

RÉSUMÉ DE THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR

En Modélisation Moléculaire

Présenté par

Laurent TROXLER

SIMULATION DE DYNAMIQUE MOLÉCULAIRE
D'IONS LIBRES ET COMPLEXÉS
PAR DES RÉCEPTEURS MACROCYCLIQUES EN SOLUTION

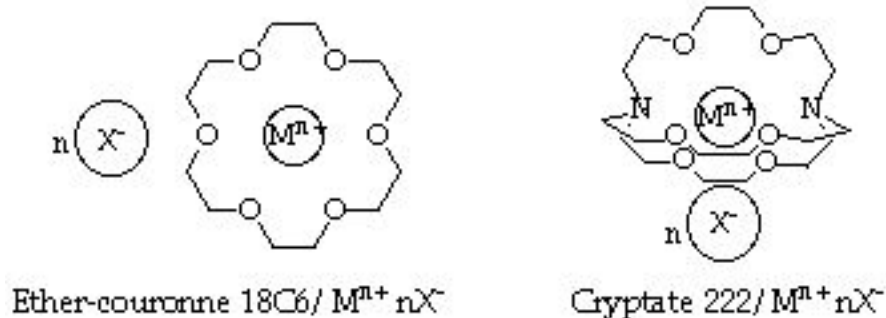
INFLUENCE DU SOLVANT SUR
LA CONFORMATION DES RÉCEPTEURS,
LA SÉLECTIVITÉ DE COMPLEXATION ET
LA NATURE DES PAIRES D'IONS

Laboratoire de Modélisation et Simulations Moléculaires
Faculté de Chimie, U.R.A. 422 du C.N.R.S.
4 Rue Blaise Pascal
67000 Strasbourg

Directeur de thèse: G. WIPFF. Professeur à l'Université Louis Pasteur

I- INTRODUCTION

La reconnaissance de cations en solution, par des récepteurs macro(poly)cycliques de type cryptand (222) et éther-couronne (18C6), est un phénomène complexe mettant en jeu non seulement la complémentarité en clé et serrure entre les récepteurs plus ou moins concaves et ces substrats convexes, mais également des effets dynamiques et d'environnement. En particulier, le solvant joue un rôle prépondérant sur leur sélectivité de complexation, ainsi que dans les phénomènes d'extraction liquide-liquide et de transport d'ions.



Ether-couronne 18C6/ Mn^+ nX^- - Cryptate 222/ Mn^+ nX^-

L'expérience fournit des grandeurs macroscopiques (thermodynamiques, cinétiques) de ces phénomènes, mais en solution il n'existe pas d'images au niveau moléculaire. L'essentiel de l'information structurale en solution provient de spectroscopies, et d'analogues à l'état solide. Depuis une dizaine d'années, les simulations sur ordinateur ont connu un essor important, grâce au développement des méthodes et des logiciels de simulation, et à l'augmentation de la puissance des ordinateurs. Les premiers calculs sur ces complexes ont été effectués "dans le vide" pour des questions de temps et de moyens de calculs. Puis, la représentation explicite de l'eau comme solvant a permis de comparer les préférences conformationnelles entre les phases gazeuse (simulée), solide (observée) et aqueuse (simulée).

Ainsi des études du 18C6 et du 222 libres dans l'eau ont montré que la dissolution du cristal devrait entraîner des changements de conformation, et que le conformère le plus peuplé dans l'eau (D3d) n'était pas celui (Ci) le plus stable en phase gazeuse ou observé en phase solide. De même, le 222 de la forme allongée II passe à la forme K, apte à complexer K^+ (voir schémas page suivante). Les conformations les plus peuplées en solution aqueuse sont ainsi stabilisées par des liaisons hydrogènes fortes avec l'eau, incluant des situations pontantes.

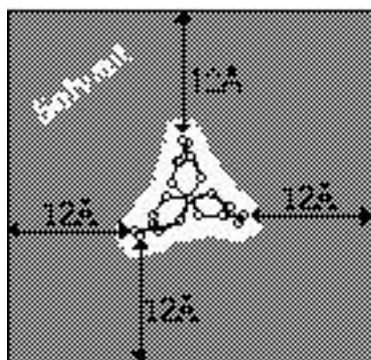
Ceci nous a conduit à étudier le comportement des ionophores libres et complexés dans un solvant organique aprotique et polaire (l'acétonitrile), afin de mieux comprendre, par comparaison avec l'eau, le rôle de la nature du solvant sur la reconnaissance d'ions (alcalins, alcalino-terreux et lanthanides). A notre connaissance il s'agissait des premières simulations par dynamique moléculaire avec ce solvant. Nous voulions déterminer si l'acétonitrile favorise comme l'eau certains conformères du ligand. Les structures symétriques observées par RMN correspondent-elles à des moyennes de structures asymétriques ou à de véritables minima d'énergie ? Les ligands libres sont-ils préorganisés en vue de complexer un cation ? En ce qui concerne les complexes, dans quelle mesure l'ion complexé interagit-il avec le solvant et l'anion associé ? Quelle est l'effet du contre-ion sur la stabilité du complexe ? Peut-on prédire par seul calcul la sélectivité de complexation en solution non-aqueuse ? En ce qui concerne le processus d'extraction liquide-liquide, comment modéliser et représenter l'interface, en présence de l'ionophore ? Comment se compare un contre-ion "dur" à un contre-ion mou et lipophile ?

II- MÉTHODE: DYNAMIQUE MOLÉCULAIRE ET CHAMP DE FORCE

Nous avons utilisé la Dynamique Moléculaire (DM) avec une représentation empirique (champ de forces) de l'énergie potentielle V . Elle se décompose en contributions liées aux déformations harmoniques des liaisons, des angles et des dièdres, et aux interactions "non liées" (électrostatiques et van der Waals, représentées par un potentiel en 1-6-12):

$$V = \sum_{\text{liaisons}} K_r (r - r_{eq})^2 + \sum_{\text{angles}} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 + \sum_{\text{dièdres}} V_n (1 + \cos n\phi) + \sum_{i < j} [q_i q_j / R_{ij} - 2 \epsilon (R^* / R_{ij})^6 + \epsilon (R^* / R_{ij})^{12}]$$

Les types de liaison et leurs propriétés (géométrie, énergie et "raideur") sont considérés comme transférables. Les solvants sont représentés de façon explicite, sous conditions périodiques, dans des boîtes dont les bords sont taillés en général à 12 Å du soluté.



Soluté dans une boîte de solvant

Les simulations de DM, d'une durée variant de 50 picosecondes à 2 nanosecondes, sont effectuées avec AMBER puis analysées à l'aide de programmes infographiques et statistiques (DRAW et MDS).

III- RÉSULTATS

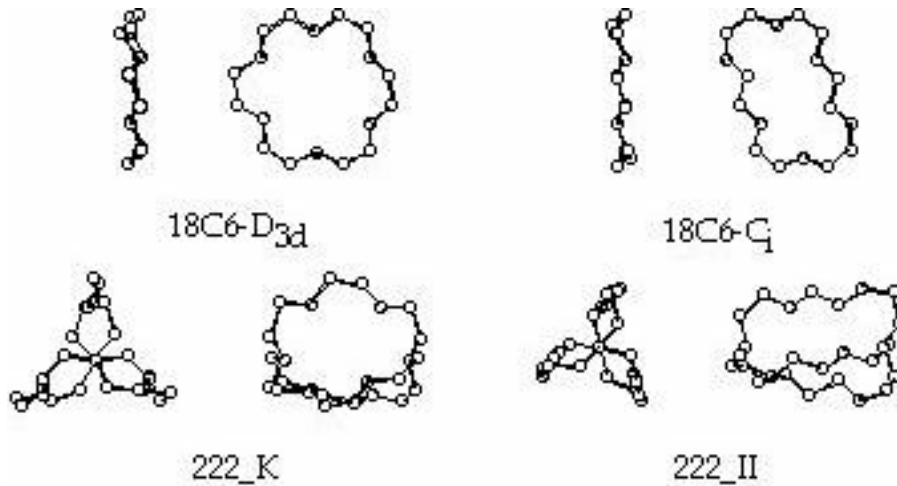
1. Simulations et tests de la représentation de l'acétonitrile (liquide pur).

Les calculs trouvés dans la littérature pour l'acétonitrile concernaient le liquide pur, avec un potentiel de paire utilisant une représentation explicite des hydrogènes (H.J. Böhm et al.), ou des calculs Monte Carlo avec un modèle rigide en trois sites et les potentiels OPLS en 1-6-12 (W.L. Jorgensen), utilisé également pour des agrégats ioniques en phase gazeuse (B. Guillot).

Nous avons testé plusieurs potentiels (W.L. Jorgensen, H.J. Böhm et B. Guillot) sous différents protocoles afin de reproduire au mieux les propriétés structurales (densité du liquide, courbes de

distribution radiale, etc..) et énergétiques (énergie de vaporisation) de l'acétonitrile liquide pur.

2. Conformation des ligands libres en solution non-aqueuse: sont-ils préorganisés ?



Conformères du 222 et du 18C6

Nous avons simulé le comportement dynamique des récepteurs 222 et 18C6 libres dans l'acétonitrile, en partant de conformères extraits de structures à l'état solide.

Les calculs montrent que les interactions du 222 avec l'acétonitrile dépendent peu de la conformation du soluté, à la différence de l'eau. Aucun des quatre conformères considérés n'est donc particulièrement favorisé dans l'acétonitrile.

Pour le 18C6, plus flexible que le 222, nous avons effectué un échantillonnage conformationnel par une DM de 2 ns dans l'acétonitrile. Nous avons généré 984 conformères différents, dont nous avons mis en évidence la durée de vie et la fréquence. Comme dans l'eau, le conformère D_{3d} est le plus peuplé et le mieux solvato. Par contre, la forme C_i, observée à l'état solide pour l'éther libre mais absente dans l'eau, est la forme la plus peuplée après D_{3d} dans l'acétonitrile. Les structures générées ont été comparées à celles provenant de structures cristallines, et à celles obtenues dans de précédents calculs en phase gazeuse, en solution aqueuse et dans CCl₄.

3. Dynamique et solvation d'ions libres et complexés par les macrocycles. Comparaison des solutions aqueuse et non-aqueuse (acétonitrile).

Les éthers-couronnes et cryptands ont la propriété d'extraire les cations alcalins de solutions aqueuses vers des solvants non-aqueux et même apolaire. Il a été montré qu'en solution aqueuse, la complexation d'un cation au sein de leur cavité induit une restructuration du solvant. Le cation est en contact direct avec l'eau. Le complexe peut adopter une structure différente en solution et à l'état

solide. Ainsi dans l'eau, $18C6/K^+$ n'est pas $D3d$ comme observé à l'état solide ou simulé dans le vide. Qu'en est-il dans l'acétonitrile ?

A titre de référence nous avons d'abord simulé dans l'acétonitrile des cations libres, de différentes tailles et charges (Li^+-Cs^+ , Ca^{2+} et Eu^{3+}), afin de caractériser leur solvation (courbes de distribution radiale). Puis nous avons simulé ces cations, complexés par le 222 et le $18C6$: ils restent tous inclusifs avec le 222, ce qui n'est pas le cas avec le $18C6$. Dans aucun des cas, le cation complexé n'est complètement isolé du solvant. Par rapport au ligand libre, l'orientation des molécules MeCN coordonnées au soluté est inversée par le cation. Il apparaît également que le solvant modifie la nature du complexe. Par exemple, le $18C6/Ca^{2+}$ est complètement dissocié dans l'acétonitrile, alors qu'il présente une coordination de deuxième sphère via une molécule d'eau en solution aqueuse.

4. Influence du contre-ion Cl^- sur l'interaction du cation avec le complexant et le solvant: comparaison des solutions aqueuse et non-aqueuse (acétonitrile).

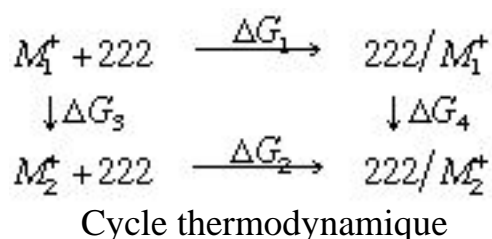
La simulation dans l'acétonitrile du $18C6/Ca^{2+}$ suggère l'importance du contre-ion. Nous avons repris ces calculs dans l'acétonitrile avec le contre-ion Cl^- , pour décrire la solvation du cation complexé par le 222 ou le $18C6$, et celle de l'anion chlorure associé.

La nature des paires d'ions $M^{n+} nCl^-$ dépend de la taille (Li^+-Cs^+) et de la charge (Na^+ , Ca^{2+} et Eu^{3+}) du cation, du ligand et du solvant. Ainsi toutes les paires $M^+ Cl^-$ simulées restent intimes dans l'acétonitrile alors qu'elles se dissocient dans l'eau (sauf $Li^+ Cl^-$). En présence de contre-ion, les cations Li^+-Cs^+ , Ca^{2+} et Eu^{3+} restent tous complexés par le $18C6$ dans les deux solvants. Dans l'acétonitrile, Cl^- reste en paire intime avec le cation complexé, alors que dans l'eau une dissociation est observée pour K^+ et Cs^+ . Avec le 222, les résultats sont similaires dans les deux solvants: les paires restent intimes sauf pour K^+ et Cs^+ .

5. Simulation de la sélectivité de complexation des alcalins par le cryptand 222 dans l'acétonitrile.

Il avait été montré au laboratoire MSM que des calculs d'affinité relative de complexation (DDG) en fonction de la taille du cation complexé par le 222 reproduisent la sélectivité expérimentale pour K^+ dans l'eau et le méthanol. Dans l'acétonitrile, les complexes sont plus stables que dans l'eau et la sélectivité du 222 est également en faveur de K^+ . Nous avons donc repris ces calculs dans l'acétonitrile pour les ions Li^+-Cs^+ , pour tester si ces calculs d'énergie libre dans un solvant non-aqueux, avec des potentiels standard, pourraient être prédictifs pour d'autres systèmes, insolubles dans l'eau.

Des calculs de thermodynamique statistique y sont couplés à des simulations de DM. Chaque cation alcalin libre, puis complexé par le 222, a été muté dans l'ordre suivant: $K^+ \text{ ' } Rb^+ \text{ ' } Cs^+$ et $K^+ \text{ ' } Na^+ \text{ ' } Li^+$



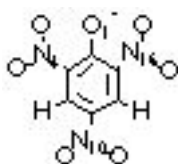
Le cycle thermodynamique nous permet de comparer la différence de variation d'énergie libre calculée $DDG = DG_4 - DG_3$ à celle mesurée $DG_2 - DG_1$. C'est ainsi que nous avons retrouvé le résultat expérimental de la sélectivité du 222 vis-à-vis de K^+ .

Les calculs ont été répétés avec deux jeux de paramètres pour les cations, dont celui d'Aqvist (ajusté à partir de calculs d'énergie libre en solution aqueuse). Les résultats obtenus sont qualitativement comparables.

6. Effet de contre-ion sur la complexation de cations: l'anion Picrate, ses sels $Mn^+ nPic^-$, et les complexes $18C6/Mn^+ nPic^-$ et $222/K^+ Pic^-$: comparaison en solution aqueuse et dans l'acétonitrile.

L'extraction de cations de l'eau vers une phase non-aqueuse, ou leur complexation par des ionophores s'effectue en présence de contre-ions. L'anion picrate est souvent utilisé parce qu'il permet une meilleure solubilisation des sels dans des solvants organiques que des anions durs et plus petits comme Cl^- .

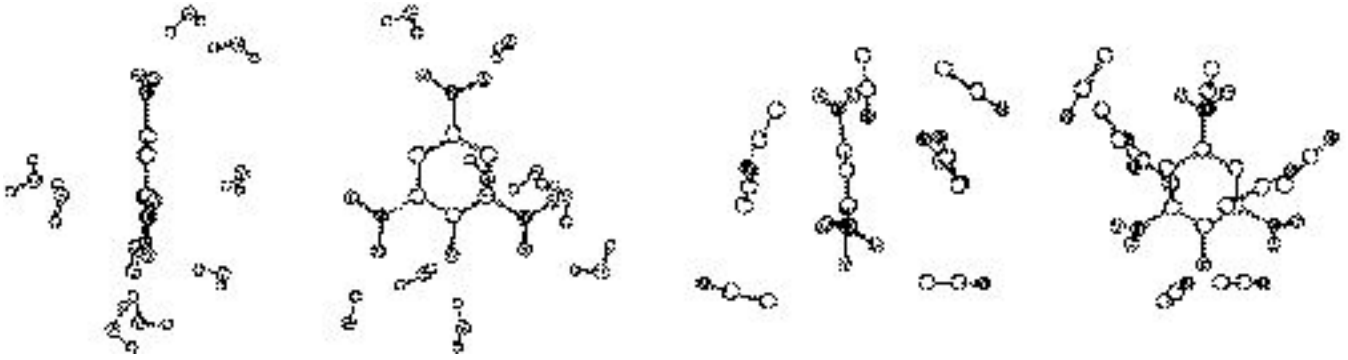
Les précédentes dynamiques nous ont montré l'importance du contre-ion Cl^- en solution. Nous avons voulu comparer par le calcul Pic^- avec Cl^- . Aucune simulation de cet anion n'avait été faite jusque là. Nous avons d'abord établi et testé son champ de force, en comparant la non-planéité des conformères simulés à celle observée dans la banque de données cristallographique de Cambridge.



Anion Picrate

L'eau forme des liaisons hydrogènes à la périphérie des oxygènes et des azotes, mais le cycle benzénique est peu solvato, ce qui confirme son aspect hydrophobe. La durée de vie de ces liaisons

hydrogènes est bien plus courte autour du Pic- que de Cl-. Dans l'acétonitrile, le solvant a tendance à se placer parallèlement de part et d'autre du cycle.



Pic- dans l'eau (à gauche) et dans l'acétonitrile (à droite). Vues instantanées avec la première couche de solvation (vues orthogonales).

Nous avons ensuite simulé les paires d'ions $M^{n+} nPic^-$ libres, puis complexées par le 18C6, dans l'eau et dans l'acétonitrile. Nous obtenons des résultats différents de ceux obtenus avec Cl-. Ainsi des paires d'ions libres $M^+ X^-$ qui restaient intimes dans l'acétonitrile avec Cl- se dissocient avec Pic-. Par contre, la paire 18C6/ $K^+ X^-$ reste intime dans l'acétonitrile mais se dissocie dans l'eau pour les deux contre-ions (Cl- et Pic-).

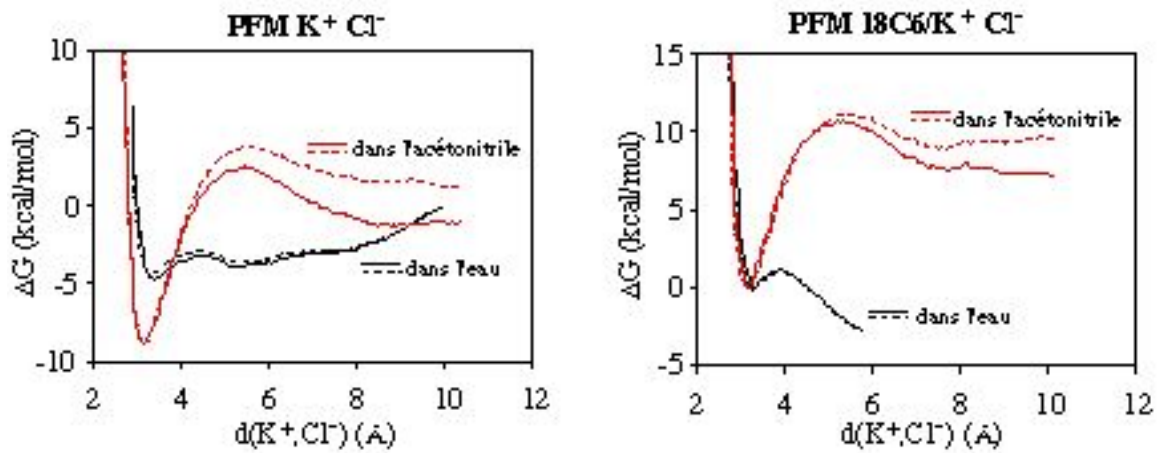
Dans l'eau, les interactions soluté-solvant peuvent stabiliser des paires intimes d'ions de même charge et ainsi compenser la répulsion coulombienne ion-ion. C'est le cas de Cl-...Cl- ou de Guanidinium+...Guanidinium+. Nous avons montré que ces paires se dissocient dans l'acétonitrile. Nous nous sommes interrogés sur la possibilité de former une paire intime Pic-...Pic-. Nous avons ainsi simulé le dimère Pic-...Pic- dans l'eau et dans l'acétonitrile. Dans l'eau, la paire reste intime alors que dans l'acétonitrile elle se dissocie rapidement.

7. Interactions cation-anion étudiées par des calculs d'énergie libre ($\bullet G=f(d)$): comparaison des ions libres $K^+...Cl^-$, $K^+...Pic^-$, $Pic^-...Pic^-$ et du complexe 18C6/ $K^+...Cl^-$ en solution aqueuse et dans l'acétonitrile.

Les précédents calculs de DM "libre" sur des paires d'ions permettent de montrer la stabilité ou l'instabilité d'une situation initiale, mais pas de comparer l'énergie des paires intimes/séparées. C'est pourquoi nous avons effectué des calculs de PFM (Potentiel de Force Moyenne) permettant d'obtenir, en principe, une estimation quantitative de $\bullet G$ en fonction de la distance séparant les ions. Il s'agit de comprendre la différence de comportement des paires d'ions suivant leur nature ou celle du solvant, de "quantifier" leur stabilité en terme d'énergie libre.

Dans l'acétonitrile puis dans l'eau, ces calculs ont été effectués sur les paires d'ions $K^+ Cl^-$ libre et 18C6/ $K^+ Cl^-$, $K^+ Pic^-$ libre et le dimère 2Pic- en fonction de la distance inter-ionique. Pour la paire

libre $K^+ \dots Cl^-$, $\bullet G(d)$ présente un minimum prononcé dans l'acétonitrile et très faible dans l'eau, ce qui confirme la stabilité de la paire intime en solution non-aqueuse. Il en est de même pour le complexe $18C6/K^+ \dots Cl^-$.



Courbes de PFM

En comparant ion dur (Cl^-) et ion mou (Pic^-), nous trouvons, en accord avec les tendances expérimentales, que dans l'acétonitrile la paire $K^+ \dots Cl^-$ est plus associée.

Enfin, pour le dimère $Pic^- \dots Pic^-$, qui restait associé pendant 200 ps dans l'eau, les calculs de $\bullet G(d)$ montrent que cette paire est métastable, et ne doit pas se former, ni dans l'eau, ni dans l'acétonitrile. On montre ainsi que le solvant aqueux stabilise très différemment $Cl^- \dots Cl^-$ ("paire intime stable") et $Pic^- \dots Pic^-$ (pas d'association). Sur le plan méthodologique, nous avons testé différentes représentations des contraintes constituant la "coordonnée" de séparation, pour asseoir notre conclusion.

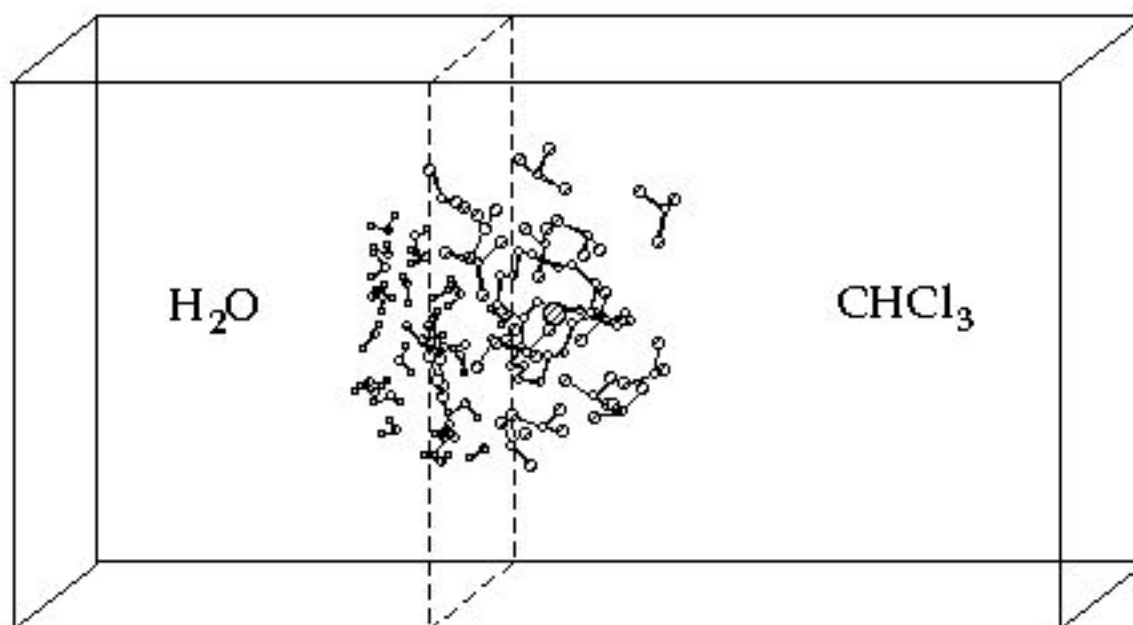
8. Ionophores libres et complexés à l'interface de deux solvants: eau-chloroforme. Vers la simulation de l'extraction ?

L'extraction et le transport d'ions d'une phase aqueuse vers une phase organique, sont des processus très importants sur le plan pratique et industriel, mais ils ne sont pas clairement décrits au niveau moléculaire. Nous avons donc initié les premières simulations d'ionophores à une interface liquide-liquide (eau/chloroforme) explicitement représenté.

Nous avons considéré successivement (i) l'ionophore libre (cryptand 222 dans deux conformations différentes), (ii) son complexe sans anion avec l'ion le mieux extrait ($222/K^+$), puis (iii) ce complexe en présence de contre-ion. Afin de tester l'effet de la lipophilie, Cl^- a été comparé à Pic^- . Tous les solutés ont été placés au départ à l'interface, partagés symétriquement entre les deux liquides.

Dans tous les cas, nous trouvons que le soluté reste à l'interface, du côté du chloroforme, au lieu de diffuser vers l'eau ou le chloroforme. Ainsi, tout se passe comme si l'interface "adsorbait" le soluté. Ceci est surprenant, compte tenu de la plus grande solubilité du 222 libre et complexé ($222/K^+ X^-$) dans la phase organique. Il n'y a que Cl^- qui migre spontanément dans l'eau.

Un complexe de cation divalent ($18C6/Sr^{2+} 2Pic^-$) a été simulé dans les mêmes conditions, pour tester sa stabilité vis à vis de la dissociation des ions, et sa migration éventuelle. Il reste aussi à l'interface, comme le cryptand 222 et ses cryptates. Ces résultats devraient stimuler des expériences sur l'étude d'interfaces en présence d'extractants.



222/K⁺ Pic⁻ à l'interface eau-chloroforme après 300 ps de DM

Nous décrivons la densité et la nature de l'interface dans les différents cas, et suggérons des expériences pour mieux comprendre les phénomènes interfaciaux.

Publications:

- "Conformation and Dynamics of 18-Crown-6, Cryptand 222, and Their Cation Complexes in Acetonitrile Studied by Molecular Dynamics Simulations".

L. Troxler and G. Wipff. *Journal of the American Chemical Society*, 1994, 116, 1468-1480.

- "MD Simulations on Synthetic Ionophores and their Cation Complexes: Comparison of Aqueous/Non-Aqueous Solvents."

G. Wipff and L. Troxler. G. Wipff (ed.), in *Computational Approaches in Supramolecular Chemistry*, 319-348. 1994 Kluwer Academic Publishers.

- "MD Studies on the Picate Anion in Water and in a Non-Aqueous Solvent: Solvation, Interactions with Li⁺, K⁺, Cs⁺ and the 18-crown-6 K⁺ Complex".

G. Wipff and L. Troxler. American Institute of Physics, E.C.C.1. Conference, Nancy 23-27 May 1994.

- "MD Simulations on Ionophores at a Water-Chloroforme Interface. Part I - Calix[4]arenes and the

222 Cryptand Uncomplexed".

G. Wipff, E. Engler, P. Guilbaud, M. Lauterbach, L. Troxler and A. Varnek. New Journal of Chemistry, 1996, to be published.

Communications par Poster:

- "Simulations de Cryptates 222/Mn⁺ nCl⁻ en Solution Aqueuse. Les ions sont-ils séparés ?". 2nd International Summer School on Supramolecular Chemistry, (IS3C) à Strasbourg, Septembre 1992.
- "18-crown-6, the 222 Cryptand and their Cations Complexes in Acetonitrile studied by M.D. Simulations". Journées JANSSEN à Strasbourg, Mars 1993.
Présenté aussi à :
 - "XVIII International Symposium on Macrocyclic Chemistry", 27 Juin -2 Juillet 1993, Université de Twente, Enschede (Netherlands)
 - "Computational Approaches in Supramolecular Chemistry", OTAN ARW, 1-5 Septembre 1993, Bischenberg (France)
- "MD Studies on the Picrate Anion in Water and in a Non-Aqueous Solvent: Solvation, Interactions with Li⁺, K⁺, Cs⁺ and the 18-Crown-6 K⁺ Complex". "European Conference on Computational Chemistry" à Nancy, 23-27 Mai 1994, E.C.C.C.1.