

# THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 596

*Matière, Molécules, Matériaux et Géosciences*

Spécialité : Chimie Physique, Chimie Théorique

Par

**Hamissou MOHAMAN**

## Élaboration d'une méthodologie théorique pour l'étude de la complexation du radium (II) en solution

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 19 mars 2024

Unité de recherche : CEISAM UMR – CNRS 6230, Faculté des Sciences et Techniques,  
2 Rue de la Houssinière, 44322 Nantes Cedex 3

### Rapporteurs avant soutenance :

Hélène Bolvin Chargée de recherche, Université Toulouse III

Florent Réal Maître de conférences, Université de Lille

### Composition du Jury :

Président :

Examineurs : Hélène Bolvin Chargée de recherche, Université Toulouse III

Adèle Laurent Directrice de recherche, Nantes Université

Gilles Frison Directeur de recherche, Sorbonne Université

Florent Réal Maître de conférences, Université de Lille

Dir. de thèse : Nicolas Galland Maître de conférences, Nantes Université

Co-dir. de thèse : Gilles Montavon Directeur de recherche, Nantes Université

**Titre :** Élaboration d'une méthodologie théorique pour l'étude de la complexation du radium (II) en solution

**Mots clés :** Radium, constante de complexation, DFT, Solvatation, Couplage spin-orbite

**Résumé :** Le radium (Ra,  $Z = 88$ ) est parmi les éléments les plus radiotoxiques présents dans l'environnement. Le radioisotope à courte durée de vie Ra-223 suscite un grand intérêt pour ses applications en médecine nucléaire. Cependant, son utilisation est limitée en raison d'un manque d'agents chélatants spécifiques. La rareté du radium et la problématique de radioprotection restreignent les expériences et la modélisation moléculaire, utilisée en particulier comme outil prédictif et spectroscopique, est essentielle pour aider à une meilleure compréhension de la chimie de ce radioélément et aussi à la conception d'agents chélatants spécifiques. Une stratégie est ici présentée pour établir une méthodologie de calcul rentable, spécifique au radium

et précise pour compléter les données expérimentales limitées, en mettant l'accent sur les propriétés de complexation. Des méthodes DFT appropriées sont sélectionnées, garantissant une précision suffisante pour calculer les constantes d'équilibre à une unité logarithmique, à condition que l'interaction spin-orbite soit prise en compte. L'illustration de la pertinence de cette méthodologie s'appuie sur le macropa, un ligand macrocyclique à 18 chaînons récemment envisagé pour le développement de la radiothérapie Ra-223, soulignant que la conception d'agents chélatants innovants en supposant la transférabilité de la chimie des éléments voisins ne peut être que sous-optimale.

**Title :** Building a theoretical methodology for studying radium (II) complexation in solution

**Keywords :** Radium, Complexation constant, DFT, Solvation, Spin-orbit coupling

**Abstract :** Radium (Ra,  $Z = 88$ ) is one of the most radiotoxic elements present in the environment. The short-lived radioisotope Ra-223 is of great interest for its applications in nuclear medicine. However, its use is limited due to a lack of specific chelating agents. The scarcity of radium and radiation protection issues restrict experiments and molecular modelling, used in particular as a predictive and spectroscopic tool, is essential to help gain a better understanding of the chemistry of this radioelement and also to design specific chelating agents. A strategy is presented here to establish a cost-effective, radium-specific

and accurate computational methodology to complement limited experimental data, with a focus on complexation properties. Appropriate DFT methods are selected, guaranteeing sufficient accuracy to calculate equilibrium constants to one logarithmic unit, provided that the spin-orbit interaction is taken into account. The relevance of this methodology is illustrated using macropa, an 18-membered macrocyclic ligand recently considered for the development of Ra-223 radiotherapy, highlighting that the design of innovative chelating agents assuming the transferability of the chemistry of neighbouring elements can only be sub-optimal.