

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES

ÉCOLE DOCTORALE 3MPL
MATIERE, MOLECULE, MATERIAUX EN PAYS DE LA LOIRE

Année 2013

Exploration des propriétés métalliques de At (+III) : Approche théorique

THÈSE DE DOCTORAT
Discipline : Chimie
Spécialité : Chimie théorique

*Présentée
et soutenue publiquement par*

Fadel BASSAL

Le 05 décembre 2013, devant le jury ci-dessous

Président	Abdou BOUCEKKINE, Professeur, Université de Rennes 1
Rapporteurs	Abdou BOUCEKKINE, Professeur, Université de Rennes 1 Gilles FRISON, Chargé de Recherche CNRS, Ecole Polytechnique
Examineurs	Gilles MONTAVON, Directeur de Recherche, Ecole des Mines de Nantes Florent REAL, Maître de Conférences, Université de Lille 1 Jean-Yves LE QUESTEL, Professeur, Université de Nantes Nicolas GALLAND, Maître de Conférences, Université de Nantes

Directeur de thèse : Jean-Yves LE QUESTEL

Co-directeur de thèse : Nicolas GALLAND

Remerciements

En tout premier lieu, je tiens à remercier mes deux directeurs de thèse : Jean-Yves LE QUESTEL, Professeur à l'Université de Nantes, et Nicolas GALLAND, Maître de Conférences à l'Université de Nantes, pour m'avoir guidé et soutenu du début à la fin de ce long travail de recherche.

Je voudrais ensuite remercier les membres du jury : Monsieur Abdou BOUCEKKINE, Professeur à l'Université de Rennes 1 et Monsieur Gilles FRISON, Chargé de Recherche CNRS à l'Ecole Polytechnique, qui se sont acquittés de la délicate tâche de rapporteur. Toute ma gratitude s'adresse aussi à Monsieur Gilles MONTAVON, Directeur de Recherche CNRS à l'Ecole des Mines de Nantes et Monsieur Florent REAL Maître de Conférences à l'Université de Lille 1, qui m'ont fait l'honneur d'examiner ce texte et de participer à la soutenance de cette thèse.

Je tiens aussi à remercier tous mes collègues de travail, l'équipe de Modélisation Et Spectroscopie, particulièrement Frédéric ANNE ; et tout le personnel du laboratoire CEISAM.

Je souhaite remercier mes amis pour leur encouragement lors de mon séjour à Nantes : Hilal BALOUT, Louay ABBDALLAH, Hussein JOUMAA, Ali GHADBAN, Ali HARKOUS et Ibrahim SAFIEDINE.

Une thèse est impossible sans un soutien affectif ; la famille en constitue la meilleure source. Sans elle, je n'aurais certainement pas tenu durant toutes ces années. Je voudrais donc remercier profondément : ma mère, Amal ZAITOUN, qui a toujours été là à mes côtés avec son amour et son soutien, et pour qui je n'ai pas de mot assez fort pour exprimer ma gratitude ; mes frères, Hassan et Hussein et mes sœurs, Zainab et Houda, vous êtes mes bulles d'oxygène.

Enfin, je remercie toutes les personnes que j'aurais involontairement oubliées de citer ici.

Table des matières

<i>Introduction générale</i>	11
<i>Chapitre 1 : L'astate en médecine nucléaire</i>	15
<i>I-Généralités</i>	17
<i>II-Intérêts en radiothérapie</i>	18
<i>1. La médecine nucléaire</i>	18
a) L'imagerie fonctionnelle.....	18
b) La radiothérapie	19
<i>2. La thérapie alpha ciblée (TAC)</i>	20
<i>3. Le radionucléide ²¹¹At</i>	21
<i>III-Contexte régional</i>	22
<i>1. Le Cancéropôle Grand Ouest</i>	22
<i>2. Le cyclotron ARRONAX</i>	23
<i>3. Le projet NUCSAN</i>	24
<i>IV-Résultats antérieurs et objectifs</i>	25
<i>Chapitre 2 : Méthodologie</i>	31
<i>I-Principe</i>	33
<i>II-Méthodes Hartree-Fock et post Hartree-Fock</i>	35
<i>1. Généralités</i>	35
<i>2. Équation de Schrödinger</i>	36
<i>3. Approximation de Born-Oppenheimer</i>	37
<i>4. Approximation orbitale</i>	38
<i>5. Principe d'indiscernabilité et déterminant de Slater</i>	38
<i>6. Principe variationnel</i>	39
<i>7. Les équations de Hartree-Fock, le champ auto-cohérent</i>	40
<i>8. Méthodes CLOA</i>	42

9. Méthodes Post-Hartree-Fock.....	42
a) Les méthodes perturbatives.....	43
b) Les méthodes d'interaction de configurations.....	43
III-Méthodes DFT.....	44
1. Premier théorème de Hohenberg et Kohn (preuve d'existence)	45
2. Second théorème de Hohenberg et Kohn (extension du principe variationnel).....	45
3. Approche Kohn-Sham.....	45
4. Approximation de la densité locale (LDA).....	47
5. Approximation généralisée du gradient de la densité (GGA)	48
6. Les fonctionnelles hybrides (H-GGA).....	49
7. Les fonctionnelles méta (M-GGA et HM-GGA)	50
IV-Effet relativistes.....	51
1. Équation de Dirac – méthodes à quatre composantes	51
2. Approximations de l'équation de Dirac	53
3. Potentiels effectifs de cœur.....	55
a) Les pseudo-potentiels cohérents avec la forme : "Shape-consistent pseudo-potential"	56
b) Les pseudo-potentiels cohérents avec l'énergie : "Energy-consistent pseudo-potential"	56
V-Bases de fonctions	58
VI-Modèles de solvants.....	60
1. Généralités	60
a) L'interaction électrostatique.....	61
b) Les interactions à courte portée	61
c) L'énergie de cavitation	62
2. Evaluation de la contribution électrostatique.....	62
3. Modèle de cavité.....	64
Chapitre 3 : Ligands modèles en séries O, S et N	69
I-Introduction	71

1. Objectifs	71
2. Détails calculatoires.....	72
3. Méthodologie expérimentale.....	74
II-Série soufrée	75
1. Ligands fonctionnalisés avec un soufre sp^2	76
a) Thiourée	76
b) Thioacétamide.....	77
2. Ligands fonctionnalisés avec un soufre sp^3	79
3. Ligands hétérocycliques insaturés	80
4. Bilan	82
III-Série oxygénée.....	83
1. Ligands fonctionnalisés avec un oxygène sp^2	83
2. Ligand fonctionnalisés avec un oxygène sp^3	85
3. Bilan	86
IV-Série azotée	86
1. Ligands fonctionnalisés avec un azote sp ou sp^2	87
2. Ligands fonctionnalisés avec un azote sp^3	88
3. Ligands hétérocycliques insaturés	90
a) Pyrrole et indole	90
b) Pyridine, pyrimidine et aniline	93
4. Bilan	96
V-Explorations méthodologiques.....	96
1. Effet de la micro-solvatation	97
2. Effet de la corrélation électronique sur les calculs en phase gaz	101
VI-Conclusion	102
Chapitre 4 : Propriétés halogène de l'astate	107
I-Introduction à la liaison halogène	109

1. Généralités et historique	109
2. Nature et définition.....	111
3. Caractérisation théorique	113
<i>II-Identification des interactions halogène dans le cas de l'astate</i>	115
1. Contexte	115
2. Détails calculatoires.....	116
3. Systèmes à base de [AtO-thiourée] ⁺ : « S–O–At »	117
4. Systèmes à base de [AtO-pyrrole] ⁺ : « C–O–At »	120
5. Comparaison du caractère donneur de liaison halogène des systèmes [AtO-thiourée] ⁺ et [AtO-pyrrole] ⁺	121
6. Comparaison astate/iode.....	122
<i>III-Conclusion</i>	122
<i>Chapitre 5 : Marquage de cages de bore</i>	127
<i>I-Introduction</i>	129
1. Généralités sur les cages de bore	129
2. Applications en médecine nucléaire	133
3. Détails calculatoires.....	134
<i>II-Réactions de AtO⁺ avec les closo-carborates (CB_{n-1}H_n⁻)</i>	135
1. Le closo-dodécarborate	135
2. Le closo-décaborate	137
3. Les closo-nonaborate et closo-undécaborate	138
<i>III-Complexation de AtO⁺ avec les closo-borates (B_nH_n²⁻)</i>	141
1. Le closo-dodécaborate	141
2. Le closo-décaborate	142
3. Les closo-nonaborate et closo-undécaborate.....	144
<i>IV-Comparaison avec les iodoboranes</i>	146
<i>V-Conclusion</i>	149

Conclusion générale et perspectives 153

Introduction générale

La lutte contre le cancer continue de marquer des points, avec notamment un renforcement de la qualité des soins. La chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie sont parmi les traitements qui ont largement participé à cette avancée. Actuellement, l'innovation thérapeutique implique cependant de faire progresser l'accès à une médecine personnalisée, c'est-à-dire à la mise en œuvre de traitements établis en fonction des caractéristiques génétiques de la tumeur du patient : les thérapies ciblées. A ce jour, l'alpha-immunothérapie constitue une des meilleures solutions d'avenir en oncologie pour la thérapie ciblée du cancer. Dans ce contexte, l'utilisation de l'isotope radioactif ^{211}At de l'astate (At, $Z=85$) en oncologie fait l'objet d'un vaste programme de recherche démarré en 2004 dans le cadre du Cancéropôle Grand Ouest et motivé par l'installation à Nantes du cyclotron ARRONAX. Il s'organise autour du Centre de Recherches en Cancérologie Nantes Angers (CRCNA, U892 INSERM), qui fait l'interface avec le service de médecine nucléaire du CHU, du laboratoire de Physique Subatomique et des Technologies Associées (SUBATECH, UMR 6457 IN2P3-Ecole des Mines de Nantes) pour la réalisation des études de radiochimie, et du laboratoire CEISAM pour la synthèse d'agents chélatants et la réalisation d'études de modélisation moléculaire. Le principe est de vectoriser le radio-isotope vers les cellules tumorales et de les détruire via l'émission de particules alpha lors de la désintégration du noyau radioactif. ^{211}At est particulièrement intéressant en raison de ses propriétés physiques favorables (période de 7,2 heures, énergie et nature des particules émises). Deux tests cliniques concluants ont été réalisés en Suède et aux USA^{[1],[2]}. Une étude clinique est prévue à moyen terme pour le traitement des cancers métastatiques de la prostate : il s'agira d'une première en thérapie alpha ciblée en France.

La fixation de ^{211}At sur les biomolécules vectrices reste cependant un défi, At étant un radioélément dont le comportement en solution est méconnu (comment et avec quoi réagit-il ? quelles sont alors les espèces formées ?). Ceci tient à ce que ce radioélément est « rare »

(production par réactions nucléaires en cyclotron) et « invisible » (les techniques spectroscopiques classiques sont inadéquates à l'échelle des ultra-traces). Actuellement le marquage à l'astate se fait par substitution aromatique mais les résultats sont peu satisfaisants : une désastatination *in vivo* a lieu ce qui est un problème majeur pour une application biologique^[3]. De nouvelles voies de marquage doivent donc être développées. Parmi les résultats acquis, il a été démontré que At peut se présenter sous une forme cationique^[4]. L'idée originale du projet fédérant les équipes de recherche nantaises est d'utiliser le caractère métallique d'At(III) pour réaliser une fixation forte aux biomolécules vectrices. Il s'agit d'un sujet d'étude spécifique au site Nantais. Ce caractère unique est expliqué, d'une part par la faible disponibilité de l'astate, et d'autre part par la structuration d'une équipe pluridisciplinaire (radiochimistes, chimistes de synthèse, chimistes théoriciens) dont les compétences permettent l'étude de cette chimie complexe. Le travail de thèse porte principalement sur l'étude par modélisation moléculaire de la réactivité d'AtO⁺ vis-à-vis de ligands modèles, avec pour perspective de dégager des tendances permettant d'envisager la synthèse de molécules potentiellement utilisables pour les voies de vectorisation actuellement développées.

Ce mémoire est divisé en cinq chapitres. Le premier, introductif, aborde notamment le contexte régional et scientifique de ce travail. Un éclairage particulier des intérêts et limites actuelles liés à l'utilisation de ²¹¹At en médecine nucléaire est réalisé. Le second chapitre présente les outils théoriques mis en œuvre dans les calculs de modélisation moléculaire. Les caractéristiques de l'astate ont imposé l'utilisation de méthodes de chimie quantique particulières. En effet, la modélisation des éléments p lourds nécessite de prendre en compte le couplage spin-orbite en plus des effets relativistes scalaires. Nous avons retenu une méthodologie, basée sur des calculs quasi-relativistes et l'utilisation d'un modèle implicite de solvation, qui est suffisamment souple pour traiter des systèmes de taille importante. A partir du troisième chapitre, sont exposés les résultats de l'étude des propriétés de complexation de la forme cationique AtO⁺ avec divers agents chélatants. Une sélection de composés modèles a été réalisée afin d'explorer notamment l'influence de différents types d'hétéroatome, de leur environnement chimique, etc. L'analyse des paramètres énergétiques et géométriques associés aux réactions d'AtO⁺ nous permet de mieux appréhender sa chimie élémentaire. Le chapitre quatre est un prolongement du précédent : en se basant sur des éléments imprévus de la réactivité d'AtO⁺, nous développons une étude des propriétés halogène de l'astate afin de renforcer la fixation aux chélates (formation de liaisons

halogène). Dans le dernier chapitre, une approche plus pragmatique est adoptée. Le travail exposé vise à rationaliser les résultats prometteurs acquis par le groupe de Wilbur^[5] concernant l'utilisation de biomolécules fonctionnalisées avec une cage d'atomes de bore. En effet, l'examen attentif des conditions expérimentales de marquage laisse penser que ^{211}At est utilisé sous sa forme chimique AtO^+ .

Bibliographie

- [1] S. Palm, T. Bäck, I. Claesson, A. Danielsson, J. Elgqvist, S. Frost, R. Hultborn, H. Jensen, S. Lindegren and L. Jacobsson, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2007**, 69, 572.
- [2] M. R. Zalutsky, D. A. Reardon, G. Akabani, R. E. Coleman, A. H. Friedman, H. S. Friedman, R. E. McLendon, T. Z. Wong and D. D. Bigner, *J. Nucl. Med.* **2008**, 49, 30.
- [3] D. S. Wilbur, M. K. Chyan, D. K. Hamlin, R. L. Vessella, T. J. Wedge and M. F. Hawthorne, *Bioconjug. Chem.* **2007**, 18, 1226.
- [4] J. Champion, C. Alliot, E. Renault, B. M. Mokili, M. Chérel, N. Galland and G. Montavon, *J. Phys. Chem. A.* **2010**, 114, 576.
- [5] D. S. Wilbur, M. K. Chyan, H. Nakamae, Y. Chen, D. K. Hamlin, E. B. Santos, B. T. Kornblit and B. M. Sandmaier, *Bioconjug. Chem.* **2012**, 23, 409.

Chapitre 1 : L'astate en médecine nucléaire

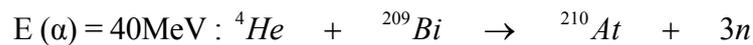
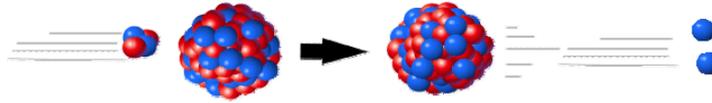
I-Généralités

L'astate (At) est le dernier élément naturel connu dans la famille des halogènes : il est situé sous l'iode dans le tableau périodique des éléments. Il présente 85 protons et plusieurs isotopes de faible temps de demi-vie (période). En 1869, le chimiste russe Dmitri Mendeleïev prédit l'existence de ce cinquième halogène et c'est en 1940 que cette hypothèse fut validée par Corson et ses collègues^[1]. Ceux-ci réussirent à produire de l'astate en bombardant une cible de bismuth-209 (^{209}Bi) par des particules alpha. Ils le dénommèrent d'après le terme grec *astatos* qui signifie instable. Trois ans plus tard les premières traces naturelles d'astate furent identifiées par deux scientifiques allemands, Karlik et Bernert. L'astate est formé naturellement dans la croûte terrestre comme produit de désintégration de certains éléments radioactifs plus lourds. 32 isotopes avec une gamme de masse s'échelonnant de 191 à 223 ont ainsi été caractérisés depuis sa découverte. L'isotope ayant la plus longue période est ^{210}At avec 8,1 heures. Il en résulte qu'à tout instant, une quantité inférieure à 30 g d'astate est présente dans la croûte terrestre et qu'il est impossible d'isoler et de rassembler l'astate naturel pour l'utiliser ultérieurement. Par conséquent, l'étude de sa chimie est particulièrement compliquée et de l'astate produit artificiellement est donc utilisé en recherche. Par exemple, les études en solution sont réalisées avec des concentrations en At à l'échelle d'ultra-traces (10^{-11} à 10^{-15} mol L⁻¹) et aucune technique spectroscopique conventionnelle n'est donc applicable pour caractériser les composés de l'astate. Du fait de ce contexte très particulier, la plupart des propriétés physiques d'At sont estimées par interpolation ou extrapolation sur la base des propriétés établies pour d'autres éléments.



Figure 1. Cible de ^{209}Bi sur support aluminium.

Les isotopes de (relative) longue période, ^{209}At , ^{210}At et ^{211}At , sont produits en bombardant des cibles de bismuth métallique (voir Figure 1) avec des particules alpha (α). L'énergie des particules alpha détermine la nature de l'isotope produit :



^{211}At , caractérisé par une période de 7,2 heures, est le seul isotope pour lequel des applications sont envisagées actuellement. Ces dernières concernent exclusivement une utilisation en médecine nucléaire, et plus particulièrement en radiothérapie, de par la nature et l'énergie des particules émises (α) lors de sa désintégration. La voie de désintégration de ^{211}At est double : la première branche (41,8%) implique la production de ^{207}Bi avec émission de particules α d'énergie 5,87 MeV. Le ^{207}Bi se désintègre par la suite en plomb stable. La deuxième branche (58,2%) conduit au ^{211}Po qui à son tour se stabilise en émettant des particules α d'énergie 7,45 MeV.

II-Intérêts en radiothérapie

1. La médecine nucléaire

La médecine nucléaire est un domaine de la médecine utilisant des outils nucléaires, plus précisément des traceurs radioactifs (radiotraceurs). Un radiotraceur est une biomolécule liée à un radioisotope dédié à des applications médicales. On distingue principalement deux types d'applications selon la nature du radiotraceur.

a) L'imagerie fonctionnelle

Les techniques d'imagerie fonctionnelle reposent sur l'utilisation d'un radiotraceur qui émet des rayonnements détectables par un appareil radiosensible. En général, les molécules biologiques vectrices de radioisotopes sont choisies pour assurer une fixation préférentielle sur un type particulier de cellules selon le diagnostic établi. Une fois l'organe ou la structure

tissulaire ciblé, les irradiations émises sont captées par un détecteur intelligent permettant de réaliser des images de la cible. A cette fin, il faut que les particules émises par les radiotraceurs traversent le corps pour atteindre le détecteur. Ces particules, de pénétration élevée, sont généralement les rayons X et les rayons gamma (γ). Les images obtenues sont le plus souvent des projections radioactives de la cible et servent à diagnostiquer l'état de santé du sujet.

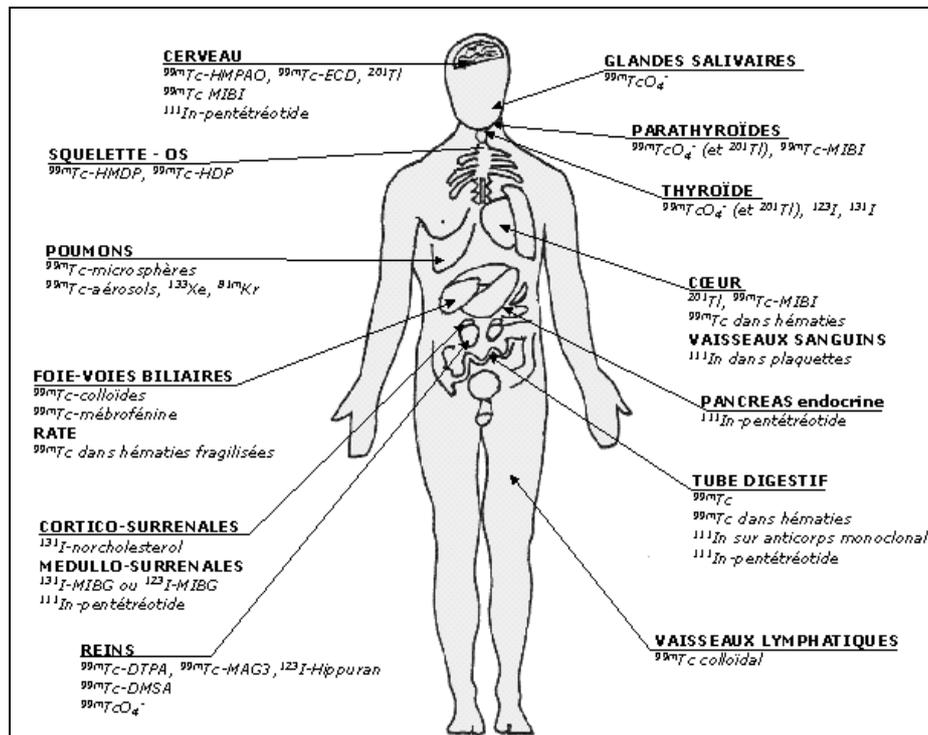


Figure 2. Explorations fonctionnelles des principaux organes à l'aide de radiotraceurs.

b) La radiothérapie

Aujourd'hui, cette application constitue une approche de traitement dans la plupart des spécialités médicales. Cependant, les premières contributions concernèrent l'oncologie, ce domaine demeurant toujours à l'heure actuelle un des principaux exploitant ces propriétés des radionucléides. Le traitement est basé sur l'irradiation des cellules cancéreuses par des rayonnements locaux ionisants entraînant des lésions destructives des brins d'ADN de la cellule tumorale. Pour assurer que ces irradiations soient localisées et ciblées, il faut lier le radioisotope à un vecteur spécifique servant de transporteur. La méthode la plus utilisée aujourd'hui pour vectoriser les radionucléides aux cellules cibles est la radioimmunothérapie. Elle consiste à attacher l'élément radioactif à une molécule capable d'identifier les cellules cancéreuses. Généralement, il s'agit d'un anticorps spécifique d'un antigène uniquement présent sur la cellule cible (les cellules saines possèdent des antigènes différents auxquels cet anticorps ne peut pas se

fixer). La jonction du radionucléide à l'anticorps est assurée par une molécule dite agent chélatant bifonctionnel (ACB). L'ACB assure un double rôle :

- il forme un complexe stable avec le radionucléide afin d'éviter sa libération *in vivo*, qui pourrait entraîner une radiotoxicité dans le sang
- il assure le couplage de l'agent chélatant au vecteur (anticorps).

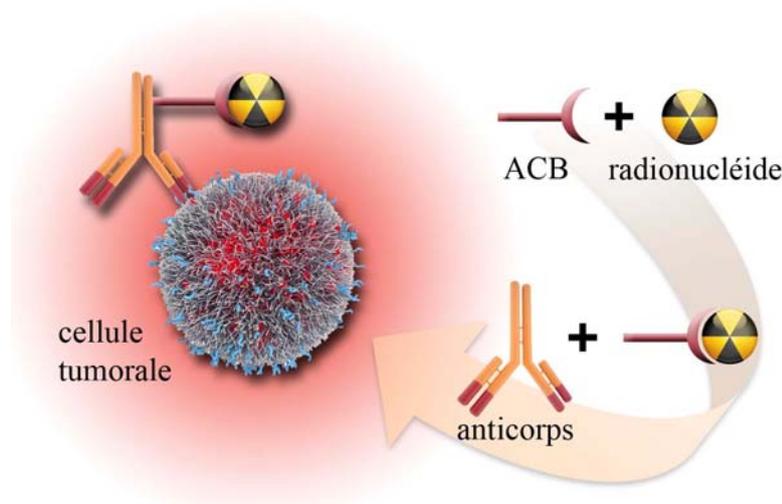


Figure 3. Principe de la radiothérapie ciblée.

Une fois injecté chez le patient, le complexe radioactif se dirige vers la tumeur où le radionucléide se désintègre en émettant un rayonnement ionisant. Un avantage de cette approche est que le radionucléide et la biomolécule peuvent être adaptés selon l'effet désiré (imagerie, radiothérapie) et la nature du cancer.

2. La thérapie alpha ciblée (TAC)

Un radioélément est considéré comme un radioisotope d'intérêt thérapeutique s'il respecte un ensemble de critères physiques et biologiques :

- il doit présenter un temps de demi-vie convenable pour une application médicale : suffisant pour la fabrication du radiopharmaceutique mais pas trop long par rapport au cycle métabolique du corps humain (au bout de 48 heures, le corps humain a tendance à éliminer tous les agents étrangers par voie rénale, comme les médicaments, les drogues, ...)
- il doit être caractérisé par une énergie de transfert linéaire (LET) élevée, ce qui augmente

la probabilité de lésion du double brin d'ADN de la cellule cible et accroît donc l'efficacité biologique

- la pénétration des particules émises par le radioisotope doit assurer un traitement localisé à la cible.

Actuellement, la plupart des traitements en radiothérapie vectorisée utilisent un radionucléide émetteur beta (β) tels que ^{131}I et ^{90}Y . Cependant, les particules β sont petites et caractérisées par une pénétration importante (parcours de plusieurs millimètres) entraînant des dommages au voisinage cellulaire sain de la tumeur, surtout dans le cas de petites masses tumorales. Pour cette raison, la β -thérapie est plutôt appropriée pour le traitement des tumeurs volumineuses (dans ce cas, un traitement opérationnel chirurgical peut être privilégié). Par contre, les particules α , de plus grande taille, déposent une énergie très importante sur une très faible distance (environ 80 micromètres, soit 3 à 4 cellules). En conséquence, la LET résultante est élevée, et les particules α apparaissent donc idéales pour le traitement de cancers résiduels, de tumeurs en circulation comme le lymphome et la leucémie (cancer du sang), ainsi que pour le traitement des marges tumorales persistant après réduction par la chirurgie des tumeurs primitives.

3. Le radionucléide ^{211}At

La plupart des radionucléides émetteurs α sont des noyaux lourds dont le numéro atomique est supérieur à 82. Environ 100 radionucléides connus sont des émetteurs α , parmi lesquels les plus couramment étudiés sont : ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac et ^{211}At . En comparaison aux autres, ^{211}At semble être le plus prometteur en alphathérapie. D'une part, il est caractérisé par une période adaptée de 7,2 heures et l'énergie des particules α émises est importante 5,87 MeV (suffisante pour une efficacité biologique élevée). D'autre part, il est 100 % émetteur α lors de sa décroissance. En outre, il est aussi émetteur de rayons X suffisamment énergétiques pour permettre, lors d'un traitement, de déterminer la distribution tissulaire de l'astate par imagerie.

Les premiers essais cliniques avec ^{211}At ont été réalisées en Suède sur des rates pour le traitement du cancer de l'ovaire^[2]. L'injection intrapéritonéale d'anticorps marqués avec ^{211}At a montré une efficacité thérapeutique significative. Par la suite, d'autres essais ont été menés dans une université de Californie sur 18 patients^[3]. Un anticorps monoclonal (ch81C6), marqué en utilisant la N-succinimidyl 3- ^{211}At -astatobenzoate (SAB), est injecté directement dans une

cavité créée chirurgicalement à proximité d'une tumeur intracrânienne. Les résultats montrent que cette approche en alphathérapie demeure envisageable de par la faible toxicité observée sur les tissus voisins. Pourtant, les chercheurs se heurtent depuis plusieurs années à un problème majeur qui empêche jusqu'à aujourd'hui une utilisation à plus grande échelle de ^{211}At en clinique. En effet, il a été montré que la liaison entre ^{211}At et les ACB usuellement utilisés n'est pas suffisamment stable *in vivo*, le radioisotope étant libéré. Cette instabilité constitue un problème majeur pour une application biologique car la diffusion de l'astate libre dans l'organisme entraînerait des dommages non contrôlés et non souhaités. La stabilisation du lien entre ^{211}At et la biomolécule chélatante fait donc l'objet d'importants travaux de recherche. Cependant, les connaissances acquises sur la chimie de l'astate demeurent encore largement limitées, principalement en raison de son instabilité et de sa faible disponibilité.

III-Contexte régional

1. Le Cancéropôle Grand Ouest

En 2003, sept cancéropôles sont créés sur le territoire français sous l'impulsion des ministères de la Recherche et de la Santé. Ces groupements d'intérêt public (GIP) associent, sur un territoire donné, un ensemble d'organismes et d'unités de recherche (INSERM, CNRS, CHU, universités, ...) dans l'objectif de renforcer la recherche clinique sur le cancer. Le Cancéropôle Grand Ouest vise à inciter des équipes de recherche de différentes unités des régions Bretagne, Centre, Pays de la Loire et Poitou-Charentes à mettre en œuvre une plateforme de transfert de la recherche fondamentale à la recherche clinique, et par la suite aux applications médicales. De telles structures ambitionnent d'offrir la possibilité aux patients de bénéficier le plus rapidement possible des moyens thérapeutiques les plus innovants et les plus adaptés pour le traitement des cancers. Un des axes forts de recherche mis en avant par le Cancéropôle Grand Ouest s'articule autour de la vectorisation et du ciblage tumoral pour développer des traitements innovants en chimiothérapie, biothérapie et radiothérapie.

La création du Cancéropôle Grand Ouest s'est accompagnée de la constitution du Centre de Recherche en Cancérologie Nantes –Angers (CRCNA, UMR 892 INSERM - 6299 CNRS) qui regroupe une quinzaine d'équipes de recherche développant des programmes multidisciplinaires alliant recherche fondamentale et clinique dans le domaine de l'oncologie. C'est au sein de l'équipe Recherche en Oncologie Nucléaire qu'a débuté en 2004 le projet de

recherche nantais centré sur ^{211}At . Cette équipe travaille sur le ciblage immunospcifique des radionucléides. Les projets engagés visent à utiliser des anticorps marqués par des radioisotopes, dirigés contre les tumeurs, pour améliorer les techniques d'imagerie médicale, et pour le développement d'approches de radiothérapies ciblées. Ces travaux, en lien avec le cyclotron ARRONAX, combinent des techniques de radiochimie, de radiopharmacie et de dosimétrie.

2. Le cyclotron ARRONAX

Depuis 2004, les premières études portant sur ^{211}At ont reposé sur les capacités de production du cyclotron au CEMHTI (UPR 3079 CNRS) d'Orléans. Cependant, ce cyclotron n'a pas une capacité de production suffisante pour renforcer les études (cliniques notamment) et encore moins pour répondre aux besoins médicaux envisagés. Ce constat a en partie motivé l'installation en 2007 du cyclotron ARRONAX (Accélérateur pour la Recherche en Radiochimie et Oncologie à Nantes Atlantique) dédié à la recherche et aux applications radiothérapeutiques. La dénomination ARRONAX est un clin d'œil au professeur Aronnax, personnage du roman « 20 000 lieues sous les mers » de Jules Verne (né à Nantes en 1828). L'implantation du cyclotron (40 M€) à Nantes a été réalisée grâce à des financements de la région des Pays de la Loire, de l'État et de l'Europe. Géré par un GIP regroupant 8 tutelles (Université de Nantes, CNRS et INSERM entre autres), il est situé sur la commune de Saint-Herblain, en périphérie de Nantes, sur le campus du CHU René et Guillaume Laënnec et du centre de lutte contre le cancer René Gauducheau.

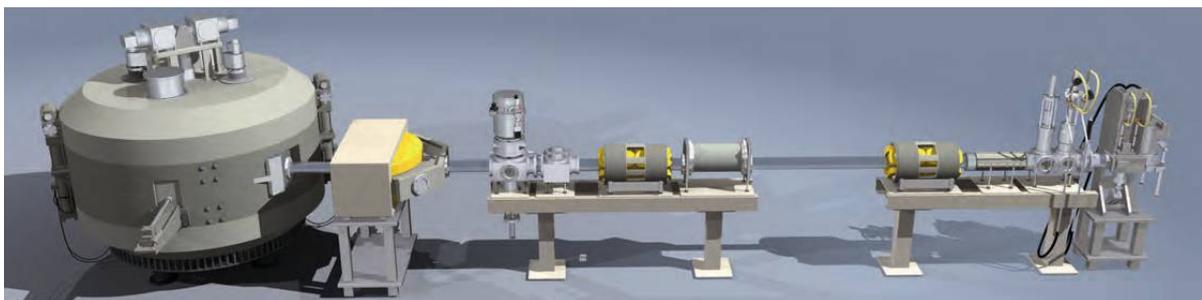


Figure 4. Représentation 3D d'une ligne du cyclotron ARRONAX.

Ce cyclotron est un accélérateur de haute énergie en pointe dans la lutte contre le cancer et auquel s'attachent de grands espoirs pour l'avenir de la radiothérapie à Nantes. Il est actuellement le plus puissant au monde, avec une énergie de 70 MeV, alors que la majorité des

cyclotrons « médicaux » ne dépasse pas les 30 MeV. C'est également le plus intense, avec une intensité maximale de 750 mA, alors que ses homologues ne dépassent pas 100 mA. Enfin, il offre la possibilité d'accélérer des protons, des deutons et des particules α alors que souvent ce type de dispositif n'accélère que des protons. L'objectif principal d'ARRONAX est la conception, la production et l'utilisation de radioisotopes innovants pour la recherche en médecine nucléaire. Les isotopes radioactifs produits sont des émetteurs de positons (^{64}Cu , générateurs $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ et $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$), un émetteur bêta (^{67}Cu) et ^{211}At . Il doit en particulier assurer les besoins en astate pour la recherche et les tests précliniques ainsi que pour les activités cliniques envisagées dans l'avenir. La production de ^{211}At a débuté en 2011 mais les quantités produites demeurent faibles actuellement en raison de problèmes liés à la taille importante des cibles de bismuth. ^{211}At est produit au cyclotron par réaction nucléaire de ^{209}Bi : un dépôt de ^{209}Bi est formé sur une cible de cuivre par fusion du bismuth. Ensuite, une surface homogène de 240 μm est obtenue par traitement mécanique. Cette épaisseur est nécessaire pour assurer ultérieurement un refroidissement efficace de la cible. La cible formée est irradiée pendant 2 heures par un faisceau de particules α à 28 MeV, correspondant à une valeur de section efficace assurant une activité produite maximum en ^{211}At . Une fois refroidie, la cible est ensuite traitée pour extraire l'astate formé. On utilise un protocole qualifié de « voie sèche » où l'astate est tout d'abord sublimé en chauffant la cible à 650°C dans un four. A l'aide d'un courant d'argon et d'azote, l'astate est entraîné hors du four pour être récupéré finalement par condensation dans une solution de méthanol.

3. Le projet NUCSAN

Financé par la région des Pays de la Loire, le projet Nucléaire pour la Santé (NUCSAN) fédère depuis 2010 plusieurs équipes de laboratoires nantais travaillant dans le domaine de la médecine nucléaire. L'objectif consiste à renforcer les liens de complémentarité entre ces équipes pour constituer autour du cyclotron ARRONAX un pôle nucléaire pour la santé unitaire, allant de la production de radionucléides aux applications cliniques en imagerie et radiothérapie. Le projet est donc très largement pluridisciplinaire : il regroupe des chercheurs de la physique nucléaire à la médecine, en passant par la chimie, la biologie et bien d'autres disciplines. Favoriser des conditions de recherche translationnelle à long terme entre les différentes disciplines devrait permettre d'acquérir une plus grande efficacité mais aussi une reconnaissance à l'international du pôle nantais dans le domaine de la médecine nucléaire. Le projet se

développe autour de 5 grands axes complémentaires :

- *axe 1* : Innovations en Radiochimie, Chimie et Radiopharmacie. Cet axe intègre les travaux se situant en amont des études précliniques et concerne les isotopes radioactifs dont les protocoles de production et de radiomarquage restent à développer ou à tester. Il implique sept isotopes radioactifs, ^{211}At , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{89}Zr , ^{68}Ga , $^{44\text{m}}\text{Sc}$ et ^{47}Sc . C'est dans ce cadre qu'ont été réalisés les travaux de recherche présentés dans ce mémoire, consacrés à l'exploration des propriétés métalliques de At(+III).
- *axe 2* : Imagerie phénotypique
- *axe 3* : Réponse immunitaire associée à la radiothérapie interne vectorisée
- *axe 4* : Radiothérapie vectorisée
- *axe 5* : Imagerie quantitative et relation dose absorbée / effet biologique

IV-Résultats antérieurs et objectifs

Différentes voies ont été envisagées pour utiliser l'astate pour des applications médicales. La plupart sont inspirées de celles existantes pour l'iode, utilisé à la fois en imagerie fonctionnelle et pour la radiothérapie. Il a été montré que lors d'injections directes, ^{211}At se concentre de même que l'iode au niveau de la thyroïde^[4]. Les voies les plus prometteuses reposent sur l'injection d'un vecteur marqué avec ^{211}At . Par analogie avec les autres halogènes (I, F), la méthode la plus couramment utilisée de fixation sur le vecteur (substitution aromatique) conduit à former une liaison covalente C-At ou B-At suivant l'ACB. La nature de l'ACB utilisé est le paramètre ayant été le plus étudié. Les études réalisées ont notamment montré que la liaison C-At est forte avec les noyaux aryles. L'un des réactifs les plus utilisés est la molécule N-succinimidyl-3-(triméthyl-stannyl)benzoate^[5]. Une fois marquée avec ^{211}At (voir Figure 5), la molécule est purifiée puis couplée au vecteur par l'intermédiaire du groupement succinimidyl. Des essais cliniques ont été réalisés sur des patients atteints de cellules malignes tumorales persistantes au niveau du cerveau après une opération chirurgicale, amenant des résultats encourageants quant à l'utilisation de ^{211}At comme agent thérapeutique^[3]. Cependant, il s'agissait d'un traitement local, au cours duquel la molécule marquée est directement introduite dans la zone à traiter. L'utilisation de cette méthode de radiomarquage n'est pas envisageable lorsque le radiothérapeutique est introduit

de manière systémique, la liaison C-At n'étant pas suffisamment stable *in vivo* comme nous l'avons déjà évoqué plus haut.

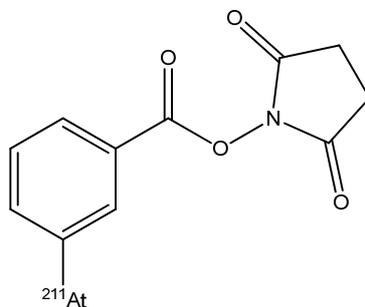


Figure 5. Structure de la N-succinimidyl-3-[²¹¹At]astatobenzoate (SAB).

D'autres voies de marquage ont également été abordées mais de manière moins avancée ou rigoureuse, dans la mesure où la nature de l'interaction avec At est inconnue et non quantifiée^{[6],[7]}. Dans la course à l'élaboration d'agents radiothérapeutiques, il a été reconnu récemment que la plupart des études chimiques fondamentales sur At ont malheureusement été négligées^[8]. Une meilleure compréhension des propriétés chimiques et radiochimiques de base de l'astate est un préalable au développement de protocoles de marquage efficaces. Le fait que le comportement de l'astate en solution est méconnu tient à ce que l'astate est un des éléments les plus difficiles à étudier. Il est peu disponible, sa production nécessitant des infrastructures coûteuses (cyclotron). Les quantités produites demeurent très limitées, au maximum de l'ordre de 10^{-8} g ! Les périodes courtes de tous ses isotopes, au maximum 8,3 h, réduisent par ailleurs d'autant les possibilités d'études. Enfin, les techniques spectroscopiques usuelles ne peuvent être utilisées pour caractériser les composés de l'astate de par leurs limites de sensibilité. Ceci explique que l'essentiel des connaissances actuelles sont tirées d'études de radiochimie à l'échelle des ultra-traces (concentrations de 10^{-11} à 10^{-15} mol/L) consistant à comparer le comportement d'At en solution à celui constaté pour des espèces témoins. Il en résulte une littérature controversée où le comportement d'At est souvent qualifié d'énigmatique^[8] ou de caméléon^[9].

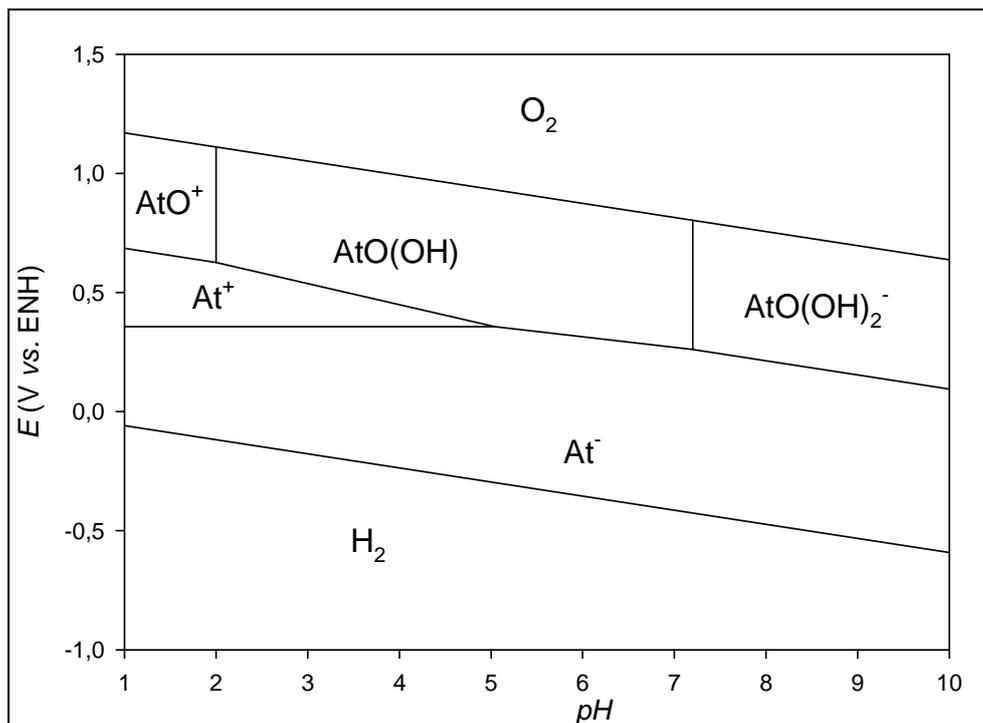


Figure 6. Diagramme de Pourbaix de l'astate en milieu aqueux non complexant.

Suite à la structuration au niveau régional d'équipes de recherche de différents laboratoires, et plus précisément entre les équipes de radiochimie du laboratoire SUBATECH (UMR 6457) et de chimie théorique du laboratoire CEISAM (UMR 6230), des travaux collaboratifs ont démontré que l'astate est présent sous forme cationique en milieu aqueux non complexant^{[10],[11]}. Ce comportement contraste très fortement avec la chimie des autres halogènes. Ces travaux ont finalement conduit à la construction du diagramme de Pourbaix propre à l'astate (voir Figure 6). Ce diagramme détermine le domaine de stabilité des différentes formes chimiques (et degrés d'oxydation possibles) de l'astate en fonction du pH et du potentiel^[12]. La présence des cations At^+ et AtO^+ en solution aqueuse reflète le caractère métallique de l'élément. Il apparaît d'autre part que la moitié du domaine de stabilité est dominé par des formes chimiques d'astate à un degré d'oxydation (DO) positif, notamment +III. Pour une application médicale, on s'intéresse en particulier à la nature des espèces au voisinage des conditions physiologiques ($pH \sim 7$ et $E = 250-300$ mV). La présence d' At^- en milieu biologique est connue^{[4],[12]} et justifie les approches consistant à développer des voies de marquage utilisant le caractère halogène de l'astate. Le diagramme de Pourbaix révèle également la présence de l'espèce $AtO(OH)$ qui est une forme hydrolysée de l'espèce cationique AtO^+ et pour laquelle At a un DO de III. L'idée originale du sujet d'étude dans lequel s'inscrivent ces travaux de thèse est d'utiliser le caractère métallique de l'astate pour réaliser une fixation forte aux biomolécules

vectrices. Ce type d'approche est spécifique au site nantais. L'approche de chélation par coordination est très connue dans le cas de radioisotopes cationiques, et aucune raison n'empêche son application à la complexation d'At sous forme cationique. Si cette approche est rarement mentionnée et n'est pas développée dans la littérature, c'est par manque de données sur la chimie de l'astate aux DO positifs.

Avec pour perspectives de dépasser les contraintes inhérentes à l'étude de ce type de radioélément, les équipes des laboratoires SUBATECH et CEISAM se sont donc engagées dans un travail fondamental de défrichage des propriétés chimiques d'AtO⁺. En développant une approche combinant mesures expérimentales et calculs de modélisation moléculaire, une compréhension plus fine (à l'échelle moléculaire) de la chimie de base d'AtO⁺ est attendue. Une série d'études de complexation avec différents ligands modèles a été arrêtée pour ce travail de thèse afin d'établir des tendances permettant *in fine* de contribuer au développement de protocoles de marquage efficaces. Les ligands doivent permettre une fixation efficace de l'astate pour assurer une bonne stabilité *in vivo*. Ceux-ci présentent initialement des fonctionnalités organiques soufrées, oxygénées et azotées. Une sélection minutieuse de composés permettant d'illustrer la diversité chimique et structurale propre à ce type de molécules (différence d'hybridation, de flexibilité, d'environnement intramoléculaire...) a été effectuée. Des critères supplémentaires ont également été envisagés : en plus de la nature des hétéroatomes interagissant avec At, leur pré-organisation au sein du ligand a été étudiée, *i.e.* de façon à identifier les caractéristiques de coordination du radioélément (taille, nombre de coordinations, organisation spatiale). Pour chaque système AtO⁺/ligand modèle, la nature des espèces formées et les constantes thermodynamiques associées a été déterminée par modélisation moléculaire. Lorsque cela était possible, la comparaison aux constantes d'équilibres mesurées par les radiochimistes du laboratoire SUBATECH a été réalisée, pour mieux comprendre les propriétés de complexation et de coordination d'AtO⁺ en solution.

Bibliographie

- [1] D. R. Corson, K. R. MacKenzie and E. Segrè, *Phys. Rev.* **1940**, 58, 672.
- [2] S. Palm, T. Bäck, I. Claesson, A. Danielsson, J. Elgqvist, S. Frost, R. Hultborn, H. Jensen, S. Lindegren and L. Jacobsson, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2007**, 69, 572.
- [3] M. R. Zalutsky, D. A. Reardon, G. Akabani, R. E. Coleman, A. H. Friedman, H. S. Friedman, R. E. McLendon, T. Z. Wong and D. D. Bigner, *J. Nucl. Med.* **2008**, 49, 30.
- [4] D. S. Wilbur, *Curr. Radiopharm.* **2008**, 1, 144.
- [5] G. Vaidyanathan and M. R. Zalutsky, *Curr. Radiopharm.* **2008**, 1, 177.
- [6] M. Pruszyński, A. Bilewicz and M. R. Zalutsky, *Bioconjug. Chem.* **2008**, 19, 958.
- [7] S. Milesz, Y. V. Norseev, Z. Szücs and L. Vasaros, *J. Radioanal. Chem. Nucl. Chem. Lett.* **1989**, 137, 365.
- [8] D. S. Wilbur, *Nat. Chem.* **2013**, 5, 246.
- [9] G. W. Visser, *Radiochim. Acta.* **1989**, 47, 97.
- [10] J. Champion, C. Alliot, S. Huclier, D. Deniaud, Z. Asfari and G. Montavon, *Inorg. Chim. Acta* **2009**, 362, 2654.
- [11] J. Champion, A. Sabatié-Gogova, F. Bassal, T. Ayed, C. Alliot, N. Galland and G. Montavon, *J. Phys. Chem. A.* **2013**, 117, 1983.
- [12] A. Sabatié-Gogova, J. Champion, S. Huclier, N. Michel, F. Pottier, N. Galland, Z. Asfari, M. Chérel and G. Montavon, *Anal. Chim. Acta* **2012**, 721, 182.

Chapitre 2 : Méthodologie

Dans cette partie, une présentation générale de la méthodologie mise en œuvre dans le cadre de ce travail de thèse et des méthodes de chimie quantique utilisées sera effectuée. Cet exposé permettra de cerner le niveau d'approximation et de précision des différentes méthodes utilisées.

I-Principe

A partir de la composition chimique d'un composé, la réalisation de calculs quantiques couplés à un algorithme de minimisation de l'énergie permet d'accéder à des données structurales telles que distances interatomiques et angles de valence entre les différents atomes... Cette phase constitue l'étape d'optimisation de géométrie : débutant avec une structure géométrique approximative, les paramètres structuraux sont ajustés de façon à minimiser l'énergie et à obtenir un point stationnaire sur la surface d'énergie potentielle (les forces agissant sur les noyaux sont nulles). Dans une seconde étape, les fréquences des modes normaux de vibration du composé sont calculées dans le cadre de l'approximation harmonique par double dérivation de l'énergie. Connaissant l'énergie, la structure géométrique et les fréquences de vibration, un simple traitement de thermodynamique statistique utilisant les relations usuelles établies pour un gaz parfait permet d'estimer l'enthalpie, l'entropie et donc l'enthalpie libre du composé en phase gaz. Dans le cas où un composé présente plusieurs isomères/conformères stables, l'exploration de la surface d'énergie potentielle permet de déterminer l'énergie, la structure et le spectre de vibration de chacun d'eux. On accède ainsi à l'enthalpie libre de chacun des isomères/conformères et l'enthalpie libre du composé est donnée par la relation suivante :

$$G_{[A]}^{\circ} = -RT \ln \sum_{i \in [A]} e^{-G_i^{\circ}/RT}$$

où [A] représente l'ensemble formé des isomères/conformères du composé considéré. Connaissant l'enthalpie libre de chacun des composés intervenant dans un équilibre chimique, il est alors aisé d'estimer l'enthalpie libre de réaction et donc la valeur de la constante d'équilibre de la réaction. Toutefois, les constantes d'équilibre sont généralement déterminées expérimentalement en phase aqueuse. Pour pouvoir comparer celles-ci aux résultats des calculs de chimie quantique, il convient donc de prendre en compte les effets de la solvation sur le calcul des enthalpies libres de réaction jusqu'alors déterminées en phase gaz (voir Schéma 1). L'estimation des enthalpies libres de solvation de chacune des espèces

impliquées dans les équilibres chimiques constitue généralement la dernière étape de la procédure de calcul. Cette estimation peut notamment être réalisée en utilisant des modèles de solvation dits du continuum qui permettent d'accéder à l'énergie et la structure optimisée des espèces solvatées.

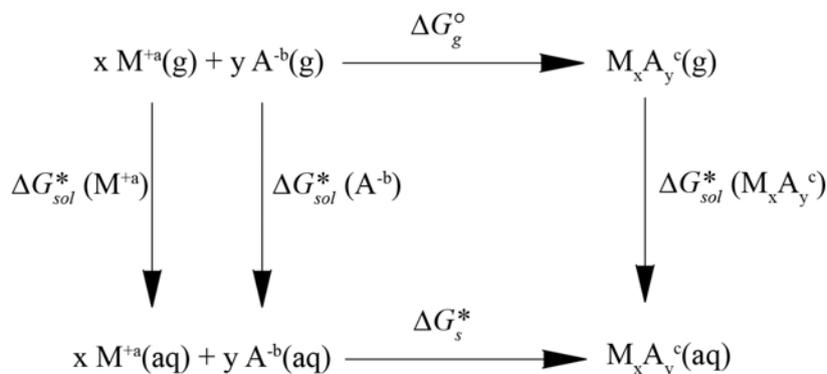


Schéma 1.

Par ailleurs, le fait de s'intéresser à des systèmes chimiques présentant un ou plusieurs atomes d'astate implique un traitement particulier. En effet, l'astate, de structure électronique $[Xe]^{54} 4f^{14} 5d^{10} 6s^2 6p^5$, est un élément lourd. Comme pour les autres éléments de la 6^{ème} période, ses électrons présentent un comportement relativiste marqué. Ainsi, pour accéder de manière rigoureuse aux propriétés des espèces incluant un atome d'astate et les décrire avec précision, il faudrait disposer de la fonction d'onde relativiste de ces systèmes. Les approches et approximations retenues dans le cadre de cette thèse pour cette description seront discutées par la suite.

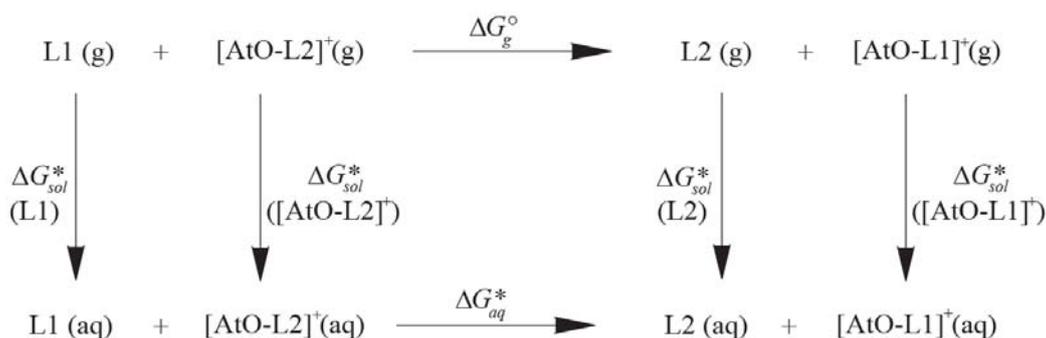


Schéma 2.

Toutefois, la méthodologie décrite ci-dessus ne permet pas d'estimer avec précision les constantes d'équilibre des réactions entre At(III) et des ligands, la valeur de l'enthalpie libre de réaction en phase aqueuse étant particulièrement sensible aux approximations

utilisées. Une approche alternative plus prometteuse pour la détermination de constantes d'équilibre est de considérer une réaction d'échange de ligands, comme illustrée sur le Schéma 2. L1 et L2 sont deux ligands et la réaction conserve le nombre d'espèces chargées et neutres de part et d'autre de l'équilibre. Il en résulte que l'enthalpie libre de la réaction d'échange de ligands en phase aqueuse est donnée par la relation :

$$\Delta G_{aq}^* = \Delta G_g^0 + \Delta G_{sol}^*(L2) + \Delta G_{sol}^*([AtO-L1]^+) - \Delta G_{sol}^*(L1) - \Delta G_{sol}^*([AtO-L2]^+)$$

Le calcul de ΔG_{aq}^* bénéficiera (i) de compensations d'erreurs au niveau des contributions des effets relativistes et de la corrélation électronique dans le calcul de ΔG_g^0 en phase gaz (ii) d'annulations mutuelles entre cations et entre espèces neutres des erreurs systématiques liées aux calculs des enthalpies libres de solvation, ΔG_{sol}^* . Plus les ligands L1 et L2 sont semblables, plus ces mécanismes de compensation d'erreurs doivent jouer et meilleure sera la prédiction. La constante d'équilibre de la réaction d'échange s'obtient simplement par :

$$K_{éch} = e^{-\frac{\Delta G_{aq}^*}{RT}}$$

Les constantes d'échanges permettent ensuite de calculer les constantes d'équilibre propres à chaque réaction d' AtO^+ avec un ligand. En effet, à partir de la connaissance (expérimentale et précise) de la constante d'équilibre pour un ligand de référence (par exemple L1), on peut en déduire la constante d'équilibre de la réaction avec tout autre ligand (par exemple L2) :

$$\text{Log } K_{L2} = \text{Log } K_{L1} - \text{Log } K_{éch}$$

C'est principalement cette approche qui a été suivie au cours de notre travail et de ce mémoire, tout en portant un grand soin au choix du ligand de référence en fonction des caractéristiques physicochimiques (nature, charge, hybridation...) des ligands étudiés.

II-Méthodes Hartree-Fock et post Hartree-Fock

1. Généralités

L'information que l'on peut obtenir d'un système constitué d'un ensemble de particules est contenue dans la fonction d'onde du système. A chaque grandeur physique

mesurable du système correspond un opérateur. L'énergie du système est définie comme égale à la valeur propre de l'opérateur hamiltonien \hat{H} . La recherche des fonctions propres de l'opérateur hamiltonien, décrivant les états du système, constitue l'opération fondamentale de la mécanique quantique. Elle consiste essentiellement à résoudre l'équation de Schrödinger^[1] non relativiste indépendante de temps :

$$\hat{H} \Psi = E \Psi$$

Du fait de la complexité de cette équation, seul un petit nombre de problèmes peuvent être résolus mathématiquement de façon explicite. C'est la raison pour laquelle les méthodes de mécanique quantique reposent sur un certain nombre d'hypothèses et d'approximations afin d'étudier les systèmes polyélectroniques. Nombre de méthodes approchées sont basées sur un principe variationnel équivalent à l'équation de Schrödinger. Dans la plupart des cas, la première étape de la résolution est constituée par la méthode SCF (Self Consistent Field) : le calcul des orbitales moléculaires (OM) pour un système polynucléaire est recherché sous la forme d'une combinaison linéaire d'orbitales atomiques (CLOA) respectant la symétrie de la molécule et correspondant à la valeur minimale de l'énergie électronique. Une autre approximation classique est constituée par l'approximation de Born–Oppenheimer, selon laquelle les noyaux de la molécule restent stationnaires dans l'ensemble de la chronologie du mouvement des électrons.

2. Équation de Schrödinger

L'équation de Schrödinger indépendante du temps non relativiste s'écrit : $\hat{H}\Psi = E\Psi$ où \hat{H} est l'hamiltonien indépendant du temps et Ψ est la fonction d'onde indépendante du temps. Son expression variationnelle est basée sur l'existence de la valeur moyenne de l'énergie du système, qui est une fonctionnelle dépendante de Ψ :

$$\bar{E}(\psi) = \frac{\langle \psi | H | \psi \rangle}{\langle \psi | \psi \rangle}$$

La solution minimise l'énergie du système lorsque la fonctionnelle est stationnaire :

$$\delta \bar{E}(\psi) = 0 \quad \bar{E}(\psi) = E \quad \delta \langle \psi | \psi \rangle = 0$$

La recherche de la solution de l'équation de Schrödinger est donc équivalente à la recherche des points extrêmes sur la surface de l'énergie. L'hamiltonien d'un système de N noyaux et n électrons peut être présenté sous la forme suivante : $\hat{H} = T_N + T_n + V_{Nn} + V_{NN} + V_{nn}$; où T_N est l'opérateur associé à l'énergie cinétique des N noyaux et T_n l'opérateur de l'énergie cinétique des électrons, tandis que V_{nn} , V_{NN} et V_{Nn} sont les potentiels coulombiens entre les électrons, entre les noyaux et entre les électrons et noyaux respectivement. En unités atomiques, l'hamiltonien \hat{H} s'écrit comme :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{\nabla_A^2}{M_A} - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_A}{r_{Ai}} + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}}$$

où les indices A et B sont associés aux noyaux et les indices i et j sont associés aux électrons, Z_A et M_A correspondant à la charge et à la masse d'un noyau A dans le système d'unités choisi.

3. Approximation de Born-Oppenheimer

La résolution exacte de l'équation de Schrödinger est pratiquement impossible dans le cas de système polyélectroniques. Les méthodes de chimie quantique visent donc à résoudre au mieux cette équation en mettant en place un certain nombre d'approximations. La plus simple d'entre elles, commune à toutes les méthodes quantiques, est l'approximation de Born-Oppenheimer.^[2] Elle utilise le fait que les noyaux sont beaucoup plus lourds que les électrons, et donc que leurs mouvements sont beaucoup plus lents. Il semble alors sensé de considérer les protons comme fixes dans l'étude de la molécule et de décorrélérer l'énergie cinétique des noyaux de celle des électrons. On traite alors les distances internucléaires comme des paramètres et les interactions coulombiennes noyau/noyau (V_{NN}) apparaissent comme une constante. Cette hypothèse, appelée hypothèse adiabatique, a une conséquence immédiate sur le calcul : on se limite à résoudre l'équation de Schrödinger électronique pour obtenir l'énergie électronique E_{elec} .

$$\hat{H}_{elec} \Psi(r; R) = E_{elec} \Psi(r; R) \text{ avec } \hat{H}_{elec} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_A}{r_{Ai}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}}$$

L'énergie potentielle du système définissant le mouvement des noyaux sera dans ce cas :

$$E_{total} = E_{elec} + V_{NN} = E_{elec} + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

4. Approximation orbitalaire

L'interaction coulombienne entre les électrons rend la résolution de l'équation de Schrödinger des systèmes à plusieurs électrons analytiquement insoluble (problème à n corps). On a donc usuellement recours à l'approximation orbitalaire qui consiste à chercher la fonction d'onde électronique $\Psi_{elec}(r;R)$ sous la forme d'un produit de fonctions monoélectroniques Φ_n dépendant chacune des coordonnées d'un seul électron :

$$\Psi_{elec}(r;R) = \Phi_1 \Phi_2 \Phi_3 \dots \Phi_n = \Psi(1,2,\dots,n)$$

Le spin électronique est pris en compte en introduisant une fonction de spin développée sur la base des deux fonctions α et β caractérisées par un nombre quantique de spin m_s . Le produit d'une orbitale et d'une fonction de spin constitue une spin-orbitale. Cette approximation est une des bases de la description traditionnelle de la structure électronique.

5. Principe d'indiscernabilité et déterminant de Slater

Postulant que les particules élémentaires de même type sont indiscernables, on en déduit que la probabilité de présence $|\Psi(1, 2 \dots)|^2$ ne dépend pas de la permutation de deux particules : $|\Psi(1,2\dots)|^2 = |\Psi(2,1\dots)|^2$. La fonction décrivant l'ensemble des particules peut donc être soit symétrique $\Psi(1, 2 \dots) = \Psi(2, 1 \dots)$, soit antisymétrique $\Psi(1,2\dots) = -\Psi(2,1\dots)$. Deux combinaisons linéaires peuvent satisfaire le principe d'indiscernabilité :

$$\Psi_S = \Psi(1,2,3\dots) + \Psi(2,1,3\dots) + \Psi(3,2,1\dots) + \dots$$

$$\Psi_A = \Psi(1,2,3\dots) - \Psi(2,1,3\dots) - \Psi(3,2,1\dots) + \Psi(2,3,1\dots) + \dots$$

L'expression de Ψ_A ne permet pas que deux particules soient dans le même état quantique. Il en résulte que chaque état pour une particule peut être peuplé par une seule particule. Ces particules, tels que les électrons, sont appelées fermions (spin demi-entier). Ils satisfont le principe de Pauli : la fonction d'onde d'un système polyélectronique doit être antisymétrique par rapport à la permutation des coordonnées d'espace et de spin de deux électrons. Le déterminant de Slater d'ordre n est un déterminant formé sur n spin-orbitales $\varphi_i(\xi)$ distinctes.

$$\psi_{elec}(1,2,\dots,n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \varphi_1(\xi_1) & \varphi_2(\xi_1) & \dots & \varphi_n(\xi_1) \\ \varphi_1(\xi_2) & \varphi_2(\xi_2) & \dots & \varphi_n(\xi_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_1(\xi_n) & \varphi_2(\xi_n) & \dots & \varphi_n(\xi_n) \end{vmatrix}$$

où le facteur $\frac{1}{\sqrt{n!}}$ est un facteur de normalisation valable si les spin-orbitales sont elles-mêmes normées. De manière très générale, pour un fermion, en notant r le vecteur position et σ la variable de spin, cette fonction a pour expression :

$$\varphi(\xi) = \varphi^+(r)\alpha(\sigma) + \varphi^-(r)\beta(\sigma)$$

Les fonctions d'espace $\varphi^+(r)$ et $\varphi^-(r)$ sont appelées orbitales. Dans la plupart des applications, on utilise une version simplifiée de la formule précédente :

$$\phi(\xi) = \varphi(r)\alpha(\sigma)$$

$$\bar{\phi}(\xi) = \varphi(r)\beta(\sigma)$$

Cette formulation permet de distinguer les spin-orbitales, α et β , ayant la même fonction d'espace. La permutation des coordonnées d'espace et de spin de deux électrons correspond à la permutation des deux lignes correspondantes du déterminant. Le déterminant de Slater satisfait le principe d'antisymétrie car il change de signe lorsque l'on permute deux lignes ou deux colonnes. Cette propriété est également valable pour une combinaison linéaire de déterminants. Les déterminants de Slater formés sur des spin-orbitales liées par une transformation unitaire sont égaux. Les spin-orbitales sont définies à une transformation unitaire près.

6. Principe variationnel

Le principe variationnel^[3] permet de trouver une solution approchée de l'équation de Schrödinger sans avoir besoin de la résoudre directement. Il établit que l'énergie d'un système chimique $\bar{E}(\psi)$ calculée par n'importe quelle méthode approximative sera toujours supérieure ou égale à l'énergie exacte E de l'état fondamental. La qualité d'une fonction d'onde est appréciée en fonction de l'énergie du système qu'elle décrit : plus cette énergie est faible, meilleure est la fonction d'onde. On recherche donc la fonction d'onde pour laquelle la

dérivée $\delta\bar{E}(\psi)$ de l'énergie est nulle, tout en vérifiant en même temps la condition de normalisation.

Dans la pratique, il est bien entendu impossible de tester toutes les fonctions d'onde envisageables. Le principe variationnel n'est donc appliqué que dans un sous-espace de l'espace des fonctions d'onde. Il faut donc avoir bien conscience que dans la pratique le recours au principe variationnel suppose déjà une limitation, puisqu'il n'y a quasiment aucune chance que la fonction d'onde exacte se trouve dans le sous-espace sélectionné.

7. Les équations de Hartree-Fock, le champ auto-cohérent

Un premier choix est d'écrire la fonction d'onde sous la forme d'un déterminant de Slater. La forme de la fonction d'onde étant connue, le problème consiste à rechercher les meilleurs spin-orbitales qui confèrent l'énergie la plus basse possible au système. L'application du principe variationnel permet d'atteindre cet objectif, tout en s'assurant que les spin-orbitales restent bien orthonormales : $S_{ij} = \int \phi_i \phi_j dr = \delta_{ij}$. Cette contrainte est maintenue en utilisant le formalisme des multiplicateurs de Lagrange. Au lieu de simplement minimiser l'énergie \bar{E} , nous minimisons en plus la contrainte de l'équation précédente multipliée par le multiplicateur de Lagrange λ_{ij} :

$$\delta\bar{E} + \delta \sum_i \sum_j \lambda_{ij} S_{ij} = 0$$

Cette équation est développée en utilisant les règles de Slater, qui permettent aisément de passer de l'écriture déterminantale à son expression en fonction des spin-orbitales ϕ_i .

$$\left[-\frac{1}{2} \Delta_i - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{j=1}^n (\hat{J}_j - \hat{K}_j) \right] \phi_i = \sum_j \lambda_{ij} \phi_j$$

L'opérateur \hat{J} est appelé opérateur coulombien :

$$\hat{J}_j(\bar{x}_1) = \int \phi_j^*(\bar{x}_2) \frac{1}{r_{12}} \phi_j(\bar{x}_2) d\bar{x}_2 = \int |\phi_j(\bar{x}_2)|^2 \frac{1}{r_{12}} d\bar{x}_2$$

L'interaction biélectronique instantanée $\frac{1}{r_{12}}$ est remplacée par un potentiel mono-électronique obtenu en faisant la moyenne de l'interaction électronique sur toutes les coordonnées de spin et d'espace de l'électron 2, pondérée par la probabilité $|\phi_j(\vec{x}_2)|^2 d\vec{x}_2$ de trouver l'électron 2 dans le volume $d\vec{x}_2$. La somme sur j de l'équation développée ultérieurement permet ainsi d'obtenir le potentiel moyen total agissant sur l'électron 1 de la part des $n-1$ autres électrons.

L'opérateur \hat{K} vient corriger le terme de répulsion coulombienne en tenant compte de l'antisymétrie de la fonction d'onde. Il n'a aucun équivalent classique et se définit par son action sur la spin-orbitale ϕ_i :

$$\hat{K}_j(\vec{x}_1)\phi_i(\vec{x}_1) = \int \phi_j^*(\vec{x}_2) \frac{1}{r_{12}} \phi_i(\vec{x}_2) d\vec{x}_2 \phi_j(\vec{x}_1)$$

Il apparaît clairement que \hat{K} conduit à l'échange d'électrons entre deux spin-orbitales ϕ_j et ϕ_i , d'où le nom d'opérateur d'échange.

Cependant, l'écriture précédente des équations de Hartree-Fock n'est pas très fonctionnelle. Il est possible de se ramener par transformation unitaire à des spin-orbitales dites 'canoniques' qui diagonalisent la matrice des multiplicateurs de Lagrange. L'équation précédente prend alors la forme plus simple d'une équation aux valeurs propres appelée équations Hartree-Fock^{[4],[5]} :

$$\hat{f}_i \phi_i = \varepsilon_i \phi_i$$

L'opérateur hamiltonien polyélectronique se transforme en un opérateur monoélectronique appelé l'opérateur de Fock \hat{f} qui décrit un électron dans le champ électronique moyen dû aux autres particules (noyaux, électrons) :

$$\hat{f}_i = -\frac{1}{2} \Delta_i - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{j=1}^N (\hat{J}_j - \hat{K}_j)$$

ε_i représente les énergies associées aux orbitales moléculaires décrites par les spin-orbitales ϕ_i . Pour résoudre les équations Hartree-Fock, on a recours à un procédé itératif qui permet de

déterminer les fonctions propres $\varphi_i(i)$ et les énergies associées ε_i respectivement, représentant le meilleur jeu qui conduit à la valeur minimale de l'énergie électronique. La solution est ainsi stationnaire ou auto-cohérente, on parle également de la méthode du champ auto-cohérente (Self Consistent Field, SCF).

8. Méthodes CLOA

Introduite en 1929 par Sir J. Lennard-Jones^[6], la méthode CLOA (Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques) consiste à écrire la partie électronique d'une fonction d'onde propre d'un système polyatomique comme une combinaison linéaire d'orbitales des atomes constituant la molécule. L'hypothèse essentielle de cette approche considère que le nombre d'orbitales moléculaires est égal au nombre d'orbitales atomiques inclus dans cette molécule. Dans un sens, n orbitales atomiques se combinent pour former n orbitales moléculaires :

$$\varphi = C_1\chi_1 + C_2\chi_2 + C_3\chi_3 + \dots = \sum_{i=1}^n C_n\chi_n$$

φ et χ sont des fonctions moléculaires et atomiques, respectivement. En utilisant cette méthode, les équations de Hartree- Fock aboutissent aux équations de Roothaan^[7] :

$$\sum_{k=1}^{n/2} (F_{j,k} C_{k,i}) = \varepsilon_i \sum_{k=1}^{n/2} (S_{j,k} C_{k,i})$$

où $S_{j,k} = \langle \chi_j | \chi_k \rangle$ est l'intégrale de recouvrement entre deux orbitales atomiques. Les coefficients sont optimisés lors de la procédure itérative SCF qui porte sur l'opérateur de Fock et l'énergie.

9. Méthodes Post-Hartree-Fock

Le principe variationnel nous indique que la fonction d'onde calculée a toujours une énergie supérieure à la fonction d'onde exacte de l'état fondamental. La différence entre ces deux énergies est appelée énergie de corrélation. Cette dénomination tire son origine du mauvais traitement de la corrélation électronique par l'approche Hartree-Fock. Plus précisément, deux contributions principales interviennent :

- la corrélation dynamique : il s'agit de l'interaction électrostatique instantanée des électrons entre eux. Dans l'approximation Hartree-Fock, la répulsion inter-électronique est traitée comme une moyenne de l'effet sur un électron des $n-1$ autres électrons (approximation du champ moyen).
- la corrélation statique : elle est liée au fait qu'un seul déterminant ne suffit pas toujours à décrire l'état fondamental d'un système. Dans le cas de niveaux quasi-dégénérés, plusieurs déterminants peuvent en effet présenter des énergies comparables.

Plusieurs méthodes ont été développées pour prendre en compte la corrélation électronique:

a) Les méthodes perturbatives

Elles sont basées sur la théorie des perturbations de Rayleigh-Schrödinger, dont la plus connue est la méthode MP2. Dans ce type d'approche, introduite par Møller et Plesset^[8], on considère un opérateur hamiltonien non perturbé \hat{H}_0 auquel est ajoutée une petite perturbation \hat{V} : $\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda\hat{V}$ où λ est un paramètre arbitraire réel compris entre 0 et 1. Si la perturbation est petite, les énergies et les fonctions d'ondes ne seront pas très différentes du système non perturbé. La théorie de perturbation exprime les solutions du système perturbé sous la forme de corrections de l'énergie et des fonctions d'ondes du système non perturbé. Si la valeur propre de l'hamiltonien exact \hat{H} est E_i , on peut exprimer la fonction d'onde Ψ_i et l'énergie E_i en série de puissances de λ .

$$E_i = \lambda^0 E_i^{(0)} + \lambda^1 E_i^{(1)} + \lambda^2 E_i^{(2)} + \lambda^3 E_i^{(3)} + \dots$$

$$\Psi_i = \lambda^0 \Psi_i^{(0)} + \lambda^1 \Psi_i^{(1)} + \lambda^2 \Psi_i^{(2)} + \lambda^3 \Psi_i^{(3)} + \dots$$

On appelle $E_i^{(k)}$ et $\Psi_i^{(k)}$ les corrections d'ordre k sur l'énergie et sur la fonction d'onde. En limitant le développement à l'ordre 2, on obtient la méthode MP2.

b) Les méthodes d'interaction de configurations

Elles sont fondées sur l'expansion de la fonction d'onde du système sur une base de configurations :

$$\Psi_{CI} = C_0 \Psi_0 + \sum_{i,a} C_i^a \Phi_i^a + \sum_{i,j>0} \sum_{a,b>0} C_{ij}^{a,b} \Phi_{ij}^{a,b} + \sum_{i,j,k>0} \sum_{a,b,c>0} C_{ijk}^{a,b,c} \Phi_{ijk}^{a,b,c}$$

où Ψ_0 est une fonction de référence issue du calcul Hartree-Fock et où la fonction complète peut inclure des configurations mono-excitées, di-excitées et ainsi de suite : Φ_i^a , $\Phi_{ij}^{a,b}$, $\Phi_{ijk}^{a,b,c}$... Partant du déterminant de Slater Ψ_0 , on construit les configurations mono-excitées en substituant la spin-orbitale occupée i par la spin-orbitale virtuelle a . On procède de même pour générer les configurations di-excitées, tri-excitées, etc. Pour déterminer l'énergie électronique, on optimise à l'aide du principe variationnel les coefficients qui pondèrent les configurations (C_i^a , $C_{ij}^{a,b}$, $C_{ijk}^{a,b,c}$, ...). Pour une base de configurations infinie, on parle de méthode d'interaction de configuration complète (Full Configuration Interaction, FCI). Cette énergie est la meilleure approximation de l'énergie exacte que l'on puisse obtenir. Mais cela implique la diagonalisation de matrices immenses. On est obligé de tronquer la base et de ne considérer que les excitations d'ordre inférieur à un certain seuil. Les méthodes CI tronquées les plus utilisées sont celles dans lesquelles on ne garde que les simples et les doubles excitations (CISD). Les troncatures avec l'inclusion des triples ou des quadruples excitations conduisent à des calculs considérablement plus consommateurs en temps de calcul.

III-Méthodes DFT

Basées sur les théorèmes de Hohenberg et Kohn, ces méthodes permettent de déterminer l'énergie du système moléculaire à l'état fondamental à partir de sa densité électronique $\rho(r)$ (en un point r de l'espace). Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ont pour avantage principal par rapport aux méthodes *ab initio* que la densité électronique $\rho(r)$ ne dépend que de trois coordonnées, indépendamment du nombre d'électrons du système. Ainsi, alors que la complexité de la fonction d'onde augmente avec l'augmentation du nombre d'électrons, la densité électronique maintient le même nombre de variables indépendamment de la taille du système. Un grand nombre de fonctionnelles avec différents niveaux de sophistication sont devenus disponibles. Néanmoins, la fonctionnelle B3LYP devenue très « populaire » demeure encore la fonctionnelle la plus utilisée de nos jours.

1. Premier théorème de Hohenberg et Kohn (preuve d'existence)

Le premier théorème de Hohenberg et Kohn^[9] démontre (par l'absurde) que la densité électronique $\rho(r)$ suffit pour obtenir toutes les propriétés électroniques d'un système moléculaire à l'état fondamental : le potentiel extérieur V_{ext} d'un système électronique est, à une constante près, une fonctionnelle unique de la densité $\rho(r)$. La densité électronique fixe également le nombre d'électrons n du système via la condition de normalisation :

$$n = \int \rho(\vec{r}) d\vec{r}$$

V_{ext} et n déterminent à leur tour l'hamiltonien \hat{H} , qui est lui-même relié à l'énergie du système par l'équation de Schrödinger. L'énergie de l'état fondamental est donc une fonctionnelle unique de la densité électronique :

$$E_0[\rho_0] = T[\rho_0] + E_{nn}[\rho_0] + E_{nN}[\rho_0]$$

où T et E_{nn} représentent respectivement l'énergie cinétique et la répulsion électronique, tandis que E_{nN} correspond à l'interaction électron/noyau.

2. Second théorème de Hohenberg et Kohn (extension du principe variationnel)

Le second théorème de Hohenberg et Kohn^[9] démontre que seule la densité électronique vraie permet de calculer l'énergie exacte. N'importe quelle autre densité différente de la densité exacte conduit à une énergie plus grande. L'énergie d'interaction électron-électron E_{nn} s'écrit comme la somme d'un terme coulombien J et d'un terme d'échange K . L'expression de l'énergie devient :

$$E_0[\rho_0] = T[\rho_0] + J[\rho_0] + K[\rho_0] + E_{nN}[\rho_0]$$

Les expressions analytiques de E_{nN} et J sont connues, en revanche les termes cinétique T et d'échange K ne peuvent être exprimés analytiquement.

3. Approche Kohn-Sham

En 1965, Kohn et Sham^[10] ont développé un formalisme fondamental pour l'application actuelle de la DFT dans le domaine de la chimie. Ce formalisme constitue un

moyen pratique pour appliquer le théorème de Hohenberg-Kohn pour un ensemble d'électrons en interaction, à partir d'un système virtuel d'électrons non interagissant ayant une densité à l'état fondamental identique à la densité véritable du système chimique réel. L'idée fondamentale consiste à décrire l'énergie cinétique T en deux termes. Le premier est exactement calculable pour le système fictif de n électrons indépendants (résolution de l'équation de Schrödinger sur la base d'un déterminant de Slater). Le deuxième terme est un terme correctif traduisant l'interaction électron-électron. Avec l'approche de Kohn-Sham, l'énergie électronique de l'état fondamental d'un système comprenant n électrons et N noyaux s'écrit :

$$E[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \int \psi_i^*(r_1) \nabla_i^2 \psi_i(r_1) dr_1 - \sum_{A=1}^N \int \frac{Z_A}{r_{Ai}} \rho(r_1) dr_1 + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E^{XC}[\rho]$$

Dans cette équation ψ_i sont les orbitales de Kohn-Sham, le premier terme représente l'énergie cinétique des électrons non interagissant, le deuxième terme correspond aux interactions noyau-électrons et le troisième terme correspond à la répulsion coulombienne entre les distributions de charge totale en r_1 et r_2 . Enfin, le quatrième terme est appelé terme d'échange-corrélation. Il représente la correction à l'énergie cinétique de l'interaction électrostatique classique des électrons et toutes les corrections non-classiques de l'énergie de répulsion électron-électron. La formulation de ce terme constitue le défi capital de la DFT.

La densité électronique à la position r de l'espace est déterminée à partir des orbitales Kohn-Sham :

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^n |\psi_i(r)|^2$$

Les orbitales sont issues de la résolution des équations Kohn-Sham (application du principe variationnel à l'énergie électronique) :

$$\hat{h}_i \psi_i(r_1) = \varepsilon_i \psi_i(r_1)$$

Dans cette équation, \hat{h}_i représente l'opérateur Kohn-Sham et ε_i sa valeur propre (énergie associée à ψ_i). L'opérateur Kohn-Sham est défini par :

$$\hat{h}_i = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_{X=1}^M \int \frac{Z_X}{r_{Xi}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} dr_2 + V^{XC}(r_1)$$

V^{XC} est un potentiel dérivé de l'énergie d'échange-corrélation :

$$V^{XC}[\rho] = \frac{\partial E^{XC}[\rho]}{\partial \rho}$$

Un traitement itératif auto-cohérent (SCF) des équations Kohn-Sham permet de déterminer l'énergie du système. A chaque itération, les orbitales Kohn-Sham sont utilisées pour construire la densité électronique et par suite l'expression de l'opérateur Kohn-Sham. Ce processus se répète jusqu'à convergence de la densité électronique et de l'énergie du système.

Dans tout le processus, une forme approximative de la fonctionnelle décrivant la dépendance de $E^{XC}[\rho]$ à la densité des électrons est alors utilisée pour calculer V^{XC} . L'énergie d'échange-corrélation est généralement divisée en deux termes distincts, un terme d'échange $E^X[\rho]$ et un autre de corrélation $E^C[\rho]$. Le terme d'échange est normalement associé aux interactions entre les électrons de même spin, tandis que le terme de corrélation est lié essentiellement à celles entre électrons de spins opposés. Les performances des différentes méthodes DFT résident dans les différentes formulations utilisées pour ces termes.

4. Approximation de la densité locale (LDA)

Il s'agit de l'approximation la plus simple par laquelle la densité électronique est localement traitée comme un gaz uniforme d'électrons. La fonctionnelle d'échange-corrélation est dans ce cas connue. La première formulation de l'énergie d'échange basée sur l'approximation LDA a été proposée par P. Dirac en 1930^[11], par la suite utilisée dans le modèle de Thomas-Fermi.

$$E_{LDA}^{X-Dirac}[\rho] = -C_X \int \rho^{\frac{4}{3}}(r) dr \quad ; \quad C_X = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}}$$

Une formulation plus générale, prenant en compte le spin, a été proposée par J. C. Slater : LSDA^[12] (local spin density approximation). Cette dépendance au spin est nécessaire pour traiter les systèmes soumis à un champ magnétique externe, les systèmes polarisés, ainsi que les systèmes où les effets relativistes sont importants. La fonctionnelle est définie par :

$$E_{LSDA}^X[\rho] = -2^{\frac{1}{3}} C_X \int \left((\rho_\alpha)^{\frac{4}{3}} + (\rho_\beta)^{\frac{4}{3}} \right) dr$$

Pour les systèmes à couches fermées, les états de spin α et β sont identiques et dans ce cas LSDA devient pratiquement identique à LDA.

Il est complexe d'obtenir l'énergie de corrélation E^C séparément de l'énergie d'échange. Ceci est usuellement réalisé par ajustement d'une fonction dépendante de ρ sur un ensemble de valeurs calculées pour un certain nombre de densités différentes dans un gaz homogène d'électrons. Plusieurs fonctionnelles $E^C[\rho]$ ont ainsi été développées, une des plus utilisées étant celle proposée par Vosko, Wilk et Nusair, connue sous l'acronyme VWN^[13]. Malgré sa simplicité conceptuelle, l'approximation LSDA peut être étonnamment précise selon le système étudié. Dans le cas des systèmes moléculaires, l'énergie d'échange-corrélation en un point donné de l'espace ne peut être raisonnablement obtenue à partir de la densité électronique d'un gaz d'électrons homogène. En particulier, les fonctionnelles basées sur l'approche LSDA ont tendance à sous-estimer l'énergie de l'état fondamental et les énergies d'ionisation, tandis que les énergies de liaison sont généralement surestimées. Toutefois, de bons résultats pour de nombreux systèmes avec des gradients de densité relativement importants ont également été observés. Cet accord inattendu est souvent attribué à des compensations d'erreurs. En effet, les fonctionnelles LSDA sous-estiment généralement E^X , mais surestiment E^C , conduisant à une valeur de E^{XC} approximativement correcte.

5. Approximation généralisée du gradient de la densité (GGA)

Les fonctionnelles de ce type sont conseillées pour l'étude des systèmes moléculaires généralement caractérisés par une densité électronique fortement inhomogène selon les 3 dimensions de l'espace. Dans ce cas, les énergies d'échange et de corrélation apparaissent comme des fonctionnelles de la densité $\rho(r)$ mais aussi du gradient de la densité $\nabla\rho(r)$. Le développement des fonctionnelles GGA s'est organisé autour de deux idées motrices :

- la première due à Becke^{[14],[15]} repose sur l'introduction de formalismes empiriques dans lesquels certains paramètres sont ajustés sur la base d'un ensemble de valeurs expérimentales déterminées pour des molécules modèles
- la seconde défendue par Perdew^{[16],[17]} est de s'assurer du respect de principes et résultats fondamentaux issus de la mécanique quantique (limites correctes pour les

densités élevées ou faibles, recouvrer le comportement LSDA quand la densité varie lentement...).

En général, les méthodes GGA représentent une amélioration significative par rapport aux méthodes LSDA : elles ont tendance à mieux décrire les énergies totales, les énergies d'atomisation et les barrières énergétiques de réaction. Toutefois, la précision des méthodes GGA n'est pas toujours suffisante pour obtenir une description correcte de nombreuses propriétés des molécules. Par exemple, bien que donnant usuellement des résultats fiables pour la description des liaisons hydrogène, covalentes, ioniques, métalliques, elles échouent généralement lors de la description des interactions de van der Waals^{[18],[19]}. En outre, les différences observées lors de l'utilisation de différentes fonctionnelles GGA sont souvent aussi grandes que celles observées entre une fonctionnelle GGA et une fonctionnelle LSDA.

6. Les fonctionnelles hybrides (H-GGA)

Les fonctionnelles hybrides sont des méthodes qui combinent, à l'énergie d'échange-corrélation issue d'une méthode GGA conventionnelle, un certain pourcentage d'échange (parfois appelé exact) de Hartree-Fock. Un certain degré d'empirisme est utilisé pour optimiser le facteur de pondération pour chacune des composantes et dans ce cas les fonctionnelles sont mixtes. Une façon de procéder est d'ajuster ces coefficients à partir de valeurs d'énergies d'atomisation, de potentiels d'ionisation, d'affinités protoniques, et d'autres paramètres expérimentaux d'un ensemble représentatif de molécules^[20]. En général les méthodes hybrides représentent une amélioration significative par rapport aux méthodes antérieures pour l'étude de nombreuses propriétés moléculaires.

Pour nos études, nous avons notamment retenu la fonctionnelle B3LYP^{[21],[22]} qui combine un terme d'échange exact HF, (E_X^{HF}), à l'échange local de Slater, E_X^{LSDA} , et un terme d'échange avec correction du gradient, E_X^{B88} proposé par Becke. À ceux-ci s'ajoutent une combinaison de deux fonctionnelles de corrélation, une locale, E_C^{VWN} , due à Vosko, Wilk et Nusair^[13] et une seconde usant du gradient de la densité, E_C^{LYP} , proposée par Lee, Yang et Parr^[23]. L'expression finale de E_{XC}^{B3LYP} est :

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a_0)E_X^{LSDA} + a_0E_X^{HF} + a_X\Delta E_X^{B88} + a_cE_C^{LYP} + (1 - a_c)E_C^{VWN}$$

avec les valeurs optimisées suivantes pour les coefficients : $a_0 = 0,2$, $a_x = 0,72$ et $a_c = 0,81$ [24],[25]. Cette fonctionnelle s'est révélée jusqu'à présent relativement efficace pour traiter la « plupart » des systèmes moléculaires, cette robustesse expliquant la très grande popularité de la méthode (plus de 80 % des calculs de DFT de par le monde utilisent B3LYP).

7. Les fonctionnelles méta (M-GGA et HM-GGA)

Il existe encore différentes propriétés pour lesquelles les fonctionnelles DFT précédentes, même les plus sophistiquées, sont incapables de donner des résultats vraiment fiables. Ce sont notamment (i) les interactions gouvernées par les forces de dispersion (ii) les transferts de charge au sein des complexes (iii) les hauteurs de barrière d'énergie de réaction. Afin de corriger, en partie du moins, certaines déficiences, une quantité de fonctionnelles DFT basées sur l'approche GGA ont été développées en incluant des informations semi-locales au-delà du gradient de premier ordre de la densité. Ces fonctionnelles, appelées méta-GGA (M-GGA), dépendent de manière explicite de gradients d'ordre élevé de la densité et/ou de la densité de l'énergie cinétique, ce qui implique la dérivation des orbitales Kohn-Sham occupées. Ce traitement mathématique entraîne en particulier différentes difficultés en termes de stabilité numérique. Sont également activement développées des fonctionnelles hybrides méta-GGA (HM-GGA) en se basant sur un concept similaire à celui des M-GGA. Ces nouvelles fonctionnelles constituent une amélioration importante dans la détermination des énergies.

En particulier, la fonctionnelle que nous avons également retenue pour nos études, M06-2X^[26], est du type HM-GGA. Récemment développée par Zhao et Truhlar,^[27] elle contient une importante partie d'échange exact HF (54%). Cette fonctionnelle s'est avérée particulièrement adaptée à la description d'interactions non-covalentes de type (i) dipolaires (ii) transfert de charge (iii) liaison hydrogène (iv) van der Waals ou dispersion. Elle est également bien adaptée à l'étude de la cinétique et de la thermochimie des réactions. Toutefois, l'application de ce type de méthode paramétrée doit toujours être validée à posteriori.

IV-Effet relativistes

Dans les méthodes de chimie quantique les plus courantes, on considère que la vitesse des électrons est suffisamment faible pour se restreindre à les décrire de façon non relativiste. Si cette hypothèse reste raisonnable pour la majorité des molécules organiques, composées d'éléments des premières périodes de la classification périodique elle ne l'est plus lorsque les systèmes étudiés sont constitués par des éléments de la partie basse du tableau périodique. Pour de tels composés, les effets relativistes deviennent non négligeables et sont à l'origine de propriétés particulières des éléments lourds. Par exemple, sans les effets relativistes, l'or aurait la même couleur que l'argent, le mercure ne serait pas liquide à température ambiante et les batteries au plomb ne fonctionneraient pas.

1. Équation de Dirac – méthodes à quatre composantes

Pour les atomes lourds, la variation relativiste de la masse d'un électron en fonction de sa vitesse n'est plus négligeable et l'utilisation de la relativité restreinte permet de décrire correctement les propriétés du système. Cette théorie est fondée sur deux postulats fondamentaux :

- le premier est que la vitesse de la lumière est une constante universelle et qu'il n'existe pas de temps absolu
- le deuxième est que tous les référentiels sont équivalents. On peut donc choisir de rester dans l'approximation de Born-Oppenheimer, c'est à dire dans le référentiel correspondant aux positions des noyaux, en négligeant leur mouvement.

En présence d'un champ électromagnétique (de potentiel vecteur \vec{A} décrivant le champ magnétique \vec{B} et ϕ le potentiel scalaire décrivant le champ électrique \vec{E}), l'énergie pour une particule relativiste est définie comme :

$$\left(E - q\phi - c\vec{\alpha} \cdot \vec{P} - \beta m_e c^2 \right) \psi = 0$$

où les trois composantes de la matrice $\vec{\alpha}$ s'expriment en fonction des matrices de Pauli σ_l ($l = x, y, z$) :

$$\alpha_l \begin{pmatrix} 0 & \sigma_l \\ \sigma_l & 0 \end{pmatrix}, \sigma_x \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}, \sigma_y \begin{pmatrix} 0 & -i \\ i & 0 \end{pmatrix}, \sigma_z \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}$$

β vérifie $\beta^2 = I$ où I est la matrice identité :

$$\beta = \begin{pmatrix} I & 0 \\ 0 & -I \end{pmatrix}$$

La quantité de mouvement \vec{P} est définie par :

$$\vec{P} = -i\hbar\vec{\nabla} - \frac{q}{c}\vec{A}$$

Cette équation de Dirac indépendante du temps accepte pour solutions des vecteurs à quatre composantes en raison du rang des matrices α_l et β (matrice 4x4). De plus, on aboutit à quatre solutions dégénérées deux à deux : $E_+ = E + m.c^2$ et $E_- = E - m.c^2$. Si la particule étudiée est un électron dont la charge $q = -1$, seuls les états d'énergie positive E_+ nécessitent d'être étudiés. Dans ce cas, les normes des composantes supérieures du vecteur solution sont plus grandes (d'où la dénomination ψ^L , L pour large) que celles des composantes inférieures (ψ^S , S pour small). La situation est renversée pour les états d'énergie négative.

$$\psi_+ = \begin{pmatrix} \psi_\alpha^L \\ \psi_\beta^L \\ \psi_\alpha^S \\ \psi_\beta^S \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \Psi^L \\ \Psi^S \end{pmatrix}$$

Remarquons qu'en l'absence de champ magnétique, les électrons de spin α sont indiscernables de ceux ayant un spin β et ont donc la même énergie. Par convention les 1^{ère} et 3^{ème} composantes correspondent au spin α et les 2^{ème} et 4^{ème} au spin β , d'où le nom de quadri-spineur donné à la fonction d'onde.

En électrodynamique quantique, l'interaction électron-électron s'exprime sous forme d'un développement en série dont le premier terme correspond à l'interaction instantanée de Coulomb, celui-ci n'est donc qu'une approximation. Il est en effet nécessaire d'introduire des termes de retardement qui reflètent la valeur finie de la vitesse de propagation des interactions dans le cadre relativiste. La première correction relativiste est le terme de Breit (qui est lui-même divisé en deux

contributions : le terme de Gaunt et le terme de jauge). L'hamiltonien de Dirac-Coulomb-Breit pour un système à n électrons s'écrit :

$$\hat{H}^{DCB} = n\beta m_e c^2 + \sum_i c \vec{\alpha}_i \cdot \vec{p}_i - \underbrace{\sum_{i\mu} \frac{Z_\mu \alpha \hbar c}{r_{i\mu}}}_{h(i)} + \underbrace{\sum_{ij} \alpha \hbar c \left(\frac{1}{r_{ij}} - \frac{1}{2r_{ij}} \left(\vec{\alpha}_i \cdot \vec{\alpha}_j + \frac{(\vec{\alpha}_i \cdot \vec{r}_{ij})(\vec{\alpha}_j \cdot \vec{r}_{ij})}{r_{ij}^2} \right) \right)}_{h(ij) = \text{terme de Coulomb+correction de Breit}}$$

Écrit sous forme matricielle, le spineur d'une particule doit vérifier :

$$h_{DCB} \psi = E_+ \psi \quad \text{avec} \quad h_{DCB} = \begin{pmatrix} V & c \vec{\sigma} \cdot \vec{p} \\ c \vec{\sigma} \cdot \vec{p} & V - 2mc^2 \end{pmatrix}$$

V décrit le potentiel électrostatique créé par les électrons et par les noyaux.

Il est actuellement possible avec l'évolution de la puissance des outils de calcul, de résoudre numériquement l'équation de Dirac dans sa forme originelle et de travailler avec une fonction d'onde à quatre composantes. Les méthodes à quatre composantes, toutes basées sur l'hamiltonien de Dirac-Coulomb-Breit, peuvent traiter la corrélation électronique par des approches différentes, basées sur l'interaction de configurations, ou de type perturbatives, ou encore par reformulation dans le cadre de la DFT. Ces calculs sont peut-être plus appréciés pour leur précision que pour leur coût, car ils ne permettent d'étudier que des systèmes relativement petits (généralement moins de 10 atomes). Bien qu'il y ait eu des progrès considérables ces dernières années dans la réduction du coût de ces calculs^[28], l'utilisation des méthodes à quatre composantes pour l'étude de systèmes moléculaires de taille moyenne reste entravée principalement par le stade relativement précoce du développement des algorithmes et des codes informatiques nécessaires.

2. Approximations de l'équation de Dirac

En raison du coût de calcul, il semble intéressant de n'utiliser que les grandes composantes de la fonction d'onde et d'éliminer les petites dans le traitement. Le but est d'aboutir à une forme d'équation à deux composantes (une pour les électrons de spin α et une pour les électrons de spin β). Pour cela, on peut formellement exprimer les petites composantes Ψ^S en fonction des grandes composantes Ψ^L :

$$2m_e c^2 \Psi^S = \frac{1}{\left(1 + \frac{E-V}{2m_e c^2}\right)} c \vec{\sigma} \cdot \vec{p} \Psi^L$$

Une idée est de poser $\hat{K}(E) = \frac{1}{\left(1 + \frac{E-V}{2m_e c^2}\right)}$ et de traiter le terme $\frac{E-V}{2m_e c^2}$ comme une variable.

En effectuant un développement limité de l'hamiltonien de Dirac en fonction de $\hat{K}(E)$, et en se limitant à l'ordre 2, on aboutit à l'hamiltonien de Pauli :

$$\hat{H}^{Pauli} = \frac{p^2}{2m_e} + V - \underbrace{\frac{p^4}{8m_e^3 c^2}}_{\hat{H}^{MV}} + \underbrace{\frac{\Delta V}{8m_e^2 c^2}}_{\hat{H}^{Darwin}} + \underbrace{\frac{\vec{\sigma}(\nabla V)\Delta\vec{p}}{4m_e^2 c^2}}_{\hat{H}^{SO}}$$

Cet hamiltonien apparait formellement très intéressant : la limite non relativiste de l'équation donnant les grandes composantes à laquelle il conduit se confond avec l'équation de Schrödinger pour un électron de spin α ou bien de spin β . Par ailleurs, il a l'avantage de donner un aperçu des différentes contributions relativistes :

\hat{H}^{MV} le terme masse-vélocité est lié à la variation relativiste de la masse.

\hat{H}^{Darwin} le terme de Darwin représentant la diminution de l'énergie potentielle d'attraction du noyau : en raison de leur vitesse élevée, les électrons proches du noyau oscillent rapidement et écrantent plus effectivement la charge du noyau aux autres électrons (seuls les électrons s sont concernés par ce terme)

\hat{H}^{SO} le terme de couplage spin-orbite résulte de l'interaction du moment cinétique de spin de l'électron avec son moment cinétique orbitalaire. La notion de couplage spin-orbite peut évidemment être reconduite en physique classique : lorsque l'on a 2 corps en interaction (gravitationnelle par exemple) le moment cinétique total est une constante du mouvement. Il peut donc y avoir un transfert de moment cinétique entre 2 corps (c'est le couplage spin-orbite). L'un perd du moment tandis que l'autre en gagne.

On peut donc distinguer des effets indépendants du spin de l'électron (scalaires), dus à la cinématique relativiste de l'électron, les interactions dépendantes du spin et dont la plus importante est le couplage spin-orbite. Cependant, l'hamiltonien de Pauli n'est pas stable

variationnellement et est peu utilisé dans la pratique. On lui préférera les approches « régulières », telle que ZORA (Zero Order Regular Approximation) utilisant une expression différente pour $\hat{K}(E)$.

Une alternative aux méthodes d'élimination des petites composantes est de recourir à une transformation unitaire permettant de découpler les grandes et petites composantes :

$$\hat{H} = U^\dagger \hat{D} U = \begin{pmatrix} \hat{h}_+ & 0 \\ 0 & \hat{h}_- \end{pmatrix}$$

où D est l'hamiltonien de Dirac-Coulomb-Breit à quatre composantes et $U^\dagger U = 1$. Une série de transformations unitaires est effectuée afin de supprimer le couplage entre grandes et petites composantes. L'hamiltonien le plus populaire issu de ce type d'approche est celui de Douglas-Kroll-Hess (DKH)^{[29],[30]}. Il a été démontré que deux transformations successives suffisaient dans ce cas pour obtenir un découplage avec une précision suffisante. Il est tout aussi possible de diviser l'hamiltonien DKH en des termes scalaires et des termes dépendants du spin de l'électron, permettant ainsi la formulation d'un hamiltonien relativiste scalaire à une composante (spin-free). Dans ce cas, le couplage spin-orbite peut être traité dans une seconde étape soit de manière variationnelle ou perturbative à partir d'un opérateur adapté.

3. Potentiels effectifs de cœur

L'idée fondamentale à la base de cette description consiste à remplacer le potentiel coulombien, provenant de l'ensemble « électrons de cœur et noyau » par un potentiel équivalent dit potentiel effectif de cœur (Effective Core Potential, ECP), agissant de la même manière sur les électrons de valence. Selon cette approche, les électrons de cœur sont décrits comme des charges négatives fixes ayant un effet d'écrantage sur le noyau. Ceci est justifié par le fait que seuls les électrons de valence participent activement aux liaisons chimiques, les électrons de cœur étant au contraire peu perturbés par l'environnement chimique externe. Toutefois, les électrons sont des particules indiscernables et par conséquent il n'est a priori pas possible de séparer les électrons de cœur de ceux de valence. Cependant, dans le cadre de l'approximation orbitale, une distinction entre valence et cœur peut être établie sur la base de critères d'énergie des orbitales ou d'extension spatiale des orbitales. Il découle que les ECP tendent à être indépendants de l'environnement chimique de l'atome considéré et donc faciles

à manipuler car transférables d'un système à un autre. Toutes les approches de potentiel effectif de cœur reposent sur deux approximations principales :

- la première est l'hypothèse de non-chevauchement des noyaux (au contraire des électrons de valence formant les liaisons)
- la seconde pose un principe d'additivité : les ECP sont des potentiels atomiques et pour un système polyatomique, l'hamiltonien effectif agissant sur les électrons de valence est la superposition de potentiels atomiques.

D'autre part, en éliminant explicitement du traitement quantique les électrons de cœur, on réduit le nombre de variables (degrés de liberté) ce qui est avantageux pour l'étude de systèmes comportant des atomes lourds. En plus de la réduction du nombre de fonctions de base et d'électrons à considérer, les ECP présentent l'intérêt de pouvoir incorporer les effets relativistes dus aux électrons de cœur, qu'ils soient scalaires (indépendants du spin) ou dépendant du spin des électrons (comme le couplage spin-orbite).

On distingue deux grandes familles de potentiels : les potentiels modèles construits de manière à reproduire l'énergie et la forme des orbitales de valences, et les pseudo-potentiels (PP)^[31]. Les potentiels effectifs utilisés dans le cadre de ce travail appartiennent à la seconde famille. On distingue en pratique deux variétés de pseudo-potentiels :

a) Les pseudo-potentiels cohérents avec la forme : "Shape-consistent pseudo-potential"

Dans cette approche, les paramètres de l'ECP sont optimisés pour reproduire la région externe des orbitales de valence issues d'un calcul tous électrons sur l'atome. Les pseudo-orbitales obtenues doivent correspondre en forme et en norme mais généralement la procédure d'optimisation repose sur peu de configurations atomiques, les plus basses de l'atome neutre. Ceci entraîne des problèmes de transférabilité pour ce type de pseudo-potential lorsqu'il est utilisé dans un système où l'atome concerné est sous forme ionique.

b) Les pseudo-potentiels cohérents avec l'énergie : "Energy-consistent pseudo-potential"

Le principe repose sur l'idée d'ajuster les paramètres de l'ECP exclusivement sur une observable quantique telle que l'énergie totale, au lieu de quantités telles que les orbitales et leurs énergies. Dans le cadre des ajustements, on se base sur des calculs *ab initio* effectués pour une multitude de configurations/états/niveaux électroniques de l'atome neutre et de ses ions faiblement chargés. L'avantage de cette approche est d'assurer la transférabilité du

pseudo-potentiel et de décrire une grande partie des spectres atomiques et ioniques. La formulation du pseudo-potentiel repose sur l'utilisation d'un opérateur d'énergie cinétique dans sa forme non relativiste. Les effets relativistes peuvent être introduits implicitement par l'ajustement des paramètres du PP sur la base de calculs relativistes tous-électrons Dirac-Fock utilisant l'hamiltonien de Dirac-Coulomb ou de Dirac-Coulomb-Breit^[32]. Dans ce cas, la contribution relativiste au potentiel effectif peut être divisée en deux termes : un pseudo-potentiel moyen (Averaged Relativistic Effective Potential) utilisable dans les calculs relativistes scalaires à une composante (1c) et un pseudo-potentiel spin-orbite (Spin-Orbite Relativistic Effective Potential) utilisé dans les calculs à deux composantes (2c). Les pseudo-potentiels sont dits pseudo-relativiste scalaires et quasi-relativistes, et dans ce cas les fonctions d'onde sont à une et deux composantes, respectivement. La forme du PP utilisé pour l'astate dans le cadre de ce travail, ECP60MDF^[33], est la suivante :

$$V_{PP}(\mathbf{r}) = -\frac{Z_{eff}}{r} + \sum_{ljk} B_{lj}^k \exp(-\beta_{lj}^k r^2) \mathbf{P}_{lj}$$

où Z_{eff} est la charge du cœur, la somme recouvre l'ensemble (index k) des fonctions gaussiennes utilisées pour décrire le potentiel semi-local d'interaction différentes selon les nombres quantiques l et j (moment angulaire total de l'électron, $j = l \pm 1/2$), et \mathbf{P}_{lj} est un opérateur de projection sur l'espace des fonctions de symétrie l, j proches du cœur. Les coefficients de combinaison linéaire, B_{lj}^k , et les exposants, β_{lj}^k , sont ajustés pour reproduire les résultats de calculs relativistes tous électrons à 4 composantes. Il est aisé de transposer un tel pseudo-potentiel en deux éléments distincts : un potentiel scalaire et un potentiel de couplage spin-orbite. Le pseudo-potentiel scalaire est obtenu en moyennant, pour chaque valeur de l , le pseudo-potentiel sur les valeurs de j . La différence, au niveau du pseudo-potentiel, entre les deux valeurs de j est exploitée pour construire un potentiel effectif de couplage spin-orbite.

Notons enfin que les ECP sont basés sur l'approximation de cœur gelé (frozen core), la réduction du nombre d'électrons remplacés par l'ECP conduisant à une augmentation de la précision de cette approximation. Normalement, le nombre optimal d'électrons choisi pour le traitement relativiste explicite doit être supérieur au nombre réel d'électrons de valence (small-core ECP), de sorte à modérer le poids des erreurs provenant de la négligence des effets de corrélation cœur/valence et la polarisation de cœur. Ceci est particulièrement

important pour les éléments lourds en raison de leur structure électronique, qui est en quelque sorte gouvernée par la forte contraction relativiste des sous-couches de valence s et p et une certaine expansion des sous-couches d et f .

V-Bases de fonctions

Les traitements mathématiques induits par la résolution de l'équation de Schrödinger électronique ou des équations de Kohn-Sham nécessitent par commodité de développer les orbitales φ_i sur une base de fonctions choisies et fixées χ_p . En toute rigueur, la base devrait être infinie ou du moins la plus étendue possible pour décrire correctement l'orbitale φ_i . C'est uniquement parce que l'on suppose à l'avance que l'orbitale φ_i ne prendra des valeurs importantes qu'au voisinage des atomes ou entre les atomes sur les liaisons chimiques que l'on peut espérer utiliser un nombre beaucoup plus restreint de fonctions de base, à condition toutefois de choisir pour base des fonctions χ_p appropriées. On utilise en général des fonctions décrivant les orbitales des différents atomes de la molécule (approche de type MO-LCAO).

Les fonctions de Slater ou Slater type orbitals (STO) constituent une bonne approximation des orbitales de Hartree (dérivées des solutions exactes pour l'atome d'hydrogène). Cependant on leur préférera les fonctions gaussiennes ou Gaussian type functions (GTF) proposées par Boys^[34] et définies de la manière suivante :

$$G(r, \theta, \varphi) = Nr^l e^{-\alpha r^2} Y_{l,m}(\theta, \varphi)$$

où N est une constante de normalisation et $Y_{l,m}(\theta, \varphi)$ une harmonique sphérique (solution angulaire exacte pour l'atome d'hydrogène). Pour chaque couple de nombres quantiques l (azimutal) et m_l (magnétique), la valeur de l'exposant α est préalablement déterminée par minimisation de l'énergie de l'atome. L'avantage de ce type de fonctions est qu'elles sont mathématiquement plus simples que celles de Slater, surtout parce que le produit de 2 fonctions gaussiennes est une fonction gaussienne ; elles sont donc plus simples à manipuler informatiquement. Toutefois, les fonctions gaussiennes ne permettent pas une bonne représentation des orbitales atomiques près des noyaux (dérivée nulle pour $r = 0$) et lorsqu'on s'en éloigne (décroissance trop rapide). Il faut donc plusieurs fonctions gaussiennes pour obtenir la même précision qu'avec une seule fonction de Slater, on construit alors des

combinaisons linéaires ou contractions de plusieurs fonctions gaussiennes (appelées également primitives) :

$$\chi_p(x, y, z) = \sum_{K=1}^S a_K G_K(x, y, z)$$

S est le nombre de primitives contractées. Le choix le plus simple consiste à prendre une contraction pour décrire chaque orbitale atomique, on construit alors des « bases minimales » ou « simple zêta ». Cependant, ces bases ont beaucoup de défauts comme leur incapacité à décrire convenablement l'anisotropie des distributions de charges. On leur préférera les bases dites double ou triple zêta : on utilise respectivement deux ou trois contractions pour chaque orbitale atomique. Cela permet à la fonction φ_i de s'adapter au mieux en se contractant ou en se gonflant du fait de la meilleure flexibilité de la partie radiale de la base. Le groupe de Pople^[35] a développé à partir de 1980 une série de bases dite « split valence » notée symboliquement $n-ijG$ (ou $n-ijkG$). Ces bases donnent naturellement plus de poids aux orbitales de valence qu'aux orbitales de cœur dans les calculs des propriétés électroniques. Selon la notation $n-ijG$ (ou $n-ijkG$), chaque orbitale de cœur est représentée par une contraction de n primitives et chaque orbitale de valence par deux (ou trois) contractions de i et j (et k) primitives.

Pour une plus grande flexibilité, ces bases peuvent être complétées avec des fonctions de polarisation (grandes valeurs de l) ou des fonctions diffuses (exposant α particulièrement petit). Les fonctions de polarisation conduisent à une meilleure répartition des charges et sont en particulier nécessaires pour le traitement de la corrélation. Quant aux fonctions diffuses, elles privilégient les situations où le nuage électronique est étendu. Elles sont donc indiquées pour décrire les liaisons faibles et dans les calculs des affinités électroniques. L'ajout de fonctions de polarisation peut se faire uniquement sur les atomes lourds (notation $n-ijG^*$ ou $n-ijkG^*$), ou sur tous les atomes ($n-ijG^{**}$ ou $n-ijkG^{**}$). Des fonctions diffuses peuvent être également ajoutées uniquement sur les atomes lourds, la base est notée $n-ij+G$ (ou $n-ijk+G$), ou sur tous les atomes, la base s'écrit alors $n-ij++G$ (ou $n-ijk++G$).

Les bases « correlation consistent » introduites par Dunning^[36] sont également des bases « split valence » qui ont pour atout d'avoir été optimisées par des calculs faisant intervenir la corrélation électronique. Ces bases sont notées cc-pVXZ où le X indique si la base est de valence double (D), triple (T), quadruple (Q) zêta Le caractère p indique que ces bases de fonctions sont par nature polarisées, l'ajout de fonctions diffuses ne peut être

réalisé que sur l'ensemble des atomes (aug-cc-pVXZ). Il existe bien entendu dans cette catégorie des bases de fonctions prévues pour être utilisées conjointement avec des ECP. Pour l'astate, nous avons notamment sélectionné les bases aug-cc-pVXZ-PP ($X = D, T$)^[33], générées avec le pseudo-potentiel ECP60MDF, et qui permettent de décrire les 25 électrons externes traités explicitement dans le calcul quantique. Toutefois, ces bases ont été développées pour réaliser des calculs à une composante et par conséquent elles ne sont pas adaptées pour décrire le couplage spin-orbite en particulier pour les orbitales des sous-couches internes $5p$ et $5d$ de l'astate. Ceci peut être corrigé simplement en ajoutant un jeu supplémentaire de fonctions ayant un exposant α correspondant aux couches internes. Cette flexibilité apportée permet de décrire l'éclatement de la sous-couche p en orbitales $p_{\frac{1}{2}}$, plus compactes et basses en énergie, et $p_{\frac{3}{2}}$, plus diffuses et hautes en énergie. Il en va de même pour les orbitales $d_{\frac{3}{2}}$ et $d_{\frac{5}{2}}$ de la sous-couche d . Les bases de fonctions double et triple zêta ainsi obtenues, m-aug-cc-pVDZ-PP^[37] et aug-cc-pVTZ-PP-2c^[38], seront désignées par la suite par les acronymes mAVDZ et AVTZ-2c, respectivement.

VI-Modèles de solvants

1. Généralités

En chimie expérimentale, le choix de l'environnement chimique et notamment du solvant en phase liquide peut avoir des effets capitaux sur le comportement d'une espèce chimique. Il peut donc être décisif de tenir compte des effets du solvant dans les calculs quantiques visant à interpréter et reproduire au plus près possible les résultats expérimentaux obtenus en solution. On distingue principalement deux façons pour modéliser un solvant. La première consiste à ajouter au système un nombre suffisant de molécules explicites du solvant. L'intérêt de ce modèle est qu'il rend compte d'éventuelles interactions solvant-soluté. Par contre, il est nécessaire d'avoir un nombre important de molécules du solvant pour obtenir une description réaliste. La seconde approche dite implicite utilise un modèle de continuum : à la place de molécules discrètes, le solvant est modélisé comme un milieu continu, infini, isotrope et sans structure qui est polarisé par le soluté placé dans une cavité de forme appropriée. L'inconvénient des modèles implicites est qu'ils ne sont pas capables de

reproduire proprement les interactions spécifiques entre le soluté et le solvant comme les liaisons hydrogène. Ils ont toutefois pour avantage de présenter des coûts de calcul modérés et une implémentation aisée dans les logiciels de calcul quantique. Nous avons retenu cette dernière approche pour nos études et nous en présentons le principe dans les paragraphes suivants.

La grandeur cruciale utilisée pour la construction des modèles implicites de solvant est l'enthalpie libre de solvation, ΔG_{sol} , définie comme l'énergie nécessaire pour passer une mole de soluté de l'état de gaz parfait à l'état solvato (solution diluée). Le soluté se trouve alors au sein d'une cavité formée dans le solvant. La définition de la cavité constitue un des paramètres les plus importants dans ces modèles. Dans la cavité, le milieu a une constante diélectrique de 1 (vide) et à l'extérieur de la cavité la constante diélectrique est celle du solvant (78,36 pour l'eau). A l'échelle microscopique, les effets de la solvation résultent des interactions intermoléculaires entre le soluté et le solvant, induisant ainsi un changement dans les interactions intramoléculaires (dissociation, changement structural, ...) du soluté et une réorganisation optimum, sous l'effet du soluté, du solvant autour du soluté. Ces effets sont décrits par le biais d'un opérateur ajouté à l'hamiltonien électronique. En général, on distingue trois contributions distinctes:

a) L'interaction électrostatique

C'est la contribution dominante dans le cas de solvants polaires, les forces électrostatiques étant des interactions fortes et à longue portée. Au niveau du soluté, la distribution d'électrons autour des noyaux crée un champ électrostatique qui interagit avec celui des autres noyaux d'une autre molécule induisant ainsi une réorganisation dans les 2 sens de la densité électronique: la distribution de charge du soluté (cavité) polarise le solvant, ce qui induit en retour un champ électrique affectant la distribution de charge du soluté et ainsi de suite. C'est ce qu'on appelle champ de réaction auto-induit par le soluté « *Self-Consistent Reaction-Field* » qui affecte l'énergie, la structure et les propriétés du soluté.

b) Les interactions à courte portée

Principalement de nature stérique, elles regroupent les interactions attractives de dispersion entre dipôles instantanés induits du soluté et des molécules adjacentes du solvant, et la partie répulsive à courte portée due au principe de Pauli^[39]. En général, la contribution résultante favorise la solvation du soluté et elle est issue de calculs non quantiques.

c) *L'énergie de cavitation*

C'est un terme entropique associé au processus de créer la cavité, destinée au soluté, au sein du solvant. Il représente la diminution de l'entropie due à la réorganisation du solvant autour de solutés non polaires. Elle inclut les changements énergétiques et structuraux locaux dus à la quantité de solvant manquant après création de la cavité. De même que pour le terme précédent, cette contribution est issue d'un calcul non quantique mais elle défavorise la solvation.

D'autres termes contribuent au processus de solvation mais sont habituellement négligés (par exemple les contributions liées aux mouvements moléculaires). La forme générale de l'énergie libre de solvation est alors :

$$\Delta G_{solv} = \Delta G_{elec} + \Delta G_{vdw} + \Delta G_{cav}$$

De toute évidence, la contribution de ces trois termes varie en fonction de la nature de la combinaison soluté-solvant. Par exemple, pour les solvants non polaires la contribution du terme de cavitation n'est jamais négligeable. Par contre, pour les solvants polaires comme l'eau, le terme électrostatique doit dominer et les interactions à courte portée sont modérées. En outre, la somme des termes non-électrostatiques est généralement petite en comparaison au terme électrostatique, particulièrement pour les espèces chargées, en raison d'annulation mutuelle de différentes contributions de signes opposés^[40]. D'autre part, les modèles implicites de solvation n'incluent pas actuellement de paramètres spécifiques à l'astate pour l'évaluation des contributions non électrostatiques. Par conséquent, et pour toutes les espèces étudiées, nous ne conservons que le terme électrostatique des calculs de solvation et on utilise à dessein des cycles thermodynamiques pour favoriser les compensations d'erreur entre les enthalpies libres de solvation calculées.

2. Evaluation de la contribution électrostatique

Dans le premier modèle de solvation implicite, dû à Born (1920)^[41], le soluté est considéré comme une charge électrique ponctuelle q centrée dans une cavité sphérique de rayon a entourée par un continuum de constante diélectrique ε :

$$\Delta G_{solv} = \Delta G_{elec} = -\frac{q^2}{2a} \left(1 - \frac{1}{\varepsilon} \right)$$

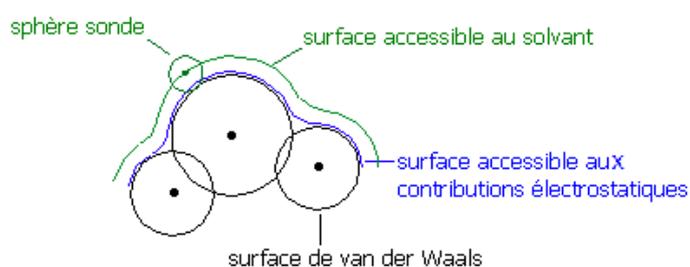
Ce modèle a ensuite été amélioré par Onsager qui a remplacé la charge du soluté par son moment dipolaire, μ . A partir du modèle d'Onsager^[42], Kirkwood^[43] a développé un modèle de solvation basé sur un développement multipolaire ajouté à l'hamiltonien mono-électronique.

$$\Delta G_{solv} = -\frac{1}{2} \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{k=-i}^{k=i} \left(\frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon + \left(\frac{i}{i+1}\right)} \right) \frac{(M_i^k)^2}{a^{2i+1}} ; M_i^k = \sum_n q_n \sqrt{\frac{4\pi}{2i+1}} r^i Y_i^k(\theta, \varphi)$$

Par la suite Rinaldi et Rivail^[44] (1973) ont généralisé le modèle de Kirkwood à une cavité ellipsoïdale ayant trois demi-axes indépendants. Le fait que les molécules ne ressemblent que rarement à des sphères ou à des ellipses limite l'application de ces modèles à des systèmes simples (ions monoatomiques par exemple).

Le modèle PCM (Polarizable Continuum Model) de Tomasi^[45] et collaborateurs est l'une des approches les plus utilisées en solvation. Le champ de réaction est représenté par des charges ponctuelles situées à la surface de la cavité moléculaire. Au contraire des modèles précédents considérant la totalité de la charge du soluté à l'intérieur de la cavité, le modèle PCM considère qu'une fraction du nuage électronique du soluté est à l'extérieur de la cavité. Dans ce cas, le champ de réaction du solvant est caractérisé par deux distributions de charge de polarisation : une à la surface de la cavité et une petite fraction dans le continuum. Différentes variétés du modèle se sont développées telle que la variante dite C-PCM (Conductor-like Polarizable Continuum Model) qui est applicable pour les solvants très polaires (constante diélectrique supérieure à 5) car elle considère le solvant comme conducteur. Dans les modèles PCM, la cavité est construite par superposition de sphères situées sur les atomes du soluté. En fait, les trois termes de l'enthalpie libre de solvation sont calculés de façon légèrement différente. Alors que le calcul de l'énergie de cavitation ΔG_{cav} utilise la surface standard construite par superposition de sphères atomiques ayant pour rayons les distances de van der Waals, une autre surface dite surface accessible au solvant (solvent accessible surface area) est utilisée pour calculer la contribution dispersion/répulsion de solvation ΔG_{vdw} . Cette surface diffère de la précédente par une partie additionnelle prenant en compte le rayon de la molécule de solvant. Elle est généralement déterminée en utilisant une sphère « sonde » (sphère de solvant) qui dessine un maillage de points en roulant tout au long de la surface de van der Waals de la molécule de soluté. L'ensemble de points

forme une deuxième surface séparée de la surface standard de van der Waals par une distance approximativement de 1,4 Å (rayon d'une molécule d'eau) par exemple dans le cas d'une solution aqueuse. Finalement, la contribution électrostatique ΔG_{elec} utilise une autre surface approximative construite en multipliant tous les rayons des sphères atomiques par un facteur constant (1,2 dans notre cas), puis en ajoutant quelques autres sphères non centrées sur les atomes pour corriger les régions aigues de l'intersection entre les sphères et assurer donc une surface lisse dont la forme est le plus proche possible de la forme réelle de la molécule.



3. Modèle de cavité

Comme il a été indiqué précédemment, la taille et la forme de la cavité influent fortement sur la qualité des calculs de solvation. De nombreux modèles de cavité existent, différant notamment par leur définition des rayons des sphères atomiques. Dans notre étude, nous avons utilisé le modèle UAHF (United Atom for Hartree-Fock) pour calculer les énergies libres de solvation. Dans ce système, les cavités sont définies à partir du modèle « united atom topological model » et ont été ajustées pour être utilisées conjointement avec le niveau de théorie HF/6-31G(d)^{[46] [47]}. Les atomes d'hydrogène sont par défaut inclus dans la sphère de l'atome auquel ils sont liés. Le rayon des sphères dépend de la nature de l'atome et de son environnement moléculaire : essentiellement son hybridation, sa charge formelle et des effets inductifs des atomes voisins. Cependant, jusqu'à récemment il n'existait pas de paramètres spécifiques à l'astate dans le modèle UAHF. Nous nous sommes proposés de définir un rayon pour l'astate cohérent avec ceux des autres halogènes déjà inclus dans le modèle UAHF. A partir de l'évolution des rayons UAHF des halogènes F, Cl, Br, I et de l'évolution de leur rayon de van der Waals^[48], une corrélation a permis d'estimer à 2,41 Å le rayon UAHF de base de l'astate (l'écart type étant de 0,02 Å)^[49]. Par la suite, nous avons cherché à définir également au sein du modèle UAHF le facteur de charge spécifique à un atome d'astate chargé positivement. Ce facteur constitue par exemple le seul paramètre qu'il

est alors nécessaire d'ajuster pour reproduire la valeur expérimentale du potentiel redox du couple At^+/At^- . Le meilleur ajustement a été obtenu finalement pour une valeur du facteur de charge de $0,87 \text{ \AA}^{[37]}$.

Bibliographie

- [1] E. Schrödinger, *Phys. Rev.* **1926**, 28, 1049.
- [2] M. Born and R. Oppenheimer, *Ann. Phys.* **1927**, 84 457.
- [3] O. Gunnarsson and B. I. Lundqvist, *Physical Review B* **1976**, 13, 4274.
- [4] D. R. Hartree, *Math. Proc. Camb. Phil. Soc.* **1928**, 24, 89.
- [5] V. Fock, *Zeit. Phys. Rev.* **1930**, 61, 126.
- [6] J. E. Lennard-Jones, *Trans. Faraday Soc.* **1929**, 25, 668.
- [7] C. C. J. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.* **1951**, 23, 69.
- [8] C. Møller and M. S. Plesset, *Phys. Rev.* **1934**, 46, 618.
- [9] P. Hohenberg and W. Kohn, *Phys. Rev. B.* **1964**, 136, 864.
- [10] W. Kohn and L. J. Sham, *Phys. Rev. A.* **1965**, 140, 1133.
- [11] P. A. M. Dirac, *Math. Proc. Camb. Phil. Soc.* **1930**, 26, 376.
- [12] O. Gunnarsson and B. I. Lundqvist, *Phys. Rev. B.* **1976**, 13, 4274.
- [13] S. H. Vosko, L. Wilk and M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200.
- [14] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1986**, 84, 4524.
- [15] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 8554
- [16] J. P. Perdew and W. Yue, *Phys. Rev. B.* **1986**, 33, 8800.
- [17] S. Kurth, J. P. Perdew and P. Blaha, *Int. J. Quantum Chem.* **1999**, 75, 889.
- [18] D. C. Patton and M. R. Pederson, *Phys. Rev. A.* **1997**, 56, R2495.
- [19] J. M. Tao and J. P. Perdew, *J. Chem. Phys.* **2005**, 122, 1141021.
- [20] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1372.
- [21] A. D. Becke, *Phys. Rev. A.* **1988**, 38, 3098.
- [22] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1996**, 104, 1040.
- [23] C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, *Phys. Rev. B.* **1988**, 37, 785.
- [24] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
- [25] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski and M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623.
- [26] S. E. Wheeler and K. N. Houk, *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, 6, 395.
- [27] Y. Zhao and D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **2008** 41 157.
- [28] T. Nakajima and K. Hirao, *J. Chem. Phys.* **2000**, 113, 7786.
- [29] M. Douglas and N. M. Kroll, *Ann. Phys.* **1974**, 82, 89.
- [30] B. A. Hess, *Phys. Rev. A.* **1986**, 33, 3742.
- [31] H. Hellmann, *J. Chem. Phys.* **1935**, 3, 61.
- [32] M. Diolg, H. Stoll, H. Preuss and R. M. Pitzer, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 5852.
- [33] K. A. Peterson, D. Figgen, E. Goll, H. Stoll and M. Dolg, *J. Chem. Phys.* **2003**, 119, 11113.
- [34] S. F. Boys, *Proc. R. Soc.* **1950**, A 200, 542.
- [35] J. S. Binkley, J. A. Pople and W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102 939.
- [36] T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 1007.
- [37] J. Champion, M. Seydou, A. Sabatie-Gogova, E. Renault, G. Montavon and N. Galland, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13, 14984.
- [38] F. A. Bischoff and W. Klopper, *J. Chem. Phys.* **2010**, 132, 0941081.
- [39] C. Cohen-Tannoudhi, B. Fdiu and F. Laloe *Quantum Mechanics*, A Wiley Interscience Publications; ed., **1977**.
- [40] C. J. Cramer In; ed.; Ed.^Eds.; Wiley: U.S.A, 2004 Vol.
- [41] M. Born, *Zeit. Phys. Rev.* **1920**, 1, 45.
- [42] L. Onsager, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1486.
- [43] J. G. Kirkwood, *J. Chem. Phys.* **1939**, 7, 911.
- [44] D. Rinaldi and J. L. Rivail, *Theor. Chim. Acta* **1973**, 32, 57.
- [45] J. Tomasi and M. Persico, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2027.

- [46] V. Barone, M. Cossi and J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 3210.
- [47] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, A. Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez and J. A. Pople In; ed.; Ed.^Eds., 2003; Vol.
- [48] M. Mantina, A. C. Chamberlin, R. Valero, C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A.* **2009**, 113, 5806.
- [49] J. Champion, C. Alliot, S. Huclier, D. Deniaud, Z. Asfari and G. Montavon, *Inorg. Chim. Acta* **2009**, 362, 2654.

Chapitre 3 : Ligands modèles en séries O, S et N

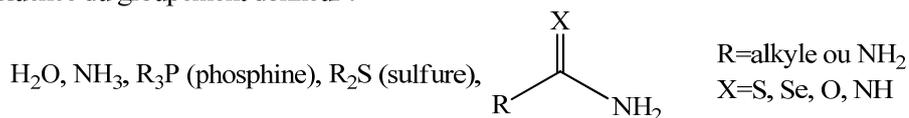
I-Introduction

1. Objectifs

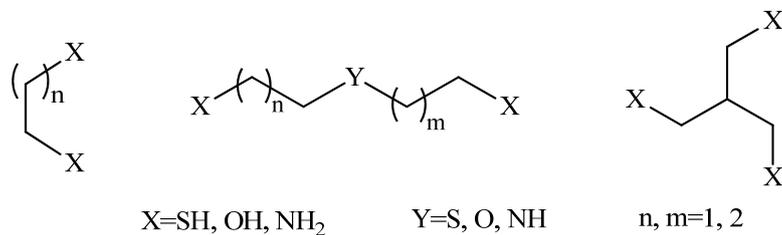
Ce travail de thèse s'inscrit dans un contexte scientifique et régional consistant à développer une voie de marquage indirect de biomolécules (anticorps, protéines, ...) avec ^{211}At par l'intermédiaire d'un agent chélatant bifonctionnel (ACB). Un des objectifs fondamentaux est de dégager des tendances permettant d'envisager la synthèse de molécules potentiellement utilisables en médecine nucléaire. Par analogie avec d'autres métaux radioactifs, notre approche propose d'exploiter le caractère métallique de l'astate et en particulier celui de l'espèce cationique AtO^+ pour laquelle At présente un degré d'oxydation supérieur à zéro (+III). Cependant, la chimie d' AtO^+ est jusqu'à aujourd'hui largement méconnue, du fait de la faible disponibilité et de l'instabilité de l'astate (période de 7,2 h pour ^{211}At). Dans un premier temps, une étude fondamentale permettant une compréhension fine du comportement d' AtO^+ en fonction de l'environnement chimique est donc envisagée. Cette étape constitue un prérequis indispensable pour concevoir un agent chélatant qui permet une fixation efficace de l'astate pour assurer une bonne stabilité *in vivo*. Un chélate d' AtO^+ potentiellement intéressant doit en effet présenter une forte constante de complexation ($> 10^{18}$). La méthodologie retenue combine des études expérimentales réalisées par l'équipe de radiochimie du laboratoire SUBATECH et des études théoriques menées au laboratoire CEISAM.

Le travail de modélisation consiste dans une première partie à déterminer les paramètres géométriques et énergétiques associés aux réactions d' AtO^+ avec des molécules simples possédant des groupes fonctionnels que l'on pourrait introduire dans les ACBs. Une sélection minutieuse de ligands modèles a été effectuée de manière à balayer une grande diversité chimique et structurale (différence d'hybridation, de flexibilité, d'environnement intramoléculaire, ...). La Figure 1 rassemble les structures moléculaires retenues initialement pour ce travail. Différents critères doivent être envisagés : en plus de la nature des hétéroatomes interagissant avec At, leur pré-organisation au sein du ligand doit être étudiée, *i.e.* il est nécessaire d'identifier les caractéristiques de coordination du radioélément (taille, nombre de coordinations, organisation spatiale). Ces études doivent contribuer à mieux comprendre les propriétés de complexation et de coordination d' AtO^+ en solution.

- Influence du groupement donneur :



- Influence de la denticité :



- Influence de la taille de la cavité chélatante :

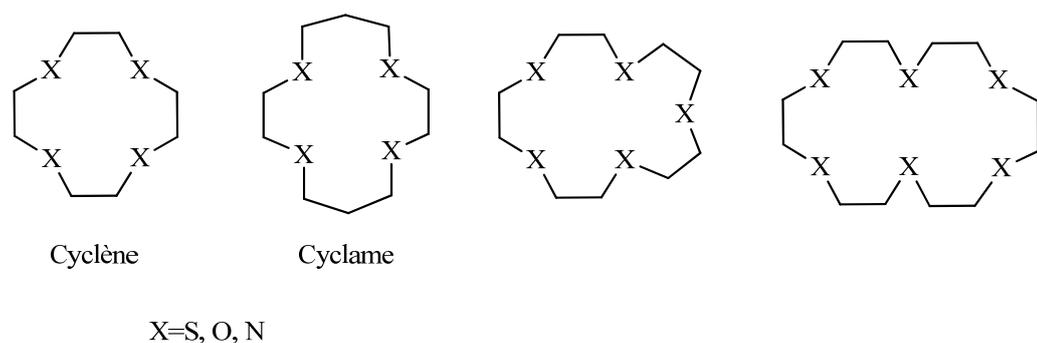
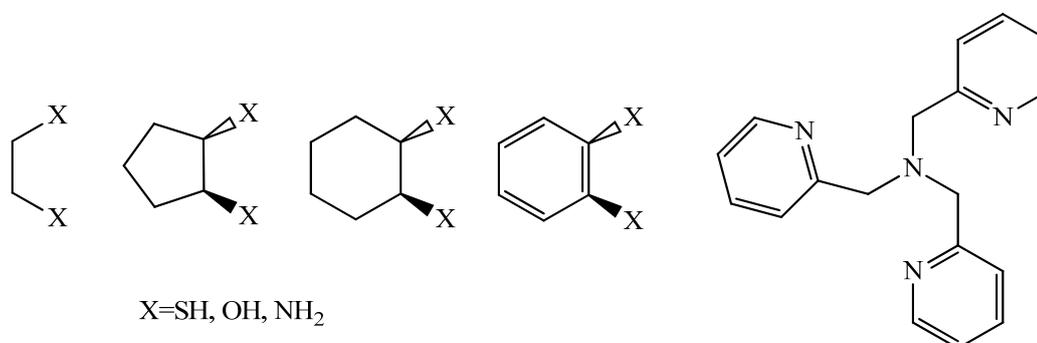


Figure 1. Agents chélatants modèles initialement retenus pour complexer AtO^+ .

2. Détails calculatoires

Dans le cadre de l'approche duale utilisée, combinant travaux expérimentaux et de modélisation, différents détails concernant la méthodologie théorique sélectionnée sont donnés ci-après. La méthode spin-orbite DFT (SODFT) implémentée dans le programme

NWChem^[1] semble particulièrement attractive en raison de la vitesse de calcul et de l'inclusion implicite des effets de la corrélation électronique. Elle permet l'utilisation de pseudopotentiels (PPs) relativistes à deux composantes, qui contiennent des potentiels scalaires et dépendants du spin, ce qui réduit considérablement le nombre de fonctions de base et simplifie la forme de l'hamiltonien. La méthode SODFT a été utilisée avec succès pour étudier les effets relativistes sur des molécules contenant des halogènes et notamment l'astate^{[2],[3],[4],[5],[6],[7],[8]}. Les propriétés en phase gaz (énergie, géométrie, fréquences de vibration, ...) des différentes espèces ont été déterminées par des calculs SODFT utilisant la fonctionnelle B3LYP, à l'exception des composés ne comportant pas d'astate pour lesquels des calculs DFT classiques ont été réalisés. Nous avons utilisé pour At le pseudopotentiel « small-core » ECP60MDF^[9] pour décrire les 60 premiers électrons de cœur et la base de fonctions aug-cc-pVDZ-PP modifiée (mAVDZ)^{[9],[2]} pour les 25 électrons restants. Pour les autres atomes, nous avons sélectionné la base de fonctions aug-cc-pVDZ^{[10],[11],[12]}. Les fréquences harmoniques de vibration ont été déterminées analytiquement (DFT) ou par différences finies du gradient analytique (SODFT). Bien que des bases de fonctions relativement petites aient été choisies, notre méthodologie est basée sur des mécanismes de compensation d'erreurs, et des résultats de grande qualité sont obtenus^{[2],[5]}.

Afin de vérifier la validité des résultats précédents, des calculs *ab initio* d'énergie (single-point) ont été réalisés ponctuellement à partir des structures optimisées précédemment. Nous avons notamment utilisé la méthode Møller-Plesset MP2 et, pour les espèces comportant un atome d'astate, la version deux composantes 2c-MP2 dans sa formulation RI (resolution of the identity) telle qu'implémentée dans le logiciel TurboMole^[13]. En plus des bases de fonctions double zêta précédentes, nous avons sélectionné les bases aug-cc-pVTZ-PP-2c (AVTZ-2c)^{[9],[14]} et aug-cc-pVTZ^{[10],[11],[15]} pour At et les autres atomes, respectivement. Notons que pour tous les calculs post-HF, les électrons de cœur ont été gelés lors du calcul de la corrélation électronique (notamment les électrons 5s, 5p et 5d pour At). Pour certains types de complexes étudiés (notamment avec la série des ligands oxygénés), les énergies calculées ont été corrigées de l'erreur de superposition de base (BSSE) en utilisant la méthode de contreponds de Boys^[16]. Dans un souci de clarté, les enthalpies libres déterminées à partir (i) des énergies MP2, et (ii) des propriétés structurales et vibrationnelles obtenues avec la fonctionnelle B3LYP, seront désignées par la notation 2c-MP2//SO-B3LYP.

La contribution des effets de la solvation a été prise en compte à l'aide de calculs utilisant (i) le modèle implicite de solvant CPCM (Conductor-like Polarizable Continuum Model), et (ii) le modèle de cavités UAHF (United Atom for Hartree-Fock) qui sont implémentés dans le logiciel Gaussian03^[17]. Cette combinaison permet de prédire avec une bonne précision les enthalpies libres de solvation pour un temps de calcul très réduit^[18]. Rappelons que le modèle UAHF n'inclut pas de paramètres spécifiques à l'astate, et que nous avons retenu les valeurs de 2,41 Å comme rayon de base et de -0,87 Å comme facteur de charge (cf. chapitre précédent)^{[4],[2]}. En conséquence, seule la contribution électrostatique a été retenue dans le calcul des enthalpies libres de solvation. Ceux-ci ont été réalisés avec la méthode HF et les bases de fonctions double zêta mentionnées précédemment. Les structures des différentes espèces ont été optimisées à la fois en présence et en l'absence du solvant. Sauf contre-indications, les résultats présentés dans ce chapitre ont été obtenus au niveau de théorie SO-B3LYP/mAVDZ, et si nécessaires, les effets du solvant aqueux au niveau de théorie CPCM-UAHF HF/mAVDZ.

3. Méthodologie expérimentale

Les mesures expérimentales de constantes de complexation sur lesquelles se sont appuyés les calculs théoriques ont été réalisées au laboratoire SUBATECH, en utilisant une méthode de compétition liquide-liquide (MCLL) inspirée des travaux de Shubert^{[19],[20],[21]}. Cette méthode est basée sur le partage de l'astate entre une phase aqueuse et une phase organique (toluène) avec comme hypothèse la non-miscibilité du complexe At-ligand dans la phase organique. Initialement, l'astate se situe en phase aqueuse. En ajoutant une phase organique, présentant une affinité pour l'élément à étudier, l'astate se répartit entre les deux phases ce qui permet de définir une distribution caractéristique. Une fois l'équilibre atteint, un échantillon de chaque phase est extrait et le coefficient de distribution initial, D_0 , est mesuré en utilisant un scintillateur liquide. Le principe de l'appareil consiste à exciter le liquide par des particules alpha. A son tour, le liquide excité se relaxe en émettant des photons collectés par un photomultiplicateur déterminant une grandeur physique propre à l'énergie absorbée par le liquide et proportionnelle à la quantité de l'élément radioactif présent dans le liquide. Cet appareil permet une analyse quantitative de l'astate dans les deux phases.

Par la suite, un ligand d'intérêt est introduit dans le système bi-phasique précédent et à l'équilibre. La perturbation due au ligand sur la distribution de l'astate entre les deux phases

traduit l'interaction entre le radioélément et le ligand. Le coefficient de distribution à l'équilibre, D , adopte une valeur caractéristique de la quantité d'astate complexé au ligand :

$$D = \frac{V_{aq} \cdot A_{org}}{V_{org} \cdot A_{aq}}$$

V_{aq} volume de la phase aqueuse

A_{aq} activité de l'astate en phase aqueuse

V_{org} volume de la phase organique

A_{org} activité de l'astate en phase organique

En suivant l'évolution du coefficient de distribution en fonction de la quantité ajoutée de ligand, il est possible de déterminer la constante de complexation correspondante. Cependant, cette méthode ne permet pas d'accéder à des informations supplémentaires, autres que la spéciation, concernant l'espèce ou le complexe formé. L'interaction d'At(III) avec divers ligands a également été étudiée par la méthode de compétition MCSL avec un partage entre une phase solide et une phase liquide (aqueuse). Dans le cas présent, la phase solide utilisée est une résine échangeuse de cations, Dowex 50 x 8. Le principe de la méthode, basé sur l'évolution du coefficient de partage en fonction de la quantité ajoutée de ligand, est inchangé.

II-Série soufrée

Sur la base de travaux portant sur le marquage direct de protéines par ^{211}At et publiés dès 1979^[22], Visser *et al.* remarquent que le marquage implique principalement des résidus cystéine qui possèdent un groupe fonctionnel SH. Par la suite, ces mêmes auteurs démontrent de meilleurs rendements de marquage pour les protéines portant des fonctions libres SH en comparaison aux protéines n'en possédant pas^[23]. Par ailleurs, il existe une littérature riche sur l'utilisation de groupes fonctionnels soufrés dans les systèmes organométalliques. Ceci est lié à la polyvalence de l'élément soufre qui lui permet d'adopter différents degrés d'oxydation (II, IV et VI). Il agit notamment comme donneur de liaisons métalliques dans de nombreux systèmes métalloprotéiques : il a été montré que la liaison métal-soufre (M-S) joue un rôle important dans l'activité de catalyse enzymatique de métalloprotéines^[24]. Des recherches systématiques sur la liaison M-S ont révélé une chimie originale^[25], permettant de comprendre le rôle clé de certains sulfures de métaux comme catalyseurs hétérogènes^[26] aussi bien pour synthétiser de nouveaux organométalliques à base de sélénium et de tellure^[27], que

de rhénium^[28] et de platine^[29]. Compte tenu de ces différents faits, nous avons choisi de débiter notre étude par une série de ligands comportant des groupes fonctionnels soufrés. Cette série se devait d'être représentative notamment des deux états d'hybridation sp^2 et sp^3 classiques pour les éléments de la 16^{ème} colonne du tableau périodique.

1. Ligands fonctionnalisés avec un soufre sp^2

Les premiers ligands que nous avons étudié sont insaturés avec un seul soufre hybridé sp^2 . Cela nous a notamment permis de sélectionner notre ligand de référence pour l'étude présentée dans ce chapitre. Il s'agit de la molécule de thiourée représentée sur la Figure 2.

a) Thiourée

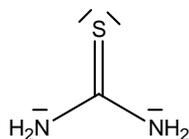
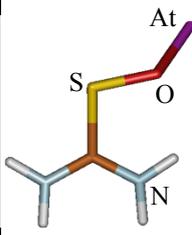
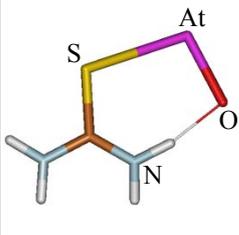
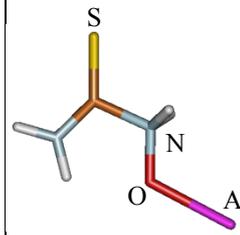
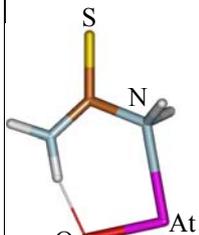


Figure 2. Structure schématique de la thiourée.

Les mesures expérimentales MCLL ont montré une complexation notable entre AtO^+ et la thiourée, telle que $\text{Log } K_{MCLL} = 4,4 \pm 0,3$. La modélisation au niveau de théorie SO-B3LYP/mAVDZ, nous a permis d'étudier les produits possibles de l'interaction entre AtO^+ et la thiourée. Huit isomères ont été localisés sur la surface d'énergie potentielle correspondant à une multiplicité de spin singulet. Seuls les quatre plus stables sont présentés dans le Tableau 1, avec leurs énergies relatives. A partir des calculs en phase gaz, on constate que l'espèce issue de l'interaction entre l'astate et le soufre n'est pas la plus stable. L'astate peut également interagir avec un des azotes de la thiourée, mais cela est encore moins favorable. L'isomère le plus stable correspond en fait à une interaction entre l'oxygène d' AtO^+ et le soufre de la thiourée. La distance calculée oxygène-soufre, de 1,640 Å, est proche de la valeur de 1,570 Å mesurée dans le cas de l'acide sulfurique pour les liaisons covalentes O-S^[30]. Ceci indique donc la formation d'une liaison covalente entre AtO^+ et la thiourée.

Comme le montrent les résultats du Tableau 1, la prise en compte des effets de la solvation par l'intermédiaire d'un modèle de continuum (CPCM/UAHF au niveau HF/mAVDZ) entraîne une modification de la stabilité relative des espèces. Néanmoins, l'isomère le plus stable demeure inchangé : nos calculs prédisent sans équivoque qu'en phase aqueuse l'unique produit de la réaction correspond à la formation d'une liaison covalente

Tableau 1. Energies relatives (kJ mol⁻¹) des produits AtO⁺-thiourée les plus stables.

				
Phase gaz	0	140	180	259
Phase aqueuse	0	25	143	51

entre l'oxygène d'AtO⁺ et le soufre de la thiourée. Ce constat, et la valeur relativement grande de la constante d'équilibre mesurée expérimentalement, nous a amené à sélectionner la thiourée comme ligand de référence pour tous les calculs de constantes d'échange en lien avec les autres ligands neutres. Ainsi nous avons fixé à ce stade et arbitrairement que la constante d'équilibre calculée est identique à celle mesurée pour le système AtO⁺/thiourée :

$$\text{Log } K_{\text{calc}}^{\text{thiou}} = \text{Log } K_{\text{MCLL}}^{\text{thiou}} = 4,4 \pm 0,3$$

b) *Thioacétamide*

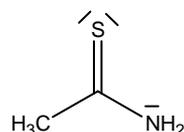


Figure 3. Structure de la thioacétamide.

Dans le but de vérifier certaines hypothèses concernant les mécanismes de stabilisation de la charge positive apportée par AtO⁺, nous avons étudié l'interaction de cette forme cationique d'At avec la molécule de thioacétamide (voir Figure 3). Il s'agit d'un dérivé de la thiourée obtenu en remplaçant un groupe NH₂ par un groupe CH₃. Dans le cas de l'interaction avec la thiourée, les 2 groupe amino peuvent participer à la stabilisation de la charge positive par délocalisation des doublets électroniques des azotes, comme illustré sur la Figure 4. Cet effet mésomère ne peut être que moindre avec le ligand thioacétamide (un seul groupe amino) et un produit de réaction moins stable est donc attendu. Expérimentalement, il est effectivement constaté une légère diminution de la constante d'équilibre : $\text{Log } K_{\text{MCLL}}^{\text{thioa}} = 4,2 \pm 0,3$ (soit $\Delta\text{Log } K = -0,2$).

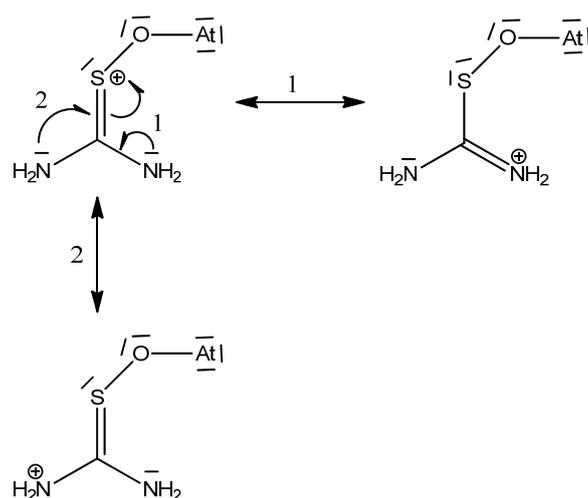
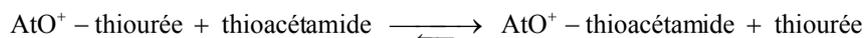


Figure 4. Formes mésomères probables pour le produit AtO^+ -thiourée attendu.

La modélisation au niveau de théorie SO-B3LYP/mAVDZ, nous a permis d'étudier les produits possibles de l'interaction entre AtO^+ et la thioacétamide. Les résultats présentés dans le Tableau 2 montrent que deux isomères prédominent en solution aqueuse. Ils sont tous les deux caractérisés par la formation d'une liaison covalente simple entre l'atome d'oxygène d' AtO^+ et le soufre de la thioacétamide ($d(\text{O}-\text{S}) \sim 1,64 \text{ \AA}$). Le calcul de la constante d'échange de ligand pour la réaction en phase aqueuse :



conduit à la valeur suivante : $\text{Log } K_{\text{éch}} = -0,8$. Combinée avec la valeur de la constante d'équilibre de la thiourée, $\text{Log } K^{\text{thiou}} = 4,4 \pm 0,3$, on prédit pour la thioacétamide une constante telle que : $\text{Log } K_{\text{calc}}^{\text{thioa}} = 3,6 \pm 0,3$. Les calculs théoriques s'accordent donc avec les mesures expérimentales pour prévoir une interaction plus faible entre AtO^+ et la thioacétamide.

Tableau 2. Energies relatives en phase aqueuse (kJ mol^{-1}) des produits AtO^+ -thioacétamide les plus stables.

0	11	24	44

2. Ligands fonctionnalisés avec un soufre sp^3

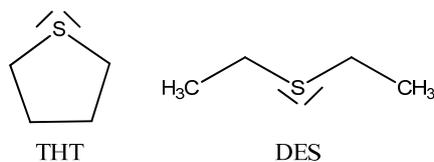


Figure 5. Structure du THT et du DES.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes interrogés sur la manière dont l'état d'hybridation du soufre peut influencer sur l'interaction avec AtO^+ . A cette fin, nous avons considéré une deuxième sous-série de ligands saturés avec un soufre hybridé sp^3 . Celle-ci comprend le tétrahydrothiophène (THT) et le diéthanesulfide (DES) présentés sur la Figure 5. Pour ces deux ligands, les calculs théoriques prévoient également que l'interaction avec AtO^+ conduit majoritairement à former une liaison covalente simple entre l'oxygène d' AtO^+ et l'atome de soufre. Les produits attendus en solution sont présentés sur la Figure 6. Les constantes d'équilibre, déterminées à partir du calcul des constantes d'échange avec la thiourée, sont reportées dans le Tableau 3.

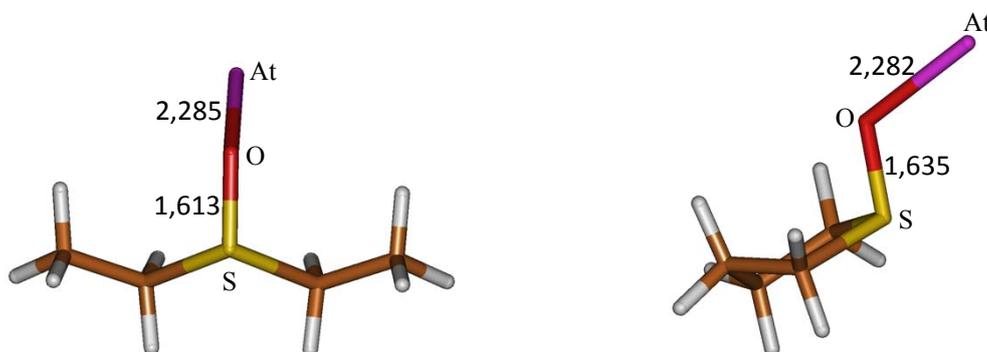


Figure 6. Géométries optimisées des produits AtO^+ -THT et AtO^+ -DES les plus stables (les distances indiquées sont en angström).

En comparaison aux ligands précédents portant un soufre hybridé sp^2 , les calculs prédisent une interaction plus faible entre AtO^+ et le THT. Ceci est en accord avec les résultats des mesures expérimentales (voir Tableau 3). Cette observation est probablement liée au fait que la charge positive, apportée par AtO^+ , reste localisée sur le soufre car elle ne peut être stabilisée par effet mésomère (contrairement aux systèmes conjugués formés avec la thiourée et la thioacétamide). Cette moindre affinité avec le soufre hybridé sp^3 est confirmée avec le cas du DES : l'étude expérimentale n'a pas permis de mettre en évidence

Tableau 3. Constantes d'équilibre expérimentales et calculées pour les systèmes AtO^+ -THT et AtO^+ -DES.

Ligand \ Méthode	THT	DES
$\text{Log } K_{MCSL}$	$3,1 \pm 0,3$	< 0
$\text{Log } K_{MCLL}$	$2,8 \pm 0,3$	< 0
$\text{Log } K_{calc}$	$0,6 \pm 0,3$	$-0,2 \pm 0,3$

d'interactions entre AtO^+ et ce composé. Ce résultat est corroboré par les calculs qui prédisent une constante d'équilibre inférieure à 1 ($\text{Log } K_{calc}^{DES} = -0,2 \pm 0,3$), indiquant une réaction déplacée dans le sens de la formation des réactifs ($\text{AtO}^+ + \text{DES}$).

3. Ligands hétérocycliques insaturés

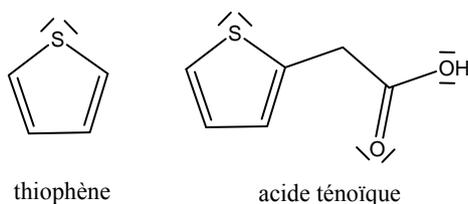


Figure 7. Structure du thiophène et de l'acide ténioïque.

La comparaison entre THT et DES montre qu' AtO^+ présente une meilleure affinité pour le soufre de l'hétérocycle. Sur cette base, et en cherchant à mettre en œuvre des effets mésomères qui stabiliseraient la charge positive portée par AtO^+ , nous avons considéré une troisième sous-série de ligands soufrés. Il s'agit d'hétérocycles insaturés qui dérivent du THT : le thiophène et l'acide ténioïque (voir Figure 7). Ces deux composés peuvent être considérés comme aromatiques ($4n + 2$ électrons π , avec $n = 1$).

Considérons tout d'abord l'interaction d' AtO^+ avec le thiophène. Les constantes d'équilibre mesurées expérimentalement (voir Tableau 4) sont comparables à celles obtenues avec le THT. Toutefois, les calculs théoriques font apparaître un comportement très différent à l'échelle moléculaire. La formation d'une liaison covalente entre l'oxygène d' AtO^+ et l'atome de soufre n'est plus l'approche privilégiée. Les produits possibles les plus stables sont présentés dans le Tableau 5, avec leurs énergies relatives en phase aqueuse. Ils font apparaître une liaison entre l'oxygène d' AtO^+ et un atome de carbone du cycle. Dans le cas du thiophène, les carbones en position α par rapport au soufre sont connus en chimie de synthèse

Tableau 4. Constantes d'équilibre expérimentales et calculées pour les systèmes AtO^+ -thiophène et AtO^+ -acide ténoïque.

Méthode \ Ligand	thiophène	acide ténoïque
	$\text{Log } K_{MCSL}$	$2,6 \pm 0,3$
$\text{Log } K_{MCLL}$	$3,3 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,3$
$\text{Log } K_{calc}$	$2,1 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,3$

Tableau 5. Energies relatives en phase aqueuse (kJ mol^{-1}) des produits AtO^+ -thiophène les plus stables.

0	6	65

pour être les plus nucléophiles. Ce sont eux qui conduisent à l'interaction la plus forte avec AtO^+ : deux conformères d'énergies proches se distinguent suivant l'orientation de l'atome d'astate par rapport à l'hydrogène du carbone α . La longueur de la liaison O-C, de l'ordre de 1,33 Å, est comparable à celle mesurée pour des liaisons simples par exemple dans le cas du phénol ($d(\text{O}-\text{C}) = 1,364 \text{ \AA}$) ou du furane ($d(\text{O}-\text{C}) = 1,362 \text{ \AA}$)^[30].

Par la suite, nous avons considéré en tant que ligand modèle l'acide ténoïque. Deux raisons ont motivé notre choix de ce ligand :

- il s'agit d'un dérivé du thiophène substitué en position α , *ie* il ne reste qu'un seul carbone α non substitué et disponible. Cela permet à priori de contrôler l'interaction avec AtO^+
- l'introduction d'une fonction acide carboxylique doit permettre d'augmenter la solubilité du ligand en solution aqueuse.

Par comparaison au thiophène, il est constaté expérimentalement un renforcement de l'interaction avec AtO^+ (soit $\Delta\text{Log } K_{MCLL} = +0,6$). Les calculs prévoient à nouveau que le produit le plus stable, présenté sur la Figure 8, correspond à la formation d'une liaison covalente simple entre l'oxygène et le carbone α non substitué. La structure fait également

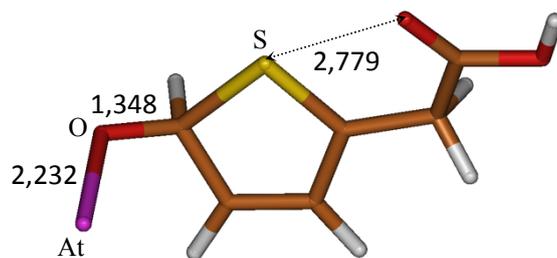


Figure 8. Géométrie optimisée du produit AtO^+ -acide ténoïque le plus stable (les distances indiquées sont en angström).

apparaître une interaction entre un atome d'oxygène de la fonction carbonyle et le soufre du cycle : la distance oxygène-soufre de 2,779 Å est nettement inférieure à la somme de rayons de van der Waals des deux atomes ($R_{\text{vdW}}(\text{S}) = 1,80 \text{ \AA}^{[31]}$ et $R_{\text{vdW}}(\text{O}) = 1,51 \text{ \AA}^{[31]}$). Cette interaction non-covalente n'est pas présente pour la molécule d'acide ténoïque seule, elle apporte alors un surcroît de stabilité au produit formé. En effet, à partir de l'analyse des fonctions d'onde de cette espèce et de l'acide ténoïque par la méthode NBO^{[32],[33]} (Natural Bond Analysis), on constate que le couplage avec AtO^+ entraîne une accumulation de charge positive sur le soufre ($\Delta q = +0,3e$). L'interaction avec l'un des doublets non-liants de l'oxygène de la fonction carboxylique est attractive et stabilise la charge positive. Ce mécanisme ne peut être envisagé dans le cas du ligand thiophène, ce qui permet de rationaliser les plus grandes valeurs de constante d'équilibre mesurées et calculées dans le cas de l'acide ténoïque (voir Tableau 4). Enfin, on note une bonne cohérence expérience/théorie quant aux valeurs numériques des constantes d'équilibre obtenues pour le thiophène et l'acide ténoïque.

4. Bilan

Différents à priori forgés sur la chimie du cation moléculaire AtO^+ semblent ébranlés sur la base de nos résultats. Les valeurs mesurées des constantes d'équilibre avec différents ligands soufrés peuvent laisser penser à des réactions de complexation mettant en œuvre les propriétés métalliques de l'astate dans AtO^+ . Cependant, l'analyse à l'échelle moléculaire de ces réactions par les outils de la modélisation moléculaire révèle que ce n'est pas l'astate qui interagit avec les ligands sélectionnés. D'autre part, ce sont des liaisons covalentes qui sont formées, soit avec le soufre, soit avec un carbone dans le cas des hétérocycles aromatiques. Enfin, c'est l'atome d'oxygène d' AtO^+ qui est à l'origine de ces liaisons. La cohérence entre

les variations des constantes d'équilibre mesurées et calculées pour les différents ligands valide ces résultats théoriques.

III-Série oxygénée

Dans la perspective d'explorer l'affinité de l'astate pour les différents hétéroéléments, l'étude de ligands modèles oxygénés présente plusieurs attraits :

- l'oxygène est un hétéroélément très utilisé en chimie organique, dont la chimie est connue et a été mise à profit pour la synthèse de nombreux agents chélatants originaux. Un grand nombre de ligands commerciaux est donc disponible
- l'oxygène et le soufre font partie de la famille des chalcogènes. Ils ont donc la même configuration électronique pour la couche de valence. On peut donc trouver aisément des analogues oxygénés des ligands soufrés étudiés précédemment. Cela sera pratique pour comparer l'affinité d' AtO^+ pour l'oxygène à celle constatée pour le soufre.

Par analogie aux ligands soufrés étudiés précédemment, nous avons donc sélectionné tout d'abord comme ligands modèles les molécules d'urée, d'acétamide et de tétrahydrofurane (THF) représentées sur la Figure 9.

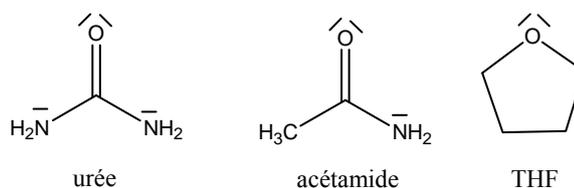


Figure 9. Structure de l'urée, de l'acétamide et du THF.

1. Ligands fonctionnalisés avec un oxygène sp^2

La modélisation au niveau de théorie SO-B3LYP/mAVDZ nous a permis d'étudier les produits possibles de l'interaction entre AtO^+ et l'urée. Les isomères les plus stables localisés sur la surface d'énergie potentielle sont présentés dans le Tableau 5 avec leurs énergies relatives. En phase gaz, le produit de réaction attendu correspondrait à la formation d'une liaison covalente entre l'atome d'oxygène d' AtO^+ et un des atomes d'azote de l'urée. Cependant, il est connu que les effets du solvant sur la chimie de l'astate peuvent être

Tableau 5. Energies relatives (kJ mol⁻¹) des produits AtO⁺-urée les plus stables.

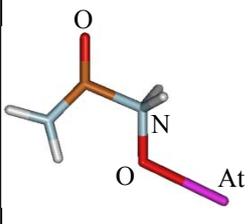
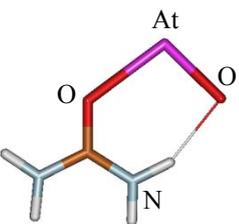
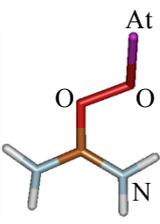
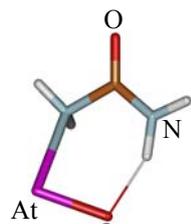
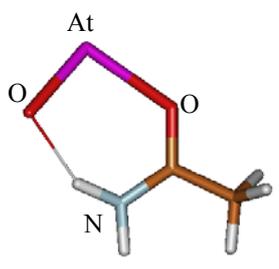
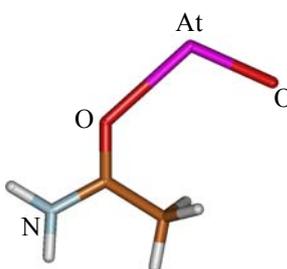
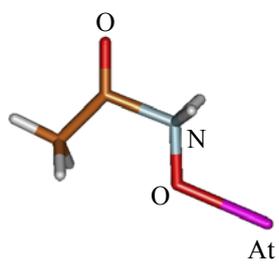
				
Phase gaz	0	24	36	106
Phase aqueuse	75	0	155	7

Tableau 6. Energies relatives en phase aqueuse (kJ mol⁻¹) des produits AtO⁺-acétamide les plus stables.

		
0	2	91

importants^[2]. La simulation de ces effets par l'intermédiaire d'un modèle de continuum indique effectivement qu'en phase aqueuse, ce sont finalement les interactions impliquant l'astate qui dominent. Deux isomères présentant une très grande enthalpie libre de solvation apparaissent compétitifs. Le plus stable correspond à une interaction astate-oxygène de l'urée tandis que le second correspond à une interaction astate-azote. Dans les deux cas, on note également l'existence d'une liaison hydrogène entre l'oxygène d'AtO⁺ et un atome d'hydrogène d'un des groupes aminos. La constante d'équilibre, déterminée à partir du calcul de la constante d'échange avec la thiourée, est : $\text{Log } K_{\text{calc}}^{\text{urée}} = -3,5 \pm 0,3$. Cette valeur est cohérente avec les constatations expérimentales : aucune interaction quantifiable entre AtO⁺ et l'urée n'est observée.

Une étude similaire dans le cas de l'acétamide a révélé également un comportement très différent selon que la réaction avec AtO⁺ ait lieu en phase gaz ou en phase aqueuse. La stabilité relative des produits possibles peut ainsi être fortement modifiée. En solution, un seul type d'interaction est finalement attendu : l'interaction entre l'astate et l'oxygène de l'acétamide. Deux isomères très proches sont possibles, comme illustré dans le Tableau 6. Le plus stable présente une liaison hydrogène entre l'oxygène d'AtO⁺ et un atome d'hydrogène

du groupe amino. La constante d'équilibre calculée, $\text{Log } K_{\text{calc}}^{\text{acét}} = -5,4 \pm 0,3$, est inférieure à celle obtenue précédemment pour l'urée. Cet affaiblissement est certainement corollaire à la diminution des effets mésomères agissant au sein de l'acétamide (un seul groupe amino présent), comme souligné précédemment entre la thiourée et la thioacétamide. Notons enfin qu'expérimentalement il n'est pas observé d'interactions entre AtO^+ et l'acétamide.

2. Ligand fonctionnalisés avec un oxygène sp^3

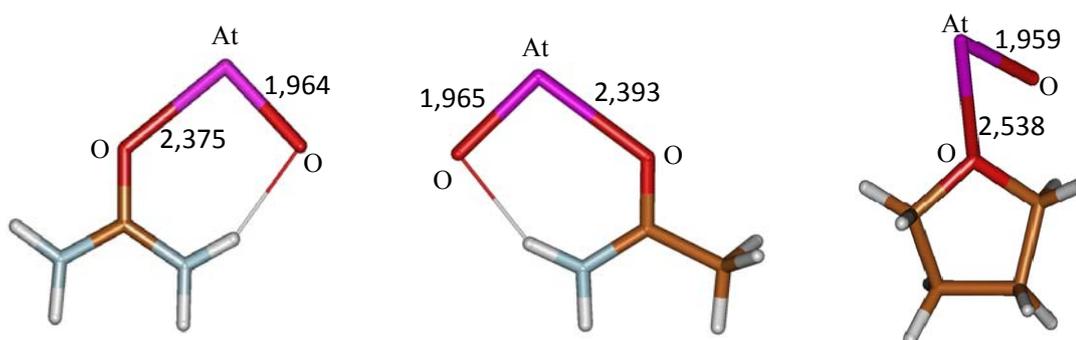


Figure 10. Géométries optimisées des principaux produits attendus pour les systèmes AtO^+ –urée, acétamide et THF (les distances indiquées sont en angström).

Dans un deuxième temps, nous nous sommes interrogés sur la manière dont l'état d'hybridation de l'oxygène peut influencer sur l'interaction avec AtO^+ . Pour cela, nous avons en particulier choisi le THF, dérivé oxygéné du THT étudié précédemment. Les calculs théoriques prévoient à nouveau que la réaction avec AtO^+ implique majoritairement une interaction astate–oxygène (voir Figure 10). De même, la constante d'équilibre prédite est faible, $\text{Log } K_{\text{calc}}^{\text{THF}} = -6,2 \pm 0,2$, indiquant que la réaction est déplacée dans le sens de formation des réactifs ($\text{AtO}^+ + \text{THF}$). L'absence de complexation mise en évidence expérimentalement corrobore ce résultat.

Notons enfin que la distance At–O calculée pour le THF (voir Figure 10), comme pour l'urée ou l'acétamide, ne permet pas actuellement de nous renseigner sur la nature de l'interaction astate–oxygène. S'agit-il d'interactions métalliques ou de liaisons chimiques (covalente, ionique)? Pour les composés de l'astate, l'absence de données structurales et spectroscopiques dans la littérature rend impossible toute comparaison, et donc hasardeuse toute tentative d'attribution. Bien qu'à priori on puisse également répondre à ce type de question à partir d'une approche purement théorique, les outils dédiés sont actuellement

(quasi) absents dans le domaine des calculs relativistes (4 composantes) ou quasi-relativistes (2 composantes)^[3]. Toutefois, on constate sur la base des trois ligands oxygénés étudiés qu'il existe une corrélation entre la distance astate–oxygène (du ligand) et la force de l'interaction. C'est notamment pour le THF que la constante d'équilibre est prédite la plus faible et la distance At–O la plus grande (2,538 Å). En revanche, la longueur de la liaison At–O dans AtO⁺ reste relativement inchangée (~1,96 Å) par rapport à sa valeur initiale pour le cation AtO⁺ isolé.

3. Bilan

L'étude théorique des réactions d'AtO⁺ avec quelques ligands oxygénés a révélé quelques tendances intéressantes qui corroborent les résultats des études sur les ligands soufrés. Il semble qu'AtO⁺ présente une plus grande affinité pour les oxygènes hybridés sp² par comparaison à ceux hybridés sp³. La possibilité au sein du ligand de délocaliser par effet mésomère la charge positive amenée par AtO⁺ agit fortement sur la stabilité du produit de la réaction. Cependant ce travail n'a pas été poursuivi au-delà de trois ligands modèles en raison de l'absence de preuves expérimentales d'une interaction entre AtO⁺ et ces ligands. Ce dernier point est en accord avec les valeurs calculées de constantes d'équilibre mais nous laisse toutefois interrogatifs. En effet, il a été démontré que la constante d'équilibre de la réaction d'hydrolyse du cation moléculaire AtO⁺ (réaction avec H₂O) est particulièrement grande et n'a pas d'équivalent pour d'autres cations comparables^[5].

IV-Série azotée

Parmi les hétéroéléments courants en chimie organique, l'azote occupe une place importante. Cet élément contribue à l'efficacité de nombreux agents chélatants et une des équipes de synthèse du laboratoire CEISAM (équipe CORAIL) développe notamment des chélates originaux à base d'azote pour une utilisation en oncologie. Ce savoir-faire pourrait notamment être mis à profit pour envisager des agents chélatants innovants de l'astate. Il est d'autre part important de rappeler que les études par modélisation sont menées en parallèle à des études expérimentales. Or les conditions expérimentales correspondent à un milieu aqueux oxydant et de *pH* voisin de 1 (très acide). Compte tenu de leur *pK_a*, un grand nombre de composés azotés sont protonés dans ces conditions et il n'est pas possible dans l'état actuel de nos travaux d'évaluer expérimentalement l'affinité d'AtO⁺ pour ceux-ci. Toutefois, il

demeure pertinent de réaliser ces études à l'aide de la modélisation dans la mesure où les chélates marqués à l'astate seront à terme soumis aux conditions physiologiques (pH voisin de 7). En outre, ces études sont essentielles sur un plan plus fondamental pour acquérir une compréhension approfondie de la chimie d'At(III) en solution aqueuse, en particulier de ses propriétés de complexation avec des ligands modèles fonctionnalisés par différents groupes représentatifs de la chimie organique.

1. Ligands fonctionnalisés avec un azote sp ou sp^2

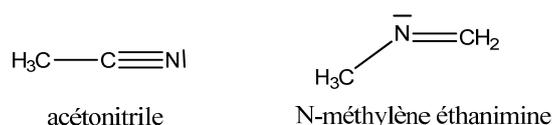


Figure 11. Structure de l'acétonitrile et du N-méthylène éthanimine.

Les deux premiers ligands modèles que nous avons étudiés possèdent un azote insaturé : sp pour l'acétonitrile et sp^2 pour le N-méthylène éthanimine (voir Figure 11). L'acétonitrile a l'avantage de ne pas être protoné à pH très acide de par son pK_a négatif^[34]. Cela a permis d'étudier expérimentalement la réaction d' AtO^+ avec ce ligand, sans toutefois avoir montré l'existence d'une interaction. Ceci est cohérent avec les résultats de modélisation dans la mesure où les valeurs de $\text{Log } K$ reportées dans le Tableau 7 sont négatives pour l'acétonitrile comme pour le N-méthylène éthanimine.

Les structures des isomères les plus stables en solution prédites par les calculs théoriques sont présentées sur la Figure 12. Comme évoqué précédemment pour la série de ligands oxygénés, les distances astate-azote calculées ne permettent pas actuellement de nous renseigner sur la nature de l'interaction entre AtO^+ et l'acétonitrile ou le N-méthylène éthanimine.

Tableau 12. Constantes d'équilibre calculées pour les systèmes AtO^+ -acétonitrile et AtO^+ -N-méthylène éthanimine.

Ligand	acétonitrile	N-méthylène éthanimine
Méthode		
$\text{Log } K_{\text{MCLL}}$	< 0	-
$\text{Log } K_{\text{calc}}$	$-13,7 \pm 0,3$	$-0,9 \pm 0,3$

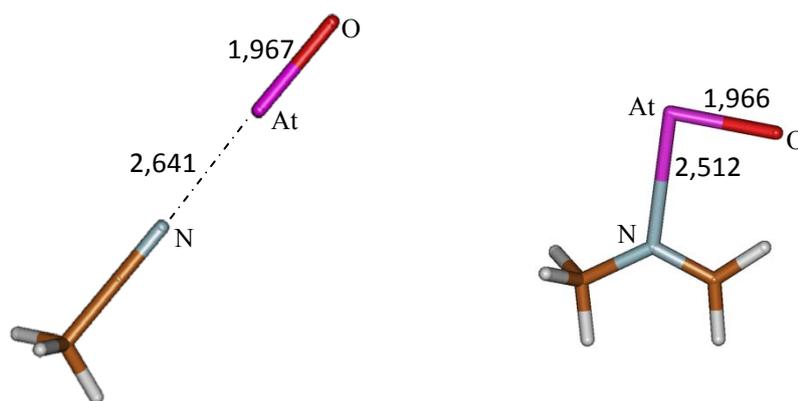


Figure 12. Géométries optimisées des produits attendus pour les systèmes AtO^+ -acétonitrile et N-méthylène éthanimine (les distances indiquées sont en angström).

2. Ligands fonctionnalisés avec un azote sp^3

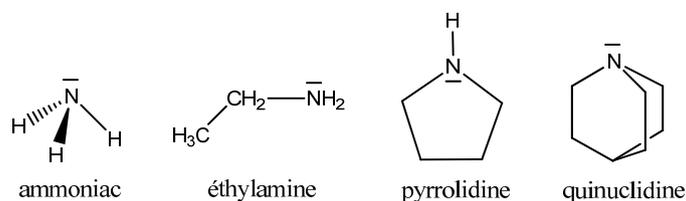


Figure 13. Structure des ligands azotés hybridés sp^3 étudiés

Nous avons sélectionné pour cette série l'ammoniac et trois dérivés aminés illustrant les possibilités de substitution sur l'azote (voir la Figure 13) : l'éthylamine (amine primaire), la pyrrolidine (amine secondaire) et la quinuclidine (amine tertiaire). Les pK_a de ces ligands sont tous supérieurs à 9,2^[34], indiquant que l'azote est protoné à pH proche de 1. En conséquence, il n'est pour l'instant pas possible d'évaluer expérimentalement l'affinité d' AtO^+ vis-à-vis d'un azote hybridé sp^3 . Les calculs théoriques offrent toutefois la possibilité d'effectuer cette étude.

Tableau 13. Energies relatives (kJ mol^{-1}) des produits AtO^+ -éthylamine les plus stables.

Phase gaz	0	4	128	128
Phase aqueuse	68	30	0	2

Tableau 14. Constantes d'équilibre calculées pour les systèmes AtO^+ -ligands azotés saturés.

ammoniac	éthylamine	pyrrolidine	quinuclidine
$5,7 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,3$

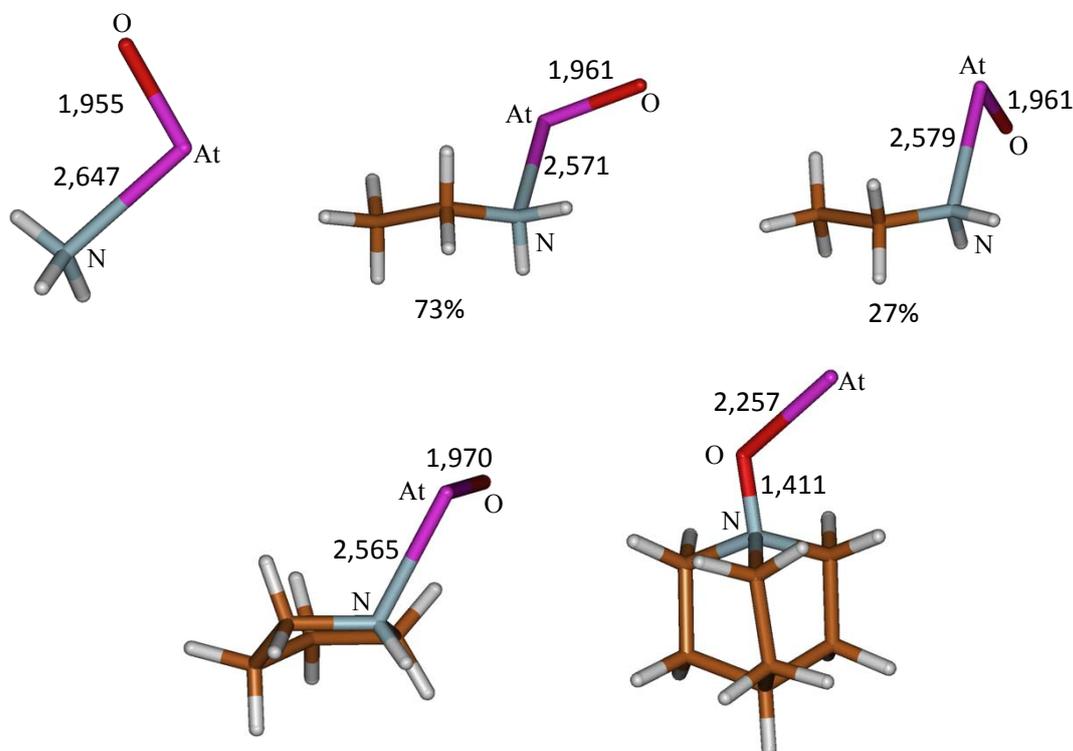


Figure 14. Géométries optimisées des produits attendus pour les systèmes AtO^+ -ammoniac, éthylamine, pyrrolidine et quinuclidine (les distances indiquées sont en angström, les populations de Boltzmann sont en pourcents).

Le tableau 13 rassemble les données énergétiques obtenues dans le cas du système AtO^+ -éthylamine. L'exploration de la surface d'énergie potentielle a montré qu' AtO^+ interagit préférentiellement en phase gaz avec l'azote par l'intermédiaire de son atome d'oxygène (voir Tableau 13). Les effets de la solvation modifient cependant fortement la stabilité des produits possibles. En phase aqueuse, les isomères caractérisés par une interaction entre l'astate et l'azote du ligand deviennent prédominants. La constante d'équilibre, déterminée à partir du calcul de la constante d'échange avec la thiourée, est : $\text{Log } K_{\text{calc}} = 5,0 \pm 0,3$. Des valeurs comparables sont prédites pour l'ammoniaque et la pyrrolidine (voir Tableau 14), sachant que l'on observe également pour ces deux ligands une inversion entre les espèces les plus stables en phase gaz (avec formation d'une liaison oxygène-azote) et les espèces les plus stables en phase aqueuse (produits d'une interaction

astate–azote). Enfin, on note une affinité nettement plus grande d'AtO⁺ pour la pyrrolidine (Log $K_{calc} = 5,6 \pm 0,3$) que pour ses homologues soufrés (THT ; Log $K_{calc} = 0,6 \pm 0,2$), et oxygéné (THF ; Log $K_{calc} = -6,2 \pm 0,2$).

Pour le système AtO⁺–quinuclidine, on remarque un comportement différent. Bien que l'isomère issu de l'interaction entre l'astate et l'azote présente avec le modèle de continuum utilisé une enthalpie libre de solvation importante, cela ne compense pas la plus grande stabilité prédite en phase gaz pour l'isomère issu de la formation d'une liaison O–N. La structure calculée pour ce dernier, présentée sur la Figure 14, fait état d'une distance O–N de 1,41 Å correspondant à une liaison covalente simple, dont la longueur typique est 1,37 Å^[30]. Toutefois, la constante d'équilibre calculée (Log $K_{calc} = 2,6 \pm 0,2$) est notablement plus faible que pour les autres ligands azotés insaturés.

3. Ligands hétérocycliques insaturés

L'étude comparée de l'affinité d'AtO⁺ pour la pyrrolidine, le THT et le THF montre l'intérêt qu'il peut y avoir à utiliser l'azote au sein d'hétérocycles. Nous avons cherché à confirmer cette tendance à travers d'autres exemples, en particulier le pyrrole (voir Figure 15) dont l'étude avec l'homologue soufré, le thiophène, a d'ores et déjà révélé une affinité intéressante pour AtO⁺.

a) Pyrrole et indole

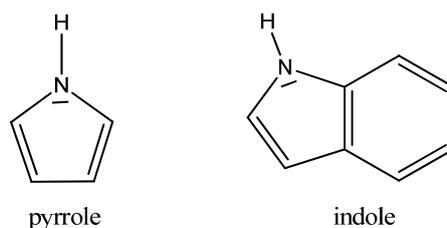
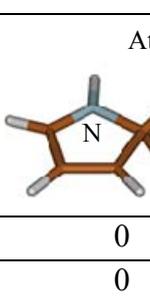
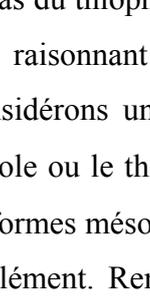
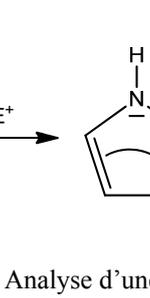


Figure 15. Structures du pyrrole et de l'indole.

L'exploration de la surface d'énergie potentielle de la réaction entre AtO⁺ et le pyrrole montre qu'en phase gazeuse, aussi bien qu'en phase aqueuse, les espèces les plus stables correspondent à la formation d'une liaison covalente entre l'oxygène d'AtO⁺ et le carbone en position α par rapport à l'atome d'azote (voir Tableau 15). Deux conformères compétitifs se distinguent suivant l'orientation de l'atome d'astate vis-à-vis de l'hydrogène du carbone α . Les distances O–C calculées pour les deux conformères, de l'ordre de 1,36 Å, sont

caractéristiques de liaisons covalentes simples. On constate donc un comportement très similaire à celui décrit précédemment dans le cas du thiophène. En revanche, la constante d'équilibre prédite est beaucoup plus importante : $\text{Log } K_{calc} = 13,4 \pm 0,3$, soit 10 ordres de grandeur plus importante, en unité de pK . Malheureusement, ceci n'a pu être vérifié expérimentalement. Le pK_a du pyrrole, $-3,8^{[34]}$, permet l'étude du ligand non protoné à un pH voisin de 1. Cependant la nature oxydante du milieu d'étude (pour maintenir l'astate aqueux sous la forme chimique AtO^+) rend le pyrrole instable et empêche toute mesure expérimentale de constante d'équilibre.

Tableau 15. Energies relatives (kJ mol^{-1}) des produits AtO^+ -pyrrole les plus stables.

			
Phase gaz	0	1	50
Phase aqueuse	0	8	45

Comme dans le cas du thiophène, il est possible de rationaliser la grande valeur de la constante d'équilibre en raisonnant sur la stabilisation par le ligand de la charge positive apportée par AtO^+ . Considérons une addition électrophile sur un cycle aromatique à cinq chaînons, tel que le pyrrole ou le thiophène, en position α . Comme illustré sur la Figure 16, on peut construire trois formes mésomères qui délocalisent la charge positive sur trois atomes du cycle, dont l'hétéroélément. Remarquons qu'une addition électrophile en position β ne peut conduire qu'à seulement deux formes mésomères possibles.

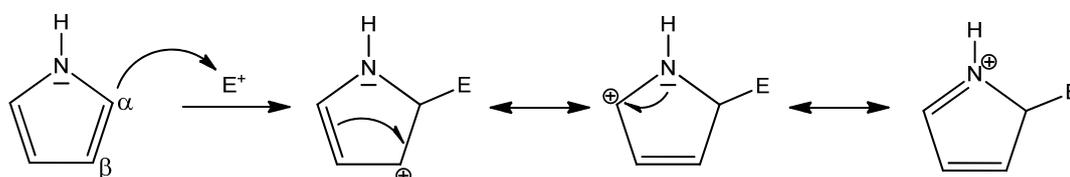


Figure 16. Analyse d'une addition électrophile en position α sur le pyrrole.

Afin de dépasser les contraintes expérimentales rencontrées avec le pyrrole, nous avons considéré l'indole (voir Figure 15). Ce composé hétérocyclique possède en effet également un pK_a négatif mais serait plus stable dans les conditions oxydantes mises en œuvre. A la différence du pyrrole, l'indole se caractérise par une réactivité de type

nucléophile sur le carbone en position α du cycle à cinq chaînons et de type électrophile pour le carbone voisin en position β ^[35]. Théoriquement, on peut envisager une addition électrophile en position α comme illustré sur la Figure 17 amenant à considérer cinq formes mésomères. En revanche, une addition électrophile en position β ne permet d'en entrevoir que deux mais préserve par contre l'aromaticité du cycle benzylique adjacent (voir Figure 17). L'attaque sur le carbone β apparaît alors favorisée d'un point de vue thermodynamique, ce qui justifie qu'il soit plus réactif vis-à-vis d'une attaque électrophile.

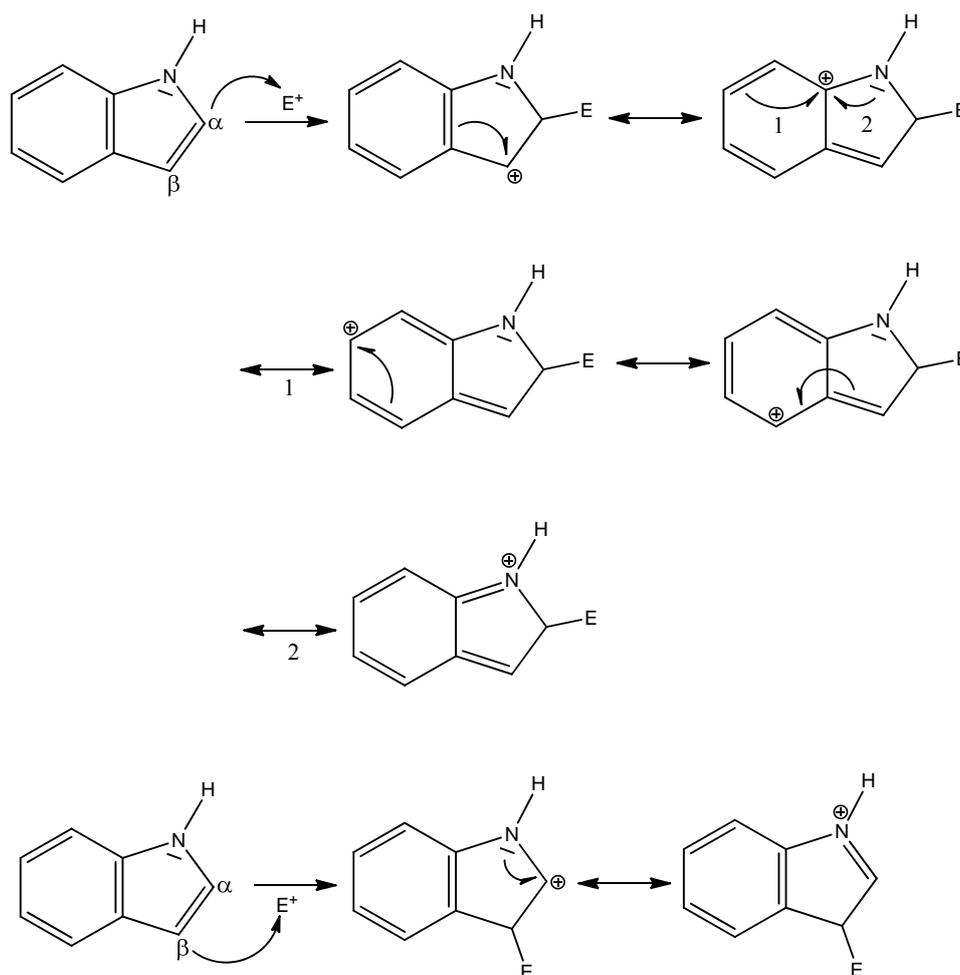


Figure 17. Analyse d'une addition électrophile sur l'indole.

Ce raisonnement est corroboré par les résultats des calculs : en phase gazeuse aussi bien qu'en phase aqueuse, les isomères les plus stables correspondent à la formation d'une liaison simple entre l'oxygène d' AtO^+ et l'atome de carbone en position β . Un mélange de deux isomères d'énergies proches est ainsi obtenu (voir Figure 18), conduisant à une constante d'équilibre importante : $\text{Log } K_{\text{calc}} = 9,5 \pm 0,3$. Cette valeur est toutefois 3 ordres de

grandeur inférieure à celle prédite pour le pyrrole (moins de formes mésomères, dans le cas présent, permettant une délocalisation de la charge positive apportée par AtO^+). Expérimentalement, une interaction avec AtO^+ est observée lors de l'addition de l'indole. Cependant, cette interaction n'a pu être quantifiée en raison de la dégradation constatée au cours du temps de l'indole dans le milieu réactionnel (très acide et oxydant).

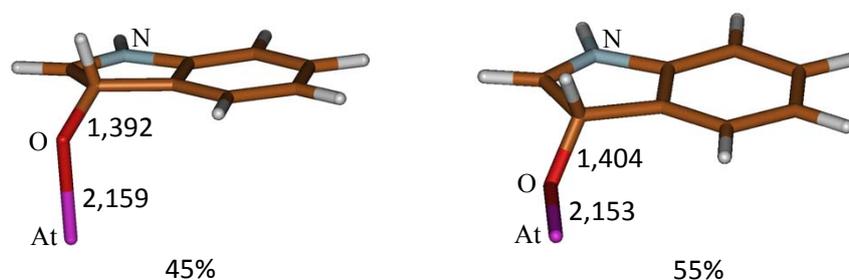


Figure 18. Géométries optimisées des produits attendus pour les systèmes AtO^+ -indole (les distances indiquées sont en angström, les valeurs entre parenthèses sont les pourcentages des populations de Boltzmann correspondantes).

b) *Pyridine, pyrimidine et aniline*

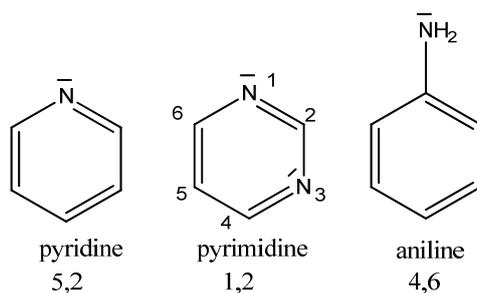


Figure 19. Structures et pK_a des ligands aromatiques à six chaînons considérés.

L'importance des constantes d'équilibre prédites pour le pyrrole et l'indole nous a conduit à poursuivre l'étude avec d'autres ligands aromatiques. Nous avons sélectionné des ligands présentant un cycle aromatique à 6 chaînons (6 électrons π , comme pour le pyrrole) tel que la pyrimidine (voir Figure 19). Compte tenu de son pK_a de 1,2^[34], cette dernière pourrait être présente majoritairement sous forme neutre dans les conditions expérimentales de mesure. La pyridine (voir Figure 19) a été étudiée à titre de comparaison, sachant que pour ces deux ligands modèles le doublet non liant porté par les atomes d'azote demeure dans le plan moléculaire.

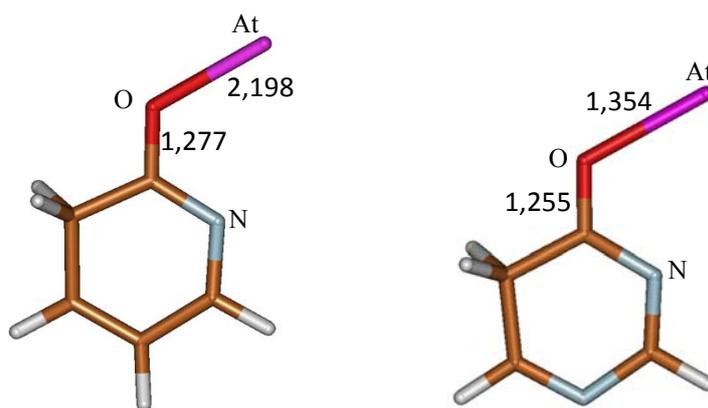


Figure 20. Structure calculée des produits attendus pour les systèmes AtO^+ -pyridine et pyrimidine (les distances indiquées sont en angström).

La modélisation de l'interaction avec AtO^+ prévoit pour la pyridine et la pyrimidine un comportement en partie similaire à celui constaté précédemment avec le pyrrole. Les espèces les plus stables correspondent en effet à la formation d'une liaison covalente entre l'oxygène d' AtO^+ et un carbone en position α par rapport à un atome d'azote. Ainsi qu'il est montré sur la Figure 20, ce processus est toutefois accompagné d'un transfert de l'atome d'hydrogène, initialement porté par le carbone en position α , vers le carbone adjacent. Les longueurs calculées des liaisons O-C, autour de 1,26-1,28 Å, semblent indiquer un caractère de liaison multiple en comparaison à la valeur de 1,22 Å mesurée pour la liaison double dans l'acétone^[30]. Ceci pourrait être corrélé à la structure de certaines formes mésomères envisageables pour ces produits. Une des formes mésomères représentée sur la Figure 21 dans le cas de la pyridine fait ainsi apparaître une liaison O-C double. Les constantes d'équilibre calculées sont importantes pour les ligands pyridine et pyrimidine, $\text{Log } K_{\text{calc}} = 10,2 \pm 0,3$ et $8,7 \pm 0,3$ respectivement. Cependant, la possibilité d'un transfert d'hydrogène révélée par les calculs théoriques nous laisse perplexes. Dans les conditions expérimentales, cet hydrogène pourrait plutôt être libéré dans le milieu réactionnel et le processus expérimental ne correspondrait plus à celui modélisé. Dans le cas de la pyrimidine, où une confrontation expérience/théorie semblait initialement envisageable, les résultats pourraient finalement ne pas être exploitables et ce travail n'a pas été poursuivi.

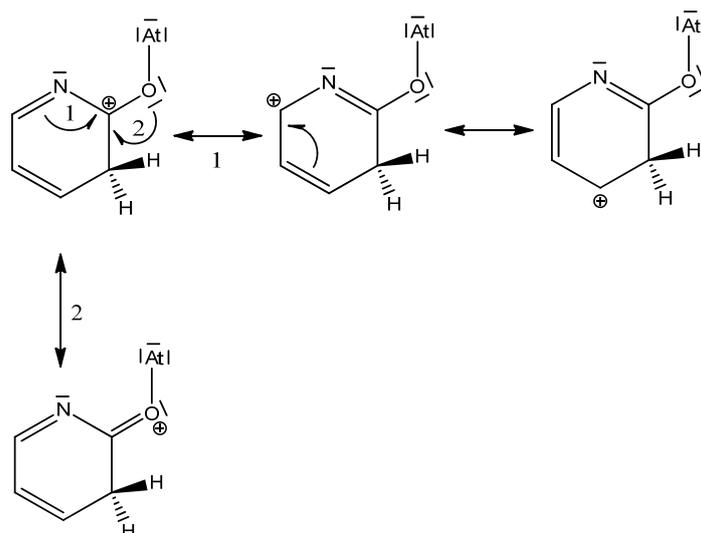


Figure 21. Formes mésomères les plus probables correspondant à la formation d'une liaison oxygène-carbone α dans le cas du système AtO^+ -pyridine

Le dernier ligand étudié de la série azoté est l'aniline (voir Figure 19), dans laquelle l'atome d'azote ne participe pas à l'aromaticité du système. L'exploration de la surface d'énergie potentielle a montré que l'espèce dominante en solution est caractérisée par la formation d'une liaison covalente entre l'oxygène et le carbone aromatique en position *para*. La représentation de la Figure 22 montre que l'azote du substituant amine, initialement hybridé sp^3 , devient planaire et que la distance N-C de 1,324 Å est intermédiaire entre celles mesurées pour les liaisons simple et double des 2-méthyl-2-propanimine ($\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{NH}_2$, $d(\text{N}-\text{C}) = 1,492$ Å) et méthanimine (CH_2NH , $d(\text{N}-\text{C}) = 1,273$ Å)^[30]. L'azote participerait donc par mésomérie à la stabilisation de la charge positive apportée par AtO^+ . La constante d'équilibre calculée est telle que $\text{Log } K_{\text{calc}} = 5,8 \pm 0,2$.

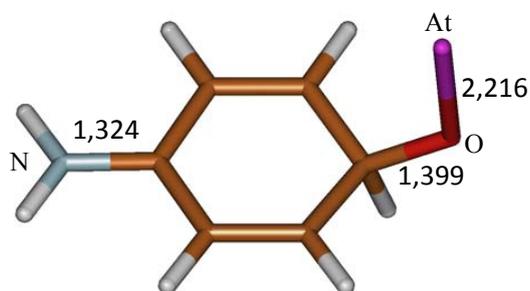


Figure 22. Géométrie optimisée du produit AtO^+ -aniline le plus stable (les distances indiquées sont en angström).

4. Bilan

L'étude de l'interaction d'AtO⁺ avec quelques ligands azotés a révélé plusieurs tendances intéressantes. Alors que les azotes hybridés sp ou sp² semblent ne pas présenter d'affinité pour AtO⁺, des constantes d'équilibre importantes ($\text{Log } K_{calc} \sim 5$) sont prévues si le ligand porte un azote aliphatique. L'interaction a lieu directement entre les atomes d'astate et d'azote, sans que l'on puisse actuellement définir précisément sa nature. D'autre part, dans le cas de ligands aromatiques dans lesquels l'azote peut participer à la délocalisation de la charge apportée par AtO⁺, des constantes d'équilibre encore plus grandes ont été prédites. Par exemple, l'interaction avec AtO⁺ serait 10 ordres de grandeur plus importante pour le pyrrole ($\text{Log } K_{calc} = 13,4 \pm 0,2$) que pour son homologue soufré, le thiophène. De même que pour tous les ligands aromatiques étudiés jusqu'à présent, le mode d'interaction privilégié correspond à la formation d'une liaison covalente entre l'atome d'oxygène d'AtO⁺ et le carbone le plus électrophile du cycle (en l'occurrence, le carbone en position α par rapport à l'azote). Cependant, il manque des données expérimentales pour confirmer ces tendances. Ces lacunes résultent des conditions expérimentales (milieu très acide et oxydant) utilisées jusqu'à présent pour les mesures de constantes d'équilibre. Un protocole permettant de travailler à un *pH* proche de 5, donc dans des conditions moins oxydantes, est actuellement en cours de validation. Lors d'un premier test, il a notamment été montré une interaction entre AtO⁺ et l'aniline, présente sous une forme non protonée compte tenu de son pK_a , 4,6^[34].

V-Explorations méthodologiques

Les résultats théoriques précédents ont été obtenus en combinant des calculs en phase gaz menés au niveau de théorie SO-B3LYP/mAVDZ et des calculs de solvation utilisant les modèles de continuum et cavités CPCM-UAHF au niveau de théorie HF/mAVDZ. La comparaison de ces résultats aux données expérimentales existantes (voir Figure 23) fait valoir une bonne cohérence entre ces différentes approches. Cependant, il peut également être enrichissant de tester la validité de ces résultats par rapport à ceux obtenus par d'autres approches théoriques.

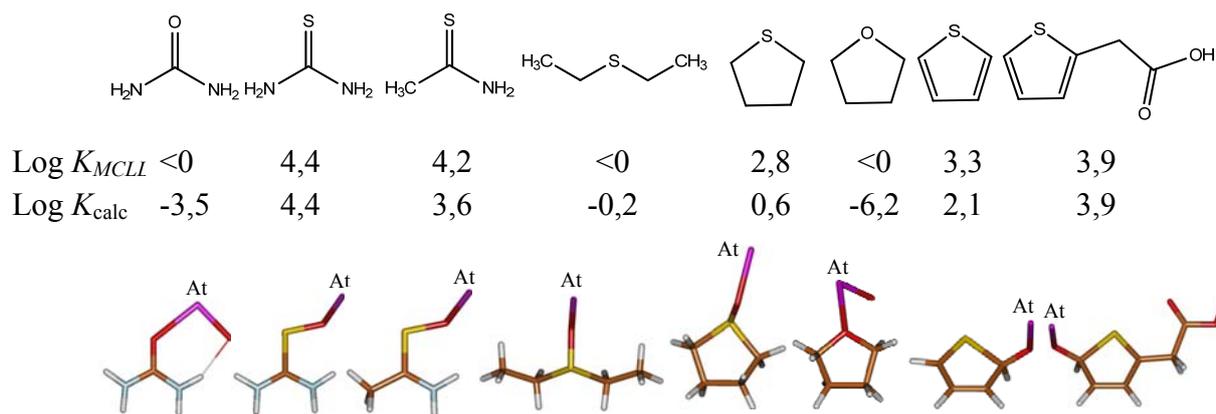


Figure 23. Bilan des constantes d'équilibre calculées et mesurées

1. Effet de la micro-solvatation

L'inconvénient des modèles implicites de solvation utilisés précédemment est qu'ils ne sont pas capables de décrire les effets, sur le système étudié, d'interactions spécifiques entre le soluté et le solvant comme les liaisons hydrogène. Or nombre d'espèces étudiées dans le cadre de ce travail sont chargées et interagissent très certainement avec les molécules d'eau de la première sphère de solvation via des liaisons hydrogène fortes. Il est donc probable que les résultats obtenus jusqu'à maintenant soient entachés d'erreurs. On peut toutefois penser, de par l'approche de calcul choisie consistant à modéliser le système par des réactions d'échange, que ces erreurs se compensent mutuellement en partie. Afin d'évaluer l'impact des erreurs liées au modèle de solvation sur nos résultats, nous avons introduit un nombre limité de molécules d'eau explicites à l'intérieur de la cavité autour du soluté. Nous avons sélectionné pour cette étude la réaction d'échange entre les ligands thiourée et thioacétamide. Ces derniers présentent des fonctionnalités similaires et il est important que les interactions spécifiques avec les molécules d'eau explicites soient comparables pour les deux ligands. La variation d'enthalpie libre de la réaction d'échange peut être estimée à partir du cycle thermodynamique présenté sur la Figure 24. Notons que l'ajout de molécules d'eau à gauche et à droite de la réaction d'échange de ligands en phase aqueuse laisse invariante l'enthalpie libre de la réaction. Par ailleurs, les variations ΔG_1 et ΔG_2 sont égales^[36] et se compensent au niveau du cycle thermodynamique. Il en résulte que l'enthalpie libre de la réaction d'échange en phase aqueuse est donnée par la relation :

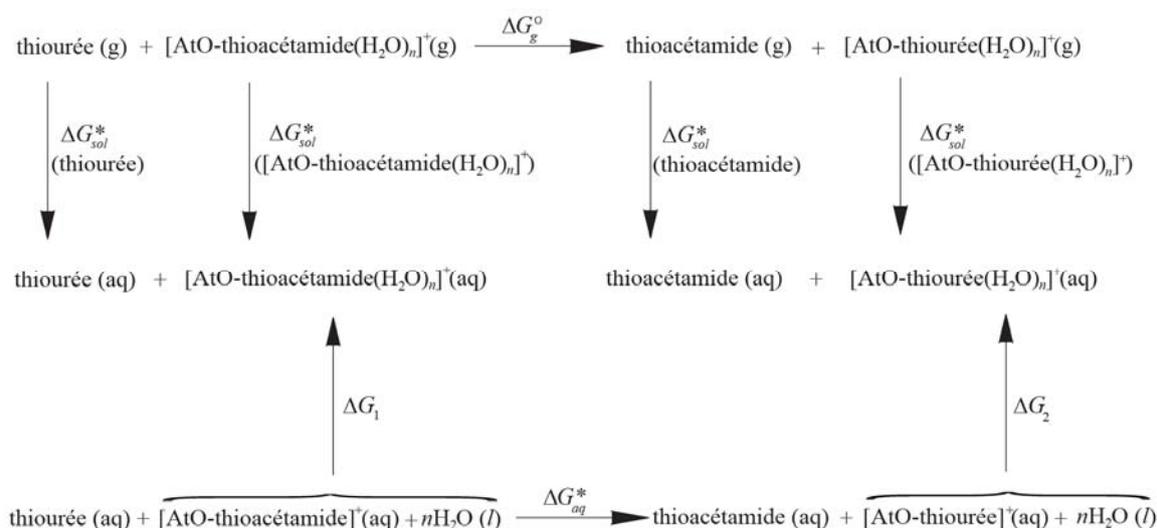


Figure 24. Cycle de Hess pour la réaction d'échange thiourée/thioacétamide pour une approche de solvation mixte ($n\text{H}_2\text{O}/\text{continuum}$).

$$\begin{aligned}
 \Delta G_{aq}^* = & \Delta G_g^\circ + \Delta G_{sol}^* (\text{thioacétamide}) + \Delta G_{sol}^* ([\text{AtO} - \text{thiourée}(\text{H}_2\text{O})_n]^+) \\
 & - \Delta G_{sol}^* (\text{thiourée}) - \Delta G_{sol}^* ([\text{AtO} - \text{thioacétamide}(\text{H}_2\text{O})_n]^+)
 \end{aligned}$$

On a testé l'influence sur la valeur de $\text{Log } K_{calc}^{thioa}$ de l'ajout de 1, 2 et 3 molécules d'eau aux deux systèmes chargés $[\text{AtO-thiourée}]^+$ et $[\text{AtO-thioacétamide}]^+$. Le Tableau 16 rassemble les résultats obtenus par la mise en œuvre de cette approche mixte, qui peuvent être comparés aux résultats basés uniquement sur un modèle du continuum (première ligne). L'ajout d'une première molécule d'eau conduit à une augmentation de $3,8 \text{ kJ mol}^{-1}$ de l'enthalpie libre ΔG_{aq}^* de la réaction d'échange thiourée/thioacétamide et une diminution de la constante d'échange. On constate une nette amélioration de la valeur de $\text{Log } K_{calc}^{thioa}$ qui devient identique à celle mesurée expérimentalement, de 4,2. Les structures calculées au niveau de théorie SO-

Tableau 16. Grandeurs thermodynamiques pour l'échange thiourée/thioacétamide à travers différentes approches de solvation.

	ΔG_{aq}^* (kJ mol^{-1})	$\text{Log } K_{éch}$	$\text{Log } K^{thioa}$
0 H_2O	-4,8	0,8	3,6
1 H_2O	-1,0	0,2	4,2
2 H_2O	-4,3	0,7	3,7
3 H_2O	-2.1	0,4	4,0
<i>Exp.</i>	-	-	4,2

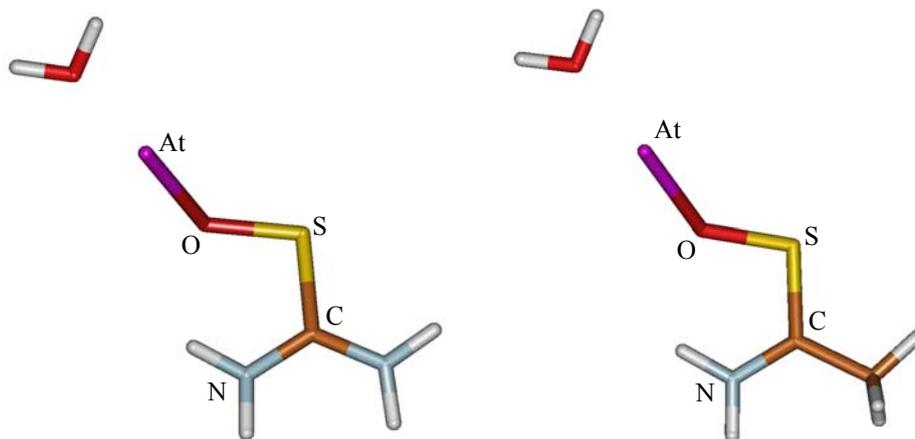


Figure 25. Géométrie optimisée du produit le plus stable pour les systèmes $[\text{AtO-thiourée}(\text{H}_2\text{O})]^+$ (gauche) et $[\text{AtO-thioacétamide}(\text{H}_2\text{O})]^+$ (droite).

B3LYP/mAVDZ des systèmes $[\text{AtO-thiourée}]^+$ et $[\text{AtO-thioacétamide}]^+$ entourés d'une molécule d'eau sont présentées sur la Figure 25. Pour les deux systèmes, il est visible que la molécule d'eau occupe quasi la même position et qu'elle est impliquée dans le même type d'interaction avec le soluté. Cette correspondance permet évidemment une bonne compensation des erreurs entre les systèmes $[\text{AtO-thiourée}(\text{H}_2\text{O})]^+$ et $[\text{AtO-thioacétamide}(\text{H}_2\text{O})]^+$ au niveau (i) de la description de l'interaction en phase gaz, et (ii) du calcul de l'enthalpie libre de solvation. Par ailleurs, le fait de prendre en compte une molécule d'eau de la première couche de solvation améliore la modélisation du processus de solvation.

Un quasi contre-exemple est donné avec l'ajout de 2 molécules d'eau. On constate en effet une très légère amélioration de la valeur de $\text{Log } K_{\text{calc}}^{\text{thioa}}$ (+0,1) par rapport à celle issue d'une approche sans molécules d'eau, mais la valeur obtenue de 3,7 est très nettement inférieure à celle acquise avec seulement une molécule d'eau (4,2). Les structures calculées des systèmes $[\text{AtO-thiourée}]^+$ et $[\text{AtO-thioacétamide}]^+$ entourés de 2 molécules d'eau sont présentées sur la Figure 26. Il est clair que la seconde molécule d'eau ajoutée interagit différemment dans les systèmes $[\text{AtO-thiourée}(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ et $[\text{AtO-thioacétamide}(\text{H}_2\text{O})_2]^+$. Dans un cas c'est avec un groupe amine, et dans l'autre cela semble être avec un méthyle. Il est certain que prendre en compte 2 molécules d'eau de la première couche de solvation améliore la modélisation du processus de solvation pour chaque soluté. Mais ces améliorations ne sont pas analogues et cela nuit au final aux mécanismes de compensation d'erreurs systématiques sur lesquels est basée notre méthodologie.

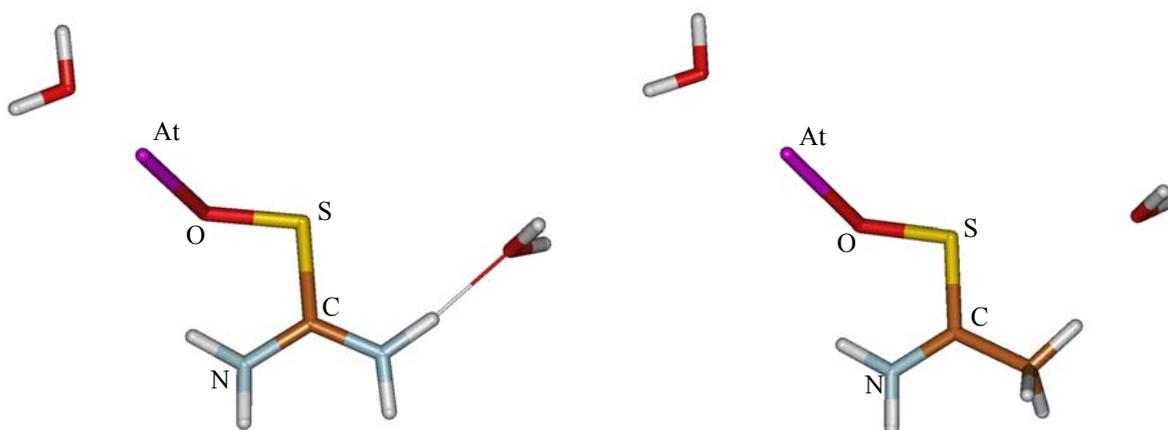


Figure 26. Géométrie optimisée du produit le plus stable pour les systèmes $[\text{AtO-thiourée}(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ (gauche) et $[\text{AtO-thioacétamide}(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ (droite).

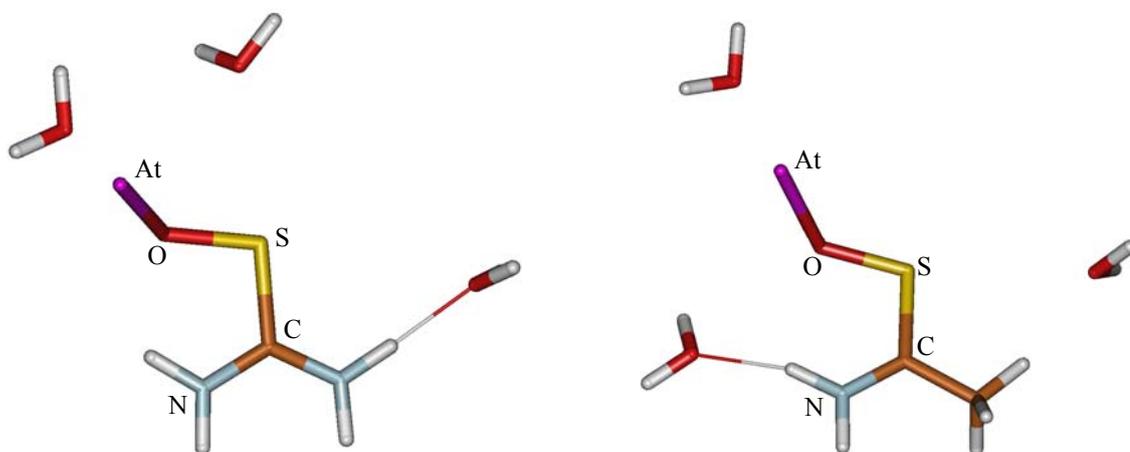


Figure 27. Géométrie optimisée du produit le plus stable pour les systèmes $[\text{AtO-thiourée}(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ (gauche) et $[\text{AtO-thioacétamide}(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ (droite).

On peut améliorer cela en augmentant le nombre de molécules d'eau explicites afin de minimiser la proportion des interactions dissemblables avec les solutés (voir Tableau 16 et Figure 27 pour l'ajout de 3 molécules d'eau), ou considérer également la micro-solvatation des ligands libres. Malgré les approximations considérées, nos résultats précédents apparaissent en accord raisonnable avec les données expérimentales. Dans le cadre de cette étude de solvatation mixte, il a été montré qu'on peut de façon raisonnée améliorer graduellement cet accord. Toutefois, on ne cherche pas nécessairement à expliquer exactement les valeurs expérimentales. Notre objectif demeure d'explorer la chimie de base d' AtO^+ (structure des produits, nature des liaisons, affinité, ...) et une approche offrant une

bonne cohérence avec l'expérience pour un coût de calcul modéré permet aussi d'envisager l'étude de systèmes chimiques de taille raisonnable (plus de 20 atomes lourds).

2. Effet de la corrélation électronique sur les calculs en phase gaz

Nous avons également cherché à évaluer l'impact du traitement des effets relativistes et de la corrélation électronique sur le calcul en phase gaz des enthalpies libres de réaction (celles-ci étant utilisées par la suite pour le calcul des constantes d'équilibre en phase aqueuse). Des calculs Møller-Plesset ont été réalisés pour différents ligands modèles et les valeurs déduites de constante d'équilibre sont rassemblées dans le Tableau 17. Avec la base double zêta, les résultats des calculs 2c-MP2//SO-B3LYP paraissent en bon accord avec ceux des calculs SO-B3LYP et également avec les mesures expérimentales. Les valeurs de $\log K$ sont négatives pour les ligands oxygénés, ce qui confirme la très faible affinité d'AtO⁺ pour ces ligands. S'agissant des ligands soufrés, les constantes sont supérieures pour ceux avec un soufre sp² (thiourée et thioacétamide) par rapport aux hétérocycles aromatiques (thiophène et acide ténoïque), le THT présentant une constante encore plus faible. En revanche, la constante d'équilibre calculée avec le DES ne suit pas les tendances expérimentales et des calculs SO-B3LYP.

La situation concernant les ligands soufrés est encore plus contradictoire quand les calculs 2c-MP2//SO-B3LYP sont réalisés avec la base triple zêta (voir Tableau 17). Un effet

Tableau 17. Constantes d'équilibre calculées à différents niveaux de théorie pour les différents ligands soufrés et oxygénés étudiés expérimentalement.

	thiourée	thioacétamide	thiophène	acide ténoïque	THT	DES	urée	acétamide	THF
MCLL	4,4	4,2	3,3	3,9	2,8	< 0	< 0	< 0	< 0
SO-B3LYP mAVDZ	4,4	3,6	2,1	3,9	0,6	-0,2	-3,5	-5,4	-6,2
2c-MP2//SO-B3LYP mAVDZ	4,4	4,2	1,5	3,4	1,5	2,4	-2,9	-4,0	-3,2
2c-MP2//SO-B3LYP AVTZ-2c	4,4	4,3	-4,3	-2,1	2,4	2,8	-4,2	-5,1	-4,4

de base très important est constaté pour les hétérocycles aromatiques. L'acide ténoïque a bien une affinité pour AtO^+ plus grande que le thiophène, mais les valeurs calculées de $\log K$ sont toutes deux négatives. Ceci témoigne d'une très faible interaction avec AtO^+ , à l'opposé des observations expérimentales. Par ailleurs, la constante d'équilibre pour le DES demeure plus importante que celle calculée pour le THT, et ces dernières sont également supérieures à celles calculées pour les deux hétérocycles aromatiques. C'est contraire aux tendances expérimentales et issues des calculs SO-B3LYP. On peut être perplexe quant à ces résultats et plus particulièrement en ce qui concerne l'effet du changement de bases de fonctions sur les constantes du thiophène et de l'acide ténoïque. Sachant que la prédiction des constantes d'équilibre fait intervenir également des calculs d'enthalpie libre de solvation (modèle CPCM/UAHF au niveau HF/mAVDZ), avant de porter un jugement sur les calculs MP2 à deux composantes il convient d'analyser en détail chaque contribution. Des études complémentaires ont débutées et d'autres sont envisagées qui font usage des méthodes CCSD(T), M06 et M06-2X avec et sans prise en compte des effets du couplage spin-orbit.

VI-Conclusion

Une sélection d'une gamme diversifiée de ligands modèles nous a permis de mettre en évidence, à travers la mise en œuvre de différentes approches issues de la chimie théorique, des propriétés de complexation et d'interactions inattendues d' AtO^+ . AtO^+ se comporte ainsi comme un réactif électrophile, l'oxygène apparaissant comme le pivot de cette réactivité. La cohérence des calculs théoriques et des mesures expérimentales actuellement disponibles valide cette interprétation. *In fine*, ce travail a dévoilé une chimie très diverse en phase aqueuse pour At(III). Avec l'oxygène ou l'azote, les interactions les plus fortes impliquent l'astate, tandis qu'avec le soufre ou les ligands aromatiques, ce sont respectivement des liaisons O–S et O–C qui s'établissent. Sur la base des quelques ligands étudiés, une échelle qualitative d'affinité se dessine pour AtO^+ :



Ces études permettent d'ores et déjà d'exclure les ligands neutres oxygénés en tant qu'ACBs potentiels et montrent d'autre part la nécessité d'acquérir des données expérimentales pour le cas de ligands modèles présentant un azote aliphatique. Enfin, les systèmes aromatiques

apparaissent comme les plus prometteurs, les constantes d'équilibre les plus fortes, de l'ordre de 10^{10} ayant été prédites pour des hétérocycles aromatiques simples.

Bibliographie

- [1] E. J. Bylaska, W. A. de Jong, K. Kowalski, T. P. Straatsma, M. Valiev, D. Wang, E. Aprà, T. L. Windus, S. Hirata, M. T. Hackler, Y. Zhao, P. D. Fan, R. J. Harrison, M. Dupuis, D. M. A. Smith, J. Nieplocha, V. Tipparaju, M. Krishnan, A. A. Auer, M. Nooijen, E. Brown, G. Cisneros, G. I. Fann, H. Früchtl, J. Garza, K. Hirao, R. A. Kendall, J. A. Nichols, K. Tsemekhman, K. Wolinski, J. Anchell, D. Bernholdt, P. Borowski, T. Clark, D. Clerc, H. Dachsel, M. Deegan, K. Dyall, D. Elwood, E. Glendening, M. Gutowski, A. Hess, J. Jaffe, B. Johnson, J. Ju, R. Kobayashi, R. Kutteh, Z. Lin, R. Littlefield, X. Long, B. Meng, T. Nakajima, S. Niu, L. Pollack, M. Rosing, G. Sandrone, M. Stave, H. Taylor, G. Thomas, J. van Lenthe, A. Wong and Z. Zhang NWChem, A Computational Chemistry Package for Parallel Computers; version 5.1.1; Pacific Northwest National Laboratory: Richland, Washington, U.S.A, **2006**.
- [2] J. Champion, M. Seydou, A. Sabatie-Gogova, E. Renault, G. Montavon and N. Galland, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13, 14984.
- [3] J. Pilmé, E. Renault, T. Ayed, G. Montavon and N. Galland, *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, 8, 2985.
- [4] J. Champion, C. Alliot, E. Renault, B. M. Mokili, M. Chérel, N. Galland and G. Montavon, *J. Phys. Chem. A* **2010**, 114, 576.
- [5] J. Champion, A. Sabatié-Gogova, F. Bassal, T. Ayed, C. Alliot, N. Galland and G. Montavon, *J. Phys. Chem. A* **2013**, 117, 1983.
- [6] Y. J. Choi and Y. S. Lee, *J. Chem. Phys.* **2003**, 119, 2014–2019.
- [7] W. K. Cho, Y. J. Choi and Y. S. Lee, *Mol. Phys.* **2005**, 103, 2117–2122.
- [8] T. Ayed, M. Seydou, F. Réal, G. Montavon and N. Galland, *J. Phys. Chem. B* **2013**, 117, 5206.
- [9] K. A. Peterson, D. Figgen, E. Goll, H. Stoll and M. Dolg, *J. Chem. Phys.* **2003**, 119, 11113.
- [10] T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 1007.
- [11] R. A. Kendall, H. D. Thom and R. J. H., *J. Chem. Phys.* **1992**, 96, 6796–6806.
- [12] K. Yamamoto and Y. Endo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2389.
- [13] TURBOMOLE; version 6.3.1; A development of University of Karlsruhe and Forschungszentrum Karlsruhe: Karlsruhe, Germany, **2011**.
- [14] F. A. Bischoff and W. Klopper, *J. Chem. Phys.* **2010**, 132, 0941081.
- [15] D. E. Woon and T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1358–1371.
- [16] S. F. Boys and F. Bernardi, *Mol. Phys.* **1970**, 19, 553.
- [17] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. Montgomery, J. A. , T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez and J. A. Pople Gaussian 03; revision C.02; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, **2004**.
- [18] Y. Takano and K. N. Houk, *J. Chem. Theory Comput.* **2004**, 1, 70.
- [19] J. Schubert and J. W. Richter, *J. Phys. Chem.* **1948**, 52, 350.
- [20] J. Schubert, *J. Phys. Chem.* **1948**, 52, 340.
- [21] J. Schubert, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4488.

- [22] G. W. M. Visser, E. L. Diemer and F. Kaspersen, *Int. J. Appl. Rad. Isot.* **1979**, 30, 749.
- [23] G. W. Visser, L. Eduard, E. L. Diemer and M. K. Frans, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1981**, 32, 905.
- [24] E. I. Stiefel In *Transition Metal Sulfur Chemistry*; ed.; Ed.^Eds.; American Chemical Society, 1996; Vol. 653.
- [25] M. Rakowski, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1.
- [26] J. Wachter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, 28, 1613.
- [27] H. Schumann and M. Schmidt, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1965**, 4, 1007.
- [28] M. Herberhold, G. X. Jin and W. Milius, *Angew. Chem. Int. Edit.* **1993**, 32, 85.
- [29] K. Nagata, N. Takeda and N. Tokitoh, *Angew. Chem. Int. Edit.* **2002**, 41, 136.
- [30] <http://cccbdb.nist.gov/>.
- [31] S. S. Batsanov, *Inorg. Mater.* **2001**, 37, 871.
- [32] J. P. Foster and F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7211.
- [33] A. E. Reed and F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1983**, 78, 4066.
- [34] D. D. Perrin *Dissociation constantes of organic bases in aqueous solution*; ed.; Butterworths: London, **1965**.
- [35] Charles C. J. Loh and E. Dieter, *Angew. Chem. Int. Edit.* **2012**, 51, 46.
- [36] V. S. Bryantsev, M. S. Diallo and W. A. Goddard Iii, *J. Phys. Chem. B.* **2008**, 112, 9709.

***Chapitre 4 : Propriétés halogène de
l'astate***

I-Introduction à la liaison halogène

Au chapitre précédent, nous avons constaté que l'interaction entre certains ligands modèles, soufrés ou azotés, et le cation AtO^+ conduit à la formation d'une liaison covalente impliquant l'oxygène (liaisons O–S ou O–C). L'astate se trouve alors en « bout de chaîne ». L'analyse de la fonction d'onde de ces espèces, par différents outils théoriques, montre une modification significative de la densité électronique au voisinage d'At. L'astate paraît ainsi recouvrer des propriétés comparables à son voisin l'iode. La fixation d'At(III) à un agent chélatant, assurée par une liaison covalente avec l'oxygène d' AtO^+ , pourrait donc à priori être renforcée dans un second temps en mettant à profit le potentiel de l'astate en terme de liaison halogène. L'objet de ce chapitre est d'évaluer l'aptitude d'At à former des liaisons halogène pour renforcer la chélation.

1. Généralités et historique

Une étude théorique du potentiel électrostatique des halogéno-alcanes réalisée dès 1992 par Politzer a mis en évidence le caractère dual des halogènes^[1]. En effet, les dérivés alkylés du chlore, du brome et de l'iode possèdent deux zones de potentiel électrostatique de signes opposés à leur surface moléculaire. Une couronne de potentiel électrostatique négatif confère ainsi aux halogéno-alcanes des propriétés basiques (au sens de Lewis), alors qu'une calotte positive est à l'origine du caractère acide des halogènes lourds. Ces données théoriques ont permis de rationaliser la faculté des halogènes organiques et, principalement inorganiques, à former des complexes moléculaires avec des bases de Lewis, comme l'ont montré expérimentalement les travaux de Benesi et Hidelbrand^{[2],[3]}, Mulliken^[4] et Hassel^[5]. Peu de temps après, Bent^[6], Huyskens^[7] et Legon^{[8],[9]} ont étudié les similitudes structurales, spectroscopiques et énergétiques entre la liaison hydrogène A–H...B et l'interaction A–X...B, d'où l'apparition dans la littérature du terme de liaison halogène^{[10],[11]} et le développement du concept associé.

La propension des dihalogènes X_2 ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) à former des complexes avec des bases de Lewis telles que l'ammoniac ou la méthylamine est connue depuis le 19^{ème} siècle. Ainsi, les premiers complexes de ce type datent des travaux de Guthrie, en 1863, au cours desquels il a signalé la formation du complexe $\text{H}_3\text{N}\cdots\text{I}_2$ ^[12]. En 1896, Remsen et Norris observent la complexation des dihalogènes X_2 avec les méthylamines^[13]. Plus tard, Benesi et

Hildebrand ont montré la formation d'un complexe du même type entre le diiode et le benzène^{[2],[3]}. La première étude cristallographique par diffraction des rayons X de tels systèmes, réalisée en 1954 par Hassel et Hvoslef, a révélé la formation du complexe dibrome...dioxane, après addition de dioxane à un cristal de Br₂^[14]. L'analyse de la structure a montré une interaction Br...O d'une distance de 2,71 Å, significativement inférieure à la somme des rayons de van der Waals des atomes de brome et d'oxygène impliqués ($R_{vdW}(Br) + R_{vdW}(O) = 3,35 \text{ \AA}$), mettant en lumière une forte interaction entre les deux atomes. Dans la même étude, ces auteurs ont par ailleurs observé un allongement de la liaison covalente Br-Br, (2,31 Å par rapport à 2,28 Å, dans la molécule libre), cette évolution étant interprétée comme une conséquence de l'interaction Br...O. Par la suite, des études sur les interactions CX₄...Base de Lewis ont conduit à l'identification officielle de la liaison halogène en 1978^[15]. En 1984, une analyse dans la base de données cristallographiques de Cambridge (CSD) des interactions I...N / O / S a révélé que ces interactions sont également mises en jeu dans des systèmes biologiques, en particulier dans des complexes entre des hormones thyroïdiennes^[16], comme la thyroxine, et leurs récepteurs. Par ailleurs, les applications potentielles de la liaison halogène en chimie médicinale et en biochimie sont de nos jours reconnues^[17]. Par exemple, une liaison halogène Br...O a été exploitée pour augmenter l'efficacité d'agonistes pour les récepteurs nicotiques (sous-unités $\alpha\beta 2$) de l'acétylcholine (nAChRs)^[18]. Un autre exemple concerne l'activité des différentes classes d'inhibiteurs de la transcriptase inverse (rétrotranscriptase) du VIH^{[19],[20]}, certains ligands étant substitués par des halogènes.

L'étude des interactions non covalentes telles que la liaison halogène revêt également une importance particulière dans le domaine de l'ingénierie cristalline^{[21],[22]}. Ainsi, des co-cristaux peuvent être conçus de façon rationnelle sur la base de leurs caractéristiques spécifiques envisagées à l'avance en terme de structure (donc d'interactions moléculaires entre les différentes unités constitutives du cristal), et de composition, celles-ci gouvernant leurs propriétés, par exemple en terme d'activités optiques et de propriétés conductrices. Dans ce contexte, la nature particulière de la liaison halogène a été exploitée récemment pour la préparation de complexes de cristaux liquides utilisés dans le développement de nouveaux conducteurs moléculaires^[23]. De nombreuses autres applications en chimie supramoléculaire sont apparues dans la littérature^[24].

2. Nature et définition

La liaison halogène est une interaction non-covalente. On la décrit comme une liaison similaire à la liaison hydrogène, dans la mesure où elle présente une composante électrostatique significative et un caractère directionnel marqué. Elle s'établit entre les atomes d'halogènes électro-déficients (appauvris en densité électronique) et facilement polarisables tels que l'iode, le brome, et à un certain degré le chlore, et des entités chimiques riches en densité électronique comme les dérivés azotés (amines), soufrés (thioéthers et thioamides) et oxygénés (éthers, amides,...). L'origine de cette interaction est associée à l'anisotropie de la distribution électronique autour du noyau de l'halogène X, induisant une zone chargée $+\delta$ dans l'axe de la liaison R-X et à l'opposé de R. Cette zone déficiente en électrons, dénommée « trou sigma » et représentée par le symbole σ , est entourée par une couronne de charges $-\delta$. Dans la littérature, il a été démontré que la force de la liaison halogène augmente avec la taille de l'atome halogène et avec sa polarisabilité, et diminue avec son électronégativité ($F < Cl < Br < I$)^{[25],[26],[27]}. Cette tendance est liée aux caractéristiques électroniques de l'atome d'halogène, qui influencent la dimension des régions $+\delta$ et $-\delta$. En particulier, le trou σ devient de plus en plus important selon la série $Cl < Br < I$.

L'importance de la liaison halogène dans les sciences chimiques au sens large s'est traduite par le fait que l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) a suscité en Janvier 2010 la constitution d'un groupe de travail. Réunissant différents spécialistes internationaux du domaine (expérimentateurs et théoriciens), ce groupe a proposé une définition « moderne » de cette interaction, la plus complète possible^[28] :

“A halogen bond $R-X\cdots Y-Z$ occurs when there is evidence of a net attractive interaction between an electrophilic region on a halogen atom X belonging to a molecule or a molecular fragment $R-X$ (where R can be another atom, including X, or a group of atoms) and a nucleophilic region of a molecule, or molecular fragment, $Y-Z$.”

La liaison halogène est donc une interaction de type électrophile-nucléophile. Selon l'IUPAC, une liaison halogène $X\cdots Y$ dans un complexe $R-X\cdots Y-Z$ est déterminée par onze caractéristiques propres issues d'observations expérimentales par différentes techniques physicochimiques dans des états physiques diversifiés mais également d'études théoriques :

- La distance entre l'halogène X et l'atome accepteur Y est inférieure à la somme des rayons de van der Waals des atomes X et Y.
- L'angle R-X...Y est linéaire (180°) : l'atome d'halogène X est aligné par rapport à l'axe des électrons d'un doublet libre de Y, ou des électrons π de la liaison Y-Z.
- La longueur de la liaison covalente du donneur R-X augmente généralement sous l'effet de la liaison halogène.
- La force de la liaison halogène diminue avec l'augmentation de l'électronégativité de X.
- Les forces impliquées dans la formation de la liaison halogène sont principalement d'origine électrostatique (y compris de polarisation) et de dispersion. Selon la nature chimique des espèces impliquées, l'importance relative de ces différentes composantes peut varier.
- L'analyse de la topologie de la densité électronique montre classiquement un chemin de liaison reliant X et Y et l'existence d'un point critique entre les atomes X et Y au niveau de la liaison halogène.
- De nouveaux modes de vibration associés à la formation de la liaison X...Y sont générés et des changements dans les spectres d'absorption infra-rouge et Raman caractéristiques des espèces R-X et Y-Z se produisent.
- En général, la liaison halogène X...Y conduit à un déplacement vers le bleu du spectre UV-visible caractéristique du donneur de liaison halogène.
- La liaison X...Y conduit ordinairement à des changements caractéristiques dans les signaux de résonance magnétique nucléaire de R-X et Y-Z.
- L'halogène X peut participer à la formation de plus d'une liaison halogène.
- La liaison halogène peut être impliquée dans des réactions de transfert d'halogène ou d'autres phénomènes réactionnels.

3. Caractérisation théorique

L'existence d'une possibilité de contact stabilisant entre les halogènes, pourtant riches en électrons, et des sites ayant une forte densité électronique tels que les doublets non-liants des hétéroatomes (S, O, N) a fortement suscité l'intérêt des chimistes théoriciens. Les travaux de Politzer dans les années 90^[1] ont permis de rationaliser cette propriété des halogènes à partir de l'analyse du potentiel électrostatique calculé à la surface moléculaire. Depuis, ce type de descripteurs théoriques est utilisé de façon quasi-systématique dans les travaux dédiés à la liaison halogène^{[25],[29]}. Le potentiel électrostatique, $V(r)$, est défini par la relation suivante :

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r')}{r' - r}$$

dans laquelle Z_A est la charge du noyau A à la distance R_A , et $\rho(r)$ est la densité électronique de la molécule. Par opposition à la notion de charge atomique partielle souvent utilisée en réactivité chimique, $V(r)$ est une observable pouvant être étudiée aussi bien expérimentalement par des techniques de diffraction (rayons X)^[30], que par des approches théoriques.

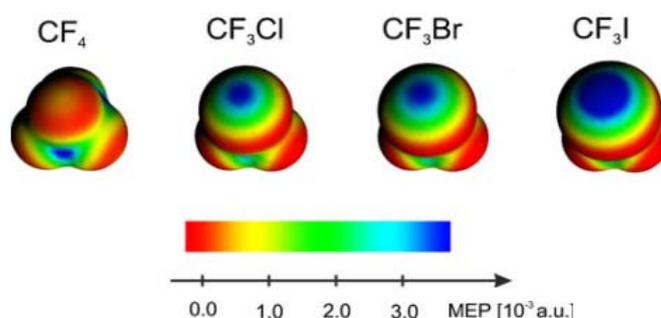


Figure 1. Surface de potentiel électrostatique moléculaire (MEP) pour les systèmes CF_3-X ($X = F, Cl, Br$ et I).

Les zones déficientes en électrons apparaissent en bleu et les zones riches tendent vers le rouge^[31].

Une analyse du potentiel électrostatique calculé à la surface moléculaire, $V_S(r)$, réalisée par Clark^[31] pour la série des molécules CF_3X , avec $X = F, Cl, Br$ et I , a montré qu'à la différence de tous les autres halogènes, les deux hémisphères du fluor sont négatifs. Ceci explique l'absence d'une interaction de type halogène pour CF_4 . Ce comportement était prévu pour le fluor du fait de son électronégativité et de sa taille. Dans le même travail, Clark précise suite à une analyse NBO que la forte électronégativité du fluor provoque un afflux de

charge électronique à l'origine d'une neutralisation du trou σ . En revanche, dans le cas du remplacement d'un atome de fluor par un chlore, un potentiel électrostatique positif se développe sur la partie extérieure, autour de l'axe C-Cl : c'est le trou σ (voir Figure 1). De façon analogue, les calculs ont montré l'existence d'un trou σ pour les systèmes CF_3Br et CF_3I , les valeurs de potentiel électrostatique correspondantes augmentant de haut en bas dans la colonne des halogènes. A partir de l'analyse de $V_S(r)$, ces travaux ont montré que les caractéristiques et l'importance du trou σ dépendent étroitement de l'environnement chimique intramoléculaire du composé : alors qu'une zone étroite est présente dans l'axe de la liaison C-Cl dans CF_3Cl , elle est absente dans CH_3Cl . De plus, cette zone est significativement plus grande pour CF_3Br et CF_3I que pour CH_3Br et CH_3I , respectivement. Cette évolution est confirmée par d'autres études^{[1],[25],[29]}. En fait, ces tendances s'expliquent par l'effet électroattracteur plus important des trois atomes de fluor dans CF_3X par rapport à CH_3X , à l'origine d'une diminution de la densité électronique et donc d'une accentuation du caractère positif du trou σ dans ce système. Ce type d'effet devient progressivement moins important en passant successivement du chlore au brome puis à l'iode.

Une étude plus récente pour une série de complexes $\text{CF}_3\text{X}\cdots\text{NH}_3$ et $\text{HCCX}\cdots\text{OH}^-$ a fourni une description théorique plus précise de l'interaction^[32]. L'analyse NBO a révélé un transfert de charge de type donneur-accepteur traduisant une interaction liante de type acide-base de Lewis. Ceci est cohérent avec le processus de redistribution électronique observée pour des interactions présentant une composante électrostatique significative comme les liaisons hydrogène. En fait, si les travaux et les données sont nombreux pour le fluor, le chlore, le brome et l'iode, ce n'est absolument pas le cas pour l'astate. A notre connaissance, seulement deux études dans la littérature abordent l'astate par le biais de la liaison halogène. En 2008, Alkorta *et al.* établissent pour les molécules XOH , avec $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ et At , une échelle d'intensité des forces de liaison hydrogène et halogène vis-à-vis d'une série de base azotées^[33]. Les auteurs concluent que pour l'espèce hypothétique AtOH , la liaison halogène l'emporte sur la liaison hydrogène. Plus récemment, différentes possibilités d'interaction, dont par liaison halogène, entre AtO^+ et l'eau ont été étudiées^{[34],[35]}. Il a été démontré notamment qu' AtO^+ adopte en solution aqueuse un état fondamental dominé par une configuration électronique singulet. L'objectif de ce chapitre est également d'apporter de nouvelles connaissances sur le potentiel de l'astate à former des liaisons halogène.

II-Identification des interactions halogène dans le cas de l'astate

1. Contexte

Pour les systèmes issus de la formation d'une liaison covalente entre AtO^+ et des ligands soufrés ou azotés, l'analyse du potentiel électrostatique à la surface moléculaire (MEP) montre une modification significative de la densité électronique au voisinage de l'astate. Ceci est illustré sur la Figure 2 pour les deux systèmes de référence que nous avons sélectionnés pour cette étude. Notre choix s'est porté sur les systèmes $[\text{AtO-thiourée}]^+$ et $[\text{AtO-pyrrole}]^+$ pour lesquels nous avons montré (cf. chapitre précédent) la formation d'une liaison simple O–S et O–C, respectivement. A l'opposé de la liaison O–At, on note l'apparition d'une zone de faible densité électronique correspondant au trou σ caractéristique des halogènes. Le fait qu' AtO^+ réagisse par l'intermédiaire de l'atome d'oxygène se traduit par une orientation vers l'extérieur d'At, offrant la possibilité d'exploiter dans un second temps son caractère halogène pour renforcer la chélation par le ligand. La double chélation obtenue peut permettre, d'une part, de renforcer la force du marquage avec AtO^+ , et d'autre part, de protéger l'astate (effet stérique) en empêchant son interaction avec d'autres agents externes.

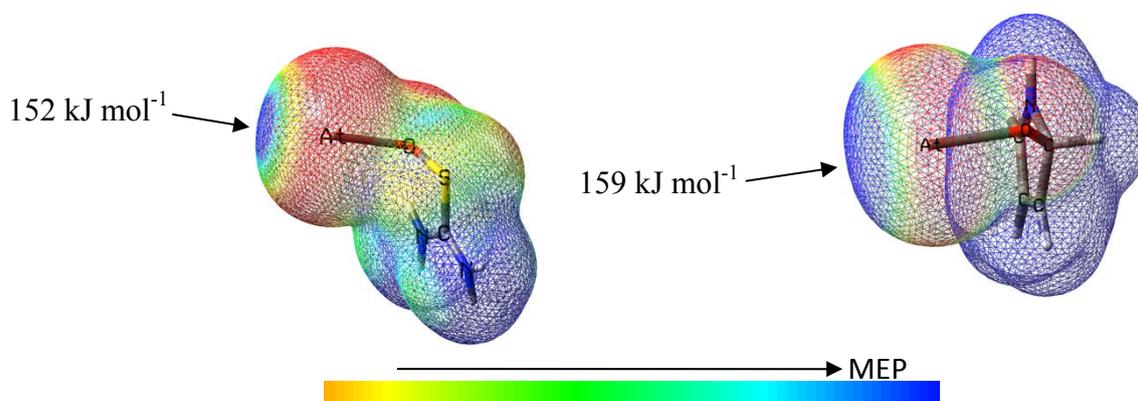


Figure 2. MEP calculé au niveau de théorie B3LYP/mAVDZ pour les systèmes $[\text{AtO-thiourée}]^+$ (à gauche) et $[\text{AtO-pyrrole}]^+$ (à droite).

Afin d'évaluer la pertinence de cette approche, nous avons tout d'abord étudié l'action concertée de deux ligands distincts sur AtO^+ . Le premier ligand doit nécessairement conduire à la formation d'une liaison covalente avec l'oxygène d' AtO^+ et le second doit être une base de Lewis convenable pour former une liaison halogène avec At. Les deux systèmes de

référence choisis, [AtO-thiourée]⁺ et [AtO-pyrrole]⁺, sont issus de la première étape. Ceux-ci ayant une constante de complexation positive déjà validée expérimentalement dans le cas de la thiourée et une constante de théorique forte dans le cas du pyrrole (cf. chapitre précédent), ils nous permettront d'évaluer dans une approche préliminaire l'influence de l'environnement intramoléculaire du système [At-O-ligand]⁺ sur le caractère donneur de liaison halogène. La capacité de modulation des liaisons halogène impliquant At a ensuite été étudiée pour une série de bases de Lewis comportant soufre et azote, notamment à travers le calcul de constantes d'échanges.

2. Détails calculatoires

Le fait que la liaison halogène soit une interaction faible nous a imposé l'utilisation d'une fonctionnelle DFT adaptée pour cette étude. Nous avons sélectionné la fonctionnelle hybride méta-GGA M06-2X qui a démontré sa supériorité par rapport à la fonctionnelle B3LYP pour ce qui concerne la description des interactions non-covalentes^[36]. Toutefois, des calculs avec la fonctionnelle B3LYP ont également été effectués à titre de comparaison. Les propriétés en phase gaz (énergie, géométrie, fréquences de vibration, ...) des différentes espèces ont été déterminées par des calculs SODFT^{[37],[38]} à l'exception des composés ne comportant pas d'astate pour lesquels des calculs DFT classiques ont été réalisés. Nous avons utilisé pour At le pseudopotentiel ECP60MDF^[39] pour décrire les 60 premiers électrons de cœur et la base de fonctions aug-cc-pVDZ-PP modifiée (mAVDZ)^{[39],[40]} pour les 25 électrons restants. Pour les autres atomes, nous avons sélectionné la base de fonctions aug-cc-pVDZ^{[41],[42],[43]}. Les fréquences harmoniques de vibration ont été déterminées analytiquement (DFT) ou par différences finies du gradient analytique (SODFT).

La contribution des effets de solvation a été prise en compte à l'aide de calculs combinant le modèle implicite de solvant CPCM et le modèle de cavités UAHF^[44]. Ce dernier n'ayant pas de paramètres pour At, nous avons utilisé les valeurs de rayon de base et de facteur de charge récemment publiés pour l'astate^{[45],[40]}. En conséquence, seule la contribution électrostatique a été retenue dans le calcul des enthalpies libres de solvation. Ceux-ci ont été réalisés avec la méthode HF et les bases de fonctions double zêta mentionnées précédemment. Les structures des différentes espèces ont été optimisées à la fois en présence et en l'absence du solvant. Sauf contre-indications, les résultats présentés dans ce chapitre ont

été obtenus au niveau de théorie SO-M06-2X/mAVDZ, et si nécessaires, les effets du solvant aqueux au niveau de théorie CPCM-UAHF HF/mAVDZ.

3. Systèmes à base de [AtO-thiourée]⁺ : « S–O–At »

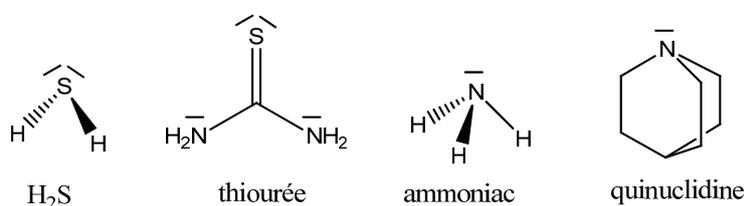


Figure 3. Structure chimique des bases de Lewis sulfurées et azotées étudiées.

Une approche similaire à celle décrite au chapitre précédent a tout d'abord été menée : étude en phase gaz, puis en phase aqueuse, des structures d'interaction entre le système de référence, [AtO-thiourée]⁺, et différentes bases de Lewis. Nous avons retenu les quatre bases de Lewis modèles présentées sur la Figure 3. Celles-ci sont reconnues comme accepteurs de liaison halogène dans le cas de l'iode^[46], et permettent de moduler la force de liaison halogène sur une gamme étendue. Le Tableau 1 rassemble quelques paramètres géométriques des complexes obtenus par les calculs théoriques tandis que la Figure 4 permet de visualiser leurs structures. Nous avons considéré, parmi l'ensemble des caractéristiques préconisées par l'IUPAC, la distance At...Y ($d(\text{At}\cdots\text{Y})$), dont la valeur constitue un indicateur de la force de l'interaction, l'angle de valence OAt...Y (α) et la distance de la liaison O–At. Conformément à plusieurs études antérieures^{[47],[48]}, nous avons également normalisé la distance de la liaison halogène en fonction de la somme des rayons de van der Waals des atomes impliqués en calculant le paramètre R_{AtY} défini par la relation :

$$R_{\text{AtY}} = \frac{d}{r_{\text{At}} + r_{\text{Y}}}$$

Tableau 1. Paramètres géométriques des complexes [AtO-thiourée]⁺/base de Lewis.

Base de Lewis	$d(\text{At}\cdots\text{Y})$ (Å)	$\alpha_{(\text{O}-\text{At}\cdots\text{Y})}$ (°)	R_{AtY} (%)	$d(\text{At}-\text{O})_c$ (Å)	$\Delta d(\text{At}-\text{O})$ (Å)
H ₂ S	2,931	179	77	2,288	0,328
thiourée	2,715	179	71	2,376	0,416
ammoniac	2,506	178	70	2,303	0,343
quinuclidine	2,396	177	67	2,363	0,403

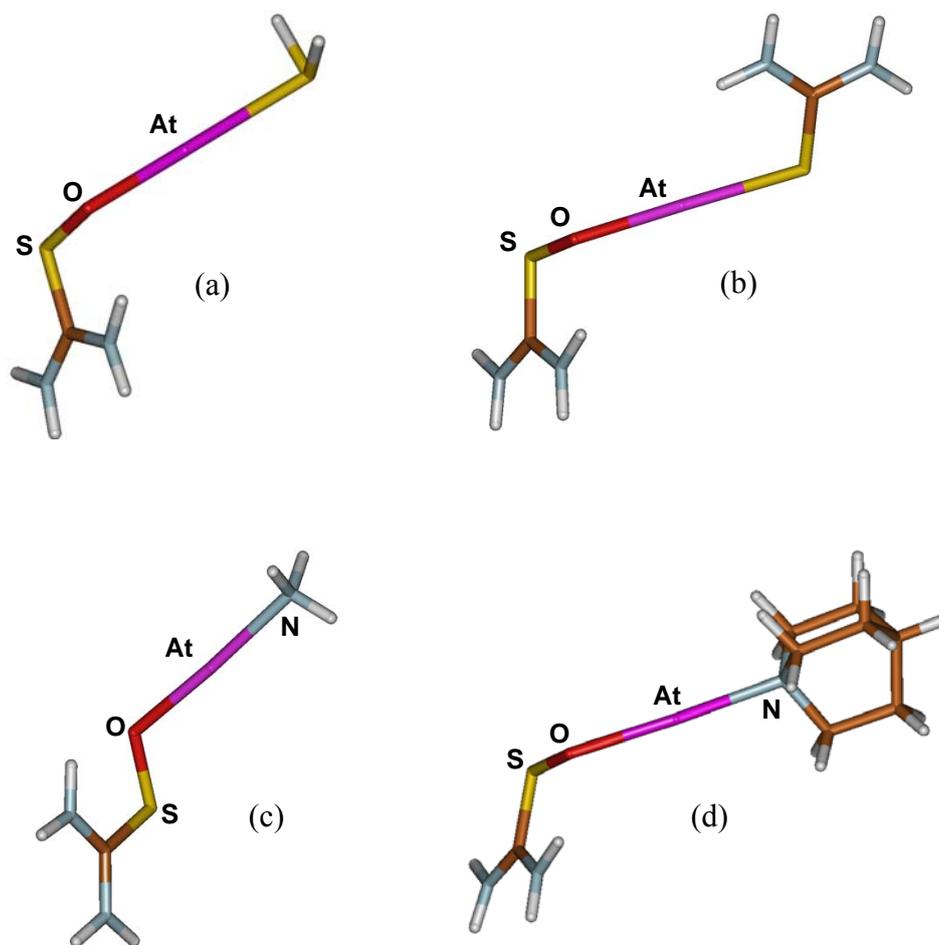


Figure 4. Structures calculées des complexes $[\text{AtO-thiourée}]^+/\text{H}_2\text{S}$ (a), thiourée (b), ammoniac (c) et quinuclidine (d).

Pour ce calcul, nous avons respectivement considéré pour S, N et O les valeurs suivantes de rayons de van der Waals : 1,80, 1,55 et 1,52 Å^[49]. Pour At, nous avons utilisé la valeur de 2,02 Å^[49] qui a été estimée de manière cohérente aux rayons de van der Waals publiés par Bondi. Pour plus de clarté, les valeurs du paramètre R_{AtY} sont exprimées en pourcentage. Enfin, de façon à apprécier l'effet de l'interaction par liaison halogène sur la liaison O–At, nous avons calculé la différence de longueur de cette liaison entre le complexe ($d(\text{O–At})_c$) et le composé libre ($d(\text{O–At})_0$) :

$$\Delta d(\text{O–At}) = d(\text{O–At})_c - d(\text{O–At})_0$$

L'examen du Tableau 1 montre que les distances $\text{At}\cdots\text{Y}$ sont significativement plus courtes que la somme des rayons de van der Waals des atomes impliqués. Nos résultats montrent que l'interaction est plus courte, donc a priori plus forte, avec les dérivés azotés par rapport aux dérivés soufrés. De plus, l'interaction paraît très sensible à l'environnement

Tableau 2. Constantes d'équilibre et enthalpies libres calculées pour les réactions d'échange entre les complexes [AtO-thiourée]⁺/base de Lewis (en considérant comme système de référence le complexe avec H₂S)

	SO-B3LYP/mAVDZ		SO-M06-2X/mAVDZ	
	Log K _{éch}	ΔG _{aq} (kJ mol ⁻¹)	Log K _{éch}	ΔG _{aq} (kJ mol ⁻¹)
[thiourée...AtO-thiourée] ⁺	5,6	-32	5,2	-30
[ammoniac...AtO-thiourée] ⁺	8,3	-47	7,9	-45
[quinuclidine...AtO-thiourée] ⁺	9,9	-56	9,4	-54

intramoléculaire, dans la mesure où un raccourcissement significatif est observé pour l'interaction avec la quinuclidine par rapport à l'ammoniac, les deux composés possédant un atome d'azote tétraédrique (hybridé sp³). L'évolution du paramètre R_{AtY} est conforme à cette tendance, la valeur la plus faible, donc la distance la plus courte par rapport aux rayons de van der Waals des atomes engagés, étant obtenue pour l'interaction avec la quinuclidine. L'examen de ce paramètre conduit également à la tendance suivante :



Ces résultats mettent en évidence l'influence de l'environnement électronique de l'atome Y sur ses propriétés en terme d'interactions. L'examen de l'évolution de l'allongement de la liaison covalente O–At n'est pas parfaitement conforme à la séquence précédente. Toutefois, le rallongement le plus important est observé pour la thiourée et le plus faible pour le sulfure d'hydrogène. D'autre part, comme le montrent le Tableau 1 et la Figure 4, les angles d'interaction O–At...Y tendent à être linéaires (180°), cette tendance étant une des caractéristiques de la liaison halogène.

Nous avons complété cette analyse structurale par l'étude de paramètres énergétiques. Pour cela nous avons considéré les réactions d'échanges, en phase aqueuse, représentées ci-dessous :



avec Y étant soit la thiourée, l'ammoniac ou la quinuclidine. Le sulfure d'hydrogène a été choisi comme accepteur de liaison halogène de référence. Ainsi, toutes les valeurs présentées dans le Tableau 2 sont déterminées par rapport au complexe [H₂S...AtO-thiourée]⁺. Les constantes d'équilibre calculées pour les réactions d'échange sont essentiellement cohérentes avec les tendances structurales précédentes, dans la mesure où la séquence obtenue est :



On observe en effet une inversion de position, dans la séquence obtenue, entre l'ammoniac et la thiourée par rapport à l'évolution observée du paramètre $\Delta d(\text{At}-\text{O})$. D'autre part, les valeurs du paramètre R_{AtY} sont très proches pour l'ammoniac et la thiourée, alors que la variation d'énergie relative entre les deux composés est significative (de l'ordre de 15 kJ mol^{-1}). En l'état actuel de nos investigations, nous ne sommes pas en mesure d'interpréter cette contradiction. Remarquons enfin le bon accord entre les résultats prédits par les deux fonctionnelles DFT, B3LYP et M06-2X : l'écart sur les valeurs d'enthalpie libre de réaction n'excède pas 2 kJ mol^{-1} .

4. Systèmes à base de $[\text{AtO-pyrrole}]^+$: « C–O–At »

Dans un deuxième temps, nous avons étudié le potentiel d'At à former des liaisons halogène dans le cas du système $[\text{AtO-pyrrole}]^+$, pour lequel l'oxygène est lié à un carbone à la place d'un soufre. Du fait de contraintes liées au calendrier imposé par la thèse, cette étude a été limitée aux deux bases azotées précédentes, c'est-à-dire aux complexes $[\text{ammoniac}\cdots\text{AtO-pyrrole}]^+$ et $[\text{quinuclidine}\cdots\text{AtO-pyrrole}]^+$. L'étude des paramètres géométriques de ces complexes (voir Tableau 3) et de leurs structures (voir Figure 5) montre que les distances $\text{At}\cdots\text{N}$ sont significativement plus courtes que la somme des rayons de van der Waals des atomes impliqués. Comme avec le système $[\text{AtO-thiourée}]^+$, l'interaction est significativement plus courte et à priori plus forte avec l'azote tertiaire de la quinuclidine. L'évolution du paramètre R_{AtY} est cohérente avec cette tendance, la valeur la plus faible étant obtenue pour la quinuclidine. L'allongement de la liaison covalente O–At est également conforme aux évolutions précédentes, un allongement plus important de la liaison étant prédit pour la quinuclidine. Par ailleurs, les deux complexes sont caractérisés par des arrangements linéaires, les angles α étant dans les deux cas de 177° .

Tableau 3. Paramètres géométriques des complexes $[\text{AtO-pyrrole}]^+$ /base de Lewis.

Base de Lewis	$d(\text{At}\cdots\text{Y})$ (Å)	$\alpha_{(\text{O}-\text{At}\cdots\text{Y})}$ (°)	R_{AtY} (%)	$d(\text{At}-\text{O})_c$ (Å)	$\Delta d(\text{At}-\text{O})$ (Å)
ammoniac	2,549	177	71	2,250	0,290
quinuclidine	2,433	177	68	2,299	0,339

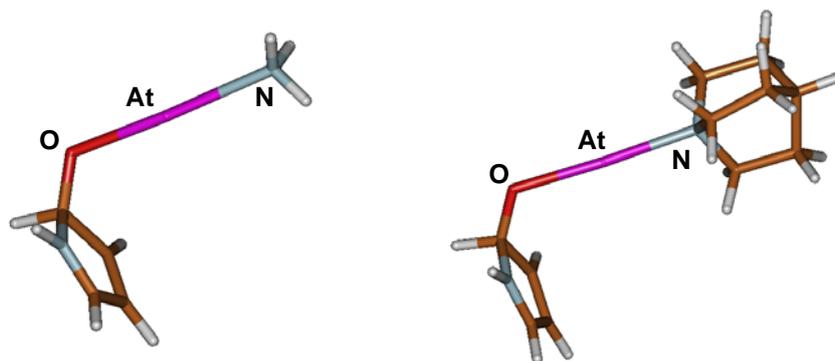


Figure 5. Structures calculées des complexes $[\text{AtO-pyrrole}]^+/\text{ammoniac}$ (à gauche) et quinuclidine (à droite).

Sur un plan énergétique, le calcul de l'échange entre l'ammoniac et la quinuclidine dans les complexes avec $[\text{At-O-pyrrole}]^+$ conduit à une variation d'enthalpie libre relative ΔG de -29 kJ mol^{-1} . Cette valeur est trois fois supérieure à celle prédite pour l'échange entre l'ammoniac et la quinuclidine dans le cas du système $[\text{AtO-thiourée}]^+$.



5. Comparaison du caractère donneur de liaison halogène des systèmes $[\text{AtO-thiourée}]^+$ et $[\text{AtO-pyrrole}]^+$

La comparaison des résultats précédents montre une importance notable de l'environnement de l'astate sur sa capacité à former des liaisons halogène. Ainsi, les paramètres des Tableaux 1 et 3 montrent que la liaison halogène $\text{At} \cdots \text{N}$ pour les complexes issus d'une liaison S-O-At (système $[\text{AtO-thiourée}]^+$) est plus courte (plus forte) que celle prédite pour leurs homologues issus d'une liaison C-O-At (système $[\text{AtO-pyrrole}]^+$). De façon concomitante, un allongement plus important de la liaison O-At est calculé pour les complexes issus d'une liaison S-O-At . L'évolution du paramètre R_{AtY} est cependant moins marquée. L'étude des paramètres structuraux semble indiquer que le système $[\text{AtO-thiourée}]^+$ est un meilleur donneur de liaison halogène que le système $[\text{AtO-pyrrole}]^+$. La comparaison de la valeur de $V_{S,\text{max}}(r)$ au niveau du trou σ paraît contradictoire. Au niveau B3LYP/mAVDZ, une valeur plus positive de 7 kJ mol^{-1} est obtenue pour $[\text{AtO-pyrrole}]^+$ par rapport à $[\text{AtO-thiourée}]^+$ (voir Figure 2). Toutefois, ce résultat ne constitue qu'une première approche et doit être considéré avec prudence du fait (i) du faible écart obtenu, et (ii) de la non prise en compte dans ces calculs des effets liés au couplage spin-orbite. Un argument plus

probant est par exemple de considérer les énergies mises en jeu dans la réaction d'échange suivante :



Les valeurs d'enthalpie libre de réaction sont respectivement 26,1 et 28,8 kJ mol⁻¹ à partir des calculs SO-B3LYP/mAVDZ et SO-M06-2X/mAVDZ. La réaction est donc déplacée dans le sens de formation des réactifs, ce qui confirme que le système [AtO-thiourée]⁺ est un meilleur donneur de liaison halogène.

6. Comparaison astate/iode

Par ailleurs, la tendance donnée par les calculs en ce qui concerne la capacité de l'astate à former des liaisons halogène est cohérente avec celle décrite dans la littérature pour son voisin, l'iode. Ainsi, dans un récent article consacré aux interactions de composés organiques iodés à l'état solide^[48], les liaisons halogène I⋯Y les plus courtes ont été observées avec des bases azotées, les interactions avec des bases soufrées étant caractérisées par les distances les plus longues de l'échantillon chimique considéré. Une première comparaison de l'aptitude de l'astate et l'iode à former des liaisons halogène peut être effectuée en comparant la valeur des paramètres R_{AtY} et R_{IY} pour des bases de Lewis analogues. Toutefois, il convient là encore d'être très prudent dans la mesure où cette comparaison concerne, d'une part, des valeurs calculées sur un composé isolé, et, d'autre part, des valeurs moyennes observées à l'état solide. Les valeurs de R_{IY} pour les amines et les composés soufrés sont ainsi de l'ordre de 77 et 86 %, respectivement^[48]. C'est plus important que pour l'astate : R_{AtY} de 69 et 74 %, respectivement. En d'autres termes, ces premiers résultats indiquent que l'astate aurait un meilleur potentiel en terme de liaison halogène que l'iode, conformément à l'évolution attendue dans la famille des halogènes.

III-Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons mis en évidence l'aptitude de l'astate à former des liaisons halogène lorsque l'ion AtO⁺ est lié par liaison covalente à la thiourée (liaison O-S, [AtO-thiourée]⁺) ou au pyrrole (liaison O-C, [AtO-pyrrole]⁺). Les calculs théoriques prévoient notamment une anisotropie de la densité électronique typique des halogènes : un trou σ est

observé au niveau d'At selon l'axe de la liaison O–At. A travers l'étude de deux systèmes, [AtO-thiourée]⁺ et [AtO-pyrrole]⁺, sur la base d'une analyse de paramètres structuraux et énergétiques, il ressort :

- la grande influence de l'environnement électronique sur le potentiel d'At à former des liaisons halogène, le système [AtO-thiourée]⁺ étant significativement plus donneur de liaison halogène que le système [AtO-pyrrole]⁺.
- des tendances conformes à celles observées pour les interactions par liaison halogène mettant en jeu le chlore, le brome et l'iode : les liaisons formées avec les bases de Lewis azotées donnent lieu aux interactions les plus stables avec l'astate, celles avec les bases soufrées étant plus faibles.
- une grande sensibilité de l'interaction aux caractéristiques de l'atome accepteur de liaison halogène, un gain de stabilisation étant observé (i) pour la thiourée par rapport au sulfure d'hydrogène (soufre sp² versus sp³), et (ii) pour la quinuclidine par rapport à l'ammoniac (deux bases présentant un azote à géométrie tétraédrique).
- une aptitude supérieure à former des liaisons halogène par rapport à l'iode, en phase avec l'évolution observée dans la colonne des halogènes.

Notre étude préliminaire, exclusivement théorique, met en lumière des propriétés inexploitées d'At permettant d'envisager de nouvelles perspectives pour la mise au point d'ACBs originaux. De tels ligands exploiteraient le caractère dual de l'astate, c'est à dire l'aptitude d'AtO⁺ à former des liaisons covalentes dans une première étape puis les propriétés d'At en terme de liaison halogène dans une seconde étape. Cependant, des contraintes de temps ont limité le nombre et le type de systèmes étudiés. Toutefois, une gamme de force de liaison halogène s'étendant sur plus de 9 unités logarithmiques a été explorée. Ces résultats doivent donc être confirmés par des études plus approfondies et validés expérimentalement. En l'occurrence, l'étude de la réaction entre AtO⁺ et la thiourée, réalisée au laboratoire SUBATECH (cf. chapitre précédent), n'a pas révélée la présence d'un produit de stoechiométrie 1:2, témoignant de la formation de l'espèce [thiourée⋯AtO-thiourée]⁺.

Bibliographie

- [1] T. Brinck, J. S. Murray and P. Politzer, *Int. J. Quan. Chem.* **1992**, 44, 57.
- [2] H. A. Benesi and J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2832.
- [3] H. A. Benesi and J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2703.
- [4] R. S. Mulliken, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 811.
- [5] O. Hassel, *Science* **1970**, 170, 497.
- [6] H. A. Bent, *Chem. Rev.* **1968**, 68, 587.
- [7] P. Huyskens, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1986**, 135, 67.
- [8] A. C. Legon, *Chem. Commun.* **1998**, 0, 2585.
- [9] A. C. Legon, *Chem. Commun.* **1998**, 0, 2737.
- [10] A. C. Legon, *Chem.-Eur. J.* **1998**, 4, 1890.
- [11] A. Farina, S. V. Meille, M. T. Messina, P. Metrangolo, G. Resnati and G. Vecchio, *Angew. Chem. Int. Edit.* **1999**, 38, 2433.
- [12] F. Guthrie, *J. Chem. Soc.* **1863**, 16, 239.
- [13] I. Remsen and J. F. Norris, *Am. Chem. J.* **1896**, 18, 90.
- [14] O. Hassel and J. Hvoslef, *Acta Chem. Scand.* **1954**, 8, 873.
- [15] J. M. Dumas, H. Peurichard and M. Gomel, *J. Chem. Res.* **1978**, 2, 54.
- [16] V. Cody and P. Murray-Rust, *J. Mol. Struct.* **1984**, 112, 189.
- [17] R. Wilcken, M. O. Zimmermann, A. Lange, A. C. Joerger and F. M. Boeckler, *J. Med. Chem.* **2012**, 56, 1363.
- [18] L. A. H. Rohde, P. K. Ahring, M. L. Jensen, E. Ø. Nielsen, D. Peters, C. Helgstrand, C. Krintel, K. Harpsøe, M. Gajhede, J. S. Kastrup and T. Balle, *J. Biol. Chem.* **2012**, 287, 4248.
- [19] A. Benjihad, J. Guillemont, K. Andries, C. H. Nguyen and D. S. Grierson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 4309.
- [20] M. Bollini, R. A. Domaol, V. V. Thakur, R. Gallardo-Macias, K. A. Spasov, K. S. Anderson and W. L. Jorgensen, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 8582.
- [21] E. Corradi, S. V. Meille, M. T. Messina, P. Metrangolo and G. Resnati, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1782.
- [22] C. B. Aakeroy, N. R. Champness and C. Janiak, *Cryst. Eng. Comm.* **2010**, 12, 22.
- [23] M. Fourmigué and P. Batail, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 5379.
- [24] P. Metrangolo and G. Resnati, *Chem.-Eur. J.* **2001**, 7, 2511.
- [25] P. Politzer, P. Lane, M. C. Concha, Y. Ma and J. S. Murray, *J. Mol. Model.* **2007**, 13, 305.
- [26] S. Kortagere, S. Ekins and W. J. Welsh, *J. Mol. Graph. Model.* **2008**, 27, 170.
- [27] E. Parisini, P. Metrangolo, T. Pilati, G. Resnati and G. Terraneo, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2267.
- [28] www.iupac.org/.
- [29] P. Auffinger, F. A. Hays, E. Westhof and P. S. Ho, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2004**, 101, 16789.
- [30] R. F. Stewart, *J. Chem. Phys.* **1972**, 57, 1664.
- [31] T. Clark, M. Hennemann, J. Murray and P. Politzer, *J. Mol. Model.* **2007**, 13, 291.
- [32] S. J. Grabowski, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, 15, 7249.
- [33] I. Alkorta, F. Blanco, M. Solimannejad and J. Elguero, *J. Phys. Chem. A.* **2008**, 112, 10856.
- [34] T. Ayed, M. Seydou, F. Réal, G. Montavon and N. Galland, *J. Phys. Chem. B.* **2013**, 117, 5206.
- [35] T. Ayed, F. Réal, G. Montavon and N. Galland, *J. Phys. Chem. B.* **2013**, 117, 10589.
- [36] Y. Zhao and D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 215.
- [37] E. J. Bylaska, W. A. de Jong, K. Kowalski, T. P. Straatsma, M. Valiev, D. Wang, E. Aprà, T. L. Windus, S. Hirata, M. T. Hackler, Y. Zhao, P. D. Fan, R. J. Harrison, M. Dupuis, D. M. A. Smith, J. Nieplocha, V. Tipparaju, M. Krishnan, A. A. Auer, M. Nooijen, E. Brown, G. Cisneros, G. I. Fann, H. Früchtl, J. Garza, K. Hirao, R. A. Kendall, J. A. Nichols, K. Tsemekhman, K. Wolinski, J.

- Anchell, D. Bernholdt, P. Borowski, T. Clark, D. Clerc, H. Dachsel, M. Deegan, K. Dyll, D. Elwood, E. Glendening, M. Gutowski, A. Hess, J. Jaffe, B. Johnson, J. Ju, R. Kobayashi, R. Kutteh, Z. Lin, R. Littlefield, X. Long, B. Meng, T. Nakajima, S. Niu, L. Pollack, M. Rosing, G. Sandrone, M. Stave, H. Taylor, G. Thomas, J. van Lenthe, A. Wong and Z. Zhang NWChem, A Computational Chemistry Package for Parallel Computers; version 5.1.1; Pacific Northwest National Laboratory: Richland, Washington, U.S.A, **2006**.
- [38] M. Valiev, E. J. Bylaska, N. Govind, K. Kowalski, T. P. Straatsma, H. J. J. Van Dam, D. Wang, J. Nieplocha, E. Apra, T. L. Windus and W. A. de Jong, *Computer Physics Communications* **2010**, 181, 1477.
- [39] K. A. Peterson, D. Figgen, E. Goll, H. Stoll and M. Dolg, *J. Chem. Phys.* **2003**, 119, 11113.
- [40] J. Champion, M. Seydou, A. Sabatie-Gogova, E. Renault, G. Montavon and N. Galland, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13, 14984.
- [41] T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 1007.
- [42] R. A. Kendall, H. D. Thom and R. J. H., *J. Chem. Phys.* **1992**, 96, 6796–6806.
- [43] D. E. Woon and T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1358–1371.
- [44] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. Montgomery, J. A. , T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez and J. A. Pople Gaussian 03; revision C.02; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, **2004**.
- [45] J. Champion, C. Alliot, E. Renault, B. M. Mokili, M. Chérel, N. Galland and G. Montavon, *J. Phys. Chem. A* **2010**, 114, 576.
- [46] C. Laurence, J. Graton, M. Berthelot and M. J. El Ghomari, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 10431.
- [47] J. P. M. Lommerse, A. J. Stone, R. Taylor and F. H. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3108.
- [48] J. Y. Le Questel, C. Laurence and J. Graton, *Cryst. Eng. Comm.* **2013**, 15, 3212.
- [49] M. Mantina, A. C. Chamberlin, R. Valero, C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2009**, 113, 5806.

Chapitre 5 : Marquage de cages de bore

I-Introduction

Si l'étude raisonnée des propriétés métalliques de At(III), basée sur une approche « bottom-up », a permis de révéler des tendances inattendues et encourageantes pour la synthèse d'agents chélatants innovants (cf. chapitres 3 et 4), il est également apparu intéressant de développer parallèlement une approche plus pragmatique. Dans ce cadre, les travaux menés par D.S. Wilbur et ses collaborateurs concernant l'utilisation de cages de bore^{[1],[2],[3],[4]} ont retenu notre attention. Tout d'abord, il a été montré une stabilité *in vivo* pour certaines de ces cages marquées avec ²¹¹At. D'autre part, l'examen attentif des conditions expérimentales de marquage (milieu aqueux oxydant et *pH*~7) laisse penser que l'astate est utilisé sous sa forme chimique AtO⁺. Cette dernière remarque mérite d'être commentée : dans les conditions expérimentales discutées, l'astate est normalement présent sous la forme hydrolysée d'AtO⁺, soit AtO(OH). Mais la présence d'un agent chélatant entraîne une compétition entre la réaction d'hydrolyse d'AtO⁺ et l'interaction avec le chélate. Si l'agent chélatant est suffisamment fort, l'équilibre lié à l'hydrolyse d'AtO⁺ est déplacé tandis que AtO⁺ se lie au chélate. Dans ce chapitre, on se propose d'étudier la stabilité du marquage par AtO⁺ de différentes cages borées. L'influence de propriétés telles que la taille de la cage et sa charge sera en particulier explorée. Il s'agit là plutôt d'une approche « top-down » qui doit permettre d'apporter des éléments de compréhension aux travaux menés par Wilbur, et éventuellement de dégager des tendances utiles aux pharmaco-chimistes quant au choix de cages plus prometteuses pour le marquage.

1. Généralités sur les cages de bore

Les composés cycliques aromatiques sont connus et utilisés depuis fort longtemps dans différents domaines de la chimie. Généralement ce sont des molécules dans lesquelles des atomes de carbone hybridés sp² se lient et conduisent à une structure locale planaire caractéristique d'une délocalisation des électrons π sur l'ensemble du cycle. Plus récemment s'est développée une classe originale de composés aromatiques à base d'atomes de bore, les boranes^[5]. Le bore est similaire à son voisin, le carbone, dans la mesure où il peut facilement faire des liaisons homonucléaires (B–B) et avec l'hydrogène (B–H). Par contre, les boranes préfèrent former des arrangements polyédriques d'atomes de bore dans les trois dimensions de l'espace. Ces boranes, et leurs dérivés carbonés (mono- et di-carbonés), sont caractérisés

par une déficience électronique compensée par une aromaticité non classique à trois dimensions. En effet, la structure de la cage borée est formée généralement par une association géométrique de sous-structures triangulaires formées de trois bores (voir Figure 1). Il n'y a cependant pas assez d'électrons de valence pour décrire la liaison B–B uniquement en termes de liaisons classiques à deux centres-deux électrons. Les deux électrons sont ainsi délocalisés dans les trois dimensions de l'espace (à l'intérieur du squelette boré), ce qui se traduit par la formation de faces trigonales et hypercoordinées. Cette hyperconnectivité des atomes de bores assure une compensation relative de la faible densité électronique du squelette boré.

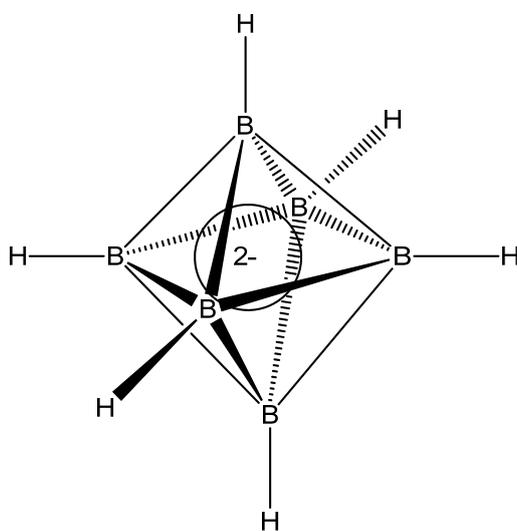


Figure 1. Structure schématique du *closo*-hexaborate, $B_6H_6^{2-}$.

De même qu'il existe les règles de Hückel pour les cycles aromatiques, Wade a énoncé un ensemble de règles pour décrire la structure électronique des boranes, de leurs dérivés carbonés (carboranes) et d'autres hétéroboranes^{[6],[7],[8]}. Comme mentionné précédemment, une description classique de la structure électronique de valence n'est pas fonctionnelle pour expliquer l'environnement parfois heptacoordiné de certains atomes de bore. Pour chaque unité (vertex) B–H, on a quatre électrons de valence dont trois proviennent du bore et un de l'hydrogène. Selon Wade, on attribue deux électrons à la liaison B–H et il ne reste donc pour maintenir toutes les liaisons B–B que deux électrons, auxquels s'ajoute une petite charge formelle car les polyèdres sont généralement anioniques. Il faut également considérer que chaque atome de bore possède trois orbitales pour décrire le réseau de liaisons du squelette d'atomes lourds. Wade conçoit ces trois orbitales à partir de deux orbitales radiales ρ^a et ρ^b qui sont des hybrides axiales sp et une paire d'orbitales tangentielles t^a et t^b qui correspondent

aux orbitales p_x et p_y pures (voir Figure 2). L'orbitale radiale ρ^a est dirigée vers l'extérieur du polyèdre et participe à la liaison B–H. Les trois orbitales ρ^b , t^a et t^b sont les seules à prendre en compte pour déterminer les orbitales moléculaires décrivant le squelette du polyèdre. Wade dérive ensuite une classification de ces cages de bore selon le nombre de paires d'électrons de valence par vertex (skeletal electron pairs, SEPs): $n+1$, $n+2$, $n+3$... On distingue en particulier :

- SEPs = $n+1$ avec notamment les *closo*-borates, $B_nH_n^{2-}$, qui ont une structure de polyèdre formé par une combinaison de faces triangulaires B–B (deltaèdre) à n sommets, avec $2n+2$ électrons de valence de squelette.

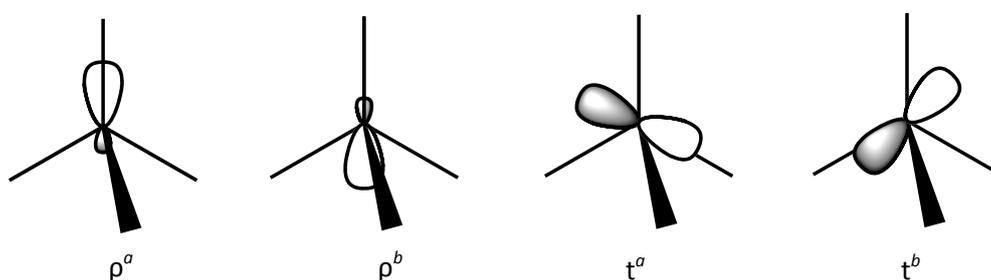


Figure 2. Orbitales localisées sur chaque vertex de B–H dans un polyèdre de *closo*-borane.

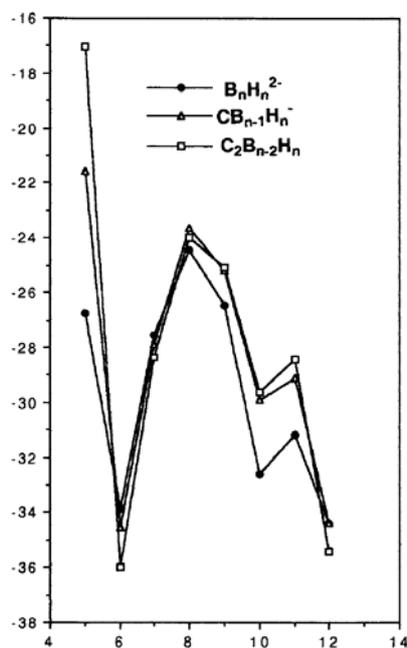


Figure 3. Evolution de l'aromaticité de différentes cages de bore à partir des valeurs calculées du paramètre NICS (nucleus independent chemical shifts)^[9].

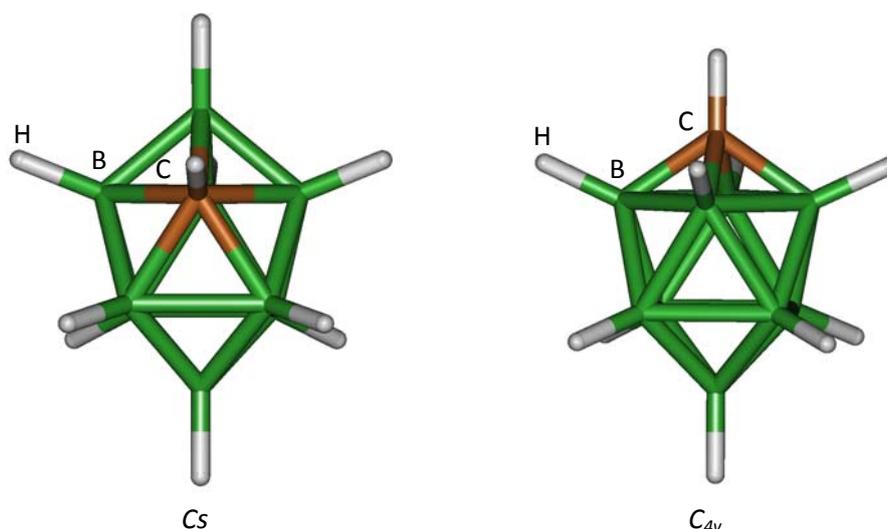


Figure 4. Structures calculées au niveau B3LYP/aug-cc-pVDZ des isomères C_s et C_{4v} du *closo*- $CB_9H_{10}^-$.

- SEPs = $n+2$ avec par exemple les *nido*-boranes, B_nH_{n+4} , qui ont une structure de deltaèdre avec un vertex B–H enlevé.

Des études théoriques de la stabilité des *closo*-borates, $B_nH_n^{2-}$, et de leurs dérivés carbonés ont montré que l'aromaticité a tendance à augmenter avec la taille de la cage^[9]. Toutefois, une aromaticité particulièrement importante est pointée pour les structures ayant les plus grands degrés de symétrie (voir Figure 3) : $B_6H_6^{2-}$ et $B_{12}H_{12}^{2-}$, puis $B_{10}H_{10}^{2-}$ pour les *closo*-borates. Une tendance similaire est aussi remarquée pour leurs dérivés mono-, $CB_{n-1}H_n^-$, et di-carbonés, $C_2B_{n-2}H_n$. Cependant, la stabilité des *closo*-carborates et *closo*-carboranes dépend aussi de la position des carbonés, avec plusieurs isomères carbonés possibles pour chaque *closo*-borate. Concernant cet aspect, une cohérence remarquable est constatée entre prédictions théoriques et données expérimentales. Par exemple, on distingue deux isomères pour le carborate *closo*- $CB_9H_{10}^-$ selon la position du carbone, apicale ou équatoriale, conduisant respectivement à une symétrie moléculaire C_s ou C_{4v} (voir Figure 4). En accord avec les résultats de calculs publiés^[9], nous prévoyons l'isomère C_{4v} plus stable de 21,0 kcal mol⁻¹ au niveau de théorie B3LYP/aug-cc-pVDZ. Un seul isomère est observé expérimentalement et sa structure est bien de symétrie C_{4v} ^{[10],[11],[12]}.

Notons enfin que la structure deltaèdre des *closo*-borates, qui correspond à une géométrie quasi-isosphérique, est à l'origine d'une polarisation des hydrogènes. Ceux-ci se comportent alors plutôt comme des hydrures. Cependant, pour les *closo*-carborates et *closo*-carboranes on distingue un deuxième hydrogène, cette fois acide, lié au carbone. Les atomes

de bore se différencient alors et le caractère hydrure des atomes d'hydrogène est modulé selon leurs positions par rapport au carbone^[13]. Généralement, les atomes de bore avec un atome de carbone adjacent n'exercent pratiquement aucun effet inductif. Par contre, un atome de bore antipodal à un carbone est généralement donneur d'électrons.

2. Applications en médecine nucléaire

Bien que la plupart des boranes soient instables en milieu aqueux, les *closo*-borates et leurs dérivés carbonés présentent une stabilité biologique remarquable. Ils sont notamment utilisés pour des applications en médecine nucléaire. Par exemple le *closo*-C₂B₁₀H₁₂ est utilisé pour le traitement du cancer en BNCT (Boron Neutron Capture Therapy)^[14]. Cette thérapie par irradiation de neutrons utilise une procédure en deux étapes : tout d'abord, un agent thérapeutique spécifique de la tumeur et contenant un isotope non-radioactif, ¹⁰B, est injecté au patient. La capture de neutrons, au niveau de la tumeur, est ensuite initiée lors de l'irradiation du patient par des neutrons épithermiques. La réaction de fission induite entraîne alors la destruction des cellules à proximité de l'agent thérapeutique, et donc de la tumeur.

Par ailleurs, une série d'études débutées depuis plus d'une décennie ont montré un intérêt certain pour l'utilisation des boranes en alpha immunothérapie. Ces investigations concernent plus particulièrement les travaux de D.S. Wilbur et ses collaborateurs portant sur le développement d'ACBs de ²¹¹At et fonctionnalisés avec une cage de bore. Wilbur est parti de l'hypothèse que la liaison At-B est plus forte que la liaison At-C (carbone d'aryle). Ceci pourrait permettre d'assurer une stabilité *in vivo* suffisante du marquage avec ²¹¹At. En raisonnant par analogie avec l'iode et en se basant sur des études précédentes utilisant des *nido*-carboranes fonctionnalisés pour le marquage de protéines et d'anticorps avec ¹²⁵I^{[15],[16]}, il sélectionne tout d'abord des *nido*-carboranes. Cependant, la stabilité *in vivo* du marquage par l'astate est mauvaise^{[17],[18]}. Par la suite, Wilbur démontre chez la souris la stabilité du marquage avec une cage *closo*-décaborate (R-B₁₀H₉²⁻) couplée à un fragment protéinique d'anticorps^[1]. Plus récemment, il rapporte un meilleur rendement et une plus grande vitesse de réaction pour le marquage d'une cage *closo*-décaborate fonctionnalisée que pour son homologue *closo*-dodécaborate (R-B₁₂H₁₁²⁻), moins électrophile^[2]. En outre, la stabilité du marquage a été démontrée pour ces deux dérivés *closo*-borates.

3. Détails calculatoires

Les propriétés en phase gaz (énergie, géométrie, fréquences de vibration ...) des différentes espèces ont été déterminées par des calculs DFT, ou SODFT^[19] pour les espèces pourvues d'astate, avec la fonctionnelle hybride B3LYP. Nous avons utilisé pour At le pseudopotentiel ECP60MDF^[20] pour décrire les 60 premiers électrons de cœur et la base de fonctions aug-cc-pVDZ-PP modifiée (mAVDZ)^{[20],[21]} pour les électrons restants. Pour les autres atomes, nous avons sélectionné la base de fonctions aug-cc-pVDZ^{[22],[23],[24]}. Les fréquences harmoniques de vibration ont été déterminées analytiquement (DFT) ou par différences finies du gradient analytique (SODFT).

La contribution des effets de la solvation est prise en compte à l'aide de calculs combinant le modèle implicite de solvant CPCM et le modèle de cavités UAHF^[25]. Cependant, le modèle UAHF n'inclut pas de paramètres propres au bore et à l'astate. Pour ce dernier, nous avons utilisé les quelques paramètres publiés récemment^{[26],[21]}. S'agissant de l'atome de bore, n'ayant pu trouver dans la littérature de données expérimentales fiables permettant de générer des paramètres cohérents à ceux déjà présents dans le modèle UAHF, nous avons retenu deux options :

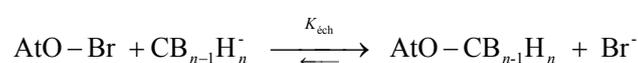
- C* : elle consiste à prolonger l'analogie présentée précédemment entre le carbone et le bore. La détermination des rayons de cavité du bore utilise les procédures du modèle UAHF pour le carbone.
- 3P : constatant que le rayon de van der Waals du bore est plus proche du rayon de base utilisé dans le modèle UAHF pour les éléments de la 3^{ème} période, la détermination des rayons de cavité du bore utilise les procédures du modèle UAHF pour les éléments de la 3^{ème} période.

Par ailleurs, nous avons utilisé pour les atomes d'hydrogènes ne pouvant être attribués à un atome de bore particulier, une cavité de rayon 1,1 Å conformément au modèle UAHF. Notons enfin que seule la contribution électrostatique a été retenue dans le calcul des enthalpies libres de solvation. Ceux-ci ont été réalisés avec la méthode HF et les bases de fonctions double zêta mentionnées précédemment. Les structures des différentes espèces ont été optimisées à la fois en présence et en l'absence du solvant. Sauf contre-indications, les résultats présentés dans ce chapitre ont été obtenus au niveau de théorie SO-B3LYP/mAVDZ, et si nécessaire,

les effets du solvant aqueux au niveau de théorie CPCM-UAHF HF/mAVDZ (cavité 3P pour le bore).

II-Réactions de AtO^+ avec les *closo*-carborates ($\text{CB}_{n-1}\text{H}_n^-$)

Tout d'abord, on s'intéresse à l'interaction d' AtO^+ avec différentes cages de bore modèles et monochargées, les *closo*-carborates ($\text{CB}_{n-1}\text{H}_n^-$). Aucun des composés étudiés par Wilbur pour le marquage avec ^{211}At ne comportait de telles cages. Toutefois, cette série revêt un intérêt particulier : l'étude de réactions d'échange de ligand, telles qu'illustrées ci-dessous avec Br^- en tant que ligand de référence, permet d'estimer les constantes d'équilibre des réactions entre AtO^+ et les *closo*- $\text{CB}_{n-1}\text{H}_n^-$.



La constante d'équilibre de la réaction entre AtO^+ et Br^- est connue expérimentalement avec précision^[21]. A partir du calcul de la constante d'équilibre de la réaction d'échange, $K_{\text{éch}}$, on obtient par simple déduction une estimation de la constante d'équilibre de la réaction entre AtO^+ et le *closo*-carborate. Un *closo*-carborate peut être considéré comme un dérivé de *closo*-borate ($\text{B}_n\text{H}_n^{2-}$), pour lequel un atome de bore de la cage est substitué par un carbone. Selon la taille et le degré de symétrie du composé *closo*-borate « parent », plusieurs dérivés carbonés sont possibles qui diffèrent entre eux selon la position occupée par le carbone. L'adjonction d' AtO^+ peut alors conduire à de multiples isomères, ce qui rend ce type d'étude particulièrement longue.

1. Le *closo*-dodécacarborate

Le premier ligand étudié dans la série des *closo*-carborates est le *closo*-dodécacarborate, $\text{CB}_{11}\text{H}_{12}^-$, qui présente une structure de symétrie C_{5v} . En plus de la structure calculée, la Figure 1 fait également apparaître les charges atomiques déterminées par l'approche NPA^[27]. On peut différencier trois types d'atome de bore constitutifs du squelette de la cage : cinq bores équivalents en position α , par rapport au carbone, et portant une charge positive (B_α), cinq bores équivalents en position β et portant une charge négative (B_β), et un dernier bore en position antipodale, à l'opposé du carbone, qui porte également une charge négative (B_α). Ces résultats sont cohérents avec la description donnée dans la littérature dans

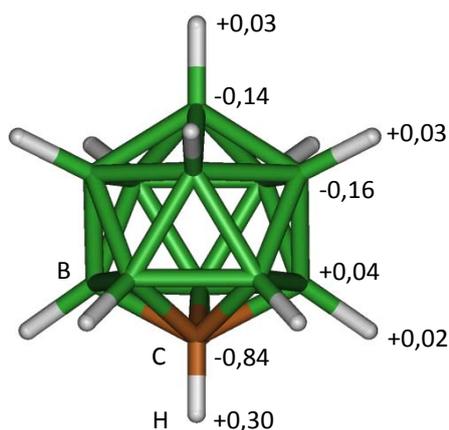


Figure 5. Structure et charges NPA calculées au niveau B3LYP/aug-cc-pVDZ pour le *closo*-CB₁₁H₁₂⁻.

Tableau 1. Energies relatives (kJ mol⁻¹) des produits AtO-*closo*-CB₁₁H₁₂⁻ les plus stables.

Phase gaz	0	3	279
Phase aqueuse	0	4	219

la mesure où l'effet inductif du carbone sur les atomes de bores proches se réduit avec la distance^[28]. On peut envisager qu'une attaque électrophile d'AtO⁺ privilégiera les bores les plus négativement chargés, mais il faut rester prudent et les différentes interactions possibles ont été étudiées.

La modélisation au niveau de théorie SO-B3LYP/mAVDZ, nous a permis de localiser plusieurs isomères de multiplicité de spin singulet sur la surface d'énergie potentielle. Les résultats présentés dans le Tableau 1 montrent que les deux isomères les plus stables en phase gazeuse correspondent à une interaction entre l'oxygène d'AtO⁺ et un atome de bore de type B_β ou B_α. La distance calculée oxygène-bore, en moyenne de 1,365 Å, n'est pas très éloignée de celles mesurées dans le cas du dioxyde de bore, de 1,265 Å pour les liaisons doubles O-

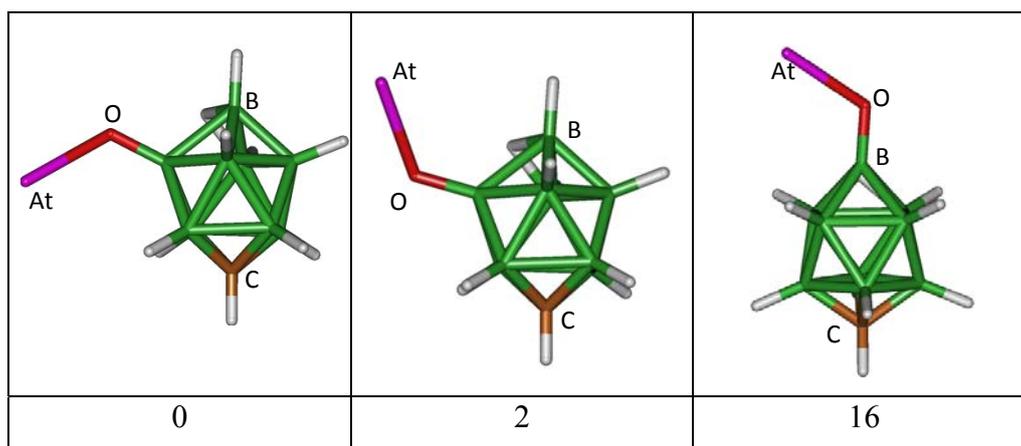
B^[29]. On peut raisonnablement penser qu'il y a dans les deux cas formation d'une liaison covalente O–B. Par ailleurs, l'atome d'hydrogène initialement sur l'atome de bore qui subit l'attaque électrophile, se trouve relégué au niveau d'une des faces triangulaires adjacentes. Les isomères résultant soit de la formation d'une liaison O–B avec un bore de type B_α, soit d'une interaction directe entre l'astate et un atome de bore, soit de l'interaction avec le vertex C–H (formation d'une liaison O–C), sont beaucoup moins stables. L'intégration des effets de la solvation, par l'intermédiaire d'un modèle de continuum (CPCM/UAHF au niveau HF/mAVDZ), ne modifie qu'à la marge cette répartition. Vraisemblablement, deux isomères prédominent en solution aqueuse et ils sont caractérisés par la formation d'une liaison covalente O–B_α ou O–B_β. Dans une certaine mesure, ce résultat révèle une similarité avec les réactions entre AtO⁺ et les ligands aromatiques hétéroatomiques étudiés précédemment (cf. chapitre 3) : par l'intermédiaire de l'oxygène, AtO⁺ forme une liaison covalente avec les bores les plus nucléophiles du squelette aromatique.

Signalons enfin que l'étude de la réaction d'échange de ligand entre Br⁻ et le *closo*-CB₁₁H₁₂⁻ conduit à la valeur suivante : Log $K_{éch} = 3,8$. Sachant que $\text{Log } K_{MCLL}^{Br^-} = 2,7 \pm 0,2^{[21]}$, on en déduit $\text{Log } K_{calc}^{CB_{11}H_{12}^-} = 6,5 \pm 0,2$. Par rapport aux travaux de Wilbur, ceci confirme qu'AtO⁺ peut présenter une affinité importante avec le bore. Cependant, cela pourrait dépendre fortement de l'environnement de l'atome de bore : au cours d'une étude antérieure, il n'avait pu être mis en évidence d'interaction notable entre AtO⁺ et BH₃^[30]. Il est donc apparu important de compléter ce travail par l'étude d'autres *closo*-carborates.

2. Le *closo*-décacarborate

Dans un deuxième temps, nous avons exploré l'interaction entre AtO⁺ et le *closo*-décacarborate, CB₉H₁₀⁻. La structure de ce carborate dérive de celle du *closo*-B₁₀H₁₀²⁻. Substituer un vertex B–H par C–H conduit à former deux isomères possibles (voir Figure 4). Ainsi qu'il a été discuté précédemment, seul l'isomère présentant un carbone apical est d'intérêt en chimie^{[10],[11],[12]}. Naturellement, la réaction d'AtO⁺ avec le *closo*-1-CB₉H₁₀⁻ peut conduire à plusieurs espèces possibles. Celles résultant soit de la formation d'une liaison O–B avec un bore de type B_α, soit d'une interaction directe entre l'astate et un atome de bore, soit de l'interaction d'AtO⁺ avec le vertex C–H (formation d'une liaison O–C), présentent des énergies élevées. Seuls les trois isomères les plus stables sont présentés dans le Tableau 2,

Tableau 2. Energies relatives en phase aqueuse (kJ mol^{-1}) des produits $\text{AtO-closo-1-CB}_9\text{H}_{10}^-$ les plus stables.



avec leurs énergies relatives. Ils sont issus de l'attaque électrophile de AtO^+ sur les atomes de bore de type B_β et B_a , qui sont chargés négativement. Les calculs indiquent que les deux conformères qui correspondent à la formation d'une liaison covalente O-B_β prédominent en solution aqueuse. La longueur moyenne des liaisons O-B_β calculée, de 1,356 Å, est semblable à celle obtenue pour le système $\text{AtO-closo-CB}_{11}\text{H}_{12}$.

A partir de l'étude de la réaction d'échange de ligand entre Br^- et le $\text{closo-1-CB}_9\text{H}_{10}^-$, on en déduit pour la réaction entre AtO^+ et le $\text{closo-1-décaborate}$ $\text{Log } K_{\text{calc}}^{1-\text{CB}_9\text{H}_{10}^-} = 21,6 \pm 0,2$. Il s'agit de la constante d'équilibre la plus forte calculée jusqu'à présent. De tous les ligands modèles étudiés, le $\text{closo-1-décaborate}$ se détache nettement, avec une affinité pour AtO^+ prédite 8 ordres de grandeur plus importante que pour le pyrrole. Une poursuite de cette étude est de considérer les closo-carborates qui sont de taille juste supérieure, à 11 vertex, et inférieure, à 9 vertex. En effet, la comparaison des résultats théoriques obtenus pour le $\text{closo-dodécaborate}$ et le $\text{closo-1-décaborate}$ montre une (importante) augmentation de l'affinité pour AtO^+ quand la taille de la cage de bore diminue. Nous nous proposons donc de vérifier cela, et éventuellement de révéler un closo-carborate avec un plus fort potentiel.

3. Les closo-nonacborate et $\text{closo-undécaborate}$

2 et 4 isomères ont été obtenus respectivement pour les closo-nonacborate et $\text{closo-undécaborate}$. Cependant, les calculs théoriques prévoient dans chaque cas un isomère très nettement plus stable que les autres. Sur la Figure 6 sont présentées les deux seules

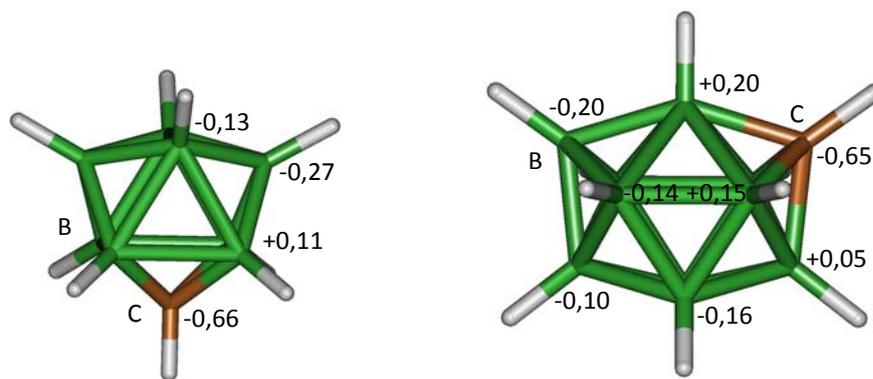


Figure 6. Structures et charges NPA calculées au niveau B3LYP/aug-cc-pVDZ pour les *closo-4-CB₈H₉⁻* (gauche) et *closo-2-CB₁₀H₁₁⁻* (droite).

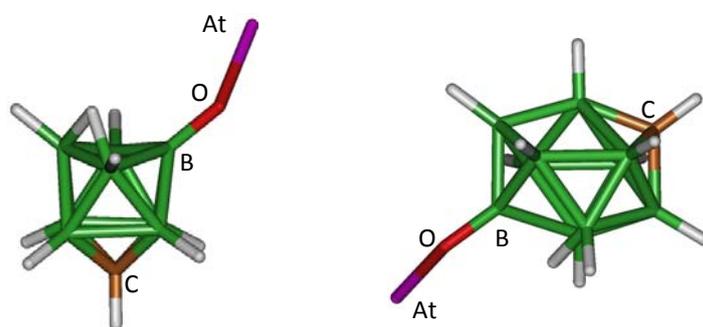
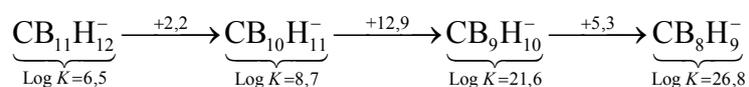


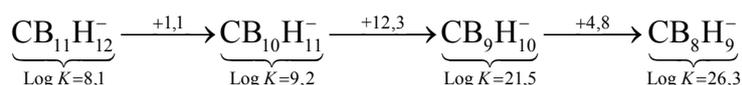
Figure 7. Structures calculées des produits AtO-*closo-4*-nonacborate (gauche) et AtO-*closo-2*-undécaborate (droite) les plus stables en phase aqueuse.

structures retenues, correspondant aux *closo-4*-nonacborate (symétrie moléculaire C_{2v}) et *closo-2*-undécaborate (symétrie moléculaire C_s). A nouveau, l'interaction avec AtO^+ privilégie la formation d'une liaison covalente O–B entre l'oxygène d' AtO^+ et un atome de bore B_β , dans le cas du *closo-4-CB₈H₉⁻*, ou B_a , dans le cas du *closo-2-CB₁₀H₁₁⁻* (voir Figure 7).

Le calcul de constantes d'échange de ligands avec Br^- conduit à une constante d'équilibre pour la réaction entre AtO^+ et le *closo-2*-undécaborate telle que : $\text{Log } K_{\text{calc}}^{2-\text{CB}_{10}\text{H}_{11}^-} = 8,7 \pm 0,2$. Pour la réaction avec le *closo-4*-nonacborate, on a : $\text{Log } K_{\text{calc}}^{4-\text{CB}_8\text{H}_9^-} = 26,8 \pm 0,2$. L'ensemble des résultats obtenus jusqu'à présent pour la série des *closo*-carborates est résumé ci-dessous :



Il semble bien que l'affinité pour AtO^+ augmente quand la taille de la cage de bore diminue. Cette augmentation n'est pas régulière avec le nombre de vertex constitutifs de la cage. Au final, on prévoit 20 ordres de grandeur d'écart entre le plus grand et le plus petit des *closo*-carborates, ce qui est considérable pour des espèces de nature très voisines. Nous avons voulu tester la dépendance de ces résultats selon le modèle de cavité utilisé pour le bore. Les résultats ci-dessous ont été obtenus avec des cavités C^* pour le bore :



On constate que le choix du modèle de cavité pour le bore influe peu sur les résultats. Ceci confirme donc le très grand potentiel du *closo*-4- CB_8H_9^- pour le marquage avec ^{211}At , la constante d'équilibre pour la réaction avec AtO^+ étant de l'ordre de 10^{26} .

Encouragé par la tendance révélée précédemment, nous avons également étudié les réactions d' AtO^+ avec des *closo*-carborates à 6 et 7 vertex. Cependant, l'addition d' AtO^+ entraîne une déformation importante de la structure de ces petites cages. Une face triangulaire se distend jusqu'à former une sorte d'ouverture sur les électrons aromatiques anciennement au centre de la cage (voir Figure 8). En milieu biologique, on peut alors penser que ces cages de petite taille, une fois marquée, deviennent réactives par rapport à des agents présents dans l'environnement. Ceci pourrait entraîner une dégradation importante du chélate qui perdrait son intérêt. Ces incertitudes nous ont conduit à abandonner l'étude des *closo*-carborates de petite taille.

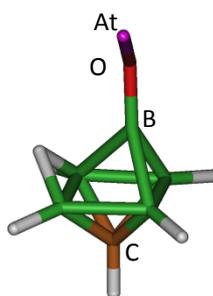
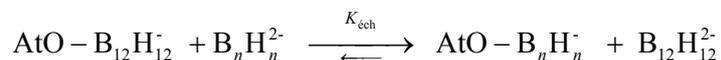


Figure 8. Structure calculée du produit $\text{AtO-closo-hexacaborate}$ le plus stable en phase aqueuse.

III-Complexation de AtO^+ avec les *closo*-borates ($\text{B}_n\text{H}_n^{2-}$)

Les motifs de cage de bore utilisés le plus récemment par Wilbur pour les évaluations *in vivo* correspondent aux *closo*-borates, $\text{B}_n\text{H}_n^{2-}$. Il a notamment été montré que coupler les cages *closo*-décaborate et *closo*-dodécaborate à des biomolécules par la suite marquées avec ^{211}At permet d'éviter une désastatination *in vivo*^[2]. Mais des différences se sont révélées quant aux propriétés de ces deux cages. Il semble alors naturel de s'intéresser à l'interaction d' AtO^+ avec ce type de cage. Toutefois, nous ne disposons pas de ligand portant une charge négative double (-2) et pour lequel la constante d'équilibre de la réaction avec AtO^+ est connue expérimentalement avec précision. Ainsi, pour l'étude de la série des *closo*-borates nous ne pourrions accéder qu'à des constantes d'équilibre relatives, déterminées à partir de réactions d'échange de ligand telles qu'illustrées ci-dessous :



Le *closo*-dodécaborate ($\text{B}_{12}\text{H}_{12}^{2-}$) joue donc le rôle de ligand de référence et les constantes d'équilibre sont calculées par rapport à la réaction entre AtO^+ et le *closo*- $\text{B}_{12}\text{H}_{12}^{2-}$.

1. Le *closo*-dodécaborate

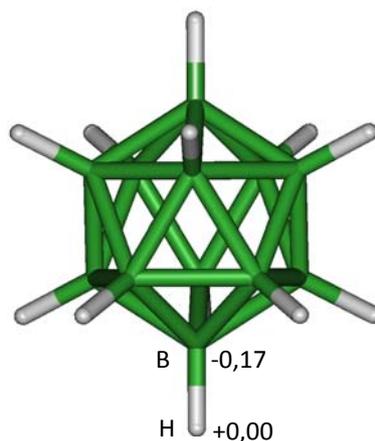
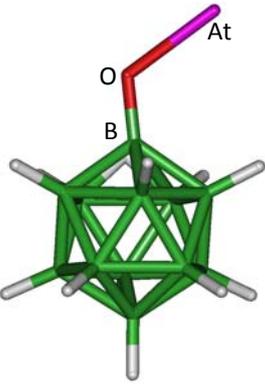
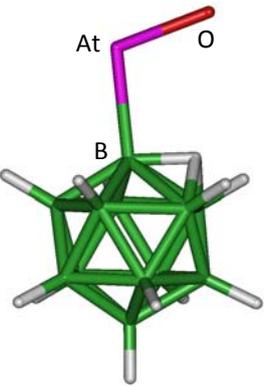


Figure 9. Structure et charges NPA calculées au niveau B3LYP/aug-cc-pVDZ pour le *closo*- $\text{B}_{12}\text{H}_{12}^{2-}$.

La structure du *closo*-dodécaborate est hautement symétrique (I_h) et les deux charges négatives sont réparties sur les 12 vertex équivalents constituant la cage (voir Figure 9). Deux types d'interaction sont possibles avec AtO^+ : soit le bore interagit directement avec l'atome

d'astate d' AtO^+ , soit avec l'oxygène. La modélisation au niveau de théorie SO-B3LYP/mAVDZ prévoit l'espèce issue de l'interaction avec At moins stable de plus de 260 kJ mol^{-1} . C'est l'interaction avec l'oxygène qui conduit à l'espèce la plus stable. La distance O–B calculée, de $1,391 \text{ \AA}$, indique dans ce cas la formation d'une liaison covalente simple. L'atome d'hydrogène initialement porté par le bore est repoussé à la surface d'une des faces triangulaires adjacentes. Les résultats présentés dans le Tableau 3 montrent que la prise en compte de la solvation (modèle CPCM/UAHF au niveau HF/mAVDZ) confirme la prédominance de l'espèce correspondant à la formation de la liaison O–B. Le fait que la réaction entre AtO^+ et le $\text{closo-B}_{12}\text{H}_{12}^{2-}$ admette un seul produit, qui par ailleurs s'avère relativement aisé à caractériser, constitue une des raisons justifiant le choix du *closo*-dodécaborate comme ligand de référence.

Tableau 3. Energies relatives (kJ mol^{-1}) des produits $\text{AtO-closo-B}_{12}\text{H}_{12}^-$ les plus stables.

		
Phase gaz	0	267
Phase aqueuse	0	227

2. Le *closo*-décaborate

La deuxième cage étudiée dans cette série est le *closo*-décaborate ($\text{B}_{10}\text{H}_{10}^{2-}$) qui présente une symétrie D_{4d} avec deux atomes de bore apicaux et pentacoordinés, et huit autres équivalents et hexacoordinés (voir Figure 10). La distinction entre les deux types de bore est également soulignée au niveau des charges atomiques NPA : les atomes de bore pentacoordinés portent une charge négative d'un tiers supérieure à ceux hexacoordinés. Au moins quatre possibilités d'interaction avec AtO^+ sont donc envisageables. De même que pour les *closo*-carborates et le *closo*-dodécaborate, les calculs théoriques prévoient que la réaction avec AtO^+ conduit préférentiellement à former une liaison covalente O–B. Les résultats du

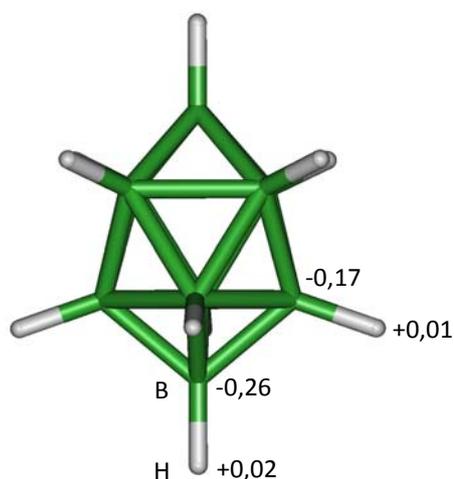


Figure 10. Structure et charges NPA calculées au niveau B3LYP/aug-cc-pVDZ pour le *closo*-B₁₀H₁₀²⁻.

Tableau 4. Energies relatives en phase aqueuse (kJ mol⁻¹) des produits AtO-*closo*-B₁₀H₁₀⁻ les plus stables.

0	2	25	236

Tableau 4 précise que deux conformères prédominent en solution aqueuse. Ils sont issus de la formation d'une liaison O-B avec un atome de bore latéral (hexacoordiné) et se différencient par l'orientation de l'atome d'astate. La longueur moyenne calculée des liaisons O-B est de 1,372 Å.

L'étude de la réaction d'échange de ligand entre les *closo*-B₁₀H₁₀²⁻ et *closo*-B₁₂H₁₂²⁻ conduit à la valeur suivante : Log $K_{éch}$ = 15,9. Sur la base de nos calculs, le *closo*-décaborate présente donc une affinité pour AtO⁺ très supérieure à celle du *closo*-dodécaborate. Wilbur et *al.*^[2] ont précédemment constaté que le rendement de marquage par ²¹¹At du [*closo*-B₁₀H₉-CONHpropyl]²⁻ est notablement supérieur à celui du [*closo*-B₁₂H₁₁-CONHpropyl]²⁻. Ceci paraît cohérent avec la plus grande stabilité thermodynamique prévue pour le système AtO-*closo*-B₁₀H₁₀⁻. Par ailleurs, l'augmentation de l'affinité observée entre les cages à 12 et 10

vertex est très proche de celle remarquée pour les *closo*-carborates : entre les *closo*-CB₁₁H₁₂⁻ et *closo*-CB₉H₁₀⁻, la constante d'échange calculée est telle que $\text{Log } K_{\text{éch}} = 15,1$. La tendance liant augmentation d'affinité pour AtO⁺ et diminution de la taille de la cage semble être transposable.

3. Les *closo*-nonaborate et *closo*-undécaborate

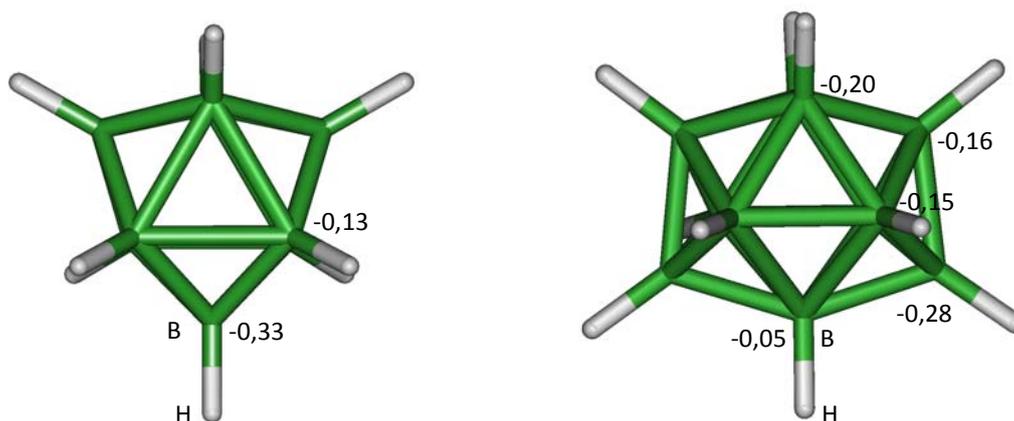


Figure 11. Structures et charges NPA calculées au niveau B3LYP/aug-cc-pVDZ pour les *closo*-B₉H₉²⁻ (gauche) et *closo*-B₁₁H₁₁²⁻ (droite).

Pour compléter notre étude, nous avons considéré également les *closo*-borates à 9 et 11 vertex qui sont présentés sur la Figure 11. Le *closo*-nonaborate adopte une symétrie moléculaire D_{3h} et la structure du *closo*-undécaborate est C_{2v} . A nouveau, l'interaction avec AtO⁺ privilégie la formation d'une liaison covalente O–B entre l'oxygène de AtO⁺ et un atome de bore. Les espèces issues d'une interaction entre At et un bore sont bien moins stables. Dans le cas du *closo*-nonaborate, il semble que ce soit la formation d'une liaison O–B avec un des atomes de bore hexacoordinés qui conduise à l'espèce la plus stable (voir Figure 12). Cependant, l'addition d'AtO⁺ entraîne une déformation importante de la structure de la cage : une face triangulaire se distend jusqu'à former une sorte d'ouverture. Celle-ci entraîne une certaine disponibilité des électrons aromatiques (antérieurement inclus dans la cage) pour interagir avec des agents présents dans l'environnement. Cela pourrait altérer dans le milieu biologique la fonction désirée de la cage qui est d'assurer le couplage de ²¹¹At aux biomolécules vectrices. Remarquons que les énergies calculées prévoient que le *closo*-nonaborate fixe plus fortement AtO⁺ que les *closo*-dodécaborate et *closo*-décaborate, mais par

précaution nous n'avons pas souhaité exploiter d'avantage ces résultats et poursuivre l'étude de ce ligand modèle.

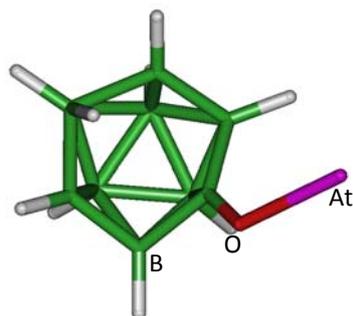


Figure 12. Structure calculée du produit AtO-*closo*-nonaborate le plus stable en phase aqueuse.

Un comportement atypique est également constaté dans le cas de *closo*-undécaborate. Si l'interaction la plus forte avec AtO^+ conduit à la formation d'une liaison O-B, elle entraîne également une déformation de la cage de bore. Celle-ci se réarrange pour faire apparaître une cage de taille inférieure à 10 vertex telle que représentée sur la Figure 13. Le gain énergétique résulte certainement de la stabilité et de l'aromaticité particulière des cages formées de 10 bores^[9], comme cela est illustré sur la Figure 3. Les énergies calculées prévoient que l'affinité d' AtO^+ pour le *closo*-undécaborate est significativement plus grande que pour les trois *closo*-borates étudiés précédemment. Cependant, nous préférons également traiter avec précaution ces résultats compte tenu de l'impact insolite de l'addition d' AtO^+ au *closo*-undécaborate.

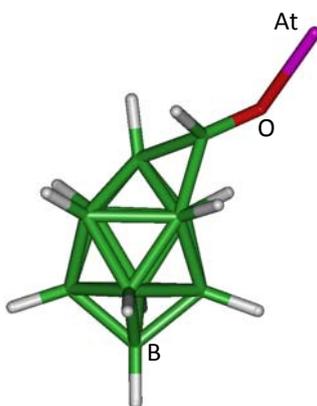


Figure 13. Structure calculée du produit AtO-*closo*-undécaborate le plus stable en phase aqueuse.

Enfin, nous avons également étudié les réactions d' AtO^+ avec des *closo*-borates à 6 et 7 vertex. Comme avec les *closo*-carborates de petite taille et le *closo*-nonaborate, l'interaction

avec AtO^+ entraîne une déformation de la structure de la cage qui paraît s'ouvrir. Nous avons alors arrêté nos investigations sur la série des *closo*-borate.

IV-Comparaison avec les iodoboranes

Les travaux de Wilbur et collaborateurs, qui portent sur l'utilisation de cages de bore pour fixer ^{211}At , ont pour origine des études ayant montré que les *nido*-carboranes peuvent être utilisés en radio-iodothérapie comme agent de chélation de ^{125}I à certaines biomolécules^[15] aussi bien qu'à des anticorps^[16]. Wilbur fait encore usage de l'analogie avec l'iode^[4]: l'étude de marquage avec ^{211}At de différents chélates est doublé de l'étude des mêmes chélates marqués à l'iode. Le chélate marqué à l'astate est jugé stable *in vivo* si la biodistribution est comparable à celle obtenue avec le même chélate marqué avec ^{125}I . Bien qu'au cours de ses études, Wilbur utilise probablement l'astate sous la forme AtO^+ (ainsi que nous l'avons indiqué précédemment compte tenu des conditions expérimentales), la comparaison avec l'iode n'est pas dénuée d'intérêts. C'est ce que nous nous proposons d'illustrer dans cette partie.

Tableau 5. Caractéristiques des sites de fixation d' AtO^+ et I pour différentes cages de bore.

Cage	Coordination	Charge NPA	Site privilégié de fixation	
			AtO^+	I
<i>closo</i> - $\text{CB}_{11}\text{H}_{12}^-$	6	-0,14	++	++ ^[31]
	6	-0,16	+	
<i>closo</i> - $\text{CB}_9\text{H}_{10}^-$	6	-0,17	++	++ ^[32]
	5	-0,18		++ ^[33]
<i>closo</i> - CB_8H_9^-	6	-0,13	++	++ ^[34]
	5	-0,27		
<i>closo</i> - $\text{B}_{12}\text{H}_{12}^{2-}$	6	-0,17	++	++ ^[35]
<i>closo</i> - $\text{B}_{10}\text{H}_{10}^{2-}$	6	-0,17	++	++ ^[36]
	5	-0,26		+ ^[36]
<i>closo</i> - $\text{B}_9\text{H}_9^{2-}$	6	-0,13	++	++ ^[37]
	5	-0,33		

Parmi les cages de bore étudiées précédemment, sont répertoriées dans le Tableau 5 celles dont les structures cristallographiques sont connues pour des dérivés iodés. Il est précisé, parmi les atomes de bore nucléophiles de la cage, le site substitué avec l'iode. Une comparaison avec les sites privilégiés pour la fixation d' AtO^+ est réalisée. Une bonne correspondance apparaît : I et AtO^+ privilégient les atomes de bore hexacoordinés et peu chargés négativement. Pour le *closo*- $\text{CB}_{11}\text{H}_{12}^-$, la modélisation prévoit en solution un mélange de deux isomères dont le plus stable correspond à une addition d' AtO^+ sur l'atome de bore antipodal (hexacoordiné et avec la plus faible charge négative). C'est aussi ce site qui est expérimentalement substitué par l'iode^[31] et par le brome^[38]. Dans le cas du *closo*- $\text{B}_{10}\text{H}_{10}^{2-}$, deux types d'atome de bore (hexacoordiné et pentacoordiné) constituent la cage et les deux peuvent fixer de l'iode^[36]. Expérimentalement, l'isomère majoritaire correspond à une substitution sur un bore latéral faiblement chargé. C'est également en formant une liaison avec un bore hexacoordiné qu' AtO^+ conduit à l'espèce la plus stable. Inspectons pour dernier exemple le cas du *closo*- $\text{CB}_9\text{H}_{10}^-$. Parmi les bores chargés négativement, les calculs favorisent nettement l'attaque électrophile d' AtO^+ sur un atome hexacoordiné. En revanche, selon les conditions expérimentales la substitution avec l'iode se fait soit sur un atome de bore hexacoordiné^[32], soit sur celui pentacoordiné^[33]. Dans le cas des dérivés une fois bromés, l'analyse des structures disponibles dans la base de données cristallographiques de Cambridge (CSD) montre que l'unique site de substitution est un bore hexacoordiné et chargé négativement^{[33],[39]}.

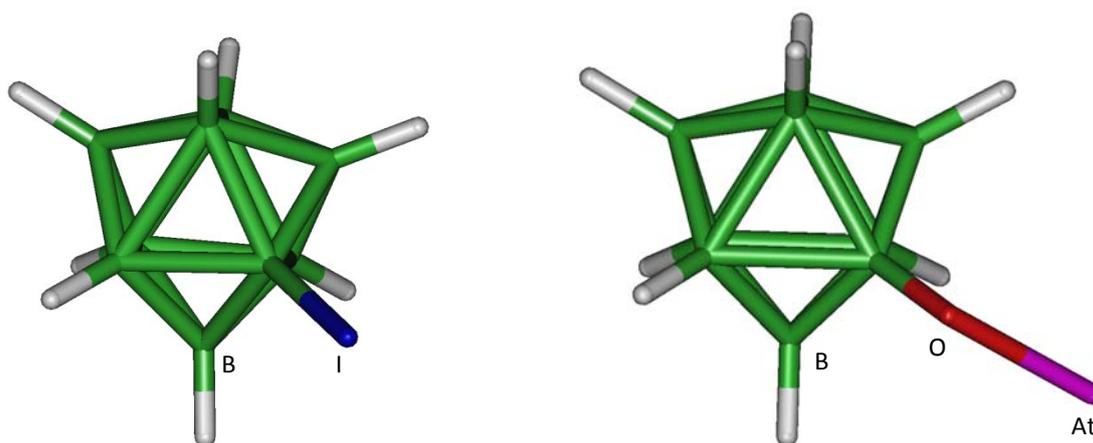


Figure 14. Structure DRX^[37] du *closo*-1-I- $\text{B}_9\text{H}_8^{2-}$ (gauche) et structure calculée au niveau CPCM/UAHF-HF/mAVDZ du *closo*-1- $\text{AtO-B}_9\text{H}_8^{2-}$ (droite).

Il existe un élément de plus grande importance qui distingue notre étude sur l'addition d' AtO^+ des résultats cristallographiques obtenus sur les dérivés iodés. Sur la Figure 14 est présentée la structure obtenue par diffraction de rayons X du *closo*-1-iodo-nonaborate. La comparaison avec la Figure 12 est très instructive. Si le *closo*-1-iodo-nonaborate ne possède que 8 atomes d'hydrogène, l'attaque électrophile d' AtO^+ sur un vertex B–H repousse son hydrogène vers d'autres bores. Le fait de conserver cet hydrogène à la surface de la cage peut entraîner une forte instabilité de la cage elle-même, qui dans le cas du *closo*-nonaborate s'ouvre pour donner la structure présentée sur la Figure 12. Il a été discuté précédemment des inconvénients prévisibles de cette déformation de la cage. En revanche, si l'addition d' AtO^+ s'accompagne de l'élimination du proton (8 atomes d'hydrogène au total) alors la cage préserve sa stabilité structurelle, comme illustré sur la Figure 14. La persistance ou non de l'hydrogène a donc d'importantes implications pour le marquage avec ^{211}At . Cependant, les interrogations portant sur l'éventuelle élimination, dans les conditions expérimentales, d'un proton concomitante avec la fixation d' AtO^+ sont actuellement sans réponse. Il existe par exemple une structure cristallographique du *closo*- $\text{B}_{10}\text{H}_{11}^-$ qui fait état d'un proton surnuméraire à la verticale d'une face triangulaire de la cage^[40]. Comme le montre la Figure 15, la superposition à la structure calculée du produit le plus stable *AtO*-*closo*-décaborate fait apparaître de fortes similitudes, en particulier en ce qui concerne la position de l'hydrogène surnuméraire (H1A) du *closo*- $\text{B}_{10}\text{H}_{11}^-$.

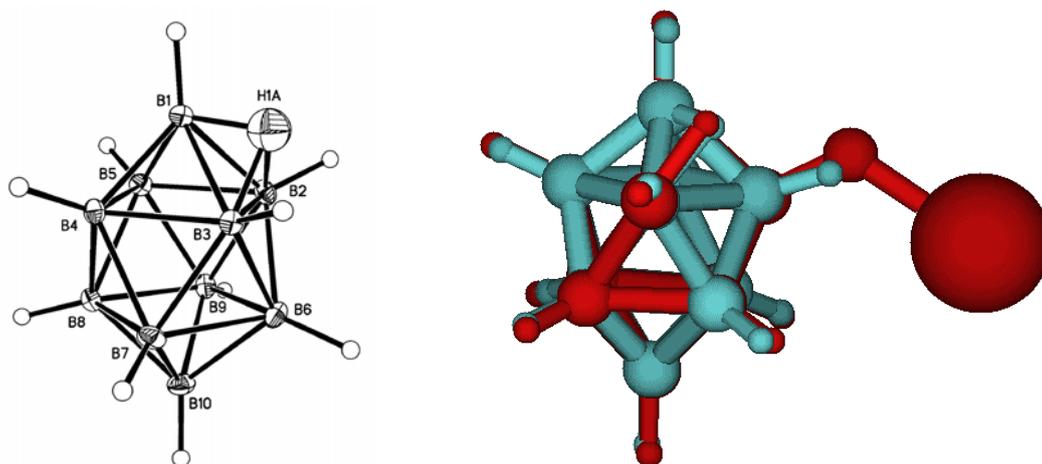


Figure 15. Structure DRX du *closo*- $\text{B}_{10}\text{H}_{11}^-$ avec ellipsoïdes de probabilité de présence (gauche)^[40] et superposée (bleue) avec celle calculée (rouge) du produit *AtO*-*closo*-décaborate le plus stable (droite).

V-Conclusion

L'objectif dans ce chapitre était d'évaluer le potentiel de différentes cages de bore pour la vectorisation de ^{211}At . Ce travail s'inscrit dans un programme préparatoire à une étude clinique prévue en 2014 pour le traitement des cancers métastatiques de la prostate. Une fixation forte d' AtO^+ est prédite pour les *closo*-carborates. Elle se traduit par la formation d'une liaison covalente entre l'oxygène d' AtO^+ et un atome de bore, chargé négativement et préférentiellement hexacoordiné. Les calculs prévoient d'autre part une augmentation importante de l'affinité avec AtO^+ quand la taille de la cage des *closo*-carborates diminue. Ces tendances paraissent se confirmer pour les *closo*-borates, mais il est possible que l'augmentation d'affinité puissent également dépendre de la diminution du caractère aromatique des cages ($\text{closo-B}_{12}\text{H}_{12}^{2-} > \text{closo-B}_{10}\text{H}_{10}^{2-} > \text{closo-B}_9\text{H}_9^{2-}$, voir Figure 3). Globalement, les résultats obtenus sont tout à fait encourageants. Sachant que pour le *closo*-dodécarborate, (i) la constante d'équilibre calculée pour la réaction avec AtO^+ est de $10^{6,5}$, et (ii) des mesures préliminaires de constantes d'équilibre s'accordent autour d'une valeur de $10^{5,2}$, on peut envisager une fixation très forte pour le *closo*-nonacarborate. Des mesures de constantes d'équilibre sont également désirées pour le *closo*-nonaborate que l'on prédit potentiellement plus intéressant que les *closo*-décaborate et *closo*-dodécarborate déjà évalués par le groupe de Wilbur^[2].

Un élément essentiel qui nécessite aussi des investigations expérimentales est la détermination de la charge/état de protonation des cages de bore couplées avec AtO^+ . Les modélisations révèlent des comportements très différents selon que l'attaque électrophile d' AtO^+ s'accompagne ou pas de l'élimination d'un proton (et donc un changement de la charge totale d'une unité). La charge des produits (0 ou -1) de la réaction entre AtO^+ et le *closo*-dodécarborate pourrait être révélée par HPLC anionique ou au cours d'expériences d'électromobilité. Ce type d'étude est en cours d'évaluation par nos collègues radiochimistes du laboratoire SUBATECH. Par ailleurs, la modulation de la charge des cages de bore influe très certainement sur la distribution tissulaire des biomolécules marquées à ^{211}At ^[2]. On pourrait notamment s'intéresser à la série des *closo*-carboranes ($\text{C}_2\text{B}_{n-2}\text{H}_n$) et plus particulièrement au *closo*-1,2-dodécarborane dont la chimie est largement développée^[13].

On a précédemment abordé certaines similarités entre carbone et bore, en particulier dans la manière dont l'oxygène d' AtO^+ mène l'attaque électrophile pour former une liaison

covalente avec les systèmes aromatiques. L'astate acquiert une position excentrée et on note l'apparition selon l'axe de la liaison O–At d'une zone de faible densité électronique correspondant au trou σ caractéristique des halogènes. Ceci est illustré sur la Figure 16 dans le cas de la réaction avec le *closo*-décaborate. Il pourrait donc également être intéressant pour les cages de bore d'utiliser le potentiel de l'astate de participer à des liaisons halogène pour renforcer la fixation. Une première étape d'une telle étude serait d'évaluer ce potentiel par la modélisation à partir de systèmes simples (notamment l'évolution de la force de liaison halogène en fonction de la charge de la cage borée).

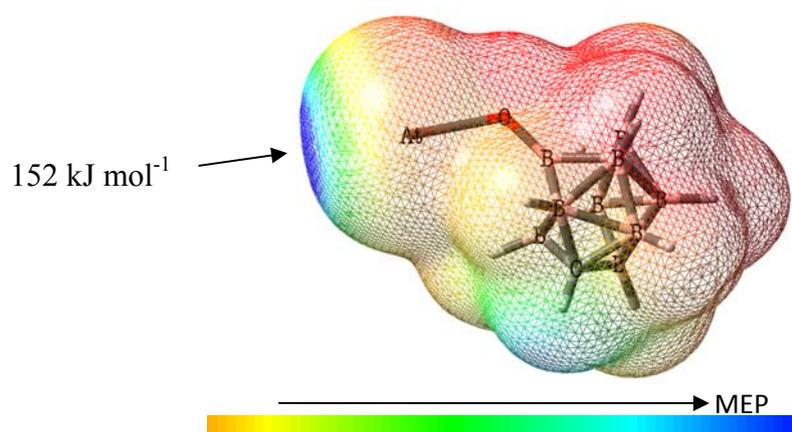


Figure 16. MEP calculé au niveau de théorie B3LYP/mAVDZ pour le produit AtO-*closo*-décaborate le plus stable.

Bibliographie

- [1] D. S. Wilbur, M. K. Chyan, D. K. Hamlin, R. L. Vessella, T. J. Wedge and M. F. Hawthorne, *Bioconjug. Chem.* **2007**, 18, 1226.
- [2] D. S. Wilbur, M. K. Chyan, D. K. Hamlin and M. A. Perry, *Bioconjug. Chem.* **2009**, 20, 591.
- [3] D. S. Wilbur, M. K. Chyan, D. K. Hamlin, H. Nguyen and R. L. Vessella, *Bioconjug. Chem.* **2011**, 22, 1089.
- [4] D. S. Wilbur, M. K. Chyan, H. Nakamae, Y. Chen, D. K. Hamlin, E. B. Santos, B. T. Kornblit and B. M. Sandmaier, *Bioconjug. Chem.* **2012**, 23, 409.
- [5] A. Stock Hydrides of Boron and Silicon; ed.; Cornell Univ. Press: Ithaca, New York, **1933**.
- [6] K. Wade, *J. Chem. Soc. D.* **1971**, 792.
- [7] M. Fox and K. Wade, *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75, 1315.
- [8] A. J. Welch, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3615.
- [9] P. V. R. Schleyer, K. Najafian and A. M. Mebel, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 6765.
- [10] R. J. Wiersema and M. F. Hawthorne, *Inorg. Chem.* **1973**, 12, 785.
- [11] S. A. Khan, J. H. Morris and S. Siddiqui, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1990**, 2053.
- [12] K. Nestor, B. Štíbrb, J. D. Kennedy, M. Thornton-Petta and T. Jelínekb, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1992**, 57, 1262.
- [13] M. Scholz and E. Hey-Hawkins, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7035.
- [14] J. F. Valliant, K. J. Guenther, A. S. King, P. Morel, P. Schaffer, O. O. Sogbein and K. A. Stephenson, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 232, 173.
- [15] D. S. Wilbur, D. K. Hamlin and R. R. Srivastava, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1994**, 35, 199.
- [16] M. F. Hawthorne and A. Maderna, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3421.
- [17] D. S. Wilbur, D. K. Hamlin, M. K. Chyan, B. B. Kegley, J. Quinn and R. L. Vessella, *Bioconjug. Chem.* **2004**, 15, 601.
- [18] D. S. Wilbur, M. K. Chyan, D. K. Hamlin, B. B. Kegley, R. Risler, P. M. Pathare, J. Quinn, R. L. Vessella, C. Foulon, M. R. Zalutsky, T. J. Wedge and M. F. Hawthorne, *Bioconjug. Chem.* **2003**, 15, 203.
- [19] M. Valiev, E. J. Bylaska, N. Govind, K. Kowalski, T. P. Straatsma, H. J. J. Van Dam, D. Wang, J. Nieplocha, E. Apra, T. L. Windus and W. A. de Jong, *Computer Physics Communications* **2010**, 181, 1477.
- [20] K. A. Peterson, D. Figgen, E. Goll, H. Stoll and M. Dolg, *J. Chem. Phys.* **2003**, 119, 11113.
- [21] J. Champion, M. Seydou, A. Sabatie-Gogova, E. Renault, G. Montavon and N. Galland, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13, 14984.
- [22] T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 1007.
- [23] R. A. Kendall, H. D. Thom and R. J. H., *J. Chem. Phys.* **1992**, 96, 6796–6806.
- [24] D. E. Woon and T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1358–1371.
- [25] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. Montgomery, J. A. , T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez and J. A. Pople Gaussian 03; revision C.02; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, **2004**.

- [26] J. Champion, C. Alliot, E. Renault, B. M. Mokili, M. Chérel, N. Galland and G. Montavon, *J. Phys. Chem. A* **2010**, 114, 576.
- [27] A. E. Reed, L. A. Curtiss and F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 899.
- [28] S. Körbe, P. Schreiber and J. Michl, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 5208.
- [29] <http://cccbdb.nist.gov/>.
- [30] D. Mérel, Rapport de stage de Licence Chimie; Université de Nantes: Nantes, **2010**.
- [31] A. G. Douglass, Z. Janousek, P. Kaszynski and V. G. Young, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 6361.
- [32] C. J. Sumbly, M. J. Carr, A. Franken, J. D. Kennedy, C. A. Kilner and M. J. Hardie, *New J. Chem.* **2006**, 30, 1390.
- [33] A. Franken, C. A. Kilner, M. Thornton-Pett and J. D. Kennedy, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, 67, 869.
- [34] T. Jelínek, M. Thornton-Pett and J. D. Kennedy, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, 67, 1035.
- [35] O. Haeckel and W. Preetz, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1995**, 621, 1454.
- [36] W. Preetz and C. Nachtigal, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1995**, 621, 1632.
- [37] K. Siegburg and W. Preetz, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 3280.
- [38] T. Jelinek, P. Baldwin, W. R. Scheidt and C. A. Reed, *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 1982.
- [39] L. Cunha-Silva, R. Ahmad, M. J. Carr, A. Franken, J. D. Kennedy and M. J. Hardie, *Cryst. Grow. Des.* **2007**, 7, 658.
- [40] S. G. Shore, E. J. M. Hamilton, A. N. Bridges, J. Bausch, J. A. Krause-Bauer, D. Dou, J. Liu, S. Y. Liu, B. Du, H. Hall, E. A. Meyers and K. E. Vermillion, *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 1175.

Conclusion générale et perspectives

L'objectif initial de ce travail de thèse consistait à explorer les propriétés métalliques de AtO^+ en solution. A cette fin, une sélection minutieuse de ligands modèles a été effectuée. D'un certain point de vue, on peut considérer que c'est un échec dont les causes sont, nos « certitudes » initiales et la nature même de l'astate. Si au sein de la série des halogènes le caractère métallique de l'astate est reconnu et encore récemment attesté^[1], l'étude des réactions entre AtO^+ et les composés organiques sélectionnés a révélé un autre mode d'interaction privilégié. Cela a permis toutefois de dégager des tendances intéressantes pour envisager des voies originales de vectorisation de ^{211}At . AtO^+ se comporte comme un réactif électrophile et l'oxygène canalise cette réactivité : il entraîne la formation de liaisons covalentes. Ceci est étayé par la cohérence des calculs théoriques et des mesures expérimentales actuellement disponibles. Malgré la grande richesse de la chimie organique associée à l'oxygène, les résultats obtenus indiquent que les ligands oxygénés possèdent les affinités les plus faibles des séries étudiées, du moins si celui-ci est neutre. En revanche, les ligands modèles soufrés et azotés ont montré une affinité intéressante pour AtO^+ . Celle-ci dépend toutefois de l'environnement de l'hétéroélément (l'état d'hybridation notamment). Les hétérocycles aromatiques semblent les plus prometteurs, avec des constantes d'équilibre calculées de l'ordre de 10^{10} . Ceci est attribué à la formation d'une liaison simple O–C et la stabilisation par effets mésomères de la charge positive apportée par AtO^+ au niveau de l'hétérocycle.

Parallèlement, une étude ayant des objectifs plus appliqués a été initiée. Inspirée de tests *in vivo* réalisés par le groupe de D.S. Wilbur^{[2],[3],[4],[5]}, elle s'est attachée à caractériser l'interaction d' AtO^+ avec des ligands chargés négativement. Il s'agit de cages aromatiques constituées d'atomes de bore dont certaines, utilisées pour fonctionnaliser des biomolécules et marquées avec ^{211}At , ont démontré une stabilité *in vivo* remarquable. Effectivement, les modélisations pour la série des *closo*-carborates ont permis de quantifier une très forte

interaction avec AtO^+ . Elle implique la formation d'une liaison covalente O–B entre l'oxygène d' AtO^+ et un des atomes de bore les plus nucléophiles. Les constantes d'équilibre calculées peuvent être supérieures à 10^{20} . Un comportement similaire est observé pour la série des *closo*-carborates, avec pour tendance une fixation plus forte quand la taille de la cage et le caractère aromatique diminuent. Dans une certaine mesure, des correspondances peuvent être relevées avec les hétérocycles aromatiques étudiés antérieurement. Sur la base de ces travaux et pour assurer le marquage de biomolécules vectrices, le *closo*-nonaborate apparaît comme un groupe fonctionnel potentiellement plus intéressant que les *closo*-décaborate et *closo*-dodécaborate déjà utilisés^{[2],[3],[4],[5]}.

Des travaux précédents, il apparaît qu'une fois qu' AtO^+ s'est lié au chélate par l'intermédiaire de son oxygène, alors l'astate recouvre des propriétés usuelles des halogènes, en particulier son aptitude à interagir via des liaisons halogène. Il pourrait être intéressant d'utiliser ce potentiel pour renforcer la fixation au chélate et d'autre part, de protéger At (par effet stérique) en empêchant son interaction avec le milieu biologique environnant. Nous avons montré que la gamme de force de liaison halogène d'At s'étend dans ces conditions sur plus de 9 unités logarithmiques, avec un maximum pour les bases de Lewis possédant un azote à géométrie tétraédrique. L'étude de quelques chélates modèles bi-fonctionnels, permettant de former une liaison avec l'oxygène d' AtO^+ dans un premier temps puis l'établissement de liaisons halogène, est programmée afin d'évaluer la pertinence de ce concept. Une confrontation à des résultats expérimentaux étant indispensable pour valider le concept, les modélisations seront réalisées en étroite collaboration avec les équipes de synthèse et de radiochimie impliquées dans le projet afin de garantir la faisabilité de l'étude à chaque étape (conception de chélates, synthèses des chélates et mesures de constantes d'équilibre). De manière générale, l'analyse des résultats de ce travail de thèse montre que les besoins en confrontation à des données expérimentales sont très importants.

La mise en place au laboratoire SUBATECH d'un nouveau protocole de mesure de constantes d'équilibre devrait être décisive pour valider les études concernant les hétérocycles aromatiques azotés, et plus particulièrement les études sur les cages de bore. Dans ce dernier cas, nous nous interrogeons notamment sur la charge finale du produit de réaction. En milieu aqueux, l'addition d' AtO^+ sur un vertex B–H n'entraîne-t-elle pas la libération d'un proton ? Ceci se traduit par exemple pour les *closo*-carborates par un changement de la charge totale de 0 à -1, qui pourrait être caractérisé par HPLC échangeuse d'ion ou par mesure

d'électromobilité. Ce travail s'inscrit pleinement dans le cadre d'une étude clinique prévue en 2014 pour le traitement des cancers métastatiques de la prostate : il s'agira d'une première en thérapie alpha ciblée en France. De façon plus prospective, nous souhaitons également explorer le potentiel de cages *closo*-carboranes ($C_2B_{n-2}H_n$) à l'aide de la modélisation moléculaire. Actuellement, certains éléments laissent penser que la modulation de la charge de la cage de bore (-2 pour les *closo*-borates, -1 pour les *closo*-carborate et 0 pour les *closo*-carborane) pourrait modifier la stabilité *in vivo* des biomolécules marquées et/ou leur distribution dans l'organisme^{[2],[3]}.

Bibliographie

- [1] A. Hermann, R. Hoffmann and N. W. Ashcroft, *Phys. Rev. Lett.* **2013**, 111, 116404.
- [2] D. S. Wilbur, M. K. Chyan, D. K. Hamlin, R. L. Vessella, T. J. Wedge and M. F. Hawthorne, *Bioconjug. Chem.* **2007**, 18, 1226.
- [3] D. S. Wilbur, M. K. Chyan, D. K. Hamlin and M. A. Perry, *Bioconjug. Chem.* **2009**, 20, 591.
- [4] D. S. Wilbur, M. K. Chyan, D. K. Hamlin, H. Nguyen and R. L. Vessella, *Bioconjug. Chem.* **2011**, 22, 1089.
- [5] D. S. Wilbur, M. K. Chyan, H. Nakamae, Y. Chen, D. K. Hamlin, E. B. Santos, B. T. Kornblit and B. M. Sandmaier, *Bioconjug. Chem.* **2012**, 23, 409.

Exploration de propriétés métallique de At(+III) : approche théorique

L'isotope radioactif 211 de l'astate (^{211}At) présente des propriétés physiques favorables pour une utilisation en thérapie alpha ciblée des cancers. La fixation de ^{211}At sur les biomolécules vectrices reste cependant un défi et un sujet d'étude complexe, At étant un radioélément dont le comportement en solution est méconnu. Toutefois, il a récemment été montré que les formes cationiques At^+ et AtO^+ y sont stables. L'exploration des propriétés métalliques de l'astate est un sujet spécifique au site nantais. A travers une méthode originale combinant mesures expérimentales (groupe de radiochimie de SUBATECH) et différentes approches de chimie théorique (équipe MoDES, CEISAM), une gamme étendue de ligands modèles présentant des hétéroatomes susceptibles d'interagir avec At a été étudiée. La confrontation des résultats obtenus selon les différentes approches a révélé l'ordre d'affinité suivant : $\text{N}(\text{sp}^3) > \text{S}(\text{sp}^2) > \text{S}(\text{sp}^3) \gg \text{O}(\text{sp}^2, \text{sp}^3) \& \text{N}(\text{sp}^2, \text{sp})$. Par ailleurs, les résultats obtenus montrent qu' AtO^+ présente une diversité de réactivité notable en fonction du ligand : le site, At ou O, et la nature des contacts établis avec les différents ligands varient de façon significative. Enfin, l'étude de cages de bore, récemment apparues comme agents chélatants pour la vectorisation de ^{211}At , a révélé de très fortes affinités pour AtO^+ . Des pistes originales pour la mise au point de nouveaux ligands de l'astate sont dégagées à travers ce travail.

Mots clés : Astate, AtO^+ , Alpha-immunothérapie, Chimie quantique, Spin-orbit DFT

Exploration of the metallic properties of At(+III): a theoretical approach

The 211 isotope of astatine (^{211}At) presents many potential advantages for targeted α -therapy. However, the binding of ^{211}At on cancer selective carrier molecules remains a difficult task, the behavior of astatine in solution being unknown. In acid and oxidizing conditions, the existence of two stable metallic forms of At, i.e. At^+ and AtO^+ , have been recently uncovered in our groups. The use of the metallic properties of At for the design of selective carrier molecules may be an efficient alternative and represents a research topic specific to Nantes. Based on an original approach combining experimental measurements (radiochemistry group, SUBATECH) and various methods of quantum chemistry (MoDES team, CEISAM), a wide range of simple ligands containing heteroatoms appearing as potential sites of interactions with At has been studied. The comparison of the results obtained according to the various approaches has revealed the following order of affinity: $\text{N}(\text{sp}^3) > \text{S}(\text{sp}^2) > \text{S}(\text{sp}^3) \gg \text{O}(\text{sp}^2, \text{sp}^3) \& \text{N}(\text{sp}^2, \text{sp})$. Moreover, our results show that AtO^+ reacts and interacts in different ways according to the chemical nature of the ligands: the involved atom, At or O, and the nature of the contacts established with the ligands vary significantly. Lastly, the study of boron cages, recently appeared as very promising ^{211}At labeling, has thrown light on their structural and energetic features. On the whole, original trends for the rational design of new At ligands emerge from this work.

Keywords: Astatine, AtO^+ , Alpha-immunotherapy, Quantum chemistry, Spin-orbit DFT

Discipline : Chimie