

THÈSE

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR
DE STRASBOURG

(DOCTORAT EUROPÉEN)

DISCIPLINE : CHIMIE PHYSIQUE

par

Marc BAADEN

**Etudes de molécules extractantes
en solution et aux interfaces liquide-liquide :
aspects structuraux et mécanistiques des effets
de synergie**

TOME I

soutenue publiquement le 23 novembre 2000 devant la commission d'examen :

Prof. Dr. G. WIPFF

Directeur de thèse

Prof. Dr. M. BURGARD

Directeur de thèse

Prof. Dr. E. WESTHOF

Rapporteur interne

Prof. Dr. J. BRICKMANN

Rapporteur externe

Prof. Dr. J.-C. BÜNZLI

Rapporteur externe

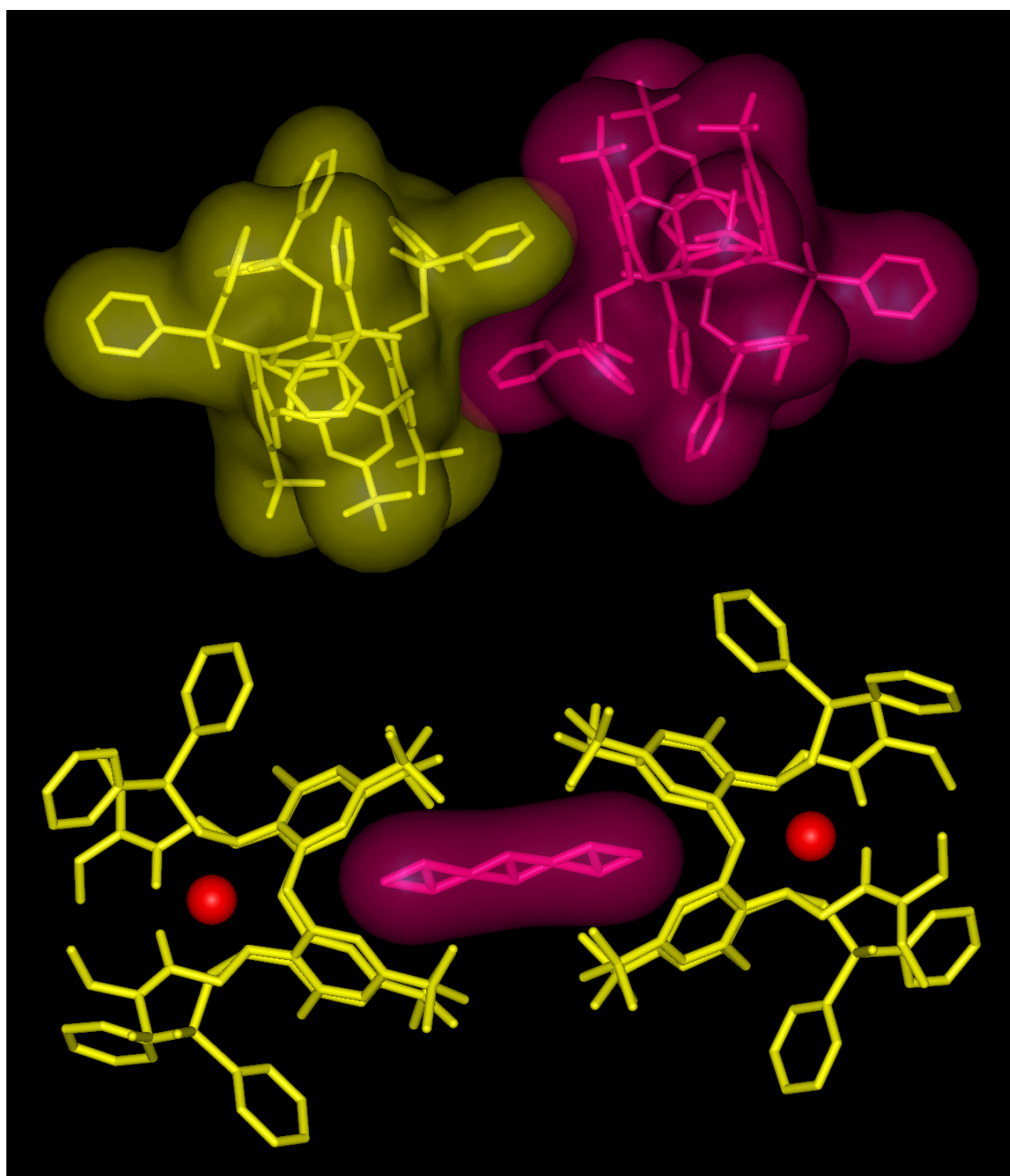
Prof. Dr. W. F. VAN GUNSTEREN

Examineur

Prof. Dr. C. MADIC

Membre invité

**ETUDES DE MOLECULES EXTRACTANTES EN
SOLUTION ET AUX INTERFACES LIQUIDE-LIQUIDE :
ASPECTS STRUCTURAUX ET MECANISTIQUES DES
EFFETS DE SYNERGIE**



Marc BAADEN

Octobre 2000

Illustration de couverture:

Structures cristallines de deux calix[4]arènes déterminées par diffraction de rayons-X. En haut le calixarène **L5** seul, portant quatre fonctions phosphoryle (voir chapitre 3), dont la maille cristalline est constituée par deux molécules qui s'empilent grâce à une interactions $\pi \cdots \pi$ favorable. En bas un complexe inclusif du sodium avec un calix[4]arène comportant des fonctions amide et phosphoryle. Dans ce cas une molécule de heptane est pontante entre deux calixarènes. Plus de détails sont donnés dans *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2000, 1315-1321.

*Pour ma "Cheche",
pour Mémé et pour mes parents*



„Ils ne savaient pas que c'était impossible,

alors ils l'ont fait.“

Mark Twain

Remerciements × Acknowledgements

Je tiens à remercier ...

Le Professeur Michel BURGARD pour la confiance et la liberté qu'il m'a accordée et pour la collaboration fructueuse que nous avons eue, autant sur un plan scientifique, dans notre effort de combiner des approches théoriques et expérimentales, que sur un plan humain. Je le remercie, pour toutes les discussions que nous avons pu avoir et pour les précieux conseils qu'il m'a donnés.

Le Professeur Georges WIPFF pour m'avoir accueilli dans son laboratoire. Son enthousiasme a été un précieux atout pour me faire découvrir les joies de la modélisation et de ses applications, et a contribué à faire de ce séjour de trois ans, une expérience profitable. Je le remercie très sincèrement de s'être autant investi pour rendre mon passage au laboratoire MSM si agréable et enrichissant.

Les Professeurs Jean-Claude BÜNZLI et Eric WESTHOF qui ont accepté de juger mon travail.

Le Professeur Charles MADIC qui m'a fait l'honneur de participer au jury de thèse.

Thank you ...

Professor Wilfred F. VAN GUNSTEREN for accepting me as a short-time visitor in your group "Informatik-gestützte Chemie" (IGC) at the ETH in Zürich. I would like to express my warmest thanks for this unique and fascinating opportunity, for your support and encouragement, as well as your remarkable ability to share and impart your knowledge. Thank you also for accepting to judge this thesis.

Vielen Dank ...

Professor Jürgen BRICKMANN, daß Sie sich bereit erklärt haben, meine Arbeit zu beurteilen.

Dr. Dirk BAKOWIES, für die wissenschaftliche (und darüber hinausgehende) Betreuung während meines Aufenthaltes an der ETH Zürich.

... et aussi ...

Dr. Dominique MATT pour son aide permanente tout au long de la partie expérimentale de ce travail concernant les calixarènes et pour la collaboration fructueuse que nous avons eue.

Toute l'équipe du laboratoire MSM. En particulier Dr. Alexandre VARNEK, pour les nombreuses conversations stimulantes que nous avons eues, pour m'avoir initié à l'enseignement et pour les corrections et aides diverses dans ce travail. Rachel SCHURHAMMER et Frédéric BERNY pour leurs contributions, corrections

et aides diverses, Dr. Laurent TROXLER qui m'a appris les ficelles de la dynamique moléculaire, Etienne ENGLER pour son indispensable participation en informatique et Dr. Pierre JOST pour toutes les discussions stimulantes. Et enfin, Christian, Nicolas, Tatiana et les derniers arrivés.

Philippe BERTANI, Dr. André DE CIAN, Dr. Cédric DIELEMAN, Dr. Roland GRAFF, Dr. Jérôme HIRSCHINGER, et Dr. Mohammad Réza YAFTIAN pour notre collaboration expérimentale efficace et leur disponibilité qui m'ont été très précieuses.

Sans oublier tous ceux qui m'ont apporté leur soutien durant mes enseignements: Dr. Yvette AGNUS, Dr. Robert BENDER, Dr. Christian CHAUMONT, Dr. Rémy LOUIS, Dr. Roland WIEST et d'autres ...

Et je n'oublie pas les Professeurs Pierre GRANGER et Alain STRICH qui m'ont permis d'arriver jusque là, Dr. Guy BRAND et Pierre BRUA pour leur soutien en informatique et Dr. Jésus RAYA pour les nombreuses conversations plus ou moins scientifiques que nous avons eues.

... außerdem auch ...

Prisca CERUTTI, im wahrsten Sinne des Wortes die "gute Fee" vom IGC, die mir bei allen praktischen Fragen zur Seite stand, und natürlich allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für Informatikgestützte Chemie, in der ich drei wunderbare Monate verbracht habe. Vielen Dank für Eure Unterstützung während der Arbeit und für Eure Freundschaft bei Aktivitäten wie Borrel oder Sola-Stafette.

Ganz besonderer Dank für den wissenschaftlichen, philosophischen und freundschaftlichen Beistand geht an Dr. Volker BERL, der trotz aller Prognosen doch noch schneller fertig war.

... and last, but not least, ...

Dr. Paul BAXTER and Dr. Richard KHOURY for helpful discussions and advice.

Meinen Eltern danke ich für jahrelanges, unermüdliches Daumendrücken !

Et le plus grand merci pour la fin: Merci Gisèle, pour tout !

Préface × *Preface*

This doctoral thesis comprises 2 volumes. The present one, volume 1, which contains the main part with text and black and white figures, and volume 2 which consists of all color-plates and the supplementary material provided in electronic form on a CD-ROM.

The first part of this European Doctoral thesis, up to chapter 3, is written in French, the rest of it in English. A small pictogram in the chapter headings indicates this:  for French and  for English. Chapter headings have also been provided in French and *English* (in italics) language.

For the convenience of the reader, a summary sheet with all abbreviations used in this manuscript is included hereafter, and quick reference cards for the chapters 2 to 5 are provided in appendix B.

Abréviations × *Abbreviations*

Liste des abréviations

DM	Dynamique moléculaire
ELL	Extraction liquide-liquide
MQ	Mécanique quantique
MSM	Modélisation et simulations moléculaires
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RX	Diffraction des Rayons X

List of abbreviations

Bu ^t	<i>tert</i> -butyl	MNDO	Modified neglect of differential overlap
CCSD	Cambridge crystallographic structural database	NMR	Nuclear magnetic resonance
chl	Chloroform	RDF	Radial distribution function
CMPO	Carbamoylphosphine oxide	OPLS	Optimized parameters for liquid simulations
CN	Coordination number	PCL	Perchlorate
COM	Center of mass	Ph	Phenyl
CP/MAS	Cross polarization/magic angle spinning	Pic	Picrate
DMSO	Dimethylsulfoxide	PMF	Potential of mean force
DZ	Double zeta	PUREX	Plutonium uranium refining by extraction
ESP	Electrostatic potential	SG	Slow growth
Et	Ethyl	QM	Quantum mechanics
EXAFS	Extended X-ray absorption fine structure	TA	Tetraphenylarsonium
FEP	Free energy perturbation	TB	Tetraphenylborate
FT-IR	Fourier transform infrared spectroscopy	TI	Thermodynamic integration
HF	Hartree-Fock	TBP	Tri- <i>n</i> -butylphosphate
IR	Infrared	TFL	Triflate
LLE	Liquid-liquid extraction	TOPO	Tri- <i>n</i> -octylphosphine oxide
MC	Monte Carlo	UV/VIS	Ultraviolet/visible
MD	Molecular Dynamics	wat	Water
Me	Methyl	WHAM	Weighted histogram analysis method
MeCN	Acetonitrile	X-ray	X-Ray diffraction
MM	Molecular mechanics		

Table des matières · *Table of contents*

Remerciements	i
Préface	iii
Liste des abréviations	v
Table des matières	vii
Introduction générale	1
Chapitre 1 Méthodes de simulation et fondements théoriques	7
1 Introduction	7
2 Définitions des symboles, notations et de l'espace CARTÉSIEN	8
3 Degrés de liberté, fonction d'interaction et équations de mouvement	9
4 HAMILTONIEN et fonction d'interaction : champs de forces utilisés	11
4.1 Forme de la fonction d'interaction	11
4.1.1 Interactions entre atomes liés	12
4.1.1.1 Elongation des liaisons covalentes entre atomes	12
4.1.1.2 Déformation des angles entre atomes liés	12
4.1.1.3 Termes de torsion, angles dièdres et impropres	13
4.1.2 Interactions non-liées	14
4.1.2.1 Interactions de LENNARD-JONES	14
4.1.2.2 Interactions électrostatiques	15
4.1.3 Forces spéciales dues aux contraintes	16
4.1.4 Inclusion de la polarisabilité	17
4.2 Paramètres s utilisés	17

4.2.1	Atomes, ions et molécules simulés	18
4.2.2	Choix des charges	19
4.2.3	Choix des autres paramètres	23
4.2.4	Modèles des solvants utilisés	28
4.2.4.1	Acétonitrile – MeCN	28
4.2.4.2	Eau – H ₂ O	28
4.2.4.3	Chloroforme – CHCl ₃ et MCl ₃	29
4.3	Améliorations, simplifications, artefacts et pièges	29
4.3.1	Traitement des interactions entre atomes "non-liés"	29
4.3.1.1	Exclusion ou modification de certaines interactions	29
4.3.1.2	Distance de troncature des interactions non-liées	30
4.3.1.3	Interactions électrostatiques	31
4.3.2	Traitement des bords	32
4.3.2.1	Systèmes dans le vide	32
4.3.2.2	Conditions périodiques	32
5	Génération de la topologie, des coordonnées atomiques et mise en solution	34
5.1	Topologie du système	34
5.2	Configuration du système	34
5.3	Mise en solution dans une boîte de liquide pur	34
5.4	Interface liquide/liquide	35
6	Mécanique et dynamique moléculaire	36
6.1	Minimisation de l'énergie	36
6.2	Dynamique moléculaire	37
6.2.1	Principe	37
6.2.2	Algorithmes de VERLET et du "saut de mouton"	38
6.2.3	Contrôle de la température	39
6.2.4	Contrôle de la pression	40
6.2.5	Algorithme SHAKE	41
6.2.6	Dynamique sous contraintes : SHAKE et BELLY	42
6.2.7	Protocole de simulation	42
6.3	Calculs de variation d'énergie libre	43
6.3.1	Application à la variation de l'énergie libre de complexation $\Delta\Delta F_c$	44
7	Analyse des résultats	45
7.1	Analyse infographique	46
7.2	Analyses géométriques et énergétiques	47
7.2.1	Fonctions de distribution radiale	47
7.2.2	Surface de séparation de GIBBS	47
7.2.3	Tension de surface	48
8	Temps de calcul et ressources informatiques	49

Références bibliographiques du chapitre 1	51
---	----

Chapitre 2	Simulations par DM de la solvation et de la complexation d'ions lanthanide M^{3+} par des ligands azotés en solution dans l'acétonitrile : effets du modèle de l'ion, de polarisation du solvant et des contre-ions	57
1	Introduction	57
2	Caractéristiques de la solvation de M^{3+} dans l'acétonitrile (sans contre-ions): aspects statiques et dynamiques	61
2.1	Couches de solvation des cations M^{3+} : caractéristiques des RDFs	62
2.1.1	Cage de solvant autour du cation Eu^{3+}	62
2.1.2	Fonctions de distribution radiale typiques : Yb^{3+} et La^{3+}	63
2.1.3	Nombres de coordination et échange 1ère/2ème couches	64
2.1.4	Nombres de coordination moyens de Yb^{3+} , Eu^{3+} , La^{3+}	66
2.1.5	Analyse statistique de la composition des couches de solvation	69
2.1.6	Distances cation...acétonitrile	71
2.1.7	Orientation des molécules d'acétonitrile induite par M^{3+} en solution	73
2.1.8	Optimisation par MQ de la géométrie des agrégats $M(MeCN)_n^{3+}$ et comparaison aux résultats de DM	75
3	Sels MX_3 dans l'acétonitrile : formation de paires d'ions et solvation du cation	80
3.1	Données expérimentales	81
3.2	Nature des paires d'ions MX_3 simulées dans l'acétonitrile	82
3.3	Solvation et structure des sels $M(ClO_4)_3$ et $M(F_3CSO_3)_3$ formant des paires d'ions intimes	84
3.4	Analyse des énergies d'interaction cation / anions / solvant	87
3.5	Aspects thermodynamiques de la solvation des cations M^{3+} et de l'association des sels MX_3 dans l'acétonitrile	89
3.5.1	Différences d'énergies libres de solvation de cations M^{3+} (sans contre ion)	90
3.5.2	Différences d'énergies libres de solvation de MX_3 et MX_2^+	90
4	Structure des complexes ML_3^{3+} et influence des contre-ions	93
4.1	Données expérimentales à l'état solide	94
4.2	Structure des complexes ML_3^{3+} (sans contre-ions) simulés dans le vide et dans l'acétonitrile	96
4.2.1	Analyse détaillée de la première sphère de coordination : caractéristiques des RDFs	97
4.2.2	Analyse des distances moyennes $M^{3+} \cdots O_{L1}$ et $M^{3+} \cdots N_{L1}$	99
4.3	Comparaison des ligands L1 à L4 : complexes EuL_3^{3+}	100

4.4	Les complexes ML_3X_3 , en présence de contre-ions ($X = PCL; TFL$)	103
4.4.1	Analyse de la première sphère de coordination de M^{3+} : caractéristiques des RDF	103
4.4.2	Comportement dynamique des contre-ions	104
5	Sélectivité de complexation par le ligand L1 dans la série des lanthanides La^{3+} , Eu^{3+} et Yb^{3+}	105
6	Conclusion	109
	Références bibliographiques du chapitre 2	113

Chapter 3	Selective extraction of lanthanide cations by tetra-phosphine oxide substituted calix[4]arenes: a molecular dynamics study at a water / chloroform interface	115
1	Introduction	115
2	Modeling the calix[4]arene L5	118
2.1	Charge distributions as calculated or taken from the literature	118
2.2	QM study of the anisole moiety	121
2.3	Comparison of QM and MD interaction energies	123
3	Cation coordination and binding mode in L_5M^{3+} and L_5MX_3 complexes	124
3.1	Solid state structure of L5	124
3.2	Crystallization and NMR experiments of LEu^{3+} complexes ($L=L_5, L_6$)	126
3.3	Structural features of the L_5M^{3+} complexes from MD simulations <i>in vacuo</i>	127
3.4	L_5Eu^{3+} and $L_5Eu(NO_3)_3$ simulated in "bulk" chloroform	128
3.5	L_5M^{3+} and $L_5M(NO_3)_3$ simulated at the water/chloroform interface	129
3.5.1	Importance of the liquid-liquid interface in ion extraction	129
3.5.2	Results obtained for L_5M^{3+} and $L_5M(NO_3)_3$	130
4	Cation binding selectivity	131
5	Conclusion	133
	Bibliographic references for chapter 3	135

Chapter 4	Complex systems with synergists and study of the role of aqueous phase acidity	139
1	Introduction	139
2	Experimental and simulation data	142
2.1	TBP and the PUREX process	142
2.2	Previous MD Simulations on TBP	144

3	Equilibrated interfacial systems	145
3.1	The TBP saturated pH-neutral water / chloroform interface with 30 and 60 TBP molecules	145
3.2	Acidic biphasic systems containing TBP	151
3.2.1	The TBP saturated acidic interface: neutral NO_3H model (system B)	151
3.2.2	The TBP saturated acidic interface: ionic NO_3^- - H_3O^+ model (system C)	153
3.2.3	Protonation of the first TBP layer in an acidic system containing free (associated) acid (system E)	154
3.3	TBP and liquid-liquid extraction, towards the simulation of "synergistic and salting out effects" ?	155
4	Demixing simulations of water/chloroform/TBP solutions	158
4.1	Preparation of the mixed phase	158
4.2	Demixing index	159
4.3	Demixing simulations on TBP_{30} and TBP_{60}	161
4.4	Demixing simulations of acidic biphasic TBP/diluent/water systems	162
4.5	Towards computer extraction experiments. Demixing of a ternary water / chloroform / TBP solution : Assisted extraction of the $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ salt ?	164
4.6	Demixing of TBP/calixarene extraction systems with possible synergistic effects on Cs^+ extraction.	167
5	Discussion and remarks	170
6	Conclusion	170
	Bibliographic references for chapter 4	173

Chapter 5 Energy profiles for interface crossing in liquid-liquid ion extraction179

1	Preface	179
2	Introduction	179
3	Methods	181
3.1	Simulation protocol	181
3.2	Modeling of the tetraphenylarsonium and tetraphenylborate ions	182
3.3	Calculation methods for the potential of mean force along a reaction coordinate R	183
3.4	Umbrella sampling protocol	185
3.4.1	Force constant K_{PF} and sampling time t	185
3.4.2	Free energy profiles from restrained probability distributions: unbiasing	186
3.4.3	Matching of free energy profiles	187
4	First results and observations	188

4.1	Build-up of center of mass motion	188
4.2	Cross-checking umbrella sampling results	188
4.2.1	Free energy difference between endpoints	189
4.2.2	Self-consistent free energy profile using periodic boundary conditions	191
4.3	A first example : potential of mean force for argon crossing a water/chloroform interface	191
5	Conclusion	192
	Bibliographic references for chapter 5	197

General conclusion	199
---------------------------------	------------

Appendix A : Nomenclature	201
--	------------

Appendix B : Quick reference cards	205
---	------------

Appendix C : List of publications	213
--	------------

Introduction générale

General introduction

"Il est vrai que le monde n'est pas composé d'un nombre fini d'atomes mais plutôt comme une machine composée dans chacune de ses parties d'un nombre véritablement infini de ressorts."

Gottfried W. Leibnitz, 1695, Système nouveau de la nature et de la communication des substances

A l'époque où LEIBNITZ a écrit cette phrase, peu de choses étaient connues sur l'existence réelle et la nature des atomes et des molécules. De nos jours, environ 300 ans plus tard, au moment où cette thèse a débutée, nous savons que ce sont véritablement les atomes, les molécules et les "ressorts" (interactions et forces) entre les atomes qui constituent le cœur de la chimie et sont à l'origine de la grande diversité du monde qui nous entoure. Dans cette thèse nous utiliserons surtout des modèles moléculaires impliquant atomes et ressorts pour effectuer des simulations sur ordinateur par la méthode de dynamique moléculaire (DM ^[1]) qui sera présentée dans le chapitre 1.

Les simulations sont un outil puissant pour modéliser et étudier à l'échelle atomique des systèmes en phase liquide en rapport avec la reconnaissance d'ions en solution, ^[2] et plus particulièrement l'*extraction liquide-liquide* (ELL ^[3]) par des ionophores de synthèse. En 1980, les premières simulations de ce genre portant sur des macrocycles ont débuté au laboratoire MSM. Il s'agissait de l'analyse structurale et énergétique de l'éther couronne 18C6 et de ses complexes avec les cations alcalins en phase gazeuse. ^[4] Par la suite, de nombreuses études ont permis de caractériser les propriétés liées à la conformation et aux capacités de reconnaissance moléculaire de ces structures en solution. ^[5] Parmi les systèmes étudiés, on trouve notamment les calixarènes ^[6] dont quelques uns sont présentés sur la figure 1 et feront l'objet des chapitres 3 et 4 de cette thèse. Ces extractants sont des molécules macrocycliques qui permettent de "cibler" la sélectivité par des effets d'adéquation entre la taille de l'ion d'une part et la topologie, taille et basicité de la molécule extractante d'autre

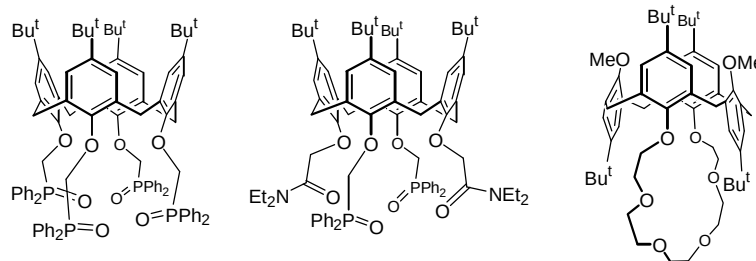


Figure 1 : Exemples de 3 calixarènes utilisés dans l'extraction liquide-liquide de cations métalliques alcalins et/ou terres rares.

part. La sélectivité peut également être modifiée et améliorée par la mise en jeu dans les systèmes d'extraction de deux (ou plusieurs) molécules extractantes. Ce phénomène appelé *synergie* [7] sera discuté plus en détail dans le chapitre 4.

L'ELL et le transport des ions métalliques à travers une interface eau/"huile" sont des processus complexes et encore incompris au niveau microscopique. L'extraction par solvants est conditionnée par de nombreux paramètres dont on ne sait pas toujours prévoir les effets. Il s'agit d'un processus dynamique ce qui rend son étude difficile. L'ELL débute généralement par le mélange d'une solution organique contenant les ligands avec une phase aqueuse contenant les sels d'ions à extraire. Puis, les phases se séparent par centrifugation ou grâce aux forces gravitationnelles et de cohésion des solvants. Le mécanisme de capture de l'ion et son transfert vers la phase organique sont mal connus et font l'objet de nombreuses hypothèses. En effet, la capture de l'ion par le ligand est un processus qui peut difficilement se produire aux échelles de temps de simulation qui nous sont accessibles, principalement pour des raisons de barrières cinétiques et d'échantillonnage conformationnel. C'est pourquoi une approche simplifiée a été développée au laboratoire MSM, en partant directement de complexes formés ou de ligands libres à l'interface eau/chloroforme. Les premiers calculs de ce genre ont montré que la région interfaciale entre les deux solvants joue un rôle primordial. [8] Ses propriétés chimiques et physiques influent probablement sur la réactivité et la sélectivité des espèces qui s'y trouvent. Expérimentalement, la nature même de cette interface est inconnue d'un point de vue microscopique car les phénomènes qui s'y produisent sont encore invisibles par les méthodes actuelles d'investigation. [9]

Un point clé, confirmé par de nombreuses simulations d'ionophores à l'interface, concerne le caractère tensioactif de ces molécules - amphiphiles ou non - qui restent adsorbées à la surface de contact entre les deux liquides. [8] Les complexes de ces mêmes molécules restent également à l'interface, alors qu'expérimentalement ils sont extraits dans la phase organique. Les premières simulations d'agrégats moléculaires à l'interface, sur des complexes et des ligands libres de 18C6, ont montré qu'il pouvait y avoir migration de certaines molécules dans la phase organique. [10] LAUTERBACH *et al.* ont alors simulé le transfert à travers l'interface d'un ionophore libre et complexé ainsi que de sels. [11] Il est

apparu qu'il existait un minimum d'énergie libre au niveau de l'interface, légèrement du côté chloroforme.

Nos travaux se situent dans la continuité de ces simulations, et nous reviendrons plus en détail sur certaines de ces études dans les différents chapitres de cette thèse. L'enjeu est de se rapprocher davantage des conditions réelles d'extraction. Pour la première fois, nous avons considéré des systèmes à pH neutre ou acide, comportant ligands libres, complexes, sels, phases aqueuse et organique avec des modèles explicites de solvants. Nous avons étudié de cette manière des espèces impliquées dans l'extraction de l'ion uranyle (UO_2^{2+}) par le tri-*n*-butylphosphate (TBP [12]) et l'ELL de cations alcalins (Cs^+) et lanthanides (La^{3+} , Eu^{3+} , Yb^{3+}) par des ionophores de type calix[4]arène portant différents substituants tels que des phosphine oxydes et des éthers couronnes (voir figure 1).

La simulation par DM de solutions impliquant des espèces ioniques nécessite une représentation adéquate de celles-ci. Nous avons utilisé des modèles bien établis pour la série des alcalins, et des paramètres proposés très récemment pour les terres rares. [13] Ces derniers ont été déterminés à partir de simulations en solution aqueuse mais pas en milieu organique. La première partie de cette thèse a été consacrée à l'étude de la transférabilité des paramètres des ions lanthanide d'un environnement à un autre. Ensuite, nous nous sommes intéressés à la modélisation des extractants, faisant suite aux travaux effectués au laboratoire MSM, par le développement des paramètres manquants et l'évaluation de leur fiabilité. Après ces calculs dans le vide ou en phase organique homogène, nous avons abordé des mélanges binaires eau/chloroforme tels qu'ils sont présents lors de l'extraction liquide-liquide, avec un intérêt particulier pour le ligand calix[4]arène-tétraphosphineoxyde (Figure 1, à gauche) appartenant à une nouvelle classe de molécules extractantes pour les ions lanthanide M^{3+} .

Dans le procédé industriel PUREX, on utilise un mélange multiphasique eau/phase organique (kérosène)/TBP pour l'extraction de UO_2^{2+} . Cela nous a amené à simuler des systèmes plus complexes comportant deux phases de liquides massiques ("*bulk*"), l'eau et le chloroforme, avec une quantité élevée de TBP et des sels d'uranyle, ainsi que des systèmes où des calixarènes ont été ajoutés comme ionophores. Ces systèmes comportent en général une phase aqueuse fortement acide, qui engendre la présence d'anions X^- (souvent NO_3^-) qui est indispensable pour que l'extraction se fasse. Nous avons donc analysé l'influence de l'acide nitrique sur la constitution du système interfacial et sur son comportement lors d'une expérience de démixtion sur ordinateur.

La dernière partie de cette thèse s'insère dans le cadre du "Doctorat Européen", et a été préparée lors d'un séjour de 3 mois dans le groupe du professeur W. F. VAN GUNSTEREN à l'ETH de Zürich en Suisse. Nous présentons les grandes lignes du travail qui fait l'objet d'un projet de recherche en cours, consacré aux aspects énergétiques du franchissement de l'interface entre deux liquides non-miscibles d'un soluté depuis une phase aqueuse vers une phase organique ("*huile*").

Références bibliographiques

Bibliographic references

- [1] a) BOYD, D. B. et LIPKOWITZ, K. B., 1982, *J. Chem. Educ.*, **59**, 269-274; b) VAN GUNSTEREN, W. F. et BERENDSEN, H. J. C., 1990, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **29**, 992-1023.
- [2] LEHN, J.-M., 1995, *Supramolecular Chemistry, Concepts and Perspectives* (VCH, Weinheim).
- [3] a) MARCUS Y. et KERTES, A. S., 1969, *Ion Exchange and Solvent Extraction of Metal Complexes* (Wiley-Interscience, New York); b) Divers auteurs, 1992, dans *Principles and Practices of Solvent Extraction*, édité par J. Rydberg, C. Musikas et G. R. Chopin (Marcel Dekker, Inc., New York).
- [4] WIPFF, G., WEINER, P. et KOLLMAN, P. A., 1982, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3249-3258.
- [5] a) WIPFF, G., 1992, *J. Coord. Chem.*, **27**, 7; b) WIPFF, G., 1994, dans *Computational Approaches in Supramolecular Chemistry*, édité par G. Wipff (Kluwer Academic Publishers, Dordrecht).
- [6] a) VARNEK, A. et WIPFF, G., 1993, *J. Phys. Chem.*, **97**, 10840; b) VARNEK, A., SIRLIN, C. et WIPFF, G., 1996, dans *Crystallography of Supramolecular Compounds*, édité par G. Tsoucaris, J. L. Atwood et J. Lipkowski, (Kluwer Academic Publishers, Dordrecht), pp. 67-99; c) FRATERNALI, F. et WIPFF, G., 1997, *J. Incl. Phenom.*, **28**, 63-78; d) GUILBAUD, P., VARNEK, A. et WIPFF, G., 1993, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8298-8312; e) LAUTERBACH, M. et WIPFF, G., 1995, *Supramol. Chem.*, **6**, 187; f) LAUTERBACH, M. et WIPFF, G., 1996, dans *Physical Supramolecular Chemistry, NATO ASI Series*, édité par L. Echegoyen et A. Kaifer (Kluwer Academic Publishers, Dordrecht), pp. 65-102; g) LAUTERBACH, M., WIPFF, G., MARK, A. et VAN GUNSTEREN, W. F., 1997, *Gazz. Chim. Ital.*, **127**, 699-708; h) VARNEK, A. et WIPFF, G., 1996, *J. Comp. Chem.*, **17**, 1520-1531; i) VARNEK, A. et WIPFF, G., 1996, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **363**, 67-85.
- [7] BAES, C. G., BLAKE, C. A., BROWN, K. B., COLEMAN, C.F. et WHITE, J. C., 1959, dans *Proceedings of the 2nd International Conference on Peaceful Uses of Atomic Energy, Geneva, 1958*, Vol. **28**, 289.
- [8] WIPFF, G., 1998, *Lettre des sciences chimiques*, **66**, 22-26 et références citées.
- [9] a) BENJAMIN, I., 1996, *Chem. Rev.*, **96**, 1449-1475; b) BENJAMIN, I., 1997, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **48**, 407-451.
- [10] TROXLER, L. et WIPFF, G., 1998, *Anal. Sciences*, **14**, 43-56.
- [11] LAUTERBACH, M., ENGLER, E., MUZET, N., TROXLER, L. et WIPFF, G., 1998, *J. Phys. Chem. B*, **102**, 245-256.
- [12] BEUDAERT, P., LAMARE, V., DOZOL, J.-F., TROXLER, L. et WIPFF, G., 1998, *Solv. Extract. Ion Exch.*, **16**, 597-618.
- [13] VAN VEGGEL, F. C. J. M. et REINHOUDT, D., 1999, *Chem. Eur. J.*, **5**, 90-95.

Chapitre 1 × Chapter 1

Ⓕ

Méthodes de simulation et fondements théoriques *Simulation methods and theoretical background*

"L'attribution d'une réalité physique quelconque aux calculs de l'histoire passée de l'électron est pure affaire de goût."

*Werner Heisenberg, 1930, Les Principes
physiques de la Théorie des Quantas*

1 Introduction × Introduction

Le comportement d'un système de particules composé de noyaux, d'atomes, d'électrons et de photons est en principe décrit par les lois de la mécanique quantique relativiste. Toute autre description à un niveau supérieur, comme les atomes et molécules au lieu des noyaux et électrons ou la dynamique classique au lieu de la dynamique quantique, représente une approximation. Ces approximations peuvent être classées selon le niveau de détail en allant du détail atomique au comportement à l'échelle macroscopique. [14] Chaque niveau d'approximation fait perdre en détail, mais permet d'accéder à des propriétés nouvelles du système par un gain d'efficacité (en temps de calcul) et de faisabilité (en traitement de données).

Dans ce qui suit nous faisons trois approximations importantes : 1) les vitesses des particules sont faibles par rapport à la vitesse de la lumière, 2) le mouvement des électrons est beaucoup plus rapide que celui des noyaux (approximation de BORN-OPPENHEIMER) et 3) le mouvement des atomes peut être décrit par la mécanique classique. A partir de principes simples de la physique, notamment les lois de NEWTON, on simule ainsi sur ordinateur le comportement des molécules au niveau atomique. Notre modèle utilise une représentation de la molécule en boules-et-bâtonnets, où les atomes sont représentés par les boules, ayant

un rayon, une masse et une charge atomique, et les liaisons par les bâtonnets qui sont des ressorts ramenant les liaisons à leur longer la plus stable après une déformation. Le jeu de boules et de bâtonnets qu'on utilise est caractérisé par un *champ de force*. Les interactions physiques entre les atomes (boules) – telles que la répulsion stérique, les liaisons hydrogène, *etc.* – sont prises en compte et introduites dans l'équation de l'énergie potentielle. Du point de vue thermodynamique cette énergie est une fonction d'état. A partir du modèle physique défini par les paramètres du champ de force et la représentation de l'énergie potentielle choisie, nous avons utilisé les lois de NEWTON pour propager les molécules dans l'*espace des phases*, défini par les vecteurs de position des atomes et les vecteurs associés aux quantités de mouvement. La dynamique moléculaire ("DM") [15] nous permet ainsi de générer des ensembles statistiques des configurations d'atomes et molécules en phase cristalline, en solution ou en phase gazeuse. [16]

Pour effectuer ces simulations, nous avons utilisé les logiciels AMBER ("Assisted Model Building and Energy Refinement") version 4.1 et 5 [17] développé par KOLLMAN *et al.* et GROMOS 96 ("GRONingen Molecular Simulation package") [18] développé par VAN GUNSTEREN *et al.* Les détails concernant les champs de forces, la représentation de l'énergie potentielle et les paramètres de simulation sont propres aux deux logiciels utilisés. De manière générale on retrouve ces caractéristiques ou des paramètres similaires dans d'autres programmes de simulations moléculaires, car les lois physiques utilisées sont les mêmes dans tous les cas.

Dans ce qui suit on décrira d'abord l'espace cartésien en 3 dimensions dans lequel nous effectuons nos simulations et la notation utilisée. Ensuite on discutera les trois choix de base de la modélisation : les degrés de liberté, la fonction d'interaction et les équations du mouvement. La suite est consacrée à la description de l'HAMILTONIEN du système, l'énergie cinétique, les termes physiques de l'énergie potentielle et les termes non-physiques représentant des forces "spéciales". Ensuite on discutera l'application de contraintes, par exemple de distance. Les conditions de traitement des bords de l'espace de simulation sont décrites par la suite. Nous discuterons ensuite les procédures qui permettent de minimiser l'énergie, d'effectuer la dynamique moléculaire et de calculer des différences d'énergie libre entre différents systèmes ou différents états de systèmes moléculaires.

2 Définitions des symboles, notations et de l'espace CARTESIEN × *Definitions of symbols, notations and the CARTESIAN space*

Les matrices et vecteurs sont notés en gras comme par exemple $\mathbf{r}$ pour les positions ou $\mathbf{f}$ pour les forces.

Nous utilisons un système de coordonnées CARTESIENNES avec les trois vecteurs de base orthonormés suivants:

$$\mathbf{e}^{3D} \equiv (\mathbf{e}_x, \mathbf{e}_y, \mathbf{e}_z) \quad (1)$$

Le vecteur de position d'un atome i dans cet espace 3D peut être représenté par ses 3 composantes (x_i, y_i, z_i)

$$\mathbf{r}_i^{3D} = x_i \mathbf{e}_x + y_i \mathbf{e}_y + z_i \mathbf{e}_z \quad (2)$$

Dans ce qui suit nous utiliserons la notation (incorrecte) abrégée

$$\mathbf{r}_i^{3D} = (x_i, y_i, z_i) \quad (3)$$

en ignorant la différence entre vecteurs et composants. Le produit scalaire entre les deux vecteurs $\mathbf{r}_i^{3D}$ et $\mathbf{r}_j^{3D}$ est défini par

$$\mathbf{r}_i^{3D} \cdot \mathbf{r}_j^{3D} = x_i x_j + y_i y_j + z_i z_j \quad (4)$$

La longueur d'un vecteur

$$\mathbf{r}_{ij}^{3D} = \mathbf{r}_i^{3D} - \mathbf{r}_j^{3D} \quad (5)$$

entre les atomes i et j est définie par

$$r_{ij}^{3D} = [(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2 + (z_i - z_j)^2]^{\frac{1}{2}} \quad (6)$$

Toutes ces définitions peuvent être généralisées à la 4^{ème} dimension. Les simulations de DM dans l'espace CARTESIEN en quatre dimensions sont décrites dans la référence [19]. Cette technique permet de surmonter des barrières énergétiques dans l'hypersurface de l'énergie potentielle. Dans cette thèse nous nous limitons aux simulations en 3 dimensions.

3 Degrés de liberté, fonction d'interaction et équations de mouvement × *Degrees of freedom, interaction function and equations of motion*

Lors de toute modélisation d'un système, trois choix fondamentaux doivent être faits. [20] D'abord quels *degrés de liberté* seront explicitement traités ou simulés, et lesquels seront uniquement traités implicitement et incorporés dans la fonction qui décrit l'interaction entre les degrés de libertés traités explicitement. Les degrés de liberté explicites peuvent être traités de façon classique ou par la mécanique quantique. Ensuite il faut choisir une *fonction d'interaction* [21] pour décrire l'énergie d'interaction du système moléculaire en fonction des degrés de liberté explicites du modèle. Enfin, il faut choisir une méthode pour *échantillonner* les configurations ou *simuler le mouvement* selon les degrés de libertés explicites, ou pour

rechercher les parties de l'espace configurationnel dans lequel le système moléculaire a une basse énergie.

Dans le cadre de cette thèse nous nous intéressons uniquement aux degrés de libertés de position des coordonnées CARTESIENNES des atomes. Dans les simulations classiques, l'HAMILTONIEN du système moléculaire prend la forme

$$H(\mathbf{p}, \mathbf{r}; m, s) = K(\mathbf{p}; m) + V(\mathbf{r}; s) \quad (7)$$

Le premier terme est le terme d'énergie cinétique

$$K(\mathbf{p}; m) = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{p}_i^2}{2m_i} = \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} m_i \mathbf{v}_i^2 \quad (8)$$

qui dépend uniquement des masses atomiques m_i et est indépendant des coordonnées $\mathbf{r}$ de la particule. Le deuxième terme correspond à l'énergie potentielle aussi appelée la fonction d'interaction, qui décrit l'énergie d'interaction en fonction des coordonnées $\mathbf{r}$ des particules

$$V(\mathbf{r}; s) = V(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N; s_1, s_2, \dots, s_M) \quad (9)$$

En général $V(\mathbf{r}; s)$ dépend de M paramètres aussi appelés paramètres du champ de force, indiqués par $s^0 (s_1, s_2, \dots, s_M)$. En pratique, la fonction d'interaction est une somme de termes qui représentent différents types d'interactions.

La force $\mathbf{f}_i$ qui agit sur une particule i est donnée par l'équation

$$\mathbf{f}_i = - \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} V(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) \quad (10)$$

qui peut également servir à calculer l'énergie d'interaction qui correspond à une force donnée. La trajectoire obtenue lors des simulations de DM dépend uniquement des forces qui agissent sur les atomes, pas explicitement des énergies.

Nous utilisons les équations du mouvement classiques de NEWTON pour décrire l'évolution des atomes dans l'espace des phases. D'autres choix existent tels que les équations de LAGRANGE ou de HAMILTON. Les équations de NEWTON sont utilisées sous la forme

$$\frac{d\mathbf{r}_i(t)}{dt} = \mathbf{v}_i(t) \quad (11)$$

et

$$\frac{d\mathbf{v}_i(t)}{dt} = \frac{\mathbf{f}_i(t)}{m_i} \quad (12)$$

avec

$$\mathbf{f}_i(t) = - \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} V(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) \quad (13)$$

Les vitesses atomiques sont indiquées par $\mathbf{v}_i$, la force qui agit sur l'atome i par $\mathbf{f}_i$ et le temps par t . Les équations de NEWTON sont uniquement valables pour les coordonnées

CARTESIENNES $\mathbf{r}_i$ d'une particule de masse m_i . Dans les simulations de dynamique moléculaire, les équations 11 à 13 sont "intégrées" numériquement dans le temps.

Le système moléculaire peut être couplé à des grandeurs externes au système de différentes manières. On peut inclure un terme supplémentaire $V^{restr}(\mathbf{r})$, une *fonction de pénalité*, dans la fonction d'interaction du système qui limite le mouvement des particules de façon à ce que la valeur simulée de la quantité externe se rapproche de la valeur choisie. Cette valeur peut également être imposée comme *contrainte* au système de façon à être vérifiée pour chaque configuration ou pour un ensemble de configurations. Une équation au premier ordre peut être ajoutée aux équations de mouvement des particules pour faire évoluer la valeur simulée de la quantité externe vers une valeur donnée, il s'agit de la *méthode de faible couplage*.

Les deux dernières méthodes – contrainte et faible couplage – entraînent une modification des équations de mouvement classiques du système moléculaire. L'énergie totale sera uniquement conservée lors d'une simulation de DM si l'énergie potentielle $V(r)$ ne dépend que de la configuration instantanée. Cette condition n'est pas vérifiée quand on applique une contrainte ou la méthode de faible couplage avec des paramètres moyennés dans le temps.

4 HAMILTONIEN et fonction d'interaction : champs de forces utilisés × *HAMILTONIAN and interaction function : force fields used*

L'HAMILTONIEN du système moléculaire, donné dans l'équation 7 consiste en deux termes. L'énergie cinétique est entièrement décrite par l'équation 8, et ce qu'on appelle communément un champ de force correspond au deuxième terme, la fonction d'interaction, et aux paramètres s associés. Nous décrivons d'abord les termes utilisés dans les champs de force des logiciels AMBER [22] et GROMOS [23] et ensuite les paramètres que nous avons utilisés pour nos simulations.

4.1 Forme de la fonction d'interaction × *Functional form of the interaction function*

De manière générale, l'énergie potentielle dans les champs de force prend la forme suivante

$$V(\mathbf{r}; s) = V^{bon}(\mathbf{r}; s) + V^{nonb}(\mathbf{r}; s) + V^{spec}(\mathbf{r}; s) \quad (14)$$

où le premier terme correspond aux interactions entre atomes liés par des liaisons covalentes, le deuxième aux interactions dites "non-liées" (VAN DER WAALS et électrostatique) et le troisième à des termes spéciaux, par exemple des contraintes de position.

4.1.1 Interactions entre atomes liés ·*Bonded interactions*

Quatre termes interviennent dans l'expression de $V^{bon}(\mathbf{r}; S)$

$$V^{bon} = V^{bond}(\mathbf{r}; S) + V^{angle}(\mathbf{r}; S) + V^{dihed}(\mathbf{r}; S) + V^{improp}(\mathbf{r}; S) \quad (15)$$

Ils décrivent l'élongation des liaisons, la déformation des angles et les torsions pour les angles dièdres périodiques et "impropres".

4.1.1.1 Elongation des liaisons covalentes entre atomes ·*Bond-stretching term*

Dans le champ de force d'AMBER on utilise un terme quadratique pour les interactions d'élongation des liaisons, avec une sommation sur toutes les liaisons covalentes $n = 1, \dots, N_b$.

$$V_{bond} = \sum_{n=1}^{N_b} K_{b_n}^{harm} (b_n - b_{\theta_n})^2 \quad (16)$$

b_n est la longueur instantanée de la liaison n , b_{θ_n} la valeur à l'équilibre et $K_{b_n}^{harm}$ la constante de force associée. Les unités couramment utilisées pour b_n , b_{θ_n} sont en Å et pour $K_{b_n}^{harm}$ en $kcal\ mol^{-1}\ Å^{-1}$. Dans GROMOS une forme spéciale de V_{bond} est utilisée pour éviter une opération de racine carrée

$$V_{bond} = \sum_{n=1}^{N_b} \frac{1}{4} K_{b_n} (b_n^2 - b_{\theta_n}^2)^2 \quad (17)$$

Les unités pour b_n , b_{θ_n} sont en nm et pour K_{b_n} en $kJ\ mol^{-1}\ nm^{-4}$. Pour convertir des paramètres provenant de AMBER en format GROMOS, nous suivons les conseils donnés dans le manuel de GROMOS, [23a] page II-15 en appliquant l'équation 18

$$K_{b_n} = \frac{1}{2} K_{b_n}^{harm} b_{\theta_n}^{-2} \quad (18)$$

4.1.1.2 Déformation des angles entre atomes liés ·*Bond-angle bending*

Les équations 19 et 20 donnent les termes de déformation des angles entre atomes liés par une liaison covalente dans le cas de AMBER et GROMOS respectivement, ainsi que la formule de conversion valide pour $K_{q_n}^{harm} > 0$ (équation 21).

$$V_{angle} = \sum_{n=1}^{N_\theta} K_{\theta_n}^{harm} (\theta_n - \theta_{\theta_n})^2 \quad (19)$$

$$V_{angle} = \sum_{n=1}^{N_q} \frac{1}{2} K_{q_n} (\cos q_n - \cos q_{0_n})^2 \quad (20)$$

$$K_{q_n} = \frac{2E_{k_B T}}{\left[\cos \left\{ q_{0_n} + \sqrt{\frac{E_{k_B T}}{K_{q_n}^{harm}}} \right\} - \cos q_{0_n} \right]^2 + \left[\cos \left\{ q_{0_n} - \sqrt{\frac{E_{k_B T}}{K_{q_n}^{harm}}} \right\} - \cos q_{0_n} \right]^2} \quad (21)$$

Les angles sont en général donnés en degrés, $K_{q_n}^{harm}$ en $kcal\ mol^{-1}rad^{-2}$ et K_{q_n} en $kJ\ mol^{-1}$. $E_{k_B T}$ est le facteur de BOLTZMANN qui est de $E_{k_B T} = 0.5961575\ kcal\ mol^{-1}$ à 300 K. La sommation dans 19 et 20 concerne tous les angles de liaison $n = 1, \dots, N_q$ du système moléculaire.

4.1.1.3 Termes de torsion, angles dièdres et impropres ·*Proper and improper torsions*

Dans GROMOS, la partie de la fonction d'interaction qui représente les termes d'interactions harmoniques impropres de déformation des angles dièdres (hors du plan, hors de la configuration tétraédrique) est décrite par

$$V^{improp}(\mathbf{r}; s) = \sum_{n=1}^{N_\xi} \frac{1}{2} K_{\xi_n} (\xi_n - \xi_{0_n})^2 \quad (22)$$

La somme comprend tous les ensembles d'angles dièdres $n = 1, \dots, N_\xi$ définis pour maintenir des groupes d'atomes proches d'une configuration spatiale donnée. Par exemple pour maintenir un groupe d'atomes plan comme dans des cycles aromatiques, ou des groupement fonctionnels tels que des groupes carboxyliques, ou encore pour maintenir quatre atomes dans une configuration tétraédrique et empêcher une racémisation s'il s'agit de carbones asymétriques représentés dans le modèle de l'atome uni. Une convention IUPAC existe pour la définition exacte de ces angles dièdres [24] et une description qualitative est possible avec les termes définis dans la réf. [25].

Les impropres dans AMBER prennent la même forme que l'équation 24 utilisée pour les autres torsions, avec une multiplicité de $m_n=2$ pour un plan ou $m_n=3$ pour un tétraèdre, γ est égal à 180 dans les deux cas. [22b]

Dans le champ de force de GROMOS, le terme de torsion des angles dièdres dans la fonction d'interaction prend la forme

$$V^{dihed}(\mathbf{r}; s) = \sum_{n=1}^{N_\phi} K_{\phi_n} [1 + \cos(\delta_n) \cos(m_n \phi_n)] \quad (23)$$

avec la constante de force K_{ϕ_n} , l'angle dièdre ϕ_n et les valeurs de δ_n et m_n limités à $\delta_n = 0, \pi$ et $m_n = 1, 2, 3, 4, 5, 6$ ce qui mène à $\cos(\delta_n) = \pm 1.0$. La sommation se fait sur tous les angles dièdres $n = 1, \dots, N_\phi$ sélectionnés lors de la définition de la topologie de la molécule.

Dans AMBER le terme de torsion (propre et impropre) est défini par une série de FOURIER de la manière suivante

$$V^{improp / dihed}(\mathbf{r}; s) = \sum_{n=1}^{N_\phi} \sum_{m=1}^{P_n} K_{\phi_{n,m}} [1 + \cos(m\phi_n - \gamma_n)] \quad (24)$$

avec les angles de phase des dièdres γ_n , les termes de la série de Fourier de 1 à P_n et les constantes de forces associées $K_{\phi_{n,m}}$. En général la série ne comporte qu'un seul terme, mais quelques cas sont connus où il en faut plus (e.g. butane, OS-CH-CH-OS ou H-N-C-O). [22b,26]

4.1.2 Interactions non-liées · *Non-bonded interactions*

Les interactions entre atomes non-liés sont décrites par deux termes, V^{LJ} pour les interactions de type LENNARD-JONES et V^{CRF} pour les interactions électrostatiques.

$$V^{nonb}(\mathbf{r}; s) = \sum_{\substack{\text{paires}(i,j) \\ \text{non liés}}} \left\{ V^{LJ}[\mathbf{r}_{ij}, C_{12}(i, j), C_6(i, j)] + V^{CRF}[\mathbf{r}_{ij}, q_i, q_j, \epsilon_0, \epsilon_1, C_{rf}, R_{rf}] \right\} \quad (25)$$

La somme s'étend en principe à toutes les paires d'atomes (i,j), mais un certain nombre d'interactions est en général exclu, voir partie 4.3.1.

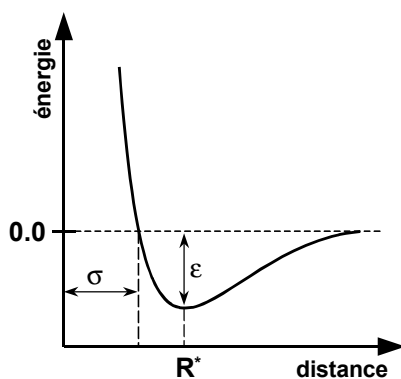


Figure 2 : Modèles (e, R^*) et (e, s) des paramètres de VAN DER WAALS pour une molécule diatomique de type X-X. Énergie d'interaction en fonction de la distance de séparation entre les deux atomes.

4.1.2.1 Interactions de LENNARD-JONES · *LENNARD-JONES interactions*

Différents ensembles de paramètres sont utilisés pour décrire les interactions de type LENNARD-JONES, aussi appelées interactions de VAN DER WAALS (Figure 2). Dans GROMOS, on utilise les paramètres C_6 (en $\text{kJ mol}^{-1} \text{nm}^6$) et C_{12} (en $\text{kJ mol}^{-1} \text{nm}^{12}$) pour l'interaction entre les atomes i et j à une distance r_{ij} (en nm)

$$V^{LJ} = \left[\frac{C_{12}(i, j)}{(r_{ij})^{12}} - \frac{C_6(i, j)}{(r_{ij})^6} \right] \quad (26)$$

dans AMBER nous avons utilisé les paramètres ϵ (en $kcal\ mol^{-1}$) et R^* (en Å) pour ce même potentiel avec r_{ij} en Å également

$$V^{LJ} = \epsilon_{ij} \left(\frac{R_{ij}^*}{r_{ij}} \right)^{12} - 2\epsilon_{ij} \left(\frac{R_{ij}^*}{r_{ij}} \right)^6 \quad (27)$$

Le premier terme en r_{ij}^{-12} correspond à la répulsion entre deux atomes due à l'exclusion de PAULI, le deuxième terme en r_{ij}^{-6} représente la dispersion attractive de LONDON. Pour convertir les paramètres utilisés avec AMBER dans le modèle utilisé avec GROMOS ou vice versa, nous utilisons les équations 28 et 29

$$C_{12}(i, j) = \sqrt{\epsilon(i, i) \cdot \epsilon(j, j)} (R^*(i, i) + R^*(j, j))^{12} \quad (28)$$

$$C_6(i, j) = 2\sqrt{\epsilon(i, i) \cdot \epsilon(j, j)} (R^*(i, i) + R^*(j, j))^6 \quad (29)$$

Ces équations tiennent compte des règles utilisées pour déterminer des paramètres mixtes entre deux atomes i et j de type différent. Dans GROMOS nous utilisons

$$C_{12}(i, j) = \sqrt{C_{12}(i, i) \cdot C_{12}(j, j)} \quad (30)$$

$$C_6(i, j) = \sqrt{C_6(i, i) \cdot C_6(j, j)} \quad (31)$$

Dans AMBER nous utilisons les règles de LORENTZ-BERTHELOT

$$\epsilon(i, j) = \sqrt{\epsilon(i, i) \cdot \epsilon(j, j)} \quad (32)$$

$$R^*(i, j) = R^*(i, i) + R^*(j, j) \quad (33)$$

4.1.2.2 Interactions électrostatiques · *Electrostatic interactions*

La première partie concerne les interactions COULOMBIENNES et les deux autres termes le champ de réaction. [27] L'équation 34 donne l'expression utilisée dans GROMOS et AMBER[†]

$$V^{CRF} = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0\epsilon_1} \left[\frac{1}{r_{ij}} - \frac{\frac{1}{2} C_{rf}(r_{ij})^2}{R_{rf}^3} - \frac{1 - \frac{1}{2} C_{rf}}{R_{rf}} \right] \quad (34)$$

La correction du champ de réaction de type POISSON-BOLTZMANN est une généralisation du modèle d'ONSAGER [28] qui prend en compte les effets de force ionique. On part d'un modèle où l'extérieur d'une sphère de rayon R_{rf} autour du soluté est modélisé par un milieu homogène polarisable (Figure 3). Plus précisément le terme représente la force sur l'atome i due au champ de réaction induit par l'atome j . On part de l'hypothèse d'un continuum

[†] Il s'agit d'une version modifiée du programme AMBER, dans laquelle l'algorithme du champ de réaction [27] a été incorporé par E. ENGLER.

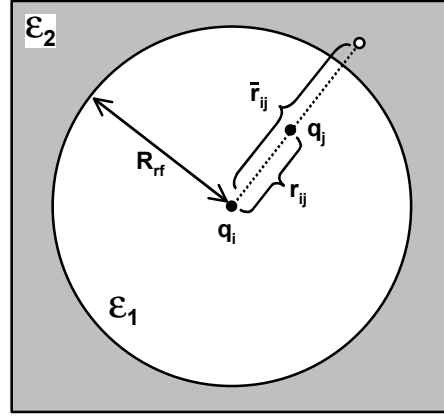


Figure 3 : Représentation de la méthode du champ de réaction. [27] L'atome i au centre de la sphère de rayon R_{rf} est entouré de charges q_j situées à $\mathbf{r}_{ij}$. Le champ de réaction est créé par les charges images à $\bar{\mathbf{r}}_{ij}$.

électrostatique caractérisé par une permittivité diélectrique relative ϵ_2 et une longueur d'écrantage de DEBYE inverse κ à l'extérieur de la distance de troncature du champ de réaction R_{rf} . Pour chaque atome j , on introduit une charge image hors de la sphère R_{rf} à une distance $\bar{r}_{ij} = R_{rf}^2 / r_{ij}$, qui participe au potentiel électrostatique à l'intérieur de la sphère. Le coefficient C_{rf} est déterminé par

$$C_{rf} = \frac{(2\epsilon_1 - 2\epsilon_2) (1 + \kappa R_{rf}) - \epsilon_2 (\kappa R_{rf})^2}{(\epsilon_1 + 2\epsilon_2) (1 + \kappa R_{rf}) + \epsilon_2 (\kappa R_{rf})^2} \quad (35)$$

et $\epsilon_1 = 1$. Le dernier terme dans 34 est constant et sert à rendre l'interaction nulle à $r_{ij} = R_{rf}$. Pour $\epsilon_2 = 1$ et $\kappa = 0$ la correction du champ de réaction est nulle.

4.1.3 Forces spéciales dues aux contraintes · *Special forces: restraints and constraints*

La fonction d'interaction donnée dans l'équation 14 peut contenir des termes qui ne sont utilisés que dans des cas particuliers. Dans cette thèse nous avons fait appel aux *contraintes harmoniques* sur la position des atomes, sur les distances de liaison, les angles et les torsions et aux *contraintes* de position (option BELLY dans AMBER) et de distances de liaison (Algorithme SHAKE). En guise d'exemple nous donnons l'expression du terme de contrainte harmonique de position utilisé dans GROMOS:

$$V^{pr}(\mathbf{r}; s) = \sum_{n=1}^{N_{pr}} \frac{1}{2} K_n^{pr} (\mathbf{r}_n - \mathbf{r}_n^0)^2 \quad (36)$$

La somme s'étend à tous les N_{pr} atomes sélectionnés. Les positions de référence sont notées $\mathbf{r}_n^0$. K_n^{pr} est la constante de force de l'oscillateur harmonique. Les expressions des autres termes sont données dans [23a]. L'option BELLY et l'algorithme SHAKE sont décrits dans 6.2.6 et 6.2.5 respectivement.

4.1.4 Inclusion de la polarisabilité ·*Inclusion of polarisability*

Dans les termes additifs par paires de l'équation 34 on néglige la contribution de la polarisation, qui par sa nature est non-additive. Pour l'inclure dans la fonction d'interaction, on se sert de l'approche des polarisabilités atomiques, où on attribue une polarisabilité α_i à chaque atome i . [29] L'énergie de polarisation V^{pol} dépend du champ électrique permanent $\mathbf{E}_i^P$ qui agit sur l'atome i et du moment dipolaire induit $\mathbf{m}_i$:

$$V^{pol} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N_{at}} \mathbf{E}_i^P \cdot \mathbf{m}_i \quad (37)$$

Pour rendre compte de la polarisation, il faut déterminer $\mathbf{E}_i^P$ par une procédure itérative. A partir d'un champ initial $\mathbf{E}_i^{k=0} = \mathbf{E}_i^P$, on se sert du tenseur dipolaire $\overline{\mathbf{T}}_{ij}$ et de ce champ pour calculer le champ électrique du pas suivant $\mathbf{E}_i^{k+1}$:

$$\mathbf{E}_i^{k+1} = \mathbf{E}_i^k + \sum_{j \neq i} \langle \overline{\mathbf{T}}_{ij} \rangle \alpha_j \mathbf{E}_j^k \quad (38)$$

La procédure itérative mène à un champ auto-cohérent qui suffit à un critère de tolérance défini. Ensuite on calcule une contribution de ce champ à la force d'interaction entre les atomes i et j :

$$\begin{aligned} \mathbf{F}_{ij} = & \left(\frac{q_j}{r_{ij}^3} - \frac{3\mathbf{m}_j \cdot \mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}^5} \right) \mathbf{m}_i - \left(\frac{q_i}{r_{ij}^3} - \frac{3\mathbf{m}_i \cdot \mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}^5} \right) \mathbf{m}_j \\ & - \frac{3}{r_{ij}^5} \left(q_j \mathbf{r}_{ij} \cdot \mathbf{m}_i - q_i \mathbf{r}_{ij} \cdot \mathbf{m}_j - \frac{5}{r_{ij}^2} (\mathbf{r}_{ij} \cdot \mathbf{m}_i)(\mathbf{r}_{ij} \cdot \mathbf{m}_j) + (\mathbf{m}_i \cdot \mathbf{m}_j) \right) \mathbf{r}_{ij} \end{aligned} \quad (39)$$

Ce terme s'ajoute comme force spéciale à la fonction d'interaction.

4.2 Paramètres $\mathbf{S}$ utilisés ·*Employed parameters S*

Les logiciels AMBER et GROMOS ainsi que les champs de forces associés ont été développés surtout pour la simulation de (bio)molécules, acides aminés, peptides, protéines et acides nucléiques. Les jeux de paramètres $\mathbf{s}$ fournis avec ces logiciels – parm91 et parm94 dans le cas de AMBER et les paramètres 43A1 et 43B1 de GROMOS – ont été ajustés pour décrire ces classes de molécules. Plus d'information sur la façon d'obtenir ces paramètres se trouve dans la littérature. [21-23] Les systèmes simulés dans cette thèse sont étroitement liés à l'extraction liquide-liquide, et souvent des paramètres adéquats n'existaient pas encore dans les champs de forces d'AMBER et de GROMOS. Dans ces cas, nous avons eu recours aux données publiées dans la littérature scientifique, aux travaux antérieurs effectués dans le laboratoire MSM, ou nous avons développé de nouveaux paramètres.

4.2.1 Atomes, ions et molécules simulés · *Simulated atoms, ions and molecules*

La figure 4 montre les molécules neutres simulées dans cette thèse, la figure 5 les molécules de solvant et la figure 6 les espèces ioniques. La nomenclature de ces composés est donnée en annexe. A chaque atome est attribué un type d'atome qui sert à définir les paramètres du champ de force sauf les charges atomiques. Deux atomes dans des situations chimiquement proches sont du même type. Dans ce qui suit nous donnons le jeu de paramètres s : le choix des charges, les paramètres pour chaque type d'atome et les modèles de solvant utilisés.

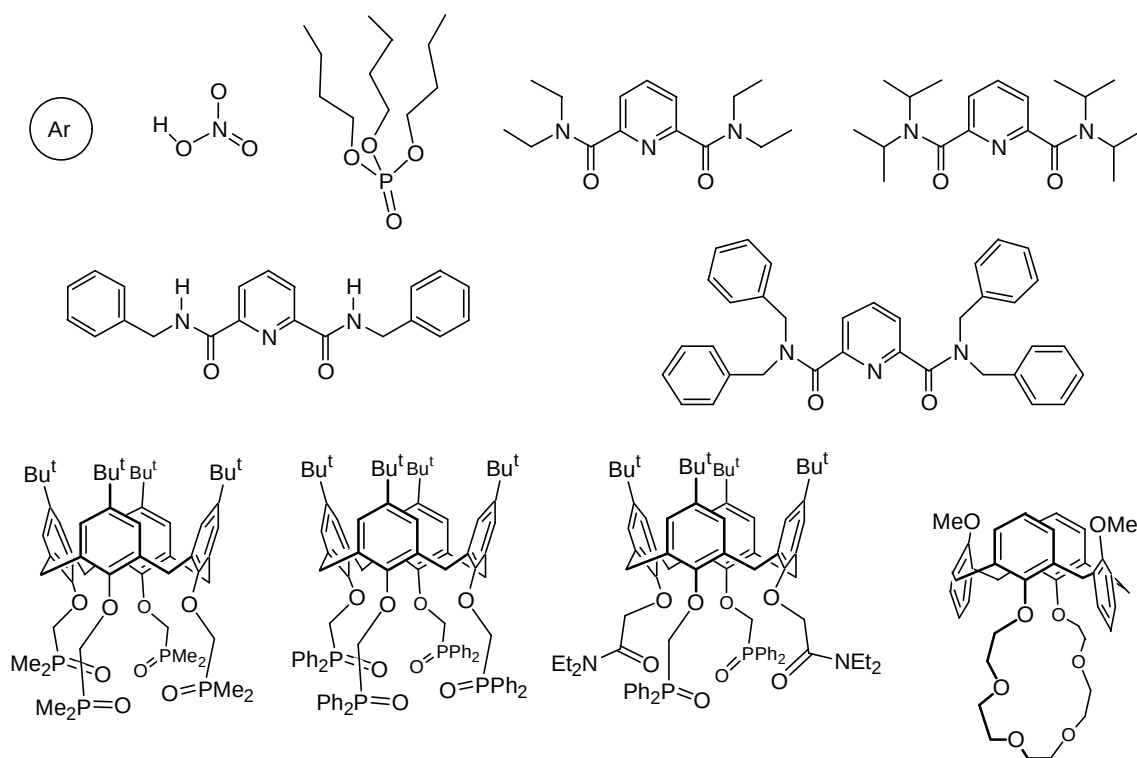


Figure 4 : Espèces neutres simulées. La nomenclature de ces composés est donnée en annexe.

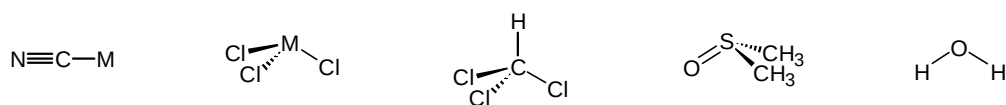


Figure 5 : Solvants simulés. M représente un atome uni, $M=CH_3$ pour l'acétonitrile et $M=CH$ pour le chloroforme. Deux modèles de chloroforme sont représentés : un modèle en 4 points (atome uni) et un modèle en 5 points.

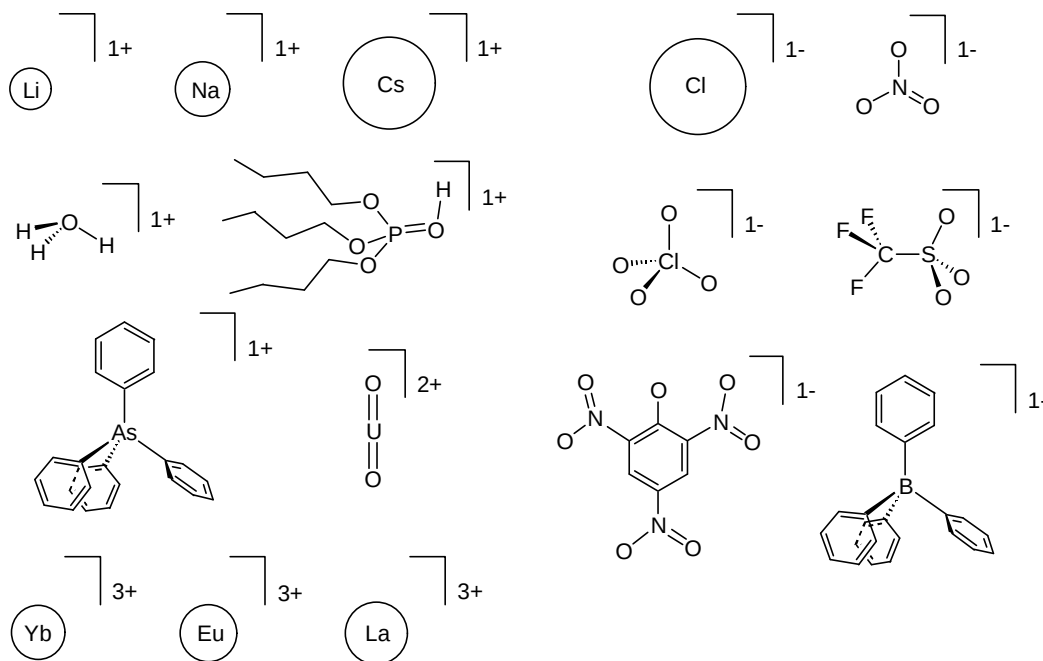


Figure 6 : Espèces ioniques simulées, cations à gauche et anions à droite. Voir la nomenclature donnée en annexe.

4.2.2 Choix des charges · Choice of the charges

Plusieurs approches de dérivation de charges existent, [30] par exemple celle de MULLIKEN, [31] celle des "atomes dans les molécules", [32] celle de CRAMER et TRUHLAR, [33] de GASTEIGER-MARSILI [34] et celle des charges à partir du potentiel électrostatique ("Electrostatic Potential", noté ESP). [35] Nous utiliserons surtout ce dernier type de charges qui a été discuté récemment. [36] Ces charges ESP sont également utilisées dans AMBER. [37] Les charges et types d'atomes de Ar et des ions monoatomiques sont données dans le tableau 1, [23a, 38] ceux des molécules simples et ions moléculaires dans la figure 7, ceux des dérivés du ligand pyridine-dicarboxamide dans la figure 8 et ceux des fragments moléculaires utilisés pour construire les calixarènes simulés sont données dans la figure 9. Toutes les espèces ioniques sont représentées par une charge totale entière $+/-n$ e. Les distributions de charges de l'acide nitrique HNO_3 , de l'anion triflate F_3CSO_3^- et du cation H_3O^+ proviennent de l'ajustement de potentiels électrostatiques obtenus par des calculs au niveau HARTREE-FOCK 6-31G*. Cette même approche a été utilisée pour les dérivés de la pyridine-dicarboxamide (Figure 8), mais en considérant plusieurs fragments plutôt que l'intégralité de la molécule. Pour la partie pyridine nous nous référons aux calculs effectués par JORGENSEN *et al.* pour décrire le solvant pur. [39] Nous avons calculé les charges de la partie amide. La représentation finale est obtenue par une répartition symétrique des charges atomiques sur les résidus de même type. Les charges partielles atomiques de l'anion picrate (Figure 7) ont été ajustées au potentiel électrostatique d'un calcul MNDO par TROXLER, [40] ainsi que celles de l'anion perchlorate ClO_4^- (BERNY), [41] les charges de l'anion tétraphénylborate et du

Tableau 1 : Charges et types d'atomes de Ar et des ions monoatomiques.

Elément	Type d'atome ^a	Charge [<i>e</i>]	Référence
Ar	AR(28)	0	[23a]
Li	LI	+1	[38a]
Na	IP / NA+(34)	+1	[38a] / [23a]
Cs	CS	+1	[38a]
Cl	CL(30)	-1	[23a]
Yb	YB	+3	[38b]
Eu	EU	+3	[38b]
La	LA	+3	[38b]

^a Pour AMBER nous donnons le code à deux lettres du type d'atome, pour GROMOS nous donnons en plus le code numérique associé ("integer atom code") entre parenthèses.

cation tétraphénylarsonium au potentiel électrostatique d'un calcul HF 3-21G* par SCHURHAMMER. [42] La distribution de charges de l'anion nitrate est prise dans la littérature (ESP 6-31G*). [43] GUILBAUD a ajusté les charges du cation uranyle pour rendre compte de l'énergie d'hydratation par rapport à Sr²⁺. [44] La représentation des charges du tri-*n*-butylphosphate (TBP) provient d'un calcul ESP au niveau MNDO. [45] Le TBP protoné a été ajusté à partir des charges du TBP neutre et des charges *ab initio* de (MeO)₃P=OH⁺ et (MeO)₃P=O. [46] Pour la distribution de charges des calixarènes simulés (Figure 9), nous appliquons à nouveau le principe des fragments moléculaires. Pour les calixarènes avec 4 bras indépendants nous avons utilisé des charges provenant d'un calcul *ab initio* (ESP 6-31G*) pour les fragment —CH₂(Ph)₂P=O et —(O)CH₂(C=O)N(Et)₂ et des charges de CHARMM pour le fragment anisole. [47] Pour le calixarène couronne, nous avons conservé les charges précédemment utilisées, [48] dans le but d'obtenir des résultats directement comparables aux travaux de MUZET [49] et de LAUTERBACH. [50] Les types d'atomes ont été choisi en analogie avec ceux donnés dans la référence [51].

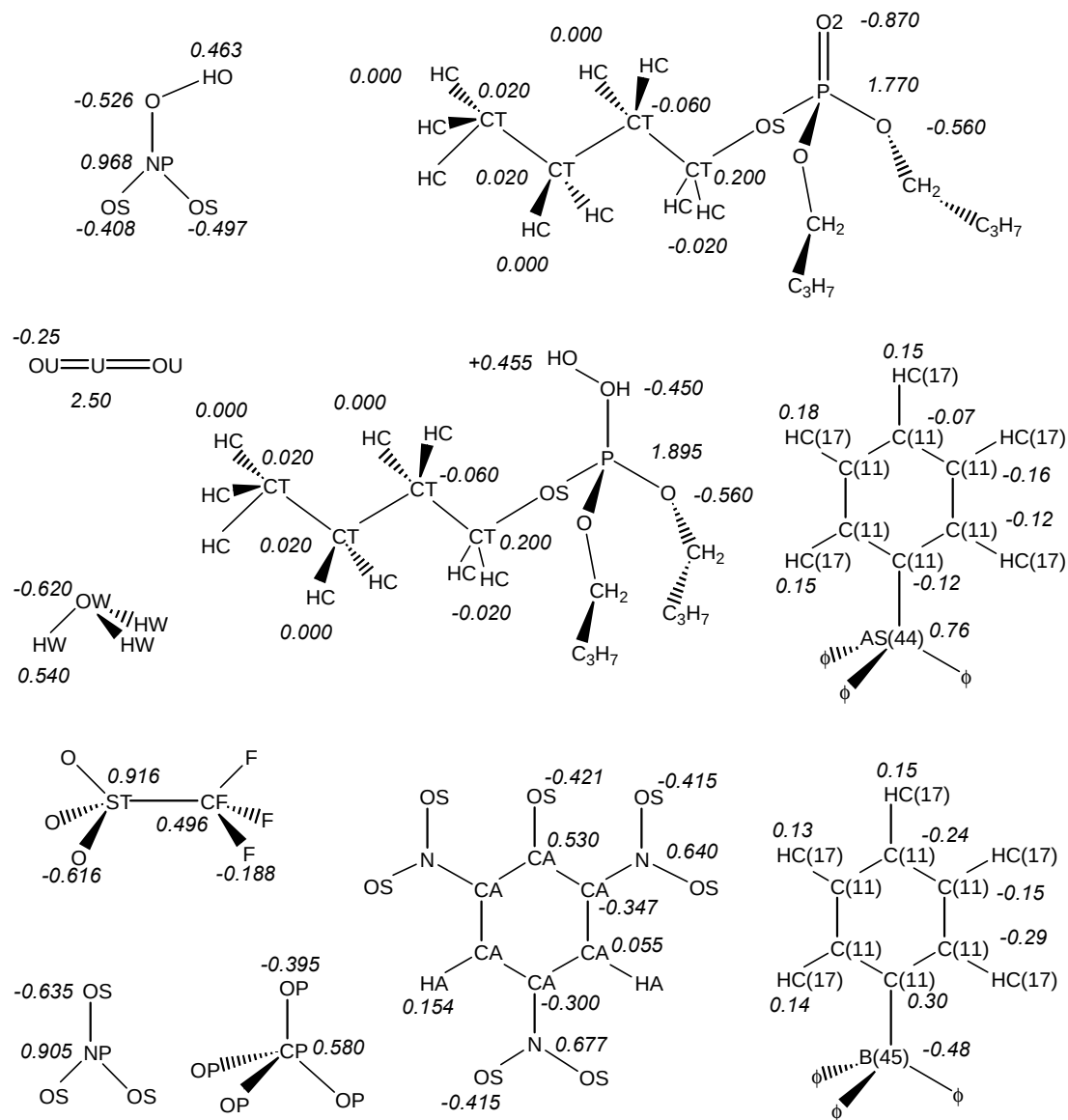


Figure 7 : Charges et types d'atomes des molécules simples et ions moléculaires. En haut les molécules neutres, au milieu les cations et en bas les anions. Pour AMBER nous donnons le code à deux lettres du type d'atome, pour GROMOS nous donnons en plus le code numérique associé ("integer atom code") entre parenthèses.

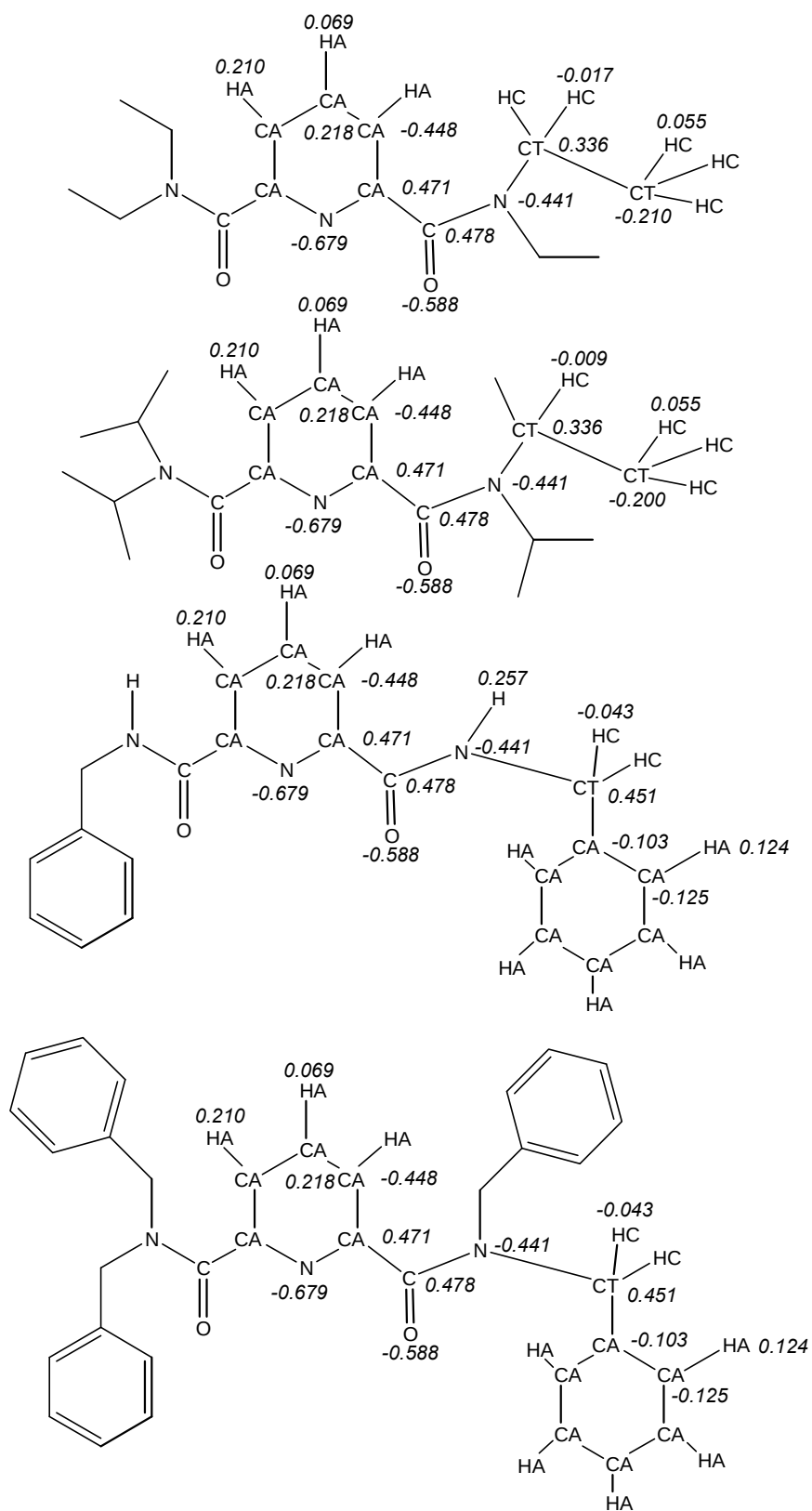


Figure 8 : Charges et types d'atomes pour les dérivés du ligand pyridine-dicarboxamide. Nous donnons le code à deux lettres du type d'atome utilisé dans AMBER.

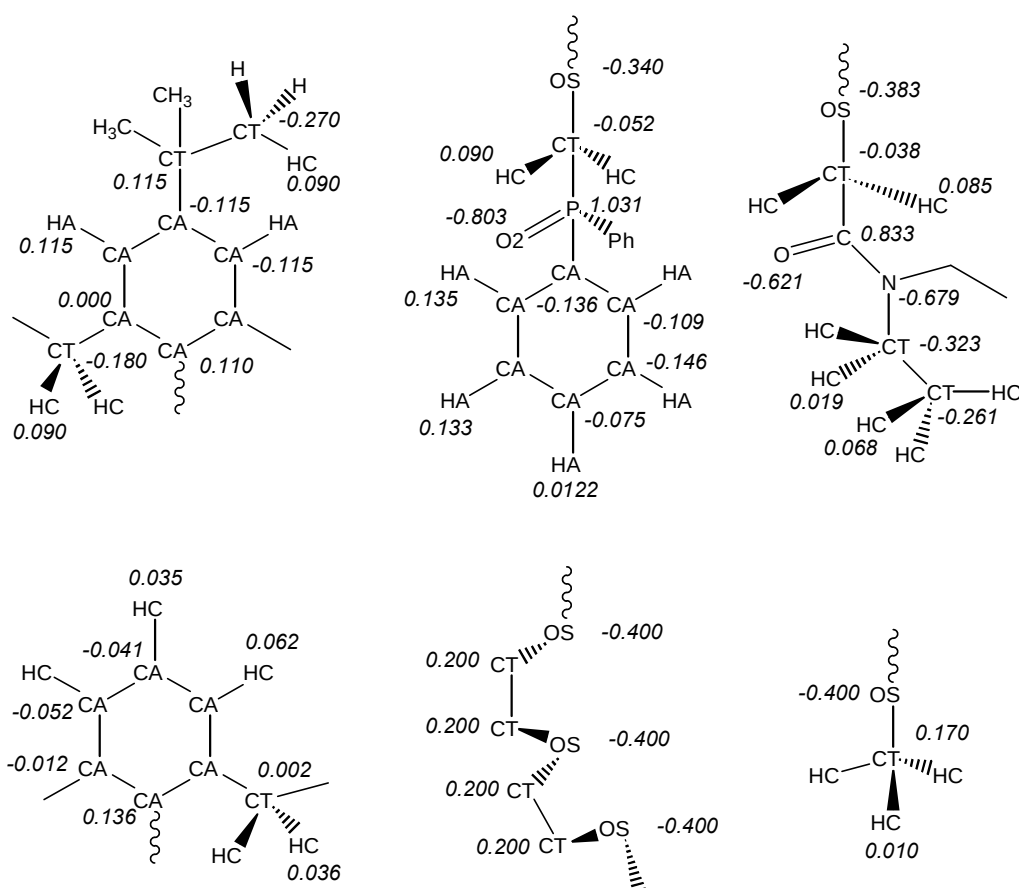


Figure 9 : Charges et types d'atomes pour les fragments de calixarènes, en haut pour les formes tétrasubstituées, en bas pour le calixarène-couronne.

4.2.3 Choix des autres paramètres ·Choice of the other parameters

Les paramètres représentant les liaisons, angles, torsions et interactions de VAN DER WAALS proviennent en partie de la littérature, [22,23,38,52] de travaux antérieurs effectués au laboratoire MSM, [40-42,44-46,48-50,53,49] ou ont été mis au point en considérant des données structurales. Une source d'information structurale est la base de données cristallographiques de Cambridge, [54] une autre sont les calculs *ab initio*. ‡ Les polarisabilités atomiques proviennent des travaux de APPLEQUIST et al. et GAO et al. [29]

Une liste des paramètres utilisés avec AMBER est donnée dans les tableaux 2 - paramètres de VAN DER WAALS et polarisabilités, 3 - paramètres des liaisons, 4 - paramètres des angles et 5 - paramètres des torsions. Pour les cations La^{3+} , Eu^{3+} et Yb^{3+} , deux sets de paramètres sont indiqués dans le tableau 2. Ceux pris de la littérature (*set2*), [38b] paramétrisés à partir de calculs d'énergie libre dans l'eau et un deuxième (*set1*) avec des

‡ Le protocole standard est une optimisation de géométrie au niveau HF avec la base 6-31G* ou au niveau DFT avec la fonctionnelle B3LYP. [55]

Tableau 2 : Paramètres de VAN DER WAALS et polarisabilités utilisés avec AMBER (voir formule 27).

Elément	Type(s) d'atome ^a	Masse molaire [g/mol]	R^* ^b [Å]	ϵ [kcal/mol]	α_i [Å ³]	Référence
C	C	12.010	1.908	0.0860	0.616	[22c]
C	CA	12.010	1.908	0.0860	0.878	[22c]
"	CT	"	1.908	0.1094	0.878	[22c]
"	CF (= "C3")	"	2.000	0.150	0.878	[22b]
"	CX	"	2.048	0.150	0.360	[56]
"	CZ	"	1.914	0.137		[62]
"	MX	15.03	2.119	0.207	0.878	[56]
"	MZ	13.02	2.133	0.080		[52]
Cl	CP (= "LZ"), LZ	35.450	1.947	0.300	1.91	[52]
	FZ	"	1.936	0.275	1.91	[62]
Cs	CS	132.9054	3.397	0.0001		[38a]
Eu	EU	151.960	1.650 (set1) 1.852 (set2)	0.050		[38b]
F	F	19.000	1.750	0.061	0.320	[22c]
H	H	1.008	0.600	0.0157		[22c]
"	HC	"	1.487	0.0157	0.135	[22c]
"	HA	"	1.459	0.0150	0.135	[22c]
"	HO, HW	"	0.000	0.0000		[22c]
"	HZ	"	1.577	0.020		[62]
La	LA	138.910	1.875 (set1) 2.105 (set2)	0.0600		[38b]
Li	LI	6.940	1.137	0.0183		[38a]
Na	IP	22.990	1.868	0.0028		[38a]
N	N, NP (= "N")	14.010	1.824	0.170	0.530	[22c]
"	NX	"	1.796	0.170	0.520	[56]
O	O	16.000	1.6612	0.210	0.434	[22c]
"	OP (= "O")	"	1.600	0.200	0.465	[22b]
"	OS	"	1.6837	0.1700		[22c]
"	O2	"	1.6612	0.210		[22c]
"	OU	"	1.750	0.200		[44]
"	OH	"	1.721	0.2104		[22c]
"	OW	"	1.7683	0.1520		[22c]
P	P	30.970	2.100	0.200		[22c]
S	ST	32.000	2.000	0.200	1.70	[22b]
U	U		1.580	0.400		[44]
Yb	YB	173.040	1.475 (set1) 1.656 (set2)	0.040		[38b]

^a Les types d'atomes entre parenthèses correspondent aux types indiqués dans la référence correspondante. ^b Pour les cations La^{3+} , Eu^{3+} et Yb^{3+} , deux sets de paramètres testés sont indiqués.

valeurs de R^* plus petites, en prenant la valeur de s comme R^* (Figure 2). Le rapport est de $2^{1/6} = 1.12$.

Les paramètres utilisés avec GROMOS sont ceux décrits dans le manuel [23a] pour Ar, Na^+ , Cl^- , C et H. Nous avons introduit deux nouveaux types d'atomes pour As et B dont les paramètres de VAN DER WAALS sont ceux de SCHURHAMMER [42,46b] convertis en se servant des équations 28 et 29. On utilise $C_6(\text{As}, \text{C}) = 5.7208 \cdot 10^{-3}$, $C_6(\text{B}, \text{C}) = 2.5764 \cdot 10^{-3}$,

Tableau 3 : Paramètres d'élongation des liaisons covalentes utilisés avec AMBER (voir formule 16).

Liaison	K_b^{harm} [$kcal\ mol^{-1}\ \text{\AA}^{-1}$]	b_θ [$\text{\AA}$]	Liaison	K_b^{harm} [$kcal\ mol^{-1}\ \text{\AA}^{-1}$]	b_θ [$\text{\AA}$]
C -CA	469	1.409	CZ-HZ	331	1.1
C -CT	317	1.522	FZ-FZ	100	2.903
C -N	490	1.335	FZ-HZ	100	2.34
C -O	570	1.229	H -N	434	1.01
C -O2	656	1.25	HO-OH	553	0.96
C -OS	425	1.338	HO-OS	553	0.96
CA-CA	469	1.4	HW-HW	553	1.514
CA-CT	317	1.51	MX-CX	500	1.458
CA-HA	367	1.08	MX-NX	500	2.615
CA-N	337	1.41	N -OS	340	1.21
CA-NA	427	1.381	NP-OH	300	1.26
CA-OS	300	1.4	NP-OS	300	1.26
CF-F	400	1.38	O2-P	525	1.48
CP-OP	216	1.758	OH-P	230	1.61
CT-CT	310	1.526	OP-OP	100	2.903
CT-F	367	1.38	OS-P	230	1.61
CT-HC	340	1.09	OW-HW	553	0.957
CT-N	337	1.449	P -CA	331	1.81
CT-OH	320	1.41	P -CT	331	1.82
CT-OS	320	1.41	ST-CF	400	1.82
CX-NX	500	1.157	ST-O	400	1.57
CZ-FZ	216	1.758	U -OU	300	1.8

C_6 (As,H)= $1.0242 \cdot 10^{-3}$ et C_6 (B,H)= $0.4400 \cdot 10^{-3}$ $kJ\ mol^{-1}nm^6$ ainsi que C_{12} (As,C)= $0.1262 \cdot 10^{-6}$, C_{12} (B,C)= $3.3052 \cdot 10^{-6}$, C_{12} (As,H)= $1.4014 \cdot 10^{-6}$ et C_{12} (B,H)= $0.3339 \cdot 10^{-6}$ $kJ\ mol^{-1}nm^{12}$. Les paramètres de liaison sont b_θ (As...C)=0.1906, b_θ (B...C)=0.1656 nm et K_b (As...C)= $1.34175 \cdot 10^6$, K_b (B...C)= $1.77745 \cdot 10^6$ $kJ\ mol^{-1}nm^{-4}$. Les paramètres d'angle sont θ_θ (C...X...C)= 109.5° , θ_θ (X...C...C)= 120° , K_θ (C...X...C)=165.65 et K_θ (X...C...C)=223.98 $kJ\ mol^{-1}$ pour X=As ou B. Les paramètres de torsion sont nuls pour permettre une libre rotation des groupes aromatiques. [42]

Tableau 4 : Paramètres de déformation des angles entre atomes liés utilisés avec AMBER (voir formule 19).

Angle	K_{θ}^{harm} [$kcal\ mol^{-1}rad^{-2}$]	θ_0 [°]	Angle	K_{θ}^{harm} [$kcal\ mol^{-1}rad^{-2}$]	θ_0 [°]
C -CA-CA	63	120	CT-OS-CT	60	109.5
C -CA-HA	35	120	CT-OS-P	100	120.5
C -CA-N	70	120	CT-P -CA	60	106
C -CT-CT	63	111.1	CT-P -CT	60	105
C -CT-HC	50	109.5	CT-P -O2	60	114.4
C -CT-N	63	110.1	F -CF-F	80	109.5
C -CT-OS	50	109.5	F -CT-F	77	109.1
C -N -CT	50	121.9	H -N -H	35	120
C -N -H	30	120	HC-CT-HC	35	109.5
CA-C -CA	63	120	HC-CT-N	50	109.5
CA-C -N	70	120	HC-CT-OS	35	109.5
CA-C -O	70	120	HC-CT-P	35	109.5
CA-CA-CA	63	120	HO-OH-P	45	108.5
CA-CA-CT	70	120	HW-HW-OW	0	127.74
CA-CA-HA	35	120	HW-OW-HW	100	104.52
CA-CA-N	70	120	MX-CX-NX	100	180
CA-CA-OS	70	120	N -C -O	80	122.9
CA-CT-CA	70	109.5	N -CT-CA	70	120
CA-CT-CT	63	114	NP-OH-HO	45	105.3
CA-CT-HC	50	109.5	O -C -O	80	126
CA-N -C	40	112	O -ST-O	80	109.5
CA-N -CA	70	120	O2-C -O2	80	126
CA-N -H	40	107	O2-P -O2	140	119.9
CA-N -OS	70	118	O2-P -OH	45	108.23
CA-OS-CT	46.5	113	O2-P -OS	100	108.23
CA-P -CA	60	107.2	OH-P -OS	45	102.6
CA-P -O2	60	111.8	OP-CP-OP	70	109.47
CF-ST-O	80	109.5	OS-CT-P	50	114
CT-C -N	70	116.6	OS-N -OS	80	124
CT-C -O	80	120.4	OS-NP-OH	150	120
CT-C -O2	70	117	OS-NP-OS	150	120
CT-CT-CT	40	109.5	OS-P -OS	45	102.6
CT-CT-HC	50	109.5	OU-U -OU	150	180
CT-CT-N	80	109.7	P -CA-CA	40	120
CT-CT-OH	50	109.5	P -CT-C	60	112.2
CT-CT-OS	50	109.5	P -OS-P	100	120.5
CT-N -CT	50	118	ST-CF-F	80	109.5
CT-N -H	30	118.04	X -CF-X	80	109.5
CT-OH-HO	55	108.5	X -ST-X	80	109.5

Tableau 5 : Paramètres de torsion utilisés avec AMBER (voir formule 24).

Torsion	n	$K_{\theta} \cdot n$ [kcal/mol]	γ [$^{\circ}$]	m	Impropre	K_{θ} [kcal/mol]	γ [$^{\circ}$]	m
C -N -CT-C	1	0.2	180	2	C -CA-N -CA	20	180	2
CA-CA-P -CA	6	0	0	2	CA-C -O -N	20	180	2
CT-CT-C -N	1	0.1	0	4	CA-CA-CA-CT	1.1	180	2
		0.07	0	2	CA-CA-P -CA	20	180	2
CT-CT-N -C	1	0.5	180	4	CA-N -CA-CA	20	180	2
		0.15	180	3	CA-N -OS-OS	70	180	2
		0.53	0	1	CT-C -O -N	20	180	2
CT-CT-OS-CT	1	0.38	0	3	N -C -CA-O	20	180	2
		0.1	180	2	N -C -O -CA	20	180	2
CT-P -CA-CA	6	0	0	2	O -C -N -CA	20	180	2
H -N -C -O	1	2.5	180	2	O -CA-C -N	20	180	2
		2	0	1	OS-OH-NP-OS	50	180	2
N -CT-C -N	1	0.4	180	4	OS-OS-NP-OS	50	180	2
		1.35	180	2	X -CA-CA-X	20	180	2
		0.75	180	1	X -CT-N -CT	1	180	2
O2-P -CA-CA	6	0	0	2	X -O2-C -O2	10.5	180	2
OH-CT-CT-OH	1	0.14	0	3	X -X -C -O	10.5	180	2
		1	0	2	X -X -CA-HA	1.1	180	2
OH-P -OS-CT	1	0.25	0	3	X -X -N -H	1	180	2
		1.2	0	2				
OS-CT-CT-OH	1	0.14	0	3				
		1	0	2				
OS-CT-CT-OS	1	0.14	0	3				
		1	0	2				
OS-NP-OH-HO	1	10.2	180	2				
OS-P -OS-CT	1	0.25	0	3				
		1.2	0	2				
X -C -CA-X	4	14.5	180	2				
X -C -CT-X	4	0	0	2				
X -C -N -X	4	10	180	2				
X -CA-CA-X	4	14.5	180	2				
X -CA-CT-X	6	0	0	2				
X -CA-N -X	4	6.8	180	2				
X -CA-NA-X	4	6	180	2				
X -CA-OS-X	2	2	180	2				
X -CT-CT-X	9	1.4	0	3				
X -CT-N -X	6	0	0	2				
X -CT-OH-X	3	0.5	0	3				
X -CT-OS-X	3	1.15	0	3				
X -CT-P -X	9	0	0	2				
X -OH-P -X	3	0.75	0	3				
X -OS-P -X	3	0.75	0	3				
X -ST-CF-X	3	0	0	3				

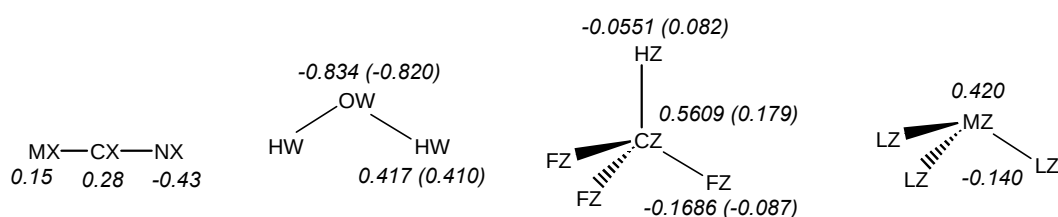


Figure 10 : Charges et types d'atomes des solvants simulés. Pour AMBER nous donnons le code à deux lettres du type d'atome et les charges. Pour GROMOS uniquement les charges des modèles correspondants sont données entre parenthèses.

4.2.4 Modèles des solvants utilisés · *Solvent models*

Les charges et types d'atomes de tous les solvants utilisés dans nos simulations sont donnés dans la figure 10 ci-dessus. Les paramètres correspondants pour AMBER, se trouvent dans les tableaux 2 à 5.

4.2.4.1 Acétonitrile – MeCN · *Acetonitrile*

La représentation du solvant est celle développée par JORGENSEN [56] pour décrire le liquide pur par des potentiels additifs par paires en 1-6-12 (OPLS). Dans ce modèle, les molécules d'acétonitrile sont linéaires et modélisées en 3 "atomes". CH₃ est donc représenté dans l'approximation de "l'atome uni". Ce modèle rend compte implicitement de la polarisation moyenne de l'acétonitrile par lui-même. La non prise en compte explicite de l'énergie de polarisation est une approximation sévère dans le cas de solutés très "durs" comme les ions lanthanides(III) qui polarisent aussi le solvant. Cet aspect sera discuté dans le chapitre suivant.

4.2.4.2 Eau – H₂O · *Water*

Avec AMBER, nous avons utilisé le modèle en 3 points TIP3P (deux atomes d'hydrogène et un oxygène) développé par JORGENSEN *et al.* pour le liquide pur. [57] Pour gagner du temps de calcul, la molécule est maintenue rigide par 3 liaisons, deux entre O et H et une pseudo-liaison H...H. Le modèle d'eau fourni avec GROMOS est appelé SPC ("Simple Point Charge") et diffère du modèle TIP3P ("Transferable Intermolecular Potential 3 Points") dans les charges atomiques utilisées (Figure 10), les paramètres de VAN DER WAALS et la géométrie. [58] Une comparaison des paramètres de ces deux modèles se trouve dans [50], page 28 et une étude systématique des modèles SPC, SPC/E, TIP3P et TIP4P dans [59]. Le nouveau modèle TIP5P qui incorpore une représentation explicite des deux paires libres sur l'oxygène de l'eau a été mis au point récemment, [60] mais n'a pas encore pu être testé dans cette thèse. Une revue des simulations de l'eau sur ordinateur a été donnée par BRODSKY. [61]

4.2.4.3 Chloroforme - CHCl_3 et MCl_3 · *Chloroform*

Dans nos simulations avec AMBER nous utilisons le modèle en 5 points de CHANG *et al.* avec polarisation, [62] mais utilisé sans polarisation. La géométrie a été définie à partir des valeurs expérimentales [63] et les charges § (Figure 10) ont été ajustées de manière à reproduire le moment dipolaire expérimental de 1.01 Debye. [64] Des polarisabilités atomiques extraites du travail d'APPLEQUIST *et al.* reproduisent correctement la polarisabilité expérimentale de la molécule. [65] Ce modèle permet ainsi la prise en compte de la polarisabilité. Les paramètres de LENNARD-JONES (Tableau 2) reproduisent les propriétés dynamiques et thermodynamiques du chloroforme liquide pur et à l'interface liquide/vapeur (enthalpie de vaporisation, densité, RDFs, coefficient de diffusion, tension de surface). Dans ce modèle il y a une charge négative sur l'hydrogène (Figure 10), ce qui est chimiquement surprenant. L'avantage d'un modèle en cinq points est de pouvoir mieux reproduire les interactions de type liaison hydrogène entre molécules de chloroforme ou avec les molécules d'eau. La molécule de chloroforme est maintenue rigide par l'application de contraintes ce qui permet de gagner du temps de calcul. Avec GROMOS nous utilisons également un autre modèle en 5 points élaboré par DIETZ et HEINZINGER. [66]

Des calculs avec AMBER effectués au laboratoire MSM, dont quelques uns seront analysés dans cette thèse, font appel au modèle OPLS du chloroforme, [52] dans lequel le groupement CH est représenté par un atome uni noté M. Il s'agit d'un modèle en 4 points qui permet de réduire de 25 à 16 le nombre de paires d'interactions à calculer par dimère. Le modèle OPLS est maintenu rigide par trois liaisons C-Cl et trois pseudo-liaisons Cl...Cl. Une comparaison des paramètres des deux derniers modèles se trouve dans [50], page 28. Les propriétés de plusieurs modèles de chloroforme ont également été décrites par MUZET. [49]

4.3 Améliorations, simplifications, artefacts et pièges · *Improvements, simplifications, artefacts and caveats*

4.3.1 Traitement des interactions entre atomes "non-liés" · *Treatment of the non-bonded interactions*

4.3.1.1 Exclusion ou modification de certaines interactions · *Exclusion or modification of certain interactions*

On appelle premiers voisins (position 1-2, Figure 11) les atomes *i* et *j* liés par une liaison covalente, et deuxième voisins les atomes *i* et *k* si *k* est lié à *j* (position 1-3, Figure 11).

§ Les charges atomiques ont été calculées à partir du potentiel électrostatique au niveau MP2 sur une géométrie optimisée au niveau Hartree-Fock dans une base 6-31G*.

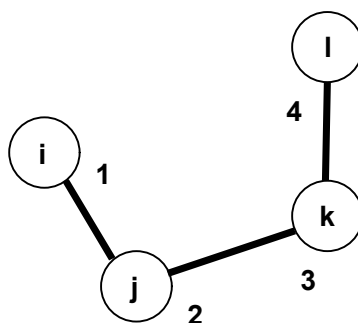


Figure 11 : Interactions entre premiers (1-2), deuxièmes (1-3) et troisièmes voisins (1-4).

La distance entre deux atomes premiers ou deuxième voisins étant courte, les interactions "non-liées" entre ces atomes voisins sera très élevée. En conséquence, *les interactions entre premiers et deuxième voisins ne sont pas pris en compte* dans la sommation de l'équation 25. Leurs interactions sont pris en compte par les termes liés. Les interactions 1-4 entre troisième voisins (Figure 11) peuvent être exclues dans certains cas (*e.g.* atomes dans un cycle aromatique avec GROMOS) ou leur valeur peut être réduite pour compenser une interaction exagérée. [67] Dans ce cas GROMOS fait appel à un set de paramètres de VAN DER WAALS plus petits [68] et AMBER permet d'attribuer un facteur multiplicatif réduisant les interactions électrostatiques 1-4 et/ou de VAN DER WAALS 1-4. [22b] Dans nos simulations nous avons traité les interactions 1-4 de la même manière que les autres interactions non-liées, sauf contre indication dans le texte. Un certain nombre d'interactions "à longue distance" sont exclues (voir distance de troncature, 4.3.1.2 ci-dessous).

4.3.1.2 Distance de troncature des interactions non-liées · *Cutoff and non-bonded interactions*

La somme de l'équation 25 s'étend à toutes les paires d'atomes sauf ceux exclus par les considérations du paragraphe précédent. Le nombre de ces paires (le nombre d'interactions à calculer) augmente avec la taille du système étudié. Pour une boîte d'eau d'environ 20 Å de côté, $0.2 \cdot 10^5$ paires d'atomes interviennent dans le calcul contre $4.4 \cdot 10^6$ pour une boîte d'eau de 30 Å de côté. La majeure partie du temps de calcul est utilisée pour rechercher ces paires d'atomes et pour évaluer leurs interactions. Il existe des méthodes pour augmenter l'efficacité de cette tâche. [69] Afin de limiter les temps de calcul, nous utilisons une double distance de troncature ("twin cutoff") au-delà de laquelle, les interactions "non-liées" (électrostatiques et VAN DER WAALS) sont ignorées. [70] La méthode est illustrée dans la figure 12. L'interaction (i,j) des atomes j à l'intérieur de la zone I, délimitée par un rayon R_c^1 à partir de l'atome i , est calculée à partir des positions instantanées de j pour chaque pas de la dynamique. Si j se trouve à $R_c^1 < r_{ij} < R_c^2$, son interaction avec l'atome i est calculée à partir d'une position sauvegardée et fixe pendant un nombre de pas N_c qui est à définir.

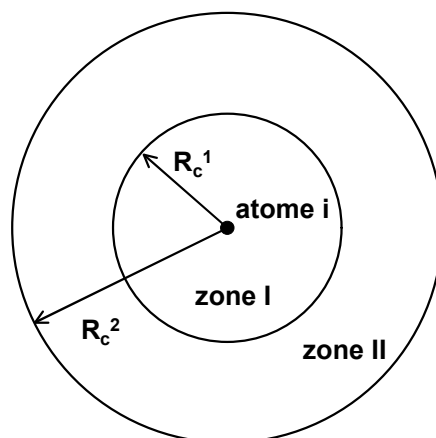


Figure 12 : Méthode de la double distance de troncature. [70]

Cette position est mise à jour après N_c (10 à 100) pas. On néglige ainsi les contributions de haute fréquence des forces à longue portée.

En général cette méthode n'est pas appliquée à des atomes seuls, mais à des groupes d'atomes. Dans ce cas, l'espace délimité par le "cutoff" est égal à l'union des sphères autour de chaque atome du groupe. Dans AMBER on parle de résidus, et dans GROMOS de groupes de charges ("charge groups"). Les résidus dans AMBER correspondent généralement aux molécules ou lorsque une molécule est constituée de plusieurs parties similaires, à chacune de ces parties. Dans GROMOS il s'agit de groupes d'atomes dont la somme des charges est neutre (ou entière pour les ions). Ceci s'impose pour éviter des artefacts (voir ci-dessous).

D'autres problèmes se posent dans des systèmes complexes contenant des espèces chargées (ions) en solution par rapport à l'échantillonnage de leurs mouvements et conformations [71] ou du calcul des énergies d'interactions aux alentours de la distance de troncature. [72] Il peut alors être nécessaire de considérer d'autres méthodes pour le traitement des interactions à longue distance telle que la sommation d'EWALD, la méthode P3M ("particle-particle-particle-mesh") ou des techniques permettant d'éviter cette discontinuité brutale, comme le champ de réaction déjà discuté ci-dessus. [73]

4.3.1.3 Interactions électrostatiques · *Limits on the electrostatic interactions*

Les interactions COULOMBIENNES de l'équation 25 sont inversement proportionnelles à la distance r_{ij} entre les atomes i et j . En conséquence cette interaction est de longue portée et ne peut pas être omise même pour des charges atomiques partielles de l'ordre de 0.1 à 0.4 e à des distances de troncature typiques de 8 à 10 Å. Deux méthodes permettant de réduire les artefacts dus au traitement des interactions "non-liées" sont présentées. Premièrement la non prise en compte des composantes à haute fréquence de la partie à longue distance de l'interaction COULOMBIENNE par l'utilisation d'une double distance de troncature décrite ci-dessus. Deuxièmement la définition d'ensembles à charge neutre, qui réduit l'interaction

électrostatique à une interaction dipolaire. Celle-ci dépend en $1 / r_{ij}^3$ de la distance. Cette dernière méthode consiste à définir des groupes de charges ("charge groups") dans GROMOS, et à calculer les interactions électrostatiques entre résidus neutres avec AMBER.

4.3.2 Traitement des bords · *Treatment of boundaries*

Dans la simulation de systèmes de taille finie il faut se soucier du traitement des bords du système considéré. La situation la plus simple est d'effectuer un calcul *in vacuo* décrit ci-dessous. Dans le cas d'un liquide ou d'une solution, il est d'usage de réduire les effets de bord par une application de *conditions périodiques*, qui seront discutées dans 4.3.2.2.

4.3.2.1 Systèmes dans le vide · *Systems in the gas phase*

La simulation d'un système *in vacuo* correspond à la phase gazeuse à pression zéro. Quand ce protocole est utilisé pour une molécule "en solution", les propriétés des atomes proches de la surface du système sont altérées, [74] et l'effet d'écrantage du solvant sur les interactions électriques entre charges et dipôles de la molécule est négligé. La molécule elle-même peut également être déformée à cause de sa tendance à minimiser son aire de surface. Les quantités de mouvement associées à la translation et à la rotation sont conservées, et il est d'usage de supprimer le mouvement de translation du centre de masse et la rotation autour de ce centre au début d'une telle simulation.

La température d'un système *in vacuo* peut être calculée par l'équation de CLAUSIUS

$$\sum_{n=1}^{N_{at}} \frac{1}{2} m_i \mathbf{v}_i^2 = \frac{1}{2} N_{df} k_B T \quad (40)$$

avec la constante de BOLTZMANN $k_B = 8.31441 \cdot 10^{-3} \text{ kJ mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ et le nombre de degrés de liberté du système noté par

$$N_{df} = 3N_{at} - N_c - N_{cond} \quad (41)$$

N_{at} est le nombre d'atomes, N_c le nombre de contraintes et N_{cond} une variable qui dépend des conditions de simulation. Pour un système dans le vide avec suppression du mouvement et de la rotation du centre de masse, $N_{cond} = 6$.

4.3.2.2 Conditions périodiques · *Periodic boundary conditions*

Pour réduire les effets de bord dans un système fini on utilise souvent les conditions périodiques. Les atomes du système simulé sont introduits dans une boîte cubique** entourée d'images identiques translatées de R_{box} (Figure 13).

** Ou n'importe quelle autre forme permettant de remplir périodiquement l'espace. Par exemple un rectangle, une maille monoclinique ou encore un octaèdre tronqué. [75]

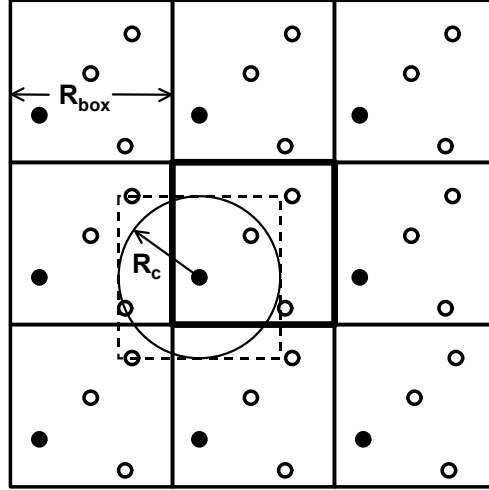


Figure 13 : Conditions périodiques illustrés en 2 dimensions avec une boîte cubique.

Le calcul des forces sur l'atome noir dans la boîte centrale s'effectue à partir des contributions des autres atomes de cette boîte ou des boîtes avoisinantes qui se trouvent à l'intérieur de la distance de troncature R_c . Quand l'atome quitte la boîte d'un côté, il entre en même temps du côté opposé, après translation de R_{box} et avec la même vitesse. L'application des conditions périodiques ressemble ainsi à l'ordre à longue distance dans un cristal. Pour une molécule en solution il s'agit d'un artefact et il faut éviter qu'un atome puisse interagir simultanément avec un autre atome et son image. C'est pourquoi dans les calculs avec AMBER et GROMOS nous ne considérons que les images les plus proches de l'atome central. En conséquence la plus petite dimension de la boîte R_{box} doit excéder deux fois la distance de troncature:

$$R_{box} > 2R_c \quad (42)$$

et quand les interactions sont calculées entre résidus/groupes de charge il faut tenir compte des deux plus grandes dimensions de ces groupes d_1^{max} et d_2^{max} :

$$R_{box} > 2R_c + d_1^{max} + d_2^{max} \quad (43)$$

Pour vérifier que les calculs sont indépendants des conditions périodiques il est utile de simuler un système dans des boîtes de différentes taille ou forme. [76]

5 Génération de la topologie, des coordonnées atomiques et mise en solution · *Generation of the topology, the atomic coordinates and addition of solvent*

5.1 Topologie du système · *Molecular topology*

Pour que les programmes de simulation reconnaissent les molécules en tant que telles il faut leur fournir des informations sur les liaisons entre atomes, la constitution de chaque molécule, les masses et charges à utiliser, *etc.* Il s'agit de la topologie moléculaire. AMBER et GROMOS ont des modules qui permettent de générer cette topologie, soit à partir d'une bibliothèque de fragments déjà existants, soit à partir de coordonnées dont on dispose, ou en créant une nouvelle structure. Une fois établie, cette information est une caractéristique du système et ne change pas pendant la simulation. Pour faciliter la mise en œuvre de systèmes complexes (ion, ligand, molécule extractante, ...) en solution, il existe des modules spécifiques se servant de "boîtes" de solvants préétablies (voir ci-dessous). Comme les molécules de solvant sont identiques entre elles, il suffit de se servir de la topologie d'une molécule comme référence.

5.2 Configuration du système · *System configuration*

Un deuxième type de données, les coordonnées atomiques et des informations dépendantes de celles-ci (les vitesses des atomes, la taille de la boîte de simulation, *etc.*) complète la description du système simulé. Ces informations relatives à la configuration du système changent constamment lors de la simulation. Au début de la simulation il faut générer une configuration initiale du système. Pour le soluté on dispose souvent de coordonnées expérimentales provenant d'une base de données [54, 77] ou de la littérature, ou encore de structures calculées à partir de géométries standard (méthodes *ab initio*, semi-empiriques, mécanique moléculaire). Les boîtes de solvant introduites dans 5.1 sont une source de coordonnées de référence déjà pré-équilibrées par des méthodes de dynamique moléculaire ou MONTE-CARLO. [30c, 78]

5.3 Mise en solution dans une boîte de liquide pur · *Putting the solute in a pure solvent box*

Dans les calculs en solution, le système simulé est constitué de boîtes "cubiques" contenant le solvant et le soluté, reproduites périodiquement dans les trois dimensions. Ci-

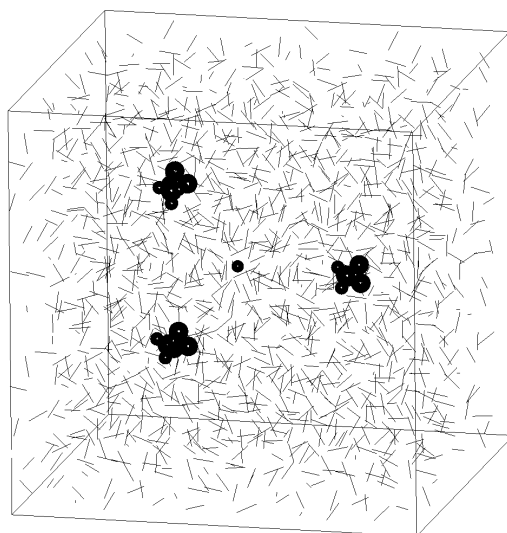


Figure 14 : Le sel triflate de l'euporium (paire dissociée) après mise en solution dans l'acétonitrile.

dessous une telle boîte est donnée en guise d'exemple (Figure 14). La taille de la boîte R_{box} doit être choisie en fonction des dimensions du soluté pour éviter des artefacts dans le calcul (équation 43). Pour construire cette boîte de simulation, le soluté est placé au centre d'un grand cube constitué d'une concaténation de n^3 boîtes de référence du solvant. On découpe un volume adapté en retirant toutes les molécules du solvant dont l'un des atomes est situé à moins de 2 Å du soluté et le système est réduit à une seule boîte dont les dimensions sont définies en fonction du "cutoff" utilisé.

5.4 Interface liquide/liquide · *Liquid-liquid interface*

Pour construire une boîte de simulation contenant une interface liquide-liquide entre deux solvants, nous partons des boîtes d'eau et de chloroforme. Elles ont été équilibrées séparément avant d'être assemblées (Figure 15). Pour éviter une superposition entre les molécules des deux solvants sur la face commune en début de calcul, toutes les molécules du second solvant dont l'un des atomes est situé à moins de 2 Å d'un atome du premier solvant, sont retirées. Le soluté est placé au centre de la boîte de la même manière que pour les boîtes

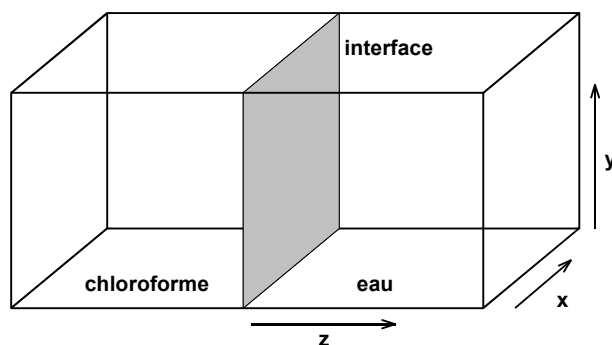


Figure 15 : Schéma d'une boîte de simulation avec interface liquide-liquide.

de liquides purs.

Dans le cas de boîtes possédant une interface, plusieurs manières de traiter la périodicité ont été discutées dans la littérature. Une périodicité en trois dimensions a été utilisée par LINSE et KESSLER. [79] BENJAMIN *et al.* ont appliqué la périodicité uniquement suivant x et y . [80] On peut en plus appliquer des contraintes au bords de boîte sur l'axe z . [23a,50] Dans cette thèse nous avons utilisé la périodicité en 2 dimensions^{††} et la périodicité en 3 dimensions. Dans ce dernier cas – compte tenu de la périodicité – on obtient deux interfaces dans la boîte de simulation. Pour éviter que le soluté interagisse simultanément avec ces deux interfaces, il faut choisir $R_{box}(z)$ suffisamment grand.

6 Mécanique et dynamique moléculaires *Molecular mechanics and molecular dynamics*

6.1 Minimisation de l'énergie · *Energy minimisation*

La mécanique moléculaire nous permet de minimiser l'énergie calculée à partir de l'équation 14 afin d'obtenir des configurations à basse énergie de notre système moléculaire et de réduire des forces initiales trop grandes qui aboutiront à une trajectoire aberrante. Nous avons utilisé deux méthodes de gradient faisant appel à l'énergie potentielle $V(\mathbf{r}; s)$ et sa dérivée suivant $\mathbf{r}$. L'inconvénient de ces méthodes est qu'on suit à peu de choses près le gradient de l'énergie potentielle en se déplaçant de $\Delta\mathbf{r}_i$ dans l'espace configurationnel.

$$\Delta\mathbf{r}_i \approx - \frac{\partial}{\partial\mathbf{r}_i} V(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) \quad (44)$$

De cette façon on se déplace presque exclusivement vers le bas sur l'hypersurface énergétique, et le minimum atteint est en général le *minimum local* le plus proche de la configuration initiale (Figure 16). Il n'est pas possible de surmonter des barrières énergétiques. Dans ce cas la dynamique moléculaire est un moyen plus efficace de recherche de configurations de basses énergies, elle permet de surmonter des barrières de l'ordre de $k_B T$. [81]

La première méthode de minimisation utilisée dans nos calculs est la *méthode des gradients de plus grande pente* ("steepest descent") de COURANT. [82] Le $n+1$ ème pas de minimisation est constitué du calcul des forces $\mathbf{f}(t_n)$ suivant l'équation 10 pour la configuration $\mathbf{r}(t_n)$ donnée, et du calcul de la configuration suivante $\mathbf{r}(t_{n+1})$, avec un pas de Δx .

$$\mathbf{r}(t_{n+1}) = \mathbf{r}(t_n) + N_n \Delta x \mathbf{f}(t_n) \quad (45)$$

^{††} Avec un potentiel harmonique qui repousse les molécules vers l'intérieur de la boîte, aux extrémités en z

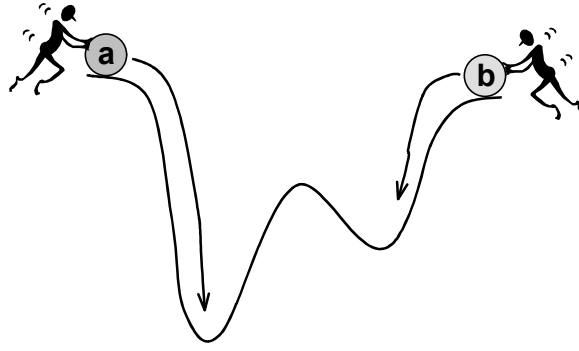


Figure 16 : Inconvénient des méthodes de gradient : le minimum local atteint par les deux boules a et b est différent et dépend de la position (configuration) initiale.

N_n est un facteur de normalisation. Au départ une valeur initiale de Δx est donnée. Aussi longtemps que l'énergie potentielle décroît, on augmente Δx . Si $V(\mathbf{r})$ croît, on diminue Δx . Cette méthode permet de descendre rapidement vers un minimum local, mais elle ne converge pas.

Dans la *méthode des gradients conjugués*, [83] la force (le gradient) $\mathbf{f}(t_{n+1})$ calculé à chaque itération est conjugué au précédent pour déterminer le vecteur unitaire $\mathbf{p}(t_{n+1})$ de la direction de descente sur l'hypersurface énergétique.

$$\mathbf{p}(t_{n+1}) = \mathbf{f}(t_{n+1}) + \beta_n \mathbf{p}(t_n) \quad (46)$$

$$\beta_n = \frac{\langle \mathbf{f}(t_{n+1}) | \mathbf{f}(t_{n+1}) \rangle}{\langle \mathbf{f}(t_n) | \mathbf{f}(t_n) \rangle} \quad (47)$$

Le pas de la minimisation, s_{min} , est déterminé en prenant en compte le gradient de l'itération précédente, ce qui permet de l'optimiser par rapport à la première méthode décrite. La nouvelle configuration est obtenue par

$$\mathbf{r}(t_{n+1}) = \mathbf{r}(t_n) + s_{min} \mathbf{p}(t_n) \quad (48)$$

L'arrêt de la minimisation se fait sur un critère de convergence ou sur un nombre maximal d'itérations. Dans nos calculs nous avons choisi $1.0 \cdot 10^{-4} \text{ kcal mol}^{-1} \text{ \AA}^{-1}$ comme critère et généralement 100-5000 itérations selon la complexité des systèmes. Environ la moitié des pas de minimisation sont faits par la méthode de plus grande pente, la suite par les gradients conjugués.

Les méthodes de minimisation ont été décrites et discutées dans la littérature. [84]

6.2 Dynamique moléculaire · *Molecular Dynamics*

6.2.1 Principe · *Principle*

Les simulations de dynamique moléculaire à partir d'une fonction d'énergie empirique comme celle donnée dans l'équation 14 sont largement utilisées pour étudier la

structure, la dynamique et certains aspects thermodynamiques de systèmes moléculaires à l'équilibre et hors équilibre. Les équations de mouvement des atomes issues de la mécanique classique sont intégrées dans le temps. Dans un système de coordonnées CARTESIENNES, ces équations sont celles de NEWTON (11-13), avec les forces $\mathbf{f}_i$ égales au gradient de l'énergie potentielle mais de signe opposé.

Dans AMBER on utilise l'algorithme de VERLET [85] pour l'intégration des équations de mouvement, dans GROMOS l'algorithme du "saut de mouton" ("leap-frog"). Les deux procédures sont décrites ci-dessous. Dans une simulation de DM standard, l'énergie totale E du système moléculaire est une constante. En général on garde également le nombre d'atomes N et le volume de la boîte de simulation fixe. Ces simulations se déroulent alors dans l'ensemble microcanonique (N,V,E) . Souvent il est préférable de maintenir la température constante plutôt que l'énergie, il s'agit alors de simulations (N,V,T) . Dans d'autres cas il peut être avantageux de simuler à pression constante plutôt qu'à volume constant, ce sont des simulations (N,P,T) . Pour les simulations (N,V,T) ou (N,P,T) il est nécessaire de coupler le système moléculaire à un bain thermique ou un bain de pression, respectivement. Ceci est décrit dans 6.2.3 et 6.2.4. A la fin de cette section nous décrivons l'application de contraintes au système moléculaire par les algorithmes SHAKE et BELLY, et les conditions initiales utilisées pour nos calculs.

6.2.2 Algorithmes de VERLET et du "saut de mouton" · *VERLET and leap-frog algorithm*

Les deux algorithmes sont équivalents. Dans ce qui suit nous décrivons l'algorithme du saut de mouton. A partir de la différence des deux séries de TAYLOR des vitesses $\mathbf{v}_i(t_n - \Delta t/2)$ à $t = t_n$ et $\mathbf{v}_i(t_n + \Delta t/2)$ à $t = t_n$ on obtient

$$\mathbf{v}_i(t_n + \Delta t/2) = \mathbf{v}_i(t_n - \Delta t/2) + m_i^{-1} \mathbf{f}_i(t_n) \Delta t \quad (49)$$

en négligeant les termes de 3^{ème} ou plus grand ordre. De même, la différence entre les séries de Taylor des positions $\mathbf{r}_i(t_n)$ à $t = t_n + \Delta t/2$ et $\mathbf{r}_i(t_n + \Delta t)$ à $t = t_n + \Delta t/2$ donne

$$\mathbf{r}_i(t_n + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t_n) + \mathbf{v}_i(t_n + \Delta t/2) \Delta t \quad (50)$$

Ces deux équations permettent l'intégration dans le temps suivant le schéma montré dans la figure 17.

Pour en déduire l'algorithme de VERLET, il faut éliminer les vitesses $\mathbf{v}_i$ dans les équations 49 et 50 et remplacer t_n par $t_n - \Delta t$ dans l'équation 50. On obtient

$$\mathbf{r}_i(t_n + \Delta t) = 2 \mathbf{r}_i(t_n) - \mathbf{r}_i(t_n - \Delta t) \Delta t + m_i^{-1} \mathbf{f}_i(t_n) (\Delta t)^2 \quad (51)$$

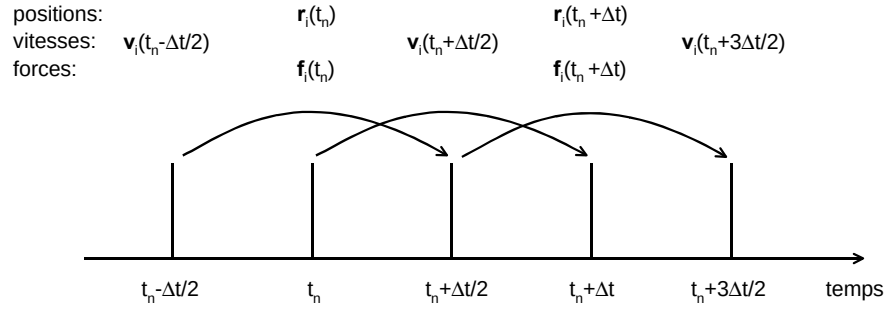


Figure 17 : Intégration des équations de mouvement suivant l'algorithme du saut de mouton.

La particularité de ce dernier algorithme est que la vitesse des atomes n'apparaît pas explicitement dans l'équation, et ainsi un couplage avec un bain thermique par ajustement des vitesses devient impossible.

Le temps de calcul nécessaire est directement proportionnel au pas d'intégration Δt . Le pas Δt doit rester petit devant la période de vibration la plus courte dans le système pour pouvoir représenter ce mouvement. En général ce sont les vibrations X-H qui limitent Δt à 10^{-15} s = 1 fs.

D'autres algorithmes sont ceux de RUNGE-KUTTA, [86] GEAR [87] ou BEEMAN. [88] Au niveau des performances, l'algorithme leap-frog semble le plus avantageux. [89,93b]

6.2.3 Contrôle de la température · *Temperature coupling*

Plusieurs méthodes pour le contrôle de température dans les simulations de DM ont été proposées. [90] Une méthode simple, que nous utilisons dans nos simulations, est la méthode de faible couplage ("weak coupling method"), dans laquelle l'équation de mouvement des atomes est modifiée afin d'obtenir une relaxation du premier ordre de la température T vers la température de référence T_0 . [91]

$$\frac{dT(t)}{dt} = \tau_T^{-1} [T_0 - T(t)] \quad (52)$$

La température d'un ensemble de N_{dF} degrés de liberté est défini par l'équation de CLAUSIUS (40) en termes de l'énergie cinétique de ces degrés de liberté. Le contrôle de température peut ainsi s'effectuer par une modification des vitesses des atomes par un facteur de correction $\lambda(t)$.

$$\lambda(t) = \left[1 + \frac{\Delta t}{\tau_T} \left[\frac{T_0}{T(t)} - 1 \right] \right]^{\frac{1}{2}} \quad (53)$$

La vitesse de relaxation de la température est contrôlée par le *temps de relaxation de la température* τ_T . Ce paramètre peut être ajusté en fonction du système. [16h] Il faut que τ_T soit

suffisamment petit (couplage fort) pour maintenir la température moyenne à T_0 , mais suffisamment grand (couplage faible) pour éviter de perturber le système.

Différentes parties du système moléculaire peuvent présenter des temps de chauffe différents, par exemple par l'utilisation d'une distance de troncature sur les interactions non-liés. Il est alors préférable de coupler les différentes parties du système séparément à des bains thermiques. Dans nos simulations à l'interface liquide-liquide, nous avons systématiquement séparé les deux solvants. Sauf exceptions précisées dans le texte, nous avons utilisé une température de référence de 300 K et un temps de relaxation de 0.1 ps.

6.2.4 Contrôle de la pression · *Pressure coupling*

Le contrôle de la pression s'effectue également par une méthode de faible couplage, comme le contrôle de la température. La pression prend le rôle de la température et les positions atomiques celui des vitesses. On modifie les équations de mouvement pour obtenir une relaxation de la pression P au premier ordre vers la valeur de référence P_0 .

$$\frac{dP(t)}{dt} = \tau_p^{-1} [P_0 - P(t)] \quad (54)$$

La pression peut être définie en se servant du théorème du viriel,

$$P(t) = \frac{2}{3} \frac{E_{kin}(t) - W(t)}{V(t)} \quad (55)$$

où $W(t)$ est le viriel et $V(t)$ le volume de la boîte de simulation. Le *viriel moléculaire* est défini par

$$W(t) = -\frac{1}{2} \sum_{\alpha < \beta}^{N_M} \mathbf{R}_{\alpha\beta}(t) \mathbf{F}_{\alpha\beta}(t) \quad (56)$$

avec $\mathbf{R}_{\alpha\beta}(t)$ la distance entre les centres de masses des molécules α et β à l'instant t et $\mathbf{F}_{\alpha\beta}(t)$ la force sur le centre de masse de α exercée par la molécule β . Comme la pression à température constante est reliée au volume par la compressibilité isotherme κ_T , le couplage s'effectue par l'ajustement des coordonnées atomiques et de la taille de la boîte de simulation par un facteur de correction μ . Dans le cas d'un ajustement isotropique on obtient

$$\mu(t) = \left[1 - \kappa_T \frac{\Delta t}{\tau_p} [P_0 - P(t)] \right]^{\frac{1}{3}} \quad (57)$$

La valeur de κ_T pour l'eau, utilisée par défaut, est de $44.6 \cdot 10^{-6} \text{ bar}^{-1}$. [92] Comme le *temps de relaxation de la pression* τ_p est un paramètre adaptable, il n'est pas nécessaire de connaître κ_T du système avec certitude. Comme la définition de la pression dépend de l'énergie cinétique, le couplage de la pression ne doit pas être plus fort que celui de la température.

$$\tau_p \geq \tau_T \quad (58)$$

Pour nos calculs à pression constante, nous avons utilisé une valeur de 1.0 ps et une pression de référence de 1 atm.

6.2.5 Algorithme SHAKE · *SHAKE algorithm*

La méthode SHAKE est utilisée pour appliquer des *contraintes de distance* au système moléculaire. [93] Typiquement des contraintes sur les longueurs de liaisons ou les angles peuvent être mis sous la forme d'une contrainte de distance entre les atomes $k1$ et $k2$,

$$\sigma_k(\mathbf{r}) \equiv r_{k_1 k_2}^2 - d_{k_1 k_2}^2 = 0 \quad (59)$$

qui sont contraint à la distance de référence $d_{k_1 k_2}$ et séparés par le vecteur instantané $\mathbf{r}_{k_1 k_2}$. Schématiquement l'algorithme est illustré dans la figure 18. La correction sur les positions s'effectue après un pas de dynamique sans contrainte. Mathématiquement on assure la validité de l'équation 59 par l'application de la méthode des multiplicateurs de LAGRANGE. Comme les atomes peuvent être impliqués dans plusieurs contraintes, les équations sont résolues par itération. Ces itérations s'arrêtent soit quand $\sigma_k(\mathbf{r})$ est inférieur à un seuil de tolérance (typiquement 0.0005), le nombre d'itérations est trop grand (> 1000), ou le déplacement lors du pas de dynamique sans contrainte est trop grand pour que SHAKE puisse satisfaire les contraintes (Figure 18).

Nous avons appliqué SHAKE sur toutes les liaisons faisant intervenir un atome d'hydrogène, pour éliminer les plus hautes fréquences de vibration présentes dans nos systèmes. La période d'oscillation de ces vibrations est la borne supérieure du pas d'intégration Δt . En limitant ces vibrations, souvent sans importance pour les mouvements globaux, il est possible d'augmenter Δt sans affecter le résultat de la DM. Toutes les liaisons des solvants sont également contraintes, pour gagner en temps de calcul. [94]

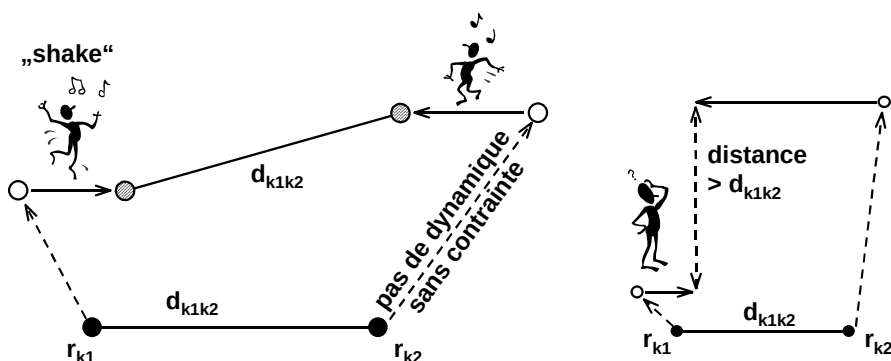


Figure 18 : Méthode SHAKE : à gauche sont illustrées les corrections sur les positions des atomes initiales r_{k1} et r_{k2} (cercles pleins) après un pas de dynamique sans contraintes (cercles vides). Après SHAKE (cercles gris) la distance est celle fixée au départ. A droite une situation dans laquelle SHAKE échoue, à cause d'un déplacement trop grand lors du pas de dynamique sans contrainte.

6.2.6 Dynamique sous contraintes : SHAKE et BELLY · *Constraint dynamics : SHAKE and BELLY*

L'application de contraintes dans les simulations de DM peut entraîner des difficultés dans les calculs. L'algorithme SHAKE a été présenté ci-dessus. Il peut être appliqué à toute sorte de liaison et aux angles. Une forme de contraintes sont les contraintes sur les positions des atomes. L'option BELLY dans AMBER permet de définir un groupe d'atomes dans le système moléculaire qui est contraint à sa position initiale et ainsi maintenu immobile pendant la durée de la simulation. Ceci peut être utile pour l'équilibration d'une partie du système, par exemple pour relaxer les molécules de solvant uniquement, sans affecter la configuration du soluté.

Pour que la dynamique sous contraintes soit physiquement raisonnable et valable il faut considérer plusieurs aspects. Les fréquences des degrés de liberté "gelés" doivent être (considérablement) plus grandes que les autres pour permettre une augmentation notable de Δt . Il faut également s'assurer que ces degrés de liberté sont faiblement couplés aux autres uniquement pour ne pas affecter le mouvement des molécules par l'application des contraintes. Les effets métriques de tenseurs sont également à considérer. [95]

6.2.7 Protocole de simulation · *Simulation protocol*

Dans nos simulations de DM avec AMBER nous avons suivi un protocole semblable pour tous les systèmes traités. Les structures de départ, provenant de l'expérience ou d'une construction par infographie, ont été équilibrées en plusieurs étapes. D'abord par minimisation d'énergie (méthode de plus grande pente, suivie par les gradients conjugués) suivi d'une dynamique courte (50 ps) et d'une deuxième minimisation dans le vide. Après la mise en solution on minimise à nouveau. Si le soluté est composé de plusieurs espèces séparées par le solvant (paires d'ions, complexes, *etc.*), une dynamique moléculaire est effectuée en relaxant le solvant uniquement. Pour garantir une bonne densité du système, on effectue une seconde dynamique d'équilibration à pression constante (1 atm). Cela permet d'ajuster le volume et de corriger la densité. Ensuite les simulations de DM proprement dites ont été commencées avec des vitesses aléatoires (distribution de MAXWELL) à une température de 300 K et à volume constant. Le pas de temps pour l'intégration des équations du mouvement est de 1 femtoseconde. Les mouvements d'élongation de haute fréquence des hydrogènes et du solvant sont gelés par l'application de l'algorithme SHAKE. La durée des simulations de DM varie en fonction du système. Les interactions en 1-6-12 ont été calculées dans la limite d'un double "cutoff" de 12 / 15 Å, avec mise à jour de la liste des paires toutes les 10 fs, évaluées entre résidus.

Dans les calculs avec GROMOS, nous avons suivi un protocole semblable. Les différences concernent la double distance de troncature qui est de 8/14 Å et l'application systématique de la correction du champ de réaction au-delà de cette limite.

6.3 Calculs de variation d'énergie libre · *Free energy calculations*

Il existe plusieurs méthodes pour calculer la différence d'énergie libre entre deux états A et B d'un système moléculaire ou entre deux systèmes moléculaires A et B, fondées sur la mécanique statistique. [96] Dans l'approche du paramètre de couplage ("*coupling parameter approach*"), l'HAMILTONIEN devient une fonction analytique du paramètre de couplage λ ,

$$H(\mathbf{p}, \mathbf{r}; \lambda) = K(\mathbf{p}; \lambda) + V(\mathbf{r}; \lambda) \quad (60)$$

avec les deux HAMILTONIENS qui caractérisent les états ou systèmes A et B donnés par

$$H(\mathbf{p}, \mathbf{r}; \lambda_A) = H_A(\mathbf{p}, \mathbf{r}) \quad (61)$$

$$H(\mathbf{p}, \mathbf{r}; \lambda_B) = H_B(\mathbf{p}, \mathbf{r}) \quad (62)$$

En utilisant l'HAMILTONIEN sous la forme qui dépend de λ , l'énergie libre de HELMHOLTZ F devient également une fonction de λ ,

$$F(\lambda) = -k_B T \ln Z(\lambda) \quad (63)$$

où Z est la fonction de partition canonique normalisée du système de N atomes donnée par

$$Z(\lambda) = N_{norm}^{-1} \iint e^{-H(\mathbf{p}, \mathbf{r}; \lambda) / k_B T} d\mathbf{p} d\mathbf{r} \quad (64)$$

Ce qui permet de calculer la différence d'énergie libre ΔF_{BA} par

$$\Delta F_{BA} = F(\lambda_B) - F(\lambda_A) = -k_B T \ln \langle e^{-[H(\lambda_B) - H(\lambda_A)] / k_B T} \rangle_{\lambda_A} \quad (65)$$

qui est généralement appelée la *formule de perturbation de l'énergie libre*, initialement établie par ZWANZIG. [97] Dans cette expression, $\langle \dots \rangle_{\lambda_A}$ désigne la moyenne sur l'ensemble statistique généré avec l'HAMILTONIEN $H(\lambda_A)$. Cette moyenne ne converge que si la différence entre les deux états est petite. A partir de la dérivée de $F(\lambda)$ par rapport à λ on obtient la *formule de l'intégration thermodynamique*, équation 67, qu'on doit à KIRKWOOD. [98]

$$F'(\lambda) \equiv \frac{dF(\lambda)}{d\lambda} = \langle \frac{\partial H(\lambda)}{\partial \lambda} \rangle_{\lambda} \quad (66)$$

$$\Delta F_{BA} = \int_{\lambda_A}^{\lambda_B} F'(\lambda) d\lambda = \int_{\lambda_A}^{\lambda_B} \langle \frac{\partial H(\lambda)}{\partial \lambda} \rangle_{\lambda} d\lambda \quad (67)$$

Ces formules sont strictement applicables aux calculs (N,V,T) dans l'ensemble canonique et mènent aux énergies libres de HELMHOLTZ. Les formules correspondantes pour les simulations (N,P,T) mènent aux énergies libres de GIBBS et sont données dans [16c].

Dans les calculs d'énergie libre standard, les masses atomiques $m(\lambda)$ et les paramètres du champ de force $s(\lambda)$ deviennent des fonctions du paramètre de couplage λ . Dans le cas de la méthode de fenêtrage que nous utilisons avec AMBER, les équations qui relient la fonction d'interaction à λ sont données dans [99]. Le calcul de ΔF_{BA} est fragmenté en "fenêtres" correspondant chacune à une valeur de λ qui varie entre 0 ($H(\lambda = 0) = H_A$) et 1 ($H(\lambda = 1) = H_B$). On obtient la différence d'énergie libre par

$$\Delta F_{BA} = F(\lambda_B) - F(\lambda_A) = - \sum_{\lambda=0}^1 k_B T \ln \langle e^{-[H(\lambda+\delta\lambda) - H(\lambda)] / k_B T} \rangle_{\lambda} \quad (68)$$

Le pas $\delta\lambda$ est pris suffisamment petit ($\delta\lambda=0.02$) de manière à vérifier l'approximation d'une perturbation. En général, on effectue à chacune des 51 fenêtres une période d'équilibration de 2 ps, et une période de collection de données de 3 ps. Dans ces calculs nous utilisons un simple "cutoff" de 12 Å, parce que la version 4.1 d'AMBER ne permet pas d'effectuer ce type de calcul avec un double "cutoff".

D'autres méthodes et approches pour calculer des différences d'énergie libre, dans le contexte du calcul d'un potentiel de forces moyennes, seront discutées plus en détail dans le chapitre 5 de cette thèse. Il s'agit entre autre de l'échantillonnage sous contraintes ("*umbrella sampling*"), de la méthode de croissance lente ("*slow growth*") et de l'intégration thermodynamique. Ci-dessous nous illustrons l'application des calculs de variation d'énergie libre aux systèmes décrites dans les chapitres 2 à 4 de cette thèse.

6.3.1 Application à la variation de l'énergie libre de complexation

DDF_C : *Application to the calculation of binding free energies*

Dans ce travail nous nous intéressons à l'extraction liquide-liquide et aux phénomènes de complexation. Pour quantifier la reconnaissance moléculaire d'une molécule extractante pour un substrat, on se sert de la différence d'énergie libre de complexation relative $\Delta\Delta F_c = \Delta F_1 - \Delta F_2$ entre deux substrats 1 et 2 par un même complexant L. La prédiction par les calculs de cette quantité thermodynamique a subi d'énormes progrès. Dans les systèmes étudiés, les substrats sont en général des cations M_1^{n+} et M_2^{n+} . Comme la simulation directe du processus de complexation est souvent difficile, l'approche introduite par WIPFF *et al.* [100] consiste à utiliser un "chemin alchimique" via des états intermédiaires non physiques, dans notre cas en "mutant" le cation M_1^{n+} en M_2^{n+} d'abord libre puis complexé.

Les variations d'énergie libre ΔF_3 et ΔF_4 correspondent respectivement à la mutation des ions libres et des complexes en solution qui peut s'effectuer avec une faible incertitude statistique. Comme F est une fonction d'état, la différence d'énergie libre ΔF est

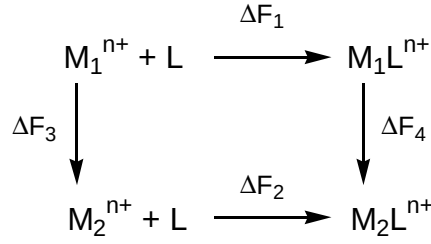


Schéma 1 : Cycle thermodynamique de complexation de deux cations M_1^{n+} et M_2^{n+} par un ligand L .

indépendante du chemin qui relie les états finals, aussi longtemps que le système est en équilibre et que la mutation s'effectue de façon réversible. [101] Dans le cas du cycle thermodynamique fermé qui est montré dans le schéma 1, on a $\Delta F = 0$. Ainsi $\Delta\Delta F_c$ peut également s'écrire

$$\Delta\Delta F_c = \Delta F_4 - \Delta F_3 \quad (69)$$

Des exemples se trouvent dans la littérature. [16e,96a,102] La variation d'énergie libre ΔF_4 n'est pas accessible expérimentalement, mais les valeurs de ΔF_3 calculées peuvent être comparées aux variations d'énergie libre de solvation expérimentales. [103]

En pratique, on transforme progressivement le cation M_1^{n+} ($\lambda=0$) en M_2^{n+} ($\lambda=1$) en couplant les paramètres ϵ et R^* correspondant pour simuler un ion "hybride" ($\lambda \neq 0$) par

$$\epsilon_\lambda = \lambda \epsilon_{M_1^{n+}} + (1 - \lambda) \epsilon_{M_2^{n+}} \quad (70)$$

$$R_\lambda^* = \lambda R_{M_1^{n+}}^* + (1 - \lambda) R_{M_2^{n+}}^* \quad (71)$$

comme décrit ci-dessus (méthode de fenêtrage). A chaque fenêtrage, on calcule la variation ΔF_λ par rapport à l'état précédent $\lambda - \delta\lambda$ et l'état $\lambda + \delta\lambda$. Les deux valeurs de ΔF calculées, dans le sens direct ("forward") et dans le sens inverse ("backward"), doivent en théorie être égales. Leur écart donne une indication sur l'erreur minimum des valeurs de $\Delta\Delta F_c$ calculées.

7 Analyse des résultats · Analysis of the results

Les données générées lors de nos simulations de DM sont les trajectoires des atomes dans l'espace configurationnel $\mathbf{r}(t)$ et leurs vitesses instantanées $\mathbf{v}(t)$. Ces trajectoires ont été stockées toutes les 0.2 ps dans le cas des dynamiques et toutes les 0.5 ps pour les calculs de variation d'énergie libre. Des fichiers contenant les caractéristiques du calcul (température, énergies cinétiques et potentielles du système, ...) ont également été créés pour permettre une première analyse rapide de chaque simulation, bien que ces grandeurs soient directement reproductibles à partir des trajectoires stockées ($\mathbf{r}$, $\mathbf{v}$).

7.1 Analyse infographique · *Visual analysis*

La première étude du système est une observation visuelle, infographique. [104] Nous avons utilisé le logiciel DRAW, [105] mis au point au sein du laboratoire MSM, qui permet de suivre l'évolution globale du système en visualisant la dynamique pas à pas. On peut ne visualiser qu'une partie du système, par exemple le soluté sans le solvant, pour mieux déceler son comportement. DRAW permet également d'effectuer un certain nombre de mesures ponctuelles d'énergie ou de géométrie en temps réel. Une grande partie des images de systèmes moléculaires qui illustrent cette thèse ont été créées avec ce logiciel, et la figure couleur 1-1 dans le tome II en donne un aperçu. D'autres vues ont été créées avec les logiciels VMD [106] et SCHAKAL. [107]

Plus d'informations sur l'analyse infographique se trouvent dans [108].

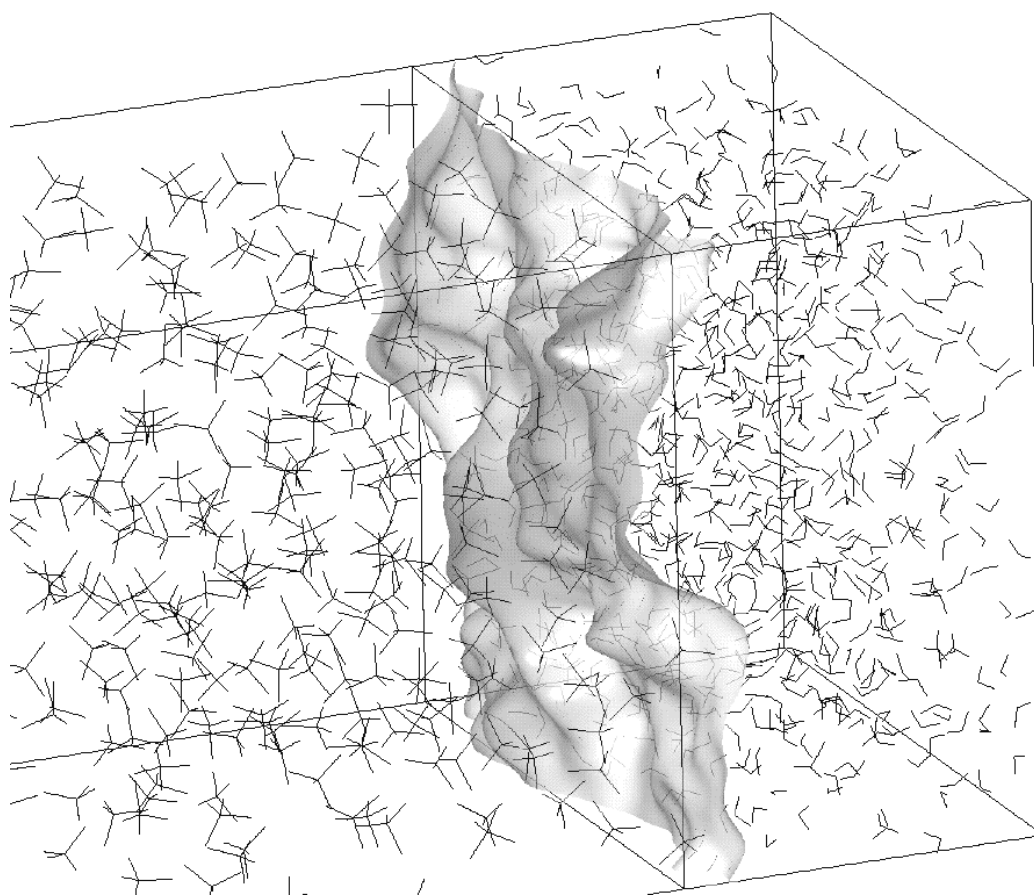


Figure 19 : Visualisation de l'interface eau/chloroforme avec le logiciel DRAW. [105]

Dans le cas particulier de systèmes présentant une interface liquide-liquide, la visualisation de la surface de contact entre les deux solvants nous a permis de décrire la rugosité de cette interface qualitativement. En guise d'exemple la figure 19 montre l'interface eau-chloroforme qui n'est pas complètement plane comme on pourrait le croire.

7.2 Analyses géométriques et énergétiques · *Geometry and energy analysis*

Nous utilisons le programme MDS [109] développé au laboratoire pour effectuer des analyses statistiques sur les distances entre atomes, centres de masses ou groupes d'atomes, les angles, dièdres ou distances à des plans. On peut calculer des moyennes/médianes et les fluctuations au cours du temps ou suivre l'évolution des observables choisies. Il est également possible de déterminer les densités des systèmes – solutés ou solvants – ou de mesurer la distribution statistique du solvant autour d'un soluté.

L'analyse des composantes énergétiques s'effectue avec le module ANAL de AMBER par groupes d'atomes ou de molécules au cours du temps. Les différentes composantes de la fonction d'interaction, comme les interactions électrostatiques ou de VAN DER WAALS peuvent être calculées séparément. Mais ces analyses ne permettent pas de calculer l'entropie ni l'énergie libre du système.

7.2.1 Fonctions de distribution radiale · *Radial distribution functions*

Pour décrire la position moyenne des particules en solution, il est possible d'utiliser les fonctions de distribution radiale. Dans ce qui suit nous nous intéressons uniquement au calcul des fonctions normalisées par paires ("pair distribution function", RDF), abrégées par $g(R)$. [110] On choisit d'abord le centre i de la fonction ($R=0$), souvent un atome ou le barycentre d'une molécule dont on veut caractériser la solvation et l'espèce j dont on veut calculer la distribution autour de i . Le calcul de $g_{ij}(R)$ fait intervenir la densité ρ_j des atomes j et le nombre moyen $N(R)$ d'atomes j dans une sphère de rayon R autour de l'atome i .

$$g_{ij}(R) = \frac{N(R + dR) - N(R)}{\frac{4}{3} \pi \rho_j (R + dR)^3 - R^3} \quad (72)$$

Les pics de RDF décrivent la structure des couches de solvation ou de coordination autour de l'atome i . Leur intégration permet d'accéder au nombre d'atomes correspondant qui représente le nombre de coordination ou d'hydratation.

Les fonctions $g(R)$ sont accessibles expérimentalement par la diffraction des rayons X à l'état solide ou en solution, voir [111] pour le cas de l'eau.

7.2.2 Surface de séparation de GIBBS · *GIBBS surface*

Plusieurs définitions thermodynamiques de l'interface liquide-liquide existent. Nous suivons le modèle de GIBBS, qui a considéré l'interface comme une surface de division sans épaisseur, et non celui de VAN DER WAALS qui suppose une épaisseur faible mais finie. On

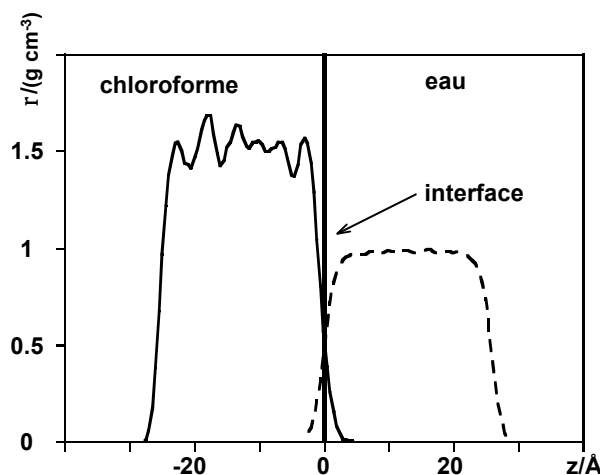


Figure 20 : Définition de la surface de séparation de GIBBS.

peut se servir des courbes de densité des deux liquides pour définir la position de la *surface de séparation de GIBBS* comme leur intersection (Figure 20). Plus précisément, dans nos analyses nous considérons comme interface le plan $z=0$ qui passe par l'intersection des courbes de densités moyennes des deux solvants suivant z .

7.2.3 Tension de surface ·Surface tension

La notion de tension superficielle introduite par LAPLACE, permet de caractériser le comportement d'un système comportant une (des) interface(s) liquide-liquide. Les interactions d'un atome dans le liquide massique et à l'interface sont différentes, car l'environnement microscopique de l'atome n'est pas le même. La différence entre les énergies d'interaction dans ces deux positions est à l'origine de la tension interfaciale. Elle peut être réduite par la présence de molécules dites tensioactives, qui s'y adsorbent et jouent un rôle de tampon. Dans le cas contraire d'un soluté repoussé par l'interface, la tension interfaciale augmente.

Le programme MDS que nous utilisons pour les analyses des trajectoires permet de calculer la tension de surface en se servant de la formule de KIRKWOOD et BUFF, [112] généralisée aux molécules polyatomiques.

$$\gamma = \frac{1}{2} \int_{-\infty}^{\infty} [P_N(z) - P_T(z)] dz \quad (73)$$

Dans cette équation nous intégrons les pressions tangentielles $P_T(z)$ et normales $P_N(z)$ à l'interface, calculées dans des tranches de largeur Δz . Le facteur $\frac{1}{2}$ s'applique uniquement dans le cas d'un système périodique avec 2 interfaces. Ces calculs souffrent de fluctuations qui peuvent être de l'ordre du double de la valeur calculée. [113]

8 Temps de calcul et ressources informatiques ·

Computer time and resources

La puissance de calcul progresse fortement depuis de nombreuses années, ce qui a été démontré de façon spectaculaire par la première simulation par DM classique d'une durée de 1 μ s. [114] Cette évolution a pu se sentir au cours de cette thèse, et les derniers calculs ont été effectués sur des ordinateurs de type PC (architecture x86) plutôt que sur des supercalculateurs. [115] Les deux logiciels utilisés, AMBER et GROMOS, sont écrits en FORTRAN77, un langage facilement portable sur la majorité des architectures existantes. Le code de AMBER est parallélisé, ce qui permet de tirer avantage de machines comportant plusieurs processeurs. Dans le cadre des systèmes étudiés, un nombre de 8 processeurs semble un bon compromis entre vitesse de calcul et efficacité. Il existe également une version parallèle à mémoire partagée de GROMOS et une version parallèle pour PCs biprocesseurs.

Nous avons effectué des calculs sur des machines de type HP 735 et 871 (2 processeurs), Grappe, Cray C64, T3E (256 proc.), Origin2000 (32 proc.), Origin 200 (4 proc.) et PC (686, 2 proc.). Dans cette liste, les ordinateurs à base de PC sont les plus puissants par rapport au nombre de processeurs. De nos jours, une simulation de 100 ps sur 10000 atomes ne prend guère plus que 24 heures sur une telle machine.

Références bibliographiques du chapitre 1

Bibliographic references for chapter 1

-
- [14] BERENDSEN, H. J. C., 2000, *Hierarchical Modeling*, manuscrit d'un cours donné à l'ETH Zürich, Suisse.
- [15] a) BOYD, D. B. et LIPKOWITZ, K. B., 1982, *J. Chem. Educ.*, **59**, 269-274; b) VAN GUNSTEREN, W. F. et BERENDSEN, H. J. C., 1990, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **29**, 992-1023; c) LEACH, A., 1996, *Molecular Modelling: Principles and Applications* (Addison Wesley Longman Limited, Essex); d) ALLINGER, N. L. et BURKERT, U., 1982, *Molecular Mechanics* (Oxford University Press); e) HAILE, J. M., 1992, *Molecular Dynamics Simulation: Elementary Methods* (Wiley, New York); f) RAPPE, A. K. et CASEWIT, C. J., 1997, *Molecular Mechanics Across Chemistry*, illustré par John Choi (University Science Books); g) RAPAPORT, D. C., 1997, *The Art of Molecular Dynamics Simulation* (Cambridge University Press); h) ALLEN, M. P. et TILDESLEY, D. J., 1987, *Computer Simulations of Liquids* (Clarendon, Oxford); i) Divers auteurs, 1996, *Understanding Molecular Simulation*, édité par D. Frenkel et B. Smit (Academic Press).
- [16] a) KOLLMAN, P. A., 1985, *Acc. Chem. Res.*, **18**, 105-111; b) KOLLMAN, P. A., 1987, *Ann. Rev. Phys. Chem.*, **38**, 303-316; c) VAN GUNSTEREN, W. F., 1988, *Prot. Eng.*, **2**, 5-13; d) BERENDSEN, H. J. C., 1996, *Science*, **271**, 954-955; e) MEZEI, M. et BEVERIDGE, D. L., 1986, *Computer Simulation of Chemical and Biomolecular Systems*, édité par W. L. Jorgensen (Annals of the New York Academy of Sciences, **482**), pp.1-26; f) AUFFINGER, P. et WESTHOF, E., 1998, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **8**, 227-236; g) Divers auteurs, 1996, *Computer Modelling in Inorganic Crystallography*, édité par C. R. A. Catlow (Academic Press, London); h) MCCAMMON, J. A. et HARVEY, S. C., 1987, *Dynamics of Proteins and Nucleic Acids* (Cambridge University Press); i) BROOKS III, C. L., KARPLUS, M. et PETITIT, B. M., 1988, *Proteins: A Theoretical Perspective of Dynamics, Structure and Thermodynamics* (Wiley, New York); j) MCCAMMON, J. A. et KARPLUS, M., 1983, *Acc. Chem. Res.*, **16**, 187-193. k) GARCIA, A. E. et KRUMHANSL, J. A., 1987, *J. Biomol. Struct. & Dynamics*, **5**, 513-535.
- [17] a) WEINER, P. K. et KOLLMAN, P. A., 1981, *J. Comp. Chem.*, **2**, 287-303; b) PEARLMAN, D. A., CASE, D. A., CADWELL, J. W., ROSS, W. S., CHEATHAM III, T. E., DEBOLT, S., FERGUSON, D., SEIBEL, G. et KOLLMAN, P. A., 1995, *Comp. Phys. Commun.*, **91**, 1-41; c) PEARLMAN, D. A., CASE, D. A., CADWELL, J. W., ROSS, W. S., CHEATHAM III, T. E., FERGUSON, D. M., SEIBEL, G. L., SINGH, U. C., WEINER, P. K. et KOLLMAN, P. A., 1995, *AMBER4.1* (University of California, San Francisco); d) CASE, D. A., PEARLMAN, D. A., CADWELL, J. W., CHEATHAM III, T. E., ROSS, W. S., SIMMERLING, C. L., DARDEN, T. A., MERZ, K. M., STANTON, R. V., CHENG, A. L., VINCENT, J. J., CROWLEY, M., FERGUSON, D. M., RADMER, R. J., SEIBEL, G. L., SINGH, U. C., WEINER, P. K. et KOLLMAN, P. A., 1997, *AMBER5* (University of California, San Francisco).
- [18] a) SCOTT, W. R. P., HÜNENBERGER, P. H., TIRONI, I. G., MARK, A. E., BILLETER, S. R., FENNEN, J., TORDA, A. E., HUBER, T., KRÜGER, P. et VAN GUNSTEREN, W. F., 1999, *J. Phys. Chem. A*, **103**, 3596-3607; b) VAN GUNSTEREN, W. F., BILLETER, S. R., EISING, A. A., HÜNENBERGER, P. H., KRÜGER, P., MARK, A. E., SCOTT, W. R. P. et TIRONI, I. G., 1996, *GROMOS96* (BIOMOS b. v., ETH Zürich).
- [19] a) VAN SCHAİK, R. C., BERENDSEN, H. J. C., TORDA, A. E. et VAN GUNSTEREN, W. F., 1993, *J. Mol. Biol.*, **234**, 751-762; b) BEUTLER, T. C. et VAN GUNSTEREN, W. F., 1994, *J. Chem. Phys.*, **101**, 1417-1422.
- [20] VAN GUNSTEREN, W. F., HUBER, T. et TORDA, A. E., 1995, *ECCC1 Computational Chemistry Conference Proceedings*, **330**, édité par F. Bernardi et J.-L. Rivail (American Institute of Physics), pp. 235-268.
- [21] HÜNENBERGER, P. H. et VAN GUNSTEREN, W. F., 1997, dans *Computer Simulation of Biomolecular Systems, Theoretical and Experimental Applications*, Vol. 3, édité par W. F. van Gunsteren, P. K. Weiner, A. J. Wilkinson (Kluwer Academic Publishers, Dordrecht), pp. 3-82.
- [22] a) WEINER, S. J., KOLLMAN, P. A., NGUYEN, D. T. et CASE, D. A., 1986, *J. Comput. Chem.*, **7**, 230-252; b) WEINER, S. J., KOLLMAN, P. A., CASE, D. A., SINGH, U. C., GHIO, C., ALAGONA, G., PROFETA JR., S. et WEINER, P., 1984, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 765-784; c) CORNELL, W. D., CIEPLAK, P., BAYLY, C. I., GOULD, I. R., MERZ, K. M., FERGUSON, D. M., SPELLMEYER, D. C., FOX, T., CALDWELL, J. W. et KOLLMAN, P. A., 1995, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 5179-5197; d) CORNELL, W. D., CIEPLAK, P., BAYLY, C. I., GOULD, I. R., MERZ, K. M., FERGUSON, D. M., SPELLMEYER, D. C., FOX, T., CALDWELL, J. W. et KOLLMAN, P. A., 1996, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 2309.
- [23] a) VAN GUNSTEREN, W. F., BILLETER, S. R., EISING, A. A., HÜNENBERGER, P. H., KRÜGER, P., MARK, A. E., SCOTT, W. R. P. et TIRONI, I. G., 1996, *Biomolecular Simulation: The GROMOS96 Manual and User Guide*

- (Hochschulverlag, ETH Zürich); b) DAURA, X., MARK, A. E. et VAN GUNSTEREN, W. F., 1998, *J. Comp. Chem.*, **19**, 535-547; c) VAN GUNSTEREN, W. F., DAURA, X. et MARK, A. E., 1998, dans *Encyclopedia of Computational Chemistry*, **2**, édité par P. v. R. Schleyer, N. L. Allinger, T. Clark, J. Gasteiger, P. A. Kollman et H. F. Schaefer III (Wiley & Sons, Chichester), pp. 1211-1216.
- [24] a) IUPAC-IUB, 1970, *J. Mol. Biol.*, **52**, 1-17; b) IUPAC-IUB, 1970, *Biochemistry*, **9**, 3471-3479.
- [25] KLYNE, W. et PRELOG, V., 1960, *Experientia*, **16**, 521-568.
- [26] a) HAYES, D., ROTHENBERG, S. et KOLLMAN, P., 1977, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2150; b) MARSH, F., WEINER, P., DOUGLAS, J., KOLLMAN, P., KENYON, G. et GERLT, J., 1980, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1660; c) GOVIL, G., 1976, *Biopolymers*, **15**, 2303; d) OLSON, W., 1982, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 278; e) BARKER, R. et BOUDREAUX, G., 1967, *Spectrochim. Acta, Part A*, **23A**, 727.
- [27] a) TIRONI, I. G., SPERB, R., SMITH, P. E. et VAN GUNSTEREN, W. F., 1995, *J. Chem. Phys.*, **102**, 5451-5459; b) TIRONI, I. G., 1997, *Thèse* (ETH Zürich); c) HÜNENBERGER, P. H., 1997, *Thèse* (ETH Zürich);
- [28] a) ONSAGER, L., 1936, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 1486; b) BARKER, J. A. et WATTS, R. O., 1973, *Mol. Phys.*, **26**, 789; c) NEUMANN, M., 1983, *Mol. Phys.*, **50**, 841.
- [29] a) APPLEQUIST, J., CARL, J. R. et FUNG, K.-K., 1972, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 2952-2960; b) BODE, K. A. et APPLEQUIST, J., 1996, *J. Phys. Chem.*, **100**, 17820-17824; c) GAO, J., PAVELITES, J. J. et HABIBOLLAZADEH, D., 1996, *J. Phys. Chem.*, **100**, 2689-2697; d) BAKOWIES, D., 1994, *Thèse* (Hartrung-Gorre Verlag, Zürich), pp. 54-61;
- [30] a) BACHRACH, S. M., 1994, *Rev. Comp. Chem.*, **5**, 171; b) BROOKS, B. R., BRUCCOLERI, R. E., OLAFSON, B. D., STATES, D. J., SWAMINATHAN, S. et KARPLUS, M., 1983, *J. Comp. Chem.*, **4**, 187-217; c) JORGENSEN, W. L. et TIRADO-RIVES, J., 1988, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1657-1671; d) OROZCO, M. et LUQUE, F. J., 1990, *J. Comp. Chem.*, **11**, 909-923; e) CIEPLAK, P. et KOLLMAN, P. A., 1991, *J. Comp. Chem.*, **12**, 1232-1236; f) MERZ JR., K. M., 1992, *J. Comp. Chem.*, **13**, 749-767; g) ALAGONA, G. et GHIO, C., 1992, *J. Mol. Struct.(THEOCHEM)*, **88**, 187-216; h) WIBERG, K. B. et RABLEN, P. R., 1993, *J. Comp. Chem.*, **14**, 1504-1518; i) REYNOLDS, C. A., ESSEX, J. W. et RICHARDS, W. G., 1992, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 9075-9079.
- [31] MULLIKEN, R. S., 1962, *J. Chem. Phys.*, **36**, 3428.
- [32] BADER, R. W. F., 1990, *Atoms in Molecules. A Quantum Theory* (Clarendon Press, Oxford).
- [33] a) CRAMER, C. J. et TRUHLAR, D. G., 1992, *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, **6**, 629-666; b) STORER, J. W., GIESEN, D. J., CRAMER, C. J. et TRUHLAR, D. G., 1995, *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, **9**, 87-110; c) KAMINSKI, G. A. et JORGENSEN, W. L., 1998, *J. Phys. Chem. B*, **102**, 1787-1796.
- [34] a) GASTEIGER, J. et MARSILI, M., 1980, *Tetrahedron*, **36**, 3219-3228; b) GASTEIGER, J. et MARSILI, M., 1980, *Croat. Chem. Acta*, **53**, 601-614; c) GASTEIGER, J. et MARSILI, M., 1980, *Z. Analyt. Chem.*, **304**, 258-259.
- [35] a) CHIRLAIN, L. E. et FRANCL, M. M., 1987, *J. Comp. Chem.*, **6**, 894; b) BRENEMAN, C. M. et WIBERG, K. B., 1990, *J. Comp. Chem.*, **11**, 361; c) SINGH, U. C. et KOLLMAN, P. A., 1984, *J. Comp. Chem.*, **5**, 129; d) BESLER, B. H., MERZ, K. M. et KOLLMAN, P. A., 1990, *J. Comp. Chem.*, **11**, 431.
- [36] SIGFRIDSSON, E. et RYDE, U., 1998, *J. Comp. Chem.*, **19**, 377-395.
- [37] a) BAYLY, C. I., CIEPLAK, P., CORNELL, W. D. et KOLLMAN, P. A., 1993, *J. Phys. Chem.*, **97**, 10269; b) CORNELL, W. D., CIEPLAK, P., BAYLY, C. I. et KOLLMAN, P. A., 1993, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 9620-9631; c) CIEPLAK, P., CORNELL, W. D., BAYLY, C. et KOLLMAN, P. A., 1995, *J. Comp. Chem.*, **16**, 1357-1377; d) KOLLMAN, P. A., CORNELL, W. D., ST-AMANT, A. et HALGREN, T. A., 1995, *J. Comp. Chem.*, **16**, 1483-1506.
- [38] a) ÅQVIST, J., 1990, *J. Phys. Chem.*, **94**, 8021-8024; b) VAN VEGGEL, F. C. J. M. et REINHOUDT, D., 1999, *Chem. Eur. J.*, **5**, 90-95.
- [39] CARLSON, H. A., NGUYEN, T. B., OROZCO, M. et JORGENSEN, W. L., 1993, *J. Comput. Chem.*, **14**, 1240-1249.
- [40] TROXLER, L., WIPFF, G. et HARROWFIELD, J., 1998, *J. Phys. Chem.*, **102**, 6821-6830.
- [41] BERNY, F., 2000, *Thèse* (Université Louis Pasteur, Strasbourg).
- [42] SCHURHAMMER, R. et WIPFF, G., 1999, *New J. Chem.*, **23**, 381-391.
- [43] a) HOWELL, J. M. et SAPSE, A. M., 1982, *J. Chem. Phys.*, **86**, 2345; b) RUBIN-CARREZ, C., 1991, *Thèse* (Université de Nancy).
- [44] GUILBAUD, P. et WIPFF, G., 1996, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **366**, 55-63.
- [45] a) BEUDAERT, P., LAMARE, V., DOZOL, J.-F., TROXLER, L. et WIPFF, G., 1998, *Solv. Extr. Ion Exch.*, **16**, 597-618. b) BEUDAERT, P., 1998, *Thèse* (Université Louis Pasteur, Strasbourg).
- [46] a) SCHURHAMMER, R., ERHART, V., TROXLER, L. et WIPFF, G., 1999, *Perkin Trans. 2*, 2423-2431; b) SCHURHAMMER, R., 2000, *communication privée*.

- [47] FISCHER, S., GROOTENHUIS, P. D. J., GROENEN, L. C., VAN HOORN, W. P., VAN VEGGEL, F. C., REINHOUDT, D. N. et KARPLUS, M., 1995, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 1611-1620.
- [48] WIPFF, G. et LAUTERBACH, M., 1995, *Supramol. Chem.*, **6**, 187-207.
- [49] MUZET, N., 1999, *Thèse* (Université Louis Pasteur, Strasbourg).
- [50] LAUTERBACH, M., 1997, *Thèse* (Université Louis Pasteur, Strasbourg).
- [51] GROOTENHUIS, P. D. J., KOLLMAN, P. A., GROENEN, L. C., REINHOUDT, D. N., VAN HUMMEL, G. J., UGOZZOLI, F. et ANDREETTI, G. D., 1990, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4165-4176.
- [52] JORGENSEN, W. L., BRIGGS, J. M. et CONTRERAS, M. L., 1990, *J. Phys. Chem.*, **94**, 1683-1686.
- [53] a) GUILBAUD, P., 1995, *Thèse* (Université Louis Pasteur, Strasbourg); b) TROXLER, L., 1995, *Thèse* (Université Louis Pasteur, Strasbourg).
- [54] ALLEN, F. H. et KENNARD, O., 1993, *Chem. Des. Autom. News*, **8**, 31-37.
- [55] a) PARR, R. G. et YANG, W., 1989, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules* (Oxford University Press, New York); b) BECKE, A. D., 1993, *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648.
- [56] JORGENSEN, W. L. et BRIGGS, J. M., 1988, *Mol. Phys.*, **63**, 547-558.
- [57] JORGENSEN, W. L., CHANDRASEKHAR, J., MADURA, J. D., IMPEY, R. W. et KLEIN, M. L., 1983, *J. Chem. Phys.*, **79**, 926-936.
- [58] a) BERENDSEN, H. J. C., POSTMA, J. P. M., VAN GUNSTEREN, W. F. et HERMANS, J., 1981, dans *Intermolecular Forces*, édité par B. Pullman (Reidel Publishing Company, Dordrecht), pp. 331-342; b) Postma, J. P. M., 1985, *Thèse* (Université de Groningen); c) SMITH, P. E. et VAN GUNSTEREN, W. F., 1993, *Chem. Phys. Lett.*, **215**, 315-318; d) SMITH, P. E. et VAN GUNSTEREN, W. F., 1994, *J. Chem. Phys.*, **100**, 3169-3174; e) BERWEGER, C. D., VAN GUNSTEREN, W. F. et MÜLLER-PLATHE, F., 1995, *Chem. Phys. Lett.*, **232**, 429-436.
- [59] VAN DER SPOEL, D., VAN MAAREN, P. J. et BERENDSEN, H. J. C., 1998, *J. Chem. Phys.*, **108**, 10220-10226.
- [60] MAHONEY, M. W. et JORGENSEN, W. L., 2000, *J. Chem. Phys.*, **112**, 8910-8922.
- [61] BRODSKY, A., 1996, *Chem. Phys. Lett.*, **261**, 563.
- [62] CHANG, T. M., DANG, L. X. et PETERSON, K. A., 1997, *J. Phys. Chem. B*, **101**, 3413-3419.
- [63] BARTELL, L. S., BROCKWAY, L. O. et SCHWENDEMAN, R. H., 1955, *J. Chem. Phys.*, **23**, 1854.
- [64] *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 1998 (CRC Press, Boca Raton, New York).
- [65] APPLEQUIST, J., CARL, J. R., et FUNG, K.-K., 1972, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 2952.
- [66] a) DIETZ, W. et HEINZINGER, K., 1984, *Ber. Bunsenges. phys. Chem.*, **88**, 543; b) DIETZ, W. et HEINZINGER, K., 1985, *Ber. Bunsenges. phys. Chem.*, **89**, 968; c) TIRONI, I. G. et VAN GUNSTEREN, W. F., 1994, *Mol. Phys.*, **83**, 381-403.
- [67] a) MOMANY, F., MCGUIRE, R., BURGESS, A. et SCHERAGA, H., 1975, *J. Phys. Chem.*, **79**, 2361; b) DUNFIELD, L., BURGESS, A. et SCHERAGA, H., 1978, *J. Phys. Chem.*, **82**, 2609.
- [68] VAN GUNSTEREN, W. F. et KARPLUS, M., 1982, *Macromolecules*, **15**, 1528-1544.
- [69] VAN GUNSTEREN, W. F., BERENDSEN, H. J. C., COLONNA, F., PERAHIA, D., HOLLENBERG, J. P. et LELLOUCH, D., 1984, *J. Comp. Chem.*, **5**, 272-279.
- [70] BERENDSEN, H. J. C., 1985, dans *Molecular Dynamics and Protein Structure*, édité par J. Hermans (Polycrystal Book Service, Western Springs), pp. 18-22.
- [71] a) BROOKS III, C. L., PETTIT, B. M. et KARPLUS, M., 1985, *J. Chem. Phys.*, **83**, 5897; b) SMITH, P. E. et PETTIT, B. M., 1991, *J. Chem. Phys.*, **95**, 8430; c) SCHREIBER, H. et STEINHAUSER, O., 1992, *J. Mol. Biol.*, **228**, 909.
- [72] a) ASHBAUGH, H. S. et WOOD, R. H., 1997, *J. Chem. Phys.*, **106**, 8135-8139; b) HUMMER, G., PRATT, L. R., GARCIA, A. E., BERNE, G. J. et RICK, S. W., 1997, *J. Phys. Chem. B*, **101**, 3017-3020; c) ÅQVIST, J. et HANSSON, T., 1998, *J. Phys. Chem. B*, **102**, 3387-3840; d) ASHBAUGH, H. S., SAKANE, S. et WOOD, R. H., 1998, *J. Phys. Chem. B*, **102**, 3844-3845; e) HUMMER, G., PRATT, L. R., GARCIA, A. E. et GARDE, S., 1998, *J. Phys. Chem. B*, **102**, 3841-3843.
- [73] a) EWALD, P., 1921, *Ann. Phys.*, **64**, 253; b) DE LEEUW, S. W., PERRAM, J. W. et SMITH, E. R., 1980, *Proc. R. Soc. London*, **A373**, 27; c) HEYES, D. M., 1981, *J. Chem. Phys.*, **74**, 1924; d) DARDEN, T., YORK, D. et PEDERSEN, L., 1993, *J. Chem. Phys.*, **98**, 10089-10092; e) ESSMANN, U., PERERA, L., BERKOWITZ, M. L., DARDEN, T., LEE, H. et PEDERSEN, L. G., 1995, *J. Chem. Phys.*, **103**, 5877-8593; f) HÜNENBERGER, P. H., 1999, dans *Simulation and Theory of Electrostatic Interactions in Solution: Computational Chemistry, Biophysics and Aqueous Solution*, édité par L. R. Pratt et G. Hummer (American Institute of Physics, New York), pp. 17-83; g) BAKER, N. A., HÜNENBERGER, P. H. et MCCAMMON, J. A., 1999, *J. Chem. Phys.*, **110**, 10679-10692;

- h) HÜNENBERGER, P. H. et MCCAMMON, J. A., 1999, *Biophys. Chem.*, **78**, 69-88; i) HÜNENBERGER, P. H. et MCCAMMON, J. A., 1999, *J. Chem. Phys.*, **110**, 1856-1872;
- [74] a) VAN GUNSTEREN, W. F. et KARPLUS, M., 1982, *Biochemistry*, **21**, 2259-2274; b) FRATERNALI, F. et VAN GUNSTEREN, W. F., 1996, *J. Mol. Biol.*, **256**, 939-948.
- [75] ADAMS, D. J., 1979, *Chem. Phys. Lett.*, **62**, 329.
- [76] a) REMERIC, K., VAN GUNSTEREN, W. F. et ENGBERTS, J. B. F. N., 1986, *Chem. Phys.*, **101**, 27; b) MANDELL, M. J., 1976, *J. Stat. Phys.*, **15**, 299; c) PRATT, L. R. et HAAN, S. W., 1981, *J. Chem. Phys.*, **74**, 1864-1873; d) GUPTA, S. et HAILE, J. M., 1984, *Chem. Phys.*, **83**, 481.
- [77] a) BERMAN, H. M., WESTBROOK, J., FENG, Z., GILLILAND, G., BHAT, T. N., WEISSIG, H., SHINDYALOV, I. N. et BOURNE, B. E., 2000, *Nucleic Acids Research*, **28**, 235-242; b) GILLILAND, G.L., TUNG, M., BLAKESLEE, D.M. et LADNER, J., 1994, *Acta Cryst.*, **D50**, 408-413; c) COUTINHO, P. M. et HENRISSAT, B., 1999, dans *Recent Advances in Carbohydrate Bioengineering*, édité par H. J. Gilbert, G. Davies, B. Henrissat et B. Svensson (Royal Society of Chemistry, Cambridge), sous presse; d) COUTHINO, P. M. et HENRISSAT, B., 1999, dans *Genetics, Biochemistry and Ecology of Cellulose Degradation*, édité par K. Ohmiya, K. Hayashi, K. Sakka, Y. Kobayashi, S. Karita et T. Kimura (Uni Publishers, Tokyo), pp. 15-23; e) BERGERHOFF, G., HUNDT, R., SIEVERS, R. et BROWN, I. S., 1983, *J. Chem. Inform. & Comp. Sc.*, **23**, 66-69.
- [78] a) JORGENSEN, W. L., MAXWELL, D. S. et TIRADO-RIVES, J., 1996, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 11225-11236; b) JORGENSEN, W. L., MADURA, J. D. et SWENSON, C. J., 1984, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6638-6646; c) JORGENSEN, W. L., 1986, *J. Phys. Chem.*, **90**, 1276-1284; d) JORGENSEN, W. L., 1986, *J. Phys. Chem.*, **90**, 6379-6388; e) BRIGGS, J. M., MATSUI, T. et JORGENSEN, W. L., 1990, *J. Comput. Chem.*, **11**, 958-971; f) BRIGGS, J. M., NGUYEN, T. B. et JORGENSEN, W. L., 1991, *J. Phys. Chem.*, **95**, 3315-3322; g) JORGENSEN, W. L. et SWENSON, C. J., 1985, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1489-1496; h) JORGENSEN, W. L. et SEVERANCE, D. L., 1990, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4768-4774; i) JORGENSEN, W. L. et NGUYEN, T. B., 1993, *J. Comput. Chem.*, **14**, 195-205; j) PRANATA, J., WIERSCHKE, S. G. et JORGENSEN, W. L., 1991, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2810-2819; k) JORGENSEN, W. L. et TIRADO-RIVES, J., 1988, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1657-1666; l) JORGENSEN, W. L. et TIRADO-RIVES, J., 1995, *Perspec. Drug. Discovery Des.*, **3**, 123-138.
- [79] a) LINSE, P., 1993, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8793-8797; b) GUBA, W., HAESSNER, R., BREIPOHL, G., HENKE, S., KNOLLE, J., SANDAGADA, V. et KESSLER, H., 1994, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 7532; c) GUBA, W. et KESSLER, H., 1994, *J. Phys. Chem.*, **98**, 23.
- [80] MICHAEL, D. et BENJAMIN, I., 1995, *J. Phys. Chem.*, **99**, 1530.
- [81] a) VAN GUNSTEREN, W. F. et BERENDSEN, H. J. C., 1984, *J. Mol. Biol.*, **176**, 559-564; b) LAUTZ, J., KESSLER, H., KAPTEIN, R. et VAN GUNSTEREN, W. F., 1987, *J. Comp.-Aid. Mol. Des.*, **1**, 219-241.
- [82] COURANT, R., 1943, *Bull. Am. Math. Soc.*, **5**, 1-23.
- [83] FLETCHER, R. et REEVES, C. M., 1964, *Computer J.*, **7**, 149.
- [84] a) VAN GUNSTEREN, W. F. et KARPLUS, M., 1980, *J. Comp. Chem.*, **1**, 266-274; b) JACOBY, S. L. S., KOWALIK, J. et S., PIZZO, J. T., 1972, *Iterative Methods for Non-linear Optimization Problems* (Englewood Cliffs, New Jersey); c) FLETCHER, R., 1980, *Practical Methods of Optimization. Volume 1: Unconstrained Optimization* (New York), 1980.
- [85] VERLET, L., 1967, *Phys. Rev.*, **159**, 98.
- [86] PRESS, W. H., FLANNERY, B. P., TEUKOLSY, S. A. et VETTERLING, W. T., 1986, *Numerical Recipes* (Cambridge University Press, Cambridge).
- [87] GEAR, C. W., 1971, *Numerical Initial Value Problems in Ordinary Differential Equations* (Prentice-Hall, Englewood Cliffs).
- [88] BEEMAN, D., 1976, *J. Comput. Phys.*, **20**, 130.
- [89] a) VAN GUNSTEREN, W. F., 1990, dans *Modelling of Molecular Structures and Properties*, édité par J.-L. Rivail (Elsevier, Amsterdam), pp. 463-478; b) ÅQVIST, J., VAN GUNSTEREN, W.F., LEIJONMARCK, M. et TAPIA, O., 1985, dans *Molecular Dynamics and Protein Structure*, édité par J. Hermans (Polycrystal Book Service, Western Springs), pp. 145-147; c) BERENDSEN, H. J. C. et VAN GUNSTEREN, W. F., 1986, dans *Molecular Dynamics Simulation of Statistical Mechanical Systems*, édité par G. Ciccotti et W. G. Hoover (North-Holland, Amsterdam), pp. 43-65.
- [90] VAN GUNSTEREN, W. F., NANZER, A. P. et TORDA, A. E., 1996, dans *Monte Carlo and Molecular Dynamics of Condensed Matter*, **49**, édité par K. Binder et C. Ciccotti (SIF, Bologna), pp. 777-788.
- [91] BERENDSEN, H. J. C., POSTMA, J. P. M., VAN GUNSTEREN, W. F., DiNOLA, A. et HAAK, J. R., 1984, *J. Chem. Phys.*, **81**, 3684-3690.

- [92] KELL, G. S., 1967, *J. Chem. Engineering Data*, **12**, 66-69.
- [93] a) RYCKAERT, J. P., CICCOTI, G. et BERENDSEN, H. J. C., 1977, *J. Comput. Phys.*, **23**, 327-336; b) VAN GUNSTEREN, W. F. et BERENDSEN, H. J. C., 1977, *Mol. Phys.*, **34**, 1311-1327
- [94] TIRONI, I. G., BRUNNE, R. M. et VAN GUNSTEREN, W. F., 1996, *Chem. Phys. Lett.*, **250**, 19-24.
- [95] a) VAN GUNSTEREN, W. F., 1980, *Mol. Phys.*, **40**, 1015-1019; b) VAN GUNSTEREN, W. F. et KARPLUS, M., 1982, *Macromolecules*, **15**, 1528-1544; c) BERENDSEN, H. J. C. et VAN GUNSTEREN, W. F., 1984, dans *Molecular Liquids – Dynamics and Interactions*, édité par A. J. Barnes et al. (Reidel, Dordrecht), pp. 475-500.
- [96] a) JORGENSEN, W. L., 1989, *Acc. Chem. Res.*, **22**, 184-189; b) VAN GUNSTEREN, W.F., 1989, dans *Computer Simulations of Biomolecular Systems, Theoretical and Experimental Applications*, édité par W. F. van Gunsteren et P. K. Weiner (Escom Science Publishers, Leiden), pp. 27-59; c) KING, P. M., 1993, dans *Computer Simulations of Biomolecular Systems, Theoretical and Experimental Applications, Vol. 2*, édité par W. F. van Gunsteren, P. K. Weiner et A. J. Wilkinson (Escom Science Publishers, Leiden), pp. 267-314; d) VAN GUNSTEREN, W. F., BEUTLER, T. C., FRATERNALI, F., KING, P. M., MARK, A. E. et SMITH, P. E., 1993, dans *Computer Simulations of Biomolecular Systems, Theoretical and Experimental Applications, Vol. 2*, édité par W. F. van Gunsteren, P. K. Weiner et A. J. Wilkinson (Escom Science Publishers, Leiden), pp. 315-348; e) VAN GUNSTEREN, W. F., DAURA, X. et MARK, A. E., soumis à publication dans NATO ASI Series.
- [97] ZWANZIG, R. W., 1954, *J. Chem. Phys.*, **22**, 1420-1426.
- [98] KIRKWOOD, J. G., 1935, *J. Chem. Phys.*, **3**, 300-313.
- [99] PEARLMAN, D. A. et KOLLMAN, P. A., *J. Chem. Phys.*, **90**, 2460-2470.
- [100] LYBRAND, T. P., MCCAMMON, J. A. et WIPFF, G., 1986, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **83**, 833-835.
- [101] MARK, A. E., VAN GUNSTEREN, W. F. et BERENDSEN, H. J. C., 1991, *J. Chem. Phys.*, **94**, 3808-3816.
- [102] a) BASH, P. A., SINGH, U. C., BROWN, F. K., LANGRIDGE, R. et KOLLMAN, P. A., 1987, *Science*, **235**, 574-576; b) BASH, P. A., SINGH, U. C., LANGRIDGE, R. et KOLLMAN, P. A., 1987, *Science*, **236**, 564-568; c) STRAATSMA, T. P. et MCCAMMON, J. A., 1992, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **43**, 407-435.
- [103] JORGENSEN, W. L. et RAVIMOHAN, C., 1985, *J. Chem. Phys.*, **83**, 3050-3054.
- [104] BRICKMANN, J., 1984, *Bild der Wissenschaft*, **3**, 38-42.
- [105] ENGLER, E. et WIPFF, G., 1996, dans *Crystallography of Supramolecular Compounds*, édité par G. Tsoucaris (Kluwer, Dordrecht), pp. 471-476.
- [106] HUMPHREY, W., DALKE, A. et SCHULTEN, K., 1996, *J. Mol. Graphics*, **14**, 33-38.
- [107] DÜCK, U., KELLER, E. et KRÄMER, V., 1997, *SCHAKAL97* (Universität Freiburg).
- [108] a) DOUCET, J.-P. et WEBER, J., 1996, *Computer-Aided Molecular Design* (Academic Press, London); b) BRICKMANN, J., 1983, *Konstanzer Blätter für Hochschulfagen*, 119-133; c) BRICKMANN, J., 1984, *Int. J. Quantum Chem.: Quant. Chem. Symp.*, **18**, 647-659; d) BRICKMANN, J., 1992, *J. Chim. Phys.*, **89**, 1709-1721; e) BRICKMANN, J. et TESCHNER, M., 1994, *ECCC1 Computational Chemistry Conference Proceedings*, **330**, édité par F. Bernardi et J.-L. Rivail (American Institute of Physics), pp. 427-446; f) BRICKMANN, J., EXNER, T., KEIL, M., MARHÖFER, R. et MOECKEL, G., 1998, dans *The Encyclopedia of Computational Chemistry*, édité par P.v. R. Schleyer, N. L. Allinger, T. Clark, J. Gasteiger, P. A. Kollman, H. F. Schaefer III et P. R. Schreiner (John Wiley & Sons, Chichester), pp.1679-1693; g) BRICKMANN, J., KEIL, M., EXNER, T. et MARHÖFER, R. J., 2000, *J. Mol. Model.*, **6**, 328-340; h) BERGMAN, D. L., LAAKSONEN, L. et LAAKSONEN, A., 1997, *J. Mol. Graph. & Model.*, **15**, 301-306; i) ABAGYAN, R. et ARGOS, P., 1992, *J. Mol. Biol.*, **225**, 519-532; j) PITERA, J. et KOLLMAN, P., 1997, *J. Mol. Graphics Mod.*, **15**, 355-358.
- [109] ENGLER, E. et WIPFF, G., *MDS* (non publié).
- [110] a) HANSEN, J. P. et McDONALD, I. R., 1986, *Theory of Simple Liquids* (Academic Press, London); b) POWLES, J. G., 1973, *Advan.Phys.*, **22**, 1; c) GRAY, C. G. et GUBBINS, K. E., 1984, *The Theory of Molecular Fluids. I. Fundamentals* (Clarendon Press, Oxford); d) SOPER, A. K. et EGELSTAFF, P. A., 1980, *Mol. Phys.*, **39**, 1202; e) GRAY, C. G. et HENDERSON, R. I., 1978, *Can.J. Phys.*, **56**, 571; f) GRAY, C. G. et HENDERSON, R. I., 1979, *Can.J. Phys.*, **57**, 1605; g) EGELSTAFF, P. A., GRAY, C. G. et GUBBINS, K. E., 1975, *Molecular Structure and Properties* (Butterworth, London).
- [111] NARTEN, A. H., DANFORD, M.D. et LEVY, H. A., 1967, *Discuss. Faraday Soc.*, **43**, 97.
- [112] KIRKWOOD, J. G. et BUFF, F. P., 1949, *J. Chem. Phys.*, **17**, 338-343.
- [113] MIYAZAKI, J., BARKER, J. A. et POUND, G. M., 1976, *J. Chem. Phys.*, **64**, 3364-3369.
- [114] DUAN, Y. et KOLLMAN, P. A., 1998, *Science*, **282**, 740-744.
- [115] NICKLAUS, M. C., WILLIAMS, R. W., BIENFAIT, B., BILLINGS, E. S. et HODOSCEK, M., 1998, *J. Chem. Inf. Comp. Sci.*, **38**, 893-905.

Chapitre 2 · Chapter 2

Ⓕ

Simulations par DM de la solvation et de la complexation d'ions lanthanide M^{3+} par des ligands azotés en solution dans l'acétonitrile : effets du modèle de l'ion, de polarisation du solvant et des contre-ions
MD simulations of M^{3+} lanthanide cation solvation and complexation by N-donor ligands in acetonitrile solution: effects of the cation model, solvent polarization and counterions

1 Introduction · Introduction

La solvation des cations lanthanide M^{3+} joue un rôle important lors de leur complexation en solution, où des molécules de la première sphère de solvation sont remplacées par des sites de coordination du ligand. [116] Il est ainsi important de connaître les structures et les aspects énergétiques de solvation des cations avant complexation. La plupart des études expérimentales sur la solvation de lanthanides ont été effectuée en solution aqueuse. [117] Des solvants polaires non-aqueux, tel que le diméthylsulfoxyde (DMSO), les amides, les alcools, le nitrométhane ou l'acétonitrile (MeCN), dans lesquels les sels de cations lanthanide sont solubles ont été peu étudiés. [118] Comme il a été montré pour les cations alcalins et alcalino-terreux, [119] les simulations sur ordinateur contribuent à notre compréhension de la solvation d'ions. Un exemple récent concerne le cas du sodium, rediscuté dans l'acétonitrile [120a] et dans le DMSO. [120b] En solution aqueuse, les cations lanthanide M^{3+} ont été simulés par MC [121] et DM. [122] Récemment VAN VEGGEL *et al.* ont ajusté les paramètres de VAN DER WAALS des ions lanthanide M^{3+} à partir de calculs d'énergie libre d'hydratation, [121b] suivant une méthode développée pour les cations alcalins et alcalino-terreux. [123] Ces

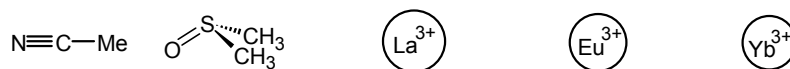


Figure 21 : A gauche les deux solvants acétonitrile (MeCN) et diméthylsulfoxyde (DMSO). A droite les trois cations M^{3+} simulés.

paramètres, appelés *set2* par la suite, conduisent à des distances $\text{M}^{3+}\cdots\text{O}_{\text{eau}}$ et à des nombres d'hydratation qui sont en accord avec l'expérience. Une question récurrente en modélisation (et particulièrement celle de cations très chargés) est celle de la transférabilité des paramètres empiriques d'un environnement à l'autre. A l'exception du méthanol, [121b] les paramètres de VAN VEGGEL n'ont pas été testés dans des solvant non-aqueux. Nous étudions des ions lanthanide de taille décroissante (La^{3+} , Eu^{3+} , Yb^{3+}), dans l'acétonitrile (voir figure 21), solvant non-aqueux dont l'atome d'azote peut mimer la coordination de ligands azotés (atome plus mou que l'oxygène de l'eau). Deux jeux de paramètres de LENNARD-JONES avec des rayons "petits" (*set1*) et plus grands (*set2*) sont comparés. De plus, le rôle de la polarisabilité induite par ces cations très durs [122c, 124] est démontré en utilisant les paramètres du *set2* pour les cations et le modèle OPLS de l'acétonitrile, [125] auquel des termes de polarisation ont été ajoutés (modèle *set2+pol*).

Malgré les bonnes connaissances sur la coordination des terres rares en général, [126] il existe peu de résultats expérimentaux qui permettent d'évaluer la qualité de nos modèles. Contrairement à la solution aqueuse, les nombres de coordination des cations ("*coordination numbers*", CN) et les distances $\text{M}^{3+}\cdots\text{N}_{\text{MeCN}}$ n'ont pas été déterminés rigoureusement dans l'acétonitrile. Néanmoins des structures à l'état solide peuvent fournir des informations précieuses sur la solvation de cations. [127] L'exemple de l'hydratation montre que les distances $\text{M}^{3+}\cdots\text{O}_{\text{eau}}$ déterminées en solution aqueuse (par RX, EXAFS ou par diffraction de neutrons) [128] ne diffèrent pas plus que 0.1 Å de celles à l'état solide, [129] et que les CNs ne diffèrent pas plus d'une unité pour un ion donné. Récemment, DEACON *et al.* ont décrit la structure à l'état solide des complexes homoleptiques de lanthanides $\text{Yb}(\text{MeCN})_8^{3+}$ et $\text{M}(\text{MeCN})_9^{3+}$ ($\text{M} = \text{Pr}, \text{Sm}, \text{La}$). [130] Dans cette série les nombres de coordination des cations varient entre 8 et 9 (comme les nombres d'hydratation correspondants) et les distances moyennes $\text{M}^{3+}\cdots\text{N}_{\text{MeCN}}$ augmentent de 2.39 à 2.63 Å. Bien que le polyèdre de coordination en solution puisse différer légèrement de celui à l'état solide, [131] on peut supposer que ces structures décrivent la solvation du cation "nu" en solution dans l'acétonitrile et elles seront prises comme référence par rapport à nos calculs. Le rôle des interactions à longue distance sur les propriétés de la première sphère de solvation est abordé avec l'étude de petits agrégats $\text{M}(\text{MeCN})_n^{3+}$ avec $n=1$ à 15 où la coordination du cation seul sera comparée à celle en solution. Dans ces systèmes, on sature la première sphère de solvation et un échange de molécules d'acétonitrile entre première et deuxième "couche" devient possible. Les résultats seront comparées à ceux des calculs *ab initio* sur des agrégats

$M(\text{MeCN})_n^{3+}$ avec $n=1$ à 9, effectués au laboratoire MSM par BERNY et des systèmes de même composition que les cristaux de DEACON *et al.*

L'ensemble des simulations de cations "nus" effectuées correspond à une durée totale de plusieurs dizaines de nanosecondes, incluant des calculs lourds tenant compte de la polarisabilité. Le rôle de celle-ci est démontré en comparant le nombre de coordination des ions, et la dynamique d'échange des molécules d'acétonitrile avec/sans polarisation.

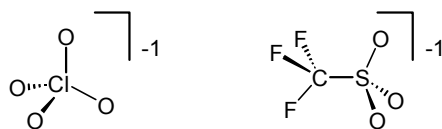


Figure 22 : Les anions X =perchlorate (à gauche) et triflate (à droite), simulés dans les sels MX_3 .

Une autre particularité de l'acétonitrile par rapport à l'eau concerne les contre ions neutralisants. Alors que dans l'eau, ils sont dissociés et peuvent être négligés dans les calculs, dans l'acétonitrile quelques uns restent en paire intime avec le cation M^{3+} . [118a] Après les cations "nus", nous avons examiné le rôle de contre-ions perchlorate et triflate (Figure 22), dont les sels $M(\text{ClO}_4)_3$ et $M(\text{F}_3\text{CSO}_3)_3$ ont été simulés dans l'acétonitrile. Ces calculs partent de situations où les contre-ions sont en paires intimes ou dissociés du cation et nous étudions s'ils évoluent vers des schémas similaires. Quelques caractéristiques structurales des paires d'ions intimes seront brièvement décrites. En général, une attention particulière a été portée aux cas extrêmes, c'est à dire au plus petit cation (Yb^{3+} , représenté avec le *set1* de paramètres de VAN DER WAALS) et au plus gros (La^{3+} , *set2*).

Un autre aspect important de la solvation concerne l'analyse énergétique, qui est fonction des cations et des modèles examinés. A notre connaissance, il n'existe pas de données expérimentales pour ces cations M^{3+} dans des solvants non-aqueux permettant d'élucider les aspects thermodynamiques. On ne peut donc que comparer les résultats des calculs d'un modèle à l'autre. Des calculs d'énergie libre en utilisant la méthode de la perturbation thermodynamique (*FEP*) nous ont permis de chiffrer les différences d'énergies de solvation entre La^{3+} , Eu^{3+} et Yb^{3+} en fonction du modèle utilisé (*set1*, *set2* et *set2+pol*). Ceci, en l'absence de contre ions dans l'acétonitrile pur, ainsi qu'à titre de comparaison pour les agrégats $M(\text{MeCN})_{15}^{3+}$. Ensuite nous discutons le cas de la solution en présence de contre ions neutralisants.

Dans une dernière partie, nous considérons la sélectivité de complexation entre La^{3+} , Eu^{3+} et Yb^{3+} dans des complexes ML_3^{3+} caractérisés récemment (Figure 23), ce qui permet de comparer nos simulations à l'expérience. S'agissant de la discrimination d'ions M^{3+} de taille différente, il est crucial de les représenter "correctement". Une variation de quelques centièmes d'ÅNGSTRÖMS peut avoir un impact énergétique en solution bien supérieur aux différences d'énergie mises en jeu dans les processus de complexation et de

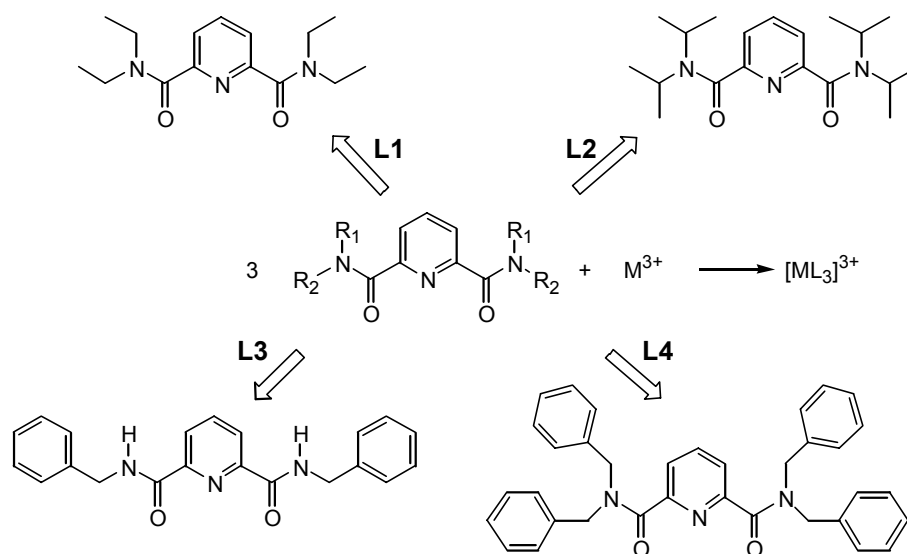


Figure 23 : La réaction de complexation et les 4 ligands étudiés.

différenciation d'un ion par rapport à l'autre. Les ligands **L** choisis appartiennent à la famille des pyridine-2,6-dicarboxamides et comportent un site de coordination potentiel de type pyridine, flanqué de sites de type amide. Ils sont très voisins des picolinamides, pour lesquels il n'y a pas, à notre connaissance, de tels résultats expérimentaux. [132] Par la suite, ces ligands seront notés **L1** à **L4**, selon les substituants R_1 et R_2 portés par les azotes (Figure 23). On les notera **L1** ($R_1 = R_2 =$ éthyle), **L2** ($R_1 = R_2 = i$ -propyle), **L3** ($R_1 = H$; $R_2 =$ benzyle) ou **L4** ($R_1 = R_2 =$ benzyle)

Ce choix a été guidé par une publication récente [133] décrivant une série de complexes 1:3 bien caractérisés en solution dans l'acétonitrile. Les constantes de stabilité des complexes 1:1, 1:2 et 1:3 sont très fortes (pour La^{3+} , $\log \beta_1 = 7.4$; $\log \beta_2 = 14.8$ et $\log \beta_3 = 21.0$) et tendent à augmenter dans la série des ions lanthanide. De plus, la structure des complexes $LaL1_3^{3+}$ et $EuL1_3^{3+}$ a été déterminée par RX à l'état solide (ce qui permet de connaître avec précision les différentes distances autour de l'ion), et les spectres RMN en solution dans l'acétonitrile sont bien résolus. Une autre caractéristique intéressante concerne le fait que les trois ligands entourent "parfaitement" l'ion, qui est sans interaction directe avec les contre-ions ou avec le solvant. Outre leurs propriétés complexantes, ces molécules présentent un intérêt sur le plan de la photophysique, car elles peuvent servir de "collecteur de lumière", transférée sur l'ion complexé qui peut devenir luminescent ("effet d'antenne"). Avec l'introduction de substituants plus lipophiles, elles pourraient se révéler être aussi d'excellents extractants. Sur le plan de la modélisation, le défi sera de rendre compte de leur stabilité relative et de leurs structures dans la série des lanthanides, en incluant la question du rôle du contre ion et du solvant. Aucune étude de ce type n'a, à notre connaissance, été effectuée à ce jour.

2 Caractéristiques de la solvation de M^{3+} dans l'acétonitrile (sans contre-ions): aspects statiques et dynamiques · *Characteristics of M^{3+} cation solvation in acetonitrile (no counterion): static and dynamic aspects*

Nous avons effectué des simulations longues (1 ns) pour La^{3+} , Eu^{3+} et Yb^{3+} avec les *set1* et *set2* de paramètres de VAN DER WAALS. Dans certains cas nous avons également testé l'influence de la polarisabilité du solvant ou des conditions de calcul NPT *vs* NVT. Les conditions de simulation sont données dans le tableau 6.

Nous avons de plus étudié l'effet de l'ajout successif de molécules MeCN autour d'un cation M^{3+} par des simulations de dynamique moléculaire sur des agrégats $M(MeCN)_n^{3+}$ dans le vide, que nous comparerons aux calculs quantiques de BERNY sur ces mêmes agrégats. Les conditions de simulation de DM sont données dans le tableau 6.

Un autre fil directeur dans l'analyse de nos simulations sur ces cations M^{3+} est de cerner le rôle des paramètres R^* et ϵ . Les paramètres publiés du *set2* ne sont strictement valables qu'en solution aqueuse pure, le *set1* a été testé à titre de comparaison. Les paramètres de VAN DER WAALS entre atomes i et j sont obtenus par les règles de combinaison de LORENTZ-BERTHELOT où $R^*_{ij} = (R^*_i + R^*_j) / 2$ et $\epsilon_{ij} = (\epsilon_{ii} \epsilon_{jj})^{1/2}$. Il est

Tableau 6 : Conditions de simulation pour les systèmes discutés dans le chapitre 2 : nombre de molécules de solvant (N_{MeCN}), taille de boîtes (Vx, Vy, Vz) et durée des simulations (t).

Soluté	^a	N_{MeCN}	$Vx \times Vy \times Vz$ [Å ³]	t ^b [ns]
$M(MeCN)_n^{3+}$ ($M = La, Eu, Yb$ <i>set2</i>)		1-15	-	0.2
M^{3+} ($M = La, Eu, Yb$ <i>set1/set2</i>)		367	$32.1 \times 32.1 \times 32.1$	1.0
$Eu(ClO_4)_2^{2+}$ (<i>set2</i>)		307	$30.6 \times 30.1 \times 30.2$	0.5
$M(ClO_4)_3$ ($M = La, Eu, Yb$ <i>set1/set2</i>)	(min)	366	$32.8 \times 32.9 \times 32.9$	0.2 - 1.7
	(max)	1651	$53.0 \times 52.9 \times 53.3$	
$Eu(FC_3SO_3)_2^{2+}$ ($M = La, Eu, Yb$ <i>set2</i>)		300	$30.1 \times 30.3 \times 30.1$	0.5
$M(FC_3SO_3)_3$ ($M = La, Eu, Yb$ <i>set1/set2</i>)	(min)	390	$33.8 \times 32.2 \times 32.9$	0.3 - 0.8
	(max)	1410	$50.7 \times 50.8 \times 49.9$	
ML_3^{3+} ($M = La, Eu, Yb$ <i>set1/set2</i>)	(min)	461	$34.5 \times 34.9 \times 36.2$	0.1 - 0.5
	(max)	490	$36.0 \times 36.0 \times 36.0$	
$ML_3(ClO_4)_3$ ($M = La, Eu, Yb$ <i>set1/set2</i>)	(min)	475	$35.4 \times 35.7 \times 35.6$	0.5 - 1.0
	(max)	1750	$54.3 \times 54.8 \times 54.0$	
$ML_3(FC_3SO_3)_3$ ($M = La, Eu, Yb$ <i>set1/set2</i>)	(min)	674	$39.8 \times 39.8 \times 39.9$	0.2 - 1.4
	(max)	1660	$53.5 \times 53.4 \times 53.6$	

^a La remarque minimum (min)/maximum (max) correspond à la plus petite/plus grande boîte de solvant simulée, respectivement. ^b La durée de simulation indiquée ne correspond pas nécessairement à la taille de boîte minimale/maximale.

donc important de tester si le modèle de M^{3+} est utilisable pour des ligands autres que H_2O (par exemple avec des atomes tels que N ou S). Comme notre but était surtout d'évaluer le *set2* en milieu non aqueux, nous avons effectué des calculs avec polarisabilité ainsi que des calculs sur les agrégats $M(MeCN)_n^{3+}$ uniquement avec ce *set2*.

Dans ce qui suit on présentera d'abord l'analyse des trajectoires obtenues pour les cations M^{3+} immergés dans une boîte d'acétonitrile explicite. Nous exploiterons les fonctions de distribution radiale et nous analyserons plus finement la structure du solvant à proximité du cation. Ensuite nous décrirons les résultats obtenus pour les agrégats dans le vide en comparant les résultats quantiques aux simulations par DM. L'analyse des fonctions de distribution radiale ("*radial distribution function*", RDF) du solvant autour des cations sera présentée en premier, suivie de l'orientation des molécules de solvant et sa structure autour du cation. On discutera également deux types de comportements cinétiques observés pendant ces simulations : d'une part des couches de solvation "inertes" et d'autre part un échange dynamique entre première couche et solvant massique ("*bulk*"). Ceci pose la question de l'origine de cet échange, s'agit-il d'un phénomène physique "réel" ? Quelle est l'influence de la taille du cation et de sa représentation sur la stabilité des couches de solvant ? Jusqu'à quelle distance le solvant est-il structuré ? Que peut-on dire de son orientation ?

2.1 Couches de solvation des cations M^{3+} : caractéristiques des RDFs · *Solvation shells of M^{3+} cations : properties of the RDFs*

2.1.1 Cage de solvant autour du cation Eu^{3+} · *Solvation and solvent cage around the Eu^{3+} cation*

L'euporium qui se trouve au milieu de la série des lanthanides est un bon exemple pour illustrer quelques caractéristiques concernant la solvation des cations M^{3+} . Le *set1* et le *set2* donnent des images voisines de la solvation de Eu^{3+} . Les simulations de DM révèlent que 9 molécules d'acétonitrile sont coordonnées à Eu^{3+} par l'atome d'azote. Les vues microscopiques extraites au cours de la dynamique montrent un polyèdre de coordination composé d'un prisme trigonal dont chacune des 3 faces rectangulaires est pontée par une molécule d'acétonitrile supplémentaire (Figure 24). Il s'agit d'un arrangement fréquent pour les lanthanides (en particulier dans le nonahydrate $M^{3+} \cdot (H_2O)_9$). [134] Une de ces 9 molécules est plus éloignée que les autres (de 0.3 à 1.0 Å) et s'échange avec le solvant massique ("*bulk*") dans le cas du *set1*. Comme elle n'est pas coordonnée en permanence, le nombre de coordination moyen *CN* n'est pas entier. De tels échanges dynamiques dans la première sphère de solvation sont observés pour le *set2*.

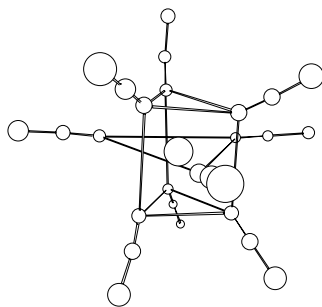


Figure 24 : Polyèdre de coordination avec 9 molécules d'acétonitrile autour de Eu^{3+} (set1 et set2).

Dans ce cas une molécule d'acétonitrile supplémentaire vient interagir avec le cation (coordination temporaire de 10), à moins de 3.1 Å de Eu^{3+} .

Pour le "petit" europium (set1) les premières molécules du solvant se trouvent en moyenne à une distance $d(Eu \cdots N_{MeCN})$ de 2.45 Å. Ces molécules forment la *première couche de solvation* et sont fortement structurées avec des angles $Eu^{3+} \cdots N \cdots C$ presque linéaires (165 ± 3 degrés en moyenne[†]). Les molécules de la *deuxième couche* sont beaucoup plus mobiles.

Avec le set2 de paramètres (R^* plus grand que dans le set1), davantage de molécules d'acétonitrile peuvent se coordiner au cation Eu^{3+} , à une distance légèrement supérieure que pour le set1, $d(Eu \cdots N_{MeCN}) = 2.60$ Å. On constate également la présence d'une deuxième couche structurée dont les molécules s'échangent moins avec l'acétonitrile de la première couche. Ces caractéristiques peuvent être chiffrées par une analyse détaillée des fonctions de distribution radiale des cations de la série présentée ci-dessous.

Les polyèdres de coordination pour les autres cations sont fonction du nombre de coordination, et varient d'arrangements fluctuants et difficiles à caractériser pour Yb^{3+} set1 ($CN=8$) à des formes bien définies comme l'icosaèdre ($CN=12$) pour La^{3+} set2.

2.1.2 Fonctions de distribution radiale typiques : Yb^{3+} et La^{3+} .

Typical radial distribution functions : Yb^{3+} and La^{3+}

Comme la taille et le comportement de Eu^{3+} sont intermédiaires à ceux de Yb^{3+} et La^{3+} , nous discuterons surtout les différences entre ces derniers. Les RDF $g(R)$ de Yb^{3+} set1 et La^{3+} set2 en fonction de la distance $R(M^{3+} \cdots N_{MeCN})$ sont illustrées par la figure 25. On y voit un premier pic fin, suivi de pics plus larges. La RDF du plus gros cation modélisé, La^{3+} set2, passe par zéro entre le premier pic à $R(La^{3+} \cdots N_{MeCN}) = 2.85$ Å et le deuxième pic plus large à 6 Å. Ceci prouve l'absence d'échange entre cette première couche et la deuxième pendant toute la simulation (1 ns). En ce qui concerne la RDF du

[†] Moyenne prise sur les molécules d'acétonitrile dont l'azote est plus proche que 3.1 Å de Eu^{3+}

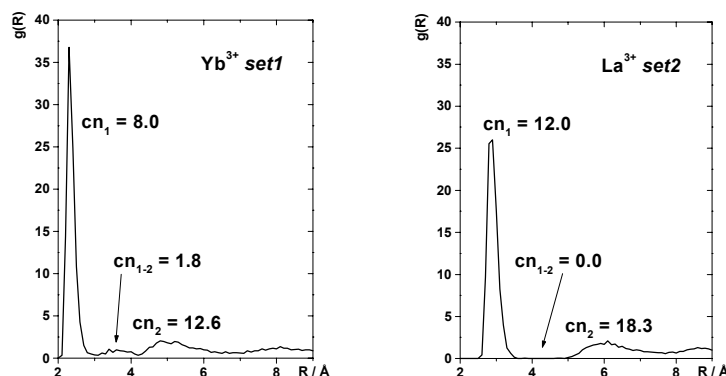


Figure 25 : Fonctions de distribution radiale (RDF) $g(R)$ autour de Yb^{3+} (set1) et La^{3+} (set2) et nombres de coordination correspondants : cn_1 (première couche), cn_2 (deuxième couche) et cn_{1-2} (couche intermédiaire de molécules qui s'échangent entre la première et deuxième couche).

plus petit cation Yb^{3+} (Figure 25), on observe une petite "bosse" entre le premier pic à $R(\text{Yb}^{3+} \cdots \text{N}_{\text{MeCN}}) = 2.3 \text{ \AA}$ et le deuxième vers environ $5.10 \text{ \AA}$. Ceci correspond à l'échange entre la première et la deuxième couche, comme illustré dans la figure 26 par une vue cumulée de molécules de solvant. La figure confirme l'absence d'échange dans le cas de La^{3+} set2, et l'échange intense autour de Yb^{3+} set1, quelques molécules venant du solvant massif pour se coordonner au cation. Cette différence de dynamique de solvation entre les ions Yb^{3+} et La^{3+} est surprenante, car on attend a priori une mobilité réduite autour de l'ion le plus petit. La deuxième couche de solvation (Figure 25) est nettement délimitée et le solvant présente encore une structure au-delà de cette deuxième couche.

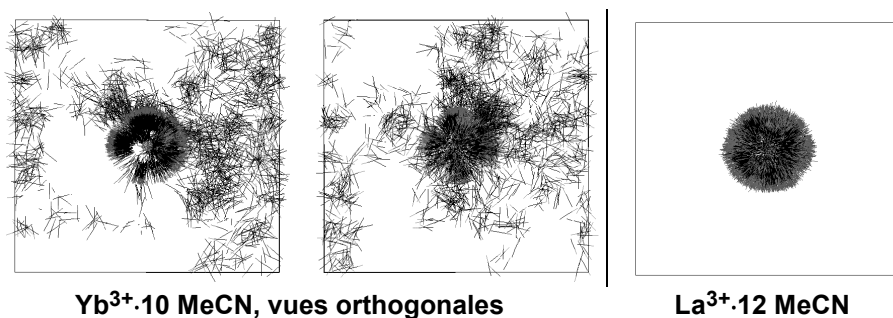


Figure 26 : Vues cumulées des molécules d'acétonitrile autour des cations Yb^{3+} set1 et La^{3+} set2 pendant les dernières 0.2 ns. Les molécules montrés sont celles qui forment la première sphère de solvation à la fin de la dynamique (1 ns).

2.1.3 Nombres de coordination et échange 1^{ère}/2^{ème} couches . Coordination numbers and exchange between 1st and 2nd shell

La figure 27 montre les nombres de coordination intégrés en fonction de la distance ("running coordination numbers") pour les set1, set2 et set2+pol. Le degré d'échange peut être caractérisé par la pente de la courbe. Un plateau horizontal caractérise un

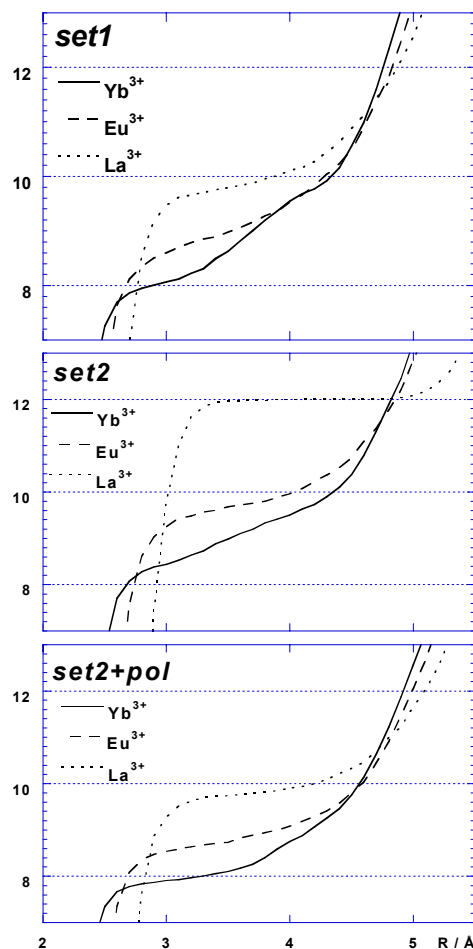


Figure 27 : Cations Yb^{3+} , Eu^{3+} et La^{3+} en solution dans l'acétonitrile. Nombres de coordination intégrés ("running coordination numbers") en fonction de la distance R (Å) au cation. A partir de simulations de DM avec le set1 (en haut), set2 (milieu) et set2+pol (en bas).

nombre de coordination bien défini c.-à-d. l'absence d'échange entre les couches de solvation, comme c'est le cas pour La^{3+} set2 entre 3.3 et 4.8 Å. Avec les autres modèles de La^{3+} et pour tous les autres cations, la pente croissante indique un échange entre première et deuxième couche. Cette observation est surprenante si on compare au cas de la solution aqueuse où l'expérience [135] et les simulations [122c] montrent que la durée de vie des molécules de solvant coordonnées diminue de Yb^{3+} à La^{3+} , suivant ainsi la diminution des interactions cation...eau.

L'analyse énergétique (Tableau 7) montre qu'avec les deux sets de paramètres les interactions $M^{3+} \cdots MeCN$ sont très attractives et diminuent également de Yb^{3+} à La^{3+} . D'un set à l'autre l'énergie d'interaction diminue quand le rayon de l'ion augmente (du set1 au set2). L'interaction $M^{3+} \cdots MeCN$ augmente ainsi avec la dureté du cation. Cette tendance est en accord avec les conclusions obtenues à partir de l'analyse de spectres FT-IR. [118a, sect. 6.1] Les interactions solvant...solvant sont comparables d'un ion à l'autre, à cause de la contribution du solvant massique. Au voisinage direct du cation elles sont

Tableau 7: Energies d'interaction moyennes (kcal mol⁻¹) entre le cation et l'acétonitrile pour M³⁺ (sans contre ions) dans l'acétonitrile et les agrégats M(MeCN)₁₅³⁺.

Cation	E _{int} (M ³⁺ -solvant)	E(solvant-solvant)
	a, b	c
Yb ³⁺ set1	-955 ± 23	-1495 ± 31
Eu ³⁺ set1	-918 ± 23	-1500 ± 27
La ³⁺ set1	-877 ± 23	-1506 ± 28
Yb ³⁺ set2	-920 ± 22	-1502 ± 29
Eu ³⁺ set2	-885 ± 23	-1509 ± 28
La ³⁺ set2	-857 ± 25	-1501 ± 28
Yb ³⁺ set2+pol	-1111 ± 28	-2048 ± 27
Eu ³⁺ set2+pol	-1042 ± 27	-2055 ± 27
La ³⁺ set2+pol	-954 ± 26	-2065 ± 28
Yb(MeCN) ₁₅ ³⁺ set1	-703 ± 8	126 ± 7
Eu(MeCN) ₁₅ ³⁺ set1	-633 ± 9 ^d	111 ± 8 ^d
La(MeCN) ₁₅ ³⁺ set1	-625 ± 10	109 ± 8
Yb(MeCN) ₁₅ ³⁺ set2	-668 ± 9	116 ± 8
Eu(MeCN) ₁₅ ³⁺ set2	-632 ± 9	111 ± 8
La(MeCN) ₁₅ ³⁺ set2	-612 ± 7	118 ± 6
Yb(MeCN) ₁₅ ³⁺ set2+pol	-874 ± 12	94 ± 6
Eu(MeCN) ₁₅ ³⁺ set2+pol	-797 ± 11	82 ± 6
La(MeCN) ₁₅ ³⁺ set2+pol	-720 ± 11	75 ± 6

^a Energie d'interaction totale (avec prise en compte de l'énergie de polarisation pour set2+pol) entre cation et solvant à l'intérieur de la sphère de troncature. ^b Calculé pour une double troncature à 12/15 Å dans une boîte de 367 molécules MeCN. ^c Somme de l'énergie d'interaction entre des paires de molécules de solvant (avec prise en compte de l'énergie de polarisation pour set2+pol). ^d Une molécule MeCN a été éjectée de la sphère de coordination, ce qui rend les énergies obtenues peu fiables.

répulsives, ce qui est illustré par l'énergie solvant...solvant des agrégats M(MeCN)₁₅³⁺ (Tableau 7). L'énergie d'interaction M³⁺...MeCN dans les agrégats suit la même tendance que dans les simulations en solution.

2.1.4 Nombres de coordination moyens de Yb³⁺, Eu³⁺, La³⁺ . Average coordination numbers of Yb³⁺, Eu³⁺, La³⁺

Les principales caractéristiques des RDFs $g(R)$ sont résumés dans le tableau 8. La figure 28 montre la définition des grandeurs recensées dans ce tableau. Nous avons surtout analysé la première et la deuxième couche de solvation ainsi que la zone intermédiaire où un éventuel échange a lieu. Ces couches de solvation sont définies d'abord statistiquement à partir des RDFs. Ensuite nous avons trié les molécules de solvant en trois classes selon leur distance instantanée $\bar{d}$ au cation: celles avec $\bar{d} \leq c1$ sont classées dans la première couche, celles avec $c1 < \bar{d} \leq c2$ sont intermédiaires, et celles avec $c2 < \bar{d} \leq c3$ sont dans la deuxième couche de solvation. Les valeurs $c1$, $c2$ et $c3$ sont définies comme indiqué sur la figure 28, à partir des positions des trois

Tableau 8 : Caractéristiques de la première sphère de coordination autour de M^{3+} (sans contre ions) dans l'acétonitrile et des agrégats $M(\text{MeCN})_{15}^{3+}$. ^a

Soluté	Distances ^b		RDF dans l'acétonitrile			RDF pour les agrégats $M(\text{MeCN})_{15}$		
	R^* ^c	$\langle d1 \rangle / \langle d2 \rangle$	$R_{\max}$	$nc_1 + nc_{1-2}$ ^d	$\langle CN \rangle$	$R_{\max}$	$nc_1 + nc_{1-2}$ ^d	$\langle CN \rangle$
Yb^{3+} <i>set1</i>	1.475	2.37 / 3.6	2.30	8.00+1.80	9.80			
Eu^{3+} <i>set1</i>	1.650	2.50 / 3.6	2.45	8.50+1.00	9.50			
La^{3+} <i>set1</i>	1.875	2.69 / 3.7	2.60	9.65+0.50	10.15			
Yb^{3+} <i>set2</i>	1.656	2.48 / 3.5	2.40	8.45+1.05	9.50	2.40	8.25+1.45	9.70
Eu^{3+} <i>set2</i>	1.852	2.66 / 3.7	2.60	9.60+0.35	9.95	2.60	9.30+0.40	9.70
La^{3+} <i>set2</i>	2.105	2.92	2.85	12.0+0.00	12.0	2.90	12.0+0.00	12.0
Yb^{3+} <i>set2+pol</i>	1.656	2.36 / 3.7	2.30	7.95+0.80	8.75	2.30	7.95+0.70	8.65
Eu^{3+} <i>set2+pol</i>	1.852	2.53 / 3.7	2.50	8.70+0.40	9.10	2.50	8.70+0.50	9.20
La^{3+} <i>set2+pol</i>	2.105	2.76 / 3.7	2.70	9.75+0.05	9.80	2.70	9.80+0.05	9.85

^a Voir figure 28 pour la définition de nc_1 (première couche) et nc_{1-2} (couche intermédiaire). ^b Distances $M^{3+} \cdots N_{\text{MeCN}}$ pour les molécules dans la première couche et dans la couche intermédiaire. ^c Rayon de VAN DER WAALS du cation en Å. ^d Nombre de molécules MeCN dans la première couche et dans la couche intermédiaire.

premiers minima de la RDF d'un cation donné. La détermination de $c3$ est parfois ambiguë, car le pic est large et mal défini.

Les distances $\langle d1 \rangle$ et $\langle d2 \rangle$ sont des moyennes instantanées au sein de la première couche et de la couche intermédiaire respectivement, calculées sur les 200 dernières picosecondes de nos simulations. La position $R_{\max}$ du premier pic des RDFs et les distances moyennes $\langle d1 \rangle$ et $\langle d2 \rangle$ au cation augmentent avec le rayon R^* de M^{3+} . Le nombre de molécules MeCN dans la première couche nc_1 , déterminé à partir de l'intégration des courbes RDF, croît également avec la taille du cation. L'échange, caractérisé par le nombre de molécules entre la première et la deuxième couche nc_2 , diminue quand R^* augmente, et devient nul pour La^{3+} *set2*. C'est pourquoi le nombre de coordination moyen $\langle CN \rangle$, que nous avons défini comme la somme $CN = nc_1 + nc_{1-2}$ du nombre de molécules dans la première couche et dans la zone intermédiaire, ne croît pas proportionnellement à la taille du cation. On constate également une augmentation importante de CN quand on passe de Eu^{3+} *set2* à La^{3+} *set2*, $\Delta nc = 2.05$, ce qui semble exagéré.

Dans le cas de Yb^{3+} *set1*, $\langle CN \rangle$ est égal à 9.8, avec une contribution des 1.8 molécules de la couche intermédiaire et un nc_1 de 8.0 comme à l'état solide. [130] Avec les paramètres du *set2*, le $\langle CN \rangle$ de Yb^{3+} est trop élevé (8.5 + 1.0), comme c'est le cas pour La^{3+} (12 + 0). Ainsi, les paramètres du *set2* utilisés avec le modèle OPLS standard de l'acétonitrile mènent à des CN s surestimés. La prise en compte de l'énergie de polarisation (modèle *set2* vs *set2+pol*) fait diminuer les $\langle CN \rangle$ s. On retrouve des valeurs de 8.75 pour Yb^{3+} et 9.80 pour La^{3+} , surtout à cause de la diminution du nombre de molécules de

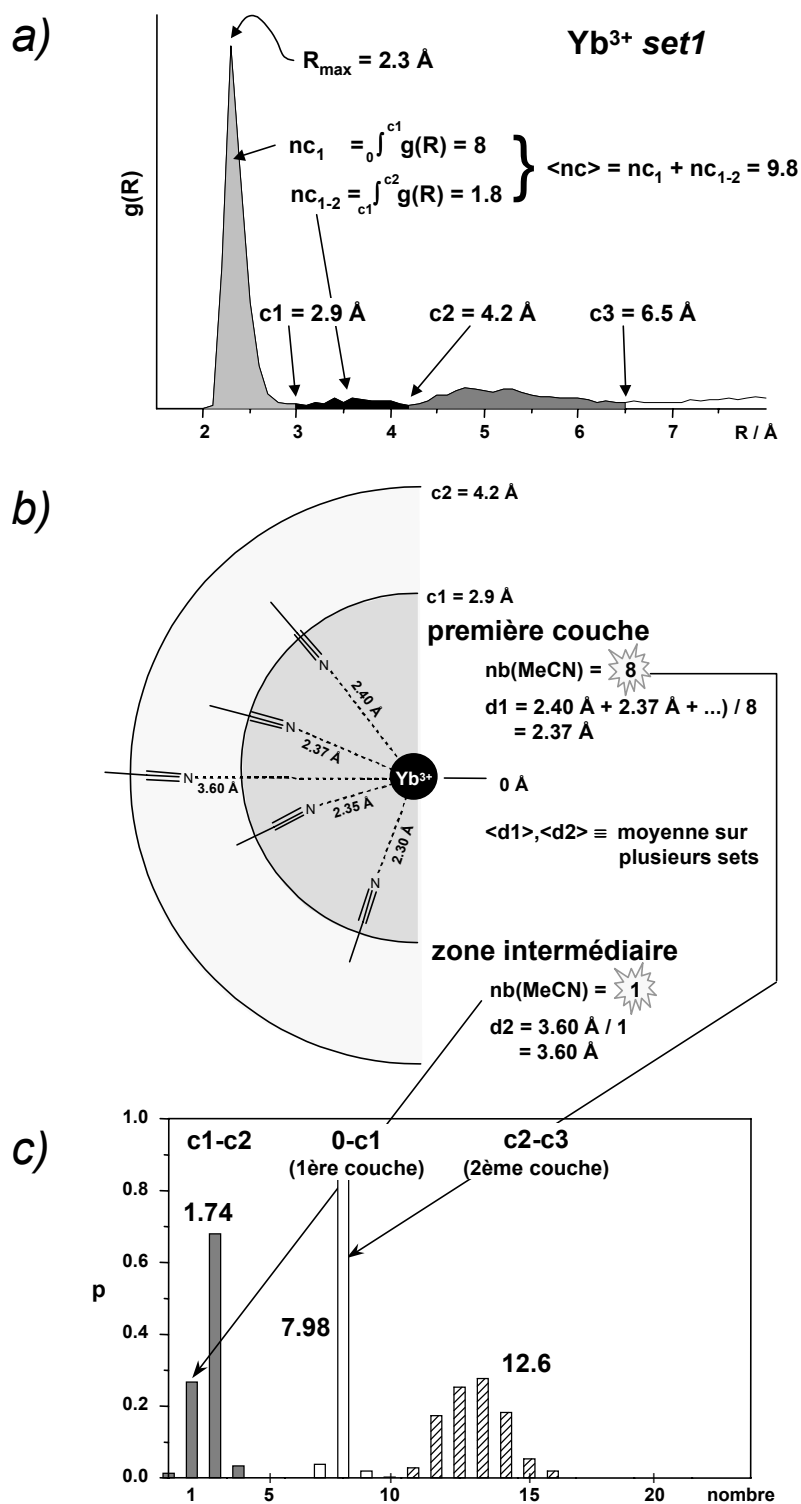


Figure 28 : a) Fonction de distribution radiale de Yb³⁺ set1 sur les derniers pas de la dynamique. b) Vue instantanée schématisée de la première couche et de la couche intermédiaire de Yb³⁺ set1 sur un set de dynamique. c) Population p (nb) des couches calculée sur les derniers sets et représentée en fonction du nombre de molécules nb de chaque couche.

solvant dans la première sphère ($\Delta nc_1 = 0.50$ et 2.25 respectivement). Les valeurs de nc_1 correspondantes, 7.95 et 9.75 , sont plus proches des CNs expérimentaux de 8 et 9 . [130] Dans tous les cas et avec tous les modèles, la vitesse d'échange des molécules

d'acétonitrile diminue quand la taille du cation augmente, c.-à-d. de Yb^{3+} vers La^{3+} (voir nC_{1-2} , tableau 8).

2.1.5 Analyse statistique de la composition des couches de solvation · *Statistical analysis of solvent exchange between solvation shells*

Les nombres de molécules de solvant nC_1 de la première couche de solvation donnés dans le tableau 8 sont proches de nombres entiers dans certains cas (*e.g.* 8 pour Yb^{3+} avec *set1* et *set2+pol* et 12 pour La^{3+} *set2*). Dans d'autres cas nC_1 est non-entier, comme pour Eu^{3+} *set1* et Yb^{3+} *set2*, où on observe un nC_1 proche de 8.5, tandis que La^{3+} *set1* ou La^{3+} *set2+pol* ont un nC_1 proche de 9.7. Nous avons déterminé les populations respectives de molécules d'acétonitrile qui se trouvent dans la première / deuxième couche de solvation et dans la zone intermédiaire en suivant une procédure proposée par KOWALL *et al.* [122c]

Pour effectuer l'analyse nous utilisons la répartition des molécules de solvant dans les trois classes (couches) définies précédemment, à partir d'un critère de distance. Les histogrammes de la figure 29 sont obtenus en traçant les populations de chacune des classes pendant les 200 dernières picosecondes de chaque dynamique comme expliqué sur la figure 28.

La figure 29 contient plusieurs informations : pour chaque cation on peut directement y lire et comparer pour différents modèles le nombre de coordination moyen $\langle CN \rangle$ pour chaque classe, ainsi que la composition des différentes couches. Nous comprenons par composition la répartition statistique des nC instantanés, qui sont toujours entiers. Cette figure permet aussi de discuter la relation entre la taille (rayon) d'un cation M^{3+} et son nC ainsi que les échanges entre la première et deuxième couche de solvation.

Le nombre de coordination nC_1 croît avec le rayon R^* , sauf dans le cas de Eu^{3+} *set1* et Yb^{3+} *set2* où nC_1 diminue légèrement de 8.57 à 8.43 quand R^* croît de 1.650 à 1.656 Å. Cette tendance était attendue, ces cations se comportant comme des sphères chargées. Les distributions de la figure 29 confirment que les nombres nC_1 entiers correspondent à un mode unique de coordination, tandis que les nombres nC_1 non-entiers proviennent d'une situation où deux modes de coordination sont en compétition et ont des durées de vies du même ordre de grandeur. On peut penser que quand le rayon R^* augmente, le nC_1 passe d'une valeur entière à un mélange de deux nC_1 voisins, et ainsi de suite.

Ceci contraste avec le comportement de la deuxième couche où la composition moyenne nC_2 provient d'un grand nombre de modes de coordination possibles (*e.g.* pour La^{3+} *set1* la valeur de $nC_2=14.9$ est une moyenne sur les coordinations de 12 à 18 MeCN). Dans le cas de la couche intermédiaire, on peut également retrouver une contribution de

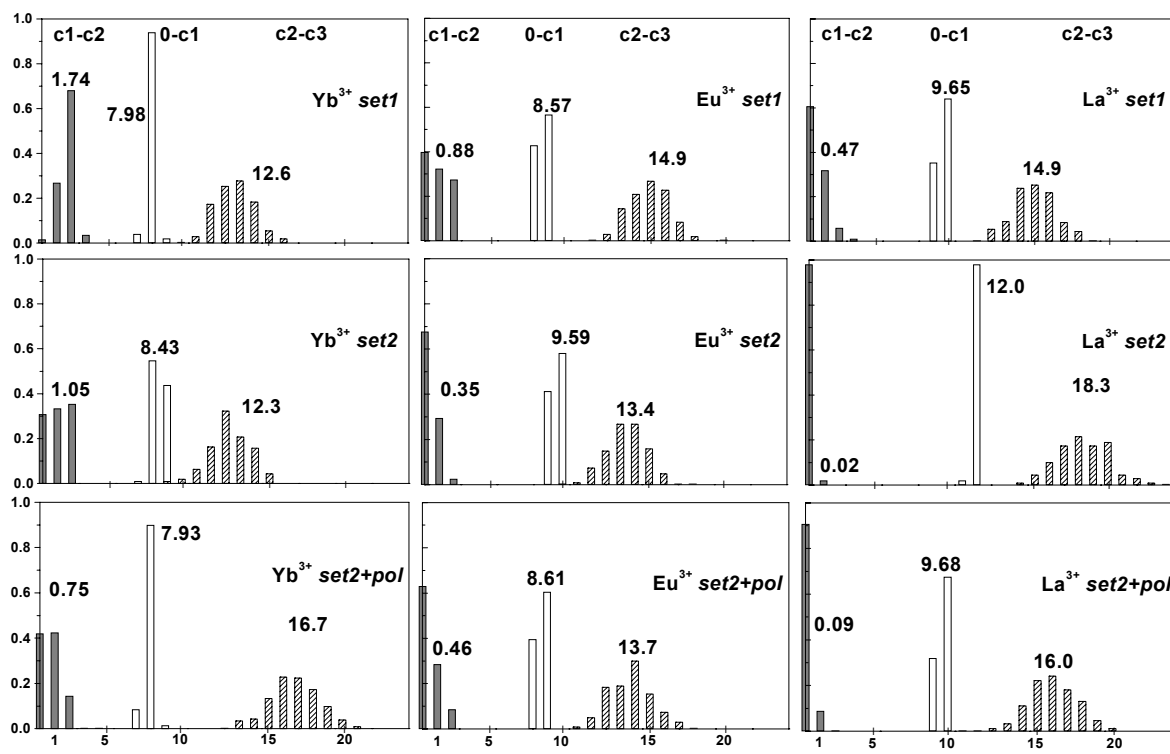


Figure 29 : M^{3+} dans l'acétonitrile (sans contre ions): population instantanée moyenne en fonction du nombre de molécules observées dans les deux premières couches de solvation (0 à c_1 et c_2 à c_3) et la zone intermédiaire (c_1 à c_2). Les nombres indiqués sur chaque histogramme correspondent à la population moyenne de chaque zone. Voir explications de la figure 28.

plusieurs modes. Par exemple pour Yb^{3+} set2, le nc_{1-2} moyen de 1.05 est un résultat de situations de même probabilité avec 0, 1 et 2 molécules de solvant respectivement, et non d'une population dominante d'une seule molécule.

L'échange entre les deux couches, caractérisé par la population de la couche intermédiaire nc_{1-2} , décroît quand la taille de l'ion croît. Ceci est rigoureusement vrai pour un même set de paramètres. On peut observer des inversions quand les nc_1 ainsi que les R^* sont assez proches, mais que les paramètres ϵ des deux cations sont différents (e.g. Eu^{3+} set1 / Yb^{3+} set2 et Eu^{3+} set2 / La^{3+} set1).

En ce qui concerne les conditions de calcul, on notera que les simulations à volume constant donnent les mêmes résultats que ceux à pression constante. Par contre les effets de polarisation ont une plus grande importance. Quand on compare set2+pol à set2, on observe une baisse de l'échange entre les deux couches de solvation et une diminution du nombre de coordination. Dans le cas de La^{3+} on perd ainsi plus de deux molécules de solvant dans la première couche ! Ceci conduit à une amélioration très nette de nos résultats. Néanmoins, comme le modèle de M^{3+} n'a pas été conçu avec polarisation, il est incohérent d'ajouter simplement la polarisation sans reparamétrisation supplémentaire. D'autre part, le nc_1 observé, qui devient plus raisonnable comparé à l'expérience, reste trop grand comme déjà constaté ci-dessus. Le set2 n'est pas adapté pour rendre compte des paramètres structuraux dans des milieux autres que aqueux.

Tableau 9 : Caractéristiques structurales des complexes $Yb(MeCN)_8$, $Sm(MeCN)_9$, $Pr(MeCN)_9$ et $La(MeCN)_9$ à l'état solide, déterminés par DEACON et al. [130]

Structures à l'état solide	Distances $M \cdots N$ [Å]		Distances $C \equiv N$ [Å]		CN
	moyenne	rangée	moyenne	rangée	
$Yb(MeCN)_8^{3+}$	2.39	2.37-2.42	1.13	1.12-1.14	8
$Sm(MeCN)_9^{3+}$	2.53	2.51-2.55	1.13	1.12-1.16	9
$Pr(MeCN)_9^{3+}$	2.59	2.58-2.60	1.13	1.12-1.14	9
$La(MeCN)_9^{3+}$	2.63	2.57-2.65	1.12	1.09-1.15	9

Une autre conclusion importante est que l'échange des molécules de solvant de la première couche reste important dans les calculs NVT et NPT sans polarisation. Ce n'est que pour La^{3+} *set2* que l'échange est quasi nul.

Il n'existe pas d'étude expérimentale concernant la dynamique d'échange du solvant pour des cations lanthanide dans l'acétonitrile. Cependant, le comportement dynamique du solvant autour de lanthanides M^{3+} a été étudié expérimentalement dans l'eau et dans la DMF (diméthylformamide). En solution aqueuse, une étude par RMN de l'oxygène 17 en partant des sels 0.3 m $M(ClO_4)_3$ / 2 m $HClO_4$ indique que le nombre d'hydratation est constant (9), et que la vitesse d'échange diminue de Tb^{3+} à Yb^{3+} . [136] Par contre dans la DMF, cette vitesse d'échange suit l'évolution inverse : elle diminue de Yb^{3+} à Tb^{3+} . [137] Il s'agit d'une étude de systèmes du type $[M(DMF)_8](ClO_4)_3$ dans le DMF ($M=Tb$ à Yb) par RMN à pression et température variables.

Nos résultats dans l'acétonitrile vont donc dans le même sens que ceux observés dans le DMF, qui d'un point de vue chimique ressemble plus à l'acétonitrile qu'à l'eau. Sur le plan expérimental, il serait souhaitable de disposer des résultats dans l'acétonitrile.

2.1.6 Distances cation...acétonitrile · *Cation...acetonitrile distances*

Avec les trois modèles, les distances moyennes $M^{3+} \cdots$ solvant dans la première sphère de coordination, déterminées par R_{max} (le maximum du premier pic dans les RDFs), augmentent de Yb^{3+} à La^{3+} , comme le rayon du cation (avec un écart d'environ 0.30 Å pour le *set1*, 0.45 Å pour le *set2* et 0.4 Å pour le *set2+pol*). Comme on s'y attend, pour un cation donné, R_{max} est plus grand avec le *set2* qu'avec le *set1* (d'environ 0.10 Å pour Yb^{3+} et 0.25 pour La^{3+}). En accord avec le fait que Yb^{3+} *set2* et Eu^{3+} *set1* ont des rayons de VAN DER WAALS R^* proches, les valeurs de R_{max} correspondantes sont très proches (2.40 et 2.45 Å respectivement). Quand on ajoute la polarisation au modèle d'acétonitrile (paramètres *set2+pol*), R_{max} diminue légèrement (d'environ 0.1 Å) comme attendu, à cause de l'attraction accrue avec le cation (Tableau 8). Une autre distance caractéristique est $\langle d1 \rangle$, définie ci-dessus (texte et figure 28). Les valeurs de $\langle d1 \rangle$ sont d'environ 0.08 Å plus grandes que les valeurs de R_{max} correspondantes, et suivent les mêmes tendances. Cet écart est de l'ordre des fluctuations statistiques.

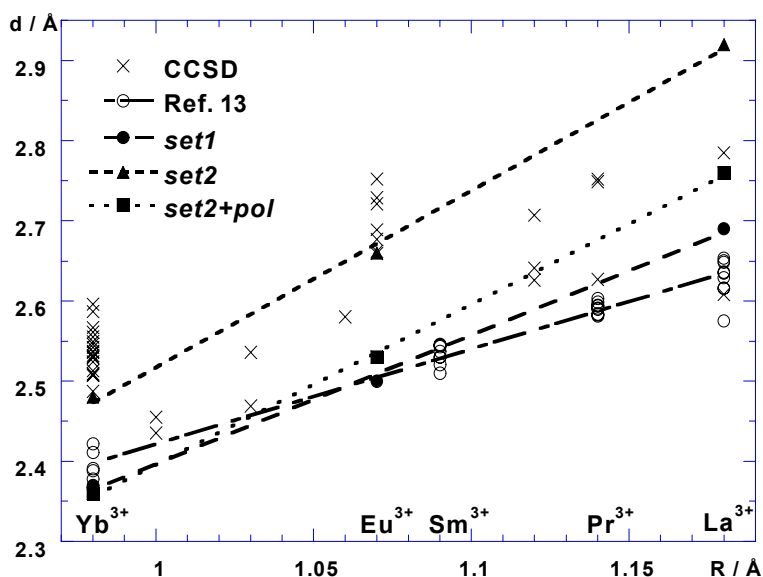


Figure 29 : Distances d entre le cation M^{3+} et N_{MeCN} en fonction du rayon ionique $R(M^{3+})$ pour les structures simulées en solution dans l'acétonitrile (avec *set1*, *set2* et *set2+pol*), ceux observées à l'état solide par DEACON *et al.* [130] et ceux recherchées dans la "Cambridge Crystallographic Structural Database" (CCSD). [138]

Nous avons recherché dans la base de Cambridge (CCSD [138]) les espèces contenant des molécules d'acétonitrile liées à des cations M^{3+} de terres rares et corréla la distance $M^{3+} \cdots N_{MeCN}$ avec le rayon ionique de M^{3+} . [139] Ainsi 40 distances ont été recensées et les points correspondants sont illustrés dans la figure 29. D'autre part les distances $M^{3+} \cdots N_{MeCN}$ tirées des structures RX d'espèces $[M(MeCN)_n][MX_m]_3$ publiées par DEACON *et al.* [130] ($M=La, Sm, Pr, Yb$) y sont reportées, avec les valeurs moyennes (voir tableau 9) de 2.39 Å pour $Yb(MeCN)_8^{3+}$ et 2.63 Å pour $La(MeCN)_9^{3+}$, directement comparables à nos calculs. On a superposé à ceci les distances R_{max} extraites de nos analyses des RDF (voir tableau 8) pour les *set1*, *set2* et *set2+pol*. Dans tous les cas on observe la même tendance: la distance $M^{3+} \cdots N$ croît avec $R^*(M^{3+})$.

On constate que les valeurs de la CCSD fluctuent beaucoup et se situent pour la plupart entre le *set1* et le *set2*, mais sont plus larges que les valeurs RX de DEACON *et al.* Dans les complexes correspondants, des contre-ions neutralisants X^- sont coordonnés en même temps que des ligands, et MeCN est formellement lié à un sel neutre MX_3 . En conséquence les molécules d'acétonitrile sont moins attirées que par le cation "nu" M^{3+} . Des effets stériques provoqués par les ligands coordonnés peuvent également affaiblir les "liaisons" cation $\cdots$ acétonitrile. Ainsi les structures de DEACON *et al.* où la première couche de coordination ne contient que MeCN sont davantage comparables aux systèmes simulés (voir tableau 9). Les valeurs montrent que le *set1* donne le meilleur accord avec l'expérience, tandis que le *set2* est en désaccord. Ceci démontre la non-transférabilité des paramètres de VAN VEGGEL *et al.*, mis au point pour le milieu aqueux, vers d'autres solvants, notamment l'acétonitrile. Les distances $M^{3+} \cdots N_{CMe}$ et les nombres de coordination sont surestimés avec ces paramètres. L'ajout de la polarisation de l'acétonitrile (*set2+pol*) mène à un bon accord pour Yb^{3+} , mais donne toujours des

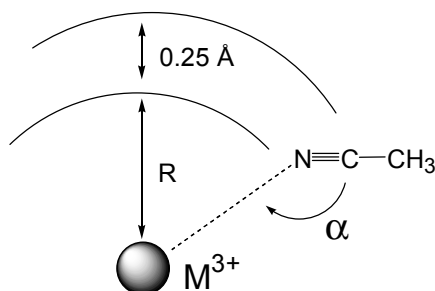


Figure 30 : Définition de l'angle α qui décrit la directionnalité des molécules d'acétonitrile se trouvant dans une couche de solvant d'épaisseur $0.25 \text{ \AA}$ à une distance R du cation M^{3+} .

distances trop grandes pour La^{3+} , ce qui laisse penser que le rayon R^* de ce cation est trop grand. Il devrait en être de même pour des ligands présentant des sites azotés (pyridine, TPTZ, BTP,...).

Un autre aspect est la comparaison entre la première sphère de coordination en solution et dans les agrégats $\text{M}(\text{MeCN})_{15}^{3+}$ (Tableau 8). Pour un cation et un set de paramètres donnés, les RDFs en solution et dans les agrégats donnent les mêmes valeurs de R_{max} et les nombres de coordination $\langle \text{CN} \rangle$ correspondants sont presque identiques. Les plus grandes différences observées (environ $0.3 \text{ \AA}$) sont proches des fluctuations statistiques. On en déduit que les caractéristiques moyennes de la première sphère de solvation en solution sont peu influencées par les molécules de la deuxième sphère ou du solvant massique. Dans la série des agrégats $\text{Eu}(\text{MeCN})_n^{3+}$ ($n=1-15$, tableau 10), les distances moyennes $\text{Eu}^{3+} \cdots \text{MeCN}$ augmentent d'environ $0.18 \text{ \AA}$ (*set2*) et de $0.22 \text{ \AA}$ (*set2+pol*) quand le nombre de molécules de solvant augmente de 1 à 15, à cause des répulsions entre molécules de solvant dans la première couche.

2.1.7 Orientation des molécules d'acétonitrile induite par M^{3+} en solution · *Orientation of acetonitrile molecules induced by M^{3+} in solution*

Nous avons analysé statistiquement l'orientation des molécules d'acétonitrile par rapport à M^{3+} . A une distance donnée du cation, elle est caractérisée par l'angle " α " $M^{3+} \cdots N \equiv CCH_3$, défini dans la figure 30. La distribution des angles α est présentée dans la figure 31 pour les différents modèles.

Cette figure est obtenue en triant les molécules d'acétonitrile en fonction de leur distance R au cation M^{3+} et de l'angle α . Pour une molécule parfaitement alignée dans la direction du cation (interaction charge-dipôle maximale), α serait de 180° . Nous calculons la probabilité normalisée $p(\alpha, R)$ de trouver des molécules d'acétonitrile dans une couche de solvant d'épaisseur $0.25 \text{ \AA}$ à une distance $R \pm 0.125 \text{ \AA}$ du cation (distance entre M^{3+} et le carbone central de $\text{Me}-\text{C} \equiv \text{N}$), formant un angle $\alpha \pm 5^\circ$ avec celui-ci.

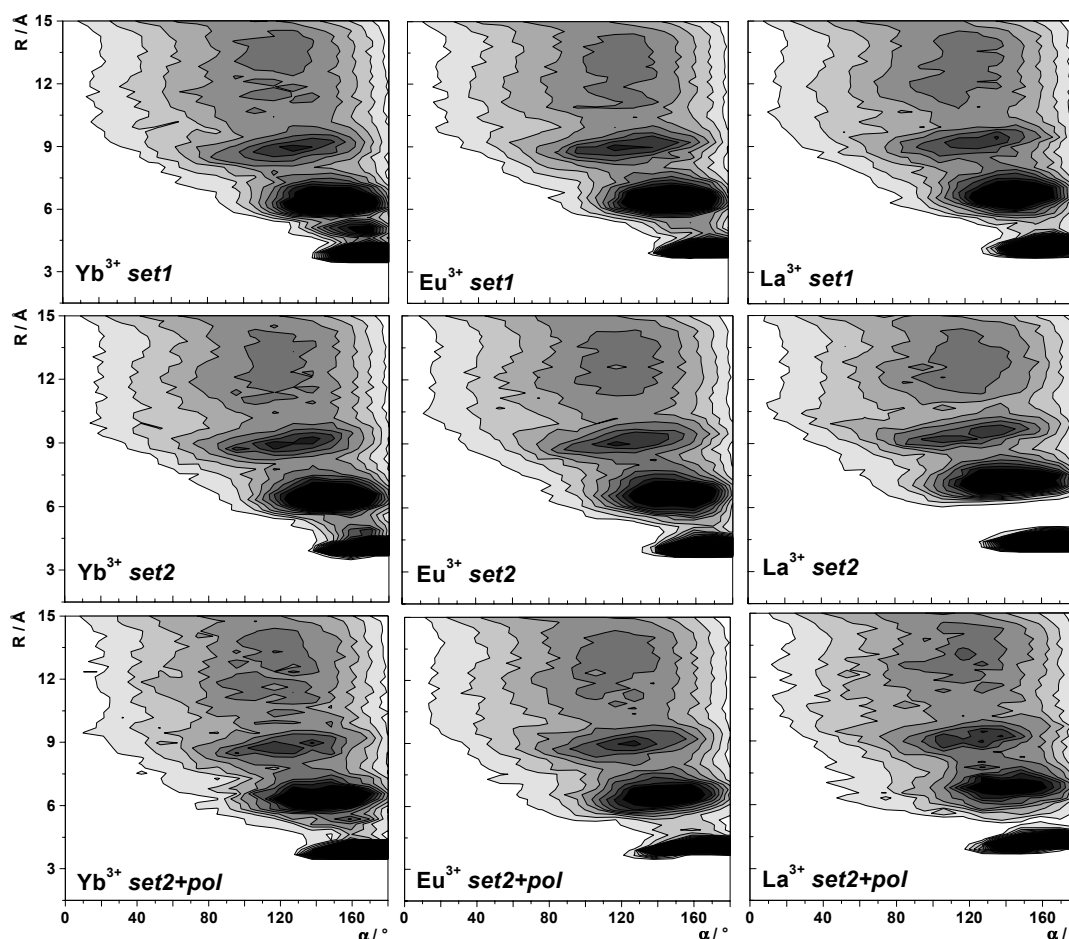


Figure 31 : Orientation des molécules MeCN autour des cations M^{3+} dans l'acétonitrile (sans contre ions); population des configurations pour des valeurs (R, α) données (distance R sur l'ordonnée et angle α sur l'abscisse). Simulations avec set1, set2 et set2+pol. Les populations normalisées sont codées de 0.000 (blanc) à 0.006 (noir). [version couleur voir tome II, figure 2-1].

La figure 31 montre la probabilité $p(\alpha, R)$ pour les trois cations M^{3+} et les trois modèles set1, set2 et set2+pol. Les couches de solvation et les molécules de solvant en échange apparaissent sous forme de tâches qui traduisent une structuration du solvant. On distingue deux zones bien définies pour les trois cations et les deux modèles, qui correspondent à la première et deuxième couche de solvation respectivement. L'orientation α des molécules de la première couche (R entre 3 et 4 Å) est maximale à $\alpha = 180^\circ$ comme attendu, mais présente une grande flexibilité (d'environ $\pm 40^\circ$) dans tous les cas. Les molécules de la deuxième couche (à environ 6 Å) sont également très nettement orientées, avec un maximum à 150° . Il existe aussi une troisième couche autour de 9 Å pour les trois cations, où α a un maximum vers 120° avec toujours une grande flexibilité (de 40 à 170° environ). Au-delà de 9.5 Å on atteint un palier avec un angle moyen autour de 100° . Cette valeur résulte d'une distribution quasi GAUSSIENNE de α . On note que la valeur du maximum est un peu supérieure à la moyenne statistique attendue pour un solvant pur ($90^\circ = \frac{1}{2} \cdot (180 + 0)^\circ$), ce qui peut résulter de l'influence à longue distance du cation. A noter également que pour $R > 14$ Å, on obtient des angles plus faibles, avec une chute de $\langle \alpha \rangle$ à 90° , ce qui correspond à la limite du cutoff (12/15 Å), où

les molécules de solvant ne "voient" plus le cation. Il est néanmoins remarquable qu'à une distance proche du "cutoff", le solvant reste nettement orienté par le cation.

La figure 31 confirme l'analyse statistique de la section 2.1.5 : il y a beaucoup d'échanges pour les petits cations et l'échange diminue quand R^* croît. La^{3+} est le seul cas où on n'observe pas d'échange, c.-à-d. que la tâche noire entre la première et deuxième sphère de solvation disparaît et la première couche est clairement séparée de la deuxième. Les niveaux de gris permettent de voir qu'il s'agit d'une évolution graduelle tout au long de la série des lanthanides. Une version couleur de cette figure se trouve dans le tome II, figure 2-1. Les conclusions pour le calcul à P/V constant, et les calculs avec/sans polarisabilité sont les mêmes que précédemment.

2.1.8 Optimisation par MQ de la géométrie des agrégats $M(MeCN)_n^{3+}$ et comparaison aux résultats de DM · QM *geometry optimizations of the $M(MeCN)_n^{3+}$ aggregates and comparison to MD results*

Ici, nous abordons les agrégats $M(MeCN)_n^{3+}$ en phase gazeuse, simulés par DM ou optimisés par MQ. Le phénomène de l'échange des molécules d'acétonitrile est analysé dans l'optique de mettre en évidence les effets de compression stérique par comparaison avec le liquide pur, et l'assistance de la deuxième couche dans l'échange. Les calculs par MQ sont limités aux agrégats de $n=9$.

Des calculs de type champ de force ne prennent pas en compte les réarrangements électroniques et structuraux des ligands lors de la coordination. Ces effets sont abordés par l'optimisation en MQ des agrégats de $Eu(MeCN)_n^{3+}$ ($n=1-9$, tableau 10), $La(MeCN)_n^{3+}$ et $Yb(MeCN)_n^{3+}$ ($n=1, 8$ et 9 , tableau 11) effectuée par F. BERNY. L'optimisation et le calcul de l'énergie et des charges ont été effectués au niveau HF, avec le pseudo-potentiel quasi-relativiste de gros cœur de DOLG *et al.* pour les électrons de cœur du cation, ^[140] une base GAUSSIENNE (7s,6p,5d)/[5s,4p,3d] augmentée d'une fonction de polarisation d'un exposant 0.591 pour les électrons de valence ^[141] et la base double zêta de DUNNING-HAY pour le solvant. ^[142] Voir la réf. ^[124] pour plus de détails. Les caractéristiques structurales et les charges de MULLIKEN sont données dans les tableaux 10 et 11. Selon ces calculs, la distance $M^{3+} \cdots N_{MeCN}$ augmente (d'environ 0.41 Å) quand n augmente de 1 à 9, tandis que les perturbations géométriques et électroniques de la molécule MeCN par rapport à son état libre diminuent.

Les perturbations électroniques sont illustrées par le changement des charges de MULLIKEN. Dans tous les systèmes, la charge globale sur le cation est inférieure à +3.0 e à cause du transfert d'électrons Δq provenant de tous les MeCN coordonnés. Le transfert, qui s'effectue essentiellement à partir de l'atome d'azote coordonné, augmente avec le nombre n de ligands. Par exemple dans la série $Eu(MeCN)_n^{3+}$, Δq augmente de 0.23 ($n=1$) à 1.10 e

Tableau 10 : Agrégats $\text{Eu}(\text{MeCN})_n^{3+}$ optimisés par MQ et DM (distances et charges atomiques de MULLIKEN).

	MeCN	$\text{Eu}(\text{MeCN})_n^{3+}$								
n	1	1	2	3	4	5	6	8	9	15
Calculs de MQ : Distances optimisés [Å] et charges de MULLIKEN [e].										
Symétrie	$C_{\infty v}$	$C_{\infty v}$	$D_{\infty h}$	C_{3v}^c	T_d	D_{3h}	O_h	D_{4d}	D_{3h}	
d Eu...N	-	2.192	2.320	2.334	2.376	2.417/ 2.449 ^d	2.475	2.560	2.639/ 2.592 ^e	-
d C≡N	1.152	1.173	1.163	1.158	1.155	1.152/ 1.151 ^d	1.149	1.147	1.146/ 1.146 ^e	-
d C—C	1.468	1.456	1.463	1.466	1.467	1.468/ 1.468 ^d	1.469	1.470	1.470/ 1.470 ^e	-
q_N	-0.100	-0.645	-0.497	-0.494	-0.431	-0.322/ -0.282 ^d	-0.233	-0.147	-0.100/ -0.094 ^e	-
q_C	-0.020	+0.445	+0.298	+0.303	+0.249	+0.154/ +0.128 ^d	+0.090	+0.047	+0.034/ +0.015 ^e	-
q_{Me}	+0.120	+0.429	+0.368	+0.334	+0.304	+0.279/ +0.273 ^d	+0.253	+0.214	+0.194/ 0.200 ^e	-
q_{Eu}	-	+2.772	+2.662	+2.572	+2.509	+2.433	+2.345	+2.091	+1.895	-
Simulations de DM (AMBER) : Distances moyennes [Å].										
d $\text{Eu}^{3+}\cdots\text{N}^a$	-	2.475	2.478	2.487	2.491	2.506	2.513	2.581	2.627	2.660
d $\text{Eu}^{3+}\cdots\text{N}^b$	-	2.320	2.329	2.352	2.366	2.387	2.408	2.495	2.560	2.543

^a Avec le *set2*. ^b Avec le *set2+pol*. ^c L'optimisation a démarré avec un complexe D_{3h} et convergé vers une symétrie C_{3v} . ^d MeCN équatoriaux/axiaux. ^e MeCN en position équatoriale/apicale.

($n=9$) et la charge q_N passe de -0.64 à -0.10 e. Pour une taille d'agrégat donnée, Δq augmente avec la dureté du cation. Par exemple, pour $n=9$, Δq est 0.71 pour La et 1.34 e pour Yb.

Dans la plupart des complexes (la seule exception étant $\text{Eu}(\text{MeCN})_9^{3+}$ et $\text{Yb}(\text{MeCN})_9^{3+}$) la charge q_N sur l'atome d'azote est plus négative que dans la molécule MeCN isolée ($q_N = -0.10$ e), à cause des effets de polarisation dominants. Ces derniers deviennent moins importants que le transfert de charge quand le nombre de ligands augmente. Pour une taille d'agrégat donnée, q_N devient moins négatif avec Yb^{3+} qu'avec La^{3+} , suivant ainsi le transfert de charge vers le cation plutôt que les effets de polarisation.

Les longueurs de liaison de MeCN dans le modèle OPLS ($d_{\text{CN}}=1.157$ Å et $d_{\text{CC}}=1.458$ Å) sont en bon accord avec les valeurs optimisées par mécanique quantique pour la molécule d'acétonitrile seule. Les charges atomiques OPLS employées dans nos simulations de DM sont plus polaires que pour la molécule d'acétonitrile neutre calculée par MQ (Tableaux 10 et 11), mais moins marquées que dans les complexes 1:1 $\text{M}(\text{MeCN})^{3+}$. Les résultats obtenus par calcul *ab initio* pour les agrégats $\text{Eu}(\text{MeCN})_n^{3+}$ reflètent la polarisation de MeCN par M^{3+} et le transfert de charge du cation vers MeCN décrit ci-dessus. Un modèle d'acétonitrile avec des charges fixes doit donc rendre compte

Tableau 11 : Agrégats $La(MeCN)_n^{3+}$ et $Yb(MeCN)_n^{3+}$ ($n=1, 8$ et 9) optimisés par MQ. ^a

n	OPLS		Calculs de MQ						
	MeCN		$La(MeCN)_n^{3+}$			$Yb(MeCN)_n^{3+}$			
	1	1	1	8	9	1	8	9	8+1
Symétrie	$C_{\infty v}$	$C_{\infty v}$	$C_{\infty v}$	D_{4d}	D_{3h}	$C_{\infty v}$	D_{4d}	D_{3h}	C_1
$d_{M^{3+} \cdots N}$	-	-	2.300	2.669	2.728/ 2.703 ^b	2.097	2.468	2.583/ 2.495 ^c	2.465/ 6.060 ^c
$d_{C \equiv N}$	1.157	1.152	1.171	1.148	1.147/ 1.147 ^b	1.174	1.146	1.146/ 1.145 ^c	1.146/ 1.155 ^c
d_{C-C}	1.458	1.468	1.460	1.470	1.470/ 1.470 ^b	1.454	1.470	1.470/ 1.470 ^c	1.469/ 1.472 ^c
q_N	-0.43	-0.100	-0.645	-0.192	-0.144/ -0.139 ^b	-0.622	-0.111	-0.069/ -0.068 ^c	-0.110/ -0.226 ^c
q_C	+0.28	-0.020	+0.430	+0.041	+0.030/ +0.010 ^b	+0.457	+0.055	+0.028/ +0.024 ^c	+0.059/ +0.194 ^c
q_{Me}	+0.15	+0.120	+0.412	+0.218	+0.201/ +0.205 ^b	+0.441	+0.207	+0.187/ +0.193 ^c	+0.200/ +0.050 ^c
q_M^{n+}	-	-	+2.804	+2.457	+2.288	+2.724	+1.793	+1.664	+1.789

^a Les valeurs pour la molécule MeCN libre (modèle OPLS et optimisation par MQ) sont données pour comparaison. Distances [Å] et charges atomiques de MULLIKEN [e]. ^b MeCN en position équatoriale/apicale. ^c Molécules MeCN de la première/deuxième sphère de solvation.

d'une situation moyenne de répartition des charges, ce qui est le cas du modèle OPLS dont les charges sont intermédiaires entre l'acétonitrile neutre (la molécule isolée) et l'acétonitrile très polarisée en présence d'un cation M^{3+} .

Les perturbations de géométrie des molécules MeCN dépendent de la taille du cation et du nombre de coordination (Tableaux 10 et 11). Les perturbations sont maximales dans les petits agrégats et augmentent avec la dureté du cation (de La^{3+} à Yb^{3+}). A noter (Tableau 11) que les distances $C \equiv N$ et $C-Me$ dans $Eu(MeCN)_5^{3+}$ sont comparables aux valeurs du ligand libre. Dans les agrégats plus petits ($n < 5$), $C \equiv N$ est plus long, et dans les agrégats avec $n > 5$, $C \equiv N$ est plus court, en parfait accord avec des observations spectroscopiques où la coordination de MeCN aux cations M^{3+} provoque un déplacement vers les plus hautes fréquences en solution. [143b,c] Ceci montre que les déplacements des fréquences de vibration lors de la complexation en phase condensée, où la première sphère de coordination est saturée, ne suivent pas les déplacements dans les complexes non saturés, où les effets de polarisation sont amplifiés.

Les complexes $La(MeCN)_9^{3+}$ et $Yb(MeCN)_8^{3+}$ optimisés (Figure 32 et tableau 11) peuvent être comparés avec les structures à l'état solide correspondantes (Tableau 9). [130] Dans les deux cas, les distances $M^{3+} \cdots N_{MeCN}$ calculées sont plus longues (d'environ 0.08 Å) que dans le cristal. Environ 0.05 Å de cette différence peuvent être attribués à des effets de l'environnement dans la phase condensée, comme proposé sur la base de calculs par MQ de complexes lanthanide [144] et actinide [145] "en solution" (mimée par un

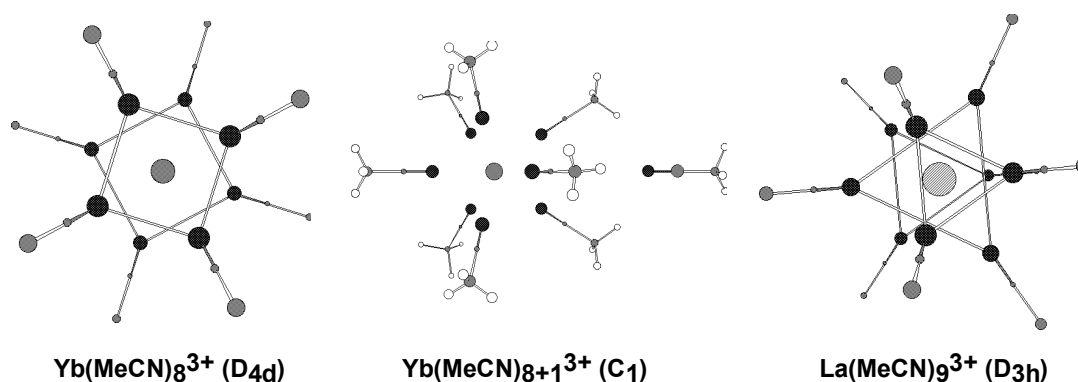


Figure 32 : Structures optimisées de $\text{Yb}(\text{MeCN})_8^{3+}$ (symétrie D_{4d}), $\text{Yb}(\text{MeCN})_{8+1}^{3+}$ (pas de symétrie) et $\text{La}(\text{MeCN})_9^{3+}$ (symétrie D_{3h}).

champ de réaction). Sans imposer la symétrie, les structures convergent vers des formes symétriques D_{3h} (coordination 9) et D_{4d} (coordination 8) respectivement. Dans les trois complexes de type $\text{M}(\text{MeCN})_9^{3+}$ les trois distances équatoriales sont un peu plus longues que les six distances apicales, suivant ainsi les mêmes tendances qu'à l'état solide.

Le complexe $\text{Yb}(\text{MeCN})_9^{3+}$, optimisé en partant de l'analogue $\text{Eu}(\text{MeCN})_9^{3+}$ optimisé, préserve la symétrie D_{3h} (Tableau 11). Comme nous avons imposé un nombre de coordination de 9 pour Yb^{3+} , plus grand que la valeur observée dans le cristal, nous avons décidé d'optimiser également un complexe $\text{Yb}(\text{MeCN})_{8+1}^{3+}$. Ce dernier a été construit à partir de $\text{Yb}(\text{MeCN})_8^{3+}$ (symétrie D_{4h}) en ajoutant un neuvième ligand dans la deuxième sphère, sur l'axe de symétrie C'_2 . Après minimisation au niveau HF, la coordination de type 8+1 est préservée (Figure 32 et tableau 11), donnant lieu à une espèce plus stable que $\text{Yb}(\text{MeCN})_9^{3+}$ D_{3h} ($\Delta E = 4.0 \text{ kcal mol}^{-1}$). L'optimisation de géométrie des espèces de coordination 9 et 8+1 au niveau DFT (calculs de BERNY) mène à un écart ΔE plus petit ($1.7 \text{ kcal mol}^{-1}$) et montre que le nombre de coordination préféré de Yb^{3+} est 8 et que $\text{Yb}(\text{MeCN})_9^{3+}$ correspond probablement à un état de transition concernant l'échange de ligands, énergétiquement proche de l'état fondamental.

La comparaison des distances $\text{Eu}^{3+} \cdots \text{N}$ dans les agrégats $\text{Eu}(\text{MeCN})_9^{3+}$ optimisés par MQ *vs* DM montre un bon accord avec les paramètres du *set2* (l'écart est inférieur à $0.03 \text{ \AA}$). L'accord avec les valeurs extrapolées à partir de l'état solide est meilleur que pour la solution ou pour l'agrégat sursaturé $\text{Eu}(\text{MeCN})_{15}^{3+}$ (Figure 29), où les nombres de coordination du cation sont supérieurs. Dans les agrégats plus petits, les distances obtenues par MQ sont plus petites que celles simulées par DM à cause des effets de polarisation décrits ci-dessus. Dans les agrégats saturés, MQ et DM convergent vers des valeurs similaires. En conséquence, il apparaît clairement que des paramètres de champs de forces destinés aux simulations en phase condensée ne doivent pas être paramétrisés sur des complexes non saturés.

Quelques caractéristiques énergétiques des agrégats $\text{M}(\text{MeCN})_n^{3+}$ obtenus par différentes méthodes sont illustrées dans la figure 33 en fonction de n pour les *set2* et

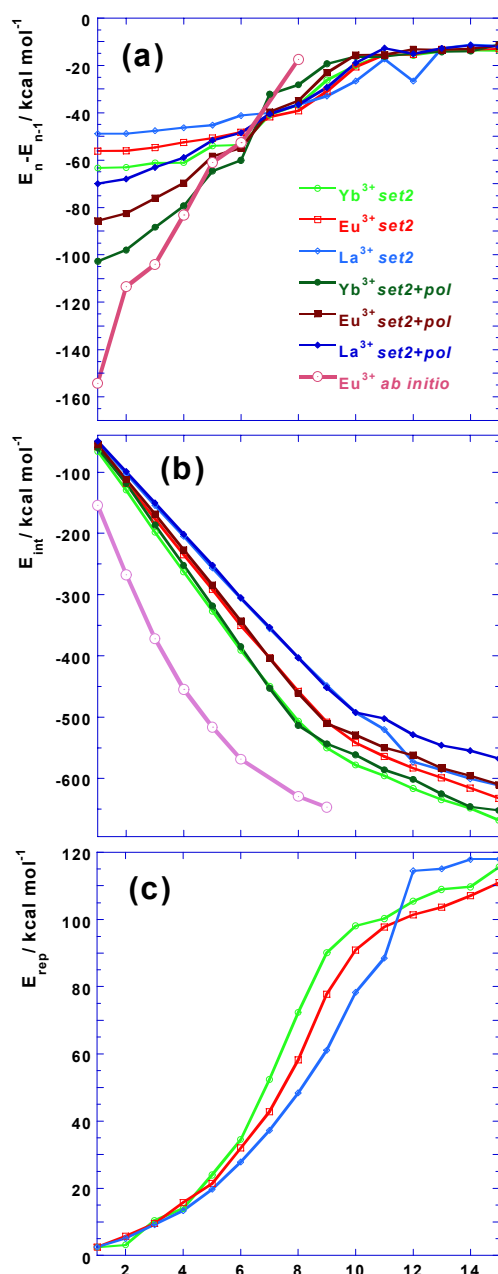


Figure 33 : Agrégats $M(\text{MeCN})_n^{3+}$: différence d'énergie totale $E_n - E_{n-1}$, énergies d'attraction E_{int} et de répulsion E_{rep} entre les molécules de solvant. Calculs par dynamique moléculaire et statiques (*ab initio*).

set2+pol en DM ($n= 1$ à 15) et pour les résultats de MQ ($n=1$ à 6, 8 et 9). La figure représente la différence d'énergie totale $E_n - E_{n-1}$, l'énergie d'attraction E_{int} entre M^{3+} et les n molécules d'acétonitrile, et la répulsion E_{rep} entre les molécules de solvant en fonction de n . Tous ces paramètres montrent que l'ajout d'une molécule MeCN à un agrégat $M(\text{MeCN})_{n-1}^{3+}$ est énergétiquement favorable, mais atteint un plateau vers $n=10$, ce qui correspond à la saturation de la première couche de solvation. Il est intéressant de noter que ce plateau est indépendant du cation et se situe à une valeur d'environ $-12 \text{ kcal mol}^{-1}$. Ce qui veut dire qu'à partir de la deuxième couche, la nature du cation lanthanide n'est plus déterminante. Cette deuxième couche voit un gros ion $M(\text{MeCN})_n^{3+}$. Comparées aux énergies de stabilisation ΔE calculées par MQ, les valeurs

de DM sont sous-estimées pour les plus petits n , mais deviennent comparables pour $n=6$, à cause de la compensation de l'attraction cation/ligand(s) et des répulsions ligand-ligand qui augmentent. Dans les simulations de DM, les valeurs de ΔE sont plus grandes avec le *set2+pol* qu'avec le *set2* avant saturation de la première sphère de coordination, mais deviennent comparables après saturation.

La courbe de l'énergie d'attraction E_{int} en DM est une droite pour n petit ($n < 8$ à 10, selon le cas), et à partir d'un nombre de molécules n^* la courbe dévie de cette droite. Comme on pouvait l'attendre, n^* croît avec le rayon de VAN DER WAALS R^* . Ce nombre n^* correspond assez bien au nc_1 de la première couche de solvation observé ci-dessus dans nos simulations en solution. Pour les calculs avec polarisabilité on constate que la courbe dévie plus tôt de la droite qu'en l'absence de polarisabilité. Pour les trois cations Yb^{3+} , Eu^{3+} et La^{3+} on observe respectivement des n^* de 8/9, 9/10 et 10/11. Ceci coïncide avec le fait que les nc_1 sont plus petits dans les calculs avec polarisabilité. Les calculs quantiques donnent une courbe similaire pour les points calculés ($n=1$ à 6, 8 et 9). On note cependant une courbure de la droite liée aux effets de polarisation, de transfert de charge et de non additivité des interactions par paires.

L'énergie de répulsion montre également une rupture à partir d'un n élevé, liée à la saturation de la première sphère de solvation.

3 Sels MX_3 dans l'acétonitrile : formation de paires d'ions et solvation du cation · MX_3 *salts in acetonitrile : ion pairing and cation solvation*

Après l'aspect structural de la solvation des espèces ioniques M^{3+} , nous discuterons le comportement des *sels libres en solution* dans l'acétonitrile, en commençant par décrire la structure et la solvation des paires intimes $M(ClO_4)_3$ et $M(CF_3SO_3)_3$. Ensuite nous explorerons la question de la nature des paires d'ions en partant de paires plus ou moins séparées. Quelques aspects énergétiques seront également abordés. Le choix des deux types d'anions à charge délocalisée, perchlorate ClO_4^- (noté "PCL") et triflate $F_3CSO_3^-$ (noté "TFL"), est en relation avec les résultats expérimentaux sur les complexes ML_3^{3+} décrits ci-dessous, [133a] et sur les sels MX_3 correspondants dans l'acétonitrile.

En faisant d'abord l'hypothèse que les paires d'ions MX_3 sont intimes, les questions suivantes seront abordées : Que devient la coordination du solvant autour de ces ions, selon la nature du contre-ion ajouté (ClO_4^- ou $F_3CSO_3^-$) ? Quel est le rôle de la représentation de M^{3+} sur ses propriétés de coordination ?

On sait que les trajectoires simulées par DM et les statistiques qui en résultent peuvent être tributaires du choix des configurations et des conditions initiales. C'est pourquoi, pour un certain nombre de ces sels, nous avons entrepris une deuxième série d'études, visant à mieux élucider la question de la coordination de l'anion : que se passe-t-il si on part de paires d'ions séparés ? Vont-ils se rejoindre en paire intime ? Ceci va-t-il dépendre du cation ? De la nature de l'anion ?

Une étude systématique est limitée par des contraintes de temps de calcul (puissance de l'ordinateur / durée simulée). L'idéal aurait été d'explorer d'abord la question de la nature des paires d'ions, puis de caractériser la coordination de M^{3+} dans la situation "la plus stable". Nous avons eu une approche différente, "multiple", visant à explorer différentes situations, et à les tester "au mieux", compte tenu de la durée de simulation.

3.1 Données expérimentales · *Experimental facts*

Beaucoup d'anions interagissent avec des cations lanthanide en solution dans l'acétonitrile. Selon BÜNZLI *et al.*, [143a-c] les constantes de stabilité apparentes ($\log K_1$) pour la formation d'espèces $M(\text{ClO}_4)^{2-}$ impliquant *un* anion perchlorate dans des solutions 0.05 M en $M(\text{ClO}_4)_3$ dans l'acétonitrile anhydre sont de l'ordre de 2.0 et augmentent d'environ 0.5 unité de Tb^{3+} à Yb^{3+} . Une autre étude (mesures conductimétriques, spectres infrarouges) sur plusieurs sels perchlorates de lanthanides dans l'acétonitrile [143b] conduit à proposer que $\text{Eu}(\text{ClO}_4)_3$ est un électrolyte 2:1, plus précisément, de formule $[\text{Eu}(\text{ClO}_4)_{0.87}](\text{ClO}_4)_{2.13}$. C'est-à-dire qu'environ 2 PCL sont vraisemblablement dissociés de l'espèce $\text{Eu}(\text{PCL})^{2+}$. L'anion PCL en paire intime ("première sphère") est en majorité monodenté (m), et un peu bidenté (b). La proportion de ces deux formes a été proposée [143c] : $[\text{Eu}(\text{ClO}_4^{(m)})_{0.58}](\text{ClO}_4^{(b)})_{0.29 \cdot 2.13} \text{ClO}_4$, les perchlorates bidentés $\text{ClO}_4^{(b)}$ étant supposés en deuxième sphère. Le nombre moyen de molécules d'acétonitrile coordonnées est 8.5 ± 0.3 , le nombre de coordination moyen total est 9.1 ± 0.3 . Les auteurs expliquent ceci par la présence de 60% d'une forme $[\text{Eu}(\text{ClO}_4)^{(m)}\text{MeCN}_8]^{2+}$.

La preuve d'une interaction de première sphère entre Eu^{3+} et PCL a été fournie en 1982 [143d] par une étude de $\text{Eu}(\text{PCL})_3$ dans l'acétonitrile où l'on remplaçait successivement le solvant et PCL par le DMSO (spectres FT IR et fluorescence, mesures conductométriques). Seuls les complexes de lanthanides lourds sont solubles dans l'acétonitrile anhydre, et une étude plus complète par spectroscopie IR a été proposée plus tard [143e] comparant les perchlorates de La, Pr, Sm, Gd, Dy, Ho, Tm et Yb dans l'acétonitrile, avec des expériences de contrôle pour Nd, Eu et Er. Les auteurs observent des paires intimes avec 1.57 (La), 1.08 (Eu) et 0.96 (Yb) anions PCL, les autres contre-ions n'étant pas directement associés au cation. Perchlorates monodentés et bidentés semblent

être dans la première sphère, créant une situation complexe avec plusieurs équilibres. Des progrès récents dans les méthodes spectroscopiques pourraient ouvrir de nouvelles pistes pour l'étude des interactions entre ions et solvant dans l'acétonitrile. [146]

Dans la littérature il y a moins de données sur des sels du type $M(\text{TFL})_3$ dans l'acétonitrile. Pour des espèces *tris*-triflate $M(\text{F}_3\text{CSO}_3)_3$ qui se forment en solution, $\log K_3$ est de l'ordre de 2.5 et le nombre d'anions non coordonnés est supérieur à deux. [143a,f] Des mesures conductimétriques confirment que $M(\text{ClO}_4)_3$ ($M = \text{Nd}, \text{Eu}, \text{Er}$) est un électrolyte 2 :1 dans l'acétonitrile anhydre, [143g] alors que $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ est un électrolyte 1 :1. [118a] Par contre la référence [147a] indique que dans le carbonate de propylène anhydre $\text{Sm}(\text{TFL})_3$ est un électrolyte 2:1, c.-à-d. un seul anion TFL reste coordonné au cation.

Dans d'autres solvants, notamment dans l'eau, [147b] on observe des complexes de deuxième sphère pour $\text{Eu}(\text{ClO}_4)_3$ (10^{-2} M) tandis que le nitrate d'euporium (10^{-3} M) forme une paire intime avec un NO_3^- . Pour une concentration de $2 \cdot 10^{-4}$ M on observe la dissociation complète des deux sels. Dans le méthanol, BÜNZLI *et al.* [147c] constatent une interaction intime entre $\text{La}(\text{III})$ et divers anions, dont la stabilité augmente dans l'ordre $\text{CF}_3\text{SO}_3^- \sim \text{ClO}_4^- < \text{Br}^- < \text{Cl}^- < \text{NO}_3^-$.

3.2 Nature des paires d'ions MX_3 simulées dans l'acétonitrile. *Nature of the MX_3 ion pairs simulated in acetonitrile*

Nous avons commencé par des simulations de 0.2 à 1.6 ns en partant des paires intimes 1:3 pour tester s'il y avait dissociation. Contrairement aux résultats observés en solution aqueuse, [148] tous les sels restent associés en paires intimes, comme c'était le cas pour les sels $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3$ et $\text{Eu}(\text{Pic})_3$ dans l'acétonitrile. [148a] Le fait que cette tendance d'association résulte d'un équilibre thermodynamique ou d'un état métastable piégé par une barrière énergétique trop élevée pour être franchie à 300 K n'a pas pu être établi. Néanmoins cette observation semble en contradiction avec les résultats expérimentaux (section 3.1).

Les paires initialement intimes le restent pendant les simulations dans l'acétonitrile. Ceci nous a conduit à considérer les sels MX_3 initialement dissociés, pour tester s'ils devenaient intimes. Nous avons ainsi simulé les sels dissociés à partir de différentes situations, également où les contre-ions sont plus ou moins éloignés. Les distances initiales $\text{M}^{3+} \cdots \text{Cl}(\text{PCL})$ et $\text{M}^{3+} \cdots \text{S}(\text{TFL})$ varient entre 5 et 14 Å. Etant donné la lourdeur des calculs, toutes les combinaisons de ces paramètres n'ont pu être considérées.

Pour mieux faire ressortir les tendances, on a simulé deux cas extrêmes, les sels $\text{M}(\text{PCL})_3$ et $\text{M}(\text{TFL})_3$ des "plus gros" La^{3+} *set2* et "plus petits" Yb^{3+} *set1* cations, en partant d'une situation où les distances $\text{M}^{3+} \cdots \text{Cl}(\text{PCL})$ / $\text{M}^{3+} \cdots \text{S}(\text{TFL})$ sont de 12 ± 0.5 Å et les anions disposés de façon à "minimiser" leurs répulsions (les angles $\text{Cl} \cdots \text{M}^{3+} \cdots \text{Cl}$ /

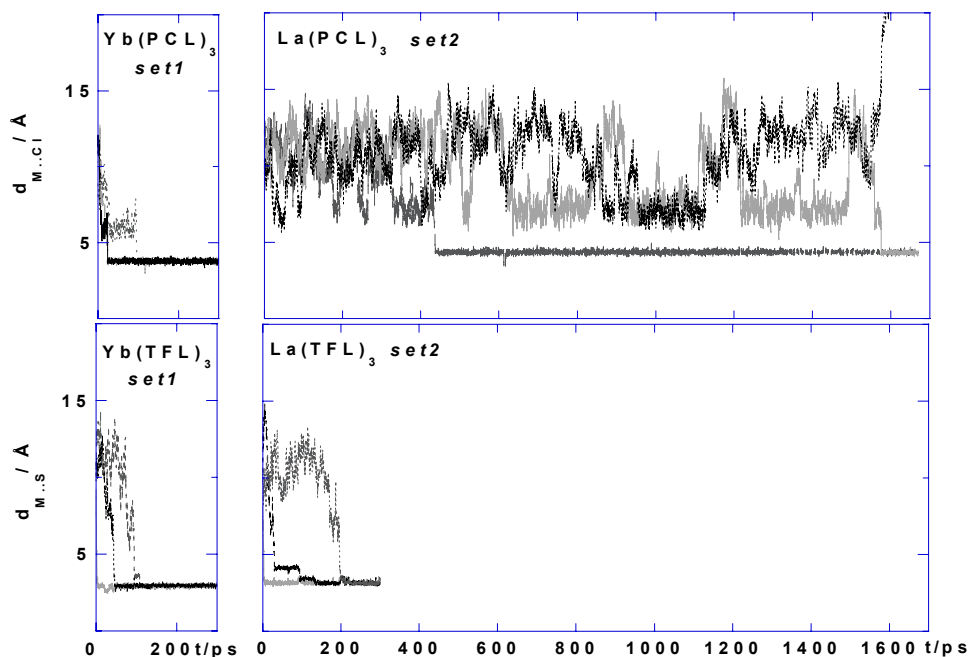


Figure 34 : Sels perchlorate (PCL) et triflate (TFL) des cations Yb^{3+} (set1) et La^{3+} (set2) dans l'acétonitrile: distances $d_{M^{3+}\cdots anion}$ en fonction du temps t . Les simulations de DM démarrent avec les paires d'ions totalement dissociées. Pour une version couleur voir figure 2-2, tome II.

$S\cdots M^{3+}\cdots S$ sont de $120 \pm 15^\circ$). L'évolution des distances $M^{3+}\cdots Cl_{(PCL)} / M^{3+}\cdots S_{(TFL)}$ en fonction du temps est donnée dans la figure 34. Bien que les interactions électrostatiques soient les mêmes au départ, l'évolution des systèmes diffère selon le cas. En ce qui concerne les sels de Yb^{3+} , les paires intimes $Yb(PCL)_3$ et $Yb(TFL)_3$ se forment spontanément dès les premières 100 ps de la dynamique et restent associés jusqu'à la fin de la simulation (300 ps). De même, dans le cas de $La(TFL)_3$, les trois anions se coordinent en paire intime après environ 200 ps. Par contre, en ce qui concerne La^{3+} et les contre-ions PCL, on observe après plus de 1.5 ns la formation d'une paire intime 1:2 $La(PCL)_2^+$ et la dissociation complète (au delà du "cutoff") du troisième perchlorate.

Les simulations à partir de sels MX_3 totalement dissociés décrites ci-dessus ne permettent pas de tirer une conclusion globale ferme quant à la stabilité relative des paires d'ions "totalement intimes" ou plus ou moins séparées. Nous avons entrepris d'autres calculs, démarrants à des distances $M^{3+}\cdots X^-$ inférieures (environ 7 Å) ou en imposant des vitesses au hasard pendant la dynamique, ou encore en démarrants avec des paires d'ions partiellement formées. D'autres tests avec la méthode d'EWALD pour mieux rendre compte des interactions électrostatiques à longue distance ont également été entrepris. Il n'y a cependant pas de conclusion simple et pertinente qui sort de ces calculs, car les situations finales diffèrent dans la nature des paires d'ions, totalement ou partiellement intimes. La "réalité" est vraisemblablement un équilibre entre ces différents états, et reste un défi ambitieux pour des futurs calculs.

Plusieurs facteurs sont responsables de la complexité des résultats. *Influence de la nature du contre ion.* L'interaction électrostatique cation...anion ne dépend pas que de la charge de l'anion (-1 pour les PCL et TFL), mais aussi de sa forme : TFL n'est pas de symétrie "sphérique" comme PCL, mais présente un caractère dipolaire important ($\delta^- \text{O}_3\text{S}-\text{CF}_3 \delta^+$). La coordination du triflate nécessite une réorientation adéquate de ce dipôle, une mauvaise orientation pouvant retarder ou même empêcher la formation des paires intimes. *Rôle de la nature du cation.* La taille de l'ion semble aussi jouer un rôle à longue distance car les paires intimes se forment préférentiellement avec les petits cations. D'une manière générale on constate que l'approche des anions est plus lente pour La^{3+} que pour Yb^{3+} . *Existence d'une barrière cinétique empêchant l'association / la dissociation des paires intimes.* Dans les cas où des paires partiellement intimes se forment, on constate qu'il y a au moins un, voire deux des anions qui sont coordonnés. Il semble exister une barrière cinétique à l'approche des autres anions, attirés par une charge totale réduite (+2 / +1 au lieu de +3) seulement. Nous avons forcé ces anions dont l'énergie cinétique était insuffisante pour franchir la barrière, à s'approcher du cation en appliquant des contraintes ‡ à certaines distances $\text{M}^{3+} \cdots \text{X}$. Ensuite on relâche la contrainte et dans tous les cas, les paires intimes se forment de suite, montrant que l'on est "du bon côté" de la barrière. Les paires intimes formées le restent pendant une centaine ou plusieurs centaines de picosecondes de simulations supplémentaires.

Dans ce qui suit on décrira d'abord la structure de la première sphère de coordination des paires intimes à la fin des simulations. Ensuite pour analyser l'origine de la différence entre les sels YbX_3 et LaX_3 en termes d'énergie potentielle, on étudiera l'énergie d'interaction entre groupes cation/anions/solvant.

3.3 Solvation et structure des sels $\text{M}(\text{ClO}_4)_3$ et $\text{M}(\text{F}_3\text{CSO}_3)_3$ formant des paires d'ions intimes ·

Solvation and structure of $\text{M}(\text{ClO}_4)_3$ and $\text{M}(\text{F}_3\text{CSO}_3)_3$ salts forming intimate ion pairs

Dans tous les cas, le cation des sels 1:3 associés est solvato par des molécules d'acétonitrile qui sont directement coordonnées et se trouvent ainsi "en concurrence" avec les anions perchlorate ou triflate. Concernant les distances $\text{M}^{3+} \cdots \text{O}_{\text{anion}}$, les atomes d'oxygène des anions sont de 0.1 à 0.3 Å plus proches du cation que les atomes d'azote du solvant, ce qui résulte de la taille relative $\text{O} < \text{N}$. On observe des schémas de coordination et de solvation variés qui dépendent du type d'anion, de la taille du cation et du modèle utilisé. Des vues instantanées de structures représentatives des sels de Eu^{3+} sont montrés

‡ On impose des distances $\text{M}^{3+} \cdots \text{X}^-$ de 5 à 8 Å (avec une constante de force de 5 à 10 kcal mol⁻¹) pendant quelques dizaines de picosecondes, mais on ne force pas davantage la formation des paires intimes.

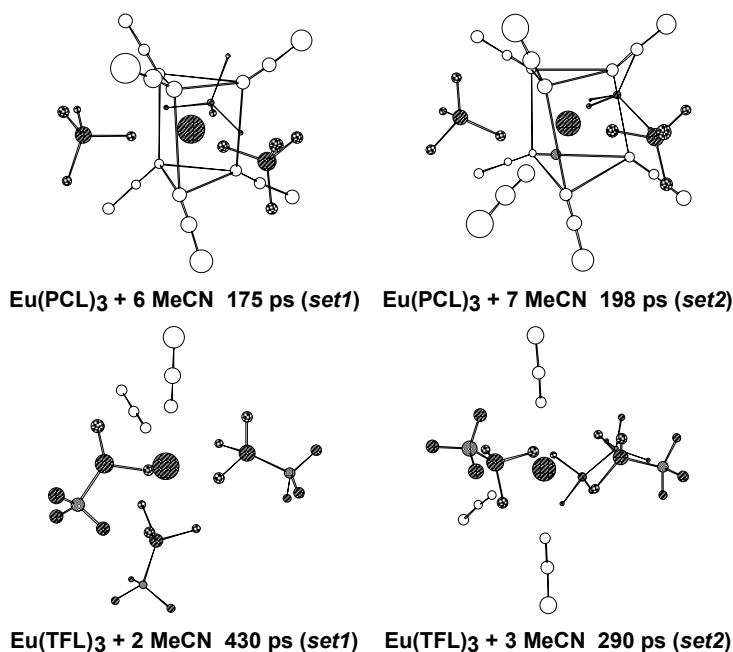


Figure 35 : Première sphère de coordination de Eu^{3+} dans les sels perchlorate (PCL) et triflate (TFL) simulés en solution avec les modèles set1 et set2.

dans la figure 35. Le polyèdre de coordination avec les perchlorates est constitué de 6 molécules de solvant et 3 PCL monodentés. Il est comparable à celui du cation seul (9 MeCN, figure 24), tandis que le sel $Eu(TFL)_3$ montre un arrangement totalement différent. Un oxygène de chaque PCL occupe une des 3 positions équatoriales autour d'un prisme trigonal déformé, constitué par 3+3 molécules de solvant. La déformation du prisme est plus importante dans le cas du set2 que dans le cas du set1. Ceci s'explique par la présence d'une molécule d'acétonitrile supplémentaire. Tous les "ligands" autour du cation sont constamment en mouvement. Il y a échange entre les molécules du solvant coordonnées et celles du solvant "massique" ("bulk") sur des échelles de temps de 10 à 50 ps. Les anions PCL changent de position à l'intérieur du polyèdre de coordination. Ils ne restent pas dans le plan axial, et tout l'édifice est en constante déformation. La liberté de mouvement des anions PCL autour des "gros" cations est plus grande qu'autour des petits.

La coordination du sel $Eu(TFL)_3$ est plus difficile à décrire car elle est plus mobile et dissymétrique. Ci-dessous, on donne deux exemples typiques, mais insuffisants pour décrire l'intégralité de la dynamique. Avec le set1 (Figure 35) une molécule de solvant et un TFL tridenté sont coordonnés en position axiale, une autre molécule d'acétonitrile et deux TFL bidentés sont en position équatoriale. Une molécule de solvant supplémentaire s'ajoute dans le cas du set2 et les trois anions TFL sont en position équatoriale. On observe en permanence un changement de position des anions (axial, équatorial). Les oxygènes coordonnées à M^{3+} s'échangent, sauf pour le plus petit des cations Yb^{3+} set1. A nouveau il apparaît une influence de la taille du cation sur la liberté de mouvement et la labilité de ses contre-ions.

Tableau 12 : Simulation des sels $M(\text{ClO}_4)_3$ et $M(\text{F}_3\text{CSO}_3)_3$ dans l'acétonitrile. ^a

Sel	Mode de coordination ^b	n_{O}	n_{MeCN}	CN_{total}
$\text{Yb}(\text{PCL})_3$ set1	<i>m</i>	3.0	5.0+1.0	9.0
$\text{La}(\text{PCL})_2^+$ set2	<i>m</i>	2.0	10.0	12.0
$\text{La}(\text{PCL})_3$ set2	<i>m</i>	3.0	9.0	12.0
$\text{Yb}(\text{TFL})_3$ set1	<i>b</i>	6.0	2.0	8.0
$\text{La}(\text{TFL})_3$ set2	<i>t, (b)</i>	8.5	3.3	11.8

^a Nombre d'atomes d'oxygènes des anions coordonnés n_{O} et nombre de molécules MeCN coordonnées n_{MeCN} . Le nombre de coordination total est $\text{CN}_{\text{total}} = n_{\text{O}} + n_{\text{MeCN}}$. ^b La lettre *m* signifie un mode de coordination monodenté, *b* bidenté et *t* tridenté des anions.

Les nombres de coordination moyens des cations (n_{O} des oxygènes des anions et n_{MeCN} des molécules d'acétonitrile) sont indiqués dans le tableau 12 et découlent de l'analyse des fonctions de distribution radiale du solvant autour des sels MX_3 en paires intimes. Les RDF montrent que dans tous les cas, la première couche de solvation se distingue nettement de la deuxième (pics très fins) et comporte davantage d'acétonitrile avec les perchlorates qu'avec les TFL (Tableau 12). La deuxième couche de solvant est apparente dans tous les cas mais moins marquée qu'en l'absence de contre ions car ses molécules "voient" des dipôles $\text{M}^{3+} \cdots \text{X}^-$ et un soluté globalement neutre. L'échange entre les deux couches est faible. L'analyse des distances $\text{M}^{3+} \cdots \text{O}_{\text{anion}}$ dans les simulations de sels *perchlorate* avec les *set1* et *set2* montrent que les 3 anions sont majoritairement monodentates et, pendant de courtes périodes transitoires (1 ps), bidentates. Ce mode de coordination diffère de celui tiré d'une étude par spectroscopie IR, selon laquelle des anions ClO_4^- se coordinent de façon mono- et bidentée. [118a] Un tel écart entre calcul et expérience a déjà été remarqué pour les contre-ions nitrate NO_3^- [148b, 149] Ces derniers sont en général considérés comme étant bidentés, mais les résultats de DM en solution aqueuse montrent une coordination monodentée. [148b] Il reste de la place pour 6 (Yb^{3+} set1) à 9 (La^{3+} set2) molécules MeCN qui complètent la sphère de coordination pour conduire à un nombre de coordination total *CN* de 9 pour Yb^{3+} et de 12 pour La^{3+} . Dans le cas du lanthane il s'agit du même *CN* que pour le cation seul dans l'acétonitrile. Avec Yb^{3+} on observe à nouveau un phénomène d'échange dynamique du solvant de la première couche, mais seulement 1 (au lieu de 1.8 pour Yb^{3+} sans contre ions) des 6 molécules de solvant coordonnées est en échange permanent entre la première et la deuxième couche de solvation. Ce n'est pas le cas avec La^{3+} .

Les *triflates* qui sont polydentés et occupent davantage de sites de coordination sont surtout bidentés, mais aussi parfois tridentés ou monodentés, avec un nombre de molécules MeCN en général inférieur qu'avec ClO_4^- : de 2 avec Yb^{3+} set1 à 3 avec La^{3+} set2. La coordination des trois triflates en mode tridenté ne semble pas possible dans le

cas du petit Yb^{3+} , probablement pour des raisons d'encombrement stérique. A notre connaissance, ces modes de coordination n'ont pas été étudiés expérimentalement. On observe un nombre de coordination CN total de 8 pour Yb^{3+} . Le fait que ce CN soit plus faible qu'avec les anions PCL s'explique par l'absence de la molécule de solvant qui s'échangeait entre première et deuxième couche de solvation dans le cas des perchlorates. Il s'agit vraisemblablement d'effets stériques provoqués par la taille et le volume plus importants des triflates. Pour La^{3+} on a $CN = 11.8$, proche de $CN = 12$ observé dans le cas des perchlorates.

La prise en compte de la polarisation (*set2+pol*) favorise les modes de coordination bi- et tridentates pour les deux anions ClO_4^- et $F_3CSO_3^-$. En conséquence, le nombre de molécules MeCN coordonnées chute d'une à deux unités par rapport aux résultats du *set2*.

3.4 Analyse des énergies d'interaction cation / anions / solvant · *Interaction energies between cation / anions / solvent*

L'analyse des composantes énergétiques entre cation et solvant a été présentée ci-dessus pour les cations seuls dans l'acétonitrile. En ce qui concerne les sels MX_3 le tableau 13 résume l'analyse de l'énergie d'interaction E_{int} entre groupes cation / anions / solvant des paires séparées (au début des simulations) *vs* intimes (à la fin des simulations). Pour le sel $La(PCL)_3$ nos simulations mènent à une paire partiellement intime $La(PCL)_2^+ + PCL$. Dans ce cas nous comparons à une simulation supplémentaire d'un sel $La(PCL)_3$ entièrement intime, simulé pendant 250 ps.

La valeur de E_{int} la plus importante correspond à l'attraction entre les molécules de solvant (de l'ordre de -3000 à -3700 kcal mol⁻¹). La valeur de l'énergie d'attraction cation...solvant, entre -700 et -830 kcal mol⁻¹ pour les sels dissociés, chute (-113 à -427 kcal mol⁻¹) pour les paires intimes. Ces valeurs montrent que la majeure partie de l'énergie provient de l'interaction charge...dipôle entre M^{3+} et les molécules d'acétonitrile de la première sphère de solvation. C'est la raison pour laquelle $E_{int}(M^{3+}...acet)$ atteint son minimum pour les sels intimes du type $M(TFL)_3$: les triflates avec 2 ou 3 sites coordinants par molécule empêchent les molécules d'acétonitrile au maximum d'accéder à la première couche de solvation (voir ci-dessus). Les anions ont une énergie d'interaction $E_{int}(M^{3+}...X^-)$ d'environ -100 kcal mol⁻¹ pour PCL et -110 kcal mol⁻¹ pour TFL à 10 Å. Ces valeurs dépendent peu de la taille du cation (La^{3+}/Yb^{3+}). En ce qui concerne les paires intimes[§], il faut néanmoins distinguer petit et gros cation : l'énergie d'interaction des anions PCL avec Yb^{3+} / La^{3+} est de -284 / -240 kcal mol⁻¹; celle des anions TFL est de -419 / -364 kcal mol⁻¹. L'attraction $La^{3+}...PCL$ est d'environ 40

[§] Obtenues en fin de la dynamique pour Yb^{3+} et par une simulation supplémentaire pour La^{3+} .

Tableau 13 : Sels MX_3 dans l'acétonitrile (dissociés $\rightarrow$ "intimes") : énergie d'interaction moyenne entre M^{3+}/X^- /solvant ($X=PCL, TFL$). ^a

	Yb ³⁺ <i>set1</i>	La ³⁺ <i>set2</i>	Yb ³⁺ <i>set1</i> ^b	La ³⁺ <i>set2</i> ^c	La ³⁺ <i>set2</i> ^d
	début : sel dissocié		fin		
Sel M(PCL) ₃					
M ³⁺ ...PCL1	-88 ± 5	-82 ± 5	-283 ± 5	-240 ± 4	-241 ± 5
M ³⁺ ...PCL2	-119 ± 4	-106 ± 3	-284 ± 5	-240 ± 4	-239 ± 5
M ³⁺ ...PCL3	-87 ± 3	-102 ± 4	-284 ± 5	0.0 ± 0.0	-240 ± 5
M ³⁺ ...acet ^e	-835 ± 17	-763 ± 20	-405 ± 24	-574 ± 21	-428 ± 24
PCL1	0.5 ± 0.4	0.4 ± 0.4	4 ± 2	3.0 ± 1.4	3.9 ± 1.7
PCL2	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2	4 ± 2	3.6 ± 1.8	3.4 ± 1.5
PCL3	1.0 ± 0.3	1.7 ± 0.4	4 ± 2	3.7 ± 1.4	3.6 ± 1.9
PCL1...PCL2	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	61 ± 7	63 ± 4	46 ± 2
PCL1...PCL3	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	49 ± 2	0.0 ± 0.0	46 ± 2
PCL2...PCL3	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	53 ± 6	0.0 ± 0.0	46 ± 2
acet...acet	-3216 ± 236	-3217 ± 236	-3118 ± 32	-3013 ± 34	-3074 ± 32
PCL1...acet	-59 ± 5	-66 ± 6	19 ± 10.0	27 ± 7	17 ± 8
PCL2...acet	-33 ± 5	-35 ± 3	16 ± 11	26 ± 8	3 ± 8
PCL3...acet	-69 ± 3	-46 ± 10	27 ± 10	-66 ± 13	4 ± 8
Sel M(TFL) ₃					
M ³⁺ ...TFL1	-139 ± 20	-145 ± 8	-421 ± 9	-363 ± 9	
M ³⁺ ...TFL2	-97 ± 2	-83 ± 10	-418 ± 7	-364 ± 7	
M ³⁺ ...TFL3	-102 ± 4	-103 ± 4	-418 ± 8	-364 ± 10	
M ³⁺ ...acet ^d	-814 ± 28	-706 ± 21	-138 ± 22	-114 ± 25	
TFL1	104 ± 1	104 ± 1	122 ± 5	116 ± 4	
TFL2	102 ± 1	105 ± 2	121 ± 4	117 ± 4	
TFL3	102 ± 1	102 ± 1	120 ± 5	116 ± 4	
TFL1...TFL2	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	95 ± 4	86 ± 4	
TFL1...TFL3	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	91 ± 4	86 ± 3	
TFL2...TFL3	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	83 ± 3	75 ± 3	
acet...acet	-3629 ± 220	-3684 ± 232	-3532 ± 33	-3534 ± 36	
TFL1...acet	-20 ± 21	0 ± 12	3 ± 8	-1 ± 8	
TFL2...acet	-55 ± 6	-70 ± 10	8 ± 8	8 ± 8	
TFL3...acet	-54 ± 5	-51 ± 7	13 ± 8	9 ± 9	

^a Valeurs en kcal mol⁻¹; même nombre de molécules de solvant pour le cas des perchlorates (626 MeCN) et des triflates (688 MeCN). ^b Calculée sur les 100 dernières picosecondes. Paire intime.

^c Calculée sur les 70 dernières picosecondes. Paire partiellement intime La(PCL)₂⁺ + PCL⁻.

^d Calculée sur les 100 dernières picosecondes, sel simulé en paire intime (à partir de la fin de Yb(PCL)₃). ^e acet $\equiv$ acétonitrile

kcal mol⁻¹ moins forte que l'attraction Yb³⁺...PCL. Avec les anions TFL, cette différence est encore plus élevée ($\Delta=55$ kcal mol⁻¹).

En ce qui concerne le sel La(PCL)₃, la comparaison des situations entièrement intime / partiellement dissociée (La(PCL)₂⁺ + PCL) montre des différences pour l'attraction M³⁺...MeCN (qui est plus faible pour la paire intime), et la répulsion entre les

anions PCL (qui est plus forte pour $La(PCL)_3$). En revanche on gagne l'attraction d'un anion perchlorate ($\sim 240 \text{ kcal mol}^{-1}$). L'énergie totale du système est d'une vingtaine de kcal mol^{-1} plus basse pour la paire entièrement intime, mais cela ne suffit pas pour conclure quant à sa stabilité, à cause des effets entropiques non pris en compte.

Il n'y a donc pas d'explication simple au fait que le sel $La(PCL)_3$ ne forme pas spontanément de paire intime avec tous les 3 anions. Pour tenter de comprendre cette différence de comportement entre $La(PCL)_3$ et $Yb(PCL)_3$, nous avons suivi l'évolution temporelle de E_{int} dans les 50 premières ps des dynamiques de $Yb(PCL)_3$ et $La(PCL)_3$. On note, comme attendu, une différence marquée entre les sels de Yb^{3+} et La^{3+} concernant l'interaction cation...solvant, qui est plus attractive pour Yb^{3+} ($\Delta = 72$ et $108 \text{ kcal mol}^{-1}$ respectivement pour les sels perchlorate et triflate). Ceci n'explique pas la différence de comportement.

On peut penser que la formation des paires est liée à la dynamique du solvant: celui-ci étant plus immobile autour de La^{3+} ralentirait les échanges dans la première sphère de coordination, par rapport à ce qui se passe avec Yb^{3+} .

3.5 Aspects thermodynamiques de la solvation des cations M^{3+} et de l'association des sels MX_3 dans l'acétonitrile · *Relative free energies of solvation of M^{3+} cations and association of MX_3 salts in acetonitrile*

A notre connaissance, il n'existe pas de valeurs expérimentales pour les différences d'énergie libre ΔG de solvation d'ions lanthanide dans un solvant non-aqueux et donc pas d'information pour le rôle joué par les contre-ions X^- . A partir de calculs de perturbation thermodynamique, nous allons étudier l'influence du modèle de cation (*set1 vs set2*) et du solvant (*set2 vs set2+pol*) utilisé sur les différences d'énergie de solvation ΔG_3 d'un cation par rapport à l'autre (La^{3+} vs Eu^{3+} et Eu^{3+} vs Yb^{3+}) dans l'acétonitrile anhydre. D'abord nous considérerons les cations sans contre ions et les différences d'énergie libre seront comparées à celles des agrégats $M(MeCN)_{15}^{3+}$. Ensuite le rôle des contre ions sera étudié dans les solutions des sels MX_3 et MX_1^{2+} formant des paires d'ions intimes. Nous allons montrer qu'il y a quatre facteurs qui conditionnent les valeurs de ΔG dans l'acétonitrile : 1.) La différence de taille d'un ion par rapport à un autre, qui est essentielle. 2.) Les contre ions. 3.) La polarisation du solvant. 4.) Le choix des paramètres dans la représentation des cations M^{3+} (*set1 vs set2*). Ce dernier facteur joue, dans la plupart des cas, un rôle secondaire par rapport aux effets de taille de M^{3+} et de l'interaction avec X^- . Toutes les différences d'énergies libres calculées pour le cation M^{3+} seul dans l'acétonitrile (ΔG_3 du schéma 2) et les sels MX_3 ($\Delta G_3'$ du schéma 2) sont

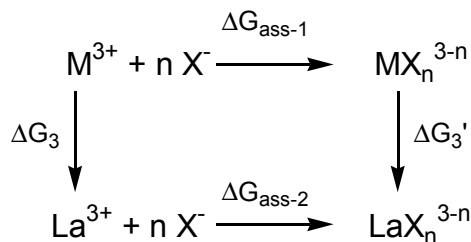


Schéma 2 : Cycle thermodynamique de la solvation des cations M^{3+} (ΔG_3) et sels MX_3 ($\Delta G_3'$) et d'association des ions en paires d'ions intimes (ΔG_{ass}) dans l'acétonitrile.

reportées dans le tableau 14. Dans tous les cas, l'énergie de solvation ΔG_3 augmente de façon spectaculaire quand la taille du cation diminue ($La^{3+} > Eu^{3+} > Yb^{3+}$), suivant les mêmes tendances que les énergies d'hydratation des cations lanthanides M^{3+} , alcalino-terreux M^{2+} et alcalins M^+ . [150]

3.5.1 Différences d'énergies libres de solvation de cations M^{3+} (sans contre ion) • *Solvation free energy differences for the M^{3+} cations (without counterions)*

Les simulations des ions M^{3+} isolés correspondent au cas extrême où les contre ions sont "à l'infini". La différence ΔG_3 entre deux cations consécutifs est d'environ 30 kcal mol⁻¹ pour les deux modèles *set1* et *set2*, et environ 50 kcal mol⁻¹ avec le *set2+pol*. Ces valeurs sont inférieures ou comparables aux différences entre les énergies d'hydratation correspondantes. [150] L'écart entre les résultats avec *set1* et *set2* est petit. Par exemple la valeur de ΔG_3 pour la mutation $Eu^{3+} \rightarrow La^{3+}$ est de 33.2 et 34.1 kcal mol⁻¹ respectivement. Quand on augmente le rayon d'un même cation (c.-à-d. si on passe du *set1* au *set2*), ΔG est positif. Pour la mutation $Eu^{3+} \text{ set1} \rightarrow Eu^{3+} \text{ set2}$ on calcule un ΔG de $+27.4 \pm 0.1$ kcal mol⁻¹. L'ajout de l'énergie de polarisation à l'acétonitrile (*set2+pol*) augmente de façon remarquable la valeur de ΔG_3 (d'environ 24 kcal mol⁻¹ pour la mutation $Eu^{3+} \rightarrow La^{3+}$ et de 21 kcal mol⁻¹ pour $Yb^{3+} \rightarrow Eu^{3+}$). Un autre fait intéressant est la similitude des énergies ΔG_3 dans le liquide pur et dans les agrégats $M(\text{MeCN})_{15}^{3+}$ (Tableau 14) avec les trois modèles. Les valeurs de ΔG_3 sont seulement de 0.4 à 3.0 kcal mol⁻¹ plus grandes en solution que dans les agrégats, probablement à cause d'une contribution des molécules MeCN de la deuxième sphère ou de la sphère intermédiaire. Les nombres de coordination d'un cation donné sont également très proches dans les deux systèmes.

3.5.2 Différences d'énergies libres de solvation de MX_3 et MX_2^+ • *Solvation free energy differences for MX_3 and MX_2^+*

L'influence des contre-ions neutralisants sur les différences d'énergie libre de solvation des cations lanthanides ΔG_3 a été examinée avec les trois modèles pour les sels MX_3 et MX_2^+ .

Tableau 14 : Différences d'énergies libres de solvation [kcal mol^{-1}] résultant des calculs de perturbation thermodynamique sur les cations M^{3+} , les sels MX_n^{3-n} , les complexes LM^{3+} et ML_3X_3 .

	ΔG_3 (cation non complexé)		$\Delta \Delta G_{\text{ass}}^b$		ΔG_4 (cation complexé)		$\Delta \Delta G_c$	
	Yb→Eu	Eu→La	Eu	Yb	Yb→Eu	Eu→La	Eu	Yb
Expérience							-1.8	-2.5
	M^{3+}				ML_3^{3+}		ML_3^{3+}	
set1	25.7	33.2			33.3	49.7	-16.5	-24.1
					(33.0) ^d	(50.7) ^d		
set2	30.4	34.1			44.3	48.2	-14.1	-28.0
	(29.8) ^c	(31.1) ^c			(44.4) ^d	(59.0) ^d		
set2+pol	51.2	58.3					-16.1	-20.7
	(50.3) ^c	(56.7) ^c			(55.8) ^d	(74.4) ^d		
	$M(\text{ClO}_4)_1^{2+}$		$M(\text{ClO}_4)_1^{2+}$					
set1	27.8	35.5	-2.3	-4.4			-14.2 ^e	-19.7 ^e
set2	31.9	36.3	-2.2	-3.7			-11.9 ^e	-24.3 ^e
set2+pol	66.9	70.2	-11.9	-27.6			-4.2 ^f	+6.9 ^f
	$M(\text{ClO}_4)_3$		$M(\text{ClO}_4)_3$		$ML_3(\text{ClO}_4)_3$		$ML_3(\text{ClO}_4)_3$	
set1	31.5	39.4	-6.2	-12.0	32.6	44.3	-4.9	-6.0
set2	35.3	40.2	-6.1	-11.0	42.3	48.0	-7.8	-14.8
set2+pol	78.4	80.3	-22.0	-49.2			+5.9	+28.5
	$M(\text{F}_3\text{CSO}_3)_1^{2+}$		$M(\text{F}_3\text{CSO}_3)_1^{2+}$					
set1	33.3	41.1	-7.9	-15.5			-8.6 ^e	-8.6 ^e
set2	36.8	40.4	-6.3	-12.7			-7.8 ^e	-15.3 ^e
set2+pol	73.8	77.9	-19.6	-42.2			+3.5 ^f	+21.5 ^f
	$M(\text{F}_3\text{CSO}_3)_3$		$M(\text{F}_3\text{CSO}_3)_3$		$ML_3(\text{F}_3\text{CSO}_3)_3$		$ML_3(\text{F}_3\text{CSO}_3)_3$	
set1	46.8	51.7	-18.5	-39.6	34.8 ^g	45.2 ^g	+6.5	+18.5
					41.1 ^h	51.3 ^h	+0.4	+6.1
set2	47.8	52.7	-18.6	-36.0	42.1	50.8	+1.9	+7.6
set2+pol	88.6	89.7	-31.4	-68.8			+15.3	+48.1

^a Sauf contre indication, les simulations sont effectuées en solution dans l'acétonitrile. Les énergies $\Delta \Delta G_{\text{ass}}$ et $\Delta \Delta G_c$ sont calculées par rapport à La^{3+} . Les différences d'énergies ΔG_3 et ΔG_4 sont définies dans le texte et se réfèrent aux schémas 2 et 3. Toutes les valeurs sont en kcal mol^{-1} , les erreurs approximativement estimés sont de l'ordre de $k_B T$ ($0.6 \text{ kcal mol}^{-1}$). ^b Différence d'énergie libre due à l'ajout des contre ions, par rapport à La^{3+} . Voir schéma 2 pour la définition. ^c Les valeurs en parenthèses sont calculées pour les agrégats $M(\text{MeCN})_{15}^{3+}$. ^d Les valeurs en parenthèses sont calculées *in vacuo*. ^e Complexe ML_3^{3+} sans contre ions *vs* sel $M(X)_1^{2+}$. ^f Complexe ML_3^{3+} avec contre ions (*in vacuo*) *vs* sel $M(X)_1^{2+}$. ^{g,h} Deux situations initiales ont été étudiées pour les complexes avec le sel triflate : une avec les 3 anions à l'intérieur de la distance de troncature (^g), et une autre avec seulement 2 triflates à l'intérieur de cette distance (^h).

D'abord nous considérons les sels neutres MX_3 (Tableau 14). L'ajout des contre-ions au cation nu M^{3+} fait augmenter les énergies ΔG_3 , et les effets les plus marqués sont observés avec les anions triflates, qui interagissent mieux avec les cations coordonnés que les perchlorates. Par exemple avec le *set1* la différence ΔG_3 entre Yb^{3+} et La^{3+} augmente de 59 kcal mol^{-1} (sans contre ions) à 71 kcal mol^{-1} (avec l'anion ClO_4^-) et 98 kcal mol^{-1} (avec l'anion F_3CSO_3^-). Avec le *set2*, les différences d'énergies correspondantes sont comparables (environ 64, 75 et 99 kcal mol^{-1} , respectivement). Donc des différences $\Delta \Delta G_3$

induites par la coordination de l'anion au cation sont supérieures aux différences d'un modèle de cation à un autre. **

La prise en compte des effets de polarisation du solvant et des anions coordonnés (modèle *set2+pol*) conduit à une augmentation spectaculaire de l'énergie ΔG_3 , à nouveau plus importante avec les anions $F_3CSO_3^-$ qu'avec ClO_4^- . Les différences d'énergie ΔG_3 entre Yb^{3+} et La^{3+} augmentent de $109 \text{ kcal mol}^{-1}$ (sans contre-ions) à $159 \text{ kcal mol}^{-1}$ (avec l'anion ClO_4^-) et $178 \text{ kcal mol}^{-1}$ (avec l'anion $F_3CSO_3^-$). Ces valeurs sont presque le double de celles obtenues sans polarisation (*set2*). Ceci provient du fait que les anions sont plus intimement liés avec le *set2+pol* qu'avec le *set2* et que les polarisabilités atomiques des anions sont plus élevées que celles des molécules de solvant. Par rapport aux données sur la coordination des anions issues d'études spectroscopiques, [118a] il semble que les calculs surestiment la coordination des anions par rapport à celle de MeCN au cation M^{3+} , et que cet artefact augmente quand la polarisation du solvant et des anions est ajoutée au champ de force.

Si on se réfère à l'expérience, une coordination 1:3 semble exagérée, nous avons donc décidé de simuler également des complexes 1:1 de type $M(ClO_4)_1^{2+}$ et $M(F_3CSO_3)_1^{2+}$, et de calculer la différence d'énergie libre d'un cation par rapport à un autre. Les résultats (Tableaux 14) suivent les mêmes tendances que pour les sels intimes 1:3. Il y a peu de différence entre les énergies avec le *set1* et le *set2*, tandis que les valeurs avec le *set2+pol* sont à nouveau environ deux fois plus grandes. Pour une paire de cations donnée, les valeurs de ΔG_3 augmentent quand on ajoute les contre ions: cation "nu" < $M(X)_1^{2+}$ < $M(X)_3$.

Les différences dans la formation des paires d'ions peuvent être chiffrées à partir des différences d'énergies d'association $\Delta \Delta G_{\text{ass}}$ pour les cations M^{3+} vs La^{3+} pour un même anion X^- . Selon le cycle thermodynamique 2, $\Delta \Delta G_{\text{ass}} = \Delta G_{\text{ass-1}} - \Delta G_{\text{ass-2}} = \Delta G_3 - \Delta G_3'$, où ΔG_3 et $\Delta G_3'$ sont des différences d'énergies de solvation entre les deux cations "nus" et la paire cation-anion, respectivement.

Les énergies du tableau 14 confirment les conclusions ci-dessus : avec tous les modèles de paramètres, les effets de contre-ion sur $\Delta \Delta G_{\text{ass}}$ sont plus marqués pour les anions $F_3CSO_3^-$ que pour ClO_4^- . Les valeurs sont à peu près proportionnelles au nombre d'anions coordonnés X^- , et comparables avec les modèles *set1* et *set2*. L'ajout de l'énergie de polarisation (*set2+pol*) augmente notablement les différences d'énergie (d'un facteur d'environ 4 pour ClO_4^- , et 2 pour $F_3CSO_3^-$). ††

** Pour un cation donné, la mutation du *set1* au *set2* a une grande influence sur ΔG_3 ($\sim 27 \text{ kcal mol}^{-1}$ pour Eu^{3+}), comme attendu d'après les tailles respectives de M^{3+} . Mais cet aspect est moins pertinent que la comparaison entre deux cations, qui dépend beaucoup moins du modèle choisi.

†† La différence entre ces facteurs est due aux effets structuraux: après l'addition du terme de polarisation (du *set2* au *set2+pol*), les anions $F_3CSO_3^-$ restent majoritairement coordonnés en mode tridenté, tandis que les anions ClO_4^- passent d'un mode monodentate à un mode tridentate dominant.

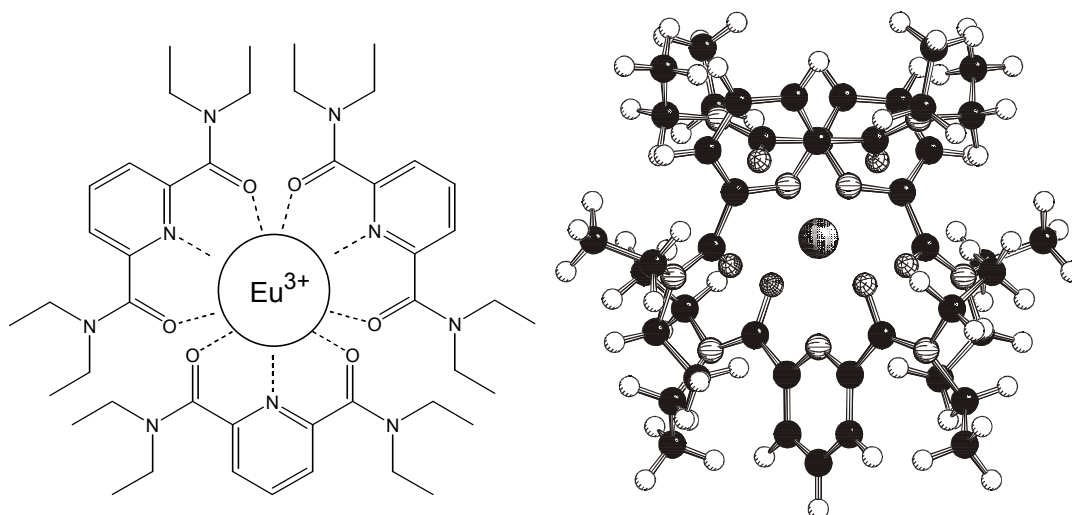


Figure 36 : Le complexe $EuL1_3^{3+}$ avec le ligand **L1** de type pyridine-dicarboxamide : Vue schématique (à gauche) et structure RX (à droite).

4 Structure des complexes ML_3^{3+} et influence des contre-ions · Structure of ML_3^{3+} complexes and influence of the counterions

L'effet de la représentation du cation a été étudié dans des complexes de type ML_3^{3+} où **L** est un ligand de type pyridine-dicarboxamide (Figure 36). Une vue dans l'espace du complexe $EuL1_3^{3+}$ est donnée dans la figure couleur 2-3 (Tome II). La structure du ligand **L1** (Figure 23) et sa sélectivité de complexation vis-à-vis des cations M^{3+} ont été caractérisés expérimentalement. [133a] En conséquence, dans nos calculs, nous nous sommes intéressés particulièrement à la sélectivité de la complexation des cations La^{3+} , Eu^{3+} et Yb^{3+} par le ligand **L1** : comment varie-t-elle en fonction du cation complexé ? Quel est le rôle et l'importance des ligands, des contre ions et de la taille des cations ? Les complexes existent-ils sous forme de paires ioniques intimes ou non ? Le solvant (et éventuellement X^-) pénètrent-ils dans la première sphère de coordination du cation ? Si c'est le cas, quelle est l'influence sur la sélectivité ?

Avant d'aborder ces questions, il faut connaître la structure et stœchiométrie des complexes. On commencera par un rappel des données expérimentales dont nous disposons. Les simulations nous permettent de caractériser et d'analyser la structure des complexes ML_3^{3+} dans le vide et dans l'acétonitrile. Dans ce contexte une question importante concerne la différence entre la nature et la structure des complexes à l'état solide et celles en solution. Un autre aspect est la différence structurale d'un même complexe ML_3^{3+} avec deux cations M^{3+} vs M^{3+} voir deux modèles (*set1 vs set2* ou *set2 vs set2+pol*) différents. Nous avons simulé les complexes $[ML1_3]^{3+}$ seuls (sans contre-ions)

avec les cations La^{3+} , Eu^{3+} et Yb^{3+} , utilisant les deux sets de paramètres *set1* et *set2* dans le vide et en solution dans l'acétonitrile, et le *set2+pol* dans le vide. Nous avons également considéré ces mêmes complexes en présence de trois contre ions perchlorates ou triflates. Pour mettre en évidence les tendances générales nous avons approfondi les deux cas extrêmes du plus petit cation (Yb^{3+} *set1*) et du plus gros cation (La^{3+} *set2*). Les conditions de calcul sont résumés dans le tableau 6.

Les trois autres ligands tridentés **L2** à **L4** dérivés de **L1** (voir figure 23) ont également été considérés. Pour ceux-ci notre approche a été plus exploratoire, afin de tester l'influence des substituants non coordinants portés par les ligands sur les propriétés des complexes. On peut ainsi envisager d'améliorer la sélectivité basée sur la taille du cation, de favoriser des processus photophysiques par un choix de substituants R_1 et R_2 plus ou moins encombrés stériquement, et riches en électrons en ce qui concerne **L3** et **L4**. Dans le cas de l'extraction liquide-liquide il est aussi important de déterminer le rôle des substituants du ligand sur les propriétés de coordination de l'ion. Ces points seront discutés brièvement.

A la fin de cette section on abordera la question de la sélectivité de complexation pour ces complexes dans l'acétonitrile.

4.1 Données expérimentales à l'état solide · *Solid state structures*

Les données cristallographiques des complexes $\text{EuL1}_3\text{TFL}_3 \cdot 2 \text{ THF}$ ($\text{THF} \equiv \text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, tétrahydrofurane), noté **1**, et $\text{LaL1}_3\text{PCL}_3 \cdot 2.5 \text{ MeCN}$, noté **2**, nous ont servi de référence. La structure de **1** est montrée ci-dessus (Figure 36).

Dans les cristaux des composés **1** et **2**, les ligands sont tridentates et les complexes EuL1_3^{3+} et LaL1_3^{3+} sont entourés d'anions et de molécules de solvant désordonnées, non coordonnées au cation. ^[133a] Les cations Eu^{3+} et La^{3+} sont entourés d'un polyèdre de coordination composé de neuf atomes donneurs (6 oxygènes des fonctions amides et trois azotes des pyridines). Dans **1** et **2** les azotes sont un peu plus distants du cation que ne le sont les oxygènes (de 0.15 Å pour La^{3+} et 0.11 Å pour Eu^{3+} , voir tableau 15) et les trois ligands sont disposés symétriquement autour du cation (axe d'ordre 3). Les distances sont de 0.10 à 0.14 Å plus courtes avec Eu^{3+} qu'avec La^{3+} et présentent des disparités d'environ 0.06 Å pour un complexe donné (Tableau 15). Avec Eu^{3+} (**1**), les trois atomes donneurs de chacun des trois ligands se trouvent dans un plan. Dans **2**, on observe une asymétrie importante, liée au rayon ionique plus élevé de La^{3+} qui fait dévier les ligands de la planéité. Le site de coordination métallique est donc moins protégé dans le cas du plus gros ion La^{3+} . Cet effet de taille a été observé dans des cristaux de ces même complexes LaL1_3^{3+} et EuL1_3^{3+} obtenus à partir d'une solution aqueuse : $\text{LaL1}_3\text{PCL}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, noté **3**, et $\text{EuL1}_3\text{TFL}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, noté **4**. ^[133a] Leur structure n'a pas été résolue par RX, mais

Tableau 15 : Distances $M-L1$ [Å] dans les complexes $EuL1_3^{3+}$ et $LaL1_3^{3+}$. Comparaison entre valeurs expérimentales à l'état solide (composés **1** et **2**) et calculs avec *set1*, *set2* et *set2+pol* dans le vide et en solution dans l'acétonitrile. ^a

Distance	Complexe avec La^{3+}					Complexe avec Eu^{3+}				
	exp.	<i>set1</i>	<i>set2</i>	<i>+pol</i>		exp.	<i>set1</i>	<i>set2</i>	<i>+pol</i>	
	^b	vide	acétonitrile	vide		^c	vide	acétonitrile	vide	
$M^{3+}...O$	2.50	2.48	2.51	2.69	2.59	2.40	2.35	2.36	2.47	2.42
	2.50	2.48	2.51	2.70	2.60	2.43	2.34	2.35	2.46	2.43
	2.47	2.49	2.50	2.71	2.60	2.39	2.34	2.34	2.46	2.41
	2.53	2.49	2.49	2.69	2.58	2.39	2.34	2.36	2.47	2.41
	2.50	2.47	2.51	2.69	2.59	2.40	2.34	2.35	2.47	2.41
	2.53	2.48	2.51	2.72	2.57	2.43	2.34	2.34	2.46	2.41
$\langle M^{3+}...O \rangle$	2.51	2.48	2.51	2.70	2.59	2.41	2.34	2.35	2.47	2.42
$M^{3+}...N$	2.73	2.59	2.60	2.86	2.66	2.55	2.46	2.44	2.57	2.50
	2.68	2.60	2.60	2.86	2.68	2.57	2.47	2.45	2.56	2.50
	2.70	2.60	2.61	2.84	2.66	2.55	2.47	2.44	2.56	2.50
$\langle M^{3+}...N \rangle$	2.66	2.57	2.58	2.82	2.67	2.52	2.46	2.44	2.54	2.50

^a Les fluctuations sont ≤ 0.1 Å. ^{b,c} Distances expérimentales à l'état solide pour les complexes $LaL1_3(F_3CSO_3)_3$ (^b, composé **2**) et $EuL1_3(ClO_4)_3$ (^c, composé **1**) de la référence [133a].

des études photophysiques montrent que dans le cas de **4**, l'eau ne pénètre pas dans la première sphère de coordination de Eu^{3+} , alors que dans **3**, une molécule d'eau interagit et est coordonnée à La^{3+} . Plus généralement, il a été montré que la complémentarité structurale des ligands **L1** avec les ions lanthanides lourds (petit rayon ionique) est meilleure qu'avec les ions légers. D'après BÜNZLI *et al.* [133a] la structure cristallographique de $[EuL1_3]^{3+}$ est un bon modèle pour les complexes $[ML1_3]^{3+}$ avec $M^{3+} = La^{3+}$ à Tb^{3+} en solution dans l'acétonitrile. Pour les complexes avec $M^{3+} = Er^{3+}$ à Yb^{3+} , la structure est plus compacte.

On dispose aussi de données sur la stœchiométrie des complexes en solution : les spectres de masse électrospray [133a] montrent que les complexes 1:3 $[ML1_3]^{3+}$ sont majoritaires dans l'acétonitrile. Cependant il coexiste aussi une quantité non négligeable de complexes 1:2 $[ML1_2]^{3+}$. Des traces de complexes $[ML1_4]^{3+}$ apparaissent également, surtout pour les gros ions M^{3+} . Un autre exemple qui souligne la corrélation entre stœchiométrie et taille des cations est celui des complexes $[CuL1_2](PF_6)_2$. [151] Le cation Cu^{2+} ayant un rayon ionique (0.65 Å) plus petit que Yb^{3+} (0.73 Å), ne coordine que 2 ligands tridentés. La même observation a été faite concernant Co^{II} , Ni^{II} (0.69 Å) et Cu^{II} dans des complexes avec deux ligands voisin de **L1**, l'un est un dérivé portant des groupements méthyle au lieu de groupements éthyle sur les azotes amidiques et l'autre est **L2**. [152] Ces questions de stœchiométrie sont fondamentales en ce qui concerne la sélectivité d'extraction liquide-liquide, dans le cas où des stœchiométries différentes peuvent apparaître selon la taille de l'ion extrait. Les différentes stœchiométries peuvent

non seulement correspondre à des différences de stabilité, mais aussi de lipophilie quand on passe d'un ion à un autre.

En ce qui concerne le rôle des contre ions, les expériences à l'état solide et en solution indiquent que les anions triflates ne pénètrent pas dans la première sphère du cation, et que la structure hélicoïdale des 3 ligands autour du cation dans $[ML1_3]^{3+}$ est maintenue en solution. [133a] Néanmoins on connaît des effets marqués de contre ions (Cl^- / Br^- / TFL / PCL) dans les complexes des lanthanides (voir par exemple l'étude de PIETRASZKIEWICZ *et al.* sur les propriétés photophysiques d'assemblages Eu^{3+} / cryptand dans l'acétonitrile). [153] Dans le cas du complexe $[EuL1_3]^{3+}$, les études photophysiques montrent que les molécules d'acétonitrile ne pénètrent pas dans la première sphère de coordination. Par contre, si on ajoute un peu d'eau à la solution, on observe une interaction de première sphère entre l'euporium et des molécules d'eau, induisant une décomplexation partielle et l'extinction de la luminescence.

Quand on passe d'un lanthanide à l'autre, l'expérience dans l'acétonitrile indique que la stabilité des complexes augmente légèrement avec la masse de M^{3+} , mais l'origine de cet effet n'est pas clair (rôle du solvant, de X^- , origine enthalpique *vs* entropique de l'énergie d'association, ...).

4.2 Structure des complexes $ML1_3^{3+}$ (sans contre-ions) simulés dans le vide et dans l'acétonitrile · *Structure of the $ML1_3^{3+}$ complexes (no counterions) simulated in vacuo and in acetonitrile*

Nous avons simulé les trois complexes $ML1_3^{3+}$ avec La, Eu et Yb dans le vide, en partant des structures RX [133a, 154] pour les deux premiers cations et de la structure RX de $LaL1_3^{3+}$ pour le dernier (en remplaçant La par Yb). Ensuite, nous avons poursuivi les simulations dans l'acétonitrile, en partant des fins des dynamiques dans le vide. Les structures de départ sont celles décrites ci-dessus, avec les trois ligands **L1** équivalents par symétrie (axe d'ordre 3).

Dans l'acétonitrile les complexes de stœchiométrie 1:3 $ML1_3^{3+}$ simulés restent associés avec une symétrie d'ordre 3 et l'équivalence des 3 ligands. Les ions M^{3+} y sont nonacoordinés par les seuls ligands **L1**. L'acétonitrile ne pénètre donc pas dans la première sphère de coordination (sauf pour La^{3+} *set2*) et perturbe peu la structure des complexes. Néanmoins l'analyse infographique montre clairement l'influence de la taille du cation sur la rigidité du complexe. Pour les cations de petite taille, on observe un arrangement très compact avec peu de mouvements des ligands dont l'amplitude et la fréquence augmentent avec le rayon du cation. Pour La^{3+} *set2* on obtient une structure "labile". La figure 37 montre des vues cumulées des complexes $YbL1_3^{3+}$ (*set1*) et $LaL1_3^{3+}$

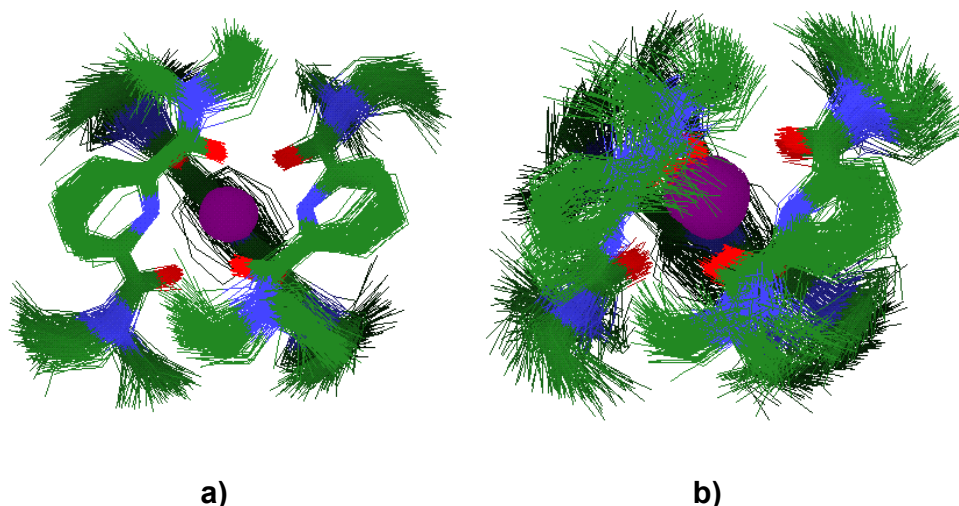


Figure 37 : Complexes $ML1_3^{3+}$ dans l'acétonitrile : vue cumulée sur 100 ps en fin de dynamique pour les complexes des deux cations a) Yb^{3+} set1 et b) La^{3+} set2.

(set2) en fin de dynamique. Le complexe d' Yb^{3+} reste proche d'une symétrie C_3 tandis que le complexe de La^{3+} fluctue beaucoup. Les complexes des gros cations sont également plus perturbés par les molécules de solvant, qui tendent à se rapprocher du cation. Ce comportement montre que la complémentarité structurale entre la cavité formée par les ligands **L1** et M^{3+} est la meilleure avec les ions lanthanides lourds (de petite taille), comme le suggère aussi l'évolution de stabilité en solution.

Dans les deux paragraphes suivants nous décrivons la première sphère de coordination du cation, caractérisée par les fonctions de distribution radiale, puis par les distances $M^{3+} \cdots O_{L1}$ et $M^{3+} \cdots N_{L1}$.

4.2.1 Analyse détaillée de la première sphère de coordination : caractéristiques des RDFs · Detailed analysis of the first coordination sphere : characteristics of the RDFs

Pour caractériser la première sphère de coordination du cation M^{3+} nous avons analysé les fonctions de distribution radiale des atomes d'oxygène et d'azote du ligand **L1** et des atomes d'azote du solvant MeCN autour du cation M^{3+} . La figure 38 montre ces RDFs pour 5 "modèles" de cations $\ddagger$ de rayon ionique croissant : Yb^{3+} set1 (38a), Eu^{3+} set1 (38d) et set2 (38g), La^{3+} set1 (38j) et set2 (38l). Les résultats de cette analyse sont résumés dans le tableau 16. Les pics relatifs à O_{ligand} et N_{ligand} très fins indiquent une forte coordination du ligand **L1**. En ce qui concerne le solvant on observe une faible structuration de l'acétonitrile dans tous les cas malgré la charge $3+$ du soluté. On peut distinguer jusqu'à trois sphères de solvation. De manière générale les sites de coordination s'éloignent quand la taille du cation croît comme le montre l'évolution des

$\ddagger$ Yb^{3+} set2 a été omis, car il se rapproche beaucoup de Eu^{3+} set1.

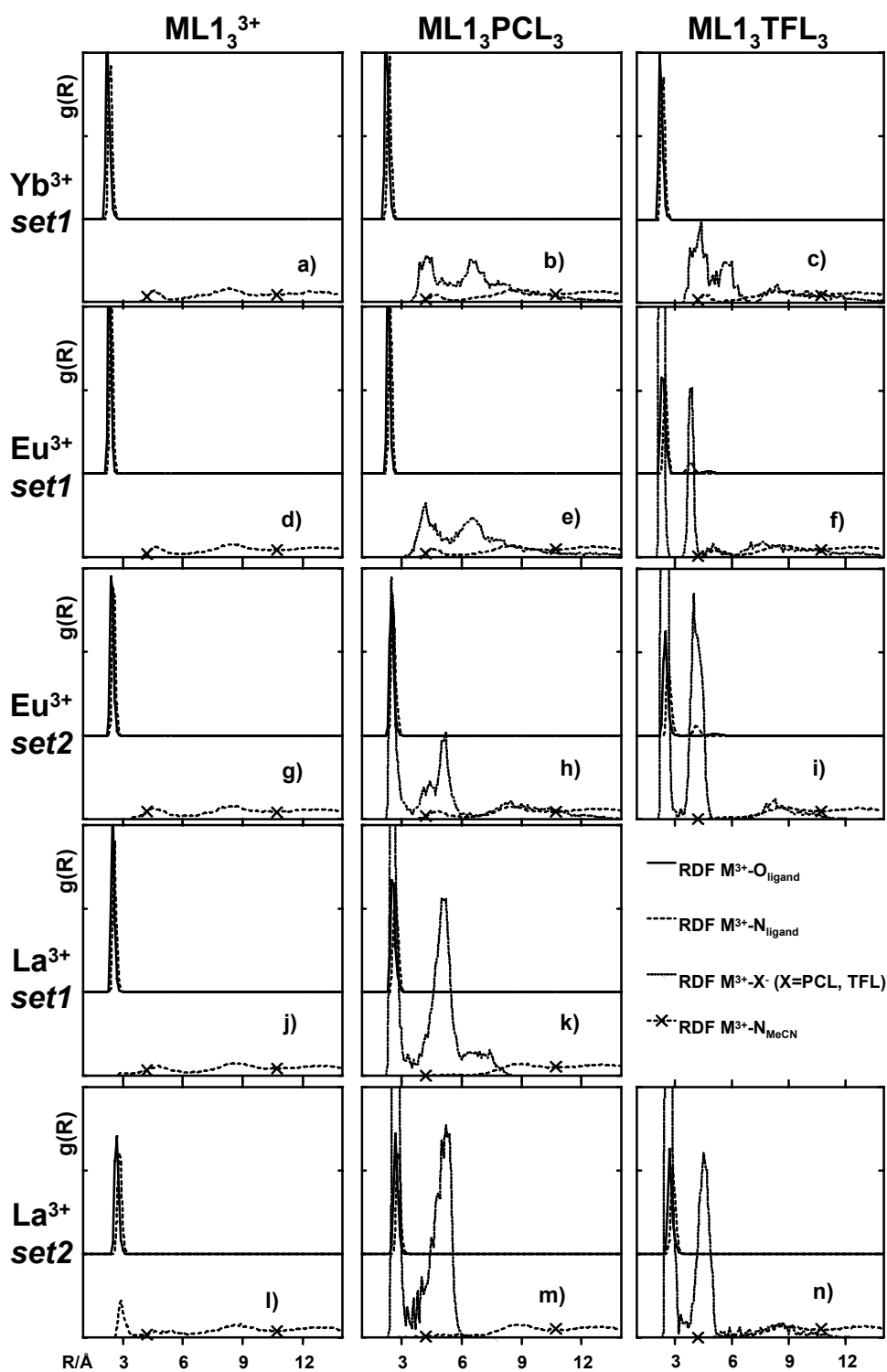


Figure 38 : Complexes $ML1_3^{3+}$ et $ML1_3X_3$ dans l'acétonitrile : fonctions de distribution radiale $g(R)$ des atomes donneurs O et N du ligand **L1**, de l'atome N du solvant et des atomes O des contre ions ($X=PCL, TFL$). Les cations sont ordonnés selon leur rayon ionique du plus petit au plus gros. Pour augmenter la lisibilité, les RDF concernant le ligand sont décalés vers le haut et l'échelle est réduite d'un facteur 35.

positions des premiers pics des RDF. Pour tous les cations, 9 sites de coordination sont occupés par les 3 ligands **L1**, les azotes se trouvant légèrement plus éloignés que les oxygènes, en accord avec les structures à l'état solide.

En ce qui concerne les plus gros cations La^{3+} (*set1* et *set2*), un pic supplémentaire apparaît dans la RDF du solvant qui vient remplir l'espace vacant dans la première sphère de coordination. Le nombre de coordination total croît de 9.0 (Yb^{3+} *set1*) à 11.0 (La^{3+} *set2*) suivant la taille du cation.

4.2.2 Analyse des distances moyennes $M^{3+}\dots O_{L1}$ et $M^{3+}\dots N_{L1}$. *Analysis of the mean $M^{3+}\dots O_{L1}$ and $M^{3+}\dots N_{L1}$ distances*

L'analyse des distances moyennes $M^{3+}\dots N_{\text{ligand}}$ et $M^{3+}\dots O_{\text{ligand}}$ en fin de dynamique (Tableaux 15 et 17) confirme les tendances des RDFs citées ci-dessus. Comme attendu les distances croissent avec la taille du cation pour un set donné et sont un peu plus longues avec le *set2* qu'avec le *set1*. Les distances des trois ligands tridentés **L1** au cation sont équivalentes, avec l'atome N_{pyridine} plus éloigné d'environ 0.07 à 0.12 Å que les O_{amide} , et l'accord avec les premiers pics des fonctions de distribution radiale est bon.

La comparaison entre les simulations avec le *set1 in vacuo* et dans l'acétonitrile montre que le milieu a peu d'influence sur les distances cation...ligand; les valeurs dévient de 0.01 Å dans le complexe avec Eu^{3+} et d'environ 0.03 Å dans le complexe avec La^{3+} , à cause de la coordination passagère d'une molécule de solvant à La^{3+} en solution.

Tableau 16 : Complexes ML_3X_3 dans l'acétonitrile : structure de la première sphère de coordination autour de M^{3+} . Coordination du ligand **L1**, des anions PCL / TFL et du solvant MeCN aux cations Yb^{3+} / La^{3+} .

M ³⁺	a	Ligand L1				Anion X ⁻		Solvant		CN
		R _O	nb	R _N	nb	R _O	nb	R _N	nb	
sans contre ions										
La <i>set2</i>		2.7	6	2.8	3	-	-	2.9	2.0	11.0
La <i>set1</i>		2.5	6	2.6	3	-	-	2.8	0.2	9.2
Eu <i>set2</i>		2.4	6	2.5	3	-	-	4.5	5.0	9.0
Eu <i>set1</i>		2.3	6	2.4	3	-	-	4.5	3.9	9.0
Yb <i>set1</i>		2.2	6	2.4	3	-	-	4.5	3.2	9.0
avec perchlorates										
La <i>set2</i>		2.7	6	2.8	3	2.7	3.4	~ 5.2	2.0	12.4
La <i>set1</i>		2.5	6	2.7	3	2.5	1.8	5.3	0.4	10.8
Eu <i>set2</i>		2.5	6	2.6	3	2.5	0.9	4.8	4.0	9.9
Eu <i>set1</i>		2.3	6	2.4	3	4.2	1.5	4.6	~ 2.4	9
Yb <i>set1</i>		2.2	6	2.4	3	4.2	1.5	4.6	2.2	9
avec triflates										
La <i>set2</i>		2.7	6	2.9	3	2.6	2.7	~ 5.8	~ 1.0	11.7
La <i>set1</i>		-	-	-	-	-	-	-	-	-
Eu <i>set2</i>		2.5	5	2.6	2	2.4	3	~ 8.6	~ 34	10.0
Eu <i>set1</i>		2.3	5	2.5	2	2.3	2	~ 5.0	3.8	9.0
Yb <i>set1</i>		2.2	6	2.4	3	4.4	1.5	4.6	2.0	9.0

^a $R_{\text{atome}} \equiv R$ du maximum de $g(R)$ pour atome... M^{3+} , *nb* $\equiv$ nombre d'atomes coordonnés directement au cation, CN $\equiv$ nombre de coordination moyen (somme des *nb*).

Tableau 17 : Complexes ML_3^{3+} et MLX_3 ($X=PCL, TFL$) dans l'acétonitrile : distances moyennes $M^{3+}\dots$ donneur(ligand) en Å dans l'acétonitrile pour $M^{3+}=Yb^{3+} / Eu^{3+} / La^{3+}$ (set1 et set2), sans X ou avec $X=PCL, TFL$. ^a

Distance	Yb ³⁺ set1			Eu ³⁺ set1		set2	La ³⁺ set1		La ³⁺ set2	
	-	PCL	TFL	PCL	TFL	PCL	PCL	TFL	PCL	TFL
M ³⁺ ...O	2.27	2.27	2.27	2.35	2.43	2.54	2.62	4.35	2.74	2.77
	2.26	2.27	2.24	2.46	2.46	2.56	2.57	2.43	2.71	2.79
	2.26	2.26	2.30	2.35	2.47	2.54	2.61	4.83	2.73	2.81
	2.26	2.27	2.24	2.35	2.35	2.45	2.54	2.46	2.69	2.77
	2.26	2.27	2.32	2.35	4.76	2.54	2.59	2.57	2.72	2.73
	2.27	2.28	2.28	2.35	2.27	2.46	2.66	2.51	2.71	2.79
<M ³⁺ ...O>	2.26	2.27	2.28	2.37	2.79	2.52	2.60	3.19	2.72	2.78
M ³⁺ ...N	2.38	2.41	2.37	2.36	2.55	2.70	2.70	3.54	2.88	2.92
	2.38	2.37	2.35	2.44	2.49	2.58	2.80	4.05	2.88	2.95
	2.39	2.37	2.45	2.43	3.82	2.57	2.66	2.58	2.83	2.90
<M ³⁺ ...N>	2.38	2.38	2.39	2.41	2.95	2.62	2.72	3.39	2.86	2.92

^a Valeurs calculées en fin de dynamique. Les fluctuations sont en général ≤ 0.12 Å. Dans les cas où les contre ions interagissent fortement avec le cation, on observe des valeurs jusqu'à ± 0.33 Å.

Avec les deux sets de paramètres on obtient un bon accord avec les structures expérimentales, mais les distances moyennes $M^{3+}\dots O$ et $M^{3+}\dots N$ sont un peu trop longues avec le set2 (d'environ 0.20 Å pour le complexe de La^{3+} et 0.05 Å pour le complexe avec Eu^{3+}). La prise en compte de l'énergie de polarisation (set2+pol) dans les simulations *in vacuo* améliore l'accord avec l'expérience, sauf pour les distances $La^{3+}\dots O$ qui restent trop longues d'environ 0.08 Å.

Il est important de noter qu'en partant de paramètres des cations M^{3+} développés dans l'eau comme solvant, on obtient, dans un solvant non aqueux, des structures des complexes ML_3^{3+} , proches de celles à l'état solide.

4.3 Comparaison des ligands L1 à L4 : complexes EuL_3^{3+}

• Comparison of the ligands L1-L4 : EuL_3^{3+} complexes

Nous avons simulé les complexes EuL_3^{3+} avec $L=L_2$ à L_4 et Eu^{3+} set2 pendant 500 ps en phase gazeuse suivi d'une dynamique de 1 ns en solution dans l'acétonitrile. L'influence de la polarisation par l'euprium sur les distances entre cation et ligands a été testée par des simulations de 200 ps en phase gazeuse (modèle set2+pol). A notre connaissance il n'existe pas de structures à l'état solide de ces complexes avec les ligands L_2 à L_4 , d'où l'intérêt des calculs pour donner des indications sur l'effet de l'encombrement stérique accru dans ces complexes. Cet aspect est illustré dans la figure 39, qui montre l'occupation de l'espace autour du cation par la triple-hélice formée par les 3 ligands L avec $L=L_1$ à L_4 .

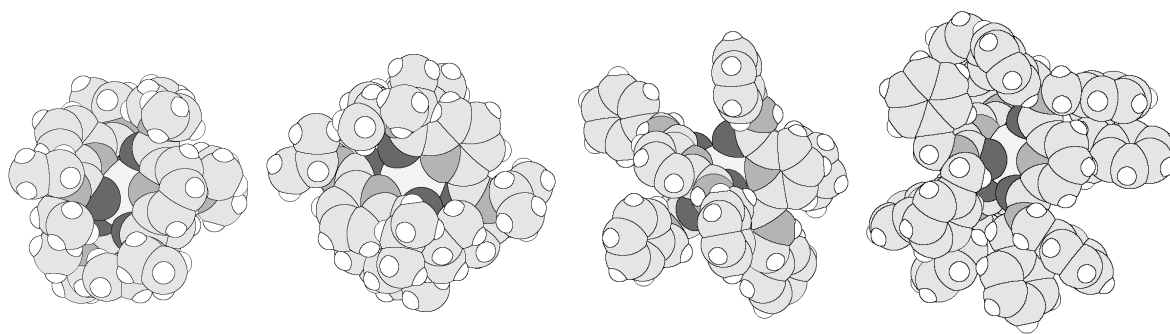


Figure 39 : Vue dans l'espace des 4 complexes EuL_3^{3+} avec $L=L1$ (à gauche) à $L4$ (à droite).

D'un point de vue structural, les distances entre atomes donneurs des ligands ($O_{C=O}$ et $N_{pyridine}$) données dans les tableaux 15 (pour $EuL1_3^{3+}$) et 18 montrent que la coordination de l'euprium est semblable dans les 4 complexes. Les trois azotes pyridiniques et les six oxygènes des groupements carboxyle sont coordonnés en permanence. D'une manière générale, les distances obtenues en solution sont plus grandes que celles en phase gazeuse, et celles avec prise en compte de la polarisation (*set2+pol*) sont plus courtes qu'avec le *set2*. Ceci est en accord avec les observations faites précédemment. Dans tous les cas les différences n'excèdent pas 0.11 Å pour un ligand donné,^{§§} et dans toute la série l'écart maximal est de 0.13 Å.^{***} On trouve des distances légèrement plus élevées pour les complexes avec **L2** et **L3** dans l'acétonitrile. Dans ces deux cas, des molécules de solvant viennent se coordiner à l'euprium. Les RDFs de la figure 40 montrent cet effet. Les pics relatifs aux atomes donneurs O et N des ligands sont

Tableau 18 : Complexes EuL_3^{3+} avec $L=L1$ à $L4$ en phase gazeuse (*set2* et *set2+pol*) et dans l'acétonitrile (*set2*) : distances moyennes $M^{3+} \cdots \text{donneur}(\text{ligand})$ en Å. ^a

Distance	L2			L3			L4		
	<i>set2</i>		<i>set2+pol</i>	<i>set2</i>		<i>set2+pol</i>	<i>set2</i>		<i>set2+pol</i>
	<i>vacuo</i>	MeCN	<i>vacuo</i>	<i>vacuo</i>	MeCN	<i>vacuo</i>	<i>vacuo</i>	MeCN	<i>vacuo</i>
$Eu^{3+} \cdots O$	2.46	2.48	2.42	2.50	2.55	2.47	2.47	2.48	2.42
	2.46	2.48	2.44	2.50	2.55	2.46	2.45	2.49	2.42
	2.46	2.48	2.44	2.50	2.55	2.46	2.48	2.48	2.42
	2.46	2.48	2.43	2.50	2.58	2.48	2.46	2.50	2.42
	2.46	2.52	2.44	2.50	2.53	2.47	2.47	2.47	2.45
	2.45	2.50	2.42	2.50	2.55	2.45	2.49	2.48	2.43
$\langle Eu^{3+} \cdots O \rangle$	2.46	2.49	2.43	2.50	2.55	2.47	2.47	2.48	2.43
$Eu^{3+} \cdots N$	2.55	2.58	2.50	2.55	2.58	2.47	2.57	2.55	2.49
	2.55	2.56	2.49	2.55	2.57	2.46	2.55	2.56	2.49
	2.56	2.59	2.48	2.54	2.57	2.46	2.56	2.56	2.49
$\langle Eu^{3+} \cdots N \rangle$	2.55	2.58	2.49	2.55	2.57	2.46	2.56	2.56	2.49

^a Valeurs calculées en fin de dynamique. Les fluctuations sont ≤ 0.12 Å.

^{§§} Dans le cas du ligand **L3** entre les distances $Eu^{3+} \cdots N_{\text{ligand}}$ *in vacuo* (*set2+pol*) vs en solution (*set2*).

^{***} Entre $EuL1_3^{3+}$ *in vacuo* (*set2+pol*) et $EuL3_3^{3+}$ en solution (*set2*).

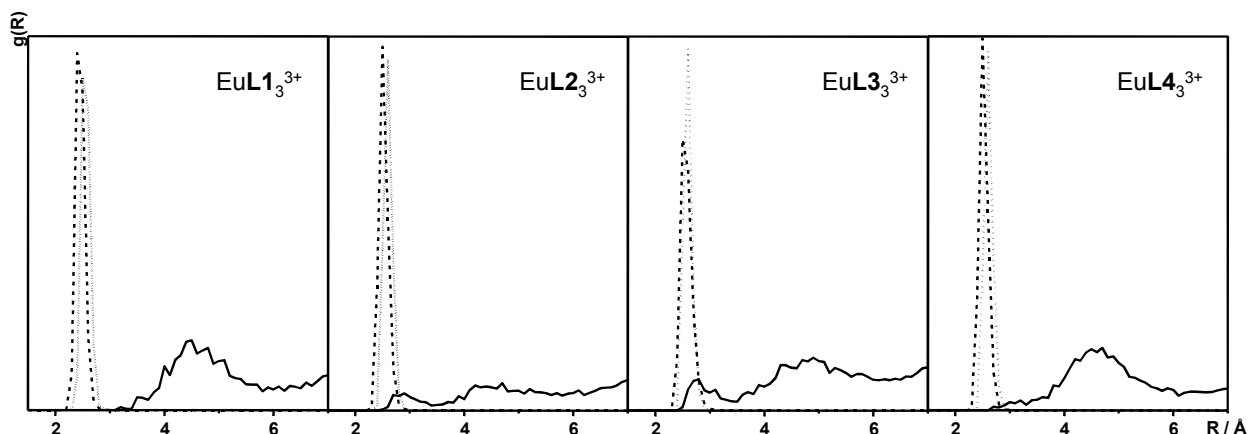


Figure 40 : RDFs des 4 complexes EuL_3^{3+} avec $\text{L}=\text{L1}$ (à gauche) à L4 (à droite). En traits pointillés les fonctions $g(R)$ entre Eu et O/N du ligand, en trait plain $g(R)$ entre Eu et $\text{N}_{\text{acétonitrile}}$. Les unités de $g(R)$ sont arbitraires.

très fins et en première position pour tous les ligands. Avec **L2** et **L3**, et moins avec **L4**, des pics plus larges relatifs aux atomes d'azote des molécules d'acétonitrile apparaissent à proximité des pics du ligand. Ils correspondent à une (**L2**) et deux (**L3**) molécules de solvant, comme le montre l'analyse infographique (voir la figure couleur 2-4, tome II). L'intégration des courbes $g(R)$ indique que dans le cas de **L2** cette molécule est coordonnée pendant un quart du temps de simulation (25 %). Avec **L3** la situation est plus complexe, les deux molécules sont coordonnées alternativement, et en moyenne pendant la moitié du temps de simulation (50 %). Au-delà de la première sphère de coordination, une sphère de solvation structurée existe pour tous les ligands, comme le montre la RDF du solvant entre 3 et 6 Å.

La figure couleur 2-4 (Tome II) montre des vues cumulées des complexes en phase gazeuse et en solution, ainsi que les molécules de solvant qui se trouvent à moins de 4.5 Å du cation. Cette figure révèle que la liberté de mouvement de chacun des ligands est plus grande en solution qu'en phase gazeuse. En phase gazeuse, on distingue clairement qu'il y a davantage de fluctuations avec **L3** et **L4** qu'avec **L1** et **L2**. Dans cette figure on retrouve également les molécules de solvant qui sont coordonnées à EuL_2^{3+} et EuL_3^{3+} en accord avec l'analyse des RDFs. Ces molécules sont présentes dans la vue instantanée représentative des complexes donnée en bas de la figure 2-4.

Nous avons complété cette étude structurale par des calculs de variation d'énergie libre en phase gazeuse (*set2*). Ces calculs montrent que les 3 ligands **L2** à **L4** ont une sélectivité similaire vis-à-vis des cations La^{3+} , Eu^{3+} et Yb^{3+} . Les valeurs sont de 43.6 kcal mol⁻¹ (Eu) et 103.1 kcal mol⁻¹ (La) pour **L2**, de 39.4 kcal mol⁻¹ (Eu) et 92.5 kcal mol⁻¹ (La) pour **L3** et de 42.5 kcal mol⁻¹ (Eu) et 99.4 kcal mol⁻¹ (La) pour **L4**, toujours pris par rapport à l'ytterbium comme référence. Ces valeurs sont également très proches de celles observées pour la mutation de EuL_1^{3+} *in vacuo* (Tableau 14): 44.4 et 103.4 kcal mol⁻¹ pour Eu et La, respectivement. Dans tous les cas le plus petit cation Yb^{3+} est préféré. L'encombrement stérique croissant de **L1** à **L4** ne semble pas perturber cette tendance.

4.4 Les complexes ML_3X_3 , en présence de contre-ions (X= PCL; TFL) · *The ML_3X_3 complexes with counterions (X=PCL; TFL)*

Les simulations des complexes ML_3X_3 avec anions perchlorate ou triflate partent de situations où ces derniers sont plus ou moins éloignés du cation (7 à 14 Å), de façon à ce que les entités ML_3^{3+} ne soient pas perturbées initialement. Les détails de ces calculs sont donnés dans le tableau 6. Les concentrations simulées se situent entre 0.01 et 0.04 mol l⁻¹. Notre analyse porte sur la structure de la première sphère de coordination des cations M^{3+} et sur l'évolution des distances $M^{3+} \cdots X^-$ au cours de la dynamique.

4.4.1 Analyse de la première sphère de coordination de M^{3+} : caractéristiques des RDF · *Analysis of the first coordination sphere of M^{3+} : characteristics of the RDFs*

Les fonctions de distribution radiale des atomes O_{ligand} , N_{ligand} , N_{solvant} et O_{anion} autour du cation M^{3+} dans les complexes ML_3X_3 sont regroupés dans la figure 38. Le tableau 16 résume les caractéristiques les plus importantes. Comme on a déjà pu le constater en l'absence de contre ions, le nombre de coordination total CN croît du plus petit au plus gros cation, de 9.0 à 12.4 pour les complexes avec perchlorates et de 9.0 à 11.7 avec les triflates. Une autre ressemblance avec les complexes sans contre ions est le déplacement des sites de coordination vers des distances plus grandes avec l'augmentation du rayon ionique R^* . La première sphère de coordination, majoritairement composée par les atomes donneur des ligands **L1** (5 à 6 oxygènes et 2 ou 3 azotes) est perturbée par les atomes d'oxygène des anions. En aucun cas le solvant n'est en contact direct avec le cation, ce qui indique que les anions interagissent plus fortement avec le cation que l'acétonitrile. Ceci est cohérent avec l'ordre des interactions avec M^{3+} : TFL > PCL > MeCN. Avec les *perchlorates*, les 3 ligands **L1** restent dans tous les cas entièrement coordonnés à M^{3+} , occupant 9 sites dans la sphère de coordination du cation. Le nombre de perchlorates coordonnés varie entre 1 pour Eu^{3+} *set2* et 3 pour La^{3+} *set2*. Suivant la tendance des interactions $M-X$, les *triflates* (Figures 38c, f, i et n) occupent 2 à 3 sites de coordination du cation et peuvent remplacer un atome d'azote et d'oxygène d'un des trois ligands **L1**. C'est le cas pour Eu^{3+} *set1* ou *set2*. Les triflates sont en compétition avec les ligands, tandis que l'interaction perchlorate-cation n'est pas suffisante pour déplacer un ligand.

Avec les deux anions nous observons l'occupation de sites de coordination de M^{3+} , et la déformation du complexe, ce qui diffère des structures RX où les contre-ions n'interagissent pas directement avec les cations. Ceci est à relier à l'observation que nous

avons faite concernant l'interaction $M^{3+} \cdots \text{anion}$ qui est exagérée par rapport à $M^{3+} \cdots \text{acétonitrile}$ dans nos calculs.

4.4.2 Comportement dynamique des contre ions • *Dynamic behavior of the counterions*

La figure 41 donne l'évolution des distances $M^{3+} \cdots Cl_{PCL}$ et $M^{3+} \cdots S_{TFL}$ en fonction du temps simulé. Les anions se rapprochent rapidement des complexes et s'échangent

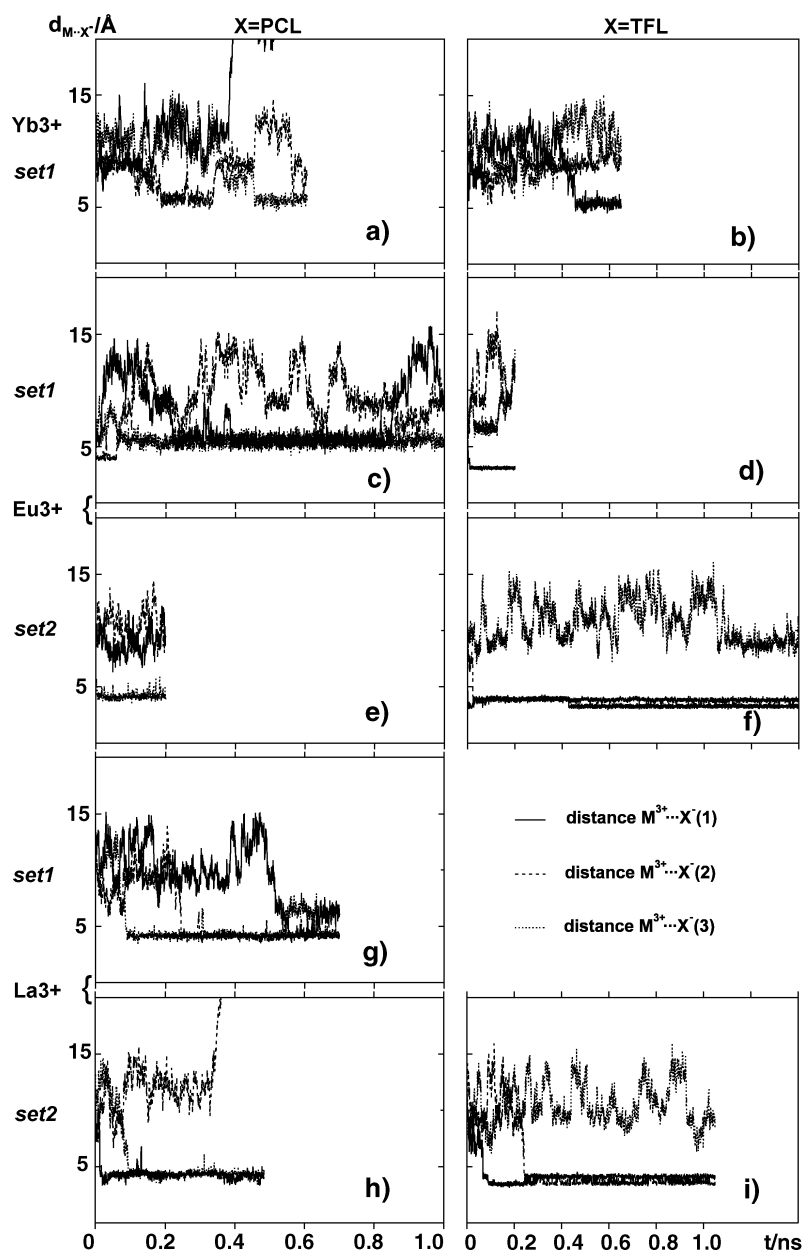


Figure 41 : Complexes ML_3X_3 dans l'acétonitrile : évolution des distances $M^{3+} \cdots X^-$ au cours de la dynamique. Les cations sont ordonnés selon leur rayon ionique du plus petit au plus gros.

entre la périphérie du complexe ($\sim 5 \text{ \AA}$) et une position en deuxième sphère ($\sim 8\text{-}12 \text{ \AA}$). Un seul anion se trouve proche du complexe pour Yb^{3+} , mais il y en a deux pour La^{3+} (*set1* et *set2*). Dans le cas des perchlorates de Yb^{3+} *set1* et La^{3+} *set2*, l'un des perchlorates s'éloigne au-delà de la distance de "cutoff" ($15 \text{ \AA}$) et reste dissocié. Les distances données dans la figure 41 confirment l'analyse faite à partir des RDF et montrent que des anions viennent se coordonner directement avec les plus "gros" cations ($d_{M..X^-} < 5 \text{ \AA}$, figure 41d à i).

5 Sélectivité de complexation par le ligand L1 dans la série des lanthanides La^{3+} , Eu^{3+} et Yb^{3+} . *Binding selectivity of the ligand L1 in the series of lanthanide cations La^{3+} , Eu^{3+} and Yb^{3+}*

Dans ce qui suit nous discutons la sélectivité de complexation $\Delta\Delta G_c$ du ligand L1 pour un cation M_1^{3+} vs M_2^{3+} , définie expérimentalement par $\Delta G_1 - \Delta G_2$ (Schéma 3). Selon la référence [133a] le ligand L1 forme des complexes très stables avec les cations lanthanides dans l'acétonitrile. La stabilité augmente avec le nombre atomique du cation ($\log \beta_3$ est 21.0 pour La^{3+} , 22.3 pour Eu^{3+} et 22.8 pour Yb^{3+}). Notre objectif est de reproduire cette tendance expérimentale. Les simulations par ordinateur font appel aux "mutations" à travers des états intermédiaires non-physiques pour calculer $\Delta\Delta G_c$ comme $\Delta G_3 - \Delta G_4$ (Schéma 3), où ΔG_3 est la différence dans l'énergie libre de solvation entre cations non-complexés et ΔG_4 correspond à la différence d'énergie libre pour les complexes.

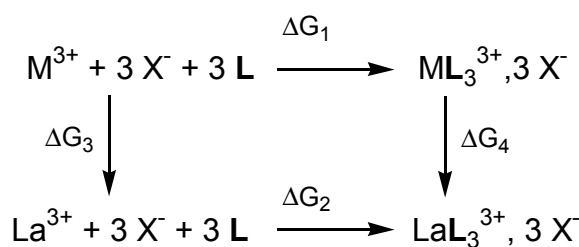


Schéma 3 : Cycle thermodynamique de la réaction de complexation dans l'acétonitrile, avec prise en compte des contre ions.

Pour l'état libre, nous utilisons les valeurs de ΔG_3 calculées ci-dessus, considérant différents états des contre-ions et faisant l'hypothèse que les ligands sont éloignés ("à l'infini") et n'interagissent pas.

Les calculs de ΔG_4 avec *set1* et *set2* ont été effectués en solution avec contre ions explicites, tandis que les calculs avec *set2+pol* ont été effectués en phase gazeuse sans

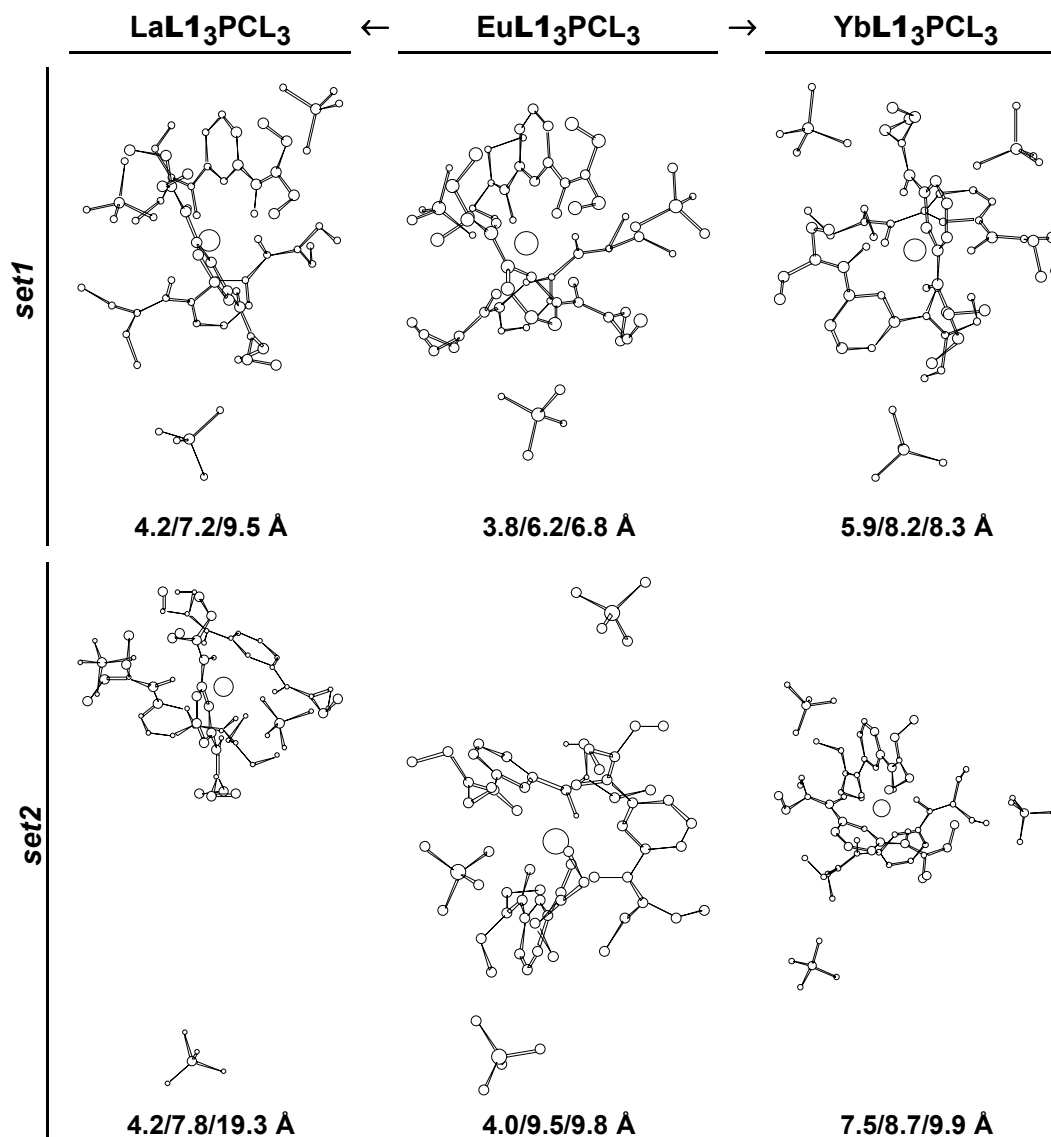


Figure 42 : Complexes $\text{ML1}_3\text{PCL}_3$ dans l'acétonitrile (M^{3+} set1 et set2) : situations initiales (Eu^{3+} , milieu) et finales (La^{3+} à gauche, Yb^{3+} à droite) obtenues lors de "mutations". Les valeurs numériques indiquées sont les distances $d_{\text{M} \dots \text{PCL}}$ entre le cation M^{3+} et les trois PCL. Pour La^{3+} et Yb^{3+} elles sont calculées à la fin des "mutations".

contre-ions, en raison du temps de calcul nécessaire. [133a,†††] Nous avons démarré les calculs avec les modèles *set1* et *set2* en partant des complexes 1:3 $[\text{EuL1}_3]^{3+}$ en paire intime équilibrés par une dynamique de 200 ps ou plus dans l'acétonitrile. Dans ces calculs un, voire deux, anions X^- ont été placés en interaction directe avec le cation, de façon à "amplifier" l'effet possible du contre-ion. Ceci induit une distorsion importante des complexes par rapport à la structure de symétrie C_3 observée à l'état solide ou simulé

††† L'hypothèse selon laquelle les valeurs $\Delta G_{4(\text{solution})}$ et $\Delta G_{4(\text{vide})}$ sont similaires se justifie par le fait que les ligands **L1** entourent le cation et empêchent le solvant et les contre ions d'approcher, comme indiqué par les structures à l'état solide des complexes de La^{3+} et Eu^{3+} , [133a] par des études physico-chimiques dans l'acétonitrile [133a] et par divers simulations.

en l'absence de contre-ions. Les structures initiales et finales avec les contre-ions perchlorates sont illustrées dans la figure 42, celles avec les triflates dans la figure 43. Pendant la mutation on observe deux comportements "extrêmes" des anions : 1.) certains viennent se coordonner au cation comme dans le cas de la mutation $EuL1_3TFL_3 \rightarrow LaL1_3TFL_3$ avec le *set1*, ou 2.) des anions s'éloignent au-delà du "cutoff" (et cessent ainsi d'interagir avec le cation) comme dans le cas de la mutation $EuL1_3PCL_3 \rightarrow LaL1_3PCL_3$ avec le *set2*. On montre ici la plus forte tendance à la dissociation des perchlorates, comparé aux triflates, comme dans les sels libres. Les valeurs de ΔG_4 sont données dans le tableau 14.

Dans les cas où l'on considère le cation libre "nu" pour calculer ΔG_3 , la combinaison des énergies ΔG_3 et ΔG_4 donne le bon ordre des sélectivités de complexation ($La^{3+} < Eu^{3+} < Yb^{3+}$) avec les trois modèles. Les valeurs de $\Delta\Delta G_c$ sont comparables pour les *set1*, *set2* et *set2+pol* (21-28 kcal mol⁻¹ pour $La^{3+} \rightarrow Yb^{3+}$), mais nettement exagérées par rapport à la valeur expérimentale de 2.5 kcal mol⁻¹. [133a]

Quand les contre ions X^- sont considérés à l'état libre pour calculer ΔG_3 (sels associés MX_3), la situation est plus complexe. Avec $F_3CSO_3^-$, tous les trois modèles mènent à la même tendance, fausse et opposée à la tendance expérimentale, avec les plus mauvais résultats observés pour le *set2+pol* ($\Delta\Delta G_c = +48.1$ kcal mol⁻¹ pour $La^{3+} \rightarrow Yb^{3+}$). Les différences entre les *set1* et *set2* sont beaucoup plus petites que du *set2* au *set2+pol*. Avec les contre ions ClO_4^- , la tendance des valeurs $\Delta\Delta G_c$ est correcte (mais exagérée) avec *set1* et *set2*, mais fausse avec le *set2+pol*. Ainsi l'ajout de l'énergie de polarisation ne permet pas de prédire les sélectivités de complexation correctement. D'autre part, pour un système donné, les deux *set1* et *set2* mènent aux mêmes conclusions qualitatives, ce qui indique que des petits changements de la taille de M^{3+} influencent peu le résultat. Le tableau 14 montre que l'erreur dans la prédiction des sélectivités a son origine dans l'exagération des énergies ΔG_3 des cations non complexés, plutôt que dans les énergies ΔG_4 des complexes $ML1_3^{3+}$. Il reste à élucider si c'est le choix particulier des polarisabilités atomiques, [155] des incohérences possibles entre charges atomiques et polarisabilités, ou la non prise en compte du transfert de charge et des interactions à plusieurs corps qui sont à l'origine de cet écart.

Vu la surestimation de l'association cation—anion dans l'acétonitrile avec tous les modèles, nous avons décidé de considérer également les sels 1:1 MX^{2+} comme état de référence pour l'estimation de ΔG_3 (voir tableau 14). L'ordre de sélectivité prédit est l'ordre déterminé expérimentalement avec *set1* et *set2*, pour les deux contre ions. Les valeurs – toujours exagérées – sont plus proches des valeurs expérimentales. A nouveau la tendance est inversée avec le *set2+pol*, à cause de la surestimation des valeurs de ΔG à l'état libre par rapport à l'état complexé.

Plusieurs conclusions importantes sont à tirer des résultats des mutations. Premièrement les détails de la structure des complexes et la prise en compte ou non des

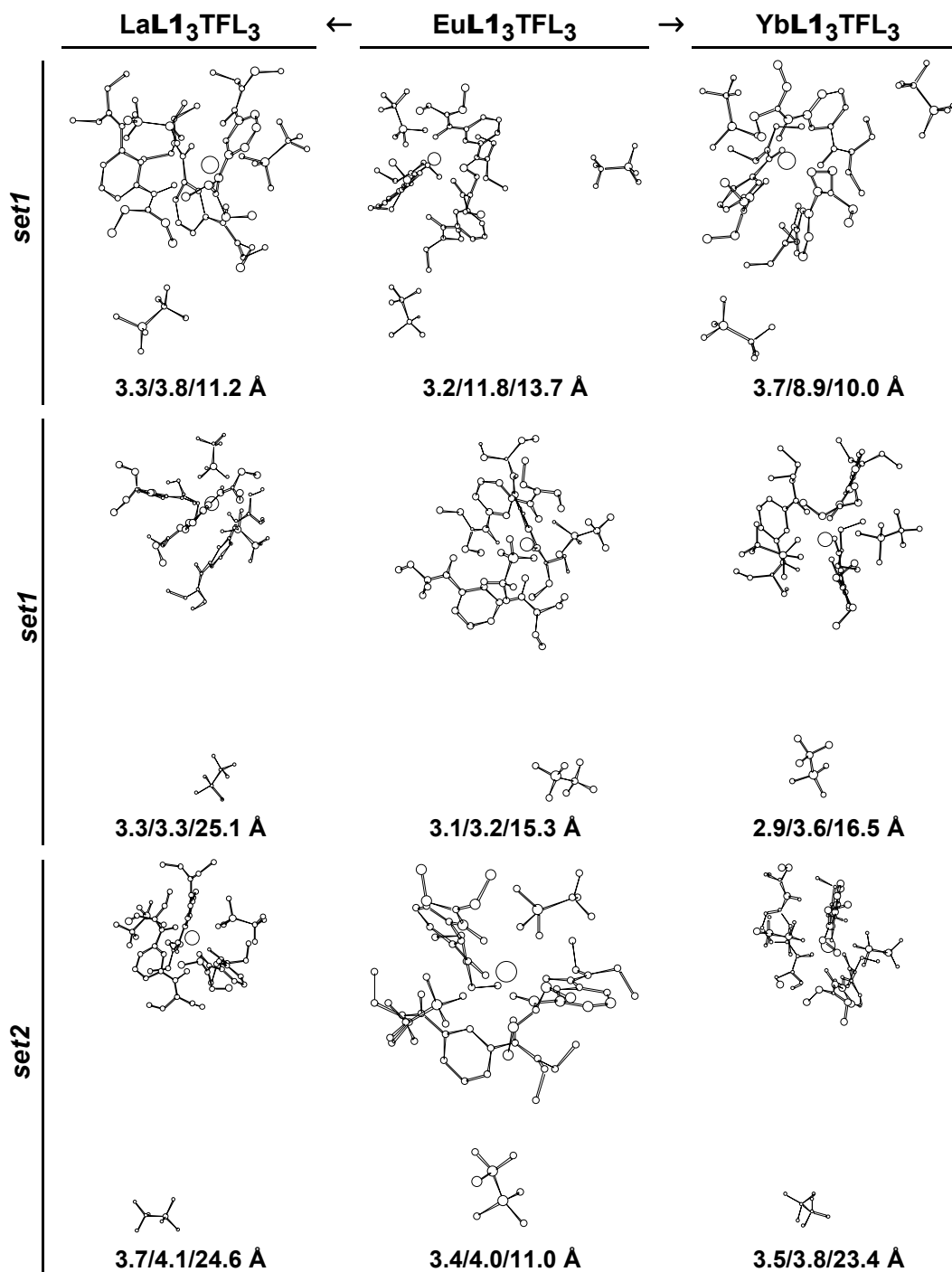


Figure 43 : Complexes $\text{ML1}_3\text{TFL}_3$ dans l'acétonitrile (M^{3+} set1 et set2) : situations initiales (Eu^{3+} , milieu) et finales (La^{3+} à gauche, Yb^{3+} à droite) obtenues lors de "mutations". Les valeurs numériques indiquées sont les distances $d_{\text{M} \cdots \text{TFL}}$ entre le cation M^{3+} et les trois TFL. Pour La^{3+} et Yb^{3+} elles sont calculées à la fin des "mutations". Pour le set1 il y a deux situations de départ. En haut les trois TFL sont à l'intérieur de la sphère de troncature, au milieu un contre ion est déjà au-delà du "cutoff" au début.

contre-ions dans les complexes influencent peu les valeurs de ΔG_4 . Ce sont surtout les valeurs de ΔG_3 des sels qui sont déterminantes pour la sélectivité observée. Il est donc important d'avoir une bonne représentation des sels dans l'acétonitrile. Dans ce contexte il faut noter que l'interaction $\text{M}^{3+} \cdots \text{X}^-$ dans nos calculs est vraisemblablement exagérée par

rapport aux interactions $M^{3+}\cdots\text{solvant}$, parce que le modèle de l'acétonitrile utilisé (sans polarisabilité) n'est vraisemblablement pas assez polaire vis-à-vis de cations très durs.

Deuxièmement, la sélectivité calculée dépend peu du set de paramètres employé pour le cation. Il ne suffit donc pas de choisir de "bons paramètres" pour les ions pour obtenir un résultat cohérent avec l'expérience. Il est nécessaire d'affiner une représentation cohérente du système simulé (énergies d'interaction $M^{3+}\cdots X^-$ par rapport aux interactions $M^{3+}\cdots\text{MeCN}$ et $\text{MeCN}\cdots X^-$), ce qui peut nécessiter la prise en compte explicite de la polarisabilité moléculaire, ou/et d'autres effets (transfert de charge, interactions à 3 corps, ...).

6 Conclusion · Conclusion

Cette étude théorique est, à notre connaissance, la première concernant la solvation des cations M^{3+} (La^{3+} , Eu^{3+} , Yb^{3+}) de la série des lanthanides ainsi que de leurs sels perchlorates et triflates dans un solvant non aqueux (l'acétonitrile). Elle est complétée par l'étude des agrégats $M(\text{MeCN})_n^{3+}$ par DM et MQ. Nous avons montré que la structure du solvant autour du soluté dépend de la taille du cation, avec des effets à courte et même à longue distance. La cinétique d'échange des molécules d'acétonitrile de la première sphère de solvation est très rapide dans le cas de Yb^{3+} , mais "infiniment plus lente" avec La^{3+} à l'échelle de temps de nos simulations (1 ns). Le modèle *set2+pol* avec solvant polarisable confirme le phénomène d'échange, en particulier pour le plus petit ion Yb^{3+} qui est aussi le plus "dur" et polarisant. De plus il conduit à des nombres de coordination nc en meilleur accord avec l'expérience que sans polarisation. Le *set2* mène à des nc trop grands, tandis que le *set1* donne des valeurs en meilleur accord avec "l'expérience" (en fait des analyses des nombres de coordination et distances à l'état solide). Les calculs de MQ sur les agrégats montrent l'importance des effets de transfert de charge et de polarisation et confirment la plus grande stabilité de l'agrégat $\text{Yb}(\text{MeCN})_{8+1}$ par rapport à $\text{Yb}(\text{MeCN})_9$.

La comparaison des sels MX_3 avec perchlorates ou triflates montre une forte tendance à former des paires intimes cinétiquement stables. Le résultat dépend néanmoins de la situation initiale. Nous avons calculé que la formation de paires d'ions intimes est plus facile avec un petit cation (Yb^{3+}), et plus facile avec l'anion TFL que PCL. Pour PCL, nos analyses ne permettent pas d'expliquer pourquoi "à longue distance", La^{3+} semble moins attirer l'anion PCL que ne le fait Yb^{3+} . Nous devons en tirer une leçon pour les simulations dans l'eau ou dans un environnement plus dissociant que l'acétonitrile : le statut des contre ions doit être simulé sur des périodes très longues, en étudiant si des situations initiales différentes les unes des autres convergent vers un même équilibre thermodynamique. Par rapport à l'expérience tous nos calculs (*set1*, *set2* et *set2+pol*) semblent surestimer la coordination des anions PCL et TFL par les cations M^{3+} . Ceci peut

résulter d'une sous-estimation des interactions $M^{3+} \cdots$ acétonitrile, due à l'absence de terme explicite de polarisation sur MeCN. Les simulations avec *set2+pol* exagèrent aussi le degré d'association cation-anion et mènent à des modes de coordination des anions en contradiction avec l'expérience. Nous avons également déterminé la stabilité thermodynamique relative des sels en terme d'énergie libre de formation des paires intimes et montré que l'ordre de stabilité croissante est $LaX_3 < EuX_3 < YbX_3$ pour $X=PCL$ ou TFL.

Nous avons ensuite étudié les complexes de type ML_3X_3 et comparé les résultats de nos calculs dans l'acétonitrile à la structure et la sélectivité observées expérimentalement. L'accord entre les structures simulées et celles à l'état solide est bon ($\pm 0.2 \text{ \AA}$). La stoechiométrie expérimentale 1:3 est conservée lors des simulations. Le choix précis des paramètres des cations ne semble pas être un facteur crucial comme le montrent les calculs effectués avec les *set1* et *set2* qui mènent à des résultats structuraux et des valeurs énergétiques relatives très similaires. Les simulations de complexes sans contre ions correspondent à des situations réelles où l'anion est très mou (PF_6^- , BPh_4^-) ou isolé par piégeage. Dans les simulations avec contre-ions $X=PCL, TFL$, les anions peuvent se coordonner à M^{3+} et on observe dans certains cas un début de décoordination du ligand, conduisant à une coordination non optimale dans le cas des triflates. Le degré de symétrie des complexes ML_3^{3+} dépend également de la taille du cation. Les structures simulées diffèrent de celles à l'état solide en ce qui concerne la position des contre ions et leurs interactions avec le cation M^{3+} . Deux explications sont possibles : 1.) Il s'agit d'effets dynamiques qui sont plus importants en solution que dans un cristal. 2.) Il s'agit d'un artefact résultant de l'interaction cation-anion exagérée.

Pour calculer la sélectivité de complexation, nous avons établi les données thermodynamiques (ΔG_3 , ΔG_4 , $\Delta \Delta G$) pour les complexes ML_3^{3+} seuls (sans contre ions) et avec anions perchlorates / triflates en solution dans l'acétonitrile. Cette étude a montré qu'on pouvait reproduire qualitativement la tendance des constantes de stabilités expérimentales malgré la simplicité du champ de force, et les énergies d'interaction très élevées mises en jeu. Cependant, dans l'absolu, les valeurs de $\Delta \Delta G$ calculées sont très nettement exagérées. L'origine de cette exagération n'est pas claire. Les calculs ont également révélé un effet de contre ion marqué, qui peut mener jusqu'à l'inversion de l'ordre des énergies libres de complexation et ainsi à des résultats en contradiction avec l'expérience. Dans ces cas, la valeur ΔG_3 concernant les sels non complexés est à l'origine de cet écart.

Cette étude est importante au niveau des études de complexation dans des solvants non aqueux, ^[131] aussi bien que pour la complexation par des ligands contenant des sites azotés, comme des dérivés de la pyridine.

Globalement ces travaux indiquent que la taille exacte du cation n'est pas déterminante quand on utilise des potentiels simples de type 1-6-12 avec des règles de

combinaison de LORENTZ-BERTHELOT, et que des rayons plus petits que ceux déterminés à partir des propriétés d'hydratation mènent à des meilleurs résultats dans l'acétonitrile, pourvu que la séquence des rayons soit raisonnable. Des modèles à charge fixe ne prennent pas en compte la réorganisation électronique lors de la coordination du cation, ni le transfert de charge ou la contribution de la polarisation. Pour des raisons de temps de calcul, nous avons limité notre étude aux interactions par paires, en ajoutant un terme de polarisation à l'énergie potentielle. Ceci améliore la description de la solvatation des cations libres (sans contre ions), mais mène à un déséquilibre des interactions anion *vs* solvant avec le cation. La coordination des anions est exagérée par rapport au solvant. Il reste à élucider si ces résultats sont tributaires d'un choix non optimal de charges et d'une représentation insuffisante de la polarisabilité. Il peut aussi être utile de comparer des modèles d'atomes unis *vs* atomes explicites du solvant et de tester des systèmes simplifiés en phase gazeuse par rapport à l'expérience. [156]

Références bibliographiques du chapitre 2

Bibliographic references for chapter 2

- [116] LEHN, J. M., 1973, *Struct. Bonding*, **161**, 1-69.
- [117] RIZKALLA, E. N. et CHOPPIN, G. R., 1994, dans *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths. Lanthanides/Actinides : Chemistry*, édité par K. A. Gschneider Jr., L. Eyring, G. R. Choppin et G. H. Lander (Elsevier Science B. V., New York), pp. 529-558.
- [118] a) BÜNZLI, J.-C. et MILICIC-TANG, A., 1994, dans *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths. Lanthanides/Actinides: Chemistry*, édité par K. A. Gschneider Jr., L. Eyring, G. R. Choppin et G. H. Lander (Elsevier Science B. V., New York), pp. 305-366 et références citées; b) LINCOLN, S. F., 1986, *Adv. Inorg. Bioinorg. Mech.*, **4**, 217-287.
- [119] a) IMPEY, R. W., MADDEN, P. A. et McDONALD, I. R., 1983, *J. Phys. Chem.*, **87**, 5071-5083; b) CLEMENTI, E., 1976, *Determination of Liquid Water Structure, Coordination Numbers for Ions and Solvation for Biological Molecules*. (Springer Verlag, Berlin); c) HEINZINGER, K., 1985, *Pure Appl. Chem.*, **57**, 1031-1042.
- [120] a) GUARDIA, E. et PINZON, R., 2000, *J. Mol. Liq.*, **85**, 33-44 ; b) KALUGIN, O. N., VOLOBUEV, M. N., ISHCHENKO, A. V. et ADYA, A. K., 2000, *J. Mol. Liq.*, **85**, 299-312.
- [121] a) GALERA, S., LLUCH, J. M., OLIVA, A., BERTRAN, J., FOGLIA, F., HELM, L. et MERBACH, A. E., 1994, *New J. Chem.*, **17**, 773-779; b) VAN VEGGEL, F. C. J. M. et REINHOUDT, D., 1999, *Chem. Eur. J.*, **5**, 90-95.
- [122] a) MEIER, W., BOPP, P., PROBST, M. M., SPOHR, E. et LIN, J. I., 1990, *J. Phys. Chem.*, **94**, 4672-4682; b) AUFFINGER, P. et WIPFF, G., 1991, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5976-5988; c) KOWALL, T., FOGLIA, F., HELM, L. et MERBACH, A. E., 1995, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 3790-3799.
- [123] ÅQVIST, J., 1990, *J. Phys. Chem.*, **94**, 8021-8024.
- [124] BERNY, F., MUZET, N., TROXLER, L., DEDIEU, A. et WIPFF, G., 1999, *Inorg. Chem.*, **38**, 1244-1252.
- [125] JORGENSEN, W. L. et BRIGGS, J. M., 1988, *Mol. Phys.*, **63**, 547-558.
- [126] BÜNZLI, J.-C. G., ANDRE, N., ELHABIRI, M., MULLER, G. et PIGUET, C., 2000, *J. Alloys & Compounds*, **303-304**, 66-74.
- [127] a) SHEN, Q., HU, J.-Y. et JIN, Z.-S., 1990, *J. Chin. Rare Earth Soc.*, **8**, 359-361; b) HU, J.-Y., SHEN, Q. et JIN, Z.-S., 1990, *Chinese Sci. Bull.*, **35**, 1090-1092.
- [128] a) YAMAGUCHI, T., NOMURA, M., WAKITA, H. et OHTAKI, H., 1988, *J. Chem. Phys.*, **89**, 5153-5159; b) COSSY, C., HELM, L., POWELL, D. H. et MERBACH, A. E., 1995, *New J. Chem.*, **19**, 27-35; c) HABENSCHUSS, A. et SPEDDING, F. H., 1979, *J. Chem. Phys.*, **70**, 3758-3762; d) HABENSCHUSS, A. et SPEDDING, F. H., 1979, *J. Chem. Phys.*, **70**, 2797-2806; e) HABENSCHUSS, A. et SPEDDING, F. H., 1980, *J. Chem. Phys.*, **71**, 442-450.
- [129] a) RIZKALLA, E. N. et CHOPPIN, G. R., 1991, dans *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, édité par K. A. Gschneider Jr. et L. Eyring (Elsevier Science), pp. 393-442; b) HAY, B. P., 1991, *Inorg. Chem.*, **30**, 2876-2884 et références citées.
- [130] DEACON, G. B., GÖRTLER, B., JUNK, P. C., LORK, E., MEWS, R., PETERSEN, J. et ZEMWA, B., 1998, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 3887-3891.
- [131] BÜNZLI, J.-C. et MILICIC-TANG, A., 1996, *Inorg. Chim. Acta*, **252**, 221-228.
- [132] CORDIER, P.-Y., 1996, *Thèse* (Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand).
- [133] a) RENAUD, F., PIGUET, C., BERNARDINELLI, G., BÜNZLI, J.-C. G. et HOPFGARTNER, G., 1997, *Chem. Eur. J.*, **3**, 1646-1659; b) RENAUD, F., PIGUET, C., BERNARDINELLI, G., BÜNZLI, J.-C. G. et HOPFGARTNER, G., 1997, *Chem. Eur. J.*, **3**, 1660-1667.
- [134] a) ALBERTSSON, J. et ELDING, I., 1977, *Acta Cryst.*, **B33**, 1460; b) GERKIN, R. E. et REPPART, W. J., 1984, *Acta Cryst.*, **C40**, 781; c) HARROWFIELD, J. M. B., KEPERT, D. L., PATRICK, J. M. et WHITE, A. H., 1983, *Aust. J. Chem.*, **36**, 483-492; d) CHATTERJEE, A., MASLEN, E. N. et WATSON, K. J., 1988, *Acta Cryst.*, **B44**, 381-386.
- [135] COSSY, C. et MERBACH, A. E., 1988, *Pure Appl. Chem.*, **60**, 1785-1796

- [136] a) COSSY, C., HELM, L. et MERBACH, A. E., 1988, *Inorg. Chem.*, **27**, 1973-1979; b) COSSY, C., HELM, L. et MERBACH, A. E., 1989, *Inorg. Chem.*, **28**, 2699-2703.
- [137] PISANIELLO, D. L., HELM, L., MEIER, P. et MERBACH, A. E., 1983, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4528-4536.
- [138] ALLEN, F. H. et KENNARD, O., 1993, *Chem. Des. Autom. News*, **8**, 31-37.
- [139] a) SHANNON, R. D. et PREWITT, C. T., 1970, *Acta Cryst.*, **26**, 1046-1048; b) SHANNON, R. D. et PREWITT, C. T., 1969, *Acta Cryst.*, **25**, 925-945.
- [140] a) DOLG, M., STOLL, H., SAVIN, A. et PREUSS, H., 1989, *Theoret. Chim. Acta*, **75**, 173-194; b) DOLG, M., STOLL, H. et PREUSS, H., 1993, *Theoret. Chim. Acta*, **85**, 441-450.
- [141] EHLERS, A. W., BÖHME, M., DAPPRICH, S., GOBBI, A., HÖLLWARTH, A., JONAS, V., KÖHLER, K. F., STEGMANN, R., VELDKAMP, A. et FRENKING, G., 1993, *Chem. Phys. Lett.*, **208**, 111.
- [142] DUNNING, T. H. et HAY, P. J., 1976, *Modern Theoretical Chemistry* (Plenum, New York), pp. 1-28.
- [143] a) BÜNZLI, J.-C., MILICIC-TANG, A. et MABILLARD, C., 1993, *Helv. Chim. Acta*, **76**, 1292-1305; b) BÜNZLI, J.-C. G. et MABILLARD, C., 1986, *Inorg. Chem.*, **25**, 2750-2754; c) BÜNZLI, J.-C. G., YERSIN, J.-R. et MABILLARD, C., 1982, *Inorg. Chem.*, **21**, 1471-1476; d) BÜNZLI, J.-C. G., MABILLARD, C. et YERSIN, J.-R., 1982, *Inorg. Chem.*, **21**, 4214-4218; e) BÜNZLI, J.-C. G. et KASPAREK, V., 1991, *Inorg. Chim. Acta*, **182**, 101-107; f) DiBERNARDO, P., CHOPPIN, G. R., PORTANOVA, R. et ZANONATO, P., 1993, *Inorg. Chim. Acta*, **12**, 85-91; g) BÜNZLI, J.-C. G. et MABILLARD, C., 1986, *J. Less-Common Met.*, **126**, 379-388.
- [144] BOEHME, C. et WIPFF, G., 1999, *Inorg. Chem.*, **38**, 5734-5741.
- [145] SPENCER, S., GAGLIARDI, K., HANDY, N. C., IOANNOU, A. G., SKYLARIS, C.-K., WILLETTTS, A. et SIMPER, A. M., 1999, *J. Phys. Chem. A*, **103**, 1831-1837.
- [146] LORING, J. S. et FAWCETT, W. R., 1999, *J. Phys. Chem. A*, **103**, 3608-3617.
- [147] a) PILLOUD, F. et BÜNZLI, J.-C. G., 1987, *Inorg. Chim. Acta*, **139**, 153-154; b) BÜNZLI, J.-C. G. et YERSIN, J.-R., 1979, *Inorg. Chem.*, **18**, 605-607; c) BÜNZLI, J.-C. G., MERBACH, A. E. et NIELSON, R. M., 1987, *Inorg. Chim. Acta*, **139**, 151-152.
- [148] a) WIPFF, G. et TROXLER, L., 1994, dans *Computational Approaches in Supramolecular Chemistry*, édité par G. Wipff (Kluwer, Dordrecht), pp. 319-348; b) BEUDAERT, P., LAMARE, V., DOZOL, J.-F., TROXLER, L. et WIPFF, G., 1999, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 2515-2524.
- [149] GUILBAUD, P. et WIPFF, G., 1993, *J. Phys. Chem.*, **97**, 5685-5692.
- [150] MARCUS, Y., 1985, *Ion Solvation* (Wiley, Chichester).
- [151] GARCIA-LOZANO, J., SOTO, L., FOLGADO, J.-V., ESCRIVA, E. et LEGROS, J.-P., 1996, *Polyhedron*, **15**, 4003-4009.
- [152] DU PREEZ, J. G. H. et VAN BRECHT, B. J. A. M., 1989, *Inorg. Chim. Acta*, **162**, 49-56.
- [153] PIETRASZKIEWICZ, M., KARPIUK, J. et PIETRASZKIEWICZ, O., 1997, *Ann. Quím. Int. Ed.*, **93**, 171-173.
- [154] BÜNZLI, J.-C. G. et BERNARDINELLI, G., *communication privée*.
- [155] RAMNARAYAN, K., RAO, B. G. et SINGH, U. C., 1990, *J. Chem. Phys.*, **92**, 7057-7067.
- [156] DAVIDSON, W.R. et KEBARLE, P., 1976, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6125-6133.

Chapitre 3 · Chapter 3

(E)

Extraction sélective de terres rares par des dérivés phosphorylés de calix[4]arènes : modélisation et simulations à une interface eau / chloroforme

Selective extraction of lanthanide cations by tetraphosphine oxide substituted calix[4]arenes: a molecular dynamics study at a water / chloroform interface

"Ion-pair extraction is a process in which three compartments are involved, the aqueous layer, the organic layer, and the interphase (phase boundary). Our physical chemical knowledge of the behavior of compounds in the aqueous layer can be considered as good, of that in the organic layer as fair, and of that in the interphase as almost nonexistent."

Arne Brändström, 1982, *Pure & Appl. Chem.*, **54**, 1769-1782

1 Introduction

The search for efficient receptor molecules for the extraction and separation of trivalent rare earth metal ions is of increasing importance. A new class of neutral receptor molecules bearing a calix[4]arene platform and four phosphine oxide arms (see figure 44), a functionality which is relevant for the complexation of lanthanides and actinides, [157] are promising candidates for the selective extraction of M^{3+} lanthanide cations. [158] The chemistry of cation binding by calixarenes [159] has been extensively studied throughout the last two decades.

Recent studies of the competitive extraction of 11 rare-earth metal ions (La, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Dy, Ho, Er, Yb and Y) by the tetra-substituted calixarene **L5** (see figure

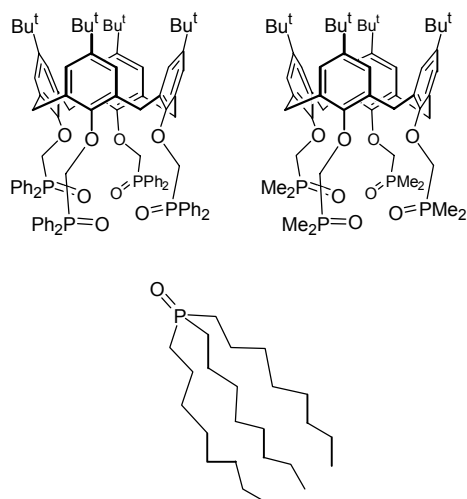


Figure 44 : On top: the calixarenes **L5** (left) and **L6** (right). On the bottom: tri-*n*-octylphosphine oxide (TOPO).

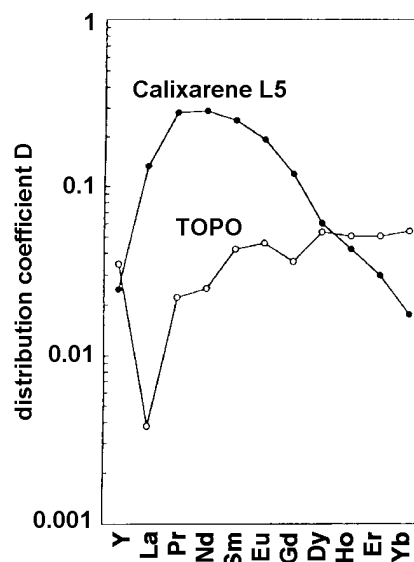


Figure 45 : Distribution coefficient for the competitive extraction of 11 rare-earth metal ions ($[M^{3+}] = 0.001$ M) by ligand **L5** (0.002 M), compared to tri-*n*-octylphosphine oxide (0.008 M) in 1,2-dichloroethane loaded with 0.9 M $Al(NO_3)_3$.

44) have revealed a higher extraction efficiency and a better separation factor than for tri-*n*-octylphosphine oxide (TOPO, figure 44), as well as an increased selectivity for cations of the middle of the series (see figure 45).

Although the extraction properties of these species were characterized and an overall 1:1 stoichiometry was established, [160] little is known about the structure of the extracted neutral ML_5X_3 complex and the binding mode of **L5** and X. After our study was performed, NMR data on a related calix[4]arene **L6** substituted at the lower rim by dimethylphosphinoylmethoxy-binding arms (Figure 44) was published. [161] From these studies it can be inferred that several solution structures are possible for LaL_6^{3+} complexes in acetonitrile, depending on the $[La^{3+}]$ vs $[L_6]$ ratio and the water content. In the presence of water, La^{3+} is essentially coordinated by the four P=O groups and by water molecules while under anhydrous conditions the metal ion shifts deeper into the calixarene cavity. Furthermore the formation of 1:2 complexes was suggested based on ^{31}P and 1H NMR data.

To the best of our knowledge, no experimental structural data is available for lanthanide complexes with calix[4]arenes substituted by 4 chelating binding arms. No direct evidence for inclusive coordination of the cation in the calixarene cavity nor for an *exo* binding mode is thus available. Nevertheless photophysical studies on several lanthanide complexes with calix[4]arenes hint at the incapsulation of the trivalent rare earth cation which is well shielded from solvent molecules. [162] A scan of the Cambridge Crystallographic Structural Database (CCSD [163]) shows that some structures with 2 chelating binding arms are known, leaving open positions in the coordination sphere of the M^{3+} cation, which are mainly filled by coordinating anions like picrate. The most

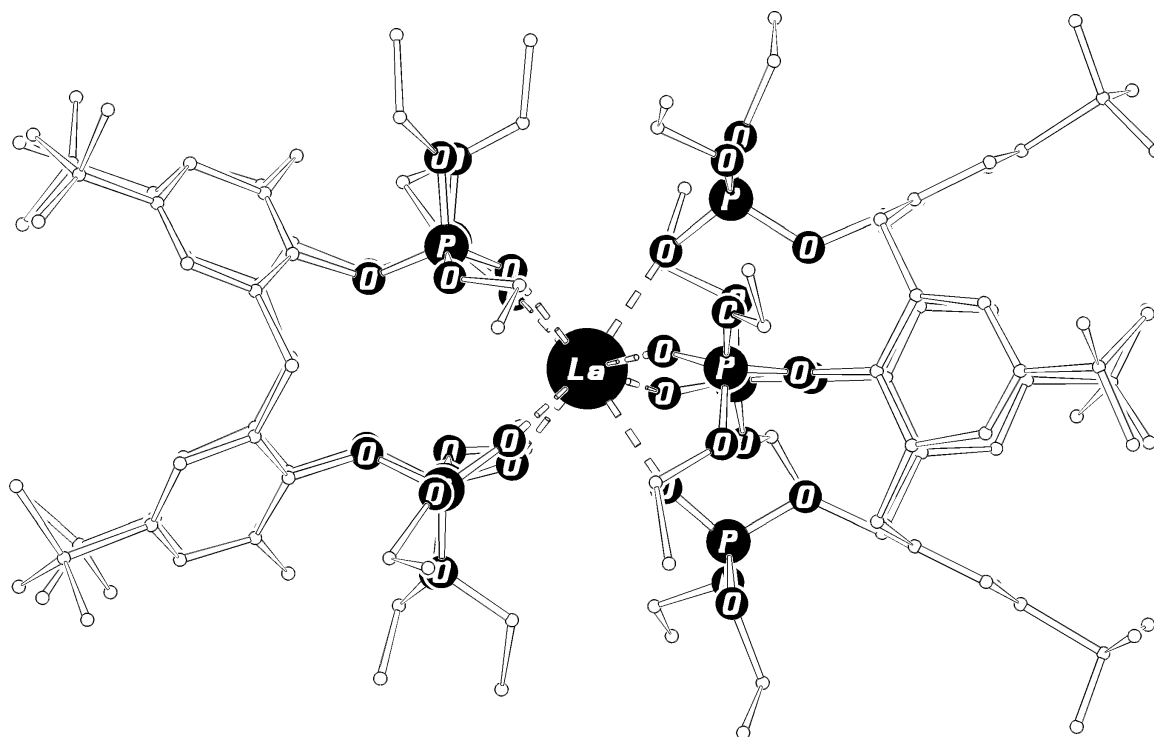


Figure 46 : Solid state structure of a 2:1 complex of tetrakis-O-(diethoxyphosphoryl)-p-tert-butylcalix[4]arene and lanthanum picrate crystallized from solution by HARROWFIELD *et al.* [164]

closely related structure with respect to the calixarene **L5** is the solid state structure of a 2:1 complex of tetrakis-O-(diethoxyphosphoryl)-p-tert-butylcalix[4]arene and lanthanum picrate solved by HARROWFIELD *et al.* (see figure 46). [164] In solution this complex readily dissociates into a 1:1 species and is extracted as such as inferred from the ^1H NMR spectrum in deuteriochloroform and from extraction experiments at various concentrations of lanthanum picrate. [164]

We present a theoretical investigation by QM and MD calculations on calixarene **L5** and selected fragments. The first part focuses on some methodological aspects of modeling the calixarene **L5** concerning the choice of the charge distribution and the evaluation of $\text{M}^{3+} \cdots \text{L5}$ interaction energies. A closer look on the anisole part of the calixarene reveals important features comparing charged and neutral M^{3+} complexes. This is followed by a detailed study of the structural features related to cation complexation and extraction, in terms of the intrinsic binding mode of the ligand **L5** and of counterion effects as a function of the cation size and of the solvent environment. For this purpose we have simulated L5MX_3 complexes with $\text{M}=\text{La}^{3+}$, Eu^{3+} , Yb^{3+} and $\text{X}=\text{NO}_3^-$ using molecular dynamics in dry chloroform solution and at a water/chloroform interface represented explicitly. The importance of the interface has already been pointed out for analogous extractant molecules, which are highly surface active. [165] Furthermore the interface bears some analogy with a water saturated extraction phase as it provides at the same time a hydrophilic and hydrophobic microenvironment for the complex that is going to be extracted. The position and orientation of the complexes at the interface and the coordination of M^{3+} by **L5** are investigated.

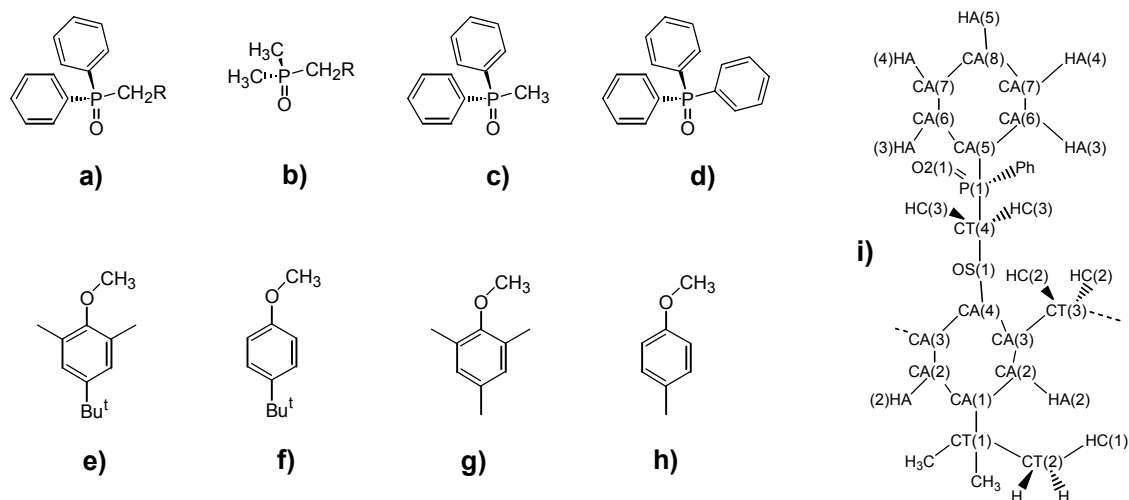


Figure 47: Fragments used for the charge derivation of calixarene **L5**. a) to d) are diphenylphosphinoylmethane derivatives, e) to h) anisole derivatives. i) shows the atom types and numbering in the assembled calixarene base unit.

2 Modeling the calix[4]arene **L5**

All initial structures were model built, starting from crystal data for the uncomplexed ligand **L5** [166] and introducing a cation into the lower rim cavity, in order to make all four "P=O"-arms converge towards the cavity center. We assumed a 1:1 stoichiometry, which was inferred from the slopes of the $\log D$ vs $\log [\text{L5}]_{\text{org}}$ plots obtained for the extraction experiments. [158] The force field parameters are described in chapter 1 and were taken from former work and from literature data. We chose a non-covalent representation of the interactions between the +3 e charged cation and the ligand **L5**, in order to allow for a dynamic coordination of the cation. Charges for **L5** were derived from electrostatic potentials that were either calculated *ab initio* at the HF 6-31G* level or taken from literature data as will be discussed below. For this purpose we have divided the calixarene into two representative fragments for which the charges have been calculated separately: diphenylphosphinoylmethane and *tert*-butyl-anisole (see figure 47).

2.1 Charge distributions as calculated or taken from the literature

In the simulations of lanthanide cation complexes with calixarene **L5**, the $\text{M}^{3+} \cdots \text{L5}$ interactions are governed by electrostatics due to the high +3 e charge of the cation. In order to reproduce the specific interactions between upper rim, cone and lower rim moiety of the calixarene and M^{3+} , it is crucial to adopt an adequate charge distribution for **L5**. We have thus developed and compared several such charge distributions, investigating separate fragments for the P=O binding arms and for the cone moiety (Figure 47). The binding arms bear diphenylphosphinoylmethane moieties and charges

Table 19 : Partial charges for the diphenylphosphinomethane moiety obtained by different methods.

^a	ESP-MNDO		MULLIKEN ^b		ESP - <i>ab initio</i> ^{b,c}
Reference	[167a]	[167a]	[167b]	[167b]	this work
Structure	Fig. 47a	Fig. 47b	Fig. 47c	Fig. 47c ^d	Fig. 47d
P=O					
P(1)	0.870	1.157	0.954	0.889	1.031
O2(1)	-0.860	-0.920	-0.800	-1.025	-0.803
-CH₂-					
CT(4)	-0.540	-0.578			-0.517
HC(3)	0.190	0.100			0.138
phenyl					
CA(5)	-0.100		0.013	0.039	-0.136
CA(6)	-0.150		-0.140	-0.127	-0.109
CA(7)	-0.160		-0.117	-0.094	-0.146
CA(8)	-0.100		-0.094	-0.038	-0.075
HA(3)	0.170		0.122	0.106	0.135
HA(4)	0.160		0.099	0.151	0.133
HA(5)	0.150		0.102	0.164	0.122

^a Atom codes correspond to figure 47i. ^b RHF 6-31G* basis set. ^c Calculated with the Spartan software using a method based on uniform sampling of data points extending outward from the VAN DER WAALS (contact) surface. ^d Eu³⁺ complex.

Table 20 : Partial charges for the anisole moiety obtained by different methods.

a	ESP							MULLIKEN	CHARMM	GASTEIGER	
	ab initio ^b				MNDO	Mean					
Reference	this work				[168]	[171]		[167b]	[167b] ^c	[169]	[170]
Structure	Fig. 47e	Fig. 47f	Fig. 47g	Fig. 47h				Fig. 47f	Fig. 47f		
Calix											
CA(1)	-0.067	-0.130	0.380	0.247	0.460	-0.05	-0.067	0.261	0.313	-0.115	-0.041
CA(2)	-0.393	-0.156	-0.553	-0.255	-0.658	-0.37	-0.156	-0.166	-0.099	-0.115	-0.052
CA(3)	0.217	-0.322	0.243	-0.313	0.452	0.23	-0.097	-0.270	-0.225	0.00	-0.012
CA(4)	-0.030	0.487	-0.076	0.459	-0.225	-0.05	-0.030	0.395	0.270	0.11	0.136
CT(3)	-0.162		-0.107		-0.370	-0.24	-0.107			-0.18	0.002
OS(1)	-0.336	-0.499	-0.310	-0.485	-0.264	-0.33	-0.398	-0.444	-0.807	-0.34	-0.400
HA(2)	0.181	0.141	0.223	0.172	0.243	0.21	0.184	0.094	0.189	0.115	0.062
HC(2)	0.052		0.039		0.112	0.09	0.052			0.09	0.036
^tBu											
CT(1)	0.744	0.724	-0.268	-0.332	0.018	0.59	0.729	0.185	0.068	0.115	-0.013
CT(2)	-0.371	-0.369			-0.263	-0.36	-0.370	-0.322	-0.281	-0.27	-0.056
HC(1)	0.065	0.065			0.078	0.08	0.094	0.090	0.114	0.09	0.024
Methyl											
CT(4)	0.096	0.192	0.063	0.178	-0.151	-0.15	0.190	-0.054	0.037	-0.04	0.170
HC(3)	0.041	0.019	0.049	0.042	0.107	0.09	0.049	0.095	0.192	0.09	0.010

^a Atom codes correspond to figure 47i. ^b RHF 6-31G* basis set. ^c Eu³⁺ complex.

Table 21 : Charge distributions tested for the calixarene **L5** adapted from the values presented in tables 19 and 20.

Charge distribution	<i>set1</i>	<i>set2</i>	<i>set3</i>	<i>set4</i>	<i>set5</i>
P=O					
P(1)	1.031	1.031	0.954	0.889	0.000
O2(1)	-0.803	-0.803	-0.800	-1.025	-1.025
-CH₂-					
CT(4)	-0.052	-0.052	-0.049	0.037	0.037
HC(3)	0.090	0.187	0.100	0.192	0.192
phenyl					
CA(5)	-0.136	-0.136	0.000	0.039	0.039
CA(6)	-0.109	-0.109	-0.120	-0.127	-0.127
CA(7)	-0.146	-0.146	-0.100	-0.094	-0.094
CA(8)	-0.075	-0.075	-0.082	-0.038	-0.038
HA(3)	0.135	0.150	0.134	0.106	0.106
HA(4)	0.133	0.148	0.105	0.151	0.151
HA(5)	0.122	0.137	0.113	0.164	0.164
calix					
CA(1)	-0.115	-0.146	0.261	0.250	0.250
CA(2)	-0.115	-0.150	-0.166	-0.120	-0.120
CA(3)	0.000	-0.287	-0.270	-0.240	-0.240
CA(4)	0.110	0.289	0.395	0.250	0.250
CT(3)	-0.180	-0.180	0.000	-0.050	-0.050
OS(1)	-0.340	-0.802	-0.444	-0.807	-0.807
HA(2)	0.115	0.325	0.094	0.140	0.140
HC(2)	0.090	0.187	0.000	0.000	0.000
^tBu					
CT(1)	0.115	0.115	0.185	0.035	0.035
CT(2)	-0.270	-0.270	-0.322	-0.290	-0.290
HC(1)	0.090	0.090	0.090	0.097	0.097

^a Atom codes correspond to figure 47h.

were partly taken from former work on CMPO or phosphoryl derivatives carried out in our laboratory (Figure 47a-c [167]) or calculated from scratch (Figure 47d). The calixarene cone is composed of anisole subunits, and we have considered the derivatives shown in figure 47e-h with/without the *tert*-butyl group and the *para*-methyl substituents. The calculated charges were compared with literature data, [168] with data from CHARMM, [169] with GASTEIGER charges [170] and with previous work carried out in our laboratory. [171]

Table 19 shows the charge distribution for the phosphine oxide fragment, table 20 the anisole values. We have adapted several charge distributions from these results in order to check whether we could reproduce the ratio of the QM interaction energies between phosphoryl and anisole part of the ligand. The five tested charge distributions are summarized in table 21. *Set1* and *set2* are derived from our *ab initio* results for the phosphoryl part, whereas the anisole moiety in *set1* was modeled by CHARMM charges,

as they are more "neutral" than the other partial charges which seem to exaggerate the polarity of the carbon atoms. In *set2*, we artificially increased the charge on the anisole OS(1) atom to be comparable to the phosphoryl O2(1) and the water oxygens ($q_{\text{O}_{\text{H}_2\text{O}}} = -0.834$ e). The other anisole charges in *set2* were adapted to maintain neutrality. We have also tested two sets of MULLIKEN charges derived from charged LEu^{3+} complexes (*set3*) or neutral LEuCl_3 ones (*set4*). *Set5* was derived from *set4* by removing the positive charge on the phosphorus atom in order to minimize repulsion with Eu^{3+} and leads thus to an unbalanced (non-zero) total charge.

In order to choose one charge distribution among *set1-set5*, which will be used for our MD simulations, we have calculated the QM *ab initio* interaction energies between Eu^{3+} and the anisole *vs* phosphine oxide fragment. Next we describe the underlying QM calculations on the Eu^{3+} ...anisole interactions and in 2.3 these results are compared to MD interaction energies obtained with *set1* to *set5*.

2.2 QM study of the anisole moiety

Quantum mechanical computations offer a source of valuable information on structural, electronic and energy features of non-covalent interactions, [172] and such data is not yet available for trivalent lanthanide nor actinide ions. Furthermore anisole represents a particularly interesting target as it is a simple analogue of the main structural component found in calixarene and spherand macrocycles. Cation binding to anisole has previously been investigated for alkaline and alkaline earth metal ions. [173]

We consider the charged 1:1 anisole: M^{3+} complexes and calculate the interaction energy ΔE between anisole and M^{3+} in the absence of other competing interactions. We focus on the oxygen binding site, whereas previous work has shown that anisole is an ambidentate ligand offering an oxygen and an arene binding site. [173] In addition to the charged complex, we investigate the effect of neutralizing counterions for an anisole: MCl_3 complex, which is closer to the one expected in condensed phases, both in terms of metal cation effective charge and coordination number. Indeed, in liquid-liquid extraction experiments, the cation is neutralized by accompanying counterions. In solid state structures, most of the lanthanide and actinide cations are also coordinated by neutralizing counterions.

Details of the QM *ab initio* calculations are given in chapter 2, page 75. Additionally we included one 3d polarization function on the P atom (of exponent $\zeta_{3d} = 0.37$) leading to the DZ basis set. The DZ* basis set has additional polarization functions on the anisole and Cl atoms (exponents being $\zeta_{3dC} = 0.75$, $\zeta_{3dO} = 0.85$, $\zeta_{2pH} = 0.80$, $\zeta_{3dCl} = 0.60$). The anisole ligand and its protonated form were optimized using analytical gradients and the DZ* basis set, whereas the M^{3+} complexes were optimized with the DZ basis set as described in refs. [174] and the corresponding interaction

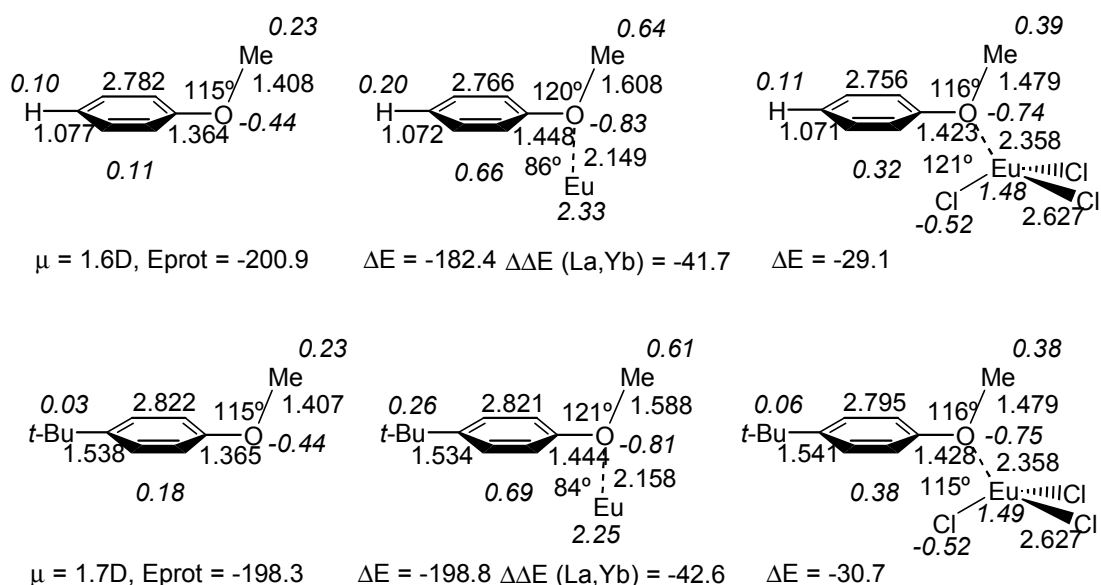


Figure 48 : Optimized distances (Å) and angles (°) in the free anisole derivative **L** (left), the LM^{3+} (center) and LMCl_3 (right) complexes. MULLIKEN charges (in italics) on selected fragments or atoms. ΔE is the interaction energy (kcal mol^{-1}) between **L** and Eu^{3+} (in LEu^{3+} complexes) or between **L** and EuCl_3 (in LEuCl_3 complexes). $\Delta\Delta E(\text{La,Yb})$ is the difference in the interaction energies calculated in the corresponding Yb^{3+} and La^{3+} complexes. (**L**=anisole; *tert*-butyl-anisole).

energies ΔE , MULLIKEN charges and dipole moments were recalculated with the DZ^* basis set.

The interaction energy ΔE in the LM^{3+} complex was calculated as $\Delta E = E(\text{LM}) - E(\text{L}) - E(\text{M}^{3+})$, and in the LMCl_3 complex as $\Delta E = E(\text{LMCl}_3) - E(\text{L}) - E(\text{MCl}_3)$, using all optimized corresponding geometries. As the basis set superposition error (BSSE) calculated for related systems using the counterpoise method [175] was small and nearly constant (from -2 to -4 kcal mol^{-1}), we report uncorrected ΔE values for simplicity.

The most important energy, structural (distances and angles) and electronic (atomic charges) results are summarized in figure 48. In the LM^{3+} complex, ΔE increases with the cation hardness (La , Eu , Yb). This is why, for simplicity, we primarily discuss the Eu^{3+} complex, with the cation of intermediate size, and report the corresponding ΔE , as well as the $\Delta\Delta E(\text{La,Yb})$ energy difference between the La^{3+} and Yb^{3+} complexes, which measures the anisole "cation selectivity".

One observes (Figure 48) important electron transfer to the cation. Its positive charge is about 2.3 e in LEu^{3+} and 1.5 e in the neutral LEuCl_3 complex. This is a possible source for problems when simulating anisole derivatives and lanthanide cations by MD methods, where fixed charge distributions are used.

The unsubstituted anisole interacts better than for example pyridine (182 and 174 kcal mol^{-1} , respectively), while its *tert*-butyl derivative interacts only 10 kcal mol^{-1} less than an amide group, revealing a marked *para* substituent effect (of about 16 kcal mol^{-1}). As a consequence cation encapsulation at the lower rim of calixarene derivatives results from a significant participation (40 to 50 %) of the calixarene moiety, including the stabilizing

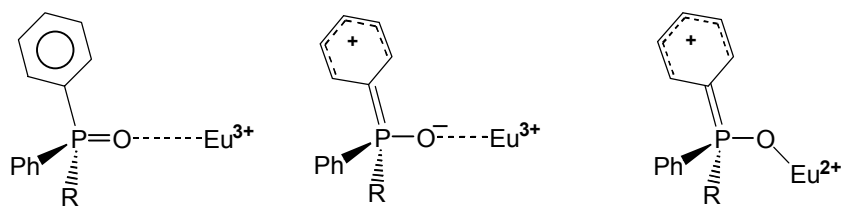


Figure 49 : Schematic representation of the interaction between Eu^{3+} and one phosphoryl binding arm of calixarene **L5**, which highlights the interactions between cation and the unperturbed calixarene (left), the polarization of the phosphine oxide by the cation (center) and the covalent character of the calixarene-metal bond (right).

role of "upper rim" remote substituents. The addition of counterions to the LM^{3+} complexes leads to a drop of the ΔE values, and a lengthening of the metal–ligand bond distances. It can thus be concluded that counterions have a very strong influence on the ligand–metal interactions, which is expected to increase with more bulky or bidentate anions (nitrate, phosphate, carboxylate, etc.). Furthermore, the stoichiometry of the complexes, as well as the coordination of other species (e.g. solvent molecules) to the metal and other interactions in the first coordination sphere (steric effects) are additional environmental effects that may modify ligand–metal interactions. Marked modulation of stabilities and selectivities may be expected when, for topological reasons (preorganization, cooperativity effects, . . .), the binding sites of the ligand wrap around the metal sufficiently to prevent direct coordination of counterions to the metal. Ion complexation in solution is thus a complicated process, whose thermodynamics depend on enthalpic and entropic contributions involving large numbers of configurations of uncomplexed and complexed states. Ion–ligand interactions compete with large changes in solvation properties. Thus, cumulative dynamic effects arising from multiple ligand, solvent and counterion coordination to the cation need to be incorporated in the simulated system. Such questions will be addressed in the following MD study.

2.3 Comparison of QM and MD interaction energies

QM values[†] for the $\text{Eu}^{3+} \cdots \text{L}$ interaction energies where **L** is a $\text{PO}(\text{Ph})_3$ fragment (Figure 47d) were taken from ref. [167b]. The QM calculations on the anisole fragment will be detailed below. *Ab initio* QM values were calculated for the charged LEu^{3+} complexes and the neutral LEuCl_3 ones. Two geometries were tested for the LEu^{3+} complexes, one was obtained after full geometry optimization and another one using the coordinates of the L5Eu^{3+} complex taken from an AMBER trajectory *in vacuo*. In table 22, the QM interaction energies are compared to MD ones obtained in the gas phase with *set1* to *set5*. *Set1* to *set4* underestimate the cation $\cdots$ phosphoryl interaction with respect to the cation $\cdots$ anisole one, whereas *set5* reproduces the correct balance between both although it is not an equilibrated charge distribution due to its net charge of +0.889 e. The repulsion

[†] Calculated with the same DZ basis set as the work presented herein.

Table 22 : Interaction energies (kcal mol^{-1}) of phosphoryl, amide and anisole part as determined from *ab initio* calculations and MD simulations. All QM values are HF/DZ*/HF/DZ.

fragment L	ΔE_{int} <i>ab initio</i>			ΔE_{int} AMBER						
		LEu ³⁺	LEu ³⁺ ^d	LEuCl ₃		<i>set1</i>	<i>set2</i>	<i>set3</i>	<i>set4</i>	<i>set5</i>
LP = Phosphoryl	a	-275.3		-57.8	e	-82.3	-41.3	-43.2	-99.4	-362.4
	b	-266.5	-215.3		f	-54.0	36.5	-8.8	9.4	-248.1
LA = Anisole	c	-198.8	-149.1	-30.7		-78.2	-221.3	-132.9	-223.2	-192.1
Ratio $\Delta E_{\text{LP}}/\Delta E_{\text{LA}}$		1.38		1.88	e	1.05	0.19	0.33	0.45	1.89
		1.34	1.44		f	0.69	g	0.07	g	1.29

^a Structure of figure 47d. ^b Structure of figure 47c. ^c Structure of figure 47f. ^d Eu³⁺ complex with the same geometry as in the calixarene. ^{e, f} Values for LP are given without (^e)/with (^f) inclusion of the -CH₂ moiety in the analysis. ^g The LP energy is repulsive instead of attractive.

between Eu³⁺ and the positively charged P atom (*set1-set4*) is thus exaggerated with respect to the QM results. Possible reasons are the lack of charge transfer and the neglect of polarization in our MD runs. Those interactions are highlighted in figure 49. The best "equilibrated" (neutral) charge distribution is *set1* which underestimates phosphoryl *vs* anisole interactions by about 50 %. *Set2* and *set4* yield a repulsive phosphoryl...Eu³⁺ interaction when taking into account the methyl group and in *set3* the interaction is only slightly attractive. We have thus carried out our calculations using the *set1* charge distribution.

3 Cation coordination and binding mode in L5M³⁺ and L5MX₃ complexes

MD simulations yield valuable information about cation coordination and binding modes in solution and mixed solvent environments, *i.e.* the liquid-liquid interface, providing microscopic views on an atomic scale. As such information is completely lacking for lanthanide complexes of calix[4]arenes like **L5** and **L6**, we present a MD study of such species comparing structural and energy features. The main characteristics of the simulated systems are presented in table 23. We first shortly describe the calixarene **L5** as characterized by experiment as well as our attempts to verify simulation results by experimental means. Then gas phase MD results are presented and compared to data obtained in bulk chloroform solution and at a water/chloroform interface.

3.1 Solid state structure of L5

We have used DIELEMAN's X-ray structure of calixarene **L5** in its cone conformation to modelbuild the ionophore as described in section 2. [166] In this structure the inner calixarene cavity is neither accessible from the upper nor from the

Table 23 : Simulated systems: Number of solvent atoms, box sizes and simulation time.

System	^a	$N_{\text{CLF}} + N_{\text{WAT}}$	Box [Å ³]	Time [ns]
<i>in vacuo</i>				
L6; L5M³⁺		-	-	0.20 - 0.40
in chloroform				
L5Eu³⁺; L5Eu(NO₃)₃		512 + 0	42×42×42	0.50 - 1.05
in water				
L5M³⁺		0 + 3282	47×47×47	0.10 - 0.20
at the water/chloroform interface				
L5; L5M³⁺; L5M(NO₃)₃	(min)	437 + 1402	41×41×(35+25)	0.38 - 1.05
	(max)	465 + 1611	41×41×(37+29)	

^a Minimum (min) and maximum (max) correspond to the smallest/largest solvent box used for the simulation.

lower rim due to the bulky substituents on both sides of the calixarene. Three of the four P=O arms point away from the central calixarene axis of the empty cone, an arrangement which is not suitable for cation complexation. Two facing phenoxy rings of the cone moiety are perpendicular and the two other almost parallel, which is a known arrangement for tetrasubstituted calix[4]arenes. [176] Interestingly this is not the case in the **L6** crystal structure reported by BÜNZLI *et al.*, where the dihedral angles between facing phenoxy units are 39 ° and 54 ° respectively. This is probably due to the reduced steric hindrance induced by the smaller methyl groups attached to the phosphine oxide substituents. The mean P=O bond length in DIELEMAN's structure, 1.476(5) Å, is in the range expected for P=O double bonds and slightly shorter than the one observed for calixarene **L6**, 1.487(3) Å.

We obtained another crystal structure of the free calixarene **L5** when attempting to crystallize its Na⁺ complex by slow evaporation of acetone from a DMSO solution containing stoichiometric amounts of **L5** and NaBF₄. ‡ The position of the facing phenoxy groups is as described for DIELEMAN's structure, two of them forming an angle

‡ **Crystal data for the L5•DMSO solvate.** C₉₆H₁₀₀O₈P₄•C₂H₆OS, M =1583.89, triclinic, space group P-1, colorless crystals, *a* =13.9165(8), *b* =14.1852(5), *c* =22.606(1) Å, α =84.202(5) °, β=84.317(5) °, γ=76.999(5) °, U =4312.5(5) Å³, Z =2, D_c =1.22 g cm⁻³, μ=0.170 mm⁻¹, F(000) =1684. Data were collected on a Nonius KappaCCD diffractometer (graphite Mo-Kα radiation, 0.71073 Å) at -100 °C. 19544 Reflections collected (2.5≤θ≤27.46 °), 5480 data with *I* >3σ (*I*). The structure was solved using the Nonius OpenMoleN package [177] and refined by full matrix least-squares with anisotropic thermal parameters for all non-hydrogen atoms. Final results: R(F) =0.060, wR(F) =0.079, goodness of fit =1.427, 1009 parameters, largest difference peak =0.409 e Å⁻³.

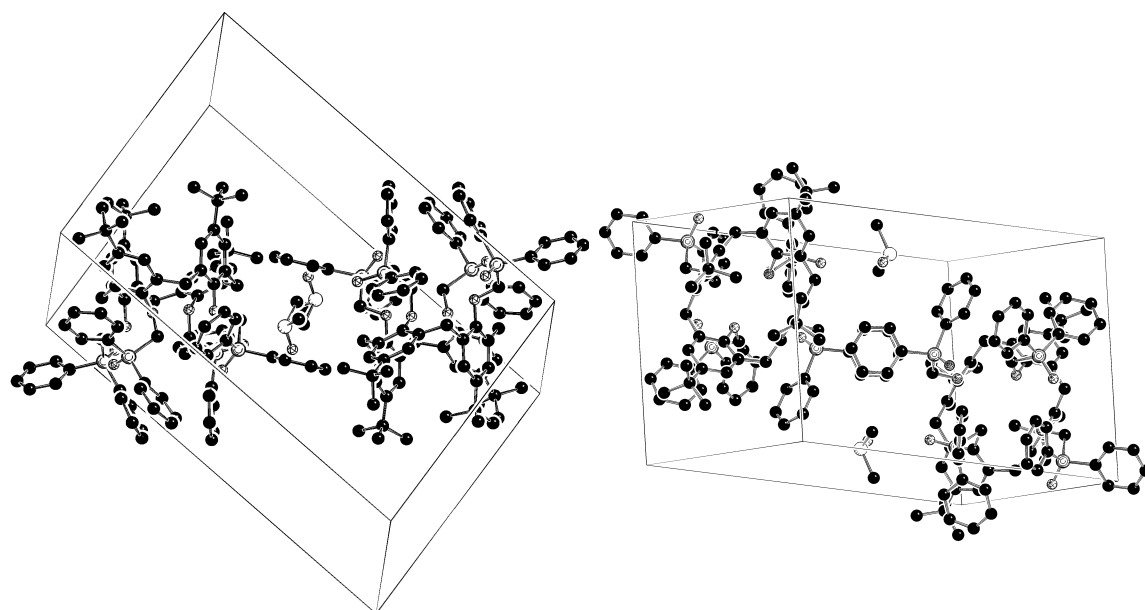


Figure 50 : Orthogonal views of the **L5** unit cell in the solid state showing perfect π - π stacking between two calixarenes forming a dimer. Complete building blocks (molecules) for one unit cell are shown as well as the two included DMSO solvent molecules.

of about 100° and the others about 5° , leading to a twofold symmetry. An interesting feature which was not present in DIELEMAN'S structure is the almost perfect π - π stacking of two phenyl groups of the phosphine oxide substituents of two adjacent **L5** molecules, which form a kind of dimer. Figure 50 illustrates the stacking. As has been shown for a homologous series of bis-diphenylphosphine oxides, the structural properties of such compounds in the solid state depend on the arrangement of the P=O dipoles, C—H...O interactions, C—H... π interactions and π ... π interactions. [178] The distance between the stacked aromatic rings in our crystal structure is 5.198(6) Å. Two DMSO molecules are included in the unit cell, but do not exhibit specific interactions with any part of the calixarene. The mean P=O distance, 1.49(1) Å, is slightly longer than in the structure reported in the literature. **L5** is chiral due to the helicity of the phosphoryl arms. Due to the symmetry in the unit cell, both enantiomeric Δ and Λ forms are present in the crystal. The four P=O dipoles of the phosphinoyl arms are tangentially oriented with respect to the cone.

3.2 Crystallization and NMR experiments of LEu^{3+} complexes (L=L5,L6)

The above shown crystal structure of calixarene **L5** was obtained during a series of attempts to gain additional structural information on LM^{n+} complexes between alkaline ($\text{M}^{n+}=\text{Na}^+, \text{Li}^+$) and lanthanide ($\text{M}^{n+}=\text{Eu}^{3+}$) cations and the calixarenes **L5** and **L6**. Our successful combined experimental and theoretical study of the alkaline complexes is reported elsewhere, [179] including a crystal structure and NMR data.

Although several crystalline samples were obtained from stoichiometric mixtures of calixarenes **L5/L6** and $\text{Eu}(\text{F}_3\text{CSO}_3)_3$ in various solvent mixtures, none was amenable to crystal structure determination. An attempt to measure intermolecular distances between **L6** and Eu^{3+} exploiting the lanthanide induced paramagnetic shift in ^{13}C and ^{31}P CP/MAS NMR spectroscopy failed due to a too large broadening of the signals.

To the best of our knowledge, the only available source of experimental data on related species is the NMR and photophysical study on **L6** lanthanide complexes carried out by BÜNZLI *et al.* [161]

3.3 Structural features of the L5M^{3+} complexes from MD simulations *in vacuo*

We have first simulated inclusive L5M^{3+} complexes in the gas phase, where the cation is much closer to the phosphoryl oxygens than to the phenoxy ones when using *set1* and *set3* charge distributions in agreement with the corresponding O2(1) *vs* OS(1) charges (Table 24, Figure 47i). When the difference between the oxygen charges is reduced (*set4*), the $\text{Eu}^{3+}\cdots\text{O}$ distances become equal. Putting a zero charge on the P atom (*set5*) and thus reducing the $\text{Eu}^{3+}\cdots\text{P}$ repulsion leads to smaller $\text{Eu}^{3+}\cdots\text{O}_{\text{P=O}}$ distances again. When the charges on both oxygens are comparable one to each other (*set2*, about -0.8 e both), the distances are inverted. The $\text{M}^{3+}\cdots\text{O}_{\text{P=O}}$ distance furthermore decreases with the cation radius from La^{3+} to Yb^{3+} (Table 24). The $\text{M}^{3+}\cdots\text{O}_{\text{ether}}$ distances are equal for La and Yb and smaller with Eu.

Table 24 : Mean $\text{M}^{3+}\cdots\text{O}$ distances (Å) in the gas phase as a function of the employed charge distribution.

Cation	La^{3+}		Eu^{3+}				Yb^{3+}
	<i>set1</i>	<i>set1</i>	<i>set2</i>	<i>set3</i>	<i>set4</i>	<i>set5</i>	<i>set1</i>
$\text{dM}^{3+}\cdots\text{O}_{\text{P=O}}$	2.52(2)	2.34(2)	2.56(4)	2.38(2)	2.42(3)	2.35(3)	2.17(2)
$\text{dM}^{3+}\cdots\text{O}_{\text{phenoxy}}$	2.84(6)	2.68(5)	2.36(2)	2.56(3)	2.42(3)	2.66(5)	2.84(9)

A closer look at the L5Eu^{3+} complex (*set1*) in the gas phase showed the previously reported breathing motion of the aromatic moieties of the calixarene cone, where opposite aromatic rings move from nearly parallel to perpendicular positions and vice versa in an antagonist motion with respect to their neighbors. [171] On the average the structure is of C_4 symmetry with a mean angle of 135° between the aromatic cycles which agrees well with the time-averaged C_4 symmetry of the hydrated L6La^{3+} complex derived from its ^1H NMR spectrum in acetonitrile. [161] The mean $\text{Eu}^{3+}\cdots\text{O}_{\text{P=O}}$ distance is 2.34(2) Å. Each $\text{O}_{\text{phenoxy}}-\text{C}-\text{P}=\text{O}$ arm behaves as a chelating bidentate ligand for Eu^{3+} , the $\text{P}=\text{O}$ dipoles being nearly tangential to the cation, which probably minimizes

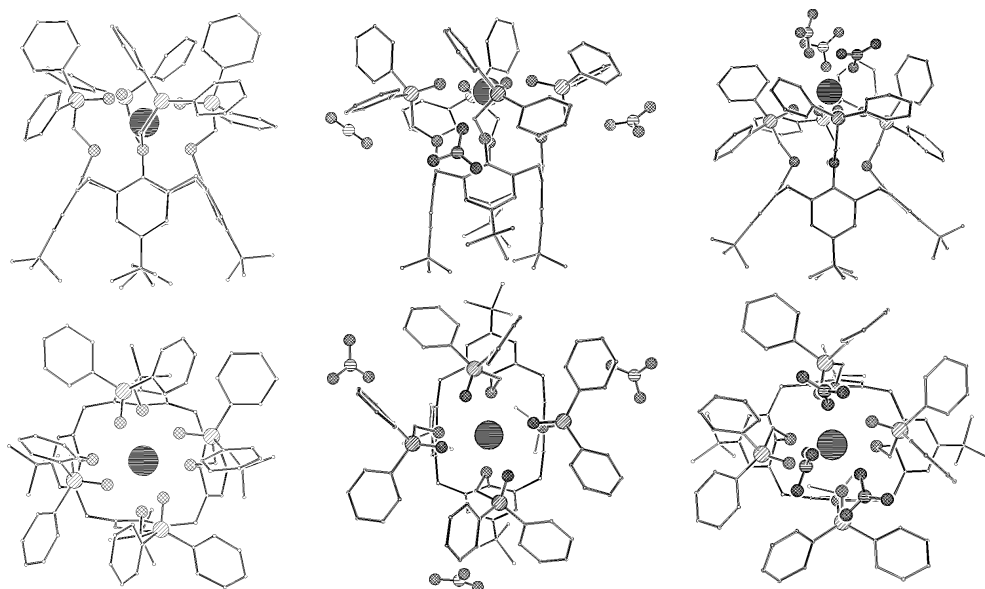


Figure 51 : Orthogonal views of one L5Eu^{3+} and two $\text{L5Eu}(\text{NO}_3)_3$ complexes. In the first structure the cation is encapsulated in the calixarene cavity (left), in the other two the nitrates are in an equatorial position (middle) or directly coordinated to the cation (right).

repulsion between the binding arms. Pi-stacking is observed for the phenyl rings of neighboring binding arms, which are closely packed.

3.4 L5Eu^{3+} and $\text{L5Eu}(\text{NO}_3)_3$ simulated in "bulk" chloroform

We simulated the L5Eu^{3+} and $\text{L5Eu}(\text{NO}_3)_3$ complexes in dry chloroform and investigated counterion effects testing two positions for the nitrate anions. In a first simulation (Color-Figure 3-1a, volume 2) we omitted counterions in order to check whether complete inclusion of the cation would occur or not. Two other simulations were carried out, one starting with the counterions in an equatorial position (Figure 51 and color-figure 3-1b, volume 2) and one with 3 NO_3^- directly coordinated to the cation (Figure 51 and color-figure 3-1c, volume 2). Color-plate 3-1a and figure 51 show that the absence of counterions favors inclusion of Eu^{3+} into the calixarene cavity formed by the 4 phosphoryl and 4 phenoxy oxygen atoms. The contribution to cation coordination due to the four phenoxy oxygens at 2.74(6) Å from Eu^{3+} , is less important than that of the closer phosphoryl ones at about 2.33(2) Å.

Counterion effects are likely to occur with coordinating nitrate anions, as has been shown experimentally for the aqueous lanthanum nitrate salts in comparison to chloride solutions. [180] Computational studies on calixarene-derived europium(III) complexes also support these findings. [181] In our simulations with nitrate counterions, we observe direct (inner-sphere) coordination to the cation. In the first case examined, illustrated in color-plate 3-1b, two of the nitrates move to the lower rim and directly coordinate to Eu^{3+} , the third one stays in an equatorial position. In this case the complex is not

inclusive and the cation is further apart from the phenoxy oxygens. The $\text{Eu}^{3+} \cdots \text{O}_{\text{phenoxy}}$ distance is increased to about 4.89(8) Å whereas the distance to the phosphoryl oxygens remains constant. A similar shift to 5.03(8) Å is observed in color-plate 3-1b, where all 3 NO_3^- remain coordinated to Eu^{3+} .

These observations are in line with the findings on L6La^{3+} complexes in acetonitrile solution, which are inclusive in pure (anhydrous) acetonitrile only. In the latter case the solvent molecules are unable to compete with the phenoxy oxygens and the cation thus shifts into the calixarene cavity like observed in our simulations on L5Eu^{3+} in pure chloroform (color-plate 3-1a). Decreasing metal-phenoxy oxygen interactions were observed for the hydrated L6La^{3+} complex and the $\text{L6}_2\text{La}^{3+}$ complex evidenced by the decreasing shift of the aromatic protons in the ^1H NMR spectra with respect to the free ligand. These findings fully agree with the situation observed when coordinating nitrate counterions are present in the simulated systems, leading to decreasing interactions with the phenoxy oxygens and to formation of an *exo*-complex. Vibrational spectra on 1:1 L6MX_3 lanthanide complexes with less coordinating perchlorate anions mainly showed ionic perchlorate ions, but bonded species could not be ruled out. [161]

In liquid-liquid extraction experiments it is important that electroneutrality be fulfilled for the extracted species. Counterions are thus extracted with the M^{3+} complexes. Furthermore a good shielding of the hydrophilic parts of the complex is desirable in order to facilitate the "solvation" by the organic phase.

3.5 L5M^{3+} and $\text{L5M}(\text{NO}_3)_3$ simulated at the water/chloroform interface

3.5.1 Importance of the liquid-liquid interface in ion extraction

The border region between two immiscible liquids displays peculiar properties with respect to those of the adjacent phases. [182] This topic is thoroughly investigated in our laboratory with a particular focus on the mechanism of ion capture and transfer from the aqueous to the organic phase in the context of ion extraction by extractant molecules ("ionophores"). [165a, 183] We have previously shown that cation complexes, known from experiment to be extracted to the organic phase, adsorb at the interface, instead of spontaneously diffusing to the organic phase. Not only amphiphilic ligands like calixarenes, [170, 184] CMPO, [167a] TBP (tri-*n*-butylphosphate), [185] podands, [186] but also symmetrical ones like valinomycin, [187] crown ethers, [188] or bicyclic cryptands [186] in their uncomplexed or complexed forms, adsorb at the interface. Likewise, ions like quaternary ammonium or guanidinium cations, or picrate, perchlorate, tetraphenylborate anions, [183] are surface active, although they do not

possess lipophilic and hydrophilic moieties. Calixarenes are intrinsically more polar, amphiphilic and surface active than the latter species. Once complexed, their amphiphilicity and surface activity increase, which is consistent with current mechanistic speculations [189] and experimental observations at the water-air interface. [190] According to simulations [184c] and experiments, [190] *ion recognition* by calixarenes also takes place at the water surface.

3.5.2 Results obtained for $L5M^{3+}$ and $L5M(NO_3)_3$

In all simulations the $L5M^{3+}$ complexes adopted an amphiphilic orientation at the water/chloroform interface with the cation immersed in the aqueous phase and the *tert*-butyl groups in the organic phase as schematically shown on figure 52a. This orientation was obtained regardless of the presence or absence of counterions and starting from any of 3 different initial positions schematically shown in figure 52a-c. Color-plates 3-2a to c show the corresponding microscopic views of the complex with respect to the liquid-liquid system and the 8-coordination of the cation at the end of the simulations, which is achieved by the four P=O groups and completed by strongly coordinating water molecules or by nitrate anions. Such direct coordination of water to lanthanide cation complexes in organic solution has been reported in a computational study of a terphenyl-based Eu^{3+} complex in methanol solution containing small amounts of water. [191] The structure of the hydrated $L5Eu^{3+} \cdot 4 H_2O$ complex at the interface is shown in color-plate 3-3, volume 2. Comparative studies on europium(III) extraction by tetra- and trisubstituted cavitands bearing alkylphosphane oxide substituents show that three or four such monodentate binding arms already suffice for efficient complexation and extraction. [192] A comparison with a CMPO cavitand indicates that bidentate extraction behavior is not an important factor in complexations with the latter compound. [193] These findings are in line with our observations concerning the facial coordination of the cation by the calixarene and the weak interaction observed with the phenoxy oxygens on ligand L5.

The amphiphilic orientation cannot spontaneously lead to the extraction of the complex, as the cation remains highly hydrated and attracted by the water phase. As shown by MUZET, [194] extraction towards the organic phase might be facilitated by the saturation of the liquid-liquid interface. Possible driving forces include the attraction by counterions in the organic phase and electrostatic repulsion between polar (charged) species at the interface. [190]

Simulations with the larger La^{3+} and smaller Yb^{3+} cations at the water/chloroform interface reveal a change in coordination number along the lanthanide series (see color-plate 3-4 for snapshots), with a coordination number of 8 for Yb and Eu and 9 for La. This is in perfect agreement with experimental and simulation data on rare

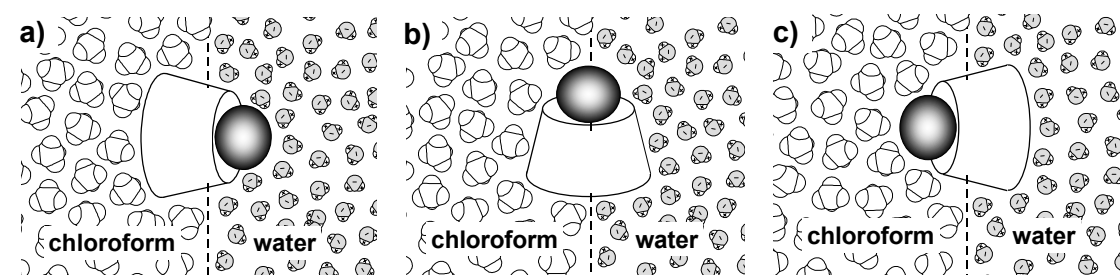


Figure 52 : Schematic view of the different starting configurations tested for the $L5Eu^{3+}$ complexes at the water/chloroform interface. On the left: perpendicular to the interface with the polar head towards water, in the middle: parallel to the interface, on the right: inversed position perpendicular to the interface.

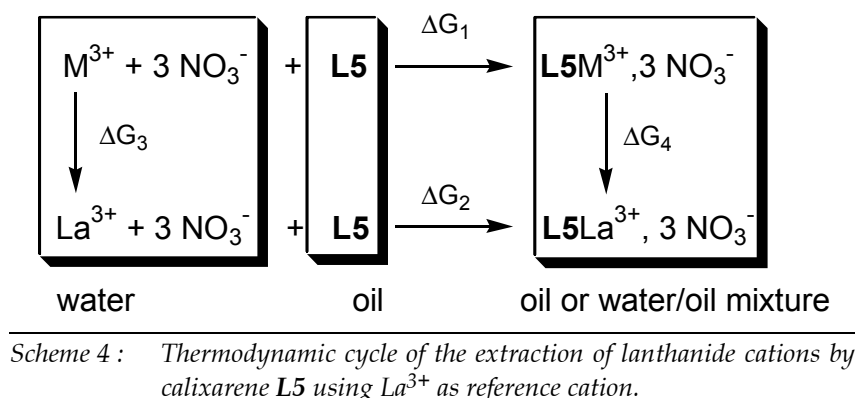
earth cations in aqueous solution. [195] The distance between M^{3+} and $O_{P=O}/O_{OH2}$ decreases from La (2.6 vs 2.7 Å respectively) via Eu (2.4 / 2.5 Å) to Yb (2.2 / 2.3 Å). In all cases but color-plate 3-4c, a facial coordination of **L5** to M^{3+} is observed. Solvent molecules can enter the cone of **L5** as illustrated in color-figure 3-4a,c. In case c), a water molecule from the cone coordinates directly to the cation and leads to a distorted calixarene moiety thus avoiding the facial cation coordination. This water dipole is oriented by the 3+ charge of the cation, instead of the cone dipoles.

Such inclusion of guests into the calix[4]arene cavity could easily alter the coordination and position of the cation in the complex. A recent example concerns the inclusion of nitric oxide into *p-tert*-butylcalix[4]arene alkyl ether derivatives. [196]

4 Cation binding selectivity

The calixarene **L5** displays a particular feature concerning its cation binding selectivity for lanthanides. YAFTIAN *et al.* have shown that the selectivity has a maximum in the middle of the series, which is contrary to the usual observations for hard ligands. [158] As an explanation YAFTIAN *et al.* suggested a balance between favorable $M^{3+} \cdots L5$ interactions and steric repulsion due to the bulky head groups of the phosphoryl moieties in the $L5M^{3+}$ complex. The attraction should increase when the cation size decreases, as should the repulsion, leading to a good compromise in the middle of the series. As a first test for this hypothesis we calculated the intrinsic interaction energies between M^{3+} and **L5** for the gas phase complexes presented in section 3.3. As already observed for the lanthanide complexes of chapter 2, average cation-ligand attraction energies monotonically increase from La (-601 ± 9 kcal mol⁻¹) to Eu (-643 ± 9 kcal mol⁻¹) and are highest for Yb (-720 ± 10 kcal mol⁻¹), thus indicating that the selectivity cannot be explained by the energy features of the $L5M^{3+}$ complex alone.

Furthermore steric repulsion between the bulky phenyl groups attached to the phosphine oxide substituents is likely absent in the facially coordinated complexes observed at the liquid-liquid interface. This mixed solvent environment likely resembles



more real extraction conditions than does the gas phase or a pure chloroform solution, where inclusive complexes were observed.

No systematic evaluation of the differences in cation binding free energies for L5M^{3+} complexes has been undertaken, as there remain too many unknowns needed to characterize the system precisely. Namely the status of the counterions, the inclusion of solvent molecules in the upper calixarene cavity and the facial or inclusive coordination modes of the cation remain uncertain. Nevertheless we have explored several test cases using FEP techniques and determined corresponding ΔG_3 , ΔG_4 and $\Delta \Delta G$ free energy differences (see scheme 4) as indicated in table 25.

BEUDAERT has shown that intimate lanthanide nitrate salts in aqueous solution dissociate during MD simulations. [197] One can thus use the ΔG_3 values for the free lanthanide cations in water as reference state. This choice is furthermore supported by an experimental study on the selectivity of CMPO-substituted calix[4]arenes for lanthanide extraction, which suggests that the observed selectivity is not caused by a constituent of the aqueous phase. [198] Concerning the reference structures for the evaluation of ΔG_4 , we have investigated the $\text{L5M}(\text{NO}_3)_3$ complex in chloroform solution with 2 nitrate anions being directly coordinated and a similar complex at the water/chloroform interface with and without directly coordinated nitrate anions. The main hypothesis in

Table 25 : Energy results (kcal mol^{-1}) of the FEP simulations. ^a

	$\text{La}^{3+} \rightarrow \text{Eu}^{3+}$	$\text{Eu}^{3+} \rightarrow \text{Yb}^{3+}$
water		
$\Delta G_3 (\text{M}^{3+})$	-57.2 ± 0.3	-46.5 ± 0.1
$\Delta \Delta G$ hydration exp. ^b	-51.4	-50.0
chloroform		
$\Delta G_4 (\text{L5M}(\text{NO}_3)_2, (\text{NO}_3))$	-71.9 ± 0.1	-59.5 ± 0.1
water/chloroform interface		
$\Delta G_4 (\text{L5M}, (\text{NO}_3)_3)$	-63.2 ± 0.1	-52.7 ± 0.1
$\Delta G_4 (\text{L5M}(\text{NO}_3)_3)$	-67.9 ± 0.1	-55.1 ± 0.1

^a Mutation performed in 51 windows (4+6 ps) with a twin cutoff (12/15 Å). Values are averages of "forward" et "backward" runs. ^b After MARCUS.

this approach is that the latter structures resemble the extracted species, which remains to be investigated.

On the basis of the above data, using any combination of the ΔG_3 and ΔG_4 values, one obtains monotonically decreasing $\Delta\Delta G$ values in the range from -6 to -30 kcal mol $^{-1}$ such that $0 > \Delta\Delta G(\text{La}^{3+} \rightarrow \text{Eu}^{3+}) > \Delta\Delta G(\text{Eu}^{3+} \rightarrow \text{Yb}^{3+})$. The reported selective extraction of Eu^{3+} could not be reproduced. Whether this is due to the choice of the simulated systems and conditions or to force field effects remains to be investigated.

5 Conclusions

The lanthanide cation coordination to a tetra-substituted calix[4]arene bearing phosphine oxide moieties as substituents strongly depends on the solvent environment and the binding mode of the counterions. In all cases we started our simulations from 1:1 complexes with four coordinating phosphoryl arms, which remained firmly bound to the cation. The coordination sphere of M^{3+} can easily be completed by ONO_2^- or OH_2 , if these species are present. The four ether oxygens of the calixarene cavity are weakly involved in the cation coordination, except when their interaction is increased by representing them with a high negative charge.

In dry chloroform solution, when no counterions or water molecules are present, the complex is of inclusive type. In humid environments in the presence of counterions, up to three NO_3^- anions can coordinate directly to Eu^{3+} and compete with water molecules. In these cases **L5** is facially coordinated to M^{3+} and the cation is not shielded from solvent molecules or counterions.

Our simulations at a liquid-liquid water/chloroform interface confirm that the **L5MX₃**-type complexes are highly surface active. This is in line with experimental studies on calixarene tetraesters which have shown the adsorption of such species at the interface between two immiscible liquids. [199] Recently, voltammetric methods have been suggested for the study of calixarene-facilitated transfer of ions across liquid-liquid interfaces. [200] Such experiments could help to evaluate the results of our simulations, where the calixarene complexes adopted an amphiphilic orientation at the liquid-liquid interface with one to four water molecules and up to three counterions completing the coordination sphere of M^{3+} . The coordination number for trivalent rare earth metal ions in the simulated **L5M³⁺** and **L5MX₃** complexes changes from 9 for La^{3+} to 8 for the heavier lanthanides Eu^{3+} and Yb^{3+} .

These simulations should stimulate further experimental work on the nature of the species that are adsorbed at the interface and on the involved extraction mechanism (synergism, ion pairing, pH and salting out effects, ...).

Références bibliographiques du chapitre 3

Bibliographic references for chapter 3

- [157] a) WEAVER, B., 1974, in *Ion Exchange and Solvent Extraction* (Marcel Dekker, New York);
b) NASH, K.L., 1993, *Solvent Extr. Ion Exch.*, **11**, 729; c) YAITA, T. and TACHIMORI, S., 1996, *Radiochim. Acta*, **73**, 27-33.
- [158] a) MALONE, F., MARRS, D. J., MCKERVEY, M. A., O'HAGAN, P., THOMPSON, N., WALKER, A., ARNAUD-NEU, F., MAUPRIVEZ, O., SCHWING-WEILL, M.-J., DOZOL, J.-F., ROUQUETTE, H. and SIMON, N., 1995, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 2151-2153; b) YAFTIAN, M. R., BURGARD, M., MATT, D., DIELEMAN, C. B. and RASTEGAR, F., 1997, *Solvent Extr. Ion Exch.*, **15**, 975-989; c) YAFTIAN, M. R., 1998, *Thesis* (Université Louis Pasteur, Strasbourg).
- [159] a) GUTSCHE, C. D., 1989, *Calixarenes* (Royal Society of Chemistry, Cambridge); b) GUTSCHE, C. D., 1998, *Calixarenes Revisited*, edited by J. F. Stoddart (Royal Society of Chemistry, Cambridge); c) Various authors, 1990, in *Calixarenes: a versatile class of macrocyclic compounds*, edited by J. Vicens and V. Böhmer (Kluwer Academic Publishers, Dordrecht); d) CASNATI, A., 1997, *Gazz. Chim. Ital.*, **127**, 637-649; e) WIPFF, G., in press, in *Calixarenes 2001*, edited by J. Vicens, Z. Asfari, J. Harrowfield and V. Böhmer (Kluwer Academic Publishers, Dordrecht).
- [160] a) YAFTIAN, M. R., BURGARD, M., WIESER, C., DIELEMAN, C. B. and MATT, D., 1998, *Solvent Extract. Ion Exch.*, **16**, 1131-1149; b) YAFTIAN, M. R., BURGARD, M., DIELEMAN, C. B. and MATT, D., 1998, *J. Membrane Sci.*, **144**, 57-64; c) WIESER-JEUNESSE, C., MATT, D., YAFTIAN, M. R., BURGARD, M. and HARROWFIELD, J., 1998, *C. R. Acad. Sci. Paris, tome 1, Série II c*, 479-502; d) ARNAUD-NEU, F., BROWNE, J. K., BYRNE, D., MARRS, D. J., MCKERVEY, M. A., O'HAGAN, P., SCHWING-WEILL, M. J. and WALKER, A., 1999, *Chem. Eur. J.*, **5**, 175-186.
- [161] LE SAULNIER, L., VARBANOV, S., SCOPELLITI, R., ELHABIRI, M. and BÜNZLI, J.-C., 1999, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 3919-3925.
- [162] a) HIRST, S. C. and HAMILTON, A. D., 1990, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2401-2404; b) CHANG, S.-K., VAN ENGEL, D., FAN, E. and HAMILTON, A. D., 1991, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7640-7645; c) KOELLER, S., COCULIOS, P. and GUILARD, R., 1994, *New J. Chem.*, **18**, 849-859; d) LACY, S. M., RUDKEVICH, D. M., VERBOOM, W. and REINHOUDT, D. N., 1994, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5953-5956.
- [163] ALLEN, F. H. and KENNARD, O., 1993, *Chem. Des. Autom. News*, **8**, 31-37
- [164] HARROWFIELD, J. M., MOCERINO, M., PEACHEY, B. J., SKELTON, B. W. and WHITE, A. H., 1996, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1687-1699.
- [165] a) BERNY, F., MUZET, N., SCHURHAMMER, R., TROXLER, L. and WIPFF, G., 1998, in *Current Challenges in Supramolecular Assemblies*, NATO ARW Athens, edited by G. Tsoucaris (Kluwer Academic Publishers, Dordrecht), pp 221-248; b) WIPFF, G., 1998, *Lettre des sciences chimiques*, **66**, 22-26 and references cited therein.
- [166] DIELEMAN, C., LOEBER, C., MATT, D., DE CIAN, A. and FISCHER, J., 1995, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 3097-3100.
- [167] a) GUILBAUD, P. and WIPFF, G., 1996, *New J. Chem.*, **20**, 631-642; b) BAADEN, M., BERNY, F., BOEHME, C., MUZET, N., SCHURHAMMER, R. and WIPFF, G., 2000, *J. Alloys & Comp.*, **303-304**, 104-111.
- [168] GROOTENHUIS, P. D. J., KOLLMAN, P. A., GROENEN, L. C., REINHOUDT, D. N., VAN HUMMEL, G. J., UGOZZOLI, F. and ANDREETTI, G. D., 1990, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4165-4176.
- [169] FISCHER, S., GROOTENHUIS, P. D. J., GROENEN, L. C., VAN HOORN, W. P., VAN VEGGEL, F. C., REINHOUDT, D. N. and KARPLUS, M., 1995, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 1611-1620.
- [170] WIPFF, G. and LAUTERBACH, M., 1995, *Supramol. Chem.*, **6**, 187-207.
- [171] GUILBAUD, P., VARNEK, A. and WIPFF, G., 1993, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8298-8312.
- [172] KOLLMAN, P., 1977, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4875.
- [173] a) HAY, B. P., YANG, L., ALLINGER, N. L. and LI, J.-H., 1998, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **428**, 203-219; b) NICHOLAS, J. B. and HAY, B., 1999, *J. Phys. Chem. A*, **103**, 9815-9820.

- [174] a) BERNY, F., MUZET, N., TROXLER, L., DEDIEU, A. and WIPFF, G., 1999, *Inorg. Chem.*, **38**, 1244-1252; b) TROXLER, L., DEDIEU, A., HUTSCHKA, F. and WIPFF, G., 1998, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **431**, 151-163.
- [175] BOYS, S. F. and BERNARDI, F., 1970, *Mol. Phys.*, **19**, 553-566.
- [176] ARNAUD-NEU, F., BARRETT, G., CREMIN, S., DEASY, M., FERGUSON, G., HARRIS, S. J., LOUGH, A. J., GUERRA, L., MCKERVEY, M. A., SCHWING-WEILL, M. J. and SCHWINTE, P., 1992, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1119.
- [177] *OpenMoleN, Interactive Structure Solution*, 1997 (Nonius B. V., Delft).
- [178] CALCAGNO, P., KARIUKI, B. M., KITCHIN, S. J., ROBINSON, J. M. A., PHILP, D. and HARRIS, K. D. M., 2000, *Chem. Eur. J.*, **6**, 2338-2349.
- [179] BAADEN, M., WIPFF, G., YAFTIAN, M. R., BURGARD, M. and MATT, D., 2000, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1315-1321.
- [180] YAITA, T., ITO, D. and TACHIMORI, S., 1998, *J. Phys. Chem. B*, **102**, 3886-3891.
- [181] VAN VEGGEL, F. C. J. M., 1997, *J. Phys. Chem. A*, **101**, 2755-2765.
- [182] a) ADAMSON, A. W., 1990, *Physical Chemistry of Surfaces*, 5th ed. (Wiley, New York); b) DAVIES, J. T. and RIDEAL, E. K., 1961, *Interfacial Phenomena* (Academic Press, New York). c) HIEMENZ, P. C. and RAJAGOPALAN, R., 1997, *Principles of Colloid and Surface Chemistry* (Marcel Dekker Inc., New York); d) WATARAI, H., 1993, *Trends in Analytical Chemistry*, **12**, 313-318; e) AVEYARD, R. and VINCENT, B., 1977, *Progress Surf. Science*, **8**, 59-102.
- [183] BERNY, F., MUZET, N., TROXLER, L. and WIPFF, G., 1999, in *Supramolecular Science: where it is and where it is going*, edited by R. Ungaro and E. Dalcanele (Kluwer Academic Publishers, Dordrecht); pp. 95-125.
- [184] a) WIPFF, G., ENGLER, E., GUILBAUD, P., LAUTERBACH, M., TROXLER, L. and VARNEK, A., *New J. Chem.*, 1996, **20**, 403-417; b) LAUTERBACH, M. and WIPFF, G., 1996, in *Physical Supramolecular Chemistry*, edited by L. Echegoyen and A. Kaifer (Kluwer Academic Publishers, Dordrecht), pp. 65-102; c) LAUTERBACH, M., ENGLER, E., MUZET, N., TROXLER, L. and WIPFF, G., 1998, *J. Phys. Chem. B*, **102**, 225-256; d) MUZET, N., ENGLER, E. and WIPFF, G., 1998, *J. Phys. Chem. B*, **102**, 10772-10788.
- [185] a) BEUDAERT, P., LAMARE, V., DOZOL, J.-F., TROXLER, L. and WIPFF, G., 1998, *Solv. Extract. Ion Exch.*, **16**, 597-618. b) BEUDAERT, P., 1998, *Thesis* (Université Louis Pasteur, Strasbourg).
- [186] VARNEK, A., TROXLER, L. and WIPFF, G., 1997, *Chem. Eur. J.*, **3**, 552-560.
- [187] LAUTERBACH, M., 1997, *Thesis* (Université Louis Pasteur Strasbourg).
- [188] TROXLER, L. and WIPFF, G., 1998, *Analytical Sciences*, **14**, 43-56.
- [189] MOYER, B. A., 1996, in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, edited by J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. McNicol, F. Vögtle and J.-M. Lehn (Pergamon Press, New York), **Vol. 1**, pp 325-365 and references cited therein.
- [190] a) CARLA, M., GAMBI, C. M. C. and BAGLIONI, P., 1996, *J. Phys. Chem. B*, **100**, 11067-11071; b) DEL, L., CASNATI, A., NOSTRO, P. L. and BAGLIONI, P., 1995, *Langmuir*, **11**, 1268-1272; c) DEL, L., CASNATI, A., NOSTRO, P. L., POCHINI, A., UNGARO, R. and BAGLIONI, P., 1996, *Langmuir*, **12**, 1589-1593; d) NOSTRO, P. L., CASNATI, A., BOSSOLETTI, L., DEL, L. and BAGLIONI, P., 1996, *Coll. Surf. A: Phys Eng. Asp.*, **116**, 203-209; e) ISHIKAWA, Y., KUNITAKE, T., MATSUDA, T., OTSUKA, T. and SHINKAI, S., 1989, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 736-737.
- [191] VAN VEGGEL, F. C. J. M., WOLBERS, M. P. O. and REINHOUDT, D. N., 1998, *J. Phys. Chem. A*, **102**, 3060-3066.
- [192] BOERRIGTER, H., TOMASBERGER, T., VERBOOM, W. and REINHOUDT, D. N., 1999, *Eur. J. Org. Chem.*, 665-674.
- [193] BOERRIGTER, H., VERBOOM, W. and REINHOUDT, D. N., 1997, *J. Org. Chem.*, **62**, 7148-7155.
- [194] MUZET, N., 1999, *Thesis* (Université Louis Pasteur, Strasbourg).
- [195] a) BÜNZLI, J.-C. and MILICIC-TANG, A., 1994, in *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths. Lanthanides/Actinides: Chemistry*, edited by K. A. Gschneider Jr., L. Eyring, G. R. Choppin and G. H. Lander (Elsevier Science B. V., New York); b) GALERA, S., LLUCH, J. M., OLIVA, A., BERTRAN, J., FOGLIA, F., HELM, L. and MERBACH, A. E., 1994, *New J. Chem.*, **17**, 773-779; c) DURAND, S., DOGNON, J.-P., GUILBAUD, P., RABBE, C. and WIPFF, G., 2000, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 705-714;
- [196] RATHORE, R., LINDEMAN, S. V., RAO, K. S. S. P., SUN, D. and KOICHI, J. K., 2000, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 2123-2127.

- [197] BEUDAERT, P., LAMARE, V., DOZOL, J.-F., TROXLER, L. and WIPFF, G., 1999, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2515-2523.
- [198] DELMAU, L. H., SIMON, N., SCHWING-WEILL, M.-J., ARNAUD-NEU, F., DOZOL, J.-F., EYMARD, S., TOURNOIS, B., BÖHMER, V., GRÜTTNER, C., MUSIGMANN, C. and TUNAYAR, A., 1998, *Chem. Comm.*, 1627-1628.
- [199] MARECEK, V., LHOTSKY, A., HOLUB, K. and STIBOR, I., 1998, *Electrochim. Acta*, **44**, 155.
- [200] WICKENS, J., DRYFE, R. A. W., MAIR, F. S., PRITCHARD, R. G., HAYES, R. and ARRIGAN, D. W. M., 2000, *New J. Chem.*, **24**, 149-154.

Chapitre 4 · Chapter 4

(E)

Systèmes complexes comportant des agents de synergie et étude du rôle de l'acidité de la phase aqueuse *Complex systems with synergists and study of the role of aqueous phase acidity*

"Ich bemerke noch, dass durch Aether allein das Kobaltrhodanrür sich nur ungenügend aus der wässerigen Lösung extrahieren lässt, besser dagegen mit Amylalkohol, bei weitem am besten wirkt aber die Mischung beider." †

Hermann W. Vogel, 1879, *Ber. Chem. Ges.*, **12**, 2313-2316

1 Introduction

As the above citation proves, synergism in solvent extraction of metals has been observed a long time ago. BAES *et al.* were the first to use the term *synergy* to describe a liquid-liquid extraction system. [201] In this context synergy denotes an enhanced extraction by a combination of two species (synergists), mostly extractant and/or surfactant molecules, when compared with the expected distribution ratios of the components separately. [202] Neutral organophosphorus oxodonor like tri-*n*-butyl phosphate (TBP, figure 53) are often employed as synergists in liquid-liquid extraction systems for actinides, lanthanides and radioactive uranyl or plutonium cations. [203] Very little is known about the microscopic processes occurring in such synergistic extraction systems. As solvent extraction depends on a number of parameters whose precise effects

† Loose translation from German: "I further point out that using ether alone to extract cobalt thiocyanate from the aqueous solution is insufficient, better is amyl alcohol, by far the best efficiency is achieved using a mixture of both".

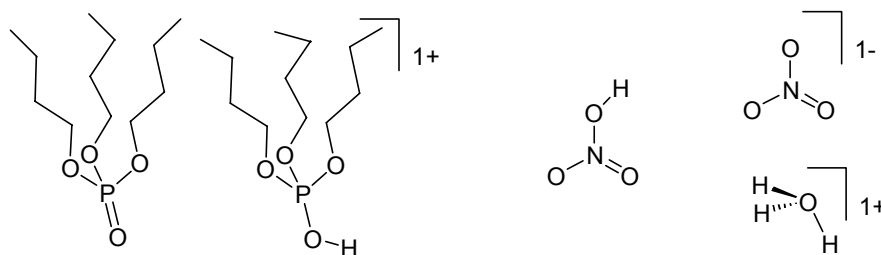


Figure 53 : Neutral TBP and protonated TBPH⁺ (left) and neutral (associated) vs ionic (dissociated) nitric acid model (right).

are not known, the addition of a second species (synergist) to such a system furthermore complicates its study. In addition, verification by physico-chemical methods is almost impossible as experimental conditions during extraction are difficult to reproduce. We have chosen TBP as a model species to gain insight into the particular features of synergistic organophosphorus compounds in an environment that resembles liquid-liquid extraction conditions.

TBP displays an amphiphilic topology and, like other extractant molecules, it is surface active and adsorbs at water/oil interfaces, [204] as well as its cation complexes. [205] In a first set of simulations we have investigated the behavior of TBP_n aggregates at the water/chloroform interface. One of the first questions we wanted to address is the influence of increasing the TBP concentration ($n=1, 10, 30, 60$). One could think of saturation, formation of monolayers, or of micelles.

These first simulations, as well as all previously reported ones, considered a pH neutral aqueous phase which led us to investigate the effect of water acidity on simple TBP saturated interfacial systems. Cation extraction is generally facilitated by acidification of the source phase. The water acidity also modifies the properties of the interface, be it neat, or saturated by amphiphilic molecules, as shown on the benzene/TBP/aqueous nitric acid system, [204a] where the surface tension γ displays peaks at HNO₃:TBP ratios of 1:1, 2:1, 3:1 and 4:1. There are, however, no microscopic pictures of the distribution of the acid nor of TBP molecules at the interface. This prompted us to simulate systems with an acidic water phase containing nitric acid next to a chloroform phase. The phase boundary is saturated with TBP (0.4-0.8 M[‡]) and the water phase is about 1M in nitric acid, or pH neutral for comparison.

Most critical is the representation of acidity. [206] The best models should allow for proton transfer between the acid, water and bases like TBP, which would require approaches like mixed MM/QM treatments of the system or FEYNMAN path integral techniques. [207] As in the classical force field methods we use, bond making and breaking processes cannot be modeled satisfactorily, an *a priori* choice has to be made concerning the status of the proton. We therefore consider two extreme models of the acid (Figure 53), referred to later as "neutral" and "ionic", respectively. The TBP molecules

[‡] With respect to the whole simulation box (water+chloroform phase).

are either all neutral or partially protonated as TBPH^+ species (Figure 53). The "neutral" acid model of the strong inorganic nitric acid (fully associated HNO_3 form) is not realistic in aqueous conditions, but more likely does it represent the acid extracted to an organic phase. [208] The corresponding "ionic" model system (fully dissociated NO_3^- and H_3O^+ ions) is more adequate in water solution. [209] We have chosen to represent the hydrated proton as oxonium ion, although it might also be involved in H_5O_2^+ species, the so-called ZUNDEL-cation, [210] or in higher water aggregates like the EIGEN-cation H_9O_4^+ . [211] Concerning the protonation of the TBP molecules, we explored a system where initially the first TBP layer (15 molecules) in contact with the acidic water phase was protonated. The basicity of the TBP molecules is similar to that of water molecules and IR spectra of acidic tributyl phosphate solutions have shown that the weak $\nu(\text{P}=\text{O})$ band at $1264\text{--}1285\text{ cm}^{-1}$, corresponding to free TBP molecules, is strongly disturbed by protons and displaced to lower frequencies. [212] Stepwise formation of $\text{H}^+ \cdot n\text{ H}_2\text{O} \cdot p\text{ TBP}$ associates could also be evidenced. To the best of our knowledge no microscopic details about TBP protonation are known.

Our goals are to determine the influence of acid on the interfacial structure of TBP: does TBP form a saturated layer ? What is behind the monolayer ? How flat is the interface ? How does the acid interact with TBP ? Is there solvent mixing and is water or acid "dragged" into the organic phase ?

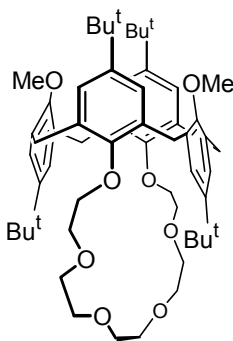


Figure 54 : The calixarene **L8**, a 1,3-alternate calix[4]arene-crown6.

We also report molecular dynamics (MD) studies on the interfacial behavior of systems involved in the extraction of cesium and uranyl cations from water to an organic phase (chloroform). One series of computer experiments relates to Cs^+ extraction by a recently developed calixarene **L8** (= 1,3-alternate calix[4]arene-crown-6; see figure 54). [213] A second series is related to the PUREX process where the uranyl UO_2^{2+} cation is extracted by TBP from a highly acidic nitric acid solution (3 to 6 M). [214] We study two systems in a biphasic water/chloroform medium containing either 30 or 60 TBPs and 5 $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ species as solute. In this system, TBP is not only a potential ligand for uranyl (which is extracted as $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2\text{TBP}_2$ complex [214a]), but also acts as a surfactant or co-solvent. [215]

All three topics of this chapter, the concentration effect, the acidity and the presence of extractant molecules, were studied using two types of computer experiments. A first series starts from separated systems, with two distinct water and chloroform phases. We simulate TBP assemblies of 30 and 60 TBP molecules at a preformed interface as well as the acidic systems and more realistic systems containing free extractants, their complexes and salts. In a second type of computer experiment, related to the laboratory stage of shaking a separatory funnel during a liquid-liquid extraction experiment, we simulate phase separations, starting from completely mixed systems, either neat, containing TBP as solute alone, or acidic, or containing extractants. In the simulations where extractant molecules are present, important questions are whether complexation will take place or not, if it takes place in the bulk or at the phase boundary, how the cation could be captured, whether the phases still separate or not and whether extraction occurs. In the case of uranyl it is known – macroscopically – that TBP extracts its nitrate salt. This was our motivation to add such species to our neat simulated TBP systems. In the "computer demixing experiment" we thus wanted to test whether TBP complexes similar to the experimentally determined ones spontaneously form and whether they are extracted to the organic phase. Another question concerns the status of free TBPs : do they adsorb at the interface or do they dissolve in the organic phase ? How complete is the phase separation ? Is there solvent mixing and is water "dragged" into the organic phase ? What are the roles of counterions and of the medium ?

2 Experimental and simulation data

Methodological aspects concerning the modeling of the neutral TBP and the $+1.0$ e charged TBPH^+ of figure 53 are described in chapter 1, where the choice of the charge distribution (Figure 7 and text) as well as the corresponding AMBER atom types and force field parameters are given. The simulation conditions and definitions of the different systems are given in table 26 on the next page. Simulated systems are named from **A** to **H**, whereas trajectories generated by others and analyzed within this work have been noted as reference systems **R1-R5**.

In the next section we will shortly summarize important experimental aspects on TBP in known and closely related systems. We then report on former MD simulations on TBP systems, carried out in the MSM laboratory.

2.1 TBP and the PUREX process

Tri-*n*-butyl phosphate still is the most widely used solvent in nuclear fuel extraction, refining and reprocessing units for the extraction of radioactive cations and their separation from fission products. [216] As an industrial chemical it is also used in

Table 26 : Simulated and reference systems: Number of solvent atoms, box sizes and simulation time [ns].

System	$N_{\text{CLF}} + N_{\text{WAT}}$	Box [Å ³]	Time ^a [ns]
<i>Simulated Systems</i>			
A 30 TBP	406 + 1598	40×40× (39 + 34)	1.9
B 30 TBP / 36 HNO ₃	405 + 1794	40×40× (37 + 42)	2.0 / 2.0 / 5.1
C 30 TBP / 36 H ₃ O ⁺ / 36 NO ₃ ⁻	405 + 1794	40×40× (37 + 42)	1.0 2.1
D1 60 TBP	304 + 1323	37×36×88	2.0 / 1.0 / 4.5
D2 60 TBP (perpendicular)		38×37×79	2.1
E 15 TBPH ⁺ / 45 TBP / 15 NO ₃ ⁻ / 36 HNO ₃ / 36 H ₂ O	392 + 1628	36×36×103	1.7 / 1.5 / 3.0
F 60 TBP / 5 UO(NO ₃) ₂	357 + 1459	34×32×70	- / 1.6 / 5.2
G 30 TBP / L8Cs ⁺ Pic ⁻ / 2 L8 / Cs ⁺ NO ₃ ⁻	341 + 1448	40×39× (37+35) 48×48×48	1.0 / 1.0 / 3.0 - / 0.4 / 3.0
H 30 TBP / L8Cs ⁺ NO ₃ ⁻ / 2 L8 / Cs ⁺ NO ₃ ⁻	341 + 1452	41×39× (42+29) 48×48×48	1.0 / 1.0 / 3.0 - / 0.4 / 3.0
<i>Reference systems</i>			
R1 10 TBP (ref. [230]) - aggregate	450 ^b + 1662	43×38×72	0.3 / - / -
R2 monolayer	443 ^b + 1568	45×45×57	0.3 / - / -
R3 inverted monolayer	464 ^b + 1569	45×45×57	0.3 / - / -
R4 30 TBP (ref. [230])	363 ^b + 1469	40×40×67	- / - / 1.0
R5 30 TBP / 5 UO(NO ₃) ₂ (ref. [231])	357 ^b + 1459	40×40× (35+32)	- / - / 5.0

^a The times given are for equilibration/mixing/demixing respectively. ^b The united atom OPLS chloroform model with 4 atoms only was used in these simulations.

aircraft hydraulic fluid, herbicides, coatings, finishings, inks and as an oil well drilling defoamer, unfortunately presenting considerable toxicity. [217] Interestingly, a possible future application might be the efficient use as solvent/detergent mixture in treatment of viruses with a lipid enveloped surface, like hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. [218]

Since WARF discovered the selective extraction of cerium over trivalent rare earths by TBP in 1945, [219] considerable data have been reported on this reagent. [220] TBP has several major advantages over ethers and ketones, especially in its stability toward HNO₃, the preferred acid for nuclear fuel reprocessing. [221]

The work presented in this chapter was inspired by the industrial PUREX ("Plutonium Uranium Refining by Extraction") extraction process, where TBP plays an important role both as a solvent and a ligand for the extraction of uranyl from nuclear waste solutions. [222] In this process a highly acidic aqueous source phase is present (about 3 M), along with about 30 % in volume of TBP and an organic phase consisting of

kerosene[§]. Uranyl is extracted as 2:1 $\text{TBP}_2\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ complex. In the extraction industry, diluents like heptane, chloroform or butanol are often added in order to improve the workability (reduce the viscosity [223]) of the TBP phase. TBP is completely miscible with chloroform, [224] but its solubility in water is very low (x_{TBP} in water is $2.6 \cdot 10^{-5}$ at 298 K [225]) as well as in acidic phases. [226] Due to the PUREX (and the TRUEX [227]) process, TBP has an important industrial impact.

Modeling the PUREX process furthermore represents a first step of modeling actinide and lanthanide extraction by phosphoryl derivatives, such as certain calixarenes developed by V. BÖHMER.

2.2 Previous MD Simulations on TBP

On the computational side, the simulation of TBP molecules bears several advantages as the molecule is small (44 atoms), and its motion takes place within simulation times that are computationally feasible. The same argument holds for the use of chloroform which mimics the kerosene or dodecane phase in our simulations. Solvent reorientation and motion would be much slower in dodecane than in chloroform and thus require times currently not amenable by computer simulations, when aiming to reproduce processes like liquid-liquid ion extraction. BEUDAERT *et al.* reported the first simulation on TBP at a preformed water-chloroform interface. [228] The TBP_{10} assembly at this interface will serve as reference system. In the final situation (after 250 ps) all TBP molecules are adsorbed at the phase boundary, pointing their phosphoryl oxygens to water and their alkyl chains to chloroform, as expected for a classical amphiphilic or surfactant molecule (Figure 55). [229]

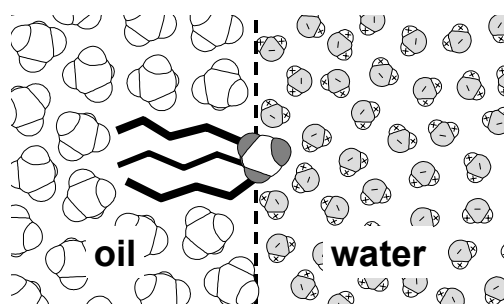


Figure 55 : A schematic view of a TBP molecule acting as a surfactant at a water / chloroform interface. The polar head is in contact with the aqueous phase, while the hydrocarbon chains are in chloroform.

Accumulation of TBP molecules at the interface and orientation of their polar heads towards water and of the hydrophobic tails towards chloroform was observed for

[§] Kerosene (used in the UK for example) is in some countries (Japan) replaced by the more expensive dodecane, which yields results that are more easily reproducible. For the purpose of our simulations we modeled the organic phase by a chloroform solution.

different starting situations, either with the P=O dipoles initially directed towards water or in the opposite direction, or with some kind of bulky arrangement (Color-Plate 4-1, volume 2). In all cases BEUDAERT *et al.* obtained a similar final situation consisting of an irregular TBP layer where the surface is not completely saturated and both water and oil phases remain in direct contact. The surface coverage calculated from the projection of the atomic VAN DER WAALS radii on the interfacial plane is 42 %, which corresponds to a molecular area of 79 Å² per molecule. The latter value is in between the experimental molecular surface areas for TBP at the water/air surface (70 Å²) and TBP at the water/benzene interface (97 Å²). [204c]

A more concentrated system with two TBP layers was also considered and refined by TROXLER. [230] Starting from a model-built bilayer of 30 TBP molecules with their P=O dipoles directed towards water, BEUDAERT obtained a two layer arrangement after 1.5 ns of simulation time. The first layer sits right at the interface, and the second one consists of more remote molecules immersed into chloroform and randomly dispersed. This kind of arrangement did not lead to full coverage of the interfacial region, leaving water and oil in direct contact.

Recently, as a first step to modeling the PUREX system, computer demixing experiments carried out in the MSM laboratory have been reported on mixed binary solutions of TBP alone or in the presence of uranyl salts. [231] In the starting situation with 30 TBPs in a binary water/chloroform system, the solvent is homogeneously spread about the box and thus the system is completely mixed at the beginning. Very rapidly, after only 1 ns, a complete phase separation was obtained and the TBP molecules adsorbed at one of the two interfaces of the periodic simulation box. As the phase boundaries are again unsaturated, we decided to further increase the TBP concentration as will be reported below.

The above simulations have been used as reference systems for our MD study. In all cases, the aqueous phase was neutral.

3 Equilibrated interfacial systems

3.1 The TBP saturated pH-neutral water / chloroform interface with 30 and 60 TBP molecules

The presence of TBP at a water/oil interface is expected to have significant influence on the properties of the interface, a fact supported by simulations of phenol at the water/air interface, which predict a change of the preferential orientation of the water molecules. [232] The surface activity of TBP as well as its influence on interfacial ordering, which is probably due to hydrogen-bonding interactions, could be verified

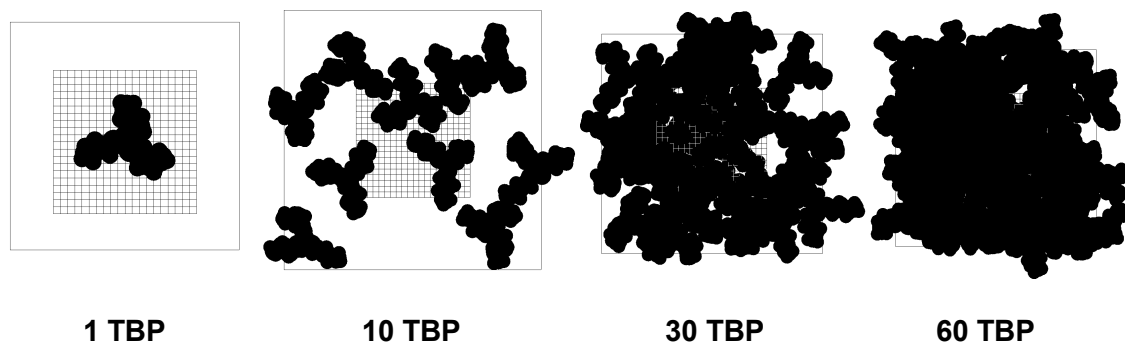


Figure 56 : The coverage of the water / chloroform interface by increasing concentration of TBP molecules from 1 to 60 TBP. The several layers formed for 30 and 60 TBPs are superposed. A 20x20 Å grid indicates the scale of the snapshots.

experimentally by surface second harmonic generation (SHG) in a TBP/dodecane / water system. [233] SHG, like sum frequency spectroscopy (SFS), is a new optical method sensitive to the detailed molecular ordering at the interface. [234]

Surface tension measurements at the water/dodecane interface corroborate the TBP adsorption and hint at the formation of a saturated monolayer. [204b] The microscopic pictures obtained by simulations are thus of interest in this context, if one

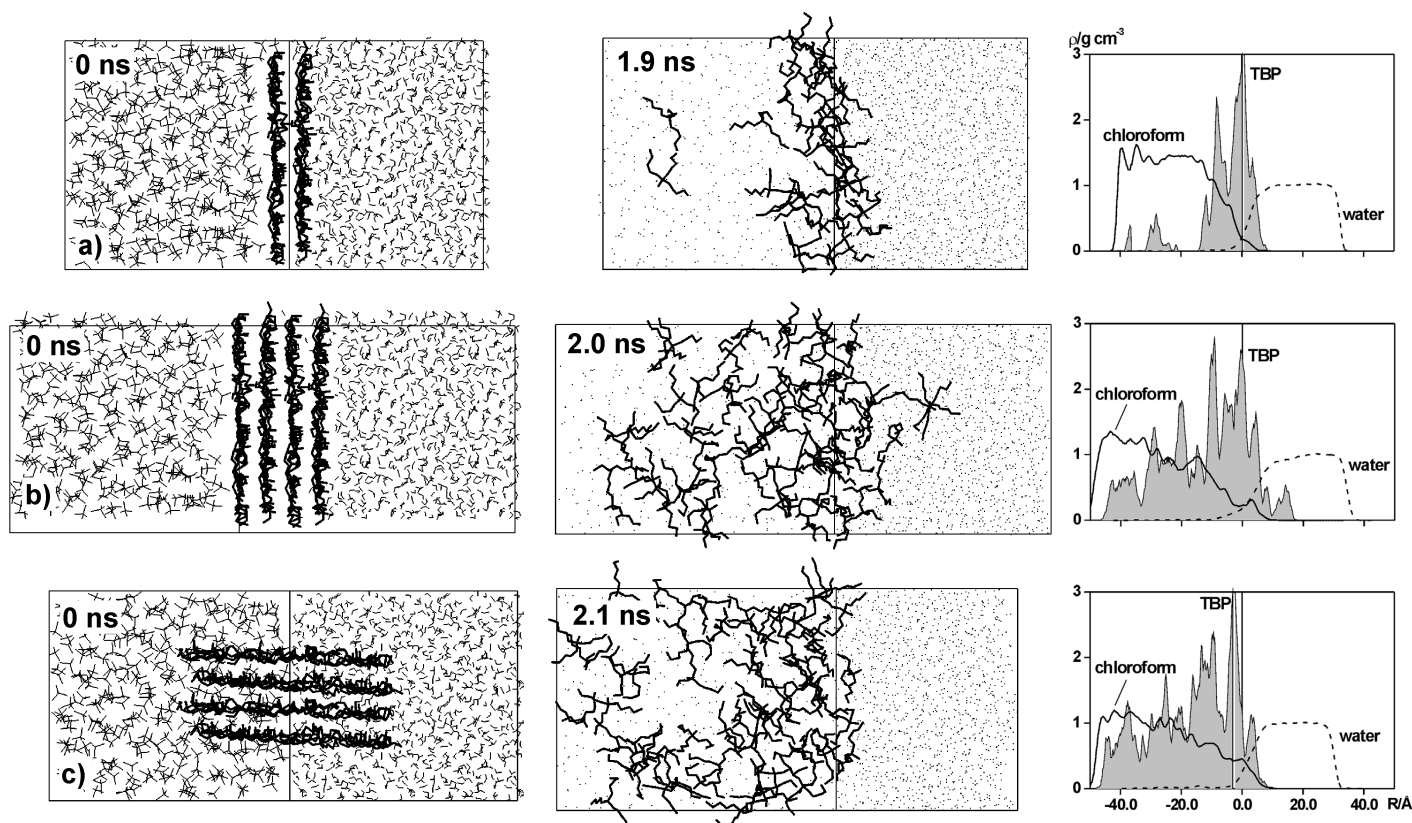


Figure 57 : The TBP / water / chloroform interfacial systems at the beginning (left) and at the end (right) of the simulation. From top to bottom: neat system A with 30 TBPs, system D1 with 60 TBPs initially parallel to the interface and system D2 starting from a configuration with 60 TBPs perpendicular to the water/oil interface. For clarity the solvent molecules are shown as points in the snapshots of the final configuration. Density profiles of the solvents and solutes calculated during the last 100 ps are given on the right hand side. The units for the solvent density are indicated, whereas solute densities are given in arbitrary units for clarity.

assumes that the precise nature of the organic phase (dodecane *vs* chloroform) does not dramatically change the nature of the adsorbed layer.

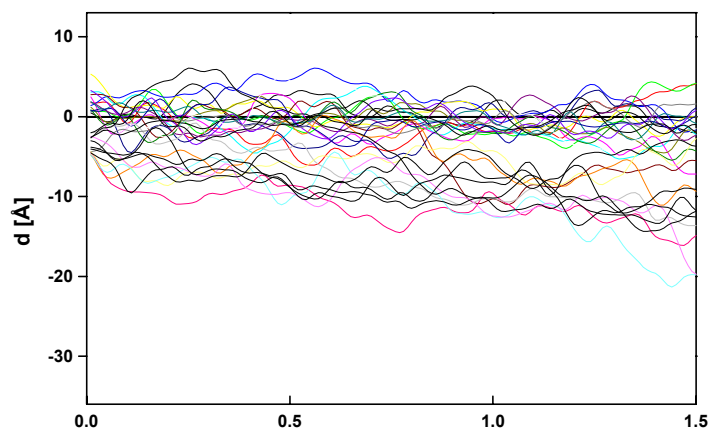


Figure 58 : TBP distances with respect to the liquid-liquid interface as a function of simulation time (ns) for system A. The water side of the interface corresponds to positive distance values, the chloroform layer to negative ones.

BEUDAERT's simulations on TPB_{10} (systems **R1** to **R3**, ref. [230], see color-plate 4-1, volume 2) shows the adsorption of the TBPs at the interface, leaving about 60% of the phase boundary unsaturated (Figure 56). This lead us to increase the TBP concentration and consider a system containing 30 TBP molecules. We started from two unsaturated TBP layers containing 15 TBPs each, pointing their oxygens to water (Figure 57, on top and color-plate 4-2), similar to a system described in [230], but now using an all atom representation for chloroform. [235] During the simulation, only few TBPs of the second layer diffused to the first layer as can be seen in figure 58. The TBPs oscillated between a few ÅNGSTRÖMS up to 15 Å from the interface, indicating that the system was not trapped in a potential well. Typical snapshots during the simulation are shown in color-plate 4-2, volume 2. Water is dragged to the organic phase, forming TBP hydrates, in line with NMR studies showing that water acts as hydrogen donor to tributyl phosphate. [236] We observed TBP:H₂O supermolecules of 1:1, 1:2 and 2:2 stoichiometry which formed near the interface (Figure 59). Such species have been inferred from KARL-FISCHER titrations. [237]

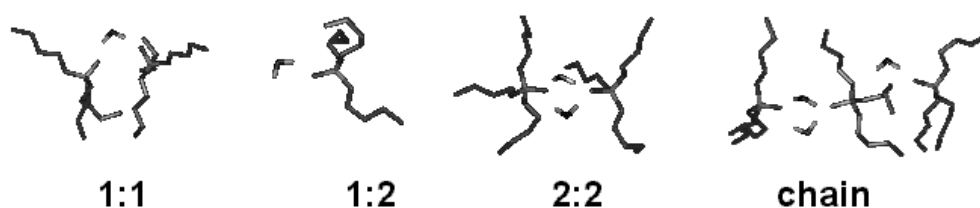


Figure 59 : Typical TBP "complexes" formed with TBP and H₂O extracted from the end of simulation A.

Furthermore the presence of a hydrogen-bonding interaction between TBP and chloroform has been demonstrated by ¹H and ³¹P magnetic resonance investigations. [236a,238] On the average TBP molecules exhibit 0.20(8) hydrogen-bonds with chloroform

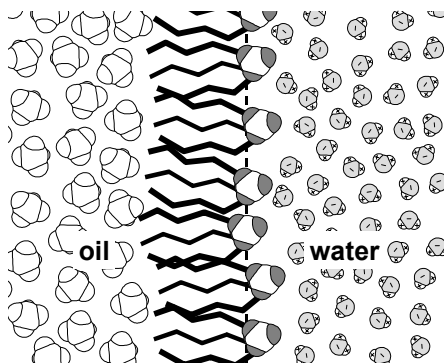


Figure 60 : A schematic view of a TBP monolayer as expected for classical surfactants.

molecules and 1.33(9) with water as calculated from our simulations on the TBP₃₀ system. The mean H...O_{TBP} distances are 1.8 Å for TBP-water and 2.6 Å for TBP-chloroform. Like other neutral organophosphorus compounds, TBP has a tendency to self-associate, which has been demonstrated by a variety of experimental techniques. [239] The simulations confirm this behavior, leading to a very irregular water/oil interface where the majority of the TBP molecules are adsorbed at the end of the simulation (Figure 57 and color-plate 4-2). The most important features emerging from this computer experiment are the irregular structure of the TBP layer at the interface, which is very different from the picture of a classical monolayer (Figure 60), the migration of two TBPs to the bulk organic phase and the mixing of water and chloroform at the phase boundary. The TBP molecules accumulated at the interface point towards the water phase as shown by the scatter plot of their P=O dipole in z-direction (Figure 61). The interfacial μ_z value reaches up to almost -10 Debyes, and in the second more remote layer, the orientation of the dipoles is reversed (+10 Debyes). The corresponding angles range from about 0° (tangential P=O orientation) to 90° (perpendicular orientation).

When one increases the TBP concentration at the water/chloroform interface to 60 molecules, one important difference is the increased mixing of chloroform and TBP as

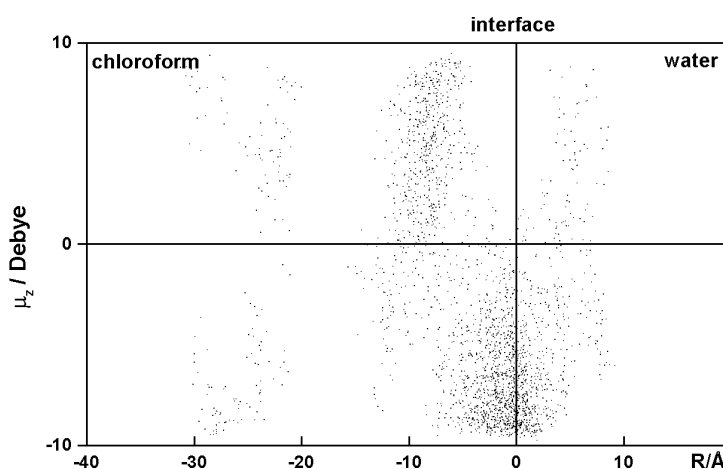


Figure 61 : Scatter plot of the z-components of the TBP dipole moment as a function of z, accumulated over the last 500 sets of the dynamics with 30 TBP at a water/chloroform interface.

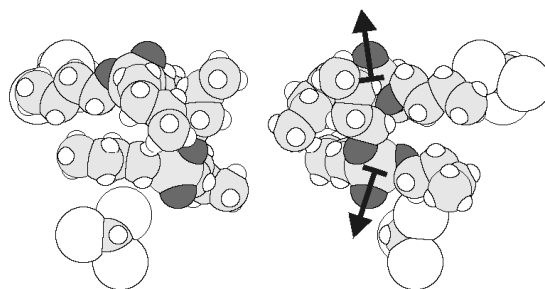


Figure 62 : Orthogonal views of the TBP dimer observed in the aqueous phase of the TBP₆₀/water/chloroform system **D1**. On the right view, the orientation of the P=O dipoles is indicated. Two nearby chloroform molecules that were dragged to water are also shown.

shown on the color plates 4-3 and 4-4 volume 2 and figure 57 for the systems **D1** and **D2**. In this case choosing a starting configuration parallel or perpendicular to the interface had no influence on the outcome of the simulation. At the end, no distinct layers are observed any more. About 0.1-0.5 water per TBP molecule are dragged to the organic phase forming TBP hydrates. Compared to the TBP₃₀ system, the proportion of chloroform-TBP hydrogen bonds increases with respect to the water-TBP ones leading to 0.86(8) HOH...O_{TBP} and 0.85(7) Cl₃CH...O_{TBP} hydrogen bonds on the average. On the other hand, TBP molecules do also enter the water layer and drag chloroform with them, two of them forming a dimer at the end of simulation **D1** with their alkyl chains stacked on top of each other and the P=O dipoles oriented in opposite directions (Figure 62). Experimental studies [236b,237a,c,238a,239a-b,240] as well as MD simulations [228] support TBP dimerization. The water/chloroform interface is severely perturbed by the presence of the TBP molecules, and is very bumpy as shown in color-plate 4-5. These results could be interpreted as a first step towards third phase formation which has been observed experimentally in related systems. [241]

Concerning the orientation of the P=O dipoles for the 60 TBP molecules, the μ_z scatter plot is less clear-cut than for the 30 TBP system (Figure 61), but there is still a preferential orientation of the interfacial TBP molecules in direct contact with water,

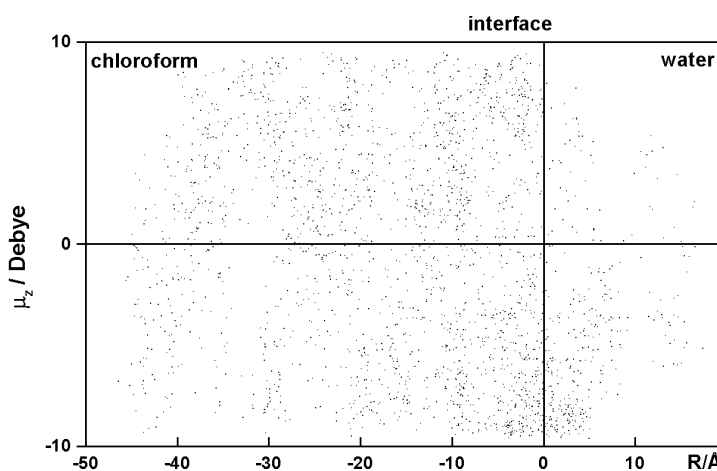


Figure 63 : Scatter plot of the z-components of the TBP dipole moment as a function of z, accumulated over the last 250 sets of both dynamics with 60 TBP at a water/chloroform interface.

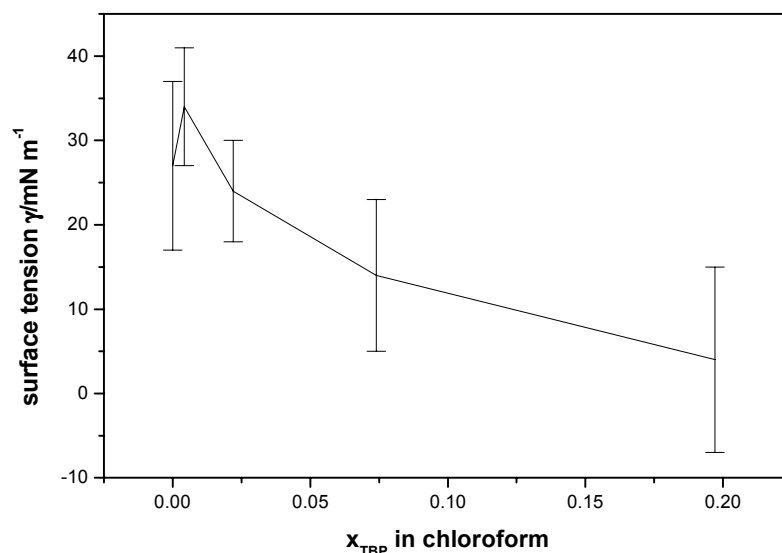


Figure 64 : Surface tension calculated from several simulations with increasing TBP concentration at the interface. Details are given in the text.

pointing their oxygen towards the aqueous phase (Figure 63).

Another physico-chemical quantity which has received a lot of attention by experimentalists is the surface tension at liquid-liquid interfaces. [242] A quantitative evaluation of the surface tension for the TBP_n systems is difficult to achieve because of several limitations concerning our simulations. First of all, as the TBP concentration increases, the microscopic picture of the interface begins to vanish and an intermediate mixed phase forms. This poses the problem of defining the phase boundary in such systems, as the GIBBS definition no longer holds (in some cases the density curves of the two bulk solvents no longer cross). Moreover it is questionable whether in such a system the normal and transverse partial pressures, from which the surface tension is calculated, become equal away from the interface, which is an equilibrium condition. [243] It is also matter of discussion whether an atomic, molecular or intermediate virial expression is to be used for the calculation of the pressure tensor components. [244] In addition, the increased number of solute degrees of freedom renders the generation of a representative statistical ensemble difficult. Furthermore the NVT ensemble used in our simulations is not advisable for the calculation of surface tension and leads to increased uncertainty and presumably to exaggerated values for γ . [245] The evaluation of surface tension data should ideally be carried out in constant normal pressure and surface area ensembles or equivalent ones. [246] Calculations of the surface tension at liquid/vapor [247] or liquid-liquid [248] interfaces of simple mono- or biphasic systems have been performed successfully by others. Systems with surfactant-like molecules have also been considered, either with model particles [249] or full atomic detail. [250] In the latter case it is generally found that increasing surfactant concentration leads to a (monotonic) decrease of the surface tension. This is also the case for the TBP_n systems, as shown in figure 64. The interfacial tensions were scaled in order to reproduce the experimental value of 27

mN m^{-1} for the pure water/chloroform system. [251] The corresponding TBP concentrations calculated taking into account all TBP molecules and dividing their number by the $x \times y$ dimensions of the simulation system are 0.1, 0.5, 1.9 and 4.5 molecules per nm^2 .

3.2 Acidic biphasic systems containing TBP

One common feature of industrial extraction systems containing TBP as extractant or solute molecule is the high acidity of the aqueous source phase. Several attempts have been made to quantitatively establish the complex equilibria taking place in such solutions. [252] Nitric acid is the most widely used compound in this context and we address this issue by considering fully associated or dissociated models of the acid and neutral or protonated forms of the TBP molecules.

SCHNITZER *et al.* discuss the concentration dependent status of HNO_3 in water and show the existence of either completely dissociated ionic nitric acid, contact ion pairs or molecular species. These findings are furthermore corroborated by independent experimental results. [253] Independently, nitric acid dissociation has been investigated in a recent theoretical study. [209b] Reported pK_a values for this strong acid range from -1.44 to -3.78, [254] its physicochemical properties in general have been reviewed by STERN *et al.* [255]

TBP forms hydrogen bonds through its 4 oxygen donor sites. Its basicity is comparable to that of water, and TBP protonation has been investigated by ^1H and ^{31}P NMR. [256] Furthermore protonation seems to play a role in natural fixation of TBP on silica surfaces, where a double interaction has been postulated. [257]

As indicated above, we considered a neutral (system **B**) and an ionic acid model (system **C**) as well as a partly protonated TBP/ HNO_3 mixture (system **E**). We simulated the ionic $\text{H}_3\text{O}^+ \text{NO}_3^-$ model starting from the end of the dynamics with HNO_3 by switching the protons from the acid to the nearest water molecules. The latter simulation was compared to a fully equilibrated dissociated acid system, starting from scratch.

3.2.1 The TBP saturated acidic interface: neutral HNO_3 model (system **B**)

In simulation **B** we have added 36 HNO_3 molecules, equally spread in the bulk aqueous phase to a modelbuilt bilayer of 30 TBPs positioned at the interface, pointing all P=O dipoles towards water, similar to system **A** described above. Typical snapshots are shown in color-plate 4-6. Very rapidly the majority of the HNO_3 molecules migrated to the disordered TBP layer, where they formed 1:1 and 2:1 complexes with TBP (Figure 66). In the literature mainly 1:1 complexes were discussed, [202c] but a few authors report

complexes up to 4:1 stoichiometry. [258] In our simulations at least two HNO_3 :TBP complexes were completely extracted to the organic phase (color-plate 4-7), which is also fully compatible with the extraction of nitric acid by TBP as reported in the literature. [208] Some TBPs became complexed with water, as in the pure water/chloroform/TBP systems. The distribution of the HNO_3 species was characterized by the corresponding density curves (Figure 65). Average relative populations (%) of these species found within 7 Å from the interface were calculated. Their fluctuations were about 3 %. Based on this analysis, after 1 ns, 60% of the acid was within 7 Å from the interface and 40% remained in water. An interesting phenomenon was the formation of a water pocket on the organic side of the interface, consisting of about 10 water molecules surrounded by several TBPs and HNO_3 molecules. The pocket remained in chloroform until the end of the simulation, at about 15 Å from the interface. After 2 ns, only 20% of the acid was left in the bulk aqueous phase, the majority being concentrated on the water side of the interfacial TBP layer (see the density curve of figure 65a).

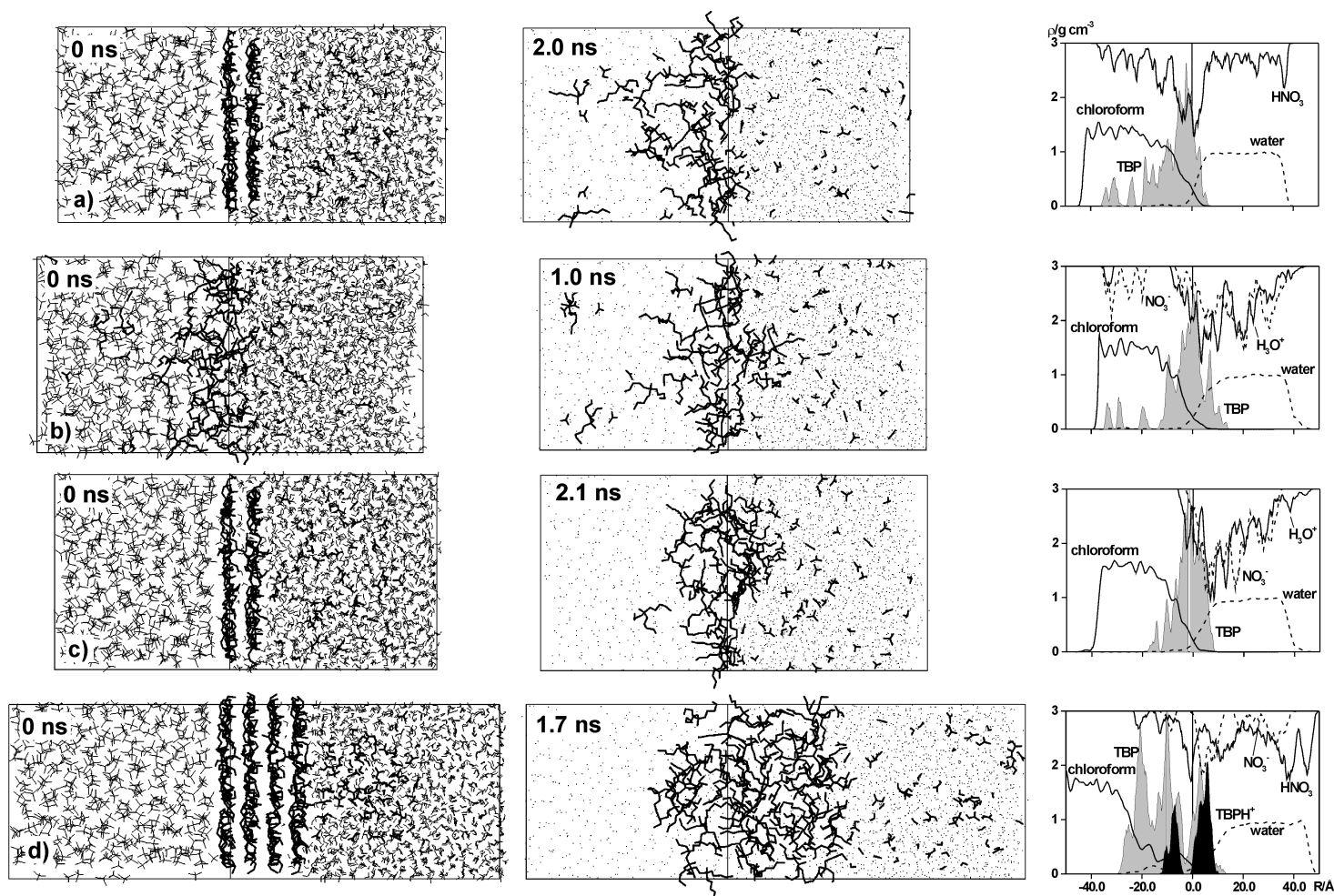


Figure 65 : The acidic TBP / water / chloroform systems at the beginning (left) and at the end (right) of the simulation. From top to bottom: system B with 36 HNO_3 , system C with 36 $\text{H}_3\text{O}^+\text{NO}_3^-$ starting either from the end of system B (second line) or from scratch (third line) and system E, which is obtained from system B by adding 15 $\text{TBPH}^+\text{NO}_3^-$ + 15 TBP. For clarity the solvent molecules are shown as points in the snapshots of the final configuration. Density profiles of the solvents and solutes calculated during the last 100 ps are given on the right hand side. The units for the solvent density are indicated, whereas solute densities are plotted in arbitrary units for clarity.

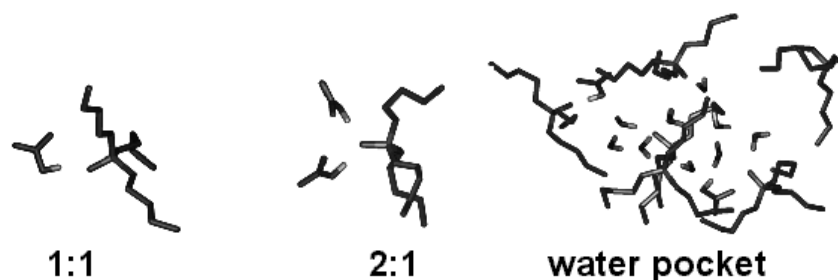


Figure 66 : Typical complexes of TBP and HNO_3 , and the water pocket which formed in bulk chloroform extracted from the end of simulation B.

The structure of the TBP saturated interface is very dynamic. A first layer, up to 10 Å thick, of about 20 TBPs sits adjacent to the aqueous phase. The remaining TBPs spread into the organic phase, where they are almost randomly dispersed and penetrate up to a distance of about 20 Å to the interface. Most of them are hydrogen-bonded to HNO_3 . One also notices that the second "shell" of TBPs is less well defined than in the acid free TBP interface (compare density profile in figure 57a to 65a).

For comparison, BERNY has carried out simulations on neat acidic water / chloroform interfaces, which show a flat interface in all cases. [259] A marked difference in the acid distribution has been observed. The neutral HNO_3 molecules are found to be surface active, and sit close to the interface. Some of them are on the chloroform side, hydrogen bonded to interfacial water molecules *via* their $\text{NO}-\text{H}$ proton.

3.2.2 The TBP saturated acidic interface: ionic $\text{H}_3\text{O}^+ \text{NO}_3^-$ model (system C)

A first simulation started from the end of the trajectory with HNO_3 , dissociated into H_3O^+ and NO_3^- ions (color-plate 4-8). Some of these ions were thus initially in bulk chloroform, too far to interact with water. They remained therefore in the organic phase, as did the "water pocket" present in system B. These species should thus be discarded in the analysis of the resulting trajectory.

The interfacial behavior of the TBPs in simulation C differs from previous simulations (Figure 65), leading to more randomized positions and orientations than at the end of simulations A or B. Few TBPs adopt amphiphilic orientations with $\text{P}=\text{O}$'s pointing to water. Along the dynamics, they moved somewhat to the water side of the interface, where eight of them sit at the end of the simulation. The driving force seems to be the attraction by H_3O^+ cations, leading to the formation of $\text{TBP}:\text{H}_3\text{O}^+$ complexes of 1:1, 2:1 and 3:1 type, some of them involving the NO_3^- counterions (Figure 67). These complexes are additionally solvated by water molecules. Experimental studies by IR spectroscopy in acidic TBP solutions are in line with these findings and show the stepwise formation of proton hydrates $\text{H}^+ \cdot n \text{H}_2\text{O} \cdot p \text{ TBP}$ with various possible stoichiometries. [212] Comparison of the neutral HNO_3 *vs* ionic $\text{H}_3\text{O}^+ \text{NO}_3^-$ acid model

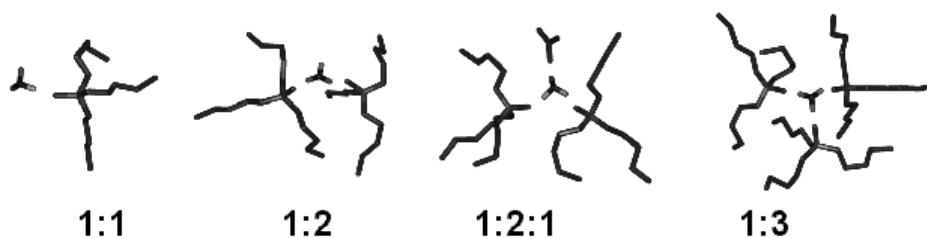


Figure 67 : Typical complexes of TBP with H_3O^+ (1:1, 1:2, 1:3) and with $\text{H}_3\text{O}^+ \text{NO}_3^-$ (1:2:1) extracted from the end of simulation C.

reveals that the ions are more immersed in water than neutral HNO_3 , as expected. Thus, there are less TBPs interacting with H_3O^+ (35-45 %) than with HNO_3 (55 %), but more hydrogen bonds (76 %) are formed due to the increased number of potential H-donor sites (three per H_3O^+ molecule) and formation of multiple bonds. Conversely, there is no nitric acid extraction to the organic phase by TBP in simulation C which suggests that *acid extraction takes place via the neutral form of the acid mostly*.

We performed a second simulation in order to assess the influence of the starting configuration on the outcome of the simulation. We started from a system of same composition but with *all* 36 $\text{H}_3\text{O}^+ \text{NO}_3^-$ in the aqueous phase, a 30 TBP bilayer right at the interface and a pure and completely dry organic phase. The snapshots given in color-plate 4-9 show a bulk organic phase free of any ionic species, which solubilizes TBP hydrates. Several dynamically changing water "bubbles" are observed on the organic side of the interface. The phase boundary is loaded with some acid and water. The nitrate anions remain preferably on the water side of the interface, where the majority of the hydronium ions accumulate. Chloroform is also dragged to the aqueous phase. The phase boundary is "bumpy" and fluctuates continuously. The position of the TBP molecules at the interface resembles a bulky, almost spherical arrangement and slightly differs with respect to the first simulation where a layer-like structure was observed. In both simulations it is seen that the H_3O^+ species prefers the aqueous phase as do the nitrate counterions.

In the presence of TBP molecules, the system behaves differently from the neat acidic water/chloroform interface. BERNY has observed that the $\text{H}_3\text{O}^+ \text{NO}_3^-$ ions of the ionic model are "repelled" by the neat interface and pushed into bulk water. In this case the phase boundary between the two immiscible liquids is flat.

3.2.3 Protonation of the first TBP layer in an acidic system containing free (associated) acid (system E)

TBP protonation has been addressed by a simulation of a system with 3 neutral layers of 15 TBPs each at the liquid-liquid interface and one protonated layer of 15 TBPH^+ in contact with an acidic water phase containing 15 neutralizing NO_3^- counterions and 36 HNO_3 . Typical snapshots are given in color-plate 4-10, volume 2.

The density profile at the end of the simulation (Figure 65) reveals important features. It clearly shows that the TBP molecules retain a 3 layer structure, where the first layer on the water side is half protonated/half neutral, the second layer slightly protonated and in majority neutral, and a third neutral layer is immersed in chloroform. The protonated TBPH^+ species are partly neutralized (up to 60 %) by two associated "layers" of nitrate counterions, whereas 40 % of the anions remain in the aqueous phase (more than 15 Å away from the interface). Surprisingly the organic phase is neat and no extraction of nitric acid was observed after 1.7 ns. The majority of the HNO_3 molecules is either in water or at the interface, but none of the acid migrated to the chloroform phase. Interestingly – with respect to simulations **D1** and **D2** comprising the same number of 60 TBP molecules – the interfacial TBP layer is quite compact and well confined when TBPH^+ is present, indicating an increased surface activity of the protonated species. The interfacial layer contains substantial amounts of water, and the system as a whole can be seen as a 3 phase entity. As mentioned above, third phase formation in acidic TBP/diluent/water systems has been postulated repeatedly. [241] On the basis of our simulation we suggest a *mixed phase consisting of a humid TBP/acid/oil mixture*. In extraction experiments, the water molecules presumably assist the extraction of neutral complexes by hydrating the counterions of the formed complex.

3.3 TBP and liquid-liquid extraction, towards the simulation of "synergistic + salting out effects" ?

Synergism has been widely observed in many TBP extraction systems with a variety of ligands such as β -diketones, quaternary amines (e.g. Aliquat 336) and commercial organophosphorus reagents (e.g. Cyanex 272, 301, 302, PC-88A). [203] For our modeling study, we have chosen a well known extraction system, related to the partitioning of long-lived ^{137}Cs nuclides by calix[4]arenes. Liquid-liquid extraction separation processes using such calixarene platforms with a variety of grafted complexing groups are still under active development. [260] The calix[4]arene **L8** has already been investigated in previous MD simulations carried out in the MSM laboratory. Its single $\text{L8Cs}^+\text{Pic}^-$ complex without TBP synergists was found to adsorb at the liquid-liquid interface. [275a-d] Some examples of alkali metal extraction by TBP are known, [261] and we thus decided to add interfacial TBP molecules to such a system leading to a model consisting of the L8Cs^+ complex, free **L8** hosts and CsNO_3 salts, in order to consider possible synergistic and salting out effects on extraction. Our goal was to assess whether these conditions would facilitate synergistic "extraction", i.e. (assisted) diffusion of the complex from the interface to the organic phase. A simulation on a similar system, [263] 9 Cs^+ / 4 Pic^- / 4 NO_3^- / 2 **L8** and one $\text{L8Cs}^+\text{Pic}^-$ complex, without TBP molecules, had shown a complete phase separation after 1 ns leading to two flat

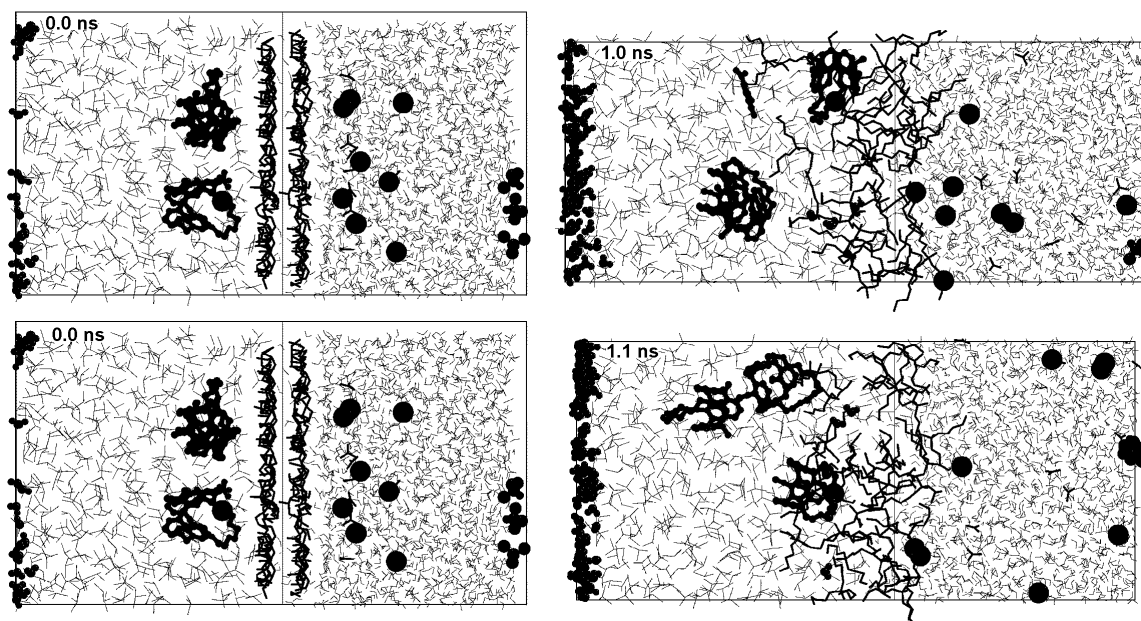


Figure 68 : System **G** (top) with one inverted bilayer of 30 TBPs + 2 **L8** + **L8Cs⁺Pic⁻** in chloroform and 8 **Cs⁺NO₃⁻** in water and **H** (bottom) with one inverted bilayer of 30 TBPs + 2**L8**+ **L8Cs⁺** in chloroform and 9 **Cs⁺NO₃⁻** in water. On the left: starting situation (0 ps), on the right : final situation.

interfaces. The calixarenes – complexed and uncomplexed – and the picrate anions adsorbed at the interface between water and oil. Uncomplexed **Cs⁺** and **NO₃⁻** ions were in the water phase. Contrary to expectations from macroscopic results, no extraction of the **L8Cs⁺** complex was observed. One hypothesis is that extraction requires saturation of the interface by other extractants or synergistic species in order to reduce the interfacial tension. TBP molecules could play this role as supported by our results on interfacial tension in **TBP_n** systems.

L8 is a remarkable extractant for **Cs⁺**. [262] Simulations have shown that a single **L8Cs⁺** complex has its free energy minimum close to the interface. [275d] These complexes are thus surface active and reduce the surface tension of the aqueous phase. MD simulations on interfacial mono- and bilayers of **L8** carried out by MUZET [263] have shown that accumulation of species at the interface in conjunction with electrostatic repulsion may favor extraction to the organic phase. As the attraction by water is one key factor that retains the complexes at the phase boundary, we built a model, where one **L8Cs⁺X⁻** complex is already extracted and is found in the organic chloroform phase, but has no contact with water. This was achieved by intercalating two unsaturated layers of 15 TBPs each between the complex and the interface (Figure 68). The TBPs were placed in an inverted orientation, i.e. with their phosphoryl dipole pointing to chloroform, rather than to water. This allowed us to investigate whether they would reorient in the expected amphiphilic orientation, or mix with the organic phase where TBP is soluble. In addition, two **L8** hosts were placed in chloroform and **Cs⁺NO₃⁻** ion pairs were in water.

Concerning the **L8Cs⁺X⁻** complex, two **X⁻** counterions were tested, nitrate (which

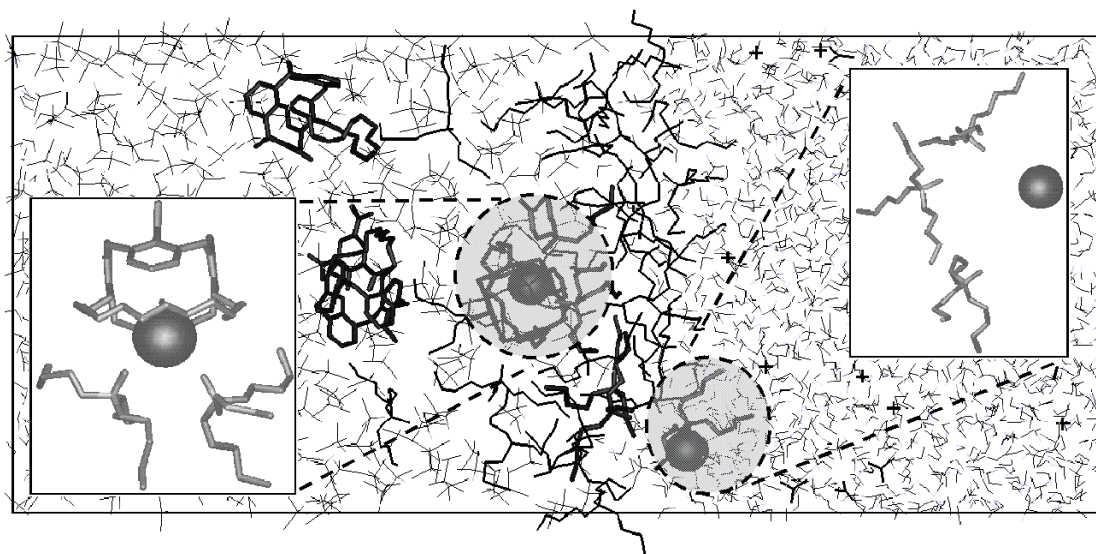


Figure 69: System G after 1 ns. Zoom on a L8Cs(TBP)_2^+ complex in chloroform (left) and of a Cs(TBP)_2^+ "complex" at the TBP - water interface (right).

is not surface active) and picrate. The latter is surface active although it does not possess a "polar head" nor a hydrophobic chain like classical amphiphiles, [264] and has shown to facilitate the cation capture and extraction in computer simulations on K^+ extraction by 18-Crown-6. [265] Recently, BERNY has confirmed this particular behavior of Cs^+Pic^- salts, where Pic^- preferentially sits at the water/chloroform interface, and attracts Cs^+ by its negative potential. [259] Another difference with respect to the counterion is that the picrate in simulation G sits in the chloroform layer with both phases achieving electroneutrality, whereas all nitrates in system H are in water leading to a net charge of $-1 e$ for the aqueous phase, and the L8Cs^+ complex leading to a net charge of $+1 e$ in the organic layer.

During both simulations all free Cs^+ and NO_3^- species remain in water, whereas the L8Cs^+ complex and the free ligands remain in chloroform. Although the $\text{L8Cs}^+\text{Pic}^-$ complex is formally neutral, it stays close to the interface as does the charged L8Cs^+ complex. After 1 ns of simulation (Figure 68 and color-figures 4-11 and 4-12) the TBPs formed a disordered bilayer at the interface. Most of them rotated their P=O dipole towards water, attracting uncomplexed Cs^+ cations near the interface (Figures 68 and 69). These cations formed one to three labile 1:1 and 1:2 complexes with TBP. Such $\text{TBP}\cdots\text{Cs}^+$ interactions in extraction systems have been confirmed by experiment. [202f, 266] On the average, about 20% of the Cs^+ cations are found within 7 Å from the interface with Pic^- and 22 % with NO_3^- , in marked contrast to the distribution observed in the absence of TBP. [275e] In system G, the two uncomplexed L8 ligands and the Pic^- anion remained in the organic phase, while the L8Cs^+ complex first migrated to the "TBP layer", where one to two TBPs coordinated to the complexed Cs^+ cation and pulled it right at the interface (Figure 69). In an EXAFS study of cesium complexation by dibenzo-crown ethers in tri-*n*-butyl phosphate, the authors mention the possibility of TBP acting as an axial ligand to the $\text{Cs}\cdots\text{crown}$ complexes, thus corroborating the latter finding. [266] Although the

simulated $\text{L8CsTBP}_2^+\text{Pic}^-$ complex is electroneutral and more lipophilic than the L8Cs^+ one, it is still highly surface active and does not migrate to the organic phase. The situation is similar for system **H**, where the coordination shell of the complexed Cs^+ cation is completed by water molecules dragged to the organic phase.

To summarize, *in none of the simulations, spontaneous extraction of the $\text{L8Cs}^+\text{X}^-$ complex is observed*, which is in disagreement with our expectations from the macroscopic extraction results. [262a,d] As observed in a demixing simulation, [275e] this complex is more surface active than the free calixarene **L8**. This again emphasizes the importance of interfacial phenomena in the assisted cation liquid-liquid extraction.

4 Demixing simulations of water/chloroform/TBP solutions

The extraction experiment generally proceeds by mixing an aqueous salt solution with an organic solution of the extractant molecule ("ionophore"). [267] Phase separation proceeds, due to gravitational forces or centrifugation, and differences in surface tension between the two liquids. The liquid-liquid interfaces between the aqueous and organic solvents which are formed during the demixing process play a crucial role concerning the cation capture. [267a,268] Computer simulations are becoming a valuable tool for providing microscopic insights into the properties of such interfaces in the presence of salts [269,270] or extractant molecules. [231]

4.1 Preparation of the mixed phase

The general procedure followed in order to obtain a perfectly mixed system was to simulate the corresponding equilibrated system at high temperature (700 K) with a 100-fold increased dielectric constant. The high dielectric leads to significant damping of electrostatic interactions and as a consequence the enhanced high temperature motion of the molecules is only impeded by their shape but not by specific interactions of hydrophilic, hydrophobic or electrostatic type. The status of the mixing was monitored via the evolution of the density curves of the two solvents in z-direction** as a function of simulation time. The mixing was stopped when a uniform density in z-direction was achieved. Figure 70 shows the density curves for the very complex system **E** (45 TBP, 15 TBPH^+ , 15 NO_3^- , 36 HNO_3 , water, chloroform) before and after mixing, as well as the time evolution of the water and chloroform densities. In this particular case, a high

** Perpendicular to the interface.

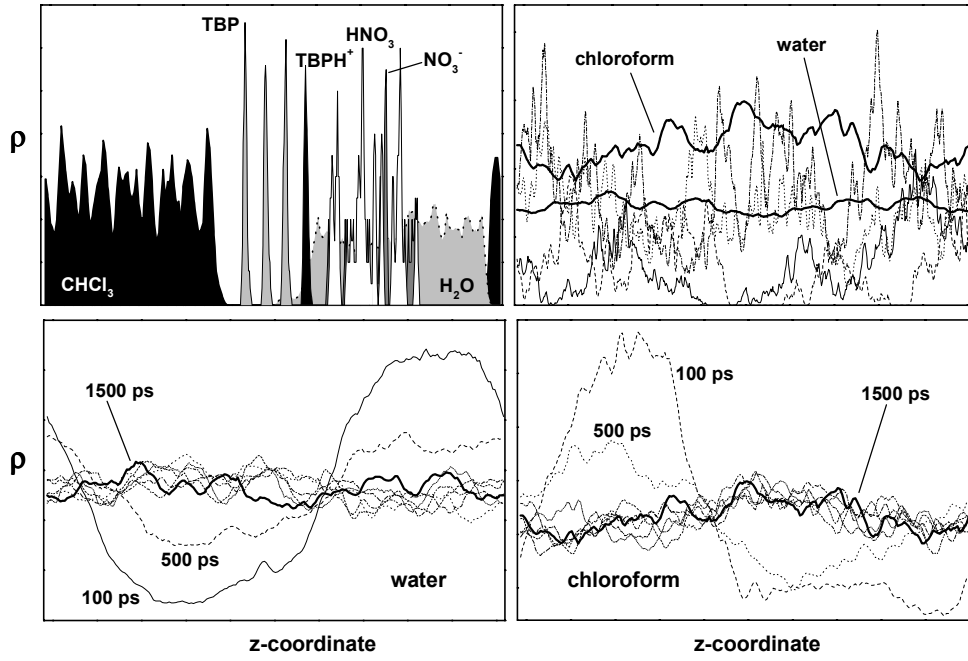


Figure 70 : Density curves in z -direction for system E. Top: Before (left) and after (right) 1.5 ns of mixing. Bottom: Evolution of the water (left) and chloroform (right) density curves as a function of time. The densities are scaled for clarity (arbitrary units).

concentration of large solute molecules is present and needs a simulation time of 1.5 ns to achieve satisfactory mixing.

4.2 Demixing index

The phase separation occurring during demixing simulations can be monitored via the demixing index χ_{demix} . [271,275e] This index varies between 0.0 for two non overlapping separated phases and 1.0 for a perfectly mixed homogeneous system. χ_{demix} is calculated from the atomic position vectors $\mathbf{r}(t)$ at given time steps t by dividing the simulation box in n cubic boxes of about 10 Å width each. For each of the resulting 60 to 100 boxes, the water and chloroform densities ($d_{wat,i}$ and $d_{chl,i}$, respectively) and the index d_i are calculated by the equation

$$\frac{1}{d_i} = \frac{1}{d_{wat,i}} + \frac{1}{d_{chl,i}} . \quad (74)$$

To avoid edge effects, this calculation is performed twice, with two sets of boxes, each shifted by 5 Å. The demixing index χ_{demix} is taken as the normalized average $\langle d_i \rangle$ between all values for both sets.

The evolution of χ_{demix} vs time can be fitted by exponential regression :

$$\chi = (\chi_0 - \chi_\infty) e^{-K_s t} + \chi_\infty \quad (75)$$

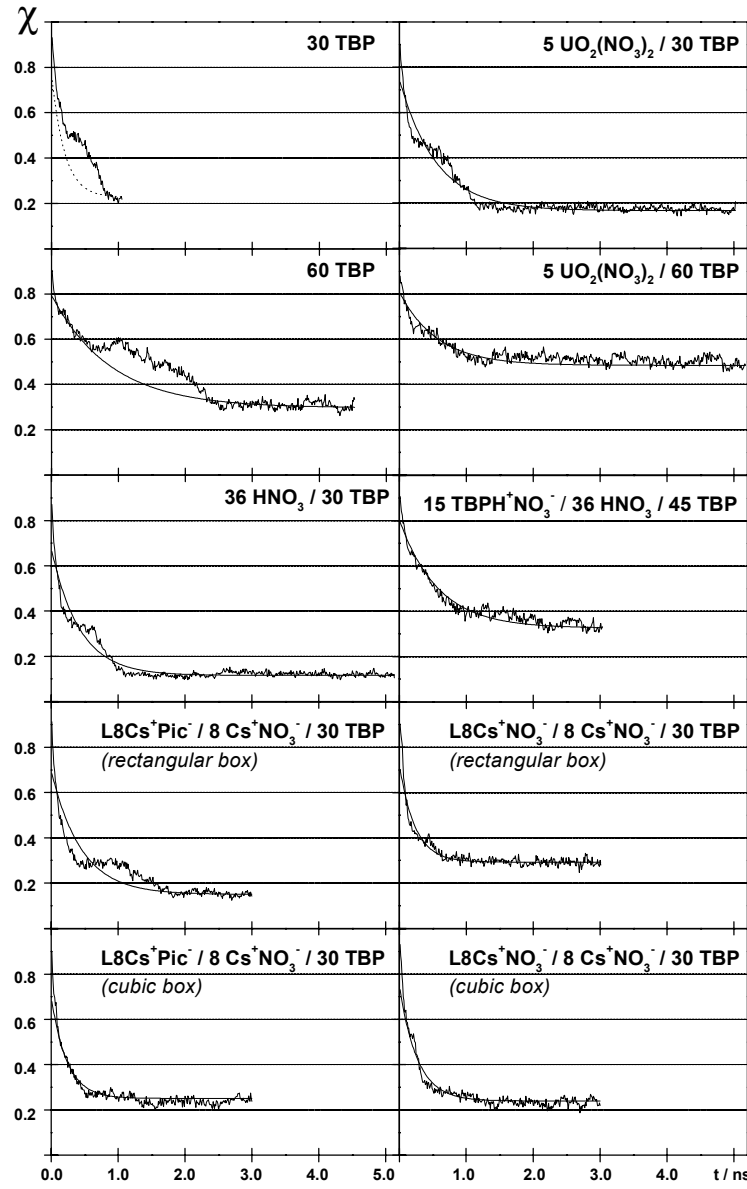


Figure 71 : Demixing indices for all simulations with TBP molecules in biphasic water/chloroform mixtures.

where K_S describes the demixing velocity and $k_0 = (\chi_0 - \chi_\infty) K_S$ is the initial demixing velocity. χ_0 is the value of the demixing index at the beginning of the phase separation and χ_∞ is the extrapolated value of the index for $t \rightarrow \infty$.

The fitted parameters for the demixing simulations carried out with TBP molecules are given in table 27. Figure 71 shows the demixing indices of those simulations as a function of simulation time. In most cases 0.5 to 1.0 ns are sufficient to reach the asymptotic value of χ_{demix} , except for the most concentrated systems with 60 TBP molecules where simulation times of more than 2 to 3 ns are required. This is in line with the trends in the initial velocities k_0 , which are lowest for systems **D1** and **F** with 60 TBP and system **E** with 45 TBP+15 TBPH⁺. The best demixing (lowest χ_∞) is achieved for the 30 TBP/36 HNO₃ system **B** whereas the concentrated uranyl/TBP₆₀ system **F** has the worst phase separation with a 35 % higher mixing. Direct comparison of the TBP₃₀ vs

Table 27: Parameters for the exponential fit (equation 75) of the demixing curves.

System	K_S	χ_∞	χ_0	$k_0 \times 10^3$
B 30 TBP / 36 HNO ₃	0.0024	0.115	0.677	1.3
D1 60 TBP	0.0011	0.296	0.794	0.6
E 15 TBPH ⁺ / 45 TBP / 15 NO ₃ ⁻ / 36 HNO ₃ / 36 H ₂ O	0.0017	0.326	0.803	0.8
F 60 TBP / 5 UO(NO ₃) ₂	0.0018	0.484	0.807	0.6
G 30 TBP / L8 Cs ⁺ Pic ⁻ / 2 L8 / Cs ⁺ NO ₃ ⁻	0.0022 0.0043	0.150 0.251	0.697 0.698	1.2 1.9
H 30 TBP / L8 Cs ⁺ NO ₃ ⁻ / 2 L8 / Cs ⁺ NO ₃ ⁻	0.0043 0.0037	0.293 0.239	0.721 0.750	1.8 1.9
R4 30 TBP	0.0052	0.227	0.769	2.8
R5 30 TBP / 5 UO(NO ₃) ₂	0.0018	0.166	0.745	1.0
uncertainties	± 0.0001	± 0.003	± 0.003	± 0.3

TBP₆₀ systems with or without uranyl salts reveals that at lower TBP concentration better demixing is achieved within shorter simulation times.

Each system will be described separately hereafter, starting with the neat TBP/water/chloroform runs, then considering acidic mixtures and finally discussing the extraction systems with uranyl salts and calixarene-Cs⁺ complexes.

4.3 Demixing simulations on TBP₃₀ and TBP₆₀

In the equilibrated systems **A**, **D1** and **D2** described above, we have observed a different behavior of the TBP molecules at the interface depending on their concentration. With 30 molecules an interfacial bilayer is built and some molecules migrate to the organic phase, whereas increased TBP concentration rather leads to a mixed TBP-diluent phase. Similar differences can be observed in the demixing experiment of 30 (system **R4**) and 60 (system **D1**) TBP molecules, shown in color-plates 4-13 and 4-14 as well as in figure 72. In the first case *the water/organic liquids are never completely mixed, but separated by an interface*. Like in previous demixing simulations, [231a,275e] the "perfectly mixed" binary water-organic mixture separates rapidly at the microscopic level, on a nanosecond timescale. For a real extraction experiment, this implies that *at low surfactant concentration the liquids are never completely mixed, but form metastable microdroplets, which display a high interfacial area where extractant molecules and their complexes strongly adsorb*. [272] A totally different case is observed with an increased concentration of 60 TBP molecules. Even after a fourfold increase of the demixing time (4.6 ns !), no discrete interface(s) have formed. One rather observes a mixed humid TBP/chloroform phase adjacent to a pure water phase containing single chloroform molecules. Such a system is a

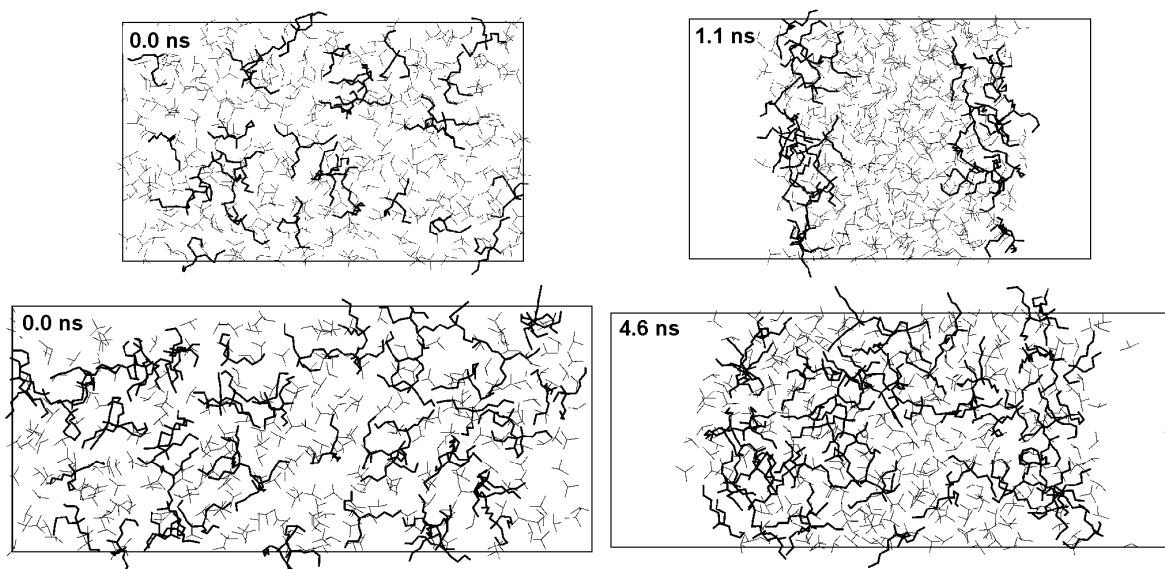


Figure 72 : Demixing of TBP / water / chloroform systems at the beginning (left) and at the end (right) of the simulations. On top system A with 30 TBP molecules, on the bottom system D with 60 TBPs. Water molecules are omitted for clarity.

good candidate for extraction because the transfer to the mixed oil phase is facilitated by the decreased surface tension and possibility of hydration by the water molecules in the organic phase. It remains to be investigated whether in an extended system containing a chloroform layer of at least twice the actual width, a three phase arrangement would be observed with an aqueous, mixed TBP/organic and pure organic phase. A particularly encouraging result is that the conclusions of the demixing experiments coincide with the results on the equilibrated systems discussed above.

In real demixing experiments, the macroscopic phase separation is furthermore driven by gravitational or centrifugational forces. This leads to a collapse of microdroplets and decrease of the interfacial area, likely accompanied by desorption of the complexes from the interface and their extraction to the organic phase. These events involve timescales and dimensions which are presently not amenable to MD computational approaches.

4.4 Demixing simulations of acidic biphasic TBP/diluent/water systems

Liquid-liquid extraction usually takes place in acidic media, and it was thus of interest for us to investigate the influence of the acid on the outcome of a demixing experiment. We performed demixing of two systems, a first one containing 30 TBP and 36 associated HNO_3 as solute (system B) and a second one with additional 15 neutral and 15 protonated TBP molecules neutralized by 15 NO_3^- (system E), both in a biphasic water/chloroform environment. The outcome of these simulations is surprising.

In the first case a rapid and complete phase separation on nanosecond timescale is

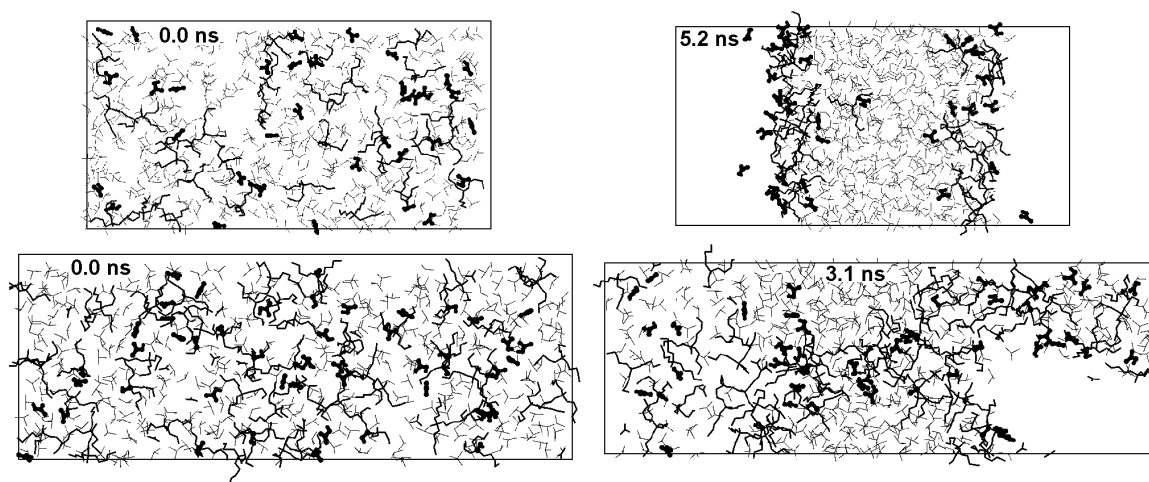


Figure 73 : Demixing of acidic TBP / water / chloroform systems at the beginning (left) and at the end (right) of the simulations. On top system **B** with 36 HNO_3 molecules, on the bottom system **E** with additional 15 $\text{TBPH}^+\text{NO}_3^-$. Water molecules are omitted for clarity.

observed and in contrast to the equilibrated system **B**, all HNO_3 molecules are trapped at one of the two interfaces. Figure 73 and color plate 4-15 show typical snapshots taken during the demixing experiment. The picture emerging from the long simulation (5.2 ns) is a dynamic one: the acid can migrate from one to the other interface, crossing the organic layer "transported" as a $\text{TBP}:\text{HNO}_3$ complex. Occasionally, one to a maximum of five HNO_3 molecules move to the water phase but return to one of the interfaces thereafter. Chainlike or stacked arrangements of acid molecules are frequently observed.

When adding 15 neutral TBP and 15 protonated TBPH^+ molecules as well as neutralizing nitrate counterions, the system behaves completely different as can be seen on figure 73 and color-plate 4-16. After 3.1 ns an incomplete phase separation has taken place. Some "bubbles" have formed and the nitrate anions preferentially move to the aqueous ones. The TBPs are spread in an interfacial network all over the simulation box, with protonated TBPH^+ and HNO_3 presumably acting as a "glue" and increasing the cohesion between them. Interestingly, the phase separation, although incomplete, is well initiated, whereas no evidence for demixing was observed in the neutral acid-free TBP_{60} system. This clearly hints at the impact of protonated species on the nature of the liquid-liquid interface. From our simulation it is not clear whether phase separation will lead to pure water/oil phases or if a third mixed phase forms (see color plate 4-17). At the end of the simulation one perceives three types of "bubbles": one pure water bubble containing nitrates, one pure chloroform bubble and one rather mixed humid $\text{TBP}/\text{HNO}_3/\text{chloroform}$ bubble. This finding would be in line with reports on third phase formation in acidic TBP/diluent/water systems.

It has to be pointed out that some methodological aspects come into play for the above systems. The size and shape of the simulation box might influence the outcome of the computer experiments and any conclusion drawn from the single trajectory presented in this work should be corroborated by additional simulations.

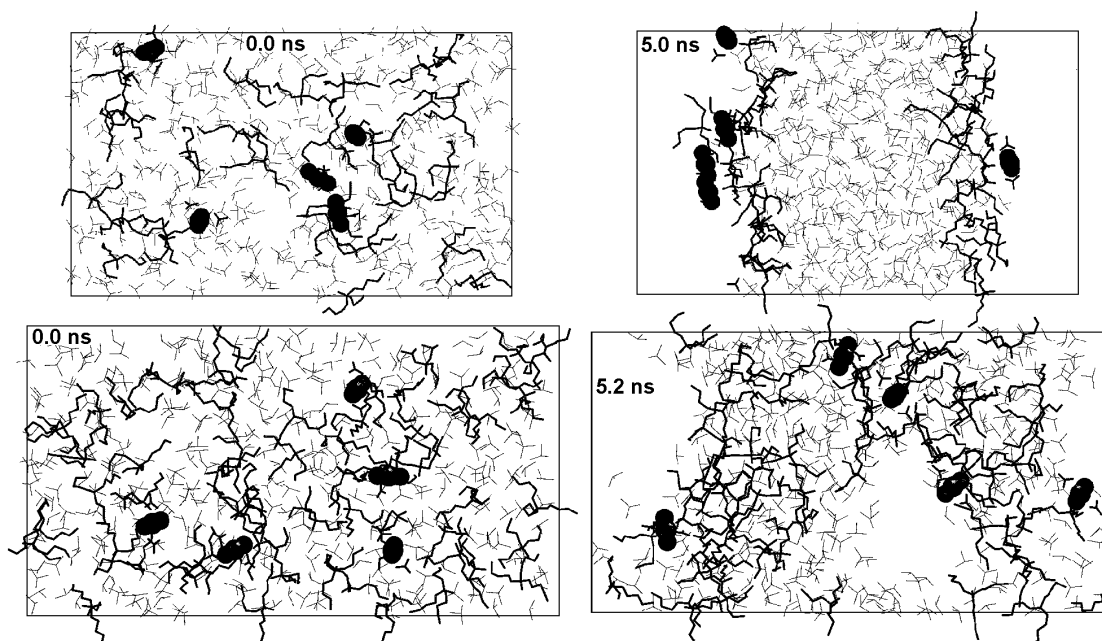


Figure 74 : Demixing of TBP / water / chloroform systems with 5 $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ salts at the beginning (left) and at the end (right) of the simulations. On top system **R5** with 30 TBP molecules, on the bottom system **F** with additional 30 TBPs. Water molecules are omitted for clarity.

4.5 Towards computer extraction experiments. Demixing of a ternary water / chloroform / TBP solution: Assisted extraction of the $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ salt ?

In this section, we describe the phase separation of mixed water/chloroform/TBP systems to which uranyl salts have been added, in order to test whether extraction takes place or not. We have again tested two TBP concentrations of 30 and 60 molecules (systems **R5** and **F**). At the beginning of the demixing simulation (0 ps), the water, chloroform and TBP molecules are equally diluted and "perfectly mixed" in the solvent box, together with 5 $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ species (Figure 74). In our models, the TBPs are slightly less concentrated (about 16 % ^{††} for TBP₃₀ and 27 % ^{††} for TBP₆₀) than in the PUREX experiment (30 % vol) and the aqueous phase is neutral, instead of 3-6 M in nitric acid. These simplifications arise from technical difficulties in the simulation of the "real PUREX" system. The salts have been constrained as intimate ion pairs, in order to model a situation close to experimental conditions where NO_3^- anions are in excess and the uranyl salt is therefore mostly associated, and to possibly facilitate the uranyl extraction as a neutral species to chloroform.

In the simulation with 30 TBP molecules (Figure 74 and color-plate 4-18), water rapidly separates from chloroform. At 0.2 ns, two "bubbles" of water form in chloroform, while most of the TBPs stay close to the boundary region between the two liquids. All

^{††} Weight-percent with respect to the organic phase.

$\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ salts are surrounded by water molecules and stay either inside, or near the periphery of the "bubble". After 0.5 ns, the two liquids are almost separated, and seem on the pathway leading to the formation of two "horizontal" interfaces, where all TBPs are adsorbed. However, the liquids reorganize in the next 0.5 ns, and the interfaces become "vertical", which leads to a reduction of their area. Surface tension is the driving force for the formation of a vertical interface thus minimizing the surface area. At 1 ns, the water and organic phases are almost completely separated, but the interface is very rough and mobile, as the TBPs facilitate the water - "oil" mixing. Between 1 and 5 ns, no major solvent reorganization takes place. Schematically, the final system is composed of "vertical" slabs of water/TBP/chloroform/TBP/water, replicated by the imposed 3D periodicity. The interface becomes somewhat more regular and one to two hydrated TBPs sit in chloroform. A closer look at the system reveals however the *spontaneous complexation of all $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ salts by one to two TBPs*. The first complex of 1:1 type, formed early (at 0.2 ns) at the periphery between chloroform and water. A 1:2 complex appeared at about 1.0 ns (color-plate 4-18), again at the liquid boundaries. This is, to our knowledge, the first observation of spontaneous complexation of cations in a "computer experiment". The $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2(\text{TBP})_2$ complex has the structure (pseudo D_{2h} symmetry) and stoichiometry of the species extracted experimentally. [214a] Although the U atom is fully shielded from water, the salt does not migrate from the interfacial to the bulk organic region, presumably because it is still attracted by water (by $-50 \pm 10 \text{ kcal mol}^{-1}$, mostly due to the anion contribution). The four other salt species sit finally on the water side of the interface, forming $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2\text{TBP}\cdot\text{H}_2\text{O}$ species (Figure 75). The corresponding water/ $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ attraction is $-100 \pm 10 \text{ kcal mol}^{-1}$. BERNY has shown that free uranyl salts of $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ type, be they dissociated or not, are "repelled" by the interface and migrate to the bulk aqueous phase. [259] As a result, *the distribution of the $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ species in the presence of TBP is very different from the one observed for the "pure salt" described by BERNY.*

At the "bumpy" water/TBP interface, most uncomplexed TBPs display the expected amphiphilic orientation and point their phosphoryl oxygen to water, forming one to two hydrogen bonds per TBP leading to an average interaction with 1.5 H_2O . However, the TBP "layer" is unsaturated and highly disordered. The surface coverage is 61 % and 64 % for the two layers respectively. Some "inversed orientations" are also observed. The corresponding TBPs form $\text{TBP}\cdot\text{H}_2\text{O}$ "supermolecules" in chloroform, near the interface (Figures 74 and 75). No free water molecules are found in the bulk organic phase.

Increasing the concentration of the TBP molecules, as shown on color-plate 4-19, again leads to spontaneous complexation of the uranyl salt, with formation of 3 $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2(\text{TBP})_2$ complexes and 2 $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2(\text{TBP})(\text{H}_2\text{O})$ ones. In terms of the LE CHATELIER principle we have thus displaced the balance between 1:1 and 1:2 complexes, leading to a situation more favorable for extraction. In contrast to the previous

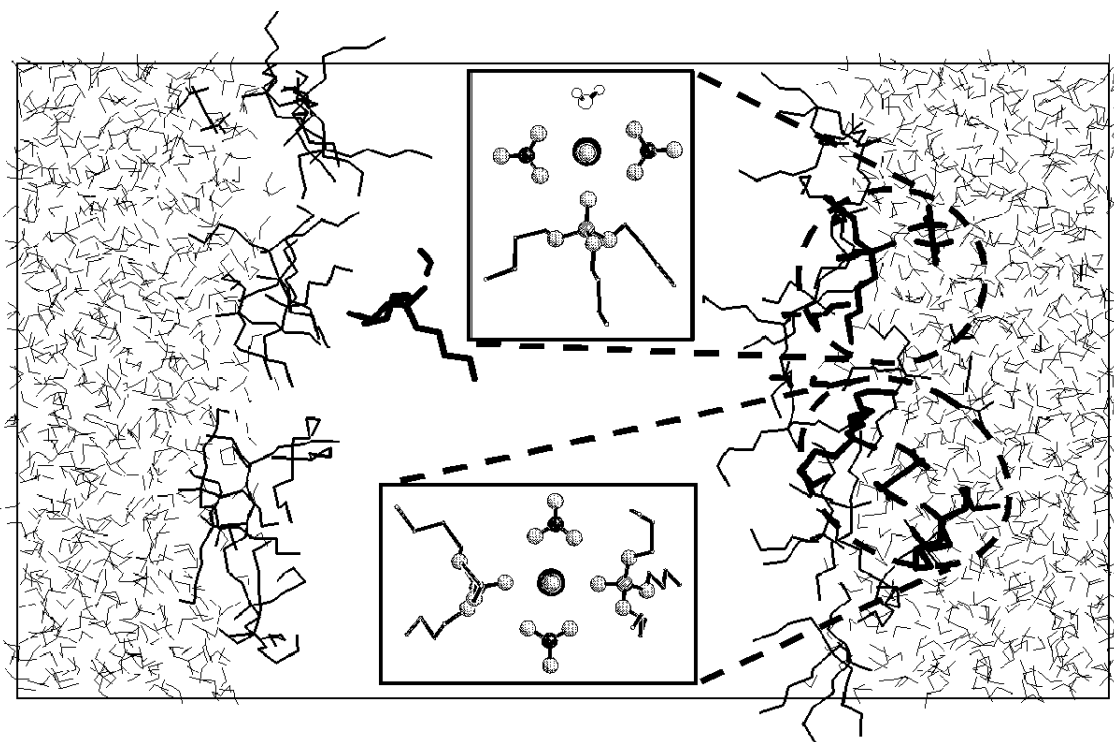


Figure 75 : Demixed water/chloroform/TBP/ $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ system (R5) at 4.5 ns, showing a TBP· H_2O "supermolecule" in chloroform (left) and 1:1 and 1:2 complexes formed at the TBP - water interface (right). The chloroform molecules are omitted for clarity.

simulation, the complexes now sit *preferentially on the chloroform side* of the phase boundary, or in an emerging chloroform phase. At least temporarily one to two of the $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2(\text{TBP})_2$ complexes are completely immersed in chloroform and extraction becomes thus possible. *This is the first system where spontaneous complex formation as well as spontaneous extraction was observed. It can thus be seen as a major step towards realistic simulations of liquid-liquid extraction systems.* As indicated above it would presumably be necessary to increase the amount of chloroform in order to allow a pure organic bulk phase to form which is needed for a complete extraction process. The consideration of an acidic water phase is another desirable extension of these simulations.

Our simulations yield microscopic insight into the role of the high amount of TBP present in the PUREX process, which is necessary to build mixed phases able to extract complexes to the organic phase. If the TBP concentration is too low, one is always dealing, at the microscopic level, with water-oil interfaces (e.g. of microemulsions or droplets) instead of mixed systems. Understanding the factors which facilitate the extraction of uranyl and plutonyl salts requires therefore to think not only in terms of cation-ligand complexes, but also about interfacial properties. Possible further improvements may include explicit account of acidity on interfacial systems as well as simulations on systems comprising a larger organic layer. This could be a perfect playground for mixed MM/QM representations of the potential energy of ionophoric systems.

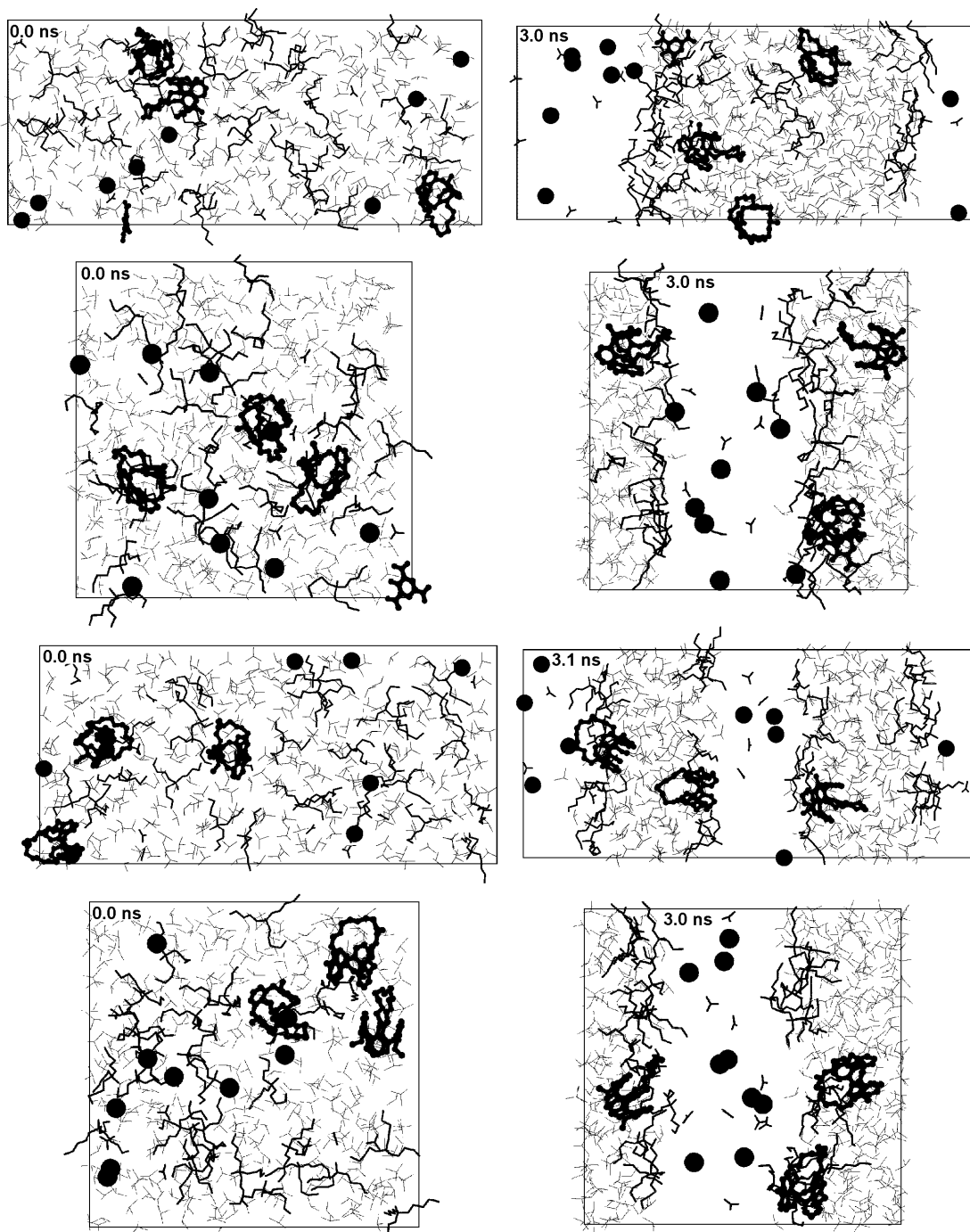


Figure 76: Phase separation of TBP/water/chloroform systems with CsNO_3 salts, two free calixarenes **L8** and a complex $\text{L8Cs}^+\text{X}^-$ at the beginning (left) and at the end (right) of the simulations. On top system **G** with a picrate anion $\text{X}^-=\text{Pic}^-$ in a rectangular and a cubic simulation box, below system **H** where $\text{X}^-=\text{NO}_3^-$ again in a rectangular and a cubic simulation box. Water molecules are omitted for clarity.

4.6 Demixing of TBP/calixarene extraction systems with possible synergistic effects on Cs^+ extraction.

The demixing of potential liquid-liquid extraction systems has been investigated for a second type of system, where TBP may act as a co-extractant and synergist in addition to calixarene **L8** which forms an inclusion complex with Cs^+ . We started from

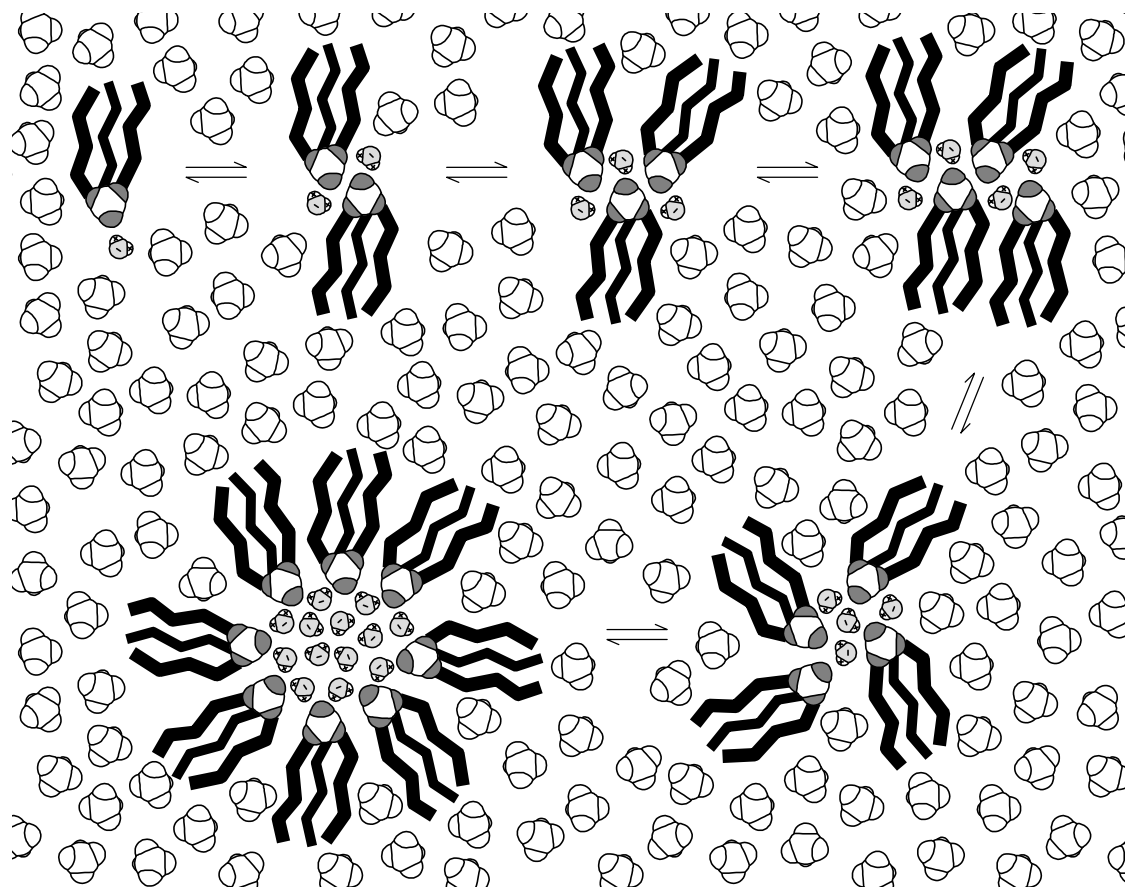


Figure 77 : A schematic picture illustrating aggregation and formation of micelles for a TBP- H_2O system in oil. On top: monomer, dimer and linear aggregates (trimer, tetramer). On the bottom: cyclic aggregates corresponding to a reversed micelle (right) and a microemulsion (left) with a central water pool.

systems **G** and **H** ($\text{L8Cs}^+\text{X}^-$, 2 **L8**, 30 TBP, 8 CsNO_3 , water, chloroform) differing in the counterion present ($\text{X}^- = \text{Pic}^-, \text{NO}_3^-$ respectively). In a first demixing experiment we use a rectangular simulation box (Figure 76 and color plates 4-20 and 4-22) whereas a cubic box of same volume has been used for a second run (Figure 76 and color plates 4-21 and 4-23). In all cases decomplexation of the L8Cs^+ complex took place after about 300-500 ps of demixing time. A complete phase separation is achieved for all simulations, leading to two distinct bulk phases except for the rectangular box of system **H**, where 4 layers formed, two aqueous and two organic ones. The $\text{Cs}^+ \text{NO}_3^-$ salt dissolves in the aqueous phase and the calixarenes as well as the picrate anion present in system **G** remain on the chloroform side. A high interfacial activity is observed for picrate and the calixarene ligands. Picrate seems particularly attracted to the interface, presumably due to its -1.0 e charge, even sitting on the water side temporarily and in turn attracting Cs^+ cations from the aqueous phase. Furthermore the Cs^+ cations form labile "complexes" with the interfacial TBP molecules, that are oriented with their $\text{P}=\text{O}$ dipoles towards the polar aqueous phase. The coverage of the interface by TBP molecules ranges from 20 to 58 %.

Concerning the role of the counterion, we can confirm that picrate and nitrate exhibit a different behavior, the first being surface active and the latter not. As far as

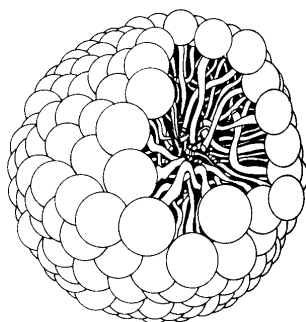


Figure 78 : A schematic picture of a classical spherical micelle. The micellar kernel is completely shielded from the outside.

liquid-liquid extraction is concerned, no substantial difference occurred in our simulations, but it is important to mention that in order to maintain electroneutrality of the extracted species, a surface active anion like picrate should be preferred.

An interesting feature, observed in the demixing simulations on the rectangular system **G**, is the long lifetime of a water containing micelle formed by TBP molecules in the organic layer, which is surprisingly stable for more than 1 ns. A general scheme for an aggregation process involving TBP-water associates in oil is shown in figure 77 taken from the description of such processes as reported in the literature. [276b] Further extensive detail comes from a recent experimental study on the self-organization of TBP in organic solution. [273] X-Ray and neutron diffraction studies have shown the existence of TBP aggregates which are independent of pH, background salts, TBP concentration or diluent effects. Further investigations have shown that the formed micelles are of small size, comprising about 4 molecules after contact with a neutral phase and 5 molecules after contact with a 2 M HNO_3 phase. These data are in excellent agreement with the observed micellar structure, which is composed of 3 to 5 TBP molecules and can be seen in between the two cyclic aggregates of figure 77. This small "micelle" is different from classical pictures of spherical "closed" micelles (Figure 78), because its polar kernel is not completely shielded from the surroundings and thus attracts the calixarene molecules to the bulk organic layer. In all other cases the calixarenes adsorb at the interface. Such micelles could attract and extract cation complexes and their counterions, furthermore providing water for supplementary hydration. In principle the demixing in a cubic box should favor the formation of micellar structures, because it becomes more difficult to establish a layer structure due to the increased boxlength. Nevertheless we did not observe further micelles in any other case. Probably this would change by increasing the TBP concentration.

No firm conclusion with respect to synergistic effects can be drawn. TBP displays several roles in the above simulations, being a surfactant, a co-complexant and forming micelles. Which of these properties is the most important for liquid-liquid extraction remains to be investigated.

5 Discussion and remarks

On the computational side, there are a number of issues concerning the energy representation of the system and the treatment of long range interactions. Although the solvent parameters fitted for pure liquids may inaccurately describe their mutual interactions, [274] we showed that several models of chloroform, some of them including explicit polarization terms, lead to similar results in demixing simulations. [275] The representation of the system boundaries (2D *vs* 3D) has also little effect on the interfacial properties. [275] Another issue concerns the sampling of the systems, in relation with the simulated times. In the case of calixarene solutes with relaxation times that are larger than for the TBP species reported here, we found that the interfacial behavior obtained from MD simulations was the same as the one obtained from a severely perturbed system in which the two solvents were completely mixed. As the times simulated reported here are at least twice as large as the time needed for liquid-liquid phase separation (about 0.5 ns), the systems can be considered as equilibrated except for the highly concentrated systems with 60 TBP molecules where either no or only partial demixing occurs.

6 Conclusion

MD simulations on several models of interfacial systems involving nitric acid and neutral *vs* protonated TBP, compared to the pH neutral interfaces allow for crossed comparisons of systems simulated in similar conditions and reveal the effect of acid representation (ionic *vs* neutral), TBP protonation and saturation of the interface by TBP. The acid is either neutral HNO_3 or dissociated to NO_3^- and H_3O^+ . BERNY has shown that the latter species are "repelled" by the neat interface, while the neutral HNO_3 molecules are surface active. [259]

When the neat interface is saturated by TBP molecules, the latter form highly disordered arrangements instead of a regular monolayer, and water is dragged to the organic phase as 1:1, 1:2 and 2:2 TBP hydrates. The disordered structure of the interfacial TBPs is a surprising result and raises the question whether classical pictures of amphiphile monolayers at interfaces (Figure 60, page 139) as observed in the concentration range up to about $1 \cdot 10^{-3}$ M are too simplistic. In our simulations disorder gradually increases from the neat interface (no acid), to the neutral acid and ionic acid interfaces. This loss of interfacial structure with ionic acid models may be viewed as a first step towards the formation of mixed solutions involving associates, as suggested by experiment. [276] A recent study by sum frequency generation of O-H vibrations at the water/air surface of aqueous HNO_3 solutions and liquid HNO_3 corroborates these findings, [253] demonstrating the perturbation of the surface by the acid. Such

spectroscopic techniques, combined with computer simulations will become of increasing importance to model and understand microscopic events that take place at the surface of liquids and in heterogeneous solution environments.

Simulating a protonated TBP model with highly amphiphilic TBP^{H^+} species leads to more compact and well defined interfacial layers that still differ from ordered monolayers. The observed configurations should prevent the approach of M^{3+} towards the interface or on the other hand may expulse interfacial cationic species towards bulk solution due to the increased interfacial charge density.

Another important point concerning the influence of aqueous phase acidity is the extraction of HNO_3 to the organic phase. Spontaneous migration to chloroform was observed in the simulations with the neutral HNO_3 model, where nitric acid was extracted hydrogen bonded to the phosphoryl oxygen of TBP, forming $\text{HNO}_3\text{:TBP}$ adducts of 1:1 and 2:1 types. Simulations with the ionic model lead to $\text{H}_3\text{O}^+\text{:TBP}$ adducts of 1:1, 1:2 and 1:3 types in the organic phase and significant mixing of the chloroform, TBP and water liquids in the interfacial region, but no extraction.

Our MD simulations on the interfacial behavior of species involved in the unassisted/assisted liquid-liquid extraction of cations, with a particular focus on Cs^+ and UO_2^{2+} cations point out a number of important features concerning the mechanism of ion recognition and extraction. A possible mechanism of cation capture involves amphiphilic extractant molecules as illustrated by our simulations on TBP. In two simulations, the interfacial TBPs are found to attract cations towards the interface. Uranyl salts are partially complexed, while Cs^+ cations are more loosely "bound".

The question of synergistic effects is addressed by simulating calixarenes and their complexes at a TBP saturated interface. Important features, related to the high TBP concentration at the interface are: 1) these molecules increase the cation concentration at the interface, and 2) they co-complex the cation to be extracted. Furthermore, TBP as surfactant shields the aqueous from the organic part of the system thus enhancing extraction. A micellar arrangement of 3-5 TBP molecules in chloroform has been observed, acting as a "germ" where the calixarenes can adsorb. Furthermore, the structure and nature of the micelle fully fits experimental results. We suggest that these features are important aspects of synergism at the liquid-liquid interface.

Finally, in relation with the extraction of uranyl by TBP, we report computer demixing experiments of ternary water/chloroform/TBP mixed solutions of 5 $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ salts. The phase separation is found to be rapid, leading to the formation of a TBP layer between the aqueous and organic phases and to spontaneous complexation of the uranyl salts by TBP. The complexes formed are not extracted to chloroform, but remain close to the water/organic phase boundary. The simulations reveal the importance of interfacial phenomena in the ion extraction and recognition processes. Our simulated system differs from the experimental one by two important features. 1) First,

the TBP concentration in the PUREX process is much higher (about 30% in volume) than the one simulated. This likely yields a water/TBP interface which favors the formation of 1:2 complexes and their shielding from water. Saturation of the interface by TBPs also prevents overlap between the organic and the water phase. 2) Second, in the real experiment, the source phase is highly acidic (about 3 M in NO_3H [214b]). This leads to a reduction of the water activity in the interfacial region, and presumably increases the TBP concentration at the interface due to enhanced hydrogen bonding interactions. Both factors facilitate the capture and extraction of the uranyl salt.

Salting out effects, which relate to the content of the source phase, were mentioned in our simulations on the L8Cs^+ complexes. On the computational side, it would be desirable to model several higher concentration of salts and acid in the aqueous phase to probe if ions are "pushed" to the surface, and the complexes pushed to the organic phase. We did not report such simulations, because of the inherent computational difficulties and possible artifacts, related to the treatment of long range electrostatic forces. [277] We suggest that an important feature of the salting out effect concerns the status of ion pairs, especially for divalent or trivalent cations. Increasing the anion concentration also increases the concentration of formally neutral MX_n species, which are less hydrophilic than the M^{n+} cations, and therefore more concentrated in the interfacial region. This also suggests complexation and extraction by neutral ligands as MX_n species. Thus, as a consequence, the binding mode of the ligands and the stoichiometry of their extracted complexes should be anion dependent.

We hope that such "computer experiments" will stimulate further theoretical and experimental studies on interfacial phenomena. Beyond ion separation, the latter have impact on other fields such as interfacial electrochemistry, phase transfer catalysis, drug transport and availability at water phase boundaries near membranes, micelles, or polymeric surfaces.

Références bibliographiques du chapitre 4

Bibliographic references for chapter 4

- [201] BAES, C. G., BLAKE, C. A., BROWN, K. B., COLEMAN, C.F. and WHITE, J. C., 1959, in *Proceedings of the 2nd International Conference on Peaceful Uses of Atomic Energy, Geneva, 1958*, Vol. 28, 289.
- [202] a) BAES, C. F., 1963, *Nucl. Sci. Eng.*, **16**, 405-412; b) HEALY, T. V., 1963, *Nucl. Sci. Eng.*, **16**, 413-420; c) MARCUS, Y., 1963, *Chem. Rev.*, **63**, 139; d) DE, A. K., 1965, *J. Sci. Ind. Res. (India)*, **24**, 82-85; e) IRVING, H. M. N. H., 1967, in *Solvent Extraction Chemistry*, edited by D. Dyrssen, J. O. Liljenzin and J. Rydberg (North-Holland, Amsterdam), pp. 91-110; f) MARCUS Y. and KERTES, A. S., 1969, *Ion Exchange and Solvent Extraction of Metal Complexes* (Wiley-Interscience, New York), pp.815-858; g) HEALY, T. V., 1969, in *Solvent Extraction Research*, edited by A. S. Kertes and Y. Marcus (New York), pp. 257-279; h) MATHUR, J. N., 1983, *Solvent Extract. Ion Exch.*, **1**, 349.
- [203] Selected examples include a) MANSINGH, P. S., CHAKRAVORTY, V. and DASH, K. C., 1996, *Radiochim. Acta*, **73**, 139-143; b) MISHRA, S., CHAKRAVORTY, V. and VASUDEVA RAO, P. R., 1996, *Radiochim. Acta*, **73**, 89-93; c) KHOPKAR, P. K. and MATHUR, J. N., 1979, *Inorg. Nucl. Chem.*, **41**, 391; d) CUNINGHAME, J. G., SCARGILL, P. and WILLIS, H. H., 1954, *U.K.A.E. Doc.*, AERE-C1M215; e) BATZAR, K., GOLDBERG, D. E. and NEWMAN, L., 1967, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1511; f) MITCHELL, J. W. and BANKS, C. V., 1972, *Talanta*, **19**, 1157; g) REE, C. T., 1964, *Chem. Abstr.*, **61**, 7766; h) KHOPKAR, P. K. and NARAYANAKUTTY, P., 1972, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **34**, 3233; i) CHMUTOVA, M. K., MYASOEDOV, B. F., KOCH, N. E., SPIRAKOV, B. Y. and ZOLOTOV, Y. A., 1972, *Zh. Neorg. Khim.*, **17**, 3334; j) CHMUTOVA, M. K., MYASOEDOV, B. F., KOCH, N. E., SPIRAKOV, B. Y. and ZOLOTOV, Y. A., 1973, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **35**, 1317; k) CHMUTOVA, M. K., MYASOEDOV, B. F., KOCH, N. E., SPIRAKOV, B. Y. and ZOLOTOV, Y. A., 1974, *Radiokhimiya*, **16**, 702; l) AKIBA, K., SUZUKI, N. and KANNO, T., 1969, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **42**, 2537; m) NAKAMURA, S., SURAKITBANBARN, Y. and AKIBA, K., 1987, in *Proc. Symp. Solvent Extr. Japan Assoc. Solvent Extr. (Hamamatsu, Japan)*, CA108:211290; n) MODOLO, G. and ODOJ, R., 1999, *Solvent Extr. Ion Exch.*, **17**, 33-53; o) SEKINE, T. and IHARA, N., 1971, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **44**, 2942.
- [204] a) CHIFU, E., ANDREI, Z. and TOMOAI, M., 1974, *Anal. Chim. (Rome)*, **64**, 869-871; b) SAGERT, N. H., LEE, W. and QUINN, M. J., 1979, *Can. J. Chem.*, **57**, 1218-1223; c) TOMOAI, M., ANDREI, Z. and CHIFU, E., 1973, *Rev. Roumaine Chim.*, **18**, 1547-1554.
- [205] a) ANDREI, Z. and CHIFU, E., 1976, *Stud. Univ. Babes-Bolyai, Chem.*, **21**, 10-12; b) FERRONI, E. and FICALBI, A., 1960, *Acad. Naz. Lincei*, **28**, 207; c) SRINIVASAN, T. G., DHAMODARAN, R. and VASUDEVA RAO, P. R., 1992, *Nuclear and Radiochemistry Symposium Papers, Visakhapatnam, India*, **12**, 266-267.
- [206] a) HYNES, J. T., 1999, *Nature*, **397**, 565-566; b) SCHMIDT, R. G. and BRICKMANN, J., 1997, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, 1816-1827; c) LAASONEN, K. E. and KLEIN, M. L., 1997, *J. Phys. Chem. A*, **101**, 98-102; d) ANDO, K. and HYNES, J. T., 1997, *J. Phys. Chem. B*, **101**, 10464-10478; e) ANDO, K. and HYNES, J. T., 1999, *J. Phys. Chem. A*, **103**, 10398-10408; f) MEI, H. S., TUCKERMAN, M. E., SAGNELLA, D. E. and KLEIN, M. L., 1998, *J. Phys. Chem. B*, **102**, 10446-10458; g) SATO, H. and HIRATA, F., 1999, *J. Phys. Chem. B*, **103**, 6596-6604; h) BILLETER, S. R. and VAN GUNSTEREN, W. F., 2000, *J. Phys. Chem. A*, **104**, 3276-3286; i) BERENDSEN, H. J. C. and MAVRI, J., 1997, in *Theoretical Treatments of Hydrogen Bonding* (John Wiley & Sons), pp. 119-141.
- [207] a) GAO, J., LI, N. and FREINDORF, M., 1996, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 4912-4913; b) TUCKERMAN, M. E., LAASONEN, K., SPRIK, M. and PARRINELLO, M., 1995, *J. Chem. Phys.*, **103**, 150; c) LAASONEN, K., SPRIK, M. and PARRINELLO, M., 1993, *J. Chem. Phys.*, **99**, 9080; d) MARX, D., TUCKERMAN, M. E., HUTTER, J. and PARRINELLO, M., 1999, *Nature*, **397**, 601-604.
- [208] a) LEROY, P., 1967, *Etude du Solvant Phosphate Tributylrique 30%-Dodecane* (CEA-R 3207, France); b) JASSIM, T. M., FRIDEMO, L. and LILJENZIN, J. O., 1986, in *Jassim PhD Thesis* (Chalmers Techn. University, Gothenburg). Paper II; c) SOVILIJ, M., LUKESOVA, S. and ROD, V., 1985, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **50**, 738-744; d) CHAUDRY, M. A. and AHMAD, I., 1991, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **148**,

- 15-26; e) SERGIEVSKII, V. V., YASKIN, V. V., EVDOKIMOVA, L. V., YAGODIN, G. A. and LASKORIN, B. N., 1981, *Radiokhimiya*, **23**, 49-51; f) BACH, P., 1980, *Thesis* (Université Paris VI).
- [209] a) KAY, B. D., HERMANN, V., CASTLEMAN JR., A. W., 1981, *Chem. Phys. Lett.*, **80**, 469; b) ELOLA, M. D., MARCECA, E. J., LARIA, D. and ESTRIN, D. A., 2000, *Chem. Phys. Lett.*, **326**, 509-514.
- [210] a) ZUNDEL, G. and METZGER, H., 1968, *Z. Physik. Chem. (N. F.)*, **58**, 225-245; b) ZUNDEL, G., 1976, in *The Hydrogen Bond – Recent Developments in Theory and Experiments II*, edited by P. Schuster, G. Zundel and C. Sandorfy (North-Holland, Amsterdam), pp. 683-766.
- [211] a) WICKE, E., EIGEN, M. and ACKERMANN, T., 1954, *Z. Phys. Chem. (N. F.)*, **1**, 340-364; b) EIGEN, M., 1964, *Angew. Chem. Int. Edn Engl.*, **3**, 1-19. c) EIGEN, M., KRUSE, W. and DE MAEYER, L., 1964, *Prog. React. Kin.*, **2**, 285-318.
- [212] a) STOYANOV, E. S., 1999, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **1**, 2961-2966; b) STOYANOV, E. S., 1997, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **93**, 4165-4175.
- [213] a) REINHOUDT, D. N., DIJKSTRA, P. J., IN'T VELD, P. J. A., BUGGE, K. E., HARKEMA, S., UNGARO, R. and GHIDINI, E., 1987, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 4761-4762; b) DIJKSTRA, P. J., BRUNINK, A. J., BUGGE, K. E., REINHOUDT, D. N., HARKEMA, S., UNGARO, R., UGOZZOLI, F. and GHIDINI, E., 1989, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7567-7575; c) GHIDINI, E., UGOZZOLI, F., UNGARO, R., HARKEMA, S., EL-FADL, A. A. and REINHOUDT, D. N., 1990, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6979-6985; d) CASNATI, A., POCHINI, A., UNGARO, R., UGOZZOLI, F., ARNAUD, F., FANNI, S., SCHWING, M. J., EGBERINK, R. J. M., DE JONG, F. and REINHOUDT, D. N., 1995, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 2767-2777.
- [214] a) HORWITZ, E. P., KALINA, D. G., DIAMOND, H., VANDEGRIFT, G. F. and SCHULTZ, W. W., 1985, *Solv. Extract. Ion Exch.*, **3**, 75-109; b) CECILLE, L., CASARCI, M. and PIETRELLI, L., 1991, *New Separation Chemistry Techniques for Radioactive Waste and other Specific Applications* (Elsevier Applied Science, London).
- [215] MARCUS, Y., 1985, *Ion Solvation* (Wiley, Chichester).
- [216] a) HUANG, C.-H. and BAUTISTA, R. G., 1983, *Sep. Sci. Technol.*, **18**, 1667-1683; b) CHOPPIN, G. R. and RYDBERG, J., 1980, *Nuclear Chemistry: Theory and Applications* (Pergamon Press, New York); c) GSCHNEIDER, K. A., 1981, *Specialty Inorganic Chemicals* (The Royal Society of Chemistry, London).
- [217] a) SALOVSKY, P., SHOPOVA, V. and DANCHEVA, V., 1998, *Am. J. Indust. Med.*, **33**, 11-15; b) AULETTA, C. S., KOTKOSKIE, L. A., SAULOG, T. and RICHTER, W. R., 1998, *Toxicology*, **128**, 135-141; c) AULETTA, C. S., WEINER, M. L. and RICHTER, W. R., 1998, *Toxicology*, **128**, 125-134.
- [218] a) GURTLE, L., 1994, *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin*, **21**, 77-79; b) ERIKSSON, B., WESTMAN, L. and JERNBERG, M., 1994, *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, **5**, 37-44; c) MOAKE, J., CHINTAGUMPALA, M., TURNER, N., MCPHERSON, P., NOLASCO, L., STEUBER, C., SANTIAGO-BORRERO, P., HOROWITZ, M. and PEHTA, J., 1994, *Blood*, **84**, 490-497.
- [219] WARF, J. C., 1949, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3257.
- [220] Various authors, 1966, in *Solvent Extraction Chemistry of Metals*, edited by H. A. C. McKay (Macmillan, London).
- [221] MCKAY, H. A. C., 1990, in *Science and Technology of Tributyl Phosphate*, **Vol. 1**, edited by W.W. Schultz and J. D. Navratil (CRC-Press, Boca-Raton, Fla.), chapter 1.
- [222] a) BOURGEOIS, M., 2000, in *Techniques de l'ingénieur*, **Vol. BN 3**, Article BN3650, pp. 2-29; b) BATEY, W., 1992, in *Science and Practice of Liquid-Liquid Extraction*, edited by J. D. Thornton (Oxford Science Publications, Clarendon Press), Chap. II.; c) CHOPPIN, G. R. and NASH, K., 1995, *Radiochim. Acta*, **70**, 225-236 and references cited therein; d) RENARD, E. V., CHIZHOV, A. A. and VLASOV, V. S., 1995, *J. Nucl. Mater.*, **223**, 90.
- [223] SWAIN, N., PANDA, D., SINGH, S. K. and CHAKRAVORTY, V., 1998, *J. Mol. Liq.*, **75**, 211-218.
- [224] KHARCHENKO, S. K., MIKHAILOV, V. A., AFANASIEV, Y. A. and PONOMAREVA, L. I., 1964, *Akad. Nauk USSR Izv. Sibirsk. Otd., Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. Nauk.*, **30**, 30-37. [*Chem. Abstr.*, **63**, 12384a]
- [225] MARCUS, Y., 1977, in *Introduction to Liquid State Chemistry* (John Wiley & Sons, London).
- [226] a) KUNO, Y., HINA, T. and MASUI, J., 1993, *J. Nucl. Sci. Technol.*, **30**, 567; b) HIGGINS, C. E., BALDWIN, W. H. and SOLDANO, B. A., *J. Phys. Chem.*, **63**, 113.
- [227] a) HORWITZ, E. P. and KALINA, D. G., 1984, *Solv. Extr. Ion. Exch.*, **2**, 179; b) CHAMBERLAIN, D. B., LEONARD, R. A., HOH, J. C., GAY, E. C., KALINA, D. G. and VANDEGRIFT, D. G., 1990, in *TRUEX Hot Demonstration: Final report, Report ANL-89/37* (Argonne National Lab, Illinois); c) CHIARIZIA, R. and

- HORWITZ, E. P., 1992, *Solv. Extr. Ion Exch.*, **10**, 101; d) MATHUR, J. N., MURALI, M. S., NATARAJAN, P. P., BADHEKA, and L. P., BANERJI, A., 1992, *Talanta*, **39**, 493.
- [228] BEUDAERT, P., LAMARE, V., DOZOL, J.-F., TROXLER, L. and WIPFF, G., 1998, *Solv. Extract. Ion Exch.*, **16**, 597-618.
- [229] a) ROSEN, M. J., 1989, *Surfactants and Interfacial Phenomena* (John Wiley & Sons, New York); b) Various authors, 1985, in *Physics of Amphiphiles*, edited by V. Degiorgio (North-Holland, Amsterdam); c) TEXTER, J., 1997, *Amphiphiles at Interfaces* (Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag); d) DA GAMMA, M. M. T. and GUBBINS, K. E., 1986, *Mol. Phys.*, **59**, 227-239.
- [230] BEUDAERT, P., 1998, *Thesis* (Université Louis Pasteur de Strasbourg).
- [231] a) BERNY, F., MUZET, N., TROXLER, L. and WIPFF, G., 1999, in *Supramolecular Science: where it is and where it is going*, edited by R. Ungaro and E. Dalcanele (Kluwer Acad. Pub., Dordrecht), pp 95-125; b) BERNY, F., MUZET, N., SCHURHAMMER, R., TROXLER, L. and WIPFF, G., 1998, in *Current Challenges in Supramolecular Assemblies*, NATO ARW Athens, edited by G. Tsoucaris (Kluwer Academic Publishers, Dordrecht), pp 221-248.
- [232] SOKHAN, V. P. and TILDESLEY, D. J., 1997, *Mol. Phys.*, **92**, 625-640.
- [233] HASLAM, S., CROUCHER, S. G., HICKMAN, C. G. and FREY, J. G., 2000, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2**, 3235-3245.
- [234] a) SHEN, Y. R., 1989, *Ann. Rev. Phys. Chem.*, **40**, 327; b) EISENTHAL, K. B., 1992, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **43**, 627; c) EISENTHAL, K. B., 1996, *Chem. Rev.*, **96**, 1343; d) CORN, R. M. and HIGGINS, D. A., 1994, *Chem. Rev.*, **94**, 107.
- [235] CHANG, T. M., DANG, L. X. and PETERSON, K. A., 1997, *J. Phys. Chem. B*, **101**, 3413-3419.
- [236] a) CHOI, K. and TEDDER, D. W., 1995, *Spectrochim. Acta A*, **51**, 2301-2305; b) BULLOCK, E. and TUCK, D. G., 1963, *Trans. Faraday Soc.*, **59**, 1293; c) GAO, H., WU, J., ZHU, B. and XU, G., 1984, *Kexue Tongbao*, **29**, 884; d) SAVOSKINA, G. P. and SVENITSKII, E. N., 1975, *Zh. Strukt. Khim.*, **16**, 306; e) BULYANITSA, L. S., SAVOSKINA, G. P. and SVENITSKII, E. N., 1974, *Yad. Magn. Rezon.*, **5**, 88; f) NICHIMURA, S., KE, C. H. and LI, N. C., 1968, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 234-237; g) RODDY, J. W. and MROCHEK, J., 1966, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **28**, 3019-3026; h) RODDY, J. W., 1978, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **40**, 1787-1791; i) BACH, P., MARIN, B. and GOURISSE, D., 1978, *Bull. Soc. Chim.*, **7-8**, 337-341.
- [237] a) NAGANAWA, H. and TACHIMORI, S., 1994, *Analytical Sciences*, **10**, 309; b) NAGANAWA, H. and TACHIMORI, S., 1997, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **70**, 809-819; c) TEDDER, D. W., 1991, in *Science and Technology of Tributyl Phosphate*, edited by W.W. Schultz, Z.D. Navratil and A.S. Kertes (CRC-Press), pp 35-70.
- [238] a) NISHIMURA, S., KE, C. H. and LI, N. C., *J. Phys. Chem.*, **72**, 1297; b) REEVES, L. W. and SCHNEIDER, W.G., 1957, *Can. J. Chem.*, **35**, 251.
- [239] a) DYRSSEN, D. and PETKOVIC, D., 1965, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **27**, 1381; b) PETKOVIC, D. M., 1968, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **30**, 603; c) PETKOVIC, D. M., KEZELE, B. A. and RAJIC, D. R., 1973, *J. Phys. Chem.*, **77**, 922; d) PETKOVIC, D. M. and MAKSIMOVIC, Z. B., 1976, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **38**, 297-300; e) ROZEN, A. M., KHORKHORINA, L. P., YURKIN, V. G. and NOVIKOVA, N. M., 1963, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **153**, 1387; f) ROZEN, A. M., BORODIN, P. M., NIKOLOTOVA, Z. I., SVENITSKII, E. N. and CHIZHIK, V. I., 1970, *Soviet Radiochem.*, **12**, 58; g) AFANASEV, Y. A., NIKOLAEV, A. V. and KOROLEVA, T. I., 1966, *Soviet Radiochem.*, **8**, 634; h) TSIMERING, L. and KERTES, A. S., 1974, *J. Chem. Thermodyn.*, **6**, 411; i) TSIMERING, L. and KERTES, A. S., 1975, *Thermochim. Acta*, **12**, 206; j) TSIMERING, L. and KERTES, A. S., 1977, *J. Chem. Eng. Data*, **22**, 163; k) RYTTING, J. H., GOLDKAMP, A. and LINDENBAUM, S., 1975, *J. Solut. Chem.*, **4**, 1005; l) POCZYNAILO, A., DANESI, P. R. and SCIBONA, G., 1973, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **35**, 3249; m) PETKOVIC, D. M. and KEZELE, B. A., 1971, in *Proc. Int. Solvent Extraction Conf.* (Society of Chemical Industry, London), pp. 1137-1141.
- [240] a) KERTES, A. S. and TSIMERING, L., 1977, *J. Phys. Chem.*, **81**, 120; b) NAGANAWA, H. and TACHIMORI, S., 1994, *Anal. Sci.*, **10**, 607; c) ROZEN, A. M., KHORKHORINA, L. P., AGASHKINA, G. D., TETERIN, E. G., MALYTZEVA, A. N. and VORONETSKAYA, E. V., 1970, *Radiokhimiya*, **12**, 345; d) CHOI, K. and TEDDER, D. W., 1996, *Ind. & Eng. Chem. Res.*, **35**, 2048-2059.
- [241] a) RAO, P. R. V. and KOLARIK, Z., 1996, *Solv. Extract. Ion Exch.*, **14**, 955-993 and references cited therein; b) MIYAKE, C., HIROSE, M., YOSHIMURA, T., IKEDA, M., IMOTO, S. and SANO, M., 1990, *J. Nucl. Sci. Techn.*, **27**, 157-166.
- [242] DEFAY, R., PRIGOGINE, J., BELLEMANS, A. and EVERETT, D. H., 1966, *Surface Tension and Adsorption* (Longmans, Green, London).

- [243] ALEJANDRE, J., TILDESLEY, D. J. and CHAPELA, G. A., 1995, *J. Chem. Phys.*, **102**, 4574-4583.
- [244] HARRIS, J. G., 1992, *J. Phys. Chem.*, **96**, 5077-5086.
- [245] VAN BUUREN, A. R., MARRINK, S.-J. and BERENDSEN, H. J. C., 1993, *J. Phys. Chem.*, **97**, 9206-9212.
- [246] a) ZHANG, Y., FELLER, S. E., BROOKS, B. R. and PASTOR, R. W., 1995, *J. Chem. Phys.*, **103**, 10252-10266; b) FELLER, S. E. and PASTOR, R. W., 1996, *Biophys. J.*, **71**, 1350-1355.
- [247] a) CHAPELA, G. A., SAVILLE, G., THOMPSON, S. M. and ROWLINSON, J. S., 1977, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. II*, **8**, 1133-1144; b) LEE, C. Y. and SCOTT, H.L., 1980, *J. Chem. Phys.*, **73**, 4591-4596; c) WALTON, J. P. R. B., TILDESLEY, D. J. and ROWLINSON, J. S., 1983, *Mol. Phys.*, **48**, 1357-1368; d) NIJMEIJER, M. J.P., BAKKER, A.F., BRUIN, C. and SIKKENK, J. H., 1988, *J. Chem. Phys.*, **89**, 3789-3792; e) ALEJANDRE, J., TILDESLEY, D. J. and CHAPELA, G. A., 1995, *Mol. Phys.*, **85**, 651-663; f) MECKE, M., WINKELMANN, J. and FISCHER, J., 1997, *J. Chem. Phys.*, **107**, 9264-9270; g) ANISIMOV, S. I., DUNIKOV, D. O., ZHAKHOVSKII, V. V. and MALYSHENKO, S. P., 1999, *J. Chem. Phys.*, **110**, 8722-8729; h) HAYE, M. J. and BRUIN, C., 1994, *J. Chem. Phys.*, **100**, 556-559;
- [248] a) LINSE, P., 1987, *J. Chem. Phys.*, **86**, 4177-4187; b) BENJAMIN, I., 1992, *J. Chem. Phys.*, **97**, 1432-1445; c) FERNANDES, P. A., CORDEIRO, N. D. S. and GOMES, J. A. N. F., 1999, *J. Phys. Chem. B*, **103**, 6290-6299.
- [249] a) SMIT, B., 1988, *Phys. Rev. A*, **37**, 3431-3433; b) SMIT, B., SCHLIJPER, A. G., RUPERT, L. A. M. and VAN OS, 1990, *J. Phys. Chem.*, **95**, 6933-6935; c) SMIT, B., HILBERS, P. A. J., ESSELINK, K., RUPERT, L. A. M. and VAN OS, N. M., 1991, *J. Phys. Chem.*, **95**, 6361-6368; d) DIAZ-HERRERA, E., ALEJANDRE, J., RAMIREZ-SANTIAGO, G. and FORSTMANN, F., 1999, *J. Chem. Phys.*, **110**, 8084-8089.
- [250] a) AHLSTRÖM, P., LAUSMAA, J., LÖFGREN, P. and BERENDSEN, H. J. C., 1995, in *Modelling of Biomolecular Structures and Mechanisms*, edited by A. Pullman (Kluwer Academic Publishers, Netherlands), pp. 371-379; b) AHLSTRÖM, P. and BERENDSEN, H. J. C., 1993, *J. Phys. Chem.*, **97**, 13691-13702; c) VAN BUUREN, A. R. and BERENDSEN, H. J. C., 1994, *Langmuir*, **10**, 1703-1713; d) DOMINGUEZ, H. and BERKOWITZ, M. L., 2000, **104**, 5302-5308; e) TIELEMAN, D. P. and BERENDSEN, H. J. C., 1996, *J. Chem. Phys.*, **105**, 4871-4880; f) VAN BUUREN, A. R., TIELEMAN, D. P., DE Vlieg, J. and BERENDSEN, H. J. C., 1996, *Langmuir*, **10**, 2570-2579.
- [251] FOWKES, F. M., 1967, *Solvent Properties of Surfactant Solutions*, in *Surfactant Science Series*, Vol. 2, edited by K. Shinoda and E. Arnold (Marcel Dekker, New York) p. 68.
- [252] a) RAT, B., 1998, *Thesis* (Université Paris VI) and references cited therein; b) COMOR, J. J., KOPECNI, M. M. and PETKOVIC, D. M., 1997, *Solvent Extr. Ion Exch.*, **15**, 991-1006; c) NIKOLAEVA, L. S., PRIKHOD'KO, N. V., EVSEEV, A.M., ROZEN, A. M., KOLYCHEV, A. E. and GONTAR, V. G., 1984, *Russ. J. Phys. Chem. (Engl. Transl.)*, **58**, 209-211.
- [253] SCHNITZER, G., BALDELLI, S., CAMPBELL, D. J. and SHULTZ, M. J., 1999, *J. Phys. Chem. A*, **103**, 6383-6386 and references cited therein.
- [254] a) HOOD, G. C. and REILY, C. A., 1960, *J. Chem. Phys.*, **32**, 127; b) HÖGFELDT, E., 1963, *Acta Chem. Scand.*, **17**, 785; c) PETKOVIC, D. M., 1982, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2425-2427.
- [255] STERN, S. A., MULLHAUPT, J. T. and KAY, W. B., 1960, *Chem. Rev.*, **60**, 185-207.
- [256] DU, Y., PENG, H., YUAN, H. and CHEN, L., 1987, *Acta Chim. Sinica*, **45**, 279-282.
- [257] GROENEWOLD, G. S., INGRAM, J. C., DELMORE, J. E. and APPELHANS, A. D., 1995, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **6**, 165-174.
- [258] a) SHEKA, Z. A. and KRISS, E. E., 1959, *Zhur. Neorg. Khim.*, **4**, 2505; b) ADAMSKI, N. M., KARPACHEVA, S. M., MELNIKOV, J. N. and ROZEN, A. M., 1960, *Radiokhimija*, **2**, 13; c) SHULER, W. E., 1960, *U. S. A. E. C. Report DP 513*; d) SHULER, W. E., 1961, *Nucl. Sci. Abstr.*, **15**, 7237; e) WALLACE JR., D., 1962, *Nucl. Sci. Eng.*, **14**, 159; f) SCHAARSCHMIDT, K., SEIFERT, H. and MENDE, G., 1967, *Z. Phys. Chem. (Leipzig)*, **235**, 22.
- [259] BERNY, F., 2000, *Thesis* (Université Louis Pasteur de Strasbourg).
- [260] MADIC, C., DOZOL, J. F., TEIXIDOR, F. and WIPFF, G., 2000, in *Proceedings of the Euradwaste 1999 conference*, edited by C. Davies (EC, Luxemburg), pp. 151-162.
- [261] a) HUANG, T. C. and TSAI, T. H., 1991, *J. Chem. Eng. Data*, **36**, 231-235; b) CHIFU, E. and GABRIELLI, G., 1968, *Gazz. chim. Ital.*, **98**, 1213.
- [262] a) UNGARO, R., CASNATI, A., UGOZZOLI, F., POCHINI, A., DOZOL, J.-F., HILL, C. and ROUQUETTE, H., 1994, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **33**, 1506-1509; b) HILL, C., DOZOL, J.-F., LAMARE, V., ROUQUETTE, H., EYMARD, S., TOURNOIS, B., VICENS, J., ASFARI, Z., BRESSOT, C., UNGARO, R., and CASNATI, A., 1995, *J. Inclus. Phenom. Mol. Recog. Chem.*, **19**, 399-408; c) CASNATI, A., POCHINI, A., UNGARO, R., BOCCHI, C.,

- UGOZZOLI, F., EGBERINK, R. J. M., STRUIJK, H., LUGTENBERG, R., DE JONG, F. and REINHOUDT, D. N., 1996, *Chem. Eur. J.*, **2**, 436-445; d) CASNATI, A., POCHINI, A., UNGARO, R., UGOZZOLI, F., ARNAUD, F., FANNI, S., SCHWING-WEIL, M.-J., EGBERINK, R. J. M. and REINHOUDT, D. N., 1995, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 2767-2777.
- [263] MUZET, N., 1999, *Thesis* (Université Louis Pasteur de Strasbourg).
- [264] a) POPOV, A. N., 1987, in *The Interface Structure and Electrochemical Processes at the Boundary between two Immiscible Liquids*, edited by V. E. Kazarinov (Springer Verlag, Berlin), pp. 179-205; b) EVANS, D. F., EVANS, J. B., SEN, R. and WARR, G. G., 1988, *J. Phys. Chem.*, **92**, 784.
- [265] TROXLER, L. and WIPFF, G., 1998, *Anal. Sciences*, **14**, 43-56.
- [266] ANTONIO, M. R., DIETZ, M. L., JENSEN, M. P., SODERHOLM, L. and HORWITZ, E. P., 1997, *Inorg. Chim. Acta*, **255**, 13-20.
- [267] a) MOYER, B. A., 1996, in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, edited by J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. McNicol, F. Vögtle and J.-M. Lehn (Pergamon Press, New York), **Vol. 1**, pp 325-365 and references cited therein; b) KOENIG, K. E., LEIN, G. M., STUCKLER, P., KANEDA, T. and CRAM, D. J., 1979, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3553.
- [268] a) DANESI, P. R., 1992, in *Principles and Practices of Solvent Extraction*, edited by J. Rydberg, C. Musikas and G. R. Chopin (M. Dekker, Inc., New York), pp 157-207; b) DANESI, P. R., CHIRIZIA, R. and COLEMAN, C. F., 1980, in *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, edited by B. Campbell (CRC Press, Boca Raton, Florida), pp 1.
- [269] a) BENJAMIN, I., 1997, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **48**, 407-451; b) BENJAMIN, I., 1996, *Chem. Rev.*, **96**, 1449-1475 and references cited therein;
- [270] a) BENJAMIN, I., 1995, *Acc. Chem. Res.*, **28**, 233-239 and references cited therein; b) TORRIE, G. M. and VALLEAU, J. P., 1980, *J. Chem. Phys.*, **73**, 5807-5816.
- [271] SCOTT, W., MÜLLER-PLATHE, F. and VAN GUNSTEREN, W. F., 1994, *Mol. Phys.*, **82**, 1049-1062
- [272] WATARAI, H., 1993, *Trends in Anal. Chem.*, **12**, 313-318.
- [273] MANDIN, C., MARTINET, L., ZEMB, T., BERTHON, L. and MADIC, C., 2000, *Caractérisation de l'auto-organisation du phosphate de tributyle en solvant organique* (CEA, Saclay), Report CEA-R-5930.
- [274] SMITH, P. E. and VAN GUNSTEREN, W. F., 1993, in *Computer Simulations of Biomolecular Systems*, edited by W. F. van Gunsteren, P. K. Weiner and A. J. Wilkinson (ESCOM, Leiden), p. 182.
- [275] a) WIPFF, G. and LAUTERBACH, M., 1995, *Supramol. Chem.*, **6**, 187-207; b) WIPFF, G., ENGLER, E., GUILBAUD, P., LAUTERBACH, M., TROXLER, L. and VARNEK, A., 1996, *New J. Chem.*, **20**, 403-417; c) LAUTERBACH, M. and WIPFF, G., 1996, in *Physical Supramolecular Chemistry*, edited by L. Echegoyen and A. Kaifer (Kluwer Acad. Pub., Dordrecht), pp 65-102; d) LAUTERBACH, M., ENGLER, E., MUZET, N., TROXLER, L. and WIPFF, G., 1998, *J. Phys. Chem. B*, **102**, 245-256; e) MUZET, N., ENGLER, E. and WIPFF, G., 1998, *J. Phys. Chem. B*, **102**, 10772-10788.
- [276] a) STOYANOV, E. S., MIKHAILOV, V. A. and CHEKMAREV, A. M., 1992, *Russian J. Inorg. Chem.*, **37**, 1323; b) OSSEO-ASARE, K., 1991, *Advances in Colloid Interface Sci.*, **37**, 123-173; c) FRIEHMELT, V., HE, A., YANG, Z. and MARX, G., 1987, *Anal. Chimica Acta*, **201**, 135; d) KERTES, A. S. and KERTES, V., 1960, *J. Appl. Chem.*, **10**, 287-292.
- [277] a) ALLEN, M. P. and TILDESLEY, D. J., 1987, *Computer Simulation of Liquids*, edited by W. F. van Gunsteren and P. K. Weiner (Clarendon Press, Oxford); b) SMITH, P. E. and VAN GUNSTEREN, W. F., 1993, in *Computer Simulations of Biomolecular Systems*, edited by W. F. van Gunsteren, P. K. Weiner and A. J. Wilkinson (ESCOM, Leiden), pp 182-212; c) SOKHAN, V. P. and TILDESLEY, D. J., 1996, *Faraday Discuss.*, **104**, 193-208.

Chapitre 5 · Chapter 5

(E)

**Profils d'énergie libre de transfert à travers une interface
dans des systèmes d'extraction liquide-liquide d'ions**

*Energy profiles for interface crossing
in liquid-liquid ion extraction*

"Despite the impressive progress made and the extensive knowledge collected, our understanding of the mechanism of ion transfer can be described as incomplete at best."

*Karl J. Schweighofer and Ilan Benjamin,
1995, J. Phys. Chem., 99, 9974-9985*

1 Preface

The work presented in this chapter has been prepared in the framework of a European PhD thesis during a 3 months stay at Professor W. F. VAN GUNSTEREN's group "Informatikgestützte Chemie" at the ETH Zürich, Switzerland. It included the adaptation of parts of the GROMOS source code to our needs and the development of specific analysis programs. Although this overall project has not yet come to an end, we believe that the fundamental methodological and technical aspects as well as the first results are worthwhile reporting.

2 Introduction

Liquid-liquid interfaces are the key component in many processes of natural and industrial importance, often associated with a transfer or transport across the phase boundary. Important examples related to the areas of chemistry, physics, biology,

pharmacology and medicine include the technique of phase transfer catalysis, [278] the transport of ions through cell membranes, [279] the assimilation of drugs and pharmaceuticals in biological systems, [280] the uptake of anesthetics [281] or liquid-liquid extraction (LLE) of metal cations. [282]

Some microscopic insight into water/oil systems related to LLE could be gained in the previous chapters and important features of interfacial phenomena were described. Little could however be said about the transfer processes from one liquid phase to the other and about the intermediate steps that occur. Solute transfer across the interface between two immiscible liquids has been reviewed by BENJAMIN, from both an experimental and a theoretical point of view. [283] Others have successfully calculated free energy profiles for the transfer of ions and neutral molecules across liquid-vapor, [284] liquid-liquid [285] and liquid-membrane interfaces. [286] Migration of the host-guest L8Cs^+ complex [†] and of salts through a water/chloroform interface has been studied by LAUTERBACH *et al.* [287] Related aspects will be addressed in this chapter by investigating the one-dimensional *potential of mean force* (PMF) governing the transfer of a solute across the water/chloroform interface. As in previous calculations, we have chosen the reaction coordinate perpendicular to the phase boundary separating the two liquids. With respect to this former work performed in our laboratory, [287] several new computational approaches such as umbrella sampling and thermodynamic integration techniques have been tested in order to determine free energy changes.

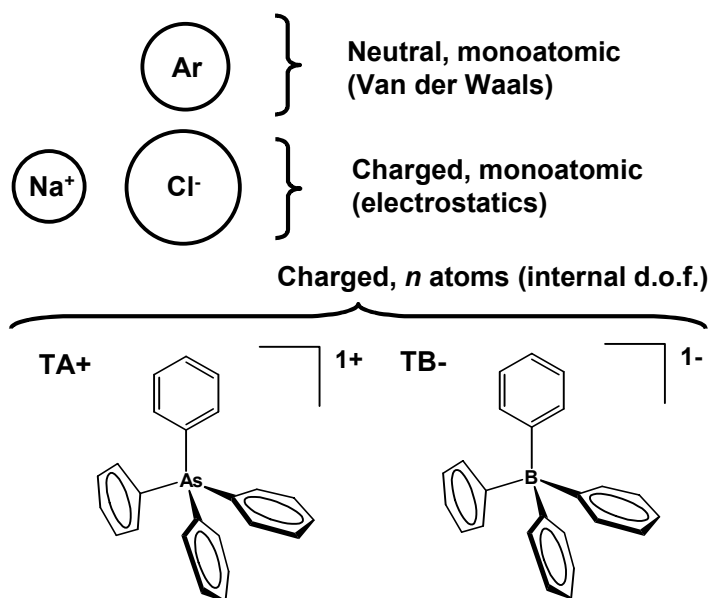


Figure 79: Solutes for which free energy profiles have been determined. Different types of interactions are gradually switched on.

So far, we have calculated the free energy profiles of crossing a neat water/chloroform interface for several small to medium sized polar and nonpolar

[†] This complex was presented in chapter 4.

solutes. Our investigations started from an argon atom, where only VAN DER WAALS interactions are important, then we looked at charged sodium and chloride ions with additional electrostatic interactions and finally internal degrees of freedom were added by considering tetraphenylarsonium (TA^+) and tetraphenylborate (TB^-) ions (Figure 79).

The charged organic ions TA^+ and TB^- are of fundamental importance in electrochemistry, as they were introduced as reference system in the so-called TATB (TATB =Tetraphenyl Arsonium Tetraphenyl Borate) hypothesis. [288] According to this hypothesis TA^+ and TB^- have the same free energy of transfer from water to any solvent, which can thus be used to calibrate other ion pairs, as it is experimentally impossible to measure individual solvation energies of ions, [289] corresponding to their transfer from a fixed point in the gas phase to a fixed point in solution. [290] As reviewed by KIM [291] and MARCUS, [292] it is the most widely practiced method based on the assumption that the medium effect for a large reference cation can be equated to that of a reference anion of molecular similarity and it is indeed generally assumed that bulky cations and anions of the same charge display similar solvation properties in pure aqueous or in mixed water/liquid phases. [288a]

Ongoing work in our laboratory has shown marked differences in solution with respect to the solvation of TA^+ and TB^- , differing as a function of the solvent environment. Short-range electrostatic interactions, in relation to the solvent granularity and shape of the ion, seem to be of importance. [293] The free energy profile of transfer through a water/chloroform interface for those species may thus provide important clues concerning the similarity or dissimilarity of both ions. A parallel investigation performed by SCHURHAMMER will allow for crossed comparisons between two independent studies on PMFs for the TATB system, using either the methodological approach presented hereafter or the previously reported one.

3 Methods

3.1 Simulation protocol

The simulations described in this chapter were carried out with the GROMOS software. The standard simulation protocol differs slightly from the one used with AMBER. Nonbonded interactions were truncated using an 8+14 Å twin cutoff and applying a reaction field correction. In most simulations the SPC water dielectric with $\epsilon=54$ was used for the reaction field correction, in some cases the lower chloroform permittivity ($\epsilon=2.4$) was applied for comparison. After some test runs without center of mass (C.O.M.) motion removal, it appeared that a partial or even complete C.O.M. motion removal was required for the umbrella sampling. Solute and first solvent (chloroform [294]) were coupled together to a temperature bath. The second solvent (SPC

Table 28 : Simulated systems: Number of solvent atoms, box sizes and simulation time.

System	$N_{\text{CLF}} + N_{\text{WAT}}$	Box [Å ³]	Time ^a [ns]		
Ar in chloroform	295 + 0	34.1×34.1×34.1	1.0 / -	/ -	/ 1.0 / 11×0.5
Ar in water	0 + 1328	34.4×34.4×34.4	1.0 / -	/ -	/ 1.0 / 11×0.5
Ar	295 + 1314	34.3×34.3×68.5	1.0 / 9×2.0	/ 137×0.025	/ 1.0 / 11×0.5
Na ⁺	295 + 1314	34.2×34.2×68.4	1.0 / 7×1.5	/ -	/ 1.0 / 11×0.5
Cl ⁻	295 + 1314	34.1×34.1×68.3	1.0 / 5×2.0	/ -	/ 1.0 / 11×0.5
TA ⁺	343 + 1524	36.0×36.0×72.1	1.0 / -	/ 144×0.050	/ - / -
TB ⁻	343 + 1524	36.0×36.0×71.9	1.0 / -	/ 143×0.050	/ - / -

^a The times given are for equilibration / umbrella sampling / umbrella force runs / slow growth / thermodynamic integration respectively. When several points or "windows" are calculated, the notation is $n \times t$, where n is the number of points and t the time for each of them.

water [295]) was coupled to a separate temperature bath. Equilibration runs were carried out in the NPT ensemble, whereas production runs were performed using constant volume.

The simulated systems are defined in table 28 above.

3.2 Modeling of the tetraphenylarsonium and tetraphenylborate ions

We started from minimized coordinates and an established force field model. [293a] First we set up new GROMOS topology building blocks for TA⁺ and TB⁻ with settings similar to the GROMOS96 phenylalanine building block. ESP charges (see chapter 1) were taken from ref. [293a] and GROMOS charge groups were devised for As/B, their first direct neighbor carbon atoms and every phenyl C-H group, in order to allow a smooth behavior with respect to long-range VAN DER WAALS interactions.

Table 29 : Bond parameters converted from AMBER to GROMOS96.

Bond	GROMOS bond code	$K_{b_n}^{\text{harm}}$ [kcal mol ⁻¹ Å ⁻¹]	b_{0_n} [Å]	K_{b_n} [10 ⁶ kJ mol ⁻¹ nm ⁻⁴]
As...C	48	233.0	1.906	1.34175
B...C	49	233.0	1.656	1.77745

Table 30 : Angle parameters converted from AMBER to GROMOS96.

Angle X=As,B	GROMOS angle code	$K_{\theta_n}^{\text{harm}}$ [kcal mol ⁻¹ rad ⁻²]	θ_{0_n} [Å]	K_{θ_n} [kJ mol ⁻¹]
C...X...C	47	35.0	109.5	165.65
X...C...C	48	40.0	120.0	223.98

Force field parameters were taken from the GROMOS96 force field when available, and converted from AMBER data of ref. [293a] in all other cases. The converted bond parameters are given in table 29, the angle parameters in table 30.

3.3 Calculation methods for the potential of mean force along a reaction coordinate R

The potential of mean force along some coordinate R has been introduced by KIRKWOOD in 1935. [296] Our goal is to calculate free energy profiles along a reaction coordinate R taken perpendicular to the liquid-liquid interface between water and chloroform. An illustration of this definition of R is given in volume 2, color-plate 5-1.

Several statistical mechanics methods are available for this kind of free energy calculation and general features have been shortly discussed in section 6.3 of chapter 1 on page 43. For a general overview, refer to [297]. Within the given context, a particularly well adapted method is *WIDOM particle insertion*. [298] The general formula is

$$\mu_{\text{excess}} = -k_B T \ln \left\langle e^{\frac{-V(\mathbf{r}^{\text{test}})}{k_B T}} \right\rangle \quad (76)$$

where the excess chemical potential μ_{excess} at position $\mathbf{r}^{\text{test}}$ is calculated from an average over the potential V associated with the insertion of test particles into existing cavities of the neat liquid-liquid system. T is the temperature, k_B is BOLTZMANN's constant. As the method is based on the existence of cavities large enough to take up the solute, its applicability is limited to small and medium size molecules. Furthermore it does not allow ions or hydrated species to drag their hydration shell to the organic phase, which is an experimental fact established for a number of species like the sodium ion for instance. [299]

Free energy perturbation is another possible method where free energy changes related to small perturbations of the molecular system are calculated. [300] In the coupling parameter approach combined with the windowing method, the potential energy term $V(\mathbf{r})$ is made a function of a parameter λ , such that $V(\mathbf{r}, \lambda_A)$ characterizes state A of the system, for instance the solute positioned at $R=R_{aq}$ in aqueous solution, and $V(\mathbf{r}, \lambda_B)$ state B, the solute in the organic part at position $R=R_{org}$ on the one-dimensional reaction coordinate. The actual position of the solute is varied (perturbed) in small steps $\delta\lambda$ using

$$R_\lambda = \lambda R_{aq} + (1 - \lambda) R_{org} \quad (77)$$

such that $\lambda=1$ (λ_A) corresponds to state A and $\lambda=0$ (λ_B) corresponds to state B. The PMF is obtained by adding up the free energy differences for intermediate steps given by

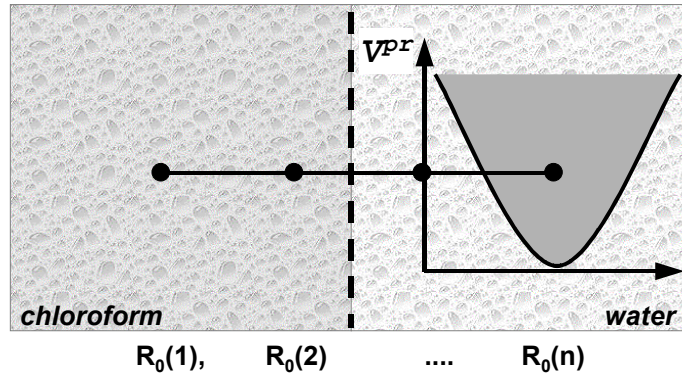


Figure 80 : Schematic representation of umbrella sampling along a reaction coordinate perpendicular to the water/chloroform interface with a harmonic biasing function.

$$\Delta F(R_\lambda, \delta\lambda) = -k_B T \ln \left(\langle \exp \left(- \frac{V(R_{\lambda+\delta\lambda}, \lambda + \delta\lambda) - V(R_\lambda, \lambda)}{k_B T} \right) \rangle_\lambda \right) \quad (78)$$

where $\langle \rangle_\lambda$ stands for the ensemble average at the state λ . This technique has been used in previous work and in the parallel computations carried out by SCHURHAMMER. [287]

In this work we have used *umbrella sampling* [301] to calculate the free energy profile $F(R)$ along the reaction coordinate R by combining partial free energy profiles $F_i(R)$ obtained for n individual "windows" [302] $i=1, \dots, n$ using

$$F_i(R) = -k_B T \ln P_i^{rest}(R) - V_i^{pr}(R) + cst. \quad (79)$$

$P_i^{rest}(R)$ is the probability distribution of the biased ensemble for window i and V_i^{pr} the biasing potential. We have used a harmonic restraining potential of the functional form

$$V_i^{pr} = \frac{1}{2} K^{pr} (\mathbf{r}_z^{ref} - R_0(i))^2 \quad (80)$$

which is schematically shown in figure 80. K^{pr} is the harmonic force constant, $R_0(i)$ is the point on the reaction coordinate to be sampled in window i and $\mathbf{r}_z^{ref}$ is the actual z-position of the solute reference atom used for positional restraining (B for TB⁻, As for TA⁺). As we are particularly interested in the free energy profile in z-direction - perpendicular to the liquid-liquid interface - the motion in x and y direction ($\mathbf{r}_x^{ref}, \mathbf{r}_y^{ref}$) may or may not be sampled, as illustrated in figure 81.

We have also tested a new *umbrella force integration* method reported by BERENDSEN [303] which is derived from a standard force integration methodology using

$$F_c(R) = - \int_{R_0}^R \langle f_c(R) \rangle_c dR + F_c(R_0) \quad (81)$$

where the solute is constrained to a position R and one integrates over the mean force $\langle f_c(R) \rangle_c$ needed to maintain the solute at its position. [286] A comprehensive illustration of the general constraint force integration method can be found in ref. [304].

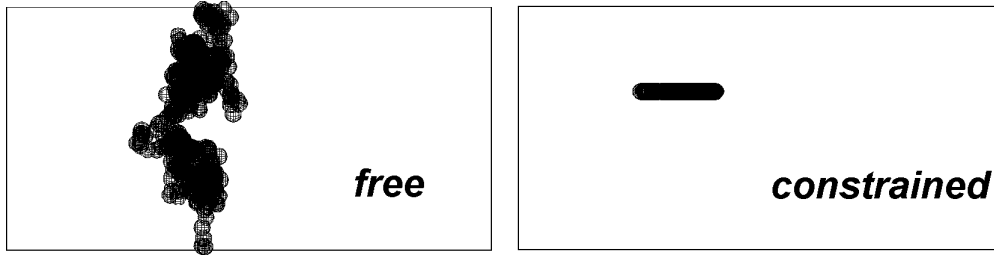


Figure 81 : Schematic representation of umbrella sampling with positional restraints along the z -direction and free sampling in x and y (left) or constrained x and y positions (right).

An equivalent approach using umbrella sampling results is to integrate over the mean umbrella force $\langle f_{umb}(R_0) \rangle$ calculated from the derivative of the restraining potential given in equation 80 with respect to R_0 :

$$f_{umb}(R_0) = \frac{\partial V^{pr}}{\partial R_0} = -K^{pr}(\mathbf{r}_z^{ref} - R_0) \quad (82)$$

$$\langle f_{umb}(R_0) \rangle = -K^{pr}(\langle \mathbf{r}_z^{ref} \rangle - R_0) \quad (83)$$

In principle this new method should render umbrella sampling more attractive, due to the possibility of straightforward calculation of the free energy profile by two independent methods using the same trajectories.

3.4 Umbrella sampling protocol

3.4.1 Force constant K^{pr} and sampling time t

We have tested several force constants K^{pr} ranging from 25 to 2500 $\text{kJ mol}^{-1} \text{nm}^{-2}$ to assess their influence on the width of the sampled probability distribution (Figure 82) using a sampling time of 1 ns. With the largest force constant of 2500 $\text{kJ mol}^{-1} \text{nm}^{-2}$, a very narrow distribution of about 4 Å width is observed, whereas a low constant of 25 $\text{kJ mol}^{-1} \text{nm}^{-2}$ leads to a 20 Å wide sampling (Figure 82). The optimal choice of K^{pr} further depends on the steepness of the free energy profile, as a low constant might not be sufficient to sample points on the reaction coordinate which lie in the high energy part of the steep potential. As the necessary information concerning the steepness of the potential is only gathered during the actual simulation, K^{pr} usually has to be adapted by trial and error in successive runs. Besides the use of harmonic restraining potentials with a uniform constant for all windows as presented in this work, a multitude of other protocols could be imagined. A simple extension of our approach would be to use several independent $K^{pr}(i)$ values adapted for a set of $R_0(i)$ reference points chosen such that successive pairs of the corresponding i windows sufficiently overlap. Several forms of the biasing potential could be used (*i.e.* linear, dissymmetric, ...) and combined to improve sampling around a given reference

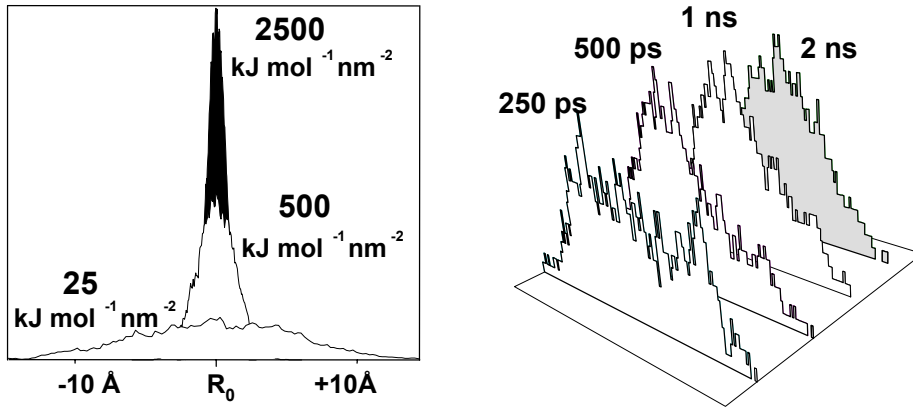


Figure 82 : Influence of the force constant K^{Pr} (left) and the sampling time τ (right) on the width and shape of the sampled probability distribution P^{rest} . In the first case, a sampling time of 1 ns was used. In the second, we fixed $K^{Pr}=25 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ nm}^{-2}$.

point $R_0(i)$. [286, 305] Iterative procedures where the biasing function is automatically adapted in successive runs have also been reported. [306]

Increasing the sampling time per window from $\frac{1}{4}$ to 2 ns, using a constant of $K^{Pr}=25 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ nm}^{-2}$, leads to a probability distribution $P_i^{rest}(R)$ for a given window i that resembles more and more a GAUSSIAN shape (Figure 82). Sampling times reported in the literature for approaches similar to ours range from subnanosecond timescale up to about 12 ns per window.

3.4.2 Free energy profiles from restrained probability distributions : unbiasing

Using equation 79 we have first tested the conversion from a restrained probability distribution backwards to a free energy profile on a simple step function for which the probability distribution is obviously devised.

The step function defined by

$$F(R) = \begin{cases} -k_B T \ln \frac{1}{4} & \forall R \leq R_0 \\ -k_B T \ln \frac{1}{2} & \forall R > R_0 \end{cases} \quad (84)$$

was used, leading to an unconstrained probability distribution

$$P(R) = \begin{cases} \frac{1}{4} & \forall R \leq R_0 \\ \frac{1}{2} & \forall R > R_0 \end{cases} \quad (85)$$

from which the constrained one could be obtained by application of the harmonic biasing function. The step function example is illustrated in figure 83, as well as a "real" example taken from our simulations on Ar. In the latter case the probability distribution was obtained by dividing the simulation box in bins corresponding to slabs of $1 \text{ \AA}$ width taken perpendicular to R , and then counting the presence of the Ar atom for each bin during the simulation. Figure 83 shows that the converted free energy profile becomes

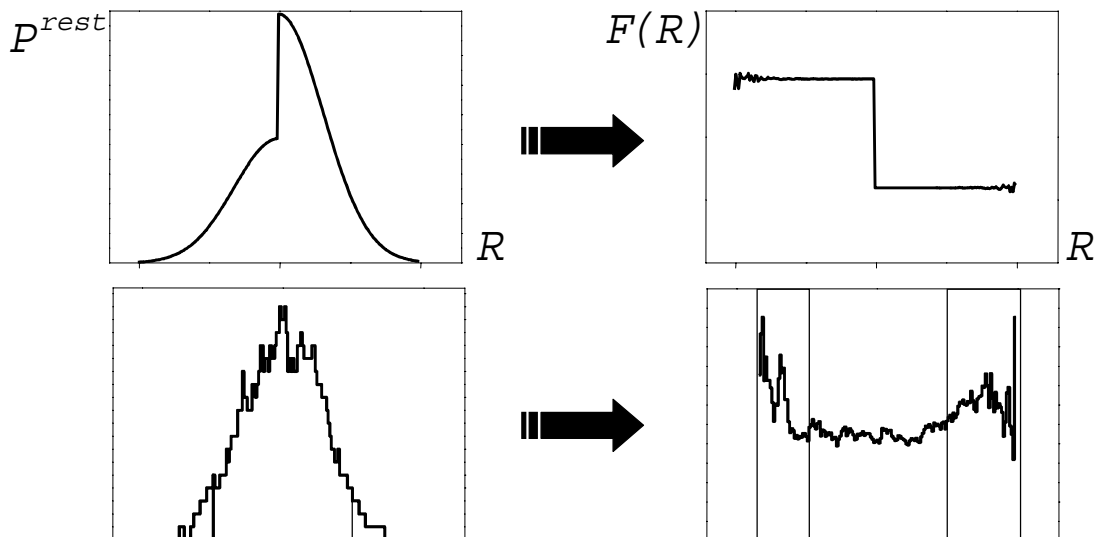


Figure 83 : Application of equation 79 to convert a restrained probability distribution into a free energy profile. On top: simple step function used as test case, on the bottom: example taken from one umbrella sampling run on Ar. The regions corresponding to the tail of the probability distribution are highlighted in the latter case.

unreliable towards the tails of the distribution. It is thus advisable to discard these outer parts of the curve.

3.4.3 Matching of free energy profiles

For each window $R_0(i)$ on the reaction coordinate that is sampled, one probability distribution is obtained, which leads to the corresponding free energy profile $F_i(R)$ after unbiasing along the lines of the previous section. All unbiased free energy profiles are then combined to obtain the PMF over the whole range of interest of the reaction coordinate R , defined up to a constant. These last steps are the most important in an umbrella sampling calculation. Traditionnally, the various $F_i(R)$ of adjacent windows are adjusted in the region where they overlap until they match. A great variety of matching procedures exist, ranging from very simple ones to sophisticated schemes. [307] Several such procedures have been tested. The general approach used for our simulations is to first discard the outer parts (tails) of the free energy curves, for example by cutting away a given percentage of the statistical ensemble, and then to match the remaining overlap region by shifting one of the profiles to be matched by a constant. This is correct because overlapping points in the distribution correspond in principle to the same absolute values but in practice differ by a normalization constant. The procedure is illustrated in color-plate 5-2, volume 2.

The results presented hereafter were obtained using a simplified matching procedure, where one determines the point $R_{i,j}^{match}$ of highest statistical significance in the overlap region of two adjacent curves $F_i(R)$ and $F_j(R)$. This point was defined *via* the population (count) $N_i(R)$ for each bin of the overlapping region such that the

smaller of $N_i(R)$ and $N_j(R)$ reaches the largest possible count for $R_{i,j}^{match}$. Then the free energy profile j was shifted by the constant $F_i(R_{i,j}^{match}) - F_j(R_{i,j}^{match})$ and connected to profile i .

In a next step we plan to use more sophisticated schemes like the WHAM (Weighted Histogram Analysis Method) approach of KUMAR *et al.*, [307d] which has the advantage of using all information present in the umbrella sampling simulations without discarding any data.

4 First results and observations

As mentioned in the preface to this chapter, the analysis and refinement of our umbrella sampling simulations is still in progress. Hereafter we will shortly describe important features and concepts as well as problems that were encountered so far.

It could be shown that center of mass (C. O. M.) motion is an important factor in our simulations as described in section 4.1. We were also concerned with possible tests to evaluate the quality and validity of the calculated free energy profiles which are presented subsequently.

4.1 Build-up of center of mass motion

In a first test series of umbrella sampling runs on the argon atom in a biphasic water/chloroform system, we did not remove C. O. M. motion. This lead to a shift of the two solvents with respect to the argon solute such that Ar remains close to its free energy minimum on the chloroform side of the interface. This is illustrated in color-plate 5-3, volume 2, which also shows the significant motion of the C.O.M. in z-direction compared to its x- and y-components. The kinetic energy associated with the C.O.M. motion is about several kJ mol⁻¹, whereas it is 10 to 15 orders of magnitude lower when solvent shift is absent.

In fact similar effects were observed by LAUTERBACH *et al.* for PMF calculations on salts and ionophores at a water/chloroform interface. [287] In this previous work, the problem was solved by using periodic boundary conditions along 2 directions (x and y) only. In the present study, we frequently stopped the C.O.M. motion at regular intervals.

4.2 Cross-checking umbrella sampling results

We have devised two simple methods to estimate the overall error made during the umbrella sampling and evaluate the quality of the matching procedure for the partial free energy profiles $F_i(R)$ obtained at each sampled point $R_0(i)$ on the reaction

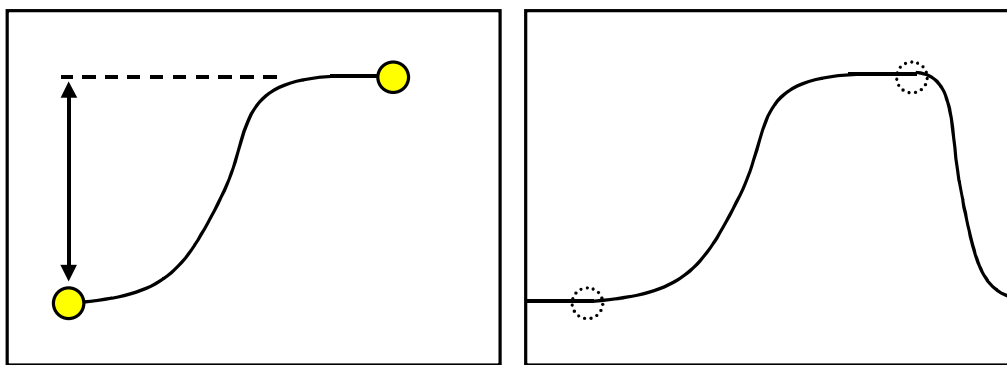


Figure 84: Verification of umbrella sampling results. On the left: using free energy differences calculated in the end points, on the right: by sampling across the periodic boundary and checking for self-consistency.

coordinate. One possibility is to compare the free energy difference ΔF between the two end-points of the free energy profile, in bulk water *vs* bulk chloroform, to the directly calculated ΔF value obtained via slow growth and thermodynamic integration approaches. Another way is to take advantage of the periodic boundary conditions and sample across the periodic boundary in z -direction. In the latter case, the free energy profile should ideally be self-consistent, a condition which could also be used to refine the matching step. Both methods are schematically shown in figure 84.

4.2.1 Free energy difference between endpoints

The free energy difference ΔF between the two endpoints in bulk water and in bulk chloroform can be calculated as the difference between slowly disappearing (appearing) the solute in one bulk solvent and appearing (disappearing) in the other bulk solvent. To avoid any singularities in the creation/annihilation process, we have used a so-called *soft-core interaction* function.^[308] We have tested such an approach by using the *slow growth method*^[309] for disappearing (appearing) the solute in a first step, leading to a rough estimate of the free energy difference for this stage. Disappearing (appearing) is achieved by coupling the solute to a parameter λ between 0 and 1 for the existing (disappeared) and disappeared (existing) stage respectively. At each MD time step, the value of lambda is changed. Thus the HAMILTONIAN in a slow growth run always lags behind the real situation,^[310] and we have used the generated trajectories as starting point for a *thermodynamic integration*^[296, 297a, 311] at discrete lambda values, yielding more reliable results. In a second step, the inverse procedure is to be repeated in the other solvent. The whole calculation scheme is illustrated in figure 85.

Although this procedure yields precise numerical values, it requires a big amount of additional computing time and raises a number of questions and difficulties when the solute complexity increases beyond a simple argon atom.^[312] We have thus limited our investigation to test runs for the simplest cases.

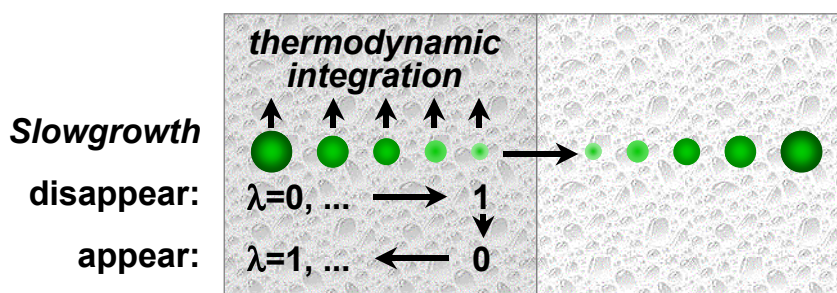


Figure 85 : Calculation of the free energy difference between endpoints in chloroform (water) bulk solution using slow growth and thermodynamic integration approaches.

The first test system was an argon atom in bulk chloroform solution. We have tested thermodynamic integration (TI) using 4, 6, 9 and 11 discrete lambda values. Color-plate 5-4a, volume 2, shows the convergence of the thermodynamic integration for each of the 11 points as a function of simulation time. Most values converge after 250 ps and full convergence is achieved after 500 ps. The choice of the integration points has a significant influence on the final free energy difference as illustrated on color-plate 5-4b. Interestingly the results obtained using 6 or 11 points are very close, but the 4- and 9-point values are clearly off. In this context the slow growth (SG) results provide an additional clue to validate the TI values. Color-plate 5-4c and d show that the 11-point TI

Table 31 : Free energy differences ΔF (kJ mol^{-1}) for slow growth and thermodynamic integration in separate solvent boxes.

Argon in	Chloroform		Water	
	free	restr.	free	restr.
Slow growth disappearing	-1.71	-1.82	-7.38	-7.81
" appearing	-0.48	-12.6	-7.55	-7.09
Thermodynamic integration (11 points)	-1.78	-1.50	-6.98	-6.85

result coincides well with the SG appearing (SG+)/disappearing (SG-) run. Numerical values are given in table 31.

As can be seen on color-plate 5-4c and in table 31, the free energy difference for creating a restrained argon atom via slow growth is very different from other cases. A closer look at this case has shown that the simulation was in error due to a decoupled degree of freedom related to the motion of the "invisible" (disappeared) Ar atom. As a consequence solvent cooling and solute heating occurred, as has been previously reported in the literature for the "flying ice cube" problem. [313] Possible solutions are separate coupling of the non-interacting "invisible" argon to its own temperature bath or artificially increasing its mass.

We have also explored Ar and two other monoatomic ions, Na^+ and Cl^- , in a mixed water/chloroform box as indicated in table 32. With respect to the ions a supplementary difficulty arises due to their inherent hydration sphere, which is

Table 32 : Free energy differences ΔF (kJ mol^{-1}) for slow growth and thermodynamic integration in the chloroform part of a mixed water/chloroform system.

Solute	Ar			Na ⁺	Cl ⁻
	free	restr.	ϵ_{chlfr} restr.	restr.	restr.
SG-	-2.99	-3.08	-1.96	307.8	87.5
SG+		-4.79			
TI	-3.92	-2.09		295.4	91.6

maintained in organic solution as inferred from experiment. [299] The best way to calculate free energy differences would thus be to consider a hydrated species in chloroform for the appearing/disappearing. This can only be done if its precise nature and composition is known, and a number of other problems occur when the solutes are polyatomic. [297b, 314] We used the single unhydrated ions in our calculation. Conclusions on these free energy calculations cannot yet be undertaken, but from the data of table 32 it appears that free energy differences for charged solutes (Na⁺, Cl⁻) are one to two orders of magnitude higher than for a neutral one (Ar).

4.2.2 Self-consistent free energy profile using periodic boundary conditions

This procedure is very convenient, as it only requires sampling of a few more points on the reaction coordinate in order to sample across the box boundary in z-direction. The additional runs can thus be directly used for the calculation of free energy profiles and do enhance the sampling due to the inherent system symmetry.

We have not yet exploited this possibility, but it is a straightforward extension of the approach presented herein and will be subject to subsequent studies.

4.3 A first example : potential of mean force for argon crossing a water/chloroform interface

A first potential of mean force was obtained for our Ar test case (see figure 86), using standard umbrella sampling in 7 windows with 2 ns sampling time each. We have assembled the 7 parts of the free energy curve by applying the simple matching scheme described above.

Figure 86 shows that the argon atom preferentially sits in the organic phase. There is a shallow free energy minimum near the liquid-liquid interface, on the chloroform side of the phase boundary. The corresponding free energy is about 1-2 kJ mol^{-1} lower than in bulk chloroform and 7-8 kJ mol^{-1} lower than in water. The difference between the two bulk phases, estimated from the umbrella sampling, is thus about 5-7 kJ mol^{-1} . This is in good agreement with the results obtained by the slow growth/thermodynamic

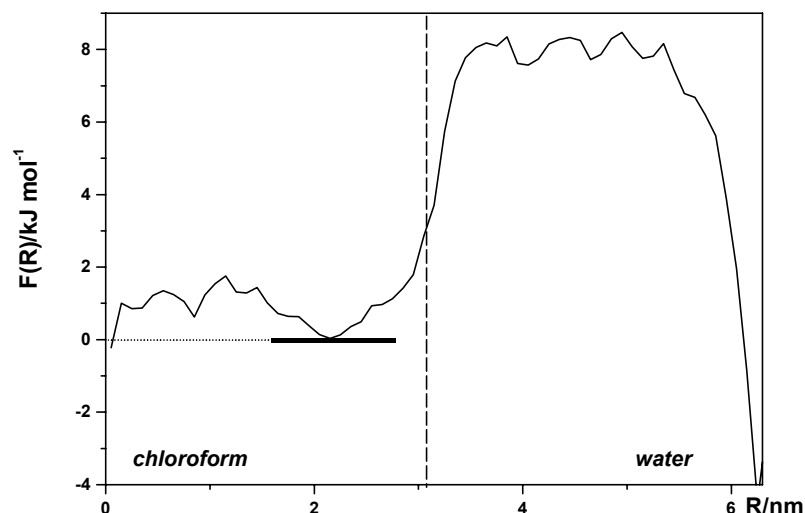


Figure 86 : Potential of mean force for Ar crossing a water/chloroform interface calculated by umbrella sampling using 7 windows with 2 ns sampling each. The free energy has been shifted by a constant such that the shallow minimum on the chloroform side of the interface is equal to zero.

integration approach, indicating a 5 to 6 kJ mol⁻¹ difference between Ar in the aqueous *vs* organic phase, as calculated from the data given in table 31.

These results are encouraging and further analysis and comparison to other approaches, like the umbrella force integration scheme, are in progress. Data on the related liquid-liquid systems with Na⁺, Cl⁻, TA⁺ or TB⁻ ions as solute will be discussed in subsequent studies.

5 Conclusion

The calculation of the potential of mean force (PMF) for a solute crossing the interface between two immiscible liquids was addressed by umbrella sampling techniques. New light was shed on some methodological aspects, suggesting novel approaches and discussing the basic parameters for such investigations. We particularly focused on technical problems and their solutions. Two independent methods for the verification of our results were presented. As a first preliminary example, we have shown the PMF for an argon atom crossing the water/chloroform interface, indicating a minimum in the organic phase near the phase boundary.

Supplementary detailed studies are in progress, where additional methods will be examined and several other charged ionic solutes will be considered.

Références bibliographiques du chapitre 5

Bibliographic references for chapter 5

-
- [278] a) STARKS, C. M., LIOTTA, C. L. and HALPERN, M., 1994, *Phase Transfer Catalysis* (Chapman & Hall, New York); b) CUNNANE, V. J., SCHIFFRIN, D. J., BELTRAN, C., GEBLEWICZ, G. and SOLOMON, T., 1988, *J. Electroanal. Chem.*, **247**, 203-214; c) CUNNANE, V. J., SCHIFFRIN, D. J., FLEISCHMANN, M., GEBLEWICZ, G. and WILLIAMS, D., 1988, *J. Electroanal. Chem.*, **243**, 455-464.
- [279] a) HONIG, B. H., HUBBELL, W. L. and FLEWELLING, R. F., 1986, *Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem.*, **15**, 163; b) GENNIS, R. B., 1989, *Biomembranes* (Springer, New York); c) SHAO, Y. and GIRAULT, H. H., 1990, *J. Electroanal. Chem.*, **282**, 59.
- [280] a) KNEPP, V. M. and GUY, R. H., 1989, *J. Phys. Chem.*, **93**, 6817; b) ARAI, K., OHSAWA, M., KUSU, F. and TAKAMURA, K., 1993, *Bioelectrochem. Bioenerg.*, **31**, 65-76.
- [281] CHIPOT, C., WILSON, M. A. and POHORILLE, A., 1997, *J. Phys. Chem. B*, **101**, 782-791 and references cited therein.
- [282] a) DANESI, P. R., 1992, in *Principles and Practices of Solvent Extraction*, edited by J. Rydberg, C. Musikas and G. R. Chopin (M. Dekker, Inc., New York), pp 157-207; b) MARCUS Y. and KERTES, A. S., 1969, *Ion Exchange and Solvent Extraction of Metal Complexes* (Wiley-Interscience, New York); c) MOYER, B. A., 1996, in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, edited by J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. McNicol, F. Vögtle and J.-M. Lehn (Pergamon Press, New York), Vol. 1, pp 325-365.
- [283] a) BENJAMIN, I., 1996, *Chem. Rev.*, **96**, 1449-1475; b) BENJAMIN, I., 1997, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **48**, 407-451.
- [284] a) WILSON, M. A., POHORILLE, A. and PRATT, R., 1989, *Chem. Phys.*, **129**, 209-212; b) BENJAMIN, I., 1991, *J. Chem. Phys.*, **95**, 3698-3709; c) POHORILLE, A. and BENJAMIN, I., 1991, *J. Chem. Phys.*, **94**, 5599-5605; d) WILSON, M. A. and POHORILLE, A., 1991, *J. Chem. Phys.*, **95**, 6005-6013; e) WILSON, M. A. and POHORILLE, A., 1995, *J. Chem. Phys.*, **95**, 6005-6013; f) WILSON, M. A. and POHORILLE, A., 1997, *J. Phys. Chem. B*, **101**, 3130-3135.
- [285] a) BENJAMIN, I., 1992, *J. Chem. Phys.*, **96**, 577; b) BENJAMIN, I., 1993, *Science*, **261**, 1558-1560; c) HAYOUN, M., MEYER, M. and TURQ, P., 1994, *J. Phys. Chem.*, **98**, 6626; d) SCHWEIGHOFER, K. and BENJAMIN, I., 1995, *J. Phys. Chem.*, **99**, 9974-9985; e) CHIPOT, C., WILSON, M. A. and POHORILLE, A., 1997, *J. Phys. Chem. B*, **101**, 782-791; f) DANG, L. X., 1999, *J. Phys. Chem. B*, **103**, 8195-8200; g) SCHWEIGHOFER, K. and BENJAMIN, I., 1999, *J. Phys. Chem. A*, **103**, 10274-10279; h) FERNANDES, P. A., CORDEIRO, M. N. D. S. and GOMES, J. A. N. F., 1999, *J. Phys. Chem. B*, **103**, 8930-8939; i) FERNANDES, P. A., CORDEIRO, M. N. D. S. and GOMES, J. A. N. F., 2000, *J. Phys. Chem. B*, **104**, 2278-2286.
- [286] a) MARRINK, S. J., 1994, *Thesis* (Rijksuniversiteit Groningen); b) MARRINK, S. J. and BERENDSEN, H. J. C., 1994, *J. Phys. Chem.*, **98**, 4155-4168; c) WILSON, M. A. and POHORILLE, A., 1994, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1490-1501; d) XIANG, T. X. and ANDERSON, B. D., 1994, *J. Membr. Biol.*, **140**, 111-122; e) XIANG, T. X. and ANDERSON, B. D., 1995, *J. Membr. Biol.*, **148**, 157-167; f) BASSOLINO-KLIMAS, D., ALPER, H. E. and STOUCH, T. R., 1995, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 4118-4129; g) MARRINK, S. J. and BERENDSEN, H. J. C., 1996, *J. Phys. Chem.*, **100**, 16729-16738; h) POHORILLE, A., CIEPLAK, P. and WILSON, M. A., 1996, *Chem. Phys.*, **204**, 337-345; i) POHORILLE, A. and WILSON, M. A., 1996, *J. Chem. Phys.*, **104**, 3760-3773; j) WILSON, M. A. and POHORILLE, A., 1996, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 6580-6587; k) JEDLOWVSKY, P. and MEZEL, M., 2000, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 5125-5131; l) BAS, D., 2000, *Mémoire de DEA* (Université Henri Poincaré, Nancy 1).
- [287] LAUTERBACH, M., ENGLER, E., MUZET, N., TROXLER, L. and WIPFF, G., 1998, *J. Phys. Chem. B*, **102**, 245-256.
- [288] a) GRUNWALD, E., BAUGHMAN, G. and KOHNSTAN, G., 1960, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5801; b) ALEXANDER, R. and PARKER, A. J., 1967, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5549.
- [289] ROBINSON, R. A. and STOKES, R. H., 1955, *Electrolyte Solutions* (Butterworths, London), chapter 3.
- [290] BEN-NAIM, A. and MARCUS, Y., 1984, *J. Chem. Phys.*, **81**, 2016.

- [291] KIM, J. I., 1978, *J. Phys. Chem.*, **82**, 191.
- [292] a) MARCUS, Y., 1985, *Ion Solvation* (Wiley, Chichester); b) MARCUS, Y., 1990, *Pure Appl. Chem.*, **62**, 900.
- [293] a) SCHURHAMMER, R. and WIPFF, G., 1999, *New J. Chem.*, **23**, 381-391; b) SCHURHAMMER, R. and WIPFF, G., 2000, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **500**, 139-155; c) BERNY, F., SCHURHAMMER, R. and WIPFF, G., 2000, *Inorg. Chim. Acta*, **300-302**, 384-394; d) SCHURHAMMER, R. and WIPFF, G., *J. Phys. Chem. A*, **104**, 11159-11168.
- [294] a) DIETZ, W. and HEINZINGER, K., 1984, *Ber. Bunsenges. phys. Chem.*, **88**, 543; b) DIETZ, W. and HEINZINGER, K., 1985, *Ber. Bunsenges. phys. Chem.*, **89**, 968; b) TIRONI, I. G. and VAN GUNSTEREN, W. F., 1994, *Mol. Phys.*, **83**, 381-403.
- [295] a) BERENDSEN, H. J. C., POSTMA, J. P. M., VAN GUNSTEREN, W. F. and HERMANS, J., 1981, in *Intermolecular Forces*, edited by B. Pullman (Reidel Publishing Company, Dordrecht), pp. 331-342; b) POSTMA, J. P. M., 1985, *Thesis* (University of Groningen); c) SMITH, P. E. and VAN GUNSTEREN, W. F., 1993, *Chem. Phys. Lett.*, **215**, 315-318; d) SMITH, P. E. and VAN GUNSTEREN, W. F., 1994, *J. Chem. Phys.*, **100**, 3169-3174; e) BERWEGER, C. D., VAN GUNSTEREN, W. F. and MÜLLER-PLATHE, F., 1995, *Chem. Phys. Lett.*, **232**, 429-436.
- [296] KIRKWOOD, J. G., 1935, *J. Chem. Phys.*, **3**, 300-313.
- [297] a) MEZEI, M. and BEVERIDGE, D. L., 1986, *Computer Simulation of Chemical and Biomolecular Systems*, edited by W. L. Jorgensen (Annals of the New York Academy of Sciences, **482**), pp.1-26; b) VAN GUNSTEREN, W.F., 1989, in *Computer Simulations of Biomolecular Systems, Theoretical and Experimental Applications*, edited by W. F. van Gunsteren, P. K. Weiner and A. J. Wilkinson (Escom Science Publishers, Leiden), pp. 27-59; c) VAN GUNSTEREN, W. F., BEUTLER, T. C., FRATERNALI, F., KING, P. M., MARK, A. E. and SMITH, P. E., 1993, in *Computer Simulations of Biomolecular Systems, Theoretical and Experimental Applications*, edited by W. F. van Gunsteren, P. K. Weiner and A. J. Wilkinson (Escom Science Publishers, Leiden), pp. 315-348; d) VAN GUNSTEREN, W. F., DAURA, X. and MARK, A. E., submitted for NATO ASI Series.
- [298] WIDOM, B., 1963, *J. Chem. Phys.*, **39**, 2802-2812.
- [299] OSAKAI, T., OGATA, A. and EBINA, K., 1997, *J. Phys. Chem. B*, **101**, 8341-8348.
- [300] ZWANZIG, R. W., 1954, *J. Chem. Phys.*, **22**, 1420-1426.
- [301] a) TORRIE, G.M. and VALLEAU, J. P., 1974, *Chem. Phys. Lett.*, **28**, 578-581; b) PATEY, G. N. and VALLEAU, J.P., 1975, *J. Chem. Phys.*, **63**, 2334-2339; c) TORRIE, G. M. and VALLEAU, J.P., 1977, *J. Comput. Phys.*, **23**, 187-199; c) VALLEAU, J. P. and TORRIE, G. M., 1977, in *Statistical Mechanics, Part A*, edited by B. J. Berne (Plenum Press, New York), pp. 169-194.
- [302] a) VALLEAU, J. P. and CARD, D. N., 1972, *J. Chem. Phys.*, **57**, 5457-5462; b) PANGALI, C., RAO, M. and BERNE, B. J., 1979, *J. Chem. Phys.*, **71**, 2975-2981.
- [303] BERENDSEN, H. J. C., 2000, *private communication*.
- [304] MARRINK, S. J., JÄHNIG, F. and BERENDSEN, H. J. C., 1996, *Biophys. J.*, **71**, 632-647.
- [305] a) TOBIAS, D. J., SNEDDON, S. F. and BROOKS III, C. L., 1990, *J. Mol. Biol.*, **216**, 783; b) VAN DUJNEVELDT, J. S. and FRENKEL, D., 1992, *J. Chem. Phys.*, **96**, 4655; c) HERMANS, J., YUN, R. H. and ANDERSON, A. G., 1992, *J. Comput. Chem.*, **13**, 429; d) HOOFT, R. W. W., VAN EIJCK, B. P. and KROON, J., 1992, *J. Chem. Phys.*, **97**, 6690.
- [306] a) PAINE, G. H. and SCHERAGA, H. A., 1985, *Biopolymers*, **24**, 1391; b) MEZEI, M., 1987, *J. Comput. Phys.*, **68**, 237-248; c) FRIEDMAN, R. A. and MEZEI, M., 1995, *J. Chem. Phys.*, **102**, 419-426; d) BARTELS, C., and KARPLUS, M., 1998, *J. Comput. Chem.*, **18**, 1450-1462; e) BARTELS, C. and KARPLUS, M., 1998, *J. Phys. Chem. B*, **102**, 865-880; f) BARTELS, C., SCHAEFER, M. and KARPLUS, M., 1999, *J. Chem. Phys.*, **111**, 8048-8067; g) BARTELS, C., SCHAEFER, M. and KARPLUS, M., 1999, *Theor. Chem. Acc.*, **101**, 62-66;
- [307] a) ROUX, B., 1995, *Comput. Phys. Comm.*, **91**, 275-282; b) SHEN, J. and MCCAMMON, J. A., 1991, *Chem. Phys.*, **158**, 191-198; c) WOOLF, T. B. and ROUX, B., 1994, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5916-5926; d) KUMAR, S., BOUZIDA, D., SWENDSEN, R. H., KOLLMAN, P. A. and ROSENBERG, J.M., 1992, *J. Comp. Chem.*, **13**, 1011-1021; e) FERRENBERG, A. M. and SWENDSEN, R. H., 1989, *Phys. Rev. Lett.*, **63**, 1195-1198; f) BENNET, C. M., 1976, *J. Comput. Chem.*, **22**, 245-268; g) WOOLF, T., CROUZY, S. and ROUX, B., 1994, *Biophys. J.*, **67**, 1370-1386; h) BEUTLER, T. C. and VAN GUNSTEREN, W. F., 1994, *J. Chem. Phys.*, **100**, 1492-1497; i) FRATERNALI, F. and VAN GUNSTEREN, W. F., 1994, *Biopolymers*, **34**, 347-355.
- [308] a) LEVITT, M., 1983, *J. Mol. Biol.*, **170**, 723; b) BEUTLER, T. C., MARK, A. E., VAN SCHAIK, R. C., GERBER, P. R. and VAN GUNSTEREN, W. F., 1994, *Chem. Phys. Lett.*, **222**, 529-539.

- [309] a) BERENDSEN, H. J. C., POSTMA, J. P. M. and VAN GUNSTEREN, W. F., 1985, in *Molecular Dynamics and Protein Structure*, edited by J. Hermans (Polycrystal Book Service, Western Springs), pp. 43-46.
b) SINGH, U. C., BROWN, F. K., BASH, P. A. and KOLLMAN, P. A., 1987, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1607-1614.
- [310] a) PEARLMAN, D. A. and KOLLMAN, P. A., 1989, *J. Chem. Phys.*, **91**, 7831-7839; b) WOOD, R. H., 1991, *J. Chem. Phys.*, **95**, 4838-4842; c) MARK, A. E. and VAN GUNSTEREN, W. F., 1995, in *New Perspectives in Drug Design*, edited by P. M. Dean, G. Jolles and C. G. Newton (Academic Press Ltd.), pp. 185-200.
- [311] BEUTLER, T. C., BEGUELIN, D. R. and VAN GUNSTEREN, W. F., 1995, *J. Chem. Phys.*, **102**, 3787-3793.
- [312] a) MARK, A. E., VAN HELDEN, S. P., SMITH, P. E., JANSSEN, L. H. M. and VAN GUNSTEREN, W. F., 1994, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 6293-6302; b) DAURA, X., HÜNENBERGER, P. H., MARK, A. E., QUEROL, E., AVILES, F. X. and VAN GUNSTEREN, W. F., 1996, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 6285-6294.
- [313] HARVEY, S. C., TAN, R. K. Z. and CHEATHAM, T. E., 1998, *J. Comp. Chem.*, **19**, 726-740.
- [314] a) PEARLMAN, D. A. and KOLLMAN, P. A., 1991, *J. Chem. Phys.*, **94**, 4532-4545; b) FLEISCHMAN, S. H. and BROOKS, C. L., 1987, *J. Chem. Phys.*, **87**, 3029; c) BASH, P. A., SINGH, U. C., LANGRIDGE, R. and KOLLMAN, P. A., 1987, *Science*, **236**, 564.

Conclusion générale

General conclusion

"The most exciting phrase to hear in science, the one that heralds new discoveries, is not «Eureka» (I found it) but «That's funny ...»."

Isaac Asimov

As pointed out by ASIMOV, scientific observations that appear strange at first sight, might lead to new discoveries when one pursues their study and goes into detail. Some of such "funny" facts are reported in this thesis, which deals with molecular dynamics (MD) simulations on an atomic scale in the gas phase, in pure liquid phases or at a water/oil interface. This technique is successfully applied to topics in molecular recognition and complexation as well as liquid-liquid extraction. We particularly focus on the microscopic events taking place at the interface between two immiscible liquids by adopting a phenomenological approach.

Preliminary studies presented in chapter 2 deal with the appropriate force field models of M^{3+} lanthanide cations La^{3+} , Eu^{3+} and Yb^{3+} in molecular simulations. We investigate solvation and complexation properties in dry acetonitrile (MeCN) solution and in $M(MeCN)_n^{3+}$ clusters ($n=1-15$). Two classical representations of the cations are compared showing that a set of VAN DER WAALS cation parameters (*set2*) fitted from free energies of hydration overestimates the cation coordination numbers (CNs). Another set of parameters (*set1*), where the size of the cations is scaled down by $2^{1/6}$ (using in fact the σ VAN DER WAALS value for R^*) yields better results. Adding a polarization term for the acetonitrile solvent model to the force field (*set2+pol*) also markedly improves the calculated CNs. In all MD simulations, a remarkable dynamic feature is observed in the first solvation shell where the lifetime of acetonitrile molecules *increases* from Yb^{3+} to La^{3+} , *i.e.* inversely to the cation-solvent interaction energies, and to the aqueous phase behavior. Quantum mechanical calculations performed on $M(MeCN)_n^{3+}$ aggregates ($n = 1$ to 9) demonstrate the importance

of charge transfer and polarization effects. They furthermore confirm the preferred coordination number of eight for Yb^{3+} .

Rare-earth salts with ClO_4^- and F_3CSO_3^- anions and the question of ion binding selectivity by L ligands (formation of ML_3^{3+} complexes, where L is a pyridine-dicarboxamide ligand) in acetonitrile solution are investigated by free energy perturbation simulations, comparing the *set1*, *set2*, and *set2+pol* models. The selectivities are markedly determined by the change in solvation free energies of the uncomplexed cations, with pronounced counterion effects. Interestingly, the two simplest models (*set1* or *set2* without polarization) predict the correct order of complexation ($\text{Yb}^{3+} > \text{Eu}^{3+} > \text{La}^{3+}$), while addition of polarization contribution to the standard acetonitrile model and to the counterions leads to the inverse order, due to an overestimation of the cation-anion interactions in the salt solutions. Further investigations are needed to devise a polarizable model that simultaneously accounts for structural and energetic features.

In chapter 3, we investigate the complexation of M^{3+} cations by a recently developed calix[4]arene in the cone conformation bearing four $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$ substituents. We report unexpected features with respect to the position of the cation in the complex showing that the cation coordination strongly depends on the solvent environment and the binding mode of the counterions. In all cases we start our simulations from 1:1 complexes, thus adopting the experimentally found stoichiometry, with four coordinating phosphoryl arms, which remain firmly bound to the cation. The four phenoxy oxygens of the calixarene cone are weakly involved in the cation coordination. An inclusive complex is only observed in chloroform solution, when no counterions or water molecules are present. Up to three NO_3^- counterions can coordinate directly to Eu^{3+} and compete with water molecules leading to a *facial coordination of M^{3+} where the cation is exposed to solvent molecules and counterions.* Independent experimental studies published subsequently support these findings. We furthermore study the complexes at a liquid-liquid water/chloroform interface, where they adopt an amphiphilic orientation with one to four water molecules and up to three counterions completing the coordination sphere of M^{3+} . Such hydration patterns raise the intriguing question of the detailed mechanism of M^{3+} extraction and on the solution state of these compounds (from monomers to oligomeric species). The coordination number for trivalent rare earth metal ions changes as expected from 9 for La^{3+} to 8 for the heavier lanthanides Eu^{3+} and Yb^{3+} .

Another part of our work is related to industrial liquid-liquid extraction systems using tri-*n*-butyl phosphate (TBP) as co-solvent, extractant, surfactant and synergist. In chapter 4, we investigate concentration effects, acidity and synergistic aspects of interfacial TBP/water/chloroform systems. These simulations provide the first microscopic insight into such issues. The influence of two extreme nitric acid models, either neutral HNO_3 or dissociated $\text{H}_3\text{O}^+ \text{NO}_3^-$, on interfacial TBP systems is compared and in an additional simulation we also protonate the first layer of TBP molecules in contact with the acidic

aqueous phase. When the neat pH neutral liquid-liquid interface is saturated by TBP molecules, highly disordered arrangements appear, which are very different from a regular monolayer. The disorder gradually increases when neutral acid and ionic acid interfaces are considered and may be viewed as a first step towards the formation of mixed solutions involving associates, as suggested by experiment. In the acidic systems *spontaneous extraction* of $\text{HNO}_3\cdot\text{TBP}$ adducts to the organic phase occurs with the neutral HNO_3 model. The simulations on highly amphiphilic protonated TBPH^+ species lead to more compact and well defined interfacial layers which may either prevent the approach of M^{3+} towards the interface or may expulse interfacial cationic species towards organic bulk solution due to the increased interfacial charge density.

Several kinds of TBP aggregates form during the simulations, for example a dimer in water and a micellar arrangement of 3-5 TBP molecules in chloroform, in good agreement with experimental data.

We then investigate liquid-liquid cation extraction by TBP, with a particular focus on Cs^+ and UO_2^{2+} cations. In both cases, the interfacial TBPs attract cations towards the interface. In the case of Cs^+ extraction we consider *synergistic effects* by simulating a mixed extraction system where calixarenes and their complexes are added to a TBP saturated interface. On the basis of the latter simulations, it appears that two features may lead to synergism: the interfacial TBP molecules attract Cs^+ towards the interface and they co-complex the cation to be extracted.

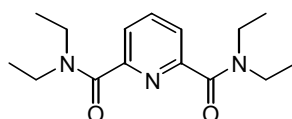
The extraction of uranyl by TBP in ternary water/chloroform/ TBP_n mixed solutions of $5 \text{ UO}_2(\text{NO}_3)_2$ salts is addressed by a computer demixing experiment. The phase separation with $n=30$ TBP molecules is rapid, on a nanosecond timescale, leading to the formation of a TBP layer between the aqueous and organic phases and to *spontaneous complexation* of the uranyl salts by TBP. The complexes formed are not extracted to chloroform, but remain close to the water/organic phase boundary. Less complete phase separation but increased probability of finding the complexes in chloroform is observed when the TBP concentration is raised to $n=60$. Thus, increasing the TBP concentration leads to formation of a "third phase", where TBP mixes with water, "oil" and extracted species.

The last part of this work addresses the topic of solute transfer across the water/chloroform interface. We calculate the potential of mean force for such a process using both standard methods and novel approaches presented in chapter 5.

The thesis includes novel aspects with respect to ion complexation, extraction and transfer as it occurs in liquid-liquid extraction experiments combined with the development of new methods of investigation. Hopefully, the simulations presented herein will stimulate further experimental work on the nature of the species that are adsorbed at the interface and on the involved extraction mechanism (synergism, ion pairing, pH and salting out effects, ...).

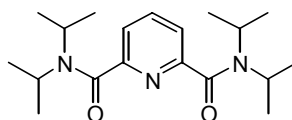
Annexe A · Appendix A

Nomenclature · Nomenclature



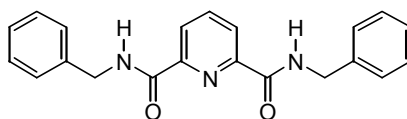
L1

N,N,N',N'-tetraethylpyridine-2,6-dicarboxamide



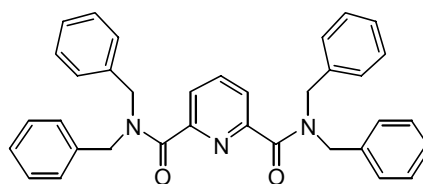
L2

N,N,N',N'-tetraisopropylpyridine-2,6-dicarboxamide



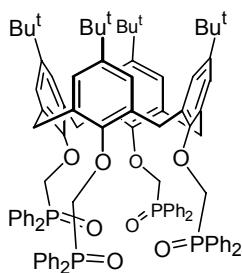
L3

N,N-dibenzylpyridine-2,6-dicarboxamide

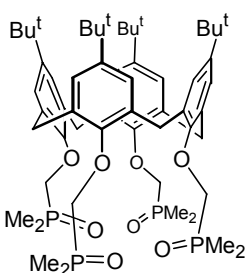


L4

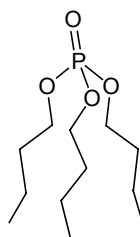
N,N,N',N'-tetrabenzylpyridine-2,6-dicarboxamide

**L5**

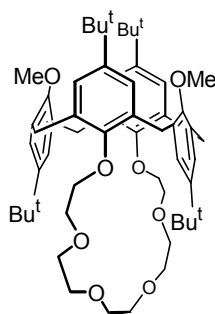
5,11,17,23-tetra-*tert*-butyl-25,26,27,28-tetrakis(diphenylphosphinoylmethoxy)calix[4]arene

**L6**

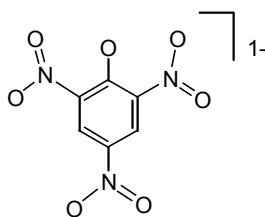
5,11,17,23-tetra-*tert*-butyl-25,26,27,28-tetrakis(dimethylphosphinoylmethoxy)calix[4]arene

**TBP**

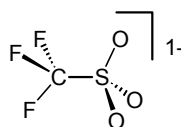
Tri-*n*-butyl phosphate

**L8**

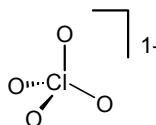
29,32-Dimethoxy-2,20,25,35-tetrakis(1,1-dimethylethyl)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydro-28*H*,4,18-(methano[1,3]benzenomethano)-23,27-metheno-22*H*-dibenzo[*n,w*][1,4,7,10,13]hexaoxacycloheptacosin

**Pic⁻**

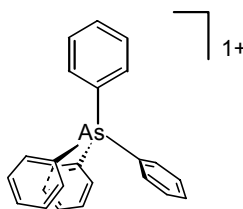
Picrate anion

**TFL⁻**

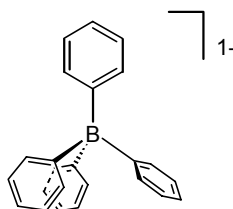
Trifluoromethanesulfonate anion

**PCL⁻**

Perchlorate anion

**TA⁺**

Tetraphenylarsonium cation

**TB⁻**

Tetraphenylborate anion

Annexe B · *Appendix B*

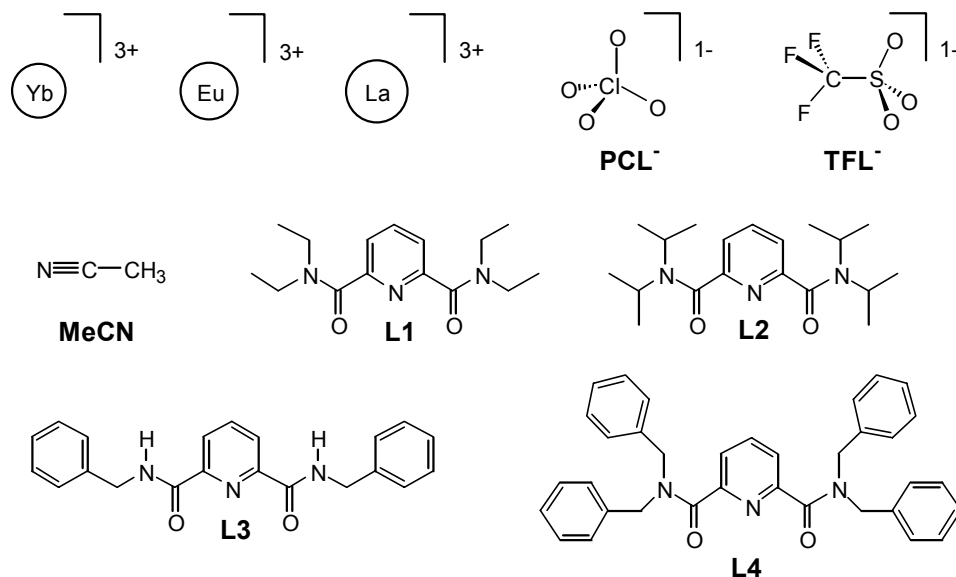
Feuilles sommaires · *Quick Reference Cards*

Note

The following pages are ment to be helpful for the reader, each of them containing the list of the compounds discussed in one of the chapters 2 to 5 and a summary table showing the simulation conditions used.

Chapter 2

Compounds studied in chapter 2



Simulation conditions

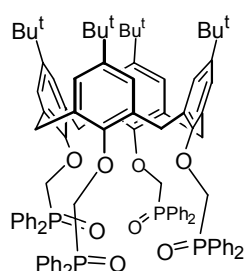
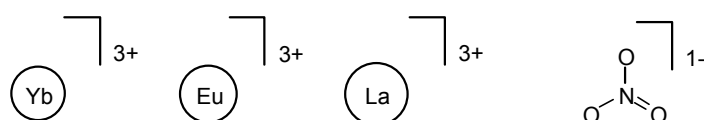
Table 6 : Simulation conditions for the systems presented in chapter 2: number of solvent molecules (N_{MeCN}), box sizes (V_x, V_y, V_z) and simulation time (t).

Solute	^a	N_{MeCN}	$V_x \times V_y \times V_z$ [Å ³]	t ^b [ns]
$M(\text{MeCN})_n^{3+}$ (M = La, Eu, Yb set2)		1-15	-	0.2
M^{3+} (M = La, Eu, Yb set1/set2)		367	$32.1 \times 32.1 \times 32.1$	1.0
$\text{Eu}(\text{ClO}_4)_3^{2+}$ (set2)		307	$30.6 \times 30.1 \times 30.2$	0.5
$M(\text{ClO}_4)_3$ (M = La, Eu, Yb set1/set2)	(min)	366	$32.8 \times 32.9 \times 32.9$	0.2 - 1.7
	(max)	1651	$53.0 \times 52.9 \times 53.3$	
$\text{Eu}(\text{FC}_3\text{SO}_3)_3^{2+}$ (M = La, Eu, Yb set2)		300	$30.1 \times 30.3 \times 30.1$	0.5
$M(\text{FC}_3\text{SO}_3)_3$ (M = La, Eu, Yb set1/set2)	(min)	390	$33.8 \times 32.2 \times 32.9$	0.3 - 0.8
	(max)	1410	$50.7 \times 50.8 \times 49.9$	
ML_3^{3+} (M = La, Eu, Yb set1/set2)	(min)	461	$34.5 \times 34.9 \times 36.2$	0.1 - 0.5
	(max)	490	$36.0 \times 36.0 \times 36.0$	
$\text{ML}_3(\text{ClO}_4)_3$ (M = La, Eu, Yb set1/set2)	(min)	475	$35.4 \times 35.7 \times 35.6$	0.5 - 1.0
	(max)	1750	$54.3 \times 54.8 \times 54.0$	
$\text{ML}_3(\text{FC}_3\text{SO}_3)_3$ (M = La, Eu, Yb set1/set2)	(min)	674	$39.8 \times 39.8 \times 39.9$	0.2 - 1.4
	(max)	1660	$53.5 \times 53.4 \times 53.6$	

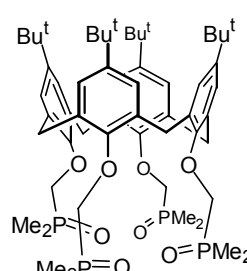
^a Minimum (min) and maximum (max) correspond to the smallest/largest solvent box used for the simulation. ^b The time range given does not necessarily coincide with the minimum/maximum box sizes.

Chapter 3

Compounds studied in chapter 3



L5



L5

Simulation conditions

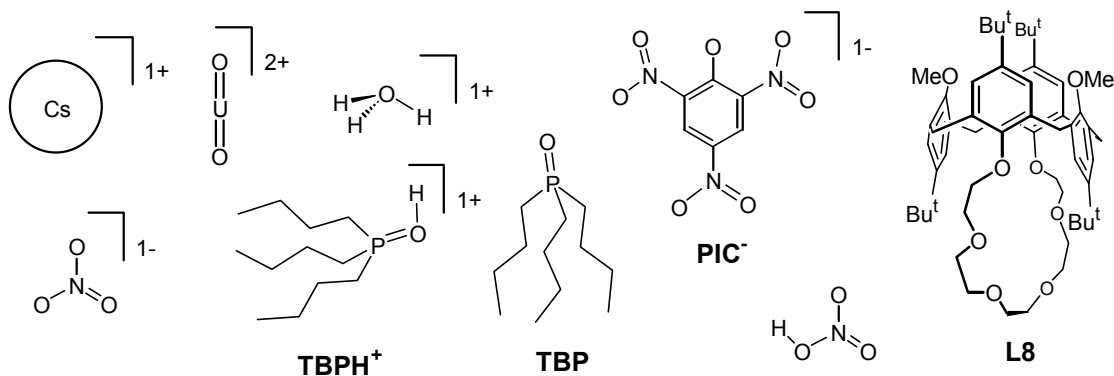
Table 23 : Simulated systems: Number of solvent atoms, box sizes and simulation time.

System	^a	$N_{\text{CLF}} + N_{\text{WAT}}$	Box [Å ³]	Time [ns]
<i>in vacuo</i>				
L6; L5M ³⁺		-	-	0.20 - 0.40
in chloroform				
L5Eu ³⁺ ; L5Eu(NO ₃) ₃		512 + 0	42×42×42	0.50 - 1.05
in water				
L5M ³⁺		0 + 3282	47×47×47	0.10 - 0.20
at the water/chloroform interface				
L5; L5M ³⁺ ; L5M(NO ₃) ₃	(min)	437 + 1402	41×41×(35+25)	0.38 - 1.05
	(max)	465 + 1611	41×41×(37+29)	

^a Minimum (min) and maximum (max) correspond to the smallest/largest solvent box used for the simulation.

Chapter 4

Compounds studied in chapter 4



Simulation conditions

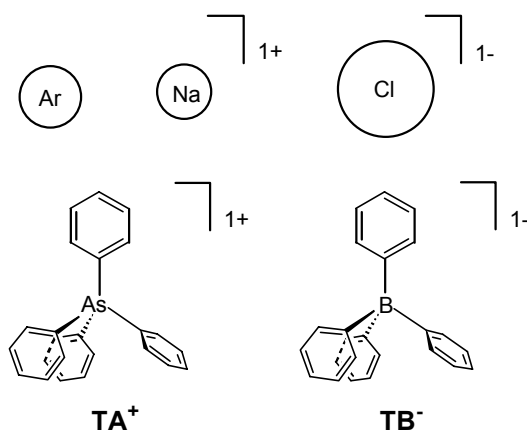
Table 26 : Simulated and reference systems: Number of solvent atoms, box sizes and simulation time [ns].

System			$N_{\text{CLF}} + N_{\text{WAT}}$	Box [Å ³]	Time ^a [ns]
<i>Simulated Systems</i>					
A	30 TBP		406 + 1598	40×40× (39 + 34)	1.9
B	30 TBP / 36 HNO ₃		405 + 1794	40×40× (37 + 42)	2.0 / 2.0 / 5.1
C	30 TBP / 36 H ₃ O ⁺ / 36 NO ₃ ⁻		405 + 1794	40×40× (37 + 42)	1.0 2.1
D1	60 TBP		304 + 1323	37×36×88	2.0 / 1.0 / 4.5
D2	60 TBP (perpendicular)			38×37×79	2.1
E	15 TBPH ⁺ / 45 TBP / 15 NO ₃ ⁻ / 36 HNO ₃ / 36 H ₂ O		392 + 1628	36×36×103	1.7 / 1.5 / 3.0
F	60 TBP / 5 UO(NO ₃) ₂		357 + 1459	34×32×70	- / 1.6 / 5.2
G	30 TBP / L8Cs ⁺ Pic ⁻ / 2 L8 / Cs ⁺ NO ₃ ⁻		341 + 1448	40×39× (37+35) 48×48×48	1.0 / 1.0 / 3.0 - / 0.4 / 3.0
H	30 TBP / L8Cs ⁺ NO ₃ ⁻ / 2 L8 / Cs ⁺ NO ₃ ⁻		341 + 1452	41×39× (42+29) 48×48×48	1.0 / 1.0 / 3.0 - / 0.4 / 3.0
<i>Reference systems</i>					
R1	10 TBP (ref. [231])	- aggregate	450 ^b + 1662	43×38×72	0.3 / - / -
R2		monolayer	443 ^b + 1568	45×45×57	0.3 / - / -
R3		inverted monolayer	464 ^b + 1569	45×45×57	0.3 / - / -
R4	30 TBP (ref. [231])		363 ^b + 1469	40×40×67	- / - / 1.0
R5	30 TBP / 5 UO(NO ₃) ₂	(ref. [232])	357 ^b + 1459	40×40× (35+32)	- / - / 5.0

^a The times given are for equilibration/mixing/demixing respectively. ^b The united atom OPLS chloroform model with 4 atoms only was used in these simulations.

Chapter 5

Compounds studied in chapter 5



Simulation conditions

Table 28 : Simulated systems: Number of solvent atoms, box sizes and simulation time.

System	$N_{\text{CLF}} + N_{\text{WAT}}$	Box [Å ³]	Time ^a [ns]		
Ar in chloroform	295 + 0	34.1×34.1×34.1	1.0 / -	/ -	/ 1.0 / 11×0.5
Ar in water	0 + 1328	34.4×34.4×34.4	1.0 / -	/ -	/ 1.0 / 11×0.5
Ar	295 + 1314	34.3×34.3×68.5	1.0 / 9×2.0	/ 137×0.025	/ 1.0 / 11×0.5
Na ⁺	295 + 1314	34.2×34.2×68.4	1.0 / 7×1.5	/ -	/ 1.0 / 11×0.5
Cl ⁻	295 + 1314	34.1×34.1×68.3	1.0 / 5×2.0	/ -	/ 1.0 / 11×0.5
TA ⁺	343 + 1524	36.0×36.0×72.1	1.0 / -	/ 144×0.050	/ - / -
TB ⁻	343 + 1524	36.0×36.0×71.9	1.0 / -	/ 143×0.050	/ - / -

^a The times given are for equilibration / umbrella sampling / umbrella force runs / slow growth / thermodynamic integration respectively. When several points or "windows" are calculated, the notation is $n \times t$, where n is the number of points and t the time for each of them.

Annexe C · *Appendix C*

Liste des publications · *List of publications*

Note

The publications cited hereafter mainly concern work carried out during the 3 years of doctoral fellowship at professor G. WIPFF's MSM laboratory in Strasbourg. Part of it has not been included in this written manuscript. Pre-doctoral work is also cited. Where available, an electronic version of these articles is provided on the supplementary material CD-ROM, included on the last page of volume 2 of this thesis.

PRE-DOCTORAL PUBLICATION (DEA/"Diplomarbeit")

1. **M. BAADEN**, P. GRANGER and A. STRICH

"Dependence of isotropic shift averages and nuclear shielding tensors on the internal rotation of the functional group X about the C-X bond in seven simple vinylic derivatives H₂C=CH-X."

Mol. Phys., **98**, 2000, 329-342.

DOCTORAL PUBLICATIONS

2. **M. BAADEN**, F. BERNY, G. WIPFF and C. MADIC

"A molecular dynamics and quantum mechanics study of M³⁺ lanthanide cation solvation by acetonitrile: the role of cation size, counterions and polarization effects investigated."

J. Phys. Chem. A, **104**, 2000, 7659-7671.

3. **M. BAADEN**, F. BERNY, C. BOEHME, N. MUZET, R. SCHURHAMMER and G. WIPFF

"Interaction of trivalent lanthanide cations with phosphoryl derivatives, amide, anisole, pyridine and triazine ligands: a quantum mechanics study."

J. Alloys & Compounds, **303-304**, 2000, 104-111.

4. **M. BAADEN**, G. WIPFF, M. R. YAFTIAN, M. BURGARD and D. MATT

"Cation coordination by calix[4]arenes bearing amide and/or phosphine oxide pendant groups: how many arms are needed to bind Li⁺ vs Na⁺ ? A combined NMR and molecular dynamics study."

J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2., 2000, 1315-1321.

5. L. TROXLER, **M. BAADEN**, V. BÖHMER and G. WIPFF

"Complexation of M³⁺ lanthanide cations by calix[4]arene-CMPO ligands: a molecular dynamics study in methanol solution and at a water / chloroform interface."

Supramol. Chem., **12**, 2000, 23-47.

6. B. LAMBERT, V. JACQUES, A. SHIVANYUK, S. E. MATTHEWS, A. TUNAYAR, **M. BAADEN**, G. WIPFF, V. BÖHMER and J. F. DESREUX

"Calix[4]arenes as selective extracting agents. An NMR dynamic and conformational investigation of the lanthanide(III) and thorium(IV) complexes."

Inorg. Chem., **39**, 2000, 2033-2041.

7. **M. BAADEN**, F. BERNY, N. MUZET, L. TROXLER and G. WIPFF

"Interfacial features of assisted liquid-liquid extraction of uranyl and cesium salts: a molecular dynamics investigation."

in Calixarenes for Separations, 2000, edited by G. Lumetta, R. D. Rogers, and A. S. Gopalan (Oxford University Press, New York), ACS Symposium Series 757, pp. 71-85.

8. **M. BAADEN**, F. BERNY and G. WIPFF

"The chloroform / TBP / aqueous nitric acid interfacial system: a molecular dynamics investigation."

J. Mol. Liq., **89**, 2000, in press.

9. **M. BAADEN**, F. BERNY, N. MUZET, R. SCHURHAMMER and G. WIPFF

"Separation of radioactive cations by liquid-liquid extraction: computer simulations of water / oil solutions of salts and ionophores."

in *Proceedings of the Euradwaste 1999 conference*, 2000, edited by C. Davies (EC, Luxemburg), pp. 390-393.

*„As far as the laws of mathematics refer to reality,
they are not certain,
and as far as they are certain,
they do not refer to reality.“*

Albert Einstein