soit un peu plus grands (10,0 et 9,2 pour Gd^{3+} en utilisant respectivement les paramètres de Fossheim *et al.*[87] et de Tan *et al.*[88]) que les nombres de coordination expérimentaux (entre 8,3[134] et 8,6[36] pour Eu^{3+} et 7,6[36] et 8,4[131] pour Gd^{3+}).

De même, Van Veggel *et al.*[97] reproduisent de manière satisfaisante les énergies libres d'hydratation de Gibbs et les distances lanthanide - eau mais prédisent un nombre d'hydratation variant de dix à neuf le long de la série des Ln^{3+} , ce qui est en désaccord avec les données expérimentales auxquelles nous nous sommes référées (nombre de coordination variant entre neuf et huit).

III - 3.4.2. Extrapolation

Bien que seuls trois cations aient été étudiés, nous pouvons remarquer que leurs paramètres r^* et ε sont corrélés.

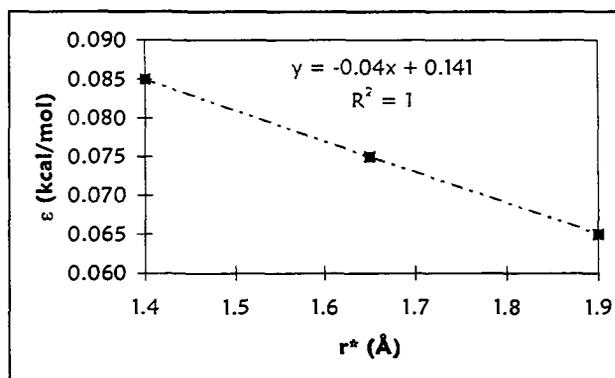


Figure III-10 : Droite de corrélation entre les paramètres r^* et ε

De même, vu leur méthode de détermination, les paramètres se corréleront très bien avec l'enthalpie libre d'hydratation (voir **Figure III-11**).

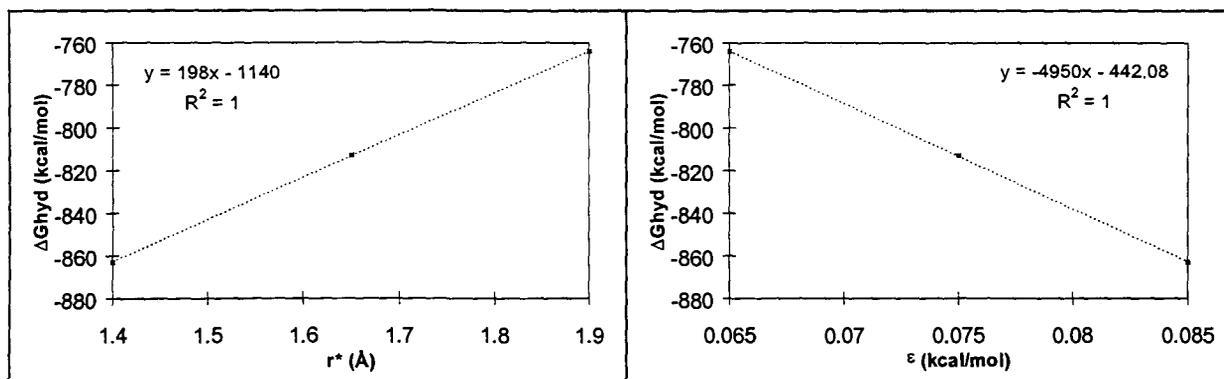


Figure III-11 : Droites de corrélation $\Delta G^{\text{hyd}} = f(r^*)$ et $\Delta G^{\text{hyd}} = f(\epsilon)$

Ainsi, il est possible de déterminer des paramètres de van der Waals pour toute la série des Ln^{3+} en utilisant les corrélations entre r^* et ΔG^{hyd} et entre ϵ et ΔG^{hyd} , représentées sur la **Figure III-11**, et les valeurs expérimentales de ΔG^{hyd} . Les paramètres obtenus par cette méthode (ainsi que les paramètres précédemment déterminés) sont repris dans le **Tableau III-18**.

Cette méthode peut paraître critiquable puisque nous utilisons une corrélation déterminée à partir de trois points seulement. Toutefois, elle a été utilisée avec succès dans la littérature (à partir de deux points seulement[97]). Nous ne prétendons pas obtenir ainsi des paramètres très rigoureux mais cela permet d'obtenir des paramètres pour les cations intermédiaires de la série, ce qui peut être intéressant pour étudier l'effet de taille du cation sur la structure des complexes.

Ln	r^*_{Ln}	ϵ_{Ln}	$\Delta G^{\text{hyd}}_{\text{exp}}$
La	1,900	0,065	-764
Ce	1,843	0,067	-775
Pr	1,798	0,069	-784
Nd	1,758	0,071	-792
Pm	1,722	0,072	-799
Sm	1,687	0,074	-806
Eu	1,650	0,075	-813
Gd	1,626	0,076	-818
Tb	1,591	0,077	-825
Dy	1,551	0,079	-833
Ho	1,515	0,080	-840
Er	1,485	0,082	-846
Tm	1,455	0,083	-852
Yb	1,424	0,084	-858
Lu	1,400	0,095	-863

Tableau III-18 : Paramètres de van der Waals extrapolés pour la série des Ln^{3+} (et différences d'enthalpies libres d'hydratation expérimentales correspondantes)

III - 4. COMPARAISON MM-DM/MQ

Les paramètres des Ln^{3+} ont été déterminés de manière à représenter leurs complexes aqua. Il s'agit maintenant de savoir si ces paramètres sont transférables pour modéliser d'autres types de complexes, en particulier des complexes avec des ligands comportant des atomes donneurs N et / ou O. Pour cela, de petits complexes de Ln^{3+} ont été modélisés à la fois par mécanique/dynamique moléculaire et par mécanique quantique. Il s'agit de savoir si notre modèle simple de mécanique moléculaire permet de rendre compte des énergies d'interaction cation - ligand. En outre, cette étude permet de mieux comprendre les interactions relatives régissant la stabilité des complexes des ligands polyaminocarboxylate.

Tous les calculs présentés ici concernent des systèmes isolés. Cependant, pour aborder le problème de l'hydratation, l'interaction cation - molécule d'eau est étudiée au même titre que les interactions cation - amine et cation - carboxylate.

Nous intéressant simplement aux ordres de grandeur des énergies d'interaction, les calculs quantique ont été réalisés au niveau HF seulement et l'effet de la base d'orbitales du ligand n'a pas été étudié : tous les calculs ont été réalisés avec une base 6-31G* pour les ligands. La méthode utilisée pour modéliser les Ln^{3+} par MQ est quant à elle définie dans le Chapitre II. Nous avons cependant vérifié que les erreurs de superposition de base sont faibles devant les énergies d'interaction calculées en mécanique quantique. Pour les complexes optimisés $[\text{Ln}(\text{NH}_3)]^{3+}$ et $[\text{Ln}(\text{CH}_3\text{COO})]^{2+}$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Eu}, \text{Gd}, \text{Lu}$), cette erreur ne représente que 2 % environ de l'énergie d'interaction. C'est pourquoi les énergies d'interaction sont données par la suite sans cette correction. D'autre part, en plus des complexes d' Eu^{3+} , nous nous sommes intéressés aux complexes de Gd^{3+} , cation suivant dans la série des Ln^{3+} . En effet, le transfert de charge du ligand vers les orbitales f d' Eu^{3+} ne peut pas être représenté avec le pseudopotentiel que nous utilisons (orbitales f dans le cœur). Or, compte tenu de la structure électronique d' $\text{Eu}^{2+}(f^7d^0s^0)$ et d' $\text{Eu}^{3+}(f^6d^0s^0)$, on peut s'attendre à ce que le transfert de charge vers les orbitales f de Eu^{3+} soit relativement important (de manière à se rapprocher de la couche f à demi-remplie). Dans le cas de Gd^{3+} , ce transfert de charge devrait par contre avoir lieu majoritairement dans des orbitales d (Gd^{2+} : configuration $f^7d^1s^0$ et Gd^{3+} : configuration $f^7d^0s^0$)[118]. C'est pourquoi il était important de vérifier que les résultats obtenus pour les complexes de Gd^{3+} et d' Eu^{3+} étaient proches.

Pour un complexe ML entre un cation M et un ligand L (charges non représentées), l'énergie

d'interaction cation - ligand est calculée par :

$$E_{\text{interaction(M/L)}} = E_{\text{ML}} - E_{\text{Lseul}} - E_{\text{Mseul}} \quad (14)$$

En MM, cette énergie se décompose de la manière suivante :

$$E_{\text{interaction(M/L)}} = [E_{\text{électrostatique(M/L)}} + E_{\text{Lennard-Jones(M/L)}} + E_{\text{L(ML)}}] - E_{\text{Lseul}} - 0 \quad (15)$$

$$= [E_{\text{électrostatique(M/L)}} + E_{\text{Lennard-Jones(M/L)}}] + E_{\text{déformation de L}} \quad (16)$$

$$= E_{\text{non liée(M/L)}} + E_{\text{déformation de L}} \quad (17)$$

Dans le cas des complexes 1:n M:L, l'énergie d'interaction M / n L est calculée par la formule :

$$E_{\text{interaction(M / n L)}} = E_{\text{MLn}} - n E_{\text{Lseul}} - E_{\text{Mseul}} \quad (18)$$

III - 4.1. Structures et énergies des complexes $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$

Les complexes $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$, où Ln = La, (Eu et/ou Gd) et Lu, ont été optimisés par MM et MQ. En MM, un modèle d'eau TIP3P a été utilisé : $q_{\text{O}} = -0,834$ e et $q_{\text{H}} = +0,417$ e. Les résultats obtenus par les deux méthodes sont récapitulés dans le **Tableau III-19**.

Ln^{3+}	d(Ln-O)(MQ)	$E_{\text{interaction}}(\text{MQ})$	d(Ln-O)(MM)	$E_{\text{non liée}}(\text{MM})$	$E_{\text{déf L}}(\text{MM})$	$E_{\text{interaction}}(\text{MM})$	MQ/MM
La ³⁺	2,394	-86,8	2,44	-67,9	2,3	-65,6	1,3
Eu ³⁺	2,272	-97,6	2,26	-75,7	2,9	-72,8	1,3
Gd ³⁺	2,257	-99,2	/	/	/	/	/
Lu ³⁺	2,152	-110,4	2,08	-92,0	3,5	-88,5	1,3

$E_{\text{déf L}}(\text{MM})$ = énergie de déformation du ligand en MM, lors de la "complexation"

Tableau III-19 : Distances lanthanide - oxygène (en Å) et énergies d'interaction cation / ligand (en kcal/mol) dans les complexes $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$ optimisés en MM et en MQ (Ln = La, Eu, Gd, Lu)

Tous les complexes optimisés sont plans. Les distances lanthanide - oxygène calculées par MM et par MQ augmentent de Lu³⁺ à La³⁺. Elles diffèrent seulement de 0,01 Å à 0,07 Å, entre MM et MQ. Les énergies d'interaction cation / ligand calculées par les deux méthodes sont du même ordre de grandeur. Cependant, les énergies de MM sont sous-estimées d'un facteur environ 1,3 par rapport aux énergies de MQ. Retenons qu'elles varient entre 66 kcal/mol et 89 kcal/mol en MM et entre 87 kcal/mol et 110 kcal/mol en MQ.

Les distances d'équilibre sont un peu plus courtes que les distances auxquelles se placent les molécules d'eau dans les complexes des ligands polyaminocarboxylate (expérimentalement, d(Ln-O_{eau}) varie entre 2,37 Å et 2,59 Å dans les complexes d'EDTA⁴⁻ : voir Chapitre I) et dans les complexes aqua (expérimentalement, d(Ln-O_{eau}) varie entre 2,31 Å et 2,58 Å : voir paragraphe III - 3.2). Ceci est normal puisque dans ces complexes, la sphère de coordination de l'ion Ln³⁺ est complète, la répulsion interligand induisant un allongement des distances lanthanide - ligand. Il faut donc s'attendre à ce que l'énergie d'interaction lanthanide / eau au sein des complexes des ligands

polyaminocarboxylate soit inférieure aux valeurs obtenues ici.

Remarquons enfin que les résultats de MQ obtenus pour Eu^{3+} et Gd^{3+} sont proches. Nous présenterons donc par la suite seulement les résultats obtenus pour Eu^{3+} .

III - 4.2. Structures et énergies des complexes $[\text{Ln}(\text{NH}_3)_n]^{3+}$ ($n=1-3$) et $[\text{Ln}(\text{N}(\text{CH}_3)_3)]^{3+}$

Pour simplifier les notations, dans ce paragraphe, la molécule de triméthylamine $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ sera appelée TMA.

III - 4.2.1. Structures figées de $[\text{Ln}(\text{NH}_3)]^{3+}$ et $[\text{Ln}(\text{TMA})]^{3+}$

Dans un premier temps, les complexes $[\text{Ln}(\text{NH}_3)]^{3+}$ et $[\text{Ln}(\text{TMA})]^{3+}$ ont été étudiés en plaçant les cations Ln^{3+} à une distance de l'azote correspondant à la distance Ln-N observée dans les complexes d'EDTA⁴⁻ à l'état cristallin. Ceci permet de comparer l'interaction des Ln^{3+} avec des amines primaires et avec des amines tertiaires dans des conditions comparables. Ceci permet en outre d'étudier rigoureusement les mêmes structures en MM et en MQ tout en s'intéressant à une situation représentative des interactions lanthanide / azote dans les complexes d'EDTA⁴⁻ et plus généralement dans les complexes polyaminocarboxylate. Les énergies d'interaction obtenues par MM et par MQ sont rassemblées dans le **Tableau III-20** et le **Tableau III-21**.

Ln^{3+}	d(Ln-N) en Å	$E_{\text{interaction}}(\text{MQ})$	$E_{\text{interaction}}(\text{MM})$	MQ/MM
La^{3+}	2,77	-92,9	-56,6	1,6
Eu^{3+}	2,68	-104,0	-61,7	1,7
Lu^{3+}	2,53	-119,2	-69,9	1,7

Le ligand libre optimisé en MQ est placé à la distance d(Ln-N) du cation Ln^{3+}

$E_{\text{defL}}(\text{MM}) = \text{énergie de déformation du ligand en MM} = 0,25 \text{ kcal/mol}$

Tableau III-20 : Énergies d'interaction cation / ligand (en kcal/mol) calculées par MM et MQ pour des complexes $[\text{Ln}(\text{NH}_3)]^{3+}$, les distances Ln-N correspondant aux distances expérimentales dans les complexes d'EDTA⁴⁻

Ln^{3+}	d(Ln-N) en Å	$E_{\text{interaction}}(\text{MQ})$	$E_{\text{interaction}}(\text{MM})$	MQ/MM
La^{3+}	2,77	-116,3	-69,1	1,7
Eu^{3+}	2,68	-130,3	-75,0	1,7
Lu^{3+}	2,53	-149,5	-84,4	1,8

Le ligand libre optimisé en MM est ici placé à la distance d(Ln-N) du cation Ln^{3+}

$E_{\text{defL}}(\text{MM}) = \text{énergie de déformation du ligand en MM} = 0 \text{ kcal/mol}$

Tableau III-21 : Énergies d'interaction cation / ligand (en kcal/mol) calculées par MM et MQ pour des complexes $[\text{Ln}(\text{TMA})]^{3+}$, les distances Ln-N correspondant aux distances expérimentales dans les complexes d'EDTA⁴⁻

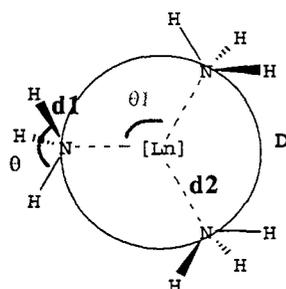
Comme dans le cas de l'eau, les énergies d'interaction calculées par MM et par MQ sont du même

ordre de grandeur. La différence est ici plus importante entre les valeurs calculées par MM et les valeurs calculées par MQ (énergie d'interaction 1,6 à 1,8 fois plus importante en MQ qu'en MM). Cette différence est la plus importante pour les complexes $[\text{Ln}(\text{TMA})]^{3+}$, c'est à dire dans le cas du ligand le plus polarisable. En effet, TMA est plus polarisable qu' NH_3 . Ceci pourrait traduire une défaillance du modèle de mécanique moléculaire : le modèle de MM pour les cations Ln^{3+} devra être utilisé avec des répartitions de charges pour les ligands polarisées au niveau des atomes d'azote. Les répartitions de charges que nous avons déterminées pour les ligands polyaminocarboxylate vérifient ce critère.

III - 4.2.2. Structures des complexes $[\text{Ln}(\text{NH}_3)_n]^{3+}$ ($n = 1-3$) simulés par MQ et DM

Afin d'étudier les capacités de notre modèle à reproduire les structures des complexes de Ln^{3+} avec des ligands azotés, les structures de complexes avec le ligand azoté le plus simple (NH_3) ont été optimisées par MM et par MQ. Le modèle de MM étant avant tout dédié à des simulations de DM, les complexes $[\text{Ln}(\text{NH}_3)_n]^{3+}$ où $n = 1-3$ ont également été étudiés par DM de 300 ps dans le vide. Seuls les résultats de DM sont ici présentés car les résultats de MM sont parfaitement en accord. Les paramètres caractérisant les structures observées sont représentés sur la **Figure III-12** et les valeurs correspondantes dans le **Tableau III-22**.

En MQ, les structures les plus stables ne sont pas les structures de plus grande symétrie. Ainsi, pour les complexes 1:2 et 1:3, les formes coudées (C_{2v}) et pyramidales (C_3) sont les formes les plus stables. Ceci serait dû aux effets de polarisation des orbitales de cœur externe des Ln(III) (hybridation des orbitales 5p) et aux effets de transfert de charge vers leurs orbitales d[139]. Les différences énergétiques entre les formes coudées et les formes planes ou linéaires sont toutefois très faibles (inférieures à 7,2 kcal/mol). Ces effets n'étant pas pris en compte en mécanique moléculaire, on s'attendrait à observer des formes où les atomes d'azote se positionnent de manière à minimiser les répulsions stériques. Pourtant, en DM, pour les complexes 1:2, on retrouve une forme coudée. Ceci traduit une oscillation autour de la forme linéaire effectivement obtenue par optimisation de MM. Un phénomène similaire est observé pour les complexes 1:3 : D varie entre -20° et $+20^\circ$ mais la structure des complexes $[\text{Ln}(\text{NH}_3)_3]^{3+}$ est plane en moyenne.



[Ln] = La³⁺, Eu³⁺ ou Lu³⁺

d1 = distance N-H

d2 = distance N-[Ln]

θ = angle (HNH)

θ1 = angle (N[Ln]N)

D = angle impropre (N[Ln]NN)

Figure III-12 : Caractéristiques des structures de (Ln³⁺, n NH₃) avec n = 1-3

n	Symétrie	Paramètres Géométriques	MQ			DM		
			La	Eu	Lu	La	Eu	Lu
1		d1 (Å)	2,55	2,43	2,31	2,45	2,27	2,09
		d2 (Å)	1,02	1,03	1,03	1,04	1,05	1,05
		θ	102,5	102,5	102,4	94,1	93,3	91,8
		E (kcal/mol)	-98,2	-110,6	-125,6	-72,6	-85,1	-100,9
2	C _{2v} (coudé)	d1 (Å)	2,59	2,47	2,35	2,45	2,27	2,09
		d2 (Å)	1,02	1,02	1,02	1,04	1,05	1,05
		θ	~ 103	~ 103	~ 103	95,3	54,3	93,2
		θ1	110,80	110,90	112,70	126,4	129,7	134,7
	D _{3h} (linéaire)	d1 (Å)	2,65	2,53	2,40			
		d2 (Å)	1,02	1,02	1,02			
		θ	~ 103	~ 103	~ 103			
		θ1	180	180	180			
3	C ₃ (pyramidal) D = 30 à 35°	d1 (Å)	2,63	2,51	2,39			
		d2 (Å)	1,02	1,02	1,02			
		θ	~ 103	~ 103	~ 103			
		θ1	110	110	113			
	C _{3h} (plan) D = 0°	E (kcal/mol)	-258,1	-287,9	-323,0			
		d1 (Å)	2,63	2,52	2,40	2,46	2,28	2,10
		d2 (Å)	1,02	1,02	1,02	1,04	1,05	1,05
		θ	~ 103	~ 103	~ 103	95,5	94,3	93,4
		θ1	120	120	120	119,3	119,5	119,9
		E (kcal/mol)	-257,3	-287,1	-323,4	-206,7	-242,1	-286,7

E = Energie d'interaction cation / ligands

Tableau III-22 : Caractéristiques structurales et énergétiques des complexes

[Ln(NH₃)_n]³⁺ optimisés en MQ et modélisés par DM

(Ln = La, Eu, Lu et n = 1-3)

Comme attendu, quelle que soit la méthode utilisée, les distances lanthanide - azote (notées d1) augmentent avec le rayon ionique des Ln³⁺ et avec le nombre de ligands. Cependant, les disparités entre les distances calculées par MQ et par MM sont plus importantes que dans le cas de la molécule d'eau : d1 calculée par MM est inférieure de 0,1 Å à 0,4 Å à d1 calculée par MQ. En MM, les distances cation - ligand évoluent peu avec le nombre de ligands : vu la petite taille de NH₃, les répulsions stériques entre les ligands sont faibles et le modèle de MM représente les interactions cation / ligands de la même manière quel que soit le nombre de ligands. En MQ, au contraire, les effets de polarisation et de transfert de charge varient en fonction du nombre de ligand, ce qui induit une variation importante des distances cation - ligand et des énergies d'interaction cation / ligands.

Ainsi, en MQ, dans les complexes 1:2, l'énergie d'interaction $\text{NH}_3 / \text{Ln}^{3+}$ représente environ 90 % de l'énergie d'interaction $\text{NH}_3 / \text{Ln}^{3+}$ dans les complexes 1:1. Ce pourcentage passe à seulement 85 à 88 % dans les complexes 1:3. En MM, par contre, l'énergie d'interaction $\text{NH}_3 / \text{Ln}^{3+}$ varie très peu avec la stœchiométrie des complexes. Rappelons que les paramètres de MM sont adaptés pour l'étude de la sphère de coordination complète des cations mais ne le sont en principe pas pour l'étude de sphères de coordination incomplètes : le modèle de MM inclut implicitement des termes de non additivité des interactions cation / ligand.

Malgré ces différences, les énergies d'interaction $\text{Ln}^{3+} / n \text{NH}_3$ calculées par MM et par MQ restent du même ordre de grandeur. Comme lors des comparaisons précédentes, elles sont sous-estimées en MM (d'un facteur 1,1 à 1,4 : voir **Tableau III-23**).

Stœchiométrie	Structure optimisée en MQ	La	Eu	Lu
1:1		1,4	1,3	1,1
1:2	Coudée	1,3	1,2	1,2
	Plane	1,3	1,2	1,2
1:3	Pyramidale	1,2	1,2	1,1
	Plane	1,2	1,2	1,1

Tableau III-23 : Rapport des énergies d'interaction calculées par MQ et par MM pour les complexes $[\text{Ln}(\text{NH}_3)_n]^{3+}$ avec $\text{Ln} = \text{La}, \text{Eu}, \text{Lu}$ et $n = 1-3$

Enfin, au sein des complexes optimisés $[\text{Ln}(\text{NH}_3)]^{3+}$ et $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$, on remarque que l'énergie d'interaction d'un cation Ln^{3+} donné avec l'ammoniac est plus importante qu'avec l'eau (de 25 kcal/mol à 26 kcal/mol en MQ et de 21 kcal/mol à 22 kcal/mol en MM). Ceci peut paraître étonnant vu la non stabilité des complexes des cations lanthanide avec l'ammoniac en phase aqueuse. Néanmoins, les calculs réalisés ici dans le vide ne font pas intervenir la solvatation de l'ammoniac : la formation de liaisons hydrogène avec l'eau autour de NH_3 pourrait expliquer l'instabilité des complexes $\text{Ln}^{3+} / \text{NH}_3$ en phase aqueuse.

III - 4.3. Structures et énergies des complexes $[\text{Ln}(\text{CH}_3\text{COO})]^{2+}$

III - 4.3.1. Groupements carboxylate bidentates

En mécanique moléculaire comme en mécanique quantique, les structures optimisées des complexes $[\text{Ln}(\text{CH}_3\text{COO})]^{2+}$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Eu}, \text{Lu}$) comportent des groupements carboxylate bidentates. Les caractéristiques structurales de ces complexes et les énergies d'interaction cation / ligand correspondantes sont récapitulées dans le **Tableau III-24**.

	MQ			MM		
	La	Eu	Lu	La	Eu	Lu
d(Ln-O) (Å)	2,27	2,17	2,07	2,32	2,16	1,99
d(C-O) (Å)	1,28	1,28	1,28	1,26	1,26	1,26
OCO (°)	113,5	112,8	112,2	107,4	104,9	101,9
E _{int}	-493,5	-521,9	-553,2	-408,7	-441,4	-480,5

E_{int} = énergie d'interaction cation / ligand en kcal/mol

Tableau III-24 : Caractéristiques structurales et énergétiques des systèmes [Ln(CH₃COO)]²⁺ (Ln = La, Eu, Lu) optimisés par MQ et par MM

Les distances lanthanide - oxygène calculées par MQ et par MM diffèrent seulement de 0,01 Å à 0,08 Å. La structure du ligand au sein des complexes simulés par les deux méthodes est également assez proche. Là encore, les énergies d'interaction cation / ligand calculées par les deux méthodes sont du même ordre de grandeur mais sont sous-estimées en MM (d'un facteur 1,2 par rapport à la MQ).

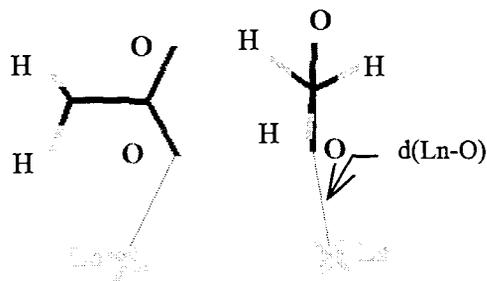
Ces énergies sont quatre à cinq fois plus importantes que les énergies d'interaction Ln³⁺ / NH₃ et Ln³⁺ / N(CH₃)₃ (dans leurs complexes 1:1). La stabilité des complexes des cations lanthanide avec les ligands polyaminocarboxylate semble donc majoritairement liée aux liaisons avec les groupements carboxylates.

Cependant, il faut noter que, dans les complexes des ligands polyaminocarboxylate, les groupements carboxylate interagissent généralement de manière monodentate avec les cations (voir Chapitre I), les distances lanthanide - oxygène étant plus importantes que dans les systèmes [Ln(CH₃COO)]²⁺ optimisés ici (de 2,07 Å à 2,27 Å ici contre 2,26 Å à 2,52 Å dans les complexes d'EDTA⁴⁻ : voir Chapitre I). Dans les complexes des ligands polyaminocarboxylate, la différence d'interaction lanthanide / groupement azoté et lanthanide / groupement carboxylate devrait donc être inférieure à la différence calculée ici.

III - 4.3.2. Groupements carboxylate monodentates

Afin de pouvoir comparer l'énergie d'interaction entre un groupement carboxylate monodenté et un groupement carboxylate bidenté, nous avons calculé, par MM et MQ, l'énergie d'interaction lanthanide / ligand pour des structures figées comportant un carboxylate monodentate.

Compte tenu des distances lanthanide - oxygène dans les complexes cristallisés [Ln(EDTA)]⁻ avec Ln = La[35], Eu[35], Yb[37], le groupement carboxylate (dans sa conformation au sein d'un complexe cristallisé [Eu(EDTA)]⁻[35]), a été placé respectivement à 2,49 Å, 2,41 Å et 2,26 Å de La³⁺, Eu³⁺ et Lu³⁺ : voir **Figure III-13**.



$$d(\text{La-O}) = 2,49 \text{ \AA} ; d(\text{Eu-O}) = 2,41 \text{ \AA} ; d(\text{Lu-O}) = 2,26 \text{ \AA}$$

Figure III-13 : Représentation des systèmes $[\text{Ln}^{3+} : \text{acétate monodentate}]$
(vues perpendiculaires)

Ln^{3+}	$d(\text{Ln-O})$ en Å	$E_{\text{interaction}}(\text{MQ})$	$E_{\text{non liée}}(\text{MM})$	$E_{\text{interaction}}(\text{MM})$	MQ/MM
La^{3+}	2,49	-399,7	-309,3	-309,2	1,3
Eu^{3+}	2,41	-419,0	-321,2	-321,0	1,3
Lu^{3+}	2,26	-448,0	-340,9	-340,7	1,3

$E_{\text{défL}}(\text{MM}) = \text{énergie de déformation du ligand en MM} = 0,2 \text{ kcal/mol}$

Tableau III-25 : Energies d'interaction cation / ligand (en kcal/mol) calculées par MM et MQ pour des complexes $[\text{Ln}(\text{CH}_3\text{COO})]^{2+}$ pour lesquels le groupement acétate est monodentate

Une fois encore, les deux méthodes donnent des énergies d'interaction cation / ligand du même ordre de grandeur, l'interaction calculée par MQ étant environ 1,3 fois plus importante que l'interaction calculée par MM (voir **Tableau III-25**). Bien que les groupements carboxylate soient monodentates et soient placés à une distance des Ln^{3+} plus importante que dans le paragraphe précédent, les énergies calculées ici sont seulement 1,2 à 1,4 plus faibles que les énergies d'interaction cation / acétate calculées précédemment.

III - 4.4. Conclusion

La comparaison de résultats obtenus par MM et par MQ pour des complexes de Ln^{3+} avec de petits ligands azotés et oxygénés valide notre modèle simple de MM pour les Ln^{3+} lorsque des répartitions de charges très polaires sont utilisées pour les ligands. Il faut également retenir que les énergies d'interaction de cations Ln^{3+} avec un groupement aminé et avec une molécule d'eau sont comparables alors que l'interaction avec un carboxylate monodentate est 3,5 à 4 fois plus importante. La différence d'interaction entre des groupements carboxylate monodentates ou bidentates est quant à elle faible ce qui peut expliquer l'existence de groupements carboxylate monodentates dans les complexes de ligands polyaminocarboxylate.

III - 5. BILAN

Plusieurs répartitions de charges issues de calculs quantiques ont été testées afin de rendre compte de la structure à l'état solide des complexes d'EDTA⁴⁻ et en particulier, de la coordination simultanée des atomes d'azote et d'oxygène aux cations.

D'autre part, des paramètres de van der Waals ont été ajustés pour La³⁺, Eu³⁺ et Lu³⁺ de manière à reproduire les structures d'hydratation et les différences d'enthalpie libre d'hydratation de ces cations. Pour de petits ligands aminés et oxygénés (NH₃, N(CH₃)₃, CH₃COO⁻, H₂O), les énergies d'interaction Ln³⁺ / ligand calculées dans le vide par mécanique moléculaire et par mécanique quantique (au niveau HF) sont du même ordre de grandeur mais les énergies calculées par mécanique moléculaire sont sous-estimées d'un facteur 1,1 à 1,8. La différence est d'autant plus importante que le ligand est polarisable. Le modèle des Ln³⁺ doit donc être utilisé avec des répartitions de charges polarisées pour les ligands.

Notons qu'un groupement azoté interagit 3,5 à 4 fois moins qu'un carboxylate monodentate et interagit de façon comparable à une molécule d'eau vis à vis d'un Ln³⁺. Un groupement carboxylate monodentate interagit quant à lui seulement 1,2 fois moins qu'un carboxylate bidentate. Lors de la complexation d'ions Mⁿ⁺ par un ligand polyaminocarboxylate en phase aqueuse, la compétition solvation / complexation prend donc toute sa signification.

Avant de passer à l'étude proprement dite des complexes, afin de mieux comprendre les effets de préorganisation des ligands, nous avons d'abord étudié les structures des ligands libres dans le vide et en solution, en présence de divers ions (alcalins, alcalino-terreux(II) et lanthanide(III)). Ceci fait l'objet du chapitre suivant.

**CHAPITRE IV : SIMULATION
DES LIGANDS LIBRES**

IV - 1. INTRODUCTION

La simulation des ligands libres cherche à répondre à plusieurs questions : quels sont les ligands les mieux préorganisés pour la complexation et pourquoi, mais aussi, éventuellement, quel est le mécanisme ou quelle est l'étape limitante de la formation des complexes. En effet, un facteur important pour la facilité de formation des complexes est la préorganisation des ligands. La connaissance des énergies potentielles des ligands libres permet de calculer le coût énergétique lié à la déformation du ligand lors de la complexation. Deux facteurs susceptibles d'influencer la structure des ligands libres ont été étudiés : la nature de la phase (phase aqueuse ou phase gazeuse) et des contre-ions.

Cette étude porte sur les ligands EDTA^{4-} , DOTA^{4-} et $\text{EDTA}(\text{H})^{3-}$ protoné sur un groupement carboxylate. Cette forme d' $\text{EDTA}(\text{H})^{3-}$ a été choisie car il pourrait s'agir de la forme du ligand EDTA au moment de la dissociation des complexes protonés des Ln^{3+} . Par contre, MIDA^{2-} n'a pas été étudié car il n'est de toute évidence pas préorganisé pour former des complexes cation:ligand 1:2.

IV - 2. LIGAND EDTA⁴⁻

IV - 2.1. Protocole des simulations

Dans les complexes cristallisés, EDTA⁴⁻ a une conformation de type *gauche* : le dièdre NCCN du groupement NCH₂CH₂N est proche de 60 ° (voir [Chapitre I](#)). Une autre conformation d'EDTA⁴⁻, la conformation *trans*, pour laquelle la valeur du dièdre NCCN est d'environ 180° a également été utilisée comme point de départ de simulations (voir [Figure IV-1](#)).

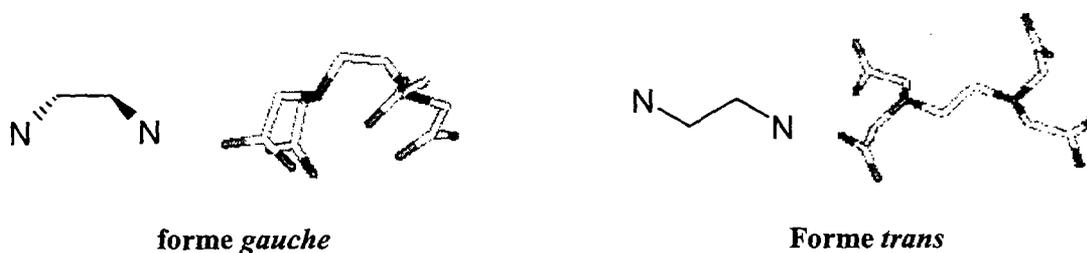


Figure IV-1 : Représentation des formes *gauche* et *trans* d'EDTA⁴⁻ *

La stabilité de la forme *gauche* est ici étudiée en l'absence de contre-ions. Nous étudierons plus particulièrement sa stabilité au sein des complexes dans le chapitre suivant (Chapitre V).

Par contre, en présence de contre-ions, afin d'étudier la possibilité de former un complexe d'EDTA⁴⁻ avec une conformation *trans* du ligand et, éventuellement, afin d'observer la formation d'un complexe de type *gauche*, nous sommes initialement partis d'EDTA⁴⁻ en conformation *trans*. Deux à quatre contre-ions ont été utilisés pour assurer l'électroneutralité du soluté. Pour étudier l'influence du milieu ionique sur la structure du ligand, trois types de systèmes dépendant des contre-ions en solution ont été envisagés :

- Système A : EDTA⁴⁻, 4 Na⁺
- Système B : EDTA⁴⁻, 2 Na⁺, Ca²⁺
- Système C : EDTA⁴⁻, Na⁺, Eu³⁺

* Pour ne pas encombrer la figure, les atomes d'hydrogène des groupements méthylène CH₂ ne sont pas représentés.

Ces contre-ions ont été choisis car ils ont des rayons ioniques proches avec des charges variant de +1 à +3. Pour le système A, deux points de départ ont été considérés (voir **Figure IV-2**). Ils diffèrent par la position des cations par rapport aux groupements carboxylate. Dans tous les autres cas, pour simplifier, les contre-ions ont été placés à proximité de groupements carboxylate (distance entre les contre-ions et l'atome d'oxygène le plus proche variant de 2,30 Å à 2,44 Å). Pour le système B, trois points de départ ont été considérés en fonction des positions relatives des cations Na^+ et Ca^{2+} . Ces structures de départ sont schématisées sur la **Figure IV-3**. Enfin, le système C a été étudié en partant de la structure présentée sur la **Figure IV-4**.

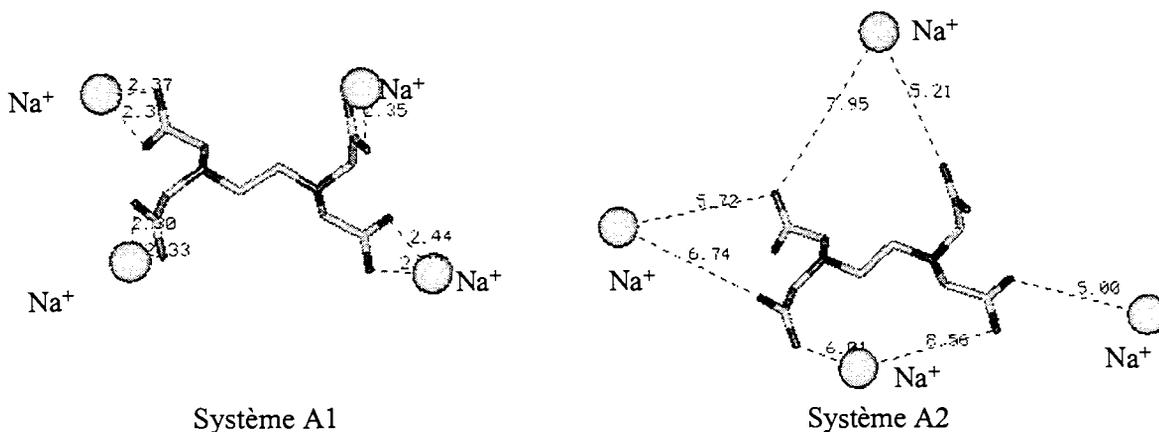


Figure IV-2 : Structures initiales des simulations N°3 à 7 (système A)

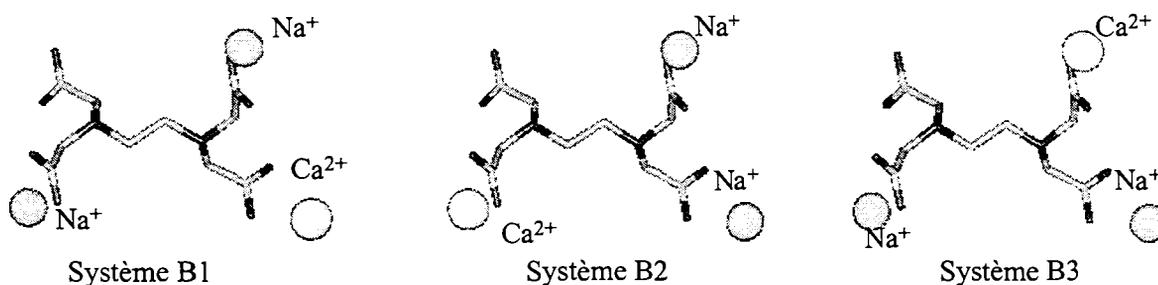


Figure IV-3 : Structures initiales des simulations N°8, 9 et 10 (système B)

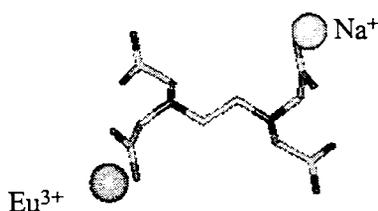


Figure IV-4 : Structures initiales des simulations N°11, 12 et 13 (système C)

En fonction de la taille des systèmes initiaux, trois tailles de boîtes d'eau TIP3P ont été utilisées :

- Boîte 1 = 37^3 \AA^3 ($[\text{EDTA}^{4-}] \sim 3,3 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$; 1666 molécules d'eau).
- Boîte 2 = 40^3 \AA^3 ($[\text{EDTA}^{4-}] \sim 2,6 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$; 1977 molécules d'eau).
- Boîte 3 = $51 \times 45 \times 41 \text{ \AA}^3$ ($[\text{EDTA}^{4-}] \sim 1,8 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$; 3244 molécules d'eau).

Les simulations présentées ici ont été effectuées en utilisant la **répartition de charges N°2** (voir Chapitre III). Nous avons toutefois vérifié, sur quelques simulations, que la répartition N°1 ne favorise pas davantage la forme *gauche* de l'EDTA que la répartition N°2. En effet, l'utilisation d'une répartition de charges très polarisée (comme la répartition N°2) pourrait nuire à la stabilité de la forme *gauche*, les deux atomes d'azote se repoussant fortement.

Les détails des calculs sont rassemblés dans le **Tableau IV-1**. Chaque type de simulation effectué lors de ce travail est indexé par un numéro repris dans la première colonne du tableau. Par la suite, les simulations seront identifiées par ces numéros.

N°	Cations	Structure initiale	Structure finale	Milieu	Cut-off (Å)	Simulation	Ewald (PME)
1	/	<i>gauche</i>	<i>trans</i>	vide	/	DM 1000 ps	Non
2	/	<i>gauche</i>	<i>trans</i>	Boîte 1	12	DM 1000 ps	Non
3	2 Na ⁺ (2 Na ⁺)	<i>A1</i>	<i>agrégat</i>	vide	/	Minimisation	Non
4	2 Na ⁺ (2 Na ⁺)	<i>A2</i>	<i>agrégat</i>	vide	/	Minimisation	Non
5	1 Na ⁺ (3 Na ⁺)	<i>A1</i>	<i>endo</i>	Boîte 2	12	DM 1000 ps	Non
6	1 Na ⁺ (3 Na ⁺)	<i>A1</i>	<i>endo</i>	Boîte 2	12	DM 2000 ps	Oui
7	1 Na ⁺ (3 Na ⁺)	<i>A2</i>	<i>endo</i>	Boîte 3	12	DM 1900 ps	Non
8	1 Ca ²⁺ (2 Na ⁺)	<i>B1, B2, B3</i>	<i>endo ou agrégat</i>	vide	/	Minimisation	Non
9	1 Ca ²⁺ (2 Na ⁺)	<i>B1, B2, B3</i>	<i>endo ou agrégat</i>	vide	/	DM 1000 ps	Non
10	1 Ca ²⁺ (2 Na ⁺)	<i>B1, B2, B3</i>	<i>exo</i>	Boîte 2	12	DM 900 ps	Non
11	1 Eu ³⁺ (1 Na ⁺)	<i>C1</i>	<i>endo</i>	vide	/	Minimisation	Non
12	1 Eu ³⁺ (1 Na ⁺)	<i>C1</i>	<i>endo</i>	vide	/	DM 1000 ps	Non
13	1 Eu ³⁺ (1 Na ⁺)	<i>C1</i>	<i>paire</i>	Boîte 2	12	DM 900 ps	Oui

Structure finales des ensembles cation / ligand :

- *paire* : cation lié par seulement un groupement carboxylate, mono ou bidentate
- *exo* : cation lié par deux groupements carboxylate bidentates
- *endo* : cation lié par plus de trois groupements carboxylate monodentates et deux atomes d'azote
- *agrégat* : deux cations liés par deux groupements carboxylate et un atome d'azote

Tableau IV-1 : Simulations des complexes d'EDTA⁴⁻

Lors des minimisations dans le vide, le minimum est supposé atteint lorsque le RMS sur l'énergie est inférieur ou égal à 10⁻⁵ kcal/mol. Les dynamiques dans le vide ont été précédées d'une légère minimisation (1000 pas dont 100 pas réalisés avec la méthode de la plus grande pente : "steepest-descent") et d'une phase de mise en température de 10 à 50 ps. En phase aqueuse, toutes les simulations (N°2, 5-7, 10 et 13) ont été réalisées avec un cut-off de 12 Å. Là encore, elles ont été précédées d'une phase de préparation. Enfin, compte tenu de la forte charge du cation Eu³⁺, la simulation du système C en phase aqueuse (N°13) a été réalisée en utilisant la méthode PME. Une simulation du système A a également été réalisée avec cette méthode afin de pouvoir comparer les résultats obtenus avec et sans prendre en compte les interactions à longue distance.

IV - 2.2. Simulations d'EDTA⁴⁻ en l'absence de contre-ions

Dans le vide (simulation N°1), la forme *gauche* n'est pas observée. EDTA⁴⁻ passe de la forme *gauche* à la forme *trans* dès la phase de mise en température de la DM.

Dans l'eau (simulation N°2), la forme *gauche* est observée pendant 3% du temps environ (voir Figure IV-5).

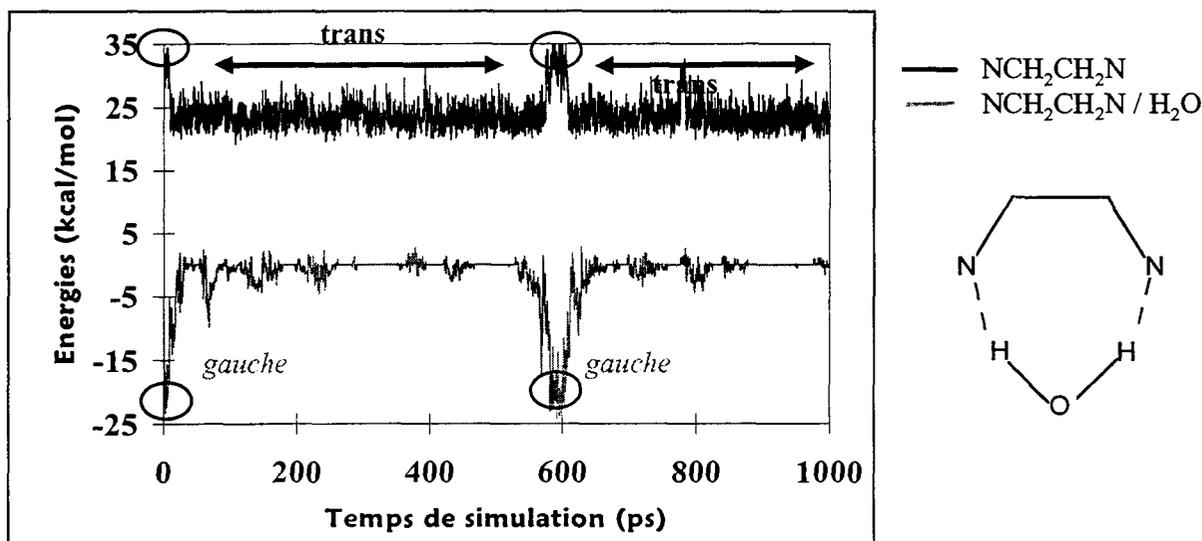


Figure IV-5 : Evolution de l'énergie interne de (NCH₂CH₂N) et de l'énergie d'interaction (NCH₂CH₂N / molécule d'eau pontante) le long de la DM d'EDTA⁴⁻ sans contre-ion en phase aqueuse (Simulation N°2)

Le passage *trans/gauche* est observable car la forme *gauche* est mieux hydratée que la forme *trans* : elle est stabilisée en phase aqueuse par une molécule d'eau interagissant fortement avec les deux atomes d'azote. L'énergie d'interaction d'EDTA⁴⁻ avec les molécules pontantes (25 kcal/mol : voir **Tableau IV-2**) compense l'augmentation d'énergie interne liée à la déformation du ligand (21 kcal/mol). L'effet est encore plus notable si l'on s'intéresse seulement au groupement NCH₂CH₂N qui est le groupement le plus affecté par le passage *trans* → *gauche* (perte en énergie interne seulement de 15 kcal/mol).

	Energie interne (kcal/mol)		Energie d'interaction (kcal/mol)		
	NCH ₂ CH ₂ N	EDTA	NCH ₂ CH ₂ N/ eau pontante	EDTA/ eau pontante	EDTA/boîte d'eau
$\Delta E(\text{trans} \rightarrow \text{gauche})$	+15	+21	-25	-25	-40

(Simulation N°2)

Tableau IV-2 : Variation des énergies internes du groupement (NCH₂CH₂N) et de la molécule d'EDTA⁴⁻ et ainsi que de leurs énergies d'interaction avec l'eau lors du passage de la forme *trans* à la forme *gauche* d'EDTA⁴⁻

IV - 2.3. Simulations d'EDTA⁴⁻ en présence de contre-ions

IV - 2.3.1. Structures d'EDTA⁴⁻ dans le vide

IV - 2.3.1.1. Avec quatre contre-ions Na⁺

En présence de quatre contre-ions de charge +1, initialement proches (simulation N°3) ou éloignés (simulation N°4) du ligand, EDTA⁴⁻ passe d'une conformation *trans* à une conformation *gauche*, en complexant deux Na⁺ (voir **Figure IV-6**). Les structures obtenues sont dénommées agrégats dans le **Tableau IV-1**. En fonction de la forme de départ, dans les structures optimisées (formes 1 et 2), deux Na⁺ sont liés au ligand par un atome d'azote et trois ou quatre atomes oxygène. Les deux autres Na⁺ sont quant à eux liés par un groupement carboxylate bidentate. Le système s'organise ainsi de manière à se rapprocher du nombre de coordination maximal de Na⁺ (cinq) pour le plus grand nombre de cations.

Lorsque l'on effectue des dynamiques dans le vide (2 ns), ces structures sont conservées : le système n'évolue pas vers un complexe où un des Na⁺ serait encapsulé par le ligand.

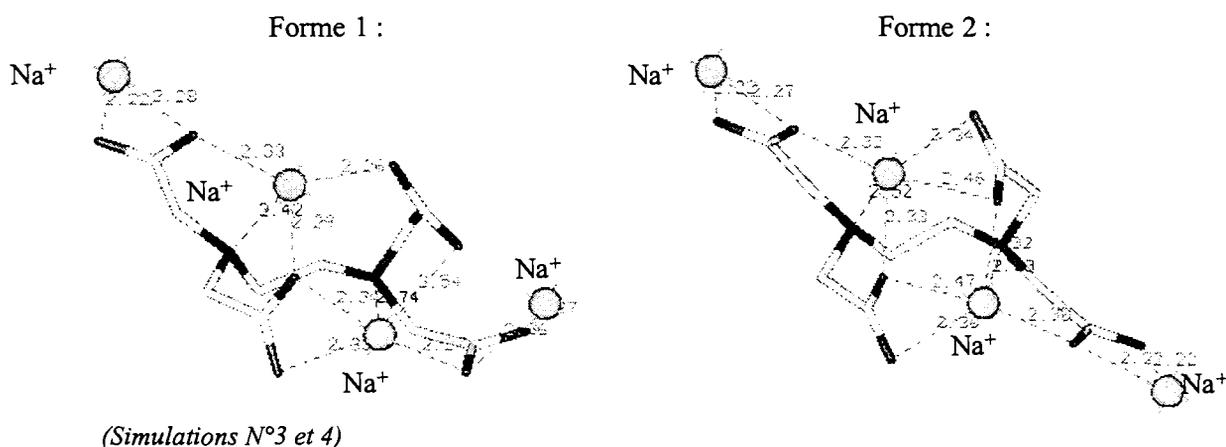


Figure IV-6 : Minimisations dans le vide des formes 1 et 2

IV - 2.3.1.2. En présence d'un contre-ion Na⁺ et d'un contre-ion Eu³⁺

En présence d'un cation de charge +3 (simulations N°11 et 12), celui-ci se complexe rapidement : Eu³⁺ se lie à quatre groupements carboxylate monodentates et aux deux atomes d'azote d'EDTA⁴⁻ dès la légère minimisation effectuée avant la dynamique. Lors de la complexation, EDTA⁴⁻ passe de la conformation *trans* à la conformation *gauche*. Le complexe (voir **Figure IV-7**) est ensuite conservé tout au long de la dynamique (1 ns). Les complexes d'inclusion de ce type, où le cation Mⁿ⁺ est entouré par une pseudo-cavité délimitée par des groupements acétate monodentate et par les deux atomes d'azote d'EDTA⁴⁻, sont référencés comme complexes *endo* dans le **Tableau IV-1**.

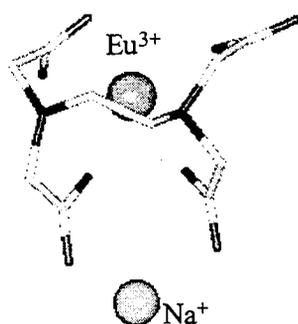


Figure IV-7 : Structure du système C après 1000 ps de DM dans le vide

IV - 2.3.1.3. En présence de deux contre-ions Na^+ et d'un contre-ion Ca^{2+}

Des résultats intermédiaires à ceux obtenus avec des cations de charge +1 ou +3 sont observés en présence d'un cation +2 (Ca^{2+}), de charge intermédiaire. En fonction des structures de départ (présentées sur la Figure IV-3), différents minima ont été obtenus pour le système B (simulations N°8 et 9) : un complexe de type *endo* de Ca^{2+} et deux agrégats $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+/\text{EDTA}^{4-}$ où chacun des cations est lié au ligand par un atome d'azote et par deux groupements carboxylate. Dans tous les cas, EDTA^{4-} passe de la conformation *trans* à la conformation *gauche*.

Lors de la DM de 1000 ps (simulation N° 9), le complexe *endo* (système B2) est conservé. Un complexe proche se forme par DM à partir du système B1 (voir Figure IV-9). Le polyèdre de coordination de Ca^{2+} obtenu en fin de DM (1000 ps) du système B3 se rapproche aussi du polyèdre observé dans le complexe cristallisé $[\text{Ca}(\text{EDTA})]^{2-}$ [42] : le cation se coordine au ligand par deux atomes d'azote et par trois groupements carboxylate monodentates. Dans le vide, la présence de contre-ions positifs à proximité de ces complexes empêche cependant la formation de complexes symétriques.

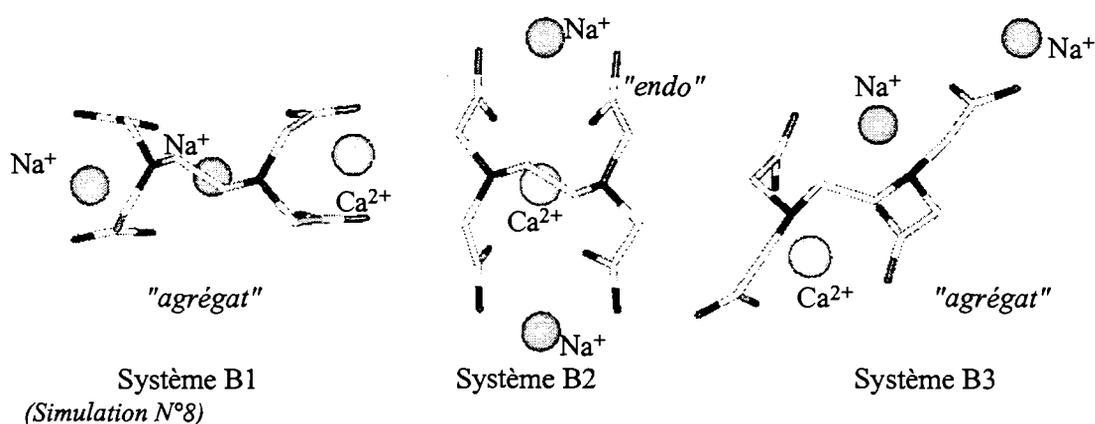


Figure IV-8 : Structures des systèmes B minimisées dans le vide

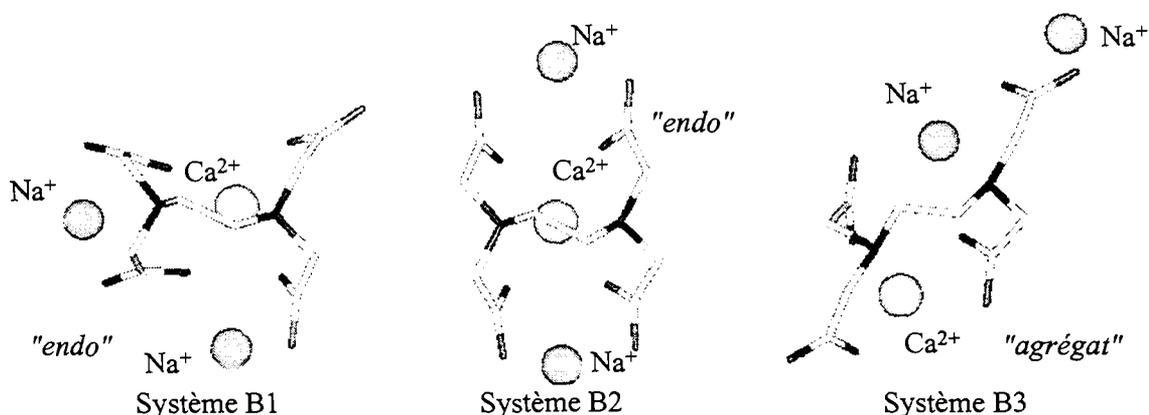


Figure IV-9 : Structures des systèmes B après 1000 ps de DM dans le vide

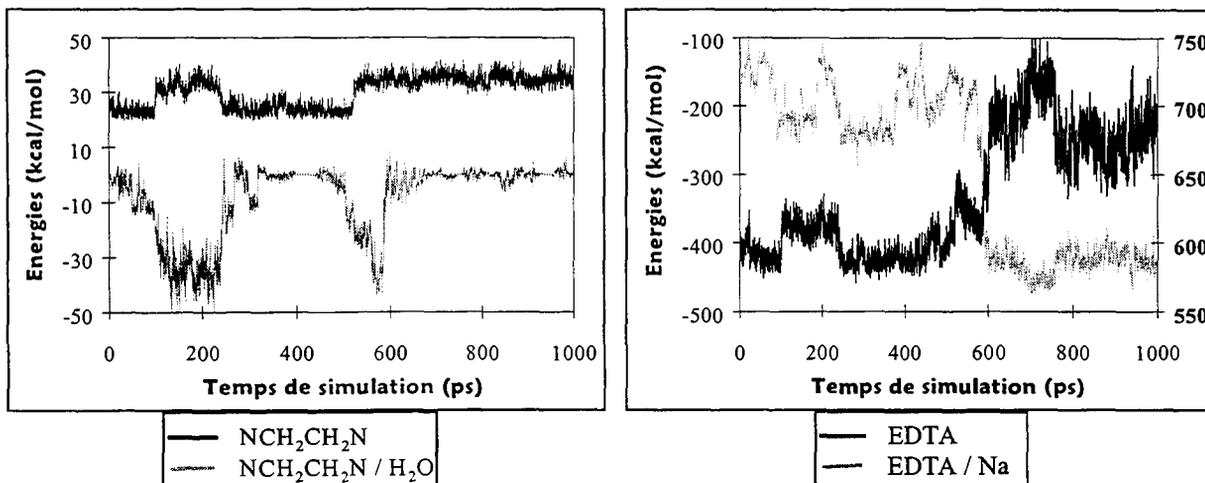
IV - 2.3.1.4. Conclusion

Dans tous les cas, la présence de contre-ions à proximité du ligand favorise son passage en conformation *gauche*. En l'absence de contre-ions, dans le vide, cette forme n'est pas observée. D'autre part, nous observons la formation de complexes d'inclusion pour lequel un cation est quasiment encerclé par le ligand. Cette formation est plus facile pour les complexes d' Eu^{3+} que pour ceux de Ca^{2+} que pour ceux de Na^+ , alors que ces trois ions ont des rayons ioniques proches. De plus, en présence de plusieurs types de contre-ions, le contre-ion de charge la plus importante se lie toujours de manière la plus importante avec le ligand. Ainsi, ces résultats montrent, comme attendu, que, pour une taille de cation fixe, en phase gazeuse, la complexation d'un cation avec EDTA^{4-} est d'autant plus facile que sa charge est importante.

IV - 2.3.2. EDTA^{4-} en phase aqueuse

IV - 2.3.2.1. En présence de quatre contre-ions Na^+

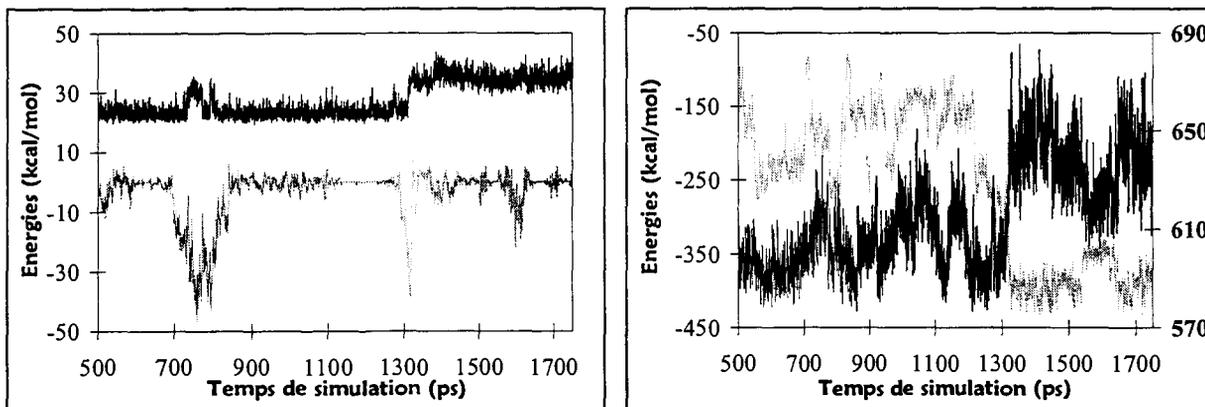
Dans l'eau, en présence de quatre contre-ions Na^+ (simulations N°5, 6 et 7), des passages *trans/gauche* sont observés. Ils s'expliquent, comme lors de l'étude en l'absence de contre-ions, par des molécules d'eau pontantes entre les deux atomes d'azote lorsque le ligand est en conformation *gauche* (voir **Figure IV-10** et **Figure IV-11**).



Représentation de l'évolution de l'énergie interne de NCH_2CH_2N et de l'énergie d'interaction $NCH_2CH_2N /$ eau pontante en fonction du temps de simulation : Mise en évidence de la stabilisation de la forme gauche par des molécules d'eau pontantes entre les deux atomes d'azote.

Représentation de l'évolution de l'énergie interne d' $EDTA^{4-}$ et de l'énergie d'interaction $EDTA^{4-} / Na^+$ en fonction du temps de simulation : Mise en évidence du phénomène de complexation au niveau énergétique.

Figure IV-10 : Analyse de la simulation N°5 (cut-off 12 Å, sans méthode PME)



Légende identique à celle de la Figure IV-10.

Figure IV-11 : Analyse de la simulation N°7 (cut-off 12 Å, sans méthode PME)

Pour les deux formes de départ envisagées, un ion Na^+ se complexe (après 600 ps, 1600 ps et 1300 ps de dynamique dans les simulations N°5, N°6 et N°7 respectivement) alors que les autres restent en échange entre le solvant et la première sphère de coordination du ligand. La complexation a lieu par l'intermédiaire de trois groupements carboxylate monodentates et des deux atomes d'azote d' $EDTA^{4-}$ (voir Figure IV-12), $EDTA^{4-}$ passant en conformation gauche.

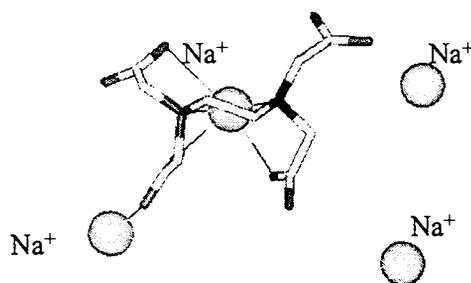
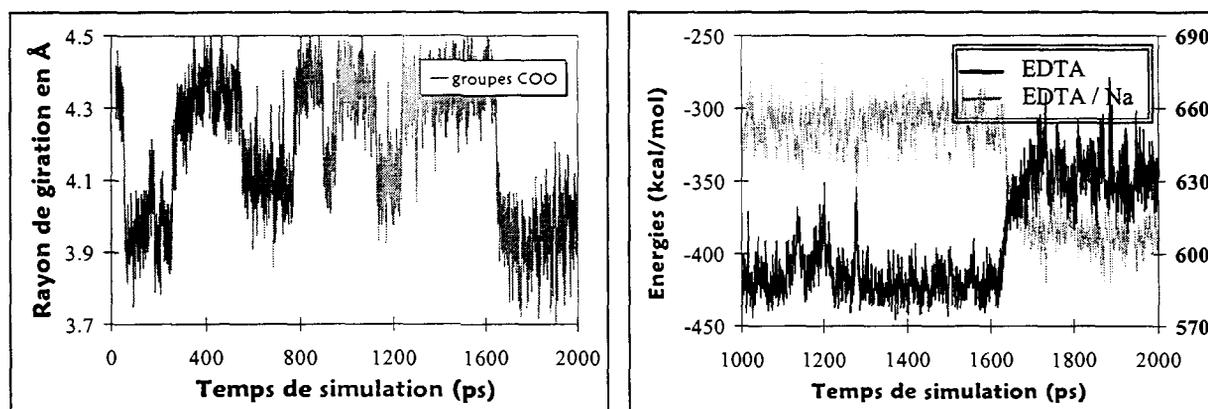


Figure IV-12 : Structures du système A après 1000 ps de simulation dans l'eau
(Simulation N°4)

Il faut noter que, juste avant le phénomène de complexation, il a pu être mis en évidence que le ligand est stabilisé en forme *gauche* par une molécule d'eau pontante entre les deux atomes d'azote (simulation N°5 et N°7). L'étape limitante lors de la formation des complexes pourrait donc être le passage de la forme *trans* à la forme *gauche*. Cependant, cet éventuel phénomène n'a pas pu être étudié lors de l'analyse de la dynamique moléculaire réalisée en utilisant la méthode PME (simulation N°6). En effet, le complexe se forme à la limite de la boîte d'eau ce qui rend l'analyse structurale et énergétique délicate : il est difficile de suivre l'interaction d'une molécule d'eau particulière avec le ligand tout en tenant compte des conditions périodiques.

Par contre, dans tous les cas, on note que la conformation *gauche* du ligand complexé est plus défavorisée que sa conformation *gauche* non complexée. Au moment de la complexation, l'interaction $\text{Na}^+/\text{EDTA}^{4-}$ l'emporte sur cette énergie défavorable de déformation du ligand (voir **Figure IV-10**, **Figure IV-11** et **Figure IV-13**).



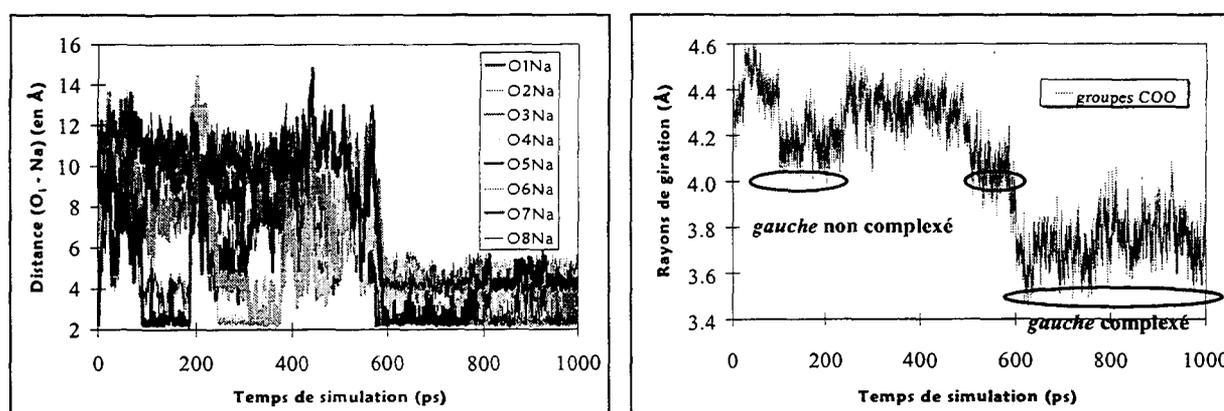
Représentation de l'évolution du rayon de giration des groupements carboxylate en fonction du temps de simulation : à partir de 1600 ps, les groupements carboxylate sont plus condensés - Les passages en forme *gauche* avant complexation correspondent aussi à une diminution du rayon de giration.

Représentation de l'évolution de l'énergie interne d' EDTA^{4-} et de l'énergie d'interaction $\text{EDTA}^{4-} / \text{Na}^+$ en fonction du temps de simulation : Mise en évidence du phénomène de complexation au niveau énergétique (vers 1600 ps).

Figure IV-13 : Analyse de la simulation N°6 (cut-off 12 Å, avec méthode PME)

Le phénomène de complexation peut également être mis en évidence au niveau structural : les

distances interatomiques Na⁺ - oxygène de l'EDTA se stabilisent et le rayon de giration** des groupements carboxylate diminue (voir exemple de la simulation N°5, **Figure IV-14** et de la simulation N°6, **Figure IV-13**). Au sein du complexe qui se forme, les distances moyennes Na-N_{EDTA} et Na-O_{EDTA} sont de 2,42 Å et de 2,50 Å. Dans le cristal du complexe [Na(EDTA)]³⁻[38], ces distances sont respectivement de 2,46 Å et de 2,69 Å (deux groupements carboxylate fortement liés, à 2,45 Å de l'ion Na⁺ complexé et deux groupements carboxylate plus faiblement liés, à 2,92 Å). La structure générale du complexe de Na⁺ dont nous observons la formation en phase aqueuse est donc assez proche d'une structure connue à l'état solide[38]. Cependant, nos simulations montrent qu'en solution, en permanence, un des groupements carboxylate est libre. Nous observons un échange rapide (visible à l'échelle de temps de la simulation) entre groupements carboxylate libres et complexés.



Représentation de l'évolution des distances Na - O_{EDTA} (atomes d'oxygène numérotés de 1 à 8) en fonction du temps de simulation : stabilisation à partir de 600 ps environ.

Représentation de l'évolution du rayon de giration des groupements carboxylate en fonction du temps de simulation : à partir de 600 ps, les groupements carboxylate sont beaucoup plus condensés.

Figure IV-14 : Analyse de la simulation N°5 : Mise en évidence du phénomène de complexation au niveau structural

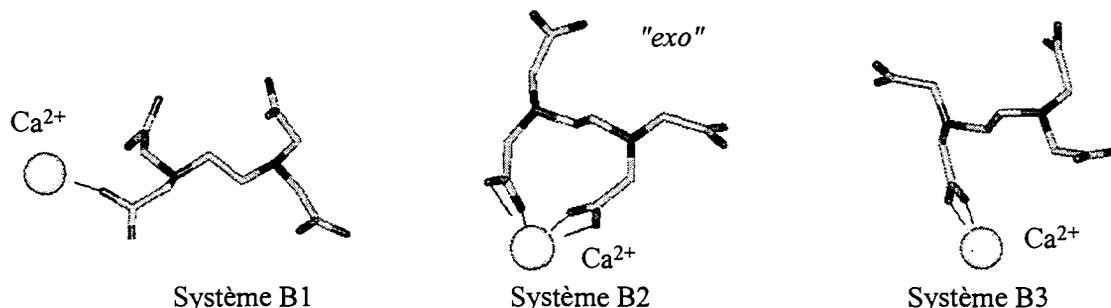
Notons enfin que les structures finales obtenues sont similaires, que la sommation d'Ewald ait été utilisée ou non. En prenant en compte les interactions à longue distance, l'échantillonnage est cependant un peu différent. La conformation *trans* semble plus stabilisée et le complexe est plus lent à se former : pour une même situation de départ, il se forme après 1,6 ns lorsque la méthode PME (simulation N°7) est utilisée alors qu'il se forme après seulement 0,6 ns dans le cas contraire (simulation N°5).

** Le rayon de giration est un descripteur de la taille et de la compacité moléculaire :
$$\sum_{i=1}^N m_i \cdot r_i^2 = \sum_{i=1}^N m_i \cdot R^2 = M \cdot R^2$$

où m_i est la masse de l'atome i , M , est la masse des N atomes considérés et R est le rayon de giration correspondant.

IV - 2.3.2.2. En présence d'un contre-ion Ca^{2+} et de deux contre-ions Na^+

Dans tous les cas, EDTA^{4-} reste en conformation *trans*, les ions Na^+ s'échangeant entre la première sphère de coordination du ligand et le solvant. Dans deux cas, Ca^{2+} reste lié par un seul groupement carboxylate (mono ou bidentate) mais dans le troisième cas, **un complexe *exo* de Ca^{2+} se forme après 300 ps : le cation se lie à deux groupements carboxylate bidentates** (voir Figure IV-15). Malgré la poursuite de la simulation jusqu'à 2000 ps (poursuite de la simulation N°10 pour le système B2), aucune évolution de ce complexe n'est ensuite observée : il semble stable en phase aqueuse.



Simulations N°10 - Contre-ions Na^+ non représentés car très éloignés d' EDTA^{4-}

Figure IV-15 : Structures des systèmes (2Na^+ , Ca^{2+} , EDTA^{4-}) après 1000 ps de DM dans l'eau

IV - 2.3.2.3. En présence d'un contre-ion Eu^{3+} et d'un contre-ion Na^+

Nous observons la dissociation de Na^+ de l'agrégat alors qu' Eu^{3+} reste lié de manière monodentate ou bidentate par un groupement carboxylate d' EDTA^{4-} (voir Figure IV-16). Par contre, durant les 900 ps de DM, il n'est pas observé de formation de complexe *endo* ou *exo*.

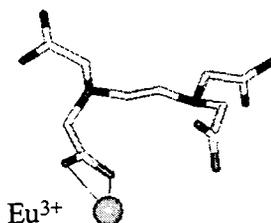


Figure IV-16 : Structure du système (Na^+ , Eu^{3+} , EDTA^{4-}) après 900 ps de DM en phase aqueuse (Simulation N°12)

IV - 2.3.2.4. Conclusion

Comme nous nous y attendions, dans l'eau, comme dans le vide, les cations les plus chargés sont les plus attirés par EDTA^{4-} . Cependant, la formation de complexes (*exo* ou *endo*) nécessite de déshydrater les cations et, dans certains cas, de modifier la conformation du ligand (de *trans* à *gauche* dans le cas des complexes *endo*). Nos simulations montrent qu'il est d'autant plus difficile de déshydrater le cation que sa charge est importante.

Le **Tableau IV-3** reprend les composantes énergétiques moyennes ainsi que les principales

caractéristiques structurales de chacun des systèmes simulés en phase aqueuse. Dans nos conditions de calcul, une paire intime (cation lié au ligand par un seul groupement carboxylate) apparaît plus stable ($E_{\text{totale}}([\text{Ca}(\text{EDTA})]^{2-}) = -781 \text{ kcal/mol}$) qu'un complexe *exo* (cation lié au ligand par au moins deux groupements carboxylate : $E_{\text{totale}}([\text{Ca}(\text{EDTA})]^{2-}) = -686 \text{ kcal/mol}$). Ceci pourrait traduire un problème de traitement des interactions à longue distance. Il faut toutefois noter que, si les outils dont nous disposons actuellement permettent de prendre en compte les interactions à longue distance au cours des DM (grâce à la sommation d'Ewald), ils ne permettent pas de réaliser une analyse énergétique *a posteriori* prenant en compte ces interactions. De plus, les énergies potentielles étudiées ici ne correspondent qu'à des facteurs enthalpiques alors qu'expérimentalement, nous avons vu (Chapitre I) que la stabilité des complexes d'EDTA⁴⁻ est liée en grande partie à des facteurs entropiques. Il faudrait pouvoir calculer la différence d'enthalpie libre (ΔG) entre les systèmes cation / ligand sous forme de paire et sous forme de complexe *exo* ou *endo*. Malheureusement, compte tenu du grand nombre de paramètres à faire varier (grand nombre de degrés de liberté), ce type de calcul n'est pas envisageable.

En résumé, au cours des simulations, Eu³⁺ (système C) est resté coordiné par seulement un groupement carboxylate alors que Na⁺ (système A) s'est coordiné à EDTA⁴⁻ par trois groupements carboxylate et deux atomes d'azote. L'ion Ca²⁺, de charge intermédiaire, a montré une réactivité intermédiaire, en se coordinant par deux groupements carboxylate bidentates. Cependant, il faudrait peut-être poursuivre les simulations pendant un temps plus important pour observer la formation de complexes *endo*. Il est possible que nous n'ayons pas réalisé un échantillonnage suffisamment important des conformations, les moyens actuels de calcul nous permettant difficilement d'envisager des simulations plus longues.

	Na ⁺	Ca ²⁺	Ca ²⁺	Eu ³⁺
Type de complexe	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>Paire</i>	<i>paire</i>
NC(M ⁿ⁺)/EDTA ⁴⁻	5	4	2	2
NC(M ⁿ⁺)/O _{eau}	1	4	6	7
NC(M ⁿ⁺) total	6	8	8	9
E _{MEDTA}	256	-89	91	-280
E _{MEDTA/eau}	-525	-597	-872	-1030
E _{totale} = E _{MEDTA} + E _{MEDTA/eau}	-269	-686	-781	-1310

Tableau IV-3 : Caractéristiques structurales et énergétiques (en kcal/mol) des systèmes Mⁿ⁺:EDTA⁴⁻ (n = 1-3) dans l'eau

Pour étudier les caractéristiques des formes *endo* des complexes [M(EDTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾ avec n = 2 ou 3, celles-ci ne pouvant pas être obtenues par complexation spontanée, de nouvelles simulations ont été réalisées en partant d'une forme *endo* observée à l'état solide. Ces simulations sont présentées dans le Chapitre V.

IV - 3. LIGAND DOTA⁴⁻

IV - 3.1. Protocole des simulations

Les conditions de calcul, récapitulées dans le **Tableau IV-4**, sont similaires à celles de l'étude du ligand EDTA⁴⁻. Aucun analogue à la conformation *trans* de l'EDTA⁴⁻ n'est connu à l'état solide pour DOTA⁴⁻. Pour toutes les simulations, nous sommes donc partis d'une même conformation de DOTA⁴⁻ : sa conformation dans le complexe cristallisé du gadolinium[58]. Concernant les contre-ions (système 2), chacun est initialement lié de manière bidentate à un groupement carboxylate.

N°	Cations	Structure initiale	Structure finale	Milieu - Taille de la boîte (Å ³)	Nombre de molécules d'eau	Cut-off (Å)	Simulation	Ewald (PME)
14	/	Système 1	étalée	vide	0	/	Minimisation	Non
15	/	système 1	étalée	vide	0	/	DM 1000 ps	Non
16	/	système 1	repliée	38 ³	1644	12	DM 500 ps	Non
17	1 Na ⁺ (3 Na ⁺)	Système 2	endo	vide	0	/	Minimisation	Non
18	1 Na ⁺ (3 Na ⁺)	système 2	endo	vide	0	/	DM 1000 ps	Non
19	1 Na ⁺ (3 Na ⁺)	système 2	endo	40 ³	1779	12	DM 1500	Non

Structures initiales : conformation de DOTA⁴⁻ dans le complexe cristallisé de Gd³⁺ [58]

Structures finales :

- étalée : groupements carboxylate dans le plan du macrocycle
- repliée : groupements carboxylate pointant tous vers la même face du macrocycle
- endo : Na⁺ au sein d'une pseudo-cavité formée par les atomes d'azote et au moins deux groupements carboxylate

Tableau IV-4 : Simulations des complexes de DOTA⁴⁻ - Conditions de calcul

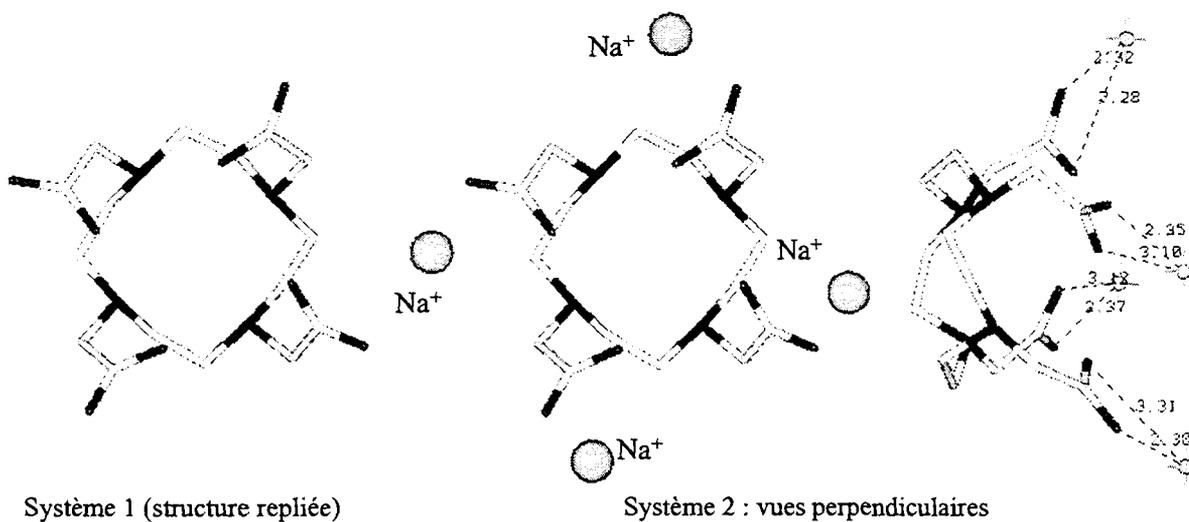


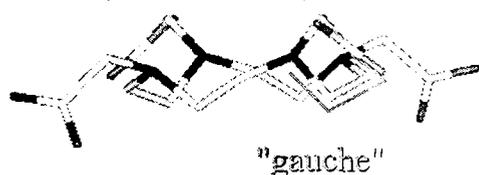
Figure IV-17 : Structures initiales des simulations 14 à 19 (DOTA⁴⁻ avec et sans contre-ions Na⁺)

IV - 3.2. Simulations en l'absence de contre-ions

Nous nous intéressons ici aux éventuels changements de conformation du ligand DOTA⁴⁻ dans le vide et dans l'eau.

Dans le vide, lorsque l'on part d'une forme repliée du ligand (pour laquelle les quatre groupements carboxylate pointent vers la même direction et pour laquelle les quatre angles dièdre NCCN sont de type *gauche*), que ce soit lors d'une minimisation d'énergie (simulation N°14) ou lors d'une dynamique (simulation N°15), les groupements carboxylate se placent presque dans le plan du macrocycle (forme étalée) mais, du fait de la répulsion entre les atomes d'oxygène, ces quatre groupements carboxylate ne pointent jamais dans la même direction (voir **Figure IV-18**).

Minimum (simulation n°14) :



Après 1000 ps de DM (simulation N° 15) :

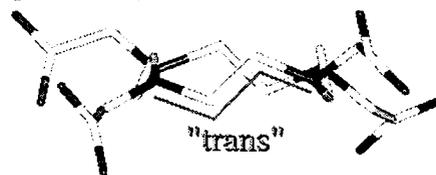
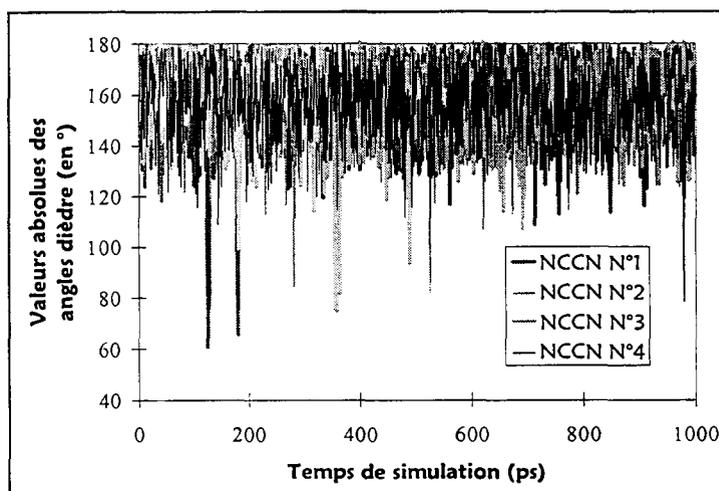


Figure IV-18 : Structures de DOTA⁴⁻ dans le vide

Au contraire d'EDTA⁴⁻ toujours de type *trans* dans le vide et en l'absence de contre ions, la structure minimisée de DOTA⁴⁻ comporte trois angles dièdre NCCN de type *gauche* (environ 60°). Cependant, lors de la dynamique, ils passent majoritairement de la conformation *gauche* à la conformation *trans*. Ceci est illustré sur la **Figure IV-19** : les quatre angles dièdre NCCN sont compris entre 140° et 180° pendant la majeure partie de la dynamique.

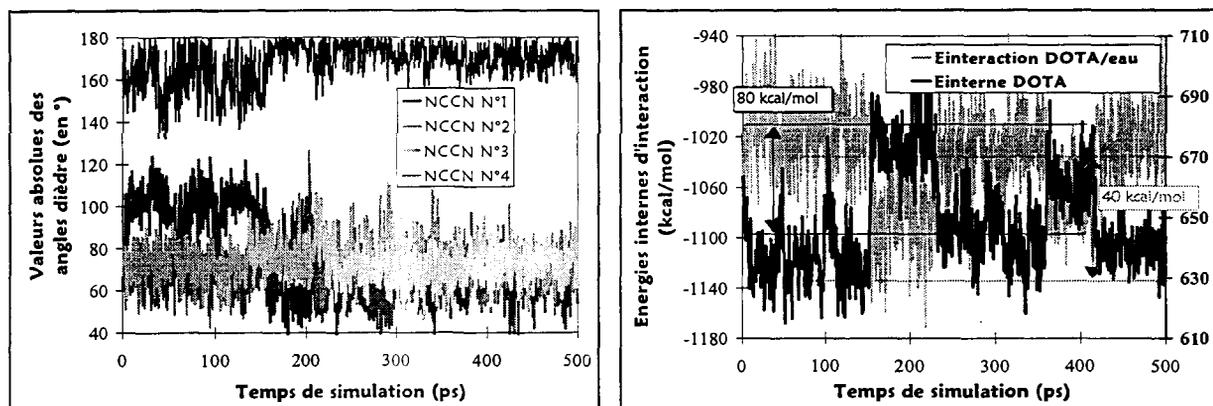


(Simulation N°15)

Figure IV-19 : Dynamique de DOTA⁴⁻ dans le vide, sans contre-ions : Evolution des valeurs des angles dièdre NCCN en fonction du temps de simulation

Dans l'eau, toujours en partant d'une structure repliée de DOTA⁴⁻ (système 1 sur la **Figure**

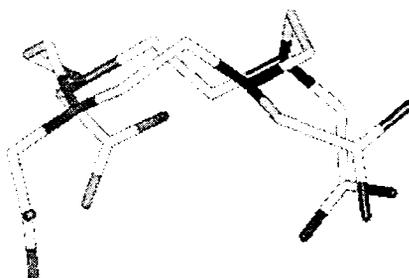
IV-17), trois des angles dièdre NCCN restent en conformation *gauche* alors que le quatrième passe en conformation *trans* (voir Figure IV-20). Comme le montre l'analyse énergétique (Figure IV-20), le ligand s'oriente parfois de manière à être hydraté au mieux, au détriment de l'énergie interne. Au contraire de l'étude dans le vide, nous observons des structures pour lesquelles les groupements carboxylate pointent hors du plan du macrocycle, vers la même face. Un exemple est présenté sur la Figure IV-21.



Evolution des angles dièdres NCCN en fonction du temps de simulation

Evolution de l'énergie interne de DOTA⁴⁻ et de l'énergie d'interaction DOTA⁴⁻ / eau en fonction du temps de simulation

Figure IV-20 : Dynamique de DOTA⁴⁻ dans l'eau, sans contre-ions (Simulation N°19)



(Simulation N°16)

Figure IV-21 : Structure de DOTA⁴⁻ après 200 ps de DM dans l'eau, sans contre-ions

IV - 3.3. Simulations en présence de contre-ions

Dans le vide, comme dans l'eau, en présence de quatre ions Na⁺, nous observons la formation de complexes de DOTA⁴⁻. Des similitudes et des différences sont à noter par rapport au système (4 Na⁺, EDTA⁴⁻).

IV - 3.3.1. Etude dans le vide

Initialement, les quatre contre-ions Na⁺ sont liés de manière monodentate aux quatre groupements carboxylate du ligand qui est en forme repliée (carboxylates pointant dans la même direction et angles dièdre NCCN de type *gauche* : voir système 2 sur la Figure IV-17). Après minimisation dans le vide,

au contraire de l'étude sans contre-ions, les quatre angles dièdre NCCN restent en conformation *gauche*. Le système minimisé comporte un ion Na^+ lié à DOTA^{4-} par les quatre atomes d'azote et par deux groupements carboxylate monodentates, soit un nombre de coordination de six, ce qui correspond bien au nombre de coordination usuel d'un cation Na^+ . Ainsi, comme dans le cas d' EDTA^{4-} , tous les sites de complexation de DOTA^{4-} ne sont pas utilisés lors de la formation d'un complexe avec Na^+ . Au cours de la DM dans le vide, la structure du système reste de même type (voir **Figure IV-23**). Outre l'ion Na^+ entouré par la pseudo-cavité formée par DOTA^{4-} , les trois autres ions Na^+ se lient au ligand par deux à quatre atomes d'oxygène.

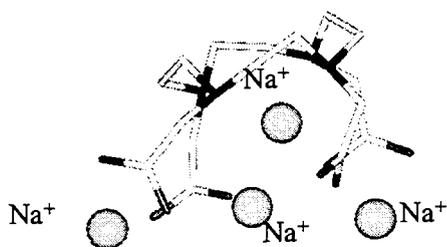


Figure IV-22 : Structure du système (DOTA^{4-} , 4 Na^+) minimisé dans le vide
(Simulation N°17)

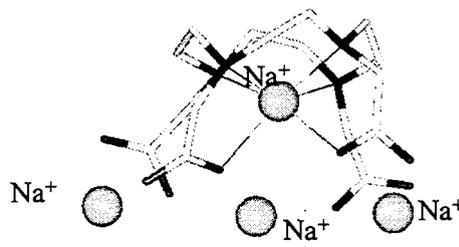


Figure IV-23 : Structure du système (DOTA^{4-} , 4 Na^+) après 1000 ps de DM dans le vide
(Simulation N°18)

IV - 3.3.2. Étude en phase aqueuse

Toujours en partant de la même forme initiale du ligand (système 2 sur la **Figure IV-17**), pendant la première phase de la DM de 1500 ps (simulation N°19), trois des angles dièdre NCCN sont en conformation *gauche*. Le quatrième dièdre ne passe alors de la conformation *trans* à la conformation *gauche* qu'après 900 ps de DM, lorsque l'un des quatre ions Na^+ se complexe de manière *endo* (voir **Figure IV-24**).

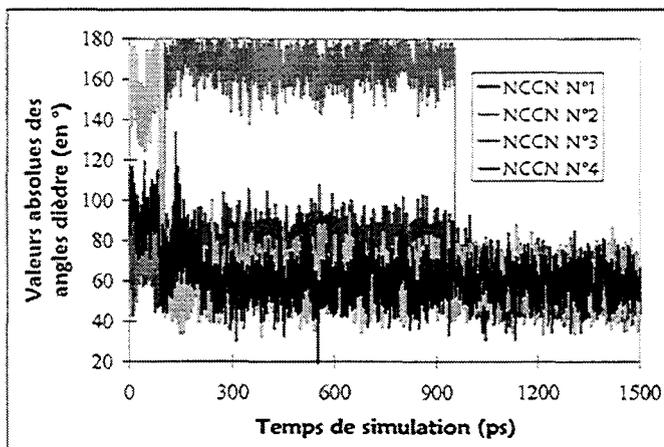
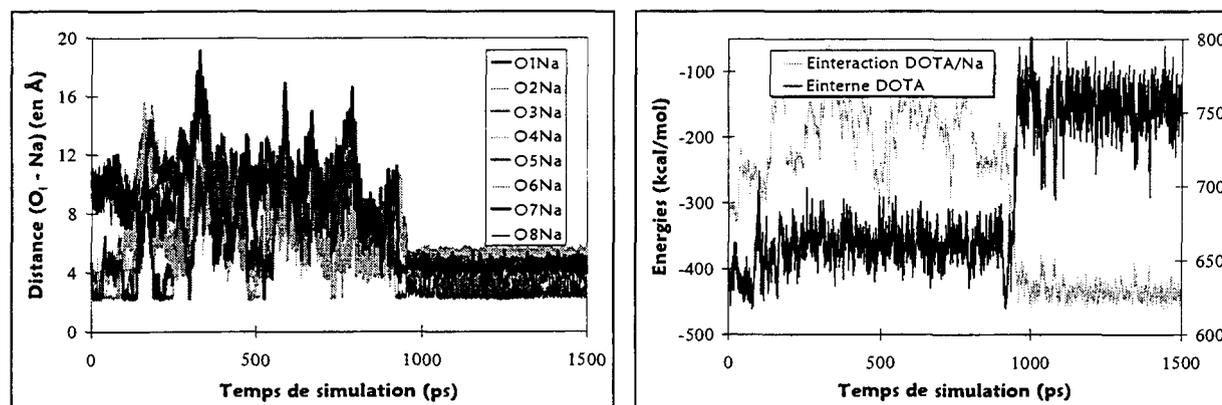


Figure IV-24 : Évolution de la valeur des angles dièdre NCCN lors de la dynamique du système (DOTA^{4-} , 4 Na^+) dans l'eau

Là encore, au moment de la complexation, les distances sodium - oxygène de DOTA⁴⁻ se stabilisent (partie gauche de la **Figure IV-25**) et l'interaction Na⁺ / DOTA⁴⁻ l'emporte sur l'énergie défavorable de déformation du ligand (partie droite de la **Figure IV-25**).



Représentation de l'évolution des distances Na - oxygène du ligand (de 1 à 8) en fonction du temps de simulation : stabilisation à partir de 900 ps environ.

Représentation de l'évolution de l'énergie interne de DOTA⁴⁻ et de l'énergie d'interaction DOTA⁴⁻/Na⁺ en fonction du temps de simulation : Mise en évidence du phénomène de complexation au niveau énergétique.

Figure IV-25 : DM de (4 Na⁺, DOTA⁴⁻) dans l'eau : Mise en évidence du phénomène de complexation (Simulation N°19)

Na⁺ se lie par les quatre atomes d'azote de DOTA⁴⁻ et par deux groupements carboxylate monodentates, en échange permanent. Le nombre de coordination maximal étant atteint, aucune molécule d'eau ne pénètre la première sphère de coordination de l'ion Na⁺. Par contre, il faut remarquer le réseau de liaisons hydrogène qui se crée entre les groupements carboxylate par l'intermédiaire de molécules d'eau (voir **Figure IV-26**), stabilisant ainsi la structure repliée de DOTA⁴⁻.

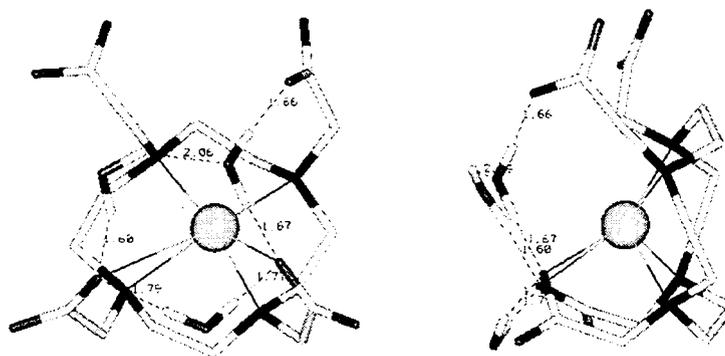


Figure IV-26 : Structure du système (DOTA⁴⁻, 4 Na⁺) après 1500 ps de DM dans l'eau (vues perpendiculaires)

Nous ne connaissons pas de structure cristalline ni de données structurales en solution du complexe de Na⁺ avec DOTA⁴⁻. Toutefois, le complexe modélisé présente des similitudes avec les complexes des Ln³⁺ connus expérimentalement (voir Chapitre I) : les quatre groupements carboxylate

pointent vers une même direction et les quatre atomes d'azote se lient à Na^+ .

Expérimentalement, le complexe de DOTA^{4-} avec Na^+ est plus stable que celui d' EDTA^{4-} ($\log K_1 = 4,4$ dans le premier cas contre 1,8 dans le second[17]). Nous obtenons effectivement une énergie d'interaction moyenne $\text{DOTA}^{4-} / \text{Na}^+$ (-434 kcal/mol) plus importante que l'énergie d'interaction moyenne $\text{EDTA}^{4-} / \text{Na}^+$ (-398 kcal/mol en moyenne sur les trois simulations N°5, 6 et 7). Cependant, si l'on définit l'énergie de complexation comme l'énergie du complexe moins l'énergie de ses composants séparés, nous obtenons des énergies moyennes comparables pour les deux ligands, aux variations près : -350 kcal/mol pour EDTA^{4-} contre -329 pour DOTA^{4-} . On peut penser que la différence de stabilité entre les complexes $[\text{Na}(\text{EDTA})]^{3-}$ et $[\text{Na}(\text{DOTA})]^{3-}$ trouve son origine au niveau des phénomènes de solvation mais il est difficile de comparer les termes correspondants dans nos simulations, vu leurs importantes variations. Il faut également noter que la valeur de l'énergie de complexation résulte de l'addition et de la soustraction de termes d'ordres de grandeurs comparables : il n'est donc pas étonnant que le résultat soit peu représentatif.

IV - 3.4. Bilan : comparaison de DOTA^{4-} et d' EDTA^{4-} dans l'eau

Au sein des complexes cristallisés d' EDTA^{4-} et de DOTA^{4-} , les dièdres NCCN sont de type *gauche* et les groupements carboxylate pointent dans la même direction. Les simulations des ligands libres en phase aqueuse montrent que le ligand libre DOTA^{4-} comporte au moins trois angles dièdre NCCN de type *gauche* alors que l'angle dièdre NCCN d' EDTA^{4-} est rarement de type *gauche*. Pour les deux ligands, les formes gauches sont stabilisées par la phase aqueuse. On observe des structures pour lesquelles les quatre groupements carboxylate de DOTA^{4-} pointent dans la même direction alors que ce n'est pas le cas pour EDTA^{4-} . DOTA^{4-} semblerait donc légèrement mieux préorganisé que EDTA^{4-} pour la complexation : la structure du ligand libre est plus proche de la structure du ligand complexé dans le cas de DOTA^{4-} .

Pour DOTA^{4-} , comme pour EDTA^{4-} , les simulations permettent d'observer la formation d'un complexe de Na^+ . L'énergie d'interaction $\text{Na}^+ / \text{DOTA}^{4-}$ est supérieure à l'énergie d'interaction $\text{Na}^+ / \text{EDTA}^{4-}$, ce qui est en accord avec les stabilités relatives des complexes correspondants.

IV - 4. LIGAND EDTA(H)³⁻

IV - 4.1. Protocole des simulations

Comme nous l'avons vu au Chapitre I, les complexes monoprotonés d'EDTA avec les Ln³⁺ semblent comporter un groupement acide carboxylique. Cette forme acide carboxylique est donc susceptible d'être la forme du ligand juste après la décomplexation. Nous l'avons donc étudiée bien que la forme monoprotonée de l'EDTA libre soit protonée sur un azote.

Afin d'étudier la stabilité de la forme *gauche*, le système a été équilibré, avant la DM dans le vide, en imposant une contrainte sur l'angle dièdre NCCN. Nous intéressants à la préorganisation de ce ligand EDTA(H)³⁻ par rapport à celle de l'EDTA non protoné, il a été simulé en l'absence de contre-ions, cela afin d'éviter de se placer dans un milieu complexant.

Les caractéristiques des simulations correspondantes sont récapitulées dans le **Tableau IV-5**, la structure initiale du ligand étant représentée sur la **Figure IV-27**.

N°	Cations	Structure initiale	Milieu Taille de la boîte (Å ³)	Nombre de molécules d'eau	Cut-off (Å)	Simulation	Ewald (PME)
20	/	<i>gauche</i>	vide	0	/	Minimisation	Non
21	/	<i>gauche</i>	vide	0	/	DM 2000 ps	Non
22	/	<i>gauche</i>	39 ³	1676	12	DM 800 ps	Non

La structure initiale est déduite de la structure du complexe cristallisé de [Gd(EDTA)]⁻ le dièdre NCCN étant en conformation *gauche*.

Tableau IV-5 : Simulations des complexes d'EDTA(H)³⁻ (avec COOH)

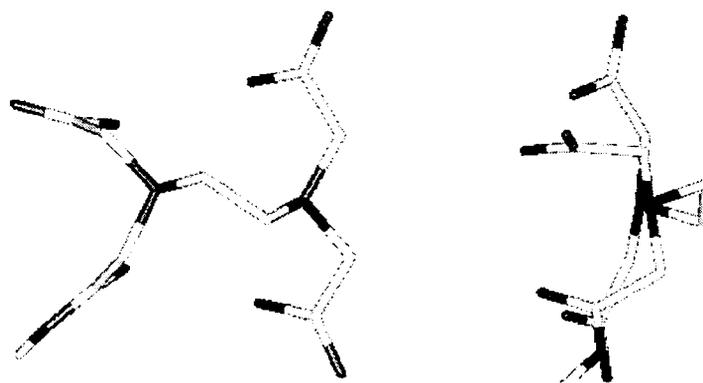


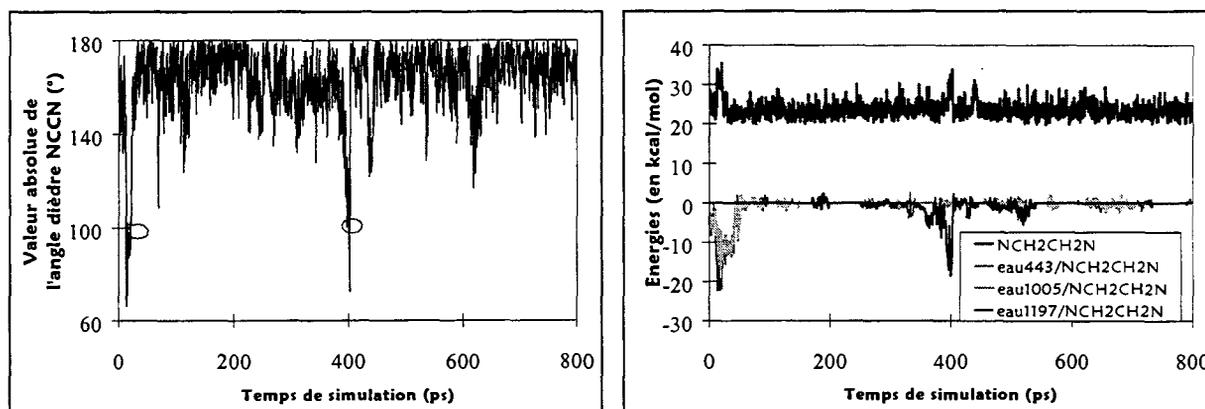
Figure IV-27 : Structure initiale d'EDTA(H)³⁻, vues perpendiculaires

IV - 4.2. Étude en l'absence de contre-ion

Dans le vide (simulations N°20 et 21), la forme *gauche* n'est pas stable. Nous parvenons toutefois à la conserver pendant la phase d'équilibration de la dynamique et pendant les 15 ps suivantes. Ceci

révèle une différence par rapport à EDTA^{4-} , qui passe en conformation *trans* dès la phase d'équilibration (simulation N°1). D'autre part, l'angle dièdre NCCN d' $\text{EDTA}(\text{H})^{3-}$ dans sa forme *trans* a une valeur proche de 120° alors qu'elle vaut 180° dans le cas d' EDTA^{4-} . La répulsion entre le groupement acide carboxylique (charge sur les atomes d'oxygène de $-0,55$ e et $-0,65$ e, la charge totale sur COOH étant de $+0,11$ e) et un groupement carboxylate (charge sur les atomes d'oxygène de $-0,83$ e, la charge totale sur COO étant de $-0,76$ e) est moins importante qu'entre deux groupements carboxylate.

Dans l'eau (simulation N°22), la forme *gauche* est observée pendant 2 à 3 % du temps comme le montre la Figure IV-28. Ceci correspond au pourcentage d'existence de la forme *gauche* de l'EDTA non protoné (EDTA^{4-}) en phase aqueuse.



Évolution de la valeur de l'angle dièdre NCCN en fonction du temps de simulation : Mise en évidence de deux passages en conformation gauche (dièdre d'environ 80°)

Évolution de l'énergie interne de $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ et de l'énergie d'interaction $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ / eau pontante en fonction du temps de simulation : Mise en évidence de la stabilisation de la forme gauche par des molécules d'eau pontantes entre les deux atomes d'azote.

Figure IV-28 : Dynamique d' $\text{EDTA}(\text{H})^{3-}$ (forme protonée sur un carboxylate) dans l'eau : Évolution de paramètres structuraux et de paramètres énergétiques en fonction du temps de simulation (Simulation N°22)

Notons que, comme lors de la simulation d' EDTA^{4-} seul dans l'eau, des molécules d'eau pontantes entre les deux atomes d'azote sont ici observées lors du passage en conformation *gauche*.

IV - 4.3. Bilan : comparaison d' $\text{EDTA}(\text{H})^{3-}$ et d' EDTA^{4-} dans l'eau

Globalement, les structures des ligands libres EDTA^{4-} et $\text{EDTA}(\text{H})^{3-}$ sont très proches. Dans les deux cas, les dièdres NCCN sont majoritairement *trans* en phase aqueuse. Des interactions attractives $\text{N} \cdots \text{HOOC}$ semblent toutefois stabiliser légèrement plus la forme *gauche* d' $\text{EDTA}(\text{H})^{3-}$.

IV - 5. CONCLUSION

Un facteur important facilitant la formation des complexes en solution est la préorganisation des ligands. Pour étudier leur éventuelle préorganisation, EDTA⁴⁻, EDTA(H)³⁻ (forme protonée sur un groupement carboxylate) et DOTA⁴⁻ libres ont été simulés dans le vide et en phase aqueuse en présence et en l'absence de contre-ions. Ces simulations mettent en évidence l'influence du solvant et des contre-ions sur la conformation des ligands.

Les simulations d'EDTA⁴⁻ libre (dans le vide ou en phase aqueuse) montrent l'existence de nombreuses conformations pour ce ligand : rotations des groupements acétate autour des liaisons N-C et rotation autour des liaisons C-C du groupement NCH₂CH₂N. Le solvant aqueux stabilise certaines conformations :

- en l'absence de contre-ions, la conformation *trans* (angle dièdre NCCN du groupement NCH₂CH₂N de 180° environ) est la seule observée dans le vide alors que les conformations *trans* et *gauche* (angle dièdre NCCN de 60°) sont observées dans l'eau (*trans* majoritaire),
- en présence de quatre contre-ions Na⁺, dans le vide et en phase aqueuse, la conformation type *gauche* est favorisée par formation de complexes [Na(EDTA)]³⁻,
- cependant, en phase aqueuse et en présence de contre-ions plus chargés (Ca²⁺ ou Eu³⁺), malgré la stabilité de leurs complexes, les effets de solvation des cations n'ont pas permis d'observer de passage spontané *trans* / *gauche* (dynamiques moléculaires de 0,9 à 2,0 ns).

Pour les ligands EDTA(H)³⁻ et DOTA⁴⁻, comme pour le ligand EDTA⁴⁻, les conformations comportant des angles dièdre NCCN de type *gauche* sont stabilisées par le solvant aqueux (molécules d'eau pontantes entre les deux atomes d'azote des groupements NCH₂CH₂N).

La structure de DOTA⁴⁻ libre semblerait plus proche de la structure du ligand complexé que ne le sont les structures des ligands libres EDTA⁴⁻ et EDTA(H)³⁻. En effet, les complexes d'EDTA⁴⁻ et DOTA⁴⁻ connus à l'état solide (avec des ions alcalins, alcalino-terreux(II) et lanthanide(III) : voir Chapitre I) présentent tous des angles dièdre NCCN en conformation *gauche* et des groupements carboxylate pointant dans le même sens. Or, nous n'avons observé aucune structure de ce type lors de nos simulations d'EDTA⁴⁻ (dans le vide ou dans l'eau). Au contraire, une structure proche a été observée pour DOTA⁴⁻ en phase aqueuse. En outre, dans toutes les simulations, DOTA⁴⁻ comporte toujours au moins trois dièdres NCCN de type *gauche*. Néanmoins, il faudrait envisager davantage de structures de départ de DOTA⁴⁻ pour pouvoir conclure, comme la suggère la littérature (voir Chapitre I), à une meilleure préorganisation de ce ligand vis à vis de la complexation par rapport à EDTA⁴⁻ et EDTA(H)³⁻.

**CHAPITRE V : COMPLEXES
D'EDTA⁴⁻ AVEC DES CATIONS
ALCALINO-TERREUX(II)
ET LANTHANIDE(III)**

V - 1. INTRODUCTION

Ce chapitre est consacré à l'étude des complexes formés entre EDTA⁴⁻ avec, d'une part, les cations alcalino-terreux(II), et, d'autre part, trois cations lanthanide(III).

Les paramètres utilisés ici pour les cations alcalino-terreux(II) ont été déterminés par Åqvist[80] avec une méthode proche de celle que nous avons utilisée pour déterminer les paramètres des Ln³⁺. Leur utilisation pour l'étude de complexes de ligands globalement neutres a permis de reproduire les structures et les sélectivités de complexation correspondantes[85]. L'étude des complexes d'EDTA⁴⁻ avec ces cations permettra de vérifier la validité des paramètres pour des complexes de ligands chargés.

Plus généralement, des paramètres de van der Waals déterminés pour modéliser des complexes aqua sont-ils utilisables pour modéliser d'autres complexes ?

Cette étude permet de confronter les structures des complexes, calculées en solution, avec les structures connues à l'état solide. De plus, le calcul de différences d'enthalpies libres de complexation, dont les valeurs expérimentales sont connues, est un moyen d'apprécier les possibilités et les limites de la méthode théorique. Compte tenu de la forte charge des cations Ln³⁺, qui ne permet pas de négliger les interactions à longues distances, et, compte tenu du fait que les effets de polarisation et de transfert de charge ne sont pas pris en compte explicitement dans les calculs, il ne faut pas s'attendre à une meilleure adéquation calcul / expérience dans le cas des cations Ln³⁺ que dans celui des cations alcalino-terreux(II). C'est pourquoi les complexes des cations alcalino-terreux(II) ont été tout d'abord étudiés avant de passer à l'étude plus délicate des complexes des cations Ln³⁺.

Deux jeux de paramètres ont été utilisés pour les cations Ln³⁺. Le jeu N°1, obtenu lors d'un premier criblage des paramètres et dont les caractéristiques sont détaillées en Annexe H page 197, reproduit correctement la structure d'hydratation des cation mais reproduit plus approximativement les différences d'enthalpie libre d'hydratation. Le jeu N°2, présenté dans le Chapitre III, reproduit plus fidèlement les propriétés expérimentales d'hydratation des cations La³⁺, Eu³⁺ et Lu³⁺.

Afin de mettre en évidence les différences et les similitudes entre les deux familles d'ions, les résultats obtenus pour les complexes des cations alcalino-terreux(II) sont présentés en parallèle avec ceux obtenus pour les complexes des Ln³⁺. Nous intéressant aux complexes en solution, toutes les

simulations analysées ci-après ont été réalisées en phase aqueuse. En fonction de la taille des solutés et de la taille du cut-off utilisé, la taille de la boîte d'eau a été adaptée. Le **Tableau V-1** reprend les caractéristiques des différents milieux modélisés : soluté, caractéristiques des boîtes d'eau et nature des cations assurant l'électroneutralité du soluté.

Boîte	Taille de la boîte (Å ³)	Nombre de molécules d'eau	Complexes	Concentration des complexes	Ions assurant l'électroneutralité
A	40 ³	1712	[M(EDTA)] ²⁻	2,6.10 ⁻² mol.L ⁻¹	1 M ²⁺
B	40 ³	1977	[M(EDTA)] ²⁻	2,6.10 ⁻² mol.L ⁻¹	2 Na ⁺
C	39 ³	1714	[M(EDTA)] ²⁻	2,8.10 ⁻² mol.L ⁻¹	2 Na ⁺
D	46 ³	2910	[M(EDTA)] ²⁻	1,7.10 ⁻² mol.L ⁻¹	2 Na ⁺
E	39 ³	1673	[Ln(EDTA)] ⁻	2,8.10 ⁻² mol.L ⁻¹	1 Na ⁺
F	45 ³	2822	[Ln(EDTA)] ⁻	1,8.10 ⁻² mol.L ⁻¹	1 Na ⁺
G	41,4×45,3×38,0	2079	[Ln(EDTA)] ⁻	2,3.10 ⁻² mol.L ⁻¹	1 Na ⁺

Tableau V-1 : Caractéristiques des milieux simulés dans l'eau

V - 2. STRUCTURES

V - 2.1. Protocole des simulations

Comme pour l'étude des ligands libres, afin d'assurer l'électroneutralité du milieu, des cations Na⁺, de taille proche des cations Ca²⁺ et Eu³⁺[3], ont été inclus dans la plupart des simulations des complexes d'EDTA⁴⁻. Toutefois, afin d'étudier l'influence de la nature des contre-ions sur la structure des complexes, des contre-ions alcalino-terreux(II) ont également été utilisés (contre-ion de même type que le cation complexé par EDTA⁴⁻). Dans tous les cas, les structures de départ des systèmes étudiés ici correspondent à des complexes 1:1 [M(EDTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾, avec n = 2 ou 3. Afin de déterminer les structures de ces complexes en solution, deux formes initiales de complexes ont été envisagées : la forme *endo* connue à l'état solide et la forme *exo* obtenue lors des simulations du ligand libre (voir Chapitre IV).

- Complexes *endo* :

Afin d'étudier les différences entre complexes de différents cations toutes choses égales par ailleurs, les structures initiales des complexes *endo* [M(EDTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾ (n = 2, 3) ont toutes été déduites de la structure cristalline d'un complexe de l'euprium(III)[35] : les cations alcalino-terreux(II) et lanthanide(III) sont initialement coordonnés à quatre groupements carboxylate monodentates et aux deux atomes d'azote d'EDTA⁴⁻, le groupement NCH₂CH₂N étant en conformation *gauche*. Aucune molécule d'eau n'est initialement placée en première sphère de coordination du cation complexé. Un ou deux contre-ions positifs (Na⁺ ou M²⁺, M = Mg, Ca, Sr, Ba) ont été ajoutés pour assurer l'électroneutralité du système. Ces contre-ions sont initialement coordonnés de manière bidentate à un des groupements carboxylate du ligand. Les structures initiales correspondantes sont présentées sur la Figure V-1.

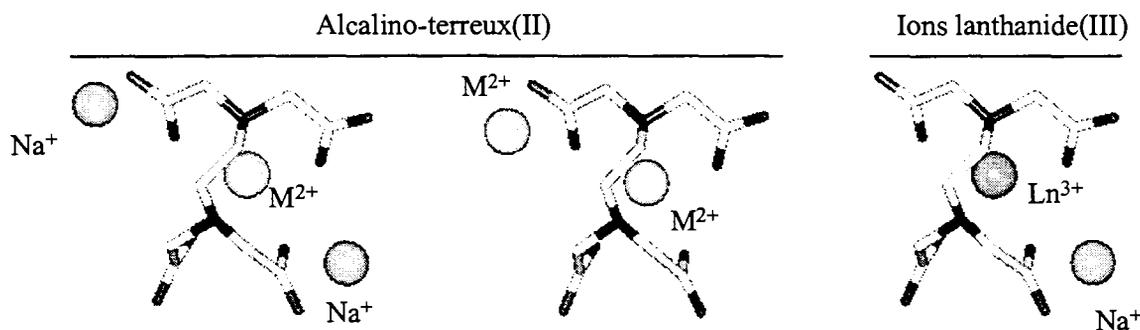


Figure V-1 : Structures initiales des complexes *endo* [M(EDTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾, (4-n)Na⁺ (n = 2, 3) et [M(EDTA)]²⁻, M²⁺

Les simulations des complexes des Ln³⁺ ont été réalisées avec deux jeux de paramètres différents pour les cations. Le premier jeu (jeu N°1), reproduisant approximativement les propriétés d'hydratation des Ln³⁺ (voir Annexe H), a été utilisé afin de tester les paramètres de simulation : les cut-off nécessaires pour simuler les complexes dans l'eau et l'influence de l'utilisation de la méthode PME pour traiter les interactions à longue distance. Des simulations plus "ciblées" ont ensuite été réalisées avec le second jeu de paramètres (jeu N°2), déterminé par la méthode présentée dans le Chapitre III et reproduisant plus fidèlement les propriétés des Ln³⁺. La comparaison des structures des complexes et des différences d'enthalpie libre obtenues avec les deux jeux de paramètres permet d'évaluer l'impact de la précision des paramètres des Ln³⁺ sur les résultats des simulations.

Pour les complexes des cations alcalino-terreux(II), nous comparerons également les résultats obtenus avec différents cut-off ainsi que ceux obtenus avec et sans mise en œuvre de la méthode PME.

- Complexes *exo* :

Pour toutes les simulations des complexes *exo*, la forme *exo* du complexe de Ca²⁺ obtenue en fin de simulation du ligand EDTA⁴⁻ en présence de Ca²⁺ (simulation N° 10, Chapitre IV) a été retenue comme structure initiale :

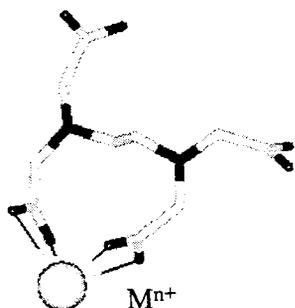


Figure V-2 : Structure initiale des complexes *exo*

Un à deux contre-ions Na⁺ (un dans le cas des complexes des cations lanthanide(III) et deux dans celui des cations alcalino-terreux(II)) sont initialement placés à plus de 5 Å des atomes d'oxygène les plus proches. En effet, ceci correspond à la situation obtenue en fin de simulation N°10, Chapitre IV. Vu leur éloignement des complexes *exo*, ces contre-ions ne sont pas représentés sur la **Figure V-2**.

L'ensemble des conditions de calcul correspondant aux simulations réalisées sont récapitulées dans le **Tableau V-2**. Les résultats des simulations N°9 (complexes des Ln³⁺ simulés sans utiliser la méthode PME) ne sont pas commentés ici mais nous pouvons dire qu'ils sont similaires à ceux des simulations N°8 (complexes des Ln³⁺ simulés en utilisant la méthode PME). Par contre, les simulations N°9 serviront de points de départ pour des calculs de différences d'enthalpie libre réalisés avec un cut-off de 15 Å et sans prendre en compte les interactions à longue distance (voir paragraphe V - 3).

N°	Cations M ⁿ⁺	Contre-ions	Structure initiale	Structure finale	Boîte	Paramètres de M ⁿ⁺	Cut-off (Å)	DM (ps)	PME
1	Ba ²⁺ , Sr ²⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺	1 M ²⁺	endo	endo	A	Åqvist	12	200	Non
2	Mg ²⁺ , Ba ²⁺ Sr ²⁺	2 Na ⁺	exo	exo	B	Åqvist	12	400	Non
		2 Na ⁺	exo	exo	B	Åqvist	12	200	Non
3	Ba ²⁺ , Sr ²⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺	2 Na ⁺	endo	endo	C	Åqvist	12	200	Non
4	Ba ²⁺ , Sr ²⁺ , Ca ²⁺ Mg ²⁺	2 Na ⁺	endo	endo	D	Åqvist	15	200	Non
		2 Na ⁺	endo	endo	D	Åqvist	15	400	Non
5	Ca ²⁺	2 Na ⁺	endo	endo	D	Åqvist	15	200	Oui
6	La ³⁺ , Eu ³⁺ , Lu ³⁺	1 Na ⁺	endo	endo	E	Jeu N°1	12	200	Non
7	La ³⁺ , Eu ³⁺ , Lu ³⁺	1 Na ⁺	endo	endo	F	Jeu N°1	15	200	Non
8	La ³⁺ Eu ³⁺ , Lu ³⁺	1 Na ⁺	endo	endo	F	Jeu N°2	15	1000	Oui
		1 Na ⁺	endo	endo	F	Jeu N°2	15	400	Oui
9	La ³⁺ , Eu ³⁺ , Lu ³⁺	1 Na ⁺	endo	endo	F	Jeu N°2	15	30	Non
10	Eu ³⁺	1 Na ⁺	exo	exo	G	Jeu N°2	12	500	Oui

Structure des complexes cation/ligand :

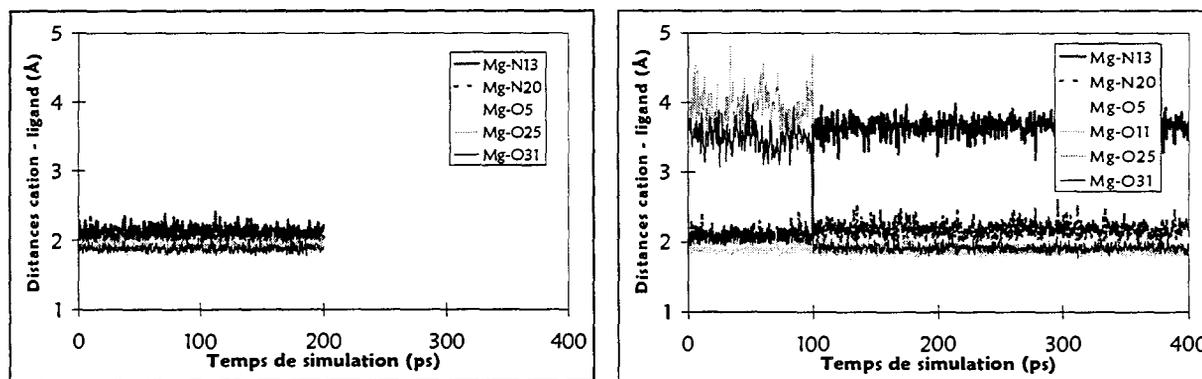
- exo : cation lié par deux groupements carboxylate bidentates

- endo : cation lié par plus de trois groupements carboxylate monodentates et deux atomes d'azote

Tableau V-2 : Dynamiques moléculaires des complexes d'EDTA⁴⁻ avec des cations alcalino-terreux(II) ou lanthanide(III) dans l'eau - Conditions de calcul

V - 2.2. Influence des conditions de calcul

Lors des simulations du complexe [Mg(EDTA)]²⁻ dans l'eau, quel que soit le cut-off utilisé, Mg²⁺ complexé est hydraté par une molécule d'eau. Toutefois, selon le cut-off utilisé (12 Å, simulation N°3 ou 15 Å, simulation N°4), la structure du complexe de Mg²⁺ évolue différemment. La Figure V-3 représente l'évolution des distances cation - ligand (Mg-N et Mg-O) au cours des DM.



Cut-off 12 Å (Simulation N°3, DM de 200 ps)

Cut-off 15 Å (Simulation N°4, DM de 400 ps)

Numérotation des atomes d'oxygène : 5, 6, 11, 12, 25, 26, 31 et 32. Les atomes d'oxygène de numéros consécutifs appartiennent à un même groupement carboxylate.

Figure V-3 : Représentation de l'évolution des distances cation - ligand du complexe [Mg(EDTA)]²⁻ en fonction du temps de simulation

Avec un cut-off de 12 Å, tout au long de la DM de 200 ps, Mg²⁺ reste coordonné à EDTA⁴⁻ par trois groupement carboxylate monodentate et par deux atomes d'azote alors qu'avec un cut-off de 15 Å, à partir de 100 ps de DM, Mg²⁺ est lié par seulement un atome d'azote mais par quatre groupements

carboxylate monodentates (voir Figure V-3, Figure V-4 et Tableau V-3). En poursuivant la simulation utilisant un cut-off de 15 Å jusqu'à 400 ps, aucun autre changement conformationnel ultérieur n'est obtenu.



cut-off 12 Å (Simulations N°3) : structure 1 cut-off 15 Å (Simulations N° 4) : structure 2

Figure V-4 : Structures des complexes [Mg(EDTA)]²⁻ en fin de DM

	Cut-off = 12 Å (moyennes sur 100 ps)	Cut-off = 15 Å (moyennes sur 200 ps)	Cristal[41]
d(Mg-N _{EDTA}) (Å)	2,10	2,18	2,38
NC/N _{EDTA}	2	1	2
d(Mg-O _{EDTA}) (Å)	1,90	1,89	2,08 ; 2,27
NC/O _{EDTA}	3	4	4
d(Mg-O _{eau}) (Å)	1,95	2,03	2,06
NC/O _{eau}	1	1	1
NCCN (°)	50,4	75,4	58,0
NC	6	6	7

Tableau V-3 : Caractéristiques structurales des complexes [Mg(EDTA)]²⁻ - Calculs et expérience

Par contre, aucune influence du type de contre-ion sur la structure du complexe de Mg²⁺ n'a été mise en évidence au cours de nos simulations : les résultats obtenus avec un contre-ion Mg²⁺ (simulation N°1) et avec deux contre-ions Na⁺ (simulation N°3) sont similaires (structures de type 1).

Notons que, quel que soit le cut-off, les distances calculées Mg-N et Mg-O sont plus courtes que les distances expérimentales correspondantes. Si le nombre de molécules d'eau calculé en première sphère de coordination de Mg²⁺ est en accord avec la structure expérimentale, par contre, la sphère de coordination simulée pour Mg²⁺ diffère de la sphère de coordination à l'état cristallin. En effet, dans aucun cas, le complexe simulé ne présente deux types de liaisons Mg-O comme dans le cristal (deux liaisons de 2,08 Å et deux liaisons de 2,27 Å). Le nombre de coordination calculé pour Mg²⁺ est de six alors que le cristal suggère un nombre de coordination intermédiaire entre six et sept. La structure des complexes [Mg(EDTA)]²⁻ en solution pourrait donc différer un peu de leur structure à l'état solide. Cette conclusion demanderait toutefois à être confirmée par des simulations plus longues et prenant en considération les interactions à longue distance. De plus, vu la petite taille du cation Mg²⁺, les distances cation – ligand étant faibles, il faudrait prendre en compte les effets de polarisation du ligand.

Dans le cas des complexes de Ca²⁺, Sr²⁺ et Ba²⁺, aucune influence du cut-off sur le site de coordination calculé n'a été observée. Dans tous les cas, les contre-ions se dissocient et les complexes restent de type *endo*. Seules les caractéristiques structurales et énergétiques des complexes simulés avec un cut-off de 15 Å seront détaillées par la suite.

Lors de l'étude des complexes des cations lanthanide(III) avec le jeu de paramètres N°1, quel que soit le cut-off utilisé (12 ou 15 Å), les contre-ions Na⁺ s'éloignent des complexes (à partir de 22 à 30 ps pour un cut-off de 12 Å et à partir de 18 à 55 ps pour un cut-off de 15 Å). Les complexes de La³⁺ et Eu³⁺ restent de type *endo* et les structures obtenues avec les deux valeurs de cut-off sont très proches (voir longueurs de liaison et nombre de coordination dans le **Tableau V-4**).

Ln	d(Ln-N _{EDTA}) (Å)			d(Ln-O _{EDTA}) (Å)			Angle dièdre NCCN(°)		
	12 Å	15 Å	Exp.	12 Å	15 Å	Exp.	12 Å	15 Å	Exp.
La	2,68	2,67	2,77	2,45	2,45	2,49	57,5	56,2	65,2
Eu	2,54	2,61	2,67	2,25	2,27	2,41	52,8	54,4	62,9
Lu	3,61	2,57	2,53	2,07	2,07	2,26	90,6	53,1	55,3

Ln	d(Ln-O _{eau}) (Å)			NC/eau			NC		
	12 Å	15 Å	Exp.	12 Å	15 Å	Exp.	12	15 Å	Exp.
La	2,55	2,55	2,59	3,0	3,0	3	9,0	9,0	9
Eu	2,35	2,35	2,50	2,4	3,0	3	8,4	9,0	9
Lu	2,25	2,25	2,37	3,0	2,0	2	7,0	8,0	8

Exp. : données cristallines[35,37]

Tableau V-4 : Caractéristiques structurales des complexes [Ln(EDTA)]⁻ modélisés avec le jeu de paramètres N°1 et en utilisant soit un cut-off de 12 Å soit un cut-off de 15 Å - Comparaison avec les données cristallines

Une différence majeure est à noter entre les résultats obtenus avec les deux conditions de simulation. Avec un cut-off de 12 Å, Lu³⁺ ne se lie pas aux atomes d'azote du ligand alors qu'il s'y lie avec un cut-off de 15 Å. Même si, pour compléter la sphère de coordination du cation, le nombre de molécules d'eau liées à Lu³⁺ passe de trois à deux lors du passage d'un cut-off de 12 Å à un cut-off de 15 Å, les deux simulations ne donnent pas un nombre de coordination total de Lu³⁺ identique (NC de sept avec un cut-off de 12 Å et NC de huit avec un cut-off de 15 Å).

* Ne disposant d'aucune structure cristalline d'un complexe de Lu³⁺ avec EDTA⁴⁻, la structure du complexe [Lu(EDTA)]⁻ simulée en solution est comparée à la structure cristalline du complexe correspondant de Yb³⁺. Les cations Lu³⁺ et Yb³⁺ ont en général des propriétés proches.

Les simulations présentées ici sont certes de courte durée mais elles amènent à deux réflexions :

1 - Il apparaît difficile de modéliser les complexes des cations lanthanide(III) (cations de charge +3) avec un cut-off de "petite taille" (12 Å) sans introduire de corrections à longue distance. Par la suite, nous travaillerons donc soit avec un cut-off de 12 Å et en utilisant la méthode PME, soit avec un cut-off de 15 Å, en utilisant éventuellement la méthode PME.

2 - Le cation Mg²⁺ étant très petit, il se différencie des autres cations alcalino-terreux(II). Idéalement, il faudrait étudier ses complexes avec un cut-off assez grand et, surtout, échantillonner davantage les structures de ses complexes ce qui implique une augmentation de la durée des simulations. Dans un premier temps, nous avons cherché à analyser et comparer les résultats obtenus dans les mêmes conditions pour Mg²⁺ (DM 400 ps, cut-off de 15 Å) et pour les autres cations alcalino-terreux(II) (DM 200 ps, cut-off de 15 Å).

V - 2.3. DM de complexes *endo* d'EDTA⁴⁻ avec des cations lanthanide(III) et alcalino-terreux(II) (Simulations N°4 et 8)

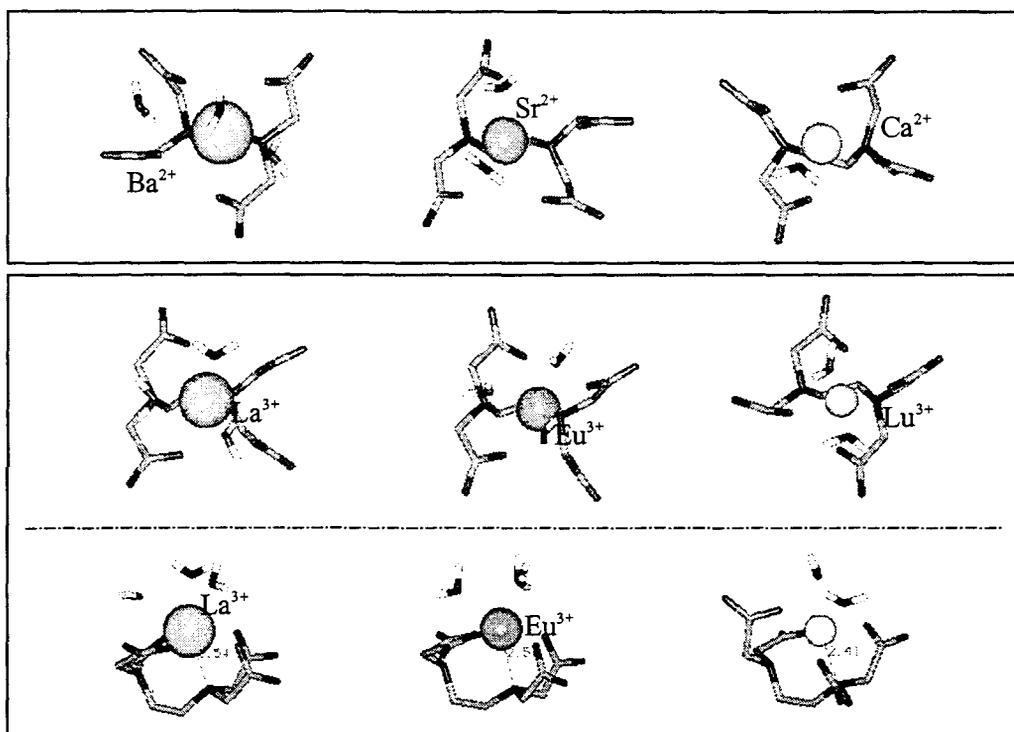
Les dynamiques moléculaires commentées dans ce paragraphe ont été réalisées avec un cut-off égal à 15 Å. Dans le cas des Ln³⁺, les interactions à longue distance ont été prises en compte à l'aide de la méthode PME. Les paramètres utilisés pour ces cations sont les paramètres ajustés dans le Chapitre III (jeu N°2).

V - 2.3.1. Analyse structurale

Pour les complexes de Ba²⁺, Sr²⁺, Ca²⁺, La³⁺, Eu³⁺ et Lu³⁺, durant les DM (de 200 ps à 1000 ps), aucune dissociation des complexes ni aucun changement majeur de conformation n'ont été observés.

Les structures des complexes obtenues après 200 ps de DM sont représentées sur la **Figure V-5**. Les cations Mⁿ⁺ sont coordonnés à quatre atomes d'oxygène de groupements carboxylate monodentates et aux deux atomes d'azote d'EDTA⁴⁻, ainsi qu'à une ou plusieurs molécules d'eau (une, deux et trois respectivement pour Ca²⁺, (Sr²⁺, Lu³⁺) et (Ba²⁺, La³⁺, Eu³⁺)).

Dans tous les cas, les contre-ions Na⁺ se dissocient (après 20 à 450 ps : voir Annexe J). Ils s'hydratent alors par cinq à six molécules d'eau. Ceci met en évidence une légère différence entre l'état solide et l'état liquide. En effet, dans le cristal de [Eu(EDTA),Na][37], Na⁺ est lié à deux atomes d'oxygène d'EDTA⁴⁻ et à seulement quatre molécules d'eau. Il est difficile de comparer le comportement que nous observons pour les contre-ions des autres complexes aux structures cristallines correspondantes, ces contre-ions étant différents.



Nota : La dimension des sphères représentatives des cations n'a pas ici de sens physique mais cherche simplement à faciliter la lecture de la figure.

Dans le cas des complexes des cations lanthanide, des vues *perpendiculaires* sont représentées.

Figure V-5 : Structures des complexes $[M(EDTA)]^{(4-n)}$ ($M^{n+} = Ba^{2+}, Sr^{2+}, Ca^{2+}, La^{3+}, Eu^{3+}, Lu^{3+}$) obtenues après 200 ps de DM en phase aqueuse

V - 2.3.1.1. Comparaison des sites de coordination calculés et expérimentaux

D'après des études IR (dans D₂O), Raman, RMN ¹H relatives aux complexes des cations alcalino-terreux(II)[44,126,127] et des études RMN ¹H relatives aux complexes de La³⁺ et Lu³⁺[44], en phase aqueuse, les complexes d'EDTA⁴⁻ seraient symétriques, les cations étant coordonnés, comme à l'état solide[35,37,42,43], par quatre atomes d'oxygène et par deux atomes d'azote. Les sites de coordination simulés pour les complexes de Ca²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺, La³⁺, Eu³⁺ et Lu³⁺ en phase aqueuse sont donc en accord avec les résultats expérimentaux. On peut alors penser que les sites de coordination à l'état solide et en solution sont proches pour les complexes de la série des alcalino-terreux. Néanmoins, dans le cas du complexe de Mg²⁺, il faut noter une plus grande divergence entre la structure calculée en solution et la structure connue à l'état solide[41], au niveau du mode de coordination de l'ion. En effet, comme nous l'avons déjà commenté au paragraphe précédent, le calcul prévoit que Mg²⁺ se coordine au ligand par l'intermédiaire d'un seul atome d'azote et de quatre atomes d'oxygène alors que, dans le cristal[41], Mg²⁺ est lié à EDTA⁴⁻ par deux atomes d'azote et quatre atomes d'oxygène (deux longueurs de liaison différentes).

Plus précisément, les caractéristiques structurales des complexes modélisés ont été analysées sur les 200 à 300 dernières ps de DM, lorsque les systèmes sont équilibrés. Les distances moyennes et les

nombre de coordination calculés ainsi que les valeurs expérimentales correspondantes sont rassemblés dans le **Tableau V-5**.

M ⁿ⁺		Ba ²⁺	Sr ²⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	La ³⁺	Eu ³⁺	Lu ³⁺
d _{moy} ^(a)	calc	2,77	2,56	2,34	1,96	2,53	2,40	2,27
	exp ^(b)					2,48	2,37	2,25
	exp ^(c)					/	2,44	2,33
	exp ^(d)	2,78	/	2,49	2,23	2,59	2,49	2,36
d(M-O _{EDTA})	calc	2,74 ± 0,10	2,52 ± 0,10	2,27 ± 0,07	1,89 ± 0,05	2,44 ± 0,06	2,28 ± 0,05	2,07 ± 0,04
	exp ^(d)	2,75	/	2,37 - 2,45	2,08-2,27	2,49 ± 0,04	2,41 ± 0,02	2,26 ± 0,01
d(M-N _{EDTA})	calc	2,83 ± 0,09	2,63 ± 0,09	2,45 ± 0,08	2,19 ± 0,09	2,70 ± 0,10	2,63 ± 0,11	2,57 ± 0,14
	exp ^(d)	2,99	/	2,62 - 2,71	2,38	2,77 ± 0,04	2,67 ± 0,03	2,53 ± 0,01
d(M-O _{eau})	calc	2,77 ± 0,02	2,58 ± 0,02	2,37 ± 0,02	2,03 ± 0,02	2,54 ± 0,02	2,40 ± 0,02	2,26 ± 0,02
	exp ^(d)	/	/	2,45	2,06	2,59	2,49	2,37
NC/O _{eau}	calc	3,0 ± 0,1	2,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	3,0 ± 0,1	2,9 ± 0,1	2,0 ± 0,1
	exp ^(d)	/	/	/	1	3	3	2
NCCN	calc	60 ± 7	56 ± 8	50 ± 7	76 ± 10	57 ± 6	55 ± 7	52 ± 6
	exp ^(d)	41	/	58	/	65	63	55
NC/N _{EDTA}	calc	2	2	2	1 (exp : 2)	2	2	2
NC/O _{EDTA}	calc	4	4	4	4	4	4	4
NC	calc	9	8	7	6 (exp : 7)	9	9	8

^(a) Distances moyennes M-N/O, en Å, où O est un atome d'oxygène du ligand ou d'une molécule d'eau

^(b) Structures en solution, déterminées par EXAFS pour les complexes de La³⁺, Gd³⁺ et Lu³⁺ [140]

^(c) Structures en solution redéterminées par EXAFS pour les complexes de Gd³⁺ et de Lu³⁺ [141]

^(d) Dans les structures cristallines, la stœchiométrie des cristaux est la suivante :

- (2 Ca²⁺, EDTA⁴⁻, 7 H₂O)[42]

- (K⁺, La³⁺, EDTA⁴⁻, 3 H₂O)[35]

- (2 Ba²⁺, EDTA⁴⁻, 2,5 H₂O)[43]

- (Na⁺, Eu³⁺, L⁴⁻, 3 H₂O)[35]

- (Cs⁺, Yb³⁺, L⁴⁻, 3 H₂O)[37]

Ions alcalino-terreux(II) : simulations N°4, voir définition dans le Tableau V-2 (moyennes sur 200 ps)

Ions lanthanide(III) : simulations N°8, voir définition dans le Tableau V-2 (moyennes sur 300 ps)

Tableau V-5 : Comparaison des structures cristallines (exp) et des structures simulées dans l'eau (calc) des complexes d'EDTA⁴⁻ avec des cations alcalino-terreux(II) et lanthanide(III)

A l'état solide, les distances cation - ligand (M-N_{EDTA}, M-O_{EDTA}, et M-O_{eau}) diminuent avec le rayon ionique du cation, que ce soit dans la série des cations alcalino-terreux ou dans la série des cations lanthanide. Les distances moyennes M-N/O varient de 2,59 Å à 2,36 Å de La³⁺ à Yb³⁺ (soit une variation de 0,23 Å) et de 2,78 Å à 2,23 Å de Ba²⁺ à Mg²⁺. L'étude EXAFS en solution de Yamagushi *et al.*[140] redonne aussi une diminution de la distance moyenne Ln-N/O de La³⁺ à Lu³⁺, la variation étant similaire à la variation observée à l'état solide (0,23 Å). Par contre, selon cette étude, les distances en solution seraient inférieures d'environ 0,11 Å aux distances à l'état solide. Nous avons réétudiés par EXAFS des complexes [Ln(EDTA)]⁻ en solution aqueuse (avec Ln³⁺ = Nd³⁺, Gd³⁺, Dy³⁺ et Lu³⁺). Les détails de l'étude sont précisés en Annexe K. Les distances moyennes cation - ligand obtenues sont supérieures à celles de Yamaguchi *et al.*[140]. On peut noter que les distances en solution que nous obtenons[141] sont un peu plus longues que les distances cation - eau obtenues par

la même technique pour les complexes aqua[142], ce qui est en accord avec un plus grande gêne stérique entre les atomes du ligand dans les complexes [Ln(EDTA)]⁻ que dans les complexes [Ln(H₂O)_n]³⁺.

Les calculs redonnent bien une diminution des distances cation – ligand lorsque le rayon ionique des cations diminue. Pour les Ln³⁺, les distances calculées sont très proches des distances précédemment obtenues avec les paramètres approximatifs (jeu N°1, cut-off de 15 Å, voir **Tableau V-4**), ce qui montre bien que les paramètres des cations ne sont pas les seuls paramètres déterminant pour la structure des complexes. Dans tous les cas, l'ordre de grandeur des distances cation – ligand calculées en solution (M-N_{EDTA}, M-O_{EDTA} et M-O_{eau}) est bien comparable à celui observé dans les cristaux. Néanmoins, ces distances calculées dans l'eau sont légèrement plus courtes que les distances observées dans les cristaux. De même, les distances moyennes calculées sont plus courtes (de 0,04 à 0,06 Å) que les distances moyennes expérimentales en solution récemment obtenues[141]. Elles sont par contre supérieures (de 0,02 à 0,05 Å) aux distances correspondantes calculées par Yamaguchi *et al.*[140]. Il semble donc que le modèle sous-estime légèrement les distances cation – ligand en solution.

Enfin, les nombres d'hydratation calculés pour les cations complexés augmentent avec le rayon ionique du cation. Ce résultat est en accord avec les nombres d'hydratation expérimentaux, observés à l'état solide[35,37] et en solution (études de luminescence[14,47,48]) pour les complexes des Ln³⁺. En effet, l'expérience montre que les sphères de coordination de La³⁺, Eu³⁺ et Yb³⁺ sont complétées, au sein des complexes d'EDTA⁴⁻, par respectivement trois, trois et deux molécules d'eau.

V - 2.3.1.2. Comparaison de nos calculs avec ceux de la littérature

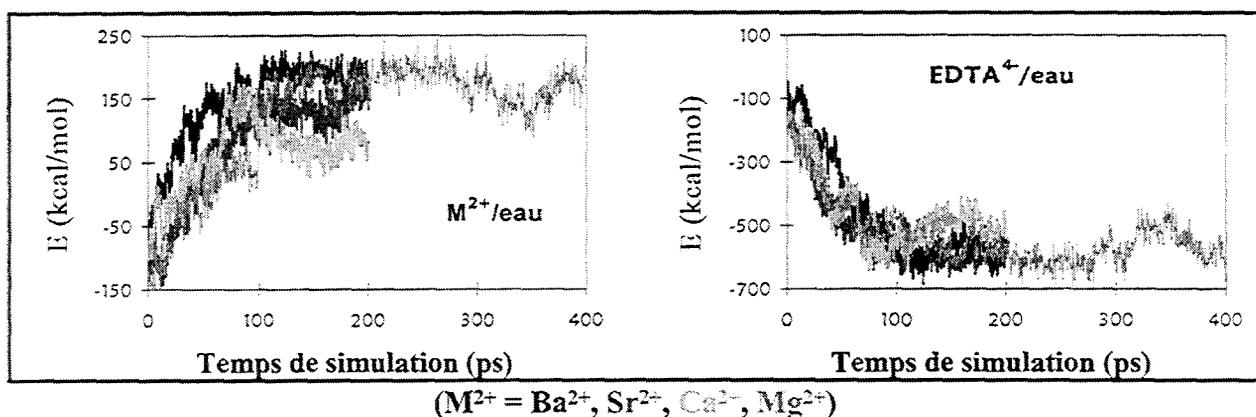
Si l'on compare nos résultats aux résultats précédemment publiés dans la littérature, une étude, par DM, du complexe [Gd(EDTA)]⁻[88] en phase aqueuse, conduit à un meilleur accord entre les distances Gd-O calculées (2,40 Å) et les distances cristallines correspondantes (2,41 Å[88]). Cependant, Tan *et al.*[88] ont ajustés les paramètres de van der Waals de Gd³⁺ de manière à reproduire les distances Gd-O de complexes cristallins de ligands polyaminocarboxylate, c'est pourquoi l'adéquation calcul / expérience est bonne pour ces distances. Par contre, les distances Gd-N obtenues par Tan *et al.*[88] (2,41 Å) sont plus courtes que les distances expérimentales à l'état solide (2,65 Å[88]). Teleman *et al.*[83] ont également simulé le complexe [Ca(EDTA)]²⁻ par DM en solution aqueuse. Leurs distances Ca-O calculées (2,30 Å) sont proches des nôtres. Par contre, ils obtiennent des distances Ca-N beaucoup plus longues (3,20 Å) puisque leur ligand est moins polarisé (q_N = -0,12 e) que le nôtre (q_N = -0,71 e).

L'étude théorique de Tan *et al.*[88] prévoit également trois molécules d'eau dans la première couche

de coordination de Gd³⁺ au sein de son complexe avec EDTA⁴⁻, résultat comparable aux nôtres, Eu³⁺ et Gd³⁺ ayant des propriétés similaires.

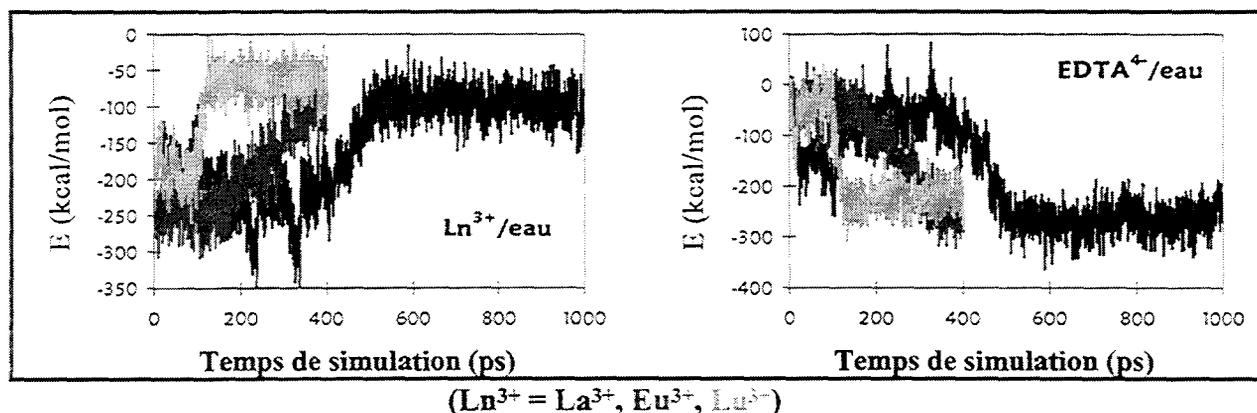
V - 2.3.2. Analyse énergétique

Les caractéristiques énergétiques de tous les complexes sont rassemblées dans le **Tableau V-6**, page 126. Elles concernent les 100 à 400 dernières ps de DM, lorsque les contre-ions Na⁺ sont dissociés. En effet, en première partie de DM, la position des contre-ions Na⁺, le nombre de molécules d'eau en première sphère de coordination des cations complexés et la structure de l'eau autour des complexes évoluent de manière importante. Ceci se traduit au niveau des énergies d'interaction vis-à-vis de l'eau, comme cela apparaît sur les **Figure V-6** et **Figure V-7**. Ces figures représentent l'évolution des énergies d'interaction cation / eau et ligand / eau en fonction du temps de simulation.



Mg²⁺ : DM 400 ps ; Ca²⁺, Sr²⁺ et Ba²⁺ : DM 200 ps

Figure V-6 : Complexes des cations alcalino-terreux(II) avec EDTA⁴⁻. Évolution des énergies d'interaction cation / eau et ligand / eau en fonction du temps de simulation



La³⁺ : DM 1000 ps ; Eu³⁺ et Lu³⁺ : DM 400 ps

Figure V-7 : Complexes des Ln³⁺ avec EDTA⁴⁻. Évolution des énergies d'interaction cation / eau et ligand / eau en fonction du temps de simulation

Nous constatons que les énergies d'interaction avec l'eau ne se stabilisent que dans la seconde partie des simulations. La stabilisation est atteinte lorsque les contre-ions Na⁺ sont suffisamment éloignés des complexes. Ainsi, dans le cas du complexe de La³⁺ où Na⁺ ne se dissocie qu'après environ 450 ps (voir Annexe J), ces énergies ne se stabilisent qu'au bout de ce temps là. L'énergie interne d'EDTA⁴⁻ (E_{EDTA}) et l'énergie d'interaction Mⁿ⁺/EDTA⁴⁻ ($E_{M/EDTA}$) sont, elles, constantes au cours des DM (excepté bien sûr dans le cas de Mg²⁺ où une modification importante de la structure du complexe a lieu après 100 ps de DM).

M ⁿ⁺	Ba ²⁺	Sr ²⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	La ³⁺	Eu ³⁺	Lu ³⁺
Analyse sur	100 ps	100 ps	100 ps	300 ps	400 ps	100 ps	300 ps
E_{EDTA}	704 ± 8	723 ± 11	752 ± 8	814 ± 8	753 ± 8	783 ± 9	799 ± 9
$E_{M/EDTA}$	-830 ± 9	-898 ± 10	-989 ± 7	-1139 ± 9	-1381 ± 9	-1472 ± 10	-1586 ± 11
$E_{M/eau}$	77 ± 20	130 ± 23	191 ± 17	172 ± 26	-94 ± 22	-110 ± 25	-69 ± 28
$E_{EDTA/eau}$	-507 ± 41	-580 ± 38	-606 ± 28	-571 ± 50	-265 ± 28	-242 ± 32	-217 ± 36
E_{MEDTA}	-126 ± 8	-176 ± 9	-237 ± 5	-321 ± 4	-629 ± 7	-689 ± 7	-788 ± 8
$E_{MEDTA/eau}$	-430 ± 27	-450 ± 23	-415 ± 16	-399 ± 27	-359 ± 19	-352 ± 18	-286 ± 18
E_{totale}	-555 ± 24	-626 ± 20	-652 ± 15	-721 ± 27	-988 ± 17	-1040 ± 16	-1074 ± 15
$E_{eau/eau}$	-28149 ± 73	-28167 ± 86	-28190 ± 123	-28132 ± 93	-26684 ± 69	-26692 ± 58	-26699 ± 78
N_{eau}	2910	2910	2910	2910	2822	2822	2822
$E_{eau/eau}(2900)$	-28053	-28070	-28093	-28035	-27421	-27430	-27436

± déviation standard ; $E_{totale} = E_{MEDTA} + E_{MEDTA/eau}$; N_{eau} = nombre de molécules d'eau dans la boîte
 $E_{eau/eau}(2900)$ = Energie d'interaction eau/eau normalisée pour 2900 molécules d'eau

Tableau V-6 : Caractéristiques énergétiques (en kcal/mol) des complexes *endo* [M(EDTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾ - Moyennes sur 100 à 400 ps de DM

On note que la force des interactions cation / ligand, cation / eau mais aussi ligand / eau est directement liée à la charge +2 ou +3 du cation complexé (voir **Tableau V-6**). Ainsi, $E_{M/EDTA}$ est environ 1,5 (soit 3/2) fois supérieure dans le cas des complexes des Ln³⁺ (-1381 à -1586 kcal/mol) que dans le cas de ceux des cations alcalino-terreux(II)(II) (-830 à -989 kcal/mol).

Dans chacune des deux familles, E_{EDTA} et $E_{M/EDTA}$ diminuent lorsque le rayon ionique de Mⁿ⁺ augmente (c'est-à-dire de Mg²⁺ à Ba²⁺ et de Lu³⁺ à La³⁺) : plus le cation est gros, moins la complexation déforme le ligand mais moins les interactions cation / ligand sont importantes. Les interactions électrostatiques cation / ligand l'emportent sur l'énergie interne de déformation du ligand. L'énergie de réaction M + EDTA → MEDTA peut être calculée par la formule $E_{MEDTA} - E_{EDTA \text{ libre}} - E_{M \text{ libre}}$ (avec $E_{M \text{ libre}} = 0$ kcal/mol et $E_{EDTA \text{ libre}}$ constante quel que soit le complexe MEDTA). Ainsi, l'énergie de réaction évolue comme E_{MEDTA} : elle diminue avec la taille du cation Mⁿ⁺. Si l'on excepte Mg²⁺, les énergies des complexes et les énergies d'interaction métal / ligand évoluent donc comme les constantes de complexation (le coefficient de corrélation entre $E_{M/EDTA}$ et log K₁ pour Ba²⁺, Sr²⁺, Ca²⁺, La³⁺, Eu³⁺, Lu³⁺ vaut 0,9958).

Dans tous les cas, l'énergie d'interaction ligand / eau ($E_{\text{EDTA/eau}}$) est attractive, ce qui reflète que le ligand est bien hydraté même lorsqu'il est complexé. Néanmoins, $E_{\text{EDTA/eau}}$ n'évolue pas de manière monotone avec le rayon ionique des cations c'est-à-dire avec la déformation du ligand. Les molécules d'eau étant très mobiles, la déviation standard sur cette valeur est très importante (de 28 à 50 kcal/mol), ce qui rend l'interprétation difficile.

Les interactions cation / eau, quant à elles, sont attractives dans le cas des cations Ln^{3+} mais répulsives dans le cas des cations alcalino-terreux(II). Pour essayer de comprendre cette différence, les structures d'hydratation des cations au sein des complexes ont été analysées.

Pour les complexes des cations alcalino-terreux(II), les énergies d'interaction des cations vis-à-vis de différentes couches d'hydratation successives ont été évaluées. La couche 1 comprend les molécules d'eau se situant à moins de 3,4 Å du cation c'est-à-dire les molécules d'eau de la première sphère d'hydratation. La couche 2 comprend les molécules d'eau se situant entre 3,4 Å et 5,4 Å du cation, c'est-à-dire les molécules d'eau de la seconde sphère d'hydratation. Les énergies d'interaction des cations M^{2+} avec chacune de ces couches (M / couche 1 et M / couche 2) ainsi qu'avec la phase aqueuse totale (M / eau) sont représentées sur la **Figure V-8** en fonction du temps de simulation.

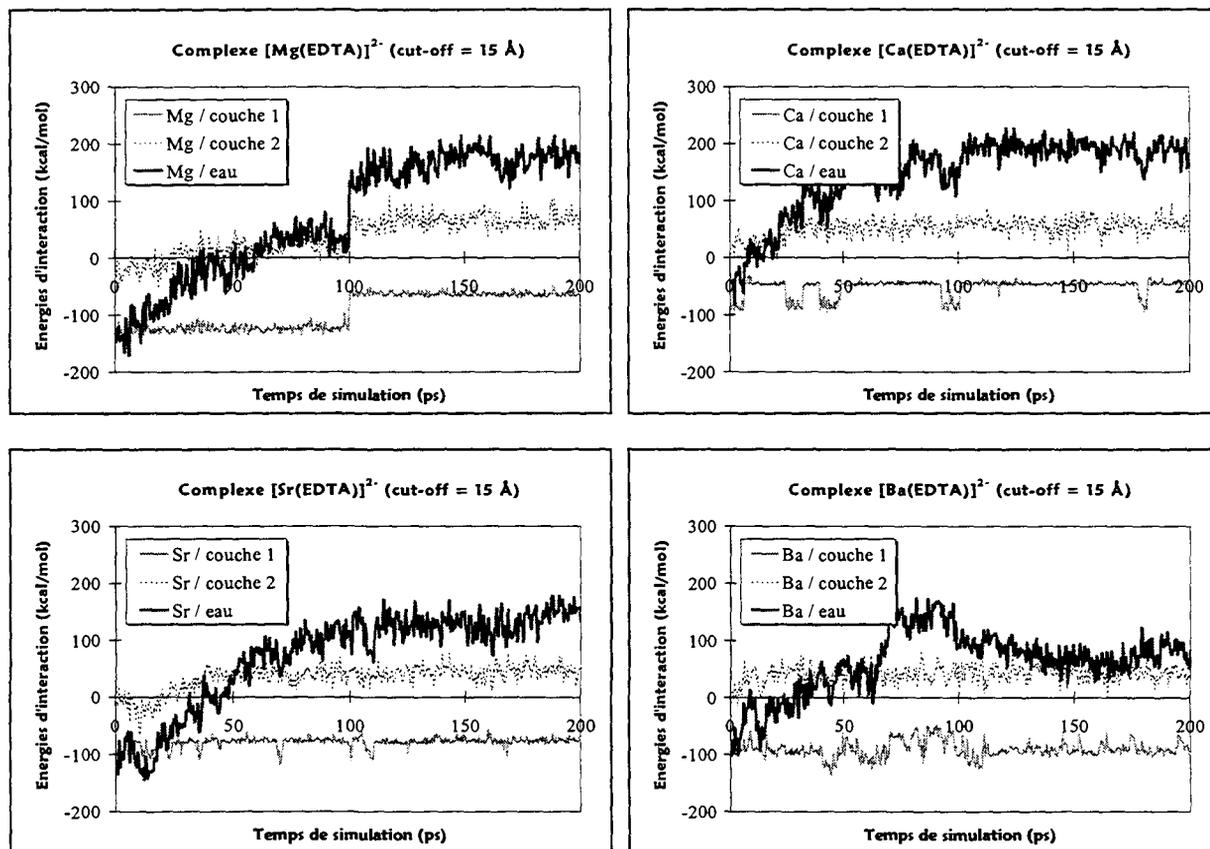
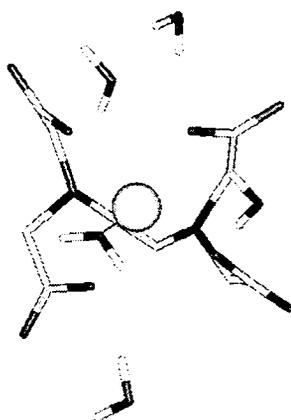


Figure V-8 : Énergies d'interaction des cations alcalino-terreux(II) complexés (par EDTA⁴⁻) avec la première et la seconde couche d'hydratation et énergie d'hydratation globale de ces cations - Évolutions au cours du temps de simulation

Pour les quatre cations alcalino-terreux(II), l'énergie d'interaction avec la première sphère d'hydratation est attractive (moyennes sur la seconde partie des DM : -64 kcal/mol pour Mg²⁺, -47 kcal/mol pour Ca²⁺, -77 kcal/mol pour Sr²⁺ et -92 kcal/mol pour Ba²⁺). Elle augmente bien avec le nombre de molécules d'eau dans la première sphère de coordination des cations complexés mais elle n'est pas proportionnelle à celui-ci. Pour un nombre donné de molécules d'eau, cette interaction diminue bien sûr lorsque la distance cation - oxygène de l'eau augmente (cas du passage du complexe de Mg²⁺ à celui du complexe de Ca²⁺). L'interaction des cations avec la seconde sphère d'hydratation est quant à elle déjà majoritairement répulsive : les molécules d'eau ne s'orientent plus par rapport aux cations mais par rapport aux groupements carboxylate du ligand de manière à les hydrater au mieux, ce qui nuit à l'hydratation du cation. Ce phénomène est illustré, dans le cas du complexe de Ca²⁺, sur la **Figure V-9**.



Les atomes d'hydrogène du ligand ne sont pas représentés. La molécule d'eau de la première sphère d'hydratation du cation Ca²⁺ est repérée par une liaison O-Ca. Les molécules d'eau de sa seconde sphère d'hydratation sont orientées de manière à former des liaisons hydrogène avec des atomes d'oxygène du ligand : les atomes d'hydrogène de ces molécules pointent donc vers le cation.

Figure V-9 : Hydratation de Ca²⁺ dans le complexe *endo* [Ca(EDTA)]²⁻ après 200 ps de DM

L'interaction totale cation / eau résultante est d'autant moins répulsive qu'il y a de molécules d'eau en première sphère de coordination des cations : +77 kcal/mol pour Ba²⁺ (trois molécules d'eau), +130 kcal/mol pour Sr²⁺ (deux molécules d'eau), +191 kcal/mol et +172 kcal/mol respectivement pour Ca²⁺ et Mg²⁺ (une molécule d'eau).

Dans le cas des complexes des Ln³⁺, l'énergie d'interaction du cation complexé avec la phase aqueuse évolue de manière monotone avec le nombre de molécules d'eau en première sphère de coordination. Elle est du même ordre de grandeur (environ 100 kcal/mol) pour La³⁺ et Eu³⁺, tous deux hydratés par deux molécules d'eau. L'interaction de la phase aqueuse avec La³⁺ est bien sûr plus faible (-94 kcal/mol) qu'avec Eu³⁺ (-110 kcal/mol), les molécules d'eau de la première sphère étant plus éloignées dans le cas de La³⁺ (2,54 Å en moyenne contre 2,40 Å pour Eu³⁺). L'interaction avec la phase aqueuse est la plus faible (-70 kcal/mol) pour Lu³⁺, hydraté par seulement deux molécules

simulations ont été réalisées afin d'étudier l'influence de la structure de départ sur les résultats des simulations.

V - 2.4. DM de complexes *exo* d'EDTA⁴⁻ avec des cations lanthanide(III) et alcalino-terreux(II)

Les complexes d'EDTA⁴⁻ avec Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺ et Eu³⁺ ont été resimulés par DM à 300 K en phase aqueuse en partant d'une forme de type *exo*. Dans la série des Ln³⁺, seul le cation Eu³⁺ du milieu de la série a été étudié car, pour des cations de charge +3, la stabilité de complexes *exo* devrait être régie essentiellement par les interactions électrostatiques notamment au niveau de la compétition hydratation / complexation. Les paramètres du jeu N°2 ont été utilisés pour modéliser ce cation Eu³⁺. Les résultats présentés ci-après, concernant le complexe *exo* de Ca²⁺, correspondent à la fin de la simulation N°9 du système B2 dans le Chapitre IV. Dans tous les cas, les contre-ions assurant l'électroneutralité des systèmes sont des cations Na⁺ (initialement éloignés des complexes).

V - 2.4.1. Analyse structurale

Lors des simulations, la plupart des cations Na⁺ ne s'associent pas directement au ligand mais restent hydratés indépendamment par cinq à six molécules d'eau, se plaçant à plus de 5 Å d'EDTA⁴⁻. Certains d'entre eux se placent momentanément en seconde sphère de coordination du ligand, par l'intermédiaire de molécules d'eau pontantes (entre un cation Na⁺ et un groupement carboxylate) : une de ces situations est représentée sur la **Figure V-11**, dans le cas du complexe de Ba²⁺. De telles situations sont effectivement observées à l'état cristallin (voir Chapitre I). Dans le cas du complexe de Ba²⁺, un cation Na⁺ se coordine également, toujours momentanément (aux alentours de 160 ps de DM), de manière monodentate à un groupement carboxylate d'EDTA⁴⁻.

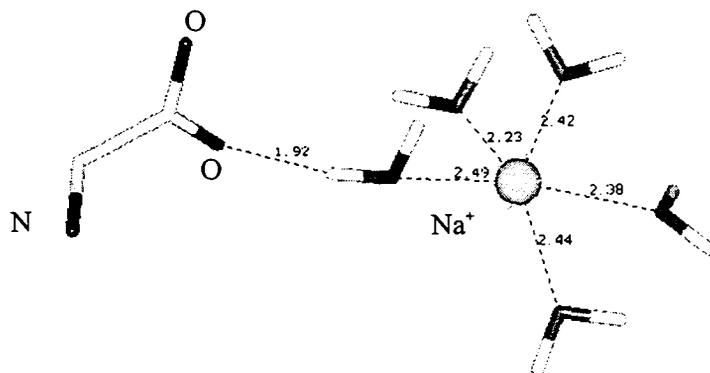


Figure V-11 : Simulation du complexe *exo* [Ba(EDTA)]²⁻ en phase aqueuse et en présence de deux contre-ions Na⁺ : Représentation d'une situation où un des contre-ions Na⁺ est coordonné à un groupement carboxylate du ligand par l'intermédiaire d'une molécule d'eau

Les complexes de Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺ et Eu³⁺ restent de type *exo* tout au long des simulations (de 200 à 1500 ps). Cependant, alors que Ca²⁺ et Eu³⁺ sont coordonnés par quatre atomes d'oxygène (de deux groupements carboxylate bidentates), Mg²⁺ et Sr²⁺ sont coordonnés par seulement trois atomes d'oxygène d'EDTA⁴⁻ (un groupement carboxylate bidentate et un groupement carboxylate monodentate). Aucun passage de l'angle dièdre NCCN d'EDTA⁴⁻ de la forme *trans* à la forme *gauche* n'est observé (voir structures obtenues en fin de DM sur la Figure V-12). Les distances moyennes cation - oxygène d'EDTA⁴⁻ évoluent, quant à elles, bien sûr, en fonction du cation (1,9 Å pour Mg²⁺ ; 2,4 Å pour Ca²⁺ ; 2,5 Å pour Sr²⁺ et 2,3 Å pour Eu³⁺). La première sphère de coordination des cations est complétée par trois à cinq molécules d'eau (voir Figure V-12 et Tableau V-7), ce qui donne des nombres de coordination totaux variant de six à neuf, en accord avec les nombres d'hydratation calculés pour les cations seuls (voir Chapitre III et Annexe H).

Le complexe de Ba²⁺ évolue, quant à lui, vers la formation d'une paire intime où le cation est lié au ligand par un à deux atomes d'oxygène d'un même groupement carboxylate (voir Figure V-12). Le cation s'hydrate alors par sept molécules d'eau, soit un nombre de coordination total de huit à neuf. Le nombre d'hydratation que l'on calcule (voir Annexe H) pour Ba²⁺ seul en phase aqueuse est proche de neuf (8,9), ce qui est bien cohérent avec le nombre de coordination observé ici.

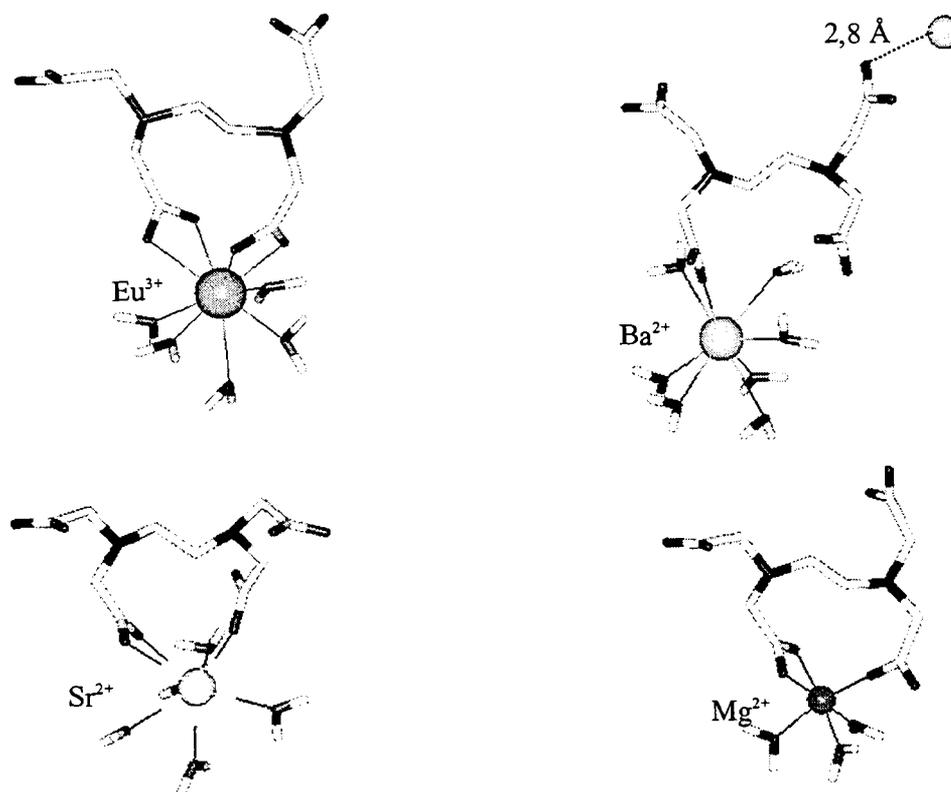


Figure V-12 : Structures des complexes [M(EDTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾ (où Mⁿ⁺ = Eu³⁺, Ba²⁺, Sr²⁺, Mg²⁺) obtenues en fin de DM (de 200 à 500 ps) en phase aqueuse à partir de complexes de structures initiales de type *exo*

Au vu de nos simulations, les complexes de type *exo* apparaissent donc stables en phase aqueuse au même titre que les complexes *endo*.

V - 2.4.2. Analyse énergétique

Les caractéristiques structurales et énergétiques des complexes obtenus en fin de DM des complexes *exo* d'EDTA⁴⁻ sont rassemblées dans le **Tableau V-7**.

M ⁿ⁺	Ba ²⁺	Sr ²⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Eu ³⁺
NC(M ⁿ⁺)/O _{EDTA}	1	3	4	3	4
NC(M ⁿ⁺)/N _{EDTA}	0	0	0	0	0
NC(M ⁿ⁺)/O _{eau}	7	5	4	3	5
NC(M ⁿ⁺)	8	8	8	6	9
E _{M/EDTA}	-564	-654	-734	-809	-1123
E _{M/eau}	-202	-123	-80	-153	-455
E _{MEDTA}	+55	-31	-89	-158	-457
E _{MEDTA/eau}	-701	-680	-597	-555	-713
E _{totale} = E _{MEDTA} + E _{MEDTA/eau}	-646	-649	-686	-713	-1170

Tableau V-7 : Caractéristiques structurales et énergétiques moyennes (énergies en kcal/mol) des complexes *exo* [M(EDTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾ (n = 2, 3) simulés par DM en phase aqueuse

On notera que les interactions des complexes avec l'eau (E_{MEDTA/eau}) contrebalancent la différence d'énergie interne (E_{MEDTA}) entre les complexes *exo* et *endo*. Ainsi, dans les complexes *exo*, E_{MEDTA} est positive ou peu négative (+55 kcal/mol à -457 kcal/mol) alors qu'elle est plus négative dans le cas des complexes *endo* (-126 kcal/mol à -788 kcal/mol : voir **Tableau V-6** page 126). Au contraire, pour un cation donné, E_{totale} (E_{MEDTA} + E_{MEDTA/eau}) est plus négative pour les complexes *exo* (-646 kcal/mol à -1170 kcal/mol) que pour les complexes *endo* (-555 kcal/mol à -1074 kcal/mol). Ceci pourrait refléter un problème lié à la représentation des interactions à longue distance. Même dans le cas des complexes d'Eu³⁺ où les simulations ont été réalisées en prenant en considération les interactions à longue distance (à l'aide de la méthode PME), les outils dont nous disposons actuellement n'ont pas permis d'effectuer une analyse énergétique de la trajectoire en prenant en compte ces interactions. En outre, pour pouvoir comparer rigoureusement les stabilités relatives des formes *endo* et *exo*, il faudrait tenir compte de facteurs entropiques alors que les énergies potentielles étudiées ici ne correspondent qu'à des facteurs enthalpiques.

Notons de plus que l'énergie d'interaction Mg²⁺ / EDTA⁴⁻ dans le complexe *exo* (-809 kcal/mol) est plus importante que les énergies d'interaction Ca²⁺ / EDTA⁴⁻ et Sr²⁺ / EDTA⁴⁻ dans les complexes *exo* (-734 kcal/mol et -654 kcal/mol) mais est plus faible que les énergies d'interactions dans les complexes *endo* correspondants (-989 kcal/mol et -898 kcal/mol). La faible stabilité du complexe de [Mg(EDTA)]²⁻ en phase aqueuse pourrait donc être liée à une différence de structure entre les complexes de Mg²⁺ et les complexes des autres cations alcalino-terreux(II) et non pas simplement à

un effet de taille du cation, effet majoritaire pris en compte par le modèle. La différence de stabilité Ca²⁺ / Mg²⁺ pourrait peut-être être reproduite par un modèle de mécanique moléculaire faisant intervenir une part de transfert de charge et/ou de polarisation.

D'autre part, nos simulations des complexes *endo* et *exo* (200 ps à 1500 ps), comme celles de la littérature (Tan *et al.*[88] : 46 ps, Teleman *et al.*[83] : 100 ps), sont peut-être trop courtes pour pouvoir observer un changement de conformation (vers un complexe *exo* ou vers un complexe *endo* par exemple) voire une dissociation des complexes. Par exemple, selon Harada *et al.*[143], en solution aqueuse, les complexes [Ca(EDTA)]²⁻ pourraient exister sous deux formes, une molécule d'eau s'échangeant entre le complexe et le solvant.

Contrairement aux résultats obtenus lors de l'étude des complexes *endo*, toutes ces remarques suggèrent que la forme *endo* pourrait ne pas être la seule forme des complexes d'EDTA⁴⁻ en solution. La forme *exo* reste associée au même titre que la forme *endo* au cours de nos simulations. Par contre, nous n'avons pas observé d'échange d'une forme en une autre.

C'est pourquoi nous avons réalisé des calculs de différences d'enthalpies libres pour chacune des formes de complexes (*endo* et *exo*) obtenues lors des simulations en phase aqueuse (voir paragraphe suivant).

V - 3. CALCULS DE DIFFÉRENCES D'ENTHALPIES LIBRES

V - 3.1. Protocole des simulations

La sélectivité de complexation entre les cations M_1^{n+} et M_2^{n+} vis à vis d'EDTA⁴⁻ est définie par la différence $\Delta\Delta G_c = \Delta G_1 - \Delta G_2$ (voir cycle thermodynamique de la **Figure V-13**). Par des simulations de DM, il est possible d'accéder à $\Delta\Delta G_c$ en calculant ΔG_3 et ΔG_4 en solution aqueuse.

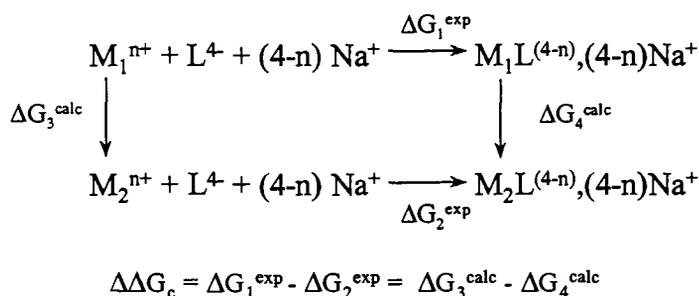


Figure V-13 : Cycle thermodynamique permettant de calculer des différences d'enthalpies libres de complexation en phase aqueuse ($L^4 =$ Ligand)

ΔG_3 correspond à la différence d'enthalpie libre d'hydratation entre les deux cations M_1^{n+} et M_2^{n+} . Les valeurs de ΔG_3 pour La^{3+} , Eu^{3+} et Lu^{3+} ont été déterminées lors de l'ajustement de leurs paramètres, présenté dans le Chapitre III (jeu N°2). Les valeurs correspondantes pour le jeu N°1 de paramètres des Ln^{3+} et pour les cations alcalino-terreux(II) sont indiquées en Annexe H.

Toutes les simulations réalisées ici pour calculer ΔG_4 utilisent comme structures initiales des structures précédemment équilibrées par dynamique moléculaire (simulations présentées dans le **Tableau V-8**). Au vu des structures des complexes obtenues en présence de contre-ions Na^+ ou alcalino-terreux(II) (structures des complexes *endo* proches quel que soit le contre-ion), tous les calculs d'enthalpie libre ont été réalisés en présence d'un seul type de contre-ions : Na^+ .

Comme pour l'étude des structures des complexes, l'influence du cut-off (12 Å ou 15 Å) sur les calculs de ΔG_4 a été étudiée. Afin de tester le niveau de convergence des calculs, nous avons également fait varier le nombre de fenêtres utilisé. Un total de 21 ou 41 fenêtres a été utilisé pour les complexes des cations alcalino-terreux(II) ce qui correspond à des simulations de 105 ou de 205 ps. Nous faisons l'hypothèse que les structure des complexes reste comparable d'un cation à l'autre. Compte tenu de la difficulté pour obtenir une structure stable pour le complexe du magnésium, nous

avons simplement effectué des tests rapides de mutation de son complexe en un autre complexe de cation alcalino-terreux(II), en utilisant seulement un cut-off de 12 Å et 21 fenêtres. Par ailleurs, 81 fenêtres ont été utilisées pour les complexes des Ln³⁺, ce qui correspond à des simulations de 405 ps.

L'ensemble des simulations réalisées pour calculer ΔG_4 , et les conditions de calcul correspondantes, sont récapitulées dans le **Tableau V-8**.

N°	Cations	Structure	Boîte	Paramètres	Méthode	Cut-off (Å)	Fenêtres	PME
11	Ba ²⁺ , Sr ²⁺ , Ca ²⁺	<i>exo</i>	A	Åqvist	FEP	12	21	Non
12	Ba ²⁺ , Sr ²⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺	<i>endo</i>	B	Åqvist	FEP	12	21	Non
13	Sr ²⁺ , Ca ²⁺	<i>endo</i>	C	Åqvist	FEP	15	21	Non
14	Sr ²⁺ , Ca ²⁺	<i>endo</i>	C	Åqvist	TI	15	41	Oui
15	La ³⁺ , Eu ³⁺ , Lu ³⁺	<i>endo</i>	F	Jeu N°1	FEP	15	81	Non
16	La ³⁺ , Eu ³⁺ , Lu ³⁺	<i>endo</i>	F	Jeu N°2	FEP	15	81	Non
17	La ³⁺ , Lu ³⁺	<i>endo</i>	F	Jeu N°2	TI	15	81	Oui

Structures initiales et finales des complexes :

- *exo* : cation lié par deux groupements carboxylate bidentates

- *endo* : cation lié par plus de trois groupements carboxylate monodentates et deux atomes d'azote

TI, intégration thermodynamique - FEP, perturbation d'énergie libre

Tableau V-8 : Conditions de calcul des enthalpies libres des complexes d'EDTA⁴⁻ dans l'eau

V - 3.2. Résultats

V - 3.2.1. Complexes *endo*

Les valeurs de ΔG_4 et de $\Delta \Delta G_c$ (ainsi que les valeurs correspondantes de ΔG_3) pour les complexes *endo* des cations alcalino-terreux(II) et lanthanide(III) sont présentées dans le **Tableau V-9**.

$M_1^{n+} \rightarrow M_2^{n+}$	ΔG_3	ΔG_4 : simulation N°	ΔG_4	$\Delta \Delta G_c$ calculé	$\Delta \Delta G_c$ expérimental
Ca ²⁺ → Sr ²⁺	35,3 ± 0,3	12	43,0 ± 0,3	-7,7 ± 0,6	-2,6[17c]
		13	44,1 ^(a)	-8,8	
		14	42,3 ^(a)	-7,0	
Ca ²⁺ → Mg ²⁺	-76,6 ± 0,3	12	-87,0 ± 1,9	10,4 ± 2,2	-2,5[17c]
Ca ²⁺ → Ba ²⁺	67,4 ± 0,3	12	80,5 ± 1,9	-13,1 ± 2,2	-3,8[17c]
Sr ²⁺ → Ba ²⁺	31,4 ± 0,3	12	37,3 ± 0,8	-5,9 ± 1,1	-1,2[17c]
La ³⁺ → Lu ³⁺	-102,5 ± 0,3 -98,6 ± 0,3 -98,6 ± 0,3	15 (jeu N°1)	-121,9 ± 0,9	19,4 ± 1,2	5,8[69]
		16 (jeu N°2)	-119,1 ± 6,9	20,5 ± 7,2	
		17 (jeu N°2)	-116,7 ^(a)	18,1	
La ³⁺ → Eu ³⁺	-55,1 ± 0,3 -49,8 ± 0,3	15 (jeu N°1)	-62,9 ± 0,1	7,8 ± 0,4	2,6[69]
		16 (jeu N°2)	-56,3 ± 0,7	6,5 ± 1,0	
Eu ³⁺ → Lu ³⁺	-46,6 ± 0,3 -48,8 ± 0,3	15 (jeu N°1)	-59,4 ± 2,3	12,8 ± 2,6	3,2[69]
		16 (jeu N°2)	-61,8 ± 3,7	13,0 ± 4,0	

^(a) Calcul réalisé seulement dans le sens $M_1^{n+} \rightarrow M_2^{n+}$

Tableau V-9 : Différences d'enthalpies libres (en kcal/mol) : ΔG_3 , ΔG_4 et $\Delta \Delta G_c$ pour les complexes de type *endo* [M(EDTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾ où Mⁿ⁺ = Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺, La³⁺, Eu³⁺, Lu³⁺

Quel que soit le nombre de fenêtres utilisé, en partant de structures de type *endo*, lors des mutations, tous les complexes restent de type *endo*, sans changement conformationnel majeur. En revanche, les distances métal - azote, métal - oxygène et le nombre de molécules d'eau en première sphère de coordination des cations complexés évoluent au cours des calculs.

La variation d'enthalpie libre de complexation entre deux complexes M₁L et M₂L s'exprime de la manière suivante :

$$\Delta\Delta G_c(M_1L \rightarrow M_2L) = \Delta G_1(M_1L) - \Delta G_1(M_2L) = RT \ln \left[\frac{K_1(M_2L)}{K_1(M_1L)} \right]$$

où K₁(ML) est la constante d'équilibre de la réaction M + L ⇌ ML.

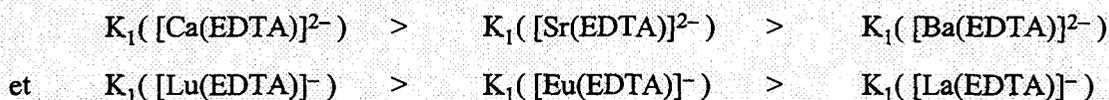
Ainsi, si $\Delta\Delta G_c(M_1L \rightarrow M_2L) > 0$, alors $\frac{K_1(M_2L)}{K_1(M_1L)} > 1$

d'où : K₁(M₂L) > K₁(M₁L)

Inversement, si $\Delta\Delta G_c(M_1L \rightarrow M_2L)$ est négatif, K₁(M₂L) est inférieur à K₁(M₁L).

Expérimentalement, la stabilité des complexes de la série des Ln³⁺ et de la série (Ca²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺) augmente lorsque le rayon cationique diminue.

Cette tendance est reproduite par les signes des $\Delta\Delta G_c$ calculés :



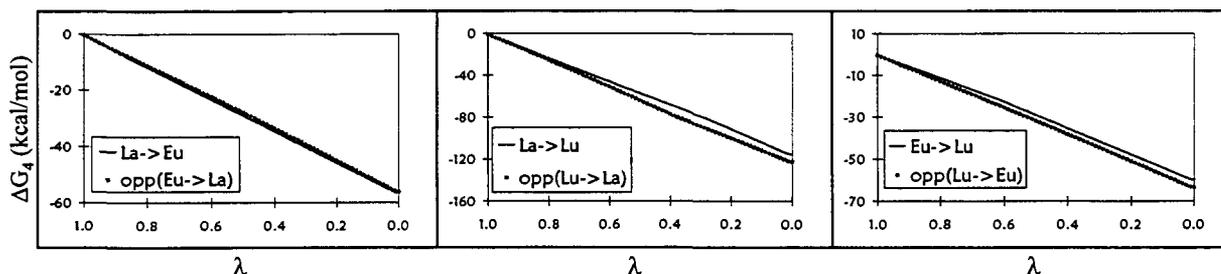
Toutefois, l'ordre de stabilité Ca²⁺ / Mg²⁺ n'a pas pu être reproduit, vraisemblablement à cause de l'origine purement entropique du complexe de Mg²⁺ ($\Delta H_1 > 0$ et $T\Delta S_1 > 0$: voir Chapitre I). Lorsque l'on calcule $\Delta G_4(\text{Mg}^{2+} \rightarrow \text{Ca}^{2+})$, la structure finale du complexe correspond effectivement à la structure obtenue par DM du complexe de Ca²⁺. Par contre, lorsque l'on réalise le calcul inverse ($\Delta G_4(\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{Mg}^{2+})$), la structure du complexe obtenu diffère un peu de la structure du complexe *endo* de Mg²⁺ obtenue par DM en phase aqueuse (avec un cut-off de 12 Å) : quatre groupements carboxylate sont alors coordonnés à Mg²⁺ alors que la DM permettait d'obtenir la coordination de trois groupements carboxylate seulement et d'une molécule d'eau. Ces résultats non concordants indiquent bien qu'il faudrait échantillonner davantage les structures pour pouvoir espérer obtenir des résultats représentatifs de la stabilité des complexes de Mg²⁺.

D'autre part, en utilisant un "grand cut-off" (15 Å) et la méthode PME (Simulations N°14 et 17), nous obtenons des valeurs de $\Delta G_4(\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{Sr}^{2+})$ et $\Delta G_4(\text{La}^{3+} \rightarrow \text{Lu}^{3+})$ proches de celles obtenues avec un plus petit cut-off et/ou sans méthode PME (Simulations N°12 et 16). Cela suggère que les

interactions électrostatiques à longue distance sont comparables pour les complexes des cations alcalino-terreux(II) d'une part et pour les complexes des Ln³⁺ d'autre part. Ainsi, pour l'étude des différences d'enthalpies libres relatives des complexes, l'utilisation d'un cut-off de 12 Å pour les cations alcalino-terreux(II) et de 15 Å pour les Ln³⁺ semble un bon compromis entre précision et temps du calcul.

L'influence de l'échantillonnage (nombre de fenêtres utilisés pour calculer ΔG_4) a également été étudié. Les structures des complexes des cations alcalino-terreux(II) obtenues en fin de mutation sont toujours proches des structures obtenues pendant les DM. D'ailleurs, les valeurs de ΔG_4 pour la mutation

$[\text{Ca}(\text{EDTA})]^{2-} \rightarrow [\text{Sr}(\text{EDTA})]^{2-}$ sont similaires (à 0,7 kcal/mol), que la mutation soit réalisée en 21 ou en 41 fenêtres. Dans tous les cas, **le temps d'échantillonnage permet l'échange des molécules d'eau entre le solvant et la première sphère de coordination de M²⁺**. Par contre, dans le cas des **complexes des Ln³⁺**, les molécules d'eau sont plus fortement liées à Ln³⁺, ce qui nécessite un nombre de fenêtres plus important (81 fenêtres), que ce soit pour les calculs TI ou les calculs FEP. L'**hystérésis** (entre un calcul de ΔG_4 dans le sens direct et dans le sens inverse) la plus importante (voir **Figure V-14**), bien que **faible**, est observée pour les mutations avec changement de nombre de coordination du cation Ln³⁺ c'est à dire entre $[\text{La}(\text{EDTA})]^-$ et $[\text{Lu}(\text{EDTA})]^-$ et entre $[\text{Eu}(\text{EDTA})]^-$ et $[\text{Lu}(\text{EDTA})]^-$.



Simulations N°16, jeu N°2, cut-off de 15 Å

opp : représentation de l'opposé de $\Delta G_4(M_1 \rightarrow M_2)$, c'est-à-dire calcul dans le sens inverse

Figure V-14 : Calcul de ΔG_4 en phase aqueuse entre des complexes $[\text{Ln}(\text{EDTA})]^-$: Valeurs accumulées pour ΔG_4 le long du calcul de perturbation d'enthalpie libre (FEP) c'est à dire en fonction de λ - Mise en évidence de l'hystérésis entre un calcul dans le sens direct ($M_1 \rightarrow M_2$) et dans le sens inverse ($M_2 \rightarrow M_1$)

En fait, à la fin de la simulation $[\text{Lu}(\text{EDTA})]^- \rightarrow [\text{Eu}(\text{EDTA})]^-$, l'euprium complexé n'est hydraté que par deux molécules d'eau alors que les DM de ce complexe ont montré la présence de trois molécules d'eau en première sphère de coordination d'Eu³⁺. Dans ce cas particulier, le temps d'échantillonnage est sans doute un peu court. Dans tous les autres cas, les sites de coordination

obtenus en fin de mutation sont en accord avec les sites de coordination simulés lors des DM précédentes. En outre, la somme de $\Delta G_4(\text{La}^{3+} \rightarrow \text{Eu}^{3+})$ et $\Delta G_4(\text{Eu}^{3+} \rightarrow \text{Lu}^{3+})$ permet bien d'obtenir une valeur proche de la valeur calculée pour $\Delta G_4(\text{La}^{3+} \rightarrow \text{Lu}^{3+})$ par mutation directe du complexe de La^{3+} en complexe de Lu^{3+} . Ceci valide notre protocole de simulation.

Cependant, les différences d'enthalpies libres que nous calculons ne sont pas quantitatives ni dans le cas des complexes des cations alcalino-terreux(II), ni dans celui des complexes des Ln^{3+} . De même, dans la littérature, les calculs de perturbation d'enthalpie libre (FEP) sur des complexes d'ions alcalino-terreux(II) avec le calix[4]arène[85] reproduisent les ordres de stabilité sans reproduire la sélectivité de manière quantitative. Il faut également noter que les valeurs de $\Delta\Delta G_c$ obtenues avec les deux jeux de paramètres sont du même ordre de grandeur (Simulations N°15 et 16). Ceci montre que la reproduction des sélectivités de complexation n'est pas seulement une question de paramètres des cations.

V - 3.2.2. Complexes *exo* : Influence du mode de coordination sur la sélectivité de liaison

Afin de mieux comprendre le rôle du mode de complexation sur la sélectivité de complexation, de nouveaux calculs FEP (Simulations N°11) ont été réalisés en partant de la forme *exo* du complexe de Ca^{2+} . Les résultats correspondants sont repris dans le **Tableau V-10**.

$M_1^{n+} \rightarrow M_2^{n+}$	ΔG_3	ΔG_4 : simulation N°	ΔG_4	$\Delta\Delta G_c$ calculé	$\Delta\Delta G_c$ expérimental
$\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{Sr}^{2+}$	$35,3 \pm 0,3$	11	39,4 ^(a)	-4,1	-2,6[17c]
$\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{Ba}^{2+}$	$67,4 \pm 0,3$	11	73,5 ^(a)	-6,1	-3,8[17c]

^(a) Calcul réalisé seulement dans le sens $M_1^{n+} \rightarrow M_2^{n+}$

Tableau V-10 : Différences d'enthalpies libres (en kcal/mol) : ΔG_3 , ΔG_4 et $\Delta\Delta G_c$ pour les complexes de type *exo* $[\text{M}(\text{EDTA})]^{2-}$ où ($M^{2+} = \text{Ca}^{2+}, \text{Sr}^{2+}, \text{Ba}^{2+}$)

Lors des mutations $[\text{Ca}(\text{EDTA})]^{2-} \rightarrow [\text{Sr}(\text{EDTA})]^{2-}$ et $[\text{Ca}(\text{EDTA})]^{2-} \rightarrow [\text{Ba}(\text{EDTA})]^{2-}$, cette forme *exo* est conservée. Les $\Delta\Delta G_c$ (voir **Tableau V-10**) reproduisent l'ordre expérimental des stabilités thermodynamiques :

$$K_1([\text{Ca}(\text{EDTA})]^{2-}) > K_1([\text{Sr}(\text{EDTA})]^{2-}) \text{ et } K_1([\text{Ca}(\text{EDTA})]^{2-}) > K_1([\text{Ba}(\text{EDTA})]^{2-})$$

Les différences calculées ne sont toujours pas quantitatives mais elles sont plus proches des valeurs expérimentales. La forme *exo* du complexe de Ba^{2+} étant apparue assez instable lors des simulations de DM, il faudrait réaliser des simulations plus longues (échantillonnage plus important) pour confirmer ces résultats. Néanmoins, nos résultats font penser que les différences avec l'expérience pourraient être le reflet des réactivités de plusieurs types de complexes en solution. Ils mettent en évidence l'importance de la structure des complexes pour leurs stabilités relatives.

V - 4. CONCLUSION

Les complexes d'EDTA⁴⁻ avec Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺ et Ba²⁺ d'une part et avec La³⁺, Eu³⁺ et Lu³⁺ d'autre part ont été étudiés en solution aqueuse par dynamique moléculaire (DM).

Des complexes de type inclusif, connus à l'état solide, ont d'abord été simulés. Excepté dans le cas du complexe du magnésium(II), lors des simulations, les cations restent liés par quatre groupements carboxylate monodentates et par les deux atomes d'azote du ligand, ce qui est en accord avec les données expérimentales disponibles en solution et à l'état solide.

Un complexe de type *exo* ayant été obtenu par DM d'EDTA⁴⁻ libre en présence de Ca²⁺ (Chapitre IV), des complexes de ce type ont ensuite été simulés pour Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺ et Eu³⁺. Les cations sont initialement coordonnés au ligand par deux groupements carboxylate bidentates seulement. Au cours des DM en phase aqueuse, cette forme est conservée pour les cations de charge +2 les plus petits (Mg²⁺, Ca²⁺ et Sr²⁺) ainsi que pour Eu³⁺. Dans le cas de Ba²⁺, elle évolue vers un complexe [Ba(EDTA)]²⁻ où le cation est lié au ligand par un seul groupement carboxylate mais est mieux hydraté. Dans aucun cas, nous n'avons pu observer le passage d'un complexe *exo* à un complexe *endo*. Nos simulations ne permettent pas de franchir la barrière liée à la déshydratation des cations. Il faudrait pouvoir réaliser des simulations plus longues (2 à 10 ns) et donc un échantillonnage plus important des conformations pour conclure sur l'existence et le devenir réel de ce type de complexe. Il est également possible que nous observions une stabilité exagérée des complexes *exo* liée au traitement des interactions électrostatiques à longue distance et à cause de la non prise en considération explicite des effets de polarisation.

La sélectivité de complexation au sein de la série des Ln³⁺ et au sein de la série des alcalino-terreux(II) a également été étudiée à l'aide de calculs d'enthalpie libre. A l'exception du complexe de Mg²⁺ d'origine purement entropique ($\Delta H_1 > 0$ et $T\Delta S_1 > 0$), malgré l'origine entropique des autres complexes (d'après l'expérience, $T\Delta S_1$ du même ordre de grandeur ou supérieur à ΔH_1 : voir Chapitre I), nos simulations permettent de reproduire l'ordre expérimental de stabilité des complexes en solution aqueuse. Les interactions à longue distance semblent avoir une faible influence sur cet ordre de stabilité. Par contre, la structure des complexes (*exo* versus *endo*) joue un rôle important sur les valeurs absolues des différences d'enthalpies libres de complexation calculées. On retrouve là encore l'importance de bien échantillonner ces structures.

**CHAPITRE VI : COMPLEXES
DE CATIONS LANTHANIDE(III)
AVEC LES LIGANDS
DOTA⁴⁻, MIDA²⁻ ET EDTA(H)³⁻**

VI - 1. INTRODUCTION

Connaissant maintenant les possibilités et les limites de notre modèle de mécanique moléculaire pour étudier les complexes d'EDTA⁴⁻ avec des cations très chargés (reproduction des sphères de coordination et des ordres de stabilité expérimentaux mais distances cation - ligand et différences de stabilités calculées non quantitatives), nous l'avons utilisé pour étudier des complexes de Ln³⁺ avec DOTA⁴⁻, MIDA²⁻ et EDTA(H)³⁻ (voir représentations en encart).

Dans l'optique de la recherche de nouvelles molécules complexantes et sélectives pour certains cations, cette étude s'intéresse aux avantages et aux défauts que peuvent comporter des molécules susceptibles de complexer les cations dans des cages. Nous nous intéressons ici plus particulièrement aux cations lanthanide(III) de charge +3. Cependant, le complexe [Ca(DOTA)]²⁻ a été simulé car il est intéressant de comparer sa structure simulée à la structure connue à l'état solide. Expérimentalement, DOTA⁴⁻ forme des complexes beaucoup plus stables qu'EDTA⁴⁻ alors qu'il comporte le même nombre d'atomes d'oxygène donneurs. Les interactions cation - azote pourraient donc jouer un rôle sur la stabilité des complexes. Les calculs permettent d'étudier ce rôle notamment en étudiant la position des cations complexés par rapport au macrocycle.

Les complexes [M(MIDA)₂]⁽⁴⁻ⁿ⁾ et les complexes [M(EDTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾ comportent le même nombre et les mêmes types d'atomes donneurs. Les simulations ont pour but de déterminer si les atomes d'azote de MIDA²⁻ participent à la complexation. Les charges nettes obtenues par la méthode des fragments sur les atomes d'azote et d'oxygène de MIDA²⁻ et d'EDTA⁴⁻ sont égales (charges de -0,71 e pour les atomes d'azote et de -0,79 e pour les atomes d'oxygène). Modéliser les complexes de ces ligands par dynamique moléculaire dans l'eau permet donc d'étudier l'effet particulier du pont éthylène entre les deux atomes d'azote d'EDTA⁴⁻, sur les capacités de complexation du ligand. Afin de travailler avec un nombre de sites carboxylates identique dans toutes les simulations, seuls les complexes 1:2 [Ln(MIDA)₂]⁽⁴⁻ⁿ⁾ ont été simulés. Nous ne sommes pas intéressés aux complexes 1:1.

Enfin, en modélisant les complexes monoprotonés de l'EDTA avec les Ln³⁺, nous cherchons à comprendre l'influence du pH sur la structure, la stabilité et la sélectivité des complexes mais aussi sur la pénétration du solvant en première sphère de coordination des cations complexés.

Compte tenu de l'analyse des conditions de simulation nécessaires pour étudier les complexes des Ln³⁺ avec EDTA⁴⁻ (dans le Chapitre V), **toutes les simulations présentées ici ont été réalisées avec**

un cut-off de 12 Å et en utilisant la sommation d'Ewald (y compris l'étude du complexe [Ca(DOTA)]²⁻. Les paramètres de van der Waals utilisés ici pour La³⁺, Eu³⁺ et Lu³⁺ sont les paramètres déterminés dans le Chapitre III (jeu N°2). La taille des boîtes d'eau a été ajustée en fonction de la taille des systèmes étudiés : voir **Tableau VI-1**. Enfin, afin de travailler dans des conditions aussi proches que possibles pour tous les complexes, dans tous les cas, l'électroneutralité du système est assurée par des contre-ions Na⁺. Initialement, chaque Na⁺ est coordonné de manière monodentate à un groupement carboxylate du ligand.

Boîte	Taille de la boîte (Å ³)	Nombre de molécules d'eau	Complexes	Ions assurant l'électroneutralité
H	42,3×41,0×39,0	1917	[Ca(DOTA)] ²⁻	2 Na ⁺
I	41,7×41,0×37,4	1825	[Ln(DOTA)] ⁻	1 Na ⁺
J	41,3×39,0×37,8	1745	[Ln(DOTA)] ⁻	1 Na ⁺
K	41,8×41,6×37,8	1945	[Ln(MIDA) ₂] ⁻	1 Na ⁺
L	40,2×39,4×36,9	1669	[Ln(EDTA(H))]	/

Tableau VI-1 : Caractéristiques des systèmes simulés : complexes, contre-ions et boîtes d'eau utilisées

Pour tous les calculs de différences de variations d'enthalpies libres de complexation ($\Delta\Delta G_c$) d'un ligand L avec deux cations M₁ et M₂, nous adoptons ici des notations similaires à celles du Chapitre V (paragraphe V - 3) :

- ΔG_3 , variation d'enthalpie libre correspondant à la mutation M₁ → M₂ en phase aqueuse,
- ΔG_4 , variation d'enthalpie libre correspondant à la réaction M₁(L)_i → M₂(L)_i en phase aqueuse, avec i = 1 pour L = DOTA⁴⁻ ou EDTA(H)³⁻ et i = 2 pour L = MIDA²⁻,

$$-\Delta\Delta G_c = \Delta G_3 - \Delta G_4 = RT \ln \left(\frac{\beta_i(M_2)}{\beta_i(M_1)} \right) \quad \text{avec : } \beta_i(M) = \frac{[M(L)_i]}{[M] \cdot [L]^i}.$$

Les valeurs de ΔG_3 ont été déterminées précédemment. Comme lors de l'étude des complexes d'EDTA⁴⁻, les points de départ pour les calculs de $\Delta G_4(M_1(L)_i \rightarrow M_2(L)_i)$ sont les structures des complexes M₁(L)_i obtenues en fin de DM. Tous les calculs de ΔG_4 ont été réalisés en utilisant la méthode d'intégration thermodynamique, un cut-off de 12 Å et la sommation d'Ewald. A chaque fenêtre, une phase d'équilibration de 1 ps et une phase d'accumulation de 4 ps ont été effectuées. Afin de travailler dans des conditions proches de celles de l'étude des complexes d'EDTA⁴⁻, les mutations des complexes envisagés ici ont été réalisées en 81 fenêtres ce qui représente une dynamique moléculaire totale de 405 ps.

VI - 2. COMPLEXES [M(DOTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾

VI - 2.1. Protocole des simulations

Deux formes de départ ont été utilisées au cours des simulations des complexes de DOTA⁴⁻ : les formes Δ et Λ , connues à l'état solide et en solution. Nous cherchons à comparer leurs stabilités et leurs caractéristiques. Néanmoins, pour des raisons de temps, la forme Λ a été étudiée seulement dans le cas du complexe d'Eu³⁺, cation Ln³⁺ du milieu de la série. Selon Aime *et al.*[63], d'après des études RMN H¹ à 298 K, en solution, la forme Δ serait majoritaire pour les cations de la fin de la série des cations Ln³⁺ (de Tb³⁺ à Lu³⁺) alors que la forme Λ serait majoritaire pour les cations du début de la série (de La³⁺ à Nd³⁺). La forme initiale Δ des complexes de DOTA⁴⁻ a été déduite d'une structure cristalline d'un complexe de Gd³⁺[58] pour laquelle les positions des hydrogènes étaient connues. La forme Λ a été construite manuellement à partir de la forme Δ . Les structures correspondantes sont représentées sur la **Figure VI-1**.

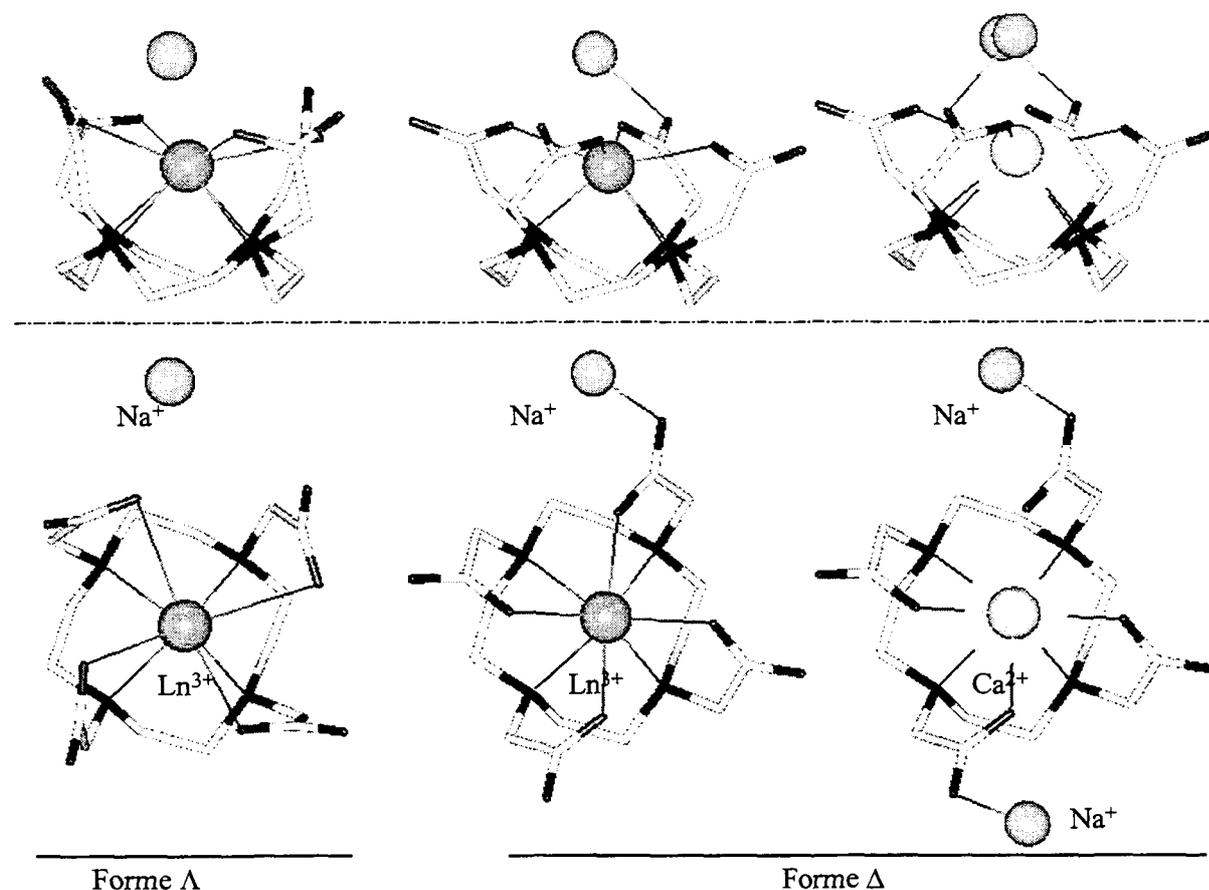
Forme Λ Forme Δ

Figure VI-1 : Structures initiales des complexes [M(DOTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾ où Mⁿ⁺ = Ln³⁺ ou Ca²⁺ (vues perpendiculaires)

Initialement, pour tous les complexes [M(DOTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾ (Mⁿ⁺ = Ca²⁺, La³⁺, Eu³⁺, Lu³⁺) de forme Δ, les distances M-N et M-O sont donc identiques. Les différentes DM réalisées sont récapitulées dans le **Tableau VI-2**.

N°	Systèmes	Structure initiale	Structure finale	Boîte	DM (ps)
1	Ca ²⁺ /DOTA ⁴⁻ /2 Na ⁺	Δ	Δ	H	200
2	La ³⁺ , Eu ³⁺ , Lu ³⁺ /DOTA ⁴⁻ /Na ⁺	Δ	Δ	I	400
3	Eu ³⁺ /DOTA ⁴⁻ /Na ⁺	Λ	Λ	J	400

Tableau VI-2 : Dynamiques moléculaires de complexes de DOTA⁴⁻ dans l'eau - Conditions de calcul

Le complexe de Ca²⁺ a été simulé pendant 200 ps afin de comparer les distances cation - ligand calculées en phase aqueuse avec les distances cristallines correspondantes. Nous n'avons pas cherché à échantillonner les différentes formes de complexes pouvant exister en solution. Par contre, dans le cas des complexes des Ln³⁺, les DM ont été poursuivies jusqu'à 400 ps afin d'augmenter les chances d'observer un passage de la forme Δ à la forme Λ ou inversement.

Les stabilités relatives des complexes de forme Δ avec La³⁺, Eu³⁺ et Lu³⁺ ont été étudiées par calcul de ΔΔG_c. Par contre, toujours pour des raisons de temps, seules les stabilités relatives des complexes de DOTA⁴⁻ de forme Λ avec La³⁺ et Eu³⁺ ont été étudiées.

VI - 2.2. Dynamiques moléculaires

VI - 2.2.1. Comparaison des paramètres structuraux calculés avec les paramètres structuraux expérimentaux

Au cours des DM, aucun changement de conformation des complexes (passage de la forme Λ à Δ ou inversement) n'est observé, même après 400 ps. Les structures des complexes obtenues en fin de DM sont représentées sur la **Figure VI-2** et la **Figure VI-3**.

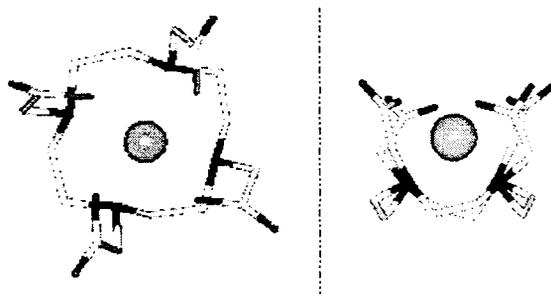


Figure VI-2 : Structures du complexe [Eu(DOTA)]⁻ (forme Λ) après 400 ps de DM – Vues perpendiculaires

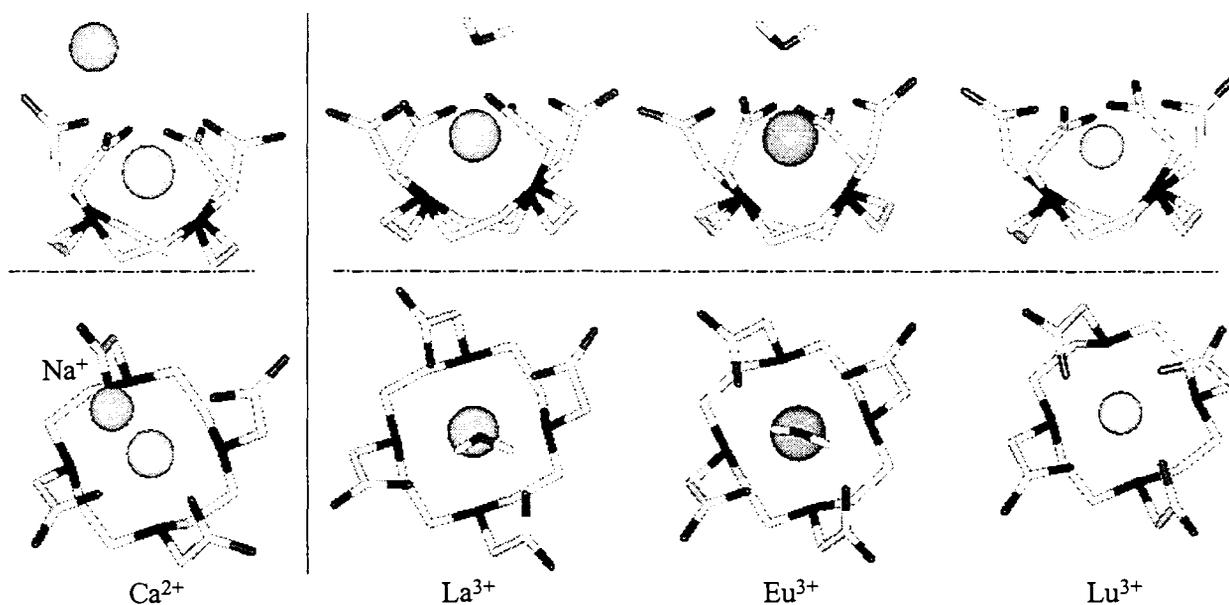


Figure VI-3 : Structures simulées des complexes de DOTA⁴⁻ de forme Δ (complexe de Ca²⁺ : après 200 de DM ; complexes de Ln³⁺ : après 400 ps de DM) – Vues perpendiculaires

Chacune des formes (Λ et Δ) reste du même type en phase aqueuse. Les complexes de DOTA⁴⁻ sont rigides au vu de nos simulations. Expérimentalement, la barrière serait d'environ 15 kcal/mol (voir Chapitre I), l'échange d'une forme à l'autre ayant lieu de 18 à 340 fois par seconde seulement[66], ce qui veut dire toutes les 3 à 56 ms. Il n'est donc pas étonnant qu'aucun changement de conformation n'ait pu être observé au cours des simulations. Il faudrait poursuivre ces simulations plus avant ou élever la température pour pouvoir espérer franchir la barrière d'interconversion.

Au sein des structures simulées en phase aqueuse, les cations complexés sont liés à DOTA⁴⁻ par quatre groupements carboxylate monodentates et par les quatre atomes d'azote du ligand, ce qui correspond au cas des complexes observés à l'état solide[57,64,66,68] ou en solution, par EXAFS[61]. Les distances Ln-N et Ln-O calculées augmentent avec le rayon ionique de Ln(III) c'est-à-dire de Lu³⁺ à La³⁺ (voir **Tableau VI-3**). Cette évolution est en accord avec l'évolution des distances dans les complexes cristallisés. Néanmoins, comme lors de l'étude des complexes d'EDTA⁴⁻ en phase aqueuse, la plupart des distances cation - ligand calculées pour les complexes de DOTA⁴⁻ sont légèrement plus courtes que les distances cristallines correspondantes, que ce soit pour le complexe de Ca²⁺ (de 0,05 Å à 0,12 Å) ou pour les complexes des Ln³⁺ (de 0,07 Å à 0,20 Å). Pour la forme Δ du complexe d'Eu³⁺, les distances Eu-N calculées sont plus longues que certaines distances expérimentales. Ceci n'est pas incohérent avec les autres résultats puisque toutes les distances Eu-N et Eu-O sont équivalentes au sein du complexe simulé alors que le complexe cristallisé est dissymétrique.

M ⁿ⁺	Ca ²⁺	La ³⁺	Eu ³⁺	Eu ³⁺	Lu ³⁺
Forme cristalline connue	Δ[68]	Δ[64]	Δ[57]		Δ[66]
Forme simulée	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
d(M-O _{DOTA}) calc	2,32 ± 0,08	2,41 ± 0,05	2,25 ± 0,05	2,25 ± 0,05	2,09 ± 0,05
exp	2,38 à 2,44	2,48 à 2,57	2,25 à 2,43	/	2,27 à 2,29
d(M-N _{DOTA}) calc	2,51 ± 0,08	2,66 ± 0,07	2,59 ± 0,09	2,49 ± 0,07	2,44 ± 0,08
exp	2,57 à 2,61	2,75 à 2,81	2,52 à 2,90	/	2,60 à 2,64
d(M-O _{eau}) calc	/	2,55 ± 0,02	2,53 ± 0,02	/	/
exp	/	/	2,48	/	2,42
NC/O _{eau} calc	0 ± 0,1	1 ± 0,1	1 ± 0,1	0 ± 0,1	0 ± 0,1
exp	0	0	1	/	1
NC calc	8	9	9	8	8
exp	8	9	9	/	9

Ca²⁺ : Simulations N°2 (moyennes sur 100 ps) ; Ln³⁺ : Simulations N°3 et 4 (moyennes sur 300 ps)

Tableau VI-3 : Comparaison des structures cristallines (exp) et des structures simulées dans l'eau (calc) des complexes [M(DOTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾ avec Mⁿ⁺ = Ca²⁺, La³⁺, Eu³⁺, Lu³⁺

Or, en solution, il semble que les distances cation - ligand soient très proches des distances observées à l'état solide. En effet, la structure du complexe [Gd(DOTA)(H₂O)]⁻ à été étudiée par diffraction X à l'état cristallin[58,59] et par absorption X en solution aqueuse (XAFS)[61] : la sphère de coordination de Gd³⁺ serait similaire dans les deux milieux, les distances Gd-O, Gd-N et G-O_{eau} étant égales, à 0,02 Å près (valeurs respectivement de 2,38 Å , 2,65 Å et 2,46 Å en solution).

Il semble donc que notre modèle sous-estime un peu les distances cation - ligand en solution.

D'autre part, dans les complexes Δ que nous avons simulés en phase aqueuse, les sphères de coordination des cations La³⁺ et Eu³⁺ sont complétées par une molécule d'eau (voir **Tableau VI-3** et **Figure VI-7**).

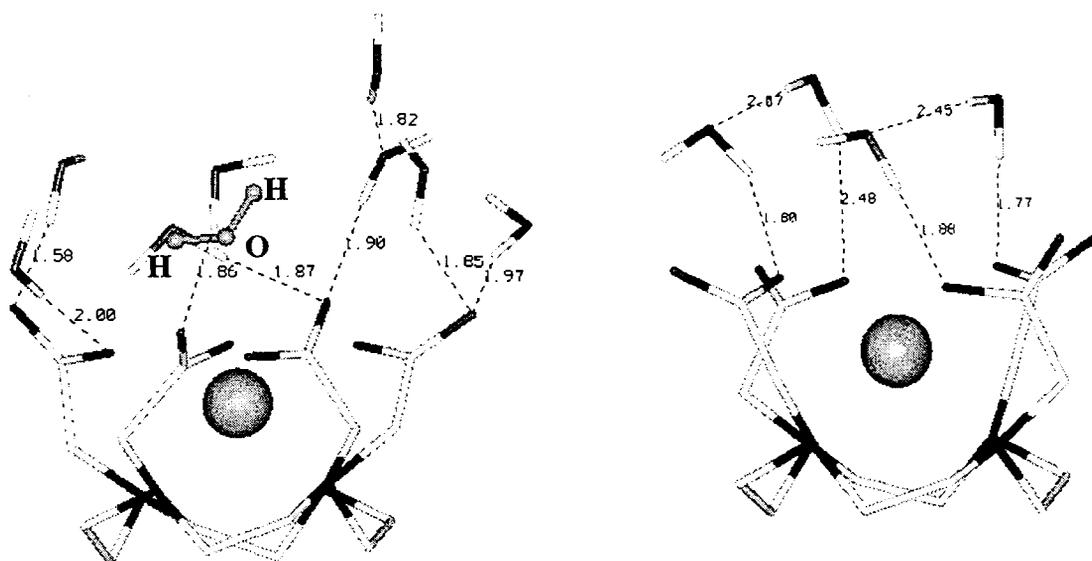
Les fonctions de distributions radiales des atomes d'oxygène de l'eau autour de La³⁺ et d'Eu³⁺ passent par une valeur presque nulle vers 3 Å, ce qui indique que l'échange de la molécule d'eau entre la première sphère de coordination du cation et la phase aqueuse est lent à l'échelle de la simulation. Dans le cas du complexe [Gd(DOTA)(H₂O)]⁻, expérimentalement[144], la molécule d'eau en première sphère de coordination de Gd³⁺ s'échange avec la phase aqueuse chaque 244 ns seulement. Il n'est donc pas étonnant de ne pas pouvoir observer cet échange lors des simulations de DM. Notons qu'une simulation de 400 ps de [Ln(DOTA)]⁻ en phase aqueuse, en utilisant un cut-off de 12 Å et la méthode PME représente plus une semaine et demi de temps de calcul sur une station de travail SGI R10000 monoprocesseur. Il est donc, pour l'instant, irréaliste d'envisager des simulations de plusieurs centaines de nanosecondes.

Dans les complexes cristallisés (de type Δ) d'Eu³⁺ [66] et de Gd³⁺[58,59], on retrouve effectivement

une molécule d'eau en première sphère de coordination du cation. Dans le cas du cristal du complexe $[\text{La}(\text{DOTA})]^-$ [64], aucune molécule d'eau n'est liée à La^{3+} mais la sphère de coordination est complétée par une liaison avec un groupement carboxylate du ligand adjacent.

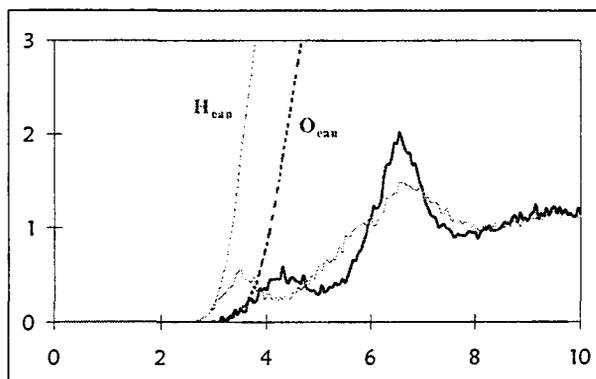
Ainsi, l'hydratation des cations au sein des complexes simulés est globalement en accord avec les faits expérimentaux.

En outre, pour tous les complexes, on peut noter une organisation de l'eau à longue distance des cations : une couche de solvatation bien définie apparaît aux alentours de 7 Å du cation Ln^{3+} ou Ca^{2+} (voir fonctions de distributions radiales **Figure VI-5**, **Figure VI-6** et **Figure VI-7**). Pour les molécules d'eau au sein de cette couche, les distances moyennes cation - hydrogène et cation - oxygène sont proches ce qui traduit que les molécules d'eau ne sont pas orientées par rapport au cation mais par rapport au ligand : ces molécules contribuent à l'hydratation optimale des groupements carboxylate du ligand. Deux exemples de ce phénomène, déjà visible au niveau de la seconde sphère de coordination du cation Eu^{3+} , sont représentés sur la **Figure VI-4**.



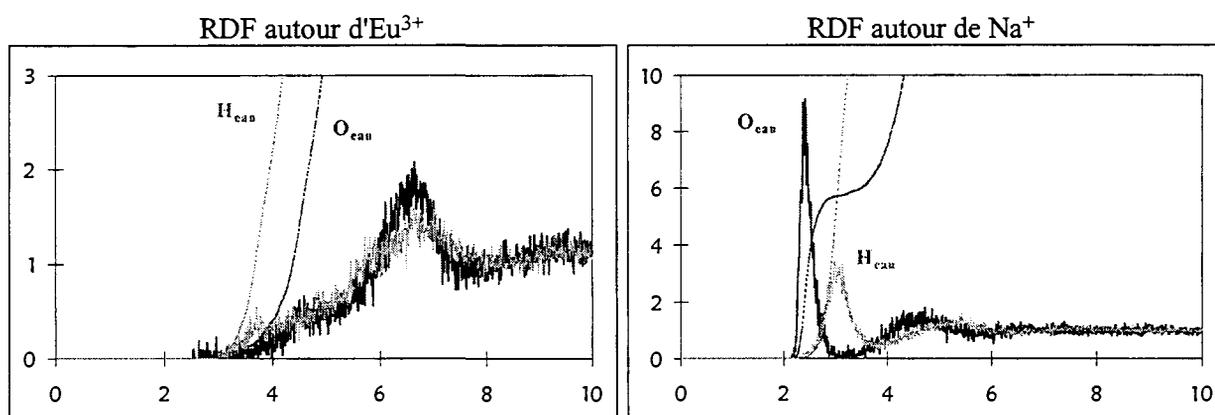
Les hydrogènes du ligand ne sont pas représentés. La molécule d'eau de la première sphère d'hydratation du cation Eu^{3+} dans le complexe de forme Δ est matérialisée de manière différente de celles de sa seconde sphère d'hydratation. L'atome d'oxygène de la molécule d'eau en première sphère pointe vers le cation alors que ce sont majoritairement les atomes d'hydrogène des molécules d'eau de la seconde sphère (formes Δ et Λ) qui pointent vers celui-ci. On note la formation de liaisons hydrogènes entre ces molécules d'eau et des atomes d'oxygène du ligand.

Figure VI-4 : Représentation de la première et de la seconde sphère d'hydratation d' Eu^{3+} au sein des complexes $[\text{Eu}(\text{DOTA})]^-$ de forme Δ (à gauche) et de forme Λ (à droite)



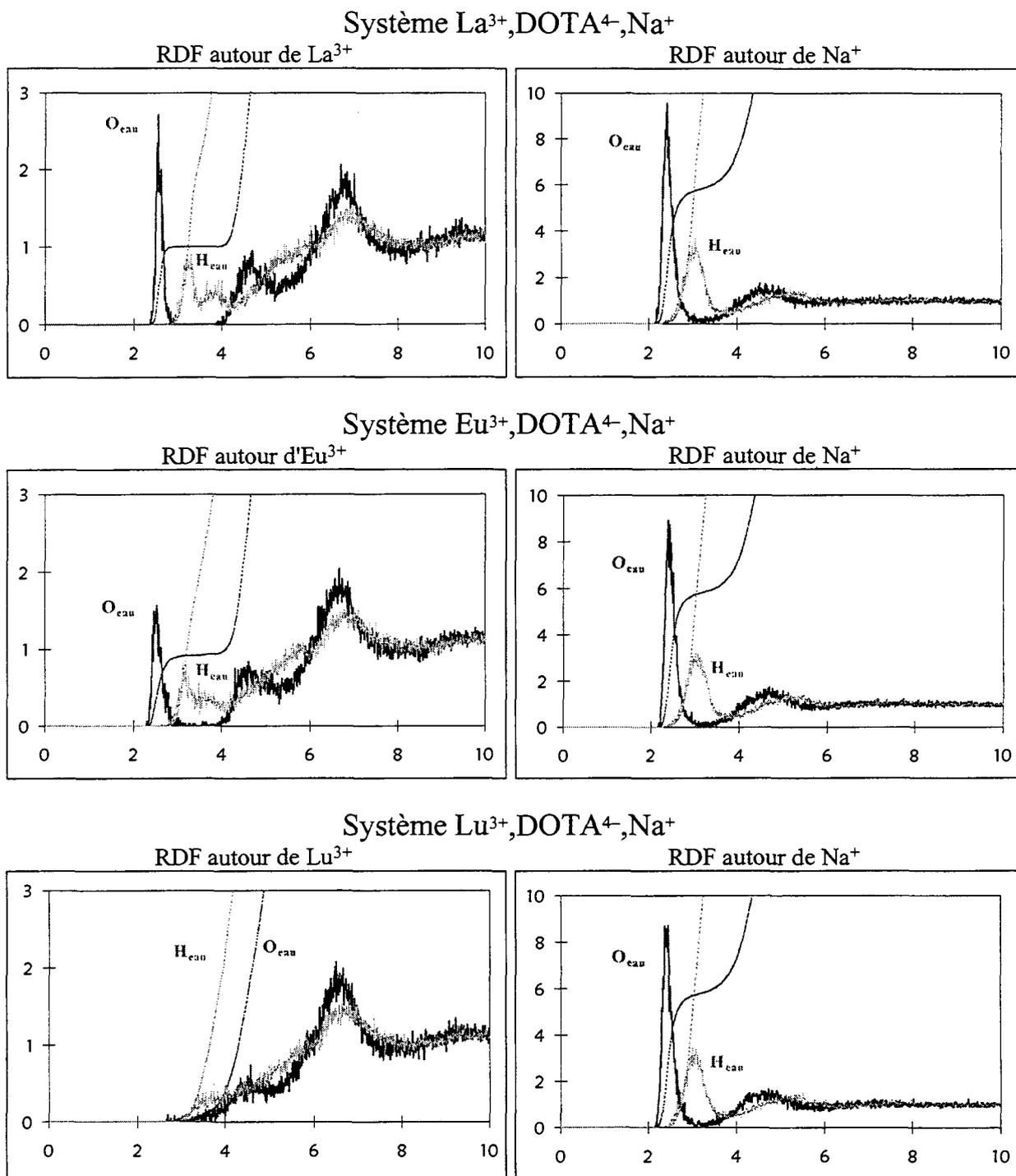
En abscisse, est portée la distance r , en Å, entre Ca^{2+} et les atomes d'oxygène ou les atomes d'hydrogène de l'eau. En traits continus, sont représentées les fonctions de distributions radiales $g(r)$. En traits pointillés, sont représentées les fonctions intégrales de $g(r)$.

Figure VI-5 : Fonctions de distributions radiales de l'eau autour du cation Ca^{2+} dans le système $\text{Ca}^{2+}, \text{DOTA}^{4-}, 2 \text{Na}^+$ (forme Δ)



En abscisse, est portée la distance r , en Å, entre l'ion étudié et les atomes d'oxygène ou les atomes d'hydrogène de l'eau. En traits continus, sont représentées les fonctions de distributions radiales $g(r)$. En traits pointillés, sont représentées les fonctions intégrales de $g(r)$.

Figure VI-6 : Fonctions de distributions radiales de l'eau autour des cations Eu^{3+} et Na^+ dans le système $\text{Eu}^{3+}, \text{DOTA}^{4-}, \text{Na}^+$ (forme Δ)



En abscisse, est portée la distance r , en Å, entre l'ion étudié et les atomes d'oxygène ou les atomes d'hydrogène de l'eau. En traits continus, sont représentées les fonctions de distributions radiales $g(r)$. En traits pointillés, sont représentées les fonctions intégrales de $g(r)$.

Figure VI-7 : Fonctions de distributions radiales de l'eau autour des cations Ln³⁺ et Na⁺ dans les systèmes Ln³⁺,DOTA⁴⁻,Na⁺ (forme Δ)

Enfin, au cours de toutes les simulations des complexes des Ln³⁺, les contre-ions Na⁺ s'éloignent des complexes (à partir de 80 à 150 ps) et s'hydratent de cinq à six molécules d'eau (voir fonctions de distributions radiales sur la **Figure VI-7**). Dans le cas du complexe de Ca²⁺, l'un des contre-ions s'éloigne dès le début de la simulation alors que le second reste lié au ligand par un groupement carboxylate monodentate. L'évolution de la position des contre-ions au cours des DM diffère donc peu de celle observée pour les complexes d'EDTA⁴⁻ : les contre-ions Na⁺ sont en échange entre le solvant et la première sphère de coordination des complexes.

Globalement, on peut retenir que les simulations permettent de reproduire de manière assez satisfaisante les données structurales expérimentales. Les sphères de coordination des cations alcalino-terreux(II) et lanthanide(III) complexés par DOTA⁴⁻ en phase aqueuse sont proches des sphères de coordination connues à l'état solide et en solution. Cependant, quels que soient les cations, le modèle donne des distances cation - ligand un peu trop courtes.

Plusieurs paramètres du modèle peuvent expliquer que l'on obtiennent des distances cation - ligand trop courtes :

- soit la répartition de charges sur le ligand est trop polaire,
- soit la charge sur les cations est trop importante, le transfert de charge ligand / cation n'étant pas négligeable,
- soit les paramètres de van der Waals des cations ne permettent pas de modéliser correctement leurs tailles.

La troisième hypothèse est peu probable dans le cas des cations alcalino-terreux(II), vu le très bon accord calcul / expérience pour les distances cation - oxygène au sein de leurs complexes aqua (voir Annexe H). Elle ne doit pas être négligée dans le cas des complexes des cations lanthanide(III). Nous obtenons toutefois de plus grandes différences calcul / expérience pour les distances lanthanide - DOTA et lanthanide - EDTA que pour les distances lanthanide - eau au sein des complexes aqua. Les trois erreurs s'ajoutent donc probablement.

VI - 2.2.2. Analyse énergétique

Comme lors des DM des complexes d'EDTA⁴⁻, les énergies d'interaction avec l'eau de DOTA⁴⁻ et des cations complexés sont fonction de la position des contre-ions Na⁺. La **Figure VI-8** présente l'évolution des paramètres énergétiques des complexes des Ln³⁺ au cours des simulations de leurs complexes avec DOTA⁴⁻. On note ainsi des variations importantes (jusqu'à 200 kcal/mol) des énergies d'interaction Ln³⁺ / eau, DOTA⁴⁻ / eau et complexe / eau en début de simulation c'est-à-dire au cours de la dissociation progressive des Na⁺. Les énergies internes de DOTA⁴⁻ et les énergies d'interaction Ln³⁺ / DOTA⁴⁻ varient quant à elles très peu après les dix premières picosecondes de dynamique. Ceci traduit une rigidité importante des complexes.

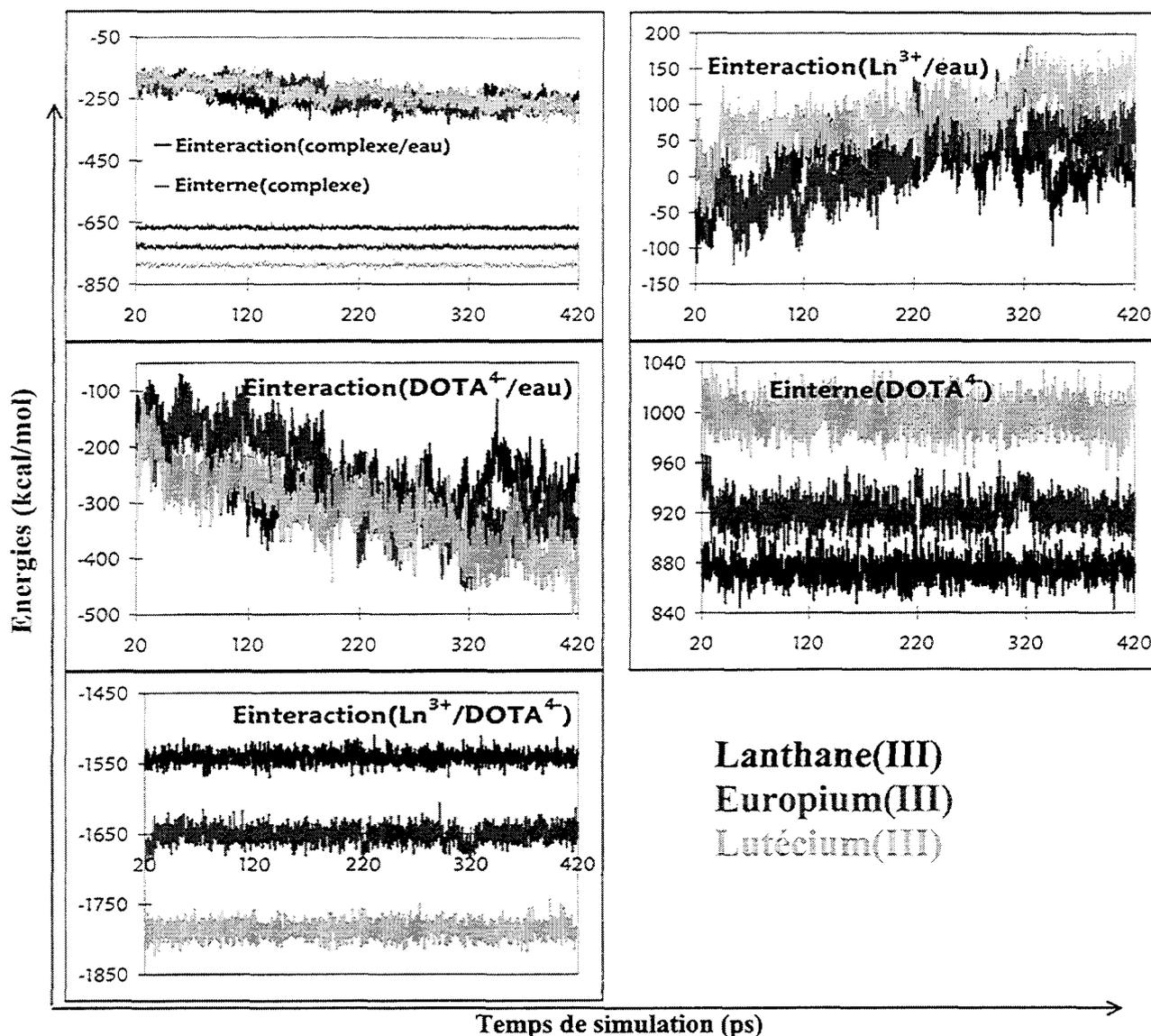


Figure VI-8 : Évolution des paramètres énergétiques (énergies internes et énergies d'interaction) des complexes $[Ln(DOTA)]^-$ en fonction du temps de simulation

Les caractéristiques énergétiques moyennes des complexes ont donc été analysées sur la fin des dynamiques seulement, une fois leurs valeurs relativement stabilisées. Les valeurs correspondantes sont rassemblées dans le **Tableau VI-4**.

On note une augmentation de l'énergie d'interaction cation / ligand ($E_{M/DOTA}$) dans la série des Ln^{3+} , de La^{3+} à Lu^{3+} (passage de -1541 kcal/mol à -1786 kcal/mol), ce qui est en accord avec l'évolution des constantes de complexation.

De plus, l'interaction $Ca^{2+} / DOTA^{4-}$ représente environ les 2/3 de l'interaction $Eu^{3+} / DOTA^{4-}$: ceci est essentiellement dû aux interactions électrostatiques puisque le polyèdre de coordination obtenu pour le complexe de Ca^{2+} est très proche de celui du complexe d' Eu^{3+} . Ce résultat est tout à fait en accord avec les données expérimentales. En effet, la stabilité thermodynamique du complexe de Ca^{2+} est bien inférieure ($\log K_1$ est égal à 17,2 pour une force ionique de 0,1 mol.L⁻¹ et à 25°C[17])

à celle des complexes des Ln³⁺ (log K₁ varie de 23,0 à 25,4 de La³⁺ à Lu³⁺ pour une force ionique de 0,1 mol.L⁻¹ mais à 60°C[17]).

	Ca ²⁺	La ³⁺	Eu ³⁺		Lu ³⁺
Analyse sur	100 ps	400 ps	100 ps		300 ps
E _{EDTA}	752 ± 8	753 ± 8	783 ± 9		799 ± 9
E _{M/EDTA}	-989 ± 7	-1381 ± 9	-1472 ± 10		-1586 ± 11
E _{eau/eau} (2900)	-27763	-27274	-27290		-27303
Analyse sur	100 ps	300 ps	300 ps	300 ps	300 ps
Forme simulée	Δ	Δ	Δ	Λ	Δ
E _{DOTA}	913 ± 12	874 ± 9	921 ± 12	945 ± 11	997 ± 13
E _{M/DOTA}	-1092 ± 9	-1541 ± 9	-1651 ± 12	-1662 ± 9	-1786 ± 11
E _{M/eau}	79 ± 18	25 ± 25	46 ± 43	100 ± 47	98 ± 33
E _{DOTA/eau}	-346 ± 38	-280 ± 38	-298 ± 71	-357 ± 79	-342 ± 54
E _{MDOTA}	-179 ± 8	-667 ± 5	-730 ± 5	-717 ± 6	-789 ± 6
E _{MDOTA/eau}	-269 ± 27	-255 ± 21	-252 ± 34	-257 ± 35	-244 ± 27
E _{totale}	-447 ± 27	-922 ± 21	-982 ± 34	-974 ± 37	-1033 ± 27
E _{eau/eau}	-17944 ± 61	-17116 ± 60	-17114 ± 59	-16334 ± 66	-17111 ± 66
N _{eau}	1917	1825	1825	1745	1825
E _{eau/eau} (2900)	-27145	-27198	-27195	-27145	-27190

$$E_{totale} = E_{MDOTA} + E_{MDOTA/eau}$$

N_{eau} = Nombre de molécules d'eau dans la boîte

E_{eau/eau} (2900) = Énergie d'interaction eau/eau normalisée pour 2900 molécules d'eau

Tableau VI-4 : Caractéristiques énergétiques (en kcal/mol) des complexes [M(DOTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾ des complexes endo [M(EDTA)]⁽⁴⁻ⁿ⁾ simulés en phase aqueuse. Moyennes sur 100 à 400 ps de DM

Pour les complexes d'Eu³⁺, l'énergie d'interaction cation/ligand pour la forme Δ est inférieure à celle de la forme Λ (E_{Eu/DOTA} moins négative dans le cas de la forme Δ) mais l'énergie potentielle et l'énergie totale (E_{EuDOTA} + E_{EuDOTA/eau}) de la forme Δ sont inférieures à celles de la forme Λ. Ainsi, le complexe de forme Δ est intrinsèquement plus stable que celui de forme Λ tout en étant aussi bien hydraté (E_{EuDOTA/eau} vaut -252 kcal/mol et -257 kcal/mol respectivement pour les formes Δ et Λ). Ces résultats suggèrent donc que, pour les cations du milieu de la série des Ln³⁺, la forme Δ, légèrement plus stable que la forme Λ, serait majoritaire en phase aqueuse. Ceci correspond bien aux observations expérimentales : la forme Δ apparaît majoritaire en fin de série (Sm³⁺ à Lu³⁺) alors que la forme Λ apparaît majoritaire en début de série (La³⁺ à Nd³⁺)[63].

Notons d'autre part que les interactions cation / eau sont globalement répulsives. Ceci traduit bien, comme mis en évidence sur les fonctions de distribution radiales de l'eau présentées sur la **Figure VI-6** et sur la **Figure VI-7**, que les molécules d'eau ne s'orientent pas de manière à hydrater les cations mais plutôt DOTA⁴⁻. L'interaction DOTA⁴⁻ / eau est en effet attractive dans tous les cas. L'hydratation du ligand augmente avec l'interaction cation / ligand : la phase aqueuse semble donc

jouer un rôle important pour la stabilité des complexes.

Concernant les énergies d'interaction eau / eau ($E_{\text{eau/eau}}$), on note qu'elles sont similaires quel que soit le cation complexé mais ces énergies varient beaucoup au cours des DM. L'organisation globale de la boîte d'eau est donc proche dans tous les cas.

Afin de pouvoir comparer les paramètres énergétiques des complexes de DOTA⁴⁻ à ceux des complexes *endo* d'EDTA⁴⁻, les caractéristiques énergétiques de ces derniers ont été réanalysées en utilisant un cut-off de 12 Å au lieu d'un cut-off de 15 Å. Les valeurs correspondantes pour E_{EDTA} , $E_{\text{M/EDTA}}$ et $E_{\text{eau/eau}}$ sont indiquées dans le **Tableau VI-4**. Elles sont en fait identiques à celles obtenues lors d'une analyse réalisée avec un cut-off de 15 Å et présentées dans le **Tableau V-6** page 126 (Chapitre V).

On peut tout d'abord remarquer que, quel que soit le cation, les interactions cation / DOTA⁴⁻ sont plus importantes que les interactions cation / EDTA⁴⁻ (énergies d'interaction plus négatives dans le cas de DOTA⁴⁻). Ceci est bien compatible avec l'expérience, les complexes de DOTA⁴⁻ étant plus stables que ceux d'EDTA⁴⁻. Nous avons cherché à mieux comprendre ce qui peut expliquer cette différence. Le **Tableau VI-5** reprend les différences d'énergie d'interaction cation / ligand ($\Delta E_{\text{M/L}}(\text{EDTA} - \text{DOTA})$) en fonction des distances moyennes cation - azote et cation - oxygène au sein des complexes d'EDTA⁴⁻ et DOTA⁴⁻ pour un cation donné. Pour les formes Δ et Λ des complexes [Eu(DOTA)]⁻, les distances cation - oxygène sont similaires mais les distances cation - azote sont différentes. Pour Eu³⁺, on a donc deux différences d'énergie d'interaction correspondant à deux distances moyennes Eu-N. $\Delta E_{\text{M/L}}(\text{EDTA} - \text{DOTA})$ se corrèle alors avec la distance moyenne M-N mais pas avec la distance moyenne M-O (voir **Figure VI-9**). On peut donc penser que la coordination des cations avec deux atomes d'azote de plus dans les complexes de DOTA⁴⁻ que dans les complexes d'EDTA⁴⁻ est à l'origine de la stabilité plus importante des complexes de DOTA⁴⁻.

	Ca ²⁺	La ³⁺	Eu ³⁺	Eu ³⁺	Lu ³⁺
Conformation du complexe de DOTA	Δ	Δ	Δ	Λ	Δ
d(Ln-N)moy	2,48	2,68	2,61	2,56	2,51
d(Ln-O)moy	2,30	2,43	2,27	2,27	2,08
$\Delta E_{\text{M/L}}(\text{EDTA} - \text{DOTA})$	-103	-160	-179	-190	-200

Tableau VI-5 : Comparaison des énergies d'interaction cation / ligand pour les complexes DOTA⁴⁻ et EDTA⁴⁻ : Évolution de la différence d'énergie d'interaction en fonction des distances moyennes cation - azote et cation - oxygène

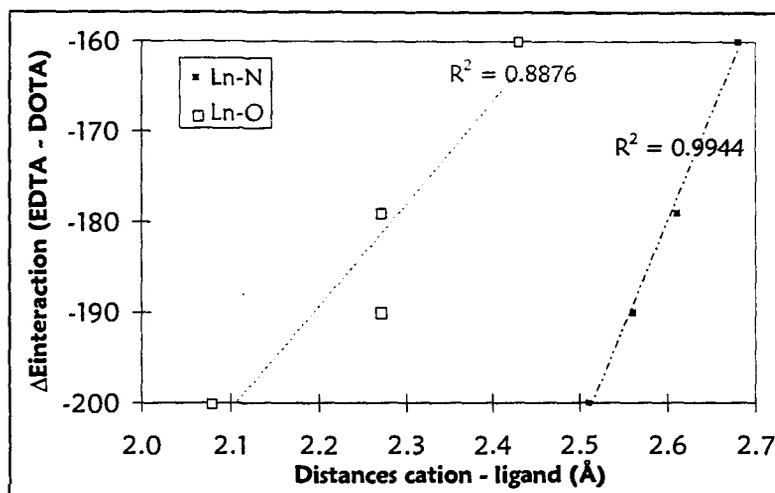


Figure VI-9 : Représentation de la variation de la différence d'énergie d'interaction entre DOTA⁴⁻ et EDTA⁴⁻ en fonction des distances moyennes cation - azote et cation - oxygène

Considérons enfin l'énergie de déformation du ligand L ($E_{\text{def(L)}}$) lors de la complexation. L'énergie liée à la réaction de complexation en phase gazeuse $M + L \rightarrow ML$ peut alors se calculer comme :

$$\begin{aligned} E_{\text{complexation(ML)}} &= E_{ML} - E_{L(\text{seul})} \\ &= [E_M + E_{M/L} + E_L] - E_{L(\text{seul})} \end{aligned}$$

où E_M et E_L sont les énergies potentielles du cation et du ligand dans le complexe ($E_M = 0$).

$$\text{Donc : } E_{\text{complexation(ML)}} = E_{M/L} + E_{\text{def(L)}}$$

Nous avons calculé ces différentes composantes à partir des structures des complexes et des ligands libres obtenues lors des DM en phase aqueuse. D'après les simulations des ligands libres en phase aqueuse (Chapitre III), les énergies potentielles de DOTA⁴⁻ et EDTA⁴⁻ libres sont, en moyenne, respectivement de 648 ± 16 kcal/mol et de 605 ± 12 kcal/mol (mélange de forme *gauche* et *trans*, largement majoritaire en forme *trans*). On obtient donc les énergies de déformation ($E_{\text{def(L)}}$) et les énergies de complexation ($E_{\text{complexation(ML)}}$) présentées dans le **Tableau VI-6**.

	Ca ²⁺	La ³⁺	Eu ³⁺	Eu ³⁺	Lu ³⁺
$E_{\text{def(DOTA)}}$	265	226 (Δ)	273 (Δ)	297 (Λ)	349 (Δ)
$E_{\text{complexation(MDOTA)}}$	-827	-1315 (Δ)	-1378 (Δ)	-1365 (Λ)	-1437 (Δ)
$E_{\text{def(EDTA)}}$	147	148	178		194
$E_{\text{complexation(MEDTA)}}$	-842	-1233	-1294		-1389

Tableau VI-6 : Énergies de déformation des ligands et énergies de complexation (en kcal/mol) lors de la formation des complexes $[M(\text{EDTA})]^-$ et $[M(\text{DOTA})]^-$ ($M^{n+} = \text{Ca}^{2+}, \text{La}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Lu}^{3+}$)

La déformation de DOTA⁴⁻ dans les complexes de forme Λ ($E_{\text{def}} = 297$ kcal/mol) apparaît clairement plus importante que dans les complexes de forme Δ ($E_{\text{def}} = 273$ kcal/mol). Selon le calcul

de l'énergie de complexation, le complexe d'Eu³⁺ de forme Δ ($E_{\text{complexation}} = -1378$ kcal/mol) est plus stable que celui de forme Λ ($E_{\text{complexation}} = -1365$ kcal/mol). Ce calcul suggère une plus grande différence de stabilité entre les deux formes que ne le prévoyaient les différences d'énergie d'interaction Eu³⁺ / DOTA⁴⁻ (-13 kcal/mol au lieu de -11 kcal/mol). Rigoureusement, lorsque l'on compare les stabilités de plusieurs complexes, il faut tenir compte du terme de déformation du ligand lors de la complexation.

Lors de la complexation, la déformation du ligand EDTA⁴⁻ est inférieure à celle du ligand DOTA⁴⁻. Il n'est donc pas si clair, comme le suggère la littérature, que DOTA⁴⁻ soit mieux préorganisé qu'EDTA⁴⁻ pour la complexation. Cependant, la comparaison des énergies de complexation obtenues pour les complexes de DOTA⁴⁻ et d'EDTA⁴⁻ ne permet pas de reproduire leurs stabilités relatives. Les énergies de déformation de plusieurs ligands doivent en fait être comparées avec prudence puisque, en mécanique moléculaire, l'énergie des parties covalentes du système est une énergie relative par rapport à une structure hypothétique (voir équation du champ de force dans le Chapitre II). Dans le cas d'EDTA⁴⁻ et dans le cas de DOTA⁴⁻, les références ne sont pas les mêmes. En outre, il aurait fallu envisager davantage de conformères pour les complexes de DOTA⁴⁻ (en fonction des formes des quatre angles dièdre NCCN : *trans*, *gauche+* ou *gauche-*).

VI - 2.2.3. Comparaison de nos simulations avec celles de la littérature

Tan *et al.*[88] ont simulé par DM en phase aqueuse le complexe [Gd(DOTA)]⁻. Ils obtiennent des distances Gd-N (2,62 Å) et Gd-O (2,30 Å) légèrement inférieures aux distances cristallines moyennes du complexe correspondant (2,68 Å et 2,37 Å respectivement), les paramètres pour Gd³⁺ étant ajustés de manière à reproduire les distances cristallines Gd-O de complexes de ligands polyaminocarboxylate. Leur fonction de distribution radiale de l'eau montre la présence d'une molécule d'eau en première sphère de coordination de Gd³⁺ (distance Gd-O_{eau} non précisée). Leurs résultats sont donc comparables aux résultats que nous obtenons lors de la simulation de la forme Δ de [Eu(DOTA)]⁻ (distances moyennes Eu-N et Eu-O de 2,59 Å et 2,25 Å respectivement, une molécule d'eau étant en première sphère de coordination d'Eu³⁺).

Consentino *et al.*[90] ont quant à eux minimisé par mécanique quantique dans le vide les formes Δ et Λ des complexes [Gd(DOTA)]⁻ et [Gd(DOTA)(H₂O)]⁻. L'optimisation a été réalisée au niveau HF, en utilisant une base d'orbitales 6-31G* pour le ligand et un pseudo-potentiel incluant les électrons f dans le cœur et les bases d'orbitales associées pour Gd³⁺.

Dans tous les cas, Gd³⁺ est coordonné à DOTA⁴⁻ par ses quatre atomes d'azote et par quatre atomes d'oxygène de groupements carboxylate monodentates, ce qui correspond bien à ce que nous observons

pour les complexes d'Eu³⁺.

Concernant les complexes hydratés de Gd³⁺, pour la forme Δ , les distances Gd-N et Gd-O_{eau} optimisées par MQ sont un peu plus longues que les distances cristallines (respectivement 2,82 Å et 2,57 Å pour les distances calculées contre 2,68 Å et 2,46 Å pour les distances cristallines). Les distances Gd-O (2,40 Å) sont elles très proches des distances cristallines (2,37 Å). Pour la forme Λ , les distances Gd-O (2,37 Å) sont légèrement plus courtes et les distances Gd-N (2,87 Å) légèrement plus longues. Ces résultats sont difficilement comparables à nos résultats de DM en phase aqueuse. En effet, lorsque l'on passe de la forme Δ à la forme Λ du complexe d'Eu³⁺, il y a perte d'une molécule d'eau d'hydratation, les distances Eu-N diminuant : passage de 2,59 Å à 2,49 Å. Néanmoins, il faut noter que Cosentino *et al.*[90] obtiennent comme nous une diminution des distances cation - ligand lorsqu'ils passent des complexes hydratés aux complexes non hydratés.

Enfin, Henriques *et al.*[145] ont, eux aussi, étudié les complexes de Gd³⁺ avec DOTA⁴⁻ en phase aqueuse et par dynamique moléculaire. Les interactions cation / ligand sont représentées de manière covalente mais les interactions cation / eau et ligand / eau sont représentées par un potentiel similaire au nôtre, le modèle d'eau utilisé étant le modèle TIP3P, c'est-à-dire celui que nous utilisons. Contrairement à nos simulations, une molécule d'eau est introduite initialement en première sphère de Gd³⁺ complexé mais, à l'instar de nos calculs, dans cette étude, il n'est pas observé, lors des dynamiques, bien que relativement longues (1 ns), d'échange entre la phase aqueuse et la molécule d'eau d'hydratation du complexe [Gd(DOTA)(H₂O)]⁻. Au cours de la dynamique, par contre, cette molécule d'eau, initialement orientée perpendiculairement au plan des atomes d'oxygène, s'oriente de manière parallèle à ce plan, la nouvelle position semblant favoriser les interactions entre les atomes d'hydrogène de l'eau et les atomes d'oxygène des groupements carboxylate de DOTA⁴⁻. Nos simulations donnent là encore des résultats similaires puisque nous observons également une orientation des molécules d'eau de manière à hydrater au mieux les groupements carboxylate éventuellement au détriment de l'hydratation de l'ion complexé (voir **Figure VI-4**). Les simulations de Henriques *et al.*[145] corroborent également la coexistence en solution de complexes de formes Δ et Λ , la forme Δ étant la plus stable. Par contre, les distances cation - ligand simulées n'étant pas précisées dans cet article, il n'est pas possible de les comparer à nos résultats.

VI - 2.3. Différences d'enthalpies libres de complexation

Les différences d'enthalpies libres de complexation ($\Delta\Delta G_c$) obtenues pour les complexes [Ln(DOTA)]⁴⁻ sont rassemblées dans le **Tableau VI-7**, avec les valeurs de ΔG_3 et ΔG_4 correspondantes et les valeurs expérimentales de $\Delta\Delta G_c$. Les valeurs de ΔG_3 ont été déterminées dans le Chapitre III.

$M_1^{n+} \rightarrow M_2^{n+}$	ΔG_3	Forme du complexe	ΔG_4	$\Delta\Delta G_c$ calculé	$\Delta\Delta G_c$ expérimental
$La^{3+} \rightarrow Lu^{3+}$	$-98,6 \pm 0,3$	Δ	$-114,6 \pm 0,2$	$16,0 \pm 0,5$	3,3[72]
$La^{3+} \rightarrow Eu^{3+}$	$-49,8 \pm 0,3$	Δ Λ	$-57,5 \pm 0,2$ $-55,8^{(a)}$	$7,6 \pm 0,5$ 6,0	0,7[72]
$Eu^{3+} \rightarrow Lu^{3+}$	$-48,8 \pm 0,3$	Δ	$-57,6 \pm 0,1$	$8,8 \pm 0,4$	2,6[72]

^(a) Calcul réalisé seulement dans le sens $M_2^{n+} \rightarrow M_1^{n+}$

Tableau VI-7 : Différences d'enthalpies libres (en kcal/mol) : ΔG_3 , ΔG_4 et $\Delta\Delta G_c$ pour les complexes $[Ln(DOTA)]^-$ où $Ln^{3+} = La^{3+}, Eu^{3+}, Lu^{3+}$

Pour tous les calculs de ΔG_4 , il n'est pas observé de changement de conformation des complexes. La durée des mutations (405 ps) permet par contre des échanges de molécules d'eau entre la phase aqueuse et la première sphère de coordination des cations complexés. Pour les complexes de forme Δ , nous retrouvons, comme lors des dynamiques moléculaires, une molécule d'eau d'hydratation dans les complexes de La^{3+} et d' Eu^{3+} mais pas de Lu^{3+} . Lors de la mutation du complexe Λ d' Eu^{3+} vers celui de La^{3+} , nous observons l'approche d'une molécule d'eau en première sphère de coordination de La^{3+} . Lors de cette simulation, on a ainsi un changement de coordination du cation : passage de 8 à 9. Ces résultats suggèrent donc que la forme Λ du complexe $[La(DOTA)]^-$ comporterait une molécule d'eau en première sphère de coordination de La^{3+} (alors que la forme Λ du complexe $[Eu(DOTA)]^-$ n'en comporterait pas).

Comme pour les complexes d'EDTA⁴⁻, les simulations permettent de reproduire l'ordre de stabilité des complexes de DOTA⁴⁻ avec La^{3+} , Eu^{3+} et Lu^{3+} :



En outre, les complexes étant ici rigides, l'hystérésis entre les calculs dans le sens direct et dans le sens inverse est très faible (différences inférieures à 0,2 kcal/mol). On peut également remarquer que la valeur de $\Delta\Delta G_c(La^{3+} \rightarrow Lu^{3+})$ calculée est plus importante dans le cas des complexes d'EDTA⁴⁻ (21 kcal/mol) que dans celui des complexes de DOTA⁴⁻ (16 kcal/mol), ce qui traduit une plus faible sélectivité La^{3+} / Lu^{3+} pour les complexes de DOTA⁴⁻ et est en accord avec l'expérience. Par contre, les autres valeurs de $\Delta\Delta G_c$ (très proches) ne permettent pas conclure quant à une meilleure ou une moins bonne sélectivité La^{3+} / Eu^{3+} et Eu^{3+} / Lu^{3+} pour les complexes de DOTA⁴⁻ ou d'EDTA⁴⁻. En effet, comme lors de l'étude des complexes d'EDTA⁴⁻, les valeurs de $\Delta\Delta G_c$ calculées pour les complexes de DOTA⁴⁻ ne sont pas quantitatives.

Enfin, il semble que la différence de stabilité entre les complexes de La^{3+} et d' Eu^{3+} soit proche pour les deux formes de complexes ($\Delta\Delta G_c = 7,6$ kcal/mol pour la forme Δ et $\Delta\Delta G_c = 6,0$ kcal/mol pour la forme Λ).

VI - 2.4. Bilan

Les simulations corroborent la coexistence en phase aqueuse de complexes de Ln³⁺ avec DOTA⁴⁻ de deux conformations différentes. Dans le cas du complexe d'Eu³⁺, les stabilités relatives des deux formes sont reproduites correctement.

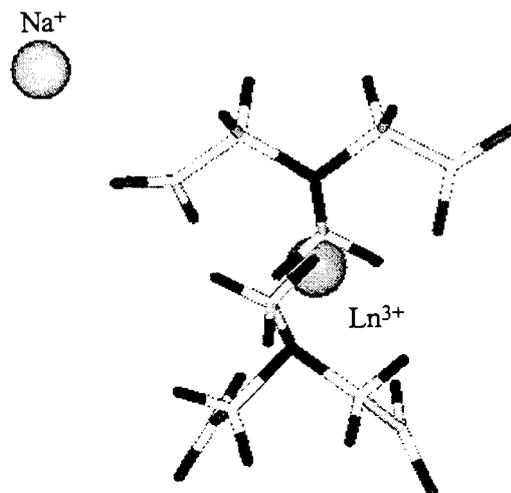
Des calculs de $\Delta\Delta G_c$ permettent également de reproduire l'ordre de stabilité des complexes de DOTA⁴⁻ avec La³⁺, Eu³⁺ et Lu³⁺. Bien qu'il soit encore difficile d'accorder une valeur quantitative aux calculs de $\Delta\Delta G_c$, les calculs prévoient une plus grande sélectivité La³⁺ / Lu³⁺ pour les complexes de DOTA⁴⁻ que pour les complexes d'EDTA⁴⁻, ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux.

VI - 3. COMPLEXES $[\text{Ln}(\text{MIDA})_2]^-$

Après avoir comparé les complexes de lanthanide avec deux ligands (EDTA^{4-} et DOTA^{4-}) comportant un même nombre de groupements carboxylate et un nombre différent d'atomes d'azote, nous nous intéressons maintenant aux complexes 1:2 $[\text{Ln}(\text{MIDA})_2]^-$, les cations lanthanide(III) étant susceptibles de se lier au ligand par le même nombre d'atomes d'azote et d'oxygène que dans les complexes d' EDTA^{4-} . Nous cherchons à étudier l'influence de la présence du pont éthylène entre les deux atomes d'azote d' EDTA^{4-} sur la structure et la stabilité de ses complexes.

VI - 3.1. Protocole des simulations

Pour les complexes de MIDA^{2-} , aucune structure cristalline n'étant connue, les structures de départ (voir **Figure VI-10**) ont été obtenues à partir de la structure cristalline du complexe $[\text{Eu}(\text{EDTA})]^-$ [35], déjà utilisée comme point de départ des simulations des complexes d' EDTA^{4-} .



Nota : les hydrogènes sont représentés en noir foncé.

Figure VI-10 : Structures initiales des complexes $[\text{Ln}(\text{MIDA})_2]^-$
($\text{Ln}^{3+} = \text{La}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Lu}^{3+}$)

Les complexes $[\text{Ln}(\text{MIDA})_2]^-$ ont été simulés pendant 400 ps (avec un cut-off de 12 Å et en utilisant la méthode PME), le temps de laisser s'organiser les molécules de ligand et de solvant autour de Ln^{3+} .

Comme nous le verrons, ces complexes présentent de nombreux degrés de liberté. Les données thermodynamiques sur les complexes alcalino-terreux(II) de MIDA^{2-} montrent d'ailleurs que le facteur entropique est important pour la stabilité des complexes (voir Chapitre I). Les calculs de

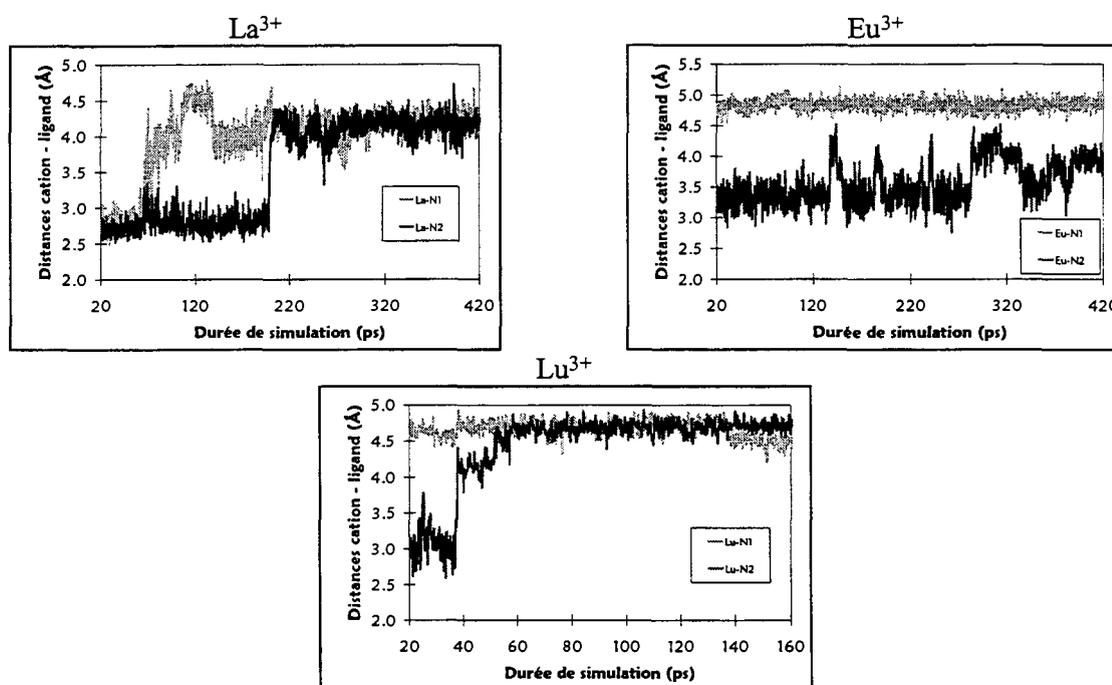
différences d'enthalpies libres (ΔG_4) pour les complexes de Ln³⁺ ont été réalisés par perturbation d'enthalpie libre à l'aide de 81 fenêtres. Cela peut sembler faible mais permet de comparer les résultats obtenus pour les complexes de MIDA²⁻ avec ceux obtenus pour les complexes de DOTA⁴⁻ et d'EDTA⁴⁻, tous les résultats ayant été établis dans les mêmes conditions.

VI - 3.2. Dynamiques moléculaires

VI - 3.2.1. Caractéristiques structurales des complexes [Ln(MIDA)₂]⁻ en phase aqueuse

Concernant les contre-ions, des évolutions similaires à celles observées lors des DM des complexes d'EDTA⁴⁻ et de DOTA⁴⁻ sont observées au cours de celles de MIDA²⁻. Ainsi, pour les complexes de La³⁺ et de Lu³⁺, le cation Na⁺ se dissocie après respectivement 100 ps et 10 ps de dynamique moléculaire. Il reste hydraté indépendamment par cinq à six molécules d'eau pendant toute la suite des DM (jusqu'à 420 ps). Au cours de la DM du complexe d'Eu³⁺, le contre-ion Na⁺ est en échange permanent entre la phase aqueuse et le proche environnement du complexe. Par exemple, en fin de dynamique, Na⁺ est lié aux deux molécules de MIDA²⁻ par l'intermédiaire de quatre atomes d'oxygène de quatre groupements carboxylate différents (voir Figure VI-12).

Dans tous les cas, les atomes d'azote des deux molécules de MIDA²⁻ s'éloignent progressivement des cations Ln³⁺. La Figure VI-11 représente l'évolution des deux distances cation - azote en fonction du temps de simulation.



Les atomes d'azote des molécule de MIDA²⁻ sont numérotés N1 et N2.

Figure VI-11 : Évolution des distances cation - azote des complexes [Ln(MIDA)₂]⁻ en fonction du temps de simulation (Ln³⁺ = La³⁺, Eu³⁺, Lu³⁺)

Pour les complexes d' Eu^{3+} et de Lu^{3+} , l'un des atomes d'azote s'éloigne à plus de 4,5 Å du cation Ln^{3+} dès la phase de préparation du système : légère minimisation et mise en température (20 premières picosecondes de dynamique). Le second atome d'azote des complexes $[\text{Eu}(\text{MIDA})_2]^-$ et $[\text{Lu}(\text{MIDA})_2]^-$, comme les deux atomes d'azote du complexe $[\text{La}(\text{MIDA})_2]^-$, s'éloigne en deux étapes. Dans un premier temps, les distances Ln-N se stabilisent entre 2,5 Å et 3,5 Å. Les distances Ln-N augmentent ensuite brutalement pour atteindre 4,0 Å à 5,0 Å.

Cependant, dans aucun cas, il n'est observé de dissociation des complexes $[\text{Ln}(\text{MIDA})_2]^-$. Les cations Ln^{3+} restent liés aux deux ligands MIDA^{2-} par les groupements carboxylate. Ainsi, tout au long des simulations, les cations La^{3+} et Eu^{3+} sont coordonnés par quatre groupements carboxylate monodentates. Le cation Lu^{3+} est, quant à lui, coordonné par trois groupements carboxylate monodentates et par un quatrième groupement carboxylate bidentate.

En parallèle à l'éloignement des atomes d'azote, de trois à cinq molécules d'eau viennent compléter la sphère de coordination des Ln^{3+} . Les structures obtenues en fin de simulation sont représentées sur la **Figure VI-12**. Comme dans le cas des complexes d' EDTA^{4-} et de DOTA^{4-} , dans les cas des complexes 1:2 de MIDA^{2-} , un plus grand nombre de molécules d'eau hydratent les cations les plus gros (nombre d'hydratation passant de cinq à trois de La^{3+} et Lu^{3+}).

Cependant, nos calculs prévoient quatre molécules d'eau d'hydratation pour le complexe 1:2 d' Eu^{3+} alors qu'une étude de luminescence[146] obtient un nombre d'hydratation de trois seulement pour le même complexe en phase aqueuse et à pH basique, le nombre d'hydratation augmentant ensuite avec la baisse du pH et la dissociation du complexe. Il est donc possible que nos calculs exagèrent trop la dissociation des atomes d'azote de MIDA^{2-} . Une fois de plus, ceci pourrait s'expliquer par l'effet de la polarisation des ligands en présence du cation.

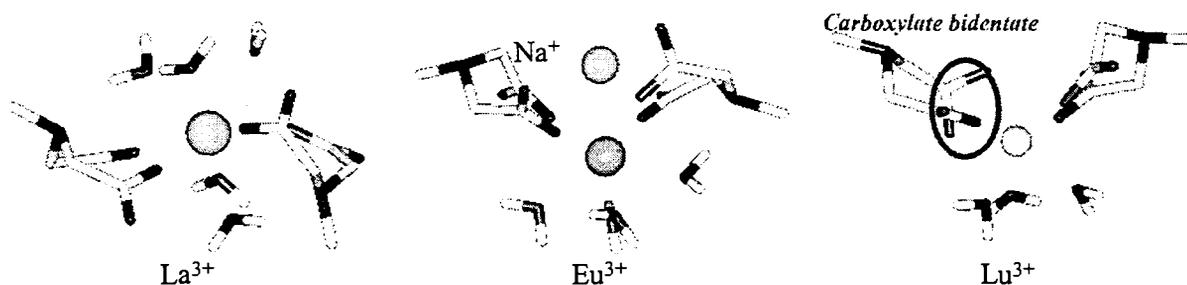


Figure VI-12 : Structures des complexes $[\text{Ln}(\text{MIDA})_2]^-$ après 400 ps de DM en phase aqueuse ($\text{Ln}^{3+} = \text{La}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Lu}^{3+}$)

Finalement, au sein des complexes 1:2 de MIDA^{2-} , on retrouve une variation du nombre de coordination de neuf à huit de La^{3+} à Lu^{3+} . Le **Tableau VI-8** résume les caractéristiques structurales des complexes observés pendant les 300 dernières ps de la dynamique de 400 ps.

Les distances Ln-O_{MIDA} (2,43 Å à 2,12 Å : voir **Tableau VI-8**) sont proches des distances Ln-O observées dans les complexes d'EDTA⁴⁻ et de DOTA⁴⁻. Or, les distances Ln-O calculées pour ces complexes semblent un peu plus courtes que les distances expérimentales. En réalité, il est donc probable que les distances Ln-O_{MIDA} dans les complexes [Ln(MIDA)₂]⁻ en solution aqueuse soient légèrement plus longues que les distances que nous calculons.

De même, les distances Ln-O_{eau} (2,56 Å à 2,22 Å : voir **Tableau VI-8**) sont très proches des distances obtenues lors de l'étude des complexes aqua (2,53 Å à 2,21 Å : voir Chapitre III). Or les distances Eu-O_{eau} et Lu-O_{eau} calculées pour les complexes aqua (2,36 Å et 2,21 Å respectivement) sont légèrement inférieures aux distances expérimentales (2,45 Å et 2,34 Å respectivement). Il est donc probable que, expérimentalement, les distances Eu-O_{eau} et Lu-O_{eau} soient, là encore, un peu plus longues (de 0,10 à 0,15 Å environ) que les distances que nous calculons.

Ln ³⁺	La ³⁺	Eu ³⁺	Lu ³⁺
d(Ln-O _{MIDA})	2,43 ± 0,06	2,25 ± 0,05	2,12 ± 0,06
NC/O _{MIDA}	4	4	5
d(Ln-N _{MIDA})	3,97 ± 0,49	4,24 ± 0,65	4,60 ± 0,13
NC/N _{MIDA}	0	0	0
d(Ln-O _{eau})	2,56 ± 0,02	2,37 ± 0,02	2,22 ± 0,02
NC/O _{eau}	4,7	4,0	3,0
NC	8,7	8,0	8,0

NC/O_{MIDA} (NC/N_{MIDA}) = nombre total d'atomes d'oxygène (d'azote) des molécules de MIDA²⁻ coordinés à l'ion Ln³⁺

Tableau VI-8 : Caractéristiques structurales des complexes [Ln(MIDA)₂]⁻ simulés dans l'eau - Moyennes sur 300 ps de DM

VI - 3.2.2. Caractéristiques énergétiques des complexes [Ln(MIDA)₂]⁻ en phase aqueuse

Comme lors des études précédentes, les paramètres énergétiques des complexes ne sont étudiés qu'après une période d'équilibration du système, lorsque la position des contre-ions est relativement stabilisée. De plus, l'analyse énergétique des complexes [Eu(MIDA)₂]⁻ et [Lu(MIDA)₂]⁻ a été réalisée sur les parties des dynamiques où les atomes d'azote des molécules de MIDA²⁻ ne sont pas coordinés au cation, c'est-à-dire, respectivement, sur les 100 et 200 dernières picosecondes de dynamique moléculaire.

Les énergies d'interaction cation / eau, ligand / eau, complexe / eau et l'énergie totale observées pour les complexes [Eu(MIDA)₂]⁻ (voir **Tableau VI-8**) ne peuvent pas être comparées aux énergies correspondantes dans les complexes de La³⁺ et Lu³⁺. En effet, compte tenu de l'échange du contre-ion Na⁺ entre la phase aqueuse et la première sphère de coordination du complexe d'Eu³⁺, l'hydratation de

ce complexe est différente de celle des complexes des autres cations, pour lesquels le contre-ion Na⁺ est dissocié. Pour pouvoir confronter les résultats obtenus pour les trois complexes, il faudrait poursuivre la simulation du complexe d'Eu³⁺ pendant un temps suffisamment long pour observer la dissociation du contre-ion Na⁺.

Analyse sur	La ³⁺	Eu ³⁺	Lu ³⁺
	200 ps	100 ps	200 ps
E _{MIDA}	739 ± 11	789 ± 12	838 ± 11
E _{Ln/MIDA}	-1328 ± 10	-1389 ± 9	-1551 ± 20
E _{Ln/eau}	-211 ± 22	<i>-364 ± 30</i>	-153 ± 24
E _{MIDA/eau}	-194 ± 30	<i>-21 ± 43</i>	-252 ± 29
E _{LnMIDA}	-589 ± 11	-599 ± 11	-712 ± 15
E _{LnMIDA/eau}	-405 ± 25	<i>-385 ± 25</i>	-405 ± 28
E _{totale}	-994 ± 19	<i>-985 ± 27</i>	-1117 ± 18

Toutes les énergies se rapportent ici aux deux molécules de MIDA²⁻ ensemble. En italique, sont indiquées les valeurs non comparables aux autres du fait des positions relatives du contre-ion Na⁺ et du complexe [Eu(MIDA)₂]⁻.

Tableau VI-9 : Caractéristiques énergétiques (en kcal/mol) des complexes [Ln(MIDA)₂]⁻ simulés dans l'eau - Moyennes sur 100 à 200 ps

Néanmoins, les caractéristiques énergétiques des complexes simulés permettent un certain nombre de remarques. L'énergie d'interaction Ln³⁺ / MIDA²⁻ (E_{Ln/MIDA}) augmente (en valeur absolue) de La³⁺ à Lu³⁺, ce qui est bien en accord avec l'ordre de stabilité des complexes : β₂(La³⁺) < β₂(Eu³⁺) < β₂(Lu³⁺). L'énergie des ligands (E_{MIDA}) augmente également de La³⁺ à Lu³⁺ ce qui indique que l'interaction cation / ligand se fait au détriment de la déformation des ligands. Néanmoins, l'énergie des complexes (E_{LnMIDA}) évolue dans le même sens que l'énergie d'interaction. La déformation du ligand ne vient donc pas contrebalancer les différences d'énergies d'interaction.

Contrairement aux complexes de DOTA⁴⁻, l'interaction des cations Ln³⁺ avec la phase aqueuse est ici attractive. En effet, un grand nombre de molécules d'eau (de trois à cinq) se placent en première sphère de coordination des cations. L'attraction est toutefois faible car, comme pour les complexes précédemment étudiés, les molécules d'eau ne s'orientent pas nécessairement de manière à hydrater au mieux les cations mais plutôt les ligands. Effectivement, pour tous les complexes, l'interaction MIDA²⁻ / eau est attractive. MIDA²⁻ est mieux hydraté au sein du complexe de Lu³⁺ qu'au sein de celui de La³⁺. Ceci peut s'expliquer par la position des atomes d'azote : dans le complexe de La³⁺, ils sont plus proches du cation (voir **Tableau VI-8**) et sont donc moins bien hydratés.

VI - 3.3. Comparaison des résultats obtenus pour les différents ligands

Concernant la comparaison des stabilités des complexes d'EDTA⁴⁻, DOTA⁴⁻ et MIDA²⁻, remarquons que les énergies d'interactions cation / ligand suivent l'ordre suivant :



Il est difficile de comparer ce résultat à des données expérimentales puisque l'on ne peut pas comparer les stabilités des complexes [Ln(MIDA)₂]⁻ aux stabilités des complexes [Ln(EDTA)]⁻ et [Ln(DOTA)]⁻ : une constante de complexation cumulée (β_2) ne peut pas être comparée à une constante de complexation unitaire (β_1 ou K_1). Toutefois, on peut remarquer que les énergies d'interaction évoluent de la même manière que les valeurs des constantes de complexation :



Il serait un peu rapide de corréler les énergies d'interaction calculées avec les constantes de complexation expérimentales. Sur la **Figure VI-13**, nous avons néanmoins tracé les énergies d'interaction cation / ligand, pour les ligands MIDA²⁻, EDTA⁴⁻ et DOTA⁴⁻ et les cations La³⁺, Eu³⁺, Lu³⁺, en fonction des constantes de complexation ($\log \beta_i$).

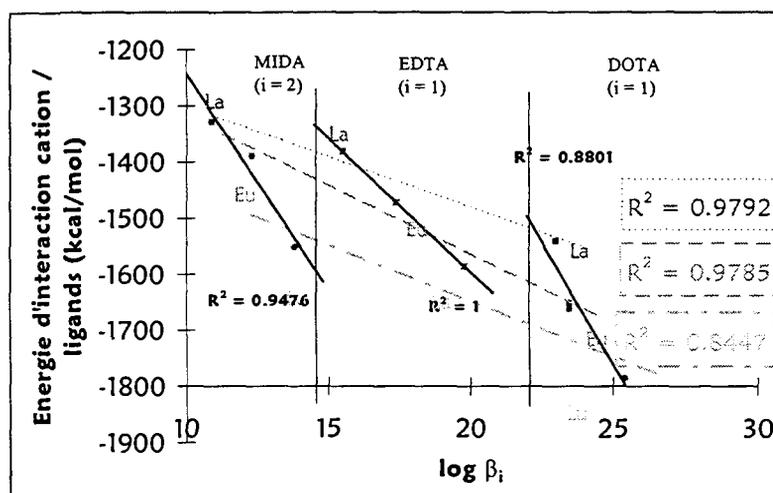


Figure VI-13 : Étude de la corrélation entre les énergies d'interaction Ln³⁺ / ligands, calculées lors de simulations de DM en phase aqueuse, et les constantes de complexation expérimentales (pour les ligands MIDA²⁻, EDTA⁴⁻ et DOTA⁴⁻)

Pour un ligand donné ou pour un cation donné, il existe une assez bonne corrélation entre l'énergie d'interaction cation / ligands et les logarithmes des constantes de complexation β_i expérimentales (coefficients de corrélation entre 0,88 et 1,00, les points étant proches des droites de corrélation dans tous les cas). Néanmoins, chacune des corrélations étant établie avec trois points seulement, elles ne peuvent avoir de valeur prédictive. La tendance observée demande à être confirmée par l'étude

d'autres complexes d'ions Ln³⁺ pour lesquels les constantes de complexation en phase aqueuse sont connues. Il serait maintenant intéressant d'étudier également des complexes d'une autre famille que la famille des ligands polyaminocarboxylate pour tester la transférabilité des paramètres des cations Ln³⁺.

Une méthode plus rigoureuse a également été utilisée pour comparer les stabilités des complexes de MIDA²⁻ : la méthode de calcul de différences d'enthalpies libres de complexation. Cette étude fait l'objet du paragraphe suivant.

VI - 3.4. Différences d'enthalpies libres de complexation

Les valeurs de ΔG_4 (variation d'enthalpie libre associée au passage du complexe d'un cation en celui d'un autre cation en phase aqueuse) et les valeurs correspondantes de $\Delta\Delta G_c$ (notations du Chapitre V: ΔG_3 correspond au passage d'un cation libre en un autre en phase aqueuse) sont rassemblées dans le **Tableau VI-10**.

Les calculs de ΔG_4 correspondent à un échantillonnage qui peut paraître faible (mutation réalisée en 405 ps) vu la flexibilité des complexes [Ln(MIDA)₂]⁻. Néanmoins, les structures des complexes obtenues en fin de chaque mutation correspondent aux structures des complexes observées en fin de dynamique moléculaire. De même, l'hystérésis entre les calculs de ΔG_4 dans le sens direct et dans le sens inverse est inférieure à celle obtenue lors de l'étude des complexes d'EDTA⁴⁻ (hystérésis de 0,7 kcal/mol à 6,9 kcal/mol). Elle est toutefois plus importante (0,4 kcal/mol à 2,2 kcal/mol) que celle obtenue lors de l'étude des complexes de DOTA⁴⁻ particulièrement rigides (hystérésis inférieure à 2,0 kcal/mol). *A priori*, les valeurs de ΔG_4 semblent donc avoir été calculées ici en réalisant avec un échantillonnage suffisamment important des structures des complexes.

$M_1^{n+} \rightarrow M_2^{n+}$	ΔG_3	ΔG_4	$\Delta\Delta G_c$ calculé	$\Delta\Delta G_c$ expérimental
La ³⁺ → Lu ³⁺	-98,6 ± 0,3	-123,1 ± 2,2	24,5 ± 2,5	4,0[17]
La ³⁺ → Eu ³⁺	-49,8 ± 0,3	-60,1 ± 0,4	10,3 ± 0,7	1,9[17]
Eu ³⁺ → Lu ³⁺	-48,8 ± 0,3	-63,4 ± 2,0	14,6 ± 2,3	2,1[17]

Tableau VI-10 : Différences d'enthalpies libres (en kcal/mol) : ΔG_3 , ΔG_4 et $\Delta\Delta G_c$ pour les complexes [Ln(MIDA)₂]⁻ où Ln³⁺ = La³⁺, Eu³⁺, Lu³⁺

Les signes de $\Delta\Delta G_c$ (voir **Tableau VI-10**) permettent de reproduire l'ordre de stabilité des complexes [Ln(MIDA)₂]⁻. On a ainsi l'ordre de stabilité suivant :



Or, nos études des complexes d'EDTA⁴⁻ et de DOTA⁴⁻ ont montré l'importante influence de la structure des complexes sur les valeurs des ΔG_4 . Il semble donc que la structure des complexes simulée soit assez proche de la structure réelle des complexes en phase aqueuse.

Néanmoins, comme lors des études précédentes, les calculs ne permettent pas de reproduire des différences d'enthalpie libre de complexation ($\Delta\Delta G_c$) de manière quantitative. Compte tenu de l'importante hydratation des cations au sein des complexes, nous aurions pu nous attendre à obtenir des valeurs de ΔG_4 très proches des valeurs de différences d'enthalpie libre d'hydratation (ΔG_3) et surtout, inférieures aux valeurs de ΔG_4 obtenues pour les complexes d'EDTA⁴⁻ et de DOTA⁴⁻. Ceci peut signifier que, contrairement aux apparences, l'échantillonnage réalisé lors des calculs de ΔG_4 est trop faible pour pouvoir prendre correctement en compte les effets entropiques. Le fait que l'hystérésis soit relativement faible et que l'on obtienne des structures correctes en fin de mutation ne suffit pas à prouver la convergence du calcul. Malheureusement, les moyens de calcul actuels ne permettent pas d'envisager un échantillonnage plus important tout en prenant en compte les interactions à longue distance.

VI - 3.5. Bilan

Les complexes $[\text{Ln}(\text{MIDA})_2]^-$ restent liés en solution aqueuse. Nos simulations révèlent l'importance du pont éthylène de l'EDTA pour la structure de ses complexes. En l'absence de ce pont, les atomes d'azote ne se coordinent pas aux cations Ln^{3+} , ce qui correspond à une perte importante en énergie d'interaction cation / ligand et semble entraîner une diminution de la stabilité des complexes.

De plus, les simulations permettent de reproduire l'ordre de stabilité des complexes $[\text{La}(\text{MIDA})_2]^-$, $[\text{Eu}(\text{MIDA})_2]^-$ et $[\text{Lu}(\text{MIDA})_2]^-$ en solution aqueuse. Aucune structure des complexes n'étant connue expérimentalement, cela montre que les simulations de DM et les calculs de $\Delta\Delta G_c$ peuvent prendre une valeur prédictive.

Toutefois, comme lors de l'étude des complexes d'EDTA⁴⁻ et de DOTA⁴⁻, les valeurs de $\Delta\Delta G_c$ ne traduisent pas les différences de stabilité de manière quantitative, ce qui pourrait être dû à un échantillonnage des structures un peu trop faible pour pouvoir reproduire correctement les effets entropiques.

VI - 4. COMPLEXES LnEDTA(H)

Nous nous intéressons maintenant à l'influence du pH sur les structures et les stabilités relatives des complexes de l'EDTA avec les cations lanthanide(III) d'où l'étude des complexes LnEDTA(H) monoprotonnés sur un oxygène du ligand.

VI - 4.1. Protocole des simulations

Pour les complexes d'EDTA(H)³⁻, comme pour les complexes de MIDA²⁻, aucune structure cristalline n'étant connue, les structures de départ (voir **Figure VI-14**) ont été obtenues à partir de la structure cristalline du complexe [Eu(EDTA)]⁻[35]. Aucun contre-ion n'a été introduit, les cations Ln³⁺ formant des complexes neutres avec EDTA(H)³⁻.

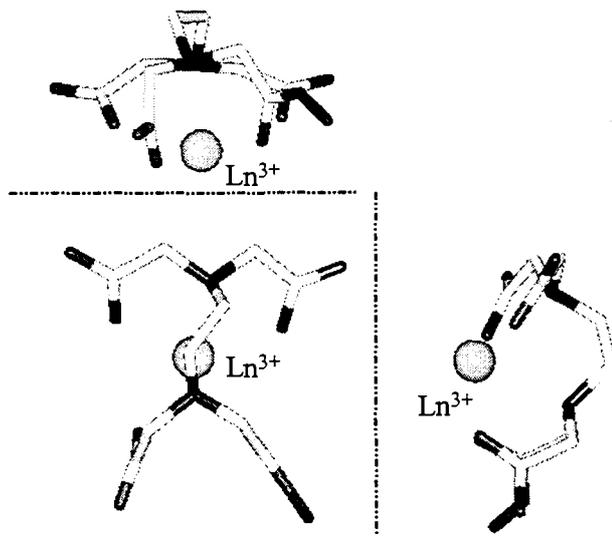


Figure VI-14 : Structure initiale des complexes LnEDTA(H)
(Ln³⁺ = La³⁺, Eu³⁺, Lu³⁺) - Vues perpendiculaires

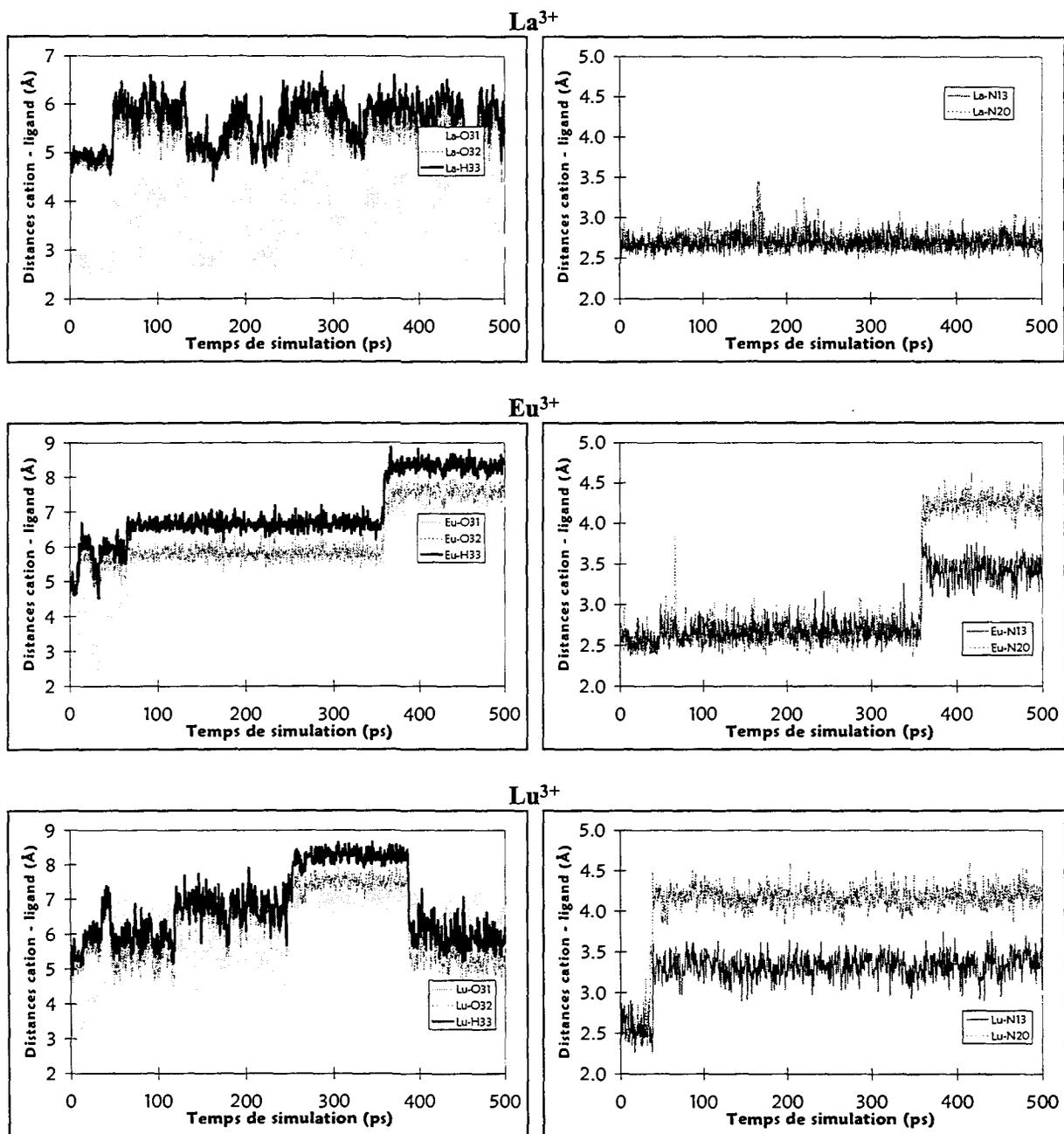
Ainsi, initialement, les quatre groupements carboxyles (COO⁻ et COOH) sont coordonnés au cation Ln³⁺. Les complexes LnEDTA(H) ont été simulés pendant 500 ps, avec un cut-off de 12 Å et en utilisant la méthode PME.

VI - 4.2. Dynamiques moléculaires des complexes LnEDTA(H) en phase aqueuse

VI - 4.2.1. Caractéristiques structurales des complexes LnEDTA(H) en phase aqueuse

Au cours des dynamiques moléculaires en phase aqueuse, aucun des complexes LnEDTA(H) ne s'est dissocié, même après 500 ps. La structure des complexes d'EDTA(H)³⁻ apparaît, par contre, très

différente de celle des complexes d' $EDTA^{4-}$. En effet, au cours des dynamiques des complexes $LnEDTA(H)$, de profonds changements structuraux sont observés par rapport aux structures initiales. La **Figure VI-15** représente l'évolution des distances cation - azote et cation - acide carboxylique (groupement COOH) en cours des simulations.



Les atomes d'azote d' $EDTA(H)^{3-}$ sont numérotés N13 et N20. Les atomes d'oxygène du groupement acide carboxylique d' $EDTA(H)^{3-}$ sont numérotés O31(C=O) et O32(OH), l'hydrogène acide étant numéroté H33.

Figure VI-15 : Évolution de distances cation - ligand au sein des complexes $LnEDTA(H)$ en fonction du temps de simulation

Les atomes d'azote s'éloignent des cations Eu^{3+} et Lu^{3+} , les distances Ln-N se stabilisant à environ 3 Å. Le groupement acide carboxylique s'éloigne également (de 6 Å à 8 Å) des cations Eu^{3+} et Lu^{3+} . Par contre, les deux atomes d'azote d' $EDTA(H)^{3-}$ restent liés à La^{3+} , le groupement acide

carboxylique étant en échange permanent entre la phase aqueuse et la première sphère de coordination de La³⁺ : dans ce cas, il se lie au cation par l'intermédiaire de l'atome d'oxygène carbonyle (noté O31). Les comportements observés sont donc directement liés à la taille des cations. On retrouve ces caractéristiques sur les structures des complexes obtenus en fin de simulation et représentées sur la **Figure VI-16**.

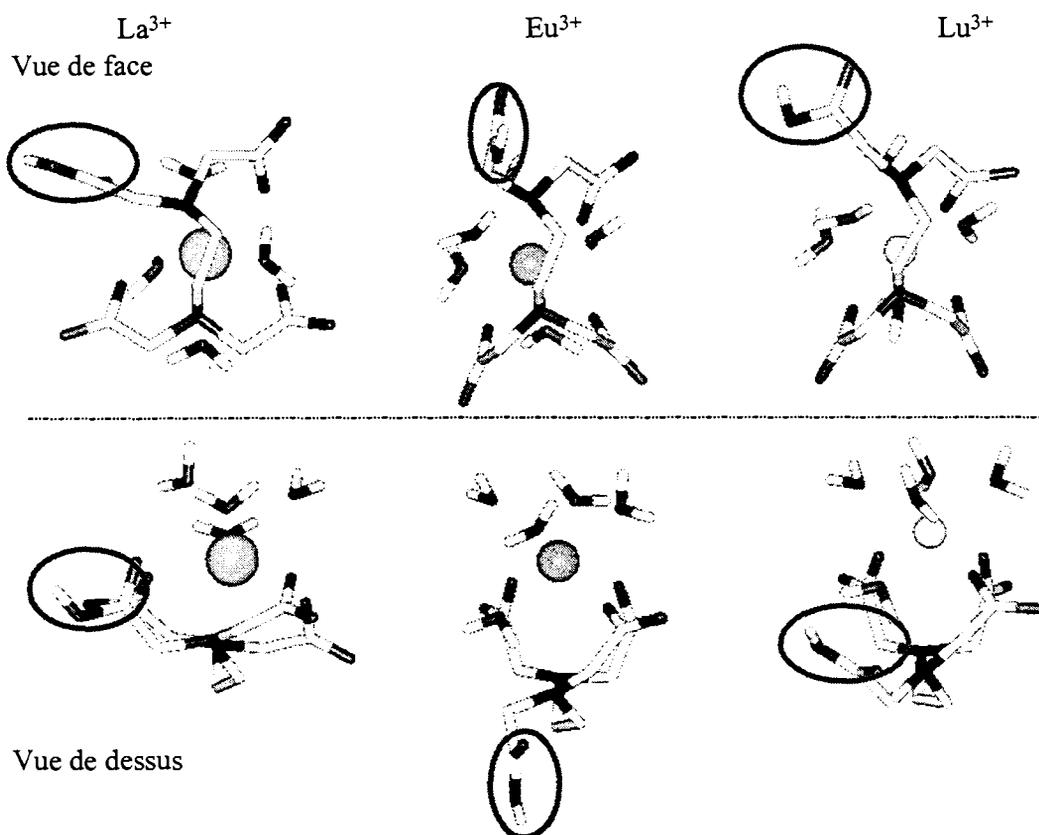


Figure VI-16 : Structures des complexes LnEDTA(H) après 500 ps de DM ($\text{Ln}^{3+} = \text{La}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Lu}^{3+}$) - Vues perpendiculaires

La baisse du nombre d'atomes donneurs du ligand liés au cation est, comme attendu, compensée par des molécules d'eau d'hydratation. Bien que les atomes d'azote ne soient pas toujours coordonnés (cas des complexes de Eu^{3+} et de Lu^{3+}), contrairement au cas des complexes 1:2 de MIDA²⁻, les molécules d'eau se placent ici autour d'un seul hémisphère du cation (voir **Figure VI-16**), le pont éthylène du ligand assurant une certaine protection contre l'hydratation (formation d'une couche hydrophobe autour du cation). Le **Tableau VI-11** résume les caractéristiques structurales des complexes (après dissociation des atomes d'azote dans le cas des complexes d' Eu^{3+} et de Lu^{3+}). Contrairement aux complexes précédemment étudiés, le nombre moyen de molécules d'eau en première sphère de coordination de l'ion Ln^{3+} complexé n'évolue pas ici de manière monotone le long de la série des cations Ln^{3+} ($\text{NC}/\text{O}_{\text{eau}} = 4,0 / 5,0 / 4,4$ respectivement pour $\text{La}^{3+}, \text{Eu}^{3+}$ et Lu^{3+}). Dans le cas de Lu^{3+} , nous observons, pour la première, fois une fonction de distribution radiale de l'eau ne

s'annulant pas entre le pic correspondant à la première sphère d'hydratation et le pic correspondant à la seconde sphère d'hydratation (voir **Figure VI-17**).

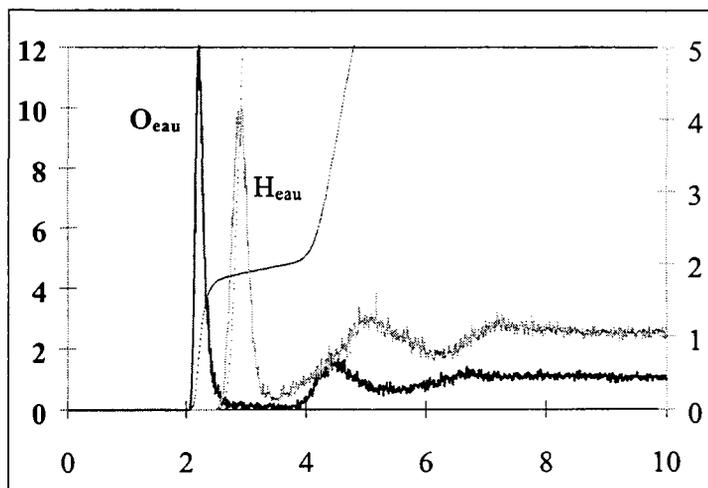


Figure VI-17 : Fonction de distribution radiale de l'eau autour de Lu³⁺ au sein du complexe LuEDTA(H)

Il y a un échange de molécules d'eau très rapide entre la première sphère de coordination de Lu³⁺ et la phase aqueuse. Ainsi, Lu³⁺ est hydraté par quatre ou cinq molécules d'eau, son nombre de coordination étant donc intermédiaire entre sept et huit (voir **Tableau VI-11**).

Ln ³⁺	La ³⁺	Eu ³⁺	Lu ³⁺
Analyse sur	400 ps	100 ps	400 ps
d(Ln-O _{EDTA(H)})	2,77 ± 0,65	2,24 ± 0,04	2,08 ± 0,04
NC/O _{EDTA(H)}	3 à 4	3	3
d(Ln-N _{EDTA(H)})	2,70 ± 0,09	3,42 ± 0,14	3,33 ± 0,14
NC/N _{EDTA(H)}	2	0	0
d(Ln-O _{eau})	2,57	2,39	2,23
NC/O _{eau}	4,0	5,0	4,4
NC	9 à 10	8	7,4

Distances cation - ligand moyennées sur les 100 à 400 dernières ps de DM. Fonctions de distribution radiales de l'eau analysées sur les 100 dernières ps de DM.

Tableau VI-11 : Caractéristiques structurales des complexes LnEDTA(H) simulés dans l'eau

Notons que les distances entre les cations Ln³⁺ et les atomes d'oxygène des groupements carboxylate augmentent avec le rayon ionique des cations. Elles sont très proches des distances calculées pour les complexes d'EDTA⁴⁻ et de DOTA⁴⁻. En effet, pour le complexe de La³⁺, la distance moyenne La-O_{(COO⁻)EDTA(H)} est de 2,43 Å ± 0,06 Å, les distances correspondantes pour les complexes d'EDTA⁴⁻ et de DOTA⁴⁻ étant respectivement de 2,44 ± 0,06 Å et de 2,41 ± 0,05 Å. Les distances Eu-O et Lu-O sont, quant à elles, respectivement de 2,24/2,28/2,25 et 2,08/2,07/2,09 pour

les complexes d'EDTA(H)³⁻/EDTA⁴⁻/DOTA⁴⁻.

Dans le cas du complexe de LaEDTA(H), la distance La-O_(C=O) varie de 2,49 Å à 5,37 Å, ce qui traduit une mobilité particulièrement importante du ligand au sein du complexe. Ainsi, si l'on s'intéresse à la distance moyenne La-O_{EDTA(H)}, elle a un écart-type de 0,65 Å.

VI - 4.2.2. Caractéristiques énergétiques des complexes LnEDTA(H) en phase aqueuse

Les caractéristiques énergétiques des complexes LnEDTA(H) ont été analysées durant les dernières picosecondes de dynamique, une fois les positions relatives des atomes d'azote et des cations Ln³⁺ stabilisées. Il est également important de laisser le temps aux molécules d'eau autour des complexes de se réorganiser. Les valeurs correspondantes sont rassemblées dans **Tableau VI-12**.

	La ³⁺	Eu ³⁺	Lu ³⁺
Analyse sur	300 ps	100 ps	300 ps
E _{EDTA(H)}	494 ± 8	504 ± 6	514 ± 7
E _{Ln/EDTA(H)}	-1086 ± 11	-1084 ± 8	-1157 ± 11
E _{Ln/eau}	-301 ± 20	-426 ± 24	-447 ± 30
E _{EDTA(H)/eau}	-74 ± 20	-68 ± 24	-43 ± 21
E _{LnEDTA(H)}	-593 ± 7	-581 ± 8	-644 ± 11
E _{LnEDTA(H)/eau}	-374 ± 17	-495 ± 21	-490 ± 24
E _{def(EDTA(H))}	90	100	110
E _{complexation(LnEDTA(H))}	-996	-984	-1047
E _{totale}	-967 ± 25	-1075 ± 18	-1133 ± 18

$E_{def(EDTA(H))}$ = énergie de déformation du ligand lors de la complexation

$$E_{complexation(LnEDTA(H))} = E_{Ln/EDTA(H)} + E_{def(EDTA(H))}$$

D'après l'étude du ligand EDTA(H)³⁻ en phase aqueuse, dans le Chapitre IV, l'énergie interne d'EDTA(H)³⁻ libre vaut 404 ± 13 kcal/mol d'où les valeurs d'énergie de déformation de ce ligand.

Tableau VI-12 : Caractéristiques énergétiques (en kcal/mol) des complexes LnEDTA(H) simulés dans l'eau

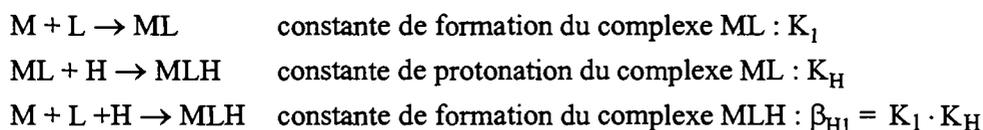
Notons tout d'abord que les énergies d'interaction Ln³⁺ / EDTA(H)³⁻ (1086 kcal/mol à 1157 kcal/mol en valeurs absolues) sont beaucoup plus faibles que les énergies d'interaction Ln³⁺ / EDTA⁴⁻ (1381 kcal/mol à 1586 kcal/mol en valeurs absolues). Ceci traduit bien la diminution de l'interaction cation / ligand liée à la baisse du nombre d'atomes donneurs coordonnés dans les complexes monoprotonés. De plus, les énergies d'interaction La³⁺ / EDTA(H)³⁻ et Eu³⁺ / EDTA(H)³⁻, comme les énergies de complexation correspondantes, sont très proches, ce qui suggère une très faible différence de stabilité entre les complexes de La³⁺ et d'Eu³⁺.

Concernant les autres paramètres énergétiques, il est difficile de tirer des conclusions vu la grande mobilité du ligand et vu les échanges de molécules d'eau entre la première sphère de coordination des complexes et la phase aqueuse. Il faut cependant noter que, comme pour tous les complexes précédemment étudiés, le ligand complexé est encore particulièrement bien hydraté (énergie d'interaction attractive de -374 kcal/mol à -490 kcal/mol pour les complexes d'EDTA(H)³⁻ contre

seulement -286 kcal/mol à -359 kcal/mol pour les complexes d'EDTA⁴⁻).

VI - 4.3. Différences d'enthalpies libres de complexation

On note β_{H1} , la constante de formation globale du complexe protoné du cation M :



Pour évaluer les valeurs expérimentales des β_{H1} , nous avons utilisé les valeurs K_1 de Loncin *et al.*[71] et les valeurs de K_H proposées par différents auteurs [75,53,76], à température ambiante. Les valeurs résultantes de β_{H1} sont indiquées dans le **Tableau VI-13**.

Référence	[75]	[53]	[76]
La ³⁺	/	/	18,6
Eu ³⁺	20,0	19,1	19,3
Lu ³⁺	22,3	20,5	21,0

Tableau VI-13 : Valeurs expérimentales de log β_{H1} (à 25°C) pour les complexes de l'EDTA avec La³⁺, Eu³⁺ et Lu³⁺

Les valeurs de $\Delta\Delta G_c = \Delta G_3 - \Delta G_4$ que l'on calcule à l'aide des simulations de DM (notations du Chapitre V : ΔG_4 correspond à la mutation en phase aqueuse d'un complexe protoné d'un cation en celui d'un autre et ΔG_3 correspond à la mutation en phase aqueuse d'un cation libre en un autre) représentent des différences entre les constantes de complexation de type β_{H1} .

Les valeurs de ΔG_4 et de $\Delta\Delta G_c$ calculées pour les complexes LnEDTA(H) sont rassemblées dans le **Tableau VI-14**. La variation de stabilité entre les complexes monoprotonnés d'Eu³⁺ et de Lu³⁺ se traduit par une valeur de $\Delta\Delta G_c$ variant de 2,3 kcal/mol à 3,4 kcal/mol selon les auteurs.

$M_1^{3+} \rightarrow M_2^{3+}$	ΔG_3	Nombres de fenêtres utilisées pour le calcul de ΔG_4	ΔG_4	$\Delta\Delta G_c$ calculé	$\Delta\Delta G_c$ expérimental
La ³⁺ → Lu ³⁺	-98,6 ± 0,3	81	-112,5 ^(a)	13,9	3,3[76]
La ³⁺ → Eu ³⁺	-49,8 ± 0,3	81 161	-53,5 ^(a) -53,9 ^(a)	3,7 4,0	1,0[76]
Eu ³⁺ → Lu ³⁺	-48,8 ± 0,3	81	-60,4 ± 0,2	11,5	2,3[76] 2,6[53] 3,4[75]

^(a)Calcul réalisé seulement dans le sens $M_1^{3+} \rightarrow M_2^{3+}$

Tableau VI-14 : Différences d'enthalpies libres (en kcal/mol) : ΔG_3 , ΔG_4 et $\Delta\Delta G_c$ pour les complexes LnEDTA(H) où (Ln³⁺ = La³⁺, Eu³⁺, Lu³⁺)

Étant donnée la longueur des calculs, nous nous sommes limités aux calculs dans le sens direct. Dans un premier temps, les calculs de ΔG_4 ont été réalisés en utilisant des conditions de calcul similaires à celles des études précédentes : méthode de perturbation d'enthalpie libre (FEP), cut-off de 12 Å, interactions électrostatiques prises en compte à l'aide de la méthode PME, mutation réalisée à l'aide de 81 fenêtres (ce qui correspond à une dynamique moléculaire de 405 ps).

En fin des mutations EuEDTA(H) → LuEDTA(H) et LuEDTA(H) → EuEDTA(H), les structures des complexes LuEDTA(H) et EuEDTA(H) sont en accord avec les structures obtenues au cours des DM des complexes correspondants (voir paragraphe VI - 4.2.1). Par contre, ce n'est pas le cas lors des mutations LaEDTA(H) → EuEDTA(H) et LaEDTA(H) → LuEDTA(H). Les complexes étudiés ici sont en fait très flexibles. Aussi, afin d'étudier si l'échantillonnage était suffisant, le calcul de $\Delta G_4(\text{LaEDTA(H)} \rightarrow \text{EuEDTA(H)})$ a été refait en doublant le nombre de fenêtres : les paramètres des cations ont été modifiés plus lentement mais, à chaque fenêtre, le même échantillonnage a été réalisé (1 ps d'équilibration et 4 ps d'accumulation). Les valeurs de ΔG_4 obtenues avec 81 et 161 fenêtres (-53,5 kcal/mol et -53,9 kcal/mol) sont très proches. De même, dans les deux cas, les structures obtenues en fin de simulation, sont proches. Elles diffèrent cependant des structures observées lors de la dynamique moléculaire du complexe EuEDTA(H). Les distances Eu-O et le nombre d'atomes d'oxygène du ligand coordonnés (coordination par trois groupements carboxylate monodentates) sont en accord. Par contre, en fin de mutation, les deux atomes d'azote sont coordonnés au cation (à d'environ 2,69 Å) alors que ce n'est pas le cas lors de la DM du complexe EuEDTA(H) en phase aqueuse.

Les résultats obtenus pour ΔG_4 et $\Delta \Delta G_c$ sont donc à prendre avec précaution. L'échantillonnage semble un peu faible.

Comme lors de toutes les études précédentes, les calculs permettent cependant de reproduire l'ordre de stabilité des complexes : $\text{Lu}^{3+} > \text{Eu}^{3+} > \text{La}^{3+}$. Bien que les valeurs prédites ne soient pas quantitatives, les calculs, comme les données expérimentales de Gatez *et al.* [76] suggèrent une plus faible différence de stabilité $\text{La}^{3+} / \text{Eu}^{3+}$, mais aussi $\text{La}^{3+} / \text{Lu}^{3+}$ et $\text{Eu}^{3+} / \text{Lu}^{3+}$, pour les complexes d'EDTA(H)³⁻ que pour les complexes d'EDTA⁴⁻ (voir valeurs de $\Delta \Delta G_c$, calculées et expérimentales, pour les complexes [Ln(EDTA)]⁻ dans le Chapitre V).

VI - 4.4. Bilan

Les simulations montrent que dans les complexes monoprotonés de l'EDTA (sur la fonction acide), les atomes d'azote sont plus faiblement liés aux cations complexés que dans les complexes non protonés. De plus, sauf dans le cas du complexe de La^{3+} , le groupement acide carboxylique n'est pas coordonné. La forme monoprotonée de l'EDTA interagit donc plus faiblement avec les cations Ln^{3+} que

la forme non protonée. Les complexes monoprotonés sont aussi beaucoup moins rigides. Par contre, il semblent légèrement mieux hydratés que les complexes non protonés.

De plus, les calculs de $\Delta\Delta G_c$ suggèrent une plus faible différence de stabilité $\text{La}^{3+} / \text{Eu}^{3+}$ pour les complexes d'EDTA(H)³⁻ que d'EDTA⁴⁻.

VI - 5. CONCLUSION

Les structures et les stabilités relatives des complexes d'ions alcalino-terreux(II) et lanthanide(III) avec trois ligands (DOTA⁴⁻, MIDA²⁻ et EDTA(H)³⁻) ont été étudiées par dynamique moléculaire.

Les simulations des complexes de DOTA⁴⁻ avec La³⁺, Eu³⁺ et Lu³⁺ confirment la coexistence de plusieurs conformations de leurs complexes en phase aqueuse. La durée de nos simulations (400 ps) ne permet cependant pas d'observer l'interconversion des formes Δ et Λ . Pour la conformation Δ , les calculs d'enthalpie libre en phase aqueuse permettent de reproduire les stabilités relatives des complexes de ces trois cations Ln³⁺. Les calculs rendent également compte d'une sélectivité Lu³⁺ / La³⁺ moins marquée dans le cas de DOTA⁴⁻ que dans le cas d'EDTA⁴⁻. Cependant, les distances cation - ligand calculées au sein des complexes [Ca(DOTA)]²⁻ et [Ln(DOTA)]⁻ en phase aqueuse sont un peu plus courtes que les distances expérimentales à l'état solide et en solution. Ceci pourrait être lié à l'absence de terme de polarisation et de transfert de charge dans le modèle utilisé mais aussi aux paramètres de van der Waals des oxygènes (non optimisés pour modéliser des groupements carboxylate).

L'étude des complexes de MIDA²⁻ révèle l'importance du pont éthylène d'EDTA⁴⁻ pour la structure et la stabilité de ses complexes. En effet, lors des dynamiques moléculaires des complexes [Ln(MIDA)₂]⁻ (Ln³⁺ = La³⁺, Eu³⁺, Lu³⁺), les atomes d'azote des deux molécules de MIDA²⁻ s'éloignent des cations et sont remplacés par des molécules d'eau (en première sphère de coordination des Ln³⁺). Les cations restent alors liés aux deux molécules de MIDA²⁻ par quatre groupements carboxylate monodentates mais leur sphère de coordination est très différente de celle des complexes d'EDTA⁴⁻. Là encore, bien que non quantitatifs, les calculs permettent de reproduire l'ordre de stabilité des complexes de La³⁺, Eu³⁺ et Lu³⁺. Néanmoins, compte tenu de l'importante flexibilité des complexes, idéalement, il faudrait pouvoir réaliser un échantillonnage plus important des structures des complexes.

Enfin, les complexes monoprotonés de l'EDTA en phase aqueuse ne se dissocient pas au cours des DM mais apparaissent particulièrement flexibles. Les cations Ln³⁺ sont hydratés par davantage de molécules d'eau que dans les complexes non protonés correspondants, les atomes d'azote interagissant assez faiblement avec les cations complexés. L'énergie d'interaction Ln³⁺ / EDTA(H)³⁻ est ainsi plus faible (environ 1,3 fois) que l'énergie d'interaction Ln³⁺ / EDTA⁴⁻ dans les complexes *endo*. Les calculs suggèrent une sélectivité des complexes monoprotonés légèrement plus faible que celle des complexes non protonés mais, ce résultat est à prendre avec précaution vu le faible échantillonnage utilisé lors des calculs.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ce travail se situe dans le cadre des études menées au CEA pour le retraitement des combustibles nucléaires usés et en particulier pour la séparation actinide(III) / lanthanide(III) par extraction liquide-liquide. Il s'agissait de modéliser des réactions de complexation pouvant être mis en jeu lors de ces opérations. Nous avons cherché à évaluer dans quelle mesure la modélisation moléculaire pouvait permettre de reproduire des structures et des sélectivités de complexation pour des complexes de cations lanthanide(III) avec des ligands anioniques de type polyaminocarboxylate en phase aqueuse.

Un champ de force de mécanique moléculaire (interactions cation - ligand modélisées à l'aide d'un potentiel de Lennard-Jones et d'un potentiel de Coulomb) a d'abord été développé pour trois cations lanthanide(III) : La^{3+} , Eu^{3+} et Lu^{3+} . Le modèle permet de reproduire des données expérimentales d'hydratation des cations : à la fois la structure d'hydratation (nombre d'hydratation et distances lanthanide - eau) et les enthalpies libres d'hydratation relatives. Les distances cation - eau calculées pour les complexes aqua sont toutefois un peu plus courtes que les distances expérimentales correspondantes. Le modèle de mécanique moléculaire, bien que très simple, permet de déterminer des énergies d'interaction proches des énergies calculées par chimie quantique, au sein de complexes de cations lanthanide avec de petits ligands aminés et oxygénés. La polarisation des ligands n'étant pas prise en compte explicitement dans nos calculs, les interactions sont toutefois un peu sous-estimées.

Les complexes de La^{3+} , Eu^{3+} et Lu^{3+} avec les ligands EDTA^{4-} , $\text{EDTA}(\text{H})^{3-}$, DOTA^{4-} et MIDA^{2-} , mais aussi les complexes de Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} et Ba^{2+} avec EDTA^{4-} ou DOTA^{4-} ont ensuite été étudiés en phase aqueuse. Les cations alcalino-terreux(II) ont été étudiés ici d'une part, car un modèle de mécanique moléculaire était disponible, d'autre part, car ils forment des liaisons essentiellement ioniques au même titre que les cations lanthanide(III) tout en polarisant plus faiblement les ligands compte tenu de leur charge plus faible (+2 au lieu de +3).

Si l'on excepte le cas du complexe $[\text{Mg}(\text{EDTA})]^{2-}$, les calculs conduisent à des types de coordination des cations lanthanide(III) et alcalino-terreux(II) en accord avec ceux connus à l'état solide et en solution. Les distances cation - ligand calculées en phase aqueuse apparaissent, cependant, légèrement plus courtes que les distances expérimentales déterminées à l'état solide et en solution.

Les complexes d' EDTA^{4-} ont été simulés en présence de contre-ions alcalins ou alcalino-terreux assurant l'électroneutralité des systèmes. Il n'a pas été mis en évidence d'influence des contre-ions Na^+ ou M^{2+} sur les sites de coordination des cations M^{2+} et Ln^{3+} .

Par contre, l'influence du nombre et de la position des atomes d'azote du ligand sur les énergies d'interaction cation / ligands et, par conséquent, sur la stabilité des complexes polyaminocarboxylate, apparaît clairement. Ainsi, à travers l'étude des complexes $[\text{Ln}(\text{MIDA})_2]^-$, nous avons observé

l'influence du pont éthylène entre les deux atomes d'azote d'EDTA⁴⁻ sur la structure des complexes. En sa présence (cas des complexes 1:1 d'EDTA⁴⁻), les cations lanthanide(III) sont coordonnés aux deux atomes d'azote. En son absence (cas des complexes 1:2 de MIDA²⁻), les cations sont très faiblement liés aux atomes d'azote, ce qui a pour conséquence une diminution de l'énergie d'interaction cation / ligands. De même, il a été montré que l'interaction cation / ligand diminue lors du passage des complexes non protonés d'EDTA aux complexes monoprotés. En effet, la protonation d'un groupement carboxylate du ligand induit l'augmentation des distances Ln-N, l'ion lanthanide(III) étant très faiblement lié au groupement acide carboxylique.

La sélectivité de complexation au sein de la série des cations lanthanide(III) et au sein de la série des alcalino-terreux(II) a également été déterminée à partir de calculs de variations d'enthalpie libre. Pour tous les complexes étudiés, hormis [Mg(EDTA)]²⁻, nos simulations permettent de reproduire l'ordre expérimental de stabilité des complexes en solution aqueuse. Bien que les interactions à longue distance semblent avoir une influence non négligeable sur les stabilités relatives des différentes formes des complexes, elles paraissent influencer faiblement sur l'ordre de stabilité des complexes de différents cations. L'influence de la structure de complexes pour leur sélectivité de complexation a été mise en évidence. Une meilleure représentation des effets entropiques stabilisant les complexes conduirait à des valeurs de $\Delta\Delta G_c$ plus quantitatives. Ceci devrait pouvoir être obtenu en effectuant un échantillonnage plus important des structures en phase aqueuse mais nécessite des durées de simulation beaucoup plus importantes et difficilement accessibles aujourd'hui (limitation due aux moyens de calcul).

Globalement, ce travail montre que la modélisation, par mécanique et dynamique moléculaire en phase aqueuse, de complexes de cations durs (lanthanide(III) et alcalino-terreux(II)), bien que ne prenant pas en compte explicitement les effets de transferts de charge et de polarisation, peut apporter des informations à la fois sur la structure et sur les stabilités relatives des complexes pour un ligand donné, voire pour différents ligands.

Les résultats obtenus ici devront maintenant être confirmés par l'étude de nouveaux complexes de cations lanthanide(III), d'abord avec d'autres ligands polyaminocarboxylate puis avec des ligands polyazotés actuellement étudiés au laboratoire et susceptibles d'être utilisées dans des procédés de séparation An(III) / Ln(III).

Une approche plus quantitative passe, entre autre, par l'ajout de termes de polarisation pour les ligands afin de mieux rendre compte des interactions : le problème de la complexation des cations lanthanide(III) ne se résume pas à un choix de leurs paramètres de Lennard-Jones. En effet, l'énergie d'interaction cation / ligand liée à la polarisation peut être aussi importante voire supérieure à l'énergie d'interaction liée aux interactions électrostatiques. Le simple ajout d'un terme de polarisation

du ligand risque toutefois d'entraîner de trop grandes différences entre les complexes d'un ligand donné avec plusieurs cations. L'obtention de valeurs de différences de stabilité plus quantitatives est également fonction de la prise en considération du transfert de charge des ligands vers les cations complexés. Ce terme est beaucoup moins important que le terme de polarisation mais l'énergie d'interaction associée peut représenter jusqu'à 30 % de l'énergie d'interaction électrostatique.

Enfin, en vue de mettre en évidence des différences de complexation entre les cations actinide(III) et lanthanide(III), il faudra probablement prendre en compte le transfert de charge cation / ligand. En effet, les cations An^{3+} et Ln^{3+} homologues polarisent les ligands de manière similaire. Par contre, ils ont des propriétés de transfert de charge différentes. Ces propriétés sont à l'origine de leur différence de dureté, différence sur laquelle se basent les recherches actuelles de nouveaux systèmes de séparation $An(III) / Ln(III)$.

ANNEXES

A - COMPLEXES DES LIGANDS POLYAMINOCARBOXYLATE RÉPERTORIÉS DANS LA CSD

La base de données CSD[33] (Cambridge Structural Database) que nous avons utilisée correspond à la version de juin 1998.

La sous-structure représentée sur la **Figure A - 1** a été recherchée.

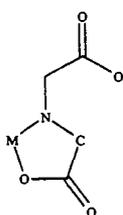


Figure A - 1 : Fragment recherché dans la base de données CSD.

(M représente un cation alcalin, alcalino-terreux, lanthanide ou actinide)

En raison du motif recherché, les complexes des ligands les plus simples (comme la glycine) sont exclus. Les structures mettant en jeu les ligands les plus complexes (avec groupements éther, groupements aromatique, nombre d'azote supérieur à quatre, structures de type polymérique) ainsi que les structures comportants des atomes de fluor en première sphère de coordination des cations n'ont également pas été retenues.

1 - Résultats obtenus pour M = alcalin ou alcalino-terreux

Aucune structure répondant au critère n'a été recensée avec un cation alcalin. Les complexes répertoriés dans la CSD pour les cations alcalino-terreux sont rassemblés dans le **Tableau A - 1** avec la référence correspondante dans la base de données.

Complexe	Référence CSD
Ca, EDTA, 1 H ₂ O + 1 O autre	EDTACA
Mg, EDTA, H ₂ O	MGEDTA01
Mg, EDTA, H ₂ O	MGEDTA10
Mg, EDTA, H ₂ O	NAMGED

Tableau A - 1 : Complexes de ligands polyaminocarboxylate avec les cations alcalino-terreux(II) répertoriés dans la CSD

Dans le cas du complexe [Ca(EDTA)]²⁻, Ca²⁺ est lié par six atomes donneurs d'une molécule d'EDTA⁴⁻, par une molécule d'eau et par un atome d'oxygène d'une seconde molécule d'EDTA⁴⁻.

2 - Résultats obtenus pour M = cation lanthanide(III) ou cation actinide(III)

Aucune structure n'a été recensée avec un cation actinide au degré d'oxydation +III. Les complexes répertoriés dans la CSD pour les cations lanthanide(III) sont rassemblés dans le **Tableau A - 2** avec la référence correspondante dans la base de données.

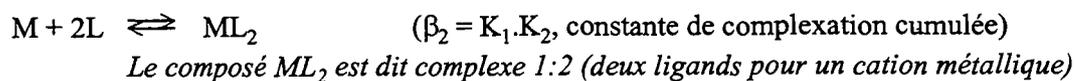
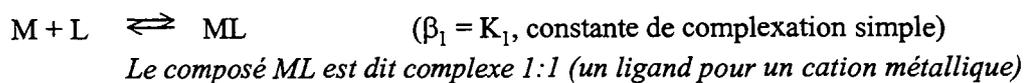
Complexe	Référence CSD	Complexe	Référence CSD
Pr, EDTA, 3 H ₂ O	BIFYUK	Nd, 2 NTA, H ₂ O	KNDNTA
Gd, EDTA, 3 H ₂ O	BIFZEV	Nd, 2 NTA, H ₂ O	KNDNTA01
Yb, EDTA, 2 H ₂ O	CETAYB	La, EDTA, 4 H ₂ O	LAHEAA
Ho, EDTA, 3 H ₂ O	CUSYUK	Yb, 2 HEIDA	LOEAYB
Nd, DTPA, H ₂ O	CUVZOI	Yb, 2 HEIDA	LOEAYB10
Er, EDTA, 2 H ₂ O	EDTAER	Tb, EDTA	NATBEA
Er, EDTA, 2 H ₂ O	EDTAER10	Nd, NTA, 2 H ₂ O	NDNTAC01
Nd, EDTA, 3 H ₂ O	GAPJIQ	Sm, EDTA, 3 H ₂ O	NSMEDT
Yb, HEIDA, H ₂ O	GELAYB	Sm, EDTA, 3 H ₂ O	NSMEDT01
Yb, 2 HEIDA, H ₂ O	GELAYB10	Sm, EDTA, 3 H ₂ O	NSMEDT02
Nd, EDTA, 3 H ₂ O	GNDEDA	Gd, DTPA, H ₂ O	PÉZBAX
Ce, HEDTA, 2 H ₂ O	HEATCE	Yb, EDTA, 2 H ₂ O	ROGRIO
Er, HEDTA	HENAEB	Dy, EDTA, 3 H ₂ O	SETADY
La, HEDTA, 2 H ₂ O	HETALA01	Dy, EDTA, 3 H ₂ O	SETADY01
La, HEDTA, 2 H ₂ O	HETALA11	Dy, 2 NTA	SOTWUT
Eu, EDTA, 3 H ₂ O	JJSOK	La, EDTA, 3 H ₂ O	ZAMHEA
Pr, EDTA, 3 H ₂ O	JJITAX	Nd, EDTA, 3 H ₂ O	ZAMHIE
La, EDTA, 3 H ₂ O	KLAEEA	Eu, EDTA, 3 H ₂ O	ZAMHOK

Tableau A - 2 : Complexes de ligands polyaminocarboxylate avec les cations lanthanide(III) répertoriés dans la CSD

B - ENTHALPIES LIBRES DE COMPLEXATION : NOTATIONS

Nous considérons des équilibres de *formation* des complexes. Pour simplifier les notations, les charges ne sont pas toujours mentionnées ; le ligand non protoné est noté L et les protons (soit libres, soit associés au ligand ou à ses complexes) sont notés H.

Soient les équilibres de complexation suivants :



L'enthalpie libre de complexation ΔG_i est alors définie de la manière suivante :

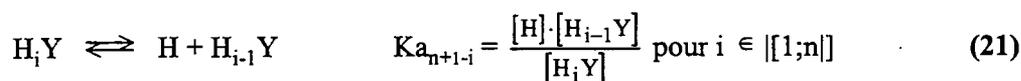
- $\Delta G_1 = -RT \ln \beta_1 = -RT \ln K_1 \quad (i = 1) \quad (19)$

- $\Delta G_2 = -RT \ln \beta_2 = -RT \ln (K_1 K_2) \quad (i = 2) \quad (20)$

C - COURBES DE DISTRIBUTION DES LIGANDS POLYAMINOCARBOXYLATE EN FONCTION DU pH

On note Y, le ligand polyaminocarboxylate totalement déprotoné *i.e.* la forme observée en milieu le plus basique. Pour simplifier les notations, les charges ne sont pas indiquées. Ainsi, les protons sont notés H.

Soit l'équilibre de déprotonation du ligand Y :



où n est le nombre total de protons mobiles du ligand et les $K_{a_{n-i}}$ sont les constantes d'acidité correspondantes.

Soit $[Y]_{\text{tot}}$, la concentration totale des espèces du ligand, sous toutes ses formes.

Compte tenu des différentes formes du ligand, on obtient :

$$[Y]_{\text{tot}} = [Y] + [HY] + [H_2Y] + \dots + [H_n Y] \quad (22)$$

$$[Y]_{\text{tot}} = [Y] \cdot \left(1 + \frac{[H]}{K_{a_n}} + \frac{[H]^2}{K_{a_n} \cdot K_{a_{n-1}}} + \dots + \frac{[H]^n}{K_{a_n} \cdot K_{a_{n-1}} \cdot \dots \cdot K_{a_1}} \right) \quad (23)$$

d'où les proportions relatives de chacune des espèces du ligand L en fonction du pH :

$$\alpha_Y = \frac{[Y]}{[Y]_{\text{tot}}} = 1 + \frac{[H]}{K_{a_n}} + \frac{[H]^2}{K_{a_n} \cdot K_{a_{n-1}}} + \dots + \frac{[H]^n}{K_{a_n} \cdot K_{a_{n-1}} \cdot \dots \cdot K_{a_1}} \quad (24)$$

$$\alpha_{HY} = \frac{[HY]}{[Y]_{\text{tot}}} = \frac{[H]}{K_{a_n}} \alpha_Y \quad (25)$$

$$\alpha_{H_2Y} = \frac{[H_2Y]}{[Y]_{\text{tot}}} = \frac{[H]^2}{K_{a_n} \cdot K_{a_{n-1}}} \alpha_Y \quad (26)$$

....

$$\alpha_{H_n Y} = \frac{[H_n Y]}{[Y]_{\text{tot}}} = \frac{[H]^n}{K_{a_n} \cdot K_{a_{n-1}} \cdot \dots \cdot K_{a_1}} \alpha_Y \quad (27)$$

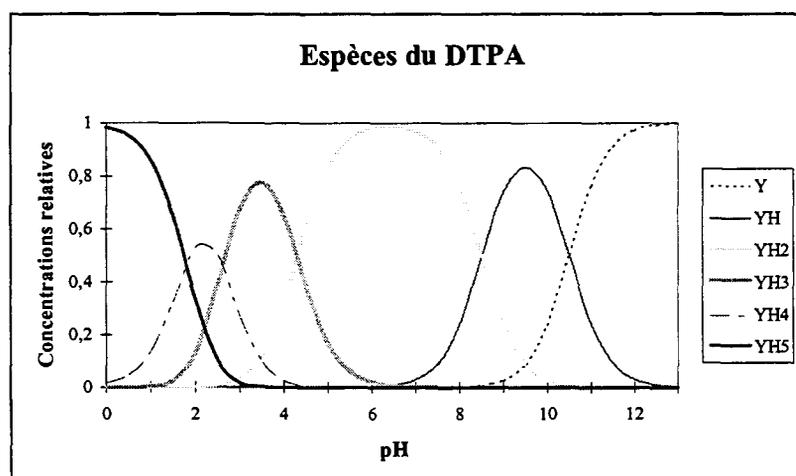
Les valeurs suivantes de K_{a_i} ont été utilisées pour déterminer les domaines de prédominance des différentes espèces protonées d'EDTA et de DTPA :

$pK_{a_i} = -\log K_{a_i} \setminus$ Ligand	DTPA[28]	EDTA[17]
pK_{a_1}	1,80	0,00
pK_{a_2}	2,55	1,50
pK_{a_3}	4,33	2,00
pK_{a_4}	8,60	2,68
pK_{a_5}	10,58	6,11
pK_{a_6}		10,17
Conditions d'étude	$I = 0,1 \text{ mol.L}^{-1} - T = 20^\circ\text{C} - \text{KNO}_3$	$I = 0,1 \text{ mol.L}^{-1} - T = 25^\circ\text{C}$

Tableau C - 1 : Constantes d'acidité de l'EDTA et du DTPA

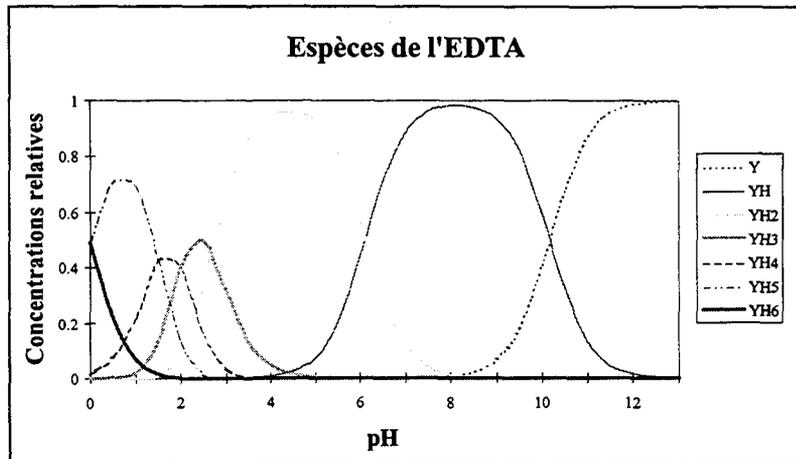
Le diagramme de distribution des espèces du DTPA en fonction du pH (**Figure C - 1**) montre que, dans la zone de pH utilisée dans le procédé TALSPEAK (pH compris entre 1,5 et 3), le DTPA se présente sous la forme d'un mélange de plusieurs formes : $[\text{YH}_3]^{2-}$, $[\text{YH}_4]^-$ et $[\text{YH}_5]^0$. Ce sont en réalité ces espèces, et non pas la forme Y^{5-} , forme basique du ligand, qui vont réagir avec les cations Ln^{3+} et An^{3+} . Une situation similaire est observée pour l'EDTA (mélange de $[\text{YH}_2]^{2-}$, $[\text{YH}_3]^-$ et $[\text{YH}_4]^0$ pour un pH entre 1,5 et 3,0 : voir **Figure C - 2**).

En toute rigueur, pour le DTPA, il faut tenir compte d'une sixième constante d'acidité (existence de $[\text{YH}_6]^+$) [147] mais cette forme n'est importante qu'à pH inférieur à 1,5.



Y représente l'espèce non protonée ; pour simplifier les notations, les charges ne sont pas représentées

Figure C - 1 : Diagramme de distribution des espèces du DTPA en fonction du pH



Y représente l'espèce non protonée ; pour simplifier les notations, les charges ne sont pas représentées

Figure C - 2: Diagramme de distribution des espèces de l'EDTA en fonction du pH.

D - CALCUL DE COURBES DE DISTRIBUTION DES ESPÈCES MÉTALLIQUES EN FONCTION DU pH

On considère la formation et la protonation des complexes 1:1. Les charges ne sont pas représentées. M représente le cation métallique et Y représente la forme la plus basique du ligand.

Soient les réactions de formation et de protonation des complexes MY et les constantes d'équilibres K_1 et K_H correspondantes :



Dans le cas des solutions diluées en espèces métalliques ($[M]_{\text{tot}} \ll [Y]_{\text{tot}}$), on a :

$$[Y]_{\text{tot}} = [Y] \cdot \left(1 + \frac{[H]}{K_{a_n}} + \frac{[H]^2}{K_{a_n} \cdot K_{a_{n-1}}} + \dots + \frac{[H]^n}{K_{a_n} \cdot K_{a_{n-1}} \cdot \dots \cdot K_{a_1}} \right) = A([H]) [Y] \quad (32)$$

et $[M]_{\text{tot}} = [M] + [MY] + [MHY] = [M] (1 + K_1 [Y] + K_1 K_H [Y][H]) \quad (33)$

d'où les concentrations relatives, en fonction du pH, de chacune des espèces métalliques dans le milieu :

$$\alpha_M = \frac{[M]}{[M]_{\text{tot}}} = \frac{1}{\left[1 + K_1 \cdot \frac{[Y]_{\text{tot}}}{A([H])} \cdot (1 + K_H \cdot [H]) \right]} \quad (34)$$

$$\alpha_{MY} = \frac{[MY]}{[M]_{\text{tot}}} = K_1 [Y] \alpha_M \quad (35)$$

$$\alpha_{MHY} = \frac{[MHY]}{[M]_{\text{tot}}} = K_1 K_H [Y] [H] \alpha_M = K_H [H] \alpha_{MY} \quad (36)$$

Un exemple de courbe correspondante est donné dans le Chapitre I (Figure I-12 page 33).

E - CHAMP DE FORCES

1 - Types d'atomes

Les atomes des molécules étudiées ont été définis par les types d'atomes suivants du champ de forces parm94[102] de AMBER 5.0[31] :

Types d'atomes	Molécule
	EDTA ⁴⁻
moitié identique à celle de EDTA ⁴⁻	EDTA(H) ³⁻ avec COOH
	DOTA ⁴⁻
	MIDA ²⁻
	CH ₃ COO ⁻
	NH ₃
	N(CH ₃) ₃

Tableau E - 1 : Types d'atomes utilisés pour les simulations des différents ligands étudiés

2 - Paramètres

Dans le champ de forces commercial[102], il n'est pas défini d'azote sp^3 tertiaire de type NR_3 . Toutefois, les paramètres de l'azote N3 sont identiques aux paramètres de l'azote NT (azote sp^3 tertiaire de type NR_3) dans la version antérieure de AMBER[148]. Nous avons donc utilisé un azote de type N3 pour représenter un azote tertiaire, en incluant deux paramètres supplémentaires concernant les angles H1-CT-N3 :

$$\text{énergie potentielle liée à des angles de ce type : } E_{H1-CT-N3} = K_{\theta} (\theta - \theta_{eq})^2$$

avec θ , angle H1-CT-N3 dans le système étudié,

$$\theta_{eq} = 109,5 \text{ deg,}$$

$$K_{\theta} = 50,0 \text{ kcal/mol/deg}^2.$$

Ces paramètres ont été choisis égaux aux paramètres des angles de type proche déjà inclus dans le champ de forces : angles [hydrogène - carbone sp^3 - azote sp^3] et angles [hydrogène - carbone sp^3 - carbone sp^3].

Des paramètres d'angles dièdre et d'angles impropres ont également été modifiés afin d'assurer la planéité des groupements $H_2(C-COO)$ et $COOH$ au sein des systèmes modélisés en phase gazeuse.

Les tableaux suivants présentent tous les paramètres du champ de forces qui ont été utilisés lors de l'étude des complexes. Les paramètres signalés par **** ont été ajoutés ou modifiés par rapport au champ de force parm94[102]. Un certain nombre de types d'atomes ont notamment été rajoutés pour modéliser les cations alcalino-terreux(II) ($MG = Mg^{2+}$, $AA = Ca^{2+}$, $SR = Sr^{2+}$, $BA = Ba^{2+}$) et lanthanide(III) ($LA = La^{3+}$, $EU = Eu^{3+}$, $LU = Lu^{3+}$).

	Type d'atome	Masse (g)
****	MG	24,30
****	AA	40,08
****	SR	87,62
****	BA	137,33
****	LA	138,96
****	EU	151,97
****	LU	174,97
	IP	22,99
	CT	12,01
	C	12,01
	N3	14,01
	O2	16,00
	H1	1,008
	HW	1,008
	OW	16,00

Tableau E - 2 : Types d'atomes utilisés au cours de ce travail

ANGLES DIÈDRES :

Types d'atome	Multiplicité	Vn (kcal/mol)	γ (deg)	n
X -C -CT-X	4	0	0	2
X -CT-CT-X	9	1,4	0	3
X -CT-N3-X	9	1,4	0	3

ANGLES IMPROPRES :

Types d'atome	Vn (kcal/mol)	γ (deg)	n
X -O2-C -O2	10,50	180,0	2,0

ANGLES :

Types d'atome	K_{θ} (kcal/mol/deg ²)	θ_{eq} (deg)
**** H1-CT-N3	50,0	109,50
HW-OW-HW	100,0	104,52
HW-HW-OW	0,0	127,74
CT-C -O2	70,0	117,00
O2-C -O2	80,0	126,00
CT-CT-CT	40,0	109,50
CT-CT-H1	50,0	109,50
H1-CT-H1	35,0	109,50
C -CT-H1	50,0	109,50
C -CT-CT	63,0	111,10
CT-CT-N3	80,0	111,20
C -CT-N3	80,0	111,20
CT-N3-CT	50,0	109,50

VAN DER WAALS :

Type d'atome	r^* (Å)	ϵ (kcal/mol)
**** MG	0,7867	0,8750
**** AA	1,3260	0,4495
**** SR	1,7410	0,1180
**** BA	2,1240	0,0471
**** LA	1,9000	0,0650
**** EU	1,6500	0,0750
**** LU	1,4000	0,0850
H1	1,3870	0,0157
HW	0,0000	0,0000
O2	1,6612	0,2100
OW	1,7683	0,1520
CT	1,9080	0,1094
C	1,9080	0,0860
N3	1,8240	0,1700
IP	1,8680	0,0028

LIAISONS :

Type d'atome	K_r (kcal/mol/Å ²)	r_{eq} (Å)
OW-HW	553	0,957
HW-HW	553	1,514
C -CT	317	1,522
C -O2	656	1,25
CT-CT	310	1,526
CT-H1	340	1,09
CT-N3	367	1,471

**** : Paramètres ajoutés ou modifiés

Tableau E - 3 : Paramètres du champ de forces utilisés au cours de ce travail

F - CALCUL DE CHARGES DÉRIVÉES DU POTENTIEL ÉLECTROSTATIQUE

1 - Méthode

Le potentiel est calculé sur une grille de points (grille de points de Merz-Kollman) générée à partir de plusieurs surfaces. Celles-ci sont définies par des sphères de rayons $1,4 R$, $1,6 R$, $1,8 R$ et $2,0 R$ (où R est le rayon de van der Waals) autour de chaque atome (voir **Figure F - 1**). Les calculs sont réalisés avec GAUSSIAN 94 au niveau HF ou, dans certains cas, au niveau MP2. La base d'orbitales atomiques utilisée est une base 6-31G*.

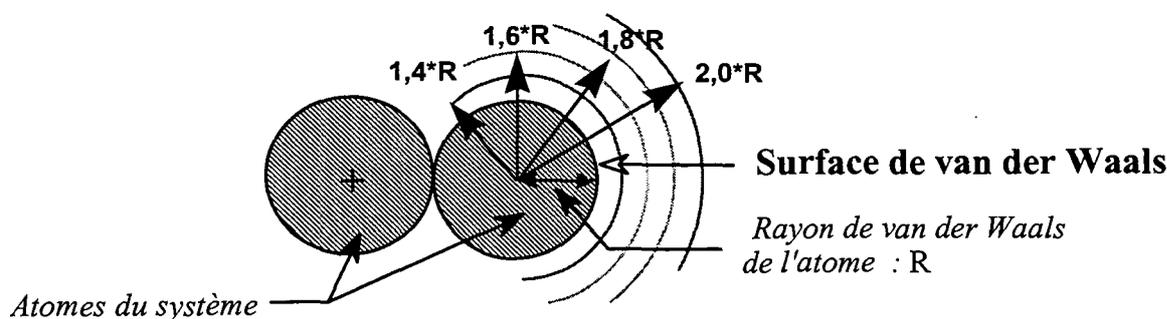


Figure F - 1 : Représentation des surfaces pour lesquelles est calculé le potentiel électrostatique

1 - Méthode d'ajustement RESP

Une des méthodes d'ajustement des charges sur le potentiel électrostatique est appelée RESP (Restrained ElectroStatic Potential)[123]. L'ajustement des charges est réalisé en plusieurs étapes. Il est possible de limiter la valeur absolue de certaines charges et d'imposer l'équivalence entre les charges de certains atomes au moment de leur ajustement. En effet, en mécanique et dynamique moléculaire, certains atomes sont indiscernables : les deux atomes d'hydrogène d'un groupements méthylène ou les deux atomes d'oxygène d'un groupement carboxylate, par exemple. Ces atomes portent rigoureusement les mêmes charges.

La fonction à minimiser $f(q_1, \dots, q_n)$ représente le jeu de charges des n atomes d'une molécule :

$$f(q_1, \dots, q_n) = \chi_{\text{esp}} + \chi_{\text{hyp}}^2 + \lambda_1 g_1 + \lambda_2 g_2 + \dots + \lambda_w g_w \quad (37)$$

$$\text{avec} \quad \chi_{\text{esp}} = \sum_{i=1}^{\text{points ESP}} \left(V_i - \sum_{j=1}^{\text{natomes}} \frac{q_j}{r_{ij}} \right)^2 \quad (38)$$

$$\text{et} \quad \chi_{\text{hyp}}^2 = a \cdot \sum_{j=1}^{\text{natomes}} \left((q_j^2 + b^2)^{1/2} - b \right) \quad (39)$$

χ_{hyp}^2 est une fonction de pénalité permettant de fixer les limites de variation des charges. V_i est le potentiel électrostatique calculé en chimie quantique au point i de l'espace, les q_j sont les charges résultantes, a est un facteur d'échelle définissant les limites asymptotiques de la force de la contrainte hyperbolique χ_{hyp}^2 et b définit la largeur de l'hyperbole autour du minimum.

Toute contrainte linéaire g sur les charges peut être imposée par un multiplicateur de Lagrange λ . La somme de toutes les charges devant être égale à la charge totale de la molécule, ceci constituera dans notre cas la seule contrainte de type g .

En pratique, lors d'une première étape, l'équivalence des charges des atomes de même type est imposée. Dans une seconde étape, l'équivalence des charges de tous les groupements méthylène est imposée. Cette méthodologie est préconisée par Cornell *et al.*[102].

2 - Méthode d'ajustement LE

Les auteurs de la méthode décrite ici sont B. Lévy et M. Enescu[149] d'où le nom que nous lui donnons (LE ou "Lévy Enescu").

$$\text{La condition minimale de l'équation (38) est : } q_i = \sum_j A_{i,j}^{-1} \cdot B_j \quad (40)$$

$$\text{avec } A_{i,j} = \sum_k \frac{1}{r_{ik}} \cdot \frac{1}{r_{jk}} \quad \text{et} \quad B_j = \sum_k V_k \cdot \frac{1}{r_{jk}}$$

$$\text{ce qui correspond à l'expression matricielle : } q = A^{-1} \cdot B \quad (41)$$

Or, la matrice A est quasi-singulière c'est à dire qu'elle comporte des éléments proches de zéro. La matrice inverse comporte, par conséquent, des éléments dont la valeur est très élevée. Ceci conduit à une grande imprécision sur la détermination des charges car une faible modification sur le potentiel électrostatique peut induire une grande variation sur les charges.

La solution pour pallier ce problème consiste à modifier la procédure d'ajustement par moindres carrés en éliminant les valeurs propres de la matrice initiale inférieures à un seuil ϵ et, en imposant que les charges non déterminées par l'ajustement soient calculées à partir de charges de référence peu dépendantes de la conformation (les charges de Mulliken par exemple), cela, en s'assurant que cette nouvelle distribution de charges permette de reproduire correctement le potentiel électrostatique.

Ainsi, on définit deux sous-matrices P et Q , avec P la matrice représentant la projection sur l'espace défini par les vecteurs propres de A dont la valeur propre est supérieure au seuil ϵ et Q la matrice des charges de référence $q^{(0)}$.

$$P + Q = 1 \quad (42)$$

$$P \cdot q = (P \wedge P + Q)^{-1} \cdot B \quad (43)$$

$$Q \cdot q = Q \cdot q^{(0)} \quad (44)$$

L'ajustement est réalisé sur les valeurs propres de la matrice A supérieures au seuil ε (matrice P). Les autres charges (matrice Q) sont assignées à partir des charges $q^{(0)}$ de référence.

2 - Applications

a - Charges RESP dérivées de potentiels électrostatiques d'EDTA⁴⁻ calculés au niveau MP2

Des calculs MP2/6-31G* ont été réalisés sur onze conformations de la molécule EDTA⁴⁻ (conformations issues d'une trajectoire de dynamique moléculaire). En effet, comme nous nous intéressons à une molécule de charge totale -4, un calcul HF peut sembler insuffisant pour représenter correctement le potentiel électrostatique. Afin de vérifier que tel n'est pas le cas, des calculs ont également été effectués au niveau MP2.

Les charges de Mulliken obtenues au niveau HF et au niveau MP2 (voir **Tableau F - 1**) sont assez proches. Les charges dérivées du potentiel électrostatique par RESP/HF et par RESP/MP2 sont également assez proches : elles présentent les mêmes variations avec la conformation et, dans les deux cas, les charges obtenues sur l'atomes d'azote ont une valeur absolue faible. Ceci semble indiquer qu'un calcul HF est effectivement suffisant pour dériver les charges du potentiel électrostatique.

	Charges moyennes sur onze conformations d'EDTA ⁴⁻ (écart maximal entre parenthèses)			
	HF/Mulliken	MP2/Mulliken	HF/RESP	MP2/RESP
H1	0,14 (0,06)	0,13 (0,07)	0,00 (0,26)	-0,02 (0,28)
C2	-0,08 (0,04)	-0,13 (0,04)	-0,03 (0,59)	0,01 (0,69)
N3	-0,64 (0,07)	-0,46 (0,06)	0,01 (0,41)	0,02 (0,45)
C4	-0,14 (0,03)	-0,18 (0,03)	0,01 (0,48)	0,02 (0,51)
H5	0,10 (0,03)	0,09 (0,03)	-0,05 (0,16)	-0,07 (0,17)
C6	0,73 (0,04)	0,48 (0,04)	0,77 (0,13)	0,62 (0,14)
O7	-0,79 (0,02)	-0,66 (0,03)	-0,83 (0,04)	-0,75 (-0,04)

Tableau F - 1 : Charges RESP déduites de calculs quantiques au niveau MP2 ou HF

b - Calcul de charges LE sur EDTA⁴⁻

Les énergies de dix conformations de la molécule d'EDTA⁴⁻ ainsi que les RRMS correspondant entre les potentiels électrostatiques calculés au niveau HF (avec une base 6-31G*) et à partir de deux

répartitions de charge calculées par la méthode LE sur les dix conformations ($\epsilon = 0,105$ ou $\epsilon = 0,300$) sont présentées dans le **Tableau F - 2**. Les répartitions de charges sont indiquées dans le texte (Tableau III-5).

N°	Conformation	Énergie (u. a.)	RRMS (%)	
			$\epsilon = 0,105$	$\epsilon = 0,300$
1	<i>gauche</i>	-1092,95288	2,51	3,12
2	<i>gauche</i>	-1092,93602	2,56	2,92
3	<i>gauche</i>	-1092,88208	3,43	4,06
4	<i>trans</i>	-1092,94473	1,83	2,2
5	<i>trans</i>	-1092,97568	1,19	1,56
6	<i>trans</i>	-1092,95589	1,32	1,83
7	<i>trans</i>	-1092,97697	1,23	1,67
8	<i>trans</i>	-1092,98438	1,11	1,38
9	<i>trans</i>	-1092,97513	1,25	1,54
10	<i>trans</i>	-1092,95983	1,32	1,66

Tableau F - 2 : Énergie de dix conformations et qualité de l'ajustement des charges LE sur les potentiels électrostatiques correspondants

G - CALCUL GAUSSIAN 94 EN PRÉSENCE D'UNE CHARGE PONCTUELLE

Deux méthodes sont utilisables pour calculer les charges de Mulliken d'une molécule polarisée par la présence d'une charge ponctuelle à proximité. Les mots clés CHARGE ou MASSAGE donnent des résultats identiques à condition d'imposer que le calcul soit réalisé sans réorientation de la molécule et sans tenir compte des simplifications liées à la symétrie. En effet, les positions des charges ponctuelles sont fixées en coordonnées cartésiennes et sont donc dépendantes du repère.

Par contre, pour étudier les charges dérivées du potentiel électrostatique calculé par la méthode de Merz-Kollman, seul le mot clé CHARGE peut être utilisé (limitation intrinsèque à GAUSSIAN 94). Ce potentiel électrostatique reflète alors l'influence du champ électrique créé par la charge ponctuelle sur la molécule. Ce mot clé est d'ailleurs utilisé pour simuler l'influence d'un solvant chargé sur une molécule.

Exemples de fichiers d'entrée :

Utilisation de CHARGE :

```
%mem=128mb
# hf/6-31++g(d) charge nosymm scf=direct test pop=mk iop(6/33=2)

charge ponctuelle +3

-4 1
X
O 1 r2
O 2 r3 1 a3
O 1 r4 2 a4 3 d4

.....

H 21 r33 11 a33 1 d33
Variables:
r2= 2.3924
r3= 2.2328

.....

a33= 110.98
d33= 75.31
0.0 0.0
0.0 3.0
```

Utilisation de MASSAGE :

```
%mem=128mb
# hf/6-31++g(d) massage nosymm scf=direct test fchk

charge ponctuelle +3

-4 1
X
O 1 r2
O 2 r3 1 a3
O 1 r4 2 a4 3 d4

.....

H 21 r33 11 a33 1 d33
Variables:
r2= 2.3924
r3= 2.2328

.....

a33= 110.98
d33= 75.31
0 ch 3.0 0.0 0.0 0.0
```

H - SIMULATIONS DES COMPLEXES AQUA DE CATIONS ALCALINO-TERREUX(II) ET DE CATIONS DE CHARGE +3

Les cations **alcalino-terreux** (**paramètres de Åqvist[80]**) ont été simulés par dynamique moléculaire en phase aqueuse en l'absence de contre-ions. Nous décrivons ici également les résultats d'hydratation obtenus pour trois cations lanthanide (**La³⁺, Eu³⁺ et Lu³⁺**) en utilisant un jeu de paramètres approximatifs issus d'un criblage rapide (**jeu de paramètres N°1**). Les résultats correspondant obtenus en utilisant les paramètres affinés (jeu de paramètres N°2) sont décrits dans le Chapitre III.

Pour les cations alcalino-terreux, comme attendu, les calculs conduisent à des distances cation - eau proches des distances expérimentales (voir **Tableau H - 1**). Les valeurs de $\Delta\Delta G^{\text{hyd}}$ (voir **Tableau H - 2**) calculées ici sont proches des valeurs expérimentales ainsi que des valeurs obtenues par Åqvist[80], bien que la représentation du solvant utilisée ici soit différente de celle de Åqvist. Les résultats sont également comparables, à 1,0 kcal.mol⁻¹ près, aux résultats de Muzet *et al.* [85] obtenus avec le même modèle d'eau mais avec un cut-off de 10 Å et sans prendre en compte les interactions à longue distance (*i.e.* sans méthode PME).

Pour les cations de charge +3 (voir **Tableau H - 1** et **Tableau H - 2**), les résultats obtenus reproduisent relativement bien les données expérimentales d'hydratation de La³⁺, Eu³⁺ et Lu³⁺ (différences d'enthalpie libre d'hydratation, nombre de coordination, distances cation - eau). Les distances cation - eau calculées sont cependant un peu plus courtes que les distances expérimentales alors que les différences d'enthalpie libre d'hydratation sont un peu trop importantes.

Cut-off	15 Å		15 Å		Expérience	
	PME		PME			
	Non		Oui			
Cation M \ Structure	d(M-O _{eau})	NC/O _{eau}	d(M-O _{eau})	NC/O _{eau}	d(M-O _{eau})	NC/O _{eau}
Mg ²⁺	1,95	6,0	1,95	6,0	2,05-2,10[80]	
Ca ²⁺	2,35	8,0	2,35	8,0	2,39-2,42[80]	
Sr ²⁺	2,55	8,3	2,55	8,3	2,53[80]	
Ba ²⁺	2,75	9,0	2,75	8,9	2,75[80]	
La ³⁺	2,58	9,6	2,56	9,5	2,58[134,36]	9,1[134,36]
Eu ³⁺	2,34	8,8	2,37	8,8	2,43-2,45[134,36]	8,3-8,6[134,36]
Lu ³⁺	2,18	7,7	2,22	7,9	2,31-3,34[134,36]	8,0-7,7[134,36]

Jeu N°1 :

$\{r^*(La)=1,925 \text{ \AA} ; \epsilon(La) = 0,060 \text{ kcal/mol}\}$

$\{r^*(Eu)=1,700 \text{ \AA} ; \epsilon(Eu) = 0,045 \text{ kcal/mol}\}$

$\{r^*(Lu)=1,500 \text{ \AA} ; \epsilon(Lu) = 0,035 \text{ kcal/mol}\}$

Tableau H - 1 : Structures d'hydratation de cations alcalino-terreux(II) et lanthanide(III) - Calculs dans différentes conditions

Cut-off	15 Å		Autres calculs [80,85]	Expérience [80,136]
	PME			
	Non		Oui	
Ca ²⁺ → Sr ²⁺			35,3	35
Ca ²⁺ → Ba ²⁺	67,4			66
Sr ²⁺ → Ba ²⁺			31,3	31
Ca ²⁺ → Mg ²⁺			-76,6	-74
La ³⁺ → Lu ³⁺	-102,6		-102,5	-99
La ³⁺ → Eu ³⁺	-55,7		-55,1	-49
Eu ³⁺ → Lu ³⁺	-46,8		-46,6	-50

Tableau H - 2 : Enthalpies libres d'hydratation relatives des cations alcalino-terreux(II) et lanthanide (III) (calculs réalisés avec 41 fenêtres)

I - CRIBLAGE DES PARAMÈTRES DE La^{3+} , Eu^{3+} ET Lu^{3+} PAR CALCULS DE ΔG^{hyd}

Des mutations exploratoires des cations Ln^{3+} libres dans l'eau (méthode de perturbation d'enthalpie libre, 11 fenêtres, 55 ps, cut-off = 10 Å) ont été réalisées avec différents couples de paramètres ($r^*_{\text{Ln}}, \epsilon_{\text{Ln}}$) susceptibles de représenter Eu^{3+} et Lu^{3+} , les paramètres ($r^*_{\text{La}}, \epsilon_{\text{La}}$) étant fixés. Les tableaux ci-après reprennent les types de mutation réalisés, les paramètres correspondants pour les cations Ln^{3+} et les valeurs de ΔG calculées par accumulation dans le sens direct $M_1^{3+} \rightarrow M_2^{3+}$ ou dans le sens inverse $M_2^{3+} \rightarrow M_1^{3+}$. Les résultats indiqués en italique sont les résultats obtenus pour les couples de paramètres retenus.

M_1^{3+}		M_2^{3+}		Sens inverse	Sens direct
r^*_M	ϵ_M	r^*_M	ϵ_M	(kcal/mol)	(kcal/mol)
1,900	0,065	1,600	0,075	60,5	-59,6
		<i>1,650</i>	<i>0,075</i>	<i>49,9</i>	<i>-49,2</i>
		1,600	0,080	59,5	-58,8
		1,650	0,080	48,3	-47,8
		1,700	0,080	38,2	-37,5
		1,750	0,080	27,0	-27,7
		1,600	0,085	57,4	-56,4
		1,650	0,085	47,3	-46,6
		1,700	0,085	36,2	-35,7
		1,750	0,085	24,7	-24,4
		1,650	0,090	45,6	-45,0
		1,700	0,090	34,5	-34,2
		1,750	0,090	23,7	-23,4

Tableau I - 1 : Mutations exploratoires $\text{La}^{3+} \rightarrow \text{Eu}^{3+}$ en phase aqueuse

M_1^{3+}		M_2^{3+}		Sens inverse	Sens direct
r^*_M	ϵ_M	r^*_M	ϵ_M	(kcal/mol)	(kcal/mol)
1,900	0,065	<i>1,400</i>	<i>0,085</i>	<i>99,9</i>	<i>-97,9</i>
		1,450	0,085	88,9	-88,4
		1,400	0,090	99,5	-97,4
		1,450	0,090	88,1	-85,8
		1,500	0,090	77,0	-75,8
		1,500	0,100	74,9	-73,6
		1,550	0,100	63,7	-62,3
		1,600	0,100	53,1	-52,3
		1,500	0,105	73,7	-61,7
		1,550	0,105	62,4	-51,9
		1,600	0,105	52,7	-70,7
		1,550	0,110	72,0	-61,0
		1,600	0,110	51,0	-50,1

Tableau I - 2 : Mutations exploratoires $\text{La}^{3+} \rightarrow \text{Lu}^{3+}$ en phase aqueuse

M_1^{3+}		M_2^{3+}		Sens inverse	Sens direct
r^*_M	ϵ_M	r^*_M	ϵ_M	(kcal/mol)	(kcal/mol)
<i>1,650</i>	<i>0,075</i>	<i>1,400</i>	<i>0,085</i>	<i>49,5</i>	<i>-49,0</i>

Tableau I - 3 : Mutation exploratoire $\text{Eu}^{3+} \rightarrow \text{Lu}^{3+}$ en phase aqueuse

J - ÉVOLUTION DES SYSTÈMES M^{n+} , $EDTA^{4-}$, $(4-n) Na^+$ AU COURS DU TEMPS DE SIMULATION

Les figures ci-après représentent l'évolution des distances entre les contre-ions Na^+ et le ligand au cours des DM des complexes *endo* d' $EDTA^{4-}$ (avec des cations M^{n+} , alcalino-terreux(II) ou lanthanide(III)), réalisées avec un cut-off de 15 Å (simulations N°4 et N°8 du Chapitre V). Dans le cas des complexes des alcalino-terreux(II), seule est représentée l'évolution du cation Na^+ s'éloignant le moins rapidement des complexes *endo*.

Les huit atomes d'oxygène du ligand $EDTA^{4-}$ sont notés O_i où $i = 5, 6, 11, 12, 25, 26, 31$ ou 32 , les atomes d'oxygène de numéros consécutifs appartenant à un même carboxylate.

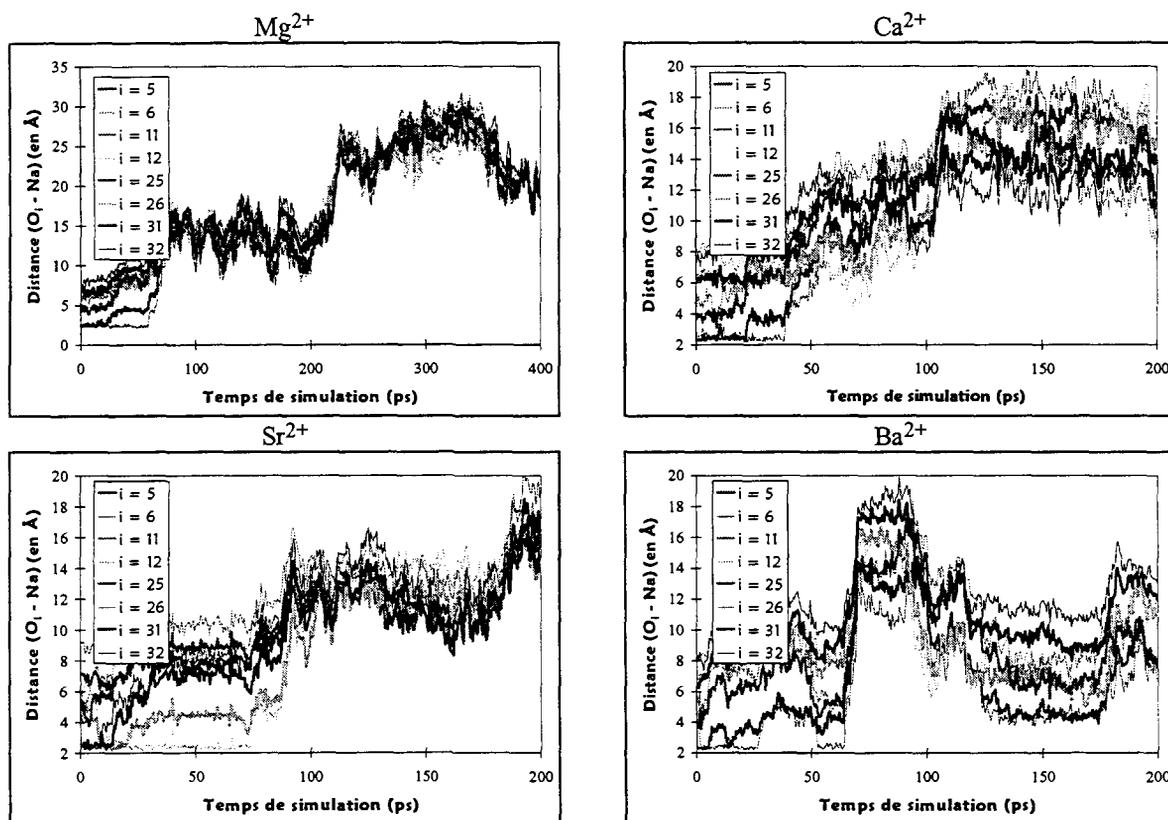


Figure J - 1 : Représentation de l'évolution des distances $Na^+ - EDTA^{4-}$ au cours des simulations des systèmes $M^{2+}, EDTA^{4-}, 2 Na^+$ (complexes *endo* de M^{2+})

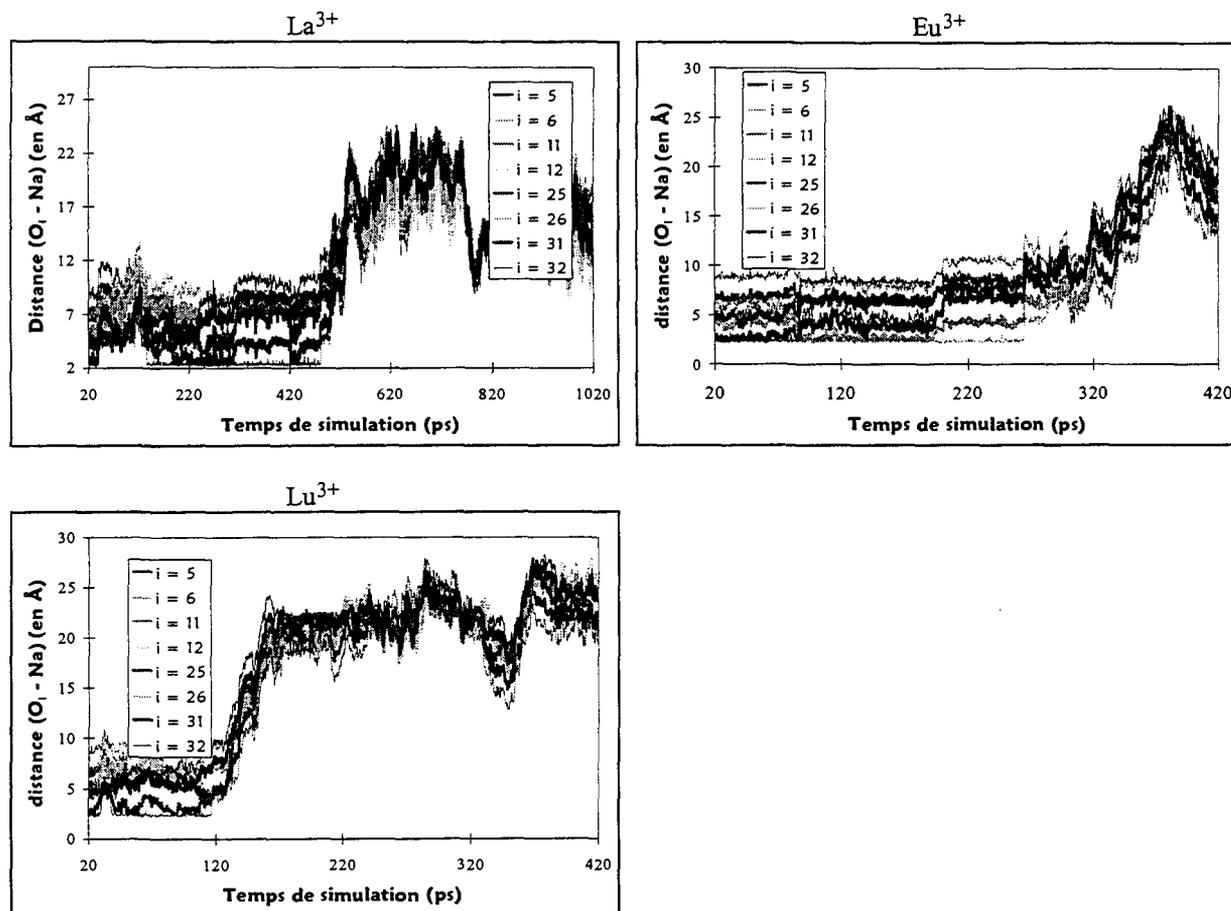


Figure J - 2 : Représentation de l'évolution des distances $\text{Na}^+ - \text{EDTA}^{4-}$ au cours des simulations des systèmes $\text{Ln}^{3+}, \text{EDTA}^{4-}, \text{Na}^+$ (complexes *endo* de Ln^{3+})

K - STRUCTURES DE COMPLEXES [Ln(EDTA)]⁻ EN SOLUTION AQUEUSE ÉTUDIÉES PAR EXAFS

1 - Conditions expérimentales

a - Préparation des échantillons

Les solutions de complexe de [Ln(EDTA)]⁻ ont été préparées en mélangeant dans l'eau des quantités équimolaires (0,05 mol.L⁻¹) de cristaux de LnCl₃ hydraté (NdCl₃, 6 H₂O – GdCl₃, 6 H₂O – DyCl₃, 6 H₂O – LuCl₃, 5 H₂O) et de ligand sous forme de poudre (EDTA, Na₂, 2 H₂O). Le pH de la solution a ensuite été ajusté entre 5,2 et 5,8, avec NaOH 1 mol.L⁻¹. Cet ajustement permet de s'assurer que les complexes ne sont pas protonés tout en s'affranchissant des risques d'hydrolyse. La concentration finale des solutions est d'environ 0,046 mol.L⁻¹.

b - Acquisition des spectres EXAFS

Les spectres EXAFS ont été enregistrés sur le poste expérimental D44 sur l'anneau DCI du LURE (Laboratoire d'Utilisation du Rayonnement Électromagnétique), Université d'Orsay, dans les conditions suivantes :

- Monochromateur double cristaux Si111,
- Détection : chambres à ionisation remplies d'air,
- Enregistrement au seuils L_{III} des lanthanides,
- Calibration en énergie du monochromateur :
 - Feuille de Mn (6556.6 eV) pour les seuils du Nd et du Gd,
 - Feuille de Cu (8993.9 eV) pour les seuils du Dy et du Lu,
- Résolution expérimentale : de 2,0 eV pour le Nd à 4,4 eV pour le Lu.

2 - Résultats

Les résultats obtenus pour les complexes de Nd³⁺, Gd³⁺, Dy³⁺ et Lu³⁺ avec EDTA⁴⁻ sont présentés sur le **Tableau K - 1** où ils sont comparés aux résultats de la littérature pour les complexes correspondants et pour les complexes aqua. On note que les distances moyennes obtenues sont un peu plus longues que les distances obtenues pour les complexes aqua, ce qui est en accord avec une gêne stérique plus importante dans le cas des complexes d'EDTA⁴⁻.

Ln ³⁺	d _{moy} en solution ^(a) (Å)	DW ^(a) (Å)	d _{moy} en solution ^(b) (Å)	d _{moy} à l'état solide ^(c) (Å)	d _{aqua} ^(d) (Å)
Nd ³⁺	2,536 ± 0,008**	0,061	2,41	2,534	2,504 ± 0,004
Gd ³⁺	2,437 ± 0,017	0,032	2,37	2,480	2,401 ± 0,006
Dy ³⁺	2,387 ± 0,016	0,036	2,29	2,467	2,371 ± 0,001
Lu ³⁺	2,325 ± 0,015	0,019	2,25	/	2,314 ± 0,001

**Les paramètres électroniques et la procédure d'ajustement ont été testés sur [Nd(EDTA)]⁻ monocristallin.

^(a) Notre travail[141] ; ^(b) Valeurs EXAFS de Yamaguchi et al.[140] ; ^(c) Structures cristallines répertoriées dans la CSD[33] ; ^(d) Valeurs EXAFS de David et al.[142]

Tableau K - 1 : Distance moyenne Ln-N/O pour les complexes [Ln(EDTA)]⁻ en solution aqueuse, obtenus par mesure EXAFS – Comparaison avec les valeurs correspondantes de la littérature (en solution et à l'état solide) et avec les valeurs obtenues par EXAFS pour les complexes aqua

**LISTE DES TABLEAUX
ET DES FIGURES**

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION

Tableau 1 :	Bilan des données expérimentales disponibles sur les complexes des familles de molécules utilisées pour la séparation An(III) / Ln(III).....	10
-------------	--	----

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE : STRUCTURES, STABILITÉS EXPÉRIMENTALES ET ÉTUDES THÉORIQUES DE COMPLEXES DE LIGANDS

POLYAMINOCARBOXYLATE

Tableau I-1 :	Rayons ioniques des cations Ln ³⁺ pour des nombres de coordination de 8 ou 9 et caractéristiques des structures des complexes [Ln(EDTA)] ⁻ à l'état solide présentes dans la base de données CSD	21
Tableau I-2 :	Structures des complexes [M(EDTA)] ⁽⁴⁻ⁿ⁾ avec n = 1 - 2 dans la CSD	23
Tableau I-3 :	Valeurs expérimentales de log β _i pour les complexes de Ln ³⁺ avec EDTA ⁴⁻ , DOTA ⁴⁻ et MIDA ²⁻	29
Tableau I-4 :	Paramètres thermodynamiques (en kcal/mol) des complexes [Ln(EDTA)] ⁻	31
Tableau I-5 :	Constantes de protonation des complexes [An(EDTA)] ⁻ et [Ln(EDTA)] ⁻	32
Tableau I-6 :	Valeurs expérimentales de log β _i pour des complexes de M ⁺ et M ²⁺ avec EDTA ⁴⁻ , DOTA ⁴⁻ et MIDA ²⁻	35
Tableau I-7 :	Constantes d'équilibres, différences d'enthalpie et d'entropie de complexation pour les complexes d'EDTA ⁴⁻ , de DOTA ⁴⁻ et de MIDA ²⁻ avec les alcalino-terreux(II).....	35
Tableau I-8 :	Études de Mécanique et Dynamique moléculaire de complexes de Ln ³⁺ : Récapitulatif des études modélisant les interactions cation - ligand de manière non covalente (potentiel de Lennard-Jones et potentiel de Coulomb seulement).....	37

CHAPITRE II : MÉTHODES

Tableau II-1 :	Nombres de fenêtres et δλ utilisés lors des calculs de différences d'enthalpies libres - Durées de simulation correspondantes	51
----------------	---	----

CHAPITRE III : CALIBRATION DU CHAMP DE FORCES

Tableau III-1 :	Charges RESP dérivées du potentiel électrostatique HF/6-31G* sur EDTA ⁴⁻	58
Tableau III-2 :	Fragments de la molécule d'EDTA ⁴⁻ - Caractéristiques des conformations sur lesquelles les calculs de charge ont été réalisés.....	60
Tableau III-3 :	Charges RESP sur différents fragments de l'EDTA : Mise en évidence que les charges des atomes d'azote sont dépendantes du niveau de substitution de ces atomes.....	61
Tableau III-4 :	Répartitions de charges à envisager pour EDTA ⁴⁻	62
Tableau III-5 :	Charges sur EDTA ⁴⁻ calculées par la méthode LE	63
Tableau III-6 :	Charges de Mulliken sur EDTA ⁴⁻ avec une charge ponctuelle q, positive, à proximité.....	64
Tableau III-7 :	Charges NBO sur EDTA ⁴⁻ avec une charge ponctuelle q, positive, à proximité.....	65
Tableau III-8 :	Géométries calculées (moyenne sur 150 ps de DM) et expérimentales des complexes [M(EDTA)] ⁽⁴⁻ⁿ⁾ (M ⁿ⁺ = Ca ²⁺ , Ba ²⁺ , Eu ³⁺)	67
Tableau III-9 :	Charges sur EDTA(H) ³⁻ protoné sur un atome d'oxygène.....	69
Tableau III-10 :	Charges sur DOTA ⁴⁻	70
Tableau III-11 :	Charges sur MIDA ²⁻	70
Tableau III-12 :	Charges sur CH ₃ COO ⁻	71

LISTE DES TABLEAUX

Tableau III-13 : Caractéristiques des structures expérimentales d'hydratation des Ln ³⁺ en solution aqueuse (distances en Å).....	73
Tableau III-14 : Enthalpies libres d'hydratation des Ln ³⁺	73
Tableau III-15 : Simulations de cations Ln ³⁺ libres dans l'eau : Conditions de calcul.....	74
Tableau III-16 : Paramètres de Lennard-Jones, différences d'enthalpies libres et structures d'hydratation calculées pour La ³⁺ , Eu ³⁺ et Lu ³⁺ en utilisant un cut-off de 10 Å (Simulations N°1 et 1a).....	76
Tableau III-17 : Structures et différences d'enthalpies libres d'hydratation de La ³⁺ , Eu ³⁺ et Lu ³⁺ - Comparaison expérience (exp) / calcul (calc).....	77
Tableau III-18 : Paramètres de van der Waals extrapolés pour la série des Ln ³⁺ (et différences d'enthalpies libres d'hydratation expérimentales correspondantes).....	79
Tableau III-19 : Distances lanthanide - oxygène (en Å) et énergies d'interaction cation / ligand (en kcal/mol) dans les complexes [Ln(H ₂ O)] ³⁺ optimisés en MM et en MQ (Ln = La, Eu, Gd, Lu).....	81
Tableau III-20 : Énergies d'interaction cation / ligand (en kcal/mol) calculées par MM et MQ pour des complexes [Ln(NH ₃) _n] ³⁺ , les distances Ln-N correspondant aux distances expérimentales dans les complexes d'EDTA ⁴⁻	82
Tableau III-21 : Énergies d'interaction cation / ligand (en kcal/mol) calculées par MM et MQ pour des complexes [Ln(TMA)] ³⁺ , les distances Ln-N correspondant aux distances expérimentales dans les complexes d'EDTA ⁴⁻	82
Tableau III-22 : Caractéristiques structurales et énergétiques des complexes [Ln(NH ₃) _n] ³⁺ optimisés en MQ et modélisés par DM (Ln = La, Eu, Lu et n = 1-3).....	84
Tableau III-23 : Rapport des énergies d'interaction calculées par MQ et par MM pour les complexes [Ln(NH ₃) _n] ³⁺ avec Ln = La, Eu, Lu et n = 1-3	85
Tableau III-24 : Caractéristiques structurales et énergétiques des systèmes [Ln(CH ₃ COO)] ²⁺ (Ln = La, Eu, Lu) optimisés par MQ et par MM	86
Tableau III-25 : Énergies d'interaction cation / ligand (en kcal/mol) calculées par MM et MQ pour des complexes [Ln(CH ₃ COO)] ²⁺ pour lesquels le groupement acétate est monodentate.....	87

CHAPITRE IV : SIMULATION DES

LIGANDS LIBRES

Tableau IV-1 : Simulations des complexes d'EDTA ⁴⁻	93
Tableau IV-2 : Variation des énergies internes du groupement (NCH ₂ CH ₂ N) et de la molécule d'EDTA ⁴⁻ et ainsi que de leurs énergies d'interaction avec l'eau lors du passage de la forme <i>trans</i> à la forme <i>gauche</i> d'EDTA ⁴⁻	94
Tableau IV-3 : Caractéristiques structurales et énergétiques (en kcal/mol) des systèmes M ⁿ⁺ :EDTA ⁴⁻ (n = 1-3) dans l'eau.....	102
Tableau IV-4 : Simulations des complexes de DOTA ⁴⁻ - Conditions de calcul.....	103
Tableau IV-5 : Simulations des complexes d'EDTA(H) ³⁻ (avec COOH).....	109

CHAPITRE V : COMPLEXES D'EDTA⁴⁻ AVEC DES

CATIONS ALCALINO-TERREUX(II) ET LANTHANIDE(III)

Tableau V-1 : Caractéristiques des milieux simulés dans l'eau	115
Tableau V-2 : Dynamiques moléculaires des complexes d'EDTA ⁴⁻ avec des cations alcalino-terreux(II) ou lanthanide(III) dans l'eau - Conditions de calcul	118
Tableau V-3 : Caractéristiques structurales des complexes [Mg(EDTA)] ²⁻ - Calculs et expérience	119
Tableau V-4 : Caractéristiques structurales des complexes [Ln(EDTA)] ⁻ modélisés avec le jeu de paramètres N°1 et en utilisant soit un cut-off de 12 Å soit un cut-off de 15 Å - Comparaison avec les données cristallines	120
Tableau V-5 : Comparaison des structures cristallines (exp) et des structures simulées dans l'eau (calc) des complexes d'EDTA ⁴⁻ avec des cations alcalino-terreux(II) et lanthanide(III).....	123
Tableau V-6 : Caractéristiques énergétiques (en kcal/mol) des complexes <i>endo</i> [M(EDTA)] ⁽⁴⁻ⁿ⁾ - Moyennes sur 100 à 400 ps de DM.....	126
Tableau V-7 : Caractéristiques structurales et énergétiques moyennes (énergies en kcal/mol) des complexes <i>exo</i> [M(EDTA)] ⁽⁴⁻ⁿ⁾ (n = 2, 3) simulés par DM en phase aqueuse.....	132

LISTE DES TABLEAUX

Tableau V-8 :	Conditions de calcul des enthalpies libres des complexes d'EDTA ⁴⁻ dans l'eau.....	135
Tableau V-9 :	Différences d'enthalpies libres (en kcal/mol) : ΔG_3 , ΔG_4 et $\Delta \Delta G_c$ pour les complexes de type <i>endo</i> [M(EDTA)] ⁽⁴⁻ⁿ⁾ où M ⁿ⁺ = Mg ²⁺ , Ca ²⁺ , Sr ²⁺ , Ba ²⁺ , La ³⁺ , Eu ³⁺ , Lu ³⁺	135
Tableau V-10 :	Différences d'enthalpie libres (en kcal/mol) : ΔG_3 , ΔG_4 et $\Delta \Delta G_c$ pour les complexes de type <i>exo</i> [M(EDTA)] ²⁻ où (M ²⁺ = Ca ²⁺ , Sr ²⁺ , Ba ²⁺).....	138

CHAPITRE VI : COMPLEXES DE CATIONS LANTHANIDE(III)

AVEC LES LIGANDS DOTA⁴⁻, MIDA²⁻ ET EDTA(H)³⁻

Tableau VI-1 :	Caractéristiques des systèmes simulés : complexes, contre-ions et boîtes d'eau utilisées	143
Tableau VI-2 :	Dynamiques moléculaires de complexes de DOTA ⁴⁻ dans l'eau - Conditions de calcul	145
Tableau VI-3 :	Comparaison des structures cristallines (exp) et des structures simulées dans l'eau (calc) des complexes [M(DOTA)] ⁽⁴⁻ⁿ⁾ avec M ⁿ⁺ = Ca ²⁺ , La ³⁺ , Eu ³⁺ , Lu ³⁺	147
Tableau VI-4 :	Caractéristiques énergétiques (en kcal/mol) des complexes [M(DOTA)] ⁽⁴⁻ⁿ⁾ des complexes <i>endo</i> [M(EDTA)] ⁽⁴⁻ⁿ⁾ simulés en phase aqueuse. Moyennes sur 100 à 400 ps de DM	153
Tableau VI-5 :	Comparaison des énergies d'interaction cation / ligand pour les complexes DOTA ⁴⁻ et EDTA ⁴⁻ : Évolution de la différence d'énergie d'interaction en fonction des distances moyennes cation - azote et cation - oxygène	154
Tableau VI-6 :	Énergies de déformation des ligands et énergies de complexation (en kcal/mol) lors de la formation des complexes [M(EDTA)] ⁻ et [M(DOTA)] ⁻ (M ⁿ⁺ = Ca ²⁺ , La ³⁺ , Eu ³⁺ , Lu ³⁺).....	155
Tableau VI-7 :	Différences d'enthalpies libres (en kcal/mol) : ΔG_3 , ΔG_4 et $\Delta \Delta G_c$ pour les complexes [Ln(DOTA)] ⁻ où Ln ³⁺ = La ³⁺ , Eu ³⁺ , Lu ³⁺	158
Tableau VI-8 :	Caractéristiques structurales des complexes [Ln(MIDA) ₂] ⁻ simulés dans l'eau - Moyennes sur 300 ps de DM	163
Tableau VI-9 :	Caractéristiques énergétiques (en kcal/mol) des complexes [Ln(MIDA) ₂] ⁻ simulés dans l'eau - Moyennes sur 100 à 200 ps.....	164
Tableau VI-10 :	Différences d'enthalpies libres (en kcal/mol) : ΔG_3 , ΔG_4 et $\Delta \Delta G_c$ pour les complexes [Ln(MIDA) ₂] ⁻ où Ln ³⁺ = La ³⁺ , Eu ³⁺ , Lu ³⁺	166
Tableau VI-11 :	Caractéristiques structurales des complexes LnEDTA(H) simulés dans l'eau.....	171
Tableau VI-12 :	Caractéristiques énergétiques (en kcal/mol) des complexes LnEDTA(H) simulés dans l'eau.....	172
Tableau VI-13 :	Valeurs expérimentales de log β_{H1} (à 25°C) pour les complexes de l'EDTA avec La ³⁺ , Eu ³⁺ et Lu ³⁺	173
Tableau VI-14 :	Différences d'enthalpies libres (en kcal/mol) : ΔG_3 , ΔG_4 et $\Delta \Delta G_c$ pour les complexes LnEDTA(H) où (Ln ³⁺ = La ³⁺ , Eu ³⁺ , Lu ³⁺).....	173

ANNEXES

Tableau A - 1 :	Complexes de ligands polyaminocarboxylate avec les cations alcalino-terreux(II) répertoriés dans la CSD	182
Tableau A - 2 :	Complexes de ligands polyaminocarboxylate avec les cations lanthanide(III) répertoriés dans la CSD.....	183
Tableau C - 1 :	Constantes d'acidité de l'EDTA et du DTPA.....	186
Tableau E - 1 :	Types d'atomes utilisés pour les simulations des différents ligands étudiés	189
Tableau E - 2 :	Types d'atomes utilisés au cours de ce travail.....	190
Tableau E - 3 :	Paramètres du champ de forces utilisés au cours de ce travail.....	191
Tableau F - 1 :	Charges RESP déduites de calculs quantiques au niveau MP2 ou HF	194
Tableau F - 2 :	Énergie de dix conformations et qualité de l'ajustement des charges LE sur les potentiels électrostatiques correspondants	195
Tableau H - 1 :	Structures d'hydratation de cations alcalino-terreux(II) et lanthanide(III) - Calculs dans	

LISTE DES TABLEAUX

différentes conditions	198
Tableau H - 2 : Enthalpies libres d'hydratation relatives des cations alcalino-terreux(II) et lanthanide (III) (calculs réalisés avec 41 fenêtres).....	198
Tableau I - 1 : Mutations exploratoires $\text{La}^{3+} \rightarrow \text{Eu}^{3+}$ en phase aqueuse	199
Tableau I - 2 : Mutations exploratoires $\text{La}^{3+} \rightarrow \text{Lu}^{3+}$ en phase aqueuse	199
Tableau I - 3 : Mutation exploratoire $\text{Eu}^{3+} \rightarrow \text{Lu}^{3+}$ en phase aqueuse	199
Tableau K - 1 : Distance moyenne Ln-N/O pour les complexes $[\text{Ln}(\text{EDTA})]^-$ en solution aqueuse, obtenus par mesure EXAFS – Comparaison avec les valeurs correspondantes de la littérature (en solution et à l'état solide) et avec les valeurs obtenues par EXAFS pour les complexes aqua	203

LISTE DES FIGURES

INTRODUCTION

Figure 1 :	Représentation de quelques hétérocycles azotés étudiés dans le cadre de la séparation An(III)/Ln(III)	9
Figure 2 :	Principe du procédé TALSPEAK.....	11

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE : STRUCTURES, STABILITÉS EXPÉRIMENTALES ET ÉTUDES THÉORIQUES DE COMPLEXES DE LIGANDS

POLYAMINOCARBOXYLATE

Figure I-1 :	Structures développées des ligands EDTA ⁴⁻ , DOTA ⁴⁻ et MIDA ²⁻	17
Figure I-2 :	Structures cristallines moyennes M/NCH ₂ COO - Analyse ISOGEN	18
Figure I-3 :	Schéma des modes de coordination d'un groupement carboxylate.....	19
Figure I-4 :	Polyèdres de coordination idéaux pour des nombres de coordination de 8 ou 9.....	20
Figure I-5 :	Structure cristalline de [La(EDTA)(H ₂ O) ₃] ⁻ : Illustration de la coordination des molécules d'eau dans les complexes d'EDTA ⁴⁻	21
Figure I-6 :	Evolution des distances cation- ligand (en Å) au sein des complexes [Ln(EDTA)] ⁻ répertoriés dans la CSD	22
Figure I-7 :	Positions possibles du proton dans la forme monoprotonée d'un ligand polyaminocarboxylate	24
Figure I-8 :	Représentation des conformères Δ et Λ des complexes [Ln(DOTA)] ⁻	25
Figure I-9 :	Représentation de la diastéréoisomérisation due à la conformation du cycle azoté	26
Figure I-10 :	Représentation de la variation des enthalpies libres de complexation (-ΔG ₁) des ligands EDTA ⁴⁻ et DTPA ⁵⁻ le long de la série des Ln(III) et des An(III)	28
Figure I-11 :	Stabilités des complexes de Ln ³⁺ avec EDTA ⁴⁻ , DOTA ⁴⁻ et MIDA ²⁻ : Variation de log β ₁ le long de la série des Ln ³⁺ (i = 1 pour EDTA ⁴⁻ et DOTA ⁴⁻ et i = 2 pour MIDA ²⁻).....	30
Figure I-12 :	Exemple de diagramme de distribution des espèces métalliques en présence d'un ligand polyaminocarboxylate, en fonction du pH (cas du système La ³⁺ / EDTA).....	33

CHAPITRE II : MÉTHODES

Figure II-1 :	Représentation schématisée d'une surface d'énergie potentielle et de l'utilisation de la dérivée première pour déterminer le minimum énergétique du système	45
Figure II-2 :	Exemple de fonction de distribution radiale.....	47
Figure II-3 :	Cycle thermodynamique de complexation	49

CHAPITRE III : CALIBRATION DU CHAMP DE FORCES

Figure III-1 :	Représentations éclatée et compacte de deux conformations d'EDTA ⁴⁻ : Mise en évidence du problème des "atomes cachés"	59
Figure III-2 :	Charges dérivées du potentiel électrostatique HF/6-31G* par la méthode RESP pour les fragments (A) à (E) d'EDTA ⁴⁻ . Moyennes des valeurs calculées pour différentes conformations (voir Tableau III-2).....	61
Figure III-3 :	Charges LE sur EDTA ⁴⁻ : Représentation de leur aptitude à reproduire les potentiels électrostatiques de dix conformations (RRMS).....	63
Figure III-4 :	Représentation du système étudié.....	64

Figure III-5 :	Représentation de structures cristallines de complexes d'EDTA ⁴⁻ avec Ca ²⁺ , Ba ²⁺ et Eu ³⁺	66
Figure III-6 :	Représentations de Newman des deux conformations de CH ₃ COO ⁻ considérées.....	70
Figure III-7 :	Cycle thermodynamique d'hydratation entre deux Ln ³⁺ (Ln1 ³⁺ et Ln2 ³⁺).....	72
Figure III-8 :	Criblage des paramètres des Ln ³⁺ permettant de rendre compte de la structure d'hydratation des ion libres.....	75
Figure III-9 :	Mutation par la méthode d'intégration thermodynamique et en utilisant un cut-off de 15 Å d'un Ln ³⁺ vers un autre Ln ³⁺ dans l'eau : Variations de ΔΔG ^{hyd} en fonction de λ.....	77
Figure III-10 :	Droite de corrélation entre les paramètres r* et ε.....	78
Figure III-11 :	Droites de corrélation ΔG ^{hyd} = f(r*) et ΔG ^{hyd} = f(ε).....	79
Figure III-12 :	Caractéristiques des structures de (Ln ³⁺ , n NH ₃) avec n = 1-3.....	84
Figure III-13 :	Représentation des systèmes [Ln ³⁺ : acétate monodentate] (vues perpendiculaires).....	87

CHAPITRE IV : SIMULATION DES

LIGANDS LIBRES

Figure IV-1 :	Représentation des formes <i>gauche</i> et <i>trans</i> d'EDTA ⁴⁻	91
Figure IV-2 :	Structures initiales des simulations N°3 à 7 (système A).....	92
Figure IV-3 :	Structures initiales des simulations N°8, 9 et 10 (système B).....	92
Figure IV-4 :	Structures initiales des simulations N°11, 12 et 13 (système C).....	92
Figure IV-5 :	Évolution de l'énergie interne de (NCH ₂ CH ₂ N) et de l'énergie d'interaction (NCH ₂ CH ₂ N / molécule d'eau pontante) le long de la DM d'EDTA ⁴⁻ sans contre-ion en phase aqueuse (<i>Simulation N°2</i>).....	94
Figure IV-6 :	Minimisations dans le vide des formes 1 et 2.....	95
Figure IV-7 :	Structure du système C après 1000 ps de DM dans le vide.....	96
Figure IV-8 :	Structures des systèmes B minimisées dans le vide.....	96
Figure IV-9 :	Structures des systèmes B après 1000 ps de DM dans le vide.....	97
Figure IV-10 :	Analyse de la simulation N°5 (cut-off 12 Å, sans méthode PME).....	98
Figure IV-11 :	Analyse de la simulation N°7 (cut-off 12 Å, sans méthode PME).....	98
Figure IV-12 :	Structures du système A après 1000 ps de simulation dans l'eau (<i>Simulation N°4</i>).....	99
Figure IV-13 :	Analyse de la simulation N°6 (cut-off 12 Å, avec méthode PME).....	99
Figure IV-14 :	Analyse de la simulation N°5 : Mise en évidence du phénomène de complexation au niveau structural.....	100
Figure IV-15 :	Structures des systèmes (2 Na ⁺ , Ca ²⁺ , EDTA ⁴⁻) après 1000 ps de DM dans l'eau.....	101
Figure IV-16 :	Structure du système (Na ⁺ , Eu ³⁺ , EDTA ⁴⁻) après 900 ps de DM en phase aqueuse (<i>Simulation N°12</i>).....	101
Figure IV-17 :	Structures initiales des simulations 14 à 19 (DOTA ⁴⁻ avec et sans contre-ions Na ⁺).....	103
Figure IV-18 :	Structures de DOTA ⁴⁻ dans le vide.....	104
Figure IV-19 :	Dynamique de DOTA ⁴⁻ dans le vide, sans contre-ions : Évolution des valeurs des angles dièdre NCCN en fonction du temps de simulation.....	104
Figure IV-20 :	Dynamique de DOTA ⁴⁻ dans l'eau, sans contre-ions (<i>Simulation N°19</i>).....	105
Figure IV-21 :	Structure de DOTA ⁴⁻ après 200 ps de DM dans l'eau, sans contre-ions.....	105
Figure IV-22 :	Structure du système (DOTA ⁴⁻ , 4 Na ⁺) minimisé dans le vide.....	106
Figure IV-23 :	Structure du système (DOTA ⁴⁻ , 4 Na ⁺) après 1000 ps de DM dans le vide.....	106
Figure IV-24 :	Évolution de la valeur des angles dièdre NCCN lors de la dynamique du système (DOTA ⁴⁻ , 4 Na ⁺) dans l'eau.....	106
Figure IV-25 :	DM de (4 Na ⁺ , DOTA ⁴⁻) dans l'eau : Mise en évidence du phénomène de complexation (<i>Simulation N°19</i>).....	107
Figure IV-26 :	Structure du système (DOTA ⁴⁻ , 4 Na ⁺) après 1500 ps de DM dans l'eau (vues perpendiculaires).....	107
Figure IV-27 :	Structure initiale d'EDTA(H) ³⁻ , vues perpendiculaires.....	109
Figure IV-28 :	Dynamique d'EDTA(H) ³⁻ (forme protonée sur un carboxylate) dans l'eau : Évolution de	

paramètres structuraux et de paramètres énergétiques en fonction du temps de simulation (Simulation N°22).....	110
---	-----

CHAPITRE V : COMPLEXES D'EDTA⁴⁻ AVEC DES

CATIONS ALCALINO-TERREUX(II) ET LANTHANIDE(III)

Figure V-1 : Structures initiales des complexes <i>endo</i> [M(EDTA)] ⁽⁴⁻ⁿ⁾ , (4-n)Na ⁺ (n = 2, 3) et [M(EDTA)] ²⁻ , M ²⁺	116
Figure V-2 : Structure initiale des complexes <i>exo</i>	117
Figure V-3 : Représentation de l'évolution des distances cation - ligand du complexe [Mg(EDTA)] ²⁻ en fonction du temps de simulation.....	118
Figure V-4 : Structures des complexes [Mg(EDTA)] ²⁻ en fin de DM.....	119
Figure V-5 : Structures des complexes [M(EDTA)] ⁽⁴⁻ⁿ⁾ (M ⁿ⁺ = Ba ²⁺ , Sr ²⁺ , Ca ²⁺ , La ³⁺ , Eu ³⁺ , Lu ³⁺) obtenues après 200 ps de DM en phase aqueuse.....	122
Figure V-6 : Complexes des cations alcalino-terreux(II) avec EDTA ⁴⁻ . Évolution des énergies d'interaction cation / eau et ligand / eau en fonction du temps de simulation.....	125
Figure V-7 : Complexes des Ln ³⁺ avec EDTA ⁴⁻ . Évolution des énergies d'interaction cation / eau et ligand / eau en fonction du temps de simulation.....	125
Figure V-8 : Énergies d'interaction des cations alcalino-terreux(II) complexés (par EDTA ⁴⁻) avec la première et la seconde couche d'hydratation et énergie d'hydratation globale de ces cations - Évolutions au cours du temps de simulation.....	127
Figure V-9 : Hydratation de Ca ²⁺ dans le complexe <i>endo</i> [Ca(EDTA)] ²⁻ après 200 ps de DM.....	128
Figure V-10 : Hydratation de Lu ³⁺ dans le complexe <i>endo</i> [Lu(EDTA)] ⁻ après 400 ps de DM.....	129
Figure V-11 : Simulation du complexe <i>exo</i> [Ba(EDTA)] ²⁻ en phase aqueuse et en présence de deux contre-ions Na ⁺ : Représentation d'une situation où un des contre-ions Na ⁺ est coordonné à un groupement carboxylate du ligand par l'intermédiaire d'une molécule d'eau.....	130
Figure V-12 : Structures des complexes [M(EDTA)] ⁽⁴⁻ⁿ⁾ (où M ⁿ⁺ = Eu ³⁺ , Ba ²⁺ , Sr ²⁺ , Mg ²⁺) obtenues en fin de DM (de 200 à 500 ps) en phase aqueuse à partir de complexes de structures initiales de type <i>exo</i>	131
Figure V-13 : Cycle thermodynamique permettant de calculer des différences d'enthalpies libres de complexation en phase aqueuse (L ⁴⁻ = Ligand).....	134
Figure V-14 : Calcul de ΔG ₄ en phase aqueuse entre des complexes [Ln(EDTA)] ⁻ : Valeurs accumulées pour ΔG ₄ le long du calcul de perturbation d'enthalpie libre (FEP) c'est à dire en fonction de λ - Mise en évidence de l'hystérésis entre un calcul dans le sens direct (M ₁ → M ₂) et dans le sens inverse (M ₂ → M ₁).....	137

CHAPITRE VI : COMPLEXES DE CATIONS LANTHANIDE(III)

AVEC LES LIGANDS DOTA⁴⁻, MIDA²⁻ ET EDTA(H)³⁻

Figure VI-1 : Structures initiales des complexes [M(DOTA)] ⁽⁴⁻ⁿ⁾ où M ⁿ⁺ = Ln ³⁺ ou Ca ²⁺ (vues perpendiculaires).....	144
Figure VI-2 : Structures du complexe [Eu(DOTA)] ⁻ (forme Λ) après 400 ps de DM – Vues perpendiculaires.....	145
Figure VI-3 : Structures simulées des complexes de DOTA ⁴⁻ de forme Δ (complexe de Ca ²⁺ : après 200 de DM ; complexes de Ln ³⁺ : après 400 ps de DM) – Vues perpendiculaires.....	146
Figure VI-4 : Représentation de la première et de la seconde sphère d'hydratation d'Eu ³⁺ au sein des complexes [Eu(DOTA)] ⁻ de forme Δ (à gauche) et de forme Λ (à droite).....	148
Figure VI-5 : Fonctions de distributions radiales de l'eau autour du cation Ca ²⁺ dans le système Ca ²⁺ , DOTA ⁴⁻ , 2 Na ⁺ (forme Δ).....	149
Figure VI-6 : Fonctions de distributions radiales de l'eau autour des cations Eu ³⁺ et Na ⁺ dans le système Eu ³⁺ , DOTA ⁴⁻ , Na ⁺ (forme Λ).....	149
Figure VI-7 : Fonctions de distributions radiales de l'eau autour des cations Ln ³⁺ et Na ⁺ dans les systèmes Ln ³⁺ , DOTA ⁴⁻ , Na ⁺ (forme Δ).....	150
Figure VI-8 : Évolution des paramètres énergétiques (énergies internes et énergies d'interaction) des complexes [Ln(DOTA)] ⁻ en fonction du temps de simulation.....	152

LISTE DES FIGURES

Figure VI-9 :	Représentation de la variation de la différence d'énergie d'interaction entre DOTA ⁴⁻ et EDTA ⁴⁻ en fonction des distances moyennes cation - azote et cation - oxygène	155
Figure VI-10 :	Structures initiales des complexes [Ln(MIDA) ₂] ⁻ (Ln ³⁺ = La ³⁺ , Eu ³⁺ , Lu ³⁺).....	160
Figure VI-11 :	Évolution des distances cation - azote des complexes [Ln(MIDA) ₂] ⁻ en fonction du temps de simulation (Ln ³⁺ = La ³⁺ , Eu ³⁺ , Lu ³⁺).....	161
Figure VI-12 :	Structures des complexes [Ln(MIDA) ₂] ⁻ après 400 ps de DM en phase aqueuse (Ln ³⁺ = La ³⁺ , Eu ³⁺ , Lu ³⁺).....	162
Figure VI-13 :	Étude de la corrélation entre les énergies d'interaction Ln ³⁺ / ligands, calculées lors de simulations de DM en phase aqueuse, et les constantes de complexation expérimentales (pour les ligands MIDA ²⁻ , EDTA ⁴⁻ et DOTA ⁴⁻).....	165
Figure VI-14 :	Structure initiale des complexes LnEDTA(H) (Ln ³⁺ = La ³⁺ , Eu ³⁺ , Lu ³⁺) - Vues perpendiculaires.....	168
Figure VI-15 :	Évolution de distances cation - ligand au sein des complexes LnEDTA(H) en fonction du temps de simulation.....	169
Figure VI-16 :	Structures des complexes LnEDTA(H) après 500 ps de DM (Ln ³⁺ = La ³⁺ , Eu ³⁺ , Lu ³⁺) - Vues perpendiculaires.....	170
Figure VI-17 :	Fonction de distribution radiale de l'eau autour de Lu ³⁺ au sein du complexe LuEDTA(H).....	171

ANNEXES

Figure A - 1 :	Fragment recherché dans la base de données CSD.....	182
Figure C - 1 :	Diagramme de distribution des espèces du DTPA en fonction du pH.....	186
Figure C - 2 :	Diagramme de distribution des espèces de l'EDTA en fonction du pH.....	187
Figure F - 1 :	Représentation des surfaces pour lesquelles est calculé le potentiel électrostatique.....	192
Figure J - 1 :	Représentation de l'évolution des distances Na ⁺ - EDTA ⁴⁻ au cours des simulations des systèmes M ²⁺ , EDTA ⁴⁻ , 2 Na ⁺ (complexes <i>endo</i> de M ²⁺)	200
Figure J - 2 :	Représentation de l'évolution des distances Na ⁺ - EDTA ⁴⁻ au cours des simulations des systèmes Ln ³⁺ , EDTA ⁴⁻ , Na ⁺ (complexes <i>endo</i> de Ln ³⁺).....	201

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] TURLAY R.,
Les déchets nucléaires, un dossier scientifique.
Editions de Physique, 1997
- [2] BARRE J. Y., BOUCHARD J.,
French R & D Strategy for the Back End of the Fuel Cycle.
Stratégie pour la fin du cycle du combustible, Global - Seattle, 1993
- [3] SHANNON R. D.,
Revised Effective Ionic Radii and Systematic Studies of Interatomic Distances on Halides and Chalcogenides.
Acta. Cryst. A, 1976, **32**, 751-767
- [4] PEARSON R. G.,
Hard and Soft Acids and Bases.
J. Am. Chem. Soc., 1963, **85**, 22, 3533-3539
- [5] MUSIKAS C., CUILLERDIER C., COUTIN C.,
Picolinamides, a Possible Family of Actinide Extractants, for the One Step Actinide (VI), (IV) and (III) Separation from the Spent Nuclear Fuels Dissolution Liquors.
22^{ème} Journées des Actinides, Méribel, 1992
- [6] NIGOND L., CONDAMINES N., CORDIER P. Y., LIVET J., MADIC C., CUILLERDIER C., MUSIKAS C.,
Recent Advances in the Treatment of Nuclear Wastes by the Use of Diamide and Picolinamide Extractants.
Separation Science and Technology for Energy Applications, Gatlinburg, Tennessee, 1993
- [7] NASH K. L.,
A Review of the Basic Chemistry and Recent Developments in Trivalent f-element Separations.
Solv. Extr. Ion Exch., 1993, **11**(4), 729-768
- [8] CORDIER P. Y.,
Séparation par extraction liquide-liquide des actinides(III) des lanthanides(III) par de nouvelles molécules : les picolinamides.
Thèse Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand, 15 juillet 1996
- [9] RABBE C.,
Apport de la Modélisation Moléculaire et des Relations Structure-Activité à l'Extraction Liquide-Liquide. Application au cas de l'Extraction d'U(VI) par les Monoamides.
Thèse Université de Rouen, 7 juin 1996
- [10] VITORGE P.,
Complexation de Lanthanides et d'Actinides Trivalents par la Tripyridyl-triazine.
Applications en Extraction Liquide-Liquide.
Rapport CEA-R-5270 (1984)
- [11] WEAVER B., KAPPELMAN F. A.,
Preferential Extraction of Lanthanides over Trivalent Actinides by Monoacidic organophosphates from Carboxylic Acids and from Mixture of Carboxylic Acids and Aminopolyacetic Acids.
J. Inorg. Nucl. Chem., 1968, **30**, 263-272
- [12] KAPPELMAN F. A.,
Method for Separating Americium and Curium from the Lanthanides Rare Earths and Yttrium.
Brevet U. S., 1966, Jan. 18, 3-230-036
- [13] SEMINARA A., MUSUMECI A.,
Absorption and Emission Spectra of Neodymium(III) and Europium(III) Complexes.
Inorg. Chim. Acta, 1984, **95**, 291-307
- [14] KIMURA T., KATO Y., CHOPPIN G. R.,
Hydration Studies of Lanthanide(III) and Actinide(III) Ions by Laser Induced Fluorescence Spectroscopy (LIF).
Workshop on Actinides Solution Chemistry : Separation Chemistry, Tokai, September 1st and 2nd, 1994
- [15] CONDORELLI G., SEMINARA A., MUSUMECI A.,
Lanthanide Complexes with Picolinamide.
J. Inorg. Nucl. Chem., 1974, **36**, 3763-3766
- [16] NAWATA Y., IWASAKI H., SAITO Y.,
The Crystal Structure of bis(pyridine-2-carboxamido)nickel(II) dihydrate.
Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1967, **40**, 515-521

- [17] a) PETTIT L. D., POWELL H. K. J.
IUPAC Stability Constants Database, Academic Software, 1993
b) PERRIN D. G.
Stability Constants of Metal-Ion Complexes, Part B : Organic Ligands,
IUPAC Chemical Data Series N°22, 1979
c) MARTELL A. E., SMITH R. M.
Critical Stability Constants, Plenum Press , New-York and London, vol. 1, 5, 6 (1974, 1982, 1989)
d) Gmelin Handbook of Inorg. Chem. D1(1980), D2(1982), D6(1983), D4(1986)
- [18] FRECHETTE M., BENSIMON C.,
X-ray Multinuclear Magnetic Resonance Study of the Complexes of Lanthanum(III) with
2,2':6',2''-terpyridine.
Inorg. Chem., 1995, **34**, 3520-3527
- [19] DURHAM D. A., FROST G. H., HART F. A.,
Lanthanide Complexes - VII
Tris(2,2':6',2''-terpyridine)lanthanide(III)perchlorates : Fluorescence and Structure.
J. Inorg. Nucl. Chem., 1969, **31**, 833-838
- [20] RADONOVICH L. J., GLICK M. D.,
The Stereochemistry of the Chloropentaaquaterpyridylpraseodymium(III) Ion.
Inorg. Chem., 1971, **10**, 7, 1463-1468
- [21] KEPERT C. J., WEIMIN L., SHELTON B. W., WHITE A. H.,
Structural Systematics of Rare Earth Complexes - V
The hydrated 1:1 adducts of 2,2':6',2''-terpyridine with lanthanoid(III) chlorides.
Austr. J. Chem., 1994, **47**, 365-384
- [22] HOLZ R. C., THOMPSON L. C.,
Spectroscopic and Structural Characterization of the nine-coordinate Adduct of
tris(dipivaloylmethanato)europium(III) with 2,2':6',2''-terpyridine.
Inorg. Chem., 1988, **27**, 4640-4644
- [23] FROST G. H., HART F. A., HEATH C., HURSTHOUSE M. B.,
The Crystal Structure of tris-(2,2',6',2''-terpyridyl)europium(III) perchlorate.
Chem. Comm., 1969, 1421-1422
- [24] CHAN G. Y. S., DREW M. G. B., HUDSON M. J., ISAACS N. S., BYERS P., MADIC C.,
Complexation of TPTZ ligand with the Ce(IV) Nitrate Anion. Formation and Crystal
Structure of Ce(NO₃)₄.L.
Polyhedron, 1996, **15**, 19, 3385-3398
- [25] DURHAM D. A., FROST G. H., HART F. A.,
Lanthanides Complexes of TPTZ (2,4,6-tri-a-pyridyl-1,3,5-triazine).
J. Inorg. Nucl. Chem., 1969, **31**, 571-574
- [26] BYERS P., CHAN G. Y. S., DREW M. G. B., HUDSON M. J.,
Concomitant Binding of a Ni(II) Cation and a Nitrate Anion by TPTZ: The Crystal Structure of
[Ni(HTPTZ)(H₂O)₃]²⁺.3 NO₃⁻.H₂O.
Polyhedron, 1996, **15**, 17, 2845-2849
- [27] BAYBARZ R. D.,
Dissociations Constants of the Transplutonium Element Chelates of Diethylenetriaminepentaacetic Acid
(DTPA) and the Application of DTPA Chelates to Solvent Extraction Separations of Transplutonium Elements
from Lanthanide Elements.
J. Inorg. Nucl. Chem., 1965, **27**, 1831-1839
- [28] MOELLER T., THOMPSON L. C.,
Observations on the Rare Earths - LXXV
J. Inorg. Nucl. Chem., 1962, **24**, 499-510
- [29] IONOVA G., MADIC C., BARON P., GUILLAUMONT G.,
The An(III)/Ln(III) Separation Mechanism in TALSPEAK Process, Revisited.
OECD / Nuclear Energy Agency - Workshop on Long Lived Radionuclide Chemistry in Nuclear Waste Treatment,
Villeneuve-Lès-Avignon, 1997, 18-20 June
- [30] MARTELL A. E., HANCOCK R. D.,
Metal Complexes in Aqueous Solutions.
Modern Inorganic Chemistry, Ed. J. P. FACKLER, 1996
- [31] CASE D. A., PEARLMAN D. A., CALDWELL J. W., CHEATHAM T. E. III, ROSS W. S., SIMMERLING C. L.,

- DARDEN T. A., MERZ K. M., STANTON R. V., CHENG A. L., VINCENT C. J. J., CROWLEY D. M., FERGUSON D. M., RADMER R. J., SEIBEL G. L., SINGH U. C., WEINER P. K., KOLLMAN P. A., *AMBER 5, University of California, San Francisco, 1997*
- [32] ALLEN F. H., KENNARD O.
3D Search and Research using the Cambridge Structural Database
Chemical Design Automation News, 1993, **8**, 1 31-37
- [33] Cambridge Structural Database System,
Cambridge Crystallographic Data Centre, Cambridge, United Kingdom, 1998
- [34] LAUFFER R. B.,
Paramagnetic Metal Complexes as Water Proton Relaxation Agents for NMR Imaging: Theory and Design.
Chem. Rev., 1987, **87**, 901-927
- [35] NAKAMURA K., KURISAKI T., WAKITA H., YAMAGUSHI T.,
Sodium Triaqua(ethylenediaminetetraacetato)lanthanate(III) Pentahydrate and the Isomorphous Neodymium(III) and Europium(III) Salts.
Acta. Cryst. C, 1995, **51**, 1559-1563
- [36] YAMAGUCHI T., NOMURA M., WAKITA H., OHTAKI H.,
An Extended X-ray Absorption Fine Structure of Aqueous Rare Earth Perchlorate Solutions in Liquid and Glassy States.
J. Chem. Phys., 1988, **89**, 5153-5159
- [37] NASSIMBENI L. R., WRIGHT M. R. W., VAN NIEKERK J. C., McCALLUM P. A.,
Packing Patterns in Lanthanide-Edta Complexes : Crystal and Molecular Structures of Sodium triaqua(ethylenediaminetetraacetato)dysprosate(III) pentahydrate and Caesium diaqua(ethylenediaminetetraacetato)ytterbate(III) Trihydrate.
Acta. Cryst. B, 1979, **35**, 1341-1345
- [38] SCHLEMPER E. O.,
Synthesis and X-ray Diffraction Study of Hexaaminocobalt(III) Sodium Ethylenediaminetetraacetate 3.5-hydrate.
J. Cryst. Mol. Struct., 1977, **7**, 81-93
- [39] PASSER E., WHITE J. G., CHENG K. L.,
The Crystal Structure of Mg₂EDTA,9 H₂O.
Inorg. Chim. Acta, 1977, **24**, 13-23
- [40] POZHIDAEV A. I., POLYNOVA T. N., PORAI-KOSHITS M. A., LOGVINENKO V. A.,
Crystal Structure of Magnesium Ethylenediaminetetraacetate Nonahydrate.
Zh. Strukt. Khim., 1973, **14**, 4, 746-747
- [41] STEZOWSKI J. J., COUNTRYMAN R., HOARD J. L.,
Structure of the Ethylenediaminetetraacetatoaquomagnesate(II) Ion in a Crystalline Sodium Salt. Comparative Stereochemistry of the Seven-Coordinate Chelates of Magnesium(II), Manganese(II) and Iron(II).
Inorg. Chem., 1973, **12**, 8, 1749-1754
- [42] BARNETT B. L., UCHTMAN V. A.,
Structural investigations of calcium-binding molecules 4 - Calcium binding to aminocarboxylates. Crystal structures of Ca(CaEDTA),7 H₂O and Na(CaNTA).
Inorg. Chem., 1979, **18**, 10, 2674-2678
- [43] MEICHENG S., ZENGREN T., TONGCHANG G. L., SHIYONG S., YOUGI T.,
The Crystal Structure of Di-barium Salt of Ethylenediaminetetraacetic acid.
Sci. Sin., 1979, **22**, 8, 912-924
- [44] BAISDEN P. A., CHOPPIN G. R., GARRETT B. B.,
Nuclear Magnetic Resonance Studies of Diamagnetic Metal-aminopolycarboxylate Complexes.
Inorg. Chem., 1977, **16**, 6, 1367-1372
- [45] FEDOROV L. A., RUZAIKINA L. V., GREBENSHCHIKOV N. I.,
RYABUKHIN V. A., ERMAKOV A. N.,
A ¹H NMR Study of Complex Formation by Praseodymium with Ethylenediaminetetraacetic Acid.
Russ. J. Inorg. Chem., 1983, **8**, 5, 659-664
- [46] GEIER G., KARLEN U., ZELEWSKY A. V.,
Koordinationszahl und nephelauxetischer Effekt von Komplexen der Lanthaniden.
Helv. Chim. Acta, 1969, **52**, 7, 1967-1975
- [47] BRYDEN C. C., REILLEY C. N.,
Europium Luminescence Lifetimes and Spectra for Evaluation of 11 Europium Complexes as Aqueous

- Shift Reagents for Nuclear Magnetic Resonance Spectrometry.
Anal. Chem., 1982, **54**, 4, 610-615
- [48] LATVA M., KANKARE J.,
 The ${}^7F_0 \rightarrow {}^5D_0$ Excitation Spectra of Europium(III) Complexes of Aminocarboxylic Acids.
J. Coord. Chem., 1998, **43**, 2-3, 121-142
- [49] a) SARNESKI J. E., SURPRENANT H. L., REILLEY C. N.,
 The Use of Protonation Induced Changes in Carbon-13 NMR Chemical Shifts to Investigate the Solution Microscopic Structure of Partially Protonated Polybasic Molecules.
Spectroscopy Letters, 1976, **9**, 12, 885-894
 b) CHOPPIN G. R., KHAN S. A., LEVY G. C.,
 Studies of Protonation of some Aminopolycarboxylates by Carbon-13 NMR Spectroscopy.
Spectroscopy Letters, 1980, **13**, 4, 205-210
 c) SUDMEIER S. L., REILLEY C. N.,
 Nuclear Magnetic Resonance Studies of Protonation of Polyamine and Aminocarboxylate Compounds in aqueous solution.
Anal. Chem., 1964, **36**, 9, 1698-1706
 d) KULA R. J., SAWYER D. T.,
 Protonation Studies of the Anion of Diethylenetriaminepentaacetic Acid by Nuclear Magnetic Resonance.
J. Inorg. Chem., 1964, **3**, 458
- [50] COTRAIT M.,
 La structure moléculaire de l'EDTA.
Acta. Cryst. B, 1972, **28**, 781-785
- [51] CHABERECK S., MARTELL A. E.,
 Stability of Metal Chelates IV - N,N'-ethylenediaminediacetic acid and N,N'-ethylenediaminediacetic-N,N'-dipropionic acid.
J. Am. Chem. Soc., 1952, **74**, 6228-6231
- [52] LETKEMAN P., MARTELL A. E.,
 Nuclear Magnetic Resonance and Potentiometric Protonation study of Polyaminopolyacetic Acids Containing from Two to Six Nitrogen Atoms.
Inorg. Chem., 1979, **18**, 5, 1284-1289
- [53] BRÜCHER E., KUKRI C. E., ZEKANY L.,
 The Protonation Constants of the Lanthanide(III)-EDTA Complexes.
J. Inorg. Nucl. Chem., 1974, **36**, 2620-2623
- [54] LIND M. D., LEE B., HOARD J. L.,
 Structure and Bonding of a Ten-coordinate Lanthanum(III) Chelate of EDTA.
 On the Structure-Dependent Behavior of Ethylenediaminetetraacetato Complexes of the Rare Earth Ln^{3+} Ions.
J. Am. Chem. Soc., 1965, **87**, 7, 1611-1613
- [55] BRÜCHER E.,
 Structure and Reactivity of the Lanthanide(III)-Polyaminocarboxylate Complexes.
Proceedings of the Conference of Coordination Chemistry, 1980, **8**, 43-48
- [56] LAURENCZY G., RADICS L., BRÜCHER E.,
 Aminopolycarboxylates of Rare Earths X - ${}^1\text{H}$ -NMR Spectroscopic Study of the Mechanism of Dissociation of Ethylenediamine-N,N,N',N'-tetraacetate Complexes of Cerium(III) and Yttrium(III).
Inorg. Chim. Acta, 1983, **75**, 219-223
- [57] SPIRLET M. R., REBIZANT J., DESREUX J. F., LONCIN M. R.
 Crystal and Molecular Structure of Sodium Aquo(tetracyclododecane-tetraacetato)europate(III) tetrahydrate, $\text{Na}^+(\text{EuDOTA} \cdot \text{H}_2\text{O})$, and its Relevance to NMR Studies of the Conformational Behavior of the Lanthanide Complexes by the Macrocyclic Ligand DOTA.
Inorg. Chem., 1984, **23**, 359-363
- [58] CHANG C. A., FRANCESCONI L. C., MALLEY M. F., KUMAR K., GOUGOUTAS J. Z., TWEEDLE M. F., LEE D. W., WILSON L. J.,
 Synthesis, Characterization, and Crystal Structures of $\text{M}(\text{DO3A})$ ($\text{M} = \text{Fe}, \text{Gd}$) and $\text{Na}[\text{M}(\text{DOTA})]$ ($\text{M} = \text{Fe}, \text{Y}, \text{Gd}$).
Inorg. Chem., 1993, **32**, 3501-3508
- [59] DUBOST J. P., LEGER J. M., LANGLOIS M. H., MEYER M., SCHAEFER M.,
 Structure d'un agent de contraste utilisé en imagerie de résonance magnétique : le complexe DOTAGd ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_8\text{NaGd}$), $5 \text{H}_2\text{O}$.
C. R. Acad. Sci. Paris, 1991, **312**, II, 349-354
- [60] ZHANG, CHANG C. A., BRITAIN H. G., GARRISON M., TELSER J., TWEEDLE M. F.,

- A Dependence of Relaxivities and Hydration Numbers of Gadolinium(III) Complexes of Macrocyclic Amino Carboxylates.
Inorg. Chem., 1992, 31, 5597-5600
- [61] BENAZETH S., PURANS J., CHALBOT M. C., NGUYEN-VAN-DUONG M. K., NICOLAS L., KELLER F., GAUDEMER A.,
Temperature and pH Dependence XAFS Study of Gd(DOTA)⁻ and Gd(DTPA)²⁻ Complexes : Solid State and Solution Structures.
Inorg. Chem., 1998, 37, 15, 3667-3674
- [62] DESREUX J. F.,
Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Lanthanide Complexes with a Tetraacetic Tetraaza Macrocyclic.
Unusual Conformation Properties.
Inorg. Chem., 1980, 19, 1319-1324
- [63] AIME S., BOTTA M., FASANO M., MARQUES M. P. M., GERALDES C. F. G. C., PUBANZ D., MERBACH A. E.,
Conformation and Coordination Equilibria on DOTA Complexes of Lanthanide Metal Ions in Aqueous Solution Studied by ¹H-NMR Spectroscopy.
Inorg. Chem., 1997, 36, 2059-2068
- [64] AIME S., BARGE A., BENETOLLO F., BOMBIERI G., BOTTA M., UGGERI F.,
A Novel Compound in the Lanthanide(III) DOTA Series. X-ray Crystal and Molecular Structure of the Complex Na[La(DOTA)La(HDOTA)], 10H₂O.
Inorg. Chem., 1997, 36, 4287-4289
- [65] JACQUES V., DESREUX J. F.,
Quantitative Two-Dimensional EXSY Spectroscopy and Dynamic Behavior of a Paramagnetic Lanthanide Macrocyclic Chelate: YbDOTA (DOTA = 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid).
Inorg. Chem., 1994, 33, 18, 4048-4053
- [66] AIME S., BARGE A., BOTTA M., FASANO M., AYALA J. D., BOMBIERI G.
Crystal Structure and Solution Dynamics of the Lutetium(III) chelate of DOTA.
Inorg. Chim. Acta, 1996, 246, 1-2, 423-429
- [67] WILSON M. A., CHANDLER D.,
Molecular Dynamics Study of Cyclohexane Interconversion.
Chem. Phys., 1990, 149, 1-2, 11-20
- [68] ANDERSON O. P., REIBENSPIES J. H.,
{Ca(OH₂)₃[Ca(DOTA)].7.7H₂O}_n,
Acta. Cryst., Section C, Crystal Structure Communications, 1996, 52, 4, 792-794
- [69] SCHARZENBACH G., GUT R., ANDEREGG G.,
Komplexe XXV. die Polarographische Untersuchung von Austauschgleichgewichten. Neue Daten der Bildungskonstanten von Metallkomplexen der Äthylendiamin-tetraessigsäure und der 1,2-Diaminocyclohexan-tetraessigsäure.
Helv. Chim. Acta, 1954, 117, 937-957
- [70] FUGER J.,
Actinide and Lanthanide Ion Exchange Separation Studies - II
J. Inorg. Nucl. Chem., 1961, 18, 263-269
- [71] LONCIN M. F., DESREUX J. F., MERCINY E.,
Coordination of the Lanthanides by two Polyamino Polycarboxylic Macrocycles : Formation of Highly Stable Lanthanide Complexes.
Inorg. Chem., 1986, 25, 2646-2648
- [72] CACHERIS W. P., NICKLE S. K., SHERRY A. D.,
Thermodynamic Study of Lanthanide Complexes of 1,4,7-triazacyclononane-N,N',N''-triacetic Acid and 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid.
Inorg. Chem., 1987, 26, 958-960
- [73] KUMAR K., CHANG C. A., FRANCESCONI L. C., DISCHINO D. D., MALLEY M. F., GOUGOUTAS J. Z., TWEEDLE M. F.,
Synthesis, Stability, and Structure of Gd(III) and Y(III) Macrocyclic Poly(amino carboxylates).
Inorg. Chem., 1994, 33, 3567-3575
- [74] LEBEDEV I. A., MAKSIMOVA A. M., STEPANOV A. V., SALINEC A. B.,
Détermination par la méthode d'électrophorèse des constantes de stabilité des complexes formés par

- Am et Cm avec EDTA.
Radiokhimiya, 1967, 9, 6, 707
- [75] KOLAT R. S., POWELL J. E.,
The Solid Rare Earth Chelates of Ethylenediaminetetraacetic Acid.
Inorg. Chem., 1962, 1, 3, 485-490
- [76] GATEZ J. M., MERCINY E., DUYCKAERTS G.,
Etude thermodynamique de la complexation des lanthanides trivalents avec l'acide hydroxyéthyléthylènediaminotriacétique et d'autres acides aminoacétiques. Détermination, par potentiométrie, des constantes d'acidité de certains acides aminopolyacétiques.
Anal. Chim. Acta, 1976, 84, 383-395
- [77] STEPANOV A. V., MAKAROVA T. P., MAKSIMOVA A. M., SALINEC A. B.,
Etude par la méthode d'électrophorèse de la complexation de Ce(III), Am(III) et Cm(III) avec l'acide 1,2-diaminocyclohexane-tétracétique.
Radiokhimiya (Radiochimie), 1967, 9, 7, 755-758
- [78] LEBEDEV I. A., FILIMONOV V. T., SALINEC A. B., JAKOVLEV G.,
Etude de la complexation de l'Am, du Cm et du Pm avec l'acide diéthylènetriamine-pentacétique.
Radiokhimiya, 1968, 10, 1, 93
- [79] DELGADO R., QUINTINO S., TEIXEIRA M., ZHANG A.,
Metal Complexes of a 12-membered Tetraaza Macrocyclic Containing Pyridine and N-carboxymethyl Groups.
J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1997, 1, 55-63
- [80] AQVIST J.,
Ion-Water Interaction Potentials derived from Free Energy Perturbation Simulations.
J. Phys. Chem., 1990, 94, 8021-2024
- [81] DANIELE P. G., RIGANO C., SAMMARTANO S.,
Ionic Strength Dependence of Formation Constants. Alkali Metal Complexes of Ethylenediaminetetraacetate, Nitritriacetate, Diphosphate, and Tripolyphosphate in Aqueous Solution.
Anal. Chem. (USA), 1985, 57, 2956-2960
- [82] SELLA C., HOCQUET A., BAUER D.,
Evaluation de propriétés acido-basiques d'acides polyaminocarboxylates et d'acides polyaminométhylènéphosphoniques par modélisation moléculaire.
J. Chem. Res., 1996, N 2721-2740, S 480-481
- [83] TELEMANN O., AHLSTROM P.,
Molecular Dynamics Simulations of a Small Calcium Complex in Aqueous Solution.
J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 15, 4333-4341
- [84] a) VARNEK A., WIPFF G.,
Theoretical Calculations of Extraction Selectivity: Alkali Cation Complexes of Calix[4]-bis-crown-6 in Pure Water, Chloroform, and at a Water/Chloroform Interface.
J. Comput. Chem., 1996, 17, 13, 1520-1531
b) TROXLER L., WIPFF G.,
Conformation and Dynamics of 18-crown-6, cryptand 222, and their Cation Complexes in Acetonitrile Studied by Molecular Dynamics Simulations.
J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 1468-1480
c) VARNEK A., WIPFF G.,
Dramatic Solvent Effect on the Ligand Wrapping around a Complexed Cation: a Molecular Dynamics Study of p-tert-butylcalix[4]arene tetraamide and its Complexes with Alkali Cations and Eu³⁺ in Acetonitrile.
J. Phys. Chem., 1993, 97, 41, 10840-10848
d) GUILBAUD P., VARNEK A., WIPFF G.,
Molecular Dynamics Study of p-tert-butylcalix[4]arenetetraamide and its Complexes with Neutral and Cationic Guests. Influence of Solvation on Structures and Stabilities.
J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 18, 8298-8312
e) GROOTHENHUIS D. J., KOLLMAN P.,
Molecular Mechanics and Dynamics Studies of Crown Ether-Cation Interactions: Free Energy Calculations on the Cation Selectivity of Dibenzo-18-crown-6 and dibenzo-30-crown-10.
J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 6, 2152-2158
- [85] MUZET N., WIPFF G., CASNATI A., DOMIANO L., UNGARO R., UGOZZOLI F.,
Alkaline-earth and Uranyl Cation Complexes of a calix[4]arene-tetraamide: MD and FEP Simulations in Aqueous and Acetonitrile Solutions and X-ray Structure of its Sr(picrate)₂ Complex.
J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1996, 2, 1065-1075

- [86] REICHERT T D. E., HANCOCK R. D., WELCH M. J.,
Molecular Mechanics Investigation of Gadolinium(III) Complexes.
Inorg. Chem., 1996, **35**, 7013-7020
- [87] a) FOSSHEIM R., DAHL S. G.,
Molecular Structure and Dynamics of Aminopolycarboxylates and their Lanthanide Ion Complexes.
Acta Chem. Scand., 1990, **44**, 698-706
b) FOSSHEIM R., DAHL S. G., DUGSTAD H.,
Molecular Structure, Dynamics and Stabilities of di-gadolinium aminopolycarboxylate Complexes.
Eur. J. Med. Chem., 1991, **26**, 299-304
c) FOSSHEIM R., DUGSTAD H., DAHL S. G.,
Structure-Stability Relationships of Gd(III) Ion Complexes for Magnetic Resonance Imaging.
J. Med. Chem., 1991, **34**, 2, 819-826
- [88] TAN Y. T., JUDSON R. S., MELIUS C. F., TONER J., WU G.,
Using Molecular Dynamics to Predict Factors Affecting Strength and Magnetic Relaxivity of
MRI Contrast Agents.
J. Mol. Mod., 1996, **2**, 160-174
- [89] FREY S. T., CHANG C. A., CARVALHO J. F., VARADARJAN A., SCHULTZE L. M., POUNDS K. L.,
HORROCKS W. D.,
Characterization of Lanthanides Complexes with a Series of Amide-based Macrocycles, Potential MRI
Contrast Agents, using Eu^{3+} Luminescence Spectroscopy and Molecular Mechanics.
Inorg. Chem., 1994, **33**, 2882-2889
- [90] COSENTINO U., MORO G., PITEA D., VILLA A., FANTUCCI P. C., MAIOCCHI A., UGGERI F.,
Ab Initio Investigation of Gadolinium Complexes with Polyaminocarboxylate Ligands and Force Fields
Parametrization of Metal-Ligand Interactions.
J. Phys. Chem. A, 1998, **102**, 24, 4606-4614
- [91] a) AUFFINGER P., WIPFF G.,
Hydration of the 222 Cryptand and 222 Cryptates Studied by Molecular Dynamics Simulations.
J. Am. Chem. Soc., 1991, **113**, 16, 5976-5988
b) VAN VEGGEL F. C. J. M.,
Molecular Dynamics and FEP Monte Carlo Studies of Calix[4]arene-derived Complexes of Eu^{3+} :
The Role of the Counterions Investigated.
J. Phys. Chem., 1997, **101**, 2755-2765
- [92] VAN VEGGEL F. C. J. M., WOOBERS M. P. O., REINHOULDT D. N.,
Computational Study of a Terphenyl-based Eu^{3+} Complex: Effects of Small Amounts of Water.
J. Phys. Chem. A, 1998, **102**, 18, 3060-6066
- [93] KOWALL T., FOGLIA T. K., HELM F. L., MERBACH A. E.,
Molecular Dynamics Simulation Study of Lanthanide Ions Ln^{3+} in Aqueous Solution Including Water
Polarization. Change in Coordination Number from 9 to 8 along the Series.
J. Am. Chem. Soc., 1995, **117**, 3790-3799
- [94] MEIER W., BOPP P., PROBST M. M., LIN J. L.,
Molecular Dynamics Studies of Lanthanum Chloride Solutions.
J. Phys. Chem., 1990, **94**, 4672-4686
- [95] GALERA S., LLUCH J. M., OLIVA A., BERTRAN J., FOGLIA F., HELM L., MERBACH A. E.,
Monte Carlo Simulations of the Tripositive Lanthanide Ions in Aqueous Solution.
New J. Chem., 1993, **17**, 773-779
- [96] BEECH J., DREW M. G. B., LEESON P. B.,
An Investigation of Methods for the Application of Molecular Mechanics to Lanthanide Complexes.
Struct. Chem., 1996, **7**, 2, 153-165
- [97] VAN VEGGEL F. C. J. M., REINHOULDT D. N.,
New Accurate Lennard-Jones Parameters for Trivalent Lanthanide Ions, Tested on [18]-crown-6.
Chem. Eur. J., 1999, **5**, 1, 90-95
- [98] SZABO A., OSTLUND N. S.,
Modern Quantum Chemistry, Macmillan : New York, 1982
- [99] GUILBAUD P.,
Simulation par dynamique moléculaire de l'ion uranyle libre et complexé par des ionophores en solution :
éther-couronne 18C6, CMPO et calixarènes
Thèse de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg, 20 octobre 1995

- [100] KOWALL T. K., FOGLIA F., HELM F. L., MERBACH A. E.,
Molecular Dynamics Simulation Study of Lanthanide Ions Ln^{3+} in Aqueous Solution.
Analysis of the Structure of the First Hydration Shell and of the Origin of Symmetry Fluctuations.
J. Phys. Chem., 1995, **99**, 13078-13087
- [101] CHAUSSEMENT S., MONTEIL A.,
Molecular Dynamics Simulation of Trivalent Europium in Aqueous Solution : a Study on the Hydration
Shell Structure.
J. Chem. Phys., 1996, **105**, 15, 6532-6537
- [102] CORNELL W. D., CIEPLAK P., BAYLY C. I., GOULD I. R., MERZ K. M., FERGUSON D. M.,
SPELLMEYER D. C., FOX T., CALDWELL J. W., KOLLMAN P. A.,
A Second Generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules.
J. Am. Chem. Soc., 1995, **117**, 5179-5197
- [103] HAY B. P.,
Methods for Molecular Mechanics Modeling of Coordination Compounds.
Coord. Chem. Rev., 1993, **126**, 177
- [104] IONOVA G., MADIC C., GUILLAUMONT R.,
Covalency Effects in the Standard Enthalpies of Formation of Trivalent Lanthanide and Actinide Halides.
Radiochimica Acta, 1997, **78**, 83-90
- [105] ADAMO C., MALDIVI P.,
A Theoretical Bonding in Lanthanide Trihalides by Density Functional Methods.
J. Phys. Chem. A, 1998, **102**, 34, 6812-6820
- [106] TROXLER L., DEDIEU A., HUTSCHKA F., WIPFF G.,
Complexation of Ln^{3+} Lanthanide Cations with Phosphoryl-Containing $\text{O}=\text{PR}$, Ligands :
a Quantum Mechanics Study.
J. Mol. Struct. (Theochem), 1998, **431**, 151-163
- [107] WIPFF G., KOLLMAN P.,
Molecular Mechanical Calculations on a Macrocyclic Receptor : the 222 Cryptand and its Alkali Complexes.
Nouveau Journal de Chimie, 1985, **9**, 7, 457-465
- [108] TORTONDA F. R., PASCAL-AHUIR J. L., SILLA E., TUNON I.,
Why is Glycine a Zwitterion in Aqueous Solution ? A Theoretical Study of Solvent Stabilising Factors.
Chem. Phys. Lett., 1996, **260**, 21-26
- [109] JØRGENSEN W. L., CHANDRASEKHAR J., MADURA J. D., IMPEY R. W., KLEIN M. L.,
Comparison of Simple Potential Functions for Simulating Liquid Water.
J. Chem. Phys., 1983, **79**, 2, 926-935
- [110] ESSMAN U., PERERA L., BERKOWITZ M. L., DARDEN T., LEE H., PEDERSEN L. G.,
A smooth Particle Mesh Ewald Method.,
J. Chem. Phys., 1995, **103**, 19, 8577-8593
- [111] VAN GUNSTEREN W. F., BERENDSEN H. J. C.,
Computer Simulation of Molecular Dynamics: Methodology, Applications and Perspectives in Chemistry.
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1990, **29**, 992-1023
- [112] VAN GUNSTEREN W. F.,
Methods for Calculation of Free Energies and Binding Constants: Successes and Problems.
Computer Simulations of Biomolecular Systems, ESCOM - Leiden, 1989, 27-59
- [113] KOLLMAN P. A.,
Free Energy Calculations: Application to Chemical and Biochemical Phenomena.
Chem. Rev., 1993, **93**, 2395-2417
- [114] RYCKAERT J. P., CICCOTTI G., BERENDSEN H. J. C.,
Numerical Integration of the Cartesian Equations of Motion of a System with Constraints:
Molecular Dynamics of n-alkanes.
J. Comput. Phys., 1977, **23**, 327-341
- [115] ENGLER E., WIPFF G.,
MDS, DRAW,
Programs for Analysis of Molecular Trajectories in Solution.,
Université Louis Pasteur, Strasbourg, 1994.
- [116] Molecular Simulations Inc., 9685 Scranton Road, CA 92121-3752 San Diego, USA.
- [117] FRISCH M. J., TRUCKS G. W., SCHLEGEL H. B., GILL P. M. W., JOHNSON B. G.,

- ROBB M. A., CHEESEMAN J. R., KEITH T. A., PETERSSON G. A., MONTGOMERY J. A.,
 RAGHAVACHARI K., AL-LAHAM M. A., ZAKRZEWSKI V. G., ORTIZ J. V.,
 FORESMAN J. B., CIOSLOWSKI J., STEFANOV B. B., NANAYAKKARA A., CHALLACOMBE M.,
 PENG C. Y., AYALA P. Y., CHEN W., WONG M. W., ANDRES J. L., REPLOGLE E. S., GOMPERS R.,
 MARTIN R. L., FOX D. J., BINKLEY J. S., DEFREES D. J., BAKER J., STEWART J. P.,
 HEAD-GORDON M., GONZALEZ C., POPLI J. A.
 Gaussian 94 (Revision D.1)
 Gaussian Inc., Pittsburgh PA, 1995
- [118] KUCHLE W., DOLG M., STOLL H., PREUSS H.,
 Energy-Adjusted Pseudopotentials for the Actinides. Parameters Sets and Test Calculations for
 Thorium and Thorium Monoxide.
J. Phys. Chem., 1994, **100**, 7535-7542
- [119] BOYS S. F, BERNARDI F.,
 The Calculation of Small Molecular Interactions by the Difference of Separate Total Energies.
 Some Procedures with Reduced Errors.
Molecular Physics, 1970, **19**, 4553-566
- [120] a) CIEPLAK P., CORNELL W. D., BAYLY C., KOLLMAN P. A.,
 Application of the Multimolecule and Multiconformational RESP Methodology to Biopolymers:
 Charge Derivation for DNA, RNA, and Proteins.
J. Comput. Chem., 1995, **16**, 11, 1357-1377
 b) KOLLMAN P. A.,
 Advances and Continuing Challenges in Achieving Realistic and Predictive Simulations of the Properties
 of Organic and Biological Molecules.
Acc. Chem. Res., 1996, **29**, 10, 461-469
- [121] BESLER B. H., MERZ K. M., KOLLMAN P. A.,
 Atomic Charges Derived from Semi-Empirical Methods.
J. Comput. Chem., 1990, **11**, 4, 431-439
- [122] REED A. E., WEINSTOCK R. B., WEINHOLD F.,
 Natural Population Analysis.
J. Chem. Phys., 1985, **83**, 2, 735-746
- [123] BAYLY C. I., CIEPLACK P., CORNELL W. D., KOLLMAN P. A.,
 A well-behaved Electrostatic Potential Based Method Using Charge Restraints for Deriving Atomic Charges:
 The RESP model.
J. Phys. Chem., 1993, **97**, 10269-10280
- [124] HEHRE W. J., RADOM L., SCHLEYER P. R., POPLI J. A.
Ab-Initio Molecular Orbital Theory, Ed. J. WILEY & Sons, 1986
- [125] APPLEQUIST J., CARL J. R., FUNG K. K.,
 An Atom Dipole Interaction Model for Molecular Polarizability. Application to Polyatomic Molecules
 and Determination of Atom Polarizabilities.
J. Am. Chem. Soc., 1972, **94**, 2952-2960
- [126] McCONNELL A. A., NUTALL R. H., STALKER D. M.,
 Spectroscopic Studies of the Metal Complexes of Ethylenediaminetetraacetic Acid in Aqueous Solution.
Talanta, 1978, **25**, 425-434
- [127] KULA R. J., SAWYER D. T., CHAN S. I., FINLEY C. M.,
 Nuclear Magnetic Studies of Metal-Ethylenediaminetetraacetic Acid Complexes.
J. Am. Chem. Soc., 1963, **85**, 2930-2936
- [128] a) MENG E. C., CALDWELL J. W., KOLLMAN P. A.,
 Investigating the Anomalous Solvation Free Energies of Amines with a Polarizable Potential.
J. Phys. Chem., 1996, **100**, 2367-2371
 b) MENG E. C., KOLLMAN P. A.,
 Molecular Dynamics Studies of the Properties of Water Around Simple Organic Solutes.
J. Phys. Chem., 1996, **100**, 27, 11460-11470
 c) DANG L. X., RICE J. E., CALDWELL J., KOLLMAN P. A.,
 Ion Solvation in Polarizable Water: Molecular Dynamics Simulations.
J. Am. Chem. Soc., 1991, **113**, 7, 2481-2486
- [129] *Handbook of Chemistry and Physics*, 74th edition, CRC Press 1993-1994
- [130] a) COSSY C., BARNES A. C., ENDERBY J. E., MERBACH A. E.,
 The Hydration of Dy³⁺ and Yb³⁺ in Aqueous Solution: a Neutron Scattering First Order Difference Study.

- J. Chem. Phys.*, 1989, 90, 6, 3254-3260
 b) HELM L., MERBACH A. E.,
 Structure and Dynamics of Lanthanide(III) Ions in Solution: a Neutron Scattering Contribution.
Eur. J. Solid State Inorg. Chem., 1991, 28, 245-250
- [131] ANNIS B. K., HAHN R. L., NARTEN A. H.,
 Hydration of the Dy³⁺ Ion in Dysprosium Chloride Solutions Determined by Neutron Diffraction.
J. Chem. Phys., 1985, 82, 2086-2091
- [132] YAITA T., NARITA H., SUZUKI S., TACHIMORI S., MOTOHASHI H., SHIWAKU H.,
 Structural Study of Lanthanide(III) in Aqueous Nitrate and Chloride Solutions by EXAFS.
J. Radioanal. Nucl. Chem., 1999, 239, 2, 371-375
- [133] CHATTERJEE A., MASLEN E. N., WATSON K. J.,
 The Effect of the Lanthanoid Contraction on the Nonaqualanthanoid(III) tris(trifluoromethanesulfonates).
 Electron Densities in Crystals of Nonaqualanthanoid(III) tris(trifluoromethanesulfonates).
Acta. Cryst. B, 1988, 44, 381-395
- [134] a) HABENSCHUSS A., SPEDDING F. H.,
 The Coordination (Hydration) of Rare Earth ions in Aqueous Chloride Solutions from X-ray
 Diffraction I - TbCl₃, DyCl₃, ErCl₃, TmCl₃, and LuCl₃.
J. Chem. Phys., 1979, 70, 6, 2797-2806
 b) HABENSCHUSS A., SPEDDING F. H.,
 The Coordination (Hydration) of Rare Earth Ions in Aqueous Chloride Solutions from X-ray
 Diffraction II - LaCl₃, PrCl₃, and NdCl₃.
J. Chem. Phys., 1979, 70, 8, 3758-3763
 c) HABENSCHUSS A., SPEDDING F. H.,
 The Coordination (Hydration) of Rare Earth Ions in Aqueous Chloride Solutions from X-ray
 Diffraction III - SmCl₃, EuCl₃, and Series Behavior.
J. Chem. Phys., 1979, 73, 1, 442-450
- [135] MARCUS Y.,
 Ion Solvation,
 Edited by J. WILEY & Sons, 1985
- [136] RIZKALLA E. N., CHOPPIN G. R.,
 Hydration and Hydrolysis of Lanthanides.
Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths, 1991, vol. 15, ch. 13, 393-442
- [137] SEKINE T.,
 Solvent Extraction Study of Trivalent Actinide and Lanthanide Complexes in Aqueous Solutions
 I - Chloride Complexes of La(III), Eu(III), Lu(III) et Am(III) in 4 M Na(ClO₄).
Acta Chem. Scand., 1965, 19, 1435-1444
- [138] BEUDAERT P.,
 Simulation par dynamique moléculaire de la complexation d'ions Eu³⁺ et UO₂²⁺ par des ligands phosphorylés
 neutres en solution aqueuse et à l'interface eau / chloroforme.
 Thèse Université Louis Pasteur, Strasbourg, 21 décembre 1998
- [139] KAUPP M., SCHLEYER P. V. R.,
 Do Low-Coordinated Group 1-3 Cations M^{m+}L^m (M^{m+} = K⁺, Rb⁺, Cs⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺, Sc³⁺, Y³⁺, La³⁺ ;
 L = NH₃, H₂O, HF ; m = 1-3) with a Formal Noble-Gas Electron Configuration Favor Regular or
 "Abnormal" Shapes ?
J. Phys. Chem., 1992, 96, 18, 7316-7323
- [140] YAMAGUCHI T., NAKAMURA K., WAKITA H., NOMURA M.,
 An extended X-ray absorption fine structure study of lanthanide(III) aqua and polyaminocarboxylate
 complexes in aqueous solution.
*Recent progresses on Actinides Separation Chemistry, Proceeding of the Workshop on Actinides Solution
 Chemistry: Separation Chemistry, WASC' 94, Meeting Date 1994, 1997, 165-180*
 Edited by Yoshida Z., Kimura T., Meguro Y., Published by World Scientific, Singapore
- [141] DEN AUWER C., DURAND S.,
 Résultats internes, 1999
- [142] DAVID F., REVEL R., FOUREST B., HUBERT S., LEDU J. F., DEN AUWER C., MADIC C., MORSS L. R.,
 Aquo Ions of some Trivalent Actinides. XANES and EXAFS data, thermodynamic consequences.
*A Euroconference and NEA workshop on speciation, techniques and facilities for radioactive materials
 at synchrotron light sources, Grenoble, France, October 4-6, 1998*
- [143] HARADA S., FUNAKI Y., YASUNAGA T.,

- Dynamic Features of the Ethylenediaminetetraacetate Complexes of Ca, Sr, Ba and Co(II) in Aqueous Solutions Studied by Ultrasonic Absorption Method.
J. Am. Chem. Soc., 1980, **102**, 136-139
- [144] AIME S., BOTTA M., FASANO M., TERRENO E.,
 Lanthanide(III) Chelates for NMR Biomedical Applications.
Chem. Soc. Rev., 1998, **27**, 1, 19-30
- [145] HENRIQUES E. S., BASTOS M., GERALDES C. F. G. C., RAMOS J.,
 Computational Approaches to the Study of some Lanthanide(III) Polyazamacrocyclic Chelates for Magnetic Resonance Imaging.
Int. J. Quantum Chem., 1999, **72**, 2, 237-248
- [146] ELBANOWSKI M., HNATEJKO Z., STRYLA Z., LIS S.,
 Luminescence Study of Complexation of Eu(III) and Tb(III) with N-methyliminodiacetic Acid.
J. Alloys Comp., 1995, **225**, 515-519
- [147] LAMOTTE C.,
 Etude des réactions de complexation du neptunium IV et du plutonium IV par le DTPA en milieu nitrique.
 Thèse Université Paris VI, 1978
- [148] WEINER S. J., KOLLMAN P. A., CASE D. A., SINGH U. C., GHIO C., ALAGONA G.,
 PROFETA S., WEINER P.,
 A New Force Field for Molecular Mechanical Simulation of Nucleic Acids and Proteins.
J. Am. Chem. Soc., 1984, **106**, 765-784
- [149] LEVY B., ENESCU M.,
 Theoretical Study of Methylene Blue: A New Method to Determine Partial Atomic Charges: Investigation of the Interaction with Guanine.
Theochem, J. Mol. Struct., 1998, **432**, 235-245