



HAL
open science

Etude de complexes de gadolinium d'intérêt pour l'IRM : simulations ab initio et propriétés magnétiques

Aurélie Lasoroski

► To cite this version:

Aurélie Lasoroski. Etude de complexes de gadolinium d'intérêt pour l'IRM : simulations ab initio et propriétés magnétiques. Chimie théorique et/ou physique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2013. Français. NNT : . tel-00876988v2

HAL Id: tel-00876988

<https://theses.hal.science/tel-00876988v2>

Submitted on 7 Nov 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité : Physico-Chimie

Ecole doctorale : « ED 388 - Chimie Physique et Chimie Analytique de Paris-Centre »

réalisée

au Pôle de Physico-Chimie de l'École Normale Supérieure
et au Laboratoire Lccef du CEA Saclay

présentée par

Aurélie LASOROSKI

pour obtenir le grade de :

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

Étude de complexes de gadolinium d'intérêt pour l'IRM :
simulations *ab initio* et propriétés magnétiques

soutenue le 18 septembre 2013

devant le jury composé de :

M ^{me}	DEMACHY Isabelle	Rapporteur
M.	FRIES Pascal-Henry	Rapporteur
M ^{me}	JAKAB-TÓTH Éva	Examinatrice
M.	PARISEL Olivier	Examineur
M.	VUILLEUMIER Rodolphe	Directeur de thèse
M.	POLLET Rodolphe	Correspondant CEA

THÈSE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité : Physico-Chimie

Ecole doctorale : « ED 388 - Chimie Physique et Chimie Analytique de Paris-Centre »

réalisée

au Pôle de Physico-Chimie de l'École Normale Supérieure
et au Laboratoire Lccef du CEA Saclay

présentée par

Aurélie LASOROSKI

pour obtenir le grade de :

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

Étude de complexes de gadolinium d'intérêt pour l'IRM :
simulations *ab initio* et propriétés magnétiques

soutenue le 18 septembre 2013

devant le jury composé de :

M ^{me}	DEMACHY Isabelle	Rapporteur
M.	FRIES Pascal-Henry	Rapporteur
M ^{me}	JAKAB-TÓTH Éva	Examinatrice
M.	PARISEL Olivier	Examineur
M.	VUILLEUMIER Rodolphe	Directeur de thèse
M.	POLLET Rodolphe	Correspondant CEA

Ecole Normale Supérieure
24, rue Lhomond
75 005 Paris

Commissariat à l'Énergie Atomique
Route Nationale
91 400 Gif-sur-Yvette

Table des matières

Table des figures	9
Liste des tableaux	15
Remerciements	21
Introduction générale	23
1 De la RMN à l'IRM	29
1.1 Quelques dates	29
1.2 La résonance magnétique nucléaire	29
1.2.1 Principes de base	30
1.2.2 Définition des temps de relaxation	31
1.3 L'imagerie par résonance magnétique : Principes	32
1.4 Les agents de contraste en imagerie médicale	34
1.4.1 Rôle des agents de contraste	34
1.4.2 Différentes classes d'agents de contraste	35
1.5 Les agents à base d'ions paramagnétiques : cas des complexes de Gadolinium	36
1.5.1 Le Gadolinium	36
1.5.2 Les agents chélatants	37
1.5.3 Propriétés du ligand et paramètres d'influence de la relaxation	38
1.6 Conclusion	39
2 Interactions électroniques, magnétiques, relaxation et simulation moléculaire	41
2.1 Les hamiltoniens relativistes	41
2.1.1 Équations de Klein-Gordon	42
2.1.2 Equation de Dirac	43
2.1.3 Equation de Dirac-Coulomb-Breit	44
2.2 Hamiltonien à deux composantes	45
2.2.1 Transformation de Foldy - Wouthuysen	45
2.2.2 Hamiltonien de Pauli-Breit	46
2.3 Hamiltonien total	47
2.4 Hamiltonien effectif : vers les hamiltoniens de Spin	47
2.4.1 Principe de l'hamiltonien effectif	48
2.4.2 Application à l'équation de Breit-Pauli : hamiltoniens de spin	49

2.4.3	Hamiltoniens d'intérêt : H_{Hyperfin} et H_{ZFS}	50
2.5	La relaxation magnétique	52
2.5.1	Décomposition du temps de relaxation	52
2.5.2	Mécanisme de sphère interne	53
2.6	La dynamique moléculaire <i>ab initio</i>	55
2.6.1	Intérêts de la DMAI	55
2.6.2	La dynamique moléculaire de type Born-Oppenheimer	56
2.6.3	La dynamique moléculaire de type Car-Parrinello	57
2.6.4	La théorie de la fonctionnelle de la densité	59
2.6.5	Conditions périodiques aux limites	62
2.6.6	Ondes planes vs bases atomiques	62
2.6.7	Les pseudopotentiels	63
2.7	Fonction d'autocorrélation & Densité spectrale	64
2.7.1	Fonction d'autocorrélation	65
2.7.2	Densité spectrale : théorème de Wiener-Kintchine	65
2.8	Calculs de structures électroniques : détails techniques des simulations	66
2.8.1	Tenseurs hyperfins	66
2.8.2	Zero-Field Splitting	68
3	Simulations de dynamique moléculaire <i>ab initio</i>	69
3.1	Dynamique moléculaire <i>ab initio</i> d'un agent de contraste solvato	70
3.2	Etude du ProHance : Gd(HP-DO3A)	71
3.2.1	Description du système	71
3.2.2	Equilibration de la dynamique	72
3.2.3	Propriétés géométriques du complexe	75
3.2.4	Fonctions de distribution radiale	77
3.2.5	Densité de spin et population de Mulliken	80
3.3	Dynamique moléculaire <i>ab initio</i> du ProHance avec une molécule d'isopropanol	81
3.3.1	Equilibration de la dynamique moléculaire <i>ab initio</i>	81
3.3.2	Propriétés géométriques du complexe	83
3.3.3	Fonctions de distribution radiale	86
3.3.4	Densité de spin et population de Mulliken	87
3.4	Etude d'un ligand dérivé du DOTA : DO3AP	88
3.4.1	Equilibration de la dynamique	88
3.4.2	Propriétés géométriques du complexe	90
3.4.3	Fonctions de distribution radiale	93
3.4.4	Densité de spin et population de Mulliken	94
3.5	Conclusion	95
4	Interactions hyperfines	97
4.1	Approche théorique	98
4.2	Etude d'un système test : $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$	100

4.2.1	Description de l'aqua-ion $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$	100
4.2.2	Calculs de structure électronique sur l'aqua-ion $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$	100
4.3	Calculs de structure électronique du ProHance	103
4.3.1	Conditions de calcul et mise en place du protocole	103
4.3.2	Comportement de la constante isotropique A_{iso}	107
4.3.3	Comportement du tenseur anisotropique	109
4.3.4	Fonctions d'autocorrélation des atomes de la molécule d'eau coordinée	112
4.3.5	Fréquences de vibration des atomes de la molécule d'eau coordinée	113
4.4	Modèle de décomposition en modes vibrationnels	114
4.4.1	Le modèle de décomposition	114
4.4.2	Validation du modèle de décomposition	116
4.4.3	Analyse des poids des différentes variables collectives	116
4.4.4	Attribution des pics de la densité d'états aux modes de vibration	118
4.4.5	Exploitation de la reconstruction du tenseur T_{zz}	119
4.5	Approximation du dipôle ponctuel (DP)	120
4.5.1	Comportement des tenseurs anisotropiques longitudinaux dans l'approximation du DP	121
4.5.2	Notion de distance effective	123
4.5.3	Fonctions d'autocorrélation issues de l'approximation DP	125
4.5.4	Densité spectrale issue de l'approximation DP	126
4.6	Temps de décorrélation	128
4.7	Analyse des poids relatifs issus de la décomposition en modes effectifs	131
4.8	Etude de l'écart au dipôle ponctuel	133
4.9	Interaction hyperfine de Gd^{3+} avec les molécules d'eau de la boîte de solvatation	135
4.10	Etude des interactions hyperfines dans le cas d'une molécule d'isopropanol coordinante	135
4.10.1	Evolution du tenseur isotropique	136
4.10.2	Evolution du tenseur anisotropique	136
4.10.3	Dépendance du tenseur anisotropique à la distance Gd-X : Comparaison avec l'approximation du dipôle ponctuel	138
4.10.4	Utilisation du modèle de décomposition en variables collectives	139
4.11	Etude des interactions hyperfines dans le cas du ligand DO3AP	140
4.11.1	Evolution du tenseur isotropique	140
4.11.2	Evolution du tenseur anisotropique	141
4.11.3	Comparaison avec l'approximation du dipôle ponctuel	143
4.11.4	Utilisation du modèle de décomposition en variables collectives	145
4.12	Conclusion	146
5	Zero-Field Splitting	149
5.1	Approche théorique	150
5.2	Détermination de l'environnement de calcul	152
5.2.1	Système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$	152

5.2.2	Système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_9^{3+} : \mathcal{D}_3 \text{ vs } \mathcal{D}_{3h}$	154
5.2.3	Système ProHance	156
5.2.4	Système DO3AP	160
5.2.5	Système ProHance + Isopropanol	160
5.3	Etude statistique du ZFS : cas du ProHance	161
5.3.1	Stratégie de calculs	161
5.3.2	Comportement des paramètres D et E du ZFS	161
5.3.3	Etude de la composante statique du ZFS	163
5.3.4	Etude de la composante transitoire du ZFS	164
5.4	Etude statistique du ZFS : cas du ProHance coordonné à l'isopropanol	170
5.4.1	Etude du comportement des termes D et E	170
5.4.2	Etude de la composante statique du ZFS	170
5.4.3	Etude de la composante transitoire du ZFS	171
5.5	Etude statistique du ZFS : cas du DO3AP	173
5.5.1	Etude du comportement des termes D et E du ZFS	174
5.5.2	Etude de la composante statique du ZFS	175
5.5.3	Etude de la composante transitoire du ZFS	175
5.6	Facteur de Landé : g_{eff}	178
5.7	Conclusion	179
	Conclusion générale	181
	Bibliographie	185

Table des figures

1.1	Résonance magnétique nucléaire : état fondamental et état excité.	30
1.2	Magnétisation \vec{M} : longitudinale et transversale.	31
1.3	Décomposition de l'aimantation en M_z et M_{xy}	32
1.4	IRM d'un corps entier.	33
1.5	Domages à la barrière hémato-encéphalique après un AVC vus en IRM. Images pondérées en T_1 . Avec produit de contraste à droite et sans à gauche.	35
1.6	Ligands linéaires DTPA et DTPA-BMA	37
1.7	Ligands macrocycliques DOTA et HP-DO3A	38
1.8	Agent de contraste solvaté, différentes contributions à la relaxation.	40
2.1	Distribution radiale de la charge du gadolinium en fonction de la distance pour les orbitales $4f$ (noir), $5s$ (bleu) et $5d$ (rouge).	64
3.1	Géométrie du ProHance : anti-prisme à base carrée	71
3.2	Différents isomères du ligand type HP-DO3A (SA et TSA).	72
3.3	Agent de contraste ProHance et sa molécule d'eau coordonnée, à gauche vue de dessus et à droite vue de côté. Les atomes de carbone sont représentés en noir, ceux d'oxygène en rouge, les atomes d'azote en bleu, et les hydrogènes en blanc.	73
3.4	Géométrie équilibrée du système ProHance solvaté, visualisation d'un réseau de liaisons hydrogènes en pointillés, les autres molécules d'eau sont en représentation bâton.	74
3.5	Indexation des atomes du système ProHance+H ₂ O vu du dessus.	75
3.6	Distribution des valeurs de l'angle pour le système ProHance+H ₂ O	77
3.7	Angles minimum (a), moyen (b) et maximum (c) entre le vecteur \vec{GdO} et le dipôle de la molécule d'eau pour le système ProHance+H ₂ O	78
3.8	Fonction de distribution radiale des oxygènes du bulk autour des hydrogènes H ₁ (bleu) et H ₂ (rouge) pour le système ProHance+H ₂ O.	79
3.9	Densité de spin (α en violet, β en vert) pour le système ProHance+H ₂ O. A gauche vue de côté, à droite vue de dessus.	80
3.10	Système ProHance+Isopropanol coordonné, vue de dessus (à gauche) et de côté (à droite).	82
3.11	Géométrie équilibrée du système ProHance solvaté avec une molécule d'isopropanol coordonnée, visualisation d'un réseau de liaisons hydrogènes en pointillés, les représentations bâton correspondent à des molécules d'eau.	83

3.12	Indexation des atomes du système ProHance+Isopropanol	85
3.13	Distribution des valeurs de l'angle pour le système ProHance+Isopropanol	86
3.14	Fonction de distribution radiale moyennée sur les oxygènes du bulk autour de l'hydrogène H_{1is} du système ProHance+Isopropanol.	86
3.15	Densité de spin (α en violet, β en vert) pour le système ProHance+Isopropanol. A gauche vue de dessus, à droite vue de côté.	88
3.16	Système DO3AP, vue de dessus (à gauche) et de côté (à droite).	89
3.17	Géométrie équilibrée du système DO3AP solvaté, visualisation d'un réseau de liaisons hydrogènes en pointillés, les autres molécules d'eau sont en représentation bâton.	90
3.18	Indexation des atomes du système DO3AP	91
3.19	Evolution des distances Gd-H pour les hydrogènes initialement identifiés H_1 (bleu) et H_2 (rouge).	91
3.20	Distribution des valeurs de l'angle pour le système DO3AP	93
3.21	Fonction de distribution radiale des oxygènes du bulk autour des hydrogènes H_1 (bleu) et H_2 (rouge) (à gauche). Fonction de distribution radiale des hydrogènes du bulk autour de l'oxygène coordinant (à droite).	94
3.22	Densité de spin (α en violet, β en vert) pour le système DO3AP. A gauche vue de côté, à droite vue de dessus.	95
4.1	Géométrie de l'aqua-ion $Gd(H_2O)_8^{3+}$	100
4.2	Définition de la dénomination H_1 et H_2 des hydrogènes de la molécule d'eau coordonnée.	101
4.3	Géométrie de l'agent de contraste ProHance et sa molécule d'eau coordonnée.	103
4.4	Stratégie de calculs nskip4 : 5 blocs de 100 calculs espacés de 2 ps	105
4.5	Valeurs du tenseur anisotropique longitudinal T_{zz} de l'oxygène en fonction du nombre de molécules d'eau incluses dans le système ProHance+ H_2O	106
4.6	Valeurs du terme isotropique des atomes O (noir), H_1 (bleu) et H_2 (rouge) en fonction de la distance au gadolinium pour le système ProHance+ H_2O	108
4.7	Valeurs du terme isotropique des atomes O (noir), H_1 (bleu) et H_2 (rouge) en fonction de l'angle d'orientation de H_2O pour le système ProHance+ H_2O	108
4.8	Agent de contraste ProHance avec sa molécule d'eau coordonnée et une molécule en liaison hydrogène. Représentation des hydrogènes H_1 et H_2	110
4.9	Valeurs du tenseur anisotropique pour chacun des deux hydrogènes H_1 (bleu) et H_2 (rouge) le long de la dynamique pour le système ProHance+ H_2O . La valeur expérimentale est reportée en vert.	111
4.10	Fonction d'autocorrélation temporelle du terme anisotropique T_{zz} pour chacun des atomes O (noir), H_1 (bleu), H_2 (rouge) de la molécule d'eau coordonnée du système ProHance+ H_2O . La trajectoire a été étudiée avec la stratégie nskip4.	112
4.11	Densité spectrale pour chacun des atomes de la molécule d'eau coordonnée pour le système ProHance+ H_2O : O (noir), H_1 (bleu), H_2 (rouge).	113

4.12	Densité spectrale des variables collectives θ_i obtenue à partir des valeurs extraites de la dynamique moléculaire <i>ab initio</i> : θ_1 (orange), θ_2 (noir), θ_3 (vert), θ_4 (violet), θ_5 (bleu), θ_6 (rouge).	115
4.13	Valeurs du tenseur T_{zz} de O (a), H ₁ (b) et H ₂ (c) pour différentes configurations de la molécule d'eau coordonnée au système ProHance. Les résultats SE (noir) sont comparés aux grandeurs reconstruites (rouge).	117
4.14	Fonction d'autocorrélation (a) et densité spectrale (b) obtenue à partir des valeurs de T_{zz} reconstruites le long de la dynamique <i>ab initio</i> pour le système ProHance+H ₂ O. En noir l'oxygène, en bleu H ₁ et en rouge H ₂	119
4.15	Valeurs de T_{zz} pour H ₁ (en haut), H ₂ (au milieu) et O (en bas) en fonction de la distance au gadolinium. Cas du système ProHance+H ₂ O. Les grandeurs en rouge sont issues des calculs SE, et en noir de l'approximation DP.	122
4.16	Valeurs de r^{-6} (en noir) et r_{eff}^{-6} (en rouge) pour H ₁ (à gauche) et H ₂ (à droite) en fonction de la distance au gadolinium. Cas du système ProHance+H ₂ O.	123
4.17	Valeurs de r^{-6} (en noir) et r_{eff}^{-6} (en rouge) pour l'oxygène en fonction de la distance au gadolinium. Correction à l'approximation DP en vert. Cas du système ProHance+H ₂ O.	124
4.18	Valeurs de T_{zz} pour l'oxygène en fonction de la distance au gadolinium. Cas du système ProHance+H ₂ O. Les grandeurs en rouge sont issues des calculs SE, en noir de l'approximation DP, et la correction à DP est représentée en vert.	125
4.19	Fonction d'autocorrélation temporelle du terme anisotropique T_{zz} obtenu par approche DP pour chacun des atomes O (noir), H ₁ (bleu) et H ₂ (rouge) de la molécule d'eau coordonnée du système ProHance+H ₂ O.	126
4.20	Densité spectrale pour chacun des atomes de la molécule d'eau coordonnée pour le système ProHance+H ₂ O. Les courbes en traits pleins correspondent à l'approche DP, et la courbe en pointillés correspond à l'approche SE nskip4. La densité spectrale de l'oxygène est en noir, H ₁ en bleu, H ₂ en rouge.	127
4.21	Fonctions d'autocorrélation des atomes de la molécule d'eau coordonnée (O en noir, H ₁ en bleu, H ₂ en rouge). En traits pleins sont représentées les fonctions d'autocorrélation issues de l'approche DP (à gauche) et des calculs SE (à droite), et en pointillés les fonctions approximantes correspondantes. Cas du système ProHance+H ₂ O.	129
4.22	Différence entre le tenseur T_{zz}^{DP} et le tenseur T_{zz}^{SE} pour différentes configurations de l'atome d'oxygène de la molécule d'eau coordonnée au ProHance. Les valeurs calculées par le modèle de décomposition (en rouge) sont comparées aux valeurs initiales (en noir).	134
4.23	Valeurs du terme isotropique des atomes O (à gauche) et H (à droite) en fonction de la distance au gadolinium pour le système ProHance+Isopropanol.	137
4.24	Valeurs du terme isotropique des atomes O (à gauche) et H (à droite) en fonction de l'angle d'orientation de H ₂ O pour le système ProHance+Isopropanol.	137

4.25	Valeurs de T_{zz} pour O (à gauche) et H (à droite) en fonction de la distance au gadolinium. Cas du système ProHance+Isopropanol. Les grandeurs en rouge sont issues des calculs SE, et en noir de l'approximation DP.	139
4.26	Valeurs du tenseur T_{zz} de O (à gauche) et H (à droite) pour différentes configurations du système ProHance+Isopropanol. Les résultats SE (noir) sont comparés aux grandeurs reconstruites (rouge).	140
4.27	Valeurs du terme isotropique des atomes O (noir), H ₁ (bleu) et H ₂ (rouge) en fonction de la distance au gadolinium pour le système DO3AP.	141
4.28	Valeurs du terme isotropique des atomes O (noir), H ₁ (bleu) et H ₂ (rouge) en fonction de l'angle d'orientation de H ₂ O pour le système DO3AP.	142
4.29	Valeurs de T_{zz} pour H ₁ (à gauche) et H ₂ (à droite) en fonction de la distance au gadolinium. Cas du système DO3AP. Les grandeurs en rouge sont issues des calculs SE, et en noir de l'approximation DP.	144
4.30	Valeurs de T_{zz} pour l'oxygène en fonction de la distance au gadolinium. Cas du système DO3AP. Les grandeurs en rouge sont issues des calculs SE, et en noir de l'approximation DP.	144
4.31	Valeurs du tenseur T_{zz} de H ₁ (à gauche) et H ₂ (à droite) pour différentes configurations de la molécule d'eau coordonnée au système DO3AP. Les résultats SE (noir) sont comparés aux grandeurs reconstruites (rouge).	145
5.1	Géométries \mathcal{D}_3 (à gauche) et \mathcal{D}_{3h} (à droite) du système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_9^{3+}$	154
5.2	Système NOTA, vue de côté (à gauche) et de dessus (à droite).	163
5.3	Histogrammes de distribution des valeurs des coefficients d_i de la matrice transitoire pour le système ProHance.	165
5.4	Corrélations entre les coefficients (1) d_5 et d_1 , (2) d_9 et d_1 , (3) d_9 et d_5 , (4) d_2 et d_1 , (5) d_3 et d_1 , (6) d_6 et d_1 , (7) d_2 et d_5 , (8) d_3 et d_5 , (9) d_6 et d_5 , (10) d_2 et d_9 , (11) d_3 et d_9 , (12) d_6 et d_9 , (13) d_3 et d_2 , (14) d_6 et d_2 , (15) d_6 et d_3 pour le système ProHance+Eau	166
5.5	Fonction d'autocorrélation $C(t)$ pour le système ProHance+Eau. $C(t)$ est obtenue à partir des valeurs issues des approches nskip40 (noir) et nskip4 (rouge).	168
5.6	Fonction d'autocorrélation $C(t)$ obtenues par l'approche nskip4 pour le système ProHance+Eau. A gauche $C(t)$ est représentée en noir pour la méthode CP et en rouge pour la méthode PK. A droite $C(t)$ est représentée en noir pour la méthode CP et la courbe orange correspond à l'ajustement de la fonction.	169
5.7	Densité spectrale obtenue par transformée de Fourier de la fonction d'autocorrélation $C(t)$ (nskip4-CP) pour le système ProHance+Eau.	169
5.8	Corrélations entre les coefficients (1) d_5 et d_1 , (2) d_9 et d_1 , (3) d_9 et d_5 , (4) d_2 et d_1 , (5) d_3 et d_1 , (6) d_6 et d_1 , (7) d_2 et d_5 , (8) d_3 et d_5 , (9) d_6 et d_5 , (10) d_2 et d_9 , (11) d_3 et d_9 , (12) d_6 et d_9 , (13) d_3 et d_2 , (14) d_6 et d_2 , (15) d_6 et d_3 pour le système ProHance+Isopropanol	172
5.9	Fonction d'autocorrélation $C(t)$ obtenue par l'approche nskip4-CP pour le système ProHance+Isopropanol.	173

5.10	Corrélations entre les coefficients (1) d_5 et d_1 , (2) d_9 et d_1 , (3) d_9 et d_5 , (4) d_2 et d_1 , (5) d_3 et d_1 , (6) d_6 et d_1 , (7) d_2 et d_5 , (8) d_3 et d_5 , (9) d_6 et d_5 , (10) d_2 et d_9 , (11) d_3 et d_9 , (12) d_6 et d_9 , (13) d_3 et d_2 , (14) d_6 et d_2 , (15) d_6 et d_3 pour le système DO3AP	176
5.11	Fonctions d'autocorrélation $C(t)$ pour le système DO3AP. En noir la courbe correspond à l'approche nskip4-CP, la courbe orange correspond à l'ajustement de la fonction.	177
5.12	Fonction d'autocorrélation $C(t)$ dans l'approche nskip4-CP. Système ProHance+Eau en noir et DO3AP en rouge.	178

Liste des tableaux

3.1	Temps d'équilibration nécessaires pour la dynamique du ProHance+H ₂ O solvaté	74
3.2	Distances moyennes $\langle d \rangle$ obtenues après analyse de la dynamique <i>ab initio</i> du système ProHance+H ₂ O, et écart-types σ_d . L'indexation des atomes est précisée en Fig.3.5	76
3.3	Angle moyen (θ_{moy}) et écart-type (σ_θ) correspondant à la distribution représentée en Fig.3.6 pour le système ProHance+H ₂ O	77
3.4	Pourcentage de liaisons hydrogènes le long de la dynamique <i>ab initio</i> pour le système ProHance+H ₂ O	79
3.5	Charge effective portée par Gd(III) le long de la trajectoire et écart-type à la valeur pour le système ProHance+H ₂ O.	80
3.6	Durée des dynamiques, en ps. A : Ligand+Isopropanol contraints. B : Ligand contraint + Isopropanol décontraint. C : Ligand+Isopropanol décontraints. D : Dynamique équilibrée (exploitable)	82
3.7	Distances moyennes $\langle d \rangle$ obtenues après analyse de la dynamique <i>ab initio</i> du système ProHance+Isopropanol, et écart-types σ_d . L'indexation des atomes est précisée en Fig.3.12	84
3.8	Angle moyen (θ_{moy}) et écart-type (σ_θ) correspondant à la distribution représentée en Fig.3.13 pour le système ProHance+Isopropanol	85
3.9	Pourcentage de liaisons hydrogènes le long de la dynamique <i>ab initio</i> pour le système ProHance+Isopropanol	87
3.10	Charge effective portée par Gd(III) le long de la trajectoire et écart-type à la valeur pour le système ProHance+Isopropanol	87
3.11	Durée des dynamiques en ps. A' : Ligand contraint. B' : Système décontraint. C' : Dynamique équilibrée (exploitable).	89
3.12	Distances moyennes $\langle d \rangle$ obtenues après analyse de la dynamique <i>ab initio</i> du système DO3AP, et écart-types σ_d (sur la trajectoire C', et sur les 17.16 premières ps de C'). L'indexation des atomes est précisée en Fig.3.18	92
3.13	Angle moyen (θ_{moy}) et écart-type (σ_θ) correspondant à la distribution représentée en Fig.3.20 pour le système DO3AP.	93
3.14	Pourcentage de liaisons hydrogènes sur les premières 17.16 ps de la dynamique moléculaire <i>ab initio</i>	94
3.15	Charge effective portée par Gd(III) le long de la trajectoire et écart-type à la valeur pour le système DO3AP	95

4.1	Influence de la méthode/fonctionnelle sur les valeurs de tenseurs anisotropique et isotropique des trois atomes de la molécules d'eau coordonnée pour le système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$. (*Les résultats expérimentaux ont été obtenus à partir d'expériences ENDOR [1]	101
4.2	Influence des effets relativistes sur le tenseur anisotropique longitudinal de chaque atome de la molécule d'eau coordonnée pour le système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$. Les calculs ont été réalisés avec la fonctionnelle PBE0, et les résultats sont exprimés en MHz.	102
4.3	Influence de la méthode/fonctionnelle sur les valeurs de tenseurs anisotropique et isotropique des trois atomes de la molécules d'eau coordonnée pour le système ProHance+ H_2O . (*les résultats expérimentaux ont été obtenus à partir d'expériences ENDOR [1, 2]	104
4.4	Influence des effets relativistes sur le tenseur anisotropique longitudinal de chaque atome de la molécule d'eau coordonnée pour le système ProHance+ H_2O . Les calculs ont été réalisés avec la fonctionnelle PBE0, et les résultats sont exprimés en MHz.	104
4.5	Valeurs moyennes et écart-types du terme isotropique A_{iso} obtenu après calculs de structure électronique par l'approche nskip40, à l'aide de la fonctionnelle PBE0 et en tenant compte des effets relativistes de type scalaire pour le système ProHance+ H_2O . Les résultats sont exprimés en MHz. (*Résultat expérimental tiré de [2]	107
4.6	Moyenne des valeurs propres obtenues après diagonalisation du tenseur $\mathcal{D}_{\text{Hyperfin}}$ pour chacun des atomes de la molécule d'eau coordonnée pour le système ProHance+ H_2O . Les valeurs sont reportées en MHz.	109
4.7	Moyenne du tenseur anisotropique longitudinal obtenue pour chaque atome de la molécule d'eau à partir des valeurs propres issues de la diagonalisation du tenseur $\mathcal{D}_{\text{Hyperfin}}$ pour le système ProHance+ H_2O . Les valeurs sont données en MHz.	110
4.8	Fréquences ν (en cm^{-1}) des modes de vibration des variables collectives θ_i	115
4.9	Intensités relatives des variables collectives θ_i dans l'expression du tenseur T_{zz} de chaque atome de la molécule d'eau coordonnée pour le système ProHance+ H_2O . Les valeurs sont exprimées en pourcentage.	118
4.10	Fréquences ν tirées de la densité spectrale issue de la fonction d'autocorrélation des valeurs obtenues par calcul de structure électronique avec l'approche nskip4 pour le système ProHance+ H_2O	118
4.11	Fréquences ν tirées de la densité spectrale issue de la fonction d'autocorrélation des valeurs obtenues par reconstruction du tenseur T_{zz} le long de la dynamique <i>ab initio</i> pour le système ProHance+ H_2O	119
4.12	Assignation aux variables collectives des fréquences ν tirées de la densité spectrale issue de la fonction d'autocorrélation obtenue par reconstruction du tenseur T_{zz} le long de la dynamique <i>ab initio</i> pour le système ProHance+ H_2O	120

4.13 Valeurs moyennes et écart-types du terme anisotropique longitudinal T_{zz} obtenus à partir de l'approximation du dipôle ponctuel pour le système ProHance+H ₂ O. Les résultats sont exprimés en MHz.	121
4.14 Fréquences ν tirées de la densité spectrale issue de la fonction d'autocorrélation obtenue par l'approche DP pour le système ProHance+H ₂ O.	126
4.15 Coefficients a_i des fonctions d'ajustement pour chacun des atomes de la molécule d'eau coordinée du système ProHance+H ₂ O.	129
4.16 Ecarts aux fonctions approximantes obtenus pour chaque approche de calcul, et estimation du bruit du signal dans l'approche DP pour le système ProHance+H ₂ O.	130
4.17 Temps de décorrélation obtenus par intégration des fonctions d'approximantes pour chaque atome de la molécule d'eau coordinée du système ProHance+H ₂ O.	131
4.18 Poids de chacune des variables collectives dans l'expression du tenseur T_{zz} pour le système ProHance+H ₂ O. Le modèle de décomposition a été appliqué à partir des valeurs issues des calculs SE, DP et DP-extrait.	132
4.19 Intensité relative de chacune des variables collectives dans l'expression du tenseur T_{zz} pour le système ProHance+H ₂ O. Le modèle de décomposition a été appliqué à partir des valeurs issues des calculs SE, DP et DP-extrait.	132
4.20 Poids de chacune des variables collectives dans l'expression de la différence des valeurs du tenseur anisotropique longitudinal issues de DP et de SE pour l'oxygène. Cas du système ProHance+H ₂ O.	134
4.21 Valeurs moyennes et écart-types du terme isotropique A_{iso} obtenus après calculs de structure électronique par l'approche nskip100, à l'aide de la fonctionnelle PBE0 et en tenant compte des effets relativistes de type scalaire pour le système ProHance+Isopropanol. Les résultats sont exprimés en MHz.	136
4.22 Moyenne des valeurs propres obtenues après diagonalisation du tenseur $\mathcal{D}_{\text{Hyperfin}}$. Cas du système ProHance+Isopropanol. Les valeurs sont reportées en MHz.	137
4.23 Moyenne du tenseur anisotropique longitudinal obtenue à partir des valeurs propres issues de la diagonalisation du tenseur $\mathcal{D}_{\text{Hyperfin}}$ pour le système ProHance+Isopropanol. Les valeurs sont reportées en MHz.	138
4.24 Intensités relatives des variables collectives θ_i dans l'expression du tenseur T_{zz} pour le système ProHance+Isopropanol. Les valeurs sont exprimées en pourcentage.	139
4.25 Valeurs moyennes et écart-types du terme isotropique A_{iso} obtenus après calculs de structure électronique par l'approche nskip100, à l'aide de la fonctionnelle PBE0 et en tenant compte des effets relativistes de type scalaire pour le système DO3AP. Les résultats sont exprimés en MHz.	141
4.26 Moyenne des valeurs propres obtenues après diagonalisation du tenseur $\mathcal{D}_{\text{Hyperfin}}$ pour les trois atomes de la molécule d'eau coordinée. Cas du système DO3AP. Les valeurs sont reportées en MHz.	143
4.27 Moyenne du tenseur anisotropique longitudinal obtenue à partir des valeurs propres issues de la diagonalisation du tenseur $\mathcal{D}_{\text{Hyperfin}}$ pour le système DO3AP. Les valeurs sont données en MHz.	143

4.28	Intensités relatives des variables collectives θ_i dans l'expression du tenseur T_{zz} pour le système DO3AP. Les valeurs sont exprimées en pourcentage.	146
5.1	Influence de la fonctionnelle DFT sur le calcul des composantes spin-spin et spin-orbite de la composante axiale du ZFS (valeurs exprimées en cm^{-1}). Les calculs ont été réalisés sur une configuration moyenne avec une base TZVPP, des orbitales naturelles, et la méthode PK sur le système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$	153
5.2	Influence de l'approche de calcul (CP <i>vs</i> PK) sur les valeurs des composantes axiales du ZFS pour le système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$. Différentes fonctionnelles ont été utilisées avec une base TZVPP.	154
5.3	Influence de la géométrie du système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_9^{3+}$ (\mathcal{D}_3 <i>vs</i> \mathcal{D}_{3h}) sur les valeurs du ZFS. Différentes fonctionnelles ont été utilisées avec une base TZVPP et l'approche CP.	155
5.4	Influence de la géométrie du système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_9^{3+}$ (\mathcal{D}_3 <i>vs</i> \mathcal{D}_{3h}) sur les valeurs du ZFS. Différentes fonctionnelles ont été utilisées avec une base TZVPP et l'approche PK.	155
5.5	Influence de la fonctionnelle DFT sur le calcul des composantes spin-spin et spin-orbite des composantes axiale et rhombique du ZFS (valeurs exprimées en cm^{-1}). Les calculs ont été réalisés sur une configuration moyenne avec une base TZVPP, des orbitales naturelles, et la méthode PK sur le système ProHance+Eau.	157
5.6	Influence de la taille et de la contraction/décontraction des bases atomiques sur le système ProHance+Eau. Les calculs ont été réalisés avec la fonctionnelle TPSS et l'approche CP.	157
5.7	Influence de l'approche de calcul (CP <i>vs</i> PK) sur les valeurs des composantes axiale et rhombique du ZFS pour le système ProHance+Eau.	158
5.8	Comparaison des méthodes CP et PK pour les valeurs du <i>spin-flip</i> sur une configuration moyenne du système ProHance+Eau. Les calculs ont été réalisés avec la fonctionnelle TPSS et une base TZVPP décontractée. Les valeurs sont données en cm^{-1}	159
5.9	Comparaison des méthodes CP et PK pour les valeurs du <i>spin-flip</i> sur une configuration moyenne du système ProHance+Eau. Les calculs ont été réalisés avec la fonctionnelle TPSS et une base SVP décontractée. Les valeurs sont données en cm^{-1}	159
5.10	Influence de la taille des bases atomiques et de la méthode de calcul (CP <i>vs</i> PK) sur les composantes spin-spin et spin-orbite des paramètres du ZFS pour le système DO3AP. Les calculs ont été réalisés avec la fonctionnelle TPSS, les résultats sont exprimés en cm^{-1}	160
5.11	Influence de la taille des bases atomiques et de la méthode de calcul (CP <i>vs</i> PK) sur les composantes spin-spin et spin-orbite des paramètres du ZFS pour le système ProHance+Isopropanol. Les calculs ont été réalisés avec la fonctionnelle TPSS, les résultats sont exprimés en cm^{-1}	160

5.12	Valeurs moyennes des termes spin-spin et spin-orbite des composantes axiale et rhombique du système ProHance. Les calculs ont été réalisés selon une approche nskip4 combinée aux méthodes CP et PK, et selon une approche nskip40 combinée à la méthode PK. Les valeurs sont exprimées en cm^{-1}	161
5.13	Pourcentage d'écarts entre les méthodes CP et PK pour chaque composante spin-spin et spin-orbite du ZFS du système ProHance+Eau. Ces écarts ont été calculés pour l'approche nskip4.	162
5.14	Valeurs moyennes des paramètres D et E du ZFS obtenues à partir des moyennes des contributions spin-spin et spin-orbite, facteur de rhombicité et amplitude du ZFS pour le système ProHance+Eau. Les valeurs sont reportées en cm^{-1}	162
5.15	Valeurs des paramètres statiques D et E , les facteurs de rhombicité et amplitudes correspondants pour le système ProHance+Eau. Les valeurs sont exprimées en cm^{-1}	164
5.16	Variance ($\langle X^2 \rangle$) et écart-type des coefficients d_i pour le système ProHance+Eau.	164
5.17	Coefficients de corrélation de Pearson pour le système ProHance+Eau.	167
5.18	Valeurs moyennes des termes spin-spin et spin-orbite des composantes axiale et rhombique du système ProHance+Isopropanol. Les calculs ont été réalisés selon une approche nskip4 avec la méthode CP, la fonctionnelle TPSS et une base SVP. Les valeurs sont exprimées en cm^{-1}	170
5.19	Valeurs moyennes des paramètres D et E du ZFS obtenues à partir des moyennes des contributions spin-spin et spin-orbite, facteur de rhombicité et amplitude du ZFS pour le système ProHance+Isopropanol. Les valeurs sont reportées en cm^{-1}	171
5.20	Valeurs des paramètres statiques D et E , facteurs de rhombicité et amplitudes correspondants pour le système ProHance+Isopropanol. Les valeurs sont exprimées en cm^{-1}	171
5.21	Coefficients de corrélation de Pearson pour le système ProHance+Isopropanol.	173
5.22	Valeurs moyennes des termes spin-spin et spin-orbite des composantes axiale et rhombique du système DO3AP. Les calculs ont été réalisés selon une approche nskip4 combinée aux méthodes CP et PK. Les valeurs sont exprimées en cm^{-1}	174
5.23	Pourcentages d'écart entre les méthodes CP et PK pour chaque composante spin-spin et spin-orbite du ZFS du système DO3AP.	174
5.24	Valeurs moyennes des paramètres D et E du ZFS obtenues à partir des moyennes des contributions spin-spin et spin-orbite, facteur de rhombicité et amplitude du ZFS pour le système DO3AP. Les valeurs sont reportées en cm^{-1}	175
5.25	Valeurs des paramètres statiques D et E , facteurs de rhombicité et amplitudes correspondants pour le système DO3AP. Les valeurs sont exprimées en cm^{-1}	175
5.26	Coefficients de corrélation de Pearson pour le système DO3AP.	177
5.27	Facteurs de Landé des trois systèmes étudiés : ProHance+Eau, ProHance+Isopropanol, DO3AP.	179
5.28	Impact du choix de la fonctionnelle DFT sur le facteur de Landé pour le système ProHance+Eau. Calculs effectués sur une configuration fixée avec la base SVP	179

Remerciements

Trois années s'achèvent, et avant de tourner une page sur ce travail, il ne me reste plus qu'à remercier toutes les personnes qui l'ont rendu possible. Ecrire des remerciements n'est jamais facile, il faut réussir à transmettre sa reconnaissance à travers de simples mots, et il ne faut oublier personne... Je vais tâcher de me plier à l'exercice du mieux possible.

Le Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives a financé ces trois années de doctorat et je l'en remercie vivement car sans ce financement rien n'aurait pu commencer. Cette thèse a été réalisée en partenariat avec l'École Normale Supérieure, qui a financé une partie de mes départs en conférence, merci de m'avoir permis de pouvoir largement présenter mon travail.

Ensuite, je tiens à remercier Isabelle Demachy et Pascal-Henry Fries pour avoir accepté d'examiner ce travail en qualité de rapporteur. Merci également à Éva Jakab-Tóth et Olivier Parisel de me faire l'honneur de participer à mon jury. Merci à vous tous pour vos remarques constructives lors de la discussion post-présentation.

Je tiens également à remercier Michel Ephritikhine et Ludovic Jullien, respectivement Directeur du Laboratoire de Chimie de Coordination des Eléments f du CEA Saclay, et Directeur du laboratoire PASTEUR de l'ENS Paris, qui m'ont accueillie au sein de leur laboratoire, et m'ont donc permis de pouvoir vivre cette expérience aussi enrichissante scientifiquement qu'humainement. Merci aussi à Eric Eliot, chef du service SIS2M du CEA Saclay, qui soutient la communication scientifique au sein du service et m'a ainsi permis de pouvoir y présenter mes travaux.

Comme je l'ai mentionné plus haut, cette thèse a été financée par le CEA, et pour obtenir ce financement, ce projet a été porté par Rodolphe Pollet qui m'a encadrée durant ces trois dernières années. Je tiens à le remercier pour la confiance qu'il m'a accordée en me prenant sur ce sujet. Merci aussi de m'avoir considérée comme une collaboratrice. Merci pour nos discussions scientifiques, et nos trajets "labo-enclos" (comprendra qui connaît les particularités géographiques du CEA). Tu m'as permis de me pencher sur un domaine qui jusqu'alors était le tien et pour cela je tiens à t'exprimer toute ma gratitude.

Cette thèse a été dirigée par Rodolphe Vuilleumier, et je tiens vivement à te remercier pour avoir cru en moi, et avoir toujours su être disponible aux moments importants (même si humainement je ne peux pas cautionner les mails à 2h du matin). Nous avons pensé à cette thèse ensemble il y a trois ans, et aujourd'hui je suis heureuse du chemin qui a été parcouru pendant ce laps de temps. Et qui sait, peut être que nous nous croiserons un jour à Amiens !

Au cours de ces trois dernières années, j'ai eu l'opportunité d'enseigner à l'université Paris-Descartes grâce à Jacqueline Bergès, à qui je tiens à exprimer ici toute ma gratitude pour m'avoir permis de me confronter à l'enseignement universitaire de manière si agréable.

J'ai fait beaucoup d'aller-retour entre Paris et Saclay en 3 ans, et j'ai eu la chance de rencontrer beaucoup de personnes dans chacun des deux environnements où j'ai pu évoluer, je vais essayer de tous les remercier, mais je vais sûrement en oublier quelques uns, pardonnez-moi d'avance. Au CEA, je tiens à remercier Eric, Jean-Claude, Thibault, Caroline, Stéphanie, Michèle, Nathalie, Christophe, Xavier, Enguerrand, Olivier, Jacky, Anis, Alexandre pour les rires partagés et les moments conviviaux. Un grand merci tout particulier à Alessandra et Florian pour leur présence, et les sorties à la ferme ! Jean-Pierre, merci à toi pour nos discussions (philosophiques et scientifiques) et pour m'avoir fait découvrir la Finlande. Enfin, merci à ma chère collègue de bureau Aude pour les deux années où elle a réussi à me supporter, moi et mes chansons "spéciales code".

A l'ENS, beaucoup de personnes m'ont aussi permis de passer trois années très agréables. Merci à Anne pour les "cafés-croissants", les mots fléchés et son écoute. Merci à Daniel, Damien, Nicolas, David, Guillaume, Dominika, Julien, Volker, Aoife, Elise et Maximilien pour les discussions scientifiques, leur joie de vivre et leur amitié. Merci à Marie pour son dévouement tout particulier pendant ma rédaction de thèse, tu seras un super professeur, et je suis sûre que tous tes élèves vont adorer l'optique grâce à toi ! Enfin, merci aussi à FX, Aurélie et Marta, nos chers voisins : nos rencontres se déroulaient souvent autour d'un repas et ces pauses déjeuner vont beaucoup me manquer.

Arriver au bout d'une thèse est un parcours semé d'embûches, et sans les collègues merveilleux que j'ai pu avoir cela n'aurait pas été possible, mais il me reste encore quelques personnes à remercier, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible : ma famille.

En effet, une thèse ne se vit pas que pendant les heures de travail mais aussi en dehors. Réussir à faire la séparation entre le travail et le temps libre est un challenge de tous les jours, et j'avoue que j'ai souvent eu beaucoup de mal à faire cette distinction. Merci à mes parents pour m'avoir permis d'être qui je suis, pour m'avoir toujours soutenue dans mes études et mes choix, sans vous je n'en serai pas là aujourd'hui. Merci aussi à mon mari Benjamin qui m'a supportée dans tous les sens du terme au cours de ces trois années (et avant déjà), merci aussi d'avoir supporté et feint de t'intéresser à mes discussions bizarres dans l'appartement (oui oui je suis lucide, même si je sais que le bend est devenu ton angle préféré), merci de ne pas avoir jeté mes tas d'articles qui étaient éparpillés sur le plancher pendant ma phase de rédaction. Je ne doute pas que ces trois années t'ont aussi beaucoup appris, et que tu n'as jamais autant entendu parlé de molécules d'eau, de tenseurs hyperfins et de ZFS que durant cette période.

A toute ma famille qui devait bien se demander ce que je faisais pendant ces longues journées de travail, et pour qui la notion de "recherche" est encore floue, vous trouverez dans ce manuscrit les réponses à toutes vos questions ... enfin, peut-être !

Introduction générale

Le CEA participe à l'effort de recherche national sur l'IRM, à travers entre autres le centre de neuro-imagerie Neurospin et le financement de projets de recherche dont cette thèse fait partie. De manière générale, le CEA cherche à développer des applications du nucléaire dans les domaines de la biologie et de la santé.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique aujourd'hui largement utilisée en routine clinique et en recherche biomédicale. C'est une technique d'investigation *in vivo* non traumatique qui permet d'obtenir des images hautement résolues spatialement, sans irradiation et avec une large gamme de contraste. Elle utilise le phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN), technique de spectroscopie découverte en 1946 qui fait appel aux propriétés magnétiques des noyaux atomiques des molécules.

Grâce à l'IRM, il est possible d'étudier les tissus dits mous de l'organisme, tels que par exemple le cerveau, la moelle ou les muscles et d'en connaître la structure anatomique ou d'en suivre le fonctionnement ou le métabolisme. Ainsi, cette méthode est utilisée pour le diagnostic de tumeurs cancéreuses ou pour localiser certaines malformations dans le cas d'une IRM anatomique. L'IRM fonctionnelle permet d'obtenir des images du débit sanguin avec une grande précision anatomique (1 mm) et temporelle (un dixième de seconde). Cette technique est donc particulièrement bien adaptée à l'étude non traumatique d'organes profonds, réputés difficiles d'accès tels que le cerveau. De plus, elle permet d'étudier le fonctionnement de l'organe sans interférer avec son fonctionnement normal. D'une façon générale, l'imagerie biomédicale s'est imposée au cours de ces dernières années dans de nombreux domaines de la biologie et de la médecine.

Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés à des complexes de gadolinium utilisés comme agents de contraste en imagerie médicale [3–5]. Le principe d'action est le suivant. Chaque tissu possède des propriétés de relaxation magnétiques propres qui dépendent de sa nature physico-chimique et de la concentration des molécules d'eau, et la différence de temps de relaxation engendre un contraste naturel qui peut être amélioré par l'adjonction d'un agent de contraste [6].

Historiquement, les premiers agents de contraste (de relaxation) introduits pour l'IRM à la fin des années 1980 sont des complexes de gadolinium (Gd-DTPA et Gd-DOTA). Le gadolinium est en effet une espèce de choix grâce à ses sept électrons non appariés qui lui confèrent un fort moment magnétique. De plus, son moment cinétique total orbital nul (état orbital S) implique

une relaxation électronique longitudinale lente aux temps de l'imagerie [7, 8], contrairement aux autres ions lanthanides paramagnétiques comme Dy^{3+} et Ho^{3+} qui ont des moments magnétiques plus forts mais des relaxations électroniques dont la grande vitesse est défavorable à l'augmentation du contraste [9, 10]. Cependant, sous forme d'ion libre, le gadolinium est toxique pour l'organisme, puisqu'il entre en compétition avec les systèmes calcium-dépendants. Il est donc absolument nécessaire de chélater cet ion pour former des complexes non toxiques, inertes et stables dans l'organisme.

La complexation se fait grâce à des liaisons de coordination qui sont moins fortes que des liaisons covalentes, et il est donc possible que le gadolinium soit relargué *in vivo*. Plusieurs études font le point sur les différents dangers d'utilisation des agents de contraste et mettent en évidence un faible risque de contamination si les conditions d'utilisation sont respectées [11–18]. Les ligands chélatants sont donc soumis à de fortes contraintes structurales afin d'assurer l'élimination de l'agent avant une possible décomplexation. Plusieurs atomes donneurs du ligand comme O ou N viennent donc chélater l'ion métallique central pour assurer la stabilité du complexe et au minimum un site de coordination est laissé vacant pour accueillir tour à tour les molécules d'eau voisines de manière à augmenter la vitesse de relaxation de leurs protons par rapport aux vitesses des protons des molécules d'eau plus éloignées de l'ion. Il en résulte des différences plus grandes entre les vitesses de relaxation, donc une amélioration du contraste. Un effort constant est produit afin de créer de nouveaux agents de contraste plus sûrs mais aussi plus efficaces [19].

Il est à noter que d'autres approches sont développées à partir d'autres lanthanides [20, 21]. Des analogues d'euprimum(II) sont proposés comme alternatives aux complexes de gadolinium dans le cadre d'agents de contraste dits rédox pour l'IRM. Ces agents sont sensibles à la pression partielle d'oxygène, paramètre important dans de nombreuses maladies. Le dysprosium(III) peut également être envisagé pour une utilisation en IRM clinique en tant qu'agent de contraste dit de type T_2 si un haut champ magnétique est utilisé, grâce à son efficace relaxivité transverse. Un axe de recherche particulièrement actif depuis plusieurs années concerne les PARACEST, qui proposent une alternative à l'utilisation du temps de relaxation T_1 [22–24]. La méthode CEST (*Chemical Exchange Saturation Transfer*) consiste à créer un contraste à partir de la combinaison d'une saturation de spin et d'un échange de proton avec l'eau environnante. Les protons lié à un agent dit CEST voient leur fréquence se décaler par rapport aux autres protons du système. Le contraste apparaît grâce à l'application d'une impulsion de saturation [25–27]. L'ion paramagnétique de ces agents est la plupart du temps un lanthanide (exceptés La^{3+} , Gd^{3+} , et Lu^{3+}). Actuellement, les agents de contraste utilisés restent pour la plupart des complexes de gadolinium.

D'autres types de développements sont également à l'étude. Une façon d'améliorer le fonctionnement des complexes classiques de gadolinium utilisés actuellement consiste à ralentir la rotation du complexe. Des chercheurs ont réussi à ralentir cette rotation en fonctionnalisant le ligand avec des macromolécules encombrantes. Ces groupements peuvent également donner un caractère site-spécifique à l'agent, c'est-à-dire qu'ils vont permettre de cibler certains tissus

de manière spécifique, permettant d'augmenter la concentration d'agent de manière locale [28]. Le ciblage spécifique de l'agent de contraste est aussi étudié dans le cas d'une nanoparticule agissant comme un agent IRM [29, 30]. Le principe est d'encapsuler le gadolinium dans une nanoparticule perméable à l'eau. Cette nanoparticule peut alors être fonctionnalisée pour devenir site-spécifique sans perte d'un site de coordination sur le gadolinium.

Mon travail de thèse s'inscrit dans cette optique d'amélioration de l'efficacité des agents de contraste. Ceci passe par une connaissance précise des grandeurs physiques en lien avec la relaxation. Au cours de ces trois dernières années, je me suis intéressée à mieux appréhender différentes grandeurs magnétiques de ces complexes de gadolinium.

J'ai étudié en particulier l'interaction hyperfine existant entre le spin électronique du gadolinium et le spin nucléaire de chacun des atomes de la molécule d'eau se coordonnant à l'ion métallique. Les fluctuations de ces interactions induisent les transitions de spin du proton qui amènent à la relaxation. Il est donc important de comprendre l'origine des fluctuations de ce terme. J'ai également étudié une autre grandeur physique intervenant dans la modulation des niveaux électroniques du gadolinium : le Zero-Field Splitting. L'étude de ces deux termes doit permettre de retrouver les composantes du temps de relaxation de l'agent considéré. L'objectif de cette thèse a donc été de déterminer les conditions permettant de modéliser de manière précise ces termes, et dans le cas de l'interaction hyperfine, de comparer les résultats à une approximation couramment utilisée dans la communauté.

La solvatation des ions lanthanides est largement étudiée en dynamique moléculaire classique ou *ab initio*, mais peu d'études se sont intéressées au gadolinium. Le faible nombre de publications s'explique par la complexité de description de cet ion qui possède sous sa forme ionisée sept électrons non appariés dans sa couche $4f$. Des pseudopotentiels ont été développés [31, 32] afin de répondre aux exigences de description d'un tel système où les effets relativistes doivent être pris en compte mais sont très coûteux en temps de calcul. Les études concernant la dynamique même des agents de contraste sont très peu répandues. Yazyev *et al.* ont réalisé une dynamique moléculaire classique de l'agent de contraste commercial Dotarem® [33]. Concernant la dynamique moléculaire *ab initio*, Pollet *et al.* ont modélisé la dynamique de l'agent ProHance® sur laquelle s'appuie mon travail de thèse [34].

Mon approche a été de coupler des dynamiques moléculaires *ab initio* avec des calculs de structure électronique, permettant ainsi l'étude de grandeurs physiques d'intérêt pour la relaxation d'un agent de contraste. Cette approche par couplage de méthodes a déjà été utilisée par Asher *et al.* [35], mais sur un système très différent d'un complexe de gadolinium : un anion radical benzosemiquinone.

Les interactions hyperfines impliquant le gadolinium ont été étudiées dans des systèmes simples par Glendening et Petillo [36] qui ont cherché à évaluer l'interaction entre le spin élec-

tronique du gadolinium et le spin nucléaire des protons de l'eau. Glendening et Petillo ont considéré pour leur étude l'ion gadolinium en interaction avec H_2O ou NH_3 . Concernant des agents de contraste IRM, des études ont été menées par Yazyev *et al.* [37] et par Esteban-Gomez *et al.* [38]. Yazyev *et al.* se sont penchés sur le ligand DOTA et ont, après une dynamique classique de l'agent, extrait des configurations le long de leur trajectoire et réalisé des calculs de structure électronique sur les systèmes. Ces calculs leur ont permis d'estimer la validité de l'approximation du dipôle ponctuel utilisée dans la communauté [39]. Esteban-Gomez *et al.* ont eux étudié pour différents complexes de gadolinium un seul des termes de l'interaction hyperfine. Ils n'ont pas réalisé de dynamique moléculaire en amont et se sont concentrés sur des calculs ponctuels sur des géométries équilibrées. Ce domaine reste donc relativement inexploré et la combinaison d'une dynamique moléculaire *ab initio* (DMAI) à ce type de calcul n'a pas encore été réalisée. La DMAI va nous permettre non seulement de prendre en compte la structure électronique du système au cours de la dynamique, et ainsi intégrer directement tout changement dans celle-ci mais aussi de considérer de manière explicite les molécules d'eau du solvant.

Beaucoup de questions restent en suspens. L'approximation du dipôle ponctuel validée par Yazyev *et al.* pour les hydrogènes mais mise en défaut pour l'oxygène de la molécule d'eau coordonnée est-elle toujours applicable sur ce type de systèmes, et avec quelles approximations ? Quelle est la dépendance des variables géométriques du système au tenseur hyperfin ? Mon étude tentera de répondre notamment à ces questions.

Un autre volet de mon travail de thèse a été de m'intéresser au Zero-Field Splitting. La modulation de ce ZFS qui provient de perturbation du champ de ligands est une des causes principales de la relaxation électronique, et selon la théorie de Solomon-Bloemberger-Morgan, la relaxation nucléaire est liée à cette relaxation électronique, ce qui fait du ZFS une grandeur physique importante pour l'étude de la relaxation pour l'IRM. Différents formalismes existent afin de tenir compte de ce phénomène, le plus communément utilisé étant l'approximation de Redfield. L'utilisation de cette approximation est rarement (*a priori*) légitime du fait des lentes fluctuations du ZFS statique induites par la rotation Brownienne du complexe. Un suivi du terme ZFS par calcul de structure électronique semble donc la solution adéquate à l'étude de cette grandeur. L'approche choisie dans le cadre de cette thèse consiste à suivre l'évolution du tenseur ZFS le long de la dynamique précédemment réalisée, de la même manière que pour l'étude des interactions hyperfines.

Ce manuscrit présente mes travaux sur l'étude de propriétés magnétiques de systèmes assimilables à des agents de contraste utilisés en IRM. Il se divise en cinq chapitres. Le premier chapitre revient sur la technique d'IRM et la nature des agents de contraste. Dans le second chapitre, je présente les méthodes de simulation que j'ai utilisées, et expose les fondements des théories employées. Le troisième chapitre me permet de décrire les dynamiques moléculaires *ab initio* réalisées au cours de ma thèse, et les analyses qui en découlent. Dans le quatrième chapitre, j'aborderai les résultats que j'ai obtenus par étude des interactions hyperfines en jeu dans la relaxation, je présenterai une approximation couramment utilisée et discuterai sa validité pour les systèmes que j'ai étudiés. Enfin, dans le dernier chapitre, je me suis intéressée au

Zero-Field Splitting et je présente une étude statistique de ce terme permettant d'en faire une modélisation probabiliste.

Pour finir, je présenterai les conclusions générales de mon travail et les perspectives qu'il permet d'établir.

Chapitre 1

De la RMN à l'IRM

La technique d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) permet d'obtenir une image tridimensionnelle de la répartition de l'eau, et plus généralement des espèces hydrogénées (lipides, etc...) dans le corps d'un patient. Nous verrons plus loin que cette technique repose sur le phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN) où l'on observe l'onde électromagnétique émise par des noyaux d'hydrogène (protons) dans un champ magnétique extérieur après les avoir soumis à un champ magnétique extérieur et à une excitation électromagnétique radiofréquence.

1.1 Quelques dates

Le principe physique de la RMN a été découvert par Félix Bloch et Edward Purcell en 1946 [40–42]. Cette découverte leur a valu le prix Nobel de Physique en 1952.

Juste 25 ans plus tard (1971), Raymond Damadian mit en évidence que les tissus malades (tumeurs) et les tissus sains se comportaient de manière différente vis-à-vis d'une excitation magnétique [43]. En effet, les molécules d'eau présentes dans les tissus malades avaient un temps de relaxation magnétique plus long que celles contenues dans les tissus sains : les premiers pas vers l'imagerie médicale étaient franchis. Ensuite les choses s'accéléchèrent puisqu'en 1973 Paul Lauterbur et Peter Mansfield [44–46] suggérèrent tous deux l'utilisation de gradients de champ magnétique afin de déterminer les positions des noyaux émetteurs, donc des molécules qui les portent. Leurs travaux ne furent récompensés qu'en 2003 par un prix *Nobel de Physiologie ou Médecine*.

Le premier scan IRM d'un corps humain date de 1977 et fut réalisé par Raymond Damadian.

1.2 La résonance magnétique nucléaire

Les moments magnétiques des spins des noyaux s'orientent parallèlement à un champ magnétique directeur extérieur constant de manière préférentielle pour donner naissance à une aimantation nucléaire macroscopique locale. Cette aimantation est une grandeur vectorielle animée d'un mouvement de précession autour de l'axe du champ. Lorsque ces noyaux sont soumis à un champ radio-fréquence perpendiculaire au champ directeur de fréquence appropriée, ils peuvent, sous certaines conditions, entrer en résonance.

1.2.1 Principes de base

La résonance magnétique nucléaire s'appuie sur la notion de spin nucléaire. Le spin nucléaire génère un moment magnétique qui dépend du nombre de protons et de neutrons du noyau. Les atomes possédant un nombre pair de protons et de neutrons ont un spin nul et n'interagissent pas avec un champ magnétique. Tous les autres présentent une résonance mais dans des conditions différentes.

Lorsque le spin I d'un noyau est soumis à un champ magnétique B_0 , sa projection peut prendre $2I + 1$ valeurs différentes qui définissent ses états quantiques possibles et donnent naissance à autant de valeurs du moment magnétique associé. Les noyaux interagissent de manière différente selon leur état de spin et prennent des énergies différentes. On parle de levée de dégénérescence du niveau d'énergie de spin.

Dans ce manuscrit, nous nous intéressons particulièrement au cas du proton. Son spin nucléaire étant $I = \frac{1}{2}$, une fois un champ magnétique appliqué, deux orientations sont possibles, correspondant à un état énergétique fondamental favorable, et à un autre état dit défavorable, correspondant à un état excité (Figure 1.1). Ces protons vont, à température ambiante et pour un champ \vec{B}_0 classique en RMN (de quelques Teslas à une dizaine de Teslas), se répartir entre les états fondamentaux (N_1 noyaux) et excités (N_2 noyaux) selon une loi de répartition de Boltzmann (l'augmentation de l'intensité du champ \vec{B}_0 permet d'augmenter le rapport $\frac{N_2}{N_1}$).

$$\frac{N_2}{N_1} = e^{-\frac{\Delta E}{kT}} \quad (1.1)$$

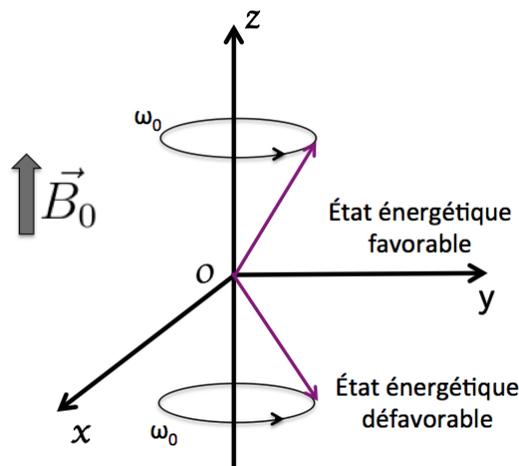


FIGURE 1.1 – Résonance magnétique nucléaire : état fondamental et état excité.

Chaque ensemble local des spins donne naissance à une aimantation nucléaire qui précesse autour du champ magnétique directeur \vec{B}_0 , à la fréquence angulaire $\omega_0 = 2\pi\nu_0$. ν_0 correspond à la fréquence en Hz de précession du noyau et a une valeur proportionnelle à l'intensité du champ \vec{B}_0 ($\nu_0 = \frac{\gamma B_0}{2\pi}$, γ étant le rapport gyromagnétique du noyau, c'est-à-dire le rapport entre le moment magnétique et le moment cinétique du noyau).

Une impulsion radio-fréquence (RF) peut alors fournir un apport d'énergie permettant le passage entre deux états d'énergies adjacentes. Dans le cas d'une impulsion \vec{B}_1 perpendiculaire à \vec{B}_0 , telle que la fréquence ν_{B1} soit égale à la fréquence de Larmor (fréquence de précession) du noyau, la transition entre deux états d'énergies adjacentes est grandement facilitée et on parle de résonance.

L'arrêt de l'impulsion RF va permettre le retour à l'équilibre des noyaux, via le phénomène de relaxation. C'est ce phénomène qui nous intéresse et que nous allons suivre.

1.2.2 Définition des temps de relaxation

Comme exposé auparavant, l'application d'un champ magnétique \vec{B}_0 va induire une répartition des noyaux selon les différentes valeurs possibles des projections de leurs spins et moments magnétiques sur la direction du champ. La somme des moments magnétiques des noyaux soumis au champ correspond à l'aimantation \vec{M} . La distribution des populations de Boltzmann des noyaux d'hydrogène entraîne une légère prédominance de ces noyaux dans l'état fondamental, amenant l'aimantation à s'orienter selon la direction du champ \vec{B}_0 : l'aimantation est dite longitudinale.

En appliquant pendant une durée appropriée un deuxième champ électromagnétique, de type radio-fréquence \vec{B}_1 , perpendiculaire au champ \vec{B}_0 et ayant sa fréquence égale à celle de la précession des noyaux étudiés, l'aimantation bascule dans le plan xOy : elle est dite transversale (Figure 1.2).

$$\nu_{B1} = \gamma \frac{B_0}{2\pi} \quad (1.2)$$

Les noyaux sont alors dans un état excité, et vont tendre à revenir vers leur état d'origine. Une fois l'impulsion RF terminée, le retour à l'équilibre des composantes longitudinale et transversale de l'aimantation se fait avec des temps caractéristiques différents T_1 et T_2 .

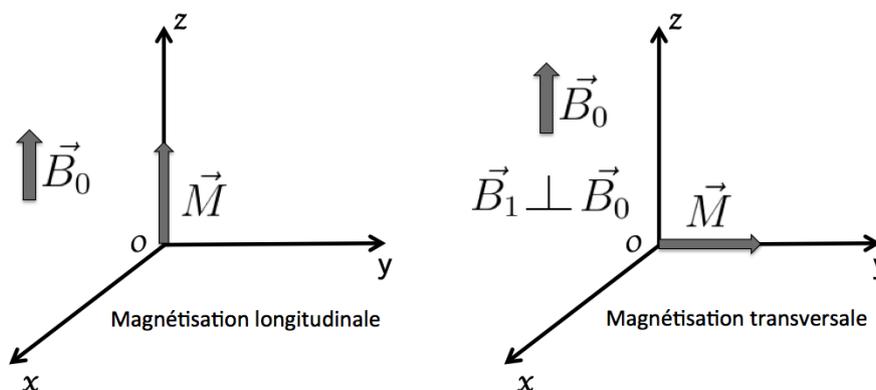


FIGURE 1.2 – Magnétisation \vec{M} : longitudinale et transversale.

Au cours du temps, la norme de la projection du vecteur magnétisation sur le plan xOy (M_{xy}) diminue et on associe à cette décroissance le temps de relaxation T_2 qui correspond au temps nécessaire pour que l'aimantation M_{xy} décroisse d'environ deux tiers de sa valeur initiale afin d'atteindre la valeur de $\frac{1}{e}M_0$. Simultanément, la composante de l'aimantation selon l'axe z (M_z) augmente en norme au cours du temps et on y associe le temps de relaxation T_1 (Figure 1.3).

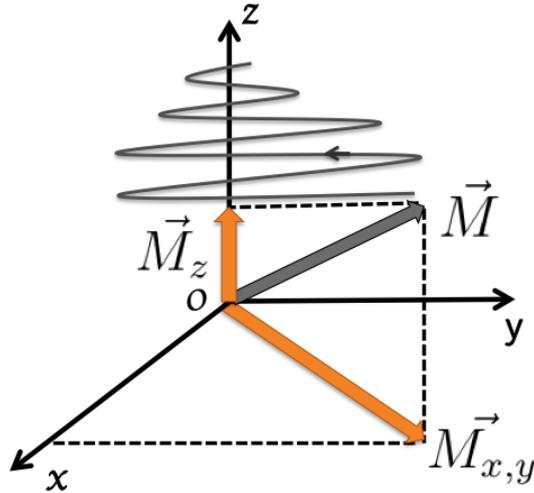


FIGURE 1.3 – Décomposition de l'aimantation en M_z et M_{xy} .

Les équations liant les différentes composantes de l'aimantation avec les temps de relaxation associés sont :

$$\begin{aligned} M_z(t) &= M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \\ M_{xy}(t) &= M_0 e^{-\frac{t}{T_2}}, \end{aligned} \quad (1.3)$$

avec M_0 la valeur initiale de l'aimantation.

D'un point de vue expérimental, l'oscillation des noyaux induit un champ électromagnétique qui est capté par un récepteur situé selon l'axe y . Le signal récupéré correspond à une décroissance d'induction libre, et la transformée de Fourier de ce signal va permettre de récupérer l'ensemble des signaux associés aux différents types de noyaux du système [47].

1.3 L'imagerie par résonance magnétique : Principes

La résonance magnétique nucléaire a pris une importance considérable dans l'élaboration de diagnostics par imagerie. Ces diagnostics se font par étude des informations morphologiques recueillies grâce aux contrastes observés sur des coupes tomographiques de bonne résolution du corps humain [48, 49]. Actuellement, la résolution spatiale qui peut être atteinte est d'ordre submillimétrique (voir Figure 1.4). L'imagerie par résonance magnétique est une technique permettant d'étudier des tissus de nature différente, des tissus dits "mous" tels que le cerveau, la moelle épinière, les muscles ...

Elle permet d'en connaître la structure anatomique (IRM anatomique) mais également d'en

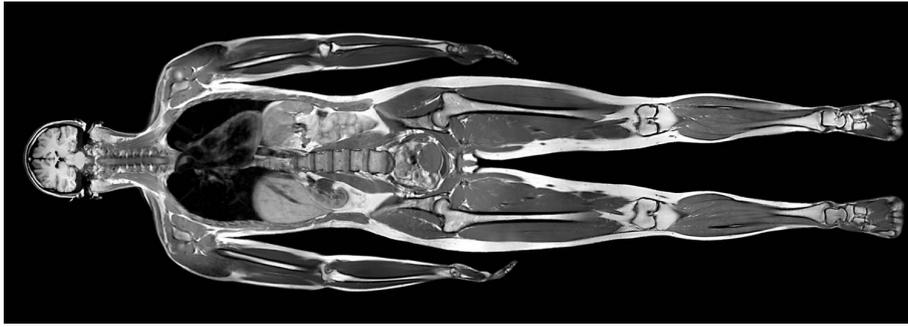


FIGURE 1.4 – IRM d'un corps entier.

suivre le fonctionnement ou le métabolisme (IRM fonctionnelle).

Une analyse par IRM est fondée sur le principe de la RMN [50, 51], la fréquence des impulsions radio-fréquence est choisie selon la fréquence de Larmor des noyaux considérés afin d'entraîner le phénomène de résonance (voir Eq.1.2).

L'eau étant le composant principal des tissus biologiques, ce sont les protons constituant les molécules d'eau qui servent de cible pour les études IRM. En effet, leur abondance permet une optimisation du rapport signal/bruit et l'obtention d'une meilleure résolution. De plus, le moment magnétique de l'hydrogène étant fort, il permet d'obtenir un phénomène de résonance très intense et donc facile à détecter.

Lorsque la RMN sert à l'analyse chimique, il est souhaitable d'avoir un champ magnétique directeur le plus homogène possible. Dans le cadre de l'IRM, il est préférable d'appliquer un gradient connu de champ magnétique qui permettra de localiser dans l'espace le volume contenant les noyaux à étudier.

L'organisme du patient est, dans un premier temps, soumis à un champ magnétique statique avec, de manière courante, des champs de l'ordre de 0.5 à 3 T*. Puis, un gradient de champ magnétique est appliqué pour coder la position de chaque noyau.

Ainsi, pour chaque élément de volume de la zone à étudier, une intensité de réponse sera relevée : celle-ci dépendra de la concentration de l'eau à l'endroit sondé, permettant de reproduire une image tridimensionnelle de la répartition de l'eau dans le corps du patient.

Les intensités observées sur les images IRM sont principalement déterminées par la relaxation des spins des protons de l'eau vers leur état d'équilibre à la suite d'une excitation RF. Cette relaxation est sensible à l'environnement moléculaire des molécules d'eau, lequel varie d'un tissu à l'autre, ce qui donne un contraste d'image entre les différents tissus permettant la visualisation.

Un contraste supplémentaire apparaîtra lorsque la relaxation sera différente dans deux éléments d'un même tissu, permettant d'observer son altération que le praticien pourra interpréter comme

*. Pour rappel, le champ magnétique terrestre est de l'ordre de 5×10^{-5} Tesla.

pathologique ou non.

Les temps de relaxation d'intérêt sont : le temps de relaxation longitudinale T_1 , associé au retour à l'équilibre de la composante M_z de l'aimantation, et le temps de relaxation transversale T_2 , associé à la diminution de la composante M_{xy} (Eq.1.3). Ces temps de relaxation varient pour un tissu donné selon la quantité d'eau environnante : ils augmentent avec l'augmentation de la concentration de molécules d'eau. Dans le cas de lésions dans les tissus mous, il est observé une augmentation de la concentration de molécules d'eau. Ainsi, les temps de relaxation T_1 et T_2 seront plus importants dans ces tissus, ce qui permet de les identifier par contraste avec les tissus non atteints environnants.

En pratique, cette différence de comportement selon les tissus est souvent insuffisante et on n'observe pas de différence notable entre des zones saines et malades de l'organisme. Pour augmenter les différences d'intensité du signal entre différentes zones de l'image, c'est-à-dire améliorer le contraste, beaucoup d'exams se font aujourd'hui avec une injection préalable d'un agent de contraste.

1.4 Les agents de contraste en imagerie médicale

1.4.1 Rôle des agents de contraste

L'injection intraveineuse d'un agent de contraste aux patients permet de modifier localement les paramètres intrinsèques des tissus [7, 52]. Leur action consiste à influencer le signal RMN en augmentant dans leur voisinage la vitesse de relaxation magnétique des spins des protons des molécules d'eau, ce qui aura pour effet l'augmentation du contraste de l'image (Figure 1.5). Il faut noter que ce n'est pas l'agent lui-même qui est observé mais son impact sur l'aimantation des noyaux voisins d'hydrogène qui se trouvent dans son environnement. Comme c'est l'intensité de cette aimantation qui est suivie, et non la concentration de l'agent, le signal n'est pas proportionnel à cette concentration et une augmentation de concentration en un lieu par rapport à son environnement. Ces agents doivent être efficaces à faible concentration, se révéler non toxiques pour l'homme et être éliminés par les voies naturelles.

Il est possible de mettre en relief l'effet de l'un ou l'autre des deux phénomènes gouvernant la relaxation des protons explicités précédemment que sont l'effet T_1 associé à la relaxation longitudinale, ou l'effet T_2 associé à la relaxation transversale.

L'efficacité d'un agent de contraste est alors jugée selon sa relaxivité $r_{i=1,2}$ [53–56] (exprimée ici en $s^{-1}m^{-1}$), elle-même reliée au temps de relaxation selon l'équation :

$$\frac{1}{T_i} = \left(\frac{1}{T_i} \right)_{\text{diamagnetique}} + r_i[X] \quad (1.4)$$

avec $[X]$ la concentration d'ion métallique.

Nous allons nous intéresser à la relaxivité r_1 , reliée au temps de relaxation T_1 , et qui s'exprime dans le cadre de la relaxivité en sphère interne comme :

$$r_1 = \frac{q}{[H_2O] \times (T_1 + \tau_m)} \quad (1.5)$$

avec τ_m le temps de résidence des molécules d'eau en première sphère de coordination, q le nombre d'hydratation, c'est-à-dire le nombre de molécules d'eau coordonnant l'ion Gd(III), et T_1 le temps de relaxation longitudinal (dans les tissus biologiques T_1 est de l'ordre de 500 à 1000 ms). Une des conséquences indirecte du gain de précision obtenu grâce à l'agent de contraste est le raccourcissement de la durée de l'examen pour le patient.

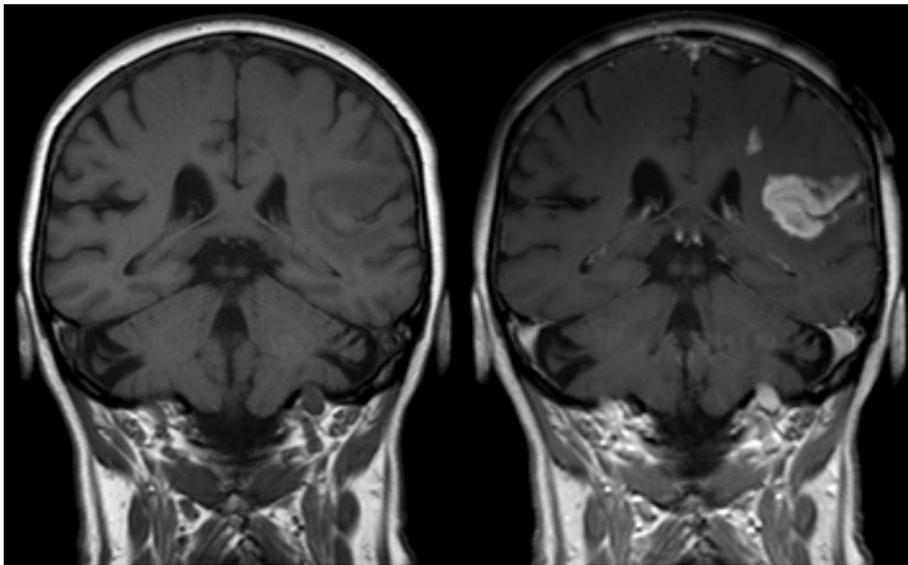


FIGURE 1.5 – Dommages à la barrière hémato-encéphalique après un AVC vus en IRM. Images pondérées en T_1 . Avec produit de contraste à droite et sans à gauche.

1.4.2 Différentes classes d'agents de contraste

Agents paramagnétiques vs super-paramagnétiques

Concernant les produits de contrastes, deux grandes classes peuvent être distinguées : les agents dits paramagnétiques et ceux dits super-paramagnétiques.

Les agents de type paramagnétiques sont aujourd'hui les plus couramment utilisés. Dans le cas de ces agents, un cation métallique central possède des électrons non appariés qui vont conférer au composé des propriétés paramagnétiques. Plus le nombre d'électrons non appariés est grand, plus l'interaction entre le spin électronique de l'ion métallique et le spin nucléaire des protons de l'eau est forte. Du point de vue du moment magnétique, les cations potentiels appartiennent à la classe des métaux de transition (Fer, Manganèse, Chrome)[\[57–59\]](#) ou des lanthanides (Gadolinium) [\[60–66\]](#). Les ions Gd(III) ou Mn(II) sont deux exemples de cations paramagnétiques couramment utilisés comme agents de contraste en IRM, le plus répandu étant

le gadolinium, et nous nous concentrerons dans la suite sur ce dernier.

Les agents de type super-paramagnétiques sont constitués de nanoparticules d'oxyde de fer, et sont appelés SPION (SuperParamagnetic Iron Oxide Nanoparticles) ou USPIO (UltraSmall SuperParamagnetic Iron Oxide Nanoparticles). Ces nanoparticules qui ont un diamètre compris entre quelques nanomètres et quelques dizaines de nanomètres, vont être surtout utilisées dans le cadre de la détection des tumeurs du foie car elles sont captées préférentiellement par ce dernier.

Agents de contraste T_1 vs T_2

Comme cela a été détaillé plus haut, au cours du phénomène de relaxation, deux types de temps de relaxation peuvent être mis en évidence, les temps T_1 et T_2 à l'origine d'images sensibles aux différences de valeurs de ces deux temps et dites respectivement pondérées T_1 et T_2 . Des agents de contraste permettent de pouvoir agir sur l'un ou l'autre des temps [67–70]. Leur principe est d'accélérer le taux de relaxation longitudinale $1/T_1$ et transversale $1/T_2$ des protons, qui sont associés aux relaxivités r_1 et r_2 .

Il faut savoir que quels que soient les tissus observés, le temps de relaxation T_1 (on parle de relaxation spin-réseau) associé à l'aimantation selon l'axe du champ magnétique (z), sera plus long que le temps T_2 , associé à la relaxation spin-spin selon le plan xOy .

Nous nous concentrerons dans la suite sur les agents de contraste permettant d'agir sur le temps de relaxation longitudinale T_1 [71].

1.5 Les agents à base d'ions paramagnétiques : cas des complexes de Gadolinium

1.5.1 Le Gadolinium

Grâce à la présence de ses sept électrons non appariés, Gd(III) a un moment magnétique théorique très élevé, de 7.94 magnétons de Bohr (μ_B), alors que celui de Fe(III) (haut spin) n'est que de 5.92 μ_B . Plus le nombre d'électrons non appariés est grand et plus l'interaction magnétique entre le spin nucléaire des protons de l'eau et le spin électronique du gadolinium sera forte. Ainsi, la configuration électronique de Gd(III) ($[Xe]4f^7$) en fait une espèce de choix [72] parmi les cations métalliques susceptibles d'accélérer la relaxation nucléaire en IRM. Le gadolinium, comme les autres éléments dits $4f$, perd facilement trois électrons pour donner l'ion Gd^{3+} . C'est sous cette forme qu'il est utilisé dans le cadre de l'IRM.

Malheureusement, Gd^{3+} est extrêmement toxique sous sa forme libre. En effet, son rayon ionique de 1.02 Å est très proche de celui de Ca^{2+} égal à 0.99 Å. Le gadolinium peut donc entrer en compétition avec le calcium dans des processus calcium-dépendants du corps humain,

et créer ainsi de graves dommages. Le gadolinium peut aussi remplacer d'autres métaux par réactions de transmétallation, comme le zinc, présents dans le corps humain.

Il est donc primordial d'utiliser Gd^{3+} sous forme complexée [73], afin d'en annihiler les effets toxiques, tout en gardant les électrons célibataires disponibles, nécessaires dans le cadre de l'IRM.

1.5.2 Les agents chélatants

La toxicité de Gd^{3+} rend indispensable sa complexation, plus précisément sa chélation afin de pouvoir l'utiliser sans risque pour le patient. Les agents chélatants sont des ligands organiques qui peuvent appartenir à deux types de familles : les polyaminocarboxylates linéaires et les macrocycliques [74–84]. Les chélates de gadolinium ainsi obtenus sont aussi appelés des contrastophores.

La plupart des agents de contraste cliniquement approuvés et utilisés dans le monde sont à base de gadolinium (Gd^{3+}) et varient selon le ligand chélatant [2].

Certains agents chélatants sont linéaires, comme dans le cas de l'espèce neutre [$Gd(DTPA-BMA)(H_2O)$] (Omniscan, chez Nycomed Amersham) et de l'espèce chargée [$Gd(DTPA)(H_2O)$]²⁻ (Magnevist, chez Schering).

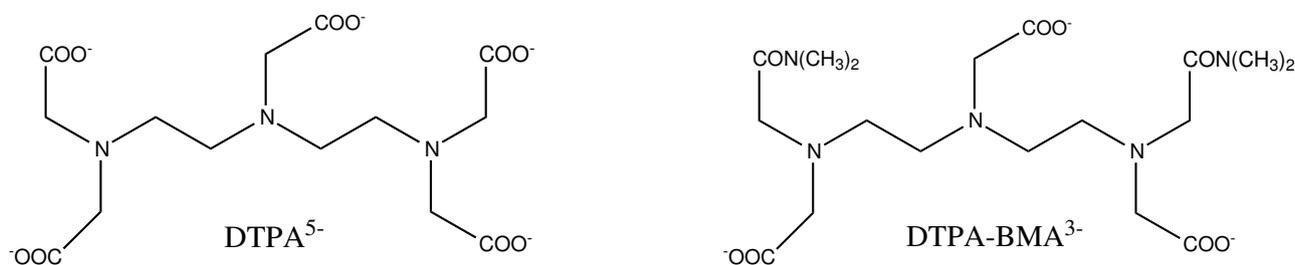


FIGURE 1.6 – Ligands linéaires DTPA et DTPA-BMA

D'autres ligands sont des macrocycles qui donnent l'espèce chargée [$Gd(DOTA)(H_2O)$]⁻ (Dotarem, chez Guerbet) et neutre [$Gd(HP-DO3A)(H_2O)$] (ProHance, chez Bracco).

Les agents de contraste utilisés doivent répondre à deux critères principaux. Ils doivent tout d'abord être extrêmement stables afin de prévenir tout effet dû au relargage de l'ion paramagnétique, mais ils doivent aussi être le plus efficace possible car la précision de l'examen en dépend. L'enjeu est donc de réussir à combiner au mieux ces deux contraintes. Pour cela, il est important de connaître les critères permettant de moduler l'efficacité de l'agent. Il est nécessaire de bien en comprendre les origines, les impacts, et les limites.

Dans cette optique, nous avons au cours de ma thèse étudié en particulier les propriétés magnétiques d'un agent de contraste commercial : le ProHance [85, 86]. Cet agent est un

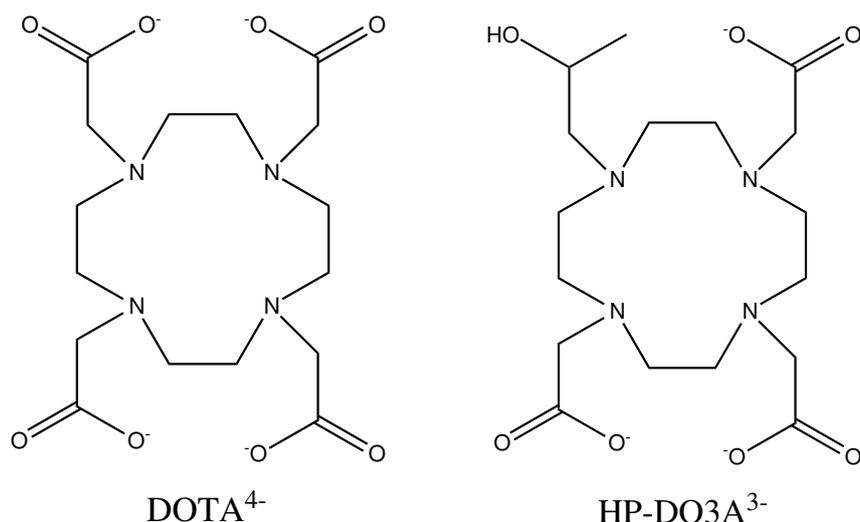


FIGURE 1.7 – Ligands macrocycliques DOTA et HP-DO3A

complexe macrocyclique de Gd^{3+} , ce qui lui permet d'être stable thermodynamiquement et cinétiquement. De plus, le complexe est neutre, ce qui évite de possibles désagréments de variation d'osmolalité lors de l'injection.

Concernant les contributions magnétiques permettant d'augmenter le temps de relaxation T_1 , elles sont classiquement réparties en deux catégories [87] :

- les contributions de sphère interne, qui résultent des molécules d'eau coordonnées au métal et dépendent du temps de diffusion rotationnelle du complexe, du temps de résidence d'une molécule d'eau coordonnée au cation et des temps de relaxation électronique T_{1e} et T_{2e} . Ces contributions de sphère interne vont bien sûr dépendre du nombre de molécules d'eau coordonnées, appelé nombre d'hydratation du complexe. Or, les ligands utilisés pour les agents de contraste sont multidentates laissant peu de sites de fixation disponibles sur le cation métallique. Ainsi le nombre de molécules d'eau impliquées dans le phénomène de sphère interne est faible de sorte que la contribution de sphère externe est significative.
- les contributions de sphère externe [88, 89] qui sont généralement moins importantes. Les interactions de type longue portée de Gd^{3+} avec les molécules d'eau du solvant animées d'un mouvement de diffusion translationnelle définissent la contribution de sphère externe. En effet, la diffusion des molécules d'eau autour du complexe entraîne des fluctuations du champ magnétique local ressenti par les atomes d'hydrogène de l'eau. Tout paramètre influant sur ces interactions a donc un impact sur la contribution de sphère externe.

1.5.3 Propriétés du ligand et paramètres d'influence de la relaxation

Le ligand qui chélate le cation métallique joue un rôle primordial car c'est principalement sur ce ligand que des améliorations peuvent être réalisées concernant la relaxation. En effet, l'efficacité de l'agent dépend de plusieurs facteurs, qui dépendent tous (au-delà du choix du

cation) des propriétés du ligand [76, 90–96].

Un bon ligand doit donc conduire à une bonne solubilité du complexe formé dans l'eau, une bonne stabilité thermodynamique et cinétique de ce complexe, et la coordination d'un maximum de molécules d'eau (une au minimum) à l'ion pour maximiser la contribution de sphère interne.

De nombreux paramètres influencent la relaxivité des complexes de gadolinium, et beaucoup sont liés à l'architecture du complexe [79]. Aujourd'hui, les agents de contraste utilisés sont loin d'optimiser tous ces paramètres et ne donnent donc pas accès à la meilleure relaxivité possible. Il est donc nécessaire de se pencher sur chaque paramètre impactant le temps de relaxation et de définir les meilleures stratégies permettant d'améliorer ces agents.

Ces paramètres, importants pour l'optimisation du temps de relaxation, et sur lesquels les chercheurs ont commencé à apporter des solutions, sont :

- une optimisation de la constante de vitesse d'échange de la molécule d'eau coordonnée au cation métallique avec le bulk [97–103]. Pour l'instant cet échange est trop lent chez les agents commerciaux ; l'optimisation du paramètre passe donc par une accélération de la vitesse d'échange de la molécule d'eau coordonnée. Mais l'échange ne doit pas non plus se faire de manière trop rapide afin de laisser le temps à la relaxation de s'effectuer, un compromis doit donc être trouvé.
- une augmentation du nombre d'hydratation du cation. En effet, plus le nombre d'hydratation est élevé et plus la relaxation est importante. Or, le cation devant déjà être chélaté pour être stabilisé et éviter ainsi les problèmes de toxicité, il reste peu de place pour la coordination de molécules d'eau à l'ion. Le choix du ligand doit donc prendre en compte cet objectif et permettre d'atteindre la stabilité du complexe en laissant libre un ou des sites de coordination. Actuellement, la plupart des agents ont un nombre d'hydratation de un, et très peu vont au delà ; une marge de progression est donc envisageable.
- le coefficient de diffusion rotationnelle du complexe va aussi jouer un grand rôle dans l'efficacité. Il faut en effet optimiser la vitesse de rotation en jouant sur la taille du ligand pour obtenir la relaxivité maximale dans le champ de l'imageur utilisé. Dans les imageurs standards opérant à 1.5 T, une rotation lente est nécessaire [94].
- les temps de relaxation électronique de spin T_{1e} et T_{2e} ont aussi un impact sur la relaxation [104].

1.6 Conclusion

Dans la suite de cette étude, nous nous intéresserons principalement à un agent de contraste commercialisé sous le nom de ProHance, qui est un complexe de gadolinium. Cet agent permet donc de profiter des points positifs du gadolinium, à savoir les sept électrons non appariés qui permettent une forte interaction entre le spin électronique du gadolinium et le spin nucléaire des protons de l'eau. Ce cation possède aussi un nombre de coordination élevé de neuf qui

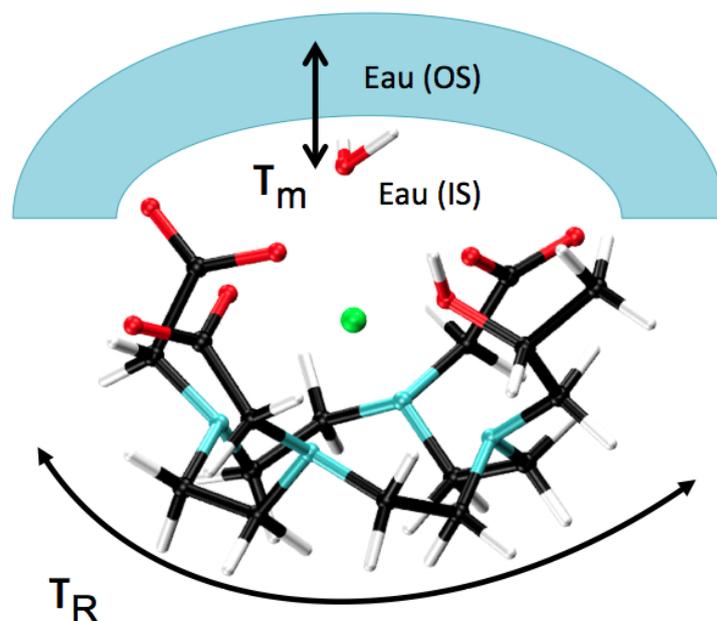


FIGURE 1.8 – Agent de contraste solvatoé, différentes contributions à la relaxation.

permet dans le cas du ProHance une chélation de huit des sites de coordination par le ligand, laissant un site libre pour la fixation d'une molécule d'eau.

Notre étude sur le ProHance est basée sur les fluctuations de certaines de ses propriétés magnétiques, comme l'interaction hyperfine et le ZFS (Zero-Field Splitting). Nous verrons quelle est l'origine des fluctuations rapides de l'interaction hyperfine et nous nous intéresserons à la valeur et aux fluctuations du ZFS, qui est une quantité liée au temps de relaxation électronique T_{1e} . Les différentes quantités physiques étudiées sont détaillées dans le chapitre suivant.

Chapitre 2

Interactions électroniques, magnétiques, relaxation et simulation moléculaire

En chimie quantique, des approximations sont nécessaires pour simplifier les calculs. La plus couramment utilisée est l'approximation de Born-Oppenheimer qui consiste à supposer que les électrons vont instantanément s'adapter aux mouvements des noyaux, ce qui est valide dans notre cas puisque les électrons et les noyaux ont des masses très différentes.

Dans les molécules organiques, les électrons ont des vitesses faibles devant la vitesse de la lumière de sorte que leur dynamique est non relativiste. En revanche, dans le cas des atomes et des ions lourds comme Gd^{3+} , les électrons de coeur, fortement accélérés par l'attraction de Coulomb des noyaux, ont un comportement relativiste. Ce comportement rejaille sur celui des électrons magnétiques $4f$ de Gd^{3+} et donc sur leur interaction avec les spins des protons, laquelle donne la relaxivité. La manière directe de rendre compte des vitesses électroniques relativistes est d'utiliser le formalisme de Dirac où les mouvements de tous les électrons sont explicitement décrits par des équations relativistes. Une procédure allégée est de se limiter à la dynamique des électrons externes incluant ceux de la sous-couche $4f$ de Gd^{3+} . Les mouvements de ces électrons sont suffisamment lents pour être décrits par la théorie quantique non relativiste et les effets qu'ils subissent de la part des électrons relativistes de coeur sont traités de manière approchée dans leur hamiltonien par un terme d'énergie effective, appelé pseudopotentiel.

Dans ce chapitre, je développe brièvement l'introduction des effets relativistes [105] dans les équations fondamentales de la mécanique quantique et nous verrons comment apparaissent dans ces équations les différents termes auxquels nous nous intéresserons par la suite.

2.1 Les hamiltoniens relativistes

Une des équations fondamentales en mécanique quantique est l'équation de Schrödinger qui permet de décrire l'évolution de particules non relativistes.

La mise en évidence de la dualité onde-corpuscule de la lumière, permettant de considérer la lumière comme une particule (le photon) ou comme une onde électro-magnétique, a amené à une

généralisation de cette approche à tout type de particule. Ainsi, le physicien Erwin Schrödinger établit en 1925 une équation permettant de calculer l'évolution spatiale et temporelle de la fonction d'onde $\phi(r, t)$ associée à toute particule. Ainsi pour une particule soumise à une énergie potentielle $V(\vec{r})$, Schrödinger écrit :

$$\frac{-\hbar^2}{2m}\Delta\phi(r, t) + V(r)\phi(r, t) = i\hbar\frac{\partial\phi(r, t)}{\partial t}. \quad (2.1)$$

Dans sa version indépendante du temps, cette équation s'écrit de manière abrégée sous la forme :

$$H\phi = E\phi, \quad (2.2)$$

avec le couple (H, E) dont les termes renvoient respectivement à l'hamiltonien et à l'énergie du système considéré.

2.1.1 Équations de Klein-Gordon

L'équation de Schrödinger étant non invariante Lorentzienne et ne prenant pas en compte les aspects relativistes, une version relativiste de cette équation fut établie par les physiciens Oskar Klein et Walter Gordon en 1926.

Ainsi, l'équation relativiste donnant l'énergie d'une particule isolée devient :

$$E^2 = c^2p^2 + m^2c^4, \quad (2.3)$$

où l'énergie E du système s'exprime comme

$$E = i\hbar\frac{\partial}{\partial t} \quad (2.4)$$

et la quantité de mouvement p comme

$$p = -i\hbar\nabla. \quad (2.5)$$

En partant de l'expression de l'énergie relativiste (Eq.2.3), on établit l'équation suivante, considérée comme l'équivalent relativiste de l'équation de Schrödinger :

$$-\hbar^2\frac{\partial^2\phi(r, t)}{\partial t^2} = -\hbar^2c^2\Delta\phi(r, t) + m^2c^4\phi(r, t). \quad (2.6)$$

Pour établir cette dernière équation, il suffit de partir de l'expression de l'énergie relativiste et d'introduire les relations d'énergie et de quantité de mouvement :

$$\begin{aligned} E^2 &= c^2p^2 + m^2c^4 \\ \Rightarrow (i\hbar\frac{\partial\phi}{\partial t})^2 &= c^2(-i\hbar\nabla\phi)^2 + m^2c^4\phi \\ \Rightarrow -\hbar^2\frac{\partial^2\phi}{\partial t^2} &= -\hbar^2c^2\Delta\phi + m^2c^4\phi \end{aligned} \quad (2.7)$$

L'approche de Klein-Gordon présentée ici ne tient pas compte de différents problèmes. Tout d'abord, cette équation possède une dérivée seconde en t , ce qui suppose donc de connaître non seulement la fonction d'onde $\phi(r, t)$, mais aussi sa dérivée première, afin de pouvoir en déterminer son évolution. De plus, la densité qui peut être associée à cette équation peut prendre des valeurs négatives du fait de la relation moment-énergie, ce qui nous empêche donc de la rapprocher de la notion de densité de probabilité. Enfin, la notion de spin est absente de cette définition, ce qui en fait une approche compatible avec des systèmes de spin nul, mais pose problème pour les autres systèmes. Par exemple, une fonction d'onde d'un électron ne pourra pas être représentée par cette équation.

2.1.2 Equation de Dirac

Jusqu'alors, les particules étaient considérées comme ponctuelles, sans structure ou degrés de liberté interne. On pouvait donc les exprimer à l'aide d'une fonction d'onde ne dépendant que de la position et du temps, $\phi(\vec{r}, t)$. Or cette description est insuffisante puisque l'électron possède un moment magnétique propre, indépendant de tout mouvement de rotation dans l'espace. De l'existence de ce moment magnétique découle un moment cinétique dit intrinsèque que l'on appelle spin.

En 1928, Dirac formula donc une équation linéaire qui s'appliquait dans le cadre de la mécanique relativiste de l'électron :

$$H^{\text{Dirac}}\phi = (c\alpha_i p + \beta mc^2)\phi, \quad (2.8)$$

avec les facteurs α_i ($i = 1, 2, 3$) et β définis tels que la relation relativiste moment-énergie soit vérifiée. On parle alors des représentations de Dirac-Pauli où les matrices α_i et β sont de rang 4 :

$$\alpha_i = \begin{pmatrix} 0 & \sigma_i \\ \sigma_i & 0 \end{pmatrix}, \beta = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} \quad (2.9)$$

et où les σ_i sont les matrices de spin de Pauli :

$$\sigma_1 = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}, \sigma_2 = \begin{pmatrix} 0 & -i \\ i & 0 \end{pmatrix}, \sigma_3 = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} \quad (2.10)$$

Dans le cas d'une particule soumise à un champ magnétique, cas qui nous intéresse, il suffira donc de bien exprimer l'hamiltonien H^{Dirac} .

Les solutions de l'équation 2.8 sont des vecteurs à 4 composantes, compte-tenu des rangs des matrices α_i et β . On peut écrire ces solutions sous la forme de fonctions d'onde $\phi_{i=1,2,3,4}$ associées respectivement à des énergies $E_{i=1,2,3,4}$, telles que :

$$\phi_i = \begin{pmatrix} \phi_1 \\ \phi_2 \\ \phi_3 \\ \phi_4 \end{pmatrix} \quad (2.11)$$

Résoudre l'équation de Dirac dans le cas d'une particule isolée revient à définir quatre solutions dégénérées deux à deux à partir de quatre équations à quatre inconnues. Deux de ces solutions seront alors reliées à une valeur de l'énergie E_+ positive et les deux autres solutions à une énergie négative E_- . Il est d'usage de regrouper ces solutions afin de définir l'ensemble des fonctions d'onde solution comme :

$$\phi = \begin{pmatrix} \phi_+ \\ \phi_- \end{pmatrix} \quad (2.12)$$

ϕ_+ faisant référence aux solutions dites "larges composantes" et ϕ_- aux solutions "petites composantes".

Une fois le système soumis à un potentiel vecteur A , on peut alors réécrire l'équation de Dirac sous la forme :

$$\begin{pmatrix} V & c\sigma\pi \\ c\sigma\pi & V - 2c^2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_+ \\ \phi_- \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \phi_+ \\ \phi_- \end{pmatrix} \quad (2.13)$$

Avec $\pi = p - A$ le moment généralisé dépendant du champ appliqué et σ les matrices de Pauli définies précédemment, et V le potentiel externe. Comme précédemment, les fonctions d'onde ϕ_+ et ϕ_- sont associées respectivement à une fonction d'onde "large composante" liée aux énergies positives, et à une fonction d'onde "petite composante" liée aux énergies négatives.

2.1.3 Equation de Dirac-Coulomb-Breit

Afin de pouvoir traiter des systèmes à plusieurs particules, il peut être intéressant de chercher à introduire une manière de traiter l'interaction électronique.

La première étape de cette correction consiste à introduire les interactions de Coulomb de type noyau-électron et électron-électron. L'hamiltonien devient alors :

$$H^{\text{DC}} = \sum_i \left(H_i^{\text{Dirac}} - \sum_k \frac{Z_k}{|r_i - R_k|} \right) + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \frac{1}{r_{ij}}, \quad (2.14)$$

où r_{ij} décrit la distance entre les électrons i et j , et R_k la position du noyau k . Or, les interactions décrites dans ce cas sont en fait instantanées, ce qui implique une perte de l'invariance par transformation de Lorentz.

Le terme de Coulomb ne correspond qu'à une première approche de l'interaction électronique. Afin d'apporter des corrections d'ordre supérieur, une correction dite de Breit peut être introduite et permettre de construire un hamiltonien électronique relativiste approché :

$$H_{ij}^{\text{Breit}} = -\frac{1}{r_{ij}} \left(\alpha_i \alpha_j - \frac{(\alpha_i r_{ij})(\alpha_j r_{ij})}{2r_{ij}^2} \right). \quad (2.15)$$

L'hamiltonien incorporant ces deux corrections est l'hamiltonien de Dirac-Coulomb-Breit et peut s'écrire :

$$H^{\text{DCB}} = \sum_i H_i^{\text{Dirac}} - \sum_{i,k} \frac{1}{|r_i - R_k|} + \frac{1}{2} \left(\sum_{ij} \frac{1}{r_{ij}} + H_{ij}^{\text{Breit}} \right). \quad (2.16)$$

2.2 Hamiltonien à deux composantes

Numériquement parlant, il est actuellement possible de résoudre de façon approchée l'équation de Dirac et donc de travailler avec des fonctions d'onde à quatre composantes. Mais ces calculs sont très coûteux et, dans le cadre de la chimie quantique, seules les solutions d'énergie positives sont nécessaires.

Il est intéressant de chercher à approximer l'équation de Dirac afin d'obtenir des équations à deux composantes, en gardant uniquement les grandes composantes de la fonction d'onde associées à une énergie positive. Pour cela, il est possible de diagonaliser en bloc l'hamiltonien de Dirac initial en passant par une transformation unitaire permettant de séparer la partie associée aux énergies positives de la partie associée aux énergies négatives et ainsi isoler les composantes d'intérêt pour le système étudié. La deuxième solution pour simplifier l'équation, est d'éliminer les petites composantes de la fonction d'onde pour ne garder dans la résolution que les grandes composantes.

2.2.1 Transformation de Foldy - Wouthuysen

Afin d'établir l'hamiltonien de Breit-Pauli, la transformation unitaire de Foldy-Wouthuysen [106] peut être appliquée.

Foldy et Wouthuysen ont mis au point une transformation permettant de découpler les grandes et petites composantes de la fonction d'onde à l'aide d'une transformation unitaire qui va diagonaliser en bloc les quatre composantes de l'hamiltonien. Ainsi, avec \hat{D} l'hamiltonien de Dirac-Coulomb-Breit, et U la transformation unitaire, l'application de la transformation donne :

$$\hat{H} = U^* \hat{D} U = \begin{pmatrix} \hat{h}_+ & 0 \\ 0 & \hat{h}_- \end{pmatrix} \quad (2.17)$$

L'idée de la transformation unitaire repose, après la séparation des termes, en un développement en $\frac{v}{c}$ de l'expression en série de Taylor. Ainsi, tant que la série de Taylor n'est pas

tronquée, mais définie de manière complète, l'expression est exacte, et conduit aux mêmes valeurs propres de l'énergie que l'expression non développée.

Différents hamiltoniens peuvent alors être définis selon la troncature effectuée dans le développement limité. D'autres approches utilisent d'autres types de développements limités, c'est le cas de ZORA qui sera abordé dans la dernière section du **Chapitre**.

2.2.2 Hamiltonien de Pauli-Breit

Afin d'obtenir l'hamiltonien de Breit-Pauli (BP), il est nécessaire d'appliquer la transformation de Foldy - Wouthuysen et de s'arrêter à un développement de Taylor en $\frac{v^2}{c^2}$.

Dans le cas d'un système en contact avec un potentiel vecteur A_{ext} , l'hamiltonien de Breit-Pauli incluant les termes mono et bi-électroniques s'écrit dans le cas de l'interaction entre deux électrons :

$$H^{BP} = \sum_{i=1}^N H^{Pauli}(i) + \sum_{i>j}^N O^{BP}(i, j). \quad (2.18)$$

Il peut être décomposé en différents termes :

$$H^{BP} = H^{NR} + H^{MV} + H^{D1} + H^{D2} + H^{SO1} + H^{SO2} + H^{SS} + H^{OO} \quad (2.19)$$

avec l'hamiltonien de base non relativiste H^{NR} :

$$H^{NR} = \frac{1}{2} \sum_i p_i^2 - \sum_{i,k} \frac{Z_k}{|r_i - R_k|} + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \frac{1}{r_{ij}} + \frac{1}{2} \sum_{k \neq l} \frac{Z_k Z_l}{|R_k - R_l|}. \quad (2.20)$$

L'opérateur masse-vitesse H^{MV} permet d'appliquer une correction à l'énergie cinétique des électrons, reliée à la variation de la masse électronique, qui elle est liée à la vitesse c :

$$H^{MV} = -\frac{1}{8c^2} \sum_i p_i^4. \quad (2.21)$$

Les termes H^{D1} et H^{D2} sont les hamiltoniens de Darwin mono-électroniques et bi-électroniques. L'hamiltonien H^{D1} induit une correction à la distance entre les électrons et le noyau, et l'hamiltonien H^{D2} réduit la répulsion entre les électrons.

$$H^{D1} = \frac{\pi}{2c^2} \sum_{i,k} Z_k \delta(|r_i - R_k|) \quad (2.22)$$

$$H^{D2} = -\frac{\pi}{2c^2} \sum_{i \neq j} \delta(r_{ij}) \quad (2.23)$$

Ces quatre premiers termes de l'hamiltonien de Breit-Pauli sont des corrections relativistes dites scalaires. Les deux derniers termes suivants, H^{SO1} et H^{SO2} , sont les termes de couplage Spin-Orbite mono-électronique et bi-électronique. Enfin, les deux derniers termes correspondent

aux interactions de type Spin-Spin H^{SS} et Orbite-Orbite H^{OO} .

L'avantage de cet hamiltonien de Breit-Pauli est qu'il s'écrit sous une forme simple et que chaque terme est associé à un effet physique. Cet hamiltonien va donc nous permettre de nous pencher sur les termes associés à la relaxation, comme cela sera explicité dans le paragraphe suivant.

2.3 Hamiltonien total

Notre hamiltonien total va être réécrit à partir de l'hamiltonien de Breit-Pauli en fonction de l'origine physique des différents termes. A l'hamiltonien de Breit-Pauli développé précédemment, il faut ajouter les termes issus de l'effet du champ magnétique qui est appliqué dans le cas des études liées à la résonance magnétique nucléaire. Ce champ magnétique va alors induire des termes dit de Zeeman qui vont comporter toutes les interactions possibles entre le champ et le spin.

Cet hamiltonien va donc comporter :

- un terme de base non relativiste H^{NR} ,
- des termes scalaires relativistes : corrections masse-vitesse et de Darwin H^{SC} ,
- des termes de couplages Spin-Orbite : mono et bi-électronique H^{SO} ,
- des termes d'interaction entre le spin et le champ : termes de Zeeman nucléaire, Zeeman spin-orbite et Zeeman spin-électron H^{Zeeman} ,
- des termes d'interaction spin-spin : interaction électronique de type spin-spin, interaction de type dipôle-dipôle entre le noyau et le spin électronique, terme de contact de Fermi H^{SS} .

$$H = H^{NR} + H^{SC} + H^{SO} + H^{Zeeman} + H^{SS} \quad (2.24)$$

L'hamiltonien décrivant les interactions de type Spin-Spin va nous permettre de mettre en avant les termes d'intérêt pour notre étude : l'interaction entre deux spins électroniques dans le cas du Zero-Field Splitting et l'interaction entre le spin nucléaire du noyau (proton) et le spin électronique (du gadolinium) pour l'interaction hyperfine. Ces termes seront détaillés par la suite.

2.4 Hamiltonien effectif : vers les hamiltoniens de Spin

En RMN, il est courant de définir un hamiltonien effectif pour décrire les interactions en jeu entre des spins électroniques S^{eff} et des spins nucléaires I^{eff} dits "effectifs". Cette notion de spins effectifs permet de séparer l'hamiltonien initial en une somme d'hamiltoniens mono-électroniques ou regroupés en paquet d'électrons interagissant fortement entre eux.

Notre étude s'intéresse aux effets des interactions entre moments magnétiques de spin ayant un impact sur la relaxation IRM. Nous allons donc définir un hamiltonien effectif H_{eff} permettant de prendre en compte ces interactions.

2.4.1 Principe de l'hamiltonien effectif

Considérons pour un système, un hamiltonien H_0 associé à une fonction d'onde ϕ_0 . Cet hamiltonien est associé à l'état non perturbé du système. En appliquant une perturbation H' liée à l'application d'un champ magnétique, on prend en compte les spins électroniques et nucléaires du système qui induisent une levée de dégénérescence des niveaux énergétiques du système.

$$H = H_0 + H' \quad (2.25)$$

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés aux petites levées de dégénérescence induites par l'application de l'hamiltonien perturbatif H' sur les niveaux d'énergie non perturbés. Le but est d'isoler les niveaux énergétiques qui sont d'intérêt pour une étude RMN.

L'idée est alors de partitionner la matrice de l'hamiltonien pour faire ressortir les niveaux d'intérêt que l'on va noter a , pour notre étude :

$$\begin{pmatrix} H_{AA} & H_{AB} \\ H_{BA} & H_{BB} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C_a \\ C_b \end{pmatrix} = E \begin{pmatrix} C_a \\ C_b \end{pmatrix}, \quad (2.26)$$

ce qui est équivalent à :

$$H_{AA}C_a + H_{AB}C_b = EC_a \quad (2.27)$$

$$H_{BA}C_a + H_{BB}C_b = EC_b \quad (2.28)$$

La construction d'un hamiltonien effectif consiste à définir un hamiltonien ne dépendant que du groupe d'états a mais tenant compte de l'impact du groupe b à travers les coefficients de a .

$$H_{eff}(C_a) = E(C_a) \quad (2.29)$$

Ensuite, en développant les termes selon la théorie des perturbations, on fait ressortir les relations importantes pour le groupe d'états a :

$$\langle \phi_a | H_{eff} | \phi'_a \rangle = \delta_{aa'} E_a + \langle \phi_a | H' | \phi'_a \rangle + \sum_{\phi_b} \frac{\langle \phi'_a | H' | \phi_b \rangle \langle \phi_b | H' | \phi_a \rangle}{E_a - E_b} + \dots \quad (2.30)$$

Nous nous arrêterons dans l'expression précédente au développement au second ordre en perturbation.

Il s'agit ensuite d'exprimer les termes obtenus en tant qu'hamiltonien de spin. Pour cela, il faut projeter les termes sur les opérateurs de spin que sont S et I en ne gardant que les termes bilinéaires. Ceci nous permet d'obtenir au premier ordre, dans le cas de notre système, les termes

d'hamiltonien Zeeman : Zeeman nucléaire (interaction du champ \vec{B} avec le moment magnétique nucléaire I) et Zeeman électronique (interaction du champ \vec{B} avec le moment magnétique de spin S). Au deuxième ordre, on obtient les termes hyperfin et le zero-field splitting.

Ainsi, l'utilisation de l'hamiltonien effectif permet de retrouver les hamiltoniens de spin d'intérêt pour l'étude de phénomènes physiques entrant en jeu dans l'IRM.

2.4.2 Application à l'équation de Breit-Pauli : hamiltoniens de spin

Une fois le principe de l'hamiltonien effectif appliqué, les notions de spins électroniques S^{eff} et de spins nucléaires I^{eff} dit "effectifs" sont établies, et l'hamiltonien s'écrit alors

$$H_{eff} = H_{\text{Electronique}}^{\text{Zeeman}} + H_{\text{Nucléaire}}^{\text{Zeeman}} + H_{\text{Hyperfin}} + H_{\text{ZFS}} + H_{\text{Quadrupolaire}} + H_{\text{noyaux-noyaux}} \quad (2.31)$$

On retrouve les termes d'effet Zeeman électronique, d'effet Zeeman nucléaire, l'interaction hyperfine et le ZFS (Zero-Field Splitting). Enfin, les deux derniers termes correspondent aux interactions de type nucléaire quadrupolaire et aux interactions agissant entre deux spins nucléaires, et seront négligés par la suite. Les différents termes obtenus permettent de définir les hamiltoniens de spin des interactions nous intéressant particulièrement dans le cadre de l'IRM.

Ainsi, en prenant en compte les notations :

- \hat{S} l'opérateur de spin électronique,
- \hat{I} l'opérateur de spin nucléaire,
- β le magnéton de Bohr ($\beta = 1.3316 \times 10^{-4}$ MHz T⁻¹),
- β_N le magnéton nucléaire ($\beta_N = 7.2521 \times 10^{-8}$ MHz T⁻¹),
- g_e la valeur de g pour l'électron libre ($g_e = 2.002319$),
- g_N la valeur de g pour le noyau,

on peut exprimer les différentes parties de l'hamiltonien effectif.

Le ZFS (Zero-Field Splitting) représente l'interaction de deux spins électroniques effectifs :

$$H_{\text{ZFS}} = S^{eff} . D . S^{eff}, \quad (2.32)$$

où le tenseur D permet d'exprimer le couplage entre les deux électrons effectifs et contient les contributions de type spin-spin et spin-orbite.

L'interaction entre un spin effectif S_{eff} et le spin nucléaire I_{eff} du noyau M correspond à l'interaction hyperfine et s'écrit :

$$H_{\text{Hyperfin}} = \sum_{A=1}^M S^{eff} A I_A^{eff} \quad (2.33)$$

La somme exprimée en équation 2.33 permet de prendre en compte l'intégralité des noyaux dits "magnétiques" de la molécule. Le tenseur A permet de prendre en compte les orientations-dépendances du champ magnétique produit par les noyaux. Ce terme peut être décomposé en

deux contributions : une dite isotropique, qui est orientation-indépendante, et une autre, dite anisotropique :

$$A = A_{\text{iso}} + A_{\text{aniso}} \quad (2.34)$$

Ces deux termes correspondent aux constantes de couplage hyperfin sur lesquels nous reviendrons dans le **Chapitre 4**.

Enfin, deux termes font référence à l'effet Zeeman. Cet effet peut se décomposer en une partie nucléaire et une partie électronique :

$$H^{\text{Zeeman}} = \underbrace{\beta B g_e S^{\text{eff}}}_{\text{Zeeman électronique}} - \sum_A \underbrace{\beta_N g_N^{(A)} I_A^{\text{eff}} B}_{\text{Zeeman nucléaire}} \quad (2.35)$$

L'effet Zeeman a pour conséquence une levée de dégénérescence des niveaux électroniques.

2.4.3 Hamiltoniens d'intérêt : H_{Hyperfin} et H_{ZFS}

Les deux hamiltoniens qui vont nous intéresser dans cette thèse sont l'hamiltonien hyperfin et l'hamiltonien associé au Zero-Field Splitting.

Hamiltonien associé à l'interaction hyperfine

Ce terme lié à l'interaction hyperfine peut être écrit comme :

$$H_{\text{Hyperfin}} = S^{\text{eff}} . A . I^{\text{eff}}, \quad (2.36)$$

avec A le tenseur hyperfin :

$$A = \begin{pmatrix} A_{xx} & A_{xy} & A_{xz} \\ A_{yx} & A_{yy} & A_{yz} \\ A_{zx} & A_{zy} & A_{zz} \end{pmatrix} \quad (2.37)$$

Ce tenseur peut être diagonalisé pour donner A_{diag} qui est alors décomposable en deux termes distincts, un terme scalaire isotropique et une matrice diagonale faisant ressortir les axes principaux du tenseur, associée à la composante anisotropique :

$$A_{\text{diag}} = A_{\text{iso}} \mathbb{1} + T. \quad (2.38)$$

Le terme A_{iso} , constante de couplage hyperfin isotropique, est un terme de contact. On parle alors de contact de Fermi. Il est lié à la densité de spin au noyau, comme indiqué dans la formule suivante :

$$A_{\text{iso}}(N) = \frac{4\pi}{3S} \beta_e \beta_N g_e g_N \rho^{\alpha-\beta}(R_N) \quad (2.39)$$

La constante isotropique peut être assimilée à un champ magnétique généré par le moment magnétique électronique au centre même du noyau.

La matrice T de l'équation 2.38 correspond à la contribution dipolaire anisotropique qui elle, est non locale, et liée à une intégrale sur tout l'espace de la densité électronique (extension de la densité de spin). Ce tenseur est assimilable à une interaction magnétique de type dipôle-dipôle entre des moments magnétiques nucléaires et électroniques.

$$T_{ij}(N) = \frac{\mu_0}{2S\hbar} \beta_e \beta_N g_e g_N \int \rho^{\alpha-\beta}(r) \frac{(r - R_N)^2 \delta_{ij} - 3(r_i - R_{Ni})(r_j - R_{Nj})}{(r - R_N)^5} dr \quad (2.40)$$

Dans chacune des dernières équations, β_e et β_N correspondent respectivement aux magnétons de Bohr et Nucléaire, g_e et g_N sont les valeurs g des électrons libres et nucléaire, S est le spin total de la molécule, μ_0 est la perméabilité du vide. Ces différentes composantes sont aussi fonctions de la densité de spin notée $\rho^{\alpha-\beta}(r) = \rho^\alpha(r) - \rho^\beta(r)$.

Hamiltonien associé au Zero-Field Splitting

Le zero-field Splitting (ZFS) correspond à une levée de dégénérescence des niveaux électroniques à champ nul. Son expression correspond à un terme d'ordre 2 issu du couplage spin-orbite. Ce phénomène est décrit alors par l'hamiltonien :

$$H_{ZFS} = \hat{S}^{eff} D \hat{S}^{eff} \quad (2.41)$$

où S^{eff} est l'opérateur de spin sur la fonction d'onde effective du système, et D est la matrice tensorielle :

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}. \quad (2.42)$$

Cette matrice D est diagonalisable, ce qui permet de faire ressortir les axes principaux du tenseur et de définir trois couples de vecteurs propres - valeurs propres :

$$D^{diag} = \begin{pmatrix} D_x & 0 & 0 \\ 0 & D_y & 0 \\ 0 & 0 & D_z \end{pmatrix}. \quad (2.43)$$

En se plaçant dans le repère local, on peut exprimer H_{ZFS} selon les axes principaux du tenseur :

$$H_{ZFS} = D[S_z^2 - \frac{1}{3}S(S+1)] + E(S_x^2 - S_y^2) + \frac{1}{3}Tr(D)S(S+1) \quad (2.44)$$

où le facteur D correspond à $D = D_z - \frac{1}{2}(D_x + D_y)$, et le facteur E vaut $E = \frac{1}{2}(D_x - D_y)$. Le terme $Tr(D)$ correspond quant à lui à la trace du tenseur D :

$$Tr(D) = D_x + D_y + D_z. \quad (2.45)$$

Le dernier terme, fonction de la trace du tenseur ne contribue pas à la levée de dégénérescence, il est donc souvent exclu des considérations et nous ferons de même dans l'étude qui suivra.

Ainsi, l'approche par l'hamiltonien effectif, nous permet d'avoir accès aux expressions des contributions spin-spin :

$$H_{\text{Spin-Spin}} = H^{\text{Zeeman}} + H_{\text{Hyperfin}} + H_{\text{ZFS}}. \quad (2.46)$$

Les termes qui vont nous intéresser dans le cadre de l'étude sur la relaxation en IRM vont être les termes hyperfins et ZFS. Ce sont eux que nous étudierons dans la suite.

2.5 La relaxation magnétique

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés à la relaxivité des protons des molécules d'eau qui est le phénomène d'intérêt pour l'IRM. Pour cela, nous nous sommes penchés sur les fluctuations de grandeurs physiques ayant un impact sur ces temps de relaxation. Cette relaxivité résulte de la dynamique des molécules, et de la relaxation des états de spin électronique du gadolinium [39]. Dans la suite, les termes de relaxation issus de la théorie de Solomon, Bloembergen et Morgan (SBM) sont brièvement détaillés [107, 108].

2.5.1 Décomposition du temps de relaxation

La première étape de la théorie de la relaxation a été introduite par Solomon et Bloembergen. Selon eux, les taux de relaxation longitudinaux et transversaux d'un atome dans un milieu considéré ont pour origine différentes contributions. Les contributions de types diamagnétique et paramagnétique peuvent être mises en évidence :

$$\left(\frac{1}{T_i}\right)^{\text{Tot}} = \left(\frac{1}{T_i}\right)^{\text{dia}} + \left(\frac{1}{T_i}\right)^{\text{para}}, \quad (2.47)$$

avec $i = 1, 2$. Le terme diamagnétique a pour origine la relaxation des noyaux en l'absence d'un composé paramagnétique, tandis que la composante paramagnétique provient de la fluctuation temporelle de l'interaction entre le moment magnétique des électrons non appariés du gadolinium et le moment magnétique du noyau du proton. C'est donc à cette composante paramagnétique que nous allons nous intéresser, puisqu'elle permet de définir la relaxivité dans le cas des complexes de gadolinium que nous allons étudier.

Plusieurs mécanismes d'interaction agissent sur le terme de relaxation paramagnétique, permettant de décomposer le temps de relaxation en trois composantes :

$$\left(\frac{1}{T_i}\right)^{\text{para}} = \left(\frac{1}{T_i}\right)^{\text{IS}} + \left(\frac{1}{T_i}\right)^{\text{OS}} + \left(\frac{1}{T_i}\right)^{\text{SS}} \quad (2.48)$$

Le mécanisme principal de relaxation, dit mécanisme de sphère interne (Inner Sphere (IS)), est dû à la coordination directe de molécules d'eau au centre métallique paramagnétique. Un

deuxième mécanisme est dit de sphère externe (Outer Sphere (OS)), il implique les molécules d'eau se trouvant à proximité du centre métallique, car celles-ci subissent également l'impact de l'ion paramagnétique, mais par des phénomènes de diffusion translationnelle. Enfin, le mécanisme de relaxation de seconde sphère (Second Sphere (SS)) est aussi impliqué dans la relaxation, car les molécules d'eau, liées par liaisons hydrogènes au ligand, subissent aussi l'effet de l'ion.

Dans la suite, nous nous intéresserons aux composantes longitudinales ($i = 1$) du temps de relaxation puisqu'il s'agit du terme prépondérant et d'intérêt pour l'IRM.

2.5.2 Mécanisme de sphère interne

La contribution paramagnétique de sphère interne est liée à la rotation du complexe, à l'échange des molécules d'eau situées en première sphère de coordination avec le solvant, à la relaxation électronique et aux fluctuations du terme hyperfin. Dans le cadre de notre étude, nous ne parlerons que des éléments influant le mécanisme de sphère interne qui est le mécanisme principal de relaxation, et que je décris dans le paragraphe suivant.

Le mécanisme de relaxation IS est décrit par les équations de Solomon-Bloembergen-Morgan (SBM), qui s'appuient sur les approximations suivantes :

- le spin électronique de l'ion paramagnétique est assimilé à un dipôle ponctuel localisé en son centre. Cette approximation a fait l'objet d'une procédure de validation dans le cadre de notre étude, à partir des propriétés du tenseur hyperfin (voir Chapitre 4).
- le facteur de Landé g est supposé isotrope.
- la rotation Brownienne du complexe est supposée isotrope.
- les fonctions de corrélation associées à la rotation du complexe et à l'échange de molécules d'eau ont des décroissances mono-exponentielles, associées aux temps de corrélation τ_r (rotation du complexe) et τ_m (échange de la molécule d'eau coordonnée).
- seule la levée de dégénérescence transitoire des niveaux électroniques du gadolinium est prise en compte.

Le temps de relaxation longitudinale est donc décrit par :

$$\left(\frac{1}{T_1}\right)^{\text{IS}} = \frac{qP_m}{T_{1M} + \tau_m}, \quad (2.49)$$

avec :

- P_m la fraction molaire de molécules d'eau liées au centre métallique paramagnétique (celle-ci peut être reliée à la concentration de l'espèce),
- τ_m le temps de résidence des molécules d'eau en première sphère de coordination,
- T_{1M} le temps de relaxation longitudinale d'une molécule d'eau si elle était coordonnée de manière permanente à l'ion Gd(III),
- q le nombre d'hydratation.

La relaxation T_{1M} est gouvernée par une interaction de type dipôle-dipôle et une interaction de contact dépendant du champ magnétique.

Dans le cas général, la relaxivité associée peut se décomposer selon une partie scalaire (SC) et une partie dipôle-dipôle (DD) :

$$\begin{aligned}
 (T_{1M})^{-1} &= (T_{1M}^{SC})^{-1} + (T_{1M}^{DD})^{-1} \\
 &= \frac{2}{3} \left(\frac{A}{\hbar} \right)^2 S(S+1) J(\omega_I - \omega_S, \tau_{e2}) + \frac{2}{15} \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 S(S+1) \hbar^2 \gamma_I^2 \gamma_S^2 \frac{1}{r_{MX}^6} \\
 &\times [6J(\omega_S + \omega_I, \tau_{c2}) + 3J(\omega_I, \tau_{c1}) + J(\omega_I - \omega_S, \tau_{c2})]
 \end{aligned} \tag{2.50}$$

Dans notre cas, le gadolinium est lié à l'oxygène de la molécule d'eau par une interaction de type charge-paire libre, impliquant une position relativement éloignée des atomes d'hydrogène, pour lesquels l'interaction de contact devient alors faible. L'expression de T_{1M} peut alors être approximée par :

$$\begin{aligned}
 (T_{1M})^{-1} &\approx \frac{2}{15} \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 S(S+1) \hbar^2 \gamma_I^2 \gamma_S^2 \frac{1}{r_{MX}^6} \\
 &\times [6J(\omega_S + \omega_I, \tau_{c2}) + 3J(\omega_I, \tau_{c1}) + J(\omega_I - \omega_S, \tau_{c2})]
 \end{aligned} \tag{2.51}$$

où la densité spectrale $J(\omega, \tau)$ et les temps τ_{ci}, τ_{ei} ($i = 1, 2$) sont définis comme :

$$J(\omega, \tau) = \frac{\tau}{1 + \omega^2 \tau^2} \tag{2.52}$$

$$\tau_{ci}^{-1} = \tau_R^{-1} + \tau_M^{-1} + T_{ie}^{-1} \tag{2.53}$$

$$\tau_{ei}^{-1} = \tau_M^{-1} + T_{ie}^{-1} \tag{2.54}$$

Ici, S est le nombre quantique de spin, g_e est le facteur de Landé de l'électron, g_N est le facteur de Landé nucléaire. Les rapports gyromagnétiques γ_I et γ_S sont reliés à β_e et β_N , les magnétons de Bohr et nucléaire. ω_S et ω_I sont les fréquences de Larmor électronique et nucléaire, r_{MX} est la distance entre l'ion paramagnétique (M) et l'atome (X) étudié par cette approche, les temps de corrélation (τ_{c1}, τ_{c2}) sont liés à la dynamique du couplage spin nucléaire-spin électronique. Ces temps renvoyant à la corrélation de l'interaction entre deux spins sont en fait reliés au temps de corrélation rotationnel du complexe τ_R , au temps de résidence de la molécule d'eau coordonnée τ_m , et au temps de relaxation électronique T_{ie} .

Comme les temps de relaxation nucléaires, les temps de relaxation électroniques T_{ie} sont fonction du champ magnétique. Dans le cas des complexes de Gadolinium utilisés en IRM, cette relaxation électronique est liée à la levée de dégénérescence des niveaux énergétiques de spin du gadolinium (ZFS). Plus précisément, nous verrons plus loin que le ZFS peut être décomposé selon une valeur moyenne appelée ZFS statique, liée à la rotation brownienne du champ moyen du complexe, et que les vibrations autour de cette valeur moyenne seront associées au ZFS transitoire. Afin de décrire de manière simplifiée le temps de relaxation électronique, seule la composante transitoire est prise en compte dans la théorie de Bloembergen et Morgan.

$$\frac{1}{T_{1e}} = \frac{\Delta^2}{25} 4S(S+1) - 3J(\omega_S) + 4J(2\omega_S) \quad (2.55)$$

$$\frac{1}{T_{2e}} = \frac{\Delta^2}{50} 4S(S+1) - 33J(0) + 5J(\omega_S) + 2J(2\omega_S) \quad (2.56)$$

$$J(\omega) = \frac{\tau_c}{1 + \omega^2 \tau_c^2} \quad (2.57)$$

où Δ est l'amplitude du ZFS, et τ_c le temps de corrélation associé à la modulation vibrationnelle de la levée de dégénérescence.

$$\Delta^2 = \frac{2}{3} D^2 + 2E^2 \quad (2.58)$$

Il est à noter que la fonction d'onde de l'état fondamental du Gadolinium étant majoritairement $^8S_{7/2}$, la distribution électronique est de symétrie sphérique, ce qui a pour effet une levée de dégénérescence quasi nulle en présence d'un champ cristallin. La relaxation électronique est donc lente.

2.6 La dynamique moléculaire *ab initio*

Dans cette partie, je décris plus en détail la méthode de simulation que j'ai utilisée au cours de ma thèse : la dynamique moléculaire *ab initio* (DMAI) de type Car-Parrinello. L'utilisation de ce type de dynamique m'a permis d'étudier l'évolution de différentes propriétés d'un agent de contraste commercial, ainsi que de plusieurs variantes de cet agent. Je présente ici entre autres les intérêts de ce type de dynamique, puis les principes de base des dynamiques de type Born-Oppenheimer et Car-Parrinello [109]. J'aborde également l'utilisation de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) et des pseudopotentiels.

2.6.1 Intérêts de la DMAI

La dynamique moléculaire consiste à résoudre l'équation de la dynamique de Newton pour un ensemble de particules. Lorsqu'elle est de type classique, la dynamique moléculaire utilise des potentiels et des champs de forces prédéfinis basés sur des données empiriques ou sur des calculs de structures électroniques. Elle est connue pour être un puissant outil servant à l'investigation des propriétés des systèmes condensés, comme les biomolécules. Elle montre néanmoins ses faiblesses lorsque le système étudié se retrouve au coeur de changements électroniques au cours de son évolution.

La dynamique moléculaire *ab initio* tend à amener une solution à ces problèmes. En effet, il s'agit de calculer les forces agissant sur les noyaux à partir de calculs quantiques de structures électroniques qui sont réalisés pas à pas en même temps que le calcul de la trajectoire. Ainsi, selon cette méthode, la structure électronique n'est pas représentée de manière figée mais évolue bien en même temps que les noyaux. Grâce à cela, tout changement de structure électronique

peut être intégré dans la dynamique moléculaire. La dynamique *ab initio* permet de prédire différents comportements car des phénomènes intervenant au fur et à mesure des calculs peuvent être intégrés à la dynamique.

Cette méthode est très fortement indiquée dans le cadre de ma thèse car la structure électronique des systèmes d'utilité pour l'IRM est complexe. En effet, les agents de contraste sont souvent (et c'est le cas dans notre étude) des complexes de gadolinium. L'atome de gadolinium, dont la structure électronique correspond à la configuration $[Xe] 4f^7 5d^1 6s^2$ est présent sous la forme chargée Gd^{+3} , les sept électrons de la couche $4f$ sont donc considérés comme des électrons de valence. De plus, les atomes de type lanthanide ou actinide sont très difficiles à modéliser classiquement. Actuellement, des champs de forces polarisables ont été développés afin de pouvoir les décrire dans l'eau, mais le potentiel correspondant au gadolinium avec un ligand comme celui de notre agent de contraste n'a pas encore été construit.

Afin d'obtenir une bonne description de notre système, il faut donc passer par une dynamique moléculaire de type *ab initio* avec un pseudopotentiel adapté, permettant une bonne description des effets électroniques.

2.6.2 La dynamique moléculaire de type Born-Oppenheimer

En mécanique quantique non relativiste, un système qui comporte K noyaux de masse M_j , de numéro atomique Z_j , en position R_j où $(1 \leq j \leq K)$, et N électrons de masse m_e en position r_i où $(1 \leq i \leq N)$ est entièrement décrit par sa fonction d'onde $\phi(R, r, t)$. Celle-ci est régie par l'équation de Schrödinger dépendante du temps, où R définit l'ensemble des R_j et r l'ensemble des positions r_i :

$$i\hbar \frac{\partial \phi(R, r, t)}{\partial t} = \hat{H} \phi(R, r, t), \quad (2.59)$$

où \hat{H} est l'opérateur hamiltonien, qui s'écrit sous la forme :

$$\hat{H} = - \sum_j \frac{1}{2M_j} \nabla_{R_j}^2 - \sum_i \frac{1}{2} \nabla_{r_i}^2 + \sum_{j < k} \frac{Z_j Z_k}{|R_j - R_k|} - \sum_{j,i} \frac{Z_j}{|R_j - R_k|} + \sum_{i < l} \frac{1}{|r_i - r_l|}. \quad (2.60)$$

Cet hamiltonien ne dépendant pas explicitement du temps, l'équation de Schrödinger peut donc s'écrire sous la forme suivante :

$$\hat{H} \phi(R, r) = E \phi(R, r), \quad (2.61)$$

avec :

$$\phi(R, r, t) = e^{-\frac{i}{\hbar} E t} \times \phi(R, r). \quad (2.62)$$

Afin de résoudre l'équation de Schrödinger, pour un système dans son état fondamental, il faut se placer dans l'approximation de Born-Oppenheimer [110]. Les électrons ayant une masse beaucoup plus faible que les noyaux, le mouvement des électrons va être beaucoup plus rapide

que celui des noyaux. L'approximation consiste alors à séparer le mouvement des atomes en une partie électronique $\phi_{elec}(r, R)$, qui permet de suivre les électrons, et en une partie nucléaire $\phi_{nucl}(R)$, qui permet de suivre l'évolution des noyaux. Le mouvement des électrons dans le champ des noyaux figés va donc être décrit par :

$$\hat{H}_{elec}\phi_{elec}(r, R) = E_{elec}(R)\phi_{elec}(r, R), \quad (2.63)$$

où

$$\hat{H}_{elec} = -\sum_i \frac{1}{2} \nabla_{r_i}^2 - \sum_{j,i} \frac{Z_j}{|R_j - r_i|} + \sum_{i<l} \frac{1}{|r_i - r_l|}. \quad (2.64)$$

Et le mouvement des noyaux dans le champ créé par les électrons est décrit par :

$$\hat{H}_{nucl}\phi_{nucl}(R) = E(R)\phi_{nucl}(R), \quad (2.65)$$

où :

$$\hat{H}_{nucl} = -\sum_j \frac{1}{2M_j} \nabla_{R_j}^2 + \sum_{j<k} \frac{Z_j Z_k}{|R_j - R_k|} + E_{elec}(R) \quad (2.66)$$

Les noyaux étant beaucoup plus lourds que les électrons, leur mouvement peut être généralement traité de manière classique. Dans ce cas, l'équation (2.65) se simplifie pour prendre la forme de l'équation classique du mouvement d'un système de K particules avec l'énergie potentielle :

$$V_{BO}(R) = \sum_{j<k} \frac{Z_j Z_k}{|R_j - R_k|} + E_{elec}(R) \quad (2.67)$$

La dynamique de type Born-Oppenheimer correspond donc à une dynamique classique des noyaux, ceux-ci se déplaçant sur une surface d'énergie potentielle quantique décrite par l'équation (2.67). Ainsi, une fois la position des noyaux $R(t)$ connue à chaque instant t , une évaluation de l'énergie électronique peut être réalisée à l'aide du théorème d'Hellmann-Feynmann. Cette simplification a un impact très fort, et correspond au fondement de la dynamique de Born-Oppenheimer. Une des limites de la dynamique Born-Oppenheimer vient de la nécessité de faire converger la fonction d'onde à chaque pas de dynamique, où une minimisation de la fonction d'onde doit être réalisée.

2.6.3 La dynamique moléculaire de type Car-Parrinello

En 1985, Car et Parrinello [111] proposèrent une alternative combinant certains avantages des dynamiques moléculaires Born-Oppenheimer et Ehrenfest. Cette autre méthode repose également sur la séparation de la fonction d'onde en une partie électronique et une partie nucléaire et sur un traitement classique des noyaux.

L'avantage de la dynamique CP est l'utilisation de la technique de propagation simultanée des positions des noyaux et de la fonction d'onde électronique où la dynamique des électrons est rendue suffisamment lente pour pouvoir utiliser un pas de temps d'intégration relativement grand ($\delta t \approx 0.1$ fs) par rapport au temps caractéristique électronique.

Afin de décrire la dynamique Car-Parrinello, plaçons nous dans la description lagrangienne de la mécanique classique. Dans cette description, l'état d'un système physique de K particules de masses m_α est intégralement décrit par K coordonnées notées \dot{q}_α . Le lagrangien du système, \mathcal{L} , s'écrit de manière classique $\mathcal{L} = \mathcal{T} - \mathcal{V}$, où \mathcal{T} est l'énergie cinétique du système et \mathcal{V} son énergie potentielle. En coordonnées cartésiennes, on a donc :

$$\mathcal{L} = \sum_{\alpha} \frac{1}{2} m_{\alpha} \|\dot{R}_{\alpha}\|^2 - \mathcal{V}(R) \quad (2.68)$$

Les équations du mouvement de Newton sont alors :

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{R}_{\alpha}} = \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial R_{\alpha}} \iff m_{\alpha} \ddot{R}_{\alpha} = - \frac{\partial \mathcal{V}}{\partial R_{\alpha}} \quad (2.69)$$

Ce lagrangien classique a été étendu par Car et Parrinello pour prendre en compte de manière classique la dynamique des électrons, dans un système où la fonction d'onde électronique totale dans l'état fondamental Ψ_0 peut être construite à partir d'un jeu d'orbitales à un électron $\{\phi_i\}$. Le terme d'énergie potentiel devient alors $\langle \Psi_0 | \hat{\mathcal{H}}_{el} | \Psi_0 \rangle$. Concernant le terme d'énergie cinétique fictive, une contribution des électrons est ajoutée sous la forme $\sum_i \frac{1}{2} \mu \langle \dot{\phi}_i | \dot{\phi}_i \rangle$ où μ est une masse fictive associée au système électronique. De plus, les fonctions d'ondes monoélectroniques devant être normalisées ($\langle \phi_j | \phi_i \rangle = \delta_{ij}$), le lagrangien proposé par Car et Parrinello comporte également un terme de contrainte (les multiplicateurs de Lagrange Λ_{ij}), qui assure cette orthonormalisation.

Le lagrangien complet utilisé dans le cadre de la dynamique Car-Parrinello est donc :

$$\mathcal{L}_{CP} = \sum_{\alpha} \frac{1}{2} m_{\alpha} \|\dot{R}_{\alpha}\|^2 + \sum_i \frac{1}{2} \mu \langle \dot{\phi}_i | \dot{\phi}_i \rangle - \langle \Psi_0 | \hat{\mathcal{H}}_{el} | \Psi_0 \rangle + \sum_{i,j} \Lambda_{ij} (\langle \phi_j | \phi_i \rangle - \delta_{ij}). \quad (2.70)$$

A l'aide de ce lagrangien, on peut définir les équations du mouvement suivantes :

$$m_{\alpha} \ddot{R}_{\alpha} = - \frac{\partial}{\partial R_{\alpha}} \langle \Psi_0 | \hat{\mathcal{H}}_{el} | \Psi_0 \rangle \mu \ddot{\phi}_i = - \frac{\partial}{\partial \phi_i^*} \langle \Psi_0 | \hat{\mathcal{H}}_{el} | \Psi_0 \rangle + \sum_j \Lambda_{ij} \phi_j \quad (2.71)$$

Ces équations sont identiques à celles de la dynamique Born-Oppenheimer si la fonction d'onde Ψ_0 propagée par ces équations est celle de l'état fondamental du système dans le cas $\mu = 0$. En pratique, la dynamique Car-Parrinello reste proche de celle Born-Oppenheimer de référence si la masse fictive μ des électrons est petite, ce qui implique malheureusement un pas de temps δt petit. En effet, plus la masse fictive μ choisie est grande, plus les fréquences des mouvements électroniques et des noyaux sont proches. Les systèmes électroniques et nucléaires sont donc couplés, ce qui a pour conséquence un éloignement de la surface de Born-Oppenheimer que l'on cherche à suivre.

Afin d'utiliser un pas de temps δt le plus grand possible, quelques astuces peuvent être utilisées. Tout d'abord, les atomes les plus légers, les hydrogènes, sont remplacés par des deutériums, ce qui permet de bien séparer les fréquences des mouvements électroniques des fréquences de ces noyaux, afin de bien découpler les systèmes d'énergies électroniques et nucléaires. Ensuite, on

peut imposer un thermostat électronique afin d'éviter tout transfert d'énergie entre les noyaux et les électrons. Ces deux techniques ont été utilisées pour les dynamiques présentées dans ce manuscrit dans le Chapitre 3.

L'utilisation de la dynamique moléculaire *ab initio* de type Car-Parrinello va nous permettre d'étudier des complexes de gadolinium dans des boîtes d'eau contenant une centaine de molécules d'eau, ce qui correspond à des systèmes de taille importante pour de l'*ab initio*, et d'obtenir des temps de dynamique après équilibration allant jusqu'à quelques dizaines de picosecondes.

2.6.4 La théorie de la fonctionnelle de la densité

Dans ces méthodes de dynamique moléculaire *ab initio*, la description du système est réduite au calcul de la structure électronique dans le champ des noyaux, alors considérés comme fixes. Une fonction d'onde $\Psi(r)$, vérifiant l'équation de Schrödinger à plusieurs électrons, décrit donc de manière exhaustive le système :

$$\hat{H}_{elec}\Psi(r) = \left(-\sum_i \frac{1}{2} \nabla_{r_i}^2 - \sum_{k,i} \frac{Z_k}{|R_k - r_i|} + \sum_{i<j} \frac{1}{|r_i - r_j|} \right) \Psi(r) \quad (2.72)$$

$$\hat{H}_{elec}\Psi(r) = \left(-\sum_i \frac{1}{2} \nabla_{r_i}^2 + V_{ext}(r) + \sum_{i<j} \frac{1}{|r_i - r_j|} \right) \Psi(r) \quad (2.73)$$

où $V_{ext}(r)$ est le potentiel extérieur, correspondant dans le cas de la dynamique au champ créé par les noyaux agissant sur les électrons, mais qui peut aussi renvoyer à n'importe quel champ externe. L'équation polyélectronique 2.73 étant complexe, elle peut être approximée par plusieurs sous-systèmes de type mono-électroniques, permettant ainsi de réduire de manière non négligeable le nombre d'équations et d'intégrales à considérer pour sa résolution. La méthode de Kohn-Sham [112] de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est une de ces approximations.

La DFT, proposée en 1964 par Hohenberg et Kohn [113], introduit la densité électronique $n(r)$ comme grandeur fondamentale et non pas la fonction d'onde poly-électronique $\Psi(r_1, r_2 \dots r_N)$ représentant le système. La densité électronique $n(r)$ s'écrit sous la forme :

$$n(r) = N \int d^3r_2 \dots \int d^3r_N |\Psi(r_1, \dots r_N)|^2 \quad (2.74)$$

avec le nombre total d'électrons s'écrivant sous la forme $N = \int d^3r n(r)$.

La force de la théorie de la fonctionnelle de la densité réside dans le fait que l'état fondamental d'un système peut être associé à un seul et unique potentiel extérieur/externe V_{ext} . Ainsi, une fois ce potentiel calculé, la fonction d'onde peut être établie sans ambiguïté. La fonction d'onde $\Psi_0[n_0]$, le potentiel externe $V_{ext}[n_0]$, et toutes les grandeurs caractérisant le système

sont alors des fonctionnelles de la densité électronique de l'état fondamental dudit système (n_0).

On définit alors une fonctionnelle de l'énergie totale du système dans son état fondamental $E[n]$ par :

$$E[n] = \langle \Psi[n] | T + V_{ext}[n] + V_{elec} | \Psi[n] \rangle \quad (2.75)$$

$$E[n] = \langle \Psi[n] | - \sum_i \frac{1}{2} \nabla_{r_i}^2 + V_{ext}[n] + \sum_{i < j} \frac{1}{|r_i - r_j|} | \Psi[n] \rangle \quad (2.76)$$

où T correspond à l'opérateur énergie cinétique, et V_{elec} à l'opérateur énergie d'interaction entre les électrons. Quelle que soit la densité électronique $n(r)$ du système, l'énergie totale $E[n]$ vérifie :

$$E_0 = E[n_0] \leq E[n] = \langle \Psi[n] | T + V_{ext}[n] + V_{elec} | \Psi[n] \rangle \quad (2.77)$$

La minimisation du terme $E[n]$ permet d'accéder à la densité électronique de l'état fondamental.

On peut définir une fonctionnelle universelle $F[n]$ telle que :

$$E[n] = \left(\int d^3r V_{ext}(r)n(r) \right) + F[n] \quad (2.78)$$

Ici, toute la difficulté de la théorie apparaît, puisque le premier terme est aisément calculable contrairement au second pour lequel la forme explicite de la fonctionnelle $F[n]$ est inconnue. Il est donc nécessaire d'approximer la fonctionnelle $F[n]$ pour accéder à la densité électronique de l'état fondamental.

Kohn et Sham ont proposé une méthode qui repose sur le postulat d'existence d'un système fictif de N électrons n'interagissant pas entre eux, et immergés dans un champ de potentiel effectif. La densité électronique de ce système virtuel doit alors être la même que celle du système réel : n_0 .

Le système fictif est décrit à l'aide d'une fonction d'onde qui est un déterminant de Slater, qui s'exprime en fonction d'orbitales mono-électroniques ϕ_i décrivant la densité.

$$n_0(r) = \sum_{i=0}^N |\phi_i|^2 \quad (2.79)$$

Dans ce système virtuel, la fonctionnelle prend une forme explicite, composée entre autre d'un terme classique d'énergie d'interaction coulombienne $J[n]$ et d'un terme d'énergie cinétique des électrons $T_e[n]$.

$$J[n] = \frac{1}{2} \int \int d^3r d^3r' \frac{n(r)n(r')}{\|r - r'\|} \quad (2.80)$$

$$T_e[n] = -\frac{1}{2} \sum_i \langle \phi_i | \nabla^2 | \phi_i \rangle \quad (2.81)$$

Comme je l'ai mentionné auparavant, la minimisation de l'énergie $E[n]$ permet de retrouver la densité électronique. Cette minimisation est équivalente au système d'équations différentielles

dites de Kohn-Sham qui prend la forme :

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{ext}(r) + \frac{\partial J[n](r)}{\partial n(r)} + \frac{\partial E_{xc}[n](r)}{\partial n(r)} \right) \phi_i = \epsilon_i \phi_i \quad (2.82)$$

où $\{\phi_i\}$ sont les orbitales mono-électroniques du système fictif.

A ce stade, un dernier terme reste à déterminer afin de pouvoir calculer l'énergie totale du système. Il s'agit de l'énergie d'échange-corrélation E_{xc} .

$$E_{xc}[n] = F[n] - J[n] - T_e[n] = E[n] - \langle \Psi[n] | V_{ext}[n] | \Psi[n] \rangle - J[n] - T_e[n] \quad (2.83)$$

La forme explicite de cette énergie d'échange-corrélation étant inconnue, en pratique, elle est approchée selon différentes méthodes. La plus simple est l'approximation locale LDA (Local Density Approximation) qui est calculée à partir de l'énergie d'échange-corrélation ϵ_{xc}^{gaz} de particules d'un gaz d'électrons de densité uniforme n :

$$E_{xc}[n] = \int d^3r n(r) \epsilon_{xc}^{gaz}(n(r)) \quad (2.84)$$

Cette fonctionnelle est reconnue comme étant fiable pour le calcul des propriétés géométriques de molécules isolées en phase gaz, elle est moins performante si le système est en phase condensée, car les énergies de cohésion des solides et des liaisons faibles, comme les liaisons hydrogènes, sont surestimées.

D'autres fonctionnelles ont été introduites afin de corriger ces défauts, comme les fonctionnelles à correction de gradient (GC) qui se basent sur des approximations locales d'ordre supérieur, et prennent la forme :

$$E_{xc}[n] = \int d^3r n(r) \epsilon_{xc}^{GC}(n(r), \nabla n(r)) \quad (2.85)$$

Comme on peut le voir en Eq 2.85, cette classe de fonctionnelle (GGA) permet d'inclure les effets du gradient de densité dans l'énergie E_{xc} , la rendant plus performante.

L'ajout des effets du Laplacien de la densité peut permettre d'améliorer encore la description, on parle alors de fonctionnelles de type méta-GGA.

Une quatrième classe d'approximations existe : les fonctionnelles hybrides, qui combinent une fonctionnelle LDA (ou GC) avec une partie d'échange de type Hartree-Fock. Ces fonctionnelles sont beaucoup plus coûteuses en temps de calcul que les premières.

Dans les travaux présentés dans ce manuscrit, les dynamiques moléculaires ont été réalisées en utilisant l'approche Car-Parrinello, à l'aide de la fonctionnelle *PBE* de type GGA [114]. Les différents calculs de propriétés magnétiques ont été réalisés à l'aide des fonctionnelles hybride *PBE0* et méta-GGA *TPSS*. La justification du choix de ces fonctionnelles sera donnée au début de chacun des chapitres correspondant (Chapitres 4 et 5).

2.6.5 Conditions périodiques aux limites

Une des particularités de la dynamique *ab initio*, et plus largement des méthodes de simulation moléculaire de la phase condensée (liquide et solide), est l'application de conditions périodiques aux limites. En effet, chaque système réel est simulé comme un système de N particules contenues dans une boîte de simulation de volume V . Le nombre de particules caractérisant le système simulé est nécessairement faible devant le nombre d'atomes du système réel, et il varie généralement de quelques dizaines à quelques milliers de particules.

Ceci est dû à des considérations d'ordre pratique car en l'absence de conditions aux bords périodiques, les interactions de N particules entre elles nécessitent un temps de simulation variant comme N^α , où α dépend de la méthode employée et est généralement supérieur ou égal à 2. Dans le cas solvaté, un grand nombre de particules se trouve forcément en surface de l'échantillon numérique (c'est-à-dire très proche des parois de la boîte de simulation), les effets de bords deviennent alors importants et ne peuvent pas être négligés.

Pour réduire l'influence des effets de bords, des conditions périodiques aux limites sont généralement utilisées. Dans notre cas, c'est une symétrie cubique qui a été répliquée dans l'espace.

2.6.6 Ondes planes vs bases atomiques

Comme nous venons de le voir, la grande majorité des dynamiques *ab initio* utilise la théorie de la fonctionnelle de la densité afin de permettre la résolution des équations décrivant la structure électronique à chaque pas de dynamique.

Dans ce cadre, il est nécessaire de définir les orbitales de Kohn-Sham $\{\phi_i\}$, qui numériquement doivent être représentées à l'aide d'un nombre limité de valeurs. Pour cela, elles sont décomposées à l'aide de fonctions de bases, qui correspondent souvent en chimie quantique à un jeu de fonctions centrées sur chacun des atomes du système, d'où la notion de base atomique.

Ces fonctions de bases dépendent de la position des noyaux, elles sont donc déplacées en même temps que ceux-ci, entraînant l'apparition de termes supplémentaires dans le calcul des forces s'exerçant sur le système. Ces forces, appelées forces de Pulay [115], induisent un coût calculatoire plus important et une complexité supplémentaire de la dynamique. Le choix d'une base fixe ne se déplaçant pas au cours de la dynamique permet d'éviter le calcul de ces forces. Un des choix possibles pour une base fixe, décrivant correctement les états électroniques délocalisés, est l'utilisation d'ondes planes.

De plus, lorsque l'on cherche à simuler la phase liquide, le système doit être reproduit de manière périodique. Les ondes planes sont alors plus adaptées que les bases atomiques car la construction du système est plus instinctive.

Les ondes planes sont définies pour une boîte de simulation périodique de volume V par une fonction $f_k(r) = \frac{1}{\sqrt{V}} \exp(ikr)$, où \vec{k} est un vecteur du réseau réciproque associé à la boîte de simulation. Les ondes planes forment alors une base répartie de manière uniforme dans tout

l'espace, ne favorisant pas certaines régions ou atomes. La qualité d'une base d'ondes planes ne dépend alors que de l'énergie de coupure utilisée (E_{cutoff}), qui correspond à l'énergie maximale des ondes planes utilisées :

$$\frac{\|k\|^2}{2} \leq E_{\text{cutoff}} \quad (2.86)$$

Le choix de la valeur de cette énergie de coupure dépend du système considéré et des atomes mis en jeu.

La force de la méthode utilisant les ondes planes est de décrire uniformément le système, mais c'est aussi une faiblesse, car pour les systèmes de grande taille ou de densité faible, l'utilisation d'ondes planes devient beaucoup plus coûteuse que l'utilisation de bases atomiques.

Dans le cas des dérivés de Gd étudiés au cours de ma thèse, nous avons utilisé le logiciel CPMD [109, 116] qui fait appel à des bases d'ondes planes. Les pseudopotentiels utilisés étant des pseudopotentiels de type Vanderbilt (voir ci-dessous), l'énergie de coupure nécessaire est faible ($E_{\text{cutoff}} = 30 \text{ Ry}$).

2.6.7 Les pseudopotentiels

L'approche par pseudopotentiel permet de s'affranchir des électrons de coeur et de ne traiter de manière explicite dans le calcul que les électrons de valence qui sont les seuls impliqués dans les propriétés physico-chimiques d'un système. Les électrons de coeur sont remplacés par un potentiel ionique effectif qui agit sur les électrons de valence.

L'utilisation du logiciel CPMD [109, 116] pour réaliser les dynamiques implique l'utilisation d'une base d'ondes planes. Ainsi, l'utilisation de pseudopotentiels a été nécessaire afin de réduire la valeur de l'énergie de coupure, sans pour autant nuire à la description du système.

Il existe trois classes de pseudopotentiels : les pseudopotentiels empiriques, ceux à norme conservée et enfin les ultradoux. Contrairement aux pseudopotentiels empiriques, les pseudopotentiels à norme conservée et ultradoux assurent une meilleure transférabilité, grâce à l'absence de paramètres ajustables. Dans des cas particuliers, où les orbitales de valence sont très localisées, comme les orbitales $4f$, un nombre très important de fonctions de bases est nécessaire pour décrire correctement le système. Les pseudopotentiels ultradoux sont alors les plus adaptés.

L'approche des pseudopotentiels ultradoux garantit la transférabilité mais aussi la précision des calculs, grâce à l'introduction d'une transformation permettant de reformuler le problème dans une nouvelle base. Celle-ci est composée de fonctions lisses et augmentée par une fonction auxiliaire autour de chaque noyau. Elle permet de reproduire les variations abruptes de la densité.

Les pseudopotentiels choisis sont de types Vanderbilt [117] et sont standards, sauf pour le gadolinium ($[1s^2 - 4d^{10}, 4f^7]5s^25p^65d^3$) pour lequel a été créé un nouveau pseudopotentiel utili-

sable dans la dynamique. Celui-ci a été mis au point à partir d'un calcul de référence incluant les effets relativistes scalaires. Ce calcul a été réalisé avec la fonctionnelle PBE prévue pour la dynamique, sur la configuration du gadolinium doublement ionisé, ce qui revient à considérer une configuration électronique $[1s^2 - 4d^{10}, 4f^7]5s^25p^65d^1$. On peut ainsi tenir compte de l'effet des orbitales d , même si elles n'apparaissent pas dans l'expression de la configuration de l'état électronique fondamental de Gd^{3+} .

Un rayon de coupure de 0.2 u.a a été choisis pour les orbitales s, p, d . Une correction de coeur non linéaire d'une valeur de 0.9 u.a , permettant de tenir compte du couplage entre les électrons de coeur et de valence, a également été ajoutée pour le gadolinium. Dans le pseudopotentiel construit, les orbitales $4f$ ont été incluses dans le coeur du pseudopotentiel. En effet, la distribution radiale de la charge en fonction de la distance montre que les orbitales $4f$ sont protégées des effets d'environnement par les $5s5p$ (voir Figure 2.1), elles sont donc chimiquement inertes.

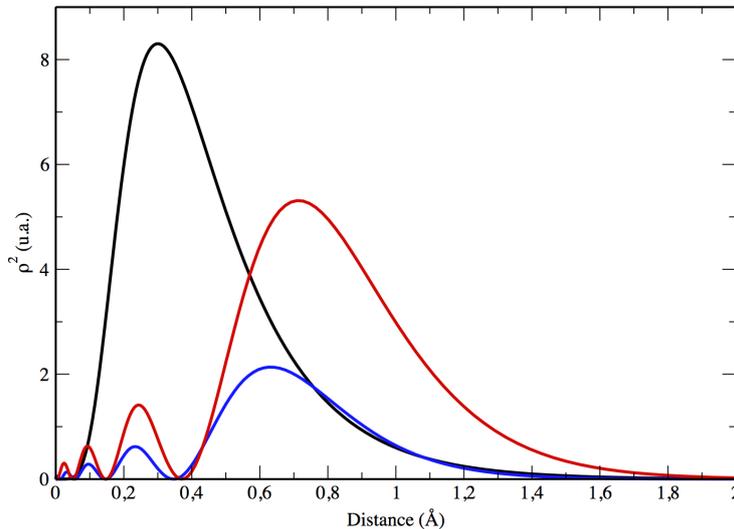


FIGURE 2.1 – Distribution radiale de la charge du gadolinium en fonction de la distance pour les orbitales $4f$ (noir), $5s$ (bleu) et $5d$ (rouge).

2.7 Fonction d'autocorrélation & Densité spectrale

La dynamique moléculaire permet d'avoir accès à certaines propriétés d'un système et à leur corrélation dans le temps. Dans le cas de l'étude de propriétés magnétiques de complexes d'intérêt pour l'IRM, des calculs de structure électronique sur des configurations extraites des dynamique permettent d'exprimer les grandeurs physiques d'intérêt. Ainsi, les tenseurs hyperfins ont été calculés pour un certain nombre de configurations d'une trajectoire selon une stratégie qui sera développée dans le Chapitre 4. La même démarche a été choisie pour les calculs concernant le Zero-Field Splitting. L'analyse des grandeurs physiques calculées s'effectue à l'aide de fonctions d'autocorrélation et de densités spectrales.

2.7.1 Fonction d'autocorrélation

Les phénomènes de relaxation auxquels nous allons nous intéresser sont très dépendants de la fréquence moyenne des mouvements moléculaires, caractérisée par le temps de corrélation τ_c . Nous avons donc effectué des calculs de fonctions d'autocorrélation de variables dynamiques afin d'en analyser les propriétés.

Calculer une fonction d'autocorrélation permet, en couplant le signal avec lui-même, de mettre en évidence les profils répétés, et de définir un temps de décorrélation, qui correspond au temps nécessaire pour perdre toute corrélation du signal, c'est-à-dire obtenir la convergence de la fonction vers zéro.

Afin de pouvoir calculer ces fonctions d'autocorrélation, nous nous plaçons dans l'hypothèse ergodique, en considérant que la moyenne statistique d'une grandeur est équivalente à sa moyenne temporelle.

Soit $X(t)$ une grandeur physique, elle subit au cours du temps de petites fluctuations autour de sa valeur moyenne $\langle X \rangle$. Notons $x(t)$ la différence entre la valeur instantanée de la grandeur considérée $X(t)$ et sa valeur moyenne :

$$x(t) = X(t) - \langle X \rangle. \quad (2.87)$$

Il existe alors une certaine corrélation entre les valeurs de $x(t)$ à différents instants. La corrélation temporelle peut être caractérisée comme la valeur moyenne du produit $\langle x(t)x(t') \rangle$. Cette corrélation est une moyenne statistique, c'est-à-dire une moyenne sur les probabilités de toutes les valeurs que peut prendre la grandeur x aux instants t et t' . En régime stationnaire, cette moyenne ne dépend que de la différence $t - t'$, il est donc possible de définir la fonction d'autocorrélation F sous la forme :

$$F(\tau) = \langle x(0)x(\tau) \rangle, \quad (2.88)$$

et la fonction d'autocorrélation comme :

$$\langle x(0)x(\tau) \rangle = \lim_{T \rightarrow +\infty} \frac{1}{T} \int_0^T x(t)x(t+\tau) dt. \quad (2.89)$$

La valeur de $x(t)$ est corrélée à celle de $x(t + \tau)$ quand τ est petit. Cette corrélation est perdue quand τ devient plus grand que la période des fluctuations. La corrélation s'estompe alors et la fonction $F(\tau)$ tend vers zéro lorsque la différence de temps tend vers l'infini.

2.7.2 Densité spectrale : théorème de Wiener-Kintchine

La grandeur suivie (X) étant stationnaire et ergodique, selon le théorème de Wiener-Kintchine, la transformée de Fourier (TF) de la fonction d'autocorrélation permet de définir la densité spectrale de puissance de X :

$$|TF|^2 = J(\omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} dt \exp(-i\omega t) \langle x(0)x(t) \rangle. \quad (2.90)$$

Cette transformation permet d'associer un spectre de fréquences aux fluctuations de la grandeur physique d'intérêt, et d'en obtenir ainsi une analyse harmonique.

Nous utiliserons ce théorème afin d'identifier les fréquences associées aux différentes fluctuations de grandeurs liées au tenseur hyperfin et au Zero-Field Splitting.

2.8 Calculs de structures électroniques : détails techniques des simulations

L'objectif des différents calculs de structure électronique effectués est d'analyser les grandeurs physiques impactant la position des niveaux énergétiques, et dont les fluctuations apportent une contribution aux temps de relaxation du système. Pour cela, il a donc fallu dans un premier temps simuler les dynamiques moléculaires de l'agent de contraste à étudier, en l'occurrence ici le ProHance, et de deux de ses dérivés. Les détails de calcul de ces dynamiques sont présentés dans le **Chapitre 3**, en même temps que leurs analyses.

Une fois les dynamiques obtenues, l'idée a consisté à calculer les grandeurs physiques intéressantes : les tenseurs hyperfins d'une part, et le Zero-Field Splitting d'autre part, le long des trajectoires selon un espacement régulier des configurations. Le tout est de pouvoir suivre l'évolution des grandeurs, mais surtout leurs fluctuations. Pour avoir la meilleure description possible des systèmes, alliant précision et rapidité d'exécution, de nombreux tests ont été réalisés, et seront présentés dans les chapitres correspondants aux tenseurs hyperfins (**Chapitre 4**), et au Zero-Field Splitting (**Chapitre 5**).

Les conditions de calcul de ces différentes grandeurs sont décrites dans la suite de cette partie.

2.8.1 Tenseurs hyperfins

Les calculs de structures électroniques DFT ont été réalisés à l'aide du logiciel ADF [118, 119], qui utilise des fonctions de base de type Slater. L'ensemble des atomes a été décrit tous-électrons, donc sans utiliser de pseudopotentiel ou une approximation de coeur gelé. La fonctionnelle DFT hybride d'échange-corrélation *PBE0* [120–122] a été choisie pour les calculs, et utilisée avec une base TZP pour le gadolinium, et une base TZVPP (base triple zeta sur la valence) pour tous les autres atomes.

Les effets relativistes, indispensables dans le cadre de notre étude, du fait de notre intérêt pour des termes qui en dérivent, et de la présence du gadolinium, ont été pris en compte à l'aide d'une approximation de type ZORA. Seuls les effets relativistes de type scalaires ont été introduits dans la description du système, comme cela sera explicité et justifié dans le **Chapitre 4**.

Hamiltonien ZORA

L'approximation ZORA (Zeroth Order Regular Approximation) [123, 124] a été utilisée afin de prendre en compte les effets relativistes dans nos calculs. Ce formalisme introduit une approximation dans le terme d'énergie cinétique de Dirac, qui peut s'écrire :

$$T^{Dirac} = \sigma p \frac{c^2}{2c^2 - E - V} \sigma p. \quad (2.91)$$

Dans le cadre de l'approximation ZORA, ce terme devient :

$$T^{ZORA} = \sigma p \frac{c^2}{2c^2 - V} \sigma p, \quad (2.92)$$

et il est alors possible de le décomposer en un terme relativiste scalaire et un terme d'origine spin-orbite :

$$T_{scalaire}^{ZORA} = p \cdot \frac{c^2}{2c^2 - V} \cdot p \quad (2.93)$$

$$T_{spin-orbite}^{ZORA} = \frac{c^2}{(2c^2 - V)^2} \sigma (\nabla V \times p). \quad (2.94)$$

Le gadolinium étant de symétrie sphérique du fait de sa configuration $4f^7$, et possédant un large gap HOMO-LUMO, les effets relativistes de type spin-orbite peuvent être négligés. De plus, les tests que j'ai menés en tenant compte des effets de type spin-orbite dans l'approximation ZORA ont montré que l'impact sur les résultats est faible pour une augmentation très importante du temps de calcul, confirmant ainsi la validité de notre approximation (voir résultats Chapitre 4).

Stratégie de simulation

Dans cette thèse, nous souhaitons pouvoir suivre au cours du temps les fluctuations des tenseurs hyperfins afin d'isoler les mouvements du système à l'origine de ces fluctuations. Pour cela, les calculs de structures électroniques doivent être réalisés à intervalles de temps réguliers au cours de la dynamique. L'intervalle de temps choisi doit être suffisamment petit pour suivre les fluctuations fines du tenseur et définir une fonction d'autocorrélation adéquate.

L'approche consiste à prendre des configurations espacées de 5.76 fs. De manière à bien échantillonner la trajectoire, nous avons considéré 5 blocs de calculs de 100 configurations successives, chaque bloc étant espacé de 2 ps. Cette stratégie permet d'échantillonner des valeurs sur un peu moins de la moitié de la trajectoire (qui fait au total $\simeq 23$ ps), ce qui correspond à un temps raisonnable de dynamique au vue des phénomènes que nous voulons suivre. Une autre série de calculs a été réalisée sur le système ProHance, avec un espacement des configurations de 57.60 fs, cette fois sur toute la trajectoire. Le but étant ici de vérifier la perte d'informations au niveau des fluctuations fines du tenseur que nous supposons. Cette approche sera approfondie dans le Chapitre 4.

2.8.2 Zero-Field Splitting

Les calculs concernant le zero-field splitting doivent permettre d'analyser les fluctuations de cette quantité, ce qui permettra de définir un temps de relaxation associé au ZFS transitoire, dont la définition sera donnée au **Chapitre 5**. Le calcul du ZFS a été réalisé avec le logiciel ORCA [125, 126], celui-ci permettant d'obtenir des résultats précis et rapides.

Les calculs ont été menés sur des systèmes couches ouvertes (*spin-unrestricted*) à l'aide d'orbitales naturelles, d'une base def2-SVP (discutée dans le **Chapitre 5**), et qui a été utilisée sous sa forme décontractée, et de la fonctionnelle méta-GGA TPSS [127]. Les exigences en terme de convergence ont été augmentées par rapport à la valeur par défaut, et une grille d'intégration plus fine a également été utilisée. Les effets relativistes ont été pris en compte à l'aide de l'approximation ZORA, et l'opérateur de couplage spin-orbite utilisé correspond à l'approche de champ moyen SOMF, conformément aux recommandations des développeurs. Les calculs effectués comprennent à la fois les composantes de spin-orbite et les composantes spin-spin. Deux manières de calculer les contributions de type spin-orbite [128] sont implémentées dans le logiciel ORCA [125, 126] : les méthodes Pederson-Khanna (PK) et Coupled-Perturbed (CP). La méthode PK suggère l'utilisation d'une approximation simple au second ordre perturbatif à partir du formalisme DFT de Kohn-Sham. La validité des résultats obtenus semble dépendre du système, et elle sera discutée dans le **Chapitre 5**. L'approche Coupled-Perturbed est issue de la théorie de la réponse linéaire et comporte une correction des préfacteurs du couplage spin-orbite [129]. J'ai mené des calculs avec les deux types de méthodes, et les résultats seront discutés dans le **Chapitre 5**.

Chapitre 3

Simulations de dynamique moléculaire *ab initio*

Durant ces dernières années, de nombreuses approches théoriques et expérimentales ont permis d'explorer la solvatation d'ions lanthanides [130–145], mais très peu d'études ont porté sur des complexes de gadolinium utilisés en imagerie médicale (IRM).

Yazyev *et al.* ont étudié par dynamique moléculaire *ab initio* de type Car-Parrinello la structure et la dynamique de l'ion gadolinium dans l'eau [146]. Cette étude a mis en évidence une distance moyenne Gd-O de 2.37 Å, ce qui est tout à fait en accord avec les valeurs obtenues lors d'expériences de double résonance électronique et nucléaire (ENDOR) (2.4 ± 0.5 Å), et une distance moyenne Gd-H de 3.04 Å, pour une valeur issue des expériences ENDOR de l'ordre de 3.1 ± 0.1 Å. La distance moyenne Gd-H estimée par Yazyev *et al.* est aussi en accord avec les observations expérimentales de Caravan [147] sur des agents de contraste, celui-ci estime la distance moyenne Gd-H à 3.1 ± 0.1 Å. Les résultats issus de l'étude de Yazyev par dynamique moléculaire *ab initio* sont proches de ceux obtenus par Ikeda *et al.* par métadynamique biaisée sur l'ion diamagnétique Y^{+3} (où une distance moyenne Y-O avait été estimée à 2.38 Å). Les ions yttrium et gadolinium ont les mêmes charges et des rayons ioniques similaires [148], leur comportement en solvatation dans l'eau peut donc être comparé.

Malgré ces premières études sur l'ion libre, peu d'études de dynamique (classique ou *ab initio*) ont été menées sur des complexes de gadolinium utilisés en tant qu'agents de contraste en IRM. Pourtant l'ion libre est très toxique, et il est donc nécessaire de le complexer dans le cas d'une utilisation médicale. De plus, l'agent étant solvaté dans une boîte d'eau, il est possible d'avoir accès à des contributions de la relaxation dites de sphère interne et de sphère externe, ce qui constitue un avantage pour la recherche dans le domaine [149]. Malgré les espoirs apportés par la méthode *ab initio* dans l'étude de systèmes biologiques [150, 151], l'augmentation de taille du système pose de nouvelles difficultés pour sa modélisation. Yazyev *et al.* [37] ont étudié (par une approche de dynamique classique) un agent de contraste commercial connu sous le nom de Dotarem qui est un complexe de gadolinium de ligand chélatant DOTA (voir Chapitre 1). Les distances moyennes Gd-O et Gd-H obtenues par simulation sont respectivement de 2.56 ± 0.06 Å et 3.27 ± 0.14 Å. Nous comparerons ces distances, qui ne sont pas très éloignées de celles que nous avons obtenues, dans le cas d'un autre ligand chélatant. Dans ce

type de système, il est important de tenir compte de la polarisation, comme l'ont fait Clavaguéra *et al.* [152] ou Villa *et al.* [153], qui ont respectivement obtenu par dynamique moléculaire classique, en utilisant un champ de force polarisable, une distance Gd-O de 2.44 Å et de 2.55 Å.

Dans ce chapitre, le recours à la dynamique classique ne permet pas d'avoir accès à des informations relatives à la structure électronique du métal, aux liaisons faibles se formant avec son environnement.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, afin d'avoir accès à ces différentes propriétés électroniques, nous avons choisi d'avoir recours à la dynamique moléculaire *ab initio* pour suivre le comportement de complexes de gadolinium d'intérêt pour l'IRM. Je rappelle ici que les dynamiques ont été réalisées à l'aide du logiciel CPMD [109, 116], ce qui implique l'utilisation de pseudopotentiels, standards pour les atomes présents dans la boîte de simulation. La description du gadolinium pose quelques questions quant à la définition électronique du coeur et de la valence. Les électrons 4*f* des lanthanides sont généralement inclus dans le coeur des pseudopotentiels du fait de leur forte localisation dans la région du noyau [154, 155]. Un des membres de notre groupe de recherche a montré que les électrons 4*f* pouvaient être insérés dans le coeur du pseudopotentiel, mais en gardant bien en mémoire que certains problèmes de structures peuvent en découler [32]. Ces résultats avaient conduit à l'implémentation de pseudopotentiels de type Vanderbilt dans CPMD, et nous avons donc pu en profiter. La construction du pseudopotentiel du gadolinium est abordée dans le **Chapitre 2**.

Dans ce chapitre, la procédure mise en place afin d'équilibrer les dynamiques que j'ai simulées sera détaillée. Un agent de contraste commercial, le ProHance sera examiné, ainsi que deux dérivés de ce système. Chacune des dynamiques sera étudiée, et des propriétés structurales et dynamiques de ces trois systèmes seront discutées et comparées.

Les différentes dynamiques moléculaires *ab initio* présentées dans la suite ont été réalisées à l'aide de la fonctionnelle PBE, et de pseudopotentiels de type Vanderbilt. Les autres détails de calculs seront précisés dans chacun des cas.

3.1 Dynamique moléculaire *ab initio* d'un agent de contraste solvaté

La première dynamique moléculaire *ab initio* (DMAI) qui a été réalisée par notre groupe concerne l'agent ProHance solvaté [34, 156]. Pour cela, une structure cristallographique de l'agent a été utilisée afin que la géométrie de départ de la dynamique concorde avec la géométrie expérimentale du ProHance. La géométrie cristalline récupérée a été solvatée dans une boîte d'eau, et une dynamique classique a été réalisée à l'aide du logiciel GROMACS afin de relaxer le système, et d'obtenir une première répartition des couches de solvatation. Dans un premier temps la dynamique classique a été effectuée dans l'ensemble canonique NPT afin d'identifier le volume à l'équilibre du système. Puis la simulation s'est poursuivie dans l'ensemble NVT au

volume choisi. Cette première étape permet d'obtenir à moindre coût une géométrie équilibrée de l'agent de contraste ProHance solvato. C'est à partir de cette configuration que la géométrie de départ de la DMAI a été construite. Nous avons vérifié qu'une molécule d'eau était bien coordonnée au centre métallique gadolinium dès le début de la DMAI, et 98 autres molécules d'eau sont contenues dans la boîte d'eau. Le système ainsi construit a permis de réaliser une dynamique moléculaire *ab initio*, dont l'équilibre a été atteint et contrôlé au cours de différentes étapes qui seront détaillées par la suite. Pour déterminer si le système est à l'équilibre thermodynamique, il s'agit de suivre les fluctuations de l'énergie potentielle du système (énergie de Kohn-Sham), mais aussi les fluctuations des distances dans le complexe. Enfin, la solvation des groupements carboxylates constitue aussi un indice de l'atteinte de l'équilibre thermodynamique.

Deux autres dynamiques moléculaires *ab initio* ont été obtenues. Les géométries de départ ont été construites à partir d'une configuration équilibrée du ProHance, et par changement de la molécule coordinante ou modification du ligand. Des précautions particulières ont été prises afin de relaxer de manière progressive ces nouveaux systèmes, elles seront détaillées dans les paragraphes correspondants.

3.2 Etude du ProHance : Gd(HP-DO3A)

3.2.1 Description du système

L'agent de contraste ProHance est un complexe de gadolinium, dont le ligand est un dérivé du cyclène [157] comportant trois bras acétate et un bras hydroxy-propyl. La géométrie est de type anti-prisme à base carrée (voir Figure 3.1).

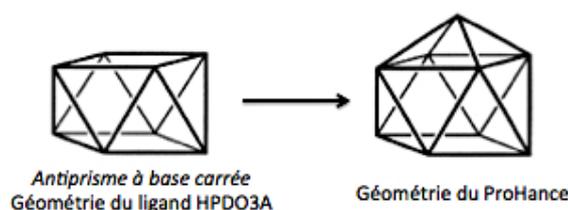


FIGURE 3.1 – Géométrie du ProHance : anti-prisme à base carrée

Il existe différents isomères du ProHance dont les géométries diffèrent par le positionnement des bras (voir Figure 3.2*).

Dans le cas du ligand DOTA (voir Chapitre 1), des études expérimentales ont permis d'identifier l'isomère majoritaire en solution [158]. Pour notre ligand HP-DO3A, nous nous sommes intéressés à l'analogue de l'isomère majoritaire du DOTA : l'isomère que nous appellerons SA.

*. Figure originale issue de l'article de Caravan [76]

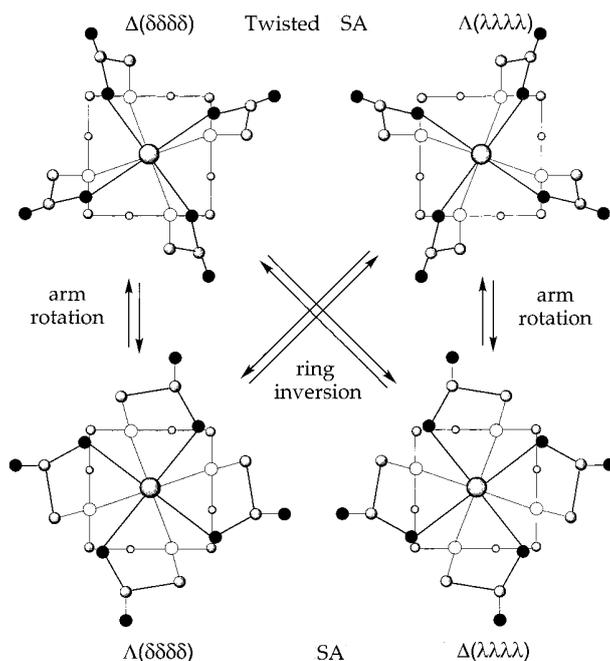


FIGURE 3.2 – Différents isomères du ligand type HP-DO3A (SA et TSA).

Ce chélate se caractérise par huit sites de coordination sur le gadolinium, laissant un site vacant pour une molécule d'eau coordinante. En effet, les 4 atomes d'azote du complexe, ainsi que les 4 atomes d'oxygène appartenant aux groupements hydroxyls et acétates, sont chélatants (Figure 3.3). Cet agent de contraste est neutre, la triple ionisation du gadolinium étant contrée par les charges négatives des trois oxygènes des groupements acétates.

Dans la suite de notre étude, nous nous intéresserons à la relaxivité du ProHance qui dépend de l'isomère considéré. Dans notre cas, les temps nécessaires pour passer d'un isomère à un autre sont au minimum de l'ordre de la dizaine de millisecondes (10 à 50 ms selon l'isomérisation). Nous pouvons donc étudier la relaxivité d'un unique complexe de manière approfondie, sans risque d'observer au cours de la dynamique une isomérisation, étant donnés les temps accessibles en DMAI. La molécule d'eau coordinée possède un temps de résidence relativement long (de l'ordre de 220 ns à 310 K [2]), ce qui nous permet également, à l'échelle de la dynamique *ab initio*, d'échantillonner les positions dans l'espace d'une molécule d'eau coordinée, sans observer d'échange avec l'environnement.

3.2.2 Equilibration de la dynamique

La géométrie de départ du complexe est tirée d'une structure cristalline à partir de laquelle la dynamique classique a été lancée (voir Table 3.1). Pour la partie DMAI, le système a directement été relaxé à partir d'une géométrie issue de la dynamique classique, sans contrainte particulière sur le ligand ou la molécule d'eau coordinée [34].

Afin de vérifier l'équilibration du système, l'énergie de Kohn-Sham est observée le long de la dynamique. Les temps d'équilibration nécessaires pour chaque dynamique sont détaillés dans

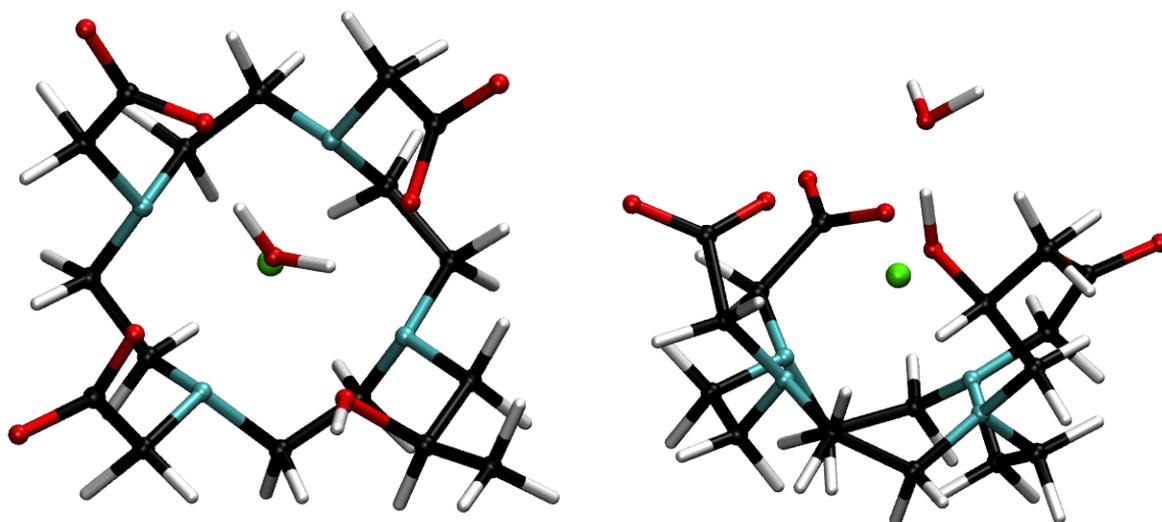


FIGURE 3.3 – Agent de contraste ProHance et sa molécule d’eau coordonnée, à gauche vue de dessus et à droite vue de côté. Les atomes de carbone sont représentés en noir, ceux d’oxygène en rouge, les atomes d’azote en bleu, et les hydrogènes en blanc.

le tableau 3.1 et une géométrie équilibrée du système solvaté est représentée en figure 3.4.

Au cours de la DMAI, différents pas de temps, différentes masses fictives, ainsi que quelques autres options de calcul ont été utilisées, afin de contrôler l’adiabaticité du système et d’établir les conditions permettant d’optimiser la précision et le temps de calcul.

Ainsi, pour cette dynamique, une fois le système équilibré, la propagation a été effectuée avec une masse fictive de 700 u.a et un pas de temps de 6 u.a (≈ 0.15 fs). Ces deux paramètres sont importants pour une dynamique de type Car-Parrinello (CP), le but étant de rester au plus près de la surface de Born-Oppenheimer (BO). Ces paramètres ont été correctement choisis puisque la conservation de l’énergie cinétique fictive des électrons a été vérifiée, ce qui indique que le système reste proche de sa surface de Born-Oppenheimer. J’ai également utilisé l’astuce de calcul qui consiste à remplacer les hydrogènes par des deutériums (voir Chapitre 2), ce qui nous a permis d’utiliser une grande masse fictive et un grand pas de temps. Nous avons donc pu avoir une dynamique rapide et stable du point de vue de la surface de Born-Oppenheimer.

La simulation de dynamique moléculaire a été réalisée avec un thermostat de Nosé pour les électrons et les ions, ce qui a permis de contrôler la température thermodynamique du système à 300 K pour une fréquence du thermostat de 2500 cm^{-1} . L’énergie cinétique fictive des électrons a été fixée à 0.03255 u.a pour une fréquence de 15000 cm^{-1} , permettant d’éviter un transfert d’énergie entre les sous-systèmes. La boîte de simulation est périodique cubique, de côté 15.40 \AA . L’énergie de coupure est de 30 Rydberg, ce qui est faible pour ce type de système (l’énergie de coupure pour un système carboné étant en général d’environ 90 Rydberg), grâce à l’utilisation de pseudopotentiels de Vanderbilt.

Dynamique classique	DMAI	
	non équilibré	équilibré
1 ns	63 ps	23 ps

TABLE 3.1 – Temps d'équilibration nécessaires pour la dynamique du ProHance+H₂O solvaté

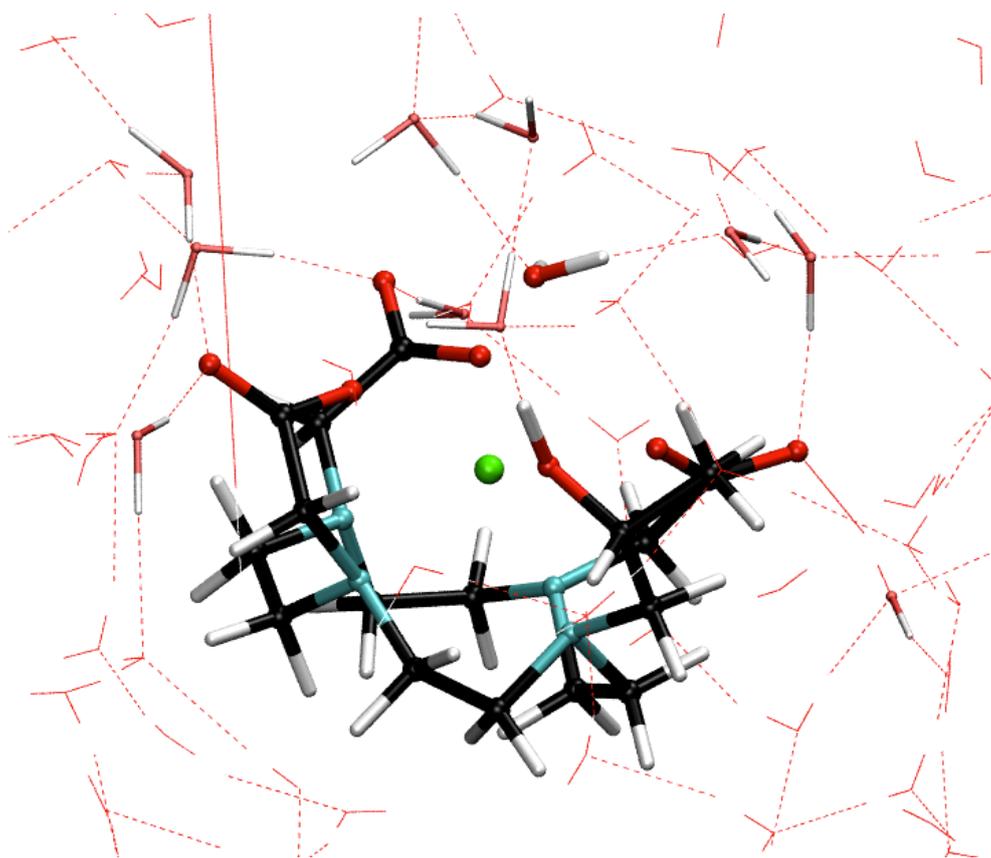


FIGURE 3.4 – Géométrie équilibrée du système ProHance solvaté, visualisation d'un réseau de liaisons hydrogènes en pointillés, les autres molécules d'eau sont en représentation bâton.

3.2.3 Propriétés géométriques du complexe

Une fois la partie équilibrée de la dynamique obtenue, la géométrie moyenne du complexe peut être analysée.

Géométrie du complexe

Dans le tableau suivant (Table 3.2), sont reportées les distances moyennes entre le gadolinium et chacun des atomes chélatants (Figure 3.5). Cette moyenne est obtenue en parcourant les 23 dernières picosecondes de la dynamique *ab initio* équilibrée.

Les oxygènes chélatant du complexe sont numérotés dans le sens indirect en terminant par celui du groupe hydroxy-propyl. Les azotes sont relativement équivalents, et ils sont numérotés selon le même principe.

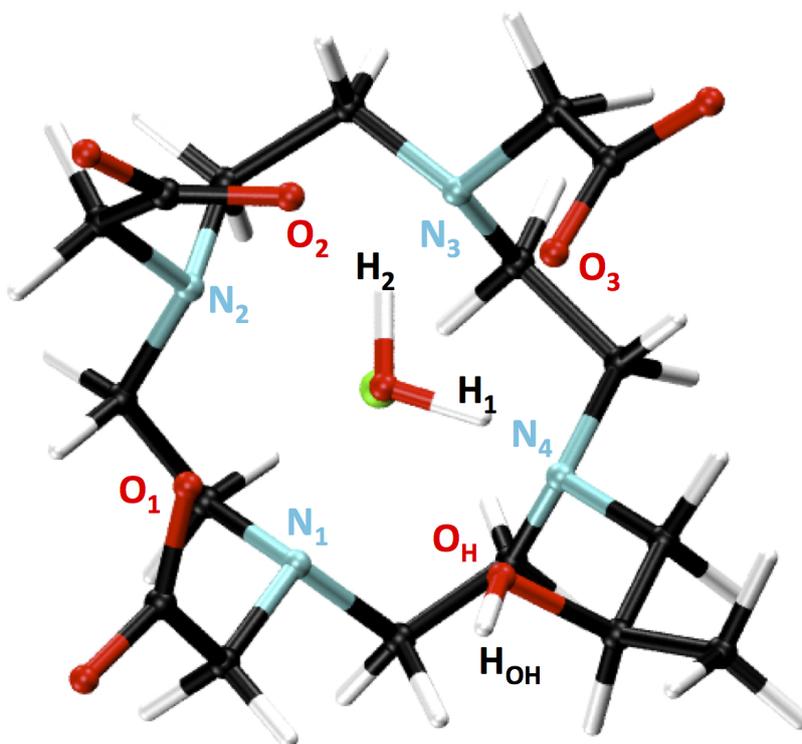


FIGURE 3.5 – Indexation des atomes du système ProHance+H₂O vu du dessus.

D'après les valeurs répertoriées dans le tableau 3.2, on remarque que les deux atomes d'hydrogène de la molécule d'eau coordonnée n'adoptent pas des positions équivalentes le long de la trajectoire. L'hydrogène situé en moyenne le plus loin du gadolinium sera nommé H₁ dans la suite tandis que l'autre sera nommé H₂. Cette asymétrie n'est visible que du fait de la courte durée de la dynamique générée. En effet, une dynamique plus longue aurait montré une inversion des positions des hydrogènes. La distinction que nous observons ici est intéressante car elle va nous permettre de déterminer indépendamment les propriétés de chacun des deux "types" d'hydrogène.

Les distances Gd-N sont relativement équivalentes au sein du complexe. Concernant les distances Gd-O avec les oxygènes du ligand, on remarque que pour le groupement hydroxyle, la

Liaisons Gd-H ₂ O	$\langle d \rangle$ (Å)	σ_d
Gd O _{coord}	2.545	0.126
Gd H ₁	3.189	0.135
Gd H ₂	2.886	0.161
Liaisons Gd-ligand	$\langle d \rangle$ (Å)	σ_d
Gd O ₁	2.377	0.0796
Gd O ₂	2.385	0.0768
Gd O ₃	2.404	0.0814
Gd O _H	2.426	0.0749
Gd H _{OH}	3.107	0.0997
Gd N ₁	2.720	0.0951
Gd N ₂	2.734	0.0890
Gd N ₃	2.693	0.0908
Gd N ₄	2.695	0.0843

TABLE 3.2 – Distances moyennes $\langle d \rangle$ obtenues après analyse de la dynamique *ab initio* du système ProHance+H₂O, et écart-types σ_d . L’indexation des atomes est précisée en Fig.3.5

distance est un peu plus grande que pour les autres oxygènes du ligand. Cela peut être dû à un effet d’encombrement stérique, mais aussi à la polarisation plus importante pour les trois atomes d’oxygène des groupements carboxylates, entraînant une interaction électrostatique avec l’ion gadolinium plus forte pour ces atomes.

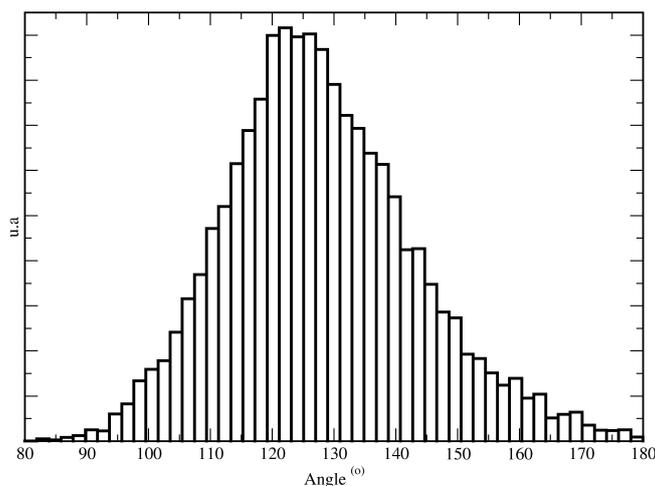
De plus, la distance Gd-H obtenue dans ce complexe concorde avec les observations de Caravan [147]. Celui-ci avait mesuré par spectroscopie de double résonance électronique et nucléaire (ENDOR) les distances Gd-H présentes dans cinq complexes de gadolinium différents, et obtenu des distances de l’ordre de 3.1 ± 0.1 Å. Cette valeur correspond aux résultats que nous avons pu obtenir dans le cas du système ProHance.

Positionnement de la molécule d’eau coordonnée dans l’espace

En s’intéressant à l’orientation de la molécule d’eau dans l’espace par rapport au plan du ligand (contenant le gadolinium), on remarque que la molécule d’eau prend des positions très diverses et décrit un angle important le long de la trajectoire.

L’histogramme de la figure 3.6 permet de visualiser la distribution des angles marquant le positionnement de la molécule d’eau. L’écart-type de cette distribution est de 15.25° (voir Table 3.3), cela permet de confirmer que la plupart des configurations vont avoir un angle proche de l’angle moyen de 128° .

Au cours de notre trajectoire, l’angle minimal correspond à une molécule d’eau quasi-couchée formant un angle d’environ 83° au dessus du gadolinium (voir Figure (a)3.7). Tandis que l’angle maximal correspond à un alignement quasi-parfait entre le vecteur $\overrightarrow{\text{Gd-O}_{coord}}$ et le dipôle de la molécule d’eau avec un angle d’environ 179° (Figure (c)3.7).

FIGURE 3.6 – Distribution des valeurs de l’angle pour le système ProHance+H₂O

Angle moyen θ_{moy} (°)	Ecart-type (σ_θ)
128	15.25

TABLE 3.3 – Angle moyen (θ_{moy}) et écart-type (σ_θ) correspondant à la distribution représentée en Fig.3.6 pour le système ProHance+H₂O

La position moyenne de la molécule d’eau (Figure (b)3.7) est légèrement inclinée par rapport à l’axe vertical.

Selon l’orientation de la molécule d’eau, les liaisons hydrogènes entre l’atome d’oxygène coordonnant et les molécules d’eau environnantes vont être plus ou moins privilégiées. En effet, dans le cas de l’angle minimal, les paires libres de l’oxygène pointent vers le solvant, favorisant les liaisons hydrogènes, tandis que dans le cas de l’angle maximal, la molécule d’eau étant en position apicale au dessus du gadolinium, les paires libres pointent vers le gadolinium : l’approche des molécules d’eau environnantes est alors très défavorable.

L’angle marquant la position de la molécule d’eau par rapport au gadolinium a aussi un impact sur la nature des paires libres. Celles-ci ont en effet un caractère *p-pur* dans le cas d’un angle de 90°, et un caractère approximativement *sp²* dans le cas d’un angle de 180°. Cette différence aura un impact sur la valeur du tenseur hyperfin au contact, et sera discutée dans le Chapitre 4.

3.2.4 Fonctions de distribution radiale

La fonction de distribution radiale a pour but de sonder l’environnement d’un atome. L’utiliser permet donc d’analyser la structure spatiale autour de l’atome.

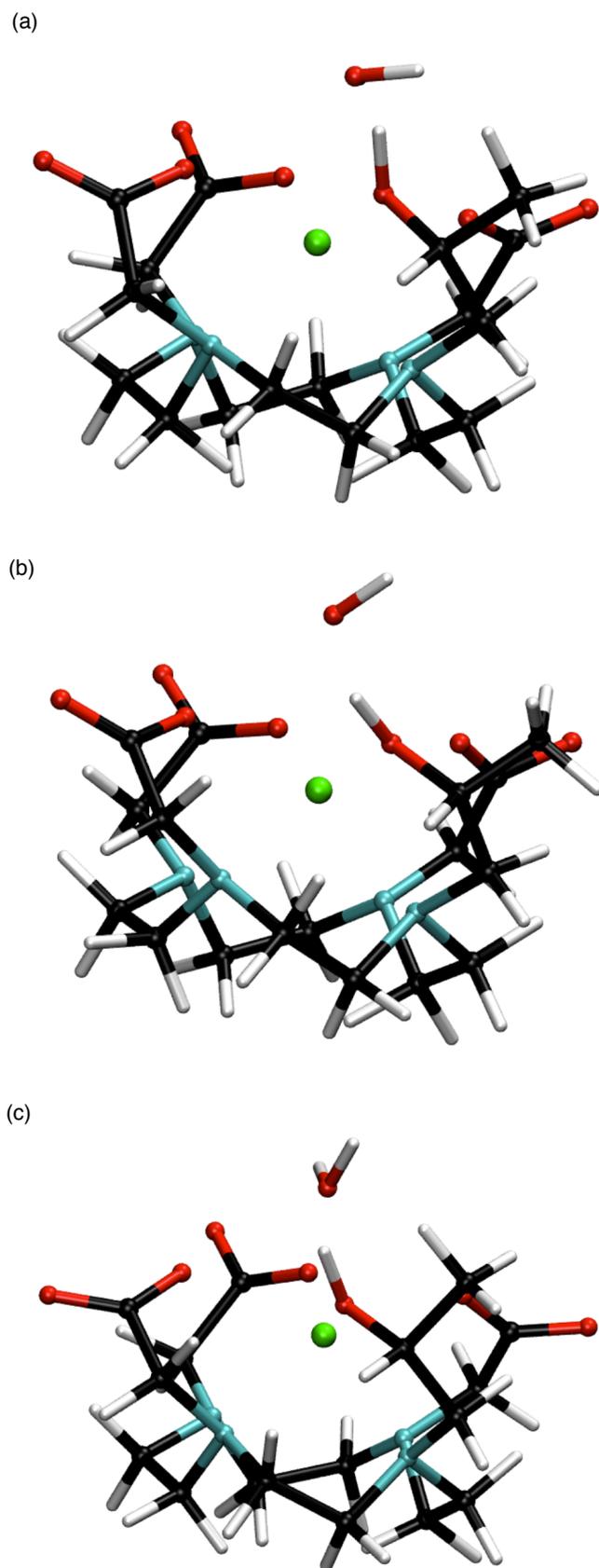


FIGURE 3.7 – Angles minimum (a), moyen (b) et maximum (c) entre le vecteur $\overrightarrow{\text{GdO}}$ et le dipôle de la molécule d'eau pour le système ProHance+H₂O

La fonction de distribution radiale des oxygènes de l'eau autour des hydrogènes de la molécule d'eau coordonnée, représentée en figure 3.8, permet d'apporter une explication à la différence de comportement précédemment constatée entre les atomes H₁ et H₂.

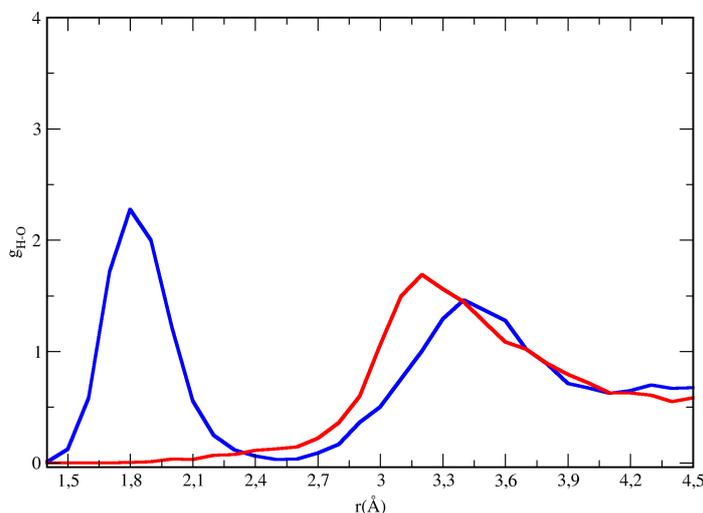


FIGURE 3.8 – Fonction de distribution radiale des oxygènes du bulk autour des hydrogènes H₁ (bleu) et H₂ (rouge) pour le système ProHance+H₂O.

Sur cette figure, on observe un pic à 1.8 Å, uniquement pour l'hydrogène H₁, ce qui caractérise une liaison hydrogène. Ces fonctions de distribution radiale montrent donc que les deux hydrogènes ont un environnement différent, avec une liaison hydrogène avec l'oxygène d'une molécule d'eau ne s'établissant que dans le cas de l'hydrogène H₁.

Cette constatation nous a amenés à quantifier le pourcentage de configurations présentant une liaison hydrogène reliée à chacun des atomes de la molécule d'eau coordonnée. Les pourcentages obtenus, résumés dans le tableau 3.4, sont issus de l'analyse de la partie équilibrée de la trajectoire.

Oxygène O _{coord}	Hydrogène H ₁	Hydrogène H ₂
28 %	91 %	5 %

TABLE 3.4 – Pourcentage de liaisons hydrogènes le long de la dynamique *ab initio* pour le système ProHance+H₂O

D'après ces données, l'hydrogène H₁ est très fortement lié par liaison hydrogène à une autre molécule d'eau, alors que le phénomène est très rare pour l'hydrogène H₂. Cette observation est en accord avec la fonction de distribution radiale obtenue précédemment. Les deux hydrogènes ont donc des comportements et un environnement différents. L'hydrogène H₁ étant plus éloigné du gadolinium que l'hydrogène H₂, il peut de manière plus favorable générer une liaison hydrogène avec d'autres partenaires, tandis que l'hydrogène H₂, plus proche du gadolinium ne peut

pas avoir le même type de liaison avec l'environnement. Concernant l'oxygène, le pourcentage de liaisons hydrogènes est relativement élevé. Ce chiffre s'explique par le positionnement de la molécule d'eau coordonnée par rapport au gadolinium. En effet, le plan du ligand est principalement penché par rapport à l'axe Gd-O, permettant aux autres molécules d'eau d'induire une liaison hydrogène.

3.2.5 Densité de spin et population de Mulliken

La densité de spin du système représentée sur la figure 3.9 montre une polarisation des orbitales non liantes de l'oxygène coordonnant. De plus, des contributions sont visibles sur les atomes du ligand chélatants le gadolinium. La densité de spin de couleur verte centrée sur le gadolinium correspond à l'excès de spin β de l'atome dû à ses sept électrons non appariés. La densité, représentée en violet, montre une polarisation des spins α sur les atomes coordnants.

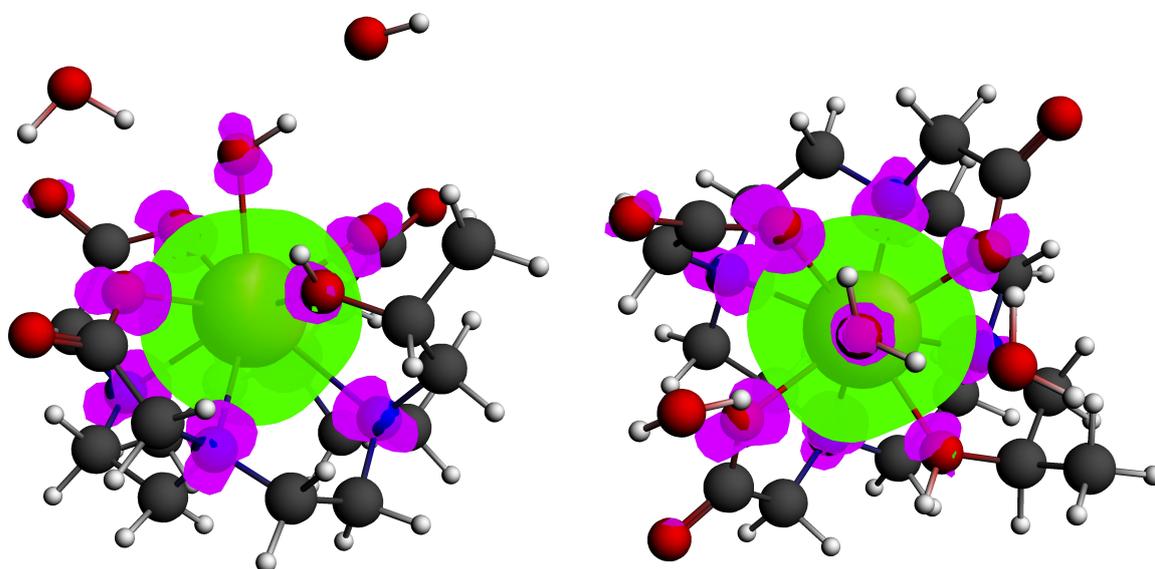


FIGURE 3.9 – Densité de spin (α en violet, β en vert) pour le système ProHance+H₂O. À gauche vue de côté, à droite vue de dessus.

Le suivi de la charge de Mulliken portée par le gadolinium (voir Table 3.5) le long de la trajectoire a révélé que la charge du gadolinium était en moyenne de +2.06, donc relativement éloignée de la charge +3 attendue.

Charge attendue sur Gd	Charge portée par Gd	Ecart-type
3	2.06	0.026

TABLE 3.5 – Charge effective portée par Gd(III) le long de la trajectoire et écart-type à la valeur pour le système ProHance+H₂O.

Cette observation vient renforcer la conclusion précédente concernant l'interprétation des densités du système. La figure 3.9 montre une densité de spin de signe opposé entre les contributions du gadolinium et celles des autres atomes. Ceci suggère un transfert électronique préférentiel des spins électroniques β de la paire libre de l'oxygène de la molécule d'eau coordonnée

vers les orbitales $5d$ du gadolinium. Le même mécanisme se produit pour les autres atomes chélants le gadolinium (oxygènes des groupements carboxylates et azotes du ligand) et permet donc d’expliquer la charge 2.06 portée par le gadolinium. Ce transfert électronique est favorisé par la stabilisation des spin-orbitales $5d_{\beta}$ par interaction avec les spin-orbitales $4f_{\beta}$, ce qui avait été observé par Glendening et Petillo [36].

3.3 Dynamique moléculaire *ab initio* du ProHance avec une molécule d’isopropanol

Une autre dynamique de l’agent de contraste ProHance a été réalisée. Le système étudié dans le cadre de cette nouvelle dynamique est le ProHance solvaté mais, cette fois, la molécule d’eau qui était coordonnée au Gadolinium est remplacée par une molécule d’isopropanol. Le changement de molécule coordinante induit un changement d’acidité dans le système, le pKa de l’isopropanol (pKa = 16.5) étant plus grand que celui de l’eau (pKa = 15.74), la molécule est moins acide. L’objectif de cette nouvelle dynamique est de pouvoir réaliser par la suite une métadynamique qui permettra d’étudier la barrière d’échange de cette molécule d’isopropanol et de la comparer à celle présente dans le cas de l’eau. L’étude de ce nouveau système est la première étape d’une étude globale de suivi des variations des barrières d’échange en fonction de l’acidité d’une molécule (eau, méthanol ou isopropanol) et de son encombrement.

Certaines propriétés qui ont pu être extraites de cette dynamique sont détaillées dans cette partie, et les différentes étapes permettant d’établir la dynamique y sont explicitées.

3.3.1 Equilibration de la dynamique moléculaire *ab initio*

Pour créer la géométrie de départ de cette dynamique, une géométrie équilibrée du système ProHance solvaté (avec molécule d’eau coordonnée) a été utilisée. En partant de cette géométrie, la molécule d’eau coordonnée a été remplacée par une molécule d’isopropanol, en faisant attention aux molécules d’eau de la boîte de solvation pouvant se superposer à cette nouvelle molécule. Ainsi, le système devient le ProHance solvaté, coordonné avec une molécule d’isopropanol (Figure 3.10) de formule $[\text{Gd}(\text{HP-DO3A})(\text{C}_3\text{H}_7\text{OH})]_{aq}$.

La nouvelle boîte de solvation ainsi établie possède 96 molécules d’eau, soit trois de moins que dans le cas précédent.

La propagation de la dynamique s’est faite par étapes, le système devant être relaxé en prenant soin de ne pas en briser la géométrie globale. Au total, après environ 25 ps d’équilibration, une dynamique d’environ 19 ps a été menée (Table 3.6). La première étape (A) a consisté à équilibrer la boîte avec l’agent de contraste et la molécule d’isopropanol fixes au cours du temps. On relâche ensuite la contrainte sur l’isopropanol (B) avant de décontraindre l’ensemble du système (C). On a alors terminé la phase d’équilibration dont une géométrie est représentée Figure 3.11, et la dynamique commence (D).

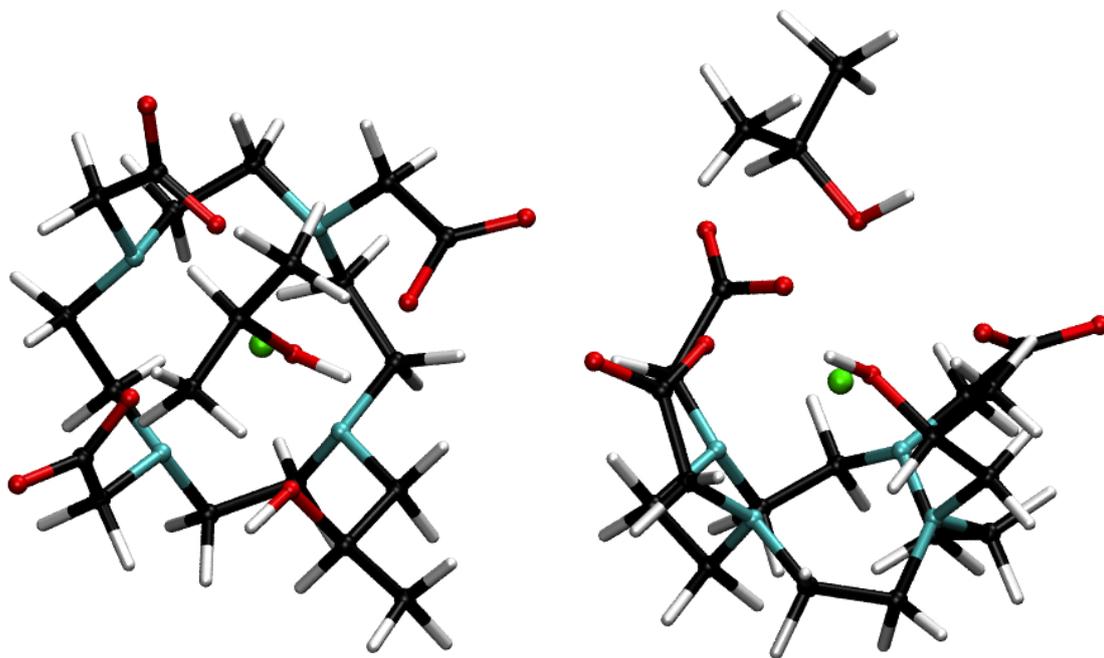


FIGURE 3.10 – Système ProHance+Isopropanol coordonné, vue de dessus (à gauche) et de côté (à droite).

DMAI			
A	B	C	D
5.2	3.3	18.46	19.32

TABLE 3.6 – Durée des dynamiques, en ps. A : Ligand+Isopropanol contraints. B : Ligand contraint + Isopropanol décontraint. C : Ligand+Isopropanol décontraints. D : Dynamique équilibrée (exploitable)

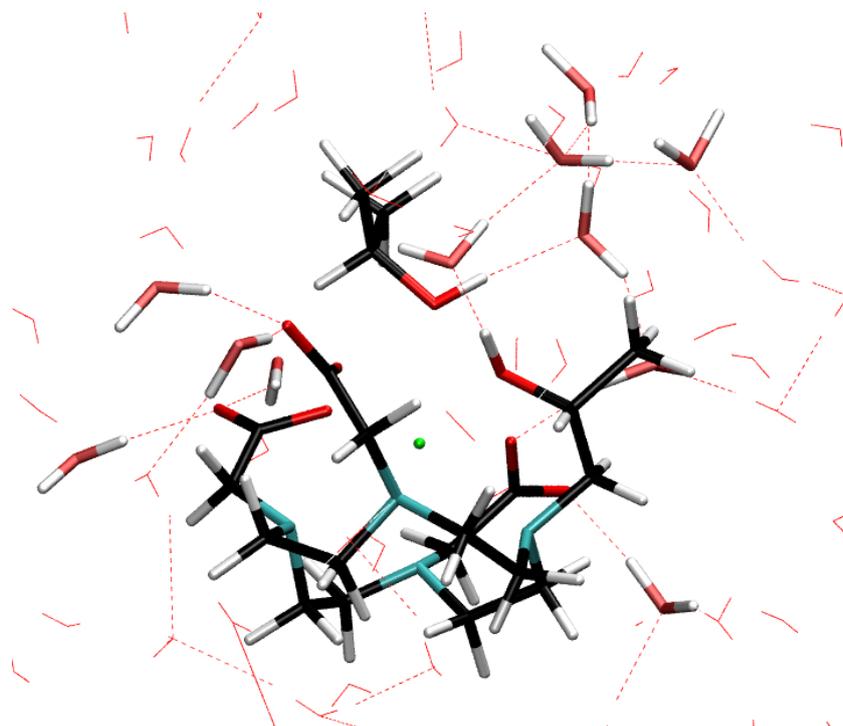


FIGURE 3.11 – Géométrie équilibrée du système ProHance solvaté avec une molécule d’isopropanol coordonnée, visualisation d’un réseau de liaisons hydrogènes en pointillés, les représentations bâton correspondent à des molécules d’eau.

Les conditions de calcul utilisées pour la propagation de la dynamique après équilibration sont une masse fictive de 700 u.a, un pas de temps de 5 u.a, un thermostat de Nosé ionique de 300 K pour une fréquence de 2500 cm^{-1} , et un thermostat de Nosé électronique de 0.031 K pour une fréquence de 15000 cm^{-1} . L’énergie de coupure choisie est toujours de 30 Rydberg, et la boîte de simulation de symétrie périodique cubique de côté 15.4 \AA .

3.3.2 Propriétés géométriques du complexe

Géométrie complexe

Une fois la dynamique terminée, la géométrie moyenne du nouveau complexe est analysée et peut être comparée au cas précédent.

Dans le cas de la molécule d’isopropanol (voir Table 3.7 et Figure 3.12), et en comparaison du système ProHance solvaté précédent (voir 3.2 p76), les distances Gd-N sont légèrement allongées et les distances Gd- O_{ligand} sont dissymétrisées. La géométrie du ligand a donc perdu en symétrie, ce qui doit être dû principalement à la présence de la molécule d’isopropanol qui génère un encombrement stérique, plus important que l’eau. La distance Gd- O_{is} est légèrement allongée, et l’hydrogène lié à cet oxygène est à une distance similaire à celle de l’hydrogène précédemment nommé H_1 . De plus, la distance Gd-H obtenue pour ce complexe concorde toujours avec les observations de Caravan [147].

Liaisons Gd-isopropanol	$\langle d \rangle$ (Å)	σ_d
Gd O _{is}	2.562	0.132
Gd H _{1is}	3.101	0.1399
Gd C _{is}	3.633	0.123
Gd O _{is}	2.562	0.132
Gd H _{2'is}	3.44	0.166
Liaisons O-isopropanol	$\langle d \rangle$ (Å)	σ_d
O _{is} H _{is}	0.9955	0.026
O _{is} C _{is}	1.48	0.038
Liaisons Gd-isopropanol	$\langle d \rangle$ (Å)	σ_d
Gd O _{1ligand}	2.376	0.0787
Gd O _{2ligand}	2.339	0.0727
Gd O _{3ligand}	2.382	0.0804
Gd O _{Hligand}	2.493	0.08897
Gd H _{O_Hligand}	3.135	0.124
Gd N _{1ligand}	2.764	0.1092
Gd N _{2ligand}	2.719	0.0979
Gd N _{3ligand}	2.734	0.0907
Gd N _{4ligand}	2.715	0.0928

TABLE 3.7 – Distances moyennes $\langle d \rangle$ obtenues après analyse de la dynamique *ab initio* du système ProHance+Isopropanol, et écart-types σ_d . L'indexation des atomes est précisée en Fig.3.12

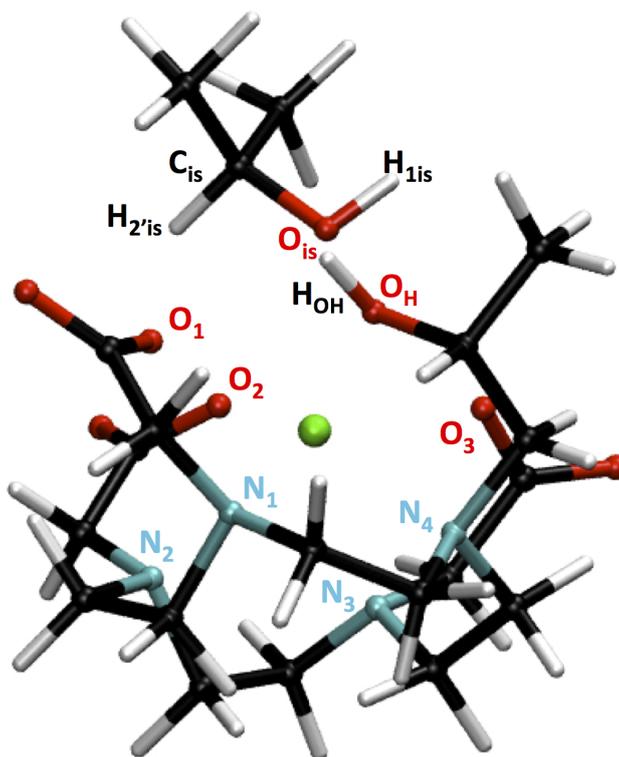


FIGURE 3.12 – Indexation des atomes du système ProHance+Isopropanol

Positionnement de la molécule d'isopropanol

Dans le cas précédent (voir paragraphe 3.2.3), la molécule d'eau coordonnée au gadolinium adoptait une position lui permettant de pouvoir être liée par liaison hydrogène à d'autres molécules d'eau. Alors que l'on aurait pu penser que la molécule d'eau se positionne de manière apicale au dessus du gadolinium, l'angle moyen observé était de 128° (voir Table 3.3).

Angle moyen (θ_{moy})	Ecart-type (σ_θ)
150.6°	11.88°

TABLE 3.8 – Angle moyen (θ_{moy}) et écart-type (σ_θ) correspondant à la distribution représentée en Fig.3.13 pour le système ProHance+Isopropanol

Lorsque la molécule d'eau coordonnée est remplacée par la molécule d'isopropanol, l'angle équivalent correspond à l'angle entre le vecteur $\overrightarrow{\text{Gd}-\text{O}}$ et la bissectrice de l'angle $\widehat{\text{HOC}}$ de l'isopropanol. La distribution des valeurs de cet angle est représentée en figure 3.13. L'amplitude de variation de l'angle est moins importante que dans le cas du système ProHance+ H_2O . La valeur de l'écart-type reportée dans le tableau 3.8 le confirme, l'angle moyen est de 150° . L'orientation de la molécule d'isopropanol est donc similaire à celle de la molécule d'eau, l'angle moyen est plus grand du fait de l'encombrement stérique plus important de la molécule d'isopropanol par rapport à la molécule d'eau, limitant son mouvement dans l'espace. Cette nouvelle position rend moins favorable la formation de liaisons hydrogènes à partir des paires libres de l'oxygène coordonnant.

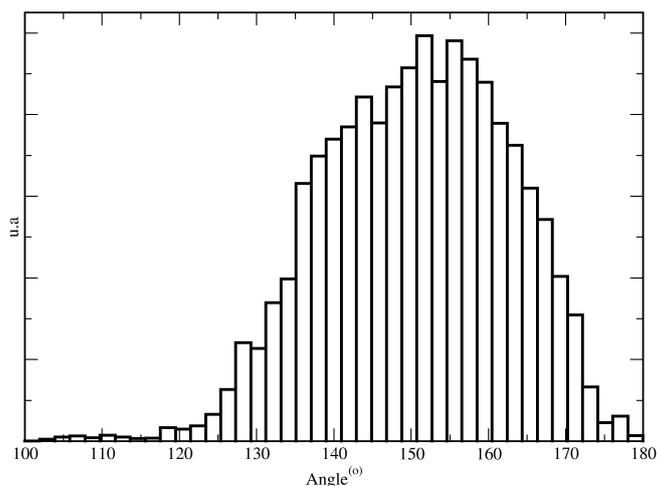
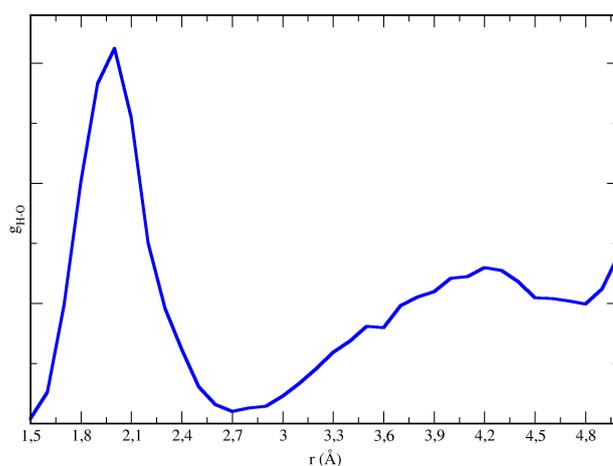


FIGURE 3.13 – Distribution des valeurs de l’angle pour le système ProHance+Isopropanol

3.3.3 Fonctions de distribution radiale

L’analyse des fonctions de distribution radiales de l’oxygène coordiant de l’isopropanol et de l’hydrogène qui lui est lié, permet de sonder l’environnement de ces deux atomes.

Concernant l’hydrogène lié à l’oxygène coordiant, le pic autour de 1.8 Å correspond à la présence d’une liaison hydrogène (voir Figure 3.14). La fonction radiale de distribution est peu résolue car l’encombrement dû au ProHance écran une partie des couches de solvation.

FIGURE 3.14 – Fonction de distribution radiale moyennée sur les oxygènes du bulk autour de l’hydrogène H_{1is} du système ProHance+Isopropanol.

La fonction de distribution radiale de l’oxygène coordinant ne montre aucune liaison hydrogène, cet oxygène n’est donc pas (ou peu) accepteur de liaison hydrogène.

Le suivi des liaisons hydrogènes le long de la dynamique (voir Table 3.9) confirme les premières observations liées aux fonctions radiales de distribution. En effet, le pourcentage de liaison hydrogène est quasi nul pour l’oxygène, et cela malgré son orientation dans l’espace proche du système ProHance+H₂O_{coord}. Or nous avons vu dans la distribution d’angle de la figure 3.13 que la position de la molécule coordinante tendait en proportion plus vers une position apicale que dans le cas de la molécule d’eau, rendant donc le caractère des paires libres plutôt de type *s-p* que *p-pur*. Par contre, le pourcentage de liaison hydrogène est très élevé pour l’hydrogène, confirmant le pic observé sur la fonction radiale de distribution.

Atome	O	H
Pourcentage %	1.963	77.47
Nombre de configurations	316	12473

TABLE 3.9 – Pourcentage de liaisons hydrogènes le long de la dynamique *ab initio* pour le système ProHance+Isopropanol

Ces valeurs montrent que l’hydrogène lié à l’oxygène coordinant de cette molécule d’isopropanol a un comportement similaire à l’hydrogène nommé H₁ dans le cas précédent.

3.3.4 Densité de spin et population de Mulliken

De même que pour le système précédent (en 3.2.5), on observe la même polarisation de la densité de spin. On retrouve donc le résultat de Glendening et Petillo, avec un transfert électronique préférentiel des spins électroniques β des paires libres des atomes chélatants vers les orbitales *5d* du gadolinium.

Dans le cas du ProHance coordonné à une molécule d’eau, la charge de Mulliken du ProHance était inférieure à celle attendue (≈ 2.06 au lieu de 3), ce qui s’expliquait par un transfert de charge depuis les atomes du ligand et de la molécule coordinante vers le gadolinium.

charge moyenne	écart-type
2.09	0.024

TABLE 3.10 – Charge effective portée par Gd(III) le long de la trajectoire et écart-type à la valeur pour le système ProHance+Isopropanol

Dans le cas de l’isopropanol (voir Table 3.10), on observe une charge similaire sur le gadolinium, le même phénomène de transfert de charge s’effectue donc.

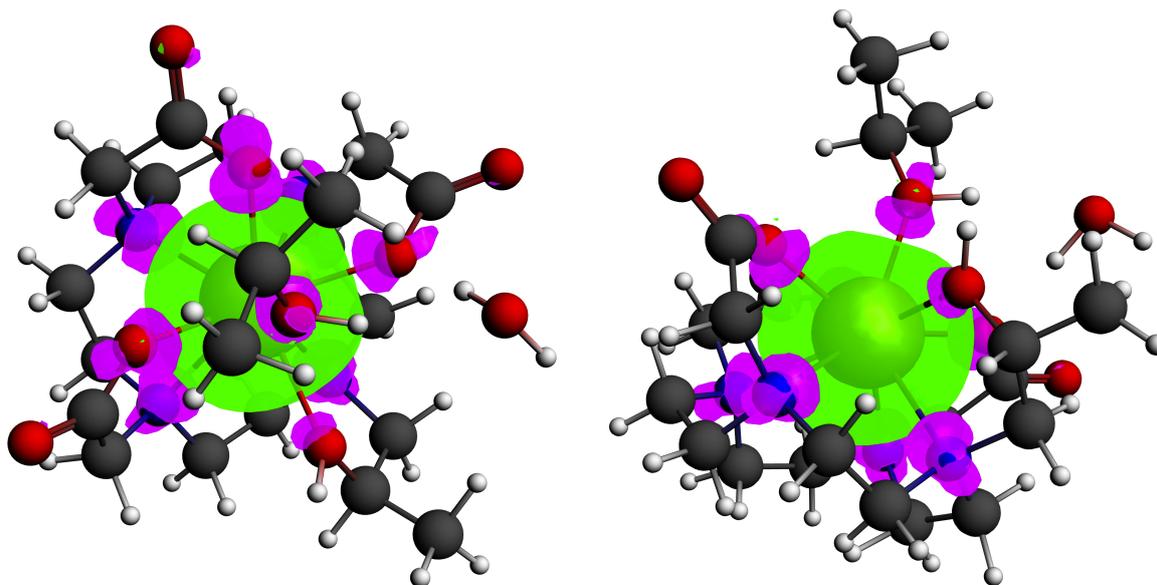


FIGURE 3.15 – Densité de spin (α en violet, β en vert) pour le système ProHance+Isopropanol. A gauche vue de dessus, à droite vue de côté.

3.4 Etude d'un ligand dérivé du DOTA : DO3AP

Afin de créer des agents de contraste plus efficaces, un effort important est fait dans la recherche de nouveaux ligands. La plupart des études réalisées sont principalement orientées autour de modifications structurales du motif DOTA présenté au Chapitre 1. Différents groupements, tels que par exemple des acides carboxyliques, des amides ou des alcools, ont ainsi été ajoutés en bout de chaîne, ce qui modifie la base DOTA. Une approche possible consiste à introduire un groupement phosphonate sur une ou plusieurs des branches du DOTA. Différentes structures peuvent alors être envisagées [81, 157, 159]. Une étude a montré que la relaxivité des protons était élevée dans le cas d'un dérivé dit monophosphate-bis(phosphonate) [82], ce qui lui confère des propriétés intéressantes en vue d'une application en imagerie médicale.

Nous nous sommes intéressés à un autre dérivé du ligand DOTA, où un groupement acétate est remplacé par un groupement phosphonate. Il sera appelé sous la forme DO3AP par la suite. Contrairement aux deux systèmes précédents (ProHance-Eau, ProHance-Isopropanol), il n'est pas neutre mais chargé -2 .

Une dynamique moléculaire *ab initio* a été menée pour ce système, et nous avons réalisé les calculs de structure électronique présentés aux Chapitre 4 et 5 sur ce nouveau système. Le but est de mesurer l'impact de la modification du ligand sur les propriétés physiques que nous explorons.

3.4.1 Equilibration de la dynamique

En partant d'une géométrie équilibrée du ProHance solvaté, coordonné à une molécule d'eau, une branche du ProHance a été modifiée en ajoutant un groupement phosphonate afin de créer le ligand DO3AP (Figure 3.16). A l'issue de cette manipulation, la boîte de solvation contient

le nouveau ligand, le gadolinium et 99 molécules d'eau (comme dans la dynamique effectuée en 3.2).

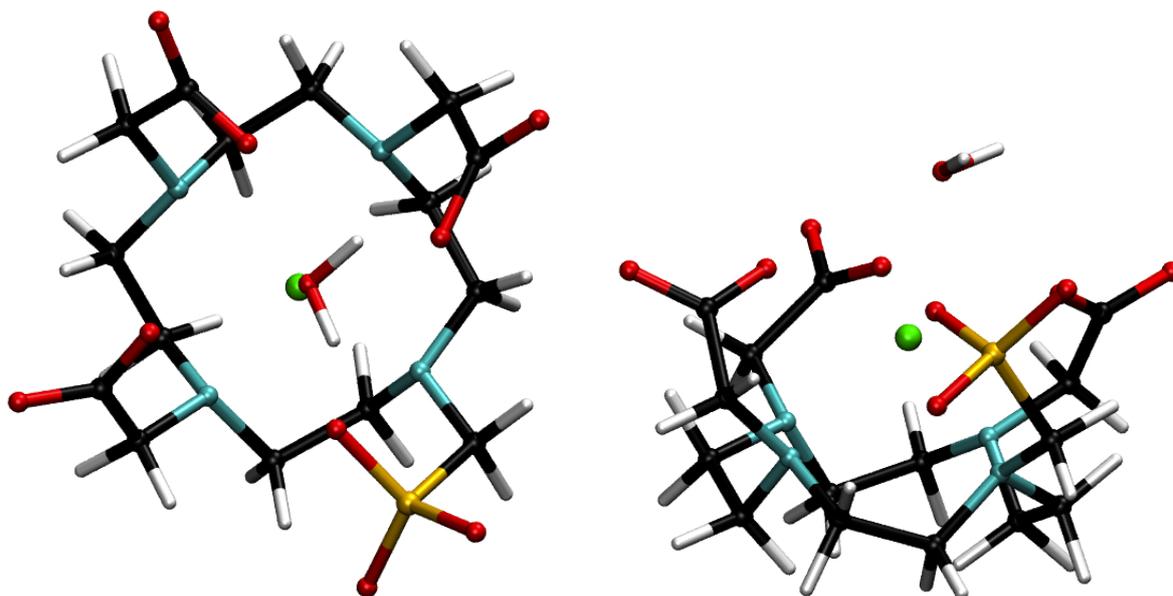


FIGURE 3.16 – Système DO3AP, vue de dessus (à gauche) et de côté (à droite).

L'équilibration de cette nouvelle boîte de simulation s'est faite par étapes afin de relaxer le système progressivement. Etant donné la proximité structurale du DO3AP et du ProHance, la première phase d'équilibration a consisté à relaxer toutes les molécules d'eau, à géométrie du ligand constante, y compris la molécule d'eau coordonnée au centre métallique (étape A' de la Table 3.11). Puis l'intégralité des atomes de la boîte de simulation a été relaxée, et une fois la dynamique équilibrée (étape B'), elle a été propagée sur environ 18 ps (étape C'). Une géométrie représentative de la phase équilibrée est représentée en figure 3.17. Les 18.12 ps de la dynamique moléculaire *ab initio* seront exploitées dans les chapitres 4 et 5. Une analyse préliminaire est proposée dans la suite de ce chapitre.

Etapes de DMAI en ps		
A'	B'	C'
0.58	7.07	18.12

TABLE 3.11 – Durée des dynamiques en ps. A' : Ligand contraint. B' : Système décontraint. C' : Dynamique équilibrée (exploitable).

Une fois la phase d'équilibration atteinte, la propagation de la dynamique est effectuée avec une masse fictive de 700 u.a, un pas de temps de 5 u.a (*i.e.* $\simeq 1.20$ fs), un thermostat de Nosé pour les ions de 300 K avec une fréquence de 2500 cm^{-1} , et un thermostat de Nosé électronique de 0.0307 K avec une fréquence de 15000 cm^{-1} . Le rayon de coupure utilisé est de 30 Rydberg. La boîte de simulation reste de symétrie périodique cubique de côté 15.4 \AA .

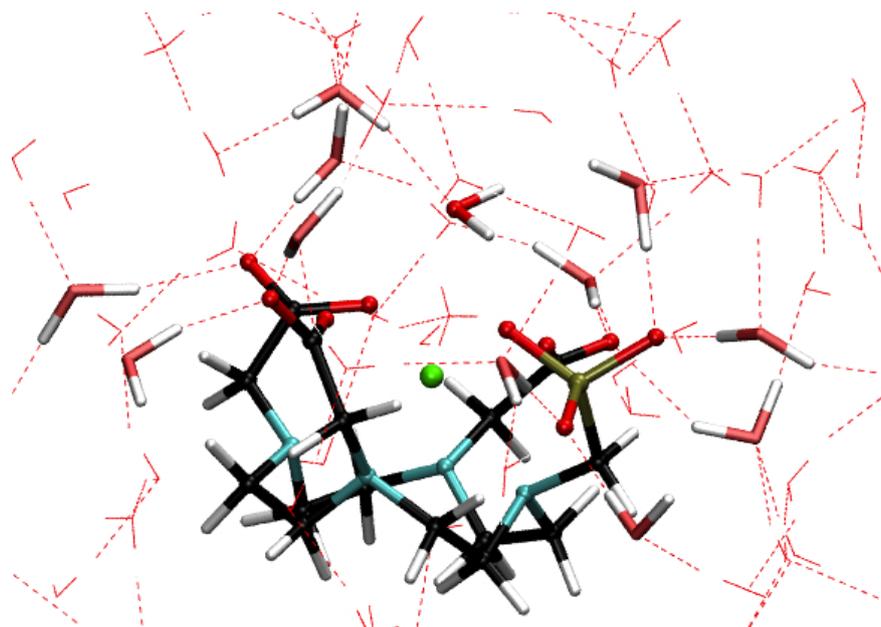


FIGURE 3.17 – Géométrie équilibrée du système DO3AP solvato, visualisation d'un réseau de liaisons hydrogènes en pointillés, les autres molécules d'eau sont en représentation bâton.

3.4.2 Propriétés géométriques du complexe

Une fois la dynamique équilibrée, la géométrie du ligand DO3AP solvato, tel que présenté sur la figure 3.18, a été analysée et comparée avec les deux cas précédents (le ProHance coordonné à H_2O et coordonné à l'isopropanol).

Géométrie moyenne

Les distances Gd-N et Gd- O_{ligand} restent similaires, comme indiqué dans le tableau 3.12. Concernant la molécule d'eau coordonnée, l'oxygène se positionne à une distance au gadolinium plus grande, mais les distances Gd-H sont identiques. On remarque également que les deux hydrogènes de la molécule d'eau ont les mêmes propriétés que dans le cas du système ProHance, avec la même définition H_1 et H_2 des hydrogènes. De plus, la distance Gd-H obtenue dans ce complexe concorde toujours avec les observations de Caravan [147].

L'évolution des distances Gd- H_1 et Gd- H_2 en fonction du temps est tracée en figure 3.19. On constate sur cette figure une inversion des deux atomes d'hydrogène, ce qui confirme l'hypothèse qu'une inversion est possible dans le cas du ProHance même si elle n'a pas été observée dans le cas de notre courte trajectoire. C'est pour cette raison que dans le tableau 3.12, les valeurs de distances impliquant les hydrogènes ont été répertoriées sur la trajectoire complète équilibrée, mais aussi sur les 17.16 premières ps (donc avant l'inversion) de la trajectoire.

Positionnement de la molécule d'eau

Une fois la géométrie du complexe étudiée le long de la dynamique, il est intéressant de suivre la position de la molécule d'eau coordonnée et de comparer l'angle de celle-ci par rapport

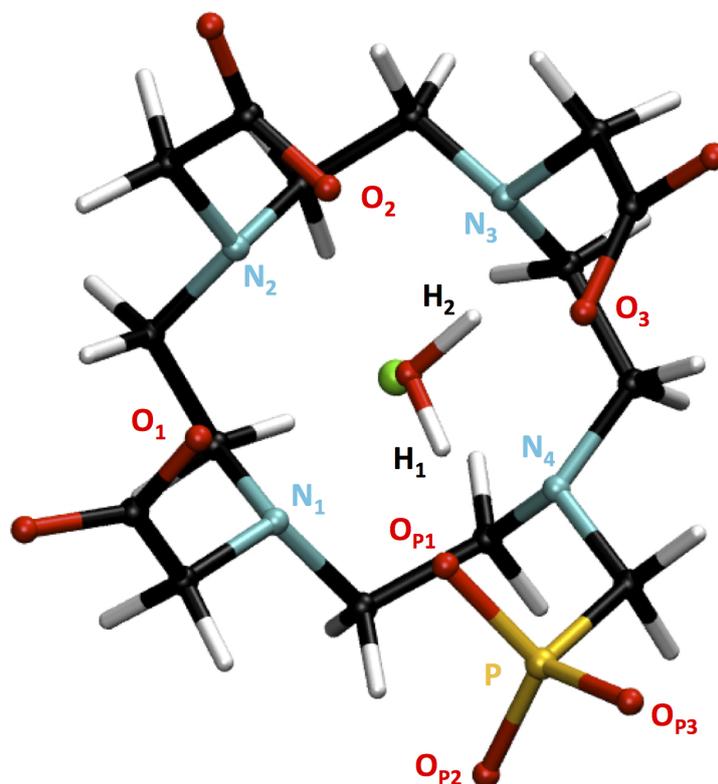
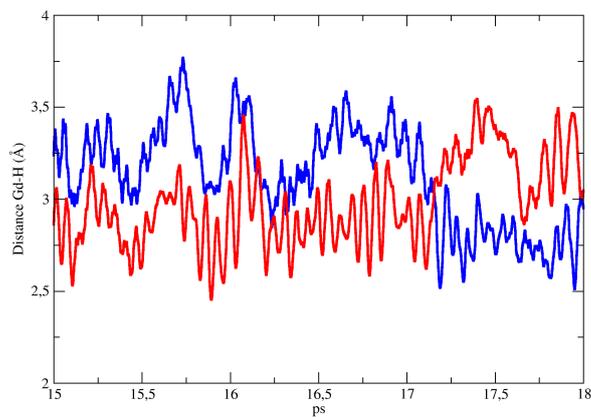


FIGURE 3.18 – Indexation des atomes du système DO3AP

FIGURE 3.19 – Evolution des distances Gd-H pour les hydrogènes initialement identifiés H_1 (bleu) et H_2 (rouge).

Liaisons Gd-H ₂ O	$\langle d \rangle$ (Å)	σ_d
Gd-O _{water}	2.667	0.2085
Gd H _{1w} sur C'	3.193	0.191
Gd H _{2w} sur C'	2.888	0.176
Gd H _{1w} 17.16 ps	3.22	0.167
Gd H _{2w} 17.16 ps	2.87	0.157
Liaisons Gd-ligand sur C'	$\langle d \rangle$ (Å)	σ_d
Gd P	3.504	0.0706
Gd O ₁	2.384	0.075
Gd O ₂	2.434	0.086
Gd O ₃	2.375	0.069
Gd O _{P1}	2.309	0.0727
Gd O _{P2}	4.485	0.0998
Gd O _{P3}	4.565	0.108
Gd N ₁	2.73	0.094
Gd N ₂	2.734	0.0933
Gd N ₃	2.758	0.09387
Gd N ₄	2.697	0.085
Liaisons O _w -H _w sur C'	$\langle d \rangle$ (Å)	σ_d
Ow H1w	1.0111	0.033
Ow H2w	0.987	0.027

TABLE 3.12 – Distances moyennes $\langle d \rangle$ obtenues après analyse de la dynamique *ab initio* du système DO3AP, et écart-types σ_d (sur la trajectoire C', et sur les 17.16 premières ps de C'). L'indexation des atomes est précisée en Fig.3.18

au plan du complexe. La distribution de cet angle est tracée en figure 3.20, on constate que l'angle moyen est plus faible que dans le cas du ProHance.

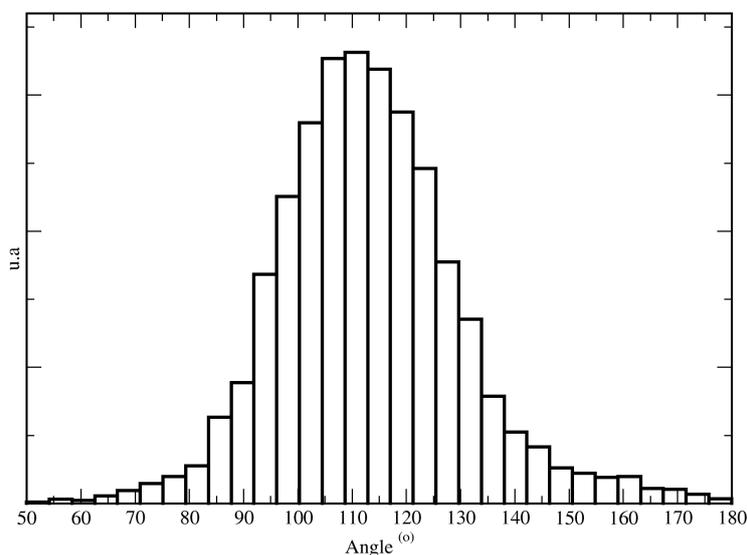


FIGURE 3.20 – Distribution des valeurs de l'angle pour le système DO3AP

Angle moyen (θ_{moy})	Ecart-type (σ_θ)
113.3 °	16.98 °

TABLE 3.13 – Angle moyen (θ_{moy}) et écart-type (σ_θ) correspondant à la distribution représentée en Fig.3.20 pour le système DO3AP.

Cela est confirmé par la valeur moyenne de l'angle de la molécule d'eau par rapport au plan du complexe, tabulée en Table 3.13, d'environ 113 °. Par contre, la variation de l'angle est similaire à celle relevée dans le cas du système ProHance+Eau. Cette position favorise donc la formation de liaisons hydrogènes pour l'oxygène coordinant.

3.4.3 Fonctions de distribution radiale

Comme je l'ai mentionné auparavant, une inversion des deux types d'hydrogène impliquant une inversion des propriétés des atomes se produit à la fin de la dynamique. Afin d'étudier les propriétés découlant du comportement de chacun des deux types d'hydrogène, on considère uniquement dans cette partie les 17.16 ps de dynamique qui précèdent l'inversion.

Les fonctions de distribution radiale obtenues par analyse de la dynamique des oxygènes du bulk autour des hydrogènes H_1 et H_2 sont tracées en figure (à gauche) 3.21. Un pic est observé autour de 1.8 Å pour les hydrogènes de type H_1 uniquement, ce qui montre que l'atome d'hydrogène de type H_1 induit des liaisons hydrogènes, contrairement à l'hydrogène de type H_2 .

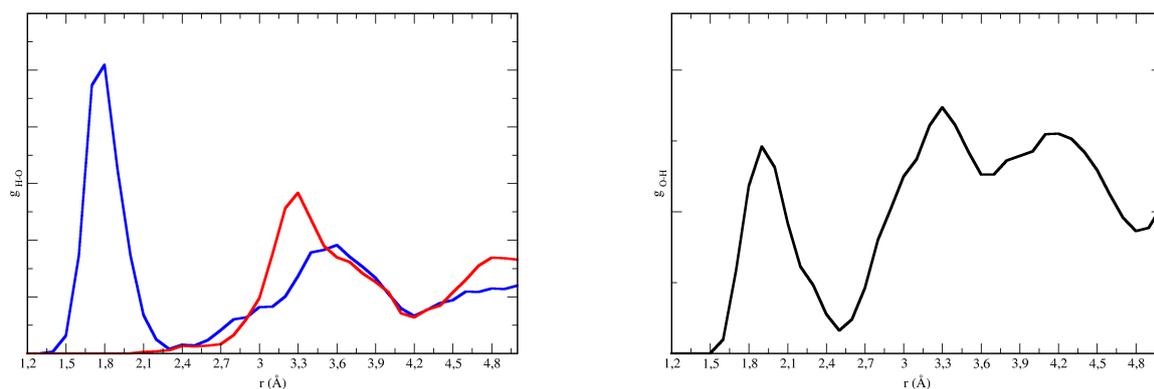


FIGURE 3.21 – Fonction de distribution radiale des oxygènes du bulk autour des hydrogènes H_1 (bleu) et H_2 (rouge) (à gauche). Fonction de distribution radiale des hydrogènes du bulk autour de l’oxygène coordonnant (à droite).

La distribution radiale des hydrogènes du bulk autour de l’oxygène coordonnant (Figure (à droite)3.21) présente un pic caractéristique d’une liaison hydrogène à 1.8 Å. Il s’agit du premier système où cette propriété de l’oxygène est relevée de manière suffisamment répétée pour apparaître dans la fonction de distribution radiale. Elle coïncide avec un allongement de la distance Gd-O.

L’analyse des pourcentages de liaisons hydrogènes, présentés dans le tableau 3.14, confirme les résultats obtenus à l’aide des fonctions de distribution radiale. L’oxygène est en effet lié par liaison hydrogène pour environ 73 % des configurations, ce qui est bien plus important que les 28 % obtenus dans le cas du ProHance. L’allongement (de l’ordre de 0.12 Å) de la liaison Gd-O a donc pour effet de libérer l’espace autour de l’oxygène coordonnant, et contribue à une formation beaucoup plus importante de liaisons hydrogènes. De plus, l’angle marquant le positionnement de la molécule favorise aussi la formation de liaisons hydrogènes d’après les observations précédentes.

Atome	O	H_1	H_2
Pourcentage %	73.189	93.02	0.87
Nombre de configurations	10466	13302	124

TABLE 3.14 – Pourcentage de liaisons hydrogènes sur les premières 17.16 ps de la dynamique moléculaire *ab initio*

3.4.4 Densité de spin et population de Mulliken

Comme pour les deux précédents systèmes (en 3.2.5 et 3.3.4), on retrouve la même polarisation de la densité de spin. Un transfert électronique préférentiel des spins électroniques β des

paires libres des atomes chélatants vers les orbitales $5d$ du gadolinium s'effectue donc quelque soit l'environnement (changement de molécule coordinante ou changement de ligand).

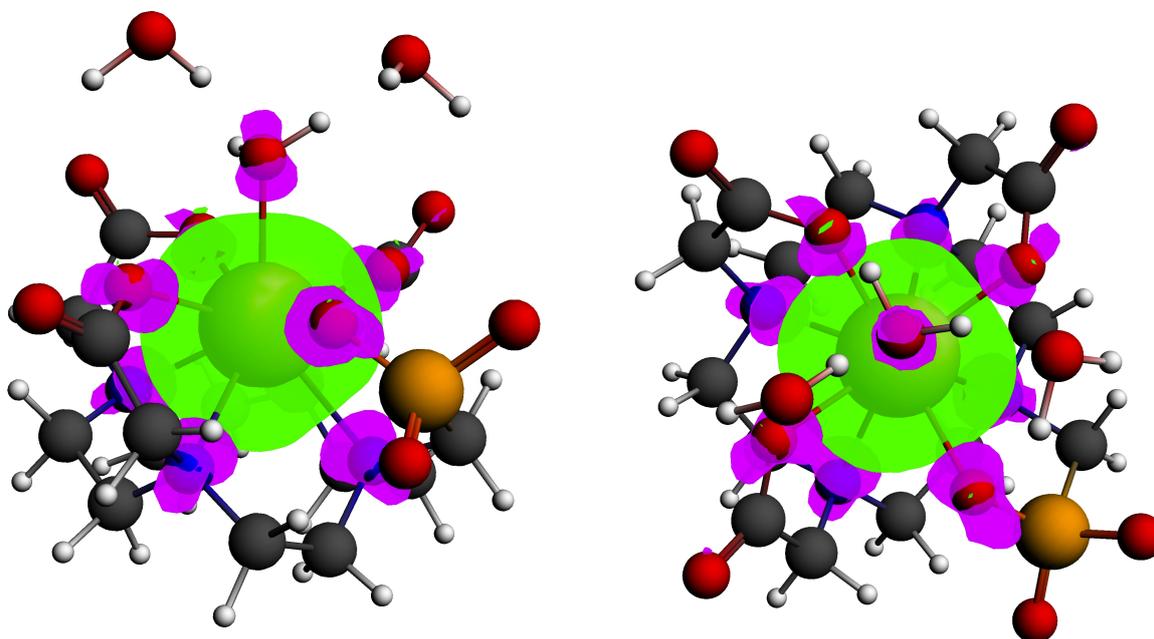


FIGURE 3.22 – Densité de spin (α en violet, β en vert) pour le système DO3AP. A gauche vue de côté, à droite vue de dessus.

La charge portée par le gadolinium pour ce complexe DO3AP dérivé du ProHance est similaire à celle qui a été relevée dans le cas du système ProHance (voir Table 3.15).

Charge moyenne	Ecart-type
2.07	0.029

TABLE 3.15 – Charge effective portée par Gd(III) le long de la trajectoire et écart-type à la valeur pour le système DO3AP

3.5 Conclusion

Les différentes dynamiques moléculaires *ab-initio* que j'ai réalisées, ont permis de suivre l'évolution des structures géométriques de différents complexes du gadolinium, qui varient par une modification du ligand ou le changement de molécule coordinante.

Les changements structuraux effectués ont créé une certaine dissymétrie dans les systèmes. La distance entre le gadolinium et la molécule chélatante reste faible pour tous les systèmes, avec une augmentation un peu plus importante de cette distance dans le cas du ligand DO3AP. Dans la suite de l'étude, cela permettra de pouvoir mesurer l'impact de cette variation de distance sur différentes grandeurs physiques qui vont être calculées.

Les propriétés de solvatation de la molécule coordonnée à l'ion métallique varient selon les cas, mais on observe toujours une formation prépondérante de liaisons hydrogènes sur un des atomes d'hydrogène, et une variation de ces liaisons sur l'oxygène coordonnant selon que celui-ci est fortement encombré, ou orienté de manière préférentielle par rapport aux molécules d'eau environnantes.

Par ailleurs, on remarque que la charge du gadolinium est dans tous les cas plus faible que celle attendue, puisqu'elle est proche de +2 alors qu'une charge +3 était prédite. Cette différence est due à un transfert de charge des atomes chélatants vers le gadolinium, comme le montrent les densités de spin des trois systèmes étudiés.

L'étude des dynamiques a permis de mettre en évidence le comportement bien particulier de chacun des hydrogènes de la molécule d'eau coordonnée, impliqués dans le phénomène de relaxation en IRM. Nous verrons par la suite que les calculs de propriétés magnétiques, reliées aux propriétés de relaxation de l'agent de contraste, montrent également un comportement différent pour chacune de ces positions.

Chapitre 4

Interactions hyperfines

La relaxation des spins nucléaires des atomes constituant les molécules d'eau est accélérée par leur forte interaction superhyperfine (ou hyperfine) avec le spin électronique de Gd^{3+} . En effet, les fluctuations temporelles de ce couplage hyperfin induisent des transitions de spins qui vont accélérer la relaxation nucléaire. Pour étudier l'efficacité des agents de contraste, il convient de connaître avec précision les constantes isotropiques et anisotropiques définissant le couplage hyperfin. C'est l'objet du travail que je développerai dans ce chapitre.

Concernant les interactions hyperfines, peu d'études théoriques ont été réalisées sur les agents de contraste à base de gadolinium. Stojanovic [160] parlait d'ailleurs récemment d'un manque d'études systématiques des interactions hyperfines pour des molécules contenant des éléments de structure électronique *post-3d*.

Glendening et Petillo [36] ont étudié les interactions du gadolinium avec H_2O ou NH_3 , ils se sont en partie intéressés aux constantes isotropiques portées par Gd dans ces deux systèmes à l'aide de calculs de structure électronique Hartree-Fock (HF) et post-HF.

Yazyev *et al.* [37] sont les premiers à avoir étudié théoriquement le couplage hyperfin pour un agent de contraste utilisé en IRM. Leur étude s'est portée sur le ligand DOTA (voir Figure 1.7 p 38). Ils ont dans un premier temps réalisé des calculs tests afin de vérifier la validité de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) pour ce type de systèmes. Bien que la plupart des calculs de structure électronique soient aujourd'hui réalisés à l'aide de la DFT, ses performances quant à la description de la polarisation de spin des lanthanides n'ont pas encore été explorées. Puis, Yazyev *et al.* ont réalisé une dynamique classique sur l'agent de contraste de ligand DOTA, et ont extrait des configurations permettant des calculs de structure électronique le long de leur trajectoire classique. Les résultats obtenus ont été comparés aux valeurs expérimentales existantes, et à une approximation largement utilisée dans le domaine de l'IRM : l'approximation du dipôle ponctuel. Cette approximation consiste à négliger les effets de distribution de spin. Ainsi, la contribution dipolaire à l'interaction hyperfine, dont l'impact est prépondérant dans la relaxation longitudinale d'intérêt pour l'IRM, peut être décrite par la distance entre le centre paramagnétique et l'atome d'intérêt. Je me suis également intéressée à sonder cette approximation et sa validité au cours de mon étude et mes conclusions sont données dans ce chapitre.

Plus récemment, Esteban-Gomez *et al.* [38] se sont intéressés aux constantes isotropiques des atomes d'une molécule d'eau coordonnée au gadolinium de différents agents de contraste. Leurs résultats montrent un bon accord théorie-expérience et confirment la validité de la DFT pour l'étude de ces systèmes.

Dans ce chapitre, je présenterai les résultats que j'ai obtenus concernant les interactions hyperfines entre le gadolinium et les atomes de la molécule d'eau coordonnée. Je reviendrai sur l'approximation du dipôle ponctuel, et proposerai une nouvelle approximation basée sur l'utilisation de variables collectives. L'étude que j'ai menée a porté principalement sur l'agent de contraste ProHance, mais des calculs ont également été réalisés pour les deux autres systèmes présentés au cours du **Chapitre 3**.

Nous avons donc mis en place un protocole permettant de déterminer l'interaction hyperfine entre le spin électronique du gadolinium et le spin nucléaire de chacun des atomes de la molécule d'eau coordonnée au centre métallique, le long de la trajectoire *ab initio* précédemment établie. Une fois les conditions de calcul définies, nous avons exploité ces résultats pour étudier les composantes fréquentielles rapides du tenseur anisotropique hyperfin, et relié nos valeurs à celles obtenues lors de l'application de l'approximation dite du dipôle ponctuel.

Je commence cette partie par un court rappel théorique de ce qu'est l'interaction hyperfine, déjà développée dans le **Chapitre 2**, afin de bien définir les termes qui seront abordés au cours de ce chapitre. Puis une étude préliminaire sur un système test permettra, dans le contexte de la DFT, de mettre au point les différents paramètres de calcul, en s'appuyant sur quelques résultats expérimentaux disponibles dans la littérature. Enfin, les résultats obtenus seront développés et comparés à plusieurs techniques d'approximation.

4.1 Approche théorique

Comme nous l'avons vu dans le **Chapitre 2**, le formalisme de l'hamiltonien de spin permet d'écrire l'équation 4.1, qui fait directement intervenir l'interaction hyperfine.

$$H_{spin} = S.g.B_0 + S.D.S + S.A.I \quad (4.1)$$

Avec B_0 le champ magnétique appliqué, I l'opérateur de spin nucléaire, et S l'opérateur de spin électronique. Le premier terme décrit l'interaction Zeeman électronique, le second terme renvoie à l'interaction ZFS (Zero-field Splitting) et sera abordé au **Chapitre 5**, et le troisième terme correspond à l'interaction hyperfine (eq. 4.2).

La décomposition de l'hamiltonien hyperfin laisse apparaître deux contributions dans l'équation 4.3.

$$H_{hyperfin} = S.\bar{A}.I \quad (4.2)$$

$$\bar{A} = A_{iso}\mathbf{1} + \bar{T} \quad (4.3)$$

La constante de couplage isotropique A_{iso} est un terme de contact appelé aussi constante de contact de Fermi, et est liée à la densité de spin du noyau, notée $\rho^{\alpha-\beta}(r) = \rho^\alpha(r) - \rho^\beta(r)$, par :

$$A_{iso}(N) = \frac{4\pi}{3S_T} \beta_e \beta_N g_e g_N \rho^{\alpha-\beta}(R_N) \quad (4.4)$$

avec β_e et β_N , respectivement les magnétons de Bohr et nucléaire, g_e et g_N les valeurs du facteur de Landé de l'électron libre et nucléaire, et S_T le spin total de la molécule. Cette constante de contact de Fermi intervient principalement dans l'expression du temps de relaxation T_2 .

La théorie de la relaxation magnétique décrite au cours du **Chapitre 2**, permet de décomposer le temps de relaxation longitudinal T_1 en une partie scalaire et une autre dipolaire. Dans l'approche du dipôle ponctuel (presque toujours utilisé), l'expression du taux de relaxation est [39] :

$$\begin{aligned} T_1^{-1} &= (T_1^{SC})^{-1} + (T_1^{DD})^{-1} \\ &= \frac{2}{3} \left(\frac{A_{iso}}{\hbar} \right)^2 S(S+1) J(\omega_I - \omega_S, \tau_{e2}) + \frac{2}{15} \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 S(S+1) \hbar^2 \gamma_I^2 \gamma_S^2 \frac{1}{r_{MX}^6} \\ &\quad \times [6J(\omega_S + \omega_I, \tau_{c2}) + 3J(\omega_I, \tau_{c1}) + J(\omega_I - \omega_S, \tau_{c2})]. \end{aligned} \quad (4.5)$$

Dans cette expression, $J(\omega, \tau)$, τ_{ci} et τ_{ei} sont définis comme :

$$J(\omega, \tau) = \frac{\tau}{1 + \omega^2 \tau^2} \quad (4.6)$$

$$\tau_{ci}^{-1} = \tau_R^{-1} + \tau_M^{-1} + T_{ie}^{-1} \quad (i = 1, 2) \quad (4.7)$$

$$\tau_{ei}^{-1} = \tau_M^{-1} + T_{ie}^{-1} \frac{A}{\hbar} = 2\pi A_{iso} \quad (4.8)$$

Cette expression permet de mettre en évidence la dépendance en $\frac{1}{r^6}$ du terme de relaxation. Nous discuterons dans ce chapitre de cette approche dipôle ponctuel (DP).

La partie scalaire de cette expression (Eq. 4.5), que nous avons négligée dans le **Chapitre 2**, est reliée à la constante isotropique A_{iso} :

$$(T_1^{SC})^{-1} = \frac{2}{3} (2\pi A_{iso})^2 S(S+1) J(\omega_I - \omega_S, \tau_{e2}) \quad (4.9)$$

La partie scalaire du temps de relaxation transversal de la molécule (T_2^{SC}) est également reliée à cette constante isotropique A_{iso} :

$$(T_2^{SC})^{-1} = \frac{1}{3} (2\pi A_{iso})^2 S(S+1) (J(0, \tau_{e1}) + J(\omega_I - \omega_S, \tau_{e2})). \quad (4.10)$$

L'expression 4.8 permet d'établir le lien entre la constante de Fermi et la constante d'échange de la molécule d'eau k_{ex} , exprimée comme τ_M^{-1} . Nous discuterons brièvement des valeurs de A_{iso} obtenues lors de nos calculs dans la suite de ce chapitre.

Le terme T_{ij} correspond à la contribution dipolaire anisotropique. Ce terme est non local et est déterminé par l'intégrale de la densité de spin électronique sur tout l'espace :

$$T_{ij}(N) = \frac{\mu_0}{2S\hbar} \beta_e \beta_N g_e g_N \int \rho^{\alpha-\beta}(r) \frac{(r - R_N)^2 \delta_{ij} - 3(r_i - R_{Ni})(r_j - R_{Nj})}{(r - R_N)^5} dr \quad (4.11)$$

où μ_0 correspond à la perméabilité du vide. Ce tenseur est assimilable à une interaction magnétique de type dipôle-dipôle entre des moments magnétiques nucléaires et électroniques.

Nous nous intéresserons principalement à la composante longitudinale du tenseur anisotrope, T_{zz} étant en effet la composante impactant le plus le temps de relaxation T_1 . Par la suite, ce sont donc principalement les valeurs du T_{zz} qui seront discutées et comparées.

4.2 Etude d'un système test : $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$

Dans un premier temps, un système test connu pour ses similarités structurales avec le ProHance a été étudié afin de mesurer l'impact de différents paramètres de calculs : $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$.

L'aqua-ion $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$, qui pourra être nommé $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8$ par la suite, présente un indice de coordination proche de celui du ProHance (8 pour l'aqua-ion et 9 pour le ProHance), ainsi que des distances de coordination proches de celles rencontrées pour le ProHance.

4.2.1 Description de l'aqua-ion $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$

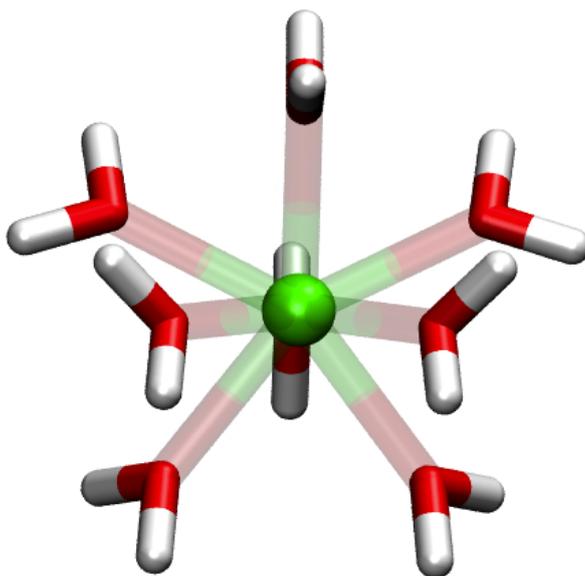


FIGURE 4.1 – Géométrie de l'aqua-ion $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$.

La structure de l'aqua-ion (voir Figure 4.1) a été utilisée sous sa forme statique, avec un positionnement isotrope des molécules d'eau à 2.40 \AA de l'ion métallique. La triple ionisation du gadolinium amène la charge totale du complexe ainsi formé à $+3$. Ce dernier point permet d'avoir une structure électronique de l'ion métallique identique à celle présente dans le cas du ProHance ($[\text{Xe}]4f^7$).

4.2.2 Calculs de structure électronique sur l'aqua-ion $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$

L'aqua-ion étant plus petit qu'un agent de contraste, il permet de vérifier la pertinence des paramètres de calculs théoriques, en vue de l'étude du complexe. Ainsi, une série de calculs tests

a été réalisée sur une géométrie unique, et le meilleur compromis entre précision et temps de calcul a été recherché. Le but de ces calculs préliminaires est l'obtention d'informations relatives à la précision des calculs afin d'appliquer les mêmes conditions aux complexes de gadolinium extraits de la dynamique *ab initio*. La méthode DFT qui sera choisie doit alors permettre l'accès à des résultats fiables pour un temps de calcul raisonnable. En effet, les calculs que l'on doit mener sont coûteux en temps de calculs, et beaucoup de précautions doivent être prises à cause des effets relativistes. Les tests préliminaires sont donc d'autant plus importants.

Dans ce complexe, chacun des oxygènes est situé à une distance de 2.40 Å de l'ion central, et chaque hydrogène est à 3.10 Å du gadolinium. Les calculs d'interaction hyperfine réalisés ont permis d'obtenir une valeur unique de tenseur pour les oxygènes, chacun étant considéré à une position équivalente, et deux valeurs distinctes pour les hydrogènes, qui sont à associer aux deux hydrogènes d'une même molécule d'eau coordonnée au gadolinium. Chacun des deux types d'hydrogène a été associé de manière arbitraire, mais avec un soucis de constance, à l'appellation H_1 ou H_2 (voir Figure 4.2).

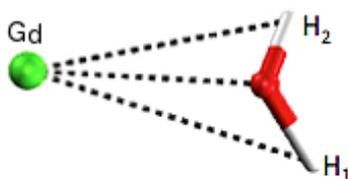


FIGURE 4.2 – Définition de la dénomination H_1 et H_2 des hydrogènes de la molécule d'eau coordonnée.

	Oxygène		Hydrogène 1		Hydrogène 2	
	T_{zz} (MHz)	A_{iso} (MHz)	T_{zz} (MHz)	A_{iso} (MHz)	T_{zz} (MHz)	A_{iso} (MHz)
M06-L	-1.38	0.772	5.28	0.0434	5.28	0.000670
TPSS	-1.35	0.780	5.28	-0.00413	5.28	0.00307
BLYP	-1.38	0.395	5.28	0.0528	5.28	0.0692
B3LYP	-1.38	0.733	5.29	0.00120	5.28	0.0149
PBE	-1.37	0.584	5.28	0.0236	5.28	0.0383
PBE0	-1.37	0.928	5.29	-0.0258	5.29	-0.0124
MP2	-1.37	1.37	5.29	-0.05	5.28	-0.03
expérience*	-1.38	0.75	5.34	0.03	5.34	0.03

TABLE 4.1 – Influence de la méthode/fonctionnelle sur les valeurs de tenseurs anisotropique et isotropique des trois atomes de la molécules d'eau coordonnée pour le système $Gd(H_2O)_8^{3+}$. (*Les résultats expérimentaux ont été obtenus à partir d'expériences ENDOR [1])

Je compare les valeurs de tenseur T_{zz} et A_{iso} obtenues pour différentes fonctionnelles dans le tableau 4.1. Les fonctionnelles DFT sélectionnées permettent de balayer les différentes gammes

possibles : les GGA (BLYP, PBE), méta-GGA (TPSS), hybrides (M06-L, PBE0, B3LYP). Un calcul comparatif a été réalisé avec la méthode perturbative post-Hartree-Fock (MP2) et servira de référence de calcul.

La valeur des tenseurs anisotropiques longitudinaux pour chacun des atomes est proche de la valeur expérimentale relevée dans la littérature. Nous nous sommes donc basés à la fois sur les valeurs expérimentales et sur celles obtenues en MP2 pour discuter des méthodes de DFT.

Les résultats du tableau 4.1 montrent que les valeurs du tenseurs anisotropique longitudinal pour les deux hydrogènes sont très proches, et varient très peu. Les valeurs de A_{iso} étant très faibles, nous ne les prendrons en compte dans la comparaison des différents résultats que dans un deuxième temps. Les variations les plus fortes sont observées pour le tenseur anisotropique longitudinal de l'oxygène T_{zz} , les différentes méthodes ont donc tout d'abord été discriminées selon les résultats obtenus pour cet atome.

Les fonctionnelles hybrides sont celles qui reproduisent le mieux les propriétés du tenseur. La fonctionnelle M06-L est une fonctionnelle paramétrée, ce qui pose un problème du point de vue de la transférabilité des propriétés physiques d'un composé à l'autre, elle est donc peu fiable pour l'étude de composés comportant un élément f , cette fonctionnelle ne sera pas choisie mais nous testerons de nouveau son efficacité sur le système ProHance, afin de pouvoir comparer les résultats obtenus. D'après cette première analyse, les fonctionnelles hybrides sont les plus indiquées, et notamment PBE0 qui donne les résultats les plus proches de MP2.

Nous avons aussi vérifié l'importance des effets relativistes dans le cas du système test, comme le montrent les résultats du tableau 4.2 établis avec la fonctionnelle PBE0.

Nature de l'approximation	Oxygène		Hydrogène 1		Hydrogène 2	
	T_{zz}	A_{iso}	T_{zz}	A_{iso}	T_{zz}	A_{iso}
non relativiste	-1.42	0.580	5.29	0.000660	5.28	0.0140
scalaire	-1.37	0.928	5.29	-0.0258	5.29	-0.0124
Scalaire + couplage spin-orbite	-1.36	0.930	5.27	-0.0290	5.27	-0.0170

TABLE 4.2 – Influence des effets relativistes sur le tenseur anisotropique longitudinal de chaque atome de la molécule d'eau coordonnée pour le système $Gd(H_2O)_8^{3+}$. Les calculs ont été réalisés avec la fonctionnelle PBE0, et les résultats sont exprimés en MHz.

Ces calculs ont été effectués en incluant des effets relativistes de type scalaire et/ou spin-orbite dans l'hamiltonien, et sont comparés avec les résultats issus d'un hamiltonien non relativiste. Les valeurs du tenseur tabulées sont en meilleur accord avec les résultats MP2 pour un hamiltonien relativiste : il est donc primordial de prendre en compte ces effets. Par contre, l'amélioration est beaucoup plus faible lorsque l'on tient compte des effets relativistes de type spin-orbite dans la description, alors que le temps de calcul est très fortement augmenté (4h de calcul monoceur pour les effets scalaires, et 84h monoceur en ajoutant les effets de type spin-orbite).

4.3 Calculs de structure électronique du ProHance

L'agent de contraste ProHance (voir Figure 4.3) étant un système électroniquement plus gros que l'aqua-ion précédent, les différents niveaux de calcul ne sont pas tous envisageables ; en effet, il n'a pas été possible de réaliser de calcul post-HF. Différents calculs DFT ont été effectués, et sont comparés ici afin de déterminer les conditions de calcul adéquates pour l'étude de ce système. Au delà de la précision, le temps de calcul est un facteur important pour la modélisation, puisque l'objectif est de suivre une quantité le long de la trajectoire *ab initio*, un grand nombre de calculs doit être réalisé.

4.3.1 Conditions de calcul et mise en place du protocole

Choix des conditions de calcul

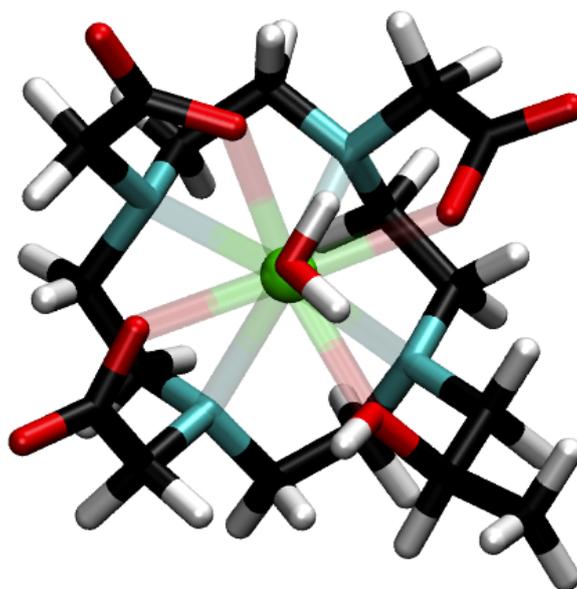


FIGURE 4.3 – Géométrie de l'agent de contraste ProHance et sa molécule d'eau coordonnée.

Les calculs statiques de tenseurs, présentés dans le tableau 4.3, ont été réalisés à partir d'une configuration moyenne ProHance+H₂O extraite de la dynamique *ab initio*.

Ce système ayant été peu étudié d'un point de vue expérimental, seules les valeurs du tenseur anisotrope longitudinal moyen entre les deux hydrogènes, et du tenseur isotrope de l'oxygène sont disponibles dans la littérature. Ces deux valeurs confirment ce que nous avons pressenti à l'issue de l'étude de l'aqua-ion : les fonctionnelles hybrides sont celles qui reproduisent le mieux les effets agissant sur le système. Les fonctionnelles GGA donnent aussi des résultats satisfaisants pour ce qui est des valeurs des tenseurs anisotropes longitudinaux. La valeur de la constante de contact de Fermi pour l'oxygène est celle qui varie le plus selon le choix de la fonctionnelle, il a été décidé de prendre la fonctionnelle permettant de la reproduire au mieux : PBE0.

Une autre raison nous a amenés à choisir cette fonctionnelle : la dynamique *ab initio* du complexe solvaté a été réalisée avec la fonctionnelle PBE, utiliser un dérivé de cette fonctionnelle

	Oxygène		Hydrogène 1		Hydrogène 2	
	T_{zz} (MHz)	A_{iso} (MHz)	T_{zz} (MHz)	A_{iso} (MHz)	T_{zz} (MHz)	A_{iso} (MHz)
M06-L	-0.941	0.240	4.47	0.0784	7.33	0.108
TPSS	-0.900	0.233	4.47	0.0600	7.31	0.0980
BLYP	-0.983	0.0694	4.46	0.0719	7.27	0.102
B3LYP	-0.942	0.212	4.48	0.0717	7.33	0.0961
PBE	-0.942	0.142	4.46	0.0651	7.29	0.100
PBE0	-0.912	0.297	4.49	0.0683	7.35	0.0955
expérience*		0.462	5.5		5.5	

TABLE 4.3 – Influence de la méthode/fonctionnelle sur les valeurs de tenseurs anisotropique et isotropique des trois atomes de la molécule d'eau coordonnée pour le système ProHance+H₂O. (*les résultats expérimentaux ont été obtenus à partir d'expériences ENDOR [1, 2])

pour les calculs de structure électronique est donc tout à fait cohérent. De plus, cette fonctionnelle a déjà donné des résultats satisfaisants pour la description de complexes de lanthanides et actinides [161].

On remarquera qu'expérimentalement, aucune différence n'est faite entre les deux hydrogènes de la molécule d'eau coordonnée. Or les calculs effectués amènent à deux valeurs distinctes pour les hydrogènes, qui sont tout à fait en accord avec la valeur expérimentale puisque l'on retrouve cette dernière en moyennant les valeurs obtenues. Cette observation sera discutée lors de l'analyse des résultats issus des calculs le long d'une trajectoire.

Comme pour le système test précédent, il est nécessaire de mesurer l'impact des effets relativistes sur la valeur du tenseur, afin d'optimiser les conditions de calcul. Pour cela, les tenseurs ont été calculés sur une même configuration en utilisant un hamiltonien non-relativiste, et des hamiltoniens relativistes prenant en compte les effets relativistes scalaires et de type spin-orbite.

Approximation relativiste	Oxygène		Hydrogène 1		Hydrogène 2	
	T_{zz}	A_{iso}	T_{zz}	A_{iso}	T_{zz}	A_{iso}
non relativiste	-0.163	-0.375	1.46	8.06	1.16	3.71
scalaire	-0.912	0.297	4.49	0.0683	7.35	0.0955
scalaire + couplage spin-orbite	-0.911	0.296	4.47	0.0678	7.33	0.0930

TABLE 4.4 – Influence des effets relativistes sur le tenseur anisotropique longitudinal de chaque atome de la molécule d'eau coordonnée pour le système ProHance+H₂O. Les calculs ont été réalisés avec la fonctionnelle PBE0, et les résultats sont exprimés en MHz.

Les résultats (voir Table 4.4) sont comparables à ceux mentionnés pour l'aqua-ion. Il est nécessaire de prendre en compte les effets relativistes afin d'obtenir une bonne description du système, et peu de différences sont observées entre les valeurs issues d'un hamiltonien relativiste

de type scalaire et de type spin-orbite. Le temps de simulation étant très différent (environ 48 jours mono-cœur avec les effets spin-orbite contre 64h mono-cœur pour les effets scalaires seuls), il s'est révélé plus raisonnable de recourir à un calcul n'incluant que les effets relativistes scalaires pour l'échantillonnage de la trajectoire *ab initio* du ProHance.

Concernant les choix de bases et autres conditions de calcul, ils ne sont pas détaillés ici, mais ont déjà été explicités dans le Chapitre 2.

Mise en place du protocole

Une fois les conditions de calculs fixées, deux dernières questions se posent : quels atomes faut-il garder pour les calculs de structure électronique après extraction des configurations ? Et quel écart temporel entre les configurations faut-il prendre pour suivre l'évolution de l'interaction hyperfine ?

Concernant l'écart entre les configurations extraites de la dynamique, il faut que celui-ci soit suffisamment faible pour suivre précisément l'interaction hyperfine, un espacement de 5.76 fs a donc été choisi. Considérer toutes les configurations de la trajectoire espacées de 5.76 fs étant beaucoup trop coûteux, une stratégie par blocs de calculs a été utilisée afin d'échantillonner au mieux la trajectoire. Ainsi, 5 blocs de 100 calculs ont été réalisés, chacune des configurations à l'intérieur d'un bloc étant espacées de 5.76 fs, et chaque bloc étant espacé de 2 ps (stratégie nskip4 - voir Figure 4.4). Ce choix permet de créer de manière artificielle une décorrélation des données et donc de travailler sur des séries de valeurs statistiquement indépendantes.

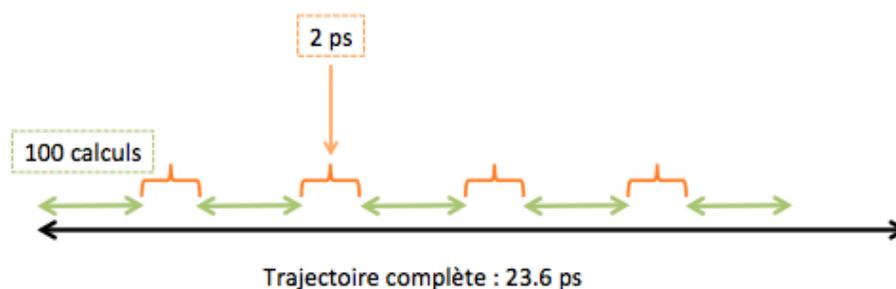


FIGURE 4.4 – Stratégie de calculs nskip4 : 5 blocs de 100 calculs espacés de 2 ps

Des résultats issus de calculs plus espacés temporellement, mais réalisés sur l'intégralité de la trajectoire seront aussi présentés dans ce chapitre. Dans ce dernier cas, les configurations sont espacées de 57.6 fs, permettant d'obtenir des moyennes de grandeurs physiques sur la totalité de la trajectoire avec un coût de calcul raisonnable (stratégie nskip40).

Seule la définition des atomes à extraire pour chaque pas de dynamique reste à déterminer, les calculs de structure électronique ne pouvant être réalisés sur la boîte de simulation entière pour chaque configuration "brute" extraite de la dynamique. Pour cela, j'ai mené une étude sur l'impact des différentes molécules d'eau de la boîte de solvation sur les valeurs du tenseur hyperfin. Différentes géométries tests ont été extraites pour une même géométrie de l'agent ProHance (c'est-à-dire un même pas de dynamique), permettant de mesurer l'impact de diffé-

rentes molécules d'eau de la boîte.

Pour chacune des géométries extraites, la molécule d'eau coordonnée au ProHance est prise en compte. Parmi les autres molécules d'eau de la boîte, certaines sont en liaison hydrogène avec des atomes du ligand, d'autres avec les atomes de la molécule d'eau coordonnée. Les tests que nous avons effectués nous ont donc permis de définir l'impact sur les tenseurs hyperfins des molécules d'eau environnantes.

Les résultats ont été comparés selon la valeur obtenue pour le tenseur anisotropique longitudinal de l'oxygène, celui-ci variant de manière plus prononcée que pour les atomes d'hydrogène.

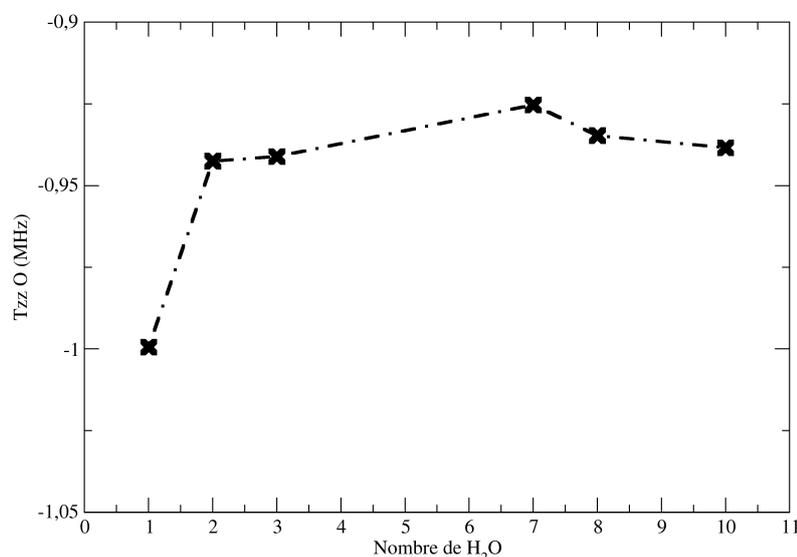


FIGURE 4.5 – Valeurs du tenseur anisotropique longitudinal T_{zz} de l'oxygène en fonction du nombre de molécules d'eau incluses dans le système ProHance+H₂O.

Les résultats, visibles sur la figure 4.5, montrent une convergence très rapide de la valeur du tenseur lorsque le nombre de molécules d'eau pris en compte augmente. Les molécules présentant un réel intérêt dans le suivi des valeurs des constantes hyperfines sont celles liées par liaisons hydrogènes à la molécule d'eau coordonnée. Les liaisons hydrogènes se formant avec des atomes du ligand, ou en deuxième sphère de la molécule d'eau coordonnée, n'ont qu'un impact très restreint, et ne seront donc pas prises en compte.

Dans la suite, l'extraction des géométries le long de la dynamique s'est donc faite en prenant en compte, pour chaque configuration de la boîte, les coordonnées du ProHance, de la molécule d'eau coordonnée, et des molécules d'eau liées par liaisons hydrogènes à cette dernière à l'aide d'une analyse pour chacune des configurations.

Nous sommes maintenant en mesure d'établir de manière précise les valeurs des tenseurs isotropiques et anisotropiques pour chacun des atomes de la molécule d'eau coordonnée et permettant ensuite de les analyser.

4.3.2 Comportement de la constante isotropique A_{iso}

Comme précisé au début de ce chapitre, le temps de relaxation transversal T_2 est lié à la constante isotropique A_{iso} . La valeur de la constante de Fermi présente donc un intérêt dans l'étude de la relaxation, et les grandeurs obtenues sont brièvement commentées dans ce paragraphe.

Les différents calculs préliminaires détaillés précédemment ont établi la forte sensibilité du terme isotropique aux conditions de calculs, son exploitation est donc complexe. Néanmoins, une comparaison des valeurs obtenues aux résultats expérimentaux permet d'établir quelques observations.

A_{iso} (MHz)					
Oxygène		Hydrogène 1		Hydrogène 2	
Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type
0.452	± 0.220	0.0498	± 0.0521	0.101	± 0.0481
Moyenne des deux hydrogènes :				0.0754	
Valeur expérimentale pour l'oxygène :				0.462*	

TABLE 4.5 – Valeurs moyennes et écart-types du terme isotropique A_{iso} obtenu après calculs de structure électronique par l'approche nskip40, à l'aide de la fonctionnelle PBE0 et en tenant compte des effets relativistes de type scalaire pour le système ProHance+H₂O. Les résultats sont exprimés en MHz. (*Résultat expérimental tiré de [2])

La valeur de la constante isotropique moyenne obtenue pour l'oxygène (voir Table 4.5) est tout à fait en accord avec la valeur expérimentale, ce qui permet de confirmer une nouvelle fois la validité de la méthode de calcul utilisée. De plus, les comportements différents des hydrogènes se retrouvent dans les valeurs de la constante isotropique.

L'expression de la constante isotropique de l'oxygène en fonction de la distance au gadolinium Gd-O montre une dépendance quasi-linéaire entre ces deux paramètres (voir Figure 4.6-droite). Une dépendance est également observée dans le cas des hydrogènes (voir Figure 4.6-gauche), avec une légère diminution des valeurs des constantes de contact de Fermi lorsque la distance au gadolinium Gd-H augmente. Cette dépendance est moindre que pour le cas de l'oxygène, de même que la valeur de la constante est plus petite.

Dans le Chapitre 3, nous avons vu que la molécule d'eau coordonnée était positionnée au dessus de l'ion métallique de manière à former un angle moyen de 128 ° avec l'axe Gd-O. Il peut donc être intéressant d'étudier l'évolution de la constante de Fermi en fonction de cet angle d'orientation (voir Figure 4.7).

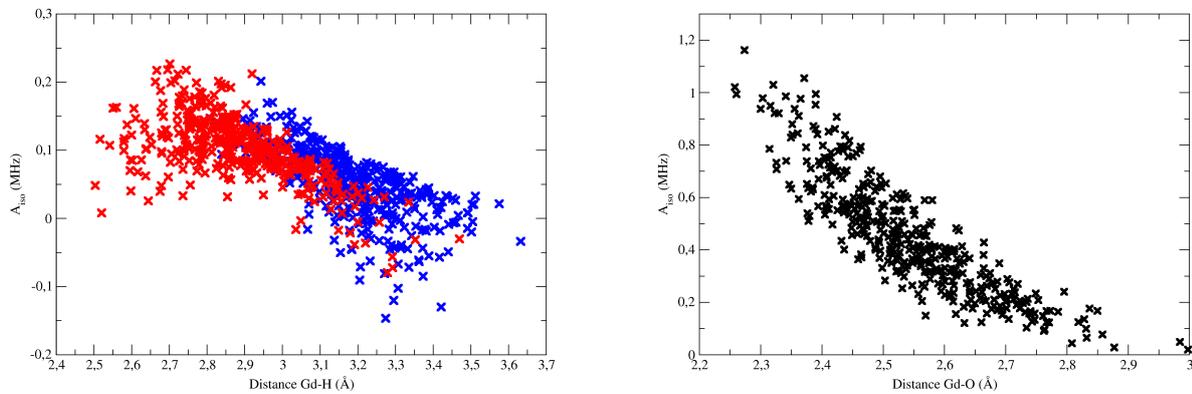


FIGURE 4.6 – Valeurs du terme isotropique des atomes O (noir), H₁ (bleu) et H₂ (rouge) en fonction de la distance au gadolinium pour le système ProHance+H₂O.

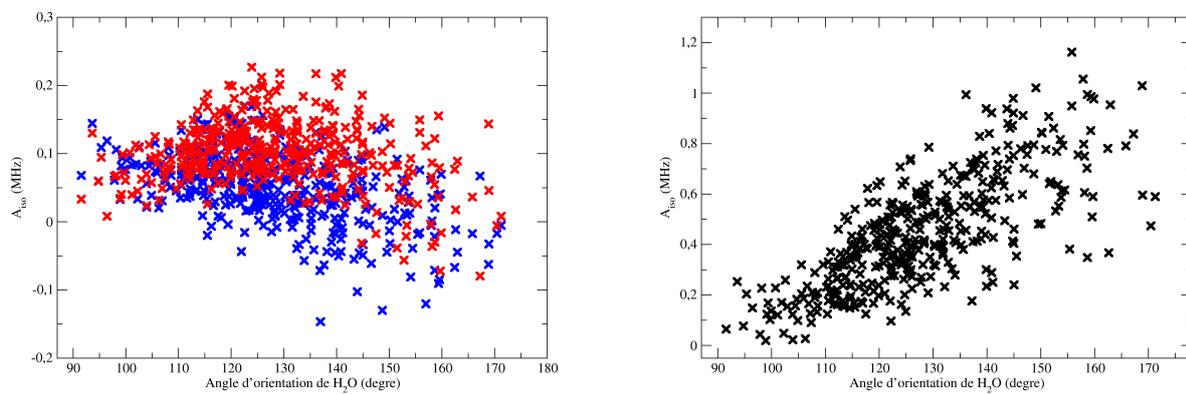


FIGURE 4.7 – Valeurs du terme isotropique des atomes O (noir), H₁ (bleu) et H₂ (rouge) en fonction de l'angle d'orientation de H₂O pour le système ProHance+H₂O.

Dans le cas de l'oxygène, la valeur du terme isotropique croît linéairement en fonction de l'angle étudié (voir Figure 4.7-droite). La distance n'est donc pas le seul paramètre influençant la valeur de la constante isotropique. Cette observation est à relier à la discussion concernant les paires libres de l'atome d'oxygène du Chapitre 3. En effet, en faisant varier selon l'axe Gd-O l'angle marquant le positionnement de la molécule d'eau, le caractère s de l'orbitale de l'oxygène change, et plus le caractère s est prononcé, plus la valeur de la constante est forte.

Par contre, les hydrogènes ne sont pas sensibles à la variation de cet angle, aucune dépendance n'est visible sur la figure 4.7-gauche.

Ces quelques résultats permettent de mettre en avant l'influence de la distance de la molécule d'eau coordonnée au gadolinium, et de son orientation, sur la valeur de la constante isotropique, et donc sur le temps de relaxation T_2 .

4.3.3 Comportement du tenseur anisotropique

Nous avons extrait la matrice tensorielle hyperfine pour chacun des trois atomes de la molécule d'eau coordonnée (dite IS=Inner Sphere), et à partir de la moyenne de chacune de ces matrices calculée sur l'intégralité de la trajectoire nous avons déterminé par diagonalisation les valeurs propres de la matrice moyenne. Plus avant dans ce chapitre, nous nous intéresserons à une approximation commune dans le cas de l'étude des tenseurs hyperfins : l'approximation du dipôle ponctuel. Cette approximation sera détaillée en partie 4.5 (p 120), et suppose la dégénérescence de deux valeurs propres issues de la diagonalisation de la matrice hyperfine. Le tenseur hyperfin instantané peut être approximé selon cette hypothèse, mais les fluctuations non axiales de la position des atomes de la molécule d'eau coordonnée IS peuvent conduire à un tenseur anisotropique vibrationnel qui ne présente pas cette propriété de valeurs propres doublement dégénérées. Les valeurs propres de la matrice moyenne calculée dans le référentiel du laboratoire vont nous permettre de valider ou non cette approche. En effet, dans cette étude nous supposons une faible rotation du ProHance sur notre temps de simulation, ce qui permet de considérer que le référentiel du laboratoire est une bonne approximation du référentiel moléculaire.

Valeurs propres de $\mathcal{D}_{\text{diag}}$			
Axe	Oxygène	Hydrogène 1	Hydrogène 2
XX	0.559	-2.46	-3.19
YY	0.530	-2.40	-3.29
ZZ	-1.09	4.86	6.49
Valeur moyenne ZZ (H_1+H_2)			5.67

TABLE 4.6 – Moyenne des valeurs propres obtenues après diagonalisation du tenseur $\mathcal{D}_{\text{Hyperfine}}$ pour chacun des atomes de la molécule d'eau coordonnée pour le système ProHance+H₂O. Les valeurs sont reportées en MHz.

Les valeurs propres moyennées du tenseur hyperfin vibrationnel, reportées dans le tableau 4.6, permettent de justifier l'approximation du dipôle ponctuel pour ce tenseur qui intervient dans l'expression de la relaxivité. En effet, pour chacun des atomes deux des trois valeurs propres sont très proches (selon les axes XX et YY). Les valeurs propres obtenues selon la direction ZZ correspondent à la valeur du tenseur anisotropique longitudinal modulo la soustraction de la valeur de la constante isotropique.

Le tableau 4.7 regroupe les valeurs moyennes du tenseur anisotropique longitudinal relevées pour les atomes O, H₁ et H₂, une fois la constante isotropique soustraite.

Tenseur anisotropique longitudinal T_{zz} (MHz)		
Oxygène	Hydrogène 1	Hydrogène 2
-1.10	4.93	6.70
valeur moyenne T_{zz} (H ₁ -H ₂)		5.82

TABLE 4.7 – Moyenne du tenseur anisotropique longitudinal obtenue pour chaque atome de la molécule d'eau à partir des valeurs propres issues de la diagonalisation du tenseur $\mathcal{D}_{\text{Hyperfin}}$ pour le système ProHance+H₂O. Les valeurs sont données en MHz.

Valeurs du tenseur anisotropique longitudinal pour les hydrogènes

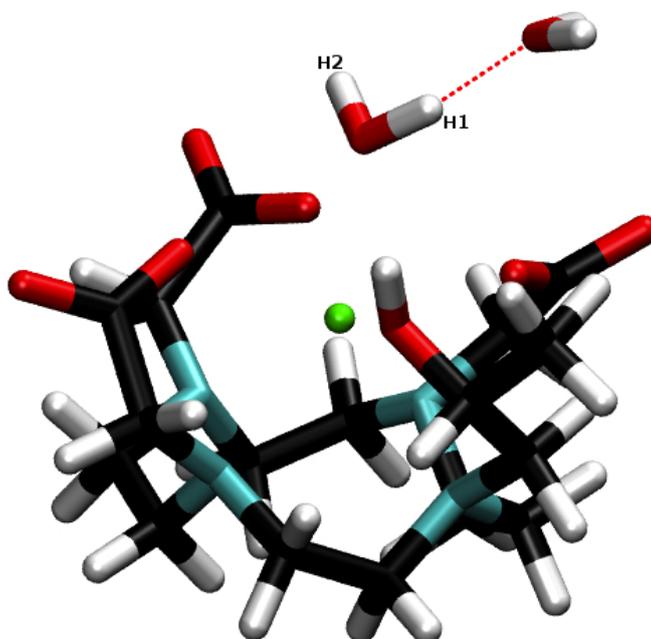


FIGURE 4.8 – Agent de contraste ProHance avec sa molécule d'eau coordonnée et une molécule en liaison hydrogène. Représentation des hydrogènes H₁ et H₂.

La figure 4.8 rappelle la définition des noms H₁ et H₂ des différents hydrogènes, décidée selon la proportion de liaisons hydrogènes induites au cours de la trajectoire. L'hydrogène H₁

est lié pour plus de 90% des configurations à une autre molécule d'eau, comme cela a été développé au Chapitre 3. Le graphe 4.9 présente les valeurs du tenseur T_{zz} pour chacun des

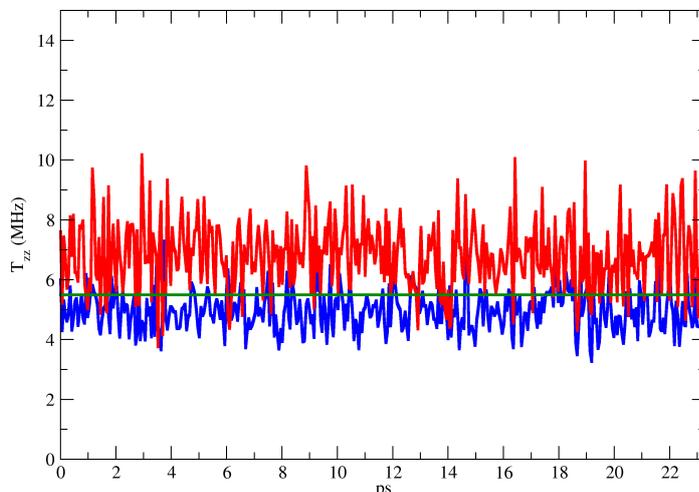


FIGURE 4.9 – Valeurs du tenseur anisotropique pour chacun des deux hydrogènes H_1 (bleu) et H_2 (rouge) le long de la dynamique pour le système ProHance+ H_2O . La valeur expérimentale est reportée en vert.

deux atomes d'hydrogène le long de la trajectoire étudiée par la stratégie nskip40. La seule valeur expérimentale connue pour le système est également indiquée (en vert) et correspond au comportement moyen des deux hydrogènes, ceux-ci étant expérimentalement indiscernables. Notre valeur théorique moyenne est tout à fait en accord avec l'expérience, puisque nous obtenons une valeur de 5.89 MHz pour une valeur expérimentale tabulée de 5.5 MHz. Par ailleurs, on remarque que les hydrogènes considérés possèdent chacun une valeur moyenne du tenseur anisotropique longitudinal, ainsi que des fluctuations différentes de ce tenseur. En effet, pour l'hydrogène nommé H_1 , la valeur moyenne est non seulement plus basse, mais ses fluctuations sont moins importantes que dans le cas de l'hydrogène H_2 .

L'approximation du dipôle ponctuel, qui sera détaillée par la suite, peut d'ores et déjà nous aider à expliquer cette différence de comportement. Elle associe la valeur du tenseur hyperfin à une fonction de l'inverse de la distance entre l'ion métallique (gadolinium) et l'atome considéré. La distance moyenne Gd - H_1 (3.19 Å) étant plus grande que la distance moyenne Gd - H_2 (2.89 Å), le tenseur hyperfin de l'hydrogène H_1 est donc plus faible que celui de l'hydrogène H_2 .

La différence d'amplitude des fluctuations peut être expliquée par la disproportion du nombre de liaisons hydrogènes pour chacun des deux atomes. L'hydrogène H_1 étant fortement lié par liaison hydrogène, ses mouvements en solution sont beaucoup plus contraints que ceux de H_2 , d'où une oscillation plus faible de la distance Gd-H, et donc une fluctuation moins importante du terme anisotropique.

4.3.4 Fonctions d'autocorrélation des atomes de la molécule d'eau coordinée

Pour étudier les fluctuations rapides du tenseur, nous avons considéré cette fois les calculs effectués sur 5 blocs espacés de 2 ps, comme cela a été détaillé précédemment (voir stratégie nskip4 page 105). Nous avons calculé la fonction d'autocorrélation du signal $T_{zz}(t)$ pour chaque atome, ce qui nous permettra par la suite d'analyser les fréquences caractéristiques liées aux fluctuations de ce terme. L'autocorrélation est calculée indépendamment sur chacun des 5 blocs de résultats, et ensuite moyennée et normalisée de manière à ce que les valeurs à $t = 0$ soient égales à 1 :

$$\theta(t) = \frac{1}{5} \sum_{i=1}^5 \frac{\langle T_{zz}^i(0) \cdot T_{zz}^i(t) \rangle}{\langle T_{zz}^i(0) \cdot T_{zz}^i(0) \rangle} \quad (4.12)$$

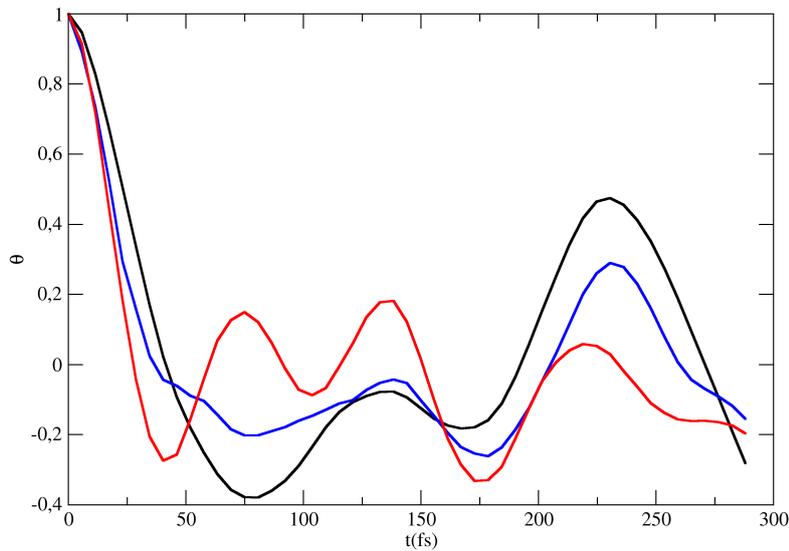


FIGURE 4.10 – Fonction d'autocorrélation temporelle du terme anisotropique T_{zz} pour chacun des atomes O (noir), H_1 (bleu), H_2 (rouge) de la molécule d'eau coordinée du système ProHance+ H_2O . La trajectoire a été étudiée avec la stratégie nskip4.

La décorrélation est marquée par l'oscillation autour de zéro aux temps longs. L'analyse des fonctions d'autocorrélation de la figure 4.10 montre une décorrélation rapide du signal, en une centaine de femtosecondes. Un problème statistique, dû au faible nombre de points calculés, ne nous permet malheureusement pas de visualiser clairement la convergence vers zéro attendue.

Des temps de décorrélation peuvent en principe être obtenus par intégration des fonctions d'autocorrélation. Mais ces temps n'ont pu être calculés directement à partir des courbes de la figure 4.10, à cause de la faible statistique constatée. Nous évaluerons ces temps de décorrélation par la suite, en utilisant des approximations adéquates.

4.3.5 Fréquences de vibration des atomes de la molécule d'eau coordonnée

Une fois les fonctions d'autocorrélation obtenues, l'application du théorème de Wiener-Khintchine (voir Chapitre 2 page 65) permet d'obtenir la densité spectrale de chacun des signaux par transformée de Fourier. Avant d'analyser les fréquences ainsi calculées et tracées en figure 4.11, il est important de rappeler que la dynamique moléculaire de type Car-Parrinello a été réalisée en remplaçant les atomes d'hydrogène par des atomes de deutérium. Les valeurs des fréquences observées sont donc caractéristiques de liaisons impliquant des deutériums.

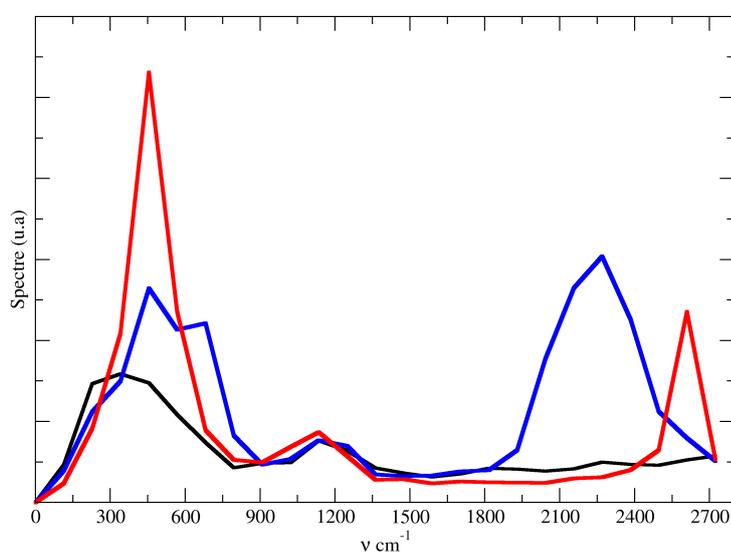


FIGURE 4.11 – Densité spectrale pour chacun des atomes de la molécule d'eau coordonnée pour le système ProHance+H₂O : O (noir), H₁ (bleu), H₂ (rouge).

Chaque pic présent en la figure 4.11 correspond à une composante du mouvement du système. Les courbes bleue et rouge ont des pics autour de 2200 et 2600 cm⁻¹, caractéristiques de mouvements d'élongation symétrique et antisymétrique de la molécule d'eau. Le décalage spectral de ces deux pics est lié aux liaisons hydrogènes dans lesquelles H₁ est impliqué, celles-ci induisent en effet un déplacement du pic vers des fréquences plus faibles.

En se référant à la littérature, il est possible d'attribuer les autres pics à des mouvements caractéristiques de vibration et libration de la molécule d'eau. Le pic présent autour de 1100 cm⁻¹, commun aux trois courbes, correspond à la vibration de l'angle de pliage (*bend*) de la molécule d'eau, tandis que les pics présents vers 500 cm⁻¹ correspondent aux différentes librations connues de la molécule d'eau qui correspondent à des rotations d'ensemble autour des différents axes de la molécule.

Mais le manque de résolution du spectre ne permet pas d'attribuer un pic à un mouvement unique du système.

4.4 Modèle de décomposition en modes vibrationnels

Rappelons que les fluctuations de l'hamiltonien de spin sont induites par la rotation moléculaire et les vibrations internes. Si l'on suppose que ces deux mouvements peuvent être découplés, il est alors possible d'étudier l'influence des vibrations moléculaires en exprimant l'hamiltonien H^{hyp} du système dans un référentiel fixe. Dans notre cas, la simulation étant relativement courte par rapport aux temps caractéristiques d'isomérisation (centaine de ms) ou de rotation du système (dizaine de ps), le référentiel choisi est celui du laboratoire.

4.4.1 Le modèle de décomposition

Afin de mieux comprendre quels mouvements impactent les fluctuations du tenseur anisotrope, nous avons utilisé une méthodologie développée récemment par un membre de notre groupe de recherche [162]. Nous avons décomposé les fluctuations du tenseur hyperfin selon une sélection de variables collectives, chacune étant associée à un mode vibrationnel interne du système. La dynamique de ces variables peut directement être extraite de la dynamique moléculaire *ab initio*. Nous avons choisi une série de coordonnées internes θ_i , $i = 1 \dots k$, représentative des modes de vibrations d'intérêt, et cherché à exprimer l'écart de la valeur instantannée du tenseur à la valeur moyenne comme une combinaison linéaire de ces coordonnées internes :

$$\delta T_{n,zz}(t) = c_{n,1}\delta\theta_1(t) + \dots + c_{n,k}\delta\theta_k(t) \quad (4.13)$$

où les $\delta\theta_i(t) = \theta_i(t) - \langle\theta_i\rangle$ sont les écarts aux différentes valeurs moyennes des variables collectives. Les coefficients $c_{n,i}$ sont définis pour chaque atome n , et sont déterminés à l'aide d'une méthode de minimisation, dite des moindres carrés, pour laquelle on cherche à minimiser l'erreur χ

$$\chi^2 = \frac{1}{N_I} \sum_{t=1}^{N_I} [\delta T_{n,zz}(t) - (c_{n,1}\delta\theta_1(t) + \dots + c_{n,k}\delta\theta_k(t))]^2 \quad (4.14)$$

où N_I indique le nombre total de configurations.

Pour notre décomposition spectrale, nous avons choisi une base de variables collectives incluant

- θ_1 le mouvement hors du plan de la molécule d'eau (l'angle dièdre $\widehat{GdOH_1H_2}$)
- θ_2 la distance Gd - O
- θ_3 la différence entre les angles $\widehat{GdOH_1}$ et $\widehat{GdOH_2}$
- θ_4 l'angle $\widehat{H_1OH_2}$
- θ_5 la distance O - H₁
- θ_6 la distance O - H₂

Les variables θ_1 , θ_2 et θ_3 correspondent à une description de la position de la molécule d'eau dans l'espace, et θ_4 , θ_5 , θ_6 sont associées à une description interne de cette molécule. Les fonctions d'autocorrélation des variables θ_i ont été calculées à partir des valeurs relevées le long de la dynamique *ab initio*, et la densité spectrale correspondante est représentée en figure 4.12. Les

positions des différents pics observés sont reportés dans le tableau 4.8. Ces variables collectives permettent de décrire les principaux mouvements internes, et sont faiblement couplées entre elles.

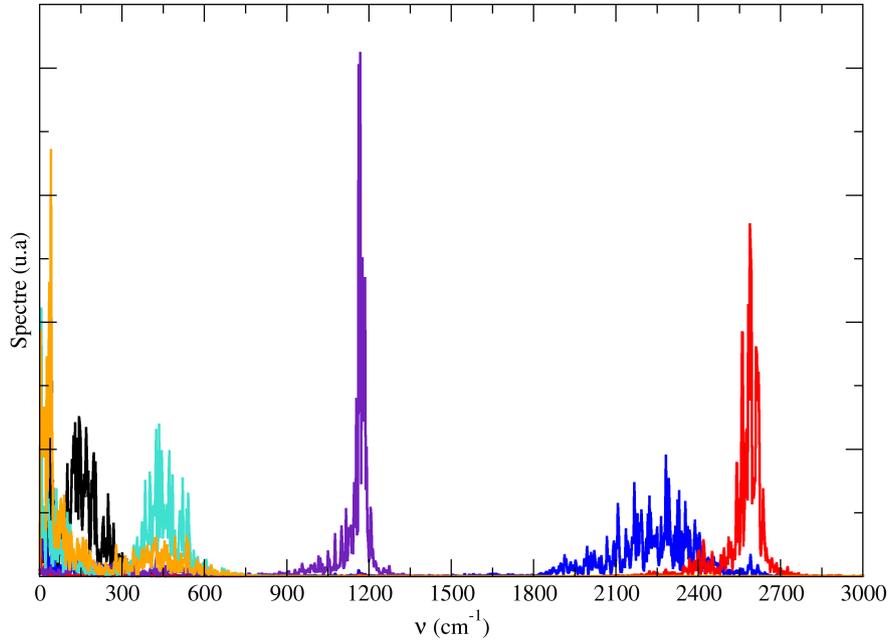


FIGURE 4.12 – Densité spectrale des variables collectives θ_i obtenue à partir des valeurs extraites de la dynamique moléculaire *ab initio* : θ_1 (orange), θ_2 (noir), θ_3 (vert), θ_4 (violet), θ_5 (bleu), θ_6 (rouge).

	Variable collective	ν (cm^{-1})
θ_1	Angle hors du plan	40
θ_2	Distance Gd-O	143
θ_3	Angle ($\widehat{\text{GdOH}_1\text{-GdOH}_2}$)	435
θ_4	Angle $\widehat{\text{H}_1\text{OH}_2}$	1168
θ_5	Distance O-H ₁	2281
θ_6	Distance O-H ₂	2588

TABLE 4.8 – Fréquences ν (en cm^{-1}) des modes de vibration des variables collectives θ_i

Nous aurions pu transformer les variables collectives choisies en une série de combinaisons linéaires assurant un découplage complet, mais nous avons préféré garder le jeu de variables collectives brutes afin de faciliter l'interprétation des résultats en terme de mouvements moléculaires.

Il est intéressant de chercher à quantifier la contribution aux fluctuations du tenseur hyperfin de chaque variable collective. Pour cela, il suffit de comparer les différents poids algébriques $w_{n,i}$ de chaque variable collective i , définis comme :

$$w_{n,i} = \frac{c_{n,i} \times \sqrt{\langle \delta\theta_i^2 \rangle}}{\sqrt{\sum_j c_{n,j}^2 \times \langle \delta\theta_j^2 \rangle}} \quad (4.15)$$

et tels que $\sum_i w_{n,i}^2 = 1$. Ces poids sont indépendants du choix des unités des variables collectives.

Dans un deuxième temps, ces poids permettent aussi d'approximer la densité d'états de $T_{n,zz}$ définie par :

$$I(\omega) = \int dt \langle \dot{T}_{n,zz}(0) \dot{T}_{n,zz}(t) \rangle e^{-i\omega t} \quad (4.16)$$

$I(\omega)$ peut être reconstruite à partir des fluctuations des variables collectives.

L'approximation de variables collectives découplées permet alors d'exprimer la densité d'états reconstruite :

$$I_{rec}(\omega) = \sum_{i=1}^k c_{n,i}^2 I_i(\omega), \quad (4.17)$$

avec

$$I_i(\omega) = \int dt \langle \dot{\theta}_i(0) \dot{\theta}_i(t) \rangle e^{-i\omega t}. \quad (4.18)$$

4.4.2 Validation du modèle de décomposition

Avant d'utiliser le modèle de décomposition établi, il faut vérifier la validité du choix des variables collectives pour décrire les fluctuations du tenseur anisotropique T_{zz} . Pour cela, les valeurs du tenseur sont reconstruites à l'aide des poids obtenus par le modèle de décomposition. Les résultats sont ensuite comparés aux valeurs initiales du tenseur, issues des calculs quantiques, à la fois pour l'oxygène et pour les hydrogènes (voir Figure 4.13).

Pour l'ensemble des atomes, les tenseurs anisotropiques longitudinaux (T_{zz}^O , $T_{zz}^{H_1}$ et $T_{zz}^{H_2}$) sont correctement reproduits par la combinaison de variables collectives utilisée par le modèle. Les valeurs reconstruites sont proches des valeurs initiales et les oscillations sont bien suivies, malgré quelques écarts plus importants au niveau des valeurs extrêmes. Les variables collectives choisies semblent donc tout à fait adéquates pour assurer le suivi du tenseur T_{zz} .

4.4.3 Analyse des poids des différentes variables collectives

Le modèle maintenant établi et validé, les poids issus de la décomposition en modes vibrationnels peuvent être analysés.

Le tableau 4.9 indique les poids de chaque variable collective impliquée dans la description des différents tenseurs. Pour les deux hydrogènes, les poids montrent que toutes les variables collectives ont un impact non négligeable sur la description du tenseur. La distance à l'ion métallique et le positionnement dans l'espace sont donc importants. Les deux hydrogènes n'ont pas la même sensibilité à la distance O-H. Pour H_1 cette distance a un impact important, et

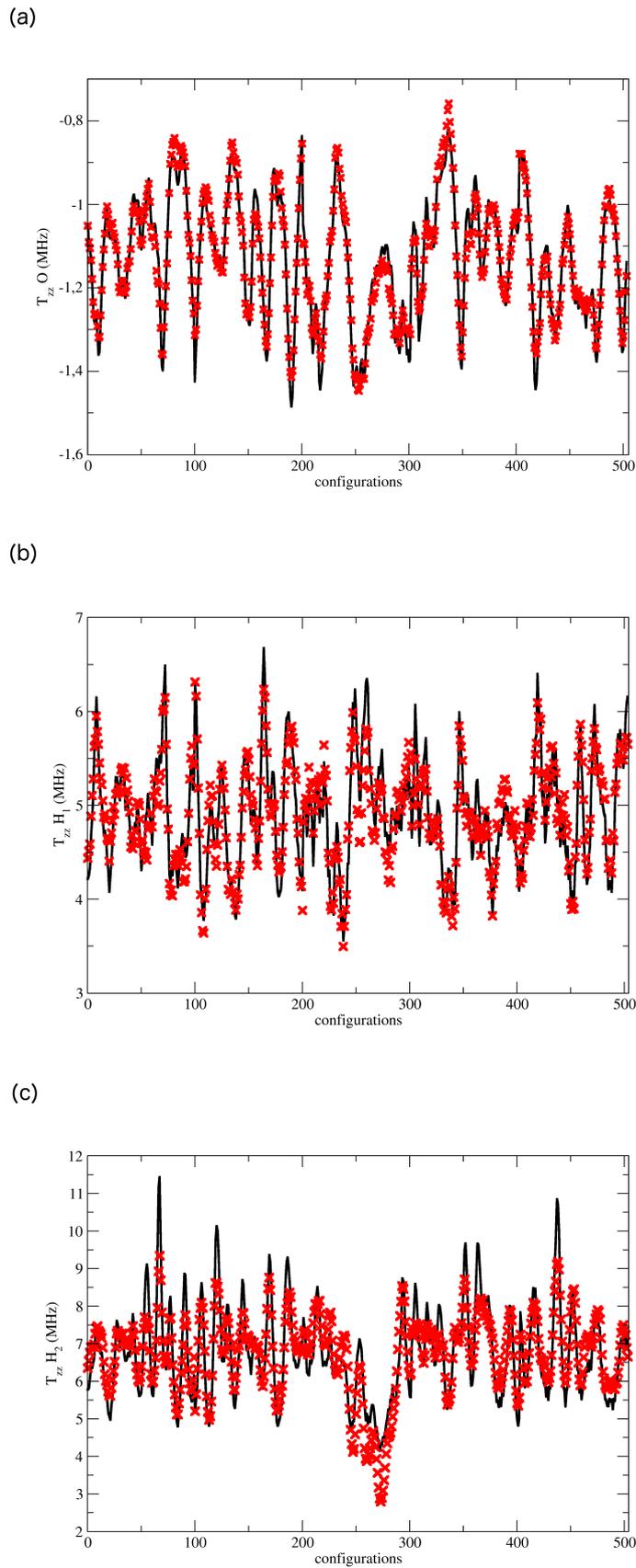


FIGURE 4.13 – Valeurs du tenseur T_{zz} de O (a), H_1 (b) et H_2 (c) pour différentes configurations de la molécule d'eau coordonnée au système ProHance. Les résultats SE (noir) sont comparés aux grandeurs reconstruites (rouge).

Atome	$I(\theta_1)$	$I(\theta_2)$	$I(\theta_3)$	$I(\theta_4)$	$I(\theta_5)$	$I(\theta_6)$
O	4.63	94.5	0.359	0.299	0.196	0.0411
H ₁	17.5	46.2	33.5	0.546	2.12	0.0750
H ₂	19.0	32.5	47.8	0.742	0.00413	0.0415

TABLE 4.9 – Intensités relatives des variables collectives θ_i dans l’expression du tenseur T_{zz} de chaque atome de la molécule d’eau coordonnée pour le système ProHance+H₂O. Les valeurs sont exprimées en pourcentage.

ce n’est pas le cas pour H₂. Cette différence peut être expliquée par la proportion de liaisons hydrogènes induites par chacun des deux atomes. En effet, H₁ étant lié en grande majorité par liaison hydrogène à son environnement, l’hydrogène sera très sensible aux variations de la distance O-H. Concernant l’oxygène, le poids prédominant correspond au mouvement d’élongation de la distance Gd-O, laissant penser que cette distance peut suffire pour bien décrire l’évolution du système (nous reviendrons sur cette observation lors de l’étude de l’approximation du dipôle ponctuel).

4.4.4 Attribution des pics de la densité d’états aux modes de vibration

Le modèle de décomposition nous permet d’associer précisément chaque pic de la densité d’état précédemment calculée dans la partie 4.3.5 à un mouvement de libration ou de vibration de la molécule d’eau.

La tableau 4.10 reporte les positions des pics de la densité d’état issue des calculs de structure électronique du tenseur hyperfin.

Atome	ν (cm ⁻¹)		
O	340	1135	
H ₁	454	1135	2496
H ₂	454	1135	2610

TABLE 4.10 – Fréquences ν tirées de la densité spectrale issue de la fonction d’autocorrélation des valeurs obtenues par calcul de structure électronique avec l’approche nskip4 pour le système ProHance+H₂O.

En s’appuyant alors sur les fréquences de vibration des variables collectives choisies (voir Table 4.8), on peut attribuer le pic le plus vers le rouge aux vibrations de l’angle $\widehat{GdOH_1 - GdOH_2}$ (θ_3), le deuxième pic correspond lui aux variations de l’angle $\widehat{H_1OH_2}$ (θ_4) de la molécule d’eau, et enfin les deux derniers pics vers le bleu font référence respectivement aux vibrations des liaisons OH₁ (θ_5) puis OH₂ (θ_6).

Le modèle mis en place, permet l'attribution des différents pics de la densité d'états à des vibrations associées à la molécule d'eau coordonnée, mais les positions des différents pics du spectre sont très approximatives du fait de la statistique.

4.4.5 Exploitation de la reconstruction du tenseur T_{zz}

Les poids des différentes variables collectives des fluctuations du tenseur hyperfin qui ont été établis, permettent de reconstruire de façon approximée des valeurs du tenseur sur l'intégralité de la trajectoire. Les valeurs reconstruites peuvent alors faire l'objet du même traitement que précédemment : obtention de la fonction d'autocorrélation représentée en figure 4.14 (a), puis de la densité spectrale (voir Figure (b)4.14). Cette fois, la statistique est améliorée et il est plus aisé de faire ressortir les différentes contributions.

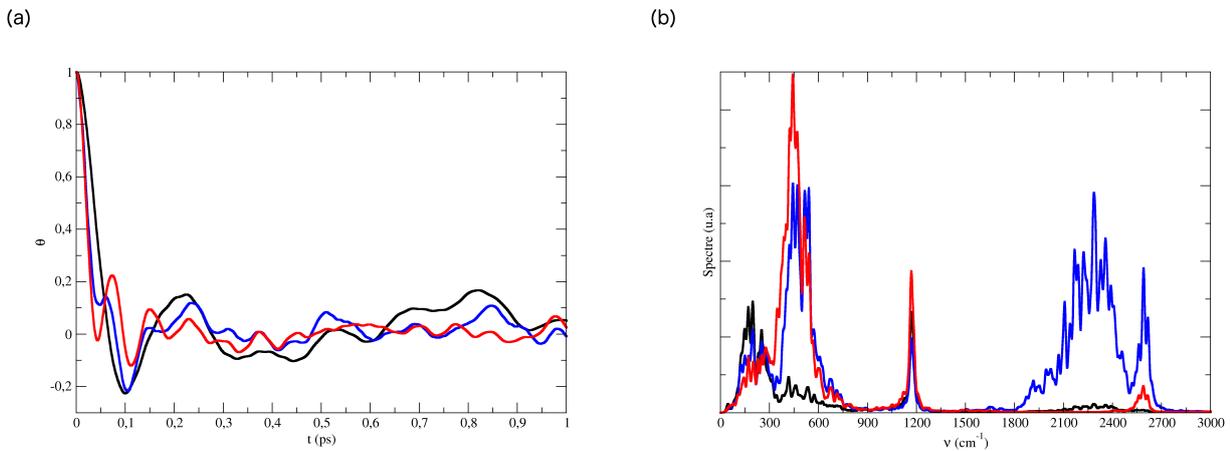


FIGURE 4.14 – Fonction d'autocorrélation (a) et densité spectrale (b) obtenue à partir des valeurs de T_{zz} reconstruites le long de la dynamique *ab initio* pour le système ProHance+H₂O. En noir l'oxygène, en bleu H₁ et en rouge H₂.

La fonction d'autocorrélation ainsi obtenue converge en effet vers zéro aux temps longs. La densité spectrale calculée à partir de cette fonction permet une décomposition plus précise des contributions des variables collectives.

Atome	ν (cm ⁻¹)				
O	198	1168			
H ₁	195	444	1168	2284	2590
H ₂	172	441	1168	2588	

TABLE 4.11 – Fréquences ν tirées de la densité spectrale issue de la fonction d'autocorrélation des valeurs obtenues par reconstruction du tenseur T_{zz} le long de la dynamique *ab initio* pour le système ProHance+H₂O.

Les positions des pics observés sont reportées dans le tableau 4.11. D'après les fréquences de vibrations des variables collectives consignées dans le tableau 4.8, on peut associer à chacun

de ces pics des fluctuations d'une variable collective précise. Cette attribution est réalisée dans le tableau 4.12.

O	198	1168			
H ₁	195	444	1168	2284	2590
H ₂	172	441	1168	2588	
Variable collective	θ_2	θ_3	θ_4	θ_5	θ_6

TABLE 4.12 – Assignation aux variables collectives des fréquences ν tirées de la densité spectrale issue de la fonction d'autocorrélation obtenue par reconstruction du tenseur T_{zz} le long de la dynamique *ab initio* pour le système ProHance+H₂O.

Ainsi, l'augmentation du nombre de configurations prises en compte par cette reconstruction sur toute la trajectoire, permet une attribution plus précise des vibrations importantes pour le phénomène de fluctuations rapides du tenseur anisotropique longitudinal.

D'autres variables collectives, telles que le nombre de liaisons hydrogènes, ont été ajoutées afin de mesurer l'impact d'autres paramètres sur la description du tenseur, mais sans aucun gain de précision.

4.5 Approximation du dipôle ponctuel (DP)

Les calculs de structure électronique précédents ont permis d'avoir accès à des valeurs précises du tenseur hyperfin, pour chacun des atomes de la molécule d'eau coordinée. Ces valeurs relèvent de l'interaction dite superhyperfine du ligand avec le centre métallique. La façon la plus simple de modéliser cette interaction est d'avoir recours à l'approximation du dipôle ponctuel. Cette approximation consiste à négliger toute distribution de spin, ce qui revient à considérer que les électrons du centre métallique (Gd) sont centrés sur son noyau. Le tenseur anisotropique s'exprime comme :

$$\overline{T}^{DP} = \frac{\mu_0}{h} \beta_e \beta_N g_e g_N \frac{\vec{r}' \cdot \vec{r}'}{\|\vec{r}'\|^5} \quad (4.19)$$

avec $\|\vec{r}'\|$ la distance entre le métal et le noyau à considérer (H ou O). En supposant que le vecteur \vec{r}' possède les coordonnées $(r_{MX}, 0, 0)$, le tenseur peut s'écrire sous la forme :

$$T^{DP} = \frac{\mu_0}{h} \beta_e \beta_N g_e g_N \frac{1}{r_{MX}^3} \begin{pmatrix} 2 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \end{pmatrix} \quad (4.20)$$

Le fait de négliger toute distribution de spin présuppose une valeur de constante hyperfine isotropique nulle. Tout écart à cette valeur rend l'approximation du dipôle ponctuel caduque, le tenseur anisotropique calculé étant alors erroné.

4.5.1 Comportement des tenseurs anisotropiques longitudinaux dans l'approximation du DP

Valeurs moyennes des tenseurs

L'approximation du dipôle ponctuel a permis de calculer des valeurs de tenseurs anisotropiques pour chacun des trois atomes de la molécule d'eau coordonnée au ProHance au cours de la dynamique. La moyenne de ces tenseurs donne un premier aperçu des écarts aux valeurs issues des calculs de structure électronique.

Valeurs issues de l'approximation DP					
$T_{zz} - O$		$T_{zz} - H_1$		$T_{zz} - H_2$	
Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type
-1.32	± 0.187	4.93	± 0.629	6.70	± 1.10
Moyenne des deux hydrogènes H_1, H_2 :				5.81	
Valeur expérimentale pour l'hydrogène :				5.55	

TABLE 4.13 – Valeurs moyennes et écart-types du terme anisotropique longitudinal T_{zz} obtenus à partir de l'approximation du dipôle ponctuel pour le système ProHance+H₂O. Les résultats sont exprimés en MHz.

Les résultats, reportés dans le tableau 4.13, montrent des valeurs moyennes proches de celles obtenues pour les hydrogènes par calcul de structure électronique (voir Table 4.7 page 110), mais plus éloignées pour l'oxygène.

Comparaison des résultats issus des calculs de structure électronique et de l'approximation du DP

En isolant les valeurs de tenseur anisotropique issues de l'approximation du dipôle ponctuel correspondant aux configurations sur lesquelles les calculs de structure électronique ont été effectués, nous pouvons directement comparer les résultats obtenus par les deux méthodes de calcul.

Le graphe 4.15 nous permet ainsi de visualiser l'évolution de la valeur du tenseur par rapport aux distances Gd-H et Gd-O. Dans le cas des hydrogènes, les valeurs du tenseur T_{zz}^{DP} se superposent aux résultats issus des calculs de structure électronique, l'approximation est donc correcte pour la description des hydrogènes. Pour l'atome d'oxygène, les résultats sont moins satisfaisants. En effet, le graphe 4.15 montre un décalage pour l'oxygène entre les deux séries de données. L'évolution croissante est préservée, mais la valeur intrinsèque pour le dipôle ponctuel est fautive et semble décalée d'une constante. Nous reviendrons par la suite sur l'explication de ces résultats.

Il est intéressant de noter que l'étendue des distances couvertes par la dynamique est assez large ce qui permet de s'assurer du bon échantillonnage de la dynamique.

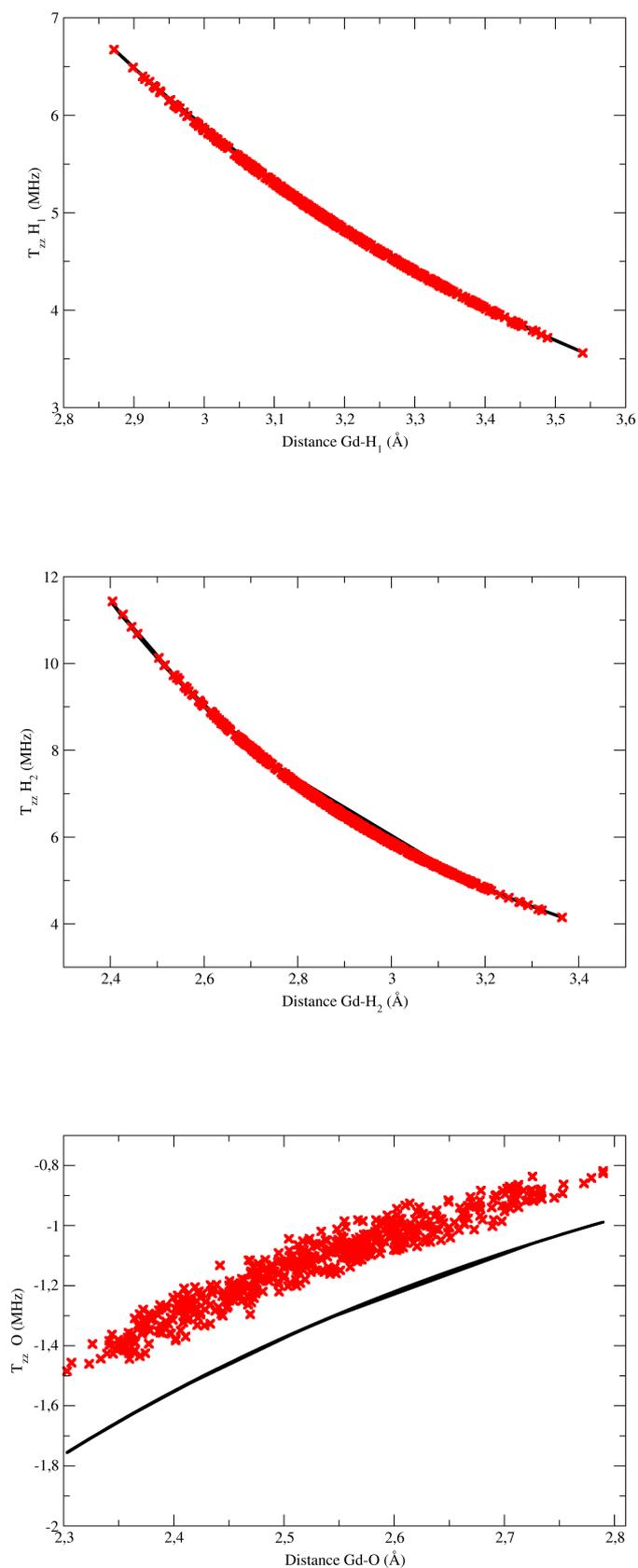


FIGURE 4.15 – Valeurs de T_{zz} pour H₁ (en haut), H₂ (au milieu) et O (en bas) en fonction de la distance au gadolinium. Cas du système ProHance+H₂O. Les grandeurs en rouge sont issues des calculs SE, et en noir de l'approximation DP.

4.5.2 Notion de distance effective

Il est possible d'exprimer l'interaction de type dipôle-dipôle à l'aide d'une distance "effective". Pour cela, il faut réécrire le facteur d'interaction hyperfine dans les équations Solomon-Bloembergen-Morgan sous une forme généralisée, en introduisant cette nouvelle notion de distance effective. On peut alors introduire chacune des valeurs du tenseur issue des calculs de structure électronique dans l'expression de cette distance. La distance obtenue tient compte de la distribution de spin, et peut alors être comparée à l'approximation du dipôle ponctuel. On exprime la distance en fonction des tenseurs hyperfins anisotropes par :

$$r_{eff}^{-6} = \frac{h}{\mu_0} \left(\frac{1}{\beta_e \beta_N g_e g_N} \right)^2 \left[T_{zz}^2 + \frac{1}{3} (T_{xx} - T_{yy})^2 \right] \quad (4.21)$$

Mais cette nouvelle définition est artificielle car elle correspond à une expression *ad hoc* de la distance. De plus, il est nécessaire d'évaluer les tenseurs par calcul de structure électronique pour chaque configuration, ce qui est très coûteux en temps de calcul.

Cette réécriture de l'interaction hyperfine [39] va nous permettre de comparer les valeurs de r_{eff}^{-6} et r^{-6} en fonction de la distance Gd-X, soit respectivement une fonction de la distance effective issue des calculs de structure électronique, et une fonction de la distance pour le cas de l'approximation dipolaire.

Ces nouvelles expressions sont tracées pour les distances Gd-H sur les graphes 4.16. On constate que pour les hydrogènes les valeurs de distance concordent.

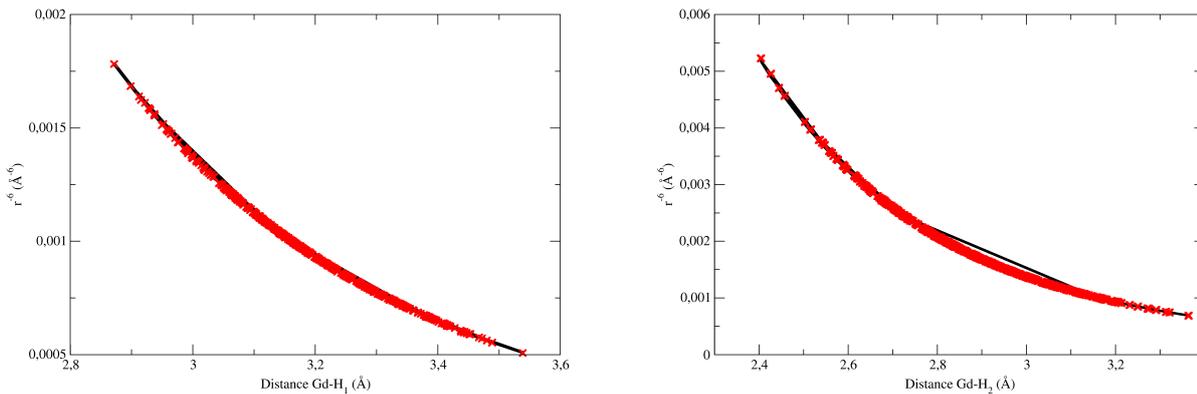


FIGURE 4.16 – Valeurs de r^{-6} (en noir) et r_{eff}^{-6} (en rouge) pour H_1 (à gauche) et H_2 (à droite) en fonction de la distance au gadolinium. Cas du système ProHance+ H_2O .

Concernant l'oxygène, un décalage entre les deux séries de valeurs est encore observé en figure 4.17, l'allure décroissante de la courbe est similaire.

On peut réaliser un ajustement de l'approximation du dipôle ponctuel dans le cas de l'oxygène. En utilisant un modèle de régression non linéaire appliqué sur les valeurs de $f(r) = r_{eff}^{-6}$, un facteur de correction peut être déterminé, permettant donc de relier directement r^{-6} à la distance Gd-O, avec une précision tenant compte de la structure électronique.

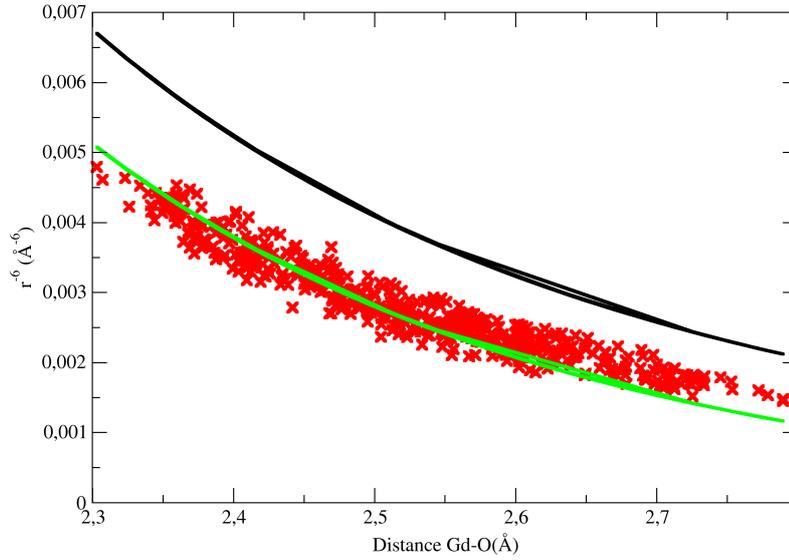


FIGURE 4.17 – Valeurs de r^{-6} (en noir) et r_{eff}^{-6} (en rouge) pour l'oxygène en fonction de la distance au gadolinium. Correction à l'approximation DP en vert. Cas du système ProHance+H₂O.

Cette nouvelle relation est donc établie comme :

$$f(r) = 0.7 \times r^{-6} \quad (4.22)$$

Cette régression, tracée en figure 4.17, confirme que les deux courbes sont décalées globalement d'un facteur 0.7. Cet écart est dû à la non prise en compte de la structure électronique de l'oxygène dans l'approximation du dipôle ponctuel.

Je rappelle en effet que dans ce cadre, la densité de spin est supposée centrée sur le noyau, en négligeant toute polarisation de l'atome considéré. Or, ne pas prendre en compte cette polarisation pour les atomes d'hydrogène semble cohérent avec la structure électronique de ces atomes, mais dans le cas de l'oxygène, cette approximation est trop grossière. Cela explique que l'approximation du dipôle ponctuel est correcte dans le cas de l'hydrogène et montre ses limites pour l'oxygène. Rappelons aussi que l'approximation DP suppose une valeur nulle pour la constante isotropique, or d'après les calculs que nous avons effectués, et reportés dans le tableau 4.5 (page 107), les valeurs de la constante sont très petites pour les hydrogènes, mais la valeur est beaucoup plus forte pour l'oxygène.

Dans le cas du ProHance solvato, nous venons d'obtenir un ajustement de l'approximation du dipôle ponctuel pour l'atome d'oxygène. Le coefficient déterminé en travaillant à partir de la notion de distance effective nous permet de redéfinir les valeurs de tenseurs dans une correction à l'approximation DP (voir Eq.4.20 p.120) :

$$T_{corr}^{DP} = \frac{\mu_0}{h} \beta_e \beta_N g_e g_N \frac{\sqrt{0.7}}{r_{MX}^3} \begin{pmatrix} 2 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \end{pmatrix} \quad (4.23)$$

Le terme de tenseur pour l'oxygène ainsi calculé est porté sur le graphe 4.18 pour différentes distances Gd-O. Les valeurs ainsi obtenues reproduisent les grandeurs issues de calculs de structure électronique. On peut donc mieux approximer les valeurs du tenseur pour l'oxygène, les valeurs pour l'hydrogène n'étant pas modifiées, et restant donc correctes.

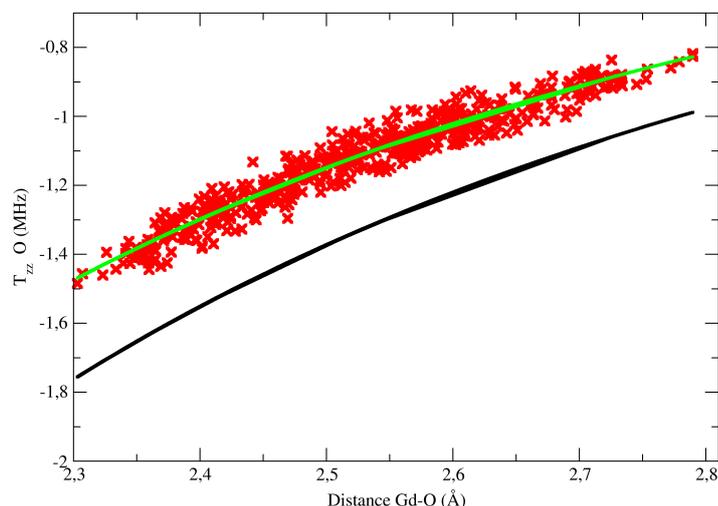


FIGURE 4.18 – Valeurs de T_{zz} pour l'oxygène en fonction de la distance au gadolinium. Cas du système ProHance+H₂O. Les grandeurs en rouge sont issues des calculs SE, en noir de l'approximation DP, et la correction à DP est représentée en vert.

4.5.3 Fonctions d'autocorrélation issues de l'approximation DP

Dans l'approximation du dipôle ponctuel, les valeurs de tenseur obtenues nous permettent de définir une fonction d'autocorrélation. Dans le cas de l'oxygène, nous avons conclu précédemment à un décalage global des valeurs du tenseur pour différentes configurations par rapport aux calculs de structure électronique. Cela n'a donc aucune incidence sur les fluctuations des valeurs, ni sur la fonction d'autocorrélation résultante.

Les fonctions d'autocorrélation du graphe 4.19 convergent vers zéro aux temps longs, ce qui résulte d'une bonne statistique, puisque les configurations utilisées sont séparées de 1.44 fs tout le long de la trajectoire (16175 points). Le temps de décorrélation semble similaire à celui obtenu pour le calcul de la fonction d'autocorrélation issue des valeurs de tenseurs reconstruits à l'aide de la décomposition en variables collectives.

L'intégration de ces courbes, nous donne accès aux temps de décorrélation, et nous reviendrons dans un paragraphe ultérieur sur ce point. En première observation, l'oxygène semble être l'atome présentant le plus long temps de décorrélation. L'hydrogène H₂ semble se décorréler plus vite que l'hydrogène H₁, avec une amplitude d'oscillation plus forte au début, mais qui tend plus vite vers zéro. L'hydrogène H₁ étant lié par liaisons hydrogènes, son mouvement est

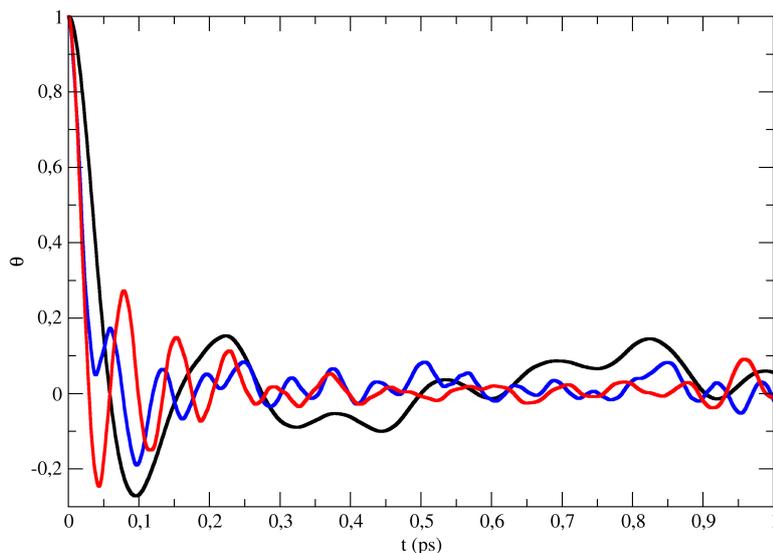


FIGURE 4.19 – Fonction d’autocorrélation temporelle du terme anisotropique T_{zz} obtenu par approche DP pour chacun des atomes O (noir), H_1 (bleu) et H_2 (rouge) de la molécule d’eau coordonnée du système ProHance+ H_2O .

beaucoup plus contraint que l’hydrogène H_2 , exacerbant ainsi la corrélation par rapport à un hydrogène libre.

4.5.4 Densité spectrale issue de l’approximation DP

La figure 4.20 présente une densité d’états issue des fonctions d’autocorrélation liées à l’approximation du dipôle ponctuel. On retrouve les mêmes gammes spectrales que celles obtenues précédemment à partir des calculs de structure électronique, mais avec une meilleure précision. Ce gain de précision est principalement visible pour l’oxygène, comme le montre la comparaison avec la densité obtenue à partir des calculs de structure électronique, beaucoup plus large notamment à basse fréquence.

Le tableau 4.14 donne les positions des différents pics dans le cadre de cette approximation, et on retrouve typiquement les mêmes fréquences que précédemment.

Atome	ν (cm^{-1})
O - SE	340 1135
O - DP	249 1162
H_1 - DP	541 1168 2281
H_2 - DP	424 1165 2588

TABLE 4.14 – Fréquences ν tirées de la densité spectrale issue de la fonction d’autocorrélation obtenue par l’approche DP pour le système ProHance+ H_2O .

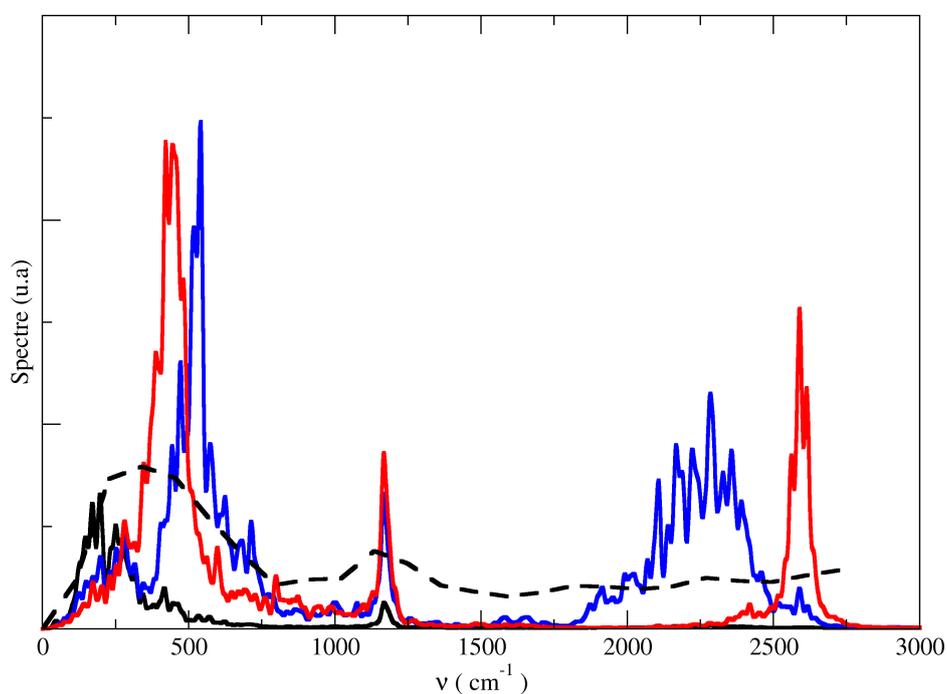


FIGURE 4.20 – Densité spectrale pour chacun des atomes de la molécule d'eau coordonnée pour le système ProHance+H₂O. Les courbes en traits pleins correspondent à l'approche DP, et la courbe en pointillés correspond à l'approche SE nskip4. La densité spectrale de l'oxygène est en noir, H₁ en bleu, H₂ en rouge.

Le gain de précision est mis en exergue pour l'oxygène, la position du pic à basse fréquence étant décalée vers le rouge d'environ 100 cm^{-1} par rapport à la position SE.

4.6 Temps de décorrélation

On souhaite ensuite extraire à partir des fonctions d'autocorrélation obtenues un temps de décorrélation pour chaque atome. Or, nous avons vu que les fonctions d'autocorrélation issues des calculs de structure électronique sont mal définies à cause du manque de statistique, ce qui rend impossible leur intégration directe. Dans le cas des fonctions issues de l'approximation du dipôle ponctuel, des oscillations parasites apparaissent aux temps longs à cause du bruit numérique, et une exploitation directe s'avère insatisfaisante. Des expressions mathématiques ont donc été utilisées pour approximer ces fonctions et en déduire ensuite les temps de décorrélation souhaités.

Fonctions approximantes utilisées

La fonction d'autocorrélation du tenseur anisotropique longitudinal de l'oxygène a été approximée à l'aide d'une fonction analytique contenant une exponentielle décroissante pour les temps très courts et une fonction oscillante. Les comportements des atomes d'hydrogène sont par contre un peu plus complexes et nécessitent d'utiliser des combinaisons linéaires d'exponentielles décroissantes. De plus, dans le cas de l'hydrogène H_1 , deux fonctions sinusoïdales (cosinus) ont été utilisées, contre une seule pour H_2 , la fonction supplémentaire ayant été introduite afin de traduire l'épaule supplémentaire visible dans la fonction d'autocorrélation pour H_1 . Les expressions analytiques, explicitées dans les équations 4.24 à 4.26 permettent de reproduire les fonctions d'autocorrélation normalisées après ajustement.

$$C_{O,zz}(t) = \exp\left(\frac{-t}{a_0}\right) \times \cos\left(\frac{2t\pi}{a_1}\right) \quad (4.24)$$

$$C_{H_1,zz}(t) = (1 - a_3) \exp\left(\frac{-t}{a_2}\right) + a_3 \exp\left(\frac{-t}{a_0}\right) \times \cos\left(\frac{2t\pi}{a_1}\right) \times \cos\left(\frac{2t\pi}{a_4}\right) \quad (4.25)$$

$$C_{H_2,zz}(t) = (1 - a_3) \exp\left(\frac{-t}{a_2}\right) + a_3 \exp\left(\frac{-t}{a_0}\right) \times \cos\left(\frac{2t\pi}{a_1}\right) \quad (4.26)$$

Ce principe d'approximation a été appliqué aux courbes d'autocorrélation obtenues dans le cadre des calculs de structure électronique (SE), et de l'approximation du dipôle ponctuel. Pour la méthode du dipôle ponctuel, deux cas ont été étudiés : la convergence en tenant compte du nombre total de configurations (DP), et celle ne tenant compte que des 0.5 premières picosecondes de la fonction d'autocorrélation (DP-extrait). La seconde analyse permet d'avoir accès à un temps restreint, similaire au temps accessible par l'approche des calculs de structure électronique. Cette double approche permet de distinguer l'impact sur la décorrélation de la statistique de celui venant de la méthode.

Les valeurs ajustées des différents paramètres présents dans les expressions 4.24 à 4.26 sont regroupées dans le tableau 4.6 pour les trois approches mentionnées ci-dessus (SE, DP et DP-extrait).

Méthode	Atome	a_0	a_1	a_2	a_3	a_4
DP	O	0.0910	0.230			
	H ₁	0.111	0.0989	0.0330	0.493	0.184
	H ₂	0.116	0.0780	0.0300	0.462	
SE	O	0.104	0.266			
	H ₁	0.996	0.116	0.0170	0.248	0.223
	H ₂	0.162	0.0730	0.0210	0.330	
DP-Extrait	O	0.0910	0.225			
	H ₁	0.112	0.0990	0.0330	0.492	0.184
	H ₂	0.116	0.0780	0.0300	0.463	

TABLE 4.15 – Coefficients a_i des fonctions d’ajustement pour chacun des atomes de la molécule d’eau coordonnée du système ProHance+H₂O.

Les fonctions approximantes calculées de cette manière sont comparées aux fonctions initiales en figure 4.21. Pour le dipôle ponctuel, l’écart semble faible, tandis qu’il apparaît plus important dans le cas SE.

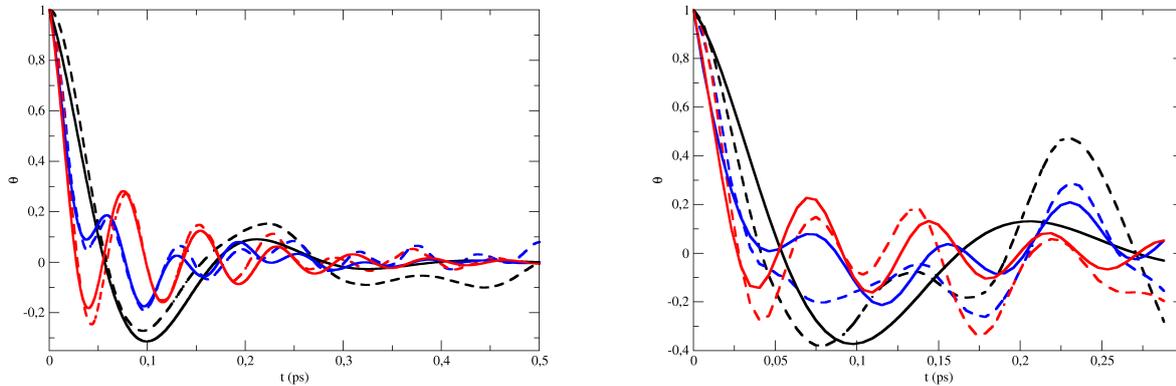


FIGURE 4.21 – Fonctions d’autocorrélation des atomes de la molécule d’eau coordonnée (O en noir, H₁ en bleu, H₂ en rouge). En traits pleins sont représentées les fonctions d’autocorrélation issues de l’approche DP (à gauche) et des calculs SE (à droite), et en pointillés les fonctions approximantes correspondantes. Cas du système ProHance+H₂O.

Fonctions approximantes : écart-type et estimation du bruit

Afin de juger de la qualité de l’approximation obtenue à l’aide des fonctions mathématiques, composées d’exponentielles décroissantes et de modulations sinusoïdales, les écart-type associés

aux différentes fonctions ont été calculés, et comparés au bruit du signal. L'amplitude du bruit a été estimée à partir de la déviation standard calculée uniquement sur la partie convergée du signal (non montré en en Figure 4.21) pour chacun des trois atomes et est consignée en Table 4.16 pour l'approche DP.

	O	H ₁	H ₂
Estimation du bruit - DP	0.053	0.043	0.042
Ecart-type - DP (11.6 ps)	0.063	0.030	0.037
Ecart-type - DP-extrait	0.14	0.11	0.19
Ecart-type - SE	0.19	0.12	0.12

TABLE 4.16 – Ecarts aux fonctions approximantes obtenus pour chaque approche de calcul, et estimation du bruit du signal dans l'approche DP pour le système ProHance+H₂O.

Les résultats reportés dans le tableau 4.16 correspondent aux écarts types des fonctions approximantes par rapport aux fonctions d'autocorrélation issues de l'approximation du dipôle ponctuel et des calculs SE. Les valeurs obtenues calculées à partir des 0.5 première ps des courbes sont également tabulées pour les trois atomes, ce qui permet de se rapprocher du temps de décorrélation accessible à partir des calculs de structure électronique.

Dans le cas de l'approximation sur l'intégralité des fonctions issues du dipôle ponctuel, l'ordre de grandeur de l'écart-type sur les 11.6 ps est bien le même que celui du bruit. Etant donné le bruit présent, les fonctions approximantes sont donc tout à fait satisfaisantes pour la reproduction du signal, et l'écart à l'approximation observé est donc tout à fait acceptable. Dans les deux autres cas, on remarque un écart d'un facteur 2-3 entre les valeurs d'écart-type sur la décroissance. Les valeurs d'écart-type restant très faibles, l'approximation est aussi correcte. En s'appuyant sur ces résultats, on en déduit que d'un point de vue statistique, les approximations réalisées sur une courte partie de la fonction d'autocorrélation du dipôle ponctuel et sur celle issue des calculs SE sont comparables, et l'ordre de grandeur de l'écart-type est acceptable.

En conclusion, le faible nombre de points considérés dans le cas des calculs de structure électronique n'est pas un obstacle à l'étude de la fonction approximée.

Temps de décorrélation

Les temps de décorrélation sont obtenus par intégration des fonctions et sont consignés dans le tableau 4.17 pour les trois approches mentionnées précédemment.

De manière générale, les différents temps de décorrélation calculés sont très proches pour les trois méthodes. Les calculs de structure électronique étant plus précis, les temps qui en sont issus pourraient être considérés comme plus justes, mais le faible nombre de points considérés met en doute ce gain de précision. Pour tenter de conclure sur ce point, la même approche a été réalisée sur les 0.5 première picoseconde de la fonction d'autocorrélation DP, permettant de

	τ_O (fs)	τ_{H1} (fs)	τ_{H2} (fs)
Approximation DP (11.6 ps)	12.2	19.3	16.9
Approximation DP-extrait (0.5 ps)	12.3	19	17
Calculs SE (0.3ps)	12.3	16.2	14.2

TABLE 4.17 – Temps de décorrélation obtenus par intégration des fonctions d’approximantes pour chaque atome de la molécule d’eau coordonnée du système ProHance+H₂O.

se rapprocher de la précision accessible à l’aide des calculs de structure électronique au niveau de la convergence de la fonction.

Que la courbe considérée dans le modèle du dipôle ponctuel soit complète ou partielle, les résultats sont semblables. Le comportement des atomes est donc déjà bien déterminé dès le début de la courbe (0.5 ps). L’écart entre les temps issus de l’approximation DP et des calculs de structure électronique n’est dû qu’au faible nombre de points considérés, qui entraîne une mauvaise convergence de la fonction d’autocorrélation, et les fonctions approximantes définies ne permettent pas de combler complètement cette différence.

Dans l’ensemble des cas une décorrélation légèrement plus rapide de l’hydrogène H₂ par rapport à l’hydrogène H₁ est constatée. L’explication, je le rappelle, est la forte proportion de liaisons hydrogènes impliquant H₁, ce qui contraint ses mouvements, et ralentit donc légèrement sa décorrélation. L’oxygène, lui se décorrèle plus vite que les hydrogènes, en une dizaine de fs. Ces temps sont uniquement indicatifs car la trajectoire Car-Parrinello obtenue est trop courte, et ils ne peuvent pas être reliés à une donnée expérimentale.

4.7 Analyse des poids relatifs issus de la décomposition en modes effectifs

Comme nous l’avons vu en partie 4.4, l’application du modèle de décomposition permet de définir des poids pour chacune des variables collectives choisies, et donc de discuter de l’impact de ces différentes variables sur les tenseurs. Le modèle de décomposition a été appliqué aux valeurs de tenseurs issues des calculs de structure électronique, et l’opération a été également réalisée pour les valeurs issues de l’approximation du dipôle ponctuel. Les poids obtenus, regroupés dans le tableau 4.18, vont nous permettre de comparer les différences d’impact des variables collectives selon la méthode de calcul du tenseur utilisée.

Afin de mesurer l’influence de la statistique sur ces poids, le modèle a été appliqué à la trajectoire complète dans le cas de l’approximation du dipôle ponctuel, mais aussi à l’ensemble des 504 points correspondant aux 504 configurations sur lesquelles les calculs SE ont été effectués.

Les différences observées sont minimales pour la description des hydrogènes, et cela quelque soit l’approche utilisée. Par contre, on remarque que pour l’atome d’oxygène, les poids des variables collectives diffèrent beaucoup entre les résultats SE et DP.

Atome	$\omega(T_{zz})$	ω_1	ω_2	ω_3	ω_4	ω_5	ω_6
O	SE	-0.215	0.972	-0.0599	0.0547	0.00443	0.0203
	DP	-0.00282	0.99995	0.0063	-0.00187	-0.00736	-0.000329
	DP 504 pts	0.00137	0.99998	-0.00155	0.00336	-0.0049	0.00111
H ₁	SE	-0.42	-0.68	-0.58	0.074	-0.146	0.0273
	DP	-0.47	-0.688	-0.53	0.01299	-0.14	0.0734
	DP 504 pts	-0.42	-0.6832	-0.575	0.0749	-0.147	0.0274
H ₂	SE	-0.44	-0.57	0.69	0.086	0.00643	-0.0204
	DP	-0.53	-0.613	0.576	0.0903	-0.000407	-0.0496
	DP 504 pts	-0.43	-0.57	0.688	0.0854	0.00642	-0.0216

TABLE 4.18 – Poids de chacune des variables collectives dans l’expression du tenseur T_{zz} pour le système ProHance+H₂O. Le modèle de décomposition a été appliqué à partir des valeurs issues des calculs SE, DP et DP-extrait.

Pour pouvoir comparer de manière plus aisée les poids obtenus, l’intensité relative des bandes, définie selon l’équation 4.15 (page 116), a été calculée.

Atome	$I(T_{zz})$	$I(\theta_1)$	$I(\theta_2)$	$I(\theta_3)$	$I(\theta_4)$	$I(\theta_5)$	$I(\theta_6)$
O	SE	4.63	94.5	0.359	0.299	0.196	0.0411
	DP	0.000798	100	0.00397	0.000349	0.00543	0.0000108
	DP 504 pts	0.000187	100	0.000240	0.00113	0.00243	0.000122
H ₁	SE	17.5	46.2	33.5	0.546	2.12	0.0750
	DP	22.2	47.3	27.9	0.539	1.98	0.0169
	DP 504 pts	17.5	46.7	33.1	0.561	2.17	0.00751
H ₂	SE	19.0	32.5	47.8	0.742	0.00413	0.0415
	DP	28.2	37.6	33.2	0.816	0.0000166	0.246
	DP 504 pts	18.8	33.0	47.4	0.730	0.00412	0.0468

TABLE 4.19 – Intensité relative de chacune des variables collectives dans l’expression du tenseur T_{zz} pour le système ProHance+H₂O. Le modèle de décomposition a été appliqué à partir des valeurs issues des calculs SE, DP et DP-extrait.

L’étude des intensités relatives confirme que, quel que soit le mode de calcul du tenseur hyperfin anisotropique, pour les hydrogènes H₁ et H₂ les mêmes contributions sont observées. Certaines différences constatées entre les calculs SE et DP sont vraisemblablement attribuables aux différentes statistiques, puisque les poids attribués pour la série de 504 configurations issues de l’approximation du dipôle pontuel sont beaucoup plus proches des calculs SE.

Pour les trois atomes, les intensités prépondérantes sont dues à la distance gadolinium-oxygène (θ_2) et aux variables faisant appel au positionnement de la molécule dans son environnement. L’hydrogène H₁ conserve une particularité en ayant un fort poids sur la distance

oxygène-hydrogène (θ_5), conséquence des liaisons hydrogènes multiples dont il est acteur.

Dans le cadre de l'approximation du dipôle ponctuel, la distance considérée dans le calcul du tenseur hyperfin est la distance ion-atome, donc dans le cas des hydrogènes la distance Gd-H. Or, cette distance peut être décomposée en $\overrightarrow{GdO} + \overrightarrow{OH}$, la distance GdH contient donc en partie une idée de la géométrie du complexe, de sa position dans son environnement. Ceci explique que l'approximation DP donne de bons résultats.

Pour l'atome d'oxygène, les différents résultats montrent tous l'importance prépondérante de la distance gadolinium-oxygène (θ_2), et les poids issus des calculs de structure électronique montrent que la variable ayant le plus fort impact après la distance Gd-O est la prise en compte de la position dans l'espace de la molécule d'eau à travers l'angle hors du plan (θ_1). L'approximation du dipôle ponctuel, même avec la statistique de 504 points ne permet pas de retrouver ce dernier résultat.

Ceci nous montre que la définition de l'oxygène est bien la plus difficile, du fait de la polarisation de l'atome et de l'effet non négligeable de cette dernière sur le tenseur. Nous essaierons dans la partie suivante, d'avancer des éléments permettant d'expliquer les erreurs obtenues en appliquant l'approximation DP.

4.8 Etude de l'écart au dipôle ponctuel

Dans le cadre de cette étude, différentes méthodes d'approximation du tenseur anisotropique longitudinal ont été traitées. L'approximation du dipôle ponctuel apparaît comme une bonne alternative permettant de décrire de manière précise le comportement des hydrogènes de la molécule d'eau coordonnée avec un coût de calcul qui correspond seulement au coût de la dynamique. Mais des difficultés ont été rencontrées pour la description de l'oxygène, et je me suis attachée à essayer de comprendre quelles en sont les origines.

Le modèle de décomposition qui a été mis au point semble tout indiqué pour tenter d'apporter un élément de réponse à ce problème. Pour cela nous avons appliqué la méthode de décomposition à la différence entre les tenseurs issus de l'approximation du dipôle ponctuel et des calculs de structure électronique pour en déterminer l'origine.

La courbe 4.22 présente les résultats de l'application de la méthode de décomposition. On remarque que même si les fluctuations sont globalement bien reproduites par la méthode, une meilleure précision était attendue aux vues des résultats précédents.

Malgré tout, l'analyse des poids des différentes variables collectives issues de la décomposition permettent de discuter l'origine de la différence DP/SE. Les poids les plus importants (voir Table 4.20) correspondent à des variables collectives de position (θ_1 , θ_2 , θ_3), les variables collectives correspondant à la géométrie interne de la molécule d'eau présentent un impact uniquement secondaire. Pour bien décrire l'oxygène, il semble donc primordial de tenir compte de

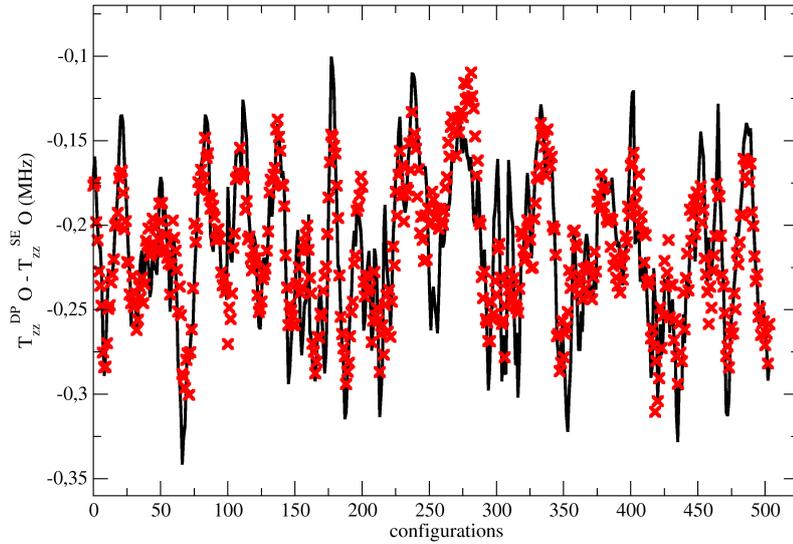


FIGURE 4.22 – Différence entre le tenseur T_{zz}^{DP} et le tenseur T_{zz}^{SE} pour différentes configurations de l'atome d'oxygène de la molécule d'eau coordonnée au ProHance. Les valeurs calculées par le modèle de décomposition (en rouge) sont comparées aux valeurs initiales (en noir).

l'orientation de la molécule d'eau.

Variable collective	θ_1	θ_2	θ_3	θ_4	θ_5	θ_6
$\omega (T_{zz}^{DP} - T_{zz}^{SE})$	0.613	0.744	0.164	-0.143	-0.142	-0.0535
Intensité relative (%)	38	55	2.7	2.0	2.0	0.28

TABLE 4.20 – Poids de chacune des variables collectives dans l'expression de la différence des valeurs du tenseur anisotrope longitudinal issues de DP et de SE pour l'oxygène. Cas du système ProHance+H₂O.

Le poids prépondérant est porté par θ_2 qui correspond à la distance Gd-O. Or le poids lié à θ_2 devrait être nul car la variable est déjà prise en compte dans l'approximation DP. La correction de 0.7 sur la distance Gd-O était nécessaire mais aussi suffisante, il semble donc qu'il manque quelque chose dans la description DP. Le deuxième poids le plus important de la décomposition correspond à l'angle hors du plan de la molécule d'eau (θ_1). L'orientation de la polarisation de spin est prise en compte dans les calculs SE et dépend de θ_1 . Il est donc important d'apporter une correction au modèle DP pour tenir compte de cet effet.

Pour ce faire, il pourrait être intéressant d'essayer d'inclure dans les variables collectives, une nouvelle variable de type électronique et non plus géométrique. En effet, les variables prises en compte dans le modèle ne répondent qu'à des critères géométriques, et peuvent donc être dites de type "nucléaires". Une idée serait donc de définir une variable basée sur la position des doublets non liants de l'oxygène, pour tenir compte de la polarisation. Une telle étude

demanderait donc par exemple de collecter la position des centres de Wannier le long de la dynamique pour décrire cette nouvelle variable collective.

4.9 Interaction hyperfine de Gd^{3+} avec les molécules d'eau de la boîte de solvation

Les molécules d'eau de la boîte de solvation autres que de la molécule d'eau coordonnée à Gd, vont aussi interagir avec l'ion métallique gadolinium par interaction hyperfine. Pour écrire l'impact de cette interaction, on peut exprimer le terme de corrélation dipolaire de sphère externe (g_2^{OS}) sous la forme :

$$g_2^{OS} = \int 4\pi r^2 g(r) \frac{1}{r^6} dr \quad (4.27)$$

La relation entre la relaxivité de sphère externe (OS) et le taux de relaxation de spin des protons des molécules d'eau a été utilisée pour la détermination structurale utilisant l'accélération de la relaxation paramagnétique. Il a été montré en particulier que si l'ion gadolinium était remplacé pour un autre lanthanide de moment L non nul, la rapide relaxation électronique de spin rendait la quantité g_2^{OS} directement accessible par expérience [163]. Nous avons calculé cette quantité à partir de notre dynamique *ab initio* qui comporte des molécules d'eau explicites, et nous avons trouvé une valeur de $1.73 \times 10^{-3} \text{ \AA}^{-6}$. Il est intéressant de noter que cette quantité est du même ordre de grandeur que l'amplitude de la moyenne de $\frac{1}{r^6}$ pour les deux protons H_1 et H_2 , puisque ces quantités sont respectivement de $9.87 \times 10^{-4} \text{ \AA}^{-6}$ et $1.84 \times 10^{-3} \text{ \AA}^{-6}$.

Le terme hyperfin issu de l'interaction entre le moment magnétique de spin du gadolinium et les protons des molécules d'eau de la boîte de solvation n'est donc pas négligeable par rapport à celui engendré par chacun des protons de la molécule d'eau coordonnée.

4.10 Etude des interactions hyperfines dans le cas d'une molécule d'isopropanol coordinante

Des calculs de structure électronique ont été réalisés sur des géométries extraites des configurations tirées de la dynamique de la même manière que pour le système ProHance+Eau, c'est-à-dire en conservant le gadolinium, le ligand, la molécule d'eau coordonnée et les molécules d'eau en liaisons hydrogènes avec celle-ci. Afin de limiter le coût de ces calculs, 161 configurations ont été extraites toutes les 144 fs le long de la trajectoire. L'évaluation du tenseur hyperfin sur ces configurations a permis de revenir sur les propriétés du tenseur pour l'atome d'oxygène coordinant et l'atome d'hydrogène qui lui est lié, et de comparer les résultats à ceux obtenus dans le cas de l'eau.

4.10.1 Evolution du tenseur isotropique

Les valeurs du tenseur isotropique local sont reportées Table 4.21. Pour rappel, la distance Gd-O est en moyenne de 2.55 Å dans le cas de l'eau, et de 2.56 Å pour la coordination par l'isopropanol. La distance Gd-H est en moyenne de 3.1 Å pour chacun des deux systèmes (moyenne de H₁ et H₂ pour l'eau).

A_{iso} - ProHance + Isopropanol					
O		H			
Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type		
0.5997	± 0.224	0.0381	± 0.0456		
A_{iso} - ProHance + H ₂ O					
O		H ₁		H ₂	
Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type
0.452	± 0.220	0.0498	± 0.0521	0.101	± 0.0481

TABLE 4.21 – Valeurs moyennes et écart-types du terme isotropique A_{iso} obtenus après calculs de structure électronique par l'approche nskip100, à l'aide de la fonctionnelle PBE0 et en tenant compte des effets relativistes de type scalaire pour le système ProHance+Isopropanol. Les résultats sont exprimés en MHz.

Pour l'oxygène coordinant de l'isopropanol, la valeur A_{iso} est un peu plus élevée que dans le cas de l'eau, ce qui est lié à une plus forte densité de spin $\rho^{\alpha-\beta}$. De plus, comme nous l'avons vu dans le Chapitre 3, l'angle moyen d'orientation de la molécule d'isopropanol est plus grand que dans le cas de l'eau (respectivement 150° contre 128°). Cela implique un caractère s plus fort de l'orbitale de l'oxygène coordonné au gadolinium, et conduit donc à une valeur isotropique plus grande. Pour l'hydrogène, la valeur est à peu près égale à celle obtenue précédemment pour H₁.

La figure 4.23 représente la dispersion des valeurs de constante de contact de Fermi en fonction des distances à l'ion métallique des atomes O et H. Des dépendances similaires à celles obtenues pour le système ProHance+H₂O y apparaissent.

Les évolutions du terme de contact en fonction de la valeur de l'angle entre l'axe Gd-O et la bissectrice de \widehat{HOC} sont tracées en figure 4.24. Elles exhibent toutes deux une dépendance à la valeur de l'angle, ce qui n'était pas le cas pour le système précédent (voir figure 4.7 p 108).

4.10.2 Evolution du tenseur anisotropique

Nous avons également déterminé les valeurs propres moyennes du tenseur hyperfin pour ce nouveau système et j'ai reporté ces valeurs dans le tableau 4.22. Pour obtenir les valeurs de tenseur anisotropique à partir des valeurs propres, il suffit de soustraire le terme isotropique (voir Table 4.23 pour la valeur du T_{zz}).

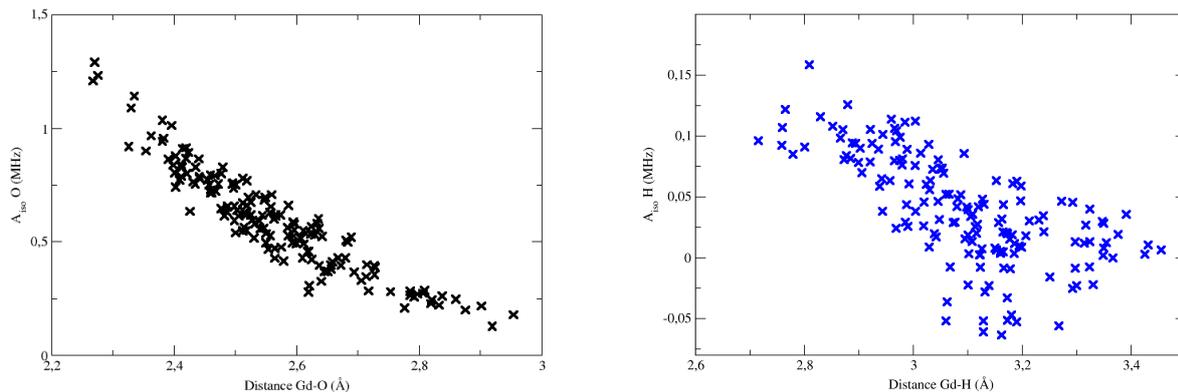


FIGURE 4.23 – Valeurs du terme isotropique des atomes O (à gauche) et H (à droite) en fonction de la distance au gadolinium pour le système ProHance+Isopropanol.

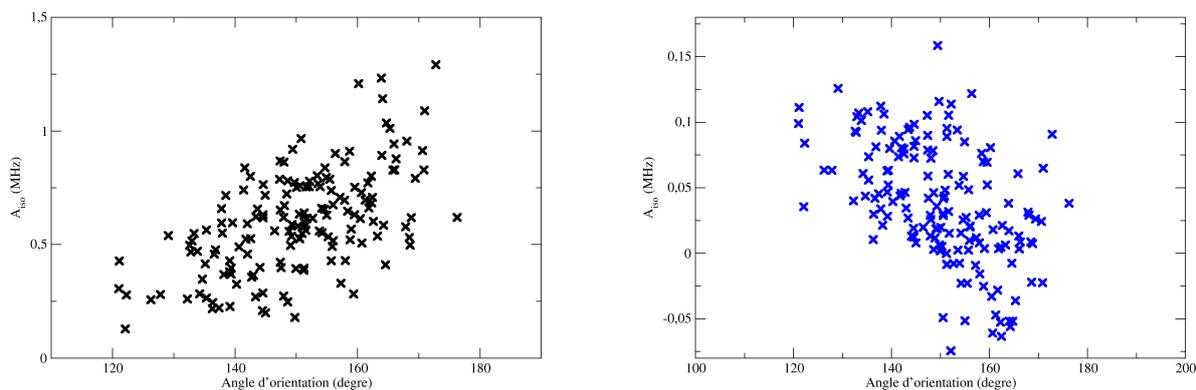


FIGURE 4.24 – Valeurs du terme isotropique des atomes O (à gauche) et H (à droite) en fonction de l'angle d'orientation de H₂O pour le système ProHance+Isopropanol.

Axe	ProHance + Isopropanol		ProHance + H ₂ O		
	O	H	O	H ₁	H ₂
XX	0.55	-2.57	0.56	-2.46	-3.19
YY	0.53	-2.67	0.53	-2.40	-3.29
ZZ	-1.08	5.23	-1.09	4.86	6.49

TABLE 4.22 – Moyenne des valeurs propres obtenues après diagonalisation du tenseur $\mathcal{D}_{\text{Hyperfin}}$. Cas du système ProHance+Isopropanol. Les valeurs sont reportées en MHz.

Comme décrit dans la partie 4.3.3 p 109, la diagonalisation de la moyenne des matrices du tenseur permet d’extraire les valeurs propres pour l’oxygène et l’hydrogène de l’isopropanol, et d’attribuer ces valeurs propres à des axes propres du tenseur dans le référentiel de la molécule.

On obtient pour tous les atomes deux valeurs propres quasi dégénérées, associées aux directions XX et YY. Les valeurs propres obtenues pour l’oxygène sont très proches de celles du cas de l’eau. Le passage d’une molécule d’eau à un isopropanol n’a donc pas de grande influence sur le tenseur anisotropique longitudinal. Pour l’hydrogène, la valeur selon l’axe ZZ (voir Table 4.23) se rapproche de la valeur moyenne entre les deux hydrogènes observée pour l’eau. Le tenseur n’est donc pas impacté par le changement d’environnement dû à l’introduction de l’isopropanol.

Tenseur anisotropique longitudinal T_{zz}	
Oxygène	Hydrogène
-0.501	5.43

TABLE 4.23 – Moyenne du tenseur anisotropique longitudinal obtenue à partir des valeurs propres issues de la diagonalisation du tenseur $\mathcal{D}_{\text{Hyperfin}}$ pour le système ProHance+Isopropanol. Les valeurs sont reportées en MHz.

4.10.3 Dépendance du tenseur anisotropique à la distance Gd-X : Comparaison avec l’approximation du dipôle ponctuel

L’étude de ce nouveau système permet de revenir sur l’approximation du dipôle ponctuel, et d’en tester la validité avec la nouvelle molécule coordinante.

Les figures reportées en 4.25 montrent pour les résultats issus des calculs de structure électronique une dépendance du tenseur anisotropique longitudinal à la distance Gd-X pour le cas de l’hydrogène. Concernant l’oxygène, la dépendance à la distance à l’ion semble disparaître avec la nouvelle molécule coordinante. Contrairement au cas ProHance+H₂O, l’évolution du terme anisotropique issu des calculs de structure électronique ne suit pas celle des valeurs issues de l’approximation du dipôle ponctuel. L’approximation du dipôle ponctuel reste tout à fait valable pour l’hydrogène, mais ne peut pas être appliquée à l’oxygène, puisque même pour la tendance générale l’évolution du tenseur n’est pas reproduite alors que c’était le cas pour le système ProHance+H₂O. Dans le cas du système ProHance+isopropanol, le terme isotropique porté par l’oxygène est de même plus fort que dans le cas de la coordination par l’eau. Or, l’approximation du dipôle pontuel négligeant l’effet de la distribution de spin, elle n’est valide que pour une constante de contact de Fermi proche de zéro. La perte d’évolution du terme anisotropique est peut être une conséquence directe de ce contact de Fermi plus important. La polarisation sur l’atome d’oxygène est probablement aussi plus forte que dans le cas de l’eau, ce qui pourrait expliquer cette différence de comportement du tenseur anisotropique.

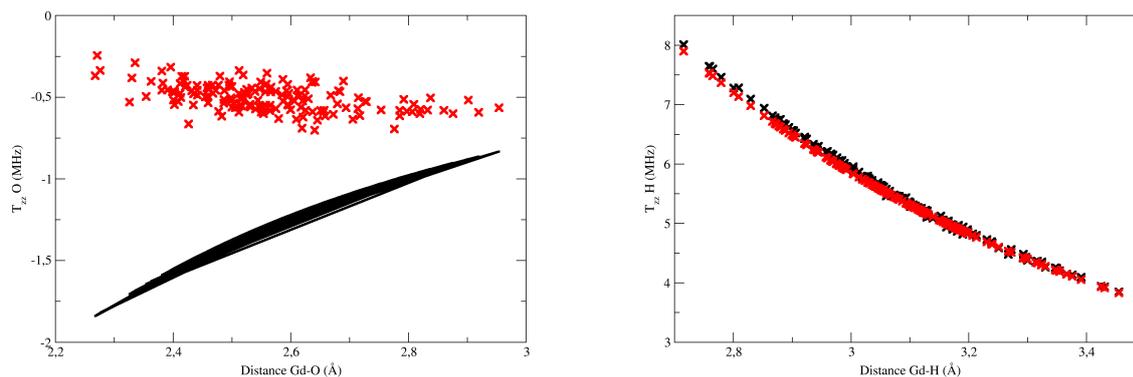


FIGURE 4.25 – Valeurs de T_{zz} pour O (à gauche) et H (à droite) en fonction de la distance au gadolinium. Cas du système ProHance+Isopropanol. Les grandeurs en rouge sont issues des calculs SE, et en noir de l'approximation DP.

On remarque que nous avons un très bon échantillonnage des distances Gd-X, et dans le cas de l'hydrogène, nous avons une concordance entre les résultats des calculs SE et ceux issus de DP.

4.10.4 Utilisation du modèle de décomposition en variables collectives

Dans le cas du système ProHance+H₂O, nous avons construit un modèle permettant de reconstruire des valeurs de tenseur anisotropique longitudinal issues des calculs de structure électronique à partir de variables collectives de type géométrique. En appliquant le même choix de variables, nous avons essayé de reproduire les valeurs de tenseurs pour ce nouveau système. Dans les différentes variables décrites précédemment, les atomes H₁ et H₂ sont à remplacer respectivement par H et C les deux atomes liés à l'oxygène de l'isopropanol coordinant Gd. Le tenseur reconstruit pour l'oxygène à partir des variables ainsi choisies ne reproduit pas correctement les valeurs évaluées par les calculs SE, comme montré en figure 4.26. Il manque dans les variables collectives un mode fortement corrélé à la constante isotropique. Par contre, les T_{zz} pour l'hydrogène sont bien reproduits (voir Figure 4.26), avec toujours quelques écarts plus importants pour les valeurs extrêmes.

J'ai donc analysé uniquement le tenseur anisotropique de l'hydrogène en terme de contribution des différentes variables collectives. Les intensités attribuées à chacune des variables collectives pour la définition du tenseur de l'hydrogène sont données en Table 4.24.

	$I(\theta_1)$	$I(\theta_2)$	$I(\theta_3)$	$I(\theta_4)$	$I(\theta_5)$	$I(\theta_6)$
H	11.0	54.5	30.6	2.77	0.305	0.835

TABLE 4.24 – Intensités relatives des variables collectives θ_i dans l'expression du tenseur T_{zz} pour le système ProHance+Isopropanol. Les valeurs sont exprimées en pourcentage.

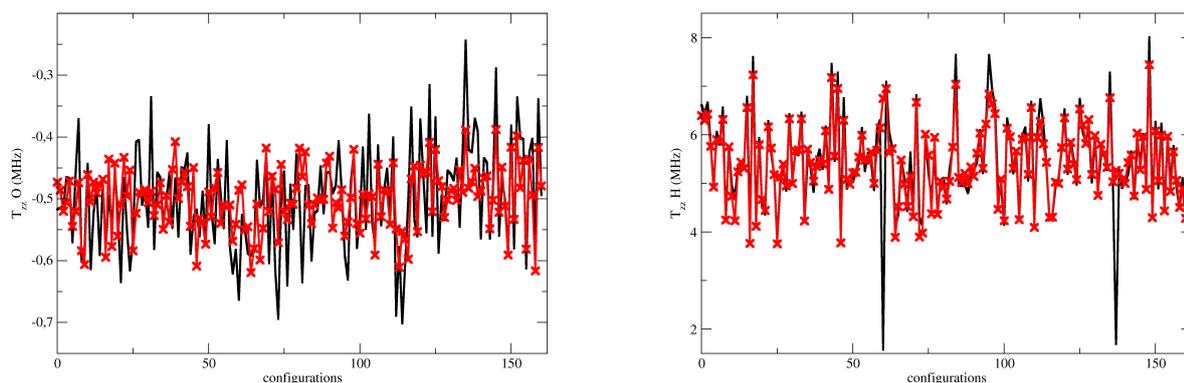


FIGURE 4.26 – Valeurs du tenseur T_{zz} de O (à gauche) et H (à droite) pour différentes configurations du système ProHance+Isopropanol. Les résultats SE (noir) sont comparés aux grandeurs reconstruites (rouge).

Les poids estimés sont d’une importance similaire pour les trois premières variables collectives ($\theta_1, \theta_2, \theta_3$), ce qui diffère des poids obtenus dans le cas du ProHance+H₂O. La connaissance du placement dans l’espace de la molécule par rapport au gadolinium est donc primordiale.

4.11 Etude des interactions hyperfines dans le cas du ligand DO3AP

La dynamique moléculaire *ab initio* d’un ligand phosphoré DO3AP a été détaillée au cours du Chapitre 3. Des configurations ont été régulièrement extraites le long de cette dynamique, et des calculs de structure électronique ont été réalisés sur des géométries choisies selon les mêmes critères que pour le ProHance. Afin de limiter le coût de ces calculs, 142 configurations ont été extraites toutes les 144 fs le long de la trajectoire (approche nskip 100). Ce parti pris permettra d’échantillonner suffisamment la dynamique, mais il ne sera pas possible de retrouver sur l’origine des fluctuations rapides du tenseur anisotropique.

4.11.1 Evolution du tenseur isotropique

Les valeurs du terme de contact pour le système DO3AP sont reportées dans le tableau 4.25. Le terme isotropique est moins fort sur l’oxygène coordinant que dans le cas du système ProHance, et la valeur moyenne du terme porté par les hydrogènes est par contre plus importante, ce qui implique une densité de spin moins forte sur l’oxygène, mais mieux répartie sur les deux hydrogènes. La diminution du terme isotropique de l’oxygène s’explique par un angle d’orientation de la molécule d’eau coordonnée moins grand que dans le cas du ProHance. En effet, nous avons vu au Chapitre 3 que cet angle était en moyenne de 113°, ce qui implique une plus forte contribution de type *p-pur* de l’oxygène, et donc une diminution du terme isotropique.

A_{iso} - DO3AP + H ₂ O					
O		H ₁		H ₂	
Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type
0.259	± 0.187	0.0551	± 0.0348	0.0771	± 0.0379
A_{iso} - ProHance + H ₂ O					
O		H ₁		H ₂	
Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type
0.452	± 0.220	0.0498	± 0.0521	0.101	± 0.0481

TABLE 4.25 – Valeurs moyennes et écart-types du terme isotropique A_{iso} obtenus après calculs de structure électronique par l’approche nskip100, à l’aide de la fonctionnelle PBE0 et en tenant compte des effets relativistes de type scalaire pour le système DO3AP. Les résultats sont exprimés en MHz.

Une dépendance du terme isotropique à la distance à l’ion métallique est toujours observée, pour l’oxygène comme pour les deux hydrogènes de la molécule d’eau (voir Figure 4.27).

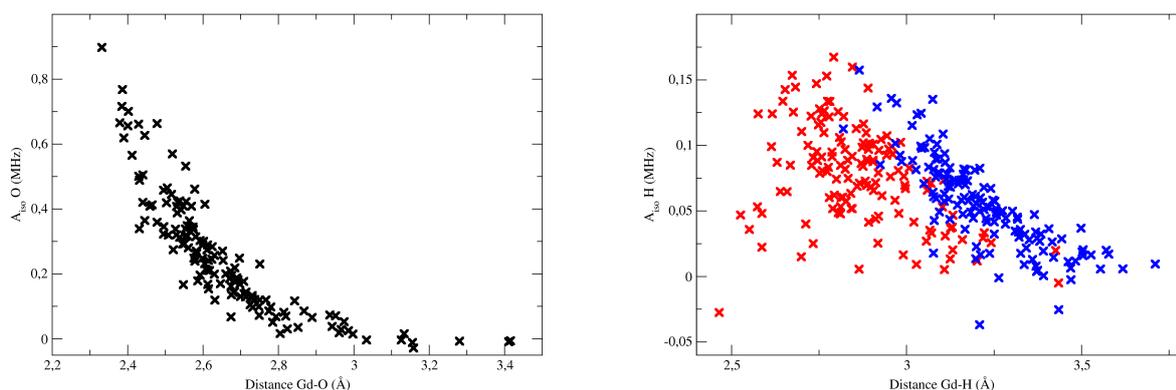


FIGURE 4.27 – Valeurs du terme isotropique des atomes O (noir), H₁ (bleu) et H₂ (rouge) en fonction de la distance au gadolinium pour le système DO3AP.

Le terme de contact de Fermi est également dépendant de l’angle entre l’axe Gd-O et la bissectrice de la molécule d’eau, mais aucune dépendance n’est observée dans le cas des hydrogènes (voir Figure 4.28). Nous retrouvons ici les tendances obtenues dans le cas du système ProHance+H₂O.

4.11.2 Evolution du tenseur anisotropique

Les calculs réalisés permettent d’extraire les valeurs propres et les vecteurs propres du tenseur anisotropique.

Comme défini précédemment, la diagonalisation de la moyenne des matrices du tenseur permet d’extraire les valeurs propres pour l’oxygène et les hydrogènes de la molécule d’eau

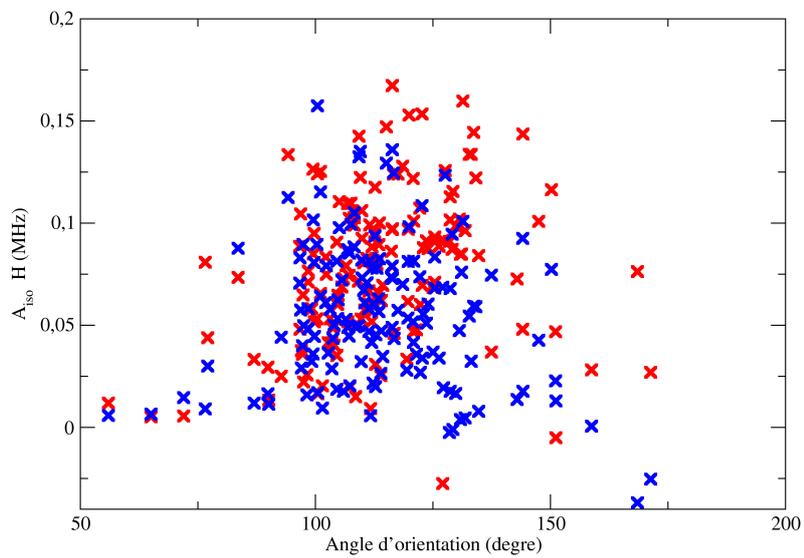
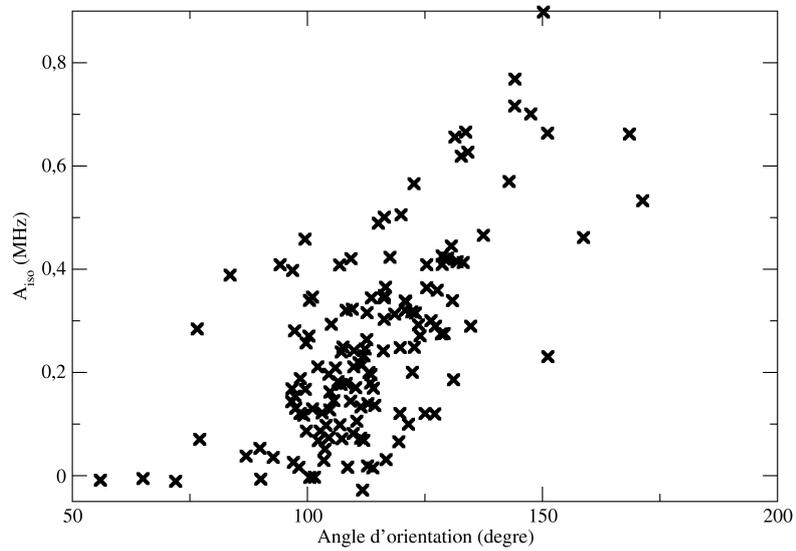


FIGURE 4.28 – Valeurs du terme isotropique des atomes O (noir), H_1 (bleu) et H_2 (rouge) en fonction de l'angle d'orientation de H_2O pour le système DO3AP.

Axe	DO3AP + H ₂ O			ProHance + H ₂ O		
	O	H ₁	H ₂	O	H ₁	H ₂
XX	0.506	-2.41	-3.33	0.560	-2.46	-3.19
YY	0.479	-2.33	-3.40	0.530	-2.40	-3.29
ZZ	-0.985	4.74	6.73	-1.09	4.86	6.49

TABLE 4.26 – Moyenne des valeurs propres obtenues après diagonalisation du tenseur $\mathcal{D}_{\text{Hyperf}}_{\text{fin}}$ pour les trois atomes de la molécule d'eau coordonnée. Cas du système DO3AP. Les valeurs sont reportées en MHz.

coordonnée, et d'attribuer ces valeurs propres à des axes propres du tenseur. Les résultats sont reportés dans le tableau 4.26. On obtient deux valeurs propres quasi dégénérées dans chacun des cas, qui sont associées aux directions XX et YY. Les valeurs propres obtenues pour les trois atomes sont proches de celles du ProHance, le changement de ligand avec l'introduction d'un groupe phosphoré n'a pas de grande influence sur le tenseur anisotropique longitudinal.

Après soustraction du terme A_{iso} , pour les trois atomes, les valeurs selon l'axe ZZ (voir Table 4.27) se rapprochent des valeurs des deux hydrogènes pour le ProHance, de même, le tenseur n'est donc pas impacté par le changement d'environnement dû à l'introduction du groupe phosphoré.

Tenseur anisotropique longitudinal T_{zz}		
Oxygène	Hydrogène 1	Hydrogène 2
-0.75	4.9	6.9

TABLE 4.27 – Moyenne du tenseur anisotropique longitudinal obtenue à partir des valeurs propres issues de la diagonalisation du tenseur $\mathcal{D}_{\text{Hyperf}}_{\text{fin}}$ pour le système DO3AP. Les valeurs sont données en MHz.

4.11.3 Comparaison avec l'approximation du dipôle ponctuel

L'étude de ce nouveau ligand permet de revenir sur l'approximation du dipôle ponctuel, et d'en tester la validité dans le cas de l'introduction d'un groupement phosphoré. Pour ce faire, nous avons comparé (voir Figure 4.29) les valeurs du tenseur T_{zz} obtenues pour différentes configurations des hydrogènes de la molécule coordonnée par les approches DP et SE.

Ces figures montrent la validité de l'approximation du dipôle ponctuel pour les hydrogènes. Ainsi, cette approximation reste valide dans le cas des hydrogènes que l'on change le ligand, ou que l'on change la nature de la molécule coordinante.

On s'intéresse également au cas de l'oxygène en figure 4.30, qui montre un comportement très différent du tenseur anisotropique pour les distances Gd-O comprises entre 2.3 et 3 Å. Le comportement est alors semblable à celui qui avait été obtenu dans le cas du ProHance coordonné à l'isopropanol. Mais pour des distances Gd-O au-delà de 3 Å, on observe une concordance des résultats obtenus pour l'approche DP et les calculs SE qui n'avait été observée pour aucun

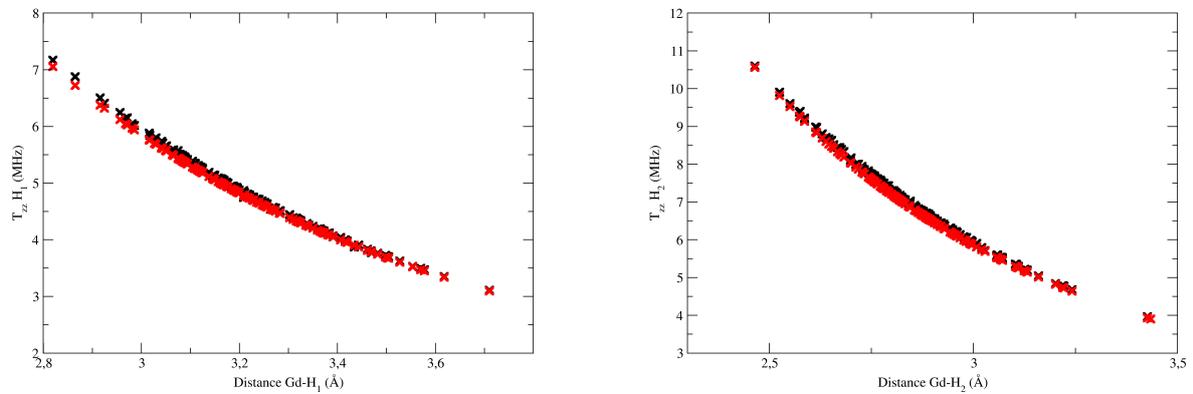


FIGURE 4.29 – Valeurs de T_{zz} pour H_1 (à gauche) et H_2 (à droite) en fonction de la distance au gadolinium. Cas du système DO3AP. Les grandeurs en rouge sont issues des calculs SE, et en noir de l’approximation DP.

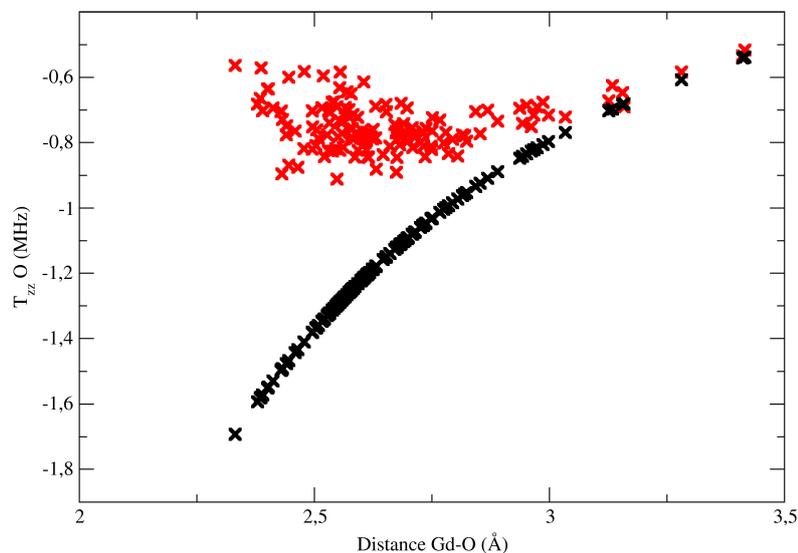


FIGURE 4.30 – Valeurs de T_{zz} pour l’oxygène en fonction de la distance au gadolinium. Cas du système DO3AP. Les grandeurs en rouge sont issues des calculs SE, et en noir de l’approximation DP.

autre système. Le terme de Fermi est moins fort sur l'oxygène que dans les cas précédent ce qui peut expliquer la concordance observée. Ce système est le premier où les calculs de structure électronique et l'approche DP donnent les mêmes valeurs (pour une distance Gd-O supérieure à 3 Å), il s'agit d'ailleurs du premier système où une telle distance est observée. Une étude approfondie de la structure électronique du système pourrait permettre d'expliquer ce phénomène.

4.11.4 Utilisation du modèle de décomposition en variables collectives

En appliquant le choix de variables collectives définies précédemment dans le cadre du modèle du tenseur anisotrope, nous avons essayé de reproduire les valeurs de tenseurs pour ce nouveau système. Les résultats sont présentés en figure 4.31 pour les deux hydrogènes de la molécule d'eau coordonnée. Les variables collectives, qui sont les mêmes que pour le système ProHance+H₂O, ne permettent pas de reproduire les valeurs de tenseur anisotrope pour l'oxygène.

Par contre, le tenseur longitudinal de chaque hydrogène est bien reproduit, malgré quelques écarts pour les valeurs extrêmes.

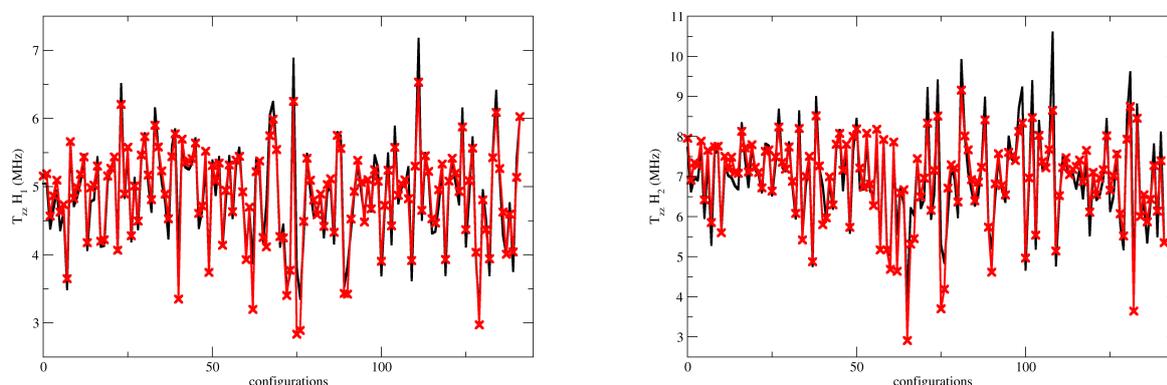


FIGURE 4.31 – Valeurs du tenseur T_{zz} de H₁ (à gauche) et H₂ (à droite) pour différentes configurations de la molécule d'eau coordonnée au système DO3AP. Les résultats SE (noir) sont comparés aux grandeurs reconstruites (rouge).

Pour les hydrogènes par contre, nous pouvons analyser les poids attribués à chacune des variables collectives pour les tenseurs longitudinaux. La méthode de décomposition donne accès à des intensités relatives qui permettent de reconstruire les tenseurs correctement. Ces valeurs sont tabulées en 4.28.

Ce modèle de décomposition en variables collectives donne un poids prépondérant aux variables de position de la molécule d'eau ($\theta_1, \theta_2, \theta_3$). Les intensités obtenues ici sont comparables aux poids donnés aux variables pour le système ProHance+H₂O. Ce qui est naturel étant donné que l'approximation du dipôle ponctuel est correcte, ce qui implique que seules les géométries du complexe et de la molécule d'eau interviennent dans l'évaluation du tenseur.

	I(θ_1)	I(θ_2)	I(θ_3)	I(θ_4)	I(θ_5)	I(θ_6)
H ₁	25.0	67.5	5.93	0.0565	0.00291	1.51
H ₂	23.7	48.6	27.6	0.116	0.00954	0.0241

TABLE 4.28 – Intensités relatives des variables collectives θ_i dans l’expression du tenseur T_{zz} pour le système DO3AP. Les valeurs sont exprimées en pourcentage.

4.12 Conclusion

Cette étude concernant l’évolution et les valeurs du tenseur hyperfin le long d’une dynamique Car-Parrinello, a permis d’établir plusieurs résultats intéressants, et a aussi fait ressortir certaines limites de la dynamique *ab initio*.

En effet, la dynamique, bien que relativement longue pour une dynamique *ab initio* (puisque nous avons pu travailler sur une simulation de quelques 25 ps), n’a pas permis de conclure sur les mouvements du composé ayant un impact significatif sur la relaxation de spin des protons de la molécule d’eau, phénomène qui nous intéresse dans le cadre de l’imagerie médicale.

Par contre, les petits mouvements internes de la molécule d’eau coordonnée ont pu être observés. Ainsi, nous avons pu isoler les mouvements de vibration et de libration de la molécule d’eau, en les identifiant clairement à l’aide d’une décomposition selon des variables collectives choisies. Nous avons alors pu déterminer le poids de chacun des mouvements dans l’expression du tenseur anisotropique.

De plus, les résultats concernant la comparaison entre l’approximation dipolaire et les calculs de structure électronique sont aussi intéressants. Tout d’abord, notre dynamique étant pour cela suffisamment longue, nous avons un très bon échantillonnage des structures du système, le recours à l’approximation DP permet alors d’améliorer la statistique. Nos résultats ont pu confirmer que l’approximation du dipôle ponctuel était tout à fait correcte dans le cas de l’hydrogène pour chacun des systèmes étudiés. Il semble donc raisonnable de l’appliquer pour définir l’interaction hyperfine des protons avec l’ion métallique. Par contre, cette méthode est mise en défaut pour modéliser l’interaction entre Gd et l’oxygène coordonnant. Dans le cas du ProHance+H₂O, nous avons généré une nouvelle approximation dérivée de l’approximation du dipôle ponctuel, qui permet de la corriger par application d’un simple facteur multiplicatif. Pour les autres systèmes étudiés, l’approximation du dipôle ponctuel ne permet pas de récupérer l’évolution du tenseur. D’ailleurs, un tel écart à l’approximation n’avait encore jamais été observé. L’écart au dipôle ponctuel pour l’oxygène peut en partie être expliqué par l’absence de prise en compte de la polarisation dans l’approximation, mais cela n’explique pas les comportements différents observés pour les systèmes ProHance+Isopropanol et DO3AP+H₂O.

Pour le système ProHance+H₂O, une méthode de décomposition a permis de conclure qu’une définition du tenseur à l’aide de variables géométriques permettait de reproduire de

manière fiable les valeurs du tenseur anisotropique. Ces variables font intervenir la notion de structure interne de la molécule d'eau grâce aux distances oxygène - hydrogène et à l'angle de pliage (*bend*) de la molécule. Mais ces mêmes variables se sont révélées insuffisantes pour décrire les oxygènes coordinants des autres systèmes étudiés.

Au delà de la correction apportée par la prise en compte de la structure interne, il semble indispensable d'avoir comme objectif d'introduire l'effet de polarisation dans l'étude. Son adjonction pourrait être envisagée à l'aide d'une étude parallèle permettant de suivre les centres de Wannier le long de la trajectoire, et d'en tirer une nouvelle variable collective dite "électronique" qui pourrait rendre compte de cet effet.

Nous avons également pu définir un tenseur moyen longitudinal, ainsi que la constante de contact de Fermi moyenne pour chacun des atomes mis en jeu dans la relaxation, à partir des valeurs issues des calculs de structure électronique. De plus, nous avons pu isoler une différence de comportement pour les deux hydrogènes de la molécule d'eau coordonnée tout au long de la trajectoire. En effet, chacun de ces deux hydrogènes a sa propre dynamique, et il est donc important de décrire l'un et l'autre, et de différencier leur comportement. L'hydrogène que nous avons communément appelé H_1 , se situe plus loin du gadolinium, il subit donc moins d'effets de sa part, permettant la formation de liaisons hydrogènes de manière plus régulière que pour l'hydrogène nommé H_2 . Ce phénomène a un impact direct sur la relaxation aux temps courts puisque la fréquence de vibration de chaque liaison O-H est différente, et la décorrélation s'effectue en des temps différents pour chacune de ces liaisons.

Chapitre 5

Zero-Field Splitting

Comme je l'ai expliqué au cours du **Chapitre 2**, en l'absence de champ magnétique, les niveaux énergétiques de spin des atomes subissent une levée de dégénérescence, et cet effet se nomme Zero-Field Splitting (ZFS). Celui-ci est très largement étudié dans le cadre de complexes métalliques (principalement pour les complexes de nickel et de manganèse) [164–185]. La modulation du ZFS qui provient de la perturbation du champ de ligand par rotation, vibration ou d'autres mouvements de l'environnement est une des causes principales de la relaxation électronique.

Selon la théorie Solomon-Bloemberger-Morgan [107, 108, 186], la relaxation nucléaire est liée à la relaxation de spin électronique. La relaxation électronique agit comme une source de la modulation de l'interaction hyperfine électron-noyau.

Parmi les grandeurs servant à caractériser la relaxation électronique, le temps de relaxation électronique longitudinale (T1e) joue un rôle prépondérant dans l'efficacité de l'agent de contraste[184]. Malheureusement, elle n'est pas accessible expérimentalement puisque la RPE en onde continue ne permet que l'étude du terme de relaxation électronique transverse (T2e).

A bas champ, la relaxation RMN des complexes de Gadolinium utilisés en imagerie médicale est fortement influencée par la relaxation de spin des électrons non appariés du gadolinium. Il est donc intéressant de chercher à expliquer l'impact du ligand sur ce phénomène.

Dans le cadre de l'imagerie médicale, le gadolinium est utilisé de manière privilégiée dans les agents de contraste IRM car son temps de relaxation électronique longitudinale ($> 10^{-8}$ s aux champs usuels de l'imagerie) est relativement long par rapport aux temps caractéristiques des mouvements moléculaires. Malgré l'impact important de ce temps de relaxation, les facteurs structuraux de l'agent de contraste gouvernant sa valeur ne sont pas encore bien connus. Le ZFS qui détermine ce temps de relaxation verrait son amplitude et ses fluctuations temporelles influencées respectivement par la symétrie et la rigidité du complexe selon des travaux menés par Koenig *et al.* sur des complexes de Gd(III) [103, 187, 188].

Borel *et al.* [179] ont déjà étudié l'influence de l'isomérisation du ligand DOTA, et ont remarqué une amplitude du ZFS très proche pour les deux isomères dit SA et TSA du DOTA.

Le ZFS peut être décomposé en deux contributions, associées à deux temps caractéristiques, qui correspondent à un terme de ZFS statique et un terme transitoire. La première des

contributions résulte de la fluctuation du champ de ligand moyen (dans un référentiel lié au complexe) résultant du mouvement de rotation brownien de ce complexe [189], la seconde est due aux fluctuations du champ de ligand dues aux collisions du complexe avec les molécules d'eau environnantes. Souvent, les données expérimentales concernant le ZFS ne permettent pas de distinguer ces deux contributions et proposent une valeur globale du ZFS. Néanmoins, des approches récentes théoriques ou combinant expérience et théorie [190], permettent de mettre en évidence l'un ou l'autre des deux termes. Merbach *et al.* ont étudié différents complexes [191, 192] par RMN ^{17}O , RPE et dispersion de relaxation magnétique nucléaire. Cela permet d'aborder le problème de la relaxation électronique de différentes manières, en vue de combiner les informations récoltées. Les auteurs ont alors postulé des expressions empiriques (*ad hoc*) de la relaxation électronique permettant de reproduire leurs données expérimentales. Ces différentes études ont amené à supposer un temps de décorrélation du ZFS statique supérieur à une cinquantaine de picosecondes, et un temps de décorrélation du ZFS transitoire estimé à quelques picosecondes [8]. Odelius *et al.* ont réalisé une étude théorique sur les fluctuations du ZFS d'un complexe de Ni(II) en solution [193], et ont obtenu des temps beaucoup plus courts que ceux qui avaient été précédemment postulés, la décorrélation étant effective en moins de 0.1 ps.

Plusieurs chercheurs ont pointé le fait que la relaxation électronique doit encore être étudiée [33], tant d'un point de vue expérimental que théorique afin de distinguer l'impact de chacune des contributions : statique et transitoire. De plus, il est intéressant de chercher à prédire l'évolution de ce temps relaxation électronique en fonction des ligands utilisés comme chélatants dans le cadre de l'IRM. Mais nos systèmes étant de symétrie quasi-sphérique, le ZFS est très petit, ce qui rend son étude difficile et nous offre un véritable challenge. Dans ce chapitre, nous commencerons par un rappel rapide des équations liées au ZFS, puis les résultats obtenus seront présentés pour chaque système étudié.

5.1 Approche théorique

Le zero-field Splitting (ZFS) correspond à la levée de dégénérescence à champ nul des niveaux d'énergie électronique. Ce phénomène est décrit par un hamiltonien de spin :

$$H_{\text{ZFS}} = S.\mathcal{D}.S \tag{5.1}$$

où S est l'opérateur de spin électronique sur la fonction d'onde effective du système, et \mathcal{D} est une matrice correspondant au tenseur du zero-field splitting.

Dans le cadre de la théorie des perturbations au second ordre, le ZFS possède deux contributions : un terme de premier ordre qui implique l'interaction dipolaire directe de type spin-spin entre des paires d'électrons, et un terme du second ordre découlant du couplage spin-orbite. Plusieurs équipes se sont intéressées à la contribution de type spin-spin du ZFS [175, 194, 195]. Le terme de couplage spin-orbite, découlant de calculs au second ordre en théorie des perturbations en fait un terme plus difficile à calculer [196, 197]. Michl *et al.* ainsi que Vahtras *et al.* ont

développé une méthode permettant de calculer les contributions du ZFS avec une grande précision à l'aide de calculs d'interaction de configuration (CI) ou multiconfigurationnels (MCSCF). Ces calculs étant très coûteux, la méthode ne peut être appliquée à de gros systèmes. Dans le cadre de la DFT, un traitement perturbatif du couplage spin-orbite a été suggéré par Pederson et Khanna (PK) [198]. L'énergie perturbative au second ordre du couplage spin-orbite (SOPT2) est de la forme :

$$\mathcal{E}^{\text{SOPT2}} = \sum_b \frac{\langle \Psi_0 | H | \Psi_b \rangle \langle \Psi_b | H | \Psi_0 \rangle}{\mathcal{E}_0 - \mathcal{E}_b} \quad (5.2)$$

avec Ψ_0 et Ψ_b les configurations mono-électroniques fondamentale et excitées, et \mathcal{E}_0 et \mathcal{E}_b les énergies fondamentale et excitées correspondantes. Cette expression peut être réécrite sous forme d'un hamiltonien de spin :

$$H_{\text{ZFS}} = S \cdot \mathcal{D} \cdot S \quad (5.3)$$

avec \mathcal{D} la matrice ZFS et S la matrice de spin dans le référentiel du laboratoire. Nous discuterons par la suite l'efficacité de la méthode PK qui a été contestée pour plusieurs systèmes.

Une autre méthode de calcul des contributions spin-orbite a été implémentée dans le logiciel ORCA [125, 126] que nous avons utilisé. Il s'agit de la méthode aux équations couplées (Coupled-Perturbed) [128], dans laquelle les préfacteurs des termes du *spin-flip* sont corrigés et un jeu d'équations couplées pour la perturbation spin-orbite est résolu. Le traitement du terme spin-orbite reste encore très controversé [128, 199]. Les résultats obtenus pour chacune de ces deux méthodes seront détaillés et commentés dans la suite de ce chapitre pour l'agent de contraste ProHance.

Dans le cas des deux méthodes mentionnées, l'hamiltonien de spin H_{ZFS} (eq.5.4) peut être réécrit dans un référentiel permettant la diagonalisation de la matrice \mathcal{D} :

$$H_{\text{ZFS}} = S' \cdot \mathcal{D}_{\text{diag}} \cdot S' \quad (5.4)$$

avec S' la matrice de spin dans un référentiel approprié. Les valeurs propres issues de la diagonalisation de la matrice du tenseur ZFS sont associées aux axes x, y, z selon la convention $|D_{zz}| > |D_{yy}| > |D_{xx}|$. On introduit deux paramètres du ZFS, qui sont définis comme $D = D_{zz} - \frac{1}{2}(D_{xx} + D_{yy})$ et $E = \frac{1}{2}(D_{xx} - D_{yy})$. Le paramètre D ainsi construit correspond au paramètre axial du ZFS, et le paramètre E renvoie au facteur de rhombicité du système étudié. Ce terme E est donc très faible quand les systèmes considérés sont de symétrie axiale, nous discuterons ce point pour chaque système étudié. Concernant la levée de dégénérescence des niveaux énergétiques, le terme D induit la levée de dégénérescence en décomposant en terme de doublets de Kramer, et le terme E induit une seconde levée de dégénérescence cette fois en séparant les doublets de Kramer.

Les termes D et E permettent de définir l'amplitude Δ du ZFS :

$$\Delta = \sqrt{\frac{2}{3}D^2 + 2E^2}. \quad (5.5)$$

Dans cette étude, nous avons considéré que le repère du laboratoire était assimilable au repère moléculaire, ce qui est justifié pour nos systèmes puisque le temps de simulation est

assez court pour négliger la rotation du complexe. Ainsi, nous avons pu décomposer le ZFS en une contribution statique et une contribution transitoire. La contribution statique du Zero-Field Splitting est définie comme la moyenne $\mathcal{D}_{\text{statique}} = \mathcal{D}_{\text{moy}}^{\text{réf mol}}$ du tenseur ZFS représenté dans le référentiel lié à la molécule. La contribution transitoire peut alors être définie pour chaque configuration comme l'écart instantané à la contribution statique $\mathcal{D}_{\text{transitoire}} = \mathcal{D}_{\text{instantané}} - \mathcal{D}_{\text{statique}}$.

5.2 Détermination de l'environnement de calcul

Comme pour les calculs d'interaction hyperfine, des calculs préliminaires ont été réalisés afin de définir au mieux les conditions de calculs, et de connaître les paramètres influençant de manière notable la valeur du ZFS. L'utilisation de la DFT pour décrire différents systèmes a été validée par différentes études préalables [199–201]. Une autre étude, réalisée par Kubica *et al.* [202], a mis en évidence des problèmes liés à l'utilisation de la DFT pour plusieurs complexes de nickel(II). Dans l'ensemble de ces études, les systèmes pour lesquels la DFT a donné des résultats raisonnables ont une structure électronique de type d^5 , l'orbitale d étant donc à moitié pleine. Dans notre cas, le gadolinium possède une structure analogue avec la moitié de sa couche $4f$ remplie ($4f^7$), ce qui nous permet de penser que la DFT est pertinente pour l'étude de nos complexes de gadolinium. Il faut en premier lieu choisir une fonctionnelle DFT permettant de reproduire au mieux la physique du système. Ensuite, il faut choisir une base suffisamment grande pour décrire correctement les atomes. Enfin, les deux méthodes de calcul du ZFS développées précédemment étant implémentées dans ORCA [125, 126], il faut évaluer les différences qu'impliquent chacune des deux méthodes. Les résultats obtenus vont nous donner accès aux deux paramètres du ZFS : le paramètre D qui renvoie à la composante axiale du ZFS, et le paramètre E qui renvoie à la composante de rhombicité du système.

5.2.1 Système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$

La première étude que j'ai réalisée a porté sur notre système test : le gadolinium entouré de huit molécules d'eau situées chacune à une distance de 2.40 Å (voir Figure 4.1 p100).

Effet du choix de la fonctionnelle

Le premier test porte sur l'influence de la fonctionnelle choisie. Nous avons ici accès uniquement aux valeurs de la composante D du tenseur. Puisque le système a un axe de symétrie d'ordre supérieur ou égal à 3, la composante E est nulle. Les calculs effectués permettent la décomposition de la composante D en une composante résultant des interactions spin-spin (D_{ss}), et une autre venant des interactions spin-orbite (D_{so}). Les valeurs obtenues pour chacune des deux contributions sont comparées pour chaque fonctionnelle étudiée dans le tableau 5.1.

Elles montrent une similarité des valeurs de la composante spin-spin pour chaque fonctionnelle testée. Par contre, les valeurs varient beaucoup pour la composante spin-orbite. Les fonctionnelles GGA et méta-GGA donnent des résultats semblables, mais les fonctionnelles

Fonctionnelle	D_{ss}	D_{so}
PBE (GGA)	0.012	-0.027
PBE0 (Hybride)	0.012	-7.5
BLYP (GGA)	0.012	-0.020
B3LYP (Hybride)	0.013	-7.2
TPSS (méta-GGA)	0.013	-0.0070

TABLE 5.1 – Influence de la fonctionnelle DFT sur le calcul des composantes spin-spin et spin-orbite de la composante axiale du ZFS (valeurs exprimées en cm^{-1}). Les calculs ont été réalisés sur une configuration moyenne avec une base TZVPP, des orbitales naturelles, et la méthode PK sur le système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$

hybrides donnent une valeur de la composante spin-orbite qui semble très surestimée. Pourtant, Zein et Neese [129] n'ont pas observé de différence sur les systèmes de manganèse qu'ils ont étudiés. Les résultats étant analogues pour les fonctionnelles GGA et également pour la fonctionnelle méta-GGA utilisée, il semble raisonnable de considérer que les calculs GGA et méta-GGA sont les plus proches de la réalité. De plus, l'ion Gd^{3+} ayant un moment cinétique orbital total $L=0$, on s'attend à un ZFS faible, ce qui n'est pas le cas au vu des valeurs du paramètre D obtenues à l'aide des fonctionnelles hybrides. On peut penser que ces fonctionnelles ne sont pas adaptées au calcul de ZFS pour notre système.

Influence du choix de la méthode de calcul : CP vs PK

Le calcul du ZFS a été implémenté de deux manières différentes dans le logiciel ORCA [125, 126] que nous avons utilisé. La méthode PK (Pederson et Khanna) consiste à développer de manière perturbative au second ordre les composantes de type spin-orbite du ZFS. La méthode CP (Coupled-Perturbed) est une méthode aux équations perturbatives couplées, dérivant de la théorie de la réponse linéaire. L'efficacité de l'une ou l'autre des deux méthodes semble système dépendant. En effet, Pederson et Khanna semblent avoir obtenu des résultats de haute précision avec leur méthode, mais cette dernière a ensuite été critiquée par Reviakine *et al.*. Ils ont constaté un écart de facteur 2 à 4 par rapport aux valeurs obtenues avec la méthode CP sur des métaux de transition. Par ailleurs, plusieurs auteurs ont ensuite remarqué des écarts entre les deux méthodes pour des complexes de $\text{Mn}(\text{II})$, où le ZFS est faible et sous-estimé par l'approche PK. Les préfacteurs des contributions *spin-flip* du spin-orbite sont différents dans l'approche CP, contrairement à l'approche PK pour laquelle certaines contributions résiduelles sont manquantes. Théoriquement, l'approche CP devrait donc donner les meilleurs résultats, mais en pratique, des compensations peuvent rendre l'approche PK meilleure.

Les valeurs obtenues pour le système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8$ avec les deux méthodes sont tabulées (Table 5.2). Les résultats montrent que les deux approches donnent les mêmes valeurs pour les contributions spin-spin, mais que les contributions spin-orbite sont différentes. Quelque soit la méthode utilisée, on retrouve des valeurs très différentes pour les fonctionnelles hybrides, et l'écart entre les grandeurs GGA et méta-GGA tend à se réduire avec le passage de la méthode PK à la

Fonctionnelle	Coupled-Perturbed CP			Pederson-Khanna PK		
	D_{ss}	D_{so}	D_{total}	D_{ss}	D_{so}	D_{total}
PBE	0.0121	-0.316	-0.304	0.0121	-0.0270	-0.0149
PBE0	0.0123	-9.25	-9.24	0.0123	-7.50	-7.49
BLYP	0.0123	-0.326	-0.314	0.0123	-0.0200	-0.00770
B3LYP	0.0126	-8.78	-8.77	0.0126	-7.17	-7.15
TPSS	0.0121	-0.283	-0.271	0.0121	-0.00700	0.00507

TABLE 5.2 – Influence de l’approche de calcul (CP *vs* PK) sur les valeurs des composantes axiales du ZFS pour le système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$. Différentes fonctionnelles ont été utilisées avec une base TZVPP.

méthode CP. Une valeur expérimentale a été relevée par Rast *et al.* [203] sur Gd_{aq} , avec une estimation du ZFS statique à 0.0203 cm^{-1} , et une valeur transitoire de 0.0347 cm^{-1} .

5.2.2 Système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_9^{3+}$: \mathcal{D}_3 *vs* \mathcal{D}_{3h}

Un autre système test a été utilisé pour compléter l’étude préliminaire de l’influence de paramètres de calculs sur le ZFS. Le système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8$ ayant une symétrie axiale d’ordre 4, le paramètre E est nul. Considérer $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_9$ permet d’avoir accès aux valeurs de E . Nous avons étudié deux géométries possibles pour ce complexe, afin de pouvoir discriminer l’influence du système et de la géométrie prise en compte. La géométrie de type \mathcal{D}_3 correspond à une répartition équidistante des molécules d’eau, positionnées à 2.47 \AA , tandis que la structure \mathcal{D}_{3h} correspond à un positionnement des molécules d’eau axiales à 2.46 \AA et à 2.55 \AA pour celles en position équatoriale (voir Figure 5.1).

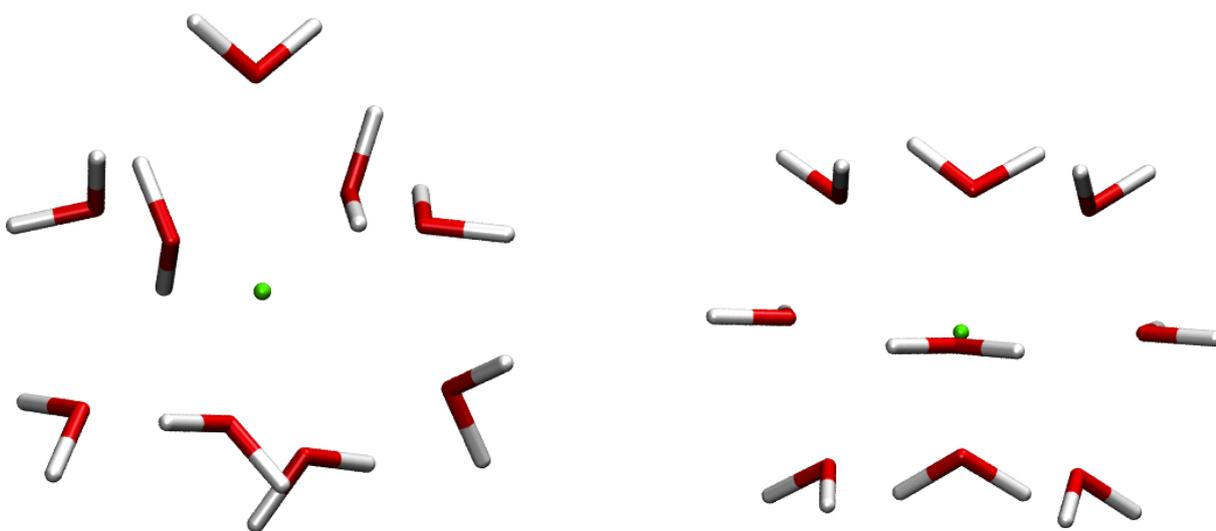


FIGURE 5.1 – Géométries \mathcal{D}_3 (à gauche) et \mathcal{D}_{3h} (à droite) du système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_9^{3+}$.

	Structure \mathcal{D}_3				Structure \mathcal{D}_{3h}			
	D_{ss}	D_{so}	E_{ss}	E_{so}	D_{ss}	D_{so}	E_{ss}	E_{so}
PBE	-0.0046	0.099	-0.000010	0	-0.0029	0.17	-0.00016	0.0070
PBE0	-0.0042	-0.26	0	-0.0030	-0.0033	-3.74	-0.000080	-0.032
TPSS	-0.0046	0.087	-0.000010	0	-0.0031	0.144	-0.00016	0.0070
MP2	-0.00333	1.93	0	0.0060	-0.0027	22.7	-0.00011	0.27

TABLE 5.3 – Influence de la géométrie du système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_9^{3+}$ (\mathcal{D}_3 vs \mathcal{D}_{3h}) sur les valeurs du ZFS. Différentes fonctionnelles ont été utilisées avec une base TZVPP et l'approche CP.

	Structure \mathcal{D}_3				Structure \mathcal{D}_{3h}			
	D_{ss}	D_{so}	E_{ss}	E_{so}	D_{ss}	D_{so}	E_{ss}	E_{so}
PBE	-0.0046	0.044	-0.000010	0	-0.0029	0.099	-0.00016	0.0020
PBE0	-0.0042	-0.36	0	-0.0030	-0.0033	-3.4	-0.00011	-0.033
TPSS	-0.0046	0.032	0	0	-0.0031	0.0070	-0.00016	0.0010
MP2	-0.00333	1.46	0	0.0060	-0.0028	21.4	-0.00010	0.24
B2PLYP	-0.0038	-0.24	0	-0.0050	-0.0030	-2.92	-0.00014	-0.012

TABLE 5.4 – Influence de la géométrie du système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_9^{3+}$ (\mathcal{D}_3 vs \mathcal{D}_{3h}) sur les valeurs du ZFS. Différentes fonctionnelles ont été utilisées avec une base TZVPP et l'approche PK.

Les valeurs des paramètres D et E sont comparées dans le cadre des approches CP et PK pour différentes fonctionnelles dans les tableaux 5.3 et 5.4. Ces résultats montrent que les fonctionnelles hydrides continuent de donner des valeurs pour les contributions spin-orbite très différentes des résultats GGA et méta-GGA. La fonctionnelle B2PLYP (double hybride) présente les mêmes symptômes. L'introduction d'échange exact semble donc à l'origine de ce fort écart dans les contributions spin-orbite. Concernant la composante E , la valeur spin-spin est très faible, et peut donc être considérée quasi identique pour les différentes fonctionnelles utilisées. L'étude de ce système test nous permet d'affirmer que le paramètre E du ZFS est impacté de la même manière que le paramètre D par le choix de la fonctionnelle. En outre, des résultats expérimentaux établis par Rast *et al.* [203] proposent une amplitude du ZFS pour le gadolinium dans l'eau de $0.38 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$. Rast a tabulé cette valeur comme correspondant à celle de $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$, mais plusieurs auteurs s'accordent à dire que la coordination du gadolinium dans l'eau est de 9 et non de 8 [204, 205]. Pour notre étude du système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8^{3+}$, nous obtenons une amplitude de $0.0780 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$ (TPSS/PK) ($4.17 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$ pour TPSS/CP), et pour le système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_9^{3+}$ (TPSS/PK) une amplitude de $0.422 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$ pour la symétrie \mathcal{D}_3 et $0.0640 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$ pour la symétrie \mathcal{D}_{3h} (avec l'approche CP les valeurs de $1.27 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$ pour la symétrie \mathcal{D}_3 et $1.75 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$ pour la symétrie \mathcal{D}_{3h} sont obtenues). La valeur reportée par Rast est donc beaucoup plus proche de celle obtenue par nos calculs pour le système $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_9^{3+}$, ce qui tend à prouver que la coordination du gadolinium dans l'eau est bien de 9. Une autre valeur expérimentale a été obtenue par Powell *et al.* [191], celle-ci indique une valeur de $1.09 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$ pour le gadolinium dans l'eau pour une distance GdO estimée à 2.76 Å. Les variations d'amplitude du ZFS sont donc très sensibles à la distance GdO et les écarts peuvent être très importants pour des systèmes proches.

Il semble donc raisonnable de préférer l'utilisation d'une fonctionnelle GGA ou méta-GGA, plutôt qu'une fonctionnelle hybride. L'étude du système ProHance nous permettra de vérifier cette hypothèse.

5.2.3 Système ProHance

Après avoir évalué l'impact de quelques uns des paramètres de calcul sur des systèmes tests, nous avons procédé de même sur notre système d'intérêt : le ProHance. Afin de déterminer les conditions de calculs à appliquer pour notre étude, nous avons testé à nouveau différentes fonctionnelles, et différentes bases atomiques, et nous avons évalué l'impact du choix de la méthode de calcul des interactions (CP *vs* PK).

Effet du choix de la fonctionnelle

Le tableau 5.5 permet de rendre compte des écarts possibles entre les valeurs des paramètres D et E pour différentes fonctionnelles. De nouveau, deux classes de fonctionnelles se forment : les GGA/méta-GGA et les hybrides. Les résultats des fonctionnelles hybrides sont plus proches des résultats GGA/méta-GGA que dans le cas des systèmes tests, mais elles sont les seules à donner un signe différent pour les contributions spin-spin. Sans valeur expérimentale, il est difficile de porter un jugement sur les valeurs obtenues pour les fonctionnelles GGA et méta-

Fonctionnelle	D_{ss}	D_{so}	D_{total}	E_{ss}	E_{so}	E_{total}
PBE	0.0172	-0.292	-0.275	-0.000990	-0.0320	-0.0330
PBE0	-0.00481	-4.78	-4.78	0.00643	-1.42	-1.42
BLYP	0.0173	-0.304	-0.287	-0.00110	-0.0330	-0.0341
B3LYP	-0.00519	-2.75	-2.76	0.00690	-0.0660	-0.0591
TPSS	0.0167	-0.196	-0.180	-0.00143	-0.0250	-0.0264

TABLE 5.5 – Influence de la fonctionnelle DFT sur le calcul des composantes spin-spin et spin-orbite des composantes axiale et rhombique du ZFS (valeurs exprimées en cm^{-1}). Les calculs ont été réalisés sur une configuration moyenne avec une base TZVPP, des orbitales naturelles, et la méthode PK sur le système ProHance+Eau.

GGA. Néanmoins, une valeur expérimentale a été mesurée pour le ligand DOTA [203], qui est très similaire au ligand du ProHance (HP-DO3A). Les valeurs mesurées donnent un ZFS statique de 0.12 cm^{-1} et un ZFS transitoire de 0.14 cm^{-1} . On peut considérer que la valeur mesurée peut être comparée à la somme des contributions spin-spin et spin-orbite pour le paramètre D qui est prépondérant pour le système. Les fonctionnelles GGA et méta-GGA donnent les valeurs les plus proches du résultat expérimental. Par ailleurs, la fonctionnelle méta-GGA TPSS contient le laplacien de la densité dans l'énergie d'échange-corrélation E_{xc} , permettant une meilleure description de l'énergie. Comme le ZFS est lié à la description des niveaux énergétiques, une meilleure description de l'énergie semble particulièrement importante dans notre cas. La fonctionnelle TPSS a donc été choisie pour l'étude du ProHance.

Impact de la contraction des bases atomiques

Dans les calculs DFT, la fonctionnelle choisie impacte les calculs, mais pas seulement. Les bases atomiques utilisées sont également importantes, et deux choses sont à considérer : la taille de la base atomique et sa contraction.

	D_{ss}	D_{so}	E_{ss}	E_{so}	Temps de calcul monoceur
SVP contracté	0.0178	-0.238	0.00162	-0.0480	$\approx 15\text{h}$
SVP decontracté	0.0170	-0.333	0.00267	-0.0680	$\approx 17\text{h}$
TZVP contracté	0.0178	-0.247	0.00160	-0.0490	$\approx 38\text{h}$
TZVP decontracté	0.0171	-0.330	0.00269	-0.0680	$\approx 46\text{h}$

TABLE 5.6 – Influence de la taille et de la contraction/décontraction des bases atomiques sur le système ProHance+Eau. Les calculs ont été réalisés avec la fonctionnelle TPSS et l'approche CP.

Les valeurs des différentes contributions pour les paramètres D et E reportées dans le tableau 5.6, nous indiquent que le gain réalisé en passant d'une base SVP à une base TZVP est très faible. Par contre, la décontraction des bases permet d'améliorer sensiblement les valeurs obtenues pour les différentes contributions. Les résultats (Table 5.6) nous indiquent également

des temps de calcul beaucoup plus importants pour la grande base, mais un effet faible de la décontraction des bases atomiques. Au vu de ces résultats, nous avons donc choisis d'utiliser des bases atomiques SVP décontractées pour nos calculs.

Impact de la méthode de calcul : CP *vs* PK

TPSS	D_{ss}	D_{so}	E_{ss}	E_{so}
CP-SVP	0.0170	-0.333	0.00267	-0.0680
PK-SVP	0.0165	-0.204	-0.00129	-0.0250
CP-TZVPP	0.0171	-0.332	0.00271	-0.0690
PK-TZVPP	0.0167	-0.196	-0.00143	-0.0250

TABLE 5.7 – Influence de l'approche de calcul (CP *vs* PK) sur les valeurs des composantes axiale et rhombique du ZFS pour le système ProHance+Eau.

Pour mesurer l'impact de la méthode de calcul choisie pour le ProHance, j'ai calculé les contributions spin-spin et spin-orbite des paramètres D et E avec deux bases décontractées différentes. Ces valeurs, reportées dans le tableau 5.7, sont quasiment identiques pour une même méthode de calcul mais changent avec la taille de la base. Une différence plus importante est visible dans le cas d'un passage de la méthode CP à la méthode PK pour une même base. Les valeurs des contributions spin-orbite sont légèrement différentes, et on observe un changement de signe pour la contribution spin-spin du paramètre E .

La différence entre les deux méthodes est un calcul différent des facteurs des différentes contributions du *spin-flip*. On peut donc décomposer les termes de *spin-flip* en fonction des différentes excitations, pour comprendre lesquelles sont responsables des différences observées.

Nous nous sommes donc intéressés aux contributions du *spin-flip*, ORCA [125, 126] permettant une analyse de l'impact des excitations $\alpha\alpha$ (SOMO \rightarrow VMO), $\beta\beta$ (DOMO \rightarrow SOMO), $\alpha\beta$ (SOMO \rightarrow SOMO) et $\beta\alpha$ (DOMO \rightarrow VOMO). Ici, SOMO, DOMO et VMO renvoient respectivement à des orbitales simplement occupées, doublement occupées, et à des orbitales virtuelles. Kubica *et al.* [202] ont remarqué dans le cas de complexes de nickel(II) que les contributions $\alpha\alpha$ et $\beta\beta$ étaient identiques pour les approches CP et PK, mais que les termes $\alpha\beta$ diffèrent d'un facteur 2, et les termes $\beta\alpha$ d'un facteur 1/3. Ces écarts avaient déjà été observés précédemment par Neese [128] dans le cas du dioxygène.

Dans les tableaux 5.8 et 5.9 sont reportés les termes d'excitations pour les deux approches de calcul respectivement, avec une base SVP et TZVPP. On constate tout d'abord que le changement de base ne produit aucun effet sur les valeurs des différents termes, ce qui tend à confirmer que la base SVP est suffisante pour décrire le système. Ensuite, les disparités observées entre les deux méthodes dans le cas de notre système sont différentes de celles qui avaient été relevées dans d'autres systèmes (Ni(II), O₂). Pour les contributions $\alpha\alpha$ et $\beta\beta$ du terme D , les différences observées entre les méthodes sont très faibles. Pour les excitations de type $\alpha\beta$ un facteur 0.87 sépare les méthodes, et un facteur 1.45 sépare les résultats obtenus

Excitations	Coupled-Perturbed (CP)			Pederson-Khanna (PK)		
	D	E	Δ	D	E	Δ
$\alpha\alpha$	-1.00	-0.237	0.883	-1.01	0.00200	0.825
$\beta\beta$	-1.14	-0.257	0.999	-1.14	-0.0100	0.931
$\alpha\beta$	1.16	0.244	1.01	1.01	-0.0370	0.826
$\beta\alpha$	0.646	0.182	0.587	0.938	0.0200	0.766

TABLE 5.8 – Comparaison des méthodes CP et PK pour les valeurs du *spin-flip* sur une configuration moyenne du système ProHance+Eau. Les calculs ont été réalisés avec la fonctionnelle TPSS et une base TZVPP décontractée. Les valeurs sont données en cm^{-1} .

Excitations	Coupled-Perturbed (CP)			Pederson-Khanna (PK)		
	D	E	Δ	D	E	Δ
$\alpha\alpha$	-0.982	-0.233	0.867	-0.988	-0.00700	0.807
$\beta\beta$	-1.12	-0.253	1.01	-1.12	-0.0190	0.916
$\alpha\beta$	1.14	0.240	0.991	0.996	-0.028	0.814
$\beta\alpha$	0.625	0.178	0.569	0.909	0.0300	0.743

TABLE 5.9 – Comparaison des méthodes CP et PK pour les valeurs du *spin-flip* sur une configuration moyenne du système ProHance+Eau. Les calculs ont été réalisés avec la fonctionnelle TPSS et une base SVP décontractée. Les valeurs sont données en cm^{-1} .

pour les excitations $\beta\alpha$. Les excitations de type $\beta\alpha$ sont les seules surestimées dans le cas de la méthode PK, alors que toutes les autres donnent des résultats plus faibles avec cette approche qu'avec l'approche CP. Cette dernière observation va dans le même sens que celle effectuée par Kubica pour le Nickel. Concernant le terme E , l'écart observé est beaucoup plus important, et est quasi constant entre les différentes excitations, on remarque d'ailleurs que l'écart de valeur est beaucoup plus marqué entre les méthodes CP et PK pour une excitation donnée qu'entre les valeurs totales. Les différences sont donc très marquées entre chaque terme pris séparément, mais l'amplitude correspondant est proche. La comparaison des amplitudes Δ des différentes excitations confirme que l'écart entre les approches CP et PK vient principalement du traitement des termes $\alpha\beta$ et $\beta\alpha$. Schmitt *et al.* [199] ont établi que la méthode PK est implémentée avec de mauvais coefficients du *spin-flip*, et que les valeurs du spin-orbite doivent être corrigées d'un facteur $2S/(2S - 1)$, ce qui correspond au facteur $\frac{7}{6} = 1.167$ (facteur de correction de van Wullen : VWC), proche de 1 dans le cas de notre système, l'impact est donc relativement faible. Nous discuterons des résultats issus de la méthode PK simple et corrigée.

Au vu du faible gain de précision lié à l'augmentation de la base, l'étude sur le ProHance a été réalisée avec la base SVP, plusieurs séries de calculs ont été réalisées avec les méthodes CP et PK.

5.2.4 Système DO3AP

Pour ce système, seuls quelques calculs préliminaires ont été réalisés, afin de définir la taille de base nécessaire à une bonne description du système, et de comparer la méthode de calcul des termes du second ordre (CP ou PK) à appliquer.

TPSS	D_{ss}	D_{so}	E_{ss}	E_{so}
CP-SVP	0.0221	-0.443	0.00228	-0.0780
PK-SVP	0.0210	-0.273	0.00131	-0.0610
CP-TZVPP	0.0223	-0.437	0.00236	-0.0720
PK-TZVPP	0.0214	-0.259	0.00127	-0.0540

TABLE 5.10 – Influence de la taille des bases atomiques et de la méthode de calcul (CP *vs* PK) sur les composantes spin-spin et spin-orbite des paramètres du ZFS pour le système DO3AP. Les calculs ont été réalisés avec la fonctionnelle TPSS, les résultats sont exprimés en cm^{-1} .

J'ai donc mené pour ce ligand des calculs des contributions spin-spin et spin-orbite des paramètres D et E pour les deux approches CP et PK avec deux bases décontractées différentes. Les résultats reportés dans le tableau 5.10 montrent des écarts comparables à ceux obtenus dans le cas du système ProHance. Ils confirment que la base SVP est suffisante pour décrire le système DO3AP. Les approches de calcul CP et PK donnent des résultats proches pour les contributions spin-spin, et plus importants pour les contributions spin-orbite. Comme pour le système ProHance+H₂O, les résultats seront établis pour les deux approches CP et PK.

5.2.5 Système ProHance + Isopropanol

La même approche a été réalisée pour l'isopropanol, afin de déterminer la base et la méthode la plus adaptée au système.

TPSS	D_{ss}	D_{so}	E_{ss}	E_{so}
CP-SVP	0.0151	-0.324	0.00514	-0.0770
PK-SVP	0.0138	-0.222	0.00548	-0.0380
CP-TZVPP	0.0152	-0.320	0.00519	-0.0780
PK-TZVPP	0.0138	-0.211	0.00556	-0.0370

TABLE 5.11 – Influence de la taille des bases atomiques et de la méthode de calcul (CP *vs* PK) sur les composantes spin-spin et spin-orbite des paramètres du ZFS pour le système ProHance+Isopropanol. Les calculs ont été réalisés avec la fonctionnelle TPSS, les résultats sont exprimés en cm^{-1} .

Les résultats du tableau 5.11 amènent aux mêmes conclusions qu'au paragraphe précédent. La base SVP est suffisante pour décrire le système, et les mêmes écarts sont observés entre les approches de calcul CP et PK. Nous avons choisi de réaliser les calculs à l'aide de la méthode CP.

5.3 Etude statistique du ZFS : cas du ProHance

5.3.1 Stratégie de calculs

L'étude du ZFS s'est faite de la même manière que celle des interactions hyperfines (voir Chapitre 4). Des configurations ont été extraites à partir des trajectoires de dynamique moléculaire *ab initio*, et les calculs de structure électronique ont été réalisés pour des géométries issues de 5 blocs de 100 configurations, chaque bloc étant séparé de 2 ps et chaque calcul de 5.76 fs. Quelques résultats seront aussi établis pour des configurations espacées de 57.60 fs sur l'intégralité de la trajectoire.

5.3.2 Comportement des paramètres D et E du ZFS

Valeurs moyennes des contributions spin-spin et spin-orbite des paramètres D et E

Les valeurs moyennes des différents termes du ZFS calculés le long de la dynamique toutes les 5.76 fs (nskip4), sur 500 configurations qui correspondent à 5 blocs de 100 calculs, et toutes les 57.60 fs le long de l'intégralité de la trajectoire (nskip40), sont tabulées en Table 5.12.

	D_{ss}	D_{so}	E_{ss}	E_{so}
nskip4-PK	0.0124 (± 0.004)	-0.214 (± 0.05)	0.00414 (± 0.0034)	-0.0272 (± 0.017)
nskip40-PK	0.0127 (± 0.005)	-0.211 (± 0.06)	0.00398 (± 0.0033)	-0.0261 (± 0.018)
nskip4-CP	0.0117 (± 0.008)	-0.286 (± 0.16)	0.00366 (± 0.0032)	-0.0442 (± 0.039)

TABLE 5.12 – Valeurs moyennes des termes spin-spin et spin-orbite des composantes axiale et rhombique du système ProHance. Les calculs ont été réalisés selon une approche nskip4 combinée aux méthodes CP et PK, et selon une approche nskip40 combinée à la méthode PK. Les valeurs sont exprimées en cm^{-1} .

On peut constater que le fait de réaliser les calculs sur 5×100 configurations ou sur l'intégralité de la trajectoire n'engendre pas de différence sur la précision des termes D et E . L'approche nskip4 permet donc de suffisamment bien échantillonner les différentes configurations. Cette approche devrait nous permettre de mieux suivre les fluctuations rapides du tenseur ZFS par rapport à l'approche nskip40. Les valeurs obtenues par les méthodes CP et PK montrent des écarts relativement faibles pour les contributions spin-spin, et plus importants pour les contributions spin-orbite. En appliquant la correction VWC, on obtient $D_{so} = 0.25 \text{ cm}^{-1}$ et $E_{so} = 0.032 \text{ cm}^{-1}$, ce qui tend donc à se rapprocher des valeurs obtenues par la méthode CP, mais un écart subsiste toujours. Le terme E_{so} est celui qui varie le plus selon la méthode de calcul utilisée, comme le confirme le pourcentage d'écart des différents termes entre les approches CP et PK, reportés dans le tableau 5.13. Ce terme est toutefois plus faible que D_{so} .

La composante axiale du ZFS (D) reste relativement cohérente entre les deux méthodes.

	D_{ss}	D_{so}	E_{ss}	E_{so}
Ecart de PK à CP (% en valeur absolue)	6.4	34	12	62

TABLE 5.13 – Pourcentage d’écarts entre les méthodes CP et PK pour chaque composante spin-spin et spin-orbite du ZFS du système ProHance+Eau. Ces écarts ont été calculés pour l’approche nskip4.

Valeurs moyennes des termes D et E

En additionnant les différentes contributions de D et E , on retrouve les valeurs totales de ces paramètres, et on calcule aussi le facteur de rhombicité E/D , défini tel que $0 \leq E/D \leq \frac{1}{3}$. Plus la valeur de E/D est proche de $\frac{1}{3}$, plus le caractère rhombique du système est accentué.

	D	E	E/D	Δ
nskip4-PK	-0.201	-0.0231	0.120	0.173
nskip40-PK	-0.199	-0.0221	0.120	0.173
nskip4-CP	-0.274	-0.0406	0.167	0.269

TABLE 5.14 – Valeurs moyennes des paramètres D et E du ZFS obtenues à partir des moyennes des contributions spin-spin et spin-orbite, facteur de rhombicité et amplitude du ZFS pour le système ProHance+Eau. Les valeurs sont reportées en cm^{-1} .

L’ensemble des valeurs est présenté dans le tableau 5.14 pour les approches CP et PK. Les écarts observés précédemment entre les résultats des deux méthodes de calculs se traduisent ici par un facteur de rhombicité plus fort pour la méthode CP, et une amplitude du ZFS (Δ) plus importante. On remarque aussi que le fait de ne considérer qu’une partie de la trajectoire par l’approche nskip4 ne change pas les valeurs moyennes des différents termes (par comparaison avec les moyennes obtenues par prise en compte de l’intégralité de la trajectoire par l’approche nskip40). L’approche nskip4 permet donc de bien échantillonner la trajectoire.

Le signe du terme D induit un positionnement des niveaux énergétiques en accord avec la théorie, ce qui est une avancée par rapport aux résultats obtenus par Senn *et al.* [185] qui avaient obtenus des termes D positifs. Une valeur expérimentale du terme D ($D = -0.019 \text{ cm}^{-1}$) a été publiée par Benmelouka *et al.* [176] pour le DOTA. Un ordre de grandeur d’écart sépare cette valeur expérimentale et nos résultats, et cet écart est le même que celui relevé par Senn *et al.* [185]. L’écart entre les valeurs expérimentales et théoriques de D est donc important, mais l’expérience dont est tirée cette valeur a été réalisée à 4 K en milieu vitreux, ce qui pourrait l’expliquer.

En outre, nous pouvons comparer l’amplitude du ZFS obtenue ($4.35 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$ pour l’approche nskip4/CP et $3.15 \times 10^{10} \text{ rad} \times \text{s}^{-1}$ pour l’approche nskip4/PK) avec la valeur expérimentale reportée pour le DOTA par Rast *et al.* [203] qui est de $0.35 \times 10^{10} \text{ rad} \times \text{s}^{-1}$. La valeur obtenue par Rast est proche de celle obtenue par Benmelouka *et al.* [176] qui est de $0.29 \text{ rad} \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$. Ces deux valeurs expérimentales sont proches et séparées d’un facteur 10 de notre

valeur théorique. Mais nous avons travaillé sur le ligand HP-DO3A (ProHance) et non sur le DOTA, la grande différence entre les deux agents venant d'une symétrie plus marquée pour le DOTA dont les 4 bras chélatants sont identiques. Etant donné les écarts de valeurs observés précédemment pour les aqua-ions, nous pouvons supposer que l'écart que nous obtenons vient de la différence de géométrie.

Dans le cadre de cette étude, nous avons réalisé le calcul du ZFS sur une configuration moyenne du ligand NOTA représenté en figure 5.2. Dans ce système, les azotes sont à 2.48 Å du gadolinium, les oxygènes coordinant à 2.47 Å et l'oxygène de la molécule d'eau coordonnée à 2.46 Å, le système est donc globalement symétrique d'un point de vue des distances et de l'environnement. Le calcul du ZFS nous a permis de définir une amplitude de l'ordre de $0.85 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$ (TPSS/CP), ce qui se situe entre la valeur expérimentale du DOTA et celle théorique du ProHance, et tend à prouver que l'environnement ainsi que la distance séparant les atomes jouent un rôle important dans le ZFS et induisent des variations importantes de l'amplitude.



FIGURE 5.2 – Système NOTA, vue de côté (à gauche) et de dessus (à droite).

5.3.3 Etude de la composante statique du ZFS

Les calculs effectués permettent d'obtenir la matrice tensorielle totale du ZFS. Nous avons décomposé cette matrice en considérant sa moyenne sur toutes les configurations comme relevant de la composante statique du tenseur ZFS.

$$\mathcal{D}_{\text{ZFS}}^{\text{statique}} = \frac{\sum_{t=1}^N \mathcal{D}(t)}{N} \quad (5.6)$$

Cette approximation nécessite que le repère du laboratoire soit assimilable au repère moléculaire, et est justifiée pour notre dynamique puisque le temps de simulation est assez court pour négliger la rotation du complexe.

Le tableau 5.15 présente les valeurs D et E du ZFS statique obtenues, ainsi que la valeur de rhombicité et l'amplitude du ZFS correspondant. Le terme D est largement prépondérant

	D	E	E/D	Δ
nskip4-PK	-0.200	-0.0186	0.0929	0.166
nskip4-CP	-0.296	-0.0257	0.0868	0.244

TABLE 5.15 – Valeurs des paramètres statiques D et E , les facteurs de rhombicité et amplitudes correspondants pour le système ProHance+Eau. Les valeurs sont exprimées en cm^{-1} .

comparé au terme E , l'aspect axial du tenseur est donc le paramètre le plus important dans la contribution statique du ZFS. On observe donc la même importance des deux termes dans la partie statique que dans le ZFS total.

5.3.4 Etude de la composante transitoire du ZFS

Par soustraction de la partie statique à chaque matrice instantanée, on obtient les matrices transitoires instantanées du tenseur ZFS. Pour étudier les propriétés de la matrice instantanée du ZFS \mathcal{D}_{ZFS} , nous nous sommes intéressés à la distribution des coefficients de la matrice transitoire, puis nous avons calculé la moyenne des fonctions d'autocorrélation des coefficients de la matrice. Le fait de calculer la moyenne des fonctions d'autocorrélation offre une meilleure statistique comparé à l'étude de la corrélation de chacun des termes séparés.

Distribution des valeurs des coefficients de la matrice instantanée

La matrice instantanée (Eq. 5.7) est symétrique, l'analyse de la corrélation des coefficients peut donc se limiter à la suite de coefficients $I = (d_1, d_2, d_3, d_5, d_6, d_9)$.

$$\mathcal{D}_{\text{ZFS}}^{\text{transitoire}} = \begin{pmatrix} d_1 & d_2 & d_3 \\ d_4 & d_5 & d_6 \\ d_7 & d_8 & d_9 \end{pmatrix} \quad (5.7)$$

Les distributions des valeurs des coefficients de la matrice transitoire apparaissent quasi gaussiennes (voir Figure 5.3), la variance et l'écart-type de chacun des coefficients sont reportés dans le tableau 5.16.

d_i	d_1	d_2	d_3	d_5	d_6	d_9
$\langle X^2 \rangle$	0.0018	0.0014	0.0011	0.0017	0.0013	0.0030
$\sqrt{\langle X^2 \rangle}$	0.042	0.037	0.033	0.041	0.036	0.055

TABLE 5.16 – Variance ($\langle X^2 \rangle$) et écart-type des coefficients d_i pour le système ProHance+Eau.

Ensuite, la figure 5.4 reporte chacun de ces coefficients d_i tracé en fonction d'un coefficient d_j (i et j appartenant à I).

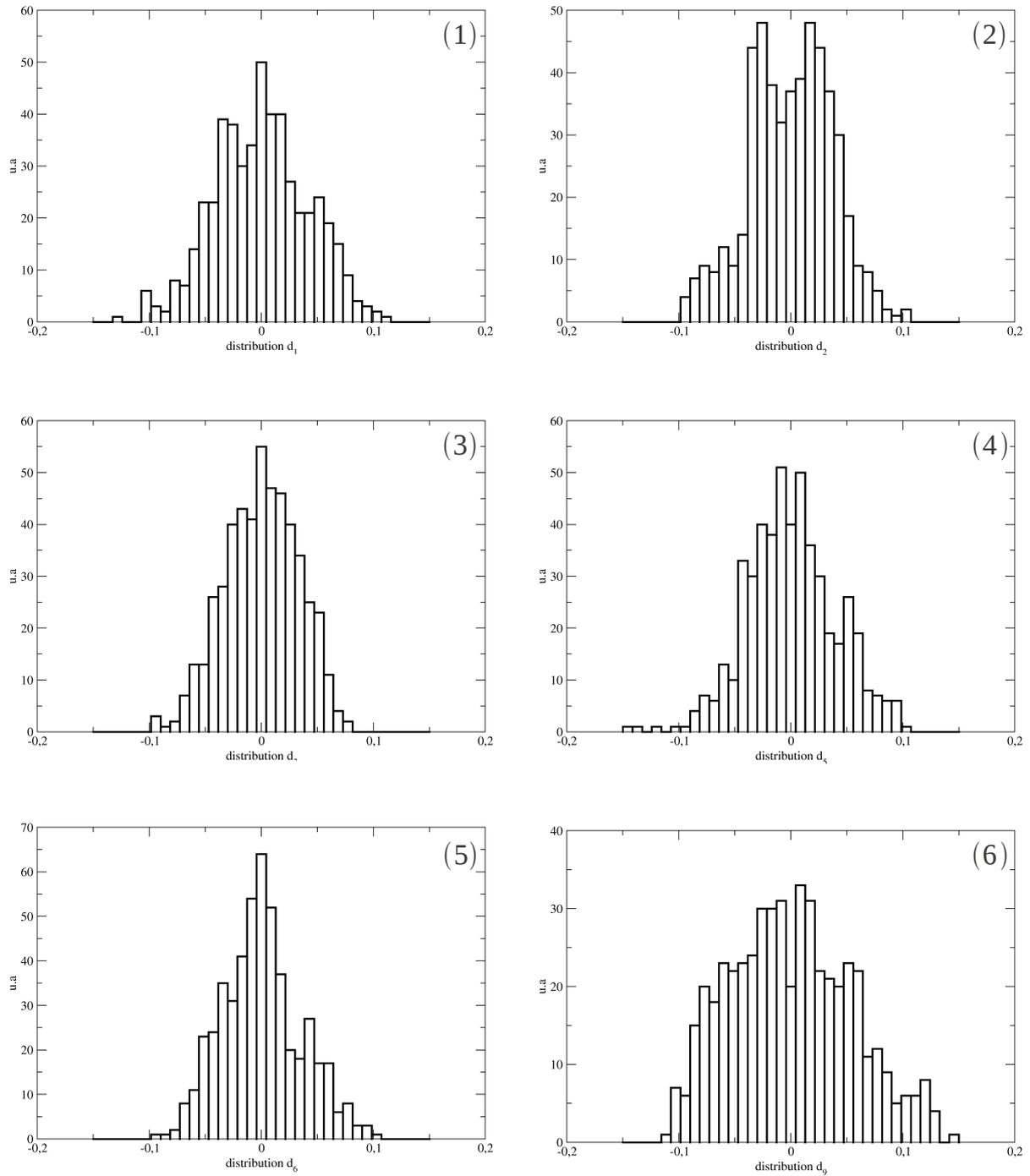


FIGURE 5.3 – Histogrammes de distribution des valeurs des coefficients d_i de la matrice transitoire pour le système ProHance.

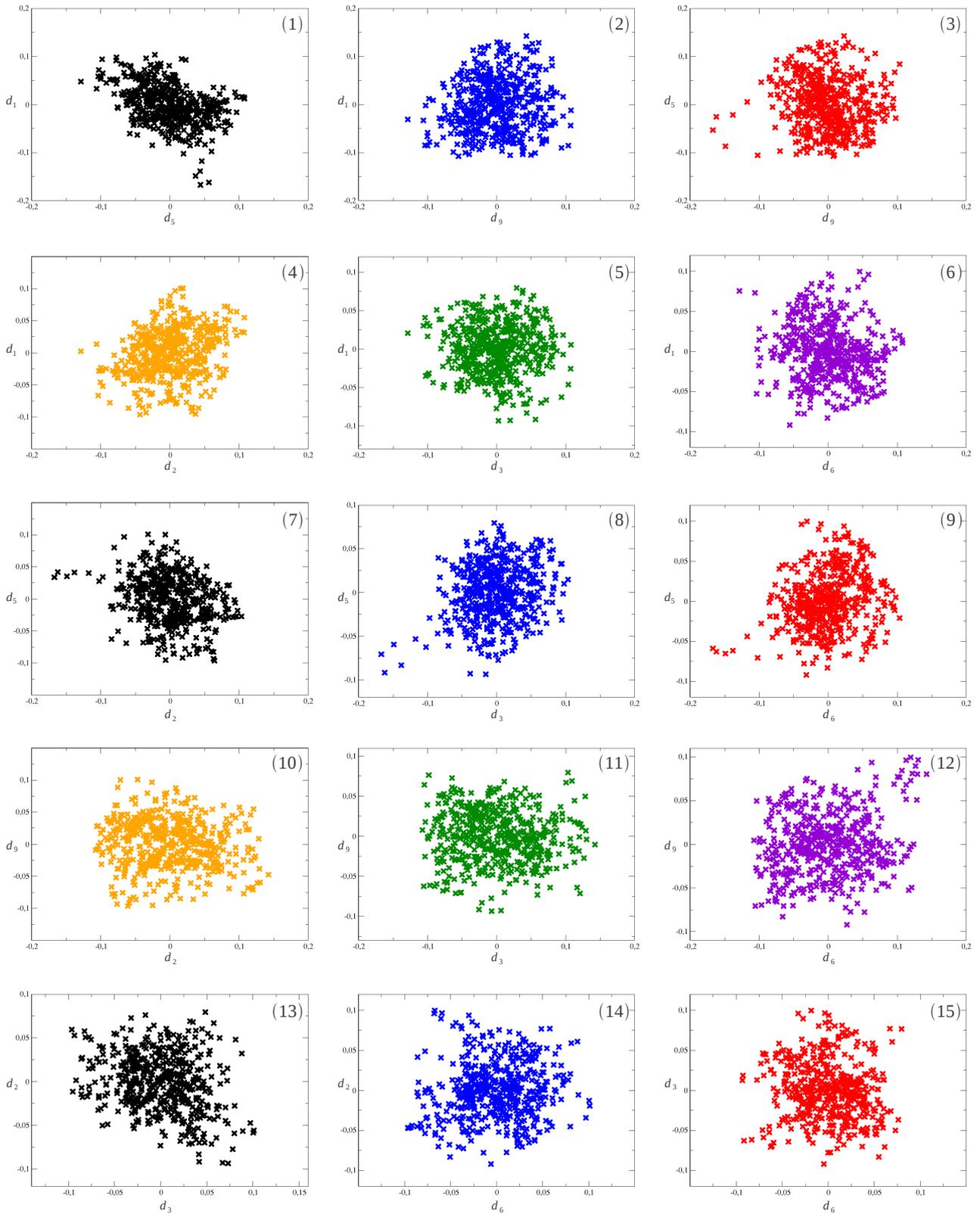


FIGURE 5.4 – Corrélations entre les coefficients (1) d_5 et d_1 , (2) d_9 et d_1 , (3) d_9 et d_5 , (4) d_2 et d_1 , (5) d_3 et d_1 , (6) d_6 et d_1 , (7) d_2 et d_5 , (8) d_3 et d_5 , (9) d_6 et d_5 , (10) d_2 et d_9 , (11) d_3 et d_9 , (12) d_6 et d_9 , (13) d_3 et d_2 , (14) d_6 et d_2 , (15) d_6 et d_3 pour le système ProHance+Eau

En analysant cette figure, on peut voir une absence de corrélation des différents coefficients visible par la distribution quasi circulaire des points. Une exception concerne la faible corrélation des coefficients d_1 et d_5 (pente très faible).

Pour quantifier la corrélation existant entre deux coefficients X et Y, nous avons calculé le coefficient de corrélation linéaire de Bravais-Pearson, qui s'exprime :

$$d_{corr}(X, Y) = \frac{\langle XY \rangle}{\sqrt{(\langle X^2 \rangle \langle Y^2 \rangle)}}$$

Pour interpréter ces résultats reportés dans le tableau 5.17, il faut savoir que la corrélation est dite faible pour des valeurs de d_{corr} comprises entre -0.5 et 0.5, alors que ceux compris entre -1.0 et -0.5 ou 0.5 et 1.0 font référence à une corrélation forte des variables X et Y.

X	Y	$d_{corr}(X,Y)$	X	Y	$d_{corr}(X,Y)$	X	Y	$d_{corr}(X,Y)$
d_5	d_1	-0.414	d_9	d_1	0.102	d_9	d_5	-0.0983
d_2	d_1	0.277	d_3	d_1	-0.0110	d_6	d_1	-0.125
d_2	d_5	-0.244	d_3	d_5	0.234	d_6	d_5	0.228
d_2	d_9	-0.101	d_3	d_9	-0.0514	d_6	d_9	0.183
d_3	d_2	-0.250	d_6	d_2	0.0851	d_6	d_3	-0.104

TABLE 5.17 – Coefficients de corrélation de Pearson pour le système ProHance+Eau.

Les valeurs reportées dans le tableau 5.17 confirment la décorrélation de tous les coefficients. De plus, une faible corrélation était envisagée entre les coefficients d_1 et d_5 , le coefficient d_{corr} correspondant est de -0.41, ce qui est effectivement assimilable à une faible corrélation.

Fonction d'autocorrélation des coefficients du ZFS transitoire

Une fois les fonctions d'autocorrélation de chacun des coefficients calculées, la moyenne de ces fonctions d'autocorrélation a été évaluée afin d'augmenter la statistique.

$$C(t) = \frac{1}{9} \sum_{i=1}^9 \frac{\langle d_i(0)d_i(t) \rangle}{\langle d_i(0)d_i(0) \rangle} \quad (5.8)$$

Les courbes de la Figure 5.5 montrent qu'une description du tenseur avec un écart de 57.6 fs entre les configurations ne permet pas une définition intéressante de la fonction d'autocorrélation. En effet, les fluctuations de la matrice transitoire sont beaucoup trop rapides pour être suivies par cette approche. Un écart de 5.76 fs reproduit correctement l'évolution du système (voir Figure 5.6 - gauche), et permet de comparer pour une même description temporelle du système les résultats issus des méthodes CP et PK. Les courbes permettent de confirmer que bien que les valeurs du ZFS obtenues par le biais des deux méthodes soient différentes, on obtient une fonction d'autocorrélation pour la partie transitoire similaire avec une décroissance en moins de 100 fs. Les fluctuations du tenseur sont donc correctement reproduites par les deux méthodes, mais la fonction d'autocorrélation est moins bien définie dans le cas de la méthode PK. Le choix de la méthode CP facilite l'ajustement de la courbe par une fonction du type

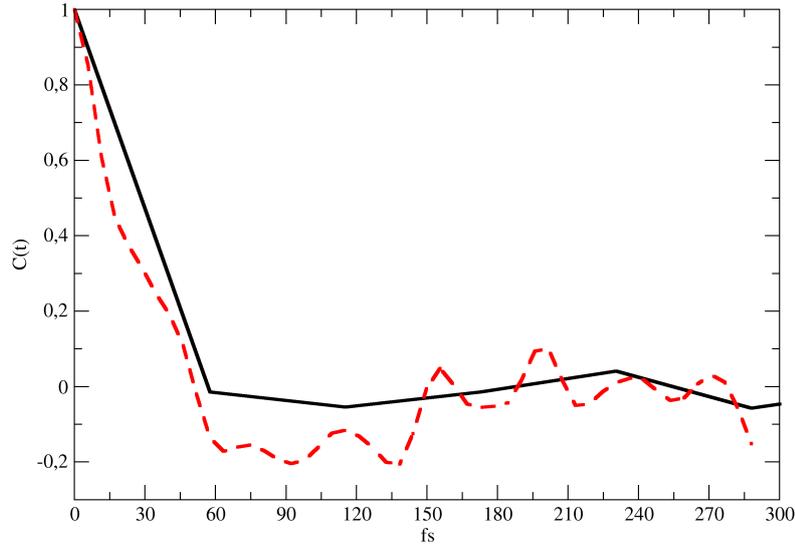


FIGURE 5.5 – Fonction d’autocorrélation $C(t)$ pour le système ProHance+Eau. $C(t)$ est obtenue à partir des valeurs issues des approches nskip40 (noir) et nskip4 (rouge).

$\left[\exp\left(\frac{-t}{\tau_c}\right) \times \cos(2\pi\nu t) \right]$ (voir Figure 5.6 - droite). La fonction ajustée permet de définir le temps de décorrélation $\tau_c = 95.3$ fs, et le paramètre $\nu = 171.82$ cm^{-1} . En approximant la fonction d’autocorrélation dans le cas PK, par une fonction similaire à celle utilisée dans le cas CP, on obtient un temps de décorrélation $\tau_c = 53.4$ fs, et le paramètre $\nu = 162.35$ cm^{-1} . On en déduit que la décorrélation est effective en moins de 100 fs, et ceci apparaît indépendant de la méthode utilisée lorsqu’on observe la figure 5.6 -gauche.

Densité spectrale

La fonction d’autocorrélation obtenue par la méthode CP permet de définir une densité spectrale associée grâce au théorème de Wiener-Kintchine (voir paragraphe 2.7.2 p 65) (voir Figure 5.7).

La courbe montre une distribution large des fréquences entre 50 et 450 cm^{-1} . La définition du pic n’est pas très bonne à cause de la faible statistique disponible, mais le maximum du pic semble être entre 100 et 250 cm^{-1} , ce qui est en accord avec la fréquence obtenue dans l’expression de la fonction d’ajustement $\nu = 171.82$ cm^{-1} , et correspond à des mouvements internes du système.

Au vu de ces résultats, nous proposons une modélisation du ZFS dynamique par une matrice aléatoire gaussienne dont les coefficients seraient décorrélés entre eux. Chaque coefficient indépendant est alors décrit par un processus aléatoire gaussien avec un temps de décorrélation de 95 fs.

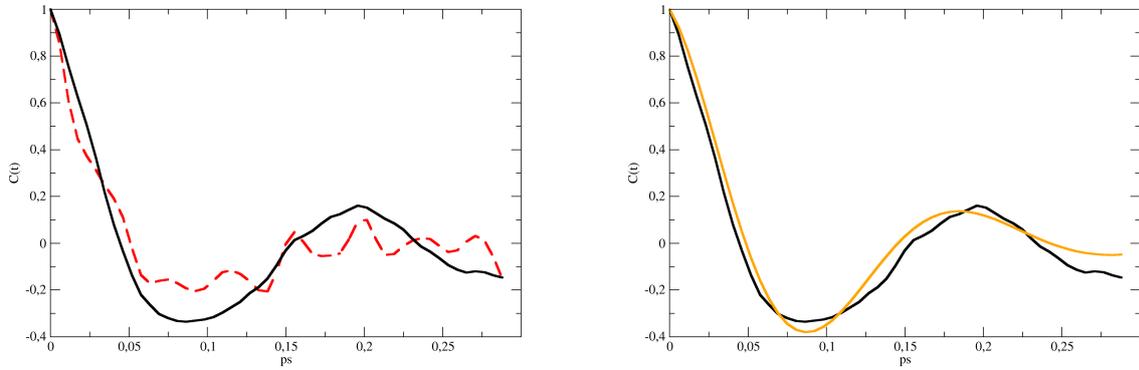


FIGURE 5.6 – Fonction d'autocorrélation $C(t)$ obtenues par l'approche nskip4 pour le système ProHance+Eau. A gauche $C(t)$ est représentée en noir pour la méthode CP et en rouge pour la méthode PK. A droite $C(t)$ est représentée en noir pour la méthode CP et la courbe orange correspond à l'ajustement de la fonction.

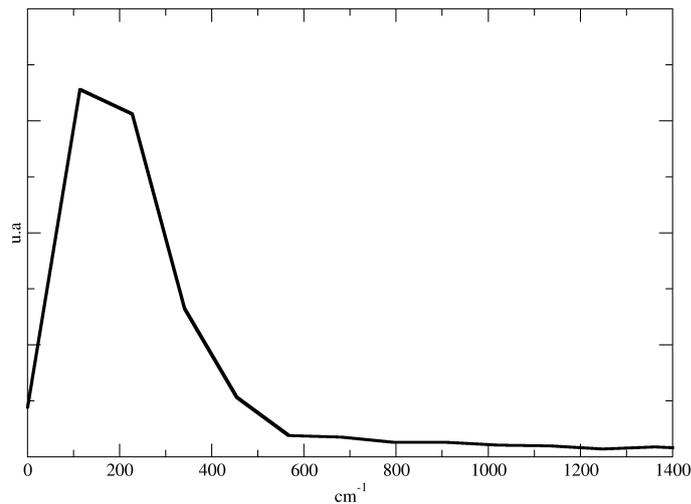


FIGURE 5.7 – Densité spectrale obtenue par transformée de Fourier de la fonction d'autocorrélation $C(t)$ (nskip4-CP) pour le système ProHance+Eau.

5.4 Etude statistique du ZFS : cas du ProHance coordonné à l’isopropanol

L’étude que je viens de présenter a été reproduite sur le système ProHance+Isopropanol. Le Zero-Field Splitting étant une quantité physique locale, le changement de molécule coordinant le gadolinium aura un impact sur la grandeur. Les résultats obtenus dans cette partie nous permettrons de mesurer l’impact de la molécule coordinante.

5.4.1 Etude du comportement des termes D et E

Nous avons suivi l’évolution des composantes D et E du ZFS comme expliqué au paragraphe 5.3.1. Cela permet de comparer les contributions spin-spin et spin-orbite, ainsi que le facteur de rhombicité et l’amplitude du terme ZFS aux valeurs calculées par le système précédent (ProHance+H₂O).

Valeurs moyennes des contributions spin-spin et spin-orbite

Les différentes contributions spin-spin et spin-orbite des paramètres D et E du ZFS sont présentées dans le tableau 5.18. On remarque des écarts très faibles entre les valeurs calculées

	D_{ss}		D_{so}		E_{ss}		E_{so}	
nskip4-CP	0.0117	±0.013	-0.295	±0.16	0.00310	±0.0038	-0.0421	±0.036

TABLE 5.18 – Valeurs moyennes des termes spin-spin et spin-orbite des composantes axiale et rhombique du système ProHance+Isopropanol. Les calculs ont été réalisés selon une approche nskip4 avec la méthode CP, la fonctionnelle TPSS et une base SVP. Les valeurs sont exprimées en cm⁻¹.

pour les différentes contributions du ZFS (voir Table 5.12). Le changement de molécule coordinant le gadolinium ne semble donc pas avoir un impact très important sur les contributions spin-spin et spin-orbite.

Valeurs moyennes des termes D et E

Nous avons évalué les termes D et E à partir de la décomposition en contributions spin-spin et spin-orbite donnée par ORCA [125, 126]. Les valeurs, reportées dans le tableau 5.18, confirment l’observation précédente : le passage de la molécule d’eau à la molécule d’isopropanol n’apporte pas de modification particulière, le facteur de rhombicité ainsi que l’amplitude du ZFS sont quasi-identiques à ceux obtenus dans la Table 5.14.

5.4.2 Etude de la composante statique du ZFS

La décomposition en terme statique et transitoire du ZFS, selon la méthode développée précédemment (dans le paragraphe 5.3.3), permet de déterminer l’influence de l’environnement indépendamment pour chacun des termes.

	D	E	E/D	Δ
nskip4-CP	-0.283	-0.0390	0.157	0.274

TABLE 5.19 – Valeurs moyennes des paramètres D et E du ZFS obtenues à partir des moyennes des contributions spin-spin et spin-orbite, facteur de rhombicité et amplitude du ZFS pour le système ProHance+Isopropanol. Les valeurs sont reportées en cm^{-1} .

Les valeurs de la composante statique du système sont reportées dans le tableau 5.20.

	D	E	E/D	Δ
nskip4-CP	-0.302	-0.0333	0.110	0.251

TABLE 5.20 – Valeurs des paramètres statiques D et E , facteurs de rhombicité et amplitudes correspondants pour le système ProHance+Isopropanol. Les valeurs sont exprimées en cm^{-1} .

Nous avons déduit des analyses précédentes que les valeurs moyennes globales sont très proches pour les deux systèmes comparés (ProHance+H₂O, ProHance+Isopropanol). L'étude du terme statique permet de remarquer que le terme axial D est en effet proche pour les deux systèmes, mais que le terme E , renvoyant à la rhombicité, est plus fort dans le cas de l'isopropanol. L'amplitude du ZFS statique est aussi plus forte dans le cas de l'isopropanol.

5.4.3 Etude de la composante transitoire du ZFS

Distribution des valeurs des coefficients de la matrice instantanée

En procédant toujours de manière équivalente à celle de la partie 5.3.4, nous avons analysé la corrélation entre les différents termes de la matrice transitoire, afin de déterminer si le principe d'un jeu de matrices aléatoires était également applicable au système avec isopropanol.

Les images de la figure 5.8, sont obtenues en projetant les valeurs d'un coefficient en fonction d'un autre. La matrice transitoire est encore symétrique, les coefficients d'intérêt restant ($d_1, d_2, d_3, d_5, d_6, d_9$). Les figures de corrélation indiquent une décorrélation des coefficients de la matrice transitoire. La faible corrélation qui avait été observée dans le système précédent entre les coefficients d_1 et d_5 de la matrice est toujours présente, et une nouvelle corrélation est à envisager entre les coefficients d_1 et d_2 .

Pour confirmer ces dires, nous avons estimé la corrélation existante entre chaque coefficients à l'aide des coefficients de corrélation linéaire de Bravais-Pearson (voir paragraphe 5.8), qui sont tabulés en Table 5.21.

Les valeurs obtenues sont du même ordre de grandeur que dans le cas du système ProHance+eau (voir Table 5.17), et correspondent à de faibles corrélations, que nous allons donc pouvoir négliger dans le cadre d'une simulation par matrices aléatoires des matrices transitoires instantanées.

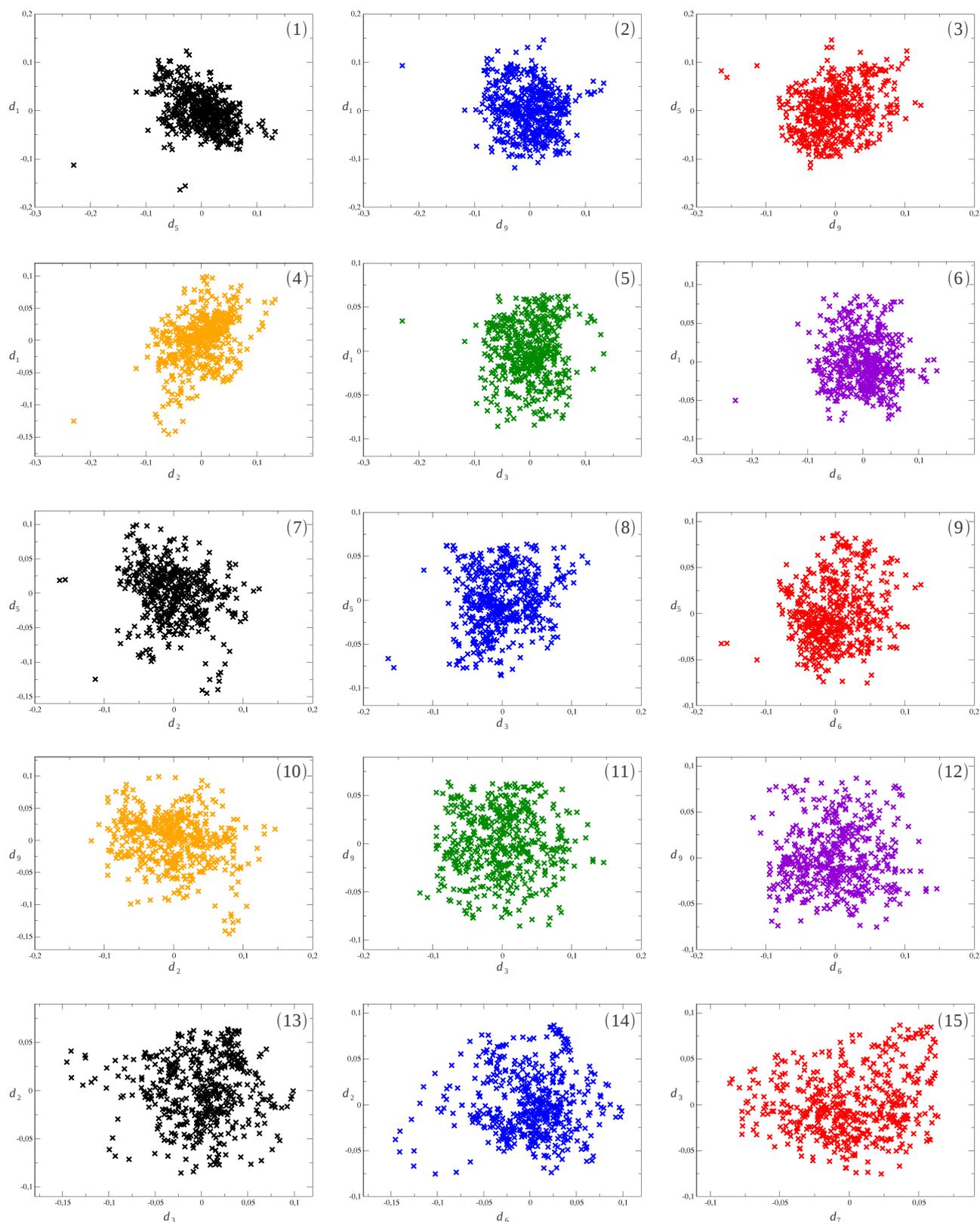


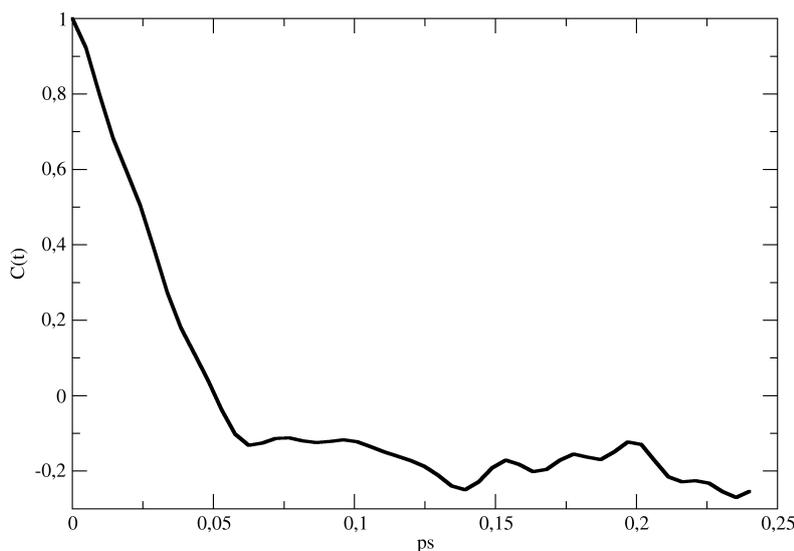
FIGURE 5.8 – Correlations entre les coefficients (1) d_5 et d_1 , (2) d_9 et d_1 , (3) d_9 et d_5 , (4) d_2 et d_1 , (5) d_3 et d_1 , (6) d_6 et d_1 , (7) d_2 et d_5 , (8) d_3 et d_5 , (9) d_6 et d_5 , (10) d_2 et d_9 , (11) d_3 et d_9 , (12) d_6 et d_9 , (13) d_3 et d_2 , (14) d_6 et d_2 , (15) d_6 et d_3 pour le système ProHance+Isopropanol

X	Y	$d_{corr}(X,Y)$	X	Y	$d_{corr}(X,Y)$	X	Y	$d_{corr}(X,Y)$
d_5	d_1	-0.387	d_9	d_1	-0.158	d_9	d_5	0.252
d_2	d_1	0.405	d_3	d_1	0.0600	d_6	d_1	-0.0543
d_2	d_5	-0.212	d_3	d_5	0.188	d_6	d_5	0.176
d_2	d_9	-0.223	d_3	d_9	0.0257	d_6	d_9	0.0322
d_3	d_2	-0.00924	d_6	d_2	0.0184	d_6	d_3	0.162

TABLE 5.21 – Coefficients de corrélation de Pearson pour le système ProHance+Isopropanol.

Fonction d'autocorrélation des coefficients du ZFS transitoire

Afin de pouvoir par la suite modéliser la matrice transitoire du système ProHance + Iso-propanol par une succession de matrices obtenues par tirages aléatoires des coefficients, nous avons moyenné les fonctions d'autocorrélation des coefficients d_i . Cela nous permettra de définir un temps de décorrélation pour le système. Cette fonction tracée en figure 5.9 est moins

FIGURE 5.9 – Fonction d'autocorrélation $C(t)$ obtenue par l'approche nskip4-CP pour le système ProHance+Isopropanol.

bien définie que précédemment (voir Figure 5.5 p168). Différentes fonctions d'ajustement ont été testées, mais nous n'avons pas réussi à approximer cette fonction. De manière globale, la décorrélation semble toutefois similaire à celle obtenue dans le cas du système ProHance+H₂O.

5.5 Etude statistique du ZFS : cas du DO3AP

L'étude du ZFS est reproduite ici pour le dernier système présenté dans le Chapitre 3 : le ligand phosphoré de type DO3AP.

5.5.1 Etude du comportement des termes D et E du ZFS

Valeurs moyennes des contributions spin-spin et spin-orbite

Les différentes contributions spin-spin et spin-orbite des paramètres D et E du ZFS pour le nouveau système étudié sont présentées dans le tableau 5.22. Les calculs ont été réalisés avec les deux méthodes permettant d'exprimer les contributions SO : CP et PK. Pour chacune de ces méthodes, le même écart entre les configurations a été considéré : 5.76 fs. Les valeurs obtenues

	D_{ss}	D_{so}	E_{ss}	E_{so}
nskip4-PK	0.0148 (± 0.006)	-0.305 (± 0.09)	0.00136 (± 0.0029)	-0.0480 (± 0.030)
nskip4-CP	0.0145 (± 0.009)	-0.395 (± 0.24)	0.00234 (± 0.0025)	-0.0563 (± 0.060)

TABLE 5.22 – Valeurs moyennes des termes spin-spin et spin-orbite des composantes axiale et rhombique du système DO3AP. Les calculs ont été réalisés selon une approche nskip4 combinée aux méthodes CP et PK. Les valeurs sont exprimées en cm^{-1} .

nous permettent de comparer les approches CP et PK. L'écart pour la composante D_{ss} est faible. Pour les autres contributions, l'écart observé est plus important. Ces écarts apparaissent dans le tableau 5.23. L'écart de plus de 70 % obtenu pour la contribution E_{ss} peut paraître surprenant, mais le terme E_{ss} est très petit, les valeurs CP et PK sont en fait tout simplement très faibles. Si l'on compare les résultats à ceux obtenus pour les autres systèmes (tableaux 5.12

	D_{ss}	D_{so}	E_{ss}	E_{so}
Ecart de PK à CP (% en valeur absolue)	1.6	30	72	17

TABLE 5.23 – Pourcentages d'écart entre les méthodes CP et PK pour chaque composante spin-spin et spin-orbite du ZFS du système DO3AP.

p161 et 5.18 p170), on remarque que les termes de contributions spin-spin ou spin-orbite pour les composantes D et E sont plus forts pour le ligand DO3AP.

Valeurs moyennes des termes D et E

En reconstruisant les termes D et E à partir des différentes contributions, nous pouvons obtenir le facteur de rhombicité E/D et l'amplitude Δ du ZFS. Les résultats reportés dans le tableau 5.24 confirment des valeurs plus fortes de D et E pour le système DO3AP.

Le facteur de rhombicité est par contre similaire, tandis que l'amplitude du terme de ZFS est beaucoup plus importante dans le cas du ligand DO3AP (on observe presque un doublement de la valeur). La décomposition en terme statique et transitoire va permettre de mesurer l'impact de ces écarts sur le terme moyen et le terme fluctuant.

	D	E	E/D	Δ
nskip4-PK	-0.290	-0.0467	0.163	0.259
nskip4-CP	-0.380	-0.0540	0.167	0.381

TABLE 5.24 – Valeurs moyennes des paramètres D et E du ZFS obtenues à partir des moyennes des contributions spin-spin et spin-orbite, facteur de rhombicité et amplitude du ZFS pour le système DO3AP. Les valeurs sont reportées en cm^{-1} .

5.5.2 Etude de la composante statique du ZFS

La partie statique du ZFS (Table 5.25) possède une amplitude beaucoup plus importante que dans le cas du ProHance. Les termes D et E ont également des valeurs moyennes plus importantes en valeur absolue.

	D	E	E/D	Δ
nskip4-PK	-0.285	-0.0488	0.171	0.243
nskip4-CP	-0.418	-0.0582	0.139	0.351

TABLE 5.25 – Valeurs des paramètres statiques D et E , facteurs de rhombicité et amplitudes correspondants pour le système DO3AP. Les valeurs sont exprimées en cm^{-1} .

Cette observation est valable quelque soit la méthode choisie. Le facteur de rhombicité E/D est aussi plus fort que dans le cas du ProHance, ce qui est dû à l'asymétrie plus importante du système du fait de la présence du groupement phosphoré sur le ligand.

5.5.3 Etude de la composante transitoire du ZFS

Distribution des valeurs des coefficients de la matrice instantanée

En procédant toujours de manière équivalente à celle de la partie 5.3.4, nous avons analysé la corrélation entre les différents termes de la matrice transitoire, afin de déterminer si le principe d'un jeu de matrices aléatoires était également applicable au système DO3AP.

Dans le cas du ligand phosphoré (voir Figure 5.10), les coefficients sont toujours globalement décorrélés. Une faible corrélation est observée entre les coefficients d_5 et d_6 , d_5 et d_9 , d_6 et d_9 .

Les coefficients de corrélation obtenus par la méthode développée précédemment (voir 5.8) montrent une forte corrélation (> 0.5) entre les coefficients (d_9, d_5) , (d_6, d_9) et (d_5, d_6) . En première approximation, l'approche par modélisation de la matrice transitoire sous forme de matrices aléatoires semble applicable. En effet, les corrélations observées, dites "fortes", sont à la limite "forte-faible", et le nombre de coefficients à prendre en compte dans la moyenne permet de diminuer l'impact de ces corrélations. Une approche plus complète pour la modélisation du ZFS transitoire serait de biaiser les matrices "aléatoires" construites afin de reproduire les corrélations observées.

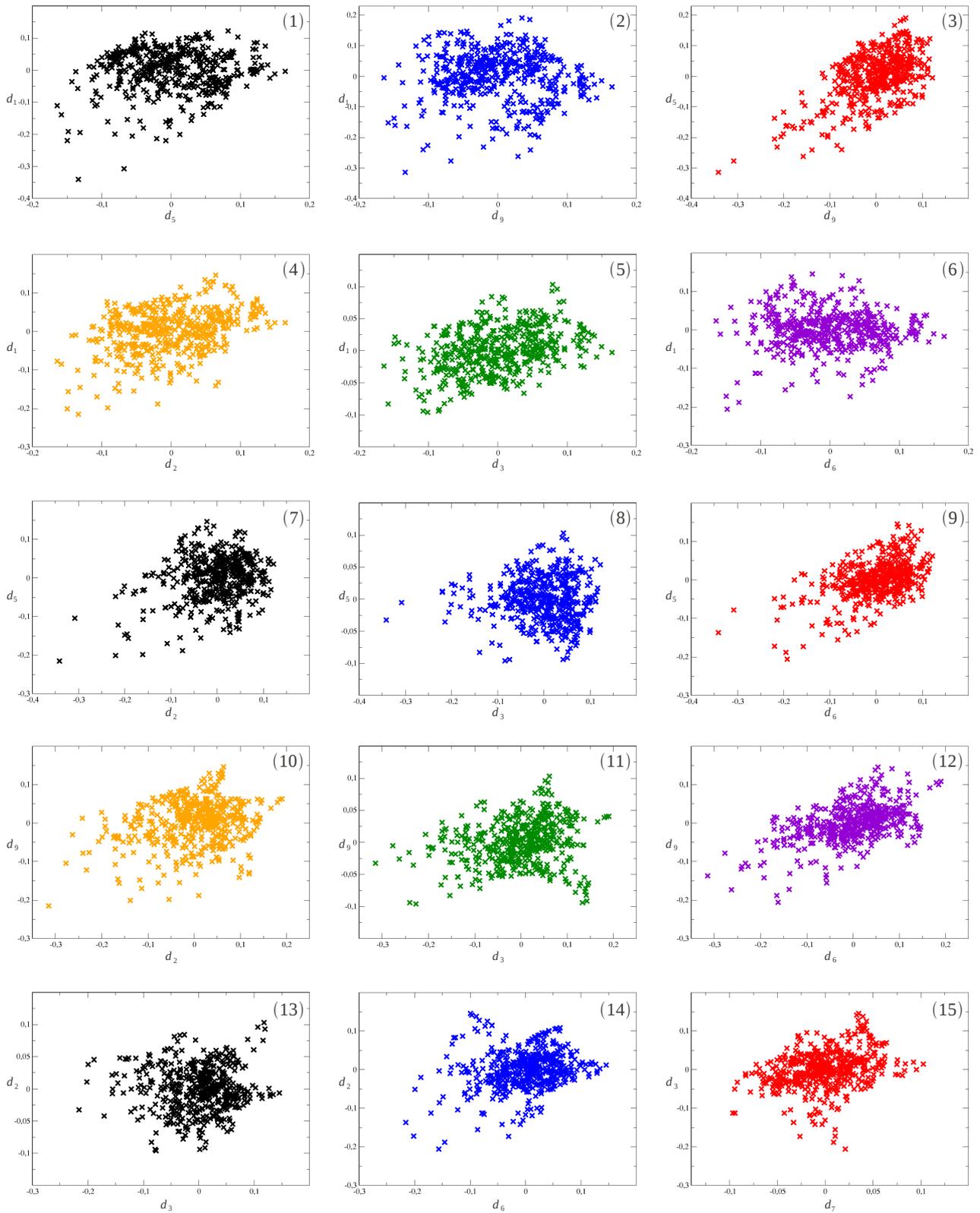


FIGURE 5.10 – Corrélations entre les coefficients (1) d_5 et d_1 , (2) d_9 et d_1 , (3) d_9 et d_5 , (4) d_2 et d_1 , (5) d_3 et d_1 , (6) d_6 et d_1 , (7) d_2 et d_5 , (8) d_3 et d_5 , (9) d_6 et d_5 , (10) d_2 et d_9 , (11) d_3 et d_9 , (12) d_6 et d_9 , (13) d_3 et d_2 , (14) d_6 et d_2 , (15) d_6 et d_3 pour le système DO3AP

X	Y	$d_{corr}(X,Y)$	X	Y	$d_{corr}(X,Y)$	X	Y	$d_{corr}(X,Y)$
d ₅	d ₁	0.0789	d ₉	d ₁	0.0284	d ₉	d ₅	0.576
d ₂	d ₁	0.353	d ₃	d ₁	0.381	d ₆	d ₁	-0.0189
d ₂	d ₅	0.264	d ₃	d ₅	0.00734	d ₆	d ₅	0.501
d ₂	d ₉	0.235	d ₃	d ₉	0.189	d ₆	d ₉	0.521
d ₃	d ₂	0.0231	d ₆	d ₂	0.220	d ₆	d ₃	0.307

TABLE 5.26 – Coefficients de corrélation de Pearson pour le système DO3AP.

Fonction d'autocorrélation des termes de la matrice instantanée transitoire

La fonction d'autocorrélation de la moyenne des coefficients d_i est tracée en figure 5.11 pour l'approche CP. Elle est moins bien définie que dans le cas du système ProHance+H₂O, ce qui rend plus approximatif l'ajustement de la fonction à l'aide d'une expression du type $C(t) = \exp\left(\frac{-t}{\tau_c}\right) \times \cos(2\pi\nu t)$

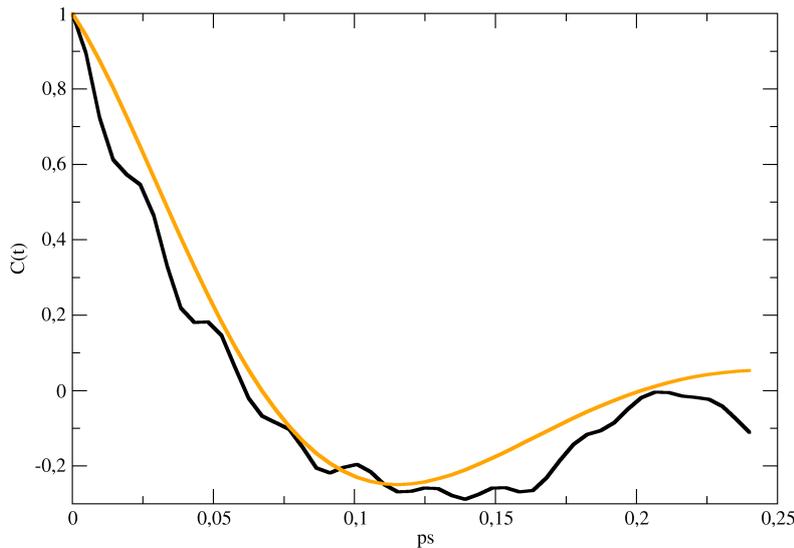


FIGURE 5.11 – Fonctions d'autocorrélation $C(t)$ pour le système DO3AP. En noir la courbe correspond à l'approche nskip4-CP, la courbe orange correspond à l'ajustement de la fonction.

La fonction ajustée permet de définir le temps de décroissance $\tau_c = 89.52$ fs, et le paramètre $\nu = 124.15$ cm⁻¹. Le temps de décroissance semble équivalent à celui du ProHance. En comparant la fonction d'autocorrélation obtenue par l'approche PK pour ce système avec celle pour le système ProHance (voir Figure 5.12), on remarque que les deux fonctions ont des temps de décroissance similaires que l'on peut estimer à une centaine de fs.

Les différences observées entre le ligand DO3AP et le ProHance se retrouvent surtout dans la partie statique, la décroissance de la partie transitoire pouvant être modélisée en première approximation par un temps de décroissance similaire à celui utilisé pour le système ProHance.

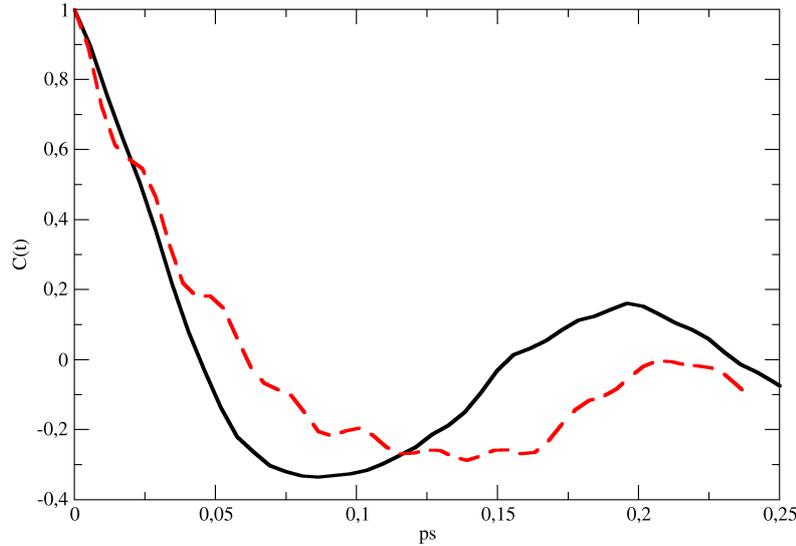


FIGURE 5.12 – Fonction d'autocorrélation $C(t)$ dans l'approche nskip4-CP. Système ProHance+Eau en noir et DO3AP en rouge.

On retrouve toutefois que la modification d'un des bras conduit à un changement notable de l'amplitude du ZFS.

5.6 Facteur de Landé : g_{eff}

L'approche de Clarkson *et al.* [190, 206, 207], pour la détermination expérimentale des paramètres du ZFS, est basée sur la détermination des amplitudes du ZFS à partir du spectre RPE du gadolinium sous la forme Gd^{+3} complexée. En présence d'un champ externe, l'état électronique fondamental S^8 de Gd^{+3} subit une levée de dégénérescence en huit niveaux Zeeman, définis par un nombre quantique magnétique M_s tel que $-\frac{7}{2} \leq M_s \leq \frac{7}{2}$. Le spectre RPE en solution est dominé par la transition de type $\frac{1}{2} \leftrightarrow -\frac{1}{2}$, qui en absence d'effet ZFS est centré autour du champ idéal $B^{id} = \hbar\omega/(g\nu_B)$ où g est le facteur de Landé de l'ion Gd^{3+} libre, et ν_B le magnéton de Bohr. Les effets ZFS entraînent une perturbation supplémentaire du champ que l'on peut considérer comme une variation δB du champ magnétique (Eq. 5.9). Cette variation agit sur la transition $\frac{1}{2} \leftrightarrow -\frac{1}{2}$ observée en RPE.

$$\delta B = \frac{3\Delta_{stat}^2}{g\nu_B\hbar\omega} \quad (5.9)$$

Les calculs effectués permettent de récupérer les valeurs effectives du facteur de Landé g_{eff} du système. Ceux-ci correspondent aux facteurs g qui tiennent compte des effets ZFS, et permettent donc de retrouver le déplacement du champ induit. Cette donnée peut donc aider à définir les paramètres expérimentaux du ZFS.

	ProHance+H ₂ O	ProHance+Isopropanol	DO3AP+H ₂ O
g_{eff}	2.00386	2.00387	2.00446
g électron libre : 2.0023193			

TABLE 5.27 – Facteurs de Landé des trois systèmes étudiés : ProHance+Eau, ProHance+Isopropanol, DO3AP.

Pour chacun des systèmes étudiés au cours de cette thèse, les valeurs de g ont été calculées (voir Table 5.27) et sont légèrement supérieures à celle de l'électron libre. On remarque que l'impact du ligand sur cette grandeur est plus fort que l'impact du changement de molécule coordinante (passage H₂O - Isopropanol).

Mais en comparant les facteurs de Landé obtenus pour différentes fonctionnelles sur une configuration donnée du système ProHance+Eau, nous avons remarqué que ce terme était très fonctionnelle dépendant (voir Table 5.28), et pouvait prendre des valeurs supérieures ou inférieures à g_e selon la fonctionnelle utilisée. L'étude doit donc être approfondie sur ce terme avant de pouvoir l'utiliser.

Fonctionnelle DFT	PBE	TPSS	PBE0
g_{eff}	2.00131	2.00398	2.00578

TABLE 5.28 – Impact du choix de la fonctionnelle DFT sur le facteur de Landé pour le système ProHance+Eau. Calculs effectués sur une configuration fixée avec la base SVP

5.7 Conclusion

Afin d'étudier le ZFS de nos systèmes d'intérêt médical, nous avons dû déterminer les conditions de calcul adéquates pour chaque système. Les calculs de structure électronique ont été réalisés à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Différents types de fonctionnelles ont été testées dans ce cadre, et nous avons mis en avant la faiblesse des fonctionnelles hybrides pour le calcul du ZFS sur nos systèmes. Le problème lié aux fonctionnelles hybrides peut être dû à un problème fondamental avec l'introduction d'échange pur qui pourrait avoir tendance à surestimer largement les résultats, ou à un problème d'implémentation. Nous avons aussi utilisé les deux approches de calculs CP et PK des composantes spin-orbite du ZFS. Les différences entre les méthodes sont faibles au vu des écarts précédemment observés dans la littérature [128, 202], et la correction proposée par Schmitt *et al.* [199] tend à obtenir une valeur très proche de celle obtenue par la méthode CP, ce qui suggère un traitement adéquat des contributions spin-orbite par la méthode CP.

Nous avons différencié les composantes statiques et transitoires du ZFS, et mesuré l'impact de chacune des contributions sur le terme global. Il est apparu que le terme statique était

prépondérant pour chacun des systèmes. La proportion de statique/transitoire varie selon les systèmes étudiés, et le ligand chélatant DO3AP possède la plus grande contribution statique au ZFS total. De plus, une étude ultérieure [178] avait établi une influence du ligand sur le ZFS statique, le ZFS transitoire en étant indépendant. Nous avons confirmé ce point, nos temps de décorrélation obtenus pour le ZFS transitoire, ainsi que l'amplitude du terme étant très proches entre les systèmes. Le ZFS statique s'est quant à lui révélé plus fort pour le ligand DO3AP que pour les autres systèmes.

Concernant le terme transitoire, nous avons étudié la distribution des valeurs et mis en évidence la décorrélation des différents coefficients de la matrice pour le cas du ProHance, et une corrélation un peu plus marquée entre quelques uns des coefficients dans le cas du ligand chélatant DO3AP. Nous avons calculé le temps de décorrélation de la matrice transitoire de chacun des systèmes, et l'avons estimé à moins de 100 fs, ce qui est rapide compte tenu des temps de rotation (plusieurs dizaines de ps) et de résidence (plusieurs centaines de ns) de ce type de systèmes. Nous obtenons une valeur de décorrélation du terme transitoire beaucoup plus rapide que ce qui avait été supposé précédemment par d'autres approches.

Une perspective de ce travail est de construire un programme permettant de reproduire les effets du ZFS pour des durées de simulation beaucoup plus longues. La contribution statique du ZFS peut être prise en compte à l'aide d'un terme moyen ne dépendant pas du temps, le terme n'étant lié qu'à l'environnement permanent. La contribution transitoire peut elle être reproduite en propageant des matrices aléatoires, obtenues par tirage des différents coefficients, tout en respectant les propriétés globales de la matrice et son temps de décorrélation. Ainsi, chacun des deux effets pourra être inclu dans une simulation qui permettra de mieux estimer le temps de relaxation électronique total.

Une autre perspective de ce travail consiste à reproduire les spectres RPE de nos systèmes et de directement les comparer aux spectres obtenus expérimentalement, ce qui permet de s'affranchir des approximations effectuées à partir du spectre expérimental pour en tirer les paramètres du ZFS.

Les problèmes de comparaison entre valeurs théoriques et valeurs expérimentales que nous avons rencontrés peuvent être dus aux approximations effectuées sur les spectres expérimentaux pour définir les paramètres, ou à des problèmes liés aux conditions de calcul que nous avons utilisées. Il serait donc intéressant d'avoir recours à des calculs de type multiconfigurationnels afin de mieux comprendre les écarts que nous avons observé.

Enfin, il serait intéressant de mieux comprendre l'origine des faibles corrélations observées entre certains coefficients de la matrice ZFS transitoire.

Conclusion générale

L'objectif de cette thèse était d'étudier les propriétés magnétiques permettant de comprendre la relaxation IRM pour différents agents de contraste à base de gadolinium. La théorie de Solomon-Bloembergen-Morgan relie la relaxation des spins nucléaires des atomes d'hydrogène et d'oxygène de la molécule d'eau à leurs interactions hyperfines avec le spin électronique de l'ion Gd^{3+} et au Zero-Field Splitting de cet ion. Ce sont donc sur ces termes que nos efforts se sont portés. En effet, les fluctuations de l'interaction hyperfine existant entre le spin électronique du gadolinium et le spin nucléaire des protons de l'eau provoquent des transitions de spin qui induisent la relaxation. Le deuxième terme intervenant dans la relaxation nucléaire est la relaxation électronique. Celle-ci agit comme une source de la modulation de l'interaction hyperfine électron-noyau. Il est donc primordial d'étudier les interactions hyperfines et le ZFS pour décrire précisément le système. Dans le cadre de cette thèse, la description électronique apportée par la dynamique moléculaire *ab initio* a été couplée à des calculs de structure électronique réalisés sur des configurations extraites de la dynamique et régulièrement espacées, afin de pouvoir suivre les fluctuations des différents termes.

Dans un premier temps, nous avons réalisé des dynamiques moléculaires *ab initio* sur plusieurs systèmes. Le premier système étudié est le ProHance, qui est un agent de contraste commercial, puis nous nous sommes intéressés à une variante de ce système, en introduisant une molécule d'isopropanol coordinante à la place d'une molécule d'eau (ce qui nous permet de changer le pKa du système). Enfin, nous avons considéré un dérivé du ligand DOTA, pour lequel un groupement phosphonate est introduit : le DO3AP.

Pour les systèmes ProHance+Eau et ProHance+Isopropanol, une analyse de la dynamique a montré que les deux hydrogènes de la molécule d'eau coordinée étaient non équivalents. Cette observation nous a permis de réaliser une étude du comportement de chacun des deux atomes d'hydrogène, et ainsi de mettre en avant leur spécificité. L'hydrogène que nous avons appelé H_1 est plus éloigné du gadolinium que l'hydrogène nommé H_2 , et nous avons relié cette propriété à la forte implication de H_1 dans des liaisons hydrogènes, tandis que H_2 n'est que très faiblement lié. La densité de spin du système nous a permis de conclure sur un transfert électronique préférentiel des spins électroniques β des paires libres des atomes chélatants l'ion métallique vers des orbitales $5d$ du gadolinium, transfert favorisé par la stabilisation des spin-orbitales $5d_\beta$ par interaction avec les spin-orbitales $4f_\beta$.

L'étude du système ProHance+Isopropanol a permis d'induire un changement d'acidité dans le système mais également d'augmenter l'encombrement. Dans ce système, il n'y a plus deux, mais un seul atome d'hydrogène à considérer pour la relaxation. Nous avons montré que cet

atome suivait les mêmes propriétés que celles établies pour l'atome H_1 dans le système précédent (ProHance+Eau). Cet hydrogène est en effet fortement lié par liaisons hydrogènes aux molécules d'eau de la boîte de solvatation. La densité de spin calculée présente les mêmes caractéristiques que précédemment.

J'ai ensuite étudié l'interaction hyperfine entre le gadolinium et les spins nucléaires des atomes coordonnés, ainsi que le ZFS, par calculs de structure électronique sur des configurations extraites de la dynamique *ab initio*.

Deux termes du tenseur hyperfin ont pu être calculés : un terme de contact isotropique, aussi appelé constante de contact de Fermi, ainsi qu'un terme anisotropique dont la composante principale est longitudinale.

Pour les trois systèmes étudiés, nous avons confirmé la validité de l'approximation du dipôle ponctuel dans le cadre de la description des hydrogènes, elle est donc adaptée pour décrire des hydrogènes dans les agents de contraste. Par contre, cette approximation donne des résultats erronés pour l'oxygène, les écarts observés par rapport à la description électronique étant plus importants pour les systèmes DO3AP et ProHance+Isopropanol. L'absence de prise en compte de la polarisation semble être problématique pour une bonne description du tenseur de l'oxygène par l'approche dipôle ponctuel. Une description correcte de l'oxygène est particulièrement importante même si celui-ci n'est pas utilisé en IRM car cela constitue une autre voie expérimentale d'accès aux propriétés des agents de contraste, et il apparaît alors primordial d'utiliser une méthode quantique de calcul du tenseur hyperfin.

Concernant le système ProHance+Eau, nous avons identifié les fluctuations fines du tenseur anisotropique en ayant recours à une décomposition en variables collectives géométriques. Cela nous a permis d'associer les fluctuations fines du tenseur aux mouvements de vibrations et de librations de la molécule d'eau. Cette technique de décomposition n'a pas donné de résultats satisfaisants pour les deux autres systèmes, laissant penser qu'une description géométrique n'est pas suffisante pour évaluer le tenseur anisotropique de l'oxygène. Il serait donc intéressant de prendre en compte un paramètre électronique dans les variables collectives.

Cette étude concernant les interactions hyperfines du système a fait l'objet d'une publication en cours d'évaluation :

Lasoroski *et al.*, "Hyperfine interactions in a gadolinium-based MRI contrast agent : high-frequency modulations from *ab initio* simulations", *J. Chem. Phys*, soumis (2013).

Nous avons poursuivi notre étude en nous penchant sur l'interaction du spin électronique, qui agit sur le positionnement des niveaux énergétiques. Nous avons établi les valeurs des deux paramètres du ZFS : le terme D qui en détermine la propriété axiale, et le terme E qui renvoie à la rhombicité du système. Nous avons également décomposé le ZFS en une composante statique et une composante transitoire, ce qui nous a permis d'évaluer l'ampleur de chacun de ces termes environnement-dépendants, puis de mesurer l'impact du ligand et de la molécule coordinante.

Pour chacun des trois systèmes étudiés, la composante axiale (D) du ZFS est beaucoup plus importante que la composante rhombique (E), mais une valeur expérimentale de D obtenue

sur un complexe DOTA est dix fois plus faible que nos valeurs théoriques calculées. Il est donc nécessaire de comprendre cet écart afin d'estimer l'erreur de nos calculs, et d'affiner au besoin notre description. La composante statique des différents systèmes est très forte, et nous avons remarqué une variation des valeurs selon le ligand impliqué dans le complexe. La molécule coordinante ayant elle un impact beaucoup moins fort sur les termes D et E ainsi que sur le ZFS statique.

Je conclurai cette thèse en développant brièvement quelques perspectives de ce travail. Tout d'abord, notre étude des propriétés magnétiques de complexes de gadolinium nous a permis d'avoir accès à la valeur du tenseur hyperfin ainsi qu'à la description du Zero-Field Splitting. Nous avons donc maintenant accès à toutes les informations permettant d'exprimer la relaxation nucléaire des niveaux d'énergie de spin. Nous pouvons donc reproduire les différents termes de l'hamiltonien de spin indépendant du champ pour les systèmes. En ajoutant, en première approximation un terme de rotation brownienne pour le mouvement de rotation du complexe, nous pouvons déterminer le temps de relaxation nucléaire du système, qui correspond à l'observable utilisée en IRM.

Lors de l'étude des interactions hyperfines, nous avons vu que le modèle du dipôle ponctuel était mis en défaut pour la description de l'oxygène et cela de manière plus ou moins prononcée selon le système étudié, ce qui nous montre que son utilisation doit être très prudente et contrôlée au préalable par calculs de structure électronique. Il faudrait développer une nouvelle approche qui permettrait d'estimer de manière simple l'interaction hyperfine impliquant l'oxygène afin de s'affranchir du coût de calcul d'une estimation à plus haute précision.

Concernant la matrice transitoire du terme de Zero-Field Splitting, nous avons maintenant les informations nécessaires afin de la reproduire et la propager. En effet, nous pouvons propager des matrices aléatoires, obtenues à l'aide d'un tirage des différents coefficients de la matrice, et les propager en respectant les propriétés de la matrice et son temps de décroissance. Cette approche nous permet de modéliser les différentes contributions du ZFS et nous pouvons les inclure dans une simulation de la relaxation nucléaire des niveaux d'énergie de spin. Une orientation future de l'étude du Zero-Field Splitting serait de réaliser des calculs de structure électronique multiconfigurationnels à deux composantes, et de comparer les résultats à ceux que nous avons à l'heure actuelle. Cela nous permettra peut être d'expliquer l'écart observé entre valeur expérimentale et théorique pour le ZFS. Ensuite, la plupart des expériences réalisées fournissent un spectre RPE, pour confronter nos données à l'expérience, il faudrait reconstruire ce spectre. Cette comparaison directe nous permettra de mieux juger des différences entre les deux approches. Un autre axe de recherche serait d'étudier d'autres systèmes, en faisant varier de manière notable la géométrie, avec par exemple le ligand NOTA dont le cycle comporte trois et non plus quatre atomes d'azote.

Ainsi, nous avons par notre étude, établi une procédure permettant de décrire chacun des termes fins impactant la relaxation nucléaire, nous laissant envisager une étude systématique d'agents de contraste potentiels afin d'en établir l'efficacité. De manière plus globale, l'expertise établie dans l'étude du gadolinium et de son environnement permettra de travailler sur les propriétés magnétiques de nombreux systèmes impliquant ce lanthanide.

Bibliographie

- [1] DE BEER R., BIESBOER F., and VAN ORMONDT D., *Physica B+C*, **83**, 314–317, doi : 10.1016/0378-4363(76)90127-3 (1976).
- [2] LAURENT S., ELST L.V., and MULLER R.N., *Contrast Media & Molecular Imaging*, **1**, 128–137, doi :10.1002/cmml.100 (2006).
- [3] RUNGE V.M., MUROFF L.R., and WELLS J.W., *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **7**, 5–13, doi :10.1002/jmri.1880070103 (1997).
- [4] XU J., CHURCHILL D.G., BOTTA M., and RAYMOND K.N., *Inorganic Chemistry*, **43**, 5492–5494, doi :10.1021/ic049028s (2004).
- [5] ZHANG ZHAODA, NAIR SHRIKUMAR A., and MCMURRY THOMAS J., *Current Medicinal Chemistry*, **12**, 751–778, doi :10.2174/0929867053507379 (2005).
- [6] STRIJKERS G.J., M. MULDER W.J., F. VAN TILBORG G.A., and NICOLAY K., *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents)*, **7**, 291–305, doi :10.2174/187152007780618135 (2007).
- [7] MERBACH A.E., HELM L., and TÓTH , *The chemistry of contrast agents in medical magnetic resonance imaging* (Wiley-Blackwell, Oxford, 2013).
- [8] FRIES P.H. and BELORIZKY E., *The Journal of Chemical Physics*, **126**, 204503–204503–13, doi :10.1063/1.2730831 (2007).
- [9] FRIES P.H. and BELORIZKY E., *The Journal of chemical physics*, **136**, 074513, doi : 10.1063/1.3685584, PMID : 22360254 (2012).
- [10] FUNK A.M., FRIES P.H., HARVEY P., KENWRIGHT A.M., and PARKER D., *The Journal of Physical Chemistry A*, **117**, 905–917, doi :10.1021/jp311273x (2013).
- [11] KANAL E., SHELLOCK F.G., and TALAGALA L., *Radiology*, **176**, 593–606, doi :PMID: 2202008 (1990).
- [12] YOSHIKAWA K. and DAVIES A., *European Radiology*, **7**, S246–S250, doi :10.1007/PL00006901 (1997).
- [13] SHELLOCK F.G. and KANAL E., *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **10**, 477–484, doi :10.1002/(SICI)1522-2586(199909)10:3<477::AID-JMRI33>3.0.CO;2-E (1999).

- [14] WHITE G.W., GIBBY W.A., and TWEEDLE M.F., *Investigative Radiology*, **41**, 272–278, doi :10.1097/01.rli.0000186569.32408.95 (2006).
- [15] THOMSEN H.S., MORCOS S.K., and DAWSON P., *Clinical Radiology*, **61**, 905–906, doi : 10.1016/j.crad.2006.09.003 (2006).
- [16] KUO P.H., KANAL E., ABU-ALFA A.K., and COWPER S.E., *Radiology*, **242**, 647–649, doi :10.1148/radiol.2423061640 (2007).
- [17] REILLY R.F., *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **3**, 747–751, doi : 10.2215/CJN.05721207 (2008).
- [18] BROWN J.J., HYNES M.R., and JAMES H. WIBLE J., Measurement of serum calcium concentration after administration of four gadolinium-based contrast agents to human volunteers, doi :10.2214/AJR.07.2464 (2012).
- [19] AIME S., CALABI L., CAVALLOTTI C., GIANOLIO E., GIOVENZANA G.B., LOSI P., MAIOCCHI A., PALMISANO G., and SISTI M., *Inorganic Chemistry*, **43**, 7588–7590, doi : 10.1021/ic0489692 (2004).
- [20] ZHANG S., WINTER P., WU K., and SHERRY A.D., *Journal of the American Chemical Society*, **123**, 1517–1518, doi :10.1021/ja005820q (2001).
- [21] GREEN K.N., VISWANATHAN S., ROJAS-QUIJANO F.A., KOVACS Z., and SHERRY A.D., *Inorganic chemistry*, **50**, 1648–1655, doi :10.1021/ic101856d (2011).
- [22] CHAUVIN T., DURAND P., BERNIER M., MEUDAL H., DOAN B.T., NOURY F., BADET B., BELOEIL J.C., and TÓTH , *Angewandte Chemie International Edition*, **47**, 4370–4372, doi :10.1002/anie.200800809 (2008).
- [23] BONNET C.S. and TÓTH , *Future Medicinal Chemistry*, **2**, 367–384, doi :10.4155/fmc.09.161 (2010).
- [24] ANGELOVSKI G., CHAUVIN T., POHMANN R., LOGOTHETIS N.K., and TÓTH , *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **19**, 1097–1105, doi :10.1016/j.bmc.2010.07.023 (2011).
- [25] VISWANATHAN S., KOVACS Z., GREEN K.N., RATNAKAR S.J., and SHERRY A.D., *Chemical reviews*, **110**, 2960–3018, doi :10.1021/cr900284a (2010).
- [26] SOESBE T.C., MERRITT M.E., GREEN K.N., ROJAS-QUIJANO F.A., and SHERRY A.D., *Magnetic Resonance in Medicine*, **66**, 1697–1703, doi :10.1002/mrm.22938 (2011).
- [27] SOESBE T.C., WU Y., and DEAN SHERRY A., *NMR in Biomedicine*, **26**, 829–838, doi : 10.1002/nbm.2874 (2013).
- [28] MATSUMOTO Y. and JASANOFF A., *FEBS Letters*, **587**, 1021–1029, doi :10.1016/j.febslet.2013.01.044 (2013).

- [29] NA H.B., SONG I.C., and HYEON T., *Advanced Materials*, **21**, 2133–2148, doi :10.1002/adma.200802366 (2009).
- [30] FERREIRA M.F., MOUSAVI B., FERREIRA P.M., MARTINS C.I.O., HELM L., MARTINS J.A., and GERALDES C.F.G.C., *Dalton Transactions*, **41**, 5472–5475, doi : 10.1039/c2dt30388d (2012).
- [31] DOLG M., LIU W., and KALVODA S., *International Journal of Quantum Chemistry*, **76**, 359–370, doi :10.1002/(SICI)1097-461X(2000)76:3<359::AID-QUA5>3.0.CO;2-E (2000).
- [32] POLLET R., CLAVAGUÉRA C., and DOGNON J.P., *The Journal of Chemical Physics*, **124**, 164103–164103–6, doi :10.1063/1.2191498 (2006).
- [33] YAZYEV O.V. and HELM L., *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2008**, 201–211, doi :10.1002/ejic.200701013 (2008).
- [34] POLLET R. and MARX D., *The Journal of Chemical Physics*, **126**, 181102–181105, doi : 10.1063/1.2736369 (2007).
- [35] ASHER J.R. and KAUPP M., *ChemPhysChem*, **8**, 69–79, doi :10.1002/cphc.200600325 (2007).
- [36] GLENDENING E.D. and PETILLO P.A., *The Journal of Physical Chemistry B*, **105**, 1489–1493, doi :10.1021/jp9944886 (2001).
- [37] YAZYEV O.V., HELM L., MALKIN V.G., and MALKINA O.L., *The Journal of Physical Chemistry A*, **109**, 10997–11005, doi :10.1021/jp053825+ (2005).
- [38] ESTEBAN-GÓMEZ D., DE BLAS A., RODRÍGUEZ-BLAS T., HELM L., and PLATAS-IGLESIAS C., *ChemPhysChem*, **13**, 3640–3650, doi :10.1002/cphc.201200417 (2012).
- [39] KOWALEWSKI J., NORDENSKIÖLD L., BENETIS N., and WESTLUND P.O., *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, **17**, 141–185, doi :10.1016/0079-6565(85)80007-8 (1985).
- [40] BLOCH F., HANSEN W.W., and PACKARD M., *Physical review*, **70**, 460–474 (1946).
- [41] BLOCH F. F., HANSEN W., and PACKARD M., *Phys Rev*, **70**, 474–484 (1946).
- [42] PURCELL E.M., TORREY H.C., and POUND R.V., *Physical Review*, **69**, 37–38, doi : 10.1103/PhysRev.69.37 (1946).
- [43] DAMADIAN R., *Science*, **171**, 1151–1153, doi :10.1126/science.171.3976.1151 (1971).
- [44] MANSFIELD P. and GRANNELL P.K., *Journal of Physics C : solid state physics*, **6**, L422 (1973).
- [45] MANSFIELD P. and MAUDSLEY A., *British Journal of Radiology*, **50**, 188–194 (1977).
- [46] MANSFIELD P., *Journal of Physics C : Solid State Physics*, **10**, L55 (1977).

- [47] KUMAR A., WELTI D., and ERNST R.R., *Journal of Magnetic Resonance* (1969), **18**, 69–83, doi :10.1016/0022-2364(75)90224-3 (1975).
- [48] WONG W.S., TSURUDA J.S., KORTMAN K.E., and BRADKEY W.G., *Practical Mri/Magnetic Resonance Imaging : A Case Study Approach* (Raven Pr, 1987).
- [49] VLAARDINGERBROEK M.T. and BOER J.A., *Magnetic Resonance Imaging : Theory and Practice* (Springer, 2003).
- [50] LIPARI G. and SZABO A., *Journal of the American Chemical Society*, **104**, 4559–4570, doi :10.1021/ja00381a010 (1982).
- [51] LIPARI G. and SZABO A., *Journal of the American Chemical Society*, **104**, 4546–4559, doi :10.1021/ja00381a009 (1982).
- [52] GERALDES C.F.G.C. and LAURENT S., *Contrast Media & Molecular Imaging*, **4**, 1–23, doi :10.1002/cmml.265 (2009).
- [53] TÓTH , HELM L., and MERBACH A.E., *Contrast Agents I*, 61–101 (Springer, 2002).
- [54] HELM L., *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, **49**, 45–64, doi :10.1016/j.pnmrs.2006.03.003 (2006).
- [55] JACQUES V., DUMAS S., SUN W.C., TROUGHTON J.S., GREENFIELD M.T., and CARAVAN P., *Investigative Radiology*, **45**, 613–624, doi :10.1097/RLI.0b013e3181ee6a49 (2010).
- [56] DUMAS S., JACQUES V., SUN W.C., TROUGHTON J.S., WELCH J.T., CHASSE J.M., SCHMITT-WILLICH H., and CARAVAN P., *Investigative Radiology*, **45**, 600–612, doi : 10.1097/RLI.0b013e3181ee5a9e (2010).
- [57] DRAHOŠ B., LUKEŠ I., and TÓTH , *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2012**, 1975–1986, doi :10.1002/ejic.201101336 (2012).
- [58] SÁ A.D., BONNET C.S., GERALDES C.F.G.C., TÓTH , FERREIRA P.M.T., and ANDRÉ J.P., *Dalton Transactions*, **42**, 4522–4532, doi :10.1039/C2DT32496B (2013).
- [59] ROLLA G.A., PLATAS-IGLESIAS C., BOTTA M., TEI L., and HELM L., *Inorganic Chemistry*, **52**, 3268–3279, doi :10.1021/ic302785m (2013).
- [60] HELM L., TOTH E., and MERBACH A.E., *Metal ions in biological systems*, **40** (2003).
- [61] HARTMAN K.B., LAUS S., BOLSKAR R.D., MUTHUPILLAI R., HELM L., TOTH E., MERBACH A.E., and WILSON L.J., *Nano Letters*, **8**, 415–419, doi :10.1021/nl0720408 (2008).
- [62] CLAUDEL-GILLET S., STEIBEL J., WEIBEL N., CHAUVIN T., PORT M., RAYNAL I., TOTH E., ZIESSEL R.F., and CHARBONNIÈRE L.J., *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2008**, 2856–2862, doi :10.1002/ejic.200800269 (2008).

- [63] CAILLÉ F., BONNET C.S., BURON F., VILLETTE S., HELM L., PETOUD S., SUZENET F., and TÓTH , *Inorganic Chemistry*, **51**, 2522–2532, doi :10.1021/ic202446e (2012).
- [64] CHAUVIN T., TORRES S., ROSSETO R., KOTEK J., BADET B., DURAND P., and TÓTH , *Chemistry – A European Journal*, **18**, 1408–1418, doi :10.1002/chem.201101779 (2012).
- [65] RASHID H.U., YU K., and ZHOU J., *Journal of Structural Chemistry*, **54**, 223–249, doi :10.1134/S002247661301037X (2013).
- [66] MENDONÇA A.C., MARTINS A.F., MELCHIOR A., MARQUES S.M., CHAVES S., VILLETTE S., PETOUD S., ZANONATO P.L., TOLAZZI M., BONNET C.S., TÓTH , BERNARDO P.D., GERALDES C.F.G.C., and SANTOS M.A., *Dalton Transactions*, **42**, 6046–6057, doi :10.1039/C2DT32237D (2013).
- [67] AHRENS E.T., ROTHBÄCHER U., JACOBS R.E., and FRASER S.E., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **95**, 8443–8448 (1998).
- [68] NA H.B., LEE J.H., AN K., PARK Y.I., PARK M., LEE I.S., NAM D.H., KIM S.T., KIM S.H., KIM S.W., LIM K.H., KIM K.S., KIM S.O., and HYEON T., *Angewandte Chemie*, **119**, 5493–5497, doi :10.1002/ange.200604775 (2007).
- [69] NA H.B. and HYEON T., *Journal of Materials Chemistry*, **19**, 6267–6273, doi :10.1039/B902685A (2009).
- [70] TU C., OSBORNE E.A., and LOUIE A.Y., *Annals of Biomedical Engineering*, **39**, 1335–1348, doi :10.1007/s10439-011-0270-0 (2011).
- [71] HELM L., *CHIMIA International Journal for Chemistry*, **65**, 696–698, doi :10.2533/chimia.2011.696 (2011).
- [72] SHEN C. and NEW E.J., *Current Opinion in Chemical Biology*, **17**, 158–166, doi :10.1016/j.cbpa.2012.10.031 (2013).
- [73] RAYMOND K.N. and PIERRE V.C., *Bioconjugate Chemistry*, **16**, 3–8, doi :10.1021/bc049817y (2005).
- [74] POWELL D., GONZÁLEZ G., TISSIÈRES V., MICSKEI K., BRÜCHER E., HELM L., and MERBACH A., *Journal of Alloys and Compounds*, **207–208**, 20–24, doi :10.1016/0925-8388(94)90169-4 (1994).
- [75] KUMAR K., CHANG C.A., FRANCESCONI L.C., DISCHINO D.D., MALLEY M.F., GOU-GOUTAS J.Z., and TWEEDLE M.F., *Inorganic Chemistry*, **33**, 3567–3575 (1994).
- [76] CARAVAN P., ELLISON J.J., MCMURRY T.J., and LAUFFER R.B., *Chemical Reviews*, **99**, 2293–2352, doi :10.1021/cr980440x (1999).
- [77] AIME S., BOTTA M., FRULLANO L., GENINATTI CRICH S., GIOVENZANA G., PAGLIARIN R., PALMISANO G., SIRTORI F.R., and SISTI M., *Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 4017–4024, doi :10.1021/jm000983a (2000).

- [78] MUROFF L.R., *Applied Radiology*, **30**, 5–7 (2001).
- [79] AIME S., BOTTA M., and TERRENO E., *Advances in Inorganic Chemistry*, volume Volume 57, 173–237 (Academic Press, 2005).
- [80] CHAN K.W.Y. and WONG W.T., *Coordination Chemistry Reviews*, **251**, 2428–2451, doi :10.1016/j.ccr.2007.04.018 (2007).
- [81] HERMANN P., KOTEK J., KUBÍČEK V., and LUKEŠ I., *Dalton Transactions*, 3027–3047, doi :10.1039/B719704G (2008).
- [82] VITHA T., KUBÍČEK V., KOTEK J., HERMANN P., VANDER ELST L., MULLER R.N., LUKEŠ I., and PETERS J.A., *Dalton Transactions*, 3204, doi :10.1039/b820705d (2009).
- [83] ANANTA J.S., GODIN B., SETHI R., MORIGGI L., LIU X., SERDA R.E., KRISHNAMURTHY R., MUTHUPILLAI R., BOLSKAR R.D., HELM L., FERRARI M., WILSON L.J., and DECUZZI P., *Nature Nanotechnology*, **5**, 815–821, doi :10.1038/nnano.2010.203 (2010).
- [84] KOTKOVÁ Z., HELM L., KOTEK J., HERMANN P., and LUKEŠ I., *Dalton Transactions*, **41**, 13509–13519, doi :10.1039/C2DT30858D (2012).
- [85] TWEEDLE M.F., *European radiology*, **7**, S225–S230 (1997).
- [86] STASIUK G.J. and LONG N.J., *Chemical Communications*, **49**, 2732–2746, doi :10.1039/C3CC38507H (2013).
- [87] BOTTRILL M., KWOK L., and LONG N.J., *Chemical Society Reviews*, **35**, 557–571, doi :10.1039/B516376P (2006).
- [88] BONNET C.S., FRIES P.H., CROUZY S., and DELANGLE P., *The Journal of Physical Chemistry B*, **114**, 8770–8781, doi :10.1021/jp101443v (2010).
- [89] BOTTA M., *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2000**, 399–407, doi :10.1002/(SICI)1099-0682(200003)2000:3<399::AID-EJIC399>3.0.CO;2-B (2000).
- [90] COMBLIN V., GILSOUL D., HERMANN M., HUMBLET V., JACQUES V., MESBAHI M., SAUVAGE C., and DESREUX J.F., *Coordination Chemistry Reviews*, **185–186**, 451–470, doi :10.1016/S0010-8545(99)00028-4 (1999).
- [91] ROHRER M., BAUER H., MINTOROVITCH J., REQUARDT M., and WEINMANN H.J., *Investigative radiology*, **40**, 715–724, PMID : 16230904 (2005).
- [92] CARAVAN P., *Chemical Society Reviews*, **35**, 512, doi :10.1039/b510982p (2006).
- [93] WERNER E.J., DATTA A., JOCHER C.J., and RAYMOND K.N., *Angewandte Chemie International Edition*, **47**, 8568–8580, doi :10.1002/anie.200800212 (2008).
- [94] CARAVAN P., *Accounts of Chemical Research*, **42**, 851–862, doi :10.1021/ar800220p (2009).

- [95] CARAVAN P., FARRAR C.T., FRULLANO L., and UPPAL R., *Contrast Media & Molecular Imaging*, **4**, 89–100, doi :10.1002/cmml.267 (2009).
- [96] CARAVAN P. and ZHANG Z., *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2012**, 1916–1923, doi :10.1002/ejic.201101364 (2012).
- [97] HELM L. and MERBACH A., *Coordination Chemistry Reviews*, **187**, 151–181, doi :10.1016/S0010-8545(99)90232-1 (1999).
- [98] RULOFF R., TÓTH E., SCOPELLITI R., TRIPIER R., HANDEL H., and MERBACH A.E., *Chemical communications* (Cambridge, England), 2630–2631, PMID : 12510271 (2002).
- [99] LAUS S., RULOFF R., TÓTH , and MERBACH A.E., *Chemistry – A European Journal*, **9**, 3555–3566, doi :10.1002/chem.200204612 (2003).
- [100] JÁSZBERÉNYI Z., SOUR A., TÓTH , BENMELOUKA M., and MERBACH A.E., *Dalton Transactions*, 2713–2719, doi :10.1039/B506702B (2005).
- [101] DIMELow R.J., BURTON N.A., and HILLIER I.H., *Physical Chemistry Chemical Physics*, **9**, 1318–1323, doi :10.1039/B617068D (2007).
- [102] FERREIRA M.F., MARTINS A.F., MARTINS J.A., FERREIRA P.M., TÓTH , and GERALDES C.F.G.C., *Chemical Communications*, 6475–6477, doi :10.1039/B912201J (2009).
- [103] SHERRY A.D. and WU Y., *Current Opinion in Chemical Biology*, **17**, 167–174, doi : 10.1016/j.cbpa.2012.12.012 (2013).
- [104] TÓTH , HELM L., MERBACH A.E., HEDINGER R., HEGETSCHWEILER K., and JÁNOSSY A., *Inorganic Chemistry*, **37**, 4104–4113, doi :10.1021/ic980146n (1998).
- [105] DYALL K.G. and KNUT F.J., *Introduction to Relativistic Quantum Chemistry* (Oxford University Press, 2007).
- [106] VAN LENTHE E., BAERENDS E.J., and SNIJDERS J.G., *The Journal of Chemical Physics*, **105**, 2373–2377, doi :10.1063/1.472104 (1996).
- [107] BLOEMBERGEN N., *The Journal of Chemical Physics*, **27**, 572–573, doi :10.1063/1.1743771 (1957).
- [108] BLOEMBERGEN N. and MORGAN L.O., *The Journal of Chemical Physics*, **34**, 842–850, doi :10.1063/1.1731684 (1961).
- [109] MARX D. and HUTTER J., *Ab initio molecular dynamics : basic theory and advanced methods* (Cambridge University Press, Cambridge, UK ; New York, 2009).
- [110] BORN M. and HUANG K., *Dynamical Theory of Crystal Lattices* (Oxford University Press on Demand, 1954).

- [111] CAR R. and PARRINELLO M., *Physical Review Letters*, **55**, 2471–2474, doi :10.1103/PhysRevLett.55.2471 (1985).
- [112] KOHN W. and SHAM L.J., *Physical Review*, **140**, A1133–A1138, doi :10.1103/PhysRev.140.A1133 (1965).
- [113] HOHENBERG P. and KOHN W., *Physical Review*, **136**, B864–B871, doi :10.1103/PhysRev.136.B864 (1964).
- [114] VUILLEUMIER R., M. FERRARIO, G. CICCOTTI, and K. BINDER, editors, *Computer Simulations in Condensed Matter Systems : From Materials to Chemical Biology Volume 1*, number 703 in *Lecture notes in Physics*, 223–285 (Springer Berlin Heidelberg, 2006).
- [115] PULAY P., *Molecular Physics*, **18**, 473–480, doi :10.1080/00268977000100541 (1970).
- [116] CPMD, Copyright IBM Corp 1990-2008, Copyright MPI für Festkörperforschung Stuttgart 1997-2001. (<http://www.cpmid.org/>).
- [117] VANDERBILT D., *Physical Review B*, **41**, 7892 (1990).
- [118] ADF-SCM, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands. (<http://www.scm.com/>).
- [119] TE VELDE G., BICKELHAUPT F.M., BAERENDS E.J., FONSECA GUERRA C., VAN GISBERGEN S.J.A., SNIJDERS J.G., and ZIEGLER T., *Journal of Computational Chemistry*, **22**, 931–967, doi :10.1002/jcc.1056 (2001).
- [120] PERDEW J.P., BURKE K., and WANG Y., *Physical Review B*, **54**, 16533–16539, doi :10.1103/PhysRevB.54.16533 (1996).
- [121] PERDEW J.P., BURKE K., and ERNZERHOF M., *Physical review letters*, **77**, 3865–3868 (1996).
- [122] ADAMO C. and BARONE V., *The Journal of Chemical Physics*, **110**, 6158–6170, doi :10.1063/1.478522 (1999).
- [123] VAN LENTHE E., SNIJDERS J.G., and BAERENDS E.J., *The Journal of Chemical Physics*, **105**, 6505–6516, doi :10.1063/1.472460 (1996).
- [124] FILATOV M. and CREMER D., *Molecular Physics*, **101**, 2295–2302, doi :10.1080/0026897031000137670 (2003).
- [125] NEESE F., *Wiley Interdisciplinary Reviews : Computational Molecular Science*, **2**, 73–78, doi :10.1002/wcms.81 (2012).
- [126] ORCA, Max-Planck-Institute for Bioinorganic Chemistry. (<http://cec.mpg.de/forum/>).
- [127] TAO J., PERDEW J.P., STAROVEROV V.N., and SCUSERIA G.E., *Physical Review Letters*, **91**, 146401, doi :10.1103/PhysRevLett.91.146401 (2003).

- [128] NEESE F., *The Journal of Chemical Physics*, **127**, 164112–164112–9, doi :10.1063/1.2772857 (2007).
- [129] ZEIN S. and NEESE F., *The Journal of Physical Chemistry A*, **112**, 7976–7983, doi : 10.1021/jp804062a (2008).
- [130] COSENTINO U., MORO G., PITEA D., VILLA A., FANTUCCI P.C., MAIOCCHI A., and UGGERI F., *The Journal of Physical Chemistry A*, **102**, 4606–4614, doi :10.1021/jp973271d (1998).
- [131] DURAND S., DOGNON J.P., GUILBAUD P., RABBE C., and WIPFF G., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 705–714, doi :10.1039/A908879B (2000).
- [132] VILLA A., COSENTINO U., PITEA D., MORO G., and MAIOCCHI A., *The Journal of Physical Chemistry A*, **104**, 3421–3429, doi :10.1021/jp000121l (2000).
- [133] FLORIS F.M. and TANI A., *The Journal of Chemical Physics*, **115**, 4750–4765, doi : 10.1063/1.1391479 (2001).
- [134] YERLY F., HARDCASTLE K.I., HELM L., AIME S., BOTTA M., and MERBACH A.E., *Chemistry – A European Journal*, **8**, 1031–1039, doi :10.1002/1521-3765(20020301)8:5<1031::AID-CHEM1031>3.0.CO;2-9 (2002).
- [135] CLAVAGUÉRA C., POLLET R., SOUDAN J.M., BRENNER V., and DOGNON J.P., *The Journal of Physical Chemistry B*, **109**, 7614–7616, doi :10.1021/jp051032h (2005).
- [136] HAZEBROUCQ S., PICARD G.S., and ADAMO C., *The Journal of Chemical Physics*, **122**, 224512–224512–13, doi :10.1063/1.1931648 (2005).
- [137] HOFER T.S., SCHARNAGL H., RANDOLF B.R., and RODE B.M., *Chemical Physics*, **327**, 31–42, doi :10.1016/j.chemphys.2006.03.045 (2006).
- [138] DUVAIL M., SPEZIA R., CARTAILLER T., and VITORGE P., *Chemical Physics Letters*, **448**, 41–45, doi :10.1016/j.cplett.2007.09.059 (2007).
- [139] DUVAIL M., SOUAILLE M., SPEZIA R., CARTAILLER T., and VITORGE P., *The Journal of Chemical Physics*, **127**, 034503–034503–11, doi :10.1063/1.2751503 (2007).
- [140] SPEZIA R., DUVAIL M., VITORGE P., and D'ANGELO P., *Journal of Physics : Conference Series*, **190**, 012056, doi :10.1088/1742-6596/190/1/012056 (2009).
- [141] DUVAIL M., VITORGE P., and SPEZIA R., *The Journal of Chemical Physics*, **130**, 104501–104501–13, doi :10.1063/1.3081143 (2009).
- [142] TERRIER C., VITORGE P., GAIGEOT M.P., SPEZIA R., and VUILLEUMIER R., *The Journal of Chemical Physics*, **133**, 044509, doi :10.1063/1.3460813 (2010).
- [143] BEUCHAT C., HAGBERG D., SPEZIA R., and GAGLIARDI L., *The Journal of Physical Chemistry B*, **114**, 15590–15597, doi :10.1021/jp105590h (2010).

- [144] MARJOLIN A., GOURLAOUEN C., CLAVAGUÉRA C., REN P.Y., WU J.C., GRESH N., DOGNON J.P., and PIQUEMAL J.P., *Theoretical Chemistry Accounts*, **131**, 1–14, doi : 10.1007/s00214-012-1198-7 (2012).
- [145] MARTELLI F., ABADIE S., SIMONIN J.P., VUILLEUMIER R., and SPEZIA R., *Pure and Applied Chemistry*, **85**, 237–246, doi :10.1351/PAC-CON-12-02-08 (2013).
- [146] YAZYEV O.V. and HELM L., *The Journal of Chemical Physics*, **127**, 084506–, doi : 10.1063/1.2759919 (2007).
- [147] CARAVAN P., ASTASHKIN A.V., and RAITSIMRING A.M., *Inorganic Chemistry*, **42**, 3972–3974, doi :10.1021/ic034414f (2003).
- [148] SHANNON R.D., *Acta Crystallographica Section A*, **32**, 751–767, doi :10.1107/S0567739476001551 (1976).
- [149] BOREL A., HELM L., and MERBACH A.E., *Chemistry – A European Journal*, **7**, 600–610, doi :10.1002/1521-3765(20010202)7:3<600::AID-CHEM600>3.0.CO;2-H (2001).
- [150] CARLONI P., ROTHLSBERGER U., and PARRINELLO M., *Accounts of Chemical Research*, **35**, 455–464, doi :10.1021/ar010018u (2002).
- [151] KIRCHNER B., DIO P.J., and HUTTER J., B. KIRCHNER and J. VRABEC, editors, *Multiscale Molecular Methods in Applied Chemistry*, volume 307, 109–153 (Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2011).
- [152] CLAVAGUÉRA C., SANSOT E., CALVO F., and DOGNON J.P., *The Journal of Physical Chemistry B*, **110**, 12848–12851, doi :10.1021/jp062277c (2006).
- [153] VILLA A., HESS B., and SAINT-MARTIN H., *The Journal of Physical Chemistry B*, **113**, 7270–7281, doi :10.1021/jp8097445 (2009).
- [154] CLAVAGUÉRA C., DOGNON J.P., and PYYKKÖ P., *Chemical Physics Letters*, **429**, 8–12, doi :10.1016/j.cplett.2006.07.094 (2006).
- [155] HUGHES I.D., DÄNE M., ERNST A., HERGERT W., LÜDERS M., POULTER J., STAUNTON J.B., SVANE A., SZOTEK Z., and TEMMERMAN W.M., *Nature*, **446**, 650–653, doi :10.1038/nature05668 (2007).
- [156] POLLET R., NAIR N.N., and MARX D., *Inorganic Chemistry*, **50**, 4791–4797, doi :10.1021/ic102403r (2011).
- [157] DELGADO R., FÉLIX V., LIMA L.M.P., and PRICE D.W., *Dalton Transactions*, 2734, doi :10.1039/b704360k (2007).
- [158] AIME S., BOTTA M., FASANO M., MARQUES M.P.M., GERALDES C.F.G.C., PUBANZ D., and MERBACH A.E., *Inorganic Chemistry*, **36**, 2059–2068, doi :10.1021/ic961364o (1997).

- [159] RATNAKAR S.J. and ALEXANDER V., *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2005**, 3918–3927, doi :10.1002/ejic.200401018 (2005).
- [160] STOJANOVIĆ L., *The Journal of Physical Chemistry A*, **116**, 8624–8633, doi :10.1021/jp304786r (2012).
- [161] ADAMO C. and BARONE V., *Journal of Computational Chemistry*, **21**, 1153–1166, doi : 10.1002/1096-987X(200010)21:13<1153::AID-JCC4>3.0.CO;2-V (2000).
- [162] MARTINEZ M., GAIGEOT M.P., BORGIS D., and VUILLEUMIER R., *The Journal of Chemical Physics*, **125**, 144106, doi :10.1063/1.2346678 (2006).
- [163] FRIES P.H., *The Journal of Chemical Physics*, **136**, 044504, doi :10.1063/1.3671990 (2012).
- [164] SHARP R.R., *The Journal of Chemical Physics*, **93**, 6921–6928, doi :10.1063/1.459468 (1990).
- [165] ODELIUS M., RIBBING C., and KOWALEWSKI J., *The Journal of Chemical Physics*, **104**, 3181–3188, doi :10.1063/1.471083 (1996).
- [166] ABERNATHY S.M. and SHARP R.R., *The Journal of Chemical Physics*, **106**, 9032, doi : 10.1063/1.474035 (1997).
- [167] NEESE F. and SOLOMON E.I., *Inorganic Chemistry*, **37**, 6568–6582, doi :10.1021/ic980948i (1998).
- [168] RAST S., FRIES P.H., and BELORIZKY E., *J Chim Phys Phys-Chim Biol*, **96**, 1543–1550 (1999).
- [169] COHEN S.M., XU J., RADKOV E., RAYMOND K.N., BOTTA M., BARGE A., and AIME S., *Inorganic Chemistry*, **39**, 5747–5756, doi :10.1021/ic000563b (2000).
- [170] SCHAEFLE N. and SHARP R., *The Journal of Chemical Physics*, **121**, 5387, doi :10.1063/1.1786577 (2004).
- [171] BELORIZKY E. and FRIES P.H., *Physical Chemistry Chemical Physics*, **6**, 2341, doi : 10.1039/b316249d (2004).
- [172] BOREL A., HELM L., and DAUL C.A., *Chemical Physics Letters*, **383**, 584–591, doi : 10.1016/j.cplett.2003.11.082 (2004).
- [173] FRIES P.H. and BELORIZKY E., *The Journal of Chemical Physics*, **123**, 124510–124510–15, doi :10.1063/1.2011389 (2005).
- [174] REVIKINE R., ARBUZNIKOV A.V., TREMBLAY J.C., REMENYI C., MALKINA O.L., MALKIN V.G., and KAUPP M., *The Journal of Chemical Physics*, **125**, 054110–054110–12, doi :10.1063/1.2227382 (2006).

- [175] NEESE F., *Journal of the American Chemical Society*, **128**, 10213–10222, doi :10.1021/ja061798a (2006).
- [176] BENMELOUKA M., VAN TOL J., BOREL A., PORT M., HELM L., BRUNEL L.C., and MERBACH A.E., *Journal of the American Chemical Society*, **128**, 7807–7816, doi :10.1021/ja0583261 (2006).
- [177] GANYUSHIN D. and NEESE F., *The Journal of Chemical Physics*, **125**, 024103–024103–11, doi :10.1063/1.2213976 (2006).
- [178] BENMELOUKA M., BOREL A., MORIGGI L., HELM L., and MERBACH A.E., *The Journal of Physical Chemistry B*, **111**, 832–840, doi :10.1021/jp0633289 (2007).
- [179] BOREL A., BEAN J.F., CLARKSON R.B., HELM L., MORIGGI L., SHERRY A.D., and WOODS M., *Chemistry – A European Journal*, **14**, 2658–2667, doi :10.1002/chem.200701747 (2008).
- [180] BELORIZKY E., FRIES P.H., HELM L., KOWALEWSKI J., KRUK D., SHARP R.R., and WESTLUND P.O., *The Journal of Chemical Physics*, **128**, 052315, doi :10.1063/1.2833957 (2008).
- [181] LINDGREN M., LAAKSONEN A., and WESTLUND P.O., *Physical Chemistry Chemical Physics*, **11**, 10368–10376, doi :10.1039/B907099K (2009).
- [182] DUBOC C., GANYUSHIN D., SIVALINGAM K., COLLOMB M.N., and NEESE F., *The Journal of Physical Chemistry A*, **114**, 10750–10758, doi :10.1021/jp107823s (2010).
- [183] PERUMAL S.S., *Chemical Physics Letters*, **501**, 608–611, doi :10.1016/j.cplett.2010.11.068 (2011).
- [184] FRIES P.H., *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2012**, 2156–2166, doi :10.1002/ejic.201101430 (2012).
- [185] SENN F., HELM L., BOREL A., and DAUL C.A., *Comptes Rendus Chimie*, **15**, 250–254, doi :10.1016/j.crci.2011.10.008 (2012).
- [186] MORGAN L.O. and NOLLE A.W., *The Journal of Chemical Physics*, **31**, 365, doi :10.1063/1.1730360 (1959).
- [187] KELLAR K.E., HENRICHS P.M., HOLLISTER R., KOENIG S.H., ECK J., and WEI D., *Magnetic Resonance in Medicine*, **38**, 712–716, doi :10.1002/mrm.1910380506 (1997).
- [188] KELLAR K.E., HENRICHS P.M., SPILLER M., and KOENIG S.H., *Magnetic Resonance in Medicine*, **37**, 730–735, doi :10.1002/mrm.1910370515 (1997).
- [189] RAST S., FRIES P.H., and BELORIZKY E., *The Journal of Chemical Physics*, **113**, 8724–8735, doi :10.1063/1.1289882 (2000).

- [190] FRIES P.H. and BELORIZKY E., *ChemPhysChem*, **13**, 2074–2081, doi :10.1002/cphc.201200030 (2012).
- [191] POWELL D.H., DHUBHGHAILL O.M.N., PUBANZ D., HELM L., LEBEDEV Y.S., SCHLAEPFER W., and MERBACH A.E., *Journal of the American Chemical Society*, **118**, 9333–9346, doi :10.1021/ja961743g (1996).
- [192] BOREL A., HELM L., MERBACH A.E., ATSARKIN V.A., DEMIDOV V.V., ODINTSOV B.M., BELFORD R.L., and CLARKSON R.B., *The Journal of Physical Chemistry A*, **106**, 6229–6231, doi :10.1021/jp0203752 (2002).
- [193] ODELIUS M., RIBBING C., and KOWALEWSKI J., *The Journal of Chemical Physics*, **103**, 1800–1811, doi :10.1063/1.469754 (1995).
- [194] SINNECKER S. and NEESE F., *The Journal of Physical Chemistry A*, **110**, 12267–12275, doi :10.1021/jp0643303 (2006).
- [195] GANYUSHIN D., GILKA N., TAYLOR P.R., MARIAN C.M., and NEESE F., *The Journal of Chemical Physics*, **132**, 144111–144111–11, doi :10.1063/1.3367718 (2010).
- [196] NEESE F., *The Journal of Chemical Physics*, **122**, 034107–034107–13, doi :10.1063/1.1829047 (2005).
- [197] YOSHIKAWA T. and NAKAJIMA T., *Chemical Physics Letters*, **549**, 108–112, doi :10.1016/j.cplett.2012.08.045 (2012).
- [198] PEDERSON M.R., *Physical Review B*, **60**, 9566–9572, doi :10.1103/PhysRevB.60.9566 (1999).
- [199] SCHMITT S., JOST P., and VAN WÜLLEN C., *The Journal of Chemical Physics*, **134**, 194113–194113–11, doi :10.1063/1.3590362 (2011).
- [200] TAKEDA R., MITSUO S., YAMANAKA S., and YAMAGUCHI K., *Polyhedron*, **24**, 2238–2241, doi :10.1016/j.poly.2005.03.087 (2005).
- [201] MISOCHKO E.Y., KORCHAGIN D.V., BOZHENKO K.V., CHAPYSHEV S.V., and ALDO-SHIN S.M., *The Journal of Chemical Physics*, **133**, 064101–064101–10, doi :10.1063/1.3474574 (2010).
- [202] KUBICA A., KOWALEWSKI J., KRUK D., and ODELIUS M., *The Journal of Chemical Physics*, **138**, 064304–064304–9, doi :10.1063/1.4790167 (2013).
- [203] RAST S., BOREL A., HELM L., BELORIZKY E., FRIES P.H., and MERBACH A.E., *Journal of the American Chemical Society*, **123**, 2637–2644, doi :10.1021/ja003707u (2001).
- [204] PERSSON I., D'ANGELO P., DE PANFILIS S., SANDSTRÖM M., and ERIKSSON L., *Chemistry – A European Journal*, **14**, 3056–3066, doi :10.1002/chem.200701281 (2008).

- [205] D'ANGELO P. and SPEZIA R., *Chemistry – A European Journal*, **18**, 11162–11178, doi : 10.1002/chem.201200572 (2012).
- [206] CLARKSON R.B., SMIRNOV A.I., SMIRNOVA T.I., KANG H., BELFORD R.L., EARLE K., and FREED J.H., *Molecular Physics*, **95**, 1325–1332, doi :10.1080/00268979809483262 (1998).
- [207] BOREL A., TÓTH , HELM L., JÁNOSSY A., and MERBACH A.E., *Physical Chemistry Chemical Physics*, **2**, 1311–1317, doi :10.1039/A909553E (2000).