

# **Chapitre 3**

## **Applications :**

### **de la médecine à l'environnement**

## I. Introduction

La présence d'un radionucléide parent en solution n'implique pas nécessairement la présence de ses produits de désintégration, car ceux-ci peuvent présenter des comportements chimiques différents. Par exemple, Ra provenant de la chaîne de désintégration de l'uranium ou du thorium, présente un comportement chimique similaire à celui d'autres cations alcalino-terreux divalents comme  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Sr}^{2+}$ , mais avec une plus grande ressemblance à  $\text{Ba}^{2+}$ .  $\text{Ra}^{2+}$  est mobile et ne subit pas de transformations rédox dans l'eau naturelle.<sup>1,2</sup> Deux des quatre radioisotopes naturels du radium, à savoir  $^{226}\text{Ra}$  et  $^{223}\text{Ra}$ , suscitent un intérêt particulier.<sup>3</sup>

### *Le cas de Ra-226 et des sulfates*

$^{226}\text{Ra}$  est toxique et présent dans les milieux naturels, ce qui en fait une préoccupation majeure à la fois pour l'environnement, la santé animale et humaine.<sup>4-6</sup> Dans les eaux naturelles, la mobilité du radium sous forme de  $\text{Ra}^{2+}$  est généralement restreinte en raison de l'abondance de l'ion sulfate. En effet, une teneur élevée en sulfate ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) favorise l'élimination de Ra sous forme de cristaux de sulfate mixte, tels que  $\text{Ba}(\text{Ra})\text{SO}_4$ . Des quantités considérables de  $^{226}\text{Ra}$  sont libérées dans l'environnement par les eaux usées issues des exploitations minières de charbon. Que ce soit à l'intérieur de la mine ou après leur remontée à la surface, les eaux usées, contenant des ions  $\text{Ra}^{2+}$  et  $\text{Ba}^{2+}$ , se mélangent à l'eau naturelle contenant des ions  $\text{SO}_4^{2-}$ , déclenchant ainsi la coprécipitation de Ra sous forme de  $\text{RaSO}_4$  avec  $\text{BaSO}_4$ .<sup>7-9</sup> Des concentrations importantes de  $^{226}\text{Ra}$ , supérieures aux limites fixées pour les effluents industriels, sont également présentes dans l'eau produite par l'industrie pétrolière.<sup>8</sup>  $^{226}\text{Ra}$  est généralement éliminé par l'ajout de sels de sulfate qui lui permettent de coprécipiter sous la forme de  $\text{Ba}(\text{Ra})\text{SO}_4$ . La coprécipitation du radium avec la barytine ( $\text{BaSO}_4$ ) est,<sup>8</sup> par conséquent, le principal mécanisme contrôlant le comportement du radium dans les flux de déchets et sa migration dans l'environnement.<sup>2,9</sup> Pour décontaminer les résidus d'uranium ou les résidus solides provenant, par exemple, de l'industrie pétrolière, il est nécessaire de dissoudre  $\text{Ba}(\text{Ra})\text{SO}_4$ . Les sels purs de sulfate de radium et de baryum, et leurs coprécipités, sont en principe insolubles dans l'eau et les solutions aqueuses alcalines ou d'acides minéraux à température ambiante.<sup>10-12</sup>  $\text{Ba}(\text{Ra})\text{SO}_4$  peut cependant être dissout à l'aide d'agents chélatants comme l'acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA) et ses dérivés.<sup>13,14</sup>

$^{226}\text{Ra}$ , présente également un intérêt scientifique particulier en tant que seul isotope du radium de longue période (1600 ans). Il peut être produit en quantité suffisamment importante pour permettre des études à l'échelle atomique/moléculaire ; on peut notamment indiquer le composé  $\text{RaSO}_4$  dont la structure a pu être élucidée par DRX (diffraction des rayons X).<sup>15</sup>

En outre,  $^{226}\text{RaSO}_4$  a été historiquement employé en radiothérapie, notamment en curiethérapie pour le traitement du cancer du col de l'utérus.<sup>16–18</sup> De plus, dissout dans des solutions alcalines d'EDTA,  $^{226}\text{RaSO}_4$  a été utilisé comme cible d'irradiation afin de servir à la préparation de générateurs radiopharmaceutiques  $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$  à haute activité spécifique par le biais de la réaction de capture de neutrons  $^{226}\text{Ra}(n,\gamma)^{227}\text{Ra}$ .<sup>19–22</sup> Ainsi, le démantèlement d'anciennes sources de  $^{226}\text{Ra}$  et la conversion de  $^{226}\text{RaSO}_4$  en une solution aqueuse peuvent présenter un intérêt à la fois dans le contexte de cibles d'irradiation destinées à la production de radiopharmaceutiques, comme  $^{223}\text{RaCl}_2$ , et à des fins de recherche scientifique.

Si le solide  $\text{RaSO}_4$  ou le coprécipité  $\text{Ba}(\text{Ra})\text{SO}_4$  ont été largement étudiés,<sup>8,11,15,23,24</sup> les ions sulfates peuvent également contrôler la spéciation de  $\text{Ra}^{2+}$  en solution. Cependant la quantification de la complexation de  $\text{RaSO}_4$  en milieu aqueux n'est pas connue de manière fiable et il y a une incertitude sur l'existence du complexe  $[\text{Ra}(\text{SO}_4)_2]^{2-}$ . Cela pourrait compromettre les modèles thermodynamiques utilisés pour évaluer, par exemple, la compétition de la complexation de  $\text{Ra}^{2+}$  avec d'autres anions caractéristiques des eaux naturelles ( $\text{CrO}_4^{2-}$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ ), où vis-à-vis des autres ions alcalino-terreux ( $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) abondants dans le milieu naturel.

### ***Le cas de Ra-223 et le macropa***

$^{223}\text{Ra}$ , avec une période de 11,4 jours, est à ce jour le seul radioisotope émetteur alpha approuvé pour une utilisation en thérapie.<sup>25,26</sup> Dans le cas de cancers de la prostate métastatiques résistants à la castration, il est administré sous forme d'un sel de chlorure (marque déposée Xofigo®) sans recourir à un vecteur de ciblage biologique ni à un agent chélatant.<sup>25–28</sup> Grâce à son efficacité clinique prouvée et sa disponibilité, des efforts sont en cours pour développer des agents chélatants organiques capables de lier de manière forte et efficace  $^{223}\text{Ra}^{2+}$  dans des conditions douces. Cela ouvrirait la voie à une administration plus ciblée de  $^{223}\text{Ra}$ , en le couplant à un vecteur biologique (acides aminés, peptides, etc.) pour permettre de viser spécifiquement des cellules cancéreuses, et donc d'étendre les domaines d'application de  $^{223}\text{Ra}$  à d'autres cancers que celui de la prostate. Malgré de multiples tentatives pour atteindre cet

objectif, aucun agent n'a encore été identifié qui soit capable de former un chélate de  $^{223}\text{Ra}$  avec une stabilité *in vivo* suffisante.<sup>29</sup>

Récemment, l'utilisation d'un macrocycle à 18 chaînons, le macropa, a montré certains succès pour la chélation d'ions volumineux tels que l'actinium et le baryum.<sup>30-34</sup> Les études menées avec le macropa ont révélé une forte affinité pour  $\text{Ba}^{2+}$  à pH = 7,4 ( $\log K = 11,11$ ).<sup>32</sup> De plus, cet agent chélatant présente une excellente sélectivité envers les ions alcalino-terreux de grande taille par rapport à leurs homologues plus petits, une caractéristique qui n'est pas observée avec les ligands conventionnels tels que le DTPA et le DOTA. En se basant sur les similitudes chimiques entre  $\text{Ba}^{2+}$  et  $\text{Ra}^{2+}$ , des études ont été entreprises pour évaluer l'interaction entre le macropa et  $\text{Ra}^{2+}$ .<sup>35</sup> Ces travaux ont révélé que le macropa est un chélateur efficace de  $^{223}\text{Ra}^{2+}$ , montrant une cinétique de complexation rapide et une stabilité *in vivo* remarquable. Cependant, il est important de noter qu'aucune donnée quantitative n'a été reportée concernant l'interaction entre le macropa et  $\text{Ra}^{2+}$ .<sup>35</sup> De telles données sont essentielles pour permettre une comparaison de l'affinité de ce ligand pour  $\text{Ra}^{2+}$  par rapport à d'autres ligands et pour évaluer la sélectivité entre  $\text{Ra}^{2+}$  et, par exemple, d'autres cations présents en milieu biologique.

### *Objet de ce chapitre*

Sur la base de l'état de l'art qui vient d'être présenté, l'objectif du travail présenté dans ce chapitre est d'appliquer la méthodologie calculatoire établie précédemment pour quantifier la complexation de  $\text{Ra}^{2+}$  avec le macropa et les sulfates. Ces deux volets visent conjointement à améliorer notre compréhension des interactions de l'ion  $\text{Ra}^{2+}$  en milieu aqueux, et plus généralement de la chimie du radium.

## **II. Détails calculatoires**

Afin d'incorporer les principaux effets relativistes, l'approche basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité à deux composantes (2c-DFT)<sup>36,37</sup> a été utilisée pour simuler avec précision les propriétés physico-chimiques des complexes du radium. La méthode *Generalized Kohn-Sham* (GKS) disponible dans le programme Gaussian 16,<sup>38</sup> tire profit des potentiels effectifs de cœur relativistes (RECP)<sup>39</sup> pour introduire dans la procédure variationnelle un traitement relativiste scalaire et, éventuellement, les opérateurs spin-orbite. L'omission de ces derniers conduit à des calculs DFT relativistes scalaires uniquement. Si les méthodes DFT sont

particulièrement attrayantes en raison de la rapidité des calculs, il faut tenir compte des lacunes des approximations de la fonctionnelle de la densité utilisée pour le terme d'échange-corrélation.

Il a été démontré précédemment que les fonctionnelles  $\omega$ B97X,<sup>40</sup> M08-HX<sup>41</sup> et MN15<sup>42</sup> sont parmi les plus précises concernant l'étude des interactions de  $\text{Ra}^{2+}$ , mais aussi de  $\text{Ba}^{2+}$ . Elles sont ici associées au jeu de bases de fonctions ACVDZ, de qualité double zêta de valence, pour réaliser les optimisations de géométrie et les calculs de fréquences de vibration. Ce jeu ACVDZ combine les bases de fonctions aug-cc-pCVDZ-PP pour les éléments Ra et Ba,<sup>39,43</sup> les bases de fonctions aug-cc-pVDZ pour les éléments O et N, et les bases de fonction cc-pVDZ pour les autres éléments.<sup>44-46</sup> Les énergies électroniques pour ces géométries optimisées ont ensuite été recalculées en utilisant le jeu de bases de fonctions ACVTZ. Ce jeu de qualité triple zêta de valence, combine les bases de fonctions aug-cc-pCVTZ-PP pour les éléments Ra et Ba,<sup>39,43</sup> les bases de fonctions aug-cc-pVTZ pour les éléments O et N, et les bases de fonctions cc-pVTZ pour les autres éléments.<sup>44-46</sup>

L'influence du milieu aqueux a été prise en compte à l'aide du modèle de solvant implicite SMD,<sup>47</sup> avec les cavités ajustées précédemment pour Ra (2,110 Å) et Ba (2,045 Å). L'énergie de Gibbs de solvation de chaque espèce est obtenue en retranchant la valeur de l'énergie électronique en phase gazeuse à la valeur de l'énergie électronique en solution. Pour calculer cette dernière, la géométrie du composé a également été optimisée en utilisant le modèle SMD, au niveau relativiste scalaire. Notons que dans le cas de composés présentant plusieurs espèces compétitives, leur énergie de Gibbs est évaluée à l'aide d'une distribution de Boltzmann :

$$G_{\{C\}} = -RT \ln \left( \sum_{i \in \{C\}} \exp(-G_i/RT) \right) \quad (1)$$

où la sommation porte sur tous les espèces du composé C.

### III. Quantification de l'interaction entre $\text{Ra}^{2+}$ et le macropa

Il a été établi précédemment une méthodologie de calcul fiable pour étudier la chimie de coordination et de complexation du radium en solution. Une application immédiate et évidente de cette méthodologie, dans le contexte d'une utilisation de  $^{223}\text{Ra}$  en médecine nucléaire, est de chercher à évaluer l'agent chélatant décrit comme le plus prometteur.<sup>32-35</sup> Il s'agit donc de

quantifier l'interaction entre  $\text{Ra}^{2+}$  et le macropa, qui est un macrocyclique à noyau diaza-18-couronne-6 avec deux bras donneurs picolinate.

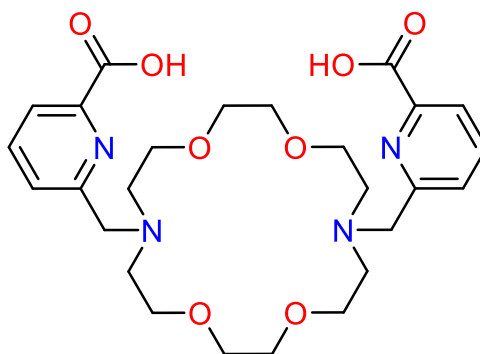


Figure 1. Macropa.

### III.1 Biodistribution *in vivo* de $^{223}\text{Ra}(\text{macropa})$

N. A. Thiele et ses collègues ont précédemment montré que le macropa sous sa forme déprotonée,  $\text{macropa}^{2-}$ , forme un complexe d'une grande stabilité thermodynamique avec  $\text{Ba}^{2+}$  ( $\log K = 11,11$  à  $T = 25\text{ °C}$  et  $\text{pH} = 7,4$ ).<sup>32</sup> Cela a récemment incité à l'étudier comme agent chélatant de  $\text{Ra}^{2+}$ .<sup>35</sup> L'aspect le plus notable de l'étude réside dans le fait que la chélation de  $\text{Ra}^{2+}$  par un dérivé bifonctionnel du macropa, conjugué à l'acide aminé  $\beta$ -alanine, s'est avérée stable dans les conditions biologiques.

Pour évaluer la stabilité *in vivo* de  $^{223}\text{Ra}(\text{macropa-}\beta\text{-alanine})$ , des expérimentations de biodistribution ont été menées sur des souris. Les résultats révèlent des différences significatives par rapport à  $^{223}\text{RaCl}_2$ . 24 heures après injection, la fixation au niveau osseux s'avère considérablement plus faible par rapport à  $^{223}\text{RaCl}_2$ . De plus, la captation dans la rate est réduite quasi d'un facteur cinq, et c'est un facteur sept pour la captation rénale. Ces variations sont principalement attribuables à une clairance rénale plus rapide du conjugué  $\beta$ -alanine. Après 24 heures et dans le cas de l'injection de  $^{223}\text{Ra}(\text{macropa-}\beta\text{-alanine})$ , la radioactivité détectée chez les souris est nettement inférieure à celle détectée dans le cas de l'injection de  $^{223}\text{RaCl}_2$ , pour laquelle une activité significative reste dans les os, la rate, les reins et l'intestin. Ces résultats laissent penser que les conjugués de macropa présentent un fort potentiel de stabilité *in vivo*, et en utilisant un vecteur biologique adéquat, une thérapie ciblée à base de  $^{223}\text{Ra}$  devient envisageable.

À l'exception de ces indications d'une stabilité *in vivo* du chélate  $^{223}\text{Ra}(\text{macropa})$ , aucune donnée quantitative sur l'interaction entre macropa et  $\text{Ra}^{2+}$  n'était mentionnée. Pourtant, de telles données sont essentielles pour permettre une comparaison avec d'autres ligands et pour les situer sur une échelle d'affinité. Des données quantitatives sont également indispensables pour caractériser la sélectivité d'un ligand par rapport, par exemple, aux ions alcalino-terreux  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Mg}^{2+}$  présents en milieu biologique.

### III.2 Caractérisation de $\text{Ra}(\text{macropa})$ par modélisation moléculaire

La méthodologie de calcul établie au chapitre 2 peut compléter utilement les recherches expérimentales difficiles sur ce radioélément, en fournissant des informations numériques pour aider à la conception rationnelle d'agents chélatants efficaces. En reprenant une des approches précédemment présentées, une estimation précise de la différence entre les constantes de complexation du  $\text{macropa}^{2-}$  avec  $\text{Ra}^{2+}$  et avec  $\text{Ba}^{2+}$  peut être calculée. On utilise alors le cycle thermodynamique présenté dans le Schéma 1. Connaissant la constante de complexation dans le cas de  $\text{Ba}^{2+}$ , et à partir de la valeur de l'énergie de Gibbs de la réaction d'échange de métaux  $\Delta G_s^*$ , on peut en déduire la valeur de la constante de complexation de  $\text{Ra}^{2+}$ . L'énergie de Gibbs de la réaction en phase aqueuse est obtenue ainsi :

$$\Delta G_s^* = \Delta G_g^\circ + \Delta G_{\text{sol}}^*([\text{Ba}(\text{macropa})(\text{H}_2\text{O})_n]) + \Delta G_{\text{sol}}^*([\text{Ra}(\text{H}_2\text{O})_m]^{2+}) - \Delta G_{\text{sol}}^*([\text{Ra}(\text{macropa})(\text{H}_2\text{O})_n]) - \Delta G_{\text{sol}}^*([\text{Ba}(\text{H}_2\text{O})_m]^{2+}) \quad (2)$$

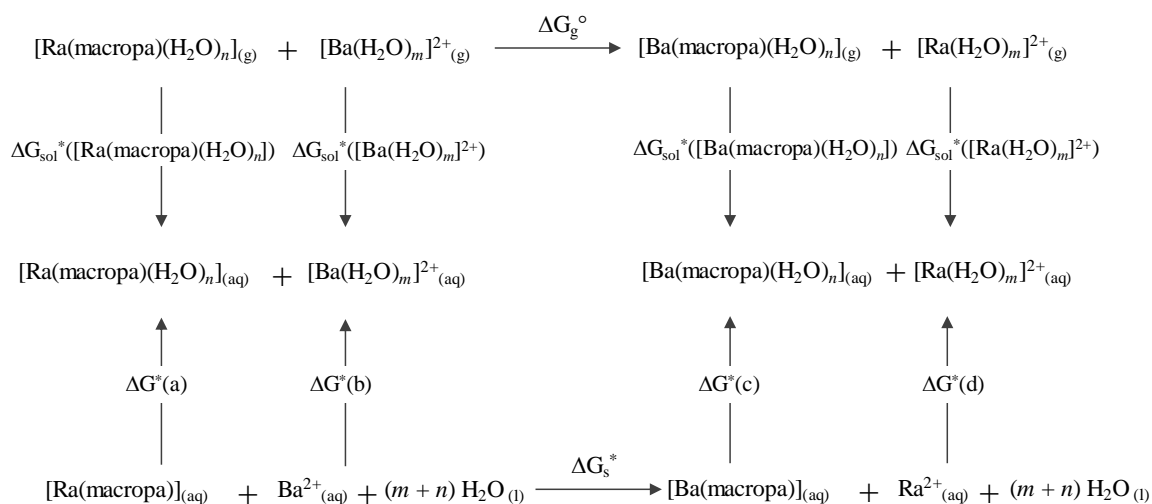


Schéma 1. Cycle de Hess utilisé pour calculer l'énergie de Gibbs des réactions d'échange entre  $\text{Ra}^{2+}$  et  $\text{Ba}^{2+}$  avec le  $\text{macropa}^{2-}$ , et des molécules de solvant traitées explicitement.

Les cations alcalino-terreux ont été agrégés avec une molécule d'eau,  $m = 1$ , tandis que pour les complexes de macropa,  $n$  a été incrémenté jusqu'à la valeur de 3. En commençant par  $n = 0$ , plusieurs structures géométriques ont pu être optimisées pour les complexes du macropa.

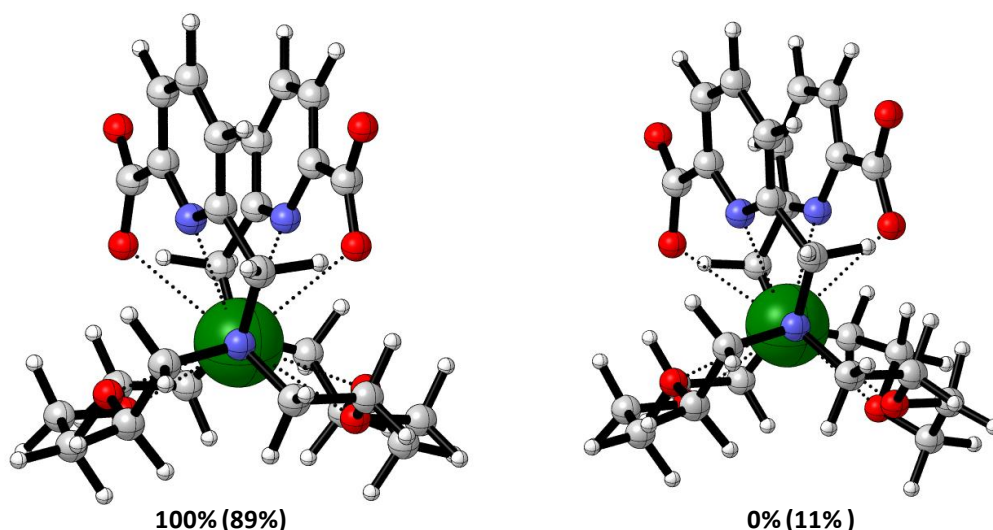


Figure 2. Les deux plus stables structures de Ra(macropa) avec leur population de Boltzmann calculées au niveau de théorie 2c-MN15/ACVTZ, en phase gaz (entre parenthèses) et en solution.

Il est intéressant de noter que la conformation la plus stable est la même pour le radium et le baryum. En outre, la structure calculée pour  $\text{Ba}^{2+}$  est très proche de la structure déterminée par diffraction de rayon X de  $[\text{Ba}(\text{Hmacropa})]^+$ , obtenue après co-cristallisation sous vapeur d'éther diéthylique.<sup>32</sup> Par exemple, les résultats du Tableau 1 montrent que les distances d'interaction calculées au niveau de théorie SMD sr-MN15/ACVDZ entre  $\text{Ba}^{2+}$  et les atomes donneurs du macropa<sup>2-</sup> diffèrent en moyenne de 0,7 % des distances cristallographiques.

Tableau 1. Distances d'interaction (Å) dans l'environnement de coordination de Ba(II) pour la plus stable conformation de Ba(macropa), au niveau de théorie SMD sr-MN15/ACVDZ.<sup>a</sup>

	Ba-N <sub>p</sub>	Ba-N <sub>p</sub>	Ba-O <sub>p</sub>	Ba-O <sub>p</sub>	Ba-O <sub>c</sub>	Ba-O <sub>c</sub>	Ba-O <sub>c</sub>	Ba-O <sub>c</sub>	Ba-N <sub>A</sub>	Ba-N <sub>A</sub>
cristallographique <sup>32</sup>	2,933	2,929	2,784	2,808	2,881	2,847	2,884	2,833	3,015	3,006
calcul	2,919	2,919	2,821	2,821	2,885	2,888	2,885	2,888	3,024	3,024
écart <sup>b</sup>	0,5%	0,4%	1,3%	0,5%	0,2%	1,5%	0,1%	2,0%	0,3%	0,6%

<sup>a</sup> N<sub>p</sub> = azote pyridyle, O<sub>p</sub> = oxygène picolinate, O<sub>c</sub> = oxygène de la couronne, N<sub>A</sub> = azote amino.<sup>b</sup>

Valeur absolue de la déviation par rapport à la distance cristallographique dans la structure BINWUT de la Cambridge Structural Database.



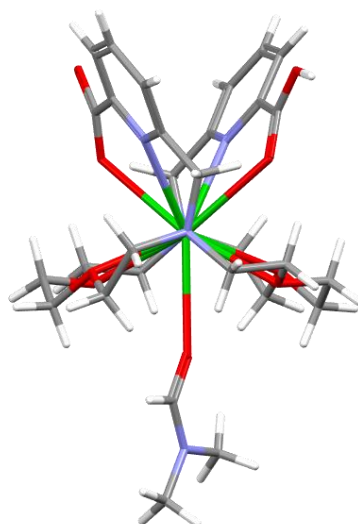


Figure 3. Structure de  $[\text{Ba}(\text{Hmacropa})]^+$  cristallisée à partir d'une solution de DMF (présence d'une molécule de solvant).<sup>32</sup>

Cependant, les recommandations d'utilisation du modèle SMD dans le cas d'atomes d'oxygène portant une charge partielle significative,<sup>47</sup> nous ont conduit à intégrer une molécule d'eau explicite en interaction avec les oxygènes des bras picolines qui n'interagissent pas avec le cation métallique ( $n \geq 1$ ). Une molécule d'eau a enfin été ajoutée pour compléter la sphère de coordination du métal, à l'image de la Figure 3 qui montre qu'une molécule de DMF complète la sphère de coordination du baryum dans la structure cristallographique de  $[\text{Ba}(\text{Hmacropa})]^+$ .<sup>32</sup> Avec  $n = 3$ , la structure calculée au niveau de théorie SMD sr-MN15/ACVDZ est présentée dans la Figure 4 pour la conformation la plus stable de  $\text{Ra}(\text{macropa})$ .

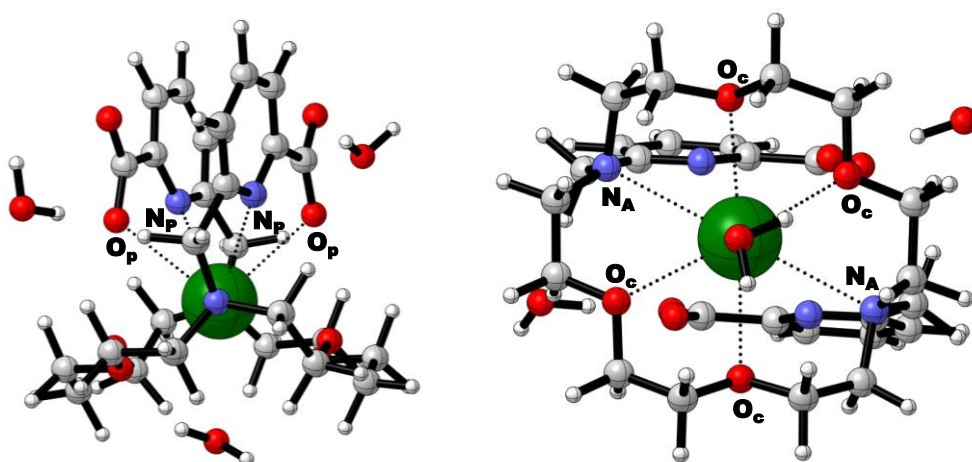


Figure 4. Vue de côté et vue du bas de la conformation calculée la plus stable de  $[\text{Ra}(\text{macropa})(\text{H}_2\text{O})_3]$  au niveau de théorie SMD sr-MN15/ACVDZ.  $\text{N}_\text{P}$  = azote pyridyle,  $\text{O}_\text{P}$  = oxygène picolinate,  $\text{O}_\text{C}$  = oxygène de la couronne,  $\text{N}_\text{A}$  = azote amino.

La sphère de coordination de  $\text{Ra}^{2+}$  comprend 10 atomes donneurs ( $\text{N}_4\text{O}_6$ ) du macropa<sup>2-</sup>, ainsi qu'un atome d'oxygène d'une molécule de solvant qui pénètre la sphère de coordination par la face opposée aux bras picolines, conduisant à un arrangement de coordination 11. Notons que les distances d'interaction présentées dans le Tableau 2 sont plus allongées que celles calculées pour la même conformation de  $\text{Ba}(\text{macropa})$ , en moyenne de 0,05 Å. On pourrait penser le complexe avec Ra moins fort que celui avec Ba, mais des distances d'interaction plus longues s'expliquent par un rayon ionique plus grand de  $\text{Ra}^{2+}$  que celui de  $\text{Ba}^{2+}$ . Ainsi, pour une coordination de 8, le rayon ionique de  $\text{Ba}^{2+}$  est estimé de 1,42 Å, tandis que celui de  $\text{Ra}^{2+}$  serait de 1,48 Å,<sup>48</sup> conduisant à un écart de 0,06 Å. Cet écart monte à 0,09 Å pour les rayons ioniques en considérant une coordination de 12 (rayons de 1,61 Å pour Ba et 1,70 Å pour Ra).

Tableau 2. Distances d'interaction (Å) dans l'environnement de coordination des métaux pour la conformation la plus stable de  $[\text{M}(\text{macropa})(\text{H}_2\text{O})_3]$  ( $\text{M} = \text{Ba}, \text{Ra}$ ), au niveau de théorie SMD sr-MN15/ACVDZ.

M	M-N <sub>p</sub>	M-N <sub>p</sub>	M-O <sub>p</sub>	M-O <sub>p</sub>	M-O <sub>c</sub>	M-O <sub>c</sub>	M-O <sub>c</sub>	M-O <sub>c</sub>	M-N <sub>A</sub>	M-N <sub>A</sub>
Ba	2,909	2,915	2,827	2,852	2,900	2,900	2,940	2,901	3,010	3,011
Ra	2,971	2,980	2,914	2,939	2,930	2,934	2,965	2,937	3,045	3,031
$\Delta_{\text{dis}}(\text{Ba-Ra})$	-0,062	-0,066	-0,087	-0,087	-0,029	-0,035	-0,026	-0,036	-0,034	-0,020

Ainsi qu'indiqué précédemment, la variation d'énergie  $\Delta G_s^*$  obtenue par le cycle thermodynamique du Schéma 1 permet d'accéder à la constante d'équilibre pour la réaction d'échange de métaux :

$$\log K_{\text{éch}} = \frac{-\Delta G_s^*}{RT \ln(10)} = \log K_{\text{Ba}} - \log K_{\text{Ra}} \quad (3)$$

Bien que le macropa ait montré une préférence à se lier aux ions grands plutôt que petits, tendance illustrée avec les ions alcalino-terreux jusqu'au baryum,<sup>32</sup> les résultats des calculs pour le radium révèlent une divergence pour le cas des plus grands ions. En effet, l'affinité de macropa<sup>2-</sup> pour  $\text{Ra}^{2+}$  apparaît significativement plus faible que celle pour  $\text{Ba}^{2+}$ . Les valeurs calculées de la constante d'équilibre d'échange, avec  $n$  variant jusqu'à 3, sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Valeurs calculées de  $\log K_{\text{éch}}$  en utilisant différentes fonctionnelles DFT, et en utilisant  $n$  et  $m = 1$  molécules d'eau explicites pour la micro-solvatation.

	fonctionnelles DFT			
	$\omega$ B97X	M08-HX	MN15	moyenne
$n = 0$	2,04	0,76	0,01	0,93
$n = 1$	1,68	2,59	2,01	2,09
$n = 3$	2,05	2,43	2,03	2,17

Tout d'abord, on constate pour une même valeur de  $n$  que  $\log K_{\text{éch}}$  prend des valeurs parfois significativement différentes selon la fonctionnelle DFT utilisée. Pour  $n = 0$ , les fonctionnelles  $\omega$ B97X, M08-HX et MN15 conduisent par exemple à des valeurs de  $\log K_{\text{éch}}$  avec un écart type de 1,0 par rapport à la valeur moyenne de  $\sim 0,9$ . En améliorant notre niveau de description du système, c'est-à-dire en accroissant la valeur de  $n$ , on constate que l'écart type entre les résultats  $\omega$ B97X, M08-HX et MN15 décroît significativement : 0,5 pour  $n = 1$ , puis 0,2 pour  $n = 3$ . Il semble alors opportun de s'intéresser davantage à la valeur moyenne calculée de  $\log K_{\text{éch}}$  plutôt qu'aux valeurs individuelles données par une fonctionnelle DFT spécifique.

Dès  $n \geq 1$ , on a pu constater que la valeur moyenne de  $\log K_{\text{éch}}$  converge vers 2,1. Cela veut dire que le complexe de Ba(II) est prédit deux ordres de grandeur plus fort que celui de R(II). La plus faible stabilité du complexe de Ra(II) ne paraît pas être reflétée par l'analyse précédente des distances d'interaction comparées à celles du complexe de Ba(II). Mais ce résultat a été très exactement corroboré par l'étude expérimentale postérieure de la compétition entre  $\text{Ra}^{2+}$  et  $\text{Ba}^{2+}$ .<sup>49</sup> N. A. Thiele et ses collaborateurs rapportent que « de manière inattendue, la stabilité du complexe macropa chute de près de 1,5 unité  $\log K$  lorsqu'on passe du gros ion  $\text{Ba}^{2+}$  à l'ion  $\text{Ra}^{2+}$  encore plus gros ». <sup>49</sup> Grâce à la méthodologie calculatoire qui a été établie, nous pouvons non seulement prévoir que le macropa est un agent chélatant nettement moins approprié pour le radium que pour le baryum, contrairement aux suppositions basés sur l'étude expérimentale d'analogues non radioactifs,<sup>32</sup> mais nous pouvons également fournir des données quantitatives pour pouvoir juger de sa stabilité thermodynamique.

Constatant leurs propres résultats expérimentaux, N. A. Thiele et ses collaborateurs suggèrent que la cavité macrocyclique diaza-18-couronne-6 (D18C6) du macropa ne stabilise

pas de manière optimale  $\text{Ra}^{2+}$ , en raison de la grande taille de cet ion. Une combinaison d'un plus grand noyau macrocyclique et d'atomes donneurs supplémentaires pourrait renforcer la stabilité vis-à-vis de  $\text{Ra}^{2+}$ , ils se sont ensuite proposé de modifier la structure du macropa pour obtenir le macropa-XL (D21C7), un macrocycle à 21 chaînons avec 11 atomes donneurs.<sup>50</sup> Notons toutefois que l'étude au chapitre précédent des éther-couronnes dont la taille de la cavité est croissante avec le passage de la couronne 18C6 à la couronne 21C7, n'a démontré aucun renforcement significatif de la stabilité du complexe avec  $\text{Ra}^{2+}$ . Le macropa et le macropa-XL sont tous deux des dérivés des éthers-couronnes 18C6 et 21C7 dont deux atomes d'oxygène ont été substitués par des azotes pour permettre de greffer un bras picolinate.

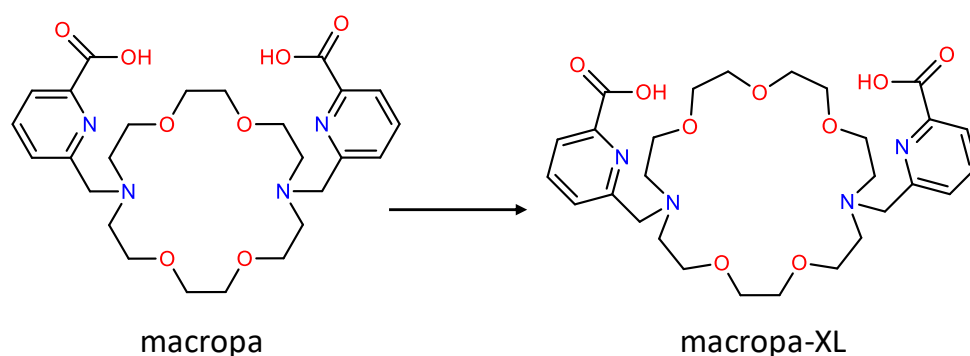


Figure 5. Conception du macropa-XL en élargissant le cycle D18C6 du macropa en D21C7.

Les analyses par diffraction et spectroscopie d'absorption des rayons X du complexe  $\text{Ba}(\text{macropa-XL})$  ont révélé que 11 atomes donneurs de l'agent chélatant sont en interactions avec le centre métallique, et qu'une molécule de solvant complète la sphère de coordination. La valeur mesurée de  $\log K$  (8,85), s'est révélée plus grande d'environ 0,7 unité que celle également mesurée pour le complexe  $\text{Ra}(\text{macropa-XL})$ . Malgré la capacité du macropa-XL à se lier au  $^{223}\text{Ra}$  dans des conditions douces, le complexe s'est révélé instable en ce qui concerne la transchélation.<sup>50</sup> Ces résultats mettent en évidence que l'hypothèse d'améliorer l'affinité pour  $\text{Ra}^{2+}$  en combinant un noyau macrocyclique plus grand avec des atomes donneurs supplémentaires n'était pas suffisante pour garantir une complexation robuste dans un contexte d'application médicale. Il semble nécessaire d'explorer davantage, en fonction de la taille de la cavité, non seulement l'organisation spatiale des hétéroatomes, mais également les différents groupes fonctionnels susceptibles d'augmenter l'affinité et la sélectivité du candidat chélatant.

Les informations issues des modélisations sur la thermodynamique de la complexation de  $\text{Ra}^{2+}$  constituent une étape importante vers la conception des ligands plus appropriés de cet ion

pour une application en en alpha thérapie ciblé. De plus, nos résultats confirment également que la chimie de  $\text{Ra}^{2+}$  ne peut pas être simplement prédite à partir du comportement de  $\text{Ba}^{2+}$ .

## IV. Etude de la stabilité du système Ra-sulfates en milieu aqueux

Compte tenu de la toxicité de  $^{226}\text{Ra}$ , il est particulièrement intéressant de comprendre le comportement du radium dans l'environnement, notamment en ce qui concerne la gestion des produits TE-NORM, qui proviennent principalement de l'extraction et du traitement de l'uranium et d'autres exploitations industrielles de phosphate, de combustibles fossiles... Ceci inclut le développement de bases thermodynamiques pour prédire la spéciation des espèces de Ra dans les environnements aquatiques. En particulier, on peut citer les bases de données d'intérêt pour la gestion des déchets radioactifs, Thermochimie<sup>51</sup> et Prodata.<sup>52</sup> Ces bases intègrent des données thermodynamiques (constante de stabilité, de solubilité...) pertinentes pour les activités minières et la surveillance de l'environnement et sont couplées à des codes de calcul géochimiques pour prédire le comportement de Ra.

L'étude de l'interaction entre les ions  $\text{Ra}^{2+}$  et  $\text{SO}_4^{2-}$  revêt dans ce contexte un intérêt particulier pour la compréhension de la distribution et de la disponibilité du radium dans l'environnement. Comme indiqué précédemment, les ions sulfates peuvent conduire à l'immobilisation de  $\text{Ra}^{2+}$  *via* des phénomènes de coprécipitation sous forme de cristaux de sulfate mixte  $\text{Ba}(\text{Ra})\text{SO}_4$ .<sup>53,54</sup> Malgré un produit de solubilité très faible pour  $\text{RaSO}_4$  ( $K_{\text{sp}} = 10^{-10,38}$ ),<sup>8</sup> il est peu probable d'observer un précipité de  $\text{RaSO}_4$  pur en raison des très faibles concentrations de  $\text{Ra}^{2+}$  qui rarement approchent la limite de solubilité. Par ailleurs, les ions sulfates jouent également un rôle majeur dans la spéciation de  $\text{Ra}^{2+}$  en solution. En présence d'ions sulfates et lorsque la concentration en  $\text{Ra}^{2+}$  le permet, la formation d'un complexe  $\text{RaSO}_4$  se produit.<sup>5,24</sup> À des concentrations élevées en sulfates, il est supposé que la formation d'un complexe de radium chargé négativement se produise.<sup>24</sup>

### IV.1 Etat des connaissances

La stabilité de l'espèce aqueuse résultante de l'interaction entre  $\text{Ra}^{2+}$  et  $\text{SO}_4^{2-}$  a été abordée à plusieurs reprises dans la littérature, avec une constante de complexation parfois déterminée par extrapolation,<sup>2,55-57</sup> ou bien estimée,<sup>9</sup> ou encore obtenue en moyennant les

précédentes valeurs de la littérature.<sup>56</sup> Les valeurs généralement discutées dans la littérature se situent entre  $10^{2,28}$  et  $10^{2,76}$ , comme montré par la compilation présentée dans le Tableau 4.

Tableau 4. Valeurs de la littérature du logarithme de la constants de formation de  $\text{RaSO}_{4(\text{aq})}$  à force ionique nulle.

Log $K$	référence	méthode de détermination
2,48	55,56	
2,75/2,76	2	prédiction par un modèle électrostatique
2,63	56,58	
$2,55 \pm 0,39$	57	prédiction par extrapolation des données pour $\text{SrSO}_{4(\text{aq})}$ et $\text{BaSO}_{4(\text{aq})}$
$2,28 \pm 0,05$	59	prédiction par moyenne pondérée, à partir de données thermodynamiques réévaluées
$2,76 \pm 0,05$	9	estimation à partir de données portant sur la détermination de la solubilité
2,76	51	base de données Thermochimie
$2,61 \pm 0,33$	56	moyenne de valeurs tirées des réfs. 2, 60, 61 et 63
$2,58 \pm 0,22$	60	extrapolation à partir de mesures à différentes forces ioniques

L'espèce aqueuse anticipée en solution, pour une force ionique nulle et à 25°C, est  $\text{RaSO}_{4(\text{aq})}$  dont la constante de formation est  $10^{2,76}$  dans la base de données Thermochimie.<sup>51</sup> Cette constante est issue des travaux publiés en 1985 par Langmuir et Riese,<sup>2</sup> et sa valeur est obtenue par extrapolation de données de complexes d'autres cations alcalino-terreux (notamment  $\text{SrSO}_4$  et  $\text{BaSO}_4$ ). Les auteurs utilisent une méthode principalement basée sur un modèle électrostatique qui est fonction du rayon ionique et de la charge.<sup>2,61</sup> Cette valeur est cohérente avec celle estimée par Paige *et al.* ( $10^{2,76 \pm 0,05}$ ).<sup>9</sup>  $\text{Ra}^{2+}$  étant considéré comme un acide dur, le modèle électrostatique paraîtrait applicable pour prédire les données thermodynamiques des composés aqueux du radium. N'oublions pas que la chimie de Ra est souvent prédite à partir de celle de Ba,<sup>56</sup> et ces deux métaux alcalino-terreux ont des rayons ioniques similaires (1,48 Å pour Ra et 1,42 Å pour Ba pour des coordinations de 8).<sup>48</sup> Or, si l'on s'intéresse à l'étude de la complexation de Ba avec les ions sulfates, il y a finalement très peu d'études.<sup>2,9,56,57,62</sup>

En résumé, les valeurs disponibles dans la littérature pour la constante de formation de  $\text{BaSO}_{4(\text{aq})}$  sont soit prédites à partir d'un modèle électrostatique ( $10^{2,78}$ ),<sup>2</sup> soit estimées à partir de données portant sur la détermination de la solubilité de  $\text{BaSO}_4$  ( $10^{2,72 \pm 0,09}$  et  $10^{2,49 \pm 0,03}$ )<sup>62,9</sup> ou de données thermodynamiques corrigées pour la détermination de la solubilité de  $\text{BaSO}_4$  ( $10^{2,44 \pm 0,35}$ ),<sup>57</sup> soit enfin obtenue en moyennant les précédentes valeurs de la littérature ( $10^{2,40 \pm 0,10}$ ).<sup>56</sup>

Il est intéressant de noter que s'il existe un travail relativement conséquent basé sur des exercices de prédictions/d'extrapolation, il n'y a que très peu d'études expérimentales qui s'intéressent à ce système en phase aqueuse.

Un travail ancien propose l'existence des complexes  $\text{BaSO}_4$  et  $[\text{Ba}(\text{SO}_4)_2]^{2-}$  en solution avec des constantes respectives de  $10^{0,66}$  et  $10^{1,42}$  mesurées pour une force ionique  $I = 1 \text{ M}$ .<sup>63</sup> La constante de  $10^{0,66}$  a été extrapolée à force ionique nulle, conduisant à une valeur de  $10^{2,16}$ .<sup>62,64</sup> Cependant la valeur de  $10^{2,70}$  déterminée par Langmuir est celle reprise dans la base de données Thermochimie<sup>51</sup> et dans les tables thermodynamiques de Smith et Martell.<sup>64</sup> La base de données PSI/Nagra adopte une valeur de  $10^{2,27 \pm 0,04}$ ,<sup>65</sup> après réinterprétation et réajustement des données expérimentales de solubilité de la barytine.<sup>59</sup> La question se pose de la pertinence des données actuellement utilisées pour décrire la spéciation en phase aqueuse de Ba en présence de sulfates, qui pourtant est utilisée pour modèle de celle de Ra.<sup>2,58</sup>

De plus, la seule valeur de constante tirée de mesures avec  $\text{RaSO}_{4(\text{aq})}$  n'est pas prise en compte dans les bases de données thermodynamiques. Cette valeur est extraite d'une étude visant à développer un protocole de séparation et de purification du radium dans les eaux minérales pour son analyse par scintillation liquide alpha.<sup>60</sup> L'approche est basée sur une extraction liquide-liquide avec un complexant organique. Le calcul du rendement nécessite de prendre en compte l'impact des complexants inorganiques présents dans la phase aqueuse, qui réduisent l'extraction du radium par la phase organique. Pour cela, la valeur de  $\log K_{\text{RaSO}_4}$  a été ajustée à  $2,58 \pm 0,22$  pour reproduire les données expérimentales. Cette valeur est proche de celle prédite par Kitamura ( $2,55 \pm 0,39$ ).<sup>57</sup> La méthodologie proposée par Aupiais *et al.* était suffisante pour atteindre l'objectif de leur étude (expliquer la diminution du rendement d'extraction qu'ils ont observé expérimentalement),<sup>60</sup> mais peut-être pas suffisamment fiable pour la détermination précise de la constante de formation de  $\text{RaSO}_4$ . Tout au moins la valeur

mérite validation, soit par une vérification expérimentale minutieuse ou grâce à la modélisation moléculaire.

Un autre point surprenant est la non prise en compte, en particulier dans les bases de données thermodynamiques, du complexe de stœchiométrie 1:2  $[\text{Ba}(\text{SO}_4)_2]^{2-}$  et de la valeur de la constante mesurée. La réalité de l'existence du complexe  $[\text{Ba}(\text{SO}_4)_2]^{2-}$  interroge, et donc de l'analogue  $[\text{Ra}(\text{SO}_4)_2]^{2-}$  pour le radium, mais aussi de l'impact sur la distribution et la disponibilité du radium dans l'environnement.

L'ambition du travail est ici d'aborder la question de l'existence des complexes  $\text{RaSO}_4$  et  $[\text{Ra}(\text{SO}_4)_2]^{2-}$  et la quantification de leur formation par le biais de la modélisation moléculaire et en s'appuyant sur les données expérimentales acquises par nos collaborateurs de l'équipe Radiochimie du laboratoire SUBATECH.

## IV.2 Aspects méthodologiques

S'agissant des modélisations moléculaires, l'objectif visé nécessite d'étendre la méthodologie précédemment établie afin d'atteindre une précision bien meilleure qu'une unité logarithmique sur les constantes de formation des complexes 1:1 et 1:2. L'effort porte pour l'essentiel sur l'amélioration de la description des effets du solvant, en introduisant dans les calculs de solvation d'avantage de molécules explicites de solvant que simplement préconisé par le modèle SMD.

Pour la partie expérimentale, l'interaction de  $\text{Ra}^{2+}$  avec les sulfates a été étudiée en milieu  $\text{NaCl}$  à différentes forces ioniques (0,1 M à 0,15 M), et en fonction de la teneur en sulfates ( $1 \cdot 10^{-4}$  M à  $5 \cdot 10^{-2}$  M) par une méthode de type Schubert.<sup>66</sup> L'approche de Schubert consiste à étudier l'interaction d'un élément avec un ligand en phase aqueuse de façon indirecte, en deux étapes : (i) en étudiant tout d'abord l'interaction de l'élément vis-à-vis d'une phase solide en l'absence de ligand, puis (ii) en étudiant cette même interaction en présence d'un ligand dans la phase aqueuse. Pour cela, des expériences en batch ont été réalisées avec une phase solide (résine échangeuse de cations) et une phase aqueuse (avec ou sans sulfates) en présence de l'élément étudié (radium) jusqu'à atteindre un équilibre entre ces deux phases. La mesure du radium restant dans la phase aqueuse, en présence ou en l'absence de ligand, par rapport au radium sur la phase solide permet alors d'en déduire l'interaction du radium avec le ligand. L'interaction avec  $\text{Ba}^{2+}$  a également été étudiée à titre de comparaison. La méthode a d'abord été testée avec de l'EDTA à des fins de validation sur la base des travaux de Matyskin *et al.*<sup>14</sup>



Les analyses du radium et du baryum ont été réalisées par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS XSERIES 2, ThermoFisher Scientific) et spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif haute résolution (ICP-MS-HR, Element XR ThermoFisher Scientific) couplé à un système d'introduction d'échantillon désolvant APEX-Q (Elemental Scientific Inc.). Les effets de matrice ont été minimisés en diluant les échantillons dans 2 % d'acide nitrique bidistillé (v/v) et corrigés grâce à l'utilisation d'étalons internes (Ir, In et Bi). La quantification des concentrations en radium et en baryum s'est basée sur des courbes d'étalonnage préparées à partir de solutions étalons mono-élémentaires (SCP Science, Canada). Des matériaux étalons inter-laboratoires (BIPEA) ont été utilisés pour vérifier l'exactitude de tous les protocoles analytiques. Les données expérimentales ont permis d'obtenir des constantes de stabilité apparentes des complexes étudiés avec une extrapolation à force ionique nulle en utilisant les codes de calculs de PhreeqC (version 3.2.1)<sup>67</sup> et les équations de Davies.<sup>68</sup> La compétition entre les réactions se produisant en phase aqueuse a été modélisée en utilisant la base de données thermodynamique THERMOCHEM v12a.<sup>69</sup> Les équations de Davies traitent de la théorie fondamentale sur les coefficients d'activité et suggèrent que la déviation des électrolytes forts de l'idéalité à faible concentration est liée aux interactions électrostatiques à longue portée des ions. Elles permettent ainsi de calculer les coefficients d'activité des électrolytes forts jusqu'à une force ionique d'environ 0,2 M.

### IV.3 Etude du complexe de stœchiométrie 1:1

Comme nous l'avons vu précédemment, afin de bénéficier de mécanismes de compensation d'erreurs dans les calculs et d'atteindre une précision satisfaisante dans la prédiction de constantes thermodynamiques, il convient de se ramener à l'étude de réactions d'échange. Il est apparu naturel de se focaliser sur l'étude de la sélectivité de l'ion  $\text{SO}_4^{2-}$  entre les cations  $\text{Ra}^{2+}$  et  $\text{Ba}^{2+}$ . Le cycle thermodynamique présenté sur le Schéma 2 a été utilisé à cette effet, et la valeur de l'énergie de Gibbs de la réaction d'échange de métaux est calculée de la manière suivante :

$$\Delta G_s^* = \Delta G_g^* + \Delta G_{\text{sol}}^*([\text{BaSO}_4(\text{H}_2\text{O})_n]) + \Delta G_{\text{sol}}^*([\text{Ra}(\text{H}_2\text{O})_m]^{2+}) - \Delta G_{\text{sol}}^*([\text{RaSO}_4(\text{H}_2\text{O})_n]) - \Delta G_{\text{sol}}^*([\text{Ba}(\text{H}_2\text{O})_m]^{2+}) \quad (4)$$

$\Delta G_s^*$  permet ensuite d'accéder à la constante d'équilibre pour la réaction d'échange de métaux :

$$\log K_{\text{éch}} = \frac{-\Delta G_s^*}{RT \ln(10)} = \log K_{\text{Ba}} - \log K_{\text{Ra}}$$

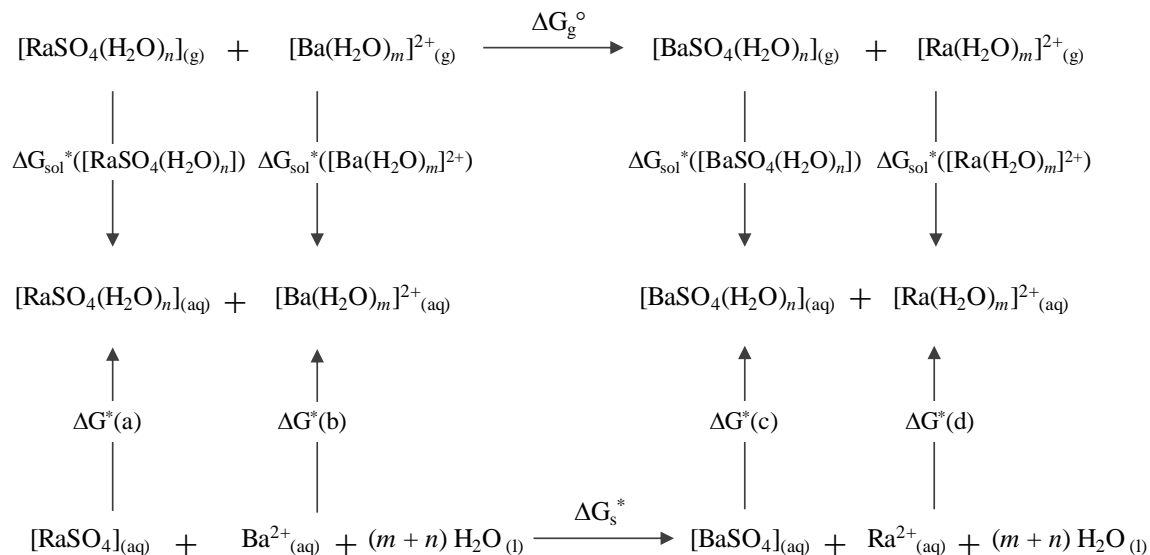


Schéma 2. Cycle de Hess utilisé pour calculer l'énergie de Gibbs des réactions d'échange entre  $\text{Ra}^{2+}$  et  $\text{Ba}^{2+}$  avec  $\text{SO}_4^{2-}$ , et des molécules de solvant traitées explicitement.

Selon les recommandations d'utilisation du modèle SMD,<sup>47</sup> notre méthodologie s'applique tout d'abord en agrégeant une molécule d'eau aux ions monoatomiques et aux molécules présentant un atome d'oxygène portant une charge partielle significative, c'est-à-dire en fixant  $m = 1$  et  $n = 1$ . Plusieurs structures de complexes de sulfate ont été obtenues, et qui sont similaires pour les deux cations métalliques. La structure la plus stable est également similaire pour les complexes  $\text{RaSO}_4$  et  $\text{BaSO}_4$ . Elle présente une symétrie  $\text{C}_{2v}$  et fait apparaître une molécule d'eau établissant des liaisons hydrogènes avec deux oxygènes du fragment sulfate (structure à gauche sur la Figure 6). La seconde plus importante structure montre une molécule d'eau interagissant également avec le métal, caractérisée par une distance  $\text{Ra-O}_{\text{eau}}$  de 2,913 Å. La distance  $\text{Ra-O}_{\text{sulfate}}$  pour ces deux structures varie entre 2,875 et 2,895 Å au niveau de théorie SMD sr-MN15/ACVDZ.

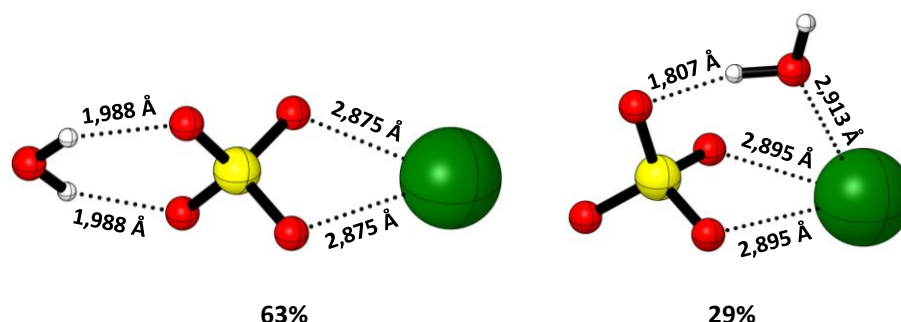


Figure 6. Structures les plus stables de  $[\text{RaSO}_4(\text{H}_2\text{O})]$  calculées au niveau de théorie SMD sr-MN15/ACVDZ, et populations de Boltzmann correspondantes.

Tableau 5. Valeurs calculées de  $\log K_{\text{éch}}$  avec différentes fonctionnelles DFT, et pour  $m = 1$ ,  $n$  variant de 1 à 3 molécules.

	$\omega\text{B97X}$	M08-HX	MN15	moyenne
$n = 1$	-1,23	-0,95	-1,49	-1,22
$n = 2$	-0,74	-0,26	-1,24	-0,75
$n = 3$	-0,69	-0,60	-0,77	-0,69

La constante d'équilibre pour la réaction d'échange de métaux a été évaluée en utilisant les fonctionnelles  $\omega\text{B97X}$ , M08-HX et MN15, et les résultats sont présentés dans le Tableau 5. Bien qu'utilisant trois des meilleures fonctionnelles testées, on a précédemment discuté que des déviations entre les valeurs de constante calculées peuvent être significatives sans savoir a priori, pour le système étudié, quelle sera la fonctionnelle la plus précise. Une approche pragmatique est alors de s'attacher davantage à la moyenne des valeurs calculées de  $\log K_{\text{éch}}$  par les fonctionnelles  $\omega\text{B97X}$ , M08-HX et MN15. Cette moyenne est ici de -1,22, indiquant que le complexe de Ra(II) est prédit plus fort que celui de Ba(II). Cependant, il est important de souligner que notre approche, utiliser des mécanismes de compensation d'erreurs présente ici un biais. Pour la réaction d'échange, le principe est notamment que les interactions interatomiques soit les plus semblables entre les espèces situées à gauche et à droite de l'équation bilan. Pour la situation où  $m = 1$  et  $n = 1$ , l'interaction spécifique entre le radium et l'oxygène d'une molécule d'eau de la première sphère de solvation dans  $[\text{Ra}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  (produit de la réaction), est par exemple absente dans la structure prédominante ( $\text{C}_{2v}$ ) du complexe  $[\text{RaSO}_4(\text{H}_2\text{O})]$  (cf. Figure 6). Pour remédier à ce déséquilibre, on peut imaginer que prendre en compte une seconde molécule d'eau de la première sphère de solvation de  $\text{RaSO}_4$  conduirait

au traitement explicite de cette interaction manquante entre le radium et l'oxygène d'une molécule d'eau.

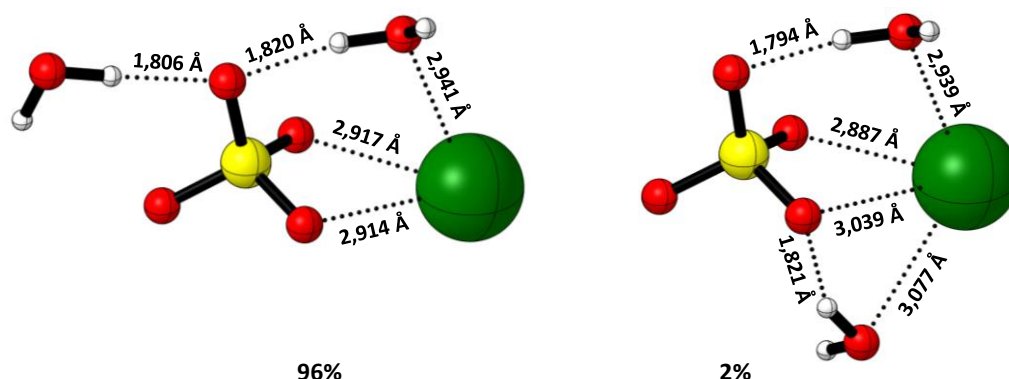


Figure 7. Structures les plus stables de  $[\text{RaSO}_4(\text{H}_2\text{O})_2]$  calculées au niveau de théorie SMD sr-MN15/ACVDZ, et populations de Boltzmann associées.

Afin d'équilibrer la description des effets de la solvation, nous avons donc pris en compte  $n = 2$ . A nouveau, toutes les structures obtenues dont la plus stable sont similaires entre les complexes hydratés de  $\text{RaSO}_4$  et de  $\text{BaSO}_4$ . La structure prédominante présentée sur la Figure 7 pour  $[\text{RaSO}_4(\text{H}_2\text{O})_2]$  fait effectivement apparaître une interaction  $\text{Ra-O}_{\text{eau}}$ , caractérisée par une distance de 2,941 Å. Tenant compte de la seconde structure la plus stable, les distances  $\text{Ra-O}_{\text{sulfate}}$  se situent entre 2,887 et 3,039 Å (*cf.* Figure 7). L'interaction métal- $\text{O}_{\text{eau}}$  présente simultanément dans les structures les plus stables du cation isolé,  $[\text{Ra}(\text{H}_2\text{O})_1]^{2+}$  et  $[\text{Ba}(\text{H}_2\text{O})_1]^{2+}$ , et du cation complexé par le sulfate,  $[\text{RaSO}_4(\text{H}_2\text{O})_2]$  et  $[\text{BaSO}_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ , doit induire une meilleure compensation des erreurs commises dans les calculs des interactions soluté-solvant. En conséquence, la valeur calculée de  $\log K_{\text{éch}}$  doit être améliorée. On remarque dans le Tableau 5 que la valeur moyenne déterminée à partir des trois fonctionnelles DFT, -0,75, révèle un changement significatif par rapport à la moyenne calculée précédemment pour  $n = 1$ , d'environ 0,5. Si l'ajout d'une molécule explicite de solvant entraîne un tel changement de la constante prédite, il est judicieux d'explorer si l'ajout de molécules supplémentaires induirait à nouveau un changement notable, ou si l'on peut espérer une convergence pour la valeur prédite de la constante. Cela conduit à traiter la situation où  $n = 3$ .

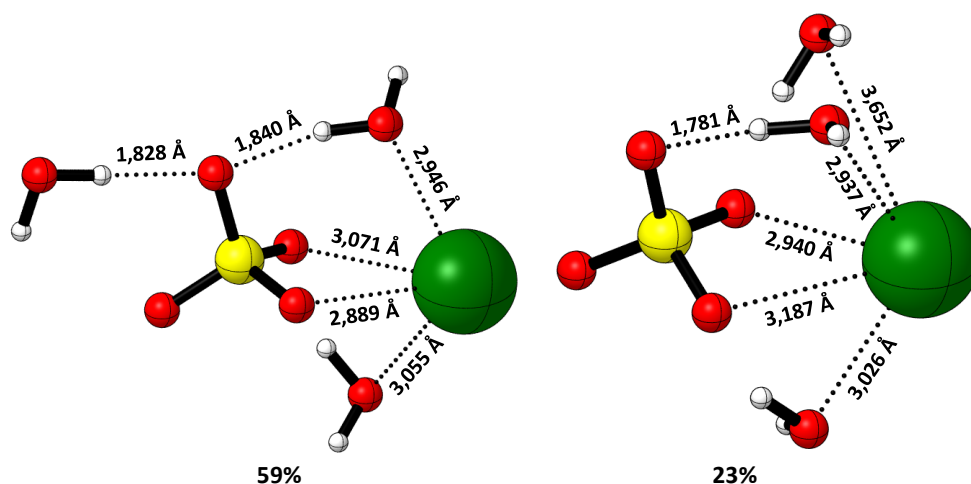


Figure 8. Structures les plus stables de  $[\text{RaSO}_4(\text{H}_2\text{O})_3]$  calculées au niveau de théorie SMD sr-MN15/ACVDZ, et populations de Boltzmann associées.

Les structures obtenues les plus stables sont similaires entre les complexes hydratés de  $\text{RaSO}_4$  et de  $\text{BaSO}_4$ . Pour le complexe du radium, la Figure 8 montre que les deux plus stables structures présentent au moins deux molécules d'eau interagissant avec le métal. Pour les plus fortes interactions, la distance  $\text{Ra-O}_{\text{eau}}$  s'échelonne entre 2,937 et 3,055 Å, alors que les distances d'interaction  $\text{Ra-O}_{\text{sulfate}}$  sont comprises entre 2,889 et 3,187 Å. La valeur moyenne de  $\log K_{\text{éch}}$  est calculée de -0,69 (cf. Tableau 5), traduisant un changement minime de 0,06 par rapport à la situation précédente avec  $n = 2$ . À ce stade, nous pouvons conclure qu'il semble y avoir convergence au niveau de la valeur de  $\log K_{\text{éch}}$ , et  $n$  n'a pas été augmenté d'avantage.

Cependant, nous observons pour la situation avec  $m = 1$  et  $n = 2-3$  qu'il peut y avoir au moins deux molécules d'eau de la première sphère de solvation qui sont en interaction avec le métal dans les complexes de sulfates (cf. Figure 7 et 8), alors que ce ne peut être le cas pour le cation isolé avec  $m = 1$ ,  $[\text{Ra}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  et  $[\text{Ba}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ . Pour remédier à ce déséquilibre dans la description des effets de la solvation, nous avons considéré une interaction des cations métalliques avec une deuxième molécule d'eau. Nous procédons tout d'abord avec le cas où  $m = 2$  et  $n = 2$ . Le Tableau 6 indique une valeur moyenne de  $\log K_{\text{éch}}$ , déterminée à partir des résultats pour les trois fonctionnelles DFT, est de -0,18. Cela représente un changement supérieur à 0,5 par rapport aux dernières valeurs, démontrant à nouveau l'importance d'équilibrer les interactions spécifiques avec les molécules de solvant qui sont prises en compte dans les calculs sur les espèces situées à gauche et à droite de l'équation bilan. Dans un second temps, nous avons vérifié la convergence de notre approche en prenant en compte, comme

précédemment, une molécule d'eau supplémentaire sur les complexes de sulfate tel que  $n = 3$ . La valeur moyenne de  $\log K_{\text{éch}}$  est alors calculée de -0,12 (un changement minime de 0,06, cf. Tableau 6) et une convergence semble atteinte. D'un point de vue méthodologique, ce travail souligne également l'importance de prendre en compte des molécules explicites de solvant pour améliorer la précision des calculs de constante. En effet, on peut constater que les recommandations minimales du modèle SMD, avec  $m = 1$  et  $n = 1$ , conduisent à une estimation de  $K_{\text{éch}} = 10^{-1,22}$ , alors qu'une balance équilibrée des interactions spécifiques entre solvant et soluté, avec  $m = 2$  et  $n = 3$ , conduit à une estimation de  $K_{\text{éch}} = 10^{-0,12}$ .

Tableau 6. Valeurs calculées de  $\log K_{\text{éch}}$  avec différentes fonctionnelles DFT, et pour  $m = 2$ ,  $n$  variant de 2 à 3 molécules.

	$\omega$ B97X	M08-HX	MN15	moyenne
$n = 2$	0,70	-0,15	-1,10	-0,18
$n = 3$	0,75	-0,49	-0,62	-0,12

La valeur calculée de  $K_{\text{éch}}$  indique que l'équilibre de la réaction est légèrement favorable à la formation du complexe  $\text{RaSO}_4$ . Ce comportement est particulier, il est généralement mesuré des constante de complexation de  $\text{Ba}^{2+}$  qui sont supérieures à celles de  $\text{Ra}^{2+}$  pour un même ligand étudié.<sup>56</sup> Ce comportement inhabituel dans l'évolution de la stabilité des complexes d'ion alcalino-terreux avec le sulfate (habituellement une augmentation avec la taille de l'ion), a également été souligné par Brown *et al.*<sup>56</sup> Le résultat des calculs peut également être confronté aux résultats expérimentaux obtenus par nos collaborateurs du laboratoire SUBATECH et les données de la littérature. L'étude de radiochimie des collègues nantais conduit à une valeur de  $\log K_{\text{Ba}} = 2,48 \pm 0,08$  et de  $\log K_{\text{Ra}} = 2,52 \pm 0,10$ . La valeur pour  $\text{BaSO}_4$  est en accord avec celles estimées par Paige *et al.*,  $2,49 \pm 0,03$ ,<sup>9</sup> et Kitamura,  $2,44 \pm 0,35$ ,<sup>57</sup> ou celle moyennée de Brown *et al.*,  $2,40 \pm 0,10$ .<sup>56</sup> La valeur pour  $\text{RaSO}_4$  est quant à elle en accord avec celle déterminée expérimentalement par Aupiais *et al.*,  $2,58 \pm 0,22$ ,<sup>60</sup> celle estimée par Kitamura,  $2,55 \pm 0,39$ ,<sup>57</sup> et celle moyennée de Brown *et al.*,  $2,61 \pm 0,33$ .<sup>56</sup> D'autre part, la valeur calculée de  $\log K_{\text{éch}}$ , -0,12, est en très bon accord avec la valeur expérimentale de  $-0,04 \pm 0,18$  déduite de la différence des mesures de  $\log K_{\text{Ba}}$  et  $\log K_{\text{Ra}}$ . Cet accord valide à la fois (i) les résultats des études expérimentales de radiochimie, particulièrement complexes à réaliser pour des espèces radioactives présentes à des concentrations de l'ordre des ultra-traces, et (ii) la précision espérée de la méthodologie théorique mis en place.

## IV.4 Etude du complexe de stœchiométrie 1:2

Comme mentionné précédemment, la formation entre  $\text{Ra}^{2+}$  et  $\text{SO}_4^{2-}$  d'un complexe de stœchiométrie 1:2 n'est pas discutée dans la littérature, et seuls Sekine *et al.* traitent dans leur travail de l'analogue  $[\text{Ba}(\text{SO}_4)_2]^{2-}$ , également non considéré dans les bases de données.<sup>63</sup> Ainsi, se pose la question de l'existence et de l'impact potentiel des complexes  $[\text{Ra}(\text{SO}_4)_2]^{2-}$  sur les données thermodynamiques du système radium-sulfate en solution aqueuse. Pour estimer la stabilité du complexe  $[\text{Ra}(\text{SO}_4)_2]^{2-}$ , nous avons entrepris une nouvelle étude de réaction d'échange entre les cations  $\text{Ra}^{2+}$  et  $\text{Ba}^{2+}$  afin de tirer parti des mécanismes de compensation d'erreurs.

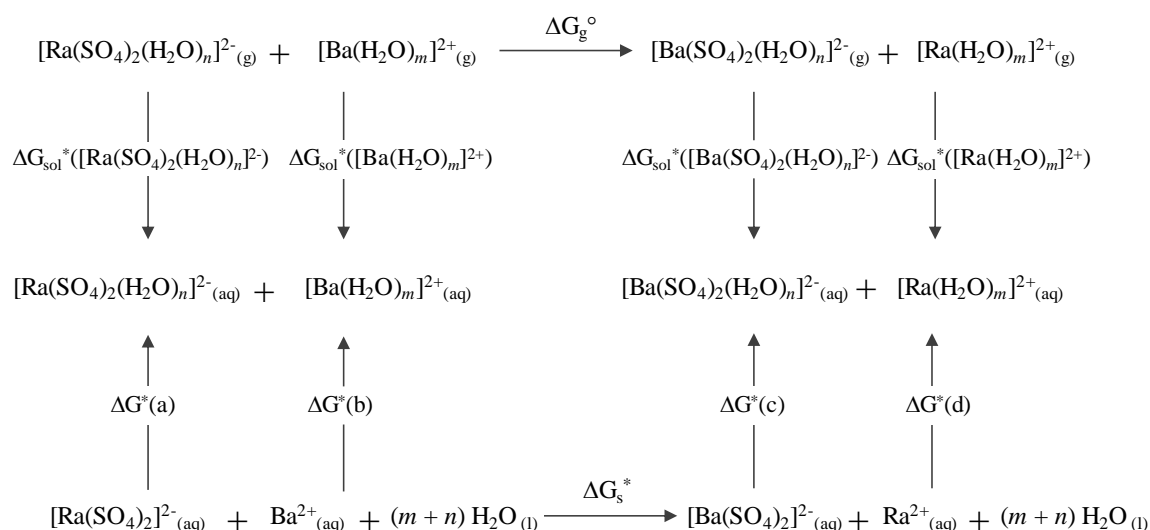


Schéma 3. Cycle de Hess utilisé pour calculer l'énergie de Gibbs des réactions d'échange entre  $\text{Ra}^{2+}$  et  $\text{Ba}^{2+}$  avec  $\text{SO}_4^{2-}$ , et des molécules de solvant traitées explicitement.

Le cycle thermodynamique présenté sur le Schéma 3 nous permet comme précédemment d'accéder à la constante d'équilibre pour la réaction d'échange de métaux :

$$\log K_{\text{éch}} = \frac{-\Delta G_s^*}{RT \ln(10)} = \log K_{\text{Ba}} - \log K_{\text{Ra}}$$

Tableau 7. Valeurs calculées de  $\log K_{\text{éch}}$  avec différentes fonctionnelles DFT, et pour  $m = 2$ ,  $n$  variant de 3 à 4 molécules.

	$\omega$ B97X	M08-HX	MN15	moyenne
$n = 3$	0,27	-0,28	-0,18	-0,06
$n = 4$	0,14	-0,05	-0,24	-0,05

En tenant compte de l'étude des complexes de stœchiométrie 1:1, qui a nécessité de prendre en compte à minima deux interactions spécifiques métal-molécule d'eau, les espèces ici présentes ont été agrégées par des molécules de solvant en commençant avec  $m = 2$  et  $n = 3$ . Les structures obtenues les plus stables sont similaires pour les complexes hydratés de  $[\text{Ra}(\text{SO}_4)_2]^{2-}$  et  $[\text{Ba}(\text{SO}_4)_2]^{2-}$ . Pour le complexe du radium, la Figure 9 montre que généralement Ra n'interagit qu'avec une molécule d'eau avec une distance Ra-O<sub>eau</sub> comprise entre 2,958 et 2,964 Å. La distance Ra-O<sub>sulfate</sub> dans ces deux structures est quant à elle comprise entre 2,921 et 2,943 Å. La valeur moyenne de  $\log K_{\text{éch}}$ , calculée à partir des résultats des trois fonctionnelles DFT, est de -0,06 dans le Tableau 7. A ce stade, l'existence d'une seule interaction métal-O<sub>eau</sub> pour les structures prédominantes des complexes 1:2 incite à introduire une molécule d'eau supplémentaire, tel que  $n = 4$ .

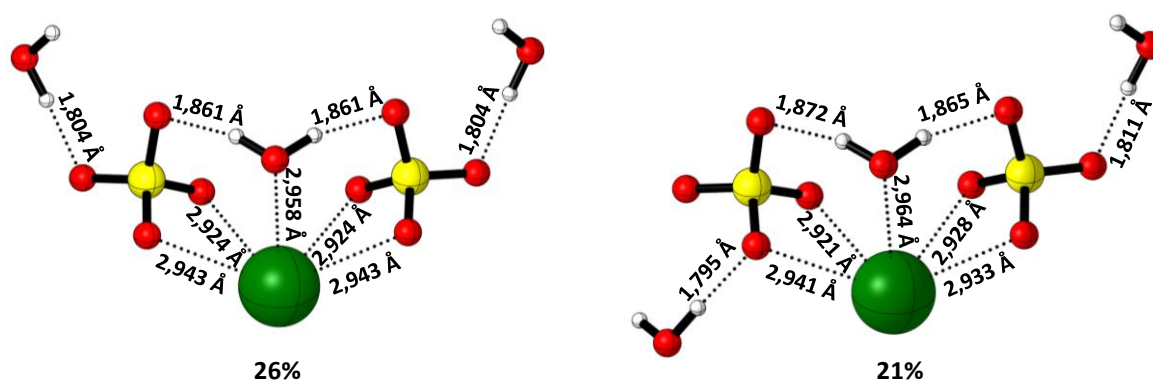


Figure 9. Structures les plus stables de  $[\text{Ra}(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_3]^{2-}$  calculées au niveau de théorie SMD sr-MN15/ACVDZ, et populations de Boltzmann associées.

Les structures obtenues les plus stables sont à nouveau similaires pour les complexes hydratés  $[\text{Ra}(\text{SO}_4)_2]^{2-}$  et  $[\text{Ba}(\text{SO}_4)_2]^{2-}$ . Pour le complexe du radium, la Figure 10 montre que les deux structures les plus stables présentent au moins deux molécules d'eau interagissant avec le métal, avec une distance Ra-O<sub>eau</sub> qui s'échelonne entre 2,963 et 3,570 Å. La distance Ra-O<sub>sulfate</sub> dans ces structures est généralement comprise entre 2,943 et 2,947 Å. La valeur moyenne de



$\log K_{\text{éch}}$  est calculée de -0,05, qui est presque identique à la précédente valeur reportée dans le Tableau 7. Cela semble indiquer que notre approche est convergée, en ce qui concerne la prédiction de  $\log K_{\text{éch}}$ .

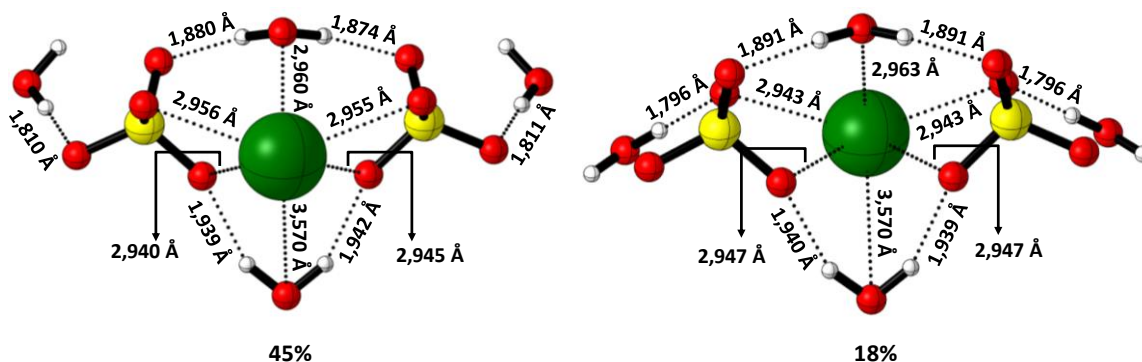


Figure 10. Structures les plus stables de  $[\text{Ra}(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{2-}$  calculées au niveau de théorie SMD sr-MN15/ACVDZ, et populations de Boltzmann associées.

Nous pouvons conclure que  $\log K_{\text{éch}}$  est de -0,05, c'est-à-dire que l'équilibre de la réaction est très légèrement favorable à la formation du complexe de radium. On retrouve la tendance originale et précédemment discuté dans le cas des complexes de stœchiométrie 1:1. La constante de complexation pour  $\text{Ra}^{2+}$  serait supérieure ou tout du moins similaire à celle pour  $\text{Ba}^{2+}$ . Nos collaborateurs du laboratoire SUBATECH ont entrepris de réanalyser les données de Sekine *et al.* portant sur l'interaction entre  $\text{Ba}^{2+}$  et  $\text{SO}_4^{2-}$ ,<sup>63</sup> et en particulier de tester la validité de la constante rapportée pour le complexe 1:2. Ils ont constaté qu'une simulation de l'ensemble des données avec un modèle thermodynamique prenant en compte les réactions de formation des complexes de stœchiométries 1:1 et 1:2, conduit à un ajustement de même qualité que celui où le modèle thermodynamique comprend uniquement la réaction de formation du complexe 1:1. En d'autres termes, il semble que les conditions expérimentales utilisées par Sekine *et al.* ne permettent pas de mettre en évidence expérimentalement la formation du complexe de stœchiométrie 1:2. Par conséquent, la valeur de la constante avancée peut être remise en question. Sur la base de leurs propres expériences et des conditions explorées, nos collaborateurs n'ont également pu démontrer la formation de complexes 1:2. Leurs données expérimentales peuvent être simulées de manière satisfaisante par un modèle thermodynamique prenant uniquement en compte la réaction de formation de complexes 1:1. En revanche, si le modèle inclut la formation de complexes de stœchiométrie 1:2, alors le logarithme de la constante doit être inférieur à 3,3. Au-delà, les données des expériences avec  $\text{Ba}^{2+}$  et  $\text{Ra}^{2+}$  ne sont plus reproduites en tenant compte des plages d'incertitude. Nous pouvons toutefois

remarquer la cohérence entre la valeur calculée de  $\log K_{\text{éch}}$ , -0,05, et la valeur prédite des données expérimentales en considérant les limites supérieures des constantes de formation de  $[\text{Ra}(\text{SO}_4)_2]^{2-}$  et  $[\text{Ba}(\text{SO}_4)_2]^{2-}$ ,  $\log K < 3,3$ .

Quoi qu'il en soit l'existence éventuelle du complexe 1:2 doit être évaluée en augmentant le domaine de concentration en ions sulfates. La question de l'éventuelle existence du complexe  $[\text{Ra}(\text{SO}_4)_2]^{2-}$  en solution aqueuse peut également être abordée au travers d'une étude structurale. En effet, si les interactions à l'origine de la stabilité du complexe de stœchiométrie 1:1 sont également significatives au niveau des structures prédites du complexe de stœchiométrie 1:2, cela apporterait du crédit quant à la possibilité de former effectivement  $[\text{Ra}(\text{SO}_4)_2]^{2-}$  en solution aqueuse. La force de ces interactions est abordée dans cette discussion au travers l'analyse des distances  $\text{Ra-O}_{\text{sulfate}}$  obtenues à notre meilleur niveau de description :  $m = 3$  pour  $\text{RaSO}_4$  et  $m = 4$  pour  $[\text{Ra}(\text{SO}_4)_2]^{2-}$ . On a alors (i) l'influence macroscopique du solvant pris en compte par le modèle implicite SMD, et pour les structures les plus stables (*cf.* Figures 8 et 10), (ii) au moins deux molécules de la première sphère de solvation qui entrent dans la coordination du métal, et (iii) au moins une molécule de la première sphère de solvation interagissant par liaison hydrogène avec un atome d'oxygène de chaque anion sulfate, cet oxygène n'interagissant pas spécifiquement avec le métal. Le traitement de l'influence du solvant est donc équilibré entre les deux systèmes,  $[\text{RaSO}_4(\text{H}_2\text{O})_3]$  et  $[\text{Ra}(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{2-}$ , et les distances d'intérêt sont rassemblées dans le Tableau 8.

Tableau 8. Distances moyennes d'interaction Ra-O<sub>sulfate</sub> calculées avec les trois fonctionnelles DFT pour les complexes de stœchiométrie 1:1 et 1:2.

[RaSO <sub>4</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> ]	fonctionnelle DFT	population de Boltzmann	distances (Å)			
structure 1	MN15	63%	2,889	3,071		
	M08-HX	64%	2,906	2,971		
	ωB97X	47%	2,971	3,097		
	<b>moyenne</b>	<b>58%</b>	<b>2,922</b>	<b>3,046</b>		
structure 2	MN15	24%	2,940	3,187		
	M08-HX	17%	2,923	3,010		
	ωB97X	22%	2,962	2,980		
	<b>moyenne</b>	<b>21%</b>	<b>2,942</b>	<b>3,059</b>		
[Ra(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] <sup>2-</sup>						
structure 1	MN15	45%	2,940	2,945	2,955	2,956
	M08-HX	51%	2,914	2,921	2,933	2,934
	ωB97X	67%	2,947	2,961	2,969	2,999
	<b>moyenne</b>	<b>54%</b>	<b>2,948</b>			
structure 2	MN15	18%	2,943	2,943	2,947	2,947
	M08-HX	22%	2,928	2,928	2,938	2,938
	ωB97X	18%	2,954	2,959	3,014	3,061
	<b>moyenne</b>	<b>19%</b>	<b>2,958</b>			

Concernant le complexe 1:1, nous observons deux types de distance d'interaction Ra-O<sub>sulfate</sub>, une distance plutôt courte et une autre distance longue. Pour la structure prédite la plus stable, la distance courte est en moyenne de 2,922 Å et celle longue de 3,046 Å, donc avec écart de ~0,12 Å. Pour la seconde structure la plus présente, la tendance est similaire avec une distance courte en moyenne de 2,942 Å et une distance longue en moyenne de 3,059 Å, soit un écart de ~0,12 Å. Pour le complexe 1:2, un seul type de distance d'interaction Ra-O<sub>sulfate</sub> paraît exister. Dans la structure prédite la plus stable, les distances calculées avec une fonctionnelle DFT varient au plus de ~0,05 Å, et on a une distance moyenne globale de

2,948 Å. La deuxième structure la plus stable montre une tendance similaire, avec une variation pour une même fonctionnelle DFT des distances au plus de ~0,10 Å. La distance moyenne globale est de 2,958 Å. Ces valeurs moyennes se situent entre les valeurs de 2,942 et 3,059 Å, moyennes calculées pour le complexe 1:1. Cela suggère que les interactions Ra-O<sub>sulfate</sub> calculées pour [Ra(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>]<sup>2-</sup> seraient d'une intensité tout à fait comparable à celle des interactions qui assurent la stabilité du complexe de stœchiométrie 1:1, supportant l'existence possible du complexe de stœchiométrie 1:2 en phase aqueuse.

Les résultats acquis ici sur l'interaction de Ra<sup>2+</sup> avec les ions sulfates, incluant une constante précise de formation du complexe 1:1 et une toute première estimation de la stabilité du complexe 1:2 de [Ra(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>]<sup>2-</sup> vis-à-vis de [Ba(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>]<sup>2-</sup>, constituent une étape importante vers une meilleure prise en compte du comportement du radium dans les modèles.

## V. Conclusions

La méthodologie calculatoire établie précédemment a d'abord été appliquée à l'étude d'un agent chélatant, le macropa, qui était alors anticipé comme le meilleur candidat pour permettre la vectorisation de <sup>223</sup>Ra en médecine nucléaire.<sup>35</sup> Les avantages de la modélisation moléculaire pour aider à la conception rationnelle d'agent chélatants efficaces ont ainsi été démontrés. En effet, les calculs montrent que la chimie de coordination de Ra<sup>2+</sup> ne peut pas toujours être prédite à partir des tendances observées avec Ba<sup>2+</sup>, et en particulier que la constante de formation du complexe formé entre le macropa et Ra<sup>2+</sup> est quasi 2 ordres de grandeur plus faible que celle associée à la complexation de Ba<sup>2+</sup>. Ce résultat remet en question la pertinence de cet agent chélatant pour des applications en médecine nucléaire. Des mesures expérimentales sont ensuite venues confirmer les prédictions de modélisation moléculaire,<sup>50</sup> conduisant à évaluer d'autres macrocycles comme agents chélatants de Ra(II).<sup>50</sup>

La méthodologie calculatoire a ensuite été mise à profit concernant une problématique environnementale, la distribution et de la disponibilité du radioisotope <sup>226</sup>Ra dans les milieux naturels. Les ions sulfates jouent un rôle majeur sur la mobilité des ions Ra<sup>2+</sup>, notamment car ils contribuent significativement à la spéciation du radium en solution.<sup>53</sup> En améliorant le traitement des interactions soluté-solvant de la méthodologie utilisée jusque-là, il a été possible de confirmer très précisément la valeur de la constante de formation du complexe de stœchiométrie 1:1, mesurée par nos collaborateurs du laboratoire SUBATECH. Rappelons que

les études de radiochimie sont particulièrement complexes à réaliser car les espèces sont, d'une part, radioactives et, d'autre part, présentes à des concentrations de l'ordre des ultra-traces. Nous avons également abordé la question de l'existence du complexe de stœchiométrie 1:2, en prédisant sa stabilité vis-à-vis de  $[\text{Ba}(\text{SO}_4)_2]^{2-}$  et en montrant par l'analyse des distances d'interaction entre  $\text{Ra}^{2+}_{(\text{aq})}$  et  $\text{SO}_4^{2-}_{(\text{aq})}$  que les interactions assurant la stabilité du complexe 1:1 se retrouvent dans le complexe 1:2.

Notre méthodologie calculatoire s'est donc avérée tout à fait précise, flexible et peu couteuse en comparaison aux études expérimentales. Elle est ainsi apte aborder la chimie de la complexation du Ra à la fois au niveau structural et à un niveau quantitatif et elle permet d'anticiper des tendances par rapport celle établies avec l'homologue alcalino-terreux  $\text{Ba}^{2+}$ .

## Références bibliographiques

1. Cowart, R. H. G., James B. Radium, Radon and Uranium Isotopes in Groundwater from Cambrian-Ordovician Sandstone Aquifers in Illinois. in *Radon in Ground Water* (CRC Press, 1987).
2. Langmuir, D. & Riese, A. C. The thermodynamic properties of radium. *Geochimica et Cosmochimica Acta* **49**, 1593–1601 (1985).
3. Gott, M., Steinbach, J. & Mamat, C. The Radiochemical and Radiopharmaceutical Applications of Radium. *Open Chemistry* **14**, 118–129 (2016).
4. Eisenbud, M. *Environmental Radioactivity*. (Academic Press, New York, 1973).
5. Agency, I. A. E. *The Environmental Behaviour of Radium: Revised Edition. The Environmental Behaviour of Radium: Revised Edition* 1–267 (2014).
6. Brugge, D. & Buchner, V. Radium in the environment: exposure pathways and health effects. *Reviews on Environmental Health* **27**, 1–17 (2012).
7. Vandenhove, H., Verrezen, F. & Landa, E. R. Radium: Radionuclides. in *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry* 417 (Chichester, UK, 2011).
8. Zhang, T., Gregory, K., Hammack, R. W. & Vidic, R. D. Co-precipitation of Radium with Barium and Strontium Sulfate and Its Impact on the Fate of Radium during Treatment of Produced Water from Unconventional Gas Extraction. *Environmental Science & Technology* **48**, 4596–4603 (2014).
9. Paige, C. R., Kornicker, W. A., Hileman, O. E. & Snodgrass, W. J. Solution Equilibria for Uranium Ore Processing: The BaSO<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O System and the RaSO<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O System. *Geochimica et Cosmochimica Acta* **62**, 15–23 (1998).

10. Matyskin, A. *et al.* Disassembly of old radium sources and conversion of radium sulfate into radium carbonate for subsequent dissolution in acid. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* **310**, 589–595 (2016).
11. Brown, P. L., Ekberg, C., Ramebäck, H., Hedström, H. & Matyskin, A. Solubility of Radium and Strontium Sulfate across the Temperature Range of 0 to 300°C. in *Uranium - Past and Future Challenges* 553–564 (Springer International Publishing, Cham, 2015).
12. Monnin, C. A thermodynamic model for the solubility of barite and celestite in electrolyte solutions and seawater to 200°C and to 1 kbar. *Chemical Geology* **153**, 187–209 (1999).
13. Kozempel, J., Vlk, M., Florianová, M., Drtinová, B. & Němec, M. Dissolution of [226Ra]BaSO<sub>4</sub> as part of a method for recovery of 226Ra from aged radium sources. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* **304**, 1–6 (2014).
14. Matyskin, A. V., Hansson, N. L., Brown, P. L. & Ekberg, C. Barium and Radium Complexation with Ethylenediaminetetraacetic Acid in Aqueous Alkaline Sodium Chloride Media. *Journal of Solution Chemistry* **46**, 1951–1969 (2017).
15. Matyskin, A. V., Ylmen, R., Lagerkvist, P., Ramebäck, H. & Ekberg, C. Crystal structure of radium sulfate: An X-ray powder diffraction and density functional theory study. *Journal of Solid State Chemistry France* **253**, 15–20 (2017).
16. Kjellgren, O. & Ragnhult, I. Armamentarium for Radium Treatment of Carcinoma of the Uterine Cervix. *Acta Radiologica: Therapy, Physics, Biology* **1**, 1–22 (1963).
17. Nolan, J. F., Costolow, W. E. & DuSault, L. Radium Treatment of Carcinoma of the Cervix Uteri. *Radiology* **54**, 821–831 (1950).
18. Hellman, K., Hellström, A.-C. & Pettersson, B. F. Uterine cervix cancer treatment at Radiumhemmet: 90 years' experience. Time trends of age, stage, and histopathology distribution. *Cancer Medicine* **3**, 284–292 (2014).

19. Kuznetsov, R. A. *et al.* Yields of activation products in  $^{226}\text{Ra}$  irradiation in the high-flux SM reactor. *Radiochemistry* **54**, 383–387 (2012).
20. Kukleva, E., Kozempel, J., Vlk, M., Mičolová, P. & Vopálka, D. Preparation of  $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$  by neutron irradiation of  $^{226}\text{Ra}$ . *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* **304**, 263–266 (2015).
21. Karalova, Z. K. *et al.* Production of  $\text{Ac}^{227}$  and  $\text{Th}^{228}$  isotopes by irradiation of radium in the SM-2 reactor. *Soviet Atomic Energy* **32**, 133–136 (1972).
22. Bagheri, R., Afarideh, H., Ghannadi-Maragheh, M., Bahrani-Samani, A. & Shirvani-Arani, S. Production of  $^{223}\text{Ra}$  from  $^{226}\text{Ra}$  in Tehran Research Reactor for treatment of bone metastases. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* **304**, 1185–1191 (2015).
23. Hedström, H., Persson, I., Skarnemark, G. & Ekberg, C. Characterization of Radium Sulphate. *Journal of Nuclear Chemistry* **2013**, 1–4 (2013).
24. Matyskin, A. On the solubility of radium sulfate and carbonate. (Chalmers University of Technology, Department of Chemistry and Chemical Engineering, 2016).
25. Cheetham, P. J. & Petrylak, D. P. Alpha particles as radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases: mechanism of action of radium-223 chloride (Alpharadin) and radiation protection. *Oncology (Williston Park)* **26**, 330–337, 341 (2012).
26. Nilsson, S. Alpha-emitter radium-223 in the management of solid tumors: current status and future directions. *American Society of Clinical Oncology Educational Book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting* 132–139 (2014).
27. Oyen, W. *et al.* Radium-223 Dichloride ( $\text{Ra-}^{223}$ ) for the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Optimizing Clinical Practice in Nuclear Medicine Centers. *The Journal of OncoPathology* **3**, 1–25 (2015).



28. Shore, N. D. Radium-223 dichloride for metastatic castration-resistant prostate cancer: the urologist's perspective. *Urology* **85**, 717–724 (2015).
29. Henriksen, G., Hoff, P. & Larsen, R. H. Evaluation of potential chelating agents for radium. *Applied Radiation and Isotopes* **56**, 667–671 (2002).
30. Kovács, A. Theoretical Study of Actinide Complexes with Macropa. *ACS Omega* **5**, 26431–26440 (2020).
31. Roscher, M., Bakos, G. & Benešová, M. Atomic Nanogenerators in Targeted Alpha Therapies: Curie's Legacy in Modern Cancer Management. *Pharmaceuticals* **13**, 76 (2020).
32. Thiele, N. A., MacMillan, S. N. & Wilson, J. J. Rapid Dissolution of BaSO<sub>4</sub> by Macropa, an 18-Membered Macrocyclic Ligand with High Affinity for Ba<sup>2+</sup>. *Journal of the American Chemical Society* **140**, 17071–17078 (2018).
33. Thiele, N. A. *et al.* An Eighteen-Membered Macrocyclic Ligand for Actinium-225 Targeted Alpha Therapy. *Angewandte Chemie International Edition* **56**, 14712–14717 (2017).
34. Thiele, N. A. & Wilson, J. J. Actinium-225 for Targeted  $\alpha$  Therapy: Coordination Chemistry and Current Chelation Approaches. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* **33**, 336–348 (2018).
35. Abou, D. S. *et al.* Towards the stable chelation of radium for biomedical applications with an 18-membered macrocyclic ligand. *Chemical Science* **12**, 3733–3742 (2021).
36. Gagliardi, L., Schimmelpfennig, B., Maron, L., Wahlgren, U. & Willetts, A. Spin-orbit coupling within a two-component density functional theory approach: theory, implementation and first applications. *Chemical Physics Letters* **344**, 207–212 (2001).
37. Lee, Y. S. Chapter 6 - Two-component Relativistic Effective Core Potential Calculations for Molecules. in *Theoretical and Computational Chemistry* vol. 14 352–416 (2004).
38. Frisch, M. J. *et al.* Gaussian 16 Rev. A.03. (2016).

39. Lim, I. S., Stoll, H. & Schwerdtfeger, P. Relativistic small-core energy-consistent pseudopotentials for the alkaline-earth elements from Ca to Ra. *The Journal of Chemical Physics* **124**, 034107 (2006).
40. Chai, J.-D. & Head-Gordon, M. Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals. *The Journal of Chemical Physics* **128**, 084106 (2008).
41. Zhao, Y. & Truhlar, D. G. Exploring the Limit of Accuracy of the Global Hybrid Meta Density Functional for Main-Group Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions. *Journal of Chemical Theory and Computation* **4**, 1849–1868 (2008).
42. Yu, H. S., He, X., Li, S. L. & Truhlar, D. G. MN15: A Kohn–Sham global-hybrid exchange–correlation density functional with broad accuracy for multi-reference and single-reference systems and noncovalent interactions. *Chemical Science* **7**, 5032–5051 (2016).
43. Hill, J. G. & Peterson, K. A. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. XI. Pseudopotential-based and all-electron relativistic basis sets for alkali metal (K–Fr) and alkaline earth (Ca–Ra) elements. *The Journal of Chemical Physics* **147**, 244106 (2017).
44. Dunning, T. H., Jr. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. *The Journal of Chemical Physics* **90**, 1007–1023 (1989).
45. Kendall, R. A., Dunning, T. H., Jr. & Harrison, R. J. Electron affinities of the first-row atoms revisited. Systematic basis sets and wave functions. *The Journal of Chemical Physics* **96**, 6796–6806 (1992).
46. Woon, D. E. & Dunning, T. H., Jr. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. III. The atoms aluminum through argon. *The Journal of Chemical Physics* **98**, 1358–1371 (1993).

47. Marenich, A. V., Cramer, C. J. & Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *The Journal of Physical Chemistry B* **113**, 6378–6396 (2009).
48. Shannon, R. D. Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides. *Acta Crystallographica Section A: Crystal Physics, Diffraction, Theoretical and General Crystallography* **32**, 751–767 (1976).
49. Ivanov, A. S. *et al.* Elucidating the coordination chemistry of the radium ion for targeted alpha therapy. *Chemical Communications* **58**, 9938–9941 (2022).
50. Simms, M. E. *et al.* Reining in Radium for Nuclear Medicine: Extra-Large Chelator Development for an Extra-Large Ion. *Inorganic Chemistry* **62**, 20834–20843 (2023).
51. Giffaut, E. *et al.* Andra thermodynamic database for performance assessment: ThermoChimie. *Applied Geochemistry* **49**, 225–236 (2014).
52. Reiller, P. E. & Descostes, M. Development and application of the thermodynamic database PRODATA dedicated to the monitoring of mining activities from exploration to remediation. *Chemosphere* **251**, 126301 (2020).
53. Szabo, Z., dePaul, V. T., Fischer, J. M., Kraemer, T. F. & Jacobsen, E. Occurrence and geochemistry of radium in water from principal drinking-water aquifer systems of the United States. *Applied Geochemistry* **27**, 729–752 (2012).
54. Langmuir, D. & Melchior, D. The geochemistry of Ca, Sr, Ba and Ra sulfates in some deep brines from the Palo Duro Basin, Texas. *Geochimica et Cosmochimica Acta* **49**, 2423–2432 (1985).
55. Benes, P., Obdrzalek, M. & Cejchanova, M. Physicochemical forms of traces of radium in aqueous solutions containing chlorides, sulfates and carbonates. *Radiochemical and Radioanalytical Letters* **50:4**, 227–241 (1982).

56. Brown, P. L., Matyskin, A. V. & Ekberg, C. The aqueous chemistry of radium. *Radiochimica Acta* **110**, 505–513 (2022).
57. KITAMURA, A. *JAEA-TDB-RN in 2020: Update of JAEA's Thermodynamic Database for Solubility and Speciation of Radionuclides for Performance Assessment of Geological Disposal of High-Level and TRU Wastes*. (2020).
58. Kitamura, A. & Yoshida, Y. Prediction of thermodynamic data for radium suitable for thermodynamic database for radioactive waste management using an electrostatic model and correlation with ionic radii among alkaline earth metals. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* **327**, 839–845 (2021).
59. Hummel, W. & Thoenen, T. *The PSI Chemical Thermodynamic Database 2020*. (2023).
60. Aupiais, J., Fayolle, C., Gilbert, P. & Dacheux, N. Determination of  $^{226}\text{Ra}$  in Mineral Drinking Waters by  $\alpha$  Liquid Scintillation with Rejection of  $\beta$ - $\gamma$  Emitters. *Analytical Chemistry* **70**, 2353–2359 (1998).
61. LANGMUIR, D. Techniques of Estimating Thermodynamic Properties for Some Aqueous Complexes of Geochemical Interest. in *Chemical Modeling in Aqueous Systems* vol. 93 353–387 (1979).
62. Felmy, A. R., Rai, D. & Amonette, J. E. The solubility of barite and celestite in sodium sulfate: Evaluation of thermodynamic data. *Journal of Solution Chemistry* **19**, 175–185 (1990).
63. Sekine, T., Sakairi, M. & Hasegawa, Y. Studies of the Alkaline Earth Complexes in Various Solutions. I. Barium(II) Complexes with Sulfate and Oxalate Ions in 1M Sodium Perchlorate Media. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **39**, 2141–2144 (1966).
64. Martell, A. E. & Smith, R. M. *Critical Stability Constants: Inorganic Complexes*. vol. 4 (1974).

65. Thoenen, T., Hummel, W., Berner, U. & Curti, E. *The PSI/Nagra Chemical Thermodynamic Database 12/07*. 416 (2014).
66. Schubert, J. The Use of Ion Exchangers of the Determination of Physical-Chemical Properties of Substances, Particularly Radiotracers, in Solution. I. Theoretical. *The Journal of Physical and Colloid Chemistry* **52**, 340–350 (1948).
67. Parkhurst, D. L. & Appelo, C. a. J. *Description of Input and Examples for PHREEQC Version 3: A Computer Program for Speciation, Batch-Reaction, One-Dimensional Transport, and Inverse Geochemical Calculations*. (2013).
68. Davies, C. W. & Malpass, V. E. Ion association and the viscosity of dilute electrolyte solutions. Part 1.—Aqueous inorganic salt solutions. *Transactions of the Faraday Society* **60**, 2075–2084 (1964).
69. Grivé, M., Duro, L., Colàs, E. & Giffaut, E. Thermodynamic data selection applied to radionuclides and chemotoxic elements: An overview of the ThermoChimie-TDB. *Applied Geochemistry* **55**, 85–94 (2015).
70. White, F., Thiele, N., Simms, M. & Cary, S. The Structure and Bonding of a Radium Coordination Compound in the Solid-State. Preprint at (2023).