



**HAL**  
open science

## Etudes théoriques de la réactivité chimique : des méthodes statiques à la métadynamique

Carine Michel

► **To cite this version:**

Carine Michel. Etudes théoriques de la réactivité chimique : des méthodes statiques à la métadynamique. Autre. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2007. Français. NNT : . tel-00169141

**HAL Id: tel-00169141**

**<https://theses.hal.science/tel-00169141>**

Submitted on 31 Aug 2007

**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

Présentée le 27 juin 2007 devant  
Le Département de Chimie Moléculaire, Grenoble

En vue d'obtenir le grade de  
Docteur de l'Université Joseph Fourier  
Spécialité : Chimie physique moléculaire et structurale  
Ecole doctorale de Chimie et Sciences du Vivant

Par Carine MICHEL

## Etudes théoriques de la réactivité chimique

---

*Des méthodes statiques  
à la métadynamique*

Les Membres du Jury sont :

A. Dedieu	<i>Rapporteur</i>
T. Deutsch	<i>Membre</i>
O. Eisenstein	<i>Membre</i>
M. Ruiz-Lopez	<i>Rapporteur</i>
A. Milet	<i>Directrice de thèse</i>



# RÉSUMÉ

---

Nous avons mis en évidence les enjeux et difficultés liés à l'étude théorique de la réactivité à travers des systèmes chimiques variés : complexe biomimétique des phosphatases, réaction d'acétalisation/cyclisation tandem, réaction de Pauson-Khand. Au cours de cette dernière étude, nous avons été amené à proposer une nouvelle calibration des sources électrospray.

Pour dépasser les limites des méthodes usuelles, nous avons utilisé la métadynamique. Cette méthode permet d'échantillonner l'espace des phases d'un système chimique, tout en s'affranchissant de la problématique des événements rares. Associée à une dynamique Born-Oppenheimer *ab initio*, nous avons prouvé son efficacité pour étudier les réactions organométalliques. De plus, nous avons initié une nouvelle stratégie d'évaluation directe de l'entropie grâce à la métadynamique. Les premiers résultats sont prometteurs, que ce soit en chimie organométallique que pour la dissociation du dimère de l'eau.



# ABSTRACT

---

Stakes and difficulties of theoretical studies of chemical reactivity are highlighted through various chemical systems : phosphatase biomimetic complex, tandem acetalisation/cyclisation reaction, Pauson-Khand reaction. This last study even lead us to propose a new electrospray source calibration.

To go beyond the traditional methods limits, we used the metadynamics method, which can sample the phase space of chemical systems and overcome rare events problem. Associated with *ab initio* Born-Oppenheimer dynamics, we have demonstrated that metadynamics can be efficient to study organometallics reactions. Furthermore, we have initiated a novel strategy to evaluate directly entropy thanks to metadynamics. The first results are promising, as well as in organometallics reactivity than in water dimer dissociation.



# MERCI !

---

Je remercie très sincèrement ma directrice de thèse, Anne Milet, pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce sujet passionnant, pour avoir su m'encadrer avec efficacité tout en me laissant l'initiative, pour les longues discussions tardives. . .

J'exprime mes vifs remerciements aux membres du Jury et, en particulier aux rapporteurs, pour avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie également Pascal Dumy, directeur du Département de Chimie Moléculaire ainsi que tous les membres de ce laboratoire pour m'avoir accueillie au sein de cette structure. Je tiens à remercier en particulier le service informatique, pour le soutien technique, et plus largement le CIMENT, pour les moyens informatiques.

Je tiens à remercier vivement tous ceux qui ont su me faire confiance, Alessandro Laio, Yves Gimbert, Denis Lesage, Jean-Pierre Tabet, Catherine Belle, Katalin Selmeczi, . . . et ont rendu ce travail passionnant.

Un grand merci à Christian, Corinne, Hélène, Marie-Louise, Marius, Pierre, et tous ceux qui ont su rendre le travail en laboratoire si agréable.

Et pour finir, merci à tous ceux qui m'ont soutenue pendant ces années grenobloises : Vincent, Vincent, Vincent, Claire, . . . et surtout Nicolas.



# TABLE DES MATIÈRES

---

<b>Introduction</b>	<b>5</b>
<b>I Méthodologies</b>	<b>11</b>
<b>Introduction</b>	<b>13</b>
<b>1 Evaluer l'énergie</b>	<b>19</b>
1.1 La théorie de la fonctionnelle de la densité . . . . .	20
1.2 Choisir une base . . . . .	24
1.3 Les pseudopotentiels . . . . .	27
1.4 L'approche GPW . . . . .	28
1.5 Stratégies numériques d'optimisation . . . . .	29
<b>2 Méthodes statiques pour l'étude de la réactivité</b>	<b>31</b>
2.1 Optimisation de géométrie . . . . .	31
2.2 Grandeurs thermodynamiques . . . . .	32
<b>3 La dynamique <i>ab initio</i></b>	<b>35</b>
3.1 Dynamique <i>ab initio</i> Born Oppenheimer . . . . .	35
3.2 Intégration numérique . . . . .	36
3.3 Echantillonnage par dynamique . . . . .	38
<b>4 La métadynamique</b>	<b>39</b>
4.1 Les évènements rares . . . . .	40
4.2 Les méthodes disponibles . . . . .	41
4.3 La métadynamique . . . . .	44

<b>II Méthodes usuelles</b>	<b>53</b>
<b>Introduction</b>	<b>55</b>
<b>5 Réactivité des phosphatases</b>	<b>59</b>
5.1 Une approche biomimétique . . . . .	59
5.2 Choix d'un modèle . . . . .	62
5.3 Mode de coordination . . . . .	66
5.4 Etude mécanistique en milieu aqueux . . . . .	68
5.5 Etude mécanistique en milieu organique . . . . .	71
5.6 Comparaison des deux mécanismes proposés . . . . .	75
<b>6 Acétalisation et cyclisation tandem</b>	<b>79</b>
6.1 Contrôler la régiosélectivité . . . . .	79
6.2 Que peut apporter la chimie théorique ? . . . . .	83
6.3 Contrôle de la réactivité par le sel ajouté . . . . .	84
6.4 Contrôle de la réactivité par le substituant . . . . .	85
<b>7 La réaction de Pauson-Khand</b>	<b>97</b>
7.1 Contrôle de la sélectivité . . . . .	99
7.2 La dissociation de ligands, une étape clé . . . . .	104
7.3 Calibrer une source électrospray . . . . .	105
<b>Conclusion</b>	<b>117</b>
<b>III La métadynamique</b>	<b>119</b>
<b>Introduction</b>	<b>121</b>
<b>8 Etude de la réactivité organométallique</b>	<b>125</b>
8.1 La problématique expérimentale . . . . .	125
8.2 L'approche proposée . . . . .	128
8.3 Les caractéristiques comparées des complexes . . . . .	133
8.4 L'élimination du méthane . . . . .	136

*TABLE DES MATIÈRES 3*

8.5	L'élimination de l'éthane . . . . .	143
8.6	Le rôle de la dissociation du ligand chélate . . . . .	151
<b>9</b>	<b>Accéder directement à l'entropie</b>	<b>155</b>
9.1	Les enjeux . . . . .	155
9.2	Choisir des systèmes de validation . . . . .	157
9.3	Dissociation de ligands . . . . .	157
9.4	Elimination réductrice . . . . .	164
9.5	Dissociation du dimère de l'eau . . . . .	167
9.6	Premières conclusions . . . . .	172
	<b>Conclusion</b>	<b>173</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>176</b>

## 4 TABLE DES MATIÈRES

# INTRODUCTION

---

Aux fondements de la chimie réside la loi énoncée par Lavoisier en 1777 : "*Rien ne se perd, rien ne se crée, tout se transforme*". La recherche actuelle en Chimie ne vise plus seulement à *transformer* la matière mais également à *comprendre et contrôler* ces transformations pour créer de nouvelles molécules ou de nouveaux matériaux aux propriétés adéquates. Les études théoriques sont désormais au cœur de cet effort. Elles apportent aux données expérimentales le cadre d'une description atomique et moléculaire des structures et propriétés des molécules et matériaux. Elles guident même les expériences dans de nouvelles directions. En effet, les théories précises pour décrire le comportement de molécules ont considérablement évoluées ces 20 dernières années, ouvrant la porte à la description de processus de plus en plus complexes comme peut l'être la chimie atmosphérique ou les réactions enzymatiques. C'est cette évolution considérable qui ont permis aux études théoriques d'être maintenant incontournables. Nous nous sommes intéressés tout particulièrement aux méthodes permettant de comprendre plus finement la transformation d'un système chimique<sup>1</sup>, c'est à dire de comprendre les principes sous-jacents à la formation et la rupture de liaisons au sein d'un tel système.

Acutellement, les outils d'étude des réactions chimiques se multiplient. Aux méthodes usuelles fondées sur l'optimisation de structures, s'ajoutent de nombreuses méthodes se fondant sur l'échantillonnage de l'espace des phases par dynamique ou par méthode Monte-Carlo. Dans

---

<sup>1</sup>Nous appelons système chimique un ensemble d'atomes pouvant être liés entre eux par des liaisons chimiques ou des liaisons intermoléculaires. Un tel système peut donc être constitué d'une ou plusieurs molécules.

## 6 Introduction

tous les cas, l'étude d'une réaction chimique nécessite l'usage de méthodes d'évaluation de l'énergie du système prenant en compte la nature quantique de la liaison chimique. Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, pour Density Functionnal Theory) comme un bon compromis entre précision et temps de calcul (chap. 1).

Les méthodes usuelles fondées sur l'optimisation de structures<sup>2</sup> donnent accès (fig.1) :

- aux réactifs et produits d'une réaction chimique : la position des noyaux atomiques minimise l'énergie totale du système ;
- aux états de transition possibles : la position des noyaux atomiques minimise la barrière d'énergie à franchir pour passer des réactifs aux produits connectés par l'état de transition considéré.

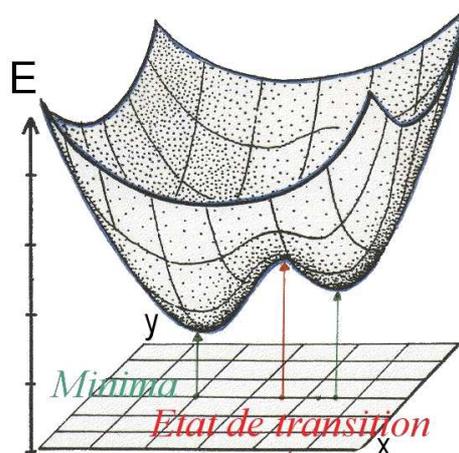


FIG. 1 – Energie d'un système chimique en fonction de deux coordonnées x et y, elles-mêmes fonctions de la position des noyaux. Les réactifs et produits correspondent aux minima de cette surface, tandis que les états de transition correspondent aux points de selle d'ordre 1.

La donnée des structures et énergies des réactifs, produits et états de transition possibles est fondamentale pour comprendre une réaction

<sup>2</sup>Nous nous placerons dans l'approximation de Born-Oppenheimer tout au long de ce travail.

chimique. Nous avons utilisé ces méthodes pour l'étude de trois systèmes :

- la réactivité en fonction du milieu d'un système biomimétique des phosphatases (chap.5) ;
- les réactions tandem de d'acétalisation/cyclisation utilisées pour la synthèse de molécules aux potentialités thérapeutiques (chap.6) ;
- la réaction de Pauson-Khand (chap.7), en étroite interaction avec des études par spectrométrie de masse.

Tout d'abord, ces trois études montrent la nécessité d'une démarche conjointe théorie/expérience. Ces deux facettes sont extrêmement complémentaires : les résultats expérimentaux interrogent et guident les études théoriques et vice-versa. De plus, au cours de ces travaux, la nécessité d'améliorer les systèmes modèles utilisés pour les études théoriques s'est fait fortement sentir. Il faut devenir capable de prendre en compte toute la complexité des systèmes d'intérêt : les ligands volumineux, les effets du milieu (solvant, contre-ion), etc. Cependant, plus un système est flexible et complexe, moins un minimum reflète de manière pertinente la réalité de ce système. Par exemple, si nous minimisons l'énergie d'un ensemble de molécules d'eau, nous obtiendrons la structure la plus stable, comportant un maximum de liaisons hydrogène, c'est à dire une structure correspondant à l'état solide. Nous ne pouvons donc pas décrire l'eau *liquide* de cette manière : il faut introduire les fluctuations dues à la température, prendre en compte l'aspect temporel pour pouvoir étudier l'eau à l'état liquide.

Autrement dit, l'évaluation de la structure moléculaire statique et des propriétés associées sont certes un début fondamental, mais il faut également pouvoir accéder à l'évolution temporelle des systèmes chimiques. Les caractérisations quantitatives théoriques de la dynamique des processus réactionnels et des principes qui sous-tendent cette dynamique sont des clés essentielles à une meilleure compréhension de la réaction chimique. En effet, chaque réaction chimique est associée à une durée caractéristique, déterminé par la hauteur de la barrière énergétique

## 8 Introduction

$E_b$  à franchir. Plus la barrière est haute, plus cette durée caractéristique est longue, plus le système chimique est lent à se transformer. Nous pouvons distinguer deux phases au sein de cette durée caractéristique (fig.2) :

- L'énergie du système fluctue faiblement via des mouvements de vibration, de rotation pendant une durée  $T$ .
- L'énergie du système varie fortement : le système se transforme, des liaisons se brisent et se forment pendant une durée  $\tau$ .

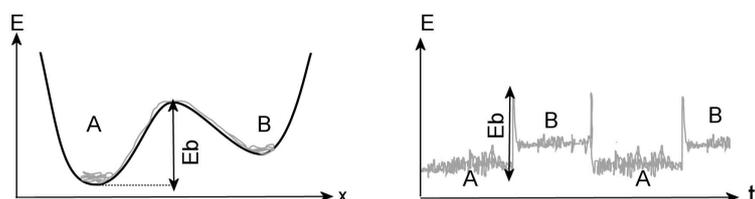


FIG. 2 – Soit une molécule A qui peut se transformer en molécule B et vice-versa. La barrière à franchir pour transformer A en B est  $E_B$ . Entre deux transformations, l'énergie du système chimique fluctue faiblement soit en tant que molécule A, soit en tant que molécule B. Nous pouvons voir que la durée de la transformation  $\tau$  est très courte devant la durée  $T$  entre deux transformations.

La durée  $\tau$  est très courte devant la durée  $T$ . En effet, les réactions chimiques ont lieu généralement en quelques picosecondes ( $\tau$ ), tandis que le temps  $T$  à attendre la fluctuation qui sera capable de transformer le système de réactifs en produits est généralement de l'ordre de la microseconde voire de la milliseconde.  $\tau$  est donc 1 000 000 plus petit que  $T$ . C'est pendant cette durée  $\tau$  extrêmement courte qu'un réarrangement des liaisons entre atomes a lieu. Les questions qui se posent sont : Comment le système arrive-t-il à cette étape cruciale, à la fois rare et extrêmement courte ? Quelle est la dynamique de réactions chimiques données ? De quels outils dispose-t-on actuellement pour l'étudier, la comprendre ?

L'idée première est de simuler l'évolution temporelle d'un système chimique, en prenant en compte la nature quantique des électrons, suf-

fisamment longtemps pour que ce système réagisse. Nous avons vu précédemment qu'il faut être capable de simuler des trajectoires d'une durée  $T$ , c'est à dire d'environ 0,1 ms au moins, pour pouvoir espérer qu'une réaction chimique se produise au cours de cette simulation. Actuellement, avec les méthodes les plus performantes et les derniers calculateurs, il nous faudrait au moins 200 000 ans pour réaliser une telle simulation. La réaction chimique est un évènement trop rare pour que nous puissions y accéder de cette manière. De multiples méthodes ont été introduites pour pallier ce problème. Nous avons choisi la *métadynamique*,<sup>1</sup> introduite en 2002 par A. Laio et M. Parrinello. Cette méthode permet d'accélérer la simulation en ajoutant des petites gaussiennes répulsives aux endroits déjà visités par le système (fig.3).

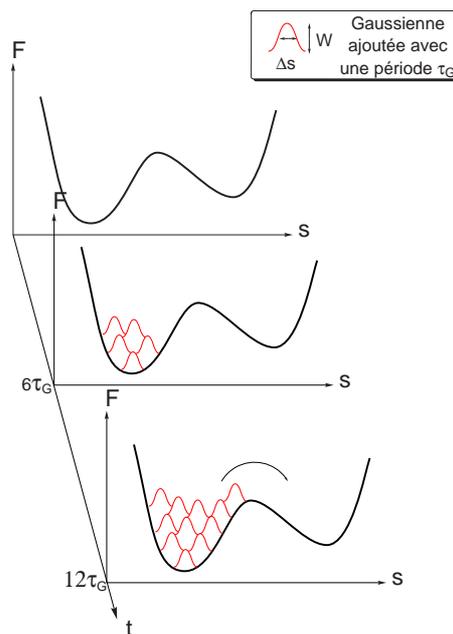


FIG. 3 – Vue schématique d'une métadynamique. Des gaussiennes répulsives de hauteur  $W$ , largeur  $\delta s$  sont ajoutées avec une période  $\tau_G$  contraignant le système à sortir du puits de potentiel.

Pour être encore plus efficace, ces gaussiennes ne sont ajoutées que dans un sous-espace restreint judicieusement choisi pour étudier les

transformations possibles du système chimique étudié. La métadynamique permet d'explorer les différentes transformations d'un système chimique *et* d'évaluer les barrières d'énergie libre associées à ces transformations. Nous détaillerons les principes de cette méthode chap. 4.

Par une approche conjointe méthodes usuelles/métadynamique, nous avons illustré les potentialités de la métadynamique (chap. 8). Ainsi, elle est parfaitement utilisable pour étudier la réactivité de composés organométalliques, systèmes chimiques comportant des liaisons carbone-métal. De plus, elle permet de mettre en évidence de nouveaux mécanismes et d'étudier les états de transition associés à des réactions de dissociation (rupture simple de liaison) inaccessibles sinon. Après avoir exploité les potentialités offertes par la métadynamique telle qu'elle est implémentée dans le logiciel utilisé CP2K,<sup>2</sup> nous avons cherché à donner de nouvelles ouvertures à cette méthode en introduisant une autre dimension à explorer, l'énergie totale  $E$ , en collaboration avec A. Laio. Les premiers résultats sont très encourageants. Cette nouvelle dimension permet d'accéder plus facilement aux grandeurs thermodynamiques et surtout, elle donne accès à l'entropie, grandeur fondamentale difficile d'accès et pouvant gouverner certaines réactions.

# **Première partie**

## **Méthodologies**



# INTRODUCTION

---

Notre objectif est d'étudier la réactivité de systèmes chimiques et en particulier de systèmes organométalliques. De manière générale, la compréhension de la réactivité chimique passe par la détermination du chemin réactionnel. Connaître l'hypersurface d'énergie permet de caractériser les minima, correspondant aux intermédiaires, et les points de selle d'ordre 1, correspondant aux états de transition les séparant (cf. fig.4). Nous pouvons alors en déduire la stabilité relative des intermédiaires réactionnels et les barrières d'énergie de chaque processus et en déduire quel est le mécanisme le plus favorable, que ce soit cinétiquement ou thermodynamiquement.

La détermination de l'hypersurface d'énergie passe nécessairement par la détermination de l'énergie pour une configuration donnée des atomes du système moléculaire considéré. L'énergie d'une configuration peut être évaluée à différents niveaux de calcul. Seules les méthodes quantiques permettent de prendre en compte la rupture et la formation de liaison ainsi que les variations de degré d'oxydation et de sphère de coordination des métaux présents. Nous avons choisi des méthodes issues de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT Density Functional Theory) pour leur bon rapport précision/temps de calcul, comme cela est détaillé dans le chapitre 1.

Calculer entièrement l'hypersurface d'énergie n'est pas possible pour des systèmes chimiques dépassant quelques atomes. Cependant, nous n'avons besoin que de quelques points caractéristiques (minima, points selles d'ordre 1). Pour des systèmes constitués de quelques dizaines d'atomes dans le vide, l'optimisation des minima de la surface

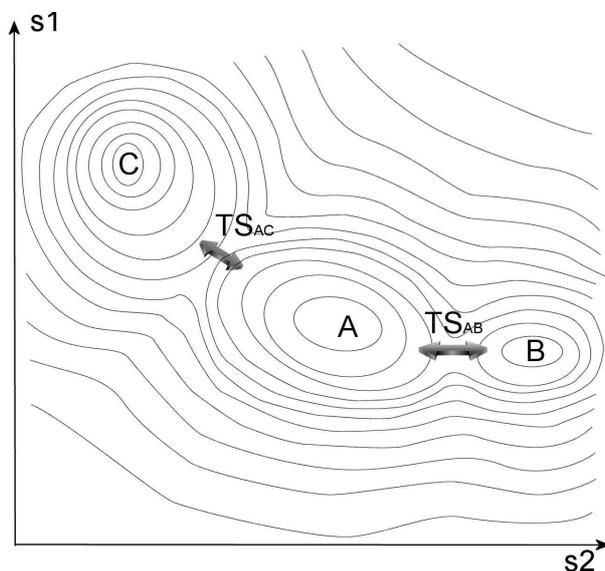


FIG. 4 – Hypersurface d'énergie de dimension 2. Cette surface comporte trois minima, A,B, et C correspondant à trois intermédiaires réactionnels possibles, deux points selles d'ordre 1, correspondant aux états de transition  $TS_{AB}$  et  $TS_{AC}$ . Le composé A peut donc réagir et donner deux produits différents, le composé B, produit cinétique, et le composé C, produit thermodynamique.

d'énergie potentielle peut être réalisée de manière "routinière". Les états de transition peuvent être localisés via la courbure de la surface d'énergie potentielle par des méthodes de type quasi-Newton.<sup>3</sup> Ensuite, les effets de température et l'entropie peuvent être ajoutés *a posteriori*. Ces méthodes d'optimisation sont abordées dans le chapitre 2.

Optimiser est une stratégie qui atteint ses limites dès que nous cherchons à améliorer le modèle du système chimique étudié. Prenons le cas de systèmes plus "gros", flexibles, comme un réactif solvato, un complexe et l'ensemble de ses ligands, une enzyme, etc. Les minima sont de plus en plus nombreux, proches les uns des autres, deviennent difficiles à caractériser. Ils ne représentent plus de manière satisfaisante le système à l'équilibre à une température finie donnée. La détermination des états de transition est encore plus problématique : l'hypersurface

d'énergie potentielle des systèmes complexes est rarement "lisse", les états de transition sont multiples. La complexité des systèmes rend nécessaire la prise en compte des effets entropiques, liés directement au nombre de configurations accessibles à une énergie donnée. Il faut donc effectuer un échantillonnage direct de l'espace des phases. Cet échantillonnage peut être réalisé par dynamique moléculaire ou par méthode Monte-Carlo. Une réaction chimique est un *évènement rare* à l'échelle des simulations accessibles. De nombreuses méthodes cherchent à s'affranchir de ce problème en améliorant l'échantillonnage des zones de l'espace des phases de haute énergie - comme les états de transition - ou séparées de la zone initiale par des barrières énergétiques - comme les produits. Nous verrons plus particulièrement les techniques de dynamique *ab initio* comme moyen d'exploration de l'espace des phases dans le chapitre 3 et les techniques d'exploration de la surface d'énergie libre et de calculs d'énergie libre dans le chapitre 4. Nous détaillerons en particulier la métadynamique, méthode développée par A. Laio et M. Parrinello en 2002 permettant d'explorer la surface d'énergie libre et de calculer des barrières d'énergie libre avec une précision donnée.



# Sommaire de la première partie

<b>Introduction</b>	<b>13</b>
<b>1 Evaluer l'énergie</b>	<b>19</b>
1.1 La théorie de la fonctionnelle de la densité . . . . .	20
1.1.1 Les fondements . . . . .	20
1.1.2 Les fonctionnelles utilisées . . . . .	22
1.2 Choisir une base . . . . .	24
1.2.1 Les types de fonctions de base utilisés . . . . .	24
1.2.2 Les améliorations . . . . .	26
1.3 Les pseudopotentiels . . . . .	27
1.3.1 Principe . . . . .	27
1.3.2 Pseudopotentiels pour bases gaussiennes . . . . .	27
1.3.3 Pseudopotentiels de Goedecker-Teter-Hutter . . . . .	27
1.4 L'approche GPW . . . . .	28
1.5 Stratégies numériques d'optimisation . . . . .	29
<b>2 Méthodes statiques pour l'étude de la réactivité</b>	<b>31</b>
2.1 Optimisation de géométrie . . . . .	31
2.1.1 Minima . . . . .	32
2.1.2 Etats de transition . . . . .	32
2.2 Grandeurs thermodynamiques . . . . .	32
<b>3 La dynamique <i>ab initio</i></b>	<b>35</b>
3.1 Dynamique <i>ab initio</i> Born Oppenheimer . . . . .	35
3.2 Intégration numérique . . . . .	36
3.3 Echantillonnage par dynamique . . . . .	38

3.3.1	Principe d'ergodicité . . . . .	38
3.3.2	Ensemble canonique . . . . .	38
<b>4</b>	<b>La métadynamique</b>	<b>39</b>
4.1	Les évènements rares . . . . .	40
4.2	Les méthodes disponibles . . . . .	41
4.2.1	Calculer l'énergie libre . . . . .	42
4.2.2	Générer des trajectoires réactives . . . . .	43
4.3	La métadynamique . . . . .	44
4.3.1	Principes fondateurs . . . . .	44
4.3.2	Les améliorations apportées . . . . .	46
4.3.3	Le rôle fondamental du choix de l'ensemble des variables collectives . . . . .	49
4.3.4	L'évaluation de l'entropie . . . . .	50

# 1

## ÉVALUER L'ÉNERGIE

---

Pour évaluer l'énergie totale d'un système à une géométrie donnée<sup>1</sup>, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) associée à des pseudopotentiels permet un bon compromis entre précision et temps de calculs pour les systèmes comportant des métaux de transition et jusqu'à quelques centaines d'atomes. Pour rendre le calcul de l'énergie totale encore plus efficace, nous avons utilisé dans certains cas une base auxiliaire d'ondes planes en plus d'une base de gaussiennes (méthode Gaussian Plane Wave GPW) ainsi qu'une méthode d'optimisation de la fonction d'onde performante (méthode Orbital Transformation OT). Tous les calculs effectués l'ont été dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer.

Par la suite, nous considérerons un système moléculaire composé de  $N$  électrons, à la position  $\vec{r}_i$  soumis au potentiel externe  $V_{ext}$  exercés par les noyaux de charge  $Z_I$  à la position  $\vec{R}_I$ .

---

<sup>1</sup>La position des noyaux est fixée.

## 1.1 La théorie de la fonctionnelle de la densité

### 1.1.1 Les fondements

L'idée fondamentale de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est de chercher à formuler l'énergie exacte de l'état fondamental d'un système moléculaire comme une fonctionnelle de la densité électronique  $\rho$ . Nous rappelons que ce système moléculaire est composé de  $N$  électrons, à la position  $\vec{r}_i$  soumis au potentiel externe  $V_{ext}$  exercés par les noyaux de charge  $Z_I$  à la position  $\vec{R}_I$ . Dans un souci de simplicité, nous considérons un système moléculaire dont l'état fondamental est non-dégénéré. La densité électronique  $\rho$  de l'état fondamental est une fonctionnelle du potentiel extérieur  $V_{ext}$ . Hohenberg et Kohn ont démontré<sup>4</sup> par l'absurde que la réciproque est également vraie en 1964 : le potentiel externe  $V_{ext}(\vec{r})$  est, à une constante près, une fonctionnelle unique de  $\rho(\vec{r})$ . Cette relation biunivoque entre densité  $\rho$  de l'état fondamental et potentiel extérieur  $V_{ext}$  est le fondement du premier théorème énoncé par Hohenberg et Kohn :

**Premier théorème de Hohenberg et Kohn<sup>4</sup>** Le potentiel externe  $V_{ext}(\vec{r})$  est, à une constante près, une fonctionnelle de  $\rho(\vec{r})$  ; par conséquent, comme  $V_{ext}(\vec{r})$  définit l'Hamiltonien du système, l'énergie de l'état fondamental est une fonctionnelle unique de  $\rho(\vec{r})$ .

D'après le premier théorème, il existe une et une seule fonctionnelle de la densité donnant l'énergie de l'état fondamental d'un système à  $N$  électrons. Le second théorème assure que cette fonctionnelle obéit au principe variationnel :

**Second théorème de Hohenberg et Kohn<sup>4</sup>** La fonctionnelle de  $\rho$  qui donne l'énergie de l'état fondamental d'un système à  $N$  électrons n'atteint son minimum que pour la densité électronique exacte correspondant à cet état.

Le problème majeur de la DFT est que l'expression de cette fonctionnelle reste inconnue.

Abordons maintenant l'approche de Kohn et Sham<sup>5</sup> pour obtenir  $E$ .

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{en}[\rho] + E_{ee}[\rho] + E_{nn} \quad (1.1)$$

avec  $T$  l'énergie cinétique,  $E_{en}$  l'énergie d'interaction électron-noyau,  $E_{ee}$ , l'énergie d'interaction électron-électron. Dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer, l'énergie d'interaction noyau-noyau  $E_{nn}$  est une constante. Nous ne la considérons plus par la suite. De plus,  $E_{ee}$  peut s'écrire comme la somme d'un terme de Coulomb  $J$  et un terme d'échange  $K$ . L'équation 1.1 s'écrit alors :

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{en}[\rho] + J[\rho] + K[\rho] + E_{nn}$$

Les expressions analytiques de  $E_{ne}$  et  $J$  sont bien connues :

$$E_{ne}[\rho] = \sum_I \int \frac{Z_I \rho(\vec{r})}{|\vec{R}_I - \vec{r}|} d\vec{r} \quad (1.2)$$

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\vec{r}')\rho(\vec{r})}{|\vec{r}' - \vec{r}|} d\vec{r}' d\vec{r} \quad (1.3)$$

tandis que les termes d'énergie cinétique  $T$  et d'échange  $K$  ne peuvent être exprimés analytiquement à ce jour.

L'idée fondatrice de l'approche de Kohn et Sham est d'écrire l'énergie cinétique  $T$  en deux termes, un terme calculable exactement et un terme de correction plus petit. Le terme calculable exactement est évalué en introduisant un système fictif de  $N$  électrons indépendants ayant la même densité électronique que le système réel. L'équation de Schrödinger de ce système fictif admet comme solution exacte le déterminant de Slater des orbitales moléculaires  $\psi_i$ . L'énergie cinétique de ce même système est donc donnée par :

$$T_S = \sum_i^N \langle \psi_i | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \psi_i \rangle \quad (1.4)$$

La différence entre  $T_S$  et  $T$  est petite. Elle est absorbée dans un terme d'échange-corrélation. En effet, une expression générale de l'énergie DFT peut être donnée par :

$$E_{DFT}[\rho] = T_S[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (1.5)$$

En écrivant  $E_{DFT} = E$ , cette expression définit  $E_{xc}$  :

$$E_{xc}[\rho] = (T[\rho] - T_S[\rho]) + (E_{ee}[\rho] - J[\rho]) \quad (1.6)$$

La première parenthèse de l'équation 1.6 peut être considérée comme l'énergie cinétique de corrélation tandis que le deuxième terme de l'équation 1.6 contient à la fois un terme d'échange et celui d'énergie potentielle de corrélation. Ce terme d'échange-corrélation concentre les approximations de la DFT.

## 1.1.2 Les fonctionnelles utilisées

### L'approximation de la densité locale

Dans l'approximation de la densité locale (LDA pour Local Density Approximation), la densité est localement traitée comme un gaz uniforme d'électrons, c'est à dire variant peu localement. Même en introduisant la densité de spin (LSDA pour Local Spin Density Localisation), ce type d'approximation conduit généralement à des erreurs supérieures à l'énergie de corrélation.

### Les méthodes de gradient corrigé

Les améliorations de la LDA doivent considérer un gaz d'électron non-uniforme. Une manière de réaliser cela est de rendre  $E_{xc}$  dépendante non seulement de la densité  $\rho$  mais également de ses variations à travers les dérivées de  $\rho$ . Ce sont les méthodes de gradient corrigé ou approximation du gradient généralisé (GGA pour Generalized Gradient

Approximation). Pour aller plus loin, les méthodes méta GGA introduisent également une dépendance en densité d'énergie cinétique  $\tau$ .

Dans le cadre de ces méthodes, l'énergie d'échange-corrélation peut donc s'écrire sous la forme suivante :

$$E_{xc} = \int e^{xc}(\rho_{\uparrow}(\vec{r}), \rho_{\downarrow}(\vec{r}), \nabla\rho_{\uparrow}(\vec{r}), \nabla\rho_{\downarrow}(\vec{r}), \tau_{\uparrow}, \tau_{\downarrow}) d\vec{r} \quad (1.7)$$

### Les méthodes hybrides

Dans le cas d'un gaz d'électrons sans interaction, l'échange est évalué exactement par la théorie Hartree-Fock et la corrélation est nulle. Nous pouvons introduire le terme d'échange Hartree-Fock évalué sur les orbitales de Kohn-Sham  $\psi_i$ , dans l'évaluation de l'énergie d'échange,  $E_x^{KS}$ , par exemple sous la forme suivante :

$$E_{xc}^{B3} = (1-a)E_x^{LSDA} + aE_x^{KS} + b\Delta E_x^{GGA} + E_c^{LSDA} + c\Delta E_c^{GGA} \quad (1.8)$$

Les trois paramètres  $a$ ,  $b$ ,  $c$  sont choisis de façon à rendre compte le mieux possible de résultats expérimentaux. Ils dépendent de la fonctionnelle GGA choisie. Cette forme correspond aux fonctionnelles de type B3 (Fonctionnelles de Becke à 3 paramètres). Les méthodes qui introduisent l'échange exact  $E_x^{KS}$  sont appelées méthodes hybrides. L'introduction de ce terme nécessite un calcul de type Hartree-Fock, pouvant devenir l'étape limitante du calcul de l'énergie. Ces fonctionnelles sont donc moins performantes en temps de calcul mais sont généralement plus précises.

### Choisir une fonctionnelle

Le choix d'une fonctionnelle dépend de sa performance en précision pour le système et des propriétés étudiées ainsi que du temps de calcul.

Les fonctionnelles actuellement implémentées dans le logiciel Quickstep<sup>6</sup> (BLYP<sup>7</sup>, PBE<sup>8,9</sup>, HCTH<sup>10</sup>, TPSS<sup>11</sup>, etc.) sont des fonctionnelles GGA ou meta GGA. Ne nécessitant pas le calcul du terme

d'échange Hartree-Fock, elles permettent une évaluation efficace de l'énergie de l'état fondamental d'un système moléculaire quand la méthode GPW est utilisée (*vide infra*). Nous avons essentiellement utilisé la fonctionnelle BLYP pour les études de systèmes organométalliques et la fonctionnelle PBE pour les études de systèmes organiques.

De nombreuses fonctionnelles sont implémentées dans le logiciel Gaussian03<sup>12</sup>, notamment les fonctionnelles hybrides comme B3LYP<sup>13</sup> ou PBE0.<sup>9</sup>

## 1.2 Choisir une base

Une fonction inconnue peut être écrite comme la combinaison linéaire de fonctions connues si et seulement si le jeu de fonctions connues utilisées constitue une base complète de l'espace dans lequel est définie cette fonction. Dans les cas des fonctions d'onde, une base complète comporte une infinité d'éléments. Une telle base est inutilisable pour calculer une fonction d'onde actuellement. Il faut nous restreindre à une base *finie*. Dans ce cadre, l'information contenue dans les dimensions manquantes est inaccessible. Seules les composantes de la fonction d'onde selon les fonctions de base sont accessibles. Plus la base choisie est petite, plus la représentation de la fonction d'onde est pauvre. Les fonctions de base choisies influencent également la qualité de la représentation. Plus une seule de ces fonctions est capable de décrire la fonction d'onde, plus la base est précise. Autrement dit, un choix judicieux permet de réduire le nombre de fonctions nécessaires pour atteindre une précision donnée.

### 1.2.1 Les types de fonctions de base utilisés

Les fonctions de base utilisées peuvent être localisées, comme les orbitales gaussiennes ou de Slater par exemple, ou non-localisées, comme les ondes planes.

### Les orbitales gaussiennes

Les fonctions gaussiennes utilisées (Gaussian Type Orbitale GTO) peuvent s'écrire :

$$g_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \phi) = NY_{l,m}(\theta, \phi)r^{2n-2-l} \exp(-\zeta r^2) \quad (1.9)$$

$N$  est une constante de normalisation,  $Y_{l,m}$  les harmoniques sphériques. La dépendance en  $r^2$  du terme exponentiel rend les fonctions gaussiennes moins performantes que les orbitales de type Slater (STO) sur deux points (cf.fig1.1) :

- Elles représentent mal le point de rebroussement de la fonction d'onde au niveau des noyaux.
- Elles décroissent trop rapidement et représentent donc mal la fonction d'onde à grande distance du noyau.

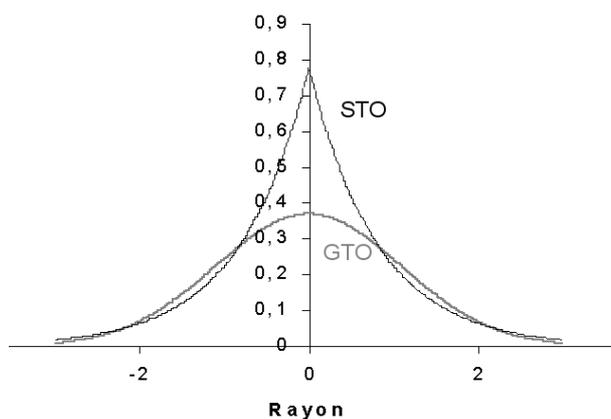


FIG. 1.1 – Orbitale GTO ( $\alpha = 0, 4166$ ) et orbitale STO ( $\zeta = 1, 24$ )

Il faut donc un plus grand nombre de GTO que de STO pour atteindre la même précision. Cette augmentation est compensée par la grande facilité de calcul des intégrales.

## Ondes planes

Les ondes planes permettent de décrire les fonctions d'onde périodiques comme dans le cas de solides ou de liquides. Contrairement aux orbitales localisées, elles ne sont pas centrées sur des atomes. Elles s'écrivent  $\exp(i\vec{G}\cdot\vec{r})$  avec  $\vec{G}$  un vecteur de l'espace réciproque. La taille de la base est alors généralement définie par :

$$\frac{1}{2}|\vec{G}|^2 \leq E_{cut-off}$$

$E_{cut-off}$  est appelée énergie de coupure et est donnée ici en unité atomique. Les ondes planes prises en compte dans la base ont une énergie cinétique inférieure à  $E_{cut-off}$ .

### 1.2.2 Les améliorations

La première façon évidente d'améliorer une base donnée est d'augmenter sa taille : utilisation de bases double zêta, triple zêta, etc., ajout de fonctions de polarisation, de fonctions diffuses. Sachant que le temps de calcul augmente en  $O(M^4)$  avec  $M$  le nombre de fonctions de base, cette stratégie arrive rapidement au bout de ces capacités. Une deuxième façon est d'améliorer les fonctions de base utilisées en utilisant des bases contractées. Nous verrons une troisième manière qui consiste à introduire des pseudopotentiels et leurs bases associées, comme nous le verrons dans la section suivante.

Pour étudier la réactivité de composés moléculaires, nous avons essentiellement utilisé une base de gaussiennes améliorée, généralement de qualité double zêta polarisée, ou une approche mixte (cf. §1.4 p.28).

## 1.3 Les pseudopotentiels

### 1.3.1 Principe

Utiliser un pseudopotentiel pour un atome donné, c'est remplacer le système {électrons de cœur + noyau} par un potentiel équivalent. Les pseudopotentiels sont donc caractérisés par le nombre d'électrons de cœur qu'ils remplacent et le moment angulaire maximal qu'ils prennent en compte.

Pourquoi utiliser des pseudopotentiels ? Tout d'abord, pour augmenter la rapidité des calculs : le nombre d'électrons traités explicitement est diminué, ce qui permet l'utilisation d'une base plus petite. Ensuite, les pseudopotentiels permettent d'incorporer les effets relativistes dus aux électrons de cœur. Enfin, ils sont additifs et transférables - ils ne dépendent pas de l'environnement chimique de l'atome considéré - donc d'utilisation aisée.

### 1.3.2 Pseudopotentiels pour bases gaussiennes

Les pseudopotentiels destinés à être utilisés avec une base de fonctions gaussiennes sont généralement de la forme :

$$V_{PP}(r) = \sum_i a_i r^{n_i} \exp(-\alpha_i r^2)$$

Les paramètres  $a_i$ ,  $n_i$  et  $\alpha_i$  dépendent du moment angulaire ( $s$ ,  $p$  etc.). Généralement, on utilise entre 2 et 7 fonctions gaussiennes.

Nous utiliserons principalement les pseudopotentiels de Stuttgart<sup>14</sup> et les pseudopotentiels de Los Alamos.<sup>15</sup>

### 1.3.3 Pseudopotentiels de Goedecker-Teter-Hutter<sup>16,17</sup>

Les pseudopotentiels de Goedecker, Teter et Hutter (GTH) peuvent être utilisés aussi bien avec une base de fonctions d'onde gaussienne

que d'onde planes. Cette dualité permet un traitement efficace de tous les termes de  $E_{DFT}[\rho]$  (eq. 1.5) dans le cadre de la méthode GPW (*vide infra*). Tous les éléments de matrice peuvent être calculés analytiquement et avec un temps de calcul en  $O(N)$ .

Ces pseudopotentiels sont précis, transférables et conservent la norme. Ils sont séparables en un terme local et un terme non-local. Leur expression analytique a été optimisée pour une intégration dans l'espace réel permettant une évaluation plus efficace du terme non-local.

## 1.4 L'approche GPW

Pour des grands systèmes (de l'ordre de la centaine d'atomes), l'évaluation du terme de Coulomb  $J$  et l'orthogonalisation des fonctions d'onde sont les deux étapes limitantes des approches calculatoires usuelles de la DFT.<sup>18</sup> La méthode hybride gaussiennes/ondes planes (GPW)<sup>19</sup> permet de traiter ces deux étapes avec précision à un coût significativement réduit.<sup>20</sup>

Cette méthode GPW utilise une base de fonctions gaussiennes centrées sur les atomes pour décrire la fonction d'onde ainsi qu'une base auxiliaire d'ondes planes pour décrire la densité  $\rho$ . La description de la densité sur une grille régulière permet d'utiliser l'efficacité de la transformée de Fourier rapide (FFT) : le terme de Coulomb  $J$  est alors calculé avec un temps de calcul proportionnel à la taille du système.<sup>21</sup> De plus, la densité pouvant être développée dans cette base auxiliaire d'ondes planes, elle peut également être représentée sur une grille de l'espace réel. Cette représentation ouvre la voie à l'utilisation de méthodes comme le calcul numérique d'éléments de matrice ou la méthode des éléments finis.

La méthode GPW nécessite l'utilisation de pseudopotentiels pour décrire les noyaux. Les pseudopotentiels de Gœdecker-Teter-Hutter (GTH) (*vide supra*) sont particulièrement adaptés. Une extension de cette méthode GPW, la méthode Gaussiennes et Ondes Planes Augmen-

tées (GAPW) permet de réaliser des calculs prenant en compte l'ensemble des électrons.<sup>22,23</sup>

Cette méthode est implémentée dans le programme Quickstep,<sup>20</sup> faisant partie de CP2K<sup>2</sup>, librement accessible.

## 1.5 Stratégies numériques d'optimisation

Pour optimiser les orbitales de Kohn-Sham et l'énergie d'un système, nous avons utilisé deux méthodes.

La première méthode est une stratégie traditionnelle de diagonalisation présente dans le logiciel Quickstep<sup>20</sup> et Gaussian03.<sup>12</sup> Elle est fondée sur une procédure itérative autoconsistante (self-consistent field SCF). Elle est usuellement combinée à des méthodes d'amélioration de la convergence. La plus efficace est l'inversion directe dans le sous-espace itératif (DIIS).<sup>24,25</sup>

La deuxième est la méthode de transformation orbitale (Orbital Transformation OT),<sup>26</sup> méthode de minimisation directe de  $E$ , qui permet de résoudre les deux défauts de la méthode TD/DIIS : la convergence est garantie et le temps de calcul est proportionnel à  $O(MN^2)$ . Cette méthode peut être combinée à des optimisateurs standards comme DIIS.



# 2

## MÉTHODES STATIQUES POUR L'ÉTUDE DE LA RÉACTIVITÉ

---

Nous avons vu au chapitre précédent comment calculer l'énergie  $E$  d'un système moléculaire pour une configuration donnée des noyaux. Supposons que ce système soit constitué de  $N$  noyaux. Il possède alors  $3N-6$  degrés de liberté. Pour étudier la réactivité d'un tel système, d'après la théorie de l'état de transition,<sup>27</sup> il n'est pas nécessaire de calculer l'ensemble de la surface d'énergie. Il suffit de caractériser le(s) réactif(s) et le(s) produit(s) possible(s) (minima), et les états de transition (points selles d'ordre 1) permettant de passer des uns aux autres.

### 2.1 Optimisation de géométrie

Maxima, minima et points selles sont de points critiques de la surface caractérisés par un gradient nul. Autrement dit, la somme des forces s'exerçant sur les noyaux d'un système chimique est nulle quand la géométrie correspond à celle d'un minimum ou d'un état de transition. Ensuite, pour distinguer maxima, minima et les points selles, il faut calculer la matrice hessienne :

- Un minimum est caractérisé par une matrice hessienne définie positive.
- Un maximum est caractérisé par une matrice hessienne définie négative.

- Les points selles sont caractérisés par une matrice hessienne ayant des valeurs propres négatives et positives. Le nombre de valeurs propres négatives donne l'ordre du point selle.

Autrement dit, les réactifs/produits sont caractérisés par un ensemble de fréquences de vibration<sup>1</sup> positives tandis qu'un état de transition est caractérisé par la présence d'une et une seule valeur négative.

### 2.1.1 Minima

Les optimisateurs de minima de Gaussian03<sup>12</sup> et Quickstep<sup>6</sup> utilisent un gradient analytique tandis que le hessien est généralement extrapolé à chaque étape à partir d'une valeur initiale.

L'optimisateur de Quickstep a été comparé à celui de NUMOL<sup>28</sup> avec succès.<sup>6</sup> Gaussian03 permet de calculer analytiquement le hessien et donc de vérifier la nature de la géométrie optimisée obtenue.

### 2.1.2 Etats de transition

Dans le cas de Quickstep, les méthodes permettant d'optimiser des états de transition ne sont pas encore implémentées.

Dans le cas de Gaussian03, nous avons généralement utilisé la méthode par défaut qui se fonde sur l'algorithme de Berny<sup>29</sup> en calculant le hessien analytiquement au moins à la première étape d'optimisation.

## 2.2 Grandeurs thermodynamiques

Au besoin, nous avons pris en compte les effets thermiques et entropiques *a posteriori* grâce au calcul analytique des fréquences dans l'approximation harmonique et du calcul des moments d'inertie dans l'approximation du rotateur rigide via Gaussian03.<sup>12</sup> En effet, des fréquences et moments d'inertie donnent accès à la fonction de partition

---

<sup>1</sup>Ces fréquences sont calculées dans l'approximation harmonique.

du système et donc à l'énergie interne  $U$  et à la capacité calorifique à volume constant  $C_V$  et à l'entropie  $S$ . De là sont dérivées l'enthalpie et l'enthalpie libre du système à une température donnée.<sup>30</sup>



# 3

## LA DYNAMIQUE *ab initio*

---

Pour échantillonner l'espace des phases d'un système, deux stratégies sont possibles : calculer une trajectoire suffisamment longue ou réaliser une étude de type Monte-Carlo.

Nous avons choisi la dynamique *ab initio* Born-Oppenheimer (notée BO-MD par la suite). L'évaluation au niveau *ab initio* des forces s'exerçant sur les noyaux est une condition nécessaire pour pouvoir traiter ensuite la réactivité chimique.

### 3.1 Dynamique *ab initio* Born Oppenheimer

Pour une discussion détaillée des techniques de dynamique *ab initio* Born-Oppenheimer, se référer par exemple à l'article de revue de Tuckermann.<sup>31</sup>

Dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer, l'énergie du système  $E$  ne dépend que de la position des noyaux. Pour mener une dynamique, nous l'évaluons généralement par des méthodes DFT/GPW (cf. chapitre 1). Cette énergie définit l'hypersurface pour le mouvement des noyaux. Par conséquent, pour un système moléculaire constitué de  $N$  noyaux de masse  $M_I$  à la position  $\vec{R}_I$  ayant une vitesse  $\vec{V}_I$ , et une

accélération  $\vec{A}_i$ , les équations du mouvement sont données par :

$$M_I \vec{A}_I(\vec{R}_1 \cdots \vec{R}_N) = -\nabla_I E(\vec{R}_1 \cdots \vec{R}_N) = \vec{F}_I(\vec{R}_1 \cdots \vec{R}_N) \quad (3.1)$$

avec  $\vec{F}_I$  la force exercée sur le noyau  $I$  et  $\vec{A}_I$  l'accélération de ce noyau.

Comme  $\vec{F}_I$  dépend de toutes les positions  $\vec{R}_I$ , l'équation 3.1 constitue un ensemble de  $3N$  équations différentielles du deuxième ordre couplées. Une unique solution à ce système peut être obtenue en choisissant un jeu de conditions initiales  $\vec{R}_I(0)$  et  $\vec{V}_I(0)$ . Les équations du mouvement 3.1 définissent alors totalement le système. Cependant, ce système d'équation n'a pas de solution analytique : il faut utiliser des méthodes d'intégration numérique.

## 3.2 Intégration numérique

Dans la plupart des cas, les forces sont non-linéaires en  $\vec{R}$  : la simulation peut diverger rapidement. Les techniques d'intégration numérique<sup>32</sup> sont fondées sur :

- la discrétisation du temps en pas de temps  $\Delta t$ , qui conditionne la précision de l'intégration numérique ;
- l'évaluation des forces s'exerçant sur les particules à chaque pas de la dynamique.

Quelque soit la méthode d'intégration choisie, elle doit vérifier les propriétés suivantes :

- conservation de l'énergie totale sur une longue durée pour assurer que le système ne "s'éloigne" pas de l'hypersurface d'énergie ;
- réversibilité sur une courte durée pour refléter la réversibilité temporelle des équations 3.1.

Les méthodes symplectiques conservent l'espace des phases. Elles vérifient les deux propriétés précédentes. Elles divergent rapidement de la trajectoire réelle mais demeurent proche de l'hypersurface d'énergie et échantillonnent donc toujours l'hypersurface d'énergie. Dans cette famille de méthodes, l'algorithme de Verlet a été choisi. Il se fonde sur

un développement en série de Taylor des coordonnées :

$$\begin{aligned}\vec{R}_I(t + \Delta t) &= \vec{R}_I(t) + \vec{V}_I(t)\Delta t + \frac{1}{2}\vec{A}_I(t)\Delta t^2 + \frac{1}{6}\vec{B}(t)\Delta t^3 + o(\Delta t^4) \\ \vec{R}_I(t - \Delta t) &= \vec{R}_I(t) - \vec{V}_I(t)\Delta t + \frac{1}{2}\vec{A}_I(t)\Delta t^2 - \frac{1}{6}\vec{B}(t)\Delta t^3 + o(\Delta t^4)\end{aligned}$$

En sommant ces deux équations,

$$\vec{R}_I(t + \Delta t) + \vec{R}_I(t - \Delta t) = 2\vec{R}_I(t) + \vec{A}_I(t)\Delta t^2 + o(\Delta t^4) \quad (3.2)$$

Le calcul de la nouvelle position est donc effectué avec une précision de l'ordre de  $(\Delta t)^4$  sans évaluer le terme d'ordre 3,  $\vec{B}(t)$ . Cet algorithme n'utilise pas les vitesses des particules pour calculer les nouvelles positions. Elles peuvent toutefois être déterminées de la manière suivante :

$$\vec{V}_I(t) = \frac{\vec{R}_I(t + \Delta t) - \vec{R}_I(t - \Delta t)}{2\Delta t} + \mathcal{O}((\Delta t)^2) \quad (3.3)$$

Cet algorithme permet une bonne conservation de l'énergie et est réversible dans le temps. Par contre, il nécessite le calcul de termes d'ordre de grandeur très différents et rend ainsi le calcul de  $\vec{R}$  pas toujours suffisamment précis numériquement.

Pour initialiser la procédure, il faut choisir des conditions initiales :

- L'énergie potentielle initiale doit être inférieure à l'énergie totale accessible au système au cours de la dynamique. L'énergie cinétique sera choisie pour correspondre à une température donnée.
- Nous commencerons avec une géométrie pertinente, en général un conformère de basse énergie, voire le plus stable.
- Le choix des vitesses suit la procédure suivante :
  1. tirage aléatoire, de préférence reproductible, suivant une loi de Maxwell ;
  2. annulation des contributions globale de translation et de ro-

tation ;

3. multiplication par un facteur correctif pour avoir l'énergie cinétique voulue.

## 3.3 Echantillonnage par dynamique

### 3.3.1 Principe d'ergodicité

Soit un système de  $N$  particules, de volume  $V$ , évoluant selon les équations du mouvement 3.1. L'énergie totale du système  $E$  est donc constante. Une trajectoire dynamique de ce système générera une série d'états classiques ayant les grandeurs  $N$ ,  $V$  et  $E$  constantes donc appartenant à l'ensemble microcanonique. Selon le principe d'ergodicité, si cette trajectoire est "suffisamment" longue, la dynamique parcourt toute l'hypersurface d'énergie. Moyenne temporelle et moyenne d'ensemble sont alors équivalentes.

### 3.3.2 Ensemble canonique

Pour échantillonner l'ensemble microcanonique  $N, V, E$ , il suffit de mener une dynamique *ab initio* comme vu précédemment. Pour se rapprocher des conditions expérimentales, il serait intéressant de pouvoir échantillonner l'ensemble canonique  $N, V, T$  ou l'ensemble isobare  $N, P, T$  ou encore l'ensemble grand-canonique  $\mu, P, T$ . La pression joue rarement un rôle clé pour l'étude de nos systèmes. Pour des raisons de simplicité, nous nous placerons donc dans l'ensemble canonique. Pour échantillonner un tel espace, le système est couplé à un thermostat. Nous utilisons la stratégie la plus simple : les vitesses des atomes sont multipliées par un facteur correctif pour avoir une énergie cinétique correspondant à la température cible, moyennant une tolérance donnée par :

$$\Delta T = \frac{T}{\sqrt{3N - 6}}$$

# 4

## DE L'EXPLORATION À LA RECONSTRUCTION DE LA SURFACE D'ÉNERGIE LIBRE

---

Nous avons vu dans le chapitre 2 qu'une stratégie possible pour étudier la réactivité est de déterminer des points particuliers de l'hypersurface d'énergie : minima correspondant aux intermédiaires, points de selles correspondant aux états de transition. Les points caractérisés seront les plus près des structures "devinées" initialement, supposées pertinentes. Par conséquent, un état de transition caractérisé comme étant le passage entre deux intermédiaires n'est pas nécessairement le plus bas. De même, un intermédiaire peut être ignoré par manque "d'imagination". Une méthode efficace d'exploration de la surface d'énergie permettrait de s'affranchir de ce problème.

Autre problème : plus le système est gros, plus l'optimisation est difficile et moins la structure optimisée est représentative de la configuration moyenne du système à une température donnée. Il faut donc pouvoir accéder directement à l'énergie libre des intermédiaires et des états de transition, grandeur intégrant les effets thermiques et entropiques. Dans le chapitre précédent, nous avons rappelé que l'échantillonnage de l'espace des phases est la clé pour accéder aux grandeurs thermodynamiques.

Explorer efficacement l'hypersurface d'énergie libre, échantillonner

l'espace des phases sont deux stratégies gagnantes mais qui sont difficiles à mettre en œuvre, en particulier pour étudier des réactions chimiques. Effectuer une "simple" dynamique *ab initio* ne suffit pas : il faut employer des méthodes d'accélération. Nous détaillons ici les fondements d'une d'entre elles, *la métadynamique*,<sup>1</sup> méthode développée récemment qui permet d'explorer efficacement l'hypersurface d'énergie libre et d'évaluer les barrières d'énergie libre d'une réaction chimique.

## 4.1 Les évènements rares

Le franchissement des barrières d'activation est généralement un évènement crucial. C'est le passage d'un état stable à l'autre comme au cours d'une réaction chimique, d'un changement de phase du premier ordre ou encore du repliement d'une protéine. Simuler le franchissement d'une barrière d'activation, c'est avoir des outils pour mieux comprendre la transformation de la matière, pour prévoir les produits possibles, pour maîtriser les produits obtenus expérimentalement. Cet évènement crucial est également un évènement rare. Un système donné demeure la majeure partie du temps dans un puits d'énergie potentielle. Les transferts vers un autre puits sont généralement rapides, avec une période moyenne très grande devant celles des fluctuations, comme schématisé sur la figure 4.1.

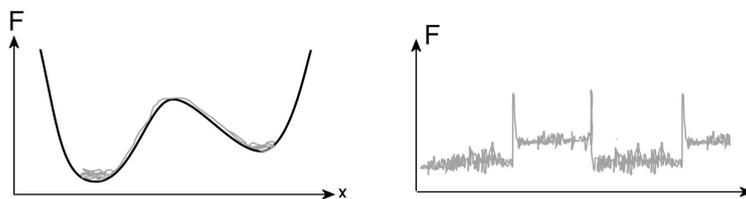


FIG. 4.1 – Trajectoire réactive d'un système modèle : énergie libre en fonction la dimension  $x$  ; énergie libre en fonction du temps.

Pour accéder à ces transitions entre deux puits d'énergie potentielle,

la méthode par excellence est de calculer une trajectoire du système suffisamment longue. Dans notre cas, ce calcul doit être au niveau *ab initio*. Toute la difficulté réside dans le terme "suffisamment longue". L'échelle de temps de la plupart des phénomènes physiques, chimiques ou biologiques dépasse de plusieurs ordres de grandeur l'échelle de temps accessible aux simulations de dynamique moléculaire. Par exemple, pour une réaction chimique dont la barrière est de  $20 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , il faut 0,1ms pour convertir 50% des réactifs. Autrement dit, une trajectoire de 0,1ms a une chance sur deux d'être réactive. Le calcul de cette trajectoire par BO-MD nécessite le calcul de pas de 1 fs au plus. A chaque pas, il faut converger l'énergie, calculer les forces correspondantes. En l'état actuel, 1 minute pour calculer un pas est un calcul rapide. Simuler une trajectoire de 0,1ms nécessite donc actuellement 190 258 ans. Le franchissement des barrières d'activation est un *évènement rare*, impossible à simuler par une simple dynamique moléculaire *ab initio* : il faut accélérer l'échantillonnage de l'espace des phases pour y avoir accès, et pouvoir obtenir l'énergie libre d'activation du système.

## 4.2 Les méthodes disponibles

De nombreuses méthodes ont été développées pour obtenir des informations sur les évènements rares. Elles peuvent être divisées en deux catégories :

- les méthodes cherchant à reconstruire la densité de probabilité ou l'énergie libre en fonction d'une ou plusieurs coordonnées ;
- les méthodes cherchant à accélérer les évènements rares à proprement parler et à construire des trajectoires réactionnelles.

La liste qui suit n'est pas exhaustive mais vise à mettre l'accent sur les méthodes principales.

## 4.2.1 Calculer l'énergie libre

### Umbrella Sampling

Pour améliorer l'échantillonnage des régions hautes en énergie, un potentiel de biais est ajouté au potentiel thermodynamique le long d'une coordonnée réactionnelle choisie préalablement. Cette méthode, appelée *Umbrella Sampling*, a été développée par Valleau, Patey et Torrie pour accélérer l'échantillonnage par Monte-Carlo<sup>33,34</sup> puis améliorée par Mezei.<sup>35</sup> Le potentiel de biais est attractif dans la région de l'état de transition. Il peut être le négatif du potentiel thermodynamique ou une somme de potentiels paraboliques. Quelque soit la version, cette méthode nécessite de bien connaître la coordonnée réactionnelle.

### Intégration thermodynamique

Les méthodes fondées sur l'intégration thermodynamique<sup>36,37</sup> comme constrained MD,<sup>38</sup> adaptive biasing force MD,<sup>39</sup> steered MD<sup>40</sup> permettent d'évaluer l'énergie libre à travers la force thermodynamique s'exerçant sur la coordonnée réactionnelle. Tout comme l'*Umbrella Sampling*, ces méthodes nécessitent de bien connaître la coordonnée réactionnelle.

### Parallel tempering

Jouer sur la température est un autre moyen d'accélérer les événements rares. Par exemple, simulons l'évolution de répliques du système à des températures différentes en autorisant des échanges entre les différentes répliques. Le système étudié (correspondant à la réplique de plus basse température) peut passer à travers les barrières d'énergie grâce aux configurations provenant des répliques à plus haute température. C'est la méthode du *parallel tempering*.<sup>41</sup>

## 4.2.2 Générer des trajectoires réactives

### Transition Path Sampling

Les méthodes fondées sur le Transition Path Sampling<sup>42,43</sup> échantillonnent l'ensemble des trajectoires qui connectent les deux minima d'intérêt. Très coûteuses en temps de calcul, elles ont le grand avantage de dépeindre la dynamique réelle de la transition tout en ne nécessitant pas la donnée d'un chemin réactionnel présumé. Par contre, ces méthodes ne sont pas des méthodes d'exploration de la surface d'énergie libre. Elles nécessitent de connaître/deviner par exemple réactifs et produits d'une réaction.

### Augmentation de la température

Une façon de jouer sur une élévation de la température pour accélérer les évènements rares est d'exciter un petit nombre de paramètres d'ordre ou de variables collectives en augmentant leur énergie cinétique au cours de la simulation.<sup>44-46</sup>

### Les méthodes non-markoviennes

Le défaut principal de l'Umbrella Sampling<sup>33,34</sup> est la nécessité de construire un bon potentiel de biais qui puisse contrebalancer la barrière énergétique. Pour le contrebalancer, des méthodes dérivées de l'Umbrella Sampling ont cherché à rendre ce potentiel de biais adaptable au cours du temps.<sup>35,47,48</sup> Certaines de ces méthodes sont fondées sur la construction répulsif dans la région du puits attractif, plutôt que sur la construction un potentiel attractif dans les régions de transition. C'est le cas de la "local elevation method",<sup>49</sup> le "conformational flooding",<sup>50</sup> la méthode de Monte Carlo de Wang et Landau,<sup>51</sup> la métadynamique<sup>1</sup>...

Nous allons nous intéresser plus particulièrement à cette dernière méthode, développée en 2002 par A. Laio et M. Parrinello. Elle permet *à la fois* d'explorer la surface d'énergie libre et d'évaluer des barrières d'énergie libre avec une précision donnée.

## 4.3 La métadynamique

### 4.3.1 Principes fondateurs<sup>1,52,53</sup>

L'idée fondamentale de la métadynamique est d'empêcher le système de revisiter les "endroits" où la dynamique l'a déjà conduit, en y ajoutant par exemple une "petite" gaussienne répulsive. Ainsi, le puits de potentiel, lieu de départ de la dynamique, se remplit petit à petit et le système est obligé de sortir de ce puits. Ce principe est schématisé par le graphe fig.4.2 dans le cas d'un système unidimensionnel.

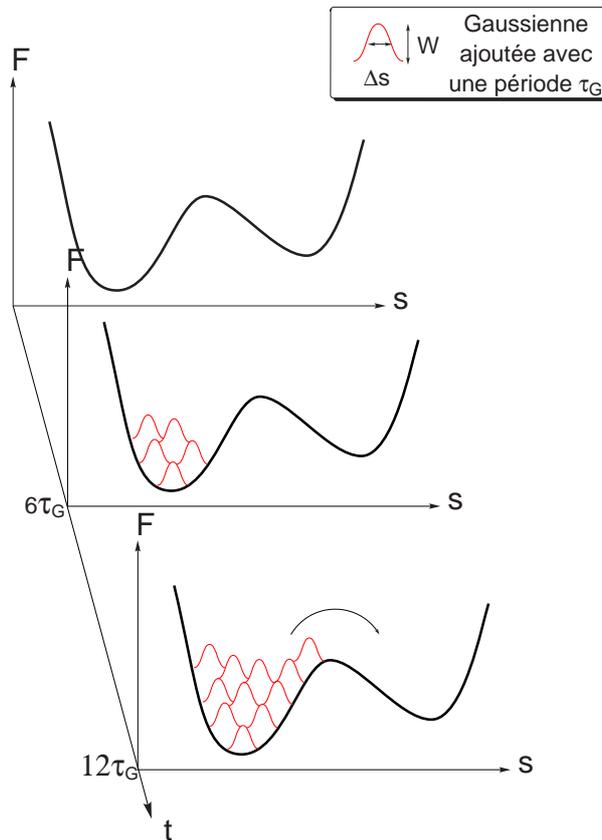


FIG. 4.2 – Vue schématique d'une métadynamique. Le potentiel répulsif se construit au cours des additions successives (périodicité  $\tau_G$ ) de gaussiennes répulsives de hauteur  $W$ , largeur  $\delta s$ , contraignant le système à sortir du puits de potentiel.

Dans le cas d'un système chimique constitué de  $N$  atomes, l'espace réel à explorer est de dimension  $3N-6$ . La simulation devient alors extrêmement longue. L'essence même de la métadynamique est de se restreindre à un sous-espace de l'espace réel des coordonnées, de dimension  $d$ , constitué de quelques variables collectives  $s = \{s_i\}_{i=1,\dots,d}$  choisies comme étant les variables d'intérêt, difficiles à échantillonner. Constituant un sous-espace de l'espace réel, ces variables collectives  $s_i$  sont des fonctions des positions atomiques  $\vec{R}_i$  comme : des distances, des angles, des angles dièdres, etc.

Notons  $x$  l'ensemble des coordonnées  $\{\vec{R}_i\}_{i=1,\dots,N}$  du système. Ce système évolue sous l'action d'une dynamique dont la distribution à l'équilibre est canonique à la température  $T = \frac{1}{\beta}$ . Il est donc soumis au potentiel thermodynamique  $F(x)$ .

La métadynamique est un algorithme qui permet à la fois d'éliminer cette problématique des événements rares et de reconstruire  $F(s)$  en modifiant le potentiel  $V(x)$  par ajout d'un terme  $V_G$  dépendant de l'historique du système, dit terme non-markovien.  $x_G$  est la trajectoire du système sous l'action du potentiel  $V + V_G$  et du thermostat. Ce terme  $V_G$  correspond à l'ajout de gaussiennes centrées le long de la trajectoire  $x_G$  dans l'espace des variables collectives  $s$  au cours de l'évolution du système. Si chaque nouvelle gaussienne de largeur  $\delta s$ , de hauteur  $w$  est ajoutée tous les  $\tau_G$ , ce terme s'écrit :

$$V_G(s(x), t) = w \sum_{t'=\tau_G, 2\tau_G, \dots, t' < t} \exp\left(-\frac{(s(x) - s(x_G(t')))^2}{2\delta s^2}\right) \quad (4.1)$$

Les forces dérivées du potentiel non-markovien  $V_G$  s'exercent directement sur les coordonnées  $x$  du système, en plus des forces  $f_i$  dérivées du potentiel  $V(x)$ . Donnons la force  $\tilde{f}_i$  s'exerçant sur un atome  $i$  :

$$\tilde{f}_i(x(t)) = f_i(x(t)) - w \frac{dt}{\tau_G} \sum_{t' \leq t} \sum_{j=1}^d \left( \frac{s_j^t - s_j^{t'}}{\delta s^2} \right) \exp \left( - \frac{(s(x) - s(x_G(t')))^2}{2\delta s^2} \right) \frac{\partial s_j(r)}{\partial r_i} \Big|_{x=x(t)} \quad (4.2)$$

Le potentiel historique  $V_G$  décourage le système de revisiter des zones de l'espace des configurations et le pousse à en explorer d'autres. Il permet "d'accélérer" les évènements rares : le système s'échappe du puits de potentiel par le "premier" état de transition rencontré. La capacité de la métadynamique à reconstruire l'énergie libre découle de l'hypothèse suivante : la fonction  $F_G(s, t) = -V_G(s, t)$  est une approximation de  $F(s)$  dans la région explorée par  $s(x_G(t'))$  jusqu'au temps  $t$  :

$$\lim_{t \rightarrow \infty} F_G(s, t) \sim F(s) \quad (4.3)$$

Cette relation ne repose sur aucune identité standard de l'énergie libre. Elle a tout d'abord été posée de façon heuristique<sup>1</sup> au regard du comportement d'un système unidimensionnel connu, dont l'énergie libre est une fonction analytique donnée. Elle a ensuite été confirmée par l'étude d'un système réel, plus complexe, comme NaCl dans l'eau puis démontrée grâce à l'introduction d'un nouveau formalisme.<sup>54</sup>

### 4.3.2 Les améliorations apportées

#### Formulation lagrangienne de la métadynamique

Quand la métadynamique est utilisée pour étudier des réactions chimiques, le potentiel historique doit forcer le système à passer des barrières particulièrement hautes (plusieurs dizaines de kilocalories) en quelques picosecondes. Pour que la durée de la simulation ne soit pas rédhibitoire, il faut que beaucoup d'énergie soit injectée au cours de cette simulation. Cela peut induire une inhomogénéité forte de la distri-

bution de température dans le système et provoquer des instabilités dans le système.

L'introduction d'un thermostat par variable collective, via l'approche des lagrangiens étendus, permet de résoudre ce problème, en particulier dans le cas d'une dynamique Carr-Parrinello.<sup>53</sup> Cette approche lagrangienne introduit des paramètres supplémentaires et n'est pas apparue comme nécessaire dans le cas d'une dynamique Born-Oppenheimer.

### **Démonstration de la justesse de l'hypothèse de reconstruction**

Il est bien sûr fondamental d'aller au delà de l'étude heuristique. La justesse de l'hypothèse de reconstruction (eq.4.3) a été démontrée par G. Bussi, A. Laio et M. Parrinello. Pour cela, ils ont introduit un nouveau formalisme s'appliquant à tout processus non-markovien suivant une dynamique de Langevin dans la limite des forts frottements.<sup>54</sup>

### **Evaluation de l'erreur**

Quand l'objectif est d'évaluer une barrière d'énergie libre, il est nécessaire d'avoir une idée de la précision de cette évaluation.

Dans le cas de la métadynamique, il est évident que la pertinence du résultat dépend avant tout du choix de l'ensemble des variables collectives  $s = \{s_i\}_{i=1,\dots,d}$ . Nous discuterons ce point crucial au paragraphe 4.3.3 p. 49.

L'allure des gaussiennes par rapport au puits que nous cherchons à sonder influence la précision du résultat. Bien sûr, une somme de gaussiennes ne peut reproduire les variations du potentiel d'énergie libre qu'avec une finesse supérieure à leur largeur. De plus, intuitivement, nous pouvons nous rendre compte que la précision sur la barrière obtenue dépend de la précision sur l'évaluation des forces, et par conséquent, il faut que les gaussiennes ne soient pas trop "pointues". Il faut également que le système ait le temps de relaxer entre deux ajouts. Le

choix des gaussiennes et de leur période d'ajout est donc un compromis entre précision et durée de simulation.

Pour que ce choix soit le plus rationnel possible, différentes études ont été menées tout d'abord sur un système test<sup>52</sup> puis sur une réaction simple (SN<sub>2</sub> entre Cl<sup>-</sup> et CH<sub>3</sub>Cl).<sup>55</sup> Ensuite, A. Laio *et coll.* ont obtenu une expression de l'erreur dans le cas où l'évolution temporelle de  $s$  peut être décrite par l'équation de Langevin (séparation adiabatique, "frottements" importants).<sup>54,56</sup>

Les quelques règles simples issues de ces travaux que nous retenons pour la suite :

- L'erreur ne dépend pas du profil sondé  $F(s)$ .
- $\delta s$  doit être choisi le plus grand possible, tout en restant plus petit que la largeur du puits sondé, disons entre 4 fois et 2 fois plus petit. Dans le cas où les variables collectives sont de dimension différente, il faudra prendre garde à ne pas prendre des gaussiennes trop dissymétriques.
- Du choix de  $\delta s$  découle le choix de  $w$  :  $w$  sera choisi aussi grand que possible, tout en restant limité par la précision de l'évaluation des forces.
- La période d'ajout  $\tau_G$  doit être nettement plus petite que le temps de diffusion caractéristique  $\tau_s$  de la variable collective.

### **Multiple walkers**

L'introduction de plusieurs simulations interagissant (appelées "walkers") permet de rendre les simulations encore plus efficaces de plusieurs ordres de grandeurs et plus stables.<sup>57</sup>

### **Couplage avec d'autres méthodes**

La métadynamique a également été couplée avec d'autres méthodes. La surface d'énergie libre reconstruite peut être ensuite utilisée pour des simulations de type Umbrella Sampling.<sup>55</sup> Elle peut également être

combinée à du "parallel tempering", comme cela a été fait pour l'étude du repliement d'un peptide en feuillet  $\beta$ .<sup>58</sup>

### 4.3.3 Le rôle fondamental du choix de l'ensemble des variables collectives

Toute fonction des coordonnées atomiques du système peut être une variable collective. Il faut que l'ensemble de variables collectives choisi permette de faire la distinction entre réactifs, états de transition et produits. En effet, un mauvais choix des variables collectives peut empêcher d'observer la réaction ou, phénomène plus difficile à détecter, peut induire une mauvaise estimation de l'énergie libre d'activation et un phénomène d'hystérésis, comme le soulignent schématiquement les graphes de la figure 4.3. Le graphe du haut représente une surface d'énergie en fonction des variables  $cv1$  et  $cv2$ . Le choix de la seule variable collective  $cv1$  permet de distinguer réactif et produit mais conduit au chemin de réaction vert, surestimant l'énergie libre d'activation. Ajouter  $cv2$  permet de mieux caractériser l'état de transition. Nous obtenons alors profil orange, et donc une meilleure estimation de l'énergie libre d'activation exacte.

L'augmentation rapide de la durée de la simulation avec le nombre de variables nous pousse à choisir des variables les plus générales possibles. Nous utiliserons par exemple couramment le nombre de coordination entre deux groupes d'atomes  $a$  et  $b$ , fonction donnant le "nombre de liaison" entre ces deux groupes :

$$cn_{a,b} = \sum_a \sum_b \frac{1 - \left(\frac{r_{ab}}{r_0}\right)^p}{1 - \left(\frac{r_{ab}}{r_0}\right)^q} \quad (4.4)$$

avec  $p < q$  deux entiers,  $r_0$  la longueur de la liaison  $a$ - $b$ . Le nombre de coordination comme variable collective a été largement utilisé pour l'étude de réactions chimiques.<sup>55,59-62</sup> Dans le cas de simulation de transition de phases dans les solides, la recherche de variables collectives les

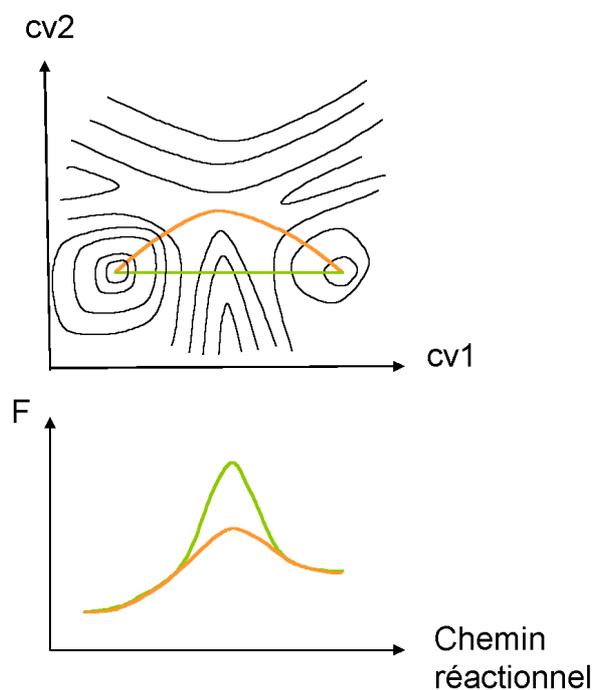


FIG. 4.3 – Surface d'énergie libre en fonction de deux variables  $cv1$  et  $cv2$ . Le choix de  $cv1$  seule pour une métadynamique conduit au profil énergétique vert surestimant l'énergie tandis que le choix de l'ensemble  $cv1, cv2$  conduit au profil orange, estimant mieux l'énergie libre d'activation du processus.

plus générales possibles ont conduit à l'utilisation des paramètres de la supermaille comme variables collectives.<sup>63–65</sup>

Le choix de l'ensemble des variables collectives relève de la nature du système et de l'évènement rare que nous souhaitons étudier.

#### 4.3.4 L'évaluation de l'entropie

La métadynamique permet d'accéder aux barrières d'énergie libre, donc implicitement aux effets entropiques. Pour pouvoir quantifier au mieux ces effets, nous avons cherché à améliorer cette méthode. Nous nous sommes appuyés sur une étude<sup>52</sup> montrant que l'utilisation de

l'énergie totale  $E$  comme variable collective permet d'obtenir la densité d'état en fonction de  $E$  et l'entropie d'un système. Jusqu'à ce jour, cette stratégie n'a été utilisée que sur le modèle d'Ising de dimension 2.<sup>52</sup> Les résultats ayant été prometteurs sur ce système test, nous avons implémenté cette nouvelle variable collective dans le logiciel CP2K<sup>2</sup> en collaboration avec A. Laio. Voyons ici comment à partir de l'énergie totale comme variable collective, nous pouvons avoir accès à l'entropie du système étudié. Nous verrons ensuite chap.9 les premiers résultats obtenus récemment sur divers systèmes.

Nous cherchons à reconstruire le profil d'énergie libre  $F(E) = E - TS(E)$ .  $E$  étant une fonction de la position des atomes, nous pouvons donc la choisir comme variable collective.

Le potentiel historique  $V_G$  est alors fonction de  $E$  (cf. Eq. 4.1) :

$$V_G(E(x), t) = w \sum_{t'=\tau_G, 2\tau_G, \dots, t' < t} \exp\left(-\frac{(E(x) - E(x_G(t')))^2}{2\delta E^2}\right)$$

Les forces dérivées du potentiel non-markovien  $V_G$  s'exercent directement sur les coordonnées  $x$  du système, en plus des forces dérivées du potentiel  $V$  :

$$f(E, t) = \frac{\partial}{\partial E} \left( F(E) - V_G(E, t) \right)$$

La métadynamique permet alors de reconstruire  $F(E)$  dans la zone explorée. Nous pouvons reconstruire ce profil à différentes températures  $T$ . Notons  $F_R(E, T)$  le profil reconstruit à une température  $T$  donnée. Nous avons alors un estimateur de l'entropie :

$$S_R(E) = \frac{E - F_R(E, T)}{T}$$

L'incertitude sur le calcul des forces  $f(E, t)$  ne peut être inférieure

à la force maximale introduite par une gaussienne :

$$f_{max} = \frac{w \exp(-1/2)}{\delta E}$$

Si la métadynamique est arrêtée quand l'incertitude sur les forces est de l'ordre de grandeur de  $w/T$ , l'incertitude sur  $F_R$  est alors de l'ordre de grandeur de  $w$  et par conséquent, celle sur  $S$  est de l'ordre de grandeur de  $w/T$ . Cette incertitude ne dépend donc pas de  $E$ .

L'introduction de l'énergie totale  $E$  comme variable collective ouvre donc la voie à l'évaluation de l'entropie d'activation tout comme à l'entropie de réaction. En association avec d'autres méthodes d'évaluation de l'énergie (mécanique moléculaire, méthodes QM/MM), cette stratégie d'évaluation de l'entropie ouvre des perspectives dans l'évaluation des effets entropiques de phénomènes complexes comme le réarrangement du solvant au cours d'une réaction, le repliement d'une protéine etc.

## **Deuxième partie**

### **Etude de la réactivité : Utilisation de méthodes usuelles**



# INTRODUCTION

---

Une meilleure compréhension de la réactivité chimique réside dans un dialogue fort entre modélisation théorique et expériences. Des phosphatases à l'influence des conditions expérimentales pour des réactions organiques, nous avons fondé nos études sur une collaboration forte avec des expérimentateurs.

Trois grands thèmes ont été abordés. Tout d'abord, la réactivité des phosphatases est étudiée à travers le prisme de l'approche biomimétique, avec une utilisation conjointe de la synthèse inorganique, de l'étude cinétique, des différentes techniques d'analyse ainsi que la modélisation théorique. Nous verrons dans le chapitre 5 que cette étude complète a permis de proposer deux mécanismes en fonctions de la nature hydrophile/hydrophobe du milieu. Nous avons ensuite continué à nous intéresser à l'influence du milieu sur la réactivité en étudiant en détail le rôle du solvant sur les réactions tandem d'acétalisation/cyclisation. Nous avons concentré notre étude sur l'interprétation de la régiosélectivité observée en fonction des conditions expérimentales, chap.6. Finalement, nous avons contribué à des études conjointes synthèse/spectrométrie de masse/théorie visant une meilleure compréhension de la sélectivité des catalyseurs au di-cobalt de la réaction de Pauson-Khand, contributions rassemblées dans le chapitre 7 de cette partie.



# Sommaire de la deuxième partie

<b>Introduction</b>	<b>55</b>
<b>5 Réactivité des phosphatases</b>	<b>59</b>
5.1 Une approche biomimétique . . . . .	59
5.2 Choix d'un modèle . . . . .	62
5.3 Mode de coordination . . . . .	66
5.4 Etude mécanistique en milieu aqueux . . . . .	68
5.5 Etude mécanistique en milieu organique . . . . .	71
5.5.1 La phase d'initialisation . . . . .	71
5.5.2 Le cycle catalytique . . . . .	73
5.6 Comparaison des deux mécanismes proposés . . . . .	75
<b>6 Acétalisation et cyclisation tandem</b>	<b>79</b>
6.1 Contrôler la régiosélectivité . . . . .	79
6.2 Que peut apporter la chimie théorique ? . . . . .	83
6.3 Contrôle de la réactivité par le sel ajouté . . . . .	84
6.4 Contrôle de la réactivité par le substituant . . . . .	85
6.4.1 Méthode mise en œuvre . . . . .	85
6.4.2 Etude préliminaire . . . . .	87
6.4.3 Mécanisme neutre . . . . .	87
6.4.4 Mécanisme basique . . . . .	92
<b>7 La réaction de Pauson-Khand</b>	<b>97</b>
7.1 Contrôle de la sélectivité . . . . .	99
7.1.1 Résultats expérimentaux et problématique . . . . .	99
7.1.2 Stratégie mise en œuvre . . . . .	100

58 *SOMMAIRE DE LA DEUXIÈME PARTIE*

7.1.3	Mécanisme d'isomérisation proposé . . . . .	101
7.2	La dissociation de ligands, une étape clé . . . . .	104
7.3	Calibrer une source électrospray . . . . .	105
7.3.1	La méthode du rendement en ion survivant . . . . .	107
7.3.2	Etat des lieux . . . . .	108
7.3.3	Mesurer $Y$ . . . . .	109
7.3.4	Simuler $Y$ . . . . .	110
7.3.5	Utilisation de la calibration . . . . .	113
	<b>Conclusion</b>	<b>117</b>

# 5

## RÉACTIVITÉ DES PHOSPHATASES

---

### 5.1 Une approche biomimétique

Les enzymes contenant du zinc jouent des rôles variés dans les systèmes biologiques.<sup>66-68</sup> Leur activité de nucléase est particulièrement importante, comme par exemple, l'action des phosphatases sur l'ARN : transcriptase inverse du VIH,<sup>69</sup> nucléase P1,<sup>70</sup> etc. La compréhension de l'action des phosphatases sur l'ARN donnerait des bases solides pour un design rationalisé de phosphodiesterases artificielles, agents thérapeutiques potentiels. Il est établi<sup>71</sup> que l'attaque nucléophile de l'oxygène 2' sur le phosphore adjacent conduit au phosphate cyclique 2',3', avec un hydroxyl terminal en position 5' (cf. fig.5.1).

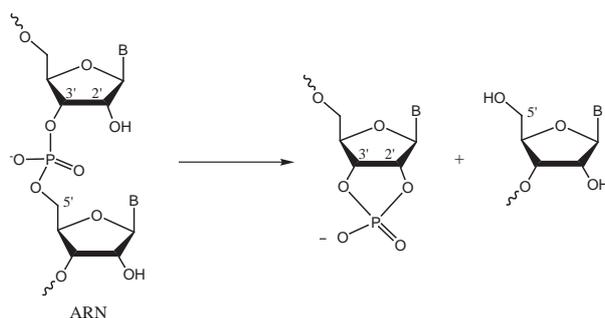


FIG. 5.1 – Bilan de l'action des phosphatases sur l'ARN.

Malgré un progrès significatif dans l'approche des complexes biomimétiques,<sup>66,72-81</sup> le mécanisme en général et le mode de coordination

du substrat en particulier est toujours sujet à débat.<sup>82</sup> Des mécanismes variés ont été proposés dans la littérature,<sup>71</sup> s'appuyant sur trois principaux modes d'activation catalytiques<sup>73,83</sup> résumés fig.5.2 :

- mode  $\beta$  : la coordination de(s) atome(s) d'oxygène(s) par le(s) métal(s) active le substrat de trois manières : interaction acide/base de Lewis, neutralisation de la charge, stabilisation de l'intermédiaire pentacoordiné.
- mode  $\gamma$  : génération d'une base intramoléculaire par déprotonation de l'hydroxyl en position 2' par un hydroxide coordonné ;
- mode  $\delta$  : génération d'un acide par coordination de l'eau. L'eau coordonnée peut alors protoner le groupe partant, facilitant ainsi le départ de ce groupe.

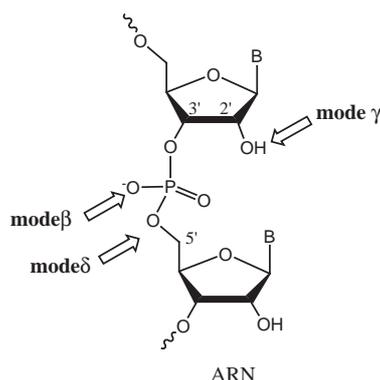


FIG. 5.2 – Les différents modes d'activation catalytiques des phosphatases

Pour mieux comprendre le mécanisme des phosphatases et progresser dans le design d'agents thérapeutiques, C. Belle et son équipe ont choisi d'étudier les complexes binucléaires de zinc, ligandés par le 2,6-bis[(bis(2-pyridylméthyl)amino)méthyl]-4-méthylphénol (**H-BPMP**). En effet, l'ion zinc  $Zn^{2+}$  présente plusieurs avantages<sup>84</sup> : la sphère de coordination est très flexible, les échanges de ligands sont rapides, l'acidité de Lewis est forte, et il ne présente pas d'activité redox ou toxique. Cet ion permettra donc de générer un ion hydroxyde nucléophile par coordination de l'eau à pH phy-

siologique, d'orienter et activer le substrat coordonné, de stabiliser les intermédiaires réactionnels. Deux nouveaux complexes ont été synthétisés et caractérisés (rayons X, RMN, ESI-MS). Les structures RX du complexe **1**  $[\text{Zn}_2(\text{BPMP})(\mu\text{-OH})(\text{ClO}_4)_2]$  et du complexe **2**  $[\text{Zn}_2(\text{BPMP})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_3$  sont données fig.5.3.

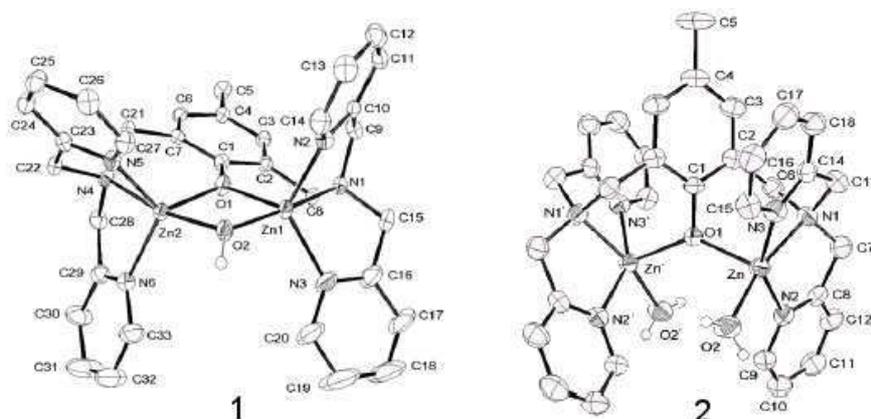


FIG. 5.3 – Diagrammes ORTEP des complexes **1** et **2**. Les atomes d'hydrogène sont omis exceptés ceux du pont hydroxo et des molécules d'eau ligandées pour plus de clarté.

Les changements de la sphère de coordination en fonction du pH ont été analysés par RMN dans un mélange eau/DMSO (70/30) et montrent que les complexes **1** et **2** sont en équilibre acido/basique (fig.5.4), le pKa correspondant étant de  $7,60 \pm 0,03$ .

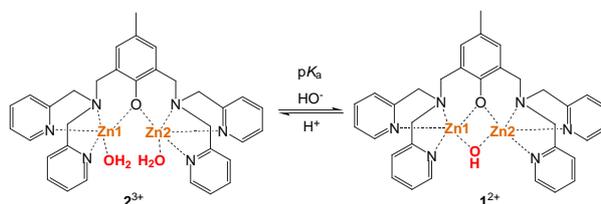


FIG. 5.4 – Les deux complexes synthétisés sont en équilibre réversible acido-basique.

La transestérification, par ces deux complexes, d'un composé modèle de l'ARN, le 2-hydroxypropyl-*p*-nitrophénylphosphate (**HPNP**), a été étudié dans deux milieux : un milieu aqueux, le mélange eau/DMSO (70/30) et un milieu organique, le DMSO. Ces deux milieux permettent de *mimer l'environnement local du site actif*, plutôt hydrophile ou plutôt lipophile.

Dans les deux cas, seul le complexe **1** catalyse la réaction indiquée fig.5.5, transformant le réactif **HPNP** en dérivé cyclique du phosphate, **cycP**, et en paranitrophénolate (**PNPate**), composé aisément détectable en UV-vis.

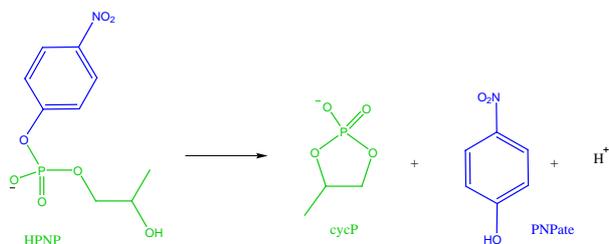


FIG. 5.5 – Nous étudions la catalyse par le complexe **1** de cette réaction modèle de l'hydrolyse de l'ARN par les phosphatases.

De plus, cette activité dépend du milieu : la réaction d'hydrolyse est accélérée d'un facteur 820 dans le mélange aqueux et d'un facteur 27 880 dans le milieu organique ! Le mécanisme impliqué dépend donc *fortement* de l'environnement. Une étude alliant conjointement études théoriques et expérimentales nous a permis de proposer deux mécanismes, un en milieu aqueux et l'autre en milieu organique.<sup>85</sup>

## 5.2 Choix d'un modèle

Faire une étude théorique, c'est avant tout choisir une méthode et un modèle du système.<sup>86</sup> Nous avons tout d'abord choisi de faire une étude DFT en utilisant les pseudopotentiels de Stuttgart (sdd) sur tous les atomes et la base double zêta associée, polarisée sur tous les atomes

avec Gaussian03.<sup>12</sup> Cette méthode, notée B3LYP/sdd\*, permet d'accéder aux états de transition. La durée des calculs étant rédhibitrice sur le complexe entier, nous avons construit un modèle du complexe **1** (cf. fig.5.6).

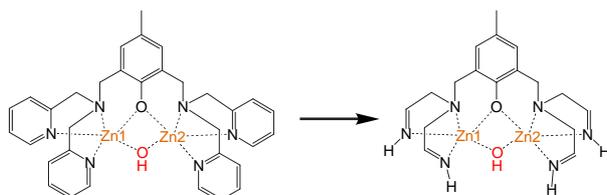


FIG. 5.6 – Modélisation du complexe **1**

Malheureusement, nous nous sommes rapidement rendu compte que remplacer des liaisons N-C par des hydrogènes, c'était introduire des hydrogènes acides à proximité du site actif. La réactivité du complexe était profondément altérée. Trois alternatives s'offrent alors à nous : prendre en compte tout le complexe au niveau DFT, réaliser une étude Oniom ou QM/MM ou réaliser une étude semi-empirique. Réaliser une étude Oniom ou QM/MM nécessite de couper des liaisons dans des cycles aromatiques, ce qui n'est pas préconisé et n'apporterait pas nécessairement un gain de temps substantiel.<sup>86</sup> Réaliser une étude semi-empirique pose le problème des paramètres pour le zinc décrivant encore mal la flexibilité de la sphère de coordination du zinc et en particulier les liaisons Zn-O.<sup>87</sup> Nous avons donc choisi de réaliser cette étude sur le complexe entier au niveau DFT, en profitant de la puissance du logiciel Quickstep.<sup>6</sup> Nous aurons ainsi accès aux différents intermédiaires réactionnels possibles.

Détaillons la méthode choisie. Les calculs présentés dans la suite de ce chapitre ont été réalisés au niveau DFT avec la fonctionnelle BLYP<sup>7,88</sup> et selon l'approche GPW.<sup>19</sup> Les pseudopotentiels utilisés sont les pseudopotentiels de Gœdecker, Teter et Hutter.<sup>16,17</sup> La base gaussienne associée est de qualité double zêta, polarisée pour les atomes. La base d'ondes planes auxiliaire est définie par une énergie de cut-off de 300Ry

	B3LYP sdd*	BLYP sdd*	BLYP GTH-DZVP	Structure RX
ZnZn'	3,79	3,84	3,78	3,791(1)
ZnO1	2,04	2,07	2,03	2,036(2)
ZnO2	2,27	2,32	2,36	2,043(5)
ZnN1	2,17	2,19	2,22	2,188(4)
ZnN2	2,08	2,10	2,08	2,073(4)
ZnN3	2,10	2,11	2,09	2,078(4)
O1ZnO2	93	93	101	99,3(1)
O1ZnN1	96	96	97	92,9(1)
O1ZnN2	126	126	108	104,0(1)
O1ZnN3	114	115	112	98,1(1)
O2ZnN1	171	171	162	167,7(1)
O2ZnN2	92	95	94	96,1(2)
O2ZnN3	95	82	89	98,9(2)
N1ZnN2	82	82	82	79,2(2)
N1ZnN3	82	82	82	80,9(1)
N2ZnN3	111	119	138	150,9(1)
ZnO1Zn'	136	137	136	137,2(1)

TAB. 5.2 – Comparaison des distances en Å et angles en degré du complexe **2** obtenus par calculs DFT ou cristallographie. La numérotation des atomes est celle reportée sur la structure cristallographique donnée fig.5.3.

et une boîte de  $(18\text{Å})^3$ . Les optimisations de géométrie ont alors été menées sur le système entier. Les critères de convergence sont ceux par défaut de Quickstep.

Cette méthode a été validée par la comparaison des structures RX, des structures optimisées ainsi et des structures optimisées au niveau B3LYP/sdd\* grâce à Gaussian03 pour les complexes **1** et **2** (cf. tab. 5.1 et tab. 5.2). Notons que les résultats BLYP/GTH-DZVP sont même meilleurs que ceux obtenus au niveau BLYP/sdd\* et très proches de ceux obtenus au niveau B3LYP/sdd\*.

Ensuite, nous nous sommes intéressés à la modélisation du substrat. Tout d'abord, le groupe méthyl du substrat **HPNP** a été remplacé par un hydrogène pour limiter le nombre de stéréoisomères possibles.

	B3LYP sdd*	BLYP sdd*	BLYP GTH-DZVP	Structure RX
Zn1-Zn2	3,11	3,14	3,03	3,016(1)
Zn1-O1	2,04	2,07	2,07	2,025(3)
Zn1-O2	2,01	2,03	2,01	1,987(3)
Zn1-N1	2,22	2,24	2,29	2,200(4)
Zn1-N2	2,11	2,13	2,13	2,081(4)
Zn1-N3	2,12	2,13	2,16	2,066(5)
Zn2-O1	2,04	2,07	2,04	2,032(3)
Zn2-O2	2,01	2,03	2,03	1,986(3)
Zn2-N4	2,23	2,24	2,28	2,194(4)
Zn2-N5	2,12	2,14	2,14	2,073(4)
Zn2-N6	2,11	2,13	2,15	2,071(5)
O1Zn1O2	80	80	84	82,5(1)
O1Zn1N1	90	89	88	89,8(1)
O1Zn1N2	115	115	112	110,1(2)
O1Zn1N3	126	127	124	122,3(2)
O2Zn1N1	168	165	167	172,2(1)
O2Zn1N2	111	114	105	104,2(2)
O2Zn1N3	102	99	106	103,8(2)
N1Zn1N2	79	79	78	79,4(2)
N1Zn1N3	79	79	79	79,5(2)
N2Zn1N3	115	114	117	122,8(2)
Zn1O2Zn1	102	101	97	98,8(2)
O1Zn2O2	80	80	84	82,3(1)
O1Zn2N4	90	90	89	88,3(1)
O1Zn1N5	126	126	127	125,3(2)
O1Zn1N6	115	114	112	112,4(2)
O2Zn2N4	168	169	168	168,4(1)
O2Zn1N5	102	104	98	99,6(2)
O2Zn1N6	112	108	114	110,5(2)
N4Zn2N5	79	79	78	80,2(2)
N4Zn2N6	79	79	78	79,4(2)
N5Zn2N6	115	115	115	117,5(2)
Zn1O1Zn1	99	99	95	96,0(4)

TAB. 5.1 – Comparaison des distances en Å et angles en degré du complexe **1** obtenus par calculs DFT ou cristallographie. La numérotation des atomes est celle reportée sur la structure cristallographique donnée fig.5.3.

De plus, en modélisant le groupe partant par différents groupements R (R=Me, Ph, PhNO<sub>2</sub>), nous pouvons en conclure qu'il est indispensable de conserver le groupe partant <sup>-</sup>OPhNO<sub>2</sub>, très stable. En effet, l'utilisation des deux autres groupes partants (<sup>-</sup>OPh et <sup>-</sup>OMe) rend l'alcoolate plus basique que le phosphate cyclique, ce qui n'est pas le cas pour <sup>-</sup>OPhNO<sub>2</sub>.

Le bilan thermodynamique de la réaction d'hydrolyse (fig. 5.7) permet de valider l'usage des pseudopotentiels GTH avec CP2K, par comparaison aux résultats BLYP/sdd\* et B3LYP/6-31G\* obtenus avec Gaussian03 (cf. tab. 5.3).

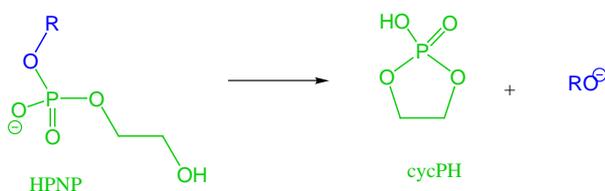


FIG. 5.7 – Equilibre étudié par différentes méthodes.

	BLYP/GTH-DZVP	BLYP/sdd*
R = Me	69,9	73,4
R = Ph	31,4	38,1
R = PhNO <sub>2</sub>	17,8	19,4

TAB. 5.3 – Coût énergétique en kcal.mol<sup>-1</sup> de la réaction d'hydrolyse de **HPNP** décrite fig.5.7

### 5.3 Mode de coordination

En l'absence d'indice expérimental fort sur la coordination du substrat sur le complexe, nous avons cherché à déterminer s'il était : monodentate, bidentate, pontant, etc. Quelques modes de coordinations testés sont représentés schématiquement fig.5.8.

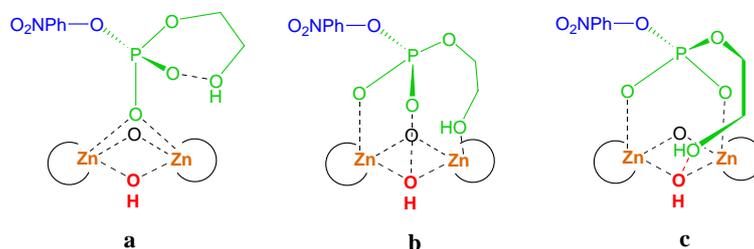


FIG. 5.8 – Quelques modes de coordination du substrat sur le complexe **1**

Les modes bidentates sont clairement les plus stables. Parmi les deux possibles, **b** et **c**, nous avons choisi le mode **c**, plus susceptible de réagir selon une attaque nucléophile de l'hydroxyl pendant sur le phosphore<sup>1</sup>. La structure obtenue est reportée fig.5.9.

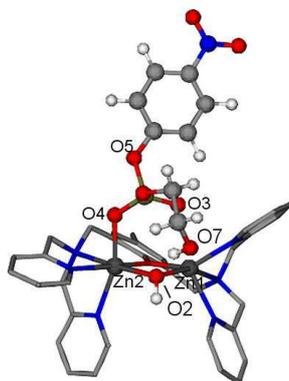


FIG. 5.9 – Mode de coordination du substrat : intermédiaire **VI**. Quelques distances caractéristiques : Zn1-O3 = 2,79Å ; Zn2-O4 = 2,17 Å ; P-O5 = 1,70Å ; O7-H(O2)=1,91Å.

Les points notables sont : la liaison hydrogène entre le pont hydroxo et l'hydroxyl pontant, indice d'une déprotonation potentielle de l'oxygène nucléophile ; la forte dissymétrie des deux liaisons Zn-O (Zn1-O3

<sup>1</sup>La différence d'énergie entre les deux modes bidentates est de 0,3 kcal.mol<sup>-1</sup>. Cette différence est en faveur du mode **b** mais ce dernier implique la coordination de l'hydroxyl pendant, gênant l'attaque nucléophile attendue ensuite.

= 2,79Å ; Zn2-O4 = 2,17Å) due à la gêne stérique entre le ligand **BPMP** et le substrat ; le fort réarrangement du complexe<sup>2</sup>, rendu possible par la flexibilité de **BPMP**.

## 5.4 Etude mécanistique en milieu aqueux

Quand un ou plusieurs équivalents de substrat **HPNP** sont additionnés au complexe **1** dans le mélange eau/DMSO, les analyses RMN et ESI-MS montrent que le mélange réactionnel est constitué du complexe catalytique initial  $[\text{Zn}_2(\text{BPMP})(\mu\text{-OH})]$ , **1**, et du complexe catalyseur/produit  $[\text{Zn}_2(\text{BPMP})(\mu\text{-OH}(\text{cycP}))]$ , **V**. La présence de **1** indique que le pont hydroxo est stable ou bien régénéré au cours du cycle catalytique. L'absence de détection d'intermédiaire de type catalyseur/substrat, comme  $[\text{Zn}_2(\text{BPMP})(\mu\text{-OH})(\text{HPNP})]$  ou  $[\text{Zn}_2(\text{BPMP})(\text{HPNP})]$  par RMN démontre leur forte réactivité.

En premier lieu, nous avons cherché à caractériser plus précisément le composé **V**. En accord avec les données<sup>3</sup> RMN <sup>1</sup>H et <sup>31</sup>P, nous proposons de nouveau une coordination bidentate pontante du centre bi-zinc (cf. fig.5.10).

Expérimentalement, le complexe **1** catalyse la réaction d'hydrolyse de **HPNP**. La conservation ou régénération du pont hydroxo de **1** entre le composé résultant du mode de coordination **c** et l'intermédiaire **V** mis en évidence expérimentalement nécessite la présence d'une base (cf. fig. 5.11).

Nous avons donc introduit une *base exogène* sous forme d'anion hydroxyde HO<sup>-</sup> pour contribuer au processus de déprotonation du grou-

<sup>2</sup>Les deux zincs ont un environnement bipyramide trigonal légèrement distordu dans le composé **1** alors que Zn1 a un environnement bipyramide trigonal fortement déformé si nous faisons abstraction de la liaison Zn1-O3 très longue et Zn2 un environnement octaédrique dans **VI**.

<sup>3</sup>Comparé à celui de **1**, le spectre RMN <sup>1</sup>H de **V** est déplacé vers les hauts champs avec conservation de la structure. Comparé à celui de **cycP** seul, le spectre RMN <sup>31</sup>P de **V** est déplacé vers les champs faibles

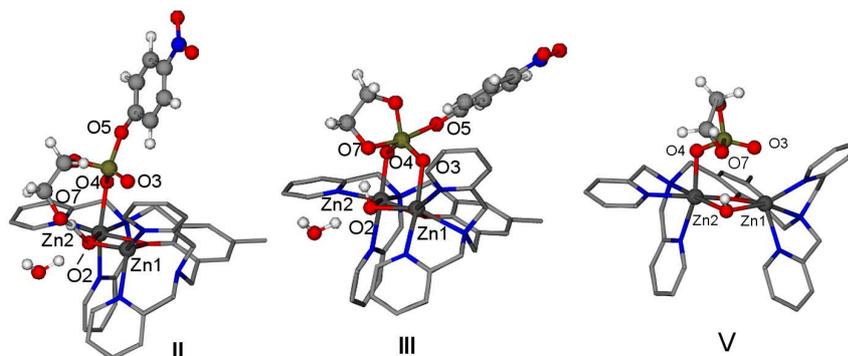


FIG. 5.10 – Quelques structures d'intermédiaires proposés pour le mécanisme d'hydrolyse en milieu aqueux. Intermédiaire **II** : Zn1-O3 = 3,01Å ; Zn2-O4 = 2,33 Å ; O7-H(O2)=1,61Å. Intermédiaire **III** : Zn1-O3 = 2,13Å ; Zn2-O4 = 2,10 Å. Intermédiaire **V** : Zn1-O3 = 2,63Å ; Zn2-O4 = 2,14 Å.

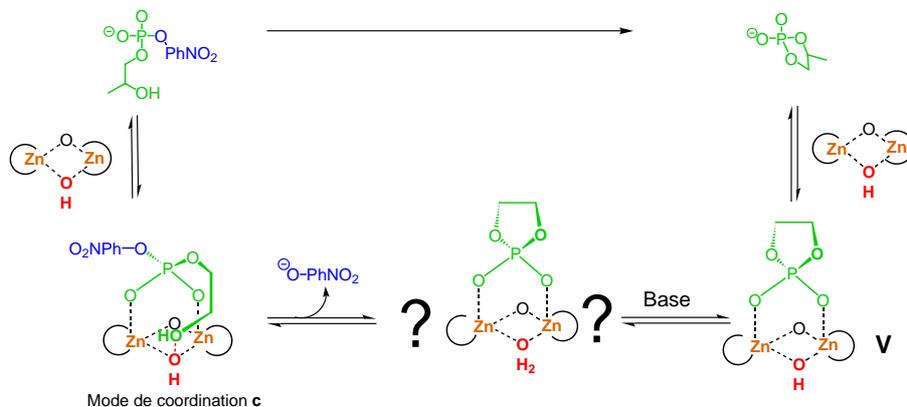


FIG. 5.11 – La génération de **V** mis en évidence expérimentalement nécessite la présence d'une base exogène.

pement hydroxyl pendant (structure **II** fig.5.10). Capturant le proton du pont hydroxo, cette base entraîne un raccourcissement de la liaison hydrogène (de 1,91 Å à 1,61 Å). La déprotonation du substrat par le pont oxo est alors particulièrement facilitée.

Reste trois transformations nécessaires pour conduire à **V** : la déprotonation de l'hydroxyl pendant, la formation de la liaison P-O, la

destruction de la liaison P-O $\text{PhNO}_2$ . Nous avons pu mettre en évidence l'intermédiaire **III** : le substrat coordonné au catalyseur est alors un dérivé du phosphore *pentacoordiné*. La destruction de la liaison P-O est donc une étape ultérieure. Nous avons cherché des intermédiaires entre **II** et **III**. N'ayant pu en mettre en évidence, nous supposons que la déprotonation de l'hydroxyl et la formation de la liaison P-O sont deux phénomènes simultanés.

Nous proposons alors le cycle catalytique rapporté fig.5.12.

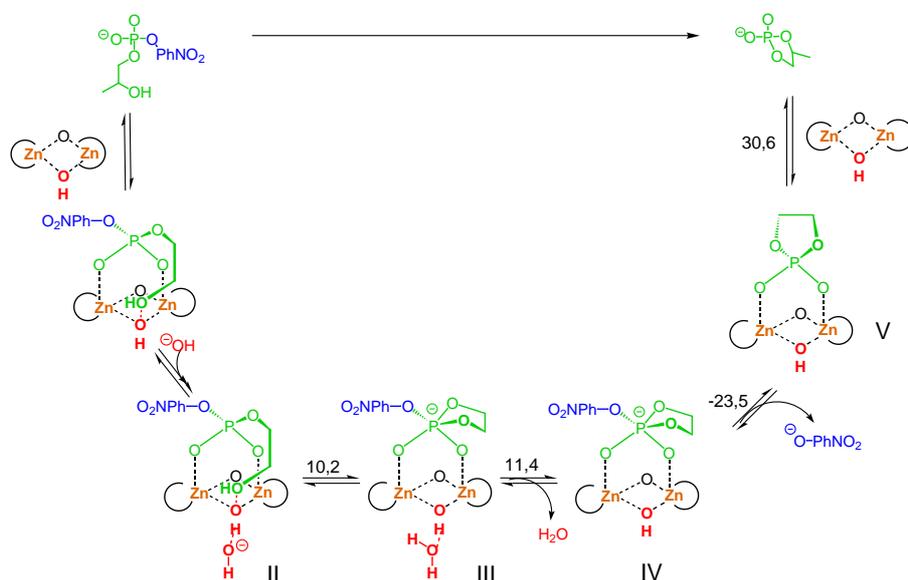


FIG. 5.12 – Mécanisme proposé en milieu aqueux suite aux études expérimentales (RMN et ESI-MS) et théoriques (DFT BLYP/GTH-DZVP). Les énergies de réaction sont indiquées en  $\text{kcal.mol}^{-1}$ .

Analysons en particulier le rôle du catalyseur au cours de l'étape clé **II**  $\rightarrow$  **III**. Le ligand **BPMP** garde une structure similaire, à l'exception de l'élongation de la liaison Zn1-N2 (de 2,12 Å dans **II** à 2,40 Å dans **III**). Ce réarrangement limité permet au complexe de s'adapter au raccourcissement des liaisons Zn-O, sans nécessiter une forte réorganisation qui serait coûteuse énergétiquement. Le centre catalytique chargé positivement est *indispensable* à la stabilisation de l'intermédiaire pentacoordiné : en effet, cet intermédiaire n'est pas stable en

l'absence du complexe catalytique.

Reste quelques étapes pour libérer produits et catalyseur. La molécule d'eau issue de l'anion hydroxide reste dans le proche voisinage du complexe, liée par une liaison hydrogène au nouveau pont hydroxo. Cette liaison peut être facilement détruite. Le système relaxe alors vers un intermédiaire plus asymétrique (structure **IV**), à la liaison P-OPhNO<sub>2</sub> plus lâche (1,95 Å dans **III** vs, 2,10 Å dans **IV**). L'élimination du groupe partant **PNPate** est donc facilitée et elle conduit au complexe **V**. La perte du produit **cycP** permet de régénérer **1**.

Pour finir, insistons sur les deux points importants : le rôle basique du couple hydroxide/pont hydroxo ; la stabilisation de l'intermédiaire pentacoordiné par le complexe catalytique.

## 5.5 Etude mécanistique en milieu organique

En milieu organique, la déprotonation du substrat conduit à la destruction du pont hydroxo, obligé d'accepter un proton (cf, structure **VIII**, fig.5.13). Aucune régénération du pont hydroxo n'est alors possible. Or, le complexe **1** catalyse la réaction d'hydrolyse de **HPNP** en milieu organique, avec une efficacité beaucoup plus grande qu'en milieu aqueux.<sup>4</sup> Le mécanisme peut donc être décomposé en deux phases : une première phase d'initialisation, pendant laquelle le pont hydroxo est détruit (cf. fig.5.14) et une deuxième phase, le cycle catalytique lui-même (cf. fig.5.15

### 5.5.1 La phase d'initialisation

Nous avons déjà vu le mode de coordination de **HPNP** (intermédiaire **VI**, fig.5.9). Attaque de l'atome de phosphore et déprotonation

<sup>4</sup>Nous avons vu précédemment que la réaction d'hydrolyse est accélérée d'un facteur 820 en milieu aqueux et d'un facteur 27880 en milieu organique.

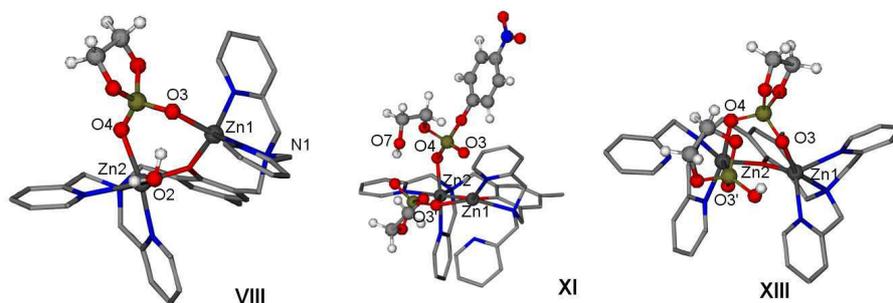


FIG. 5.13 – Quelques structures d’intermédiaires proposés pour le mécanisme d’hydrolyse en milieu organique. Intermédiaire **VIII** : Zn1-O3 = 2,13 Å ; Zn2-O4 = 2,21 Å. Intermédiaire **XI** : Zn1-O3 = 2,64 Å ; Zn2-O4 = 2,11 Å. Intermédiaire **XIII** : Zn1-O3 = 2,06 Å ; Zn2-O4 = 2,06 Å.

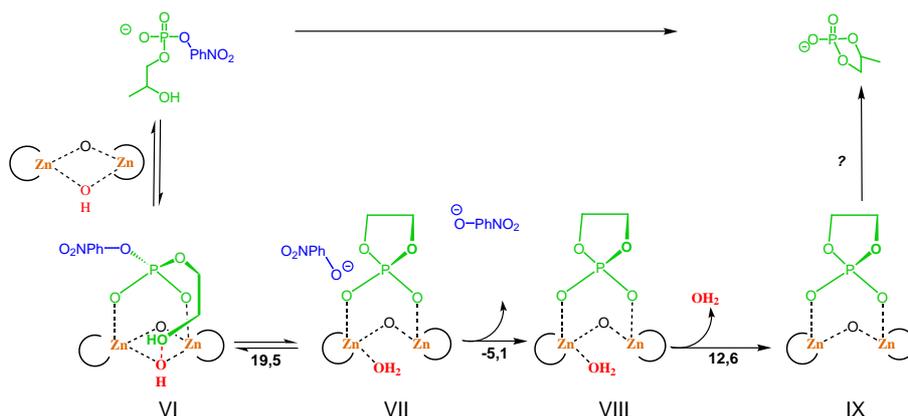


FIG. 5.14 – Phase d’initialisation du mécanisme proposé en milieu organique suite aux études expérimentales (RMN, ESI-MS) et théoriques (DFT BLYP/GTH-DZVP). Les énergies de réaction sont indiquées en kcal.mol<sup>-1</sup>.

de l’hydroxyl pendent sont simultanées et conduisent à l’intermédiaire **VII**. Contrairement au milieu aqueux (intermédiaire **III**), aucun intermédiaire présentant un phosphore pentacoordiné n’a pu être mis en évidence : la liaison P-O<sub>PhNO<sub>2</sub></sub> est déjà rompue dans **VII**. Le départ du groupe partant <sup>-</sup>O<sub>PhNO<sub>2</sub></sub> conduit à **VIII**. La molécule d’eau résultant de la protonation du pont hydroxo du complexe initial est alors faiblement liée au système. Son départ conduit à **IX**. Cependant, ces quelques

étapes ne permettent pas d'expliquer le fait que la réaction soit catalysée par le complexe **1** et rapide. Elles constituent une phase d'initialisation (fig.5.14) qui débouche sur le cycle catalytique présenté dans le paragraphe suivant.

### 5.5.2 Le cycle catalytique

D'après les calculs théoriques et les expériences de RMN, **IX** est en équilibre avec **X**. Cet équilibre correspond à la bascule du produit **cycP** de la position pontant bidentate à la position pontant monodentate. D'après les résultats théoriques, cet équilibre nécessite probablement une très faible énergie d'activation : la bascule s'accompagne d'un faible réarrangement géométrique et la différence d'énergie entre les deux formes est faible ( $2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ). Pour valider cette hypothèse, des mesures de RMN  $^{31}\text{P}$  ont été effectuées à température variable.<sup>5</sup> Après l'hydrolyse d'un équivalent de substrat **HPNP**, le spectre RMN  $^{31}\text{P}$  est constitué de trois pics. L'attribution a pu être réalisée grâce à des analyses ESI-MS du même mélange réactionnel :

- $\delta_1$  et  $\delta_2$  correspondant aux composés **IX** et **X** ;
- $\delta_3$  correspondant au composé **XIII**.

La coalescence des pics  $\delta_1$  et  $\delta_2$  vers  $40^\circ\text{C}$  montre que les deux formes **IX** et **X** sont bien en équilibre. Ce processus est similaire au "carboxylate shift", établi par des calculs théoriques et des expériences sur des composés modèles des enzymes à zinc : le groupement carboxylate peut basculer d'un mode de coordination monodentate à un autre mode (monodentate terminal, bidentate chélatant, bidentate pontant) avec une faible énergie d'activation.<sup>89-92</sup> Le mode de coordination monodentate pontant présent dans **X** a déjà été observé<sup>77,93</sup> ou postulé.<sup>77,94,95</sup> Mais c'est le premier "phosphate shift" mis en évidence pour des modèles d'enzymes à zinc. Ces formes **IX** et **X** correspondent à l'espèce catalytique du cycle proposé dans le DMSO (fig. 5.15).

<sup>5</sup>Ces mesures ont été réalisées entre  $-10^\circ\text{C}$  et  $40^\circ\text{C}$  dans l'acétone deutérée.

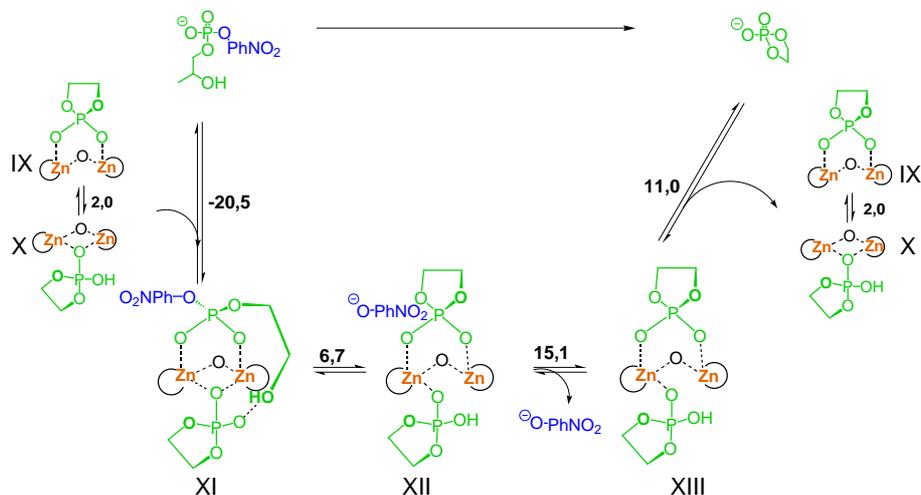


FIG. 5.15 – Cycle catalytique proposé en milieu organique suite aux études expérimentales (RMN, ESI-MS) et théoriques (DFT BLYP/GTH-DZVP). Les énergies de réaction sont indiquées en  $\text{kcal.mol}^{-1}$ .

Que ce soit dans **IX** ou dans **X**,  $\text{Zn}^{2+}$  a une sphère de coordination pyramidale à base carrée et présente donc un site de coordination vacant. Dans la forme **IX**, le substrat n'a pas accès à ce site, gêné stériquement par le ligand **BPMP**. Par contre, dans la forme **X**, il peut se coordonner facilement, de la même manière que sur **1**. L'intermédiaire **XI** obtenu a d'ailleurs une structure similaire à celle de **VI**, le pont hydroxo ayant été remplacé par un pont phosphate. L'hydroxyl pendant du substrat est alors dirigé vers l'oxygène  $\text{O4}'$  (cf. fig.5.13). C'est la première fois qu'un intermédiaire de ce type est proposé dans le cadre des complexes modèles des enzymes à zinc.

Ensuite, la transestérification a lieu (**XI** → **XII**). Aucun intermédiaire pentacoordiné n'a pu être mis en évidence entre **XI** et **XII**, tout comme entre **VI** et **VII**. L'élimination du groupe partant **PNPate** conduit au composé **XIII**.

Pour rendre compte des multiples turn-over, nous avons supposé un équilibre entre **XIII** et les espèces **IX** et **X**, l'excès de produit **cycP** poussant l'équilibre en faveur de **XIII**. Nous avons vu précédemment

que, d'après les mesures de RMN  $^{31}\text{P}$ , l'hydrolyse d'un équivalent de substrat conduit à la présence de **XIII**, **IX** et **X**. Nous pouvons évaluer le rapport entre **XIII** et les deux autres espèces à environ 1/3. Ce rapport augmente effectivement après ajout du produit **cycP**.

Il est également intéressant de noter qu'après l'hydrolyse d'un équivalent, le complexe **1** est toujours présent, ce qui signifie que **X** réagit plus rapidement que **1**.

Pour conclure, nous avons proposé un mécanisme nouveau en nous appuyant sur des faits expérimentaux et des résultats théoriques : la phase d'initialisation conduisant à la destruction du pont hydroxo permet de générer les intermédiaires di-phosphate du cycle catalytique.

## 5.6 Comparaison des deux mécanismes proposés

Expérimentalement, le premier fait marquant est l'absence d'activité de **2** alors qu'une coordination du substrat **HPNP** a pu être mise en évidence par RMN. Cela met en exergue l'importance du pont hydroxo dans le mécanisme catalytique. Allons plus loin et cherchons quel est ce rôle.

Le deuxième fait le plus marquant est que la rapidité et l'efficacité du complexe **1** pour catalyser la réaction de transestérification du substrat **HPNP** est bien plus importante en milieu organique qu'en milieu aqueux. Pourquoi une telle différence ? Comparons les deux mécanismes.

Commençons par la formation de la liaison P-O, étape clé de cette réaction. Le coût thermodynamique est clairement plus favorable pour l'étape **XI** → **XII** en milieu organique que pour l'étape **II** → **III** en milieu aqueux :  $6,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$  vs.  $10,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Cette étape clé est donc probablement plus rapide dans le DMSO que dans le mélange eau/DMSO.

Autre étape limitante, la libération du produit pour régénérer l'es-

pièce catalytique. Une nouvelle fois, les mécanismes proposés plaident pour une cinétique plus rapide en milieu organique via un coût thermodynamique moindre :  $30,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$  en milieu aqueux *vs.*  $11,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$  en milieu organique.

Finalement, la différence majeure entre les deux mécanismes proposés est le rôle joué par le pont hydroxo et sa régénération potentielle. En milieu aqueux, le pont hydroxo joue un rôle basique et est régénéré par le milieu basique. Le pont hydroxo joue également un rôle structural : sans lui, pas de stabilisation d'intermédiaire pentacoordiné. En milieu organique, la destruction du pont hydroxo est suivie par la génération d'un autre pont, phosphato cette fois, qui lui pourra être régénéré. La structure est similaire mais l'intermédiaire obtenu est beaucoup plus réactif comme nous venons de le rappeler. Pourtant ce mécanisme n'est pas observé en milieu aqueux, d'après les données RMN. L'obtention du complexe **IX** est probablement une étape fortement limitante en milieu aqueux. En effet, l'équilibre entre la forme **IX** et la forme **VIII** est fortement déplacé en faveur de la forme **VIII** en milieu aqueux en raison de la forte concentration en eau. De plus, la forme **VIII** peut être déprotonée en milieu basique et donner alors la forme **V**.

Cette étude, fondée sur un dialogue théorie/expérience fort, a permis de rappeler la différence de mécanisme fondamentale suivant la nature du milieu pour cette réaction : nécessité d'une entité basique en milieu hydrophyle *vs.* le rôle de co-facteur potentiel du substrat en milieu lipophile. Elle ouvre donc la voie à de nouvelles hypothèses mécanistiques suivant la nature du site actif pour cette réaction de transestérification.

## Conclusion

Cette étude nous a permis de proposer des mécanismes innovants sur des systèmes difficiles à étudier : taille du système, flexibilité de la sphère de coordination, ... En particulier, nous avons proposé un nouveau mécanisme d'autocatalyse en milieu anhydre, apolaire qui rend

compte des données expérimentales et qui explique la forte réactivité observée. Bien sur, la taille du système ne nous a pas permis d'accéder aux grandeurs cinétiques. Aussi ce manque a été contrebalancé par un dialogue très intense entre théoriciens et expérimentateurs. Les allers-retours incessants entre résultats expérimentaux et résultats théoriques ont permis de proposer deux mécanismes en fonction du milieu réactionnel et surtout d'interpréter la différence de réactivité observée.



# 6

## ACÉTALISATION ET CYCLISATION TANDEM

---

### 6.1 Contrôler la régiosélectivité

Les dérivés furoquinoliniques et pyranoquinoliniques sont des alcaloïdes ayant une activité biologique importante.<sup>96-99</sup> Ce sont des antiviraux, des antimicrobiens, des antifongiques, des anticoagulants... L'acétalisation d'un groupement carbonyle suivi de la cyclisation sur un alcyne peut être une étape clé de la synthèse de ces composés.

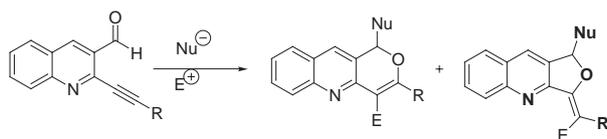


FIG. 6.1 – Bilan de la réaction tandem étudiée

Comme nous pouvons le voir fig.6.1, cette réaction peut conduire à deux isomères : le produit **5-*exo*** et le produit **6-*endo***. La régiosélectivité dépend des conditions expérimentales. L'activation des alcynes a été l'objet de nombreux études, utilisant des agents activants diversifiés (électrophile, complexe métallique, etc.).<sup>100-107</sup> L'addition d'hétéroatomes sur des alcynes catalysée par des métaux de transition a déjà été largement étudiée.<sup>108-110</sup> Actuellement, le large panel d'électrophiles et

de complexes métalliques pouvant être utilisés rend la rationalisation de cette sélectivité difficile.

Récemment, une synthèse hautement régiosélective a été mise au point sans agent d'activation par l'équipe de P. Belmont (Université Claude-Bernard, Lyon).<sup>111</sup> Sa mise en œuvre est assez simple. Elle nécessite la présence d'une base, le carbonate de potassium par exemple, et d'être réalisée dans le méthanol, qui joue à la fois le rôle de solvant, de nucléophile une fois déprotoné, et d'électrophile en tant que donneur potentiel d'hydrogène. La série de composés étudiés montre que la régiosélectivité dépend de la nature du substituant R présent sur l'alcyne. Quand le substituant est de type alkyl, le produit obtenu est majoritairement le produit **5-*exo*** tandis que quand il est de type aryl, le produit obtenu est majoritairement le produit **6-*endo***.

P. Belmont et son équipe cherchait alors à étendre le champ d'applications de cette synthèse ainsi que son efficacité. Les nombreuses études utilisant l'or (Au(I) ou Au(III))<sup>100,101,107,112-114</sup> ont suggéré d'utiliser un catalyseur à base d'or. Des essais ont été réalisés sur un composé test, avec R=**CH<sub>2</sub>OMe**. Les résultats ont tout d'abord été décevants. AuCl<sub>3</sub> ne catalyse pas la réaction, PPh<sub>3</sub>AuCl catalyse la réaction mais avec un faible taux de conversion. Cependant, la régiosélectivité est tout particulièrement intéressante. Le produit obtenu est le **6-*endo*** alors qu'avec les conditions sans catalyseur en milieu basique, le produit obtenu est le **5-*exo***. Pour améliorer le rendement, une espèce plus réactive a donc été utilisée : PPh<sub>3</sub>AuClSbF<sub>6</sub> préparée à partir de PPh<sub>3</sub>AuCl et AgSbF<sub>6</sub>. Cette fois, le réactif test utilisé, avec un groupement R=**CH<sub>2</sub>OMe**, est converti en produit **6-*endo*** avec un rendement supérieur à 95%. La réaction de contrôle a ensuite été réalisée avec AgSbF<sub>6</sub>, pour vérifier que c'était bien l'or l'espèce catalytique. Les résultats sont comparables. Le catalyseur est en fait un catalyseur à base d'argent(I) ! Le contrôle de la régiosélectivité par les conditions expérimentales et le substituant R est résumé fig.6.2.

La catalyse à base d'argent Ag(I) est encore peu étudiée, en particulier pour ces réactions tandem d'acétalisation/cycloisomérisation de

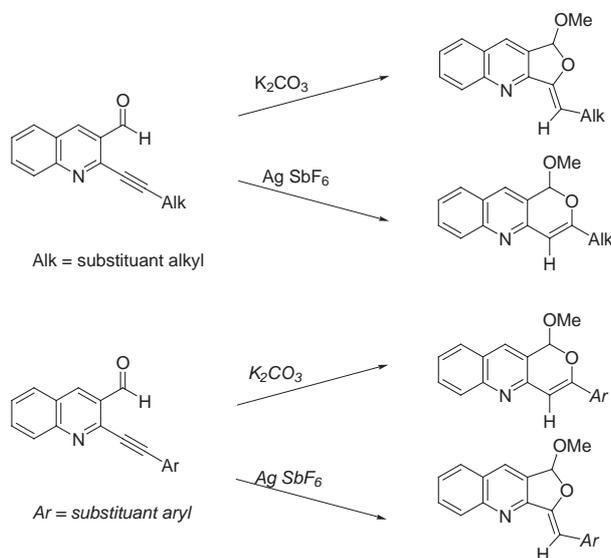


FIG. 6.2 – La régiosélectivité de la réaction d'acétalisation/cyclisation dépend des conditions expérimentales et du groupement substituant l'alcyne.

dérivés carbonylés. Le seul exemple est un produit minoritaire rapporté par Yamamoto.<sup>115</sup> L'utilisation des sels d'argent comme catalyseurs potentiels de cette réaction a été étudiée en détail par P. Belmont et son équipe<sup>116</sup> sur le composé modèle **1CH<sub>2</sub>OMe**.

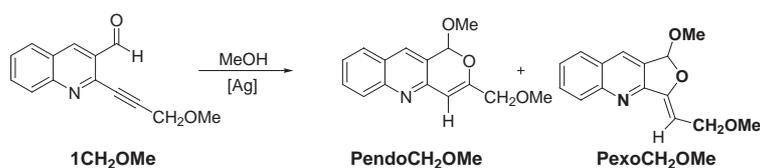


FIG. 6.3 – Réaction étudiée et nomenclature.

Les résultats obtenus en fonction du catalyseur utilisé sont donnés tableau 6.1.

Ces catalyseurs sont de manière général efficaces. Par contre, la régiosélectivité de la réaction dépend du sel utilisé ! Le contre-ion semble donc jouer un rôle majeur dans cette réaction. Nous pouvons classer ces

Catalyseur	Temps de réaction	Produit <b>5-<i>exo</i></b> (%)	Produit <b>6-<i>endo</i></b> (%)	pK <sub>a</sub>
AgSbF <sub>6</sub>	2 h		100	< 0
AgPF <sub>6</sub>	2 h		100	< 0
AgOTf	4 h		100	< 0
AgNO <sub>3</sub>	45 min		100	< 0
Ag <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	3 h	5	95	2
AgF	1 h	5	95	3,2
AgOCN	2 h	40	60	3,7
AgOAc	12 h	48	52	4,8
Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2 h	100		10,3
Ag <sub>2</sub> O	10 min	100		15,7
AgO	30 min	100		15,7

TAB. 6.1 – Etude de la réaction tandem en utilisant le réactif **1CH<sub>2</sub>OMe** à 0,05 mol.L<sup>-1</sup> dans le méthanol en présence de catalyseur à base d'argent, à 5 mol%. Le ratio entre les deux produits est estimé par RMN <sup>1</sup>H. Les pK<sub>a</sub> donnés sont ceux des contre-ions du catalyseur à base d'argent Ag(I).

sels d'argent en trois groupes :

1. AgSbF<sub>6</sub>, AgPF<sub>6</sub>, AgOTf et AgNO<sub>3</sub> : Ces sels catalysent la transformation de **1CH<sub>2</sub>OMe** en **PendoCH<sub>2</sub>OMe**, avec une excellente régiosélectivité.
2. Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AgF puis AgOCN et AgOAc catalysent la réaction avec une régiosélectivité moindre voire nulle.
3. Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Ag<sub>2</sub>O et AgO catalysent la transformation de **1CH<sub>2</sub>OMe** en **PexoCH<sub>2</sub>OMe** avec une excellente régiosélectivité.

Le premier groupe permet d'obtenir la régiosélectivité inverse de celle sans catalyseur et en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> pour le composé **1CH<sub>2</sub>OMe** alors que le dernier groupe donne le même produit. Nous pouvons remarquer que le pK<sub>a</sub> des contre-ions peut être mis en relation avec cette sélectivité. Plus le contre-ion est basique, plus la régiosélectivité se rapproche de celle obtenue en milieu basique sans catalyseur à

base d'Ag(I). Nous pouvons donc supposer qu'il y a deux mécanismes possibles, l'un avec une catalyse basique, l'autre avec une catalyse de type acide de Lewis. La catalyse basique prend petit à petit le dessus quand le pKa du contre-ion du catalyseur augmente. Cette analyse est validée en testant l'influence du contre-ion du catalyseur sur le composé **1Ph** (R=Ph). Les sels basiques conduisent au composé **PendoPh**, obtenu également en milieu basique (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) tandis que les sels plus acides conduisent au composé **PexoPh**.

## 6.2 Que peut apporter la chimie théorique ?

Dans cette étude, nous avons cherché à apporter un soutien aux expérimentateurs pour une meilleure rationalisation de la régiosélectivité en fonction des conditions expérimentales. Après avoir fait une étude préliminaire pour rationaliser l'influence du sel d'argent, et en particulier le rôle du contre-ion, nous avons plus longuement étudié le contrôle de la réaction par la nature du substituant, alkyl ou aryl, en l'absence de catalyseur métallique. Notre étude mécanistique se fondera sur les résultats expérimentaux de l'équipe de P. Belmont décrits précédemment ainsi que sur des résultats expérimentaux complémentaires. Des études RMN ont pu par exemple montrer que la première étape de ce mécanisme est la formation de l'hémiacétal. Nous commencerons donc notre étude à partir de cet hémi-acétal (fig.6.4).



FIG. 6.4 – La première étape est la formation de l'hémiacétal. Elle est établie expérimentalement.

Ensuite, une base suffisante ( $pK_a > 10$ ) est nécessaire à l'obtention

d'une régiosélectivité de 100%.<sup>111</sup> Nous considérerons deux mécanismes, l'un à partir de l'hémiacétal (mécanisme neutre), l'autre à partir de l'hémiacétal déprotoné (mécanisme basique). Le solvant protique est nécessaire à la réactivité,<sup>111</sup> comme donneur de cation  $H^+$  électrophiles. Cette réaction commence donc par l'attaque de l'oxygène de la fonction hémiacétal sur l'alcyne puis un transfert de proton permet d'obtenir le produit final.

Cet exemple met en exergue toute la complexité de l'étude de la réactivité en chimie organique par des outils de chimie théorique. La formation/destruction de liaisons nécessite l'usage de méthodes de type *ab initio* ou au moins semi-empirique. La catalyse acide ou basique est couramment employée en chimie organique, induisant la formation d'espèces chargées. Décrire de telles espèces, et en particulier leur stabilité, nécessite de prendre en compte les effets de solvant. Le solvant peut lui-même jouer le rôle de réactif : il faut alors prendre en compte un certain nombre de molécules de solvant de manière explicite. Les sels présents, sans oublier les contre-ions, peuvent également influencer la réactivité. Nous verrons tout d'abord comment rationaliser l'influence du sel utilisé par une étude préliminaire. Nous étudierons ensuite de manière approfondie le contrôle de la réaction par la nature du substituant, en insistant sur le rôle du solvant protique.

### 6.3 Contrôle de la réactivité par le sel ajouté

Nous avons cherché à rationaliser le rôle du sel d'argent ajouté dans le cas d'une catalyse de type "acide de Lewis". Nous avons modélisé le sel par AgI et AgF. Nous avons mené des calculs DFT-B3LYP<sup>13</sup> en utilisant le logiciel Gaussian03.<sup>12</sup> L'argent est modélisé par un pseudopotentiel de Los Alamos.<sup>15</sup> Nous avons utilisé la base associée au pseudopotentiel pour l'argent et une base 6-31G(p,d) pour l'ensemble des autres atomes.

Considérons tout d'abord le complexe formé par AgI (AgF) et la triple liaison de **1Ph**. Nous pouvons observer une élongation ainsi qu'une déformation angulaire de cette triple liaison. L'ion argent coordonne cette liaison en position *trans* par rapport à l'oxygène attaquant, en accord avec la stéréochimie de la double liaison du produit final 5-*exo* obtenu (données RMN). L'orbitale LUMO réactive montre une différence nette entre les coefficients orbitaux des deux carbones acétyléniques, en accord avec la régiosélectivité observée. Quand le substituant **CH<sub>2</sub>OMe** est utilisé, la différence est moindre. Par contre, la différence de population de charge permet d'interpréter la régiosélectivité, avec une différence de charge de 0,1e, le carbone le plus électrophile conduisant à la formation du produit 6-*endo* attendu.

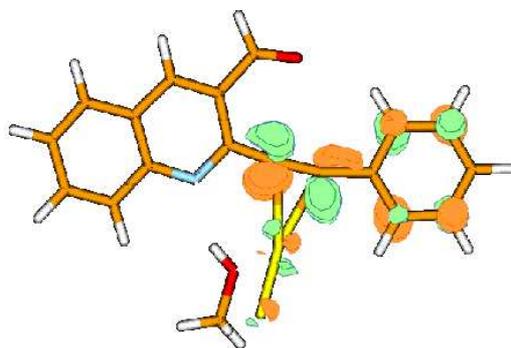


FIG. 6.5 – LUMO réactive de **1Ph**.

## 6.4 Contrôle de la réactivité par le substituant

### 6.4.1 Méthode mise en œuvre

Les calculs ont été effectués avec trois programmes différents : Gaussian03<sup>12</sup> pour les calculs DFT, Spartan (2002)<sup>117</sup> pour les calculs semi-empiriques PM3 et InsightII/Discover (2005)<sup>118</sup> pour les calculs

moléculaires préliminaires. Pour les calculs DFT, nous avons utilisé la fonctionnelle B3LYP<sup>13</sup>, la base 6-31G(d,p), avec ajout de diffuses pour tous les atomes sauf les hydrogènes pour les espèces anioniques.

Le rôle du méthanol comme solvant a été étudié en détail. Etant donné l'implication explicite du solvant comme donneur de proton, nous avons favorisé une approche conjointe supermoléculaire/milieu continu, une des meilleures façons de reproduire la réactivité.<sup>119</sup> Nous avons commencé par inclure explicitement quelques molécules de méthanol dans les études DFT. Ensuite, deux stratégies ont été utilisées pour mieux comprendre le rôle des effets de solvant. Pour commencer, le solvant a été considéré comme un milieu macroscopique, continu en utilisant deux versions du modèle polarisable continu (PCM<sup>120</sup> et C-PCM<sup>121,122</sup>) implémentées dans Gaussian03, avec 100 tesserae par sphère et les rayons UAKS, optimisés pour les calculs DFT. Dans ce cadre, nous avons utilisé les géométries optimisées au niveau B3LYP pour des calculs d'énergie libre des composés solvatés. Nous ferons référence à ces calculs comme les calculs PCM ou C-PCM. Ensuite, nous avons solvaté certaines structures de réactifs et états de transition obtenues par les études DFT dans une boîte d'environ 70 molécules explicites de méthanol. L'arrangement des molécules de méthanol a ensuite été optimisé avec le champ de force cvff (consistent-valence force field<sup>123</sup>) et l'algorithme de minimisation VA09 de Discover. Nous avons ensuite extrait un ensemble de 43 molécules de méthanol solvant le substrat ainsi que les molécules de méthanol explicites. Ces systèmes ont ensuite été optimisés au niveau PM3 avec le logiciel Spartan avec une tolérance de 0,005 Å sur les distances et une tolérance de  $4,5 \cdot 10^{-6}$  sur le gradient. Pour obtenir les structures des états de transition, la distance C-O a été gelée pendant l'optimisation à la valeur obtenue au niveau DFT. Les minima ont été complètement optimisés en partant des structures des états de transition pour conserver un réseau de liaison hydrogène similaire.

Nous avons choisi de réaliser cette étude sur deux substituants, l'un de type alkyl, le substituant **CH<sub>2</sub>OMe** et l'autre de type aryl, le phényl

**Ph.** Expérimentalement, ils conduisent à des régioisomères différents : le **6-endo** est favorisé dans le cas du substituant **Ph** tandis que le **5-exo** est favorisé dans le cas du substituant **CH<sub>2</sub>OMe**. Les deux mécanismes proposés sont résumés fig.6.6.

### 6.4.2 Etude préliminaire

Thermodynamiquement, la réaction est exothermique et le produit **Pendo** est favorisé quel que soit le substituant (cf. tableau 6.2). L'ajout de fonctions diffuses induit une augmentation globale d'environ 7 kcal.mol<sup>-1</sup> mais ne change pas les tendances. Nous ne les ajouterons donc que pour l'étude du mécanisme basique.

	B3LYP/6-31G(d,p)	B3LYP/6-31+G(d,p)
<b>PendoCH<sub>2</sub>OMe</b>	-45,8	-37,1
<b>PendoPh</b>	-47,12	-40,6
<b>PexoCH<sub>2</sub>OMe</b>	-43,2	-37,2
<b>PexoPh</b>	-44,0	-46,9

TAB. 6.2 – Coût thermodynamique en kcal.mol<sup>-1</sup> de la formation des différents produits possibles.

### 6.4.3 Mécanisme neutre

La formation de l'hémiacétal à partir des réactifs de départ est une étape favorable, exothermique d'environ 10 kcal.mol<sup>-1</sup> quel que soit le substituant. Nous avons tout d'abord étudié l'attaque directe de l'hydroxyl de l'hémiacétal sur l'acétylène, attaque qui conduirait à la formation d'un zwitterion. Même en présence de molécules de méthanol explicites, aucun intermédiaire zwitterionique n'a pu être mis en évidence (cf. fig.6.7). Par conséquent, le transfert de proton de l'hydroxyl de la fonction hémiacétal vers le carbone acétylénique ou une molécule de solvant doit être synchrone avec la formation de la liaison C-O.

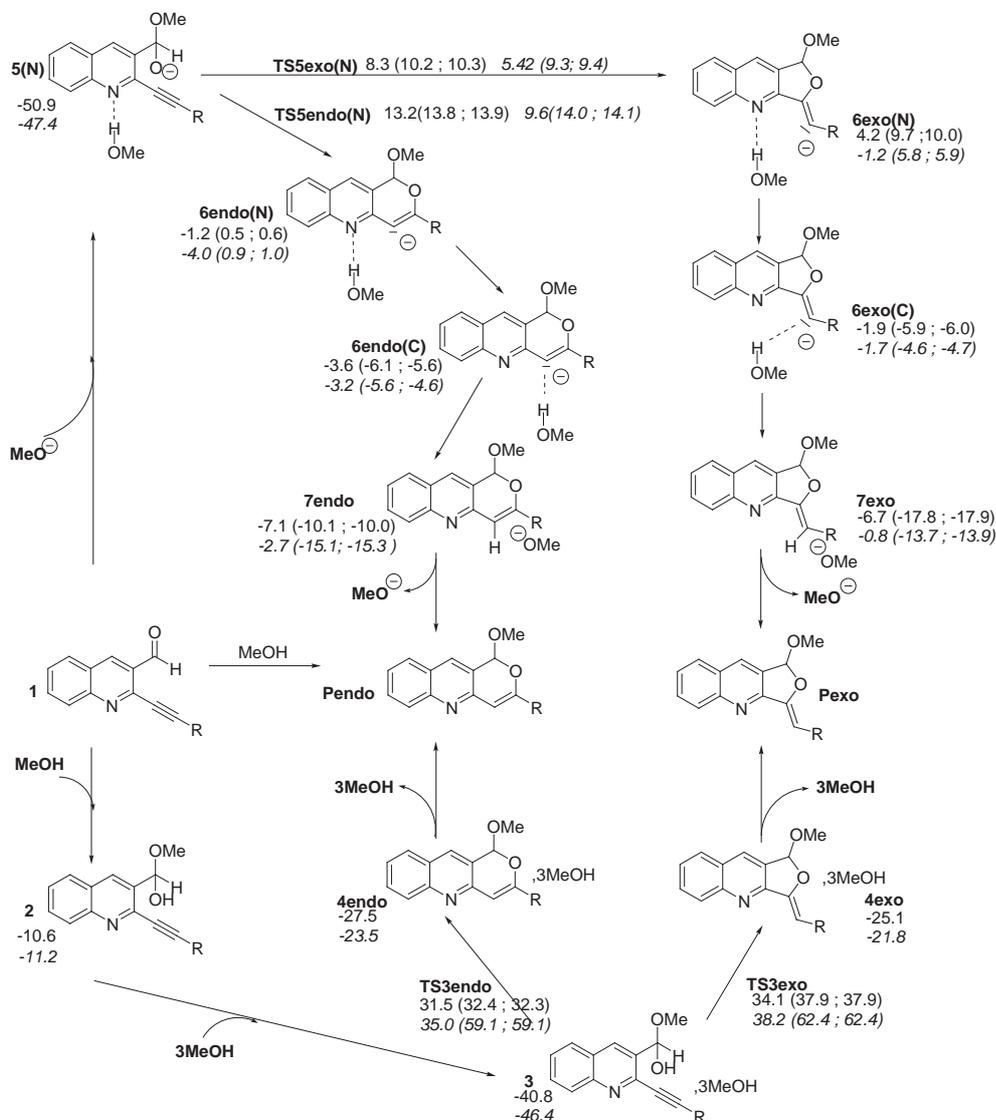


FIG. 6.6 – Mécanismes proposés. Les énergies indiquées sont en  $\text{kcal.mol}^{-1}$ , évaluées au niveau B3LYP/6-31+G(d,p) pour le mécanisme basique et au niveau B3LYP/6-31G(d,p) pour le mécanisme neutre. Les données entre parenthèses correspondent aux calculs d'énergie libre en milieu continu (PCM ; C-PCM). Les données pour le substituant phényle sont en italique, tandis que pour le substituant  $\text{CH}_2\text{OMe}$  elles ne le sont pas.

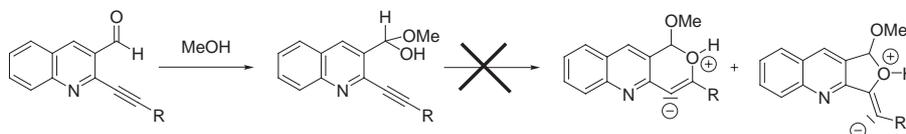


FIG. 6.7 – La formation d’intermédiaires zwiterioniques n’est pas possible

Nous avons commencé par étudier la réaction en phase gaz, en l’absence de molécule de méthanol. Nous avons déterminé un chemin réactionnel, permettant de convertir le réactif **1Ph** en produit **5-*exo*** avec une barrière de  $55,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . L’ajout d’une molécule de méthanol de manière explicite pour soutenir le transfert d’hydrogène de l’hydroxyl au carbone réduit cette barrière à  $35,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Ces résultats sont prometteurs quand à la stabilisation de la réaction par le solvant. Cependant, la double liaison du produit obtenu est de stéréochimie inverse à celle obtenue expérimentalement ! Nous ne considérerons plus cet isomère par la suite.

Pour obtenir l’isomère voulu à partir de **2**, il faut introduire une chaîne de molécules de méthanol permettant de transférer le proton de l’hydroxyl de l’hémiacétal au carbone acétylénique. Il faut trois molécules de solvant pour réaliser une telle chaîne<sup>1</sup> et caractériser les états de transition entre **3** et **Pendo** ou **Pexo**. Les structures de ces états de transition sont représentées fig.6.8.

L’énergie d’activation correspondant à ces états de transition est de  $30$  à  $38 \text{ kcal.mol}^{-1}$  au niveau B3LYP/6-31G(p,d). Quelque soit le substituant, le produit obtenu est le produit **Pendo**, que ce soit selon des considérations thermodynamiques ou cinétiques. Ce modèle est donc insuffisant pour rendre compte de la différence de régiosélectivité selon le substituant. De plus, les énergies d’activation sont assez élevées. Nous avons alors intégré les effets de solvant espérant qu’ils induiraient une différenciation de la réactivité en fonction du substituant. La pre-

<sup>1</sup>Les chaînes de quatre molécules n’ont pas permis de caractériser des états de transition connectant **3** et les produits **Pendo** et **Pexo**

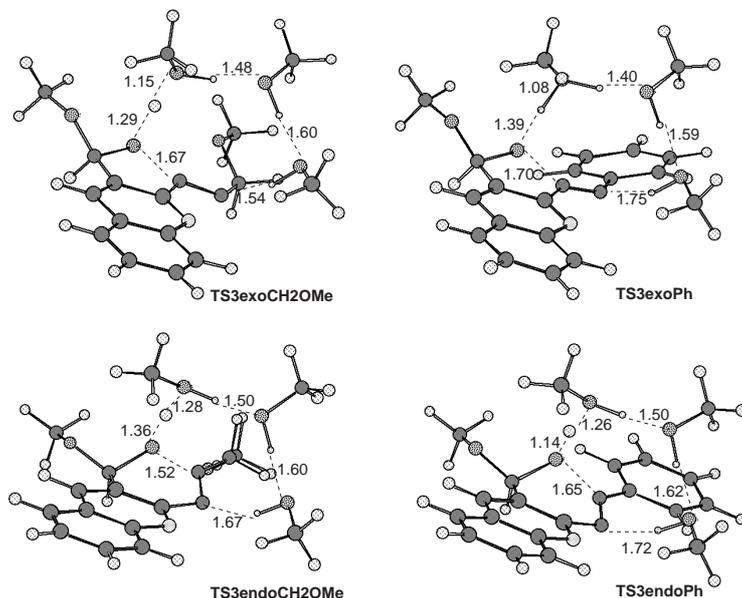


FIG. 6.8 – Structures des états de transition au niveau B3LYP/6-31G(p,d). Les distances sont en Å et les angles en degré.

mière méthode utilisée pour modéliser ces effets de solvant est la modélisation du solvant comme un milieu continu (méthode PCM, C-PCM). La deuxième méthode est une approche supermoléculaire. Elle consiste à inclure un certain nombre de molécules de méthanol de manière explicite et de traiter alors ce système par une méthode semi-empirique (PM3). Aucune de ces deux méthodes n'a permis de réduire la barrière d'énergie d'activation de manière significative. Par contre, les effets de solvant ne sont pas les mêmes selon le substituant utilisé. En effet, inclure le solvant sous forme d'un milieu continu augmente la barrière d'énergie libre de 1-5 kcal.mol<sup>-1</sup> pour **CH<sub>2</sub>OMe** et d'environ 20 kcal.mol<sup>-1</sup> pour **Ph**, atteignant ainsi par exemple 62,4 kcal.mol<sup>-1</sup> pour **TS3exoPh**. Ces résultats peuvent être interprétés par la déstabilisation due aux interactions entre la chaîne de méthanols et le groupement aryl non polaire. Mais les hautes barrières énergétiques ne reflètent pas les données expérimentales : la réaction est quantitative au bout de 12 heures à température ambiante. De plus, la régiosélectivité n'est tou-

jours pas bien mimée.

Passons à la seconde méthode de modélisation du solvant en incluant 46 molécules de méthanol de manière explicite au niveau PM3. Les barrières d'activation sont extrêmement élevées, atteignant même  $80,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$  ! (fig.6.9).

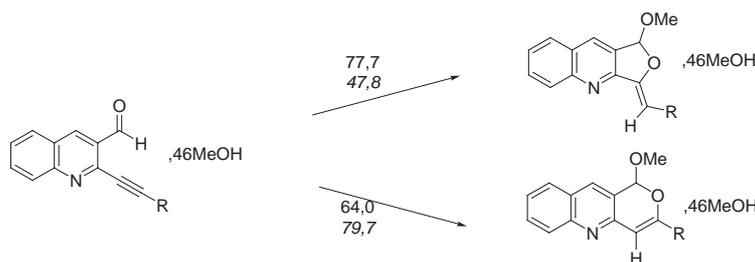


FIG. 6.9 – Energie d'activation estimée au niveau PM3, en  $\text{kcal.mol}^{-1}$ . Les données en italique correspondent au substituant **Ph**.

Par contre, ce modèle supermoléculaire met en exergue une différence de réactivité entre les deux substituants. Pour le substituant **Ph**, la réaction **exo** est fortement défavorisée, par une importante augmentation de l'énergie d'activation tandis que la réaction **endo** est nettement moins défavorisée. Il y a  $31,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$  de différence entre les deux états de transition en faveur de la réaction **endo**. Pour le substituant **CH<sub>2</sub>OMe**, la différence d'énergie entre les deux états de transition augmente également, pour atteindre  $13,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$  en faveur de la réaction **exo**. Dans le modèle supermoléculaire, nous avons donc réussi à reproduire la régiosélectivité observée expérimentalement. Dans les deux cas, l'état de transition le plus bas présente un réarrangement important de la chaîne de méthanol entre le modèle DFT et le modèle supermoléculaire : la chaîne de méthanol est relaxée, avec des liaisons hydrogènes plus longues (fig.6.10).

L'introduction d'un grand nombre de molécules de méthanol permet donc de reproduire la sélectivité mais l'amplitude trop importante des barrières énergétiques nous pousse à chercher un autre mécanisme, moins coûteux énergétiquement.

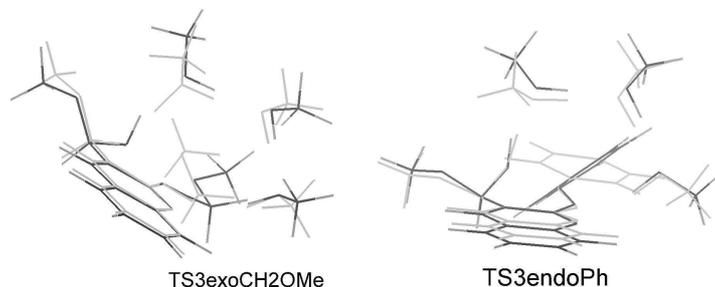


FIG. 6.10 – Comparaison entre les structures B3LYP (grisées) et les structures PM3 pour **TS3exoCH<sub>2</sub>OMe** et **TS3endoPh**.

#### 6.4.4 Mécanisme basique

Expérimentalement, la présence d'une base est nécessaire au bon déroulement de la réaction. Pour mimer le milieu basique, l'hémiacétal est déprotoné (espèce **5**). Ensuite, pour permettre la protonation du carbone acétylénique du "bon" côté, nous avons ajouté une molécule de méthanol, liée à la partie quinolinique par une liaison hydrogène avec l'azote (**5(N)**). L'analyse des charges montre une plus grande polarisation de la triple liaison pour les composés **5(N)** que pour les composés **3** du mécanisme neutre<sup>2</sup>. Avec le substituant **Ph**, le carbone Cendo porte une charge positive de 0,18e tandis que le carbone Cexo porte une charge négative de -0,07e. Inversement, avec le substituant **CH<sub>2</sub>OMe**, le carbone Cexo est chargé positivement de 0,14e et le carbone Cendo est chargé négativement avec une charge de -0,09e. Ces charges préfigurent la régiosélectivité observée.

Ensuite, nous avons caractérisé les états de transition connectant **5(N)** et **6(N)** (fig. 6.11). Notons tout d'abord la stabilité remarquable des composés **6(N)** : ces intermédiaires portent une charge négative sur un des deux carbones de l'ancienne triple liaison, et cette charge ne

<sup>2</sup>Pour les composés **3**, la différence de charge entre les deux carbones de la triple liaison n'est généralement pas significative. Le carbone Cendo est toujours polarisé positivement.

capte pas spontanément le proton de la molécule de méthanol voisine ! Cette stabilité est augmentée d'environ 3 à 5 kcal.mol<sup>-1</sup> en présence du substituant **Ph** qui permet une meilleure délocalisation de la charge. Comparées au mécanisme neutre, les barrières obtenues sont clairement plus basses. Elles atteignent 5 et 7 kcal.mol<sup>-1</sup> pour la réaction **exo**, pour respectivement **TS5exo(N)Ph** et **TS5exo(N)CH<sub>2</sub>OMe**. Quelquesoit le substituant, elles sont plus élevées pour la réaction **endo** (9 kcal.mol<sup>-1</sup> pour **TS5endo(N)Ph** et 13 kcal.mol<sup>-1</sup> pour **TS5endo(N)CH<sub>2</sub>OMe**). La comparaison de ces énergies d'activation avec les énergie de réaction montre que la réaction **exo** est une réaction sous contrôle cinétique alors que la réaction **endo** est une réaction sous contrôle thermodynamique.

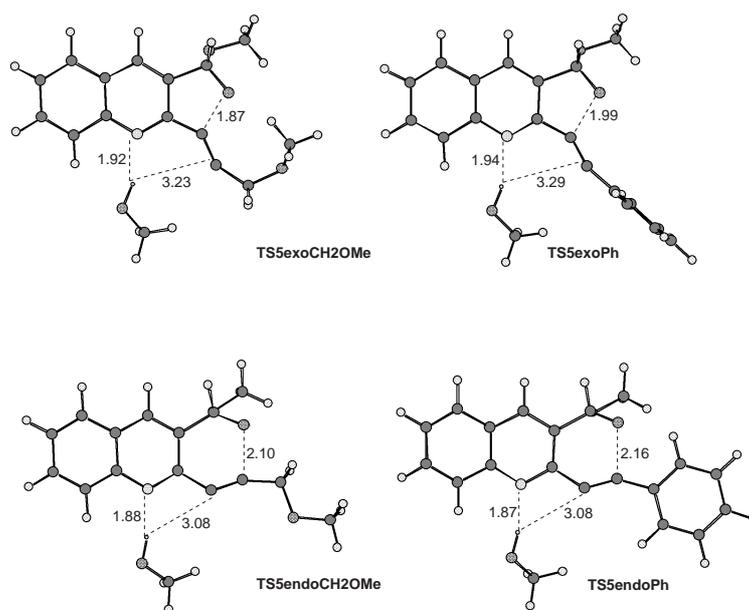


FIG. 6.11 – Structures des états de transition au niveau B3LYP/6-31G(p,d). Les distances sont en Å et les angles en degré.

Comme précédemment, nous avons ensuite analysé plus en détail les effets de solvant. Pour commencer, nous avons étudié l'influence du site de solvation par une molécule ou deux molécules de méthanol explicite au niveau DFT, puis nous avons pris en compte le solvant de manière macroscopique par les modèles continus PCM et C-PCM. Les

		N	O	O et N	N et C
<b>TS5endoCH<sub>2</sub>OMe</b>	$\Delta E^\ddagger$	13,2	16,0	15,0	19,6
	$r_{CO}$	2,09	1,86	1,91	2,40
<b>TS5endoPh</b>	$\Delta E^\ddagger$	9,6	13,9	12,5	18,6
	$r_{CO}$	2,16	1,97	1,82	2,32
<b>TS5exoCH<sub>2</sub>OMe</b>	$\Delta E^\ddagger$	8,3	13,0	12,4	15,3
	$r_{CO}$	2,04	1,71	1,77	2,02
<b>TS5exoPh</b>	$\Delta E^\ddagger$	5,4	9,8	9,2	15,3
	$r_{CO}$	1,99	1,78	1,82	2,13

TAB. 6.3 – Energie d’activation  $\Delta E^\ddagger$  en kcal.mol<sup>-1</sup> et distance  $r_{CO}$  en Å pour les états de transition **TS5** en fonction du site de solvation au niveau B3LYP/6-31+G(d,p)

résultats obtenus pour les énergies d’activation sont rassemblés dans le tableau 6.3.

La solvation de l’oxygène chargé négativement de l’hémiacétal déprotoné **5** plutôt que la solvation de l’azote permet une meilleure stabilisation des intermédiaires **5** par délocalisation de la charge anionique. Les états de transition sont plus tardifs : les énergies d’activation sont plus importantes d’environ 4 à 5 kcal.mol<sup>-1</sup> et la distance C-O dans les structures des états de transition sont diminuées d’environ 0,2 Å. Les mêmes constatations peuvent être faites quand deux molécules de méthanol sont ajoutées, que ce soit l’une solvant l’azote et l’autre solvant un des deux carbones acétyléniques ou bien l’une solvant l’azote et l’autre solvant l’oxygène de l’hémiacétal déprotoné. La voie **exo** est toujours favorisée sous contrôle cinétique, quel que soit le substituant. L’utilisation des modèle C-PCM ou PCM sur les intermédiaires et les états de transition solvatés sur l’azote conduit à des résultats très similaires, ce qui montre que ce modèle peut rendre compte de la stabilisation d’un alcoolate par un solvant polaire comme le méthanol.

Reste ensuite à étudier l’étape de transfert de proton. Le produit **7** est fortement stabilisé par le solvant. Comme précédemment, le substituant **Ph** permet une meilleure délocalisation de la charge négative.

Cette stabilisation accrue ainsi que des barrières plus faibles plaide en faveur d'un contrôle thermodynamique pour ce substituant, tandis que la réaction serait sous contrôle cinétique pour **CH<sub>2</sub>OMe** (cf. fig. 6.6).

## Conclusion

Cette étude théorique d'une réaction tandem d'acétalisation/cyclisation n'a certes pas permis d'expliquer la différence de réactivité observée expérimentalement. Mais, elle a montré la nécessité de développer des méthodes prenant en compte explicitement le solvant, aussi bien en tant que solvant qu'en tant que réactif. Les méthodes statiques ne permettent pas de prendre en compte l'aspect dynamique de la réorganisation de la sphère de solvation ou la flexibilité de la supermolécule solvant+réactif. Ce sont de tels systèmes qui nécessitent un traitement dynamique, ce qui demeure un réel défi (cf. chap 4). Nous montrerons dans la suite de cette thèse comment nous releverons de tels défis.



# 7

## LA RÉACTION DE PAUSON-KHAND

---

### Introduction

La réaction de Pauson-Khand<sup>124</sup> est une réaction de cycloaddition [2+2+1] entre un alcyne, un alcène et le monoxyde de carbone conduisant en une seule étape à une  $\alpha, \beta$ -cyclopenténone, comme illustré par l'exemple fig.7.1. Initialement, le catalyseur de cette réaction organique est l'octacarbonyldicobalt ( $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ ).

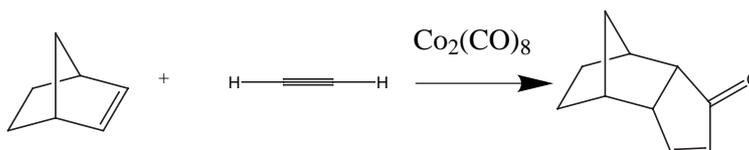


FIG. 7.1 – Exemple de réaction de Pauson-Khand

Quand l'alcyne et l'alcène engagés sont substitués, le contrôle de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité de cette réaction devient crucial. Ainsi, il y a eu récemment de plus en plus de recherches pour développer aussi bien l'efficacité que la sélectivité des catalyseurs à base de cobalt.<sup>125-128</sup> A l'aide de différents ligands chiraux associés à l'un ou l'autre des atomes de cobalt, des progrès significatifs ont été réalisés. Mais des catalyseurs efficaces et permettant une induction asymétrique

sont toujours rares. A notre connaissance, les seules contributions dans ce domaine sont celles de Hiroi *et coll.*, avec le binap bisphosphane,<sup>125,126</sup> et Buchwald *et coll.*, avec un biphosphite dérivé du binaphtyl.<sup>129</sup> Seule l'asymétrie axiale semble donner une énantiosélectivité appréciable pour la réaction de Pauson-Khand.

Il convient de comprendre au mieux le mécanisme pour imaginer des ligands chiraux permettant d'améliorer la sélectivité. Le mécanisme proposé par Magnus et son équipe est désormais largement accepté,<sup>130</sup> même si les intermédiaires n'ont pas tous été mis en évidence expérimentalement. Des études mécanistiques théoriques ont permis d'affiner la compréhension de ce mécanisme (fig. 7.2),<sup>131-135</sup>

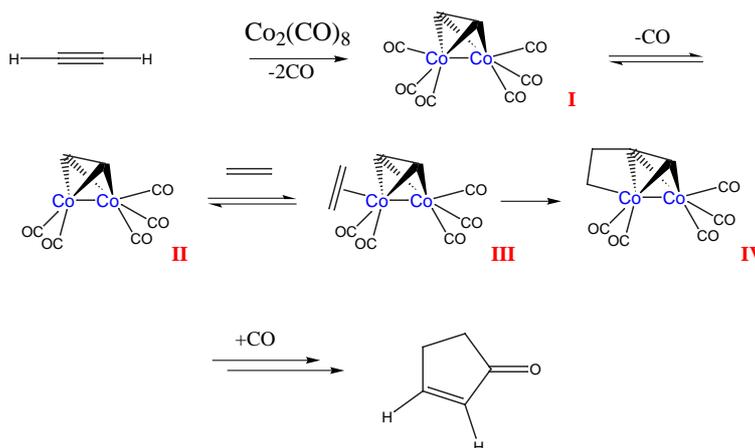


FIG. 7.2 – Les premières étapes de la réaction de Pauson-Khand entre l'acétylène et l'éthylène catalysée par  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$

Nous nous sommes intéressés à deux grands axes :

- le contrôle de la sélectivité grâce à des ligands chiraux, en collaboration avec S. Gibson (Imperial College, Londres) et Y. Gimbert ;
- les étapes de dissociation, en collaboration avec Y. Gimbert et D. Lesage (Paris), à travers la calibration d'une source d'ionisation électrospray.

L'étude théorique de certaines étapes du mécanisme de la réaction

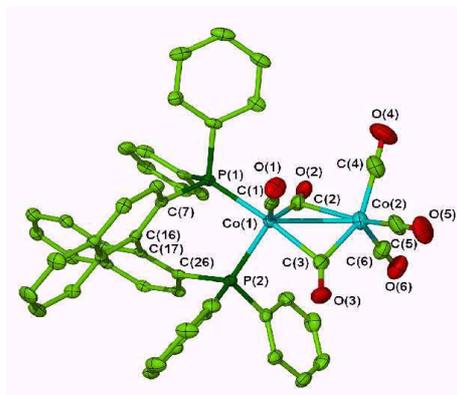
de Pauson-Khand a été réalisé au niveau DFT. La majorité des calculs ont été réalisés avec le programme Gaussian03<sup>12</sup> en utilisant la fonctionnelle B3LYP,<sup>13</sup> les pseudopotentiels non-relativistes de Hay et Wadt LANL2DZ<sup>15</sup> pour le cobalt et la base de Dunning double zêta D95,<sup>136</sup> augmentée d'un jeu de polarisation pour les atomes autres que H et Co. Cette base a déjà prouvée son efficacité<sup>131-134</sup> et sera notée LANL2DZ\*. Pour gagner en rapidité, les calculs impliquant les plus gros systèmes ont été réalisés avec le programme Quickstep<sup>6</sup> faisant parti du logiciel CP2K.<sup>2</sup> Ce sont également des calculs DFT, utilisant la fonctionnelle BLYP<sup>7,88</sup> et réalisés selon l'approche GPW.<sup>19</sup> Les pseudopotentiels utilisés sont les pseudopotentiels de Goedecker, Teter et Hutter.<sup>16,17</sup> La base gaussienne associée est de qualité double zêta, polarisée pour tous les atomes sauf le cobalt. La base d'ondes planes auxiliaire est définie par une énergie de cut-off de 300Ry et une boîte de (18Å)<sup>3</sup>.

## 7.1 Contrôle de la sélectivité

### 7.1.1 Résultats expérimentaux et problématique

Susan Gibson *et coll.* ont commencé une étude visant à comprendre comment les ligands chélates phosphines ayant une chiralité axiale peuvent favoriser l'efficacité des catalyseurs au di-cobalt et les rendre sélectifs.<sup>128</sup> Pour commencer, ils ont examiné l'interaction entre les bi-phosphanes chirals et l'octacarbonyl de bicobalt(0). Les études cristallographiques ont montré que ce ligand chélate un seul des deux atomes de cobalt (fig. 7.3). De plus, des études par RMN <sup>31</sup>P suggèrent que ce complexe est bien un catalyseur de la réaction de Pauson-Khand.

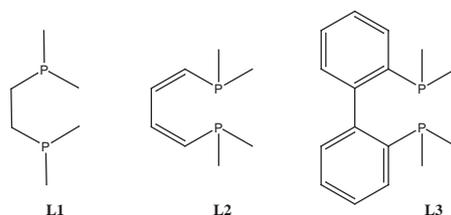
L'addition d'une série d'alcyne sur ce complexe conduit à un produit où, d'après des études cristallographiques, le ligand binap chélate toujours un seul des deux cobalts. Ces observations prennent à contre pied les structures hypothétiques proposées par Hiroi<sup>125,126</sup> ou Buchwald<sup>129</sup> qui supposent que ce type de ligand est pontant. Les adduits

FIG. 7.3 – Structure cristallographique du  $\text{binap}(\text{PPh}_2)_2\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 

catalyseur/alcyne ont été isolés sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. L'analyse du mélange par RMN  $^{31}\text{P}$  de ces mélanges met en évidence une interconversion entre les deux diastéréoisomères dans les conditions standards de la réaction de Pauson-Khand. Cette interconversion est d'autant plus rapide que la pression de CO est grande et la température élevée.<sup>128</sup> C'est à ce mécanisme d'interconversion que nous nous sommes intéressés, sa compréhension étant primordiale pour l'amélioration de la stéréosélectivité de la réaction de Pauson-Khand.

### 7.1.2 Stratégie mise en œuvre

Pour pouvoir analyser au mieux le rôle du ligand chélate **L0**, nous avons utilisé trois ligands différents, **L1**, **L2** et **L3**, représentés fig.7.4.

FIG. 7.4 – Ligands utilisés pour modéliser le ligand **L0** ( $\text{binap}(\text{PPh}_2)_2$ ).

### 7.1.3 Mécanisme d'isomérisation proposé

Les calculs DFT au niveau B3LYP/LANL2DZ\* sur les adduits catalyseur/propyne nous ont conduit à proposer le cycle mécanistique suivant pour l'isomérisation des adduits catalyseur/alcyne (fig.7.5) :

- incorporation d'une molécule de CO, favorisée par la pression de CO imposée expérimentalement ;
- ouverture du chélate ;
- rotation de l'alcyne d'une position perpendiculaire à l'axe Co-Co à une position parallèle à l'axe Co-Co ;
- élimination d'une molécule de CO et obtention de l'autre isomère.

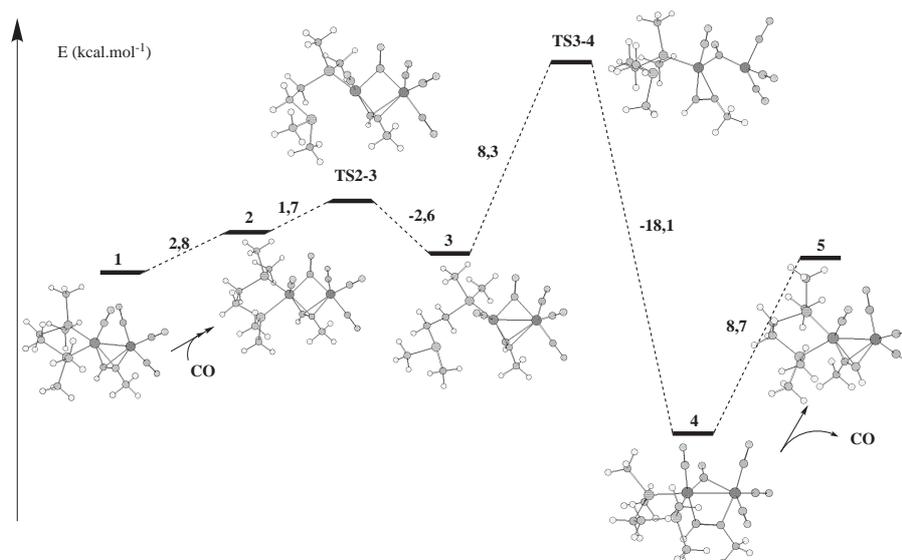


FIG. 7.5 – Mécanisme proposé pour l'isomérisation des adduits catalyseur/propyne. Les énergies sont indiquées en  $\text{kcal.mol}^{-1}$

Les énergies de réaction de chacune de ces étapes pour chaque ligand modèle sont répertoriés dans le tableau 7.1. Pour commencer, l'addition d'un monoxyde de carbone supplémentaire ( $1 \rightarrow 2$ ) n'est pas très coûteux énergétiquement ( $\sim 2\text{kcal.mol}^{-1}$ ). Ensuite, il permet l'accès à une forme plus stable, dans lequel l'alcyne est parallèle à l'axe Co-Co

(4). La rotation de l'alcyne est facilitée par l'ouverture d'une des deux liaisons Co-P et passage par l'intermédiaire **3**.

D'après les calculs DFT, l'isomère **1** de  $\text{Co}_2\text{CO}_4\text{L}$  est plus stable que l'isomère **5**, ce qui correspond aux résultats expérimentaux.<sup>128</sup>

	<b>L1</b>	<b>L2</b>	<b>L3</b>	<b>L3</b>
<b>1</b> → <b>2</b>	2,8	2,2	2,5	(-8,0)
<b>2</b> → <b>3</b>	-0,9	-0,5	-0,4	(5,9)
<b>3</b> → <b>4</b>	-9,8	-12,4	-12,9	(-15,2)
<b>4</b> → <b>5</b>	8,7	10,8	10,8	(18,5)
<b>5</b> → <b>1</b>	-0,9	-0,2	0,0	(-1,2)

TAB. 7.1 – Energie de réaction en  $\text{kcal.mol}^{-1}$  de chaque étape du cycle proposé en fonction du ligand modèle au niveau B3LYP/LANL2DZ\* sauf pour les données entre parenthèses, obtenues au niveau BLYP/GTH-DZVP.

Les énergies d'activation de l'ouverture de la liaison Co-P et de la rotation de l'alcyne sont rapportées dans le tableau 7.2. Nous n'avons pas pu les déterminer pour le complexe comportant le ligand **L3**, le grand nombre d'atomes rendant réhhibitoire l'utilisation des méthodes d'optimisation pour déterminer les états de transition. L'ouverture de la liaison Co-P est aisée ( $E^\ddagger = 1,7\text{kcal.mol}^{-1}$ ). La rotation est tout à fait accessible aux températures permettant l'isomérisation expérimentalement<sup>128</sup> (à partir de  $50^\circ\text{C}$  sous pression de CO), avec une barrière d'activation de 8,3 à 10,3  $\text{kcal.mol}^{-1}$ .

	<b>L1</b>	<b>L2</b>	<b>L3</b>
<b>2</b> → <b>3</b>	1,7	1,7	-
<b>3</b> → <b>4</b>	8,3	10,3	-

TAB. 7.2 – Energie d'activation pour les étapes d'ouverture de la liaison Co-P et pour la rotation de l'alcyne, en  $\text{kcal.mol}^{-1}$ , évaluée au niveau B3LYP/LANL2DZ\*.

Quelques éléments de structure de complexes de type **1** sont rassemblés dans le tableau 7.3. Nous pouvons comparer la structure cris-

tallographique obtenue expérimentalement<sup>128</sup> aux structures obtenues avec différents ligands (**L1**, **L2** et **L3**), différents alcynes (HC≡CMe et HC≡CCO<sub>2</sub>Me).

L	alcyne	Co(1)-Co(2)	Co(1)-P(1)	Co(2)-P(2)	Δ Co-P
<b>L0</b>	HC≡CCO <sub>2</sub> Me	2,5126( <i>10</i> )	2,2550( <i>15</i> )	2,2017( <i>15</i> )	0,053
<b>L1</b>	HC≡CMe	2,47	2,29	2,21	0,08
<b>L1</b>	HC≡CMe	(2,43)	(2,11)	(2,07)	(0,04)
<b>L2</b>	HC≡CMe	2,47	2,30	2,20	0,1
<b>L2</b>	HC≡CCO <sub>2</sub> Me	2,47	2,29	2,22	0,07
<b>L3</b>	HC≡CMe	2,46	2,28	2,20	0,08

TAB. 7.3 – Comparaison des données géométries entre les résultats cristallographiques (en italique), les résultats théoriques au niveau B3LYP/LANL2DZ\* et les résultats théoriques au niveau BLYP/GTH (entre parenthèses) pour l'isomère majoritaire de LCo<sub>2</sub>(CO)<sub>4</sub>alcyne. Les distances sont données en Å.

Cette comparaison donne des indications pour choisir au mieux ligand et niveau de calcul. Tout d'abord, pour poursuivre l'étude, choisir **L2** comme modèle de **L0** associé à la méthode B3LYP/LANL2DZ\* est donc un bon compromis. Ensuite, les calculs B3LYP/LANL2DZ\* ont déjà montré leur efficacité. Mais ils risquent d'atteindre leurs limites pour une étude détaillée du cycle mécanistique et des réactions parasites pour un substrat typique des réactions intramoléculaires. Les calculs BLYP/GTH sont très efficaces et permettent d'étudier les intermédiaires réactionnels d'un cycle catalytique mettant en jeu des espèces comportant une centaine d'atomes (cf. 5). Cependant, les bilans énergétiques ainsi que les comparaisons géométriques montrent que la méthode BLYP/GTH-DZVP proposée ici surestime la force des liaisons Co-ligand. Des études préliminaires ont montré qu'une amélioration possible est de diminuer la taille du coeur du pseudopotentiel associé au cobalt, en passant de 9 électrons de valence à 17.

## 7.2 La dissociation de ligands, une étape clé

La dissociation du ligand carbonyl est la première étape du mécanisme de la réaction de Pauson-Khand (cf.fig7.2). Tous les ligands carbonyls du complexe intermédiaire **I** ne sont pas équivalents. Les deux dans l'axe Co-Co sont appelés "axiaux", les autres "équatoriaux" comme indiqué fig.7.6.

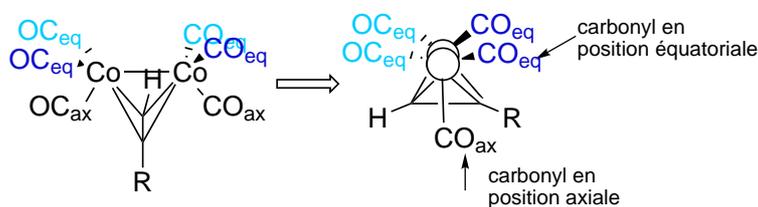


FIG. 7.6 – Nomenclature des ligands des complexes intermédiaires de la réaction de Pauson-Khand

Les calculs B3LYP/LANL2DZ\* ont conduit aux résultats suivants :

- l'enthalpie de dissociation à 0K d'un CO équatorial est de 26,3 kcal.mol<sup>-1</sup>
- l'enthalpie de dissociation à 0K d'un CO axial est de 37,9 kcal.mol<sup>-1</sup>

Ces valeurs ne sont pas utilisables intrinsèquement. En effet, la réaction se déroule expérimentalement à température ambiante, non pas à 0K. Non seulement la valeur de l'enthalpie n'est pas celle qui gouverne la réaction expérimentalement, mais en plus, nous ne prenons pas en compte l'entropie. Or dans des réactions comme celle ci conduisant à la production d'une mole de gaz, elle peut être le moteur de la réaction. Par contre, ces valeurs peuvent être discutées par comparaison. En effet, l'influence de la température et de l'entropie de réaction que nous n'avons pas pris en compte sont probablement similaires dans les deux cas. Etant donnée la grande différence entre les deux enthalpies de réaction (>10 kcal.mol<sup>-1</sup>), nous pouvons affirmer que *c'est le ligand*

*équatorial qui se dissocie le plus facilement.* Cette étape préliminaire conditionne l'étape suivante : la coordination de l'alcène. Or, le site de coordination de l'alcène peut être un facteur gouvernant la régiochimie de la réaction de cyclisation. Par conséquent, une compréhension fine de la dissociation des ligands carbonyles est nécessaire. Elle exige d'utiliser aussi bien des outils théoriques qu'expérimentaux.

Au point de vue expérimental, le coût énergétique du départ d'un ligand CO peut être mesuré par des techniques pointues de spectrométrie de masse développées par Baer<sup>137-139</sup> ou par Armentrout.<sup>140,141</sup> Mais ces techniques sont peu accessibles et ne peuvent pas a priori s'appliquer à l'étude de complexes volumineux tels les intermédiaires modèles de la réaction de Pauson-Khand. Par contre, ces intermédiaires peuvent être étudiés en spectrométrie de masse dans un appareil à triple quadrupôle couplé à une source électrospray.<sup>142</sup> Cependant, les conditions d'ionisation ne sont pas suffisamment maîtrisées pour pouvoir mesurer le coût énergétique de dissociation d'un ligand via des études CID (Collision Induced Dissociation).<sup>140,141</sup>

Pour répondre à ce problème, l'équipe de E. De Pauw en collaboration avec celle de K. Vékey a commencé à développer une technique de calibration en énergie déposée de ce type de source.<sup>143,144</sup> Cette technique a ensuite été améliorée et étendue à d'autres systèmes par J.-C. Tabet *et coll.*<sup>145</sup> Nous cherchons à étendre maintenant cette calibration à des systèmes organométalliques en collaboration avec Y. Gimbert et l'équipe de J.-C. Tabet (Paris). Une fois validée, nous pourrons l'utiliser pour mesurer le coût énergétique et la cinétique de la dissociation d'un ligand carbonyle d'un complexe modèle de la réaction de Pauson-Khand.

### 7.3 Calibrer une source électrospray

La formation d'un spectre de masse peut se décomposer en trois étapes :

1. formation et/ou excitation de l'ion moléculaire en phase gaz,

2. fragmentation (unimoléculaire) de cet ion moléculaire,
3. identification puis détection des ions produits.

Suivant leurs conditions de formation, et leur "histoire", les ions présents dans un spectromètre de masse ont une certaine quantité d'énergie interne. Plus précisément, ils ont une certaine distribution en énergie interne.

Cette distribution en énergie interne a une profonde influence sur le spectre obtenu,<sup>146</sup> comme illustré fig.7.7. Si des ions ont une énergie interne élevée, une proportion importante se fragmentera, le spectre présentera de nombreux pics correspondant à divers ions fragments abondants. Par contre, s'ils ont une énergie interne faible, les ions moléculaires ne se fragmenteront pas ou peu.

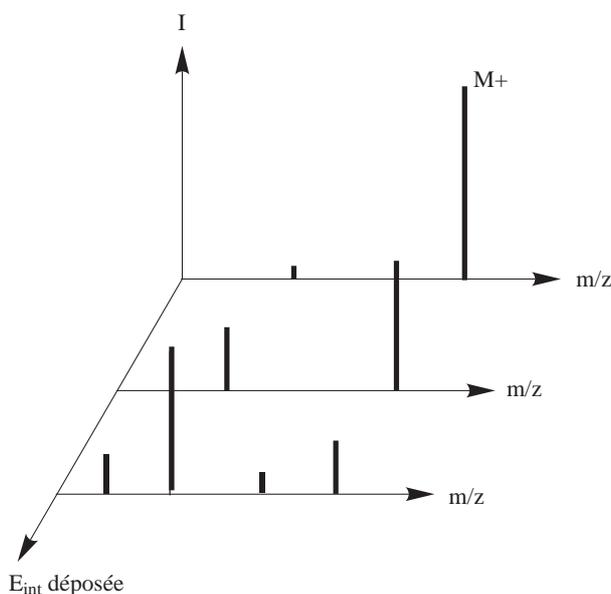


FIG. 7.7 – Spectre de masse obtenu en fonction de l'énergie interne déposée sur l'ion moléculaire  $M^+$ .

Dans une source électrospray (fig.7.8), le paramètre principal permettant de contrôler la déposition d'énergie sur les ions est la tension de cône appliquée (ou tension de l'échantillonneur).

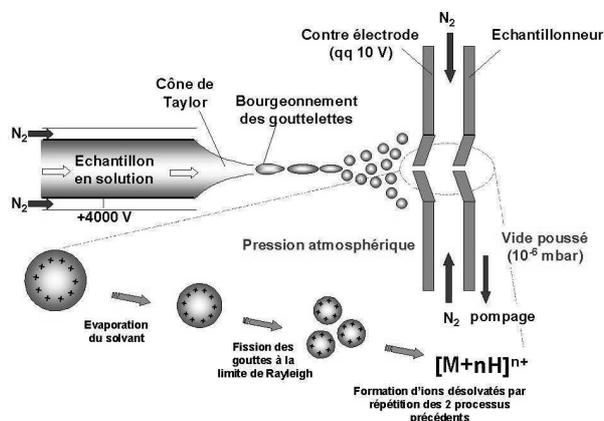


FIG. 7.8 – Schéma de principe d'une source électrospray.

### 7.3.1 La méthode du rendement en ion survivant

Expérimentalement, nous pouvons mesurer l'intensité du pic de l'ion Moléculaire  $I_{M+}$  et la somme des intensités des pics des ions Fils  $I_{F+}$ . Le rendement en ion parent survivant est alors donnée par :

$$Y = \frac{I_{M+}}{I_{M+} + I_{F+}}$$

Cette grandeur expérimentale est directement liée à la cinétique des réactions de fragmentation et donc à la distribution en énergie interne déposée au cours de l'ionisation ainsi qu'à l'énergie d'activation  $E_a$  de ces réactions.

Pour calibrer la source, nous simulerons  $Y$  par un rendement théorique  $Y_{theo}$  en fonction d'une distribution énergétique  $P(E; T_{car})$  gaussienne<sup>143</sup> caractérisée par une valeur moyenne  $E$  et une largeur liée à la température caractéristique  $T_{car}$ <sup>1</sup>. Quand  $Y = Y_{theo}(P(E; T_{car}))$  alors

<sup>1</sup>Cette température caractéristique est celle qu'aurait le système s'il était en équilibre thermique et s'il avait la même distribution d'énergie interne. Mais elle ne représente pas la température de la population d'ions moléculaires en sortie de source. Dans les conditions de spectrométrie de masse, l'équilibre thermique n'est pas réalisé, et par conséquent, la température n'est pas définie.

la distribution déposée par la source est supposée être  $P(E; T_{car})$ . Pour pouvoir simuler  $Y_{theo}$ , il faut être capable de simuler la cinétique de chacune des réactions via la théorie RRK voire RRKM<sup>147-149</sup> et donc connaître les énergies d'activation de chaque réaction et si possible connaître les modes de vibration de chaque réactif et état de transition. De plus, nous supposons que<sup>143</sup> :

- Tous les ions sont produits à l'état fondamental, déjà sous forme ionique en solution.
- L'énergie interne est exclusivement vibrationnelle quel que soit l'ion et est équirépartie entre les différents modes vibrationnels<sup>2</sup>. Cette équipartition permet de corréler énergie interne moyenne et température caractéristique. Un seul de ces deux paramètres sera donc nécessaire pour définir la distribution d'énergie interne.

Pour utiliser la calibration pour mesurer une énergie d'activation, nous simulerons ensuite  $Y_{theo}$  en fonction de cette énergie d'activation, la distribution d'énergie  $P$  étant donnée par la calibration. Il faut bien sûr qu'une seule énergie d'activation soit inconnue dans le processus de fragmentation pour que nous puissions la déterminer simplement.

### 7.3.2 Etat des lieux

La première calibration d'une source électrospray a été réalisée par l'équipe de De Pauw<sup>143</sup> sur des sels de pyridinium. En collaboration avec l'équipe de K. Vékey, ils ont affiné leurs hypothèses de travail, ils ont validé la calibration obtenue par comparaison avec d'autres méthodes et montrer que cette calibration pouvait également être appliquée à l'étude d'un peptide, la leucine enképhaline.<sup>144</sup> Cette étude a ensuite été étendue par l'équipe de J.-C. Tabet à des systèmes présentant une fragmentation avec réarrangement.<sup>145</sup> Via une étude détaillée sur différents peptides, elle a ensuite aboutie à une équation de calibration :

$$E_{int} = (-480.10^{-9} \times DOF + 405.10^{-6})T_{source}V_{cone} + E_{therm}(T_{source})$$

<sup>2</sup>Autrement dit, ces différents modes sont en "équilibre thermique"

L'énergie interne moyenne déposée  $E_{int}$  est une fonction linéaire de la tension de cône  $V_{cne}$ , dépendant de la température de la source et du nombre de degrés de liberté du système. L'énergie interne moyenne déposée à tension de cône nulle est une distribution d'énergie de type thermique à la température de la source.

Maintenant, nous cherchons à étendre cette calibration à des systèmes organométalliques, en vue de l'utiliser ensuite pour des études mécanistiques de la réaction de Pauson-Khand. Nous avons donc choisi des systèmes modèles, simples, avec si possible une seule voie de fragmentation. Nous avons choisi d'étudier les complexes  $M(CO)_5CN^-$  et  $M(CO)_5CH_2CN^-$  avec  $M=Cr, Mo, W$ .

### 7.3.3 Mesurer $Y$

Les complexes étudiés sont obtenus à partir des complexes  $M(CO)_6$  par échange de ligand dans l'acétonitrile ( $100ng.mL^{-1}$ ) en présence de  $NaCN$  ( $100ng.mL^{-1}$ ). Nous avons réalisé les spectres ESI-MS à Paris en collaboration avec D. Lesage. Ils ont été effectués avec une vitesse d'injection de  $2000\mu L.h^{-1}$  et en présence de 2% de TEA. Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence des complexes issus du chrome. Par contre, nous avons pu observer trois ions moléculaires :  $Mo(CO)_5CN^-$ ,  $W(CO)_5CN^-$  et  $W(CO)_5CH_2CN^-$ . Nous avons pu également observé les ions fils correspondants issus de la première et deuxième dissociation de CO au fur et à mesure que la tension de cône était augmentée. Au delà de 20V, l'ion parent n'est plus détecté. A très faible tension de cône,  $W(CO)_6CH_2CN^-$  est également détectée. Cette espèce donne ensuite  $W(CO)_5CH_2CN^-$ , etc. Les ions fils de  $W(CO)_5CH_2CN^-$  peuvent donc être issus de deux parents différents. Par souci de simplification, nous n'utiliserons pas ce système pour la calibration de la source ESI. Les rendements en ion survivant sont rapportés dans les tableaux 7.4

Tension de cône (V)	Y		
	MoCO <sub>5</sub> CN <sup>-</sup>	WCO <sub>5</sub> CN <sup>-</sup>	WCO <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CN <sup>-</sup>
8	1	1	0,873
10	0,887	0,927	0,630
12	0,676	0,887	0,370
14	0,435	0,754	0,208
16	0,266	0,593	0,119
18	0,114	0,405	0,071
20	0,044	0,271	0,041

TAB. 7.4 – Rendement en ion survivant Y expérimental pour chaque complexe analysé en fonction de la tension de cône appliquée, exprimée en volt.

### 7.3.4 Simuler Y

#### Méthode

Nous avons réalisé l'optimisation des minima avec le programme Gaussian03<sup>12</sup> au niveau DFT avec la fonctionnelle hybride B3LYP.<sup>13</sup> Molybdène et tungstène ont été traité avec les pseudopotentiels non-relativistes de Hay et Wadt LANL2DZ<sup>15</sup> et la base associée augmentée d'un jeu de polarisation.<sup>150</sup> Les autres atomes ne sont pas remplacés par des pseudopotentiels et sont décrits par la base 6-31G(d). Ce choix a été validé par comparaison avec des résultats CCSD(T) de Frenking *et coll.*<sup>151</sup> Nous noterons par la suite ce niveau de calcul B3LYP/LANL2DZ\*.

Les études cinétiques RRK et RRKM<sup>147</sup> ont été réalisées avec le programme MassKinetics,<sup>152</sup> initialement développé pour modéliser la cinétique des réactions pour la spectrométrie de masse. Les différences d'énergie et les fréquences vibrationnelles nécessaires ont été extraites des calculs B3LYP/LANL2DZ\*.

#### Résultats

Les énergies de dissociation obtenues pour les différents complexes sont regroupées dans les tableaux 7.5. La première dissociation de CO

conduit à un complexe  $\text{MCN}(\text{CO})_5$  de géométrie bipyramide à base triangulaire, avec le ligand  $\text{CN}^-$  en position axiale. La deuxième dissociation conduit à un complexe tétraédrique.

	Première dissociation	Deuxième dissociation
$\text{MoCO}_5\text{CN}^-$	36,9	36,5
$\text{WCO}_5\text{CN}^-$	41,6	43,5

TAB. 7.5 – Les énergies de dissociation successives sont données en  $\text{kcal.mol}^{-1}$ . Elles sont obtenues par calcul DFT B3LYP/LANL2DZ\*.

### Calibration

Grâce aux données précédentes (rendement en ion survivant Y, énergie de dissociation successive), nous pouvons évaluer l'énergie interne moyenne déposée en fonction de la tension de cône appliquée pour chaque complexe. Nous obtenons de nouveau une corrélation linéaire entre énergie interne moyenne déposée et tension de cône appliquée (cf. fig.7.9) en prenant  $10^{13}$  comme facteur préexponentiel<sup>3</sup>. Cependant, cette corrélation linéaire ne correspond pas tout à fait à la calibration proposée précédemment dans le cadre de l'étude de sels de pyridinium et de peptides.

Nous cherchons alors à améliorer cette calibration. Quels sont les facteurs qui peuvent influencer l'énergie interne déposée par la source électrospray ? Au cours de la calibration précédente, deux facteurs émergent en plus de la tension de cône : la température T et le nombre de degrés de liberté DOF.<sup>4</sup> Des simulations des collisions qui ont lieu entre la contre électrode et l'échantillonneur (cône) mettent en évidence également les facteurs suivants :

- la pression  $P$  de  $\text{N}_2$  qui règne dans cette zone,

<sup>3</sup>Cette valeur correspond à une forte entropie d'activation positive, comme attendu dans le cas de dissociation de ligands

<sup>4</sup>L'énergie interne thermique moyenne est supposée être celle de l'ion avant son entrée dans la source, elle n'est donc pas déposée par la source.

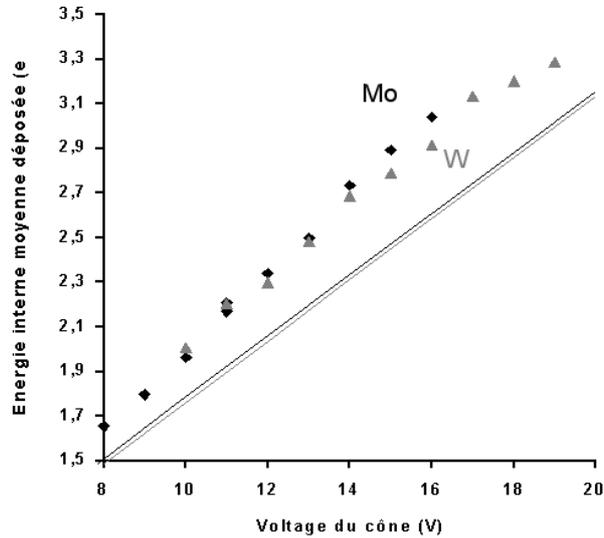


FIG. 7.9 – Energie interne moyenne déposée en fonction de la tension de cône appliquée  $V$  exprimée en volt pour  $\text{MoCN}(\text{CO})_5$  (losanges noirs),  $\text{WCN}(\text{CO})_5$  (triangle gris) et pour les calibrations issues des études précédentes<sup>145</sup> (en noir pour  $\text{MoCN}(\text{CO})_5$  et gris pour  $\text{WCN}(\text{CO})_5$ )

- la section efficace de collision  $\sigma$  de l'ion moléculaire,
- la masse  $m$  de l'ion moléculaire

Pour une pression donnée, l'énergie interne moyenne déposée est en effet une fonction parfaitement linéaire de la tension de cône :  $E_{int} = aV_{cône} + b$ . La pente  $a$  est fonction de  $\sqrt{m}$ , une fonction de  $\frac{1}{\sqrt{\sigma}}$ , de  $T$ , mais pas du nombre de degrés de liberté ! Dans un premier temps nous supposons que ces différents paramètres ne sont pas corrélés et nous chercherons donc à affiner la calibration précédente via une équation du type :

$$E_{int} = (a_0 + a_1\sqrt{m} + a_2\frac{1}{\sqrt{\sigma}})V_{cône}T + b$$

Appuyons nous sur la précédente calibration :

$$E_{int} = (-480.10^{-9} \times DOF + 405.10^{-6})T_{source}V_{cône} + E_{therm}(T_{source})$$

Nous conservons  $b = E_{therm}(T_{source})$ . Cette calibration a été effectuée

sur des molécules de type organique pour lesquelles masse, section efficace et nombre de degrés de libertés sont fortement corrélés. Une augmentation de la masse induit dans cette famille de molécules une augmentation du nombre de degré de liberté et de la section efficace. Ce n'est pas le cas des complexes organométalliques étudiés qui ont alors mis en défaut cette calibration. A nombre de degrés de liberté identiques, la masse de chacun des deux complexes diffère d'un facteur de 30%.

Après quelques essais de jeux de paramètres  $a_0$ ,  $a_1$  et  $a_2$ , nous nous proposons de rechercher une calibration plutôt sous la forme :

$$E_{int} = (a_0 + a_3 \frac{\sqrt{m}}{\sqrt{\sigma}}) V_{cone} T + b$$

Le jeu ( $a_0 = 6.10^{-4}$ ,  $a_3 = -5.10^{-5}$ ) permet d'améliorer la calibration pour les composés organométalliques *et* de retomber sur l'ancienne calibration pour la leucine enképhaline et le sel de benzylpyridinium choisi comme sonde après les études précédentes (cf. fig. 7.10).

### 7.3.5 Utilisation de la calibration

Cette calibration peut ensuite être utilisée avec succès pour étudier la dissociation de ligands CO à partir de complexes modèles de la réaction de Pauson-Khand comme celui représenté fig.7.11. Dans le cas de ce complexe, la précédente calibration donnait déjà de bons résultats, la partie de type organique de la molécule étant relativement importante.

L'analyse des spectres de masse obtenus donne les courbes d'abondance en fonction de la tension de cône représentées fig.7.12. La simulation de ces abondances relatives en fonction des énergies de barrière des différentes réactions de fragmentation (essentiellement perte de CO) donne des résultats proche des résultats expérimentaux pour une énergie de barrière de 30,5 kcal.mol<sup>-1</sup>. Le calcul théorique du bilan en énergie de cette réaction sur un complexe modèle comportant des groupements méthyles à la place des phényles conduit à 26 kcal.mol<sup>-1</sup>.

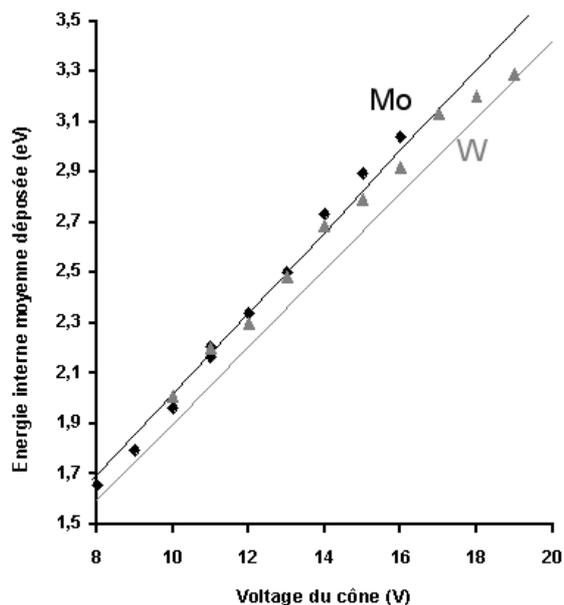


FIG. 7.10 – Energie interne moyenne déposée en fonction de la tension de cône appliquée  $V$  exprimée en volt pour  $\text{MoCN}(\text{CO})_5$  (losanges noirs),  $\text{WCN}(\text{CO})_5$  (triangle gris) et pour la nouvelle calibration proposée (en noir pour  $\text{MoCN}(\text{CO})_5$  et gris pour  $\text{WCN}(\text{CO})_5$ )

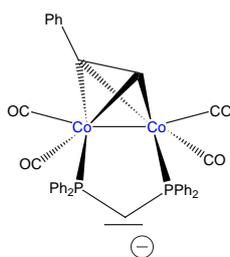


FIG. 7.11 – Modèle d'un intermédiaire de la réaction de Pauson-Khand, étudiable par ESI-MS

La calibration de source ESI ayant été améliorée dans le but d'une utilisation dans le domaine des composés organométallique, la voie est ouverte pour des estimations de barrière de dissociation pour des complexes d'intérêt catalytique.

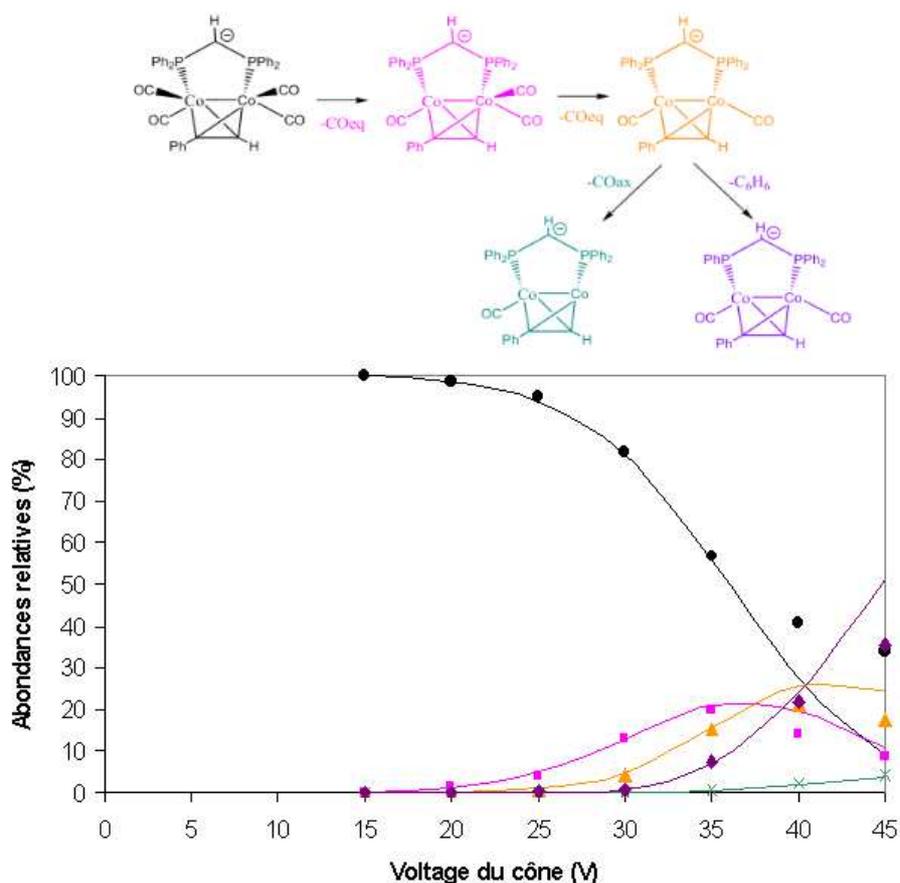


FIG. 7.12 – Abondance des différentes espèces obtenues après ionisation ESI du complexe modèle de la réaction de Pauson-Khand en fonction de la tension de cône appliquée. Les données expérimentales sont représentées par des points. Les résultats découlant de simulations effectuées avec MassKinetics sont représentées par des lignes.

## Conclusion

Dans le cadre de cette thèse, l'étude menée sur la réaction de Pauson-Khand a permis de proposer un mécanisme pour le phénomène d'isomérisation observée par le groupe de Susan Gibson (Imperial College, Londres) et de développer des modèles de calibration de source électrospray afin d'obtenir des données énergétiques plus fiables à partir des données de spectrométrie de masse. Ainsi, en collaboration avec S.

Gibson et Y. Gimbert, nous avons pu montrer la puissance des méthodes statiques pour proposer un mécanisme réactionnel.

La réaction d'isomérisation étudiée et la compréhension de son mécanisme sont en effet primordiales pour les problématiques de design de ligands pour d'amélioration de l'énantiosélectivité de la réaction de Pauson-Khand et nous avons bon espoir que notre proposition de mécanisme différente de celle initialement proposée par les expérimentateurs leur permettra effectivement d'améliorer la version asymétrique de cette réaction.

Notre étude sur la calibration des sources électrospray a montré notre souhait et notre goût d'aller au-delà des schémas traditionnels et de comprendre complètement la physico-chimie des phénomènes mis en jeu. Cette étude nous a donc concrètement permis de montrer que, via cette calibration, nous pouvions accéder aux énergies de dissociation successives et nous l'avons tout particulièrement appliqué à la dissociation de ligands carbonyle d'un complexe modèle de la réaction de Pauson-Khand.

# CONCLUSION

---

A travers les trois grand thèmes abordés, nous avons vu que la clé de voute d'une meilleure compréhension de la réactivité chimique réside dans un dialogue fort entre modélisation théorique et expériences. Ce dialogue peut être initié aussi bien par des expérimentateurs à la recherche d'outils de rationalisation de leurs observations expérimentales, en quête de grandeurs énergétiques, de structures géométriques inaccessibles expérimentalement (états de transition, intermédiaires à courte durée de vie). Il peut également être initié par des théoriciens, cherchant des indices validant leurs hypothèses mécanistiques ou un moyen d'accéder expérimentalement à des grandeurs calculées pour valider de nouvelles méthodes. La richesse de ce dialogue réside dans les échanges incessants, aboutissant sur des études où études théoriques et expérimentales sont imbriquées comme celle de la réactivité des complexes biomimétiques des phosphatases.

Ces études ont également mis en exergue les limites des études usuelles consistant à optimiser intermédiaires et états de transition. La taille du système peut empêcher la recherche des états de transition, comme dans le cas de l'étude des complexes biomimétiques. L'influence du milieu, en particulier du solvant, peut être difficile à prendre en compte ainsi. En effet, l'étude des réactions tandem d'acétalisation/cyclisation a montré que les approches de type milieu continu étaient moins performantes que l'approche supermolécule. Cependant, plus le nombre de molécules de solvant incorporées dans le modèle est important, plus une simple optimisation de géométrie donne une image réduite du système. En effet, avec l'augmentation du nombre

de degrés de liberté et de la flexibilité du système, le nombre de configurations proches en énergie augmente et donc l'entropie joue un rôle de plus en plus important. Enfin, pour l'étude de la catalyse organométallique comme la réaction de Pauson-Khand, nous avons vu que la dissociation peut être une étape clé. Là encore, les effets entropiques sont fondamentaux puisqu'à l'origine de la barrière énergétique d'activation de ce type de réaction.

Pour dépasser les limites des méthodes usuelles d'étude de la réactivité, il faut donc introduire des méthodes fondées sur une étude statistique permettant de prendre en compte au moins implicitement l'entropie.

## **Troisième partie**

**Etude de la réactivité :**

**Les apports de la  
métadynamique**



# INTRODUCTION

---

A la recherche d'une méthode permettant d'étudier la réactivité chimique, en particulier organométallique, tout en incluant implicitement l'entropie et permettant d'accéder aux aspects dynamiques, nous nous sommes intéressés à la métadynamique.<sup>1</sup> Cette méthode peut être utilisée pour étudier des réactions chimiques comme l'ont montré des études sur des systèmes simples.<sup>59,153</sup>

Nous avons commencé par valider son utilisation en chimie organométallique.<sup>154</sup> Pour cela, nous avons réalisé une étude théorique associant méthodes usuelles et métadynamique de l'élimination réductrice de l'éthane et du méthane sur des complexes de Pt(IV),<sup>155</sup> étude détaillée chap.8.

Cette méthode donne accès à l'énergie libre. Elle inclue donc implicitement l'entropie. Voulant analyser de manière fine l'influence de l'entropie en réactivité, nous avons cherché à extraire l'entropie des simulations de métadynamique. En collaboration avec Alessandro Laio, chercheur à l'Ecole internationale des études avancées (SISSA), Trieste, Italie, nous avons donc introduit l'énergie totale comme variable collective<sup>52</sup> dans CP2K.<sup>2</sup> Nous avons ensuite mis en évidence les utilisations potentielles de cette nouvelle variable (chap.9). Nous avons tout d'abord prolongé notre étude de la réactivité des complexes de Pt(IV) en utilisant cette nouvelle variable. Nous avons ainsi validé notre démarche en montrant que l'utilisation de l'énergie totale comme variable collective donne accès à l'entropie d'activation ainsi qu'aux grandeurs de réactions suivantes : énergie de réaction, énergie libre de réaction et entropie de réaction. Ensuite, nous présentons les premiers

résultats sur l'étude de la dissociation du dimère de l'eau, difficile d'accès par des méthodes usuelles.

# Sommaire de la troisième partie

<b>Introduction</b>	<b>121</b>
<b>8 Etude de la réactivité organométallique</b>	<b>125</b>
8.1 La problématique expérimentale . . . . .	125
8.2 L'approche proposée . . . . .	128
8.2.1 Métadynamique . . . . .	128
8.2.2 Méthode usuelle . . . . .	130
8.2.3 Modèles utilisés . . . . .	131
8.3 Les caractéristiques comparées des complexes . . . . .	133
8.3.1 Les caractéristiques énergétiques . . . . .	134
8.3.2 Les caractéristiques géométriques . . . . .	135
8.4 L'élimination du méthane . . . . .	136
8.4.1 Etude préliminaire . . . . .	136
8.4.2 Influence du substituant du phosphore . . . . .	139
8.4.3 Influence de la rigidité du chélate . . . . .	142
8.5 L'élimination de l'éthane . . . . .	143
8.5.1 Une première étude . . . . .	143
8.5.2 L'élimination réductrice . . . . .	144
8.5.3 L'ouverture de la Pt-P . . . . .	145
8.6 Le rôle de la dissociation du ligand chélate . . . . .	151
<b>9 Accéder directement à l'entropie</b>	<b>155</b>
9.1 Les enjeux . . . . .	155
9.2 Choisir des systèmes de validation . . . . .	157
9.3 Dissociation de ligands . . . . .	157

9.3.1	Paramètres utilisés . . . . .	158
9.3.2	Exploiter les surfaces d'énergie libre reconstruites	159
9.4	Elimination réductrice . . . . .	164
9.4.1	Les différents jeux de paramètres . . . . .	164
9.4.2	Premiers résultats . . . . .	165
9.5	Dissociation du dimère de l'eau . . . . .	167
9.5.1	Validation du niveau de calcul choisi . . . . .	168
9.5.2	Choisir un jeu de variables collectives . . . . .	169
9.5.3	Stratégie mise en place . . . . .	169
9.5.4	Premiers résultats . . . . .	170
9.6	Premières conclusions . . . . .	172
	<b>Conclusion</b>	<b>173</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>176</b>

# 8

## ETUDE DE LA RÉACTIVITÉ ORGANOMÉTALLIQUE : LES APPORTS DE LA MÉTADYNAMIQUE

---

### Introduction

Depuis son introduction en 2002, la métadynamique a pris de l'essor. Après l'étude de réactions modèles<sup>59,62,156</sup> son champs d'application en chimie s'est élargi à l'étude de la réactivité.<sup>60,61,153,154</sup> Nous avons cherché à valider plus particulièrement son utilisation en réactivité organométallique et à montrer quels étaient ses apports dans ce domaine.

### 8.1 La problématique expérimentale

Nous avons choisi d'étudier la formation de liaisons C-C et C-H par élimination réductrice. L'importance de ces réactions réside dans le large spectre de produits organiques qui peuvent être obtenus suite à cette étape clé.<sup>157-159</sup> L'élimination réductrice et son pendant, l'addition oxydante, ont ainsi été le sujet de nombreuses études, tant expérimen-

tales que théoriques.<sup>160</sup>

La formation de liaison C-C et C-H a été étudiée de façon très approfondie par Karen Goldberg et ses collaborateurs à partir de complexes de platine au degré d'oxydation IV.<sup>161-165</sup> En dépit de tous ces efforts, le mécanisme détaillé de cette réaction est toujours sujet à débat.<sup>155,166</sup> Le ligand auxiliaire se dissocie-t-il avant l'élimination ? Est-ce qu'il y a formation d'un intermédiaire avant l'élimination proprement dite ?

Jusqu'à présent, les preuves manquent pour supporter l'hypothèse d'une élimination directe pour la formation de liaison C-C et C-H à partir de complexes octaédriques de Pt(IV). Par contre, les indices s'accumulent en faveur d'un mécanisme dissociatif, en particulier dans le cas de la formation de liaison C-C. Par exemple, l'élimination de C-C à partir de complexes de Pt(IV) comportant un ligand phosphine comme ligand auxiliaire est inhibée en présence d'un excès de ce ligand phosphine, ce qui a été interprété comme révélateur d'un mécanisme dissociatif.<sup>167</sup> En présence d'un ligand phosphine chélate, l'élimination réductrice est toujours précédée de la formation d'un intermédiaire pentacoordiné, avec dissociation du groupe  $X^-$  ( $X^-$  étant un iodure ou un carboxylate par exemple)<sup>164,165,168</sup> pour les complexes *fac*-diphosphine)PtMe<sub>3</sub>X ou bien avec dissociation d'un bras du ligand diphosphine pour les complexes (diphosphine)PtMe<sub>4</sub>.<sup>155,162</sup> Pour l'élimination de C-H, la plupart des mécanismes proposés s'appuient sur un mécanisme dissociatif.<sup>160,162,169-174</sup> Cette hypothèse est confortée par la découverte d'hydrures de Pt(IV) alkylé stable.<sup>175-180</sup> Cette stabilité semblait être due à la présence de ligands chélatants, se dissociant difficilement et empêchant ainsi toute élimination C-H.

Récemment,<sup>155</sup> D. Crumpton-Bregel et K. Goldberg ont relancé le débat en réalisant une étude comparée de l'élimination C-C et C-H à partir des mêmes complexes L<sub>2</sub>PtMe<sub>3</sub>R avec R=Me ou R=H. Deux ligands phosphines chélatants ont été utilisés : L<sub>2</sub>=dppe, bis(diphénylphosphino)éthane et L<sub>2</sub>=dppbz, le *o*-bis(diphénylphosphino)benzène, ligand moins flexible que le précédent. Ces études comparées entre les deux éliminations, C-C et C-H et les deux ligands, dppe et dppbz, ont

conduit aux hypothèses résumées fig.8.1.

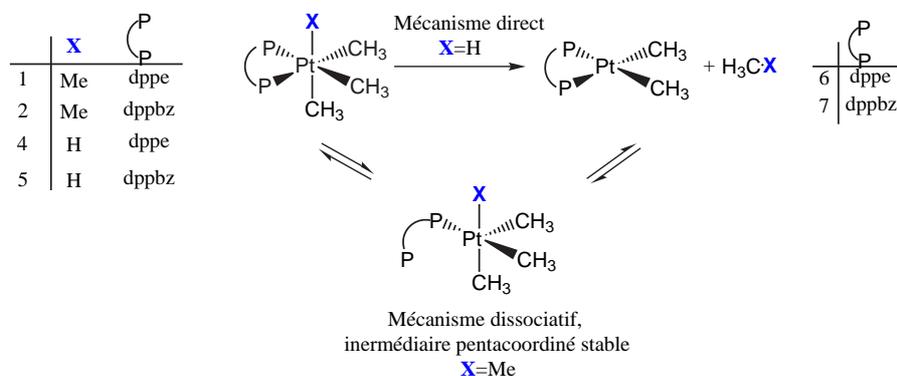


FIG. 8.1 – Mécanismes supposés pour l'élimination C-C et C-H et nomenclature utilisée par la suite.<sup>155</sup>

Les conclusions résumées fig.8.1 ont été tirées à partir d'observations convergentes. La première observation simple est la grande différence de température à laquelle l'élimination a lieu entre l'élimination de la C-H (environ 50°C) et l'élimination de la C-C (plus de 150°C). De plus, la cinétique de l'élimination de la C-H ( $k=1,4 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ) ne dépend pas du ligand utilisé et est plus rapide que l'élimination de la C-C. Cette dernière est rendue encore plus difficile par l'augmentation de la rigidité du chélate :  $k=4,2 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$  pour le ligand dppe, trop faible pour être mesurée pour le ligand dppbz. Par conséquent, quand la dissociation préliminaire est rendue plus difficile, l'élimination réductrice de la C-C devient elle-même plus difficile. Dans le cas de l'élimination de l'éthane, ces faits expérimentaux soutiennent un mécanisme dissociatif. Pour l'élimination du méthane, quelle que soit la rigidité du chélate, l'élimination est toujours aisée, les paramètres d'activation sont similaires ( $\Delta H^\ddagger \sim 26 \text{ kcal.mol}^{-1}$  et  $\Delta S^\ddagger \sim 3-6 \text{ cal.mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ ) ce qui est donc en faveur d'un mécanisme direct. Résumons : les faits expérimentaux conduisent à supposer un mécanisme direct pour l'élimination du méthane et un mécanisme dissociatif, passant par un intermédiaire pentacoordiné, pour l'élimination de l'éthane.

## 8.2 L'approche proposée

Cette étude propose une problématique riche, des données expérimentales nombreuses qui autorisent une comparaison avec une étude théorique complète, comprenant des calculs d'énergie libre. En particulier, elle nécessite d'étudier de manière approfondie les effets entropiques qui accompagnent la dissociation possible du chélate pour différencier au mieux les deux ligands. Nous avons réalisé une étude comparée et complémentaire, utilisant aussi bien les méthodes usuelles que la métadynamique.<sup>154,181</sup>

### 8.2.1 Métadynamique

Les calculs de métadynamique s'appuient sur des simulations de dynamique Born-Oppenheimer réalisées avec le module Quickstep<sup>6</sup> du logiciel CP2K.<sup>2</sup> L'énergie électronique est évaluée au vol au niveau DFT, avec la fonctionnelle BLYP,<sup>7,88</sup> les pseudopotentiels GTH<sup>16,17</sup> et une description mixte (GPW<sup>19</sup>) de la densité électronique et des orbitales de Kohn-Sham. La base gaussienne utilisée est de qualité double-zêta, polarisée sur tous les atomes excepté le platine ; la base d'onde plane est définie par un cut-off en énergie de 300Ry et une boîte cubique, généralement de (12Å)<sup>3</sup>.

Le pas de temps de la dynamique est de 1fs. La température est fixée par une mise à l'échelle de l'énergie cinétique à une tolérance près  $\Delta T$  donnée par :

$$\Delta T = \frac{T}{\sqrt{3N - 6}}$$

Durant la métadynamique, des gaussiennes répulsives sont rajoutées toutes les 10 fs dans un espace restreint d'une ou deux variables collectives. La durée d'une métadynamique est généralement de quelques milliers de femtosecondes.

Ces différents jeux de variables collectives utilisés sont représentés fig.8.2.

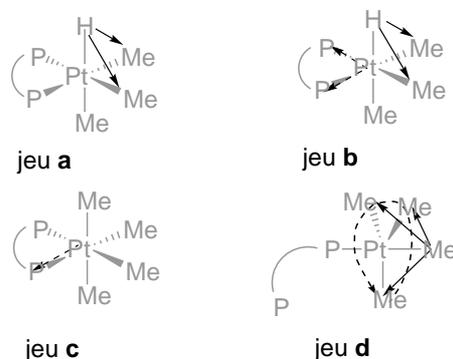


FIG. 8.2 – Les jeux de variables collectives utilisés

Nous utilisons deux jeux de variables collectives pour l'étude de l'élimination C-H. Le jeu **a** est constitué de deux variables collectives :

- le nombre de coordination **cn(H,Ceq)** entre l'hydrogène et les deux carbones équatoriaux ;
- l'angle dièdre **PPCC** dans le plan équatorial.

Le nombre de coordination entre deux groupes d'atomes *a* et *b* est une fonction qui permet de dénombrer le nombre de liaisons entre ces deux groupes :

$$cn_{a,b} = \sum_a \sum_b \frac{1 - (r_{ab}/r_0)^p}{1 - (r_{ab}/r_0)^q}$$

avec  $p < q$ , deux entiers,  $r_{ab}$  la distance entre un des atomes du groupe *a* et un des atomes du groupe *b*,  $r_0$  est la distance de à partir de laquelle les deux atomes ne sont plus considérés comme liés. Dans le jeu **b**, nous avons remplacé l'angle dièdre par le nombre de coordination entre les phosphores et l'hydrogène **cn(P,Pt)**.

Pour l'élimination de l'éthane, nous avons dû choisir deux nouveaux jeux de variables collectives. Le jeu **c** est constitué d'une seule variable collective, le nombre de coordination entre le platine et un des deux phosphores. Le jeu **d** permet d'étudier l'élimination de la C-C à partir de l'intermédiaire ouvert stable, bipyramide à base trigonale. Il est constitué de deux variables collectives :

- le nombre de coordination entre les différents carbones équato-

riaux **cn(Ceq)** ;

- le nombre de coordination entre les différents carbones équatoriaux et le carbone axial **cn(Cax,Ceq)**.

Les paramètres utilisés sont résumés dans le tableau 8.1. Le choix de ces jeux et des paramètres associés résulte de nombreux essais, qui seront évoqués par la suite.

	jeu a	jeu b	jeu c	jeu d
W(kcal.mol <sup>-1</sup> )	0,25	0,25	0,19	0,5
CV 1	<b>cn(H,C)</b>	<b>cn(H,C)</b>	<b>cn(Pt,P)</b>	<b>cn(Ceq,Ceq)</b>
δs	0,03	0,03	0,03	0,05
r <sub>0</sub> (Å)	1,0	1,0	3,5	1,6
p	3	3	4	3
q	6	6	8	6
CV 2	<b>PPCC</b>	<b>cn(Pt,P)</b>	-	<b>cn(Cax,Ceq)</b>
δs	0,1	0,03	-	0,05
r <sub>0</sub> (Å)	-	2,4	-	1,6
p	-	3	-	3
q	-	6	-	6

TAB. 8.1 – Paramètres utilisés pour les métadynamiques : CV 1 et CV 2, les variables collectives ; W, la hauteur des gaussiennes ajoutées ; δs, la largeur des gaussiennes ajoutées dans la dimension CV ; r<sub>0</sub>, p et q sont les paramètres définissant un nombre de coordination selon la relation  $cn_{a,b} = \sum_a \sum_b \frac{1-(r_{ab}/r_0)^p}{1-(r_{ab}/r_0)^q}$

## 8.2.2 Méthode usuelle

Nous avons réalisé l'optimisation des minima et états de transition avec le programme Gaussian03<sup>12</sup> au niveau DFT avec les fonctionnelles BLYP<sup>7,88</sup> et B3LYP<sup>13</sup>, les pseudopotentiels sdd<sup>14,136</sup>, les bases gaussiennes associées, complétées par un jeu de fonctions de polarisation sur chaque atome, platine compris.

Les effets thermiques et entropiques ont été ajoutés *a posteriori* en utilisant l'approximation harmonique et l'approximation du rotateur ri-

guide.

Les études cinétiques RRK et RRKM<sup>147</sup> ont été réalisées avec le programme MassKinetics,<sup>152</sup> initialement développé pour modéliser la cinétique des réactions pour la spectrométrie de masse. Les différences d'énergie et les fréquences vibrationnelles nécessaires ont été extraites des calculs B3LYP/sdd\*.

Nous avons également réalisé l'optimisation des minima avec le programme Quickstep au même niveau de calcul que précisé ci-dessus pour la métadynamique.

Nous avons obtenu un bon accord entre les structures obtenues par optimisation avec les différentes méthodes et la structure aux rayons X du complexe **1** (tableau 8.2).

	BLYP/GTH-DZVP	BLYP/sdd*	Rayons X
Pt-Cax	2,14	2,21	2,139(7)
Pt-Ceq	2,13	2,12	2,115(6)
Pt-P	2,44	2,46	2,335(9)
P-P	3,32	3,32	
P-Pt-P	85,5	85,1	85,94(5)

TAB. 8.2 – Comparaison de quelques données géométriques pour la structure de **1** obtenues par rayons X<sup>155</sup> et via des calculs de niveau DFT.<sup>154</sup> Les distances sont données en Å et les angles en degré.

### 8.2.3 Modèles utilisés

Nous avons utilisé plusieurs modèles de ligands chélates pour analyser en détail le rôle de la rigidité due au benzène comparée au rôle des substituants des phosphores.

Pour sonder l'effet de la rigidité du ligand, nous avons remplacé le groupement benzène rigidifiant de dppbz par une simple double liaison. Quand ce groupement benzénique a été explicitement pris en compte, nous le précisons (modèles notés **bz**).

Les phosphines sont connues pour offrir un large spectre de ligands ayant des effets stériques et électroniques variés en fonction des substituants.<sup>182-189</sup> L'effet stérique de ces substituants a été rationalisé à travers les angles de Tolman  $\theta$ . Les effets électroniques résident dans la liaison P-Pt, somme de la donation  $\sigma$  du ligand vers le métal, via les électrons non liants apportés par le phosphore, et de la retro-donation  $\pi$  des électrons du métal vers les orbitales virtuelles  $\sigma^*$  correspondant à la liaison P-R des ligands  $PR_3$ . Dans le cadre de l'analyse QALE (Quantitative Analysis of Ligands Effects)<sup>185,190</sup> par exemple, quatre paramètres sont nécessaires pour décrire les effets stéréoélectroniques des ligands phosphines de manière quantitative : l'angle de Tolman  $\theta$ , le pouvoir sigma donneur (décrit par  $\sigma_d$ ), l'acidité  $\pi$  (décrit par  $\pi_p$ ) et l'effet aromatique  $E_{ar}$ . La balance entre ces termes dépend fortement des substituants R portés par le phosphore. Nous avons choisi de comparer trois substituants, H, Me, et F. Nous n'avons pas réalisé l'étude théorique pour Ph, plus demandeur en moyens de calculs. Les propriétés des phosphines  $PMeR_2$  et  $PPhR_2$  correspondantes sont récapitulées dans le tableau 8.3, en omettant  $E_{ar}$ , proche de zéro pour chacune de ces phosphines.

		<b>F</b>	<b>H</b>	<b>Me</b>	<b>Ph</b>
$PMeR_2$	$\theta$	109	97	118	136
	$\chi_d$	24,9	14,2	8,55	12,6
	$\pi_p$	8,8	2,5	0	0
$PPhR_2$	$\theta$	-	106	122	145
	$\chi_d$	-	15,8	10,5	13,25
	$\pi_p$	-	2,5	0	0

TAB. 8.3 – Propriétés des ligands phosphines :  $\theta$  angle de Tolman quantifiant les effets stériques,  $\sigma_d$  quantifiant le pouvoir  $\sigma$  donneur et  $\pi_d$  quantifiant le pouvoir  $\pi$ -donneur.<sup>187</sup>

Le choix de ces substituants permet de comparer des ligands très  $\pi$  accepteurs et peu  $\sigma$  donneurs comme  $PMeF_2$  à des ligands purement  $\sigma$  donneurs comme  $PMe_3$ . Les caractéristiques de ces ligands permettent

également de montrer que remplacer les groupements phényles par des méthyles permet de mimer les effets électroniques.

Les notations utilisées ultérieurement pour désigner les différents ligands sont répertoriées dans le tableau 8.4.

	<b>dppe</b>	<b>ddppbz</b>
<b>m</b>		
<b>Me</b>		
<b>f</b>		
<b>PMe3</b>	PMe <sub>3</sub> ; PMe <sub>3</sub>	
<b>mbz</b>		
<b>Mebz</b>		
<b>fbz</b>		

TAB. 8.4 – Notations utilisées pour les différents ligands.

### 8.3 Les caractéristiques comparées des complexes

Les complexes étudiés ont été optimisés avec les différentes méthodes détaillées précédemment. Les principales caractéristiques géométriques sont consignées dans le tableau 8.6. Les bilans thermodynamiques des réactions d'élimination réductrice sont rapportés dans le tableau 8.5.

**8.3.1 Les caractéristiques énergétiques**

	BLYP/DZVP-GTH	BLYP/sdd*	B3LYP/sdd*
<b>1f</b>	-37,9	-32,5	-34,4
<b>1m</b>	-33,4	-30,3	-32,4
<b>1Me</b>	-35,7	-30,4	-31,8
<b>1</b>	-39,2	-	-37,9
<b>2m</b>	-34,0	-31,0	-32,9
<b>2Me</b>	-33,7	-30,8	-32,4
<b>2fbz</b>	-37,2	-33,2	-35,5
<b>2mbz</b>	-35,5	-31,0	-32,9
<b>2Mebz</b>	-37,9	-31,2	-32,8
<b>4f</b>	-34,6	-31,4	-34,0
<b>4m</b>	-33,4	-31,4	-32,3
<b>4Me</b>	-31,7	-30,3	-30,9
<b>5m</b>	-34,4	-32,0	-32,9
<b>5Me</b>	-32,5	-30,8	-31,5
<b>5fbz</b>	-35,4	-33,8	-34,8
<b>5mbz</b>	-33,6	-32,6	-32,9
<b>5Mebz</b>	-32,2	-31,0	-31,7

TAB. 8.5 – Energie de réaction (en kcal.mol<sup>-1</sup>) pour l'élimination réductrice évaluée avec différents méthodes de calcul.

Nous pouvons tout d'abord noter le bon accord entre les différentes méthodes pour l'évaluation du bilan thermodynamique des réactions d'élimination réductrice. Ensuite, une analyse des bilans énergétiques montre que ces réactions sont exoénergétiques, de 30 à 35 kcal.mol<sup>-1</sup> pour la formation de la C-H et de 30 à 40 kcal.mol<sup>-1</sup> pour la formation de la C-C. Ces réactions sont généralement un peu plus exoénergétiques quand le phosphore est substitué par deux fluors : le degré d'oxydation +II du platine est plus stabilisé par un ligand  $\pi$  accepteur que le degré d'oxydation +IV.

	Distance Pt-P	Angle C-Pt-X	Distance Pt-X	Distance Pt-Ceq
<b>1f</b>	2,33	86	2,19	2,11
<b>1m</b>	2,41	89	2,20	2,12
<b>1Me</b>	2,40	88	2,17	2,10
<b>1</b>	2,43	85	2,18	2,11
<b>2m</b>	2,39	88	2,17	2,10
<b>2Me</b>	2,39	88	2,21	2,15
<b>2fbz</b>	2,32	87	2,19	2,11
<b>2mbz</b>	2,38	88	2,18	2,10
<b>2Mebz</b>	2,39	87	2,17	2,11
<b>4f</b>	2,32	85	1,64	2,12
<b>4m</b>	2,39	87	1,64	2,11
<b>4Me</b>	2,38	87	1,64	2,11
<b>5m</b>	2,38	87	1,64	2,11
<b>5Me</b>	2,38	87	1,64	2,12
<b>5fbz</b>	2,32	85	1,64	2,12
<b>5mbz</b>	2,38	87	1,64	2,11
<b>5Mebz</b>	2,37	88	1,64	2,12
<b>6f</b>	2,28	-	-	2,10
<b>6m</b>	2,34	-	-	2,10
<b>6Me</b>	2,33	-	-	2,10
<b>6</b>	2,35	-	-	2,10
<b>7m</b>	2,34	-	-	2,10
<b>7Me</b>	2,33	-	-	3,10
<b>7fbz</b>	2,28	-	-	2,10
<b>7mbz</b>	2,33	-	-	2,10
<b>7Mebz</b>	2,32	-	-	2,10

TAB. 8.6 – Sélection de quelques données géométriques des structures optimisées au niveau B3LYP/sdd\*. Suivant les complexes, X=H ou X=Me. Les distances sont données en Å et les angles en degré.

### 8.3.2 Les caractéristiques géométriques

La tendance la plus marquée est le raccourcissement de la liaison Pt-P quand les phosphores sont substitués par deux fluors, ce qui rend le ligand phosphine très  $\pi$  accepteur. Ce raccourcissement peut être de

0,07Å, aussi bien dans les complexes octaédriques que plans carrés. Cette tendance a déjà été observée par Fantucci et collaborateurs<sup>191</sup> pour des complexes de platine au degré d'oxydation zéro. L'influence des substituants fluor semble se limiter à la distance Pt-P : les autres grandeurs géométriques ne sont pas affectées.

## 8.4 L'élimination du méthane

### 8.4.1 Etude préliminaire

Nous avons réalisé une première étude par métadynamique sur les plus petits modèles **4m** et **5m** en utilisant le jeu de variables collectives **a**, constitué du nombre de coordination **cn(H,Ceq)** et l'angle dièdre **PPCC** dans le plan équatorial (cf. fig.8.2 et tab.8.1). Pour les deux complexes, nous avons effectivement observé une élimination réductrice du méthane, après ajout de plus de 300 gaussiennes pour **4m** et plus de 500 gaussiennes pour **5m**. Les barrières d'énergie libre obtenues sont d'environ 16 kcal.mol<sup>-1</sup> pour **4m** et 17 kcal.mol<sup>-1</sup> pour **5m** à 350K.

En observant la "métatrajectoire", nous avons eu la surprise d'assister à la dissociation de la liaison Pt-P, quasiment "simultanément" avec l'élimination (cf. fig.8.3). Sans prendre en compte explicitement la liaison Pt-P, la métadynamique est donc capable ici de mettre en évidence le rôle de l'ouverture de cette liaison, qui reste à préciser.

Partant d'une structure de la "métatrajectoire" proche de l'état transition, nous avons ensuite optimisé les états de transition correspondants au niveau B3LYP/sdd\* et BLYP/sdd\*. Les différents résultats sont regroupés dans le tableau 8.7 et les différentes structures obtenues dans les figures fig.8.4 et fig.8.5. Les enthalpies libres d'activation obtenues sont comparables aux énergies libres d'activation : 18,5 kcal.mol<sup>-1</sup> pour **4m** et 18,6 kcal.mol<sup>-1</sup> pour **5m**. L'analyse vibrationnelle de la coordonnée de réaction montre une forte contribution de l'ouverture de la Pt-P et

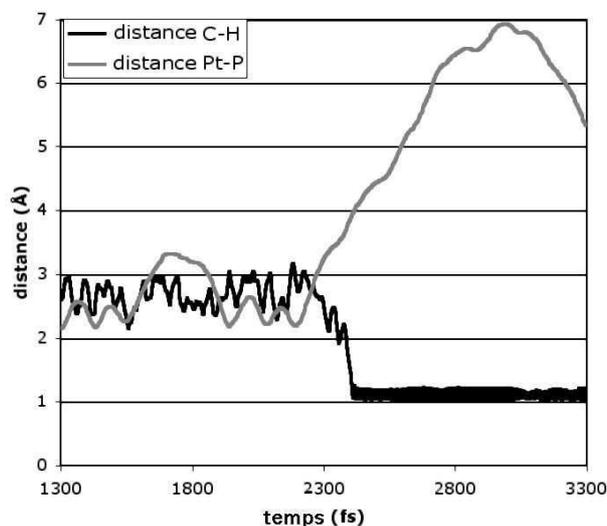


FIG. 8.3 – Evolution des distances C-H et Pt-P de **4m** au cours de la métadynamique réalisée à 350K avec le jeu **a** de variables collectives.

de la formation de la C-H. Les dynamiques menées depuis ces structures confirment que l'ouverture de la Pt-P et l'élimination du méthane sont simultanées. Le phosphore et le carbone impliqués sont en position *trans* l'un par rapport à l'autre.

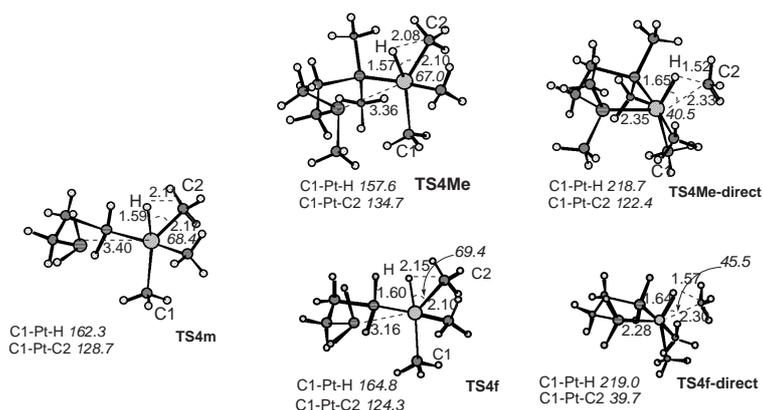


FIG. 8.4 – Structures des états de transition obtenus pour les complexes de type **4** au niveau B3LYP-sdd\*. Les distances sont indiquées en Å et les angles en degré.

	Métadynamique	Optimisation	
	BLYP/DZVP-GTH $\Delta F^\ddagger(350\text{K})$	BLYP/sdd* $\Delta G^\ddagger(298\text{K})$	B3LYP/sdd* $\Delta G^\ddagger(298\text{K})$
<b>4f</b>	14	14,3 (18,2)	15,3(18,9)
<b>4m</b>	<i>12</i>	13,2	14,6
<b>4Me</b>	23(28)	20,1 (24,6)	22,4 (26,2)
<b>5m</b>	<i>17</i>	13,8	15,7
<b>5Me</b>	22	20,6	23,6 (26,5)
<b>5fbz</b>	13	15,2 (17,7)	17,5(19,3)
<b>5mbz</b>	16	15,4	17,6
<b>5Mebz</b>	(27)	24,2(25,2)	26,1(26,1)

TAB. 8.7 – Energie libre d’activation  $\Delta F^\ddagger$  et enthalpie libre d’activation  $\Delta G^\ddagger$  de la réaction d’élimination du méthane pour les complexes dérivés de **4** et **5** en kcal.mol<sup>-1</sup>. Les données entre parenthèses correspondent au mécanisme direct. Les données en italique ont été obtenues avec le jeu **a** de variables collectives, les autres avec le jeu **b**. Expérimentalement,<sup>155</sup>  $\Delta G^\ddagger(350\text{K}) = 22,6 - 26,7$  kcal.mol<sup>-1</sup> pour l’élimination réductrice du méthane à partir de **4** et  $\Delta G^\ddagger(350\text{K}) = 23,4 - 25,6$  kcal.mol<sup>-1</sup> à partir de **5**.

Pour mieux analyser le rôle de l’ouverture de la liaison Pt-P, nous avons prolongé cette étude en changeant le jeu de variables collectives. Le jeu **b** prend en compte explicitement les distances Pt-P à travers le nombre de coordination  $\mathbf{cn}(\mathbf{Pt}, \mathbf{P})$  et permet donc par exemple de mieux analyser la possibilité d’un intermédiaire pentacoordiné. En fait, que ce soit par métadynamique ou par des méthodes d’optimisation, aucun intermédiaire pentacoordiné n’a pu être mis en évidence. Il est également notable que ce jeu permet d’atteindre l’état de transition avec un nombre de gaussiennes plus petit que le jeu **a** (environ 20% de moins).

Les deux complexes semblent réagir selon le même mécanisme concerté impliquant élimination et ouverture de la Pt-P synchrones. Les barrières énergétiques sont similaires pour les deux complexes, en accord avec les résultats expérimentaux.<sup>155</sup> Ces derniers ne peuvent pas distinguer ce mécanisme concerté d’un mécanisme direct. Par contre, comment expliquer l’absence d’influence du chélate dans ce cas alors

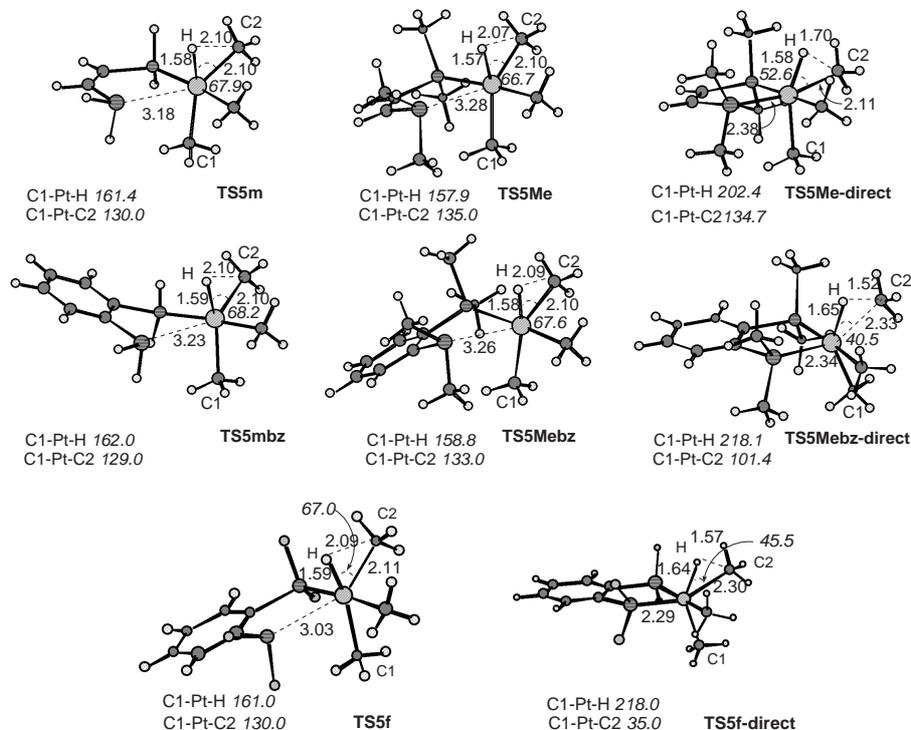


FIG. 8.5 – Structures des états de transition obtenus pour les complexes de type **5** au niveau B3LYP-sdd\*. Les distances sont indiquées en Å et les angles en degré.

que l'ouverture de la liaison Pt-P intervient ? Analysons donc plus profondément le rôle du chélate.

#### 8.4.2 Influence du substituant du phosphore

La basicité du ligand joue un rôle important.<sup>192–195</sup> En particulier, l'usage d'une phosphine moins basique favorise le chemin dissociatif.<sup>163</sup> En substituant le phosphore non plus par H mais par des groupes méthyles, le chemin direct pourrait donc être possible.

Les métadynamiques réalisées à 350K pour **4Me** conduisent toujours à un chemin réactionnel impliquant une dissociation d'une liaison Pt-P synchrone avec l'élimination, que ce soit avec le jeu **a** ou le jeu **b**.

Existe-t-il un chemin réactionnel ne faisant pas intervenir la dissociation d'une liaison Pt-P ? Pour répondre à cette question, nous avons réalisé une métadynamique avec le jeu **b** de variables collectives mais en empêchant le système de visiter les zones correspondant à la dissociation de la Pt-P en ajoutant un mur répulsif. Nous avons alors été capables de mettre en évidence un chemin direct, sans ouverture de la Pt-P. La barrière d'énergie libre est alors plus élevée ( $28 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ), comme le montre les surfaces reconstruites représentées fig.8.6. C'est donc tout à fait en accord avec les simulations précédentes : le chemin réactionnel le plus favorable implique l'ouverture synchrone d'une liaison Pt-P.

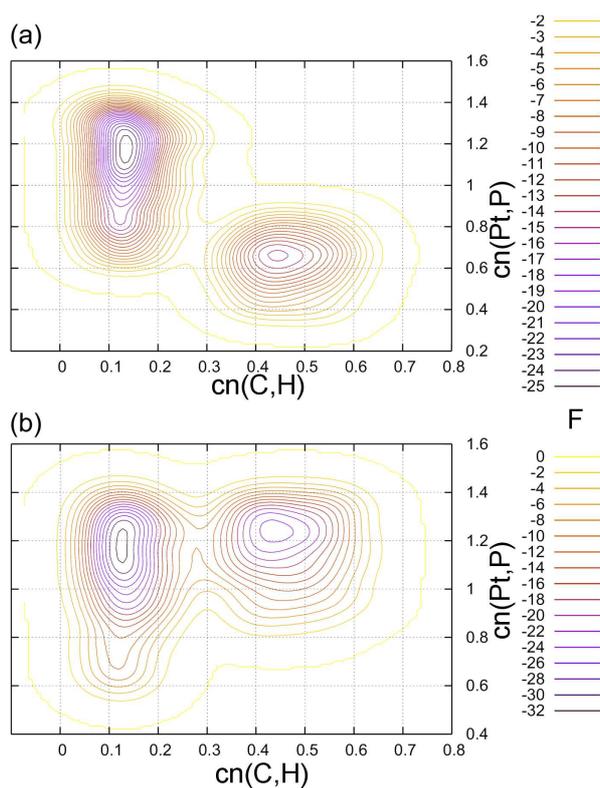


FIG. 8.6 – Surfaces reconstruites suite à une métadynamique avec le jeu **b** de variables collectives pour le complexe **4Me**. (a) Surface obtenue sans mur répulsif (b) Surface obtenue avec un mur répulsif pour  $cn(Pt,P)=0,25$

Nous avons ensuite pu optimiser les états de transition correspondant aux deux mécanismes. Les énergies d'activation obtenues sont du même ordre que par métadynamique : au niveau B3LYP/sdd\*, l'enthalpie libre d'activation pour le mécanisme synchrone est de 22,4 kcal.mol<sup>-1</sup>, c'est à dire 4,2 kcal.mol<sup>-1</sup> en dessous de la barrière du mécanisme direct. Toutes les données convergent donc en faveur d'un mécanisme synchrone, que ce soit pour **4m** ou pour **4Me** (cf. tableau 8.7). Cependant, l'augmentation du pouvoir  $\sigma$  donneur de la phosphine rend accessible le mécanisme direct et entraîne une augmentation de la barrière d'énergie ainsi qu'une diminution de la distance Pt-P dans la structure de l'état de transition (3,40Å pour **4m** vs. 3,36Å pour **4Me**, cf. fig8.4). Qu'en est-il si nous augmentons son pouvoir  $\pi$  accepteur ?

Dans le cas de **4f**, nous avons pu mettre en évidence les deux mécanismes. Le mécanisme synchrone est de nouveau le plus favorable (de 3,6kcal.mol<sup>-1</sup> au niveau B3LYP/sdd). Pourtant, la distance Pt-P de **TS4f** est encore plus petite, à 3,16 Å. Mais la réaction d'élimination réductrice est nettement favorisée, comme le montre la faible barrière d'énergie libre de 14 kcal.mol<sup>-1</sup> : l'état de transition est beaucoup plus précoce que pour **4Me**. L'augmentation de densité électronique sur le métal induite par l'élimination réductrice est stabilisée par le pouvoir  $\pi$  accepteur de la phosphine.

Analysons maintenant les tendances pour les complexes plus rigides **5bz**. Nous retrouvons celles vues précédemment pour les complexes **4**, mais de manière plus marquée. En passant du complexe **5mbz** au complexe **5Mebz**, la barrière d'enthalpie libre augmente (de 17,6 kcal.mol<sup>-1</sup> à 26,1 kcal.mol<sup>-1</sup> au niveau B3LYP/sdd\*) pour le mécanisme synchrone. Le mécanisme direct n'a pas pu être mis en évidence pour **5mbz** alors qu'il paraît être une alternative tout à fait viable pour **5Mebz**. En effet, même sans mur répulsif, la métadynamique conduite à 350K dans le jeu **b** de variables collectives pour le complexe **5Mebz** a mis en évidence ce mécanisme direct, plutôt que le mécanisme synchrone et les barrières d'enthalpie libre au niveau B3LYP/sdd\* sont égales pour les deux mécanismes. L'augmentation de la basicité de

la phosphine favorise le mécanisme nettement plus que pour les complexes **4m** et **4Me**. La rigidité accrue du chélate peut être à l'origine de cette évolution. Nous analyserons ce point dans le paragraphe suivant. L'augmentation du pouvoir  $\pi$  accepteur par substitution du phosphore par des fluors favorise de nouveau nettement l'élimination réductrice en diminuant fortement la barrière d'énergie libre (13 kcal.mol<sup>-1</sup>). L'état de transition est toujours précoce, comme le montre la faible distance Pt-P de 3,03Å. Le mécanisme synchrone est toujours le plus favorable, mais plus faiblement (de 1,8 kcal.mol<sup>-1</sup>).

### 8.4.3 Influence de la rigidité du chélate

Une première constatation simple : les barrières de réactions sont toujours un peu plus fortes pour les complexes **5** que pour les complexes **4** ce qui dénote une influence probable de la rigidité du chélate induite par la présence du groupement benzène. Pour analyser en détail cette influence, comparons **5m**, **5mbz**, **5Me** et **5Mebz**. Les résultats obtenus pour **5mbz** sont similaires à ceux obtenus sans introduire le groupement benzène. Avec le jeu **a** de variables collectives, la barrière d'énergie libre est de 17,5 kcal.mol<sup>-1</sup> pour **5mbz**, contre 17 kcal.mol<sup>-1</sup> pour **5m**. Le mécanisme direct n'a pas pu être mis en évidence dans un cas comme dans l'autre. La faible basicité de la phosphine prime sur la rigidité. Par contre, les résultats obtenus pour **5Mebz** diffèrent sensiblement de ceux obtenus pour **5Me**. En effet, pour **5Me**, le mécanisme synchrone est favorisé par rapport au mécanisme direct de 2,9 kcal.mol<sup>-1</sup> au niveau B3LYP/sdd\* alors que pour **5Mebz**, comme nous l'avons vu précédemment, les deux mécanismes présentent la même barrière d'enthalpie libre à ce niveau de calcul. La même constatation peut être faite pour les complexes dont les phosphines sont substituées par des fluors. Le passage du modèle **m** au modèle **bz** induit une augmentation des barrières d'enthalpie libre d'environ 2 kcal.mol<sup>-1</sup>. L'augmentation de la rigidité de la phosphine rend les deux mécanismes plus proches en enthalpie d'activation (d'une différence de 3,6 kcal/mol<sup>-1</sup>

en faveur du mécanisme synchrone pour le complexe **5fm** à une différence de  $1,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$  également en faveur du mécanisme synchrone pour le complexe **5fbz**. La rigidité du ligand paraît donc d'autant plus influente que le ligand est  $\sigma$  donneur.

## 8.5 L'élimination de l'éthane

### 8.5.1 Une première étude

Nous avons cherché à faire le même type d'étude que pour l'élimination du méthane. Nous avons donc essayé d'utiliser des jeux de variables collectives dérivés du jeu **a** ou **b** pour les complexes **1m**, **2m** et même **1Me** et **2Me**. La seule réaction observée dans ce cas est une pseudorotation de Berry des groupements méthyls. Cela est en accord avec les observations expérimentales<sup>155</sup> de Crumpton-Bregel et Goldberg pour le complexe  $\text{dppePtEtMe}_3$ . Aucun mécanisme direct ou synchrone n'a donc pu être mis en évidence de cette manière. Nous n'avons pas pu d'avantage optimiser un état de transition correspondant au mécanisme synchrone. De plus, l'enthalpie libre d'activation du mécanisme direct ( $56,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$  pour **1Me** et  $57,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$  pour **2Mebz** au niveau de calcul B3LYP/sdd\*) est trop élevée et pas suffisamment différenciée pour pouvoir correspondre aux observations expérimentales (enthalpie d'activation expérimentale de  $43 \text{ kcal.mol}^{-1}$  pour **1Me** et trop grande pour être mesurable pour **2Mebz**).

Nous avons alors cherché à étudier le mécanisme dissociatif. Nous avons pu optimiser sans difficulté les intermédiaires pentacoordinés pour les complexes de type **1** et **2**, résultant de l'ouverture d'une liaison Pt-P. Ces intermédiaires présentent tous une structure bipyramide à base trigonale, le phosphore étant en position axiale. Nous nous sommes alors intéressés d'une part, à l'étape d'élimination réductrice à partir de ces intermédiaires et d'autre part, à l'étape de formation de ces intermédiaires. En effet, tous les essais tentant d'étudier ces deux étapes en une

seule métadynamique se sont révélés infructueux, par manque de variables collectives aisées permettant de refléter l'élimination de l'éthane aussi bien à partir de la forme fermée que de la forme ouverte du complexe.

## 8.5.2 L'élimination réductrice

Pour étudier l'élimination réductrice de l'éthane à partir des complexes ouverts, après quelques essais, nous avons sélectionné le jeu **d** de variables collectives (cf. fig.8.2) constitué de deux variables collectives : le nombre de coordination entre les carbones équatoriaux et le nombre de coordination entre les carbones équatoriaux et le carbone axial. L'énergie libre d'activation obtenue par les métadynamiques est en bon accord avec les calculs plus traditionnels d'enthalpie libre (cf. tableau 8.8). Elle est comprise entre 9 et 17 kcal.mol<sup>-1</sup> pour les complexes **1** et entre 8 et 16 kcal.mol<sup>-1</sup> pour les complexes **2**. Ces résultats peuvent paraître surprenants comparés aux barrières expérimentales d'environ 40 kcal.mol<sup>-1</sup>. Mais, contrairement aux mesures expérimentales, nous ne prenons pas en compte ici le coût de la dissociation de la Pt-P. Les structures des états de transition obtenus sont regroupées fig.8.7 et fig.8.8. La rigidité du chélate ne semble pas induire de fortes différences de réactivité comme observées expérimentalement. La différence de réactivité entre **1** et **2** réside donc probablement dans la dissociation de la liaison Pt-P.

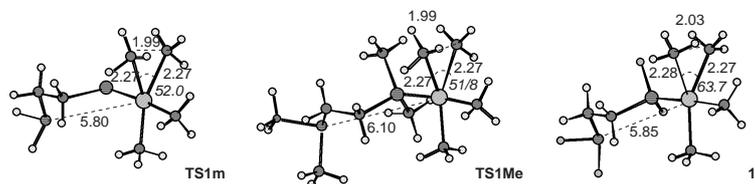


FIG. 8.7 – Structures des états de transition obtenus pour les complexes de type **1** au niveau B3LYP-sdd\*. Les distances sont indiquées en Å et les angles en degré.

	Métadynamique BLYP/DZVP-GTH $\Delta F^\ddagger(300\text{K})$	Optimisation B3LYP/sdd* $\Delta G^\ddagger(298\text{K})$
<b>1f</b>	16	19,9
<b>1m</b>	9	13,1
<b>1Me</b>	17	17,6
<b>2m</b>	14	13,4
<b>2Me</b>	16	15,4
<b>2fbz</b>	8	9,5
<b>2mbz</b>	11	13,1
<b>2Mebz</b>	12	7,7

TAB. 8.8 – Energie libre d’activation  $\Delta F^\ddagger$  et enthalpie libre d’activation  $\Delta G^\ddagger$  de l’élimination réductrice à partir des complexes ouverts de type **1** et **2** en kcal.mol<sup>-1</sup>.

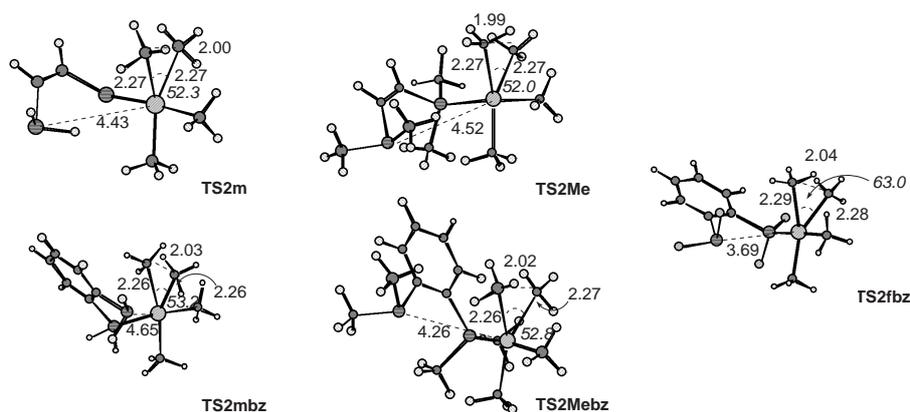


FIG. 8.8 – Structures des états de transition obtenus pour les complexes de type **2** au niveau B3LYP-sdd\*. Les distances sont indiquées en Å et les angles en degré.

### 8.5.3 L’ouverture de la Pt-P

Accéder aux barrières d’activation des réactions de dissociation est extrêmement difficile. L’état de transition est généralement d’origine entropique, sa localisation n’est donc pas possible par les méthodes usuelles d’optimisation sur la surface d’énergie. Cette dernière ne pré-

sente pas d'état de transition à proprement parlé. Il faut alors utiliser des méthodes plus élaborées comme par exemple la Variationnal Transition Path Theory mise en œuvre par Sztaray et Baer pour la dissociation de CO.<sup>137</sup> Cependant, cette barrière énergétiquement est généralement proche du coût thermodynamique de la dissociation. Pour cette étape clé qui conditionne la réactivité des complexes **1** et **2** nous commencerons par en évaluer le coût thermodynamique. Ensuite, nous verrons ce que la métadynamique peut apporter de nouveau pour l'étude de ce type de réaction.

### **Evaluation du coût thermodynamique**

Nous avons donc commencé par évaluer le coût thermodynamique de la dissociation de la liaison Pt-P (cf. tableau 8.9). Nous pouvons observer une réelle différence entre les deux types de complexes, **1** et **2**. Le coût thermodynamique en enthalpie libre au niveau B3LYP/sdd\* est compris entre 13,3 et 19,3 kcal.mol<sup>-1</sup> pour les complexes de type **1**, tandis qu'il est compris entre 13,4 et 30 kcal.mol<sup>-1</sup> pour les complexes de type **2**. Nous pouvons également observer une influence de la nature du chélate sur ce coût, similaire à celle observée sur l'élimination du méthane. Le coût thermodynamique d'ouverture de la liaison Pt-P augmente quand le pouvoir  $\sigma$  donneur augmente (de F à Me) et surtout, il augmente fortement quand la rigidité du chélate augmente. Le rôle de l'entropie dans cette étape de dissociation est mis en évidence par la différence importante entre l'énergie et l'enthalpie libre de la réaction, évaluée au même niveau de théorie, B3LYP/sdd\* : l'enthalpie libre à 298K est environ 4 kcal.mol<sup>-1</sup> en-dessous de l'énergie. Les simulations cinétiques RKM et RRKM via MassKinetics ont permis de montrer que les barrières obtenues pour **1Me** et **2Mebz** reflètent bien les données expérimentales pour **1** et **2** obtenues par Crumpton-Bregel et Goldberg.

	Optimisation		
	BLYP/DZVP-GTH $\Delta E$	B3LYP/sdd* $\Delta E$	B3LYP/sdd* $\Delta G(298K)$
<b>1f</b>	15,3	17,8	13,3
<b>1m</b>	16,9	17,7	13,7
<b>1Me</b>	19,4	23,2	19,3
<b>1</b>	16,3	20,0*	-
<b>2m</b>	15,6	18,4	14,8
<b>2Me</b>	24,6	26,0	22,1
<b>2fbz</b>	20,9	22,1	20,8
<b>2mbz</b>	18,7	19,4	13,4
<b>2Mebz</b>	26,7	34,0	30,0
<b>2</b>	28,5	32,4*	-

TAB. 8.9 – Coût thermodynamique de l'ouverture du chélate pour les complexes de type **1** et **2** en kcal.mol<sup>-1</sup>. \* Calculs au niveau B3LYP/sdd\* sur les structures optimisées au niveau BLYP/DZVP-GTH.

### Avoir une idée de l'état de transition grâce à la métadynamique

Nous avons cherché à utiliser la métadynamique pour accéder à l'énergie libre d'activation de cette étape clé et avoir une idée de la distance entre le platine et le phosphore dans l'état de transition. Dans ce paragraphe, nous nous attacherons à expliciter la démarche effectuée pour choisir les différents paramètres utilisés pour mener une métadynamique : choix de la température, du jeu de variables collectives, paramètres associés au nombre de coordination, et enfin, largeur et hauteur des gaussiennes utilisées.

Suite à nos études sur l'élimination du méthane, nous avons commencé par utiliser le nombre de coordination entre le platine et les deux phosphores comme variable collective, comme dans le jeu **b**. Nous nous sommes rendus compte des limites de ce choix en observant les métatrajectoires : quels que soient les paramètres choisis, le ligand chélate se dissocie totalement, sans véritable passage par un intermédiaire pentacoordiné. Pour pallier ce problème, nous avons alors essayé d'utiliser deux variables collectives, les nombres de coordination entre le platine

et chacun des deux phosphores. Nous avons pu alors reconstruire partiellement la surface, obtenir une énergie libre de dissociation d'environ  $20 \text{ kcal.mol}^{-1}$  à 100K, mais cela exige un grand nombre de gaussiennes (au moins 500 gaussiennes de hauteur  $0,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$  et de largeur 0,03 dans chacune des directions  $\mathbf{cn}(\mathbf{Pt}, \mathbf{P})$ ). Pour pouvoir mener une étude systématique, nous nous sommes alors restreint à une unique variable collective, le nombre de coordination entre le platine et un des deux phosphore, le jeu **d**.

Réaliser une métadynamique avec une unique variable collective rend la simulation particulièrement sensible aux différents paramètres. L'atome de phosphore impliqué dans la variable collective et les atomes environnants sont excessivement "chauffés" par les gaussiennes ajoutées : nous avons donc commencé par diminuer la température de simulation à 100K pour contenir les trop fortes disparités de vitesse des atomes.<sup>1</sup>

Ensuite, nous avons analysé l'influence du choix de la distance  $r_0$  et des paramètres  $n$  et  $p$  qui définissent le nombre de coordination selon  $cn_{a,b} = \sum_a \sum_b \frac{1-(r_{ab}/r_0)^p}{1-(r_{ab}/r_0)^q}$  avec  $p < q$ , deux entiers,  $r_{ab}$  la distance entre un des atomes du groupe  $a$  et un des atomes du groupe  $b$ ,  $r_0$  est la distance à partir de laquelle les deux atomes ne sont plus considérés comme liés.

Les résultats obtenus pour  $r_0=2,5\text{\AA}$ , la distance Pt-P dans l'état de transition est de  $3,1\text{\AA}$  ce qui laisse supposer un état de transition précoce. Cela ne paraît pas cohérent avec la barrière thermodynamique de plus de  $20 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . De plus, d'après les résultats obtenus par métadynamique en utilisant la distance Pt-P comme variable collective,  $r^\ddagger$  est de l'ordre de  $3,9\text{\AA}$ . Nous avons donc finalement retenu les paramètres suivants :  $r_0=3,5\text{\AA}$ ,  $n = 4$ ,  $p = 8$ . Nous pouvons voir sur la figure 8.9 que l'utilisation d'un nombre de coordination permet de marquer

<sup>1</sup>Nous avons également testé la formulation lagrangienne de la métadynamique, qui revient à thermostatier les variables collectives. L'introduction de deux nouveaux paramètres (la masse fictive et la constante de raideur fictive) complique de manière excessive le choix des paramètres de simulation.

$r_0$ (Å)	$p$	$q$	$cn^\ddagger$	$r^\ddagger$ (Å)
2,5	3	6	0,34	3,1
2,5	4	8	0,30	3,1
3,5	3	6	0,38	4,1
3,5	4	8	0,41	3,8

TAB. 8.10 – Résultats obtenus pour la dissociation de la liaison Pt-P de **1Me** par métadynamique avec des gaussiennes de hauteur 0,32 kcal.mol<sup>-1</sup> et de largeur 0,05, ajoutées avec une période de 10 fs.  $cn^\ddagger$  est le nombre de coordination  $cn(\mathbf{Pt}, \mathbf{P})$  dans la structure de l'état de transition,  $r^\ddagger$  est la distance Pt-P dans l'état de transition.

la différence entre les deux états ouvert/fermé en prenant la distance  $r_0$  comme distance frontière. Pour  $r < r_0$ , le chélate est considéré comme fermé. Pour  $r > r_0$ , le chélate est considéré comme ouvert. C'est pourquoi il faut choisir  $r_0 \simeq r^\ddagger$ . La différence entre les deux états est d'autant plus marquée que la différence entre  $n$  et  $p$  est grande.

Voyons maintenant quelles gaussiennes utiliser. Plus les gaussiennes utilisées sont petites, plus elles permettent une reconstruction fine de la surface explorée, plus le nombre de gaussiennes nécessaires pour atteindre l'état de transition d'intérêt est important. Le choix de la hauteur  $W$  et de la largeur  $\delta s$  résulte donc d'un compromis entre précision et temps de simulation. Les résultats obtenus pour différentes hauteurs et largeurs sont rassemblés tab.8.11. Nous choisissons finalement les paramètres suivants :  $W=0,19$  kcal.mol<sup>-1</sup> et  $\delta s = 0,03$ .

$W$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	$\delta s$	$\Delta F^\ddagger(100K)$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	$r^\ddagger$	$N_g$
0,31	0,05	10	3,8	170
0,19	0,03	23	3,4	350

TAB. 8.11 – Résultats obtenus pour la dissociation de la liaison Pt-P de **1Me** par métadynamique avec les paramètres sélectionnés précédemment pour le nombre de coordination  $cn(\mathbf{Pt}, \mathbf{P})$  ( $r_0=3,5\text{Å}$ ,  $p=4$  et  $q=8$ ). Les gaussiennes sont ajoutées avec une période de 10 fs.  $N_g$  représente le nombre de gaussiennes minimal pour pouvoir estimer la barrière de dissociation.

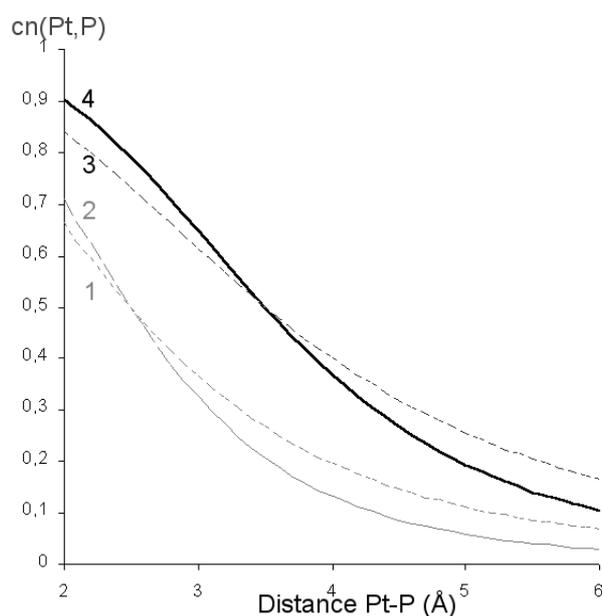


FIG. 8.9 – Valeur prise par la variable  $\mathbf{cn(Pt,P)}$  en fonction de la distance Pt-P donnée en Å pour différents jeux de paramètres : **1.**  $r_0=2,5\text{Å}$ ,  $n=3$ ,  $p=6$ ; **2.**  $r_0=2,5\text{Å}$ ,  $n=4$ ,  $p=8$ ; **3.**  $r_0=3,5\text{Å}$ ,  $n=3$ ,  $p=6$ ; **4.**  $r_0=3,5\text{Å}$ ,  $n=4$ ,  $p=8$

Nous avons calculé l'énergie libre d'activation de l'étape de dissociation de la Pt-P via la métadynamique en utilisant le jeu **d** et les paramètres choisis précédemment pour l'ensemble des complexes dérivés de **1** et **2**. Les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau 8.9. Les barrières obtenues sont du même ordre que le coût thermodynamique en enthalpie libre. Nous avons également accès de cette manière à la distance Pt-P  $r^\ddagger$  dans la structure de l'état de transition.

La barrière de dissociation plus grande pour les chélates rigides est due à un état de transition plus tardif comme le montre la distance Pt-P plus grande dans ces complexes (2,9 Å pour **2m** contre 4,2 Å pour **2mbz** par exemple).

Métadynamique BLYP/DZVP-GTH		
	$\Delta F^\ddagger(100K)$	$r^\ddagger$
<b>1f</b>	9	3,3
<b>1m</b>	10	3,0
<b>1Me</b>	23	3,4
<b>1PMe<sub>3</sub></b>	14	3,9
<b>2m</b>	14	2,9
<b>2Me</b>	20	3,5
<b>2fbz</b>	22	3,5
<b>2mbz</b>	22	4,2
<b>2Mebz</b>	31	4,2

TAB. 8.12 – Energie libre d’activation  $\Delta F^\ddagger$  en kcal.mol<sup>-1</sup> et distance Pt-P ( $r^\ddagger$ ) en Å de l’état de transition pour la réaction d’ouverture du chélate.

## 8.6 Le rôle de la dissociation du ligand chélate

Deux mécanismes ont été postulés par les expérimentateurs : dissociatif et direct. Notre étude par métadynamique a révélé une autre voie pour l’élimination du méthane impliquant elle aussi l’ouverture du chélate, concertée avec l’élimination réductrice. Pourquoi l’ouverture d’une liaison Pt-P semble-t-elle nécessaire à l’élimination ?

Tout d’abord, nous avons cherché à déterminer s’il existait une synergie entre ouverture de la Pt-P et formation de la C-H pour les complexes **4m** et **5m**. La réduction contrainte de la distance C-H pour **4m** et **4Me** n’induit pas d’ouverture de la Pt-P, confirmant ainsi l’absence de synergie entre ces deux événements. De plus, quand la distance C-H est contrainte à 1,7 Å, l’énergie du complexe est supérieure à celle de l’état de transition de 4 kcal.mol<sup>-1</sup>. Finalement, une fois la distance C-H réduite à 1,4 Å, l’optimisation contrainte conduit au méthane et au complexe de platine (II). La surface calculée au niveau B3LYP/sdd\* conduit aux mêmes conclusions que les calculs de métadynamiques : la réaction

a lieu via une ouverture de la Pt-P synchrone avec l'élimination.

Examinons attentivement la partie réactive (H-Pt-C) de la structure **TS4m** de l'état de transition et de la structure obtenue en fixant la distance C-H à 2,0 Å de la structure octaédrique initiale. Cette dernière a une structure octaédrique déformée, similaire à celle de **TS4Me-direct**, tandis que la structure de **TS4m** a une structure plus en Y. Cette différence est également marquée quand nous comparons **TS4Me** et **TS4Me-direct** (cf. fig.8.4). Pour le mécanisme concerté, analysons la structure de l'état de transition **TS4Me** : l'angle (H,Pt,C) est de 67° et les angles (H,Pt,C1) et (C,Pt,C1) sont proches de la valeur idéale de 150° pour une structure de type Y. Comparée à la structure octaédrique initiale où la structure octaédrique déformée de **TS4Me-direct**, cette structure en Y peut plus facilement subir une élimination réductrice, son diagramme d'orbitales moléculaires étant clairement plus favorable. Le diagramme de corrélation simplifié<sup>196</sup> pour l'élimination réductrice de C-H est présenté fig.8.10.

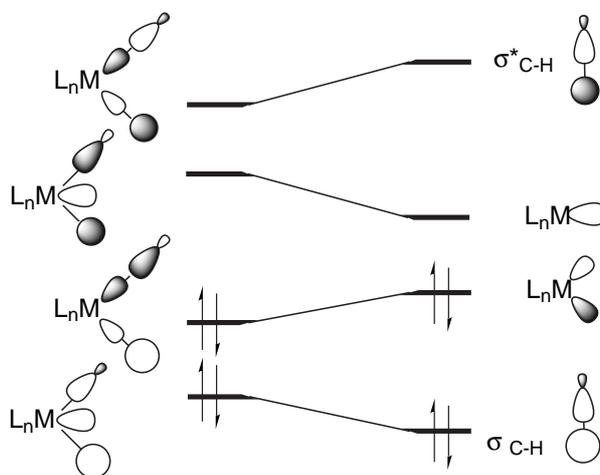


FIG. 8.10 – Diagramme de corrélation pour l'élimination réductrice de C-H

Les orbitales impliquées dans l'élimination réductrice dans la conformation Y sont des orbitales *d* issues des orbitales  $d_{xy}$  and  $d_{x^2-y^2}$  comme nous pouvons le voir fig.8.11 représentant la coupe<sup>197</sup> de

quelques orbitales moléculaires de la structure de **TS4m**. L'élimination réductrice peut aussi avoir lieu à partir d'un complexe octaédrique.<sup>198</sup> Mais dans ce cas, elle met en jeu des orbitales plus basses en énergie, le coût est donc plus élevé.

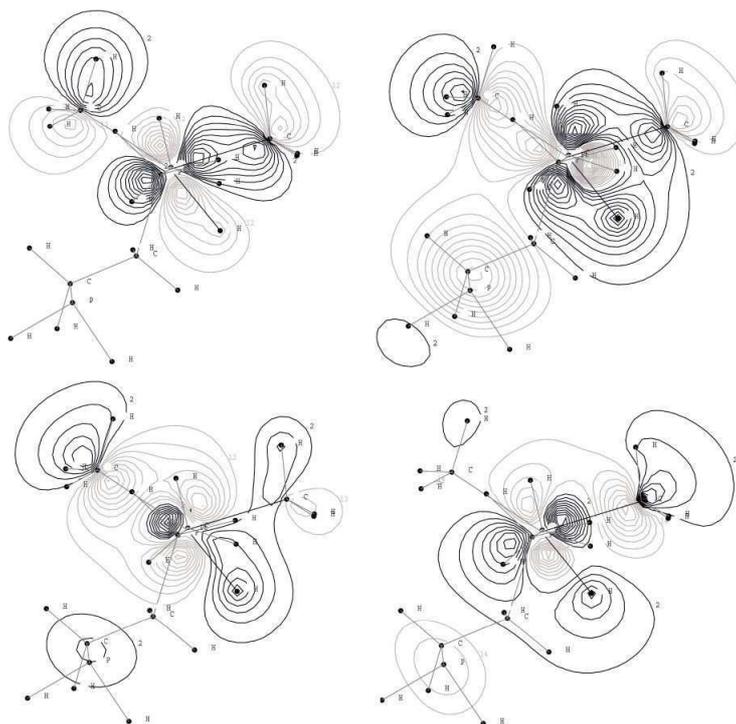


FIG. 8.11 – Coupe de quelques orbitales moléculaires choisies de **TS4m**.

Cette structure de type Y ne peut être obtenue pour les complexes octaédriques de Pt(IV) considérés que grâce à une ouverture au moins partielle d'une des liaisons Pt-P.

Le mécanisme concerté pour les complexes de type **4** et **5** permet de passer par une structure entrouverte de forme Y, très favorable à l'élimination.<sup>199</sup> Les distances C-H dans les états de transition correspondantes sont d'ailleurs particulièrement longues, ce qui montre que ces états de transition sont précoces par rapport à l'élimination réductrice de C-H. Autrement dit, le coût énergétique de l'élimination réductrice de C-H

via un mécanisme concerté réside essentiellement dans l'ouverture de la Pt-P, la formation de la liaison C-H étant alors un processus quasiment sans barrière. Logiquement, le coût de l'élimination réductrice de C-H augmente (tableau 8.7) quand le coût de la dissociation de la Pt-P augmente (tableau 8.9), i.e. quand le pouvoir  $\sigma$  donneur de la phosphine augmente (de F à H à Me, tableau 8.3). Quand le coût de la dissociation de la phosphine devient supérieur au coût de l'élimination directe, le mécanisme direct devient possible voire favorisé, comme pour **5Mebz**.

Pour les complexes de type **1** et **2**, l'élimination réductrice a lieu à partir des intermédiaires pentacoordinés. Ces intermédiaires présentent deux conformations possibles : en forme de Y ou en forme de T. Similaire à un complexe octaédrique, la conformation T est moins favorable à l'élimination réductrice que la conformation Y. Cependant, le passage de la conformation T à la conformation Y peut être tout aussi bien aisé que difficile, en particulier dans le cas de ligands encombrés impliqués dans des interactions agostiques avec le centre métallique.

## Conclusion

Cette étude détaillée de l'élimination réductrice sur complexes de Pt(IV) a allié méthodes statiques et métadynamique. Nous avons ainsi pu montrer les atouts de la métadynamique pour ce type d'étude : mise en évidence de nouveaux mécanismes, reconstruction de la surface d'énergie libre, calcul direct de barrières d'énergie libre. En particulier, cette méthode apporte une nouvelle stratégie pour l'étude de la dissociation, étape dont la cinétique est difficilement appréhendable par méthodes statiques.

# 9

## ACCÉDER DIRECTEMENT À L'ENTROPIE

---

Pour extraire directement l'entropie des simulations de métadynamique,<sup>52</sup> nous avons introduit l'énergie  $E$  comme nouvelle variable collective dans le logiciel CP2K,<sup>2</sup> en collaboration avec A. Laio, Trieste. En effet, la reconstruction de la surface d'énergie libre  $F$  en fonction de  $E$  et des autres variables collectives utilisées permet d'accéder à  $F$  en fonction de  $E$ . Ensuite, grâce à la relation  $F = E - TS$ , nous pouvons évaluer  $S$  aussi bien au voisinage de l'équilibre que dans la zone de transition (cf. chap. 4). Il s'agit de la première utilisation "réelle"<sup>1</sup> de l'énergie totale  $E$  en tant que variable collective. Nous présentons ici les premiers résultats obtenus.

### 9.1 Les enjeux

Pourquoi chercher à obtenir au mieux l'entropie d'activation et l'entropie de réaction d'une réaction ? Le rôle de l'entropie dans le contrôle de la réactivité peut être crucial, que ce soit en synthèse asymétrique,<sup>200</sup> en chimie inorganique<sup>201-203</sup> ou pour l'étude du repliement des protéines.<sup>204</sup> Il est donc important de réussir à l'évaluer le mieux possible.

L'entropie peut être évaluée à partir de structures optimisées. En

---

<sup>1</sup>L'utilisation de l'énergie totale  $E$  comme variable collective pour évaluer  $S(E)$  a déjà été validée sur le modèle d'Ising 2D  $32 \times 32$ , dont l'entropie  $S(E)$  est connue.<sup>52</sup>

effet, la donnée des fréquences et des moments d'inertie donne accès à l'entropie dans le cadre de l'approximation harmonique et de l'approximation du rotateur rigide.<sup>30</sup> Cette méthode a toutefois des limites, marquées par ces approximations. Ces limites sont les systèmes fortement anharmoniques d'une part et les systèmes flexibles, d'autre part, mal décrits dans le cas de l'approximation du rotateur rigide.

Nous cherchons à évaluer l'entropie du système à partir de l'évaluation *directe* de l'énergie libre  $F$  par métadynamique. Energie libre  $F$  et entropie  $S$  sont directement liées par la relation  $F(E) = E - TS(E)$ . Connaissant l'énergie libre, la température à laquelle elle est évaluée, reste à connaître l'énergie totale  $E$  pour pouvoir déterminer  $S(E)$  via cette relation. Pour cela, nous introduisons l'énergie totale  $E$  comme variable collective. Nous avons alors accès à  $F(E)$  et donc à un estimateur de l'entropie, aussi bien à l'équilibre que hors d'équilibre :

$$S(E) = \frac{E - F(E)}{T}$$

Une des difficultés majeures de l'évaluation des effets entropiques réside dans la faible amplitude de ces effets. Il faut donc atteindre une précision suffisante et contrôlée au cours de l'évaluation de  $F$  et  $E$ . Pour améliorer la précision au cours de la reconstruction de la surface d'énergie libre, nous chercherons tout d'abord à utiliser des gaussiennes les plus petites possibles (cf. chap. 4). De plus, nous devons améliorer l'échantillonnage dans les zones d'intérêt, c'est à dire en particulier la zone de transition. Nous ferons pour cela des simulations au cours desquelles cette zone est échantillonnée plusieurs fois, au cours d'allers-retours entre les deux puits qui l'encadrent. Pour aller encore plus loin, nous ferons également des moyennes sur des métadynamiques indépendantes.

## 9.2 Choisir des systèmes de validation

Pionniers dans l'utilisation de l'énergie totale  $E$  comme variable collective pour étudier la réactivité chimique, nous avons cherché avant tout à défricher les potentialités de cette nouvelle variable collective.

Pour valider cette nouvelle méthode d'évaluation de l'entropie, nous étudierons plusieurs systèmes chimiques différents. Le premier sera l'ouverture du ligand chélate des complexes de platine étudiés au chapitre précédent. Nous verrons que l'énergie en tant que variable collective donne accès aux grandeurs de réaction *et* aux grandeurs de réaction. Ensuite, nous nous appuyerons sur les données expérimentales de D. Crumpton-Bregel et K. Goldberg pour l'élimination réductrice du méthane à partir du complexe de platine **4Me**, réaction déjà longuement étudiée précédemment (cf. chap. 8). Les données expérimentales permettront de valider les résultats obtenus. Pour finir, nous étudierons l'entropie d'activation de la dissociation du dimère de l'eau. Ce dernier cas illustre l'apport de la métadynamique comparée aux méthodes usuelles : elle donne accès aisément à la barrière d'énergie libre et à l'entropie de réaction des réactions de dissociation, difficilement estimables autrement.

## 9.3 Dissociation de ligands

Les métadynamiques présentées au chapitre précédent qui utilisent comme seule variable collective le nombre de coordination  $\mathbf{cn(Pt,P)}$  souffrent d'un artefact. En effet, même si ces dernières permettent d'accéder à l'énergie d'activation de la dissociation de la liaison Pt-P, elles ne donnent pas accès au bilan thermodynamique de la réaction, même de manière approchée. A un nombre de coordination faible correspond une multitude de configurations possibles du ligand chélate. L'exploration de l'ensemble de ces possibilités induit une *accumulation artificielle* de gaussiennes dans cette zone comme le montre la fig.9.1. L'énergie libre de réaction est alors fortement sous estimée ! Après 400

gaussiennes ajoutées, nous obtenons une énergie libre de réaction de 12 kcal.mol<sup>-1</sup> au lieu de 20 kcal.mol<sup>-1</sup> attendu.

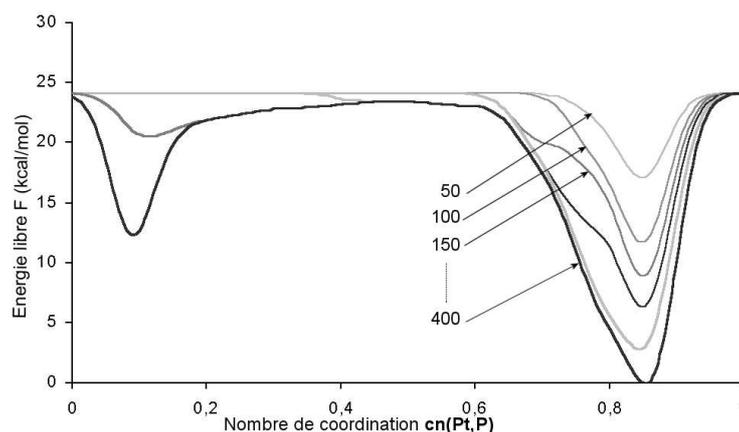


FIG. 9.1 – Reconstruction de la surface d'énergie libre en fonction du nombre de gaussiennes ajoutées (de 50 à 400) pour la métadynamique utilisée au chapitre 8 pour étudier l'ouverture du ligand chélate de **1Me**.

L'adjonction de l'énergie totale au nombre de coordination  $cn(\text{Pt},\text{P})$  permet de *discriminer* les différentes configurations en fonction de leur énergie. Les gaussiennes ajoutées ne s'accumulent plus au même point de la surface en reconstruction, la métadynamique peut alors être affinée par des allers-retours entre les deux puits.

### 9.3.1 Paramètres utilisés

Les paramètres pour les variables collectives utilisées sont précisés dans le tableau tab.9.1. Les gaussiennes ajoutées tous les 10 fs ont une hauteur de 0,5 kcal.mol<sup>-1</sup>. La température est fixée à 100K par une mise à l'échelle des vitesses.

	$\mathbf{cn(Pt,P)}$	$\mathbf{E}$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )
$\delta$ s	0,03	1,25
$r_0$ (Å)	3,5	-
$p$	4	-
$q$	8	-

TAB. 9.1 – Paramètres utilisées pour les métadynamiques réalisées pour l'étude de l'ouverture du chélate.

### 9.3.2 Exploiter les surfaces d'énergie libre reconstruites

Commençons par représenter l'évolution du nombre de coordination  $\mathbf{cn(Pt,P)}$  en fonction du nombre de gaussiennes ajoutées fig.9.2 pour une métadynamique réalisée avec les paramètres indiqués précédemment pour le complexe **1Me**.

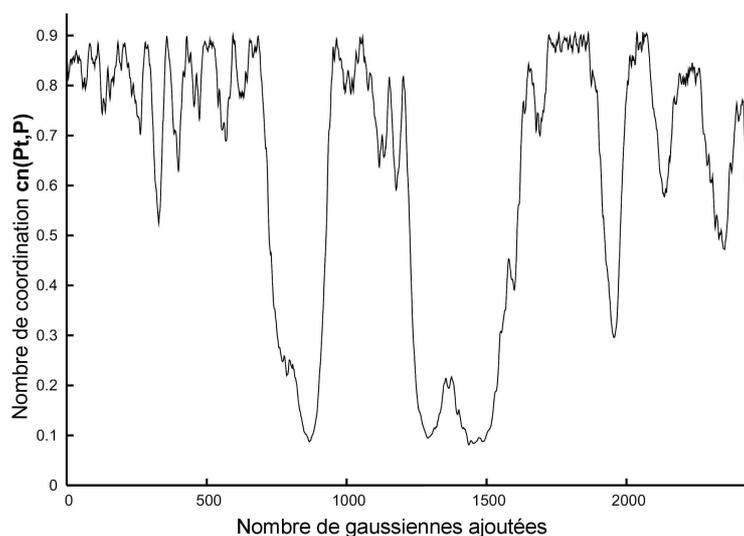


FIG. 9.2 – Evolution du nombre de coordination  $\mathbf{cn(Pt,P)}$  en fonction du nombre de gaussiennes ajoutées.

Nous pouvons distinguer plusieurs périodes. Initialement, le système explore le puits de potentiel correspondant à la forme fermée.

Après environ ajout de 700 gaussiennes, le système est "poussé" hors de ce puits vers celui correspondant à la forme ouverte. Après 900 gaussiennes ajoutées, la liaison Pt-P se referme. Le système effectue un deuxième "aller-retour" entre les deux puits jusqu'à l'ajout de 1550 gaussiennes. Ensuite, il transite de plus en plus facilement entre les deux puits. Cet échantillonnage supplémentaire permet d'améliorer les résultats obtenus à partir de la reconstruction de la surface d'énergie libre. Rappelons que ces "aller-retour" entre les deux puits n'est pas possible dans les simulations n'utilisant que le nombre de coordination entre l'atome de platine et un atome de phosphore. Un premier apport de l'énergie comme variable collective est donc de discriminer des états de même nombre de coordination  $\mathbf{cn(Pt,P)}$  mais pas de même énergie et donner accès ainsi à une méthode simple pour améliorer l'échantillonnage de la zone de transition. La surface obtenue après ajout de 900 gaussiennes est représentée fig.9.3.

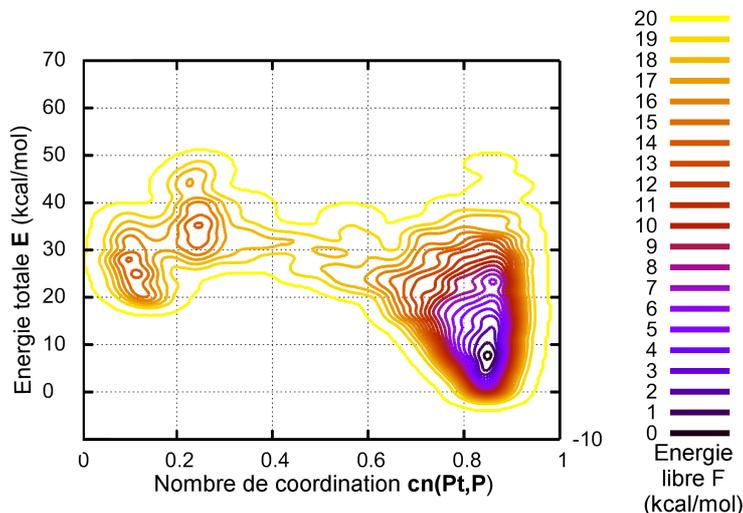


FIG. 9.3 – Surface d'énergie libre obtenue pour **1Me** après ajout de 900 gaussiennes en utilisant les paramètres précisés tab.9.1.

Nous allons maintenant aborder la démarche suivie pour déterminer de manière systématique les différentes grandeurs voulues : énergie libre d'activation, de réaction et surtout entropie de réaction et d'ac-

tivation. Dans une optique d'accumulations de simulations pour améliorer la précision, nous avons cherché à rendre cette démarche la plus automatique possible pour pouvoir l'effectuer sur un grand nombre de surfaces reconstruites.

Illustrons la démarche d'obtention des différentes grandeurs d'intérêt à partir de la surface d'énergie libre reconstruite sur l'exemple de celle obtenue après ajout de 900 gaussiennes (cf.fig.9.3) :

1. Pour une valeur donnée de  $\mathbf{cn}(\mathbf{Pt},\mathbf{P})$ , l'énergie libre  $F$  est minimisée selon  $\mathbf{E}$  (cf. fig.9.4). Nous obtenons alors un pseudo-profil réactionnel, représenté fig.9.4.

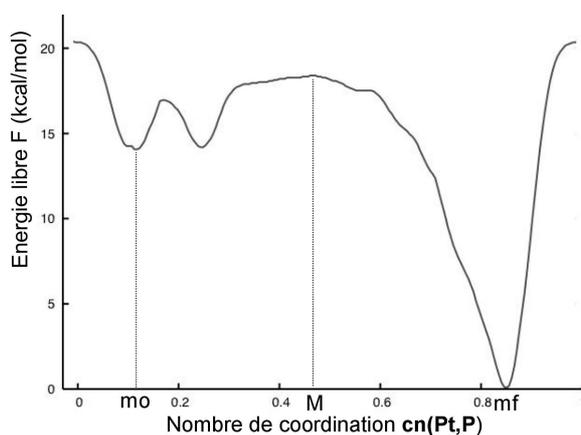


FIG. 9.4 – Pour une valeur donnée de  $\mathbf{cn}(\mathbf{Pt},\mathbf{P})$ , l'énergie libre  $F$  des surfaces représentées fig.9.3 est minimisée selon  $\mathbf{E}$

2. Evaluation de  $\mathbf{cn}(\mathbf{Pt},\mathbf{P})$  aux points d'intérêt de cette courbe : minimum correspondant à la forme fermée ( $\mathbf{cn}(\mathbf{C},\mathbf{H}) = mf$ ), minimum correspondant à la forme ouverte ( $\mathbf{cn}(\mathbf{C},\mathbf{H}) = mo$ ), et maximum correspondant à l'état de transition ( $\mathbf{cn}(\mathbf{C},\mathbf{H}) = M$ ).
3. Coupe de la surface  $F(\mathbf{cn}(\mathbf{Pt},\mathbf{P}),\mathbf{E})$  pour  $\mathbf{cn}(\mathbf{Pt},\mathbf{P}) = mf, mo, M$  (cf. fig.9.5).
4. Evaluation de l'énergie et de l'énergie libre à chacun des deux minima de la surface  $F(\mathbf{cn}(\mathbf{Pt},\mathbf{P}),\mathbf{E})$ , correspondant respectivement au minimum de la coupe pour  $\mathbf{cn}(\mathbf{Pt},\mathbf{P}) = mf$  et au minimum de la

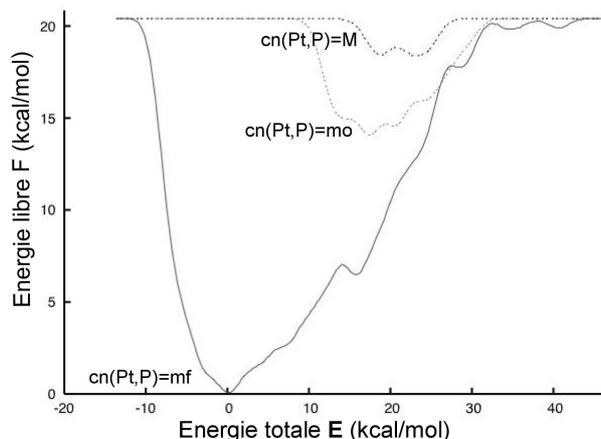


FIG. 9.5 – Coupes de la surface représentées fig.9.3 pour différentes valeurs de  $\mathbf{cn}(\mathbf{Pt},\mathbf{P})$ .

coupe pour  $\mathbf{cn}(\mathbf{Pt},\mathbf{P})= mo$  ; évaluation de l'énergie et de l'énergie libre au point selle de la surface  $F(\mathbf{cn}(\mathbf{Pt},\mathbf{P}),\mathbf{E})$ , correspondant au minimum de la coupe pour  $\mathbf{cn}(\mathbf{Pt},\mathbf{P})= M$ .

Nous disposons alors de toutes les données pour évaluer :

- l'énergie libre de réaction,  $\Delta F$  ;
- l'énergie libre d'activation,  $\Delta F^\ddagger$  ;
- l'énergie de réaction,  $\Delta E^\ddagger$  ;
- l'énergie nécessaire pour atteindre l'état de transition de la surface d'énergie libre  $F$ ,  $\Delta E^{F^\ddagger}$

Nous pouvons alors en déduire l'entropie de réaction  $\Delta S$  et l'entropie d'activation,  $\Delta S^\ddagger$ . Les résultats obtenus ainsi sont rassemblés dans le tableau 9.2.

Nous pouvons observer que les résultats obtenus après un premier échantillonnage complet de l'espace d'intérêt (900 gaussiennes) et ceux obtenus après un deuxième échantillonnage complet (1550 gaussiennes) sont très différents. Il faut continuer la simulation et ajouter jusqu'à plus de 2000 gaussiennes pour converger vers une énergie de réaction de  $22 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , proche de celle obtenue par des méthodes basées sur l'optimisation de géométrie ( $19,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$  au niveau BLYP/GTH-

	Ng	$\Delta F$ (100K)	$\Delta E$	$\Delta S$	$\Delta F^\ddagger$ (100K)	$\Delta E^{F^\ddagger}$	$\Delta S^\ddagger$
<b>1Me</b>	900	14	17	31	18	23	49
<b>1Me</b>	1550	10	27	167	22	22	-1
<b>1Me</b>	2450	17	22	52	26	21	-51

TAB. 9.2 – Grandeurs de réaction et d'activation de la réaction de dissociation du ligand chélate des complexes **1Me**. Energie libre et énergie sont exprimées en kcal/mol<sup>-1</sup> et l'entropie en cal.mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>. Ng est le nombre de gaussiennes ajoutées.

DZVP). L'entropie de réaction obtenue au niveau BLYP/sdd\* avec le logiciel Gaussian03<sup>12</sup> dans le cadre de l'approximation harmonique et du rotateur rigide est de 12 cal.mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>. Ici, nous obtenons une entropie de réaction de 52 cal.mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup> avec une précision<sup>2</sup> d'environ 5 cal.mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>. Cette entropie de réaction est donc notablement plus forte que celle évaluée dans le cadre des approximations harmoniques et du rotateur rigide. Mais la forme ouverte de **1Me** est une molécule qui présente un bras flexible, le chélate ouvert. Elle ne se prête donc pas bien à l'approximation du rotateur rigide.

L'utilisation de l'énergie totale comme variable collective donne également accès à l'entropie d'activation. En effet, nous pouvons déterminer l'énergie libre d'activation et la valeur de l'énergie au point selle,  $E^{F^\ddagger}$ . Sachant de  $F(E) = E - TS(E)$ , nous avons alors un estimateur de l'entropie :

$$S(E) = \frac{E - F(E)}{T}$$

et donc un estimateur de l'entropie d'activation :

$$S^\ddagger = \frac{E^{F^\ddagger} - F^\ddagger}{T}$$

Nous pouvons voir que cette dernière est fortement dépendante du nombre de gaussiennes ajoutées. Il est effectivement indispensable

<sup>2</sup>Rappelons que la précision est donnée par la hauteur de gaussiennes utilisées divisée par la température (cf. chap.4)

d'échantillonner suffisamment la zone de transition pour pouvoir déterminer l'énergie libre d'activation et donc l'entropie d'activation avec une précision suffisante. La simulation la plus longue conduit à une entropie de réaction négative. Les effets entropiques introduisent donc une barrière d'activation en plus du coût thermodynamique de la réaction. Cet effet est particulièrement difficile à évaluer autrement.

## 9.4 Elimination réductrice

Reprenons l'étude de l'élimination réductrice du méthane à partir du complexe **4Me**, initiée au chapitre précédent. Nous cherchons ici à comprendre l'influence de l'utilisation de  $E$  comme variable collective sur les résultats obtenus. Nous avons vu dans le paragraphe précédent quel apport peut avoir l'ajout de l'énergie totale au jeu de variables collectives utilisé : évaluation des grandeurs de réaction et d'activation inaccessibles sans (entropie de réaction et d'activation, énergie libre de réaction). Maintenant, échangeons une des variables collectives pour utiliser  $E$  : quels avantages et quels inconvénients ?

### 9.4.1 Les différents jeux de paramètres

Commençons par comparer l'usage de différents jeux de variables collectives associant :

- **cn(H,C)** : le nombre de coordination entre l'hydrogène et les deux carbones des méthyles équatoriaux,
- **cn(Pt,P)** : le nombre de coordination entre le platine et les deux phosphores ;
- **E** : l'énergie totale du système.

Les paramètres utilisés pour chacune de ces variables collectives sont indiqués tab.9.4.1. La température est fixée à 350K.

Les essais réalisés avec une largeur  $\delta E$  plus faible se sont révélés trop long et ne mettent en évidence que le mécanisme direct. Par

	<b>cn(H,C)</b>	<b>cn(Pt,P)</b>	<b>E (kcal.mol<sup>-1</sup>)</b>
$\delta s$	0,03	0,03	3,1
$r_0$ (Å)	1,0	2,4	-
$p$	3	3	-
$q$	6	6	-

TAB. 9.3 – Paramètres utilisées pour les métadynamiques réalisées pour l'étude de l'élimination réductrice de **4Me**

exemple, pour une simulation utilisant **E** et **cn(C,H)**, plus de 4000 gaussiennes de hauteur 0,25 kcal.mol<sup>-1</sup> et de largeur 1,25 kcal.mol<sup>-1</sup> dans la direction **E** sont nécessaires pour atteindre un état de transition. Ce dernier correspond au mécanisme direct, avec une barrière d'énergie libre de 31 kcal.mol<sup>-1</sup>.

Nous avons également analysé l'influence de la hauteur des gaussiennes ajoutées. (cf. tab.9.4).

	Variables collectives utilisées	Hauteur (kcal.mol <sup>-1</sup> )
<b>1</b>	<b>cn(H,C), cn(Pt,P)</b>	0,25
<b>2</b>	<b>cn(H,C), E</b>	0,25
<b>3</b>	<b>cn(H,C), E</b>	0,63
<b>4</b>	<b>cn(Pt,P), E</b>	0,25
<b>5</b>	<b>cn(Pt,P), E</b>	0,63
<b>6</b>	<b>cn(H,C), cn(Pt,P), E</b>	0,63

TAB. 9.4 – Différentes simulations ont été menées, avec des jeux de variables collectives et des hauteurs de gaussiennes différents.

## 9.4.2 Premiers résultats

Les premiers résultats sont rassemblés dans le tableau tab.9.5.

La première constatation évidente est que le *remplacement* d'une des deux variables collectives utilisées précédemment par l'énergie totale (simulations **2,3,4,5** à comparer avec la simulation **1**) entraîne une augmentation considérable du nombre de gaussiennes nécessaires. En

	Ng	$F^\ddagger(350\text{K})$	$E^{F^\ddagger}$	$S^\ddagger$
<b>1</b>	200	23	-	-
<b>2</b>	2300	(33)	(23)	(-28)
<b>3</b>	850	(26)	(23)	(-5)
<b>4</b>	1800	16	9	-22
<b>5</b>	1250	19	10	-25
<b>6</b>	640	17	?	?

TAB. 9.5 – Energie libre d'activation  $F^\ddagger$  (kcal.mol<sup>-1</sup>) et entropie d'activation  $S^\ddagger$  (cal.mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>) de la réaction d'élimination réductive du méthane à partir du complexe **4Me** en fonction de la simulation. Les données entre parenthèses correspondent à un mécanisme direct. Expérimentalement<sup>155</sup>, l'entropie d'activation pour le complexe **4** est de  $3 \pm 2$  cal.mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>.

effet, l'espace  $F(E)$  est très important en volume, importance directement gouvernée par l'entropie du système. De plus, dans le cas des simulations impliquant  $\mathbf{cn}(\mathbf{H},\mathbf{C})$  et  $\mathbf{E}$  comme variables collectives, le mécanisme mis en jeu est le mécanisme direct. L'énergie comme variable collective ne permet donc pas systématiquement de pallier les manques dans le choix du jeu de variables collectives.

Cette étude montre également l'influence de l'augmentation de la hauteur des gaussiennes, la précision de la simulation étant directement corrélée à ce paramètre de la simulation (cf. chap.4). L'amélioration de la précision nécessite un nombre de gaussiennes ajoutées nettement plus important.

Etudions maintenant l'effet de l'ajout de l'énergie totale à un jeu de variables collectives (simulations **1** et **6**). Avoir l'énergie libre en fonction de trois variables collectives rend plus difficile l'analyse de la surface reconstruite. Le premier résultat aisé est la valeur de l'énergie libre d'activation, plus faible que celle obtenue précédemment (simulation **1**). Nous avons du également changer la hauteur des gaussiennes pour garder un temps de simulation raisonnable. Par conséquent, nous ne pouvons pas conclure que cette variable collective supplémentaire induit nécessairement un changement dans les barrières d'énergie libre

obtenues. Des études plus approfondies sont donc nécessaires. Il est cependant notable que, à hauteur égale, le nombre de gaussiennes nécessaires n'est pas plus important que pour les simulations **3** et **5** !

Voyons maintenant l'apport majeur de l'usage de la variable collective **E**. Comme nous l'avons montré au cours de l'étude précédente, ces simulations peuvent apporter une information supplémentaire : l'entropie d'activation. Bien que dépendant des conditions de simulation, l'entropie d'activation évaluée par métadynamique est négative, de  $-5 \text{ cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$  à  $-28 \text{ cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$ . La valeur de l'énergie au point de selle ne semble pas fortement influencée par la hauteur des gaussiennes ajoutées. Par contre, l'énergie libre d'activation est fortement dépendante de ce paramètre (en plus du choix des variables collectives). Il faudrait pouvoir améliorer l'évaluation de  $F$ . Est-il possible de faire des "allers-retours" comme pour l'exemple précédent de la dissociation du chélate ? Oui, si les deux nombres de coordination **cn(C,H)** et **cn(Pt,P)** sont utilisés ; non, sinon. En effet, pour décrire le "retour", c'est à dire la réaction d'addition oxydante *et* la fermeture du chélate, ils sont tous les deux nécessaires. Pour affiner notre évaluation de l'entropie de réaction, l'idéal est donc de l'extraire de simulations comme la simulation **6**, comprenant l'énergie totale  $E$  et les deux nombres de coordination. Très prometteuse, l'analyse de la surface en trois dimensions obtenue est en cours. Un affinage par allers-retours nécessitera des simulations très longues. Pour accélérer ces simulations, nous pourrons utiliser les multiples-walkers<sup>57</sup> (cf.chap. 4).

## 9.5 Dissociation du dimère de l'eau

Nous avons ensuite abordé un problème difficile à traiter avec les méthodes usuelles d'évaluation de l'entropie : évaluer l'entropie d'activation de la dissociation du dimère de l'eau.

### 9.5.1 Validation du niveau de calcul choisi

L'étude de ce système est particulièrement exigeante sur le niveau de calcul. Nous avons choisi un compromis qualité/temps de calcul qui permette une étude systématique par métadynamique. Nous avons réalisé cette étude avec le logiciel CP2K,<sup>2</sup> au niveau DFT, en associant la fonctionnelle BLYP,<sup>7</sup> les pseudopotentiels GTH,<sup>16,17</sup> une base de fonctions gaussiennes de niveau quadruple zêta triplement polarisée, et un cut-off de 500 Ry et une boîte de  $(12\text{Å})^3$  pour la base d'ondes planes. Ces calculs ont été effectués sur le dimère D<sub>2</sub>O-D<sub>2</sub>O pour éviter d'avoir à utiliser un pas de dynamique très petit. Cette méthode a été validée par comparaison avec des résultats théoriques de niveau CCSD(T), avec extrapolation à une base infinie,<sup>205</sup> des résultats DFT utilisant la fonctionnelle BLYP et une base aug-cc-VTZ(-f)<sup>206</sup> et des résultats expérimentaux.<sup>207</sup>

	BLYP GTH-QZV3P	BLYP aug-cc-VTZ(-f)	CCSD(T)	Exp.
O-O	2,946	2,952	2,912	2,946-2,980
r <sub>1</sub>	0,972	0,971	0,957	-
r <sub>2</sub>	0,982	0,981	0,964	-
r <sub>3</sub>	0,973	0,971	0,958	-
θ <sub>1</sub>	104,2	104,8	104,8	-
θ <sub>2</sub>	105,2	104,7	104,9	-
α	1,5	5,5	5,9	6 ± 20
β	63	55,6	62,4	57 ± 10
D <sub>e</sub>	4,96	-	5,02	5,44±0,7

TAB. 9.6 – Validation de la méthode employée par comparaison avec des résultats de la littérature. Les notations utilisées sont précisées dans la fig.9.5.1. Les distances sont données en Å, les angles en degré, l'énergie de dissociation D<sub>e</sub> en kcal.mol<sup>-1</sup>.



FIG. 9.6 – Notations utilisées pour l'étude de la géométrie du dimère de l'eau.

### 9.5.2 Choisir un jeu de variables collectives

Nous avons utilisé différents jeux de variables collectives, chacun incluant l'énergie totale et au moins une variable collective devant permettre de distinguer la forme dimère de la forme dissociée. Notre premier choix s'est porté naturellement sur la distance O2-H2. En fait, ce choix ne permet pas de distinguer dimère et forme dissociée : les mouvements de bascule des molécules d'eau au sein du dimère induisent une augmentation de cette distance sans nécessairement correspondre à une dissociation du dimère. Nous avons alors ajouté une variable collective, la distance O2-H1. Mais utiliser trois variables collectives rend la métadynamique beaucoup plus longue, la surface à reconstruire étant nettement plus importante. Nous avons alors utilisé le nombre de coordination entre l'oxygène O2 et les hydrogènes H1 et H2. Mais là, à un nombre de coordination donné peut correspondre aussi bien une forme dissociée qu'une forme dimère. Finalement, nous avons choisi d'utiliser le nombre de coordination entre les deux oxygènes O1 et O2, avec  $r_0=3,5\text{\AA}$ ,  $n=3$  et  $p=6$ .

### 9.5.3 Stratégie mise en place

Les métadynamiques réalisées utilisent une dynamique de pas 0,5 fs. Les gaussiennes, ajoutées toutes les 10 fs, ont une hauteur de 0,063 kcal.mol<sup>-1</sup>, une largeur de 0,03 selon la variable  $\mathbf{cn}(\mathbf{O},\mathbf{O})$ , et une largeur de 0,188 kcal.mol<sup>-1</sup> selon la variable  $\mathbf{E}$ .

Pour affiner au mieux les résultats sur ce système exigeant, nous

avons choisi la stratégie suivante : réaliser des métadynamiques à *différentes températures* (60K,80K,100K,120K) et pour chaque température, faire une moyenne sur *plusieurs métadynamiques*. A une température donnée, nous avons commencé par remplir partiellement le premier puits, correspondant au dimère, avec 200 gaussiennes ; puis, à partir de ce remplissage partiel, nous avons lancé plusieurs métadynamiques *avec des jeux de vitesses différents* correspondant à la température fixée. Nous avons fixé la simulation à l'ajout de 1600 gaussiennes. Comme nous l'avons vu pour l'étude de la dissociation du chélate, ce grand nombre de gaussiennes permet d'affiner les résultats des métadynamiques par des allers-retours du puits d'énergie libre correspondant au dimère au puits correspondant à l'état dissocié.

#### 9.5.4 Premiers résultats

Les travaux sont en cours, nous présentons ici les tout premiers résultats dans le tableau 9.7.

T (K)	Nm	$\Delta F$	$\Delta E$	$\Delta S$	$\Delta F^\ddagger$	$E^{F^\ddagger}$	$S^\ddagger$
60	1	2,70	3,77	17	3,64	3,39	-4
80	1	1,76	3,70	24	2,38	3,64	15
100	3	1,42	3,83	24	2,34	3,53	12
120	2	0,39	3,36	23	1,94	2,04	1

TAB. 9.7 – Premiers résultats obtenus pour les grandeurs d'activation de la réaction de dissociation du dimère de l'eau par métadynamique. Nm représente le nombre de métadynamiques prises en compte. Energie libre et énergie sont données en kcal.mol<sup>-1</sup> tandis que l'entropie est donnée en cal.mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>.

Un exemple de surface obtenue est donné fig.9.7.

Commençons par les grandeurs de réaction. L'énergie de dissociation du dimère de l'eau est d'environ 3,7 kcal.mol<sup>-1</sup> d'après les métadynamiques effectuées. Cette énergie correspond effectivement à l'énergie nécessaire pour séparer le dimère au maximum dans la boîte de (12Å)<sup>3</sup>

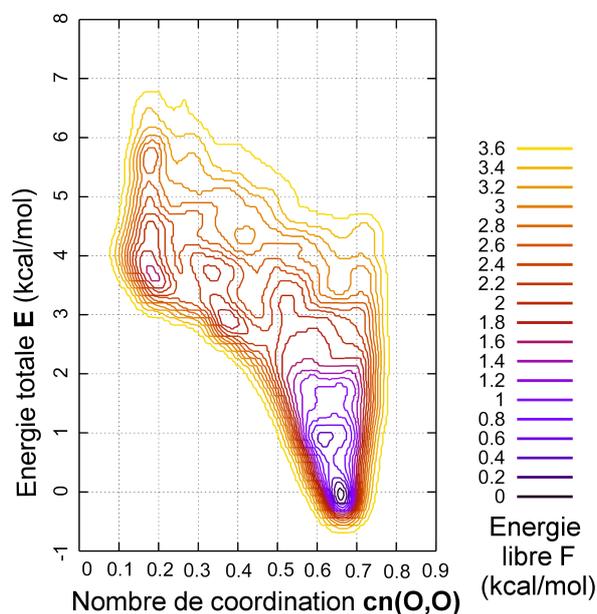


FIG. 9.7 – Surface d'énergie libre en fonction de l'énergie et du nombre de coordination entre les deux oxygène pour le dimère de l'eau à  $T=100\text{K}$ .

utilisée, évaluée au même niveau de calcul par des méthodes d'optimisation. L'énergie libre de réaction,  $\Delta F$  diminue quand la température augmente, passant de  $2,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$  pour  $T=60\text{K}$  à  $0,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$  pour  $T=120\text{K}$ . Cette tendance est celle observée expérimentalement pour l'enthalpie libre de réaction sur une gamme de température plus élevée ( $250\text{K}-380\text{K}$ ).<sup>208-210</sup> L'énergie libre de réaction évaluée est proche de celle prévue théoriquement pour l'enthalpie libre de réaction par C. Leforestier et collaborateurs.<sup>211</sup> A  $60\text{K}$ , l'enthalpie libre prévue est de  $2,72 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , l'énergie libre calculée est de  $2,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ; à  $100\text{K}$ , l'enthalpie libre prévue est de  $2,15 \text{ kcal.mol}^{-1}$  tandis que l'énergie libre de réaction calculée est de  $1,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$  en moyenne. L'amélioration des résultats passe bien sûr par une augmentation du nombre de métadynamiques réalisées.

Les deux grandeurs d'activation présentent les tendances sui-

vantes : l'énergie libre d'activation diminue quand la température augmente, l'entropie d'activation oscille entre  $-4 \text{ cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$  et  $15 \text{ cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$ . L'énergie libre d'activation est toujours environ  $1 \text{ kcal.mol}^{-1}$  plus grande que l'énergie libre de réaction. Cette réaction présente donc une barrière d'activation. Par contre, l'énergie libre d'activation est toujours inférieure à l'énergie de réaction : la cinétique de la réaction de dissociation est favorisée entropiquement.

## 9.6 Premières conclusions

L'évaluation de l'entropie via l'approximation harmonique et l'approximation du rotateur rigide n'est pas adaptée pour les systèmes fortement anharmoniques et les systèmes flexibles. Dans la perspective d'une estimation des effets entropiques dans les systèmes complexes (effets de réorganisation du solvant, repliement de protéines), il est donc important de trouver une méthode d'évaluation directe de l'entropie. Nous avons montré au cours de ces travaux préliminaires que l'utilisation de l'énergie totale comme variable collective permet d'estimer l'entropie d'un système, aussi bien à l'équilibre que dans la zone de transition. L'entropie étant une quantité petite comparée à l'énergie et l'énergie libre, son évaluation nécessite de mettre en œuvre des stratégies d'améliorations de la précision des simulations : allers-retours, moyenne sur plusieurs simulation etc.

De plus, l'utilisation de l'énergie totale  $E$  comme variable collective permet d'éviter les phénomènes d'hystérésis<sup>3</sup> dans certains cas ou d'accumulation artificielles de gaussiennes (cf. le premier exemple sur la dissociation du ligand chélate).

---

<sup>3</sup>Le système effectue des allers-retours entre deux puits au cours de la simulation mais sans passer par le même point selle de l'hypersurface de l'énergie libre, sans que cela soit perceptible par le jeu de variables collectives choisies.

# CONCLUSION

---

A travers des systèmes chimiques variés, nous avons mis en évidence les enjeux et difficultés liés à l'étude de la réactivité chimique. Avant toute chose, il faut tirer pleinement parti d'un *dialogue riche entre théorie et expériences*. C'est ainsi que l'étude détaillée du mécanisme d'hydrolyse du complexe mime de la phosphatase a pu être réalisée. Tout d'abord guidés par les résultats expérimentaux, nous avons ensuite pu suggérer de nouvelles pistes, validées expérimentalement. C'est également d'une alliance forte entre théoriciens et expérimentateurs qu'est née la volonté de calibrer les sources électrosprays pour les systèmes organométalliques. Nous avons alors proposé une nouvelle calibration, mettant en jeu non plus les degrés de liberté du système mais la masse et la section efficace de collisions. Cette calibration est très prometteuse pour l'étude de la réactivité organométallique, comme nous l'avons montré sur un intermédiaire modèle de la réaction de Pauson-Khand.

Que ce soit la réaction de Pauson-Khand ou la réactivité d'un complexe biomimétique, ces études mettent également en exergue un des grands enjeux actuels de l'étude théorique de la réactivité chimique. *En cherchant à modéliser toujours plus finement le système étudié, en intégrant les effets de l'environnement par exemple, nous atteignons les limites des méthodes fondées sur l'optimisation de structure*. Par exemple, les réactions d'acétalisation/cyclisation tandem étudiées sont très sensibles aux effets de solvant et de contre-ions utilisés. Les méthodes mimant le solvant comme un milieu continu ne suffisent pas pour prendre en compte la nature protique du méthanol, critique dans ce cas. Il faut aller plus loin, prendre en compte un grand nombre de molécules

de solvant. Mais pour un tel système, les minima de la surface d'énergie sont nombreux, de plus en plus difficiles à caractériser, de moins en moins représentatifs du système. De fait, l'étude d'un système complexe nécessite un échantillonnage de l'espace des phases associé pour pouvoir ensuite évaluer les grandeurs thermodynamiques associées au système : énergie libre, enthalpie libre, etc. Les deux grandes familles d'échantillonnage sont les méthodes fondées sur la dynamique et celles fondées sur les simulations de type Monte-Carlo. Dans les deux cas, *l'étude de réaction chimique par ces méthodes d'échantillonnage pose le problème de l'étude des évènements rares*. En effet, la réaction chimique correspond à une zone difficilement accessible de l'espace des phases du système, rarement échantillonnée au cours d'une simulation.

Il existe de multiples méthodes s'attaquant à ce problème. Nous avons choisi la *métadynamique*. Cette méthode est tout particulièrement intéressante. Tout d'abord, elle présente une double capacité à explorer la surface d'énergie libre *et* à la reconstruire. De plus, sa mise en œuvre ne nécessite pas une forte connaissance préalable de la coordonnée réactionnelle ou du couple réactif/produit mis en jeu. Associée à une évaluation au niveau DFT de l'énergie électronique et à la dynamique Born-Oppenheimer, nous avons montré qu'elle peut être particulièrement efficace dans l'étude de réactions organométalliques. Pour les réactions d'élimination réductrices sur des complexes de Pt(IV), elle nous a permis de mettre en évidence une nouvelle voie réactionnelle et d'évaluer les barrières d'énergie libre. En calculant directement la surface d'énergie libre, elle permet même d'accéder à l'état de transition des réactions de dissociation de ligands, inaccessible par les méthodes d'optimisation usuelles. Au cours de ce travail, nous avons montré les capacités la métadynamique pour étudier la réactivité organométallique. Cela ne doit pas cependant occulter le vaste champs d'applications possibles de cette méthode d'étude des réactions chimiques en particulier et des évènements rares plus généralement. Elle peut être adossée à une dynamique Born-Oppenheimer *ab initio* mais également à une dynamique Carr-Parrinello, une dynamique moléculaire ou encore à des méthodes

de Monte-Carlo. Par conséquent, les systèmes accessibles ainsi sont nombreux : transitions de phase dans les solides,<sup>63-65,212</sup> aux systèmes biologiques,<sup>58,213,214</sup> en passant par la réactivité chimique.<sup>60,61,153,154</sup>

*L'implémentation de l'énergie totale comme nouvelle variable collective dans CP2K nous a ouvert la porte à un nouveau champs d'étude : l'évaluation directe de l'entropie de réaction et d'activation.* Les premiers résultats sont prometteurs, que ce soit dans le domaine de la chimie organométallique que pour la dissociation du dimère de l'eau. Les champs d'application futurs sont nombreux et divers : revisiter l'effet gem-dialkyl, pouvoir faire une analyse fine des effets de réorganisation du solvant au cours d'une réaction chimique, étudier les effets entropiques gouvernant les assemblages supramoléculaires, les phénomènes biomoléculaires comme le repliement de protéines, le docking etc. Ce large panel d'applications est rendu possible par la généralité de la métadynamique, méthode pouvant être couplée aussi bien à la dynamique *ab initio* qu'à la dynamique moléculaire. Les premiers résultats obtenus sont très prometteurs. En plus de l'évaluation directe de l'entropie, l'utilisation de l'énergie totale comme variable collective permet de pallier certains biais introduits par le choix de l'ensemble de variables collectives : accumulations fictives de gaussiennes, phénomènes d'hystérésis, etc. La surface reconstruite est donc meilleure et donne accès également aux grandeurs de réaction en plus des grandeurs d'activation. *L'ensemble des potentialités de cette nouvelle variable collective originale reste à découvrir par de plus amples études.*

Au cours de cette thèse, les frontières entre théorie et expérience, entre développement et utilisation de nouvelles méthodes ont été dépassées grâce à un dialogue constant avec les nombreux collaborateurs qui ont rendu ce travail possible.



# BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] Alessandro Laio and Michele Parrinello. Escaping free-energy minima. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 99 :12562–12566, 2002.
- [2] Christopher J. Mundy, Fawzi Mohamed, Florian Schiffmann, Harald Forbert, William Kuo, Juerg Hutter, Matthias iannuzzi, Matthew McGrath, Manuel Guidon, Thomas D. and Joost VandeVondele vondele. CP2K. <http://cp2k.berlios.de/>, 2005.
- [3] J. B. Foresman and A. Frisch. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. Gaussian, Inc., Pittsburgh, P.A., 2nd edition, 1996.
- [4] P. Hohenberg and W. Kohn. Inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev.*, 136 :B864, 1964.
- [5] W. Kohn and L. J. Sham. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Phys. Rev.*, 140 :A1133, 1965.
- [6] Joost VandeVondele, Matthias Krack, Fawzi Mohamed, Michele Parrinello, Thomas Chassaing, and Jürg Hutter. Quickstep : Fast and accurate density functional calculations using a mixed gaussian and plane waves approach. *Comput. Phys. Commun.*, 167 : 103–128, 2005.
- [7] A. D. Becke. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A*, 38(6) :3098–3100, Sep 1988.

- [8] John P. Perdew, Kieron Burke, and Matthias Ernzerhof. Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.*, 77 (18) :3865–3868, Oct 1996.
- [9] John P. Perdew, Kieron Burke, and Matthias Ernzerhof. Generalized gradient approximation made simple [phys. rev. lett. 77, 3865 (1996)]. *Phys. Rev. Lett.*, 78(7) :1396, Feb 1997.
- [10] Fred A. Hamprecht, Aron J. Cohen, David J. Tozer, and Nicholas C. Handy. Development and assessment of new exchange-correlation functionals. *J. Chem. Phys.*, 109(15) :6264–6271, 1998.
- [11] Jianmin Tao, John P. Perdew, Viktor N. Staroverov, and Gustavo E. Scuseria. Climbing the density functional ladder : Nonempirical meta-generalized gradient approximation designed for molecules and solids. *Phys. Rev. Lett.*, 91(14) :146401, Sep 2003.
- [12] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W.

- Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople. Gaussian 03, Revision C.02. *www.gaussian.com*, 2003.
- [13] Axel D. Becke. Density-functional thermochemistry. III. the role of exact exchange. *J. Chem. Phys.*, 98 :5648–5652, 1993.
- [14] Michael Dolg, Hermann Stoll, Heinz Werner Preuss, and Russell M. Pitzer. Relativistic and correlation effects for element 105 (hahnium, Ha) : a comparative study of M and MO (M = Nb, Ta, Ha) using energy-adjusted *ab initio* pseudopotentials. *J. Phys. Chem.*, 97(51) :5852–5859, 1993.
- [15] P. Jeffrey Hay and Willard R. Wadt. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. potentials for the transition metal atoms Sc to Hg. *J. Chem. Phys.*, 82(1) :270–283, 1985.
- [16] S. Göedecker, M. Teter, and Jürg Hutter. Separable dual-space Gaussian pseudo-potentials. *Phys. Rev. B*, 54 :1703–1710, 1996.
- [17] C. Hartwigsen, Sephen Göedecker, and Jürg Hutter. Relativistic separable dual-space Gaussian pseudopotentials from H to Rn. *Phys. Rev. B*, 58 :3641–3661, 1998.
- [18] Stefan Göedecker. Linear scaling electronic structure methods. *Rev. Mod. Phys.*, 71(4) :1085–1123, July 1999.
- [19] G. Lippert, Jürg Hutter, and Michele Parrinello. A hybrid Gaussian and plane wave density functional scheme. *Mol. Phys.*, 92 : 477–, 1997.
- [20] Joost VandeVondele, Matthias Krack, Fawzi Mohamed, Michele Parrinello, Thomas Chassaing, and Jürg Hutter. Quickstep : Fast and accurate density functional calculations using a mixed gaussian and plane waves approach. *Comput. Phys. Commun.*, 167 : 103–128, 2005.

- [21] D. Marx and J. Hutter. *Modern Methods and Algorithms of Quantum Chemistry*. 2000.
- [22] Matthias Krack and Michele Parrinello. All-electron *ab-initio* molecular dynamics. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2 :2105, 2000.
- [23] G. Lippert and Michele Hutter, Jüand Parrinello. The Gaussian and augmented-plane-wave density functional method for *ab initio* molecular dynamics simulations. *Theor. Chem. Acc.*, 103(2) : 124–140, 1999.
- [24] Peter Pulay. Improved SCF convergence acceleration. *J. Comp. Chem.*, 3 :556, 1982.
- [25] Peter Pulay. Convergence acceleration of iterative sequences : the case of scf iteration. *Chem. Phys. Lett.*, 73(2) :393–398, 1980.
- [26] Jürg Hutter, Michele Parinello, and Stefan Vogel. Exponential transformation of molecular orbitals. *J. Chem. Phys.*, 101(5) : 3862–3865, 1994.
- [27] Eyring H. The activated complex in chemical reactions. *J. Chem. Phys.*, 3 :107–115, 1935.
- [28] A. D. Becke. A multicenter numerical integration scheme for polyatomic molecules. *J. Chem. Phys.*, 88 :2547, 1988.
- [29] H. Bernhard. Schlegel. Optimization of equilibrium geometries and transition structures. *J. Comp. Chem.*, 3 :214–18, 1982.
- [30] Donald A. McQuarrie and John D. Simon. *Physical Chemistry : A molecular approach*. University Science Books, 1997.
- [31] Mark E. Tuckerman. *Ab initio* molecular dynamics : basic concepts, current trends and novel applications. *J. Phys. : Condens. Matter*, 14 :R1297–R1355, 2002.

- [32] M.P. Allen and D.J. Tildesley. *Computer Simulation of Liquids*. Clarendon Press, 1990.
- [33] G.N. Patey and J.P. Valleau. A Monte Carlo method for obtaining the interionic potential of mean force in ionic solution. *J. Chem. Phys.*, 63 :2334–2339, 1975.
- [34] G. Torrie and J.P. Valleau. Nonphysical sampling distributions in Monte Carlo free-energy estimation : Umbrella sampling. *J. Comp. Phys.*, 23 :187–, 1977.
- [35] M. Mezei. Adaptive umbrella sampling : Self-consistent determination of the non-boltzman bias. *J. Comp. Phys.*, 68 :237–248, 1987.
- [36] John G. Kirkwood. Statistical mechanics of fluid mixtures. *J. Chem. Phys.*, 3 :300–313, 1935.
- [37] M. Mezei and D.L. Beveridge. Free energy simulations. *Computer Simulation of Chemical and Biomolecular Systems ; Annals of the New-York Academy of Sciences*, 482, 1986.
- [38] G. Ciccotti and M. Ferrario. Rare events by constrained molecular dynamics. *J. Mol. Liq.*, 89 :1–18, 2000.
- [39] E. Darve and A. Pohorille. Calculating free energies using average force. *J. Chem. Phys.*, 115 :9169–9183, 2001.
- [40] Justin R. Gullingsrud, Rosemary Braun, and Klaus Schulten. Reconstructing potentials of mean force through time series analysis of steered molecular dynamics simulations. *J. Comp. Phys.*, 151 :190–211, 1999.
- [41] A.A. Barg and T. Neuhaus. Multicanonical algorithms for 1<sup>st</sup> order phase-transition. *Phys. Lett. B*, 267 :249–253, 1991.

- [42] David Chandler. Statistical mechanics of isomerization dynamics in liquids and the transition state approximation. *J. Chem. Phys.*, 68 :2959–2970, 1978.
- [43] Christoph Dellago, Peter G. Bolhuis, Félix S. Csajka, and David Chandler. Transition path sampling and the calculation of rate constants. *J. Chem. Phys.*, 108 :1964–1977, 1998.
- [44] Mads R. Sørensen and Arthur F. Voter. Temperature-accelerated dynamics for simulation of infrequent events. *J. Chem. Phys.*, 112 :9599–9606, 2000.
- [45] Lula Rosso, Peter Mináry, and Zhongwei Zhu. On the use of the adiabatic molecular dynamics technique in the calculation of free energy profiles. *J. Chem. Phys.*, 116 :4389–4402, 2002.
- [46] Jianbin He, Zhiyong Zhang, Yunyu Shi, and Haiyan Liu. Efficiently explore the energy landscape of proteins in molecular dynamics simulations by amplifying collective motions. *J. Chem. Phys.*, 119 :4005–4017, 2003.
- [47] Rob W. W. Hoofst, Bouke P. van Eijck, and Bouke P. Kroon. An adaptive umbrella sampling procedure in conformational analysis using molecular dynamics and its application to glycol. *J. Chem. Phys.*, 97 :6690–6694, 1992.
- [48] C. Bartelet and M. Karplus. Multidimensional adaptive umbrella sampling : applications to main chain peptide conformation. *J. Comp. Chem.*, 18 :1450–1462, 1997.
- [49] Thomas Huber, Andrew E. Torda, and Wilfred F. Gunsteren. Local elevation : A method for improving the searching properties of molecular dynamics simulation. *J. Comp.-Aided Mol. Des.*, 8 : 695–708, 1994.

- [50] Helmut Grubmüller. Predicting slow structural transitions in macromolecular systems : Conformational flooding. *Phys. Rev. E*, 52(3) :2893–2906, Sep 1995.
- [51] Fugao Wang and D. P. Landau. Efficient, multiple-range random walk algorithm to calculate the density of states. *Phys. Rev. Lett.*, 86(10) :2050–2053, Mar 2001.
- [52] Cristian Micheletti, Alessandro Laio, and Michele Parrinello. Reconstructing the density of states by history-dependent metadynamics. *Phys. Rev. Lett.*, 92(17) :170601, 2004.
- [53] Marcella Iannuzzi, Alessandro Laio, and Michele Parrinello. Efficient exploration of reactive potential energy surfaces using Car-Parrinello molecular dynamics. *Phys. Rev. Lett.*, 90(23) : 238302, Jun 2003.
- [54] Giovanni Bussi, Alessandro Laio, and Michele Parrinello. Equilibrium free energies from nonequilibrium metadynamics. *Physical Review Letters*, 96(9) :090601, 2006.
- [55] Bernd Ensing, Alessandro Laio, Michele Parrinello, and Michael L. Klein. A recipe for the computation of the free energy barrier and the lowest free energy path of concerted reactions. *J. Phys. Chem. B*, 109(14) :6676–6687, 2005.
- [56] Alessandro Laio, Antonio Rodriguez-Forteza, Francesco Luigi Gervasio, Matteo Ceccarelli, and Michele Parrinello. Assessing the accuracy of metadynamics. *J. Phys. Chem. B*, 109(14) :6714–6721, 2005.
- [57] Paolo Raiteri, Alessandro Laio, Francesco Luigi Gervasio, Cristian Micheletti, and Michele Parrinello. Efficient reconstruction of complex free energy landscapes by multiple walkers metadynamics. *J. Phys. Chem. B*, 110(8) :3533–3539, 2006.

- [58] Giovanni Bussi, Francesco Luigi Gervasio, Alessandro Laio, and Michele Parrinello. Free-energy landscape for  $\beta$  hairpin folding from combined parallel tempering and metadynamics. *J. Am. Chem. Soc.*, 128(41) :13435–13441, 2006.
- [59] Bernd Ensing, Alessandro Laio, Francesco L. Gervasio, Michele Parrinello, and Michael L. Klein. A minimum free energy reaction path for the  $E_2$  reaction between fluoro ethane and a fluoride ion. *J. Am. Chem. Soc.*, 126 :9492–9493, 2004.
- [60] Federino Zipoli, Marco Bernasconi, and Alessandro Laio. Ab initio simulations of lewis-acid-catalyzed hydrosilylation of alkynes. *Chem. Phys. Chem.*, 6 :1772–1775, 2005.
- [61] A. Stirling, M. Iannuzzi, M. Parrinello, F. Molnar, V. Bernhart, and G.A. Luinstra.  $\beta$ -lactone synthesis from epoxide and CO : Reaction mechanism revisited. *Organometallics*, 24(10) :2533–2537, 2005.
- [62] B. Ensing, M. De Vivo, A. Liu, P. Moore, and M.L. Klein. Metadynamics as a tool for exploring free energy landscapes of chemical reactions. *Acc. Chem. Res.*, 39 :73–81, 2006.
- [63] Roman Martoňák, Alessandro Laio, and Michele Parrinello. Predicting crystal structures : The Parrinello-Rahman method revisited. *Phys. Rev. Lett.*, 90 :075503/1–075503/4, 2003.
- [64] C. Ceriani, A. Laio, E. Fois, A. Gamba, R. Martoňák, and M. Parrinello. Molecular dynamics simulation of reconstructive phase transitions on an anhydrous zeolite. *Phys. Rev. B*, 70(11) : 113403, 2004.
- [65] Artem R. Organov, Roman Martoňák, Alessandro Laio, Paolo Raiteri, and Michele Parrinello. Anisotropy of earth D” layer and stacking faults in the  $MgSiO_3$  post-perovskite phase. *Nature*, 438 :1142–1144, 2005.

- [66] Gerard Perkin. Synthetic analogues relevant to the structure and function of zinc enzymes. *Chem. Rev.*, 104 :699–767, 2004.
- [67] Dean E. Wilcox. Binuclear metallohydrolases. *Chem. Rev.*, 96 : 2435–2458, 1996.
- [68] R.T. Raines. Ribonuclease A. *Chem. Rev.*, 98 :1045–1065, 1998.
- [69] 2nd Davies, J.F., Zuzana Hostomska, Zdenek Hostomsky, Steven R. Jordan, and David A. Matthews. Crystal structure of the ribonuclease H domain of HIV-1 reverse transcriptase. *Science*, 252(5002) :88–95, April 1991.
- [70] Armin Lahm, Anne Volbeda, and Dietrich Suck. Crystallisation and preliminary crystallographic analysis of P1 nuclease from penicillium citrinum. *J. Mol. Biol.*, 215(2) :207–210, September 1990.
- [71] Denise M. Perreault and Eric V. Anslyn. Unifying the current data on the mechanism of cleavage-transesterification of RNA. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 36 :432–450, 1997.
- [72] Eiichi Kimura. Dimetallic hydrolases and their models. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 4(2) :207, 2000.
- [73] Janet R Morrow and Olga Iranzo. Synthetic metallonucleases for RNA cleavage. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 8(2) :192, 2004.
- [74] Jik Chin. Artificial dinuclear phosphoesterases. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 1 :514–521, 1997.
- [75] Bernhard Bauer-Siebenlist, Franc Meyer, Etelka Farkas, Denis Vidovic, and Sebastian Dechert. Effect of Zn-Zn separation on the hydrolytic activity of model dizinc phosphodiesterases. *Chem. Eur. J.*, 11 :4349–4360, 2005.

- [76] Natalia V. Kaminskaia, Chuan He, and Stephen Lippard. Reactivity of  $\mu$ -hydroxo dizinc (II) centers in enzymatic catalysis through model studies. *Inorg. Chem.*, 39(15) :3365–3373, June 2000.
- [77] Chuan He, Victoria Gomez, Bernhard Spingler, and Stephen Lippard. Monodentate-bridged phosphodiester and sulfate complexes : structural insights into the biological activation of phosphodiesterases, sulfate and sulfate esters. *Inorg. Chem.*, 39 :4188, 2000.
- [78] Xuedong Wang, Raymond Y.N. Ho, Adam K. Whiting, and Lawrence Jr. Que. Spectroscopic characterization of a ternary phosphatase substrate fluoride complex. mechanistic implications for dinuclear hydrolases. *J. Am. Chem. Soc.*, 121 :9235–9236, 1999.
- [79] Olga Iranzo, Andrey Y. Kovalevsky, Janet R. Morrow, and John P. Richard. Physical and kinetic analysis of the cooperative role of metal ions in catalysis of phosphodiester cleavage by a dinuclear Zn(II) complex. *J. Am. Chem. Soc.*, 125 :1988–1993, 2003.
- [80] Tim Humphry, Marcello Forconi, Nicholas H. Williams, and Alan C. Hengge. Altered mechanisms of reactions of phosphate esters bridging a dinuclear metal center. *J. Am. Chem. Soc.*, 126 : 11864–11869, 2004.
- [81] Yubo Fan and Yi Qin Gao. A DFT study on the mechanism of phosphodiester cleavage mediated by monozinc complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, 129(4) :905–913, January 2007.
- [82] Jan Florián and Arieh Warshel. A fundamental assumption about  $\text{OH}^-$  attack in phosphate ester hydrolysis is not fully justified. *J. Am. Chem. Soc.*, 119(23) :5473–5474, 1997.
- [83] Nicholas H. Williams, Bryan Takasaki, Mark Wall, and Jik Chin. Structure and nuclease activity of simple dinuclear metal com-

- plexes : Quantitative dissection of the role of metal ions. *Acc. Chem. Res.*, 32(6) :485–493, 1999.
- [84] Aiichi Kimura and Emiko Kikuta. Why zinc in zinc enzyme ? from biological roles to DNA base selective recognition. *J. Bioinorg. Chem.*, 5 :139–155, 2000.
- [85] Katalin Selmeczi, Carine Michel, Anne Milet, Isabelle Gauthier-Luneau, Christian Philouze, Jean-Louis Pierre, David Schnieiders, Annette Rompel, and Catherine Belle. Structural, kinetic and theoretical studies on modeling Zn-containing phosphodiesterase active center : medium-dependent reaction mechanisms. *Chem. Eur. J.*, page submitted, 2007.
- [86] Per E. M. Siegbahn and Tomasz Borowski. Modeling enzymatic reactions involving transition metals. *Acc. Chem. Res.*, 39 :729–738, 2006.
- [87] M. Bräuera, M. Kunert, E. Dinjus, M. Klussmann, M. Döring, H. Görls, and E. Anders. Evaluation of the accuracy of PM3, AM1 and MNDO/d as applied to zinc compounds. *THEOCHEM*, 505 :289–301, 2000.
- [88] Chengteh Lee, Weitao Yang, and Robert G. Parr. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, 37 :785–9, 1988.
- [89] R. Lynn Rardin, William B. Tolman, and Sephen J. Lippard. Monodentate carboxylate complexes and the carboxylate chift : implications for the polymetalloprotein structure and functions. *New J. Chem.*, 15 :417–430, 1991.
- [90] Alojz Demsar, Janez Kosmrlj, and Sasa Petricek. Variable-temperature nuclear magnetic resonance spectroscopy allows direct observation of carboxylate shift in zinc carboxylate complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, 124 :3951–3958, 2002.

- [91] Bao-Hui Ye, Xiao-Yuan Li, Ian D. Williams, and Xiao-Ming Chen. Synthesis and structural characterization of di- and tetranuclear zinc complexes with phenolate and carboxylate bridges. correlations between  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shifts and carboxylate binding modes. *Inorg. Chem.*, 41 :6426–6431, 2002.
- [92] Xiao-Ming Chen, Ye-Xiang Tong, and Thomas C. W. Mak. A dinuclear zinc carboxylate complex of biological relevance. crystal structure of  $[\text{Zn}_2(\text{bpy})_2(\text{MeCO}_2)_3]\text{ClO}_4$  (bpy = 2,2'-bipyridine). *Inorg. Chem.*, 33 :4586–4588, 1994.
- [93] Chuan He and Stephen J. Lippard. Modeling carboxylate-bridged dinuclear active sites in metalloenzymes using a novel naphthyridine-based dinucleating ligand. *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (1) :184–185, 2000.
- [94] William H. Chapman and Ronald Breslow. Selective hydrolysis of phosphate esters, nitrophenyl phosphates and UpU, by dimeric zinc complexes depends on the spacer length. *J. Am. Chem. Soc.*, 117 :5462–5476, 1995.
- [95] Eric W. Ainscough, Andrew M. Brodie, John D. Ranford, and Joyce M. Waters. Reaction of anionic oxygen donors with the antitumour copper(II)-pyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazone (HL) system and the crystal structure of  $[\{\text{Cu}(\text{HL})(\text{H}_2\text{PO}_4)\}_2][\text{H}_2\text{PO}_4]_2 \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, pages 1251–1256, 1997.
- [96] Joseph P. Mickaël. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Natural Product Reports*, 19(6) :742, 2002.
- [97] Joseph P. Mickaël. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Nat. Prod. Rep.*, 20 :476, 2003.
- [98] Joseph P. Mickaël. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Nat. Prod. Rep.*, 21 :650, 2004.

- [99] Joseph P. Mickaël. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Nat. Prod. Rep.*, 22 :627, 2005.
- [100] Naoki Asao, Kumiko Takahashi, Sunyoung Lee, Taisuke Kasahara, and Yoshinori Yamamoto. AuCl<sub>3</sub>-catalyzed benzanulation : Synthesis of naphthyl ketone derivatives from o-alkynylbenzaldehydes with alkynes. *J. Am. Chem. Soc.*, 124 : 12650–12651, 2002.
- [101] Gerald Dyker, Dirk Hildebrandt, Jianhui Liu, and Klaus Merz. Gold(III) chloride catalyzed domino processes with isobenzopyrylium cation intermediates. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42 :4399, 2003.
- [102] Somnath Mondal, Tsutomu Nogami, Naoki Asao, and Yoshinori Yamamoto. Synthesis of novel antitumor agent 1-methoxy-5,10-dioxo-5,10-dihydro-1h-benzo[g]isochromene carboxylic acid (3-dimethylaminopropyl)amide with a dual role Pd(II) catalyst. *J. Org. Chem.*, 68(24) :9496, 2003.
- [103] Moisés Gulías, J. Ramón Rodríguez, Luis Castedo, and José L. Mascareñas. Synthesis of fused oxabicyclic systems by metal-catalyzed intramolecular addition of 1,3-cycloalkyldiones to alkynes. *Org. Lett.*, 5(11) :1975, 2003.
- [104] José Barluenga, Henar Vázquez-Villa, Alfredo Ballestros, and José M. González. Cyclization of carbonyl groups onto alkynes upon reaction with IPy<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> and their trapping with nucleophiles : A versatile trigger for assembling oxygen heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.*, 125 :9028–9029, 2003.
- [105] Dawei Yue, Nicola Della Cà, and Richard C. Larock. Efficient syntheses of heterocycles and carbocycles by electrophilic cyclization of acetylenic aldehydes and ketones. *Org. Lett.*, 6(10) : 1581, 2004.

- [106] Li-Lan Wei, Li-Mei Wei, Wen-Bin Pan, and Ming-Jung Wu. Palladium-catalyzed esterification-hydroarylation reactions of 2-alkynylbenzaldehydes with aryl iodides in methanol. *Synlett.*, (9) :1497, 2004.
- [107] Naoki Asao, Haruo Aikama, and Yoshinori Yamamoto. AuBr<sub>3</sub>-catalyzed [4 + 2] benzannulation between an enynal unit and enol. *J. Am. Chem. Soc.*, 126 :7458–7459, 2004.
- [108] Itaru Nakamura and Yoshinori Yamamoto. Transition-metal-catalyzed reactions in heterocyclic synthesis. *Chem. Rev.*, 104 : 2127, 2004.
- [109] Gilson Zeni and Richard C. Larock. Synthesis of heterocycles via palladium -olefin and -alkyne chemistry. *Chem. Rev.*, 104 : 2285–2310, 2004.
- [110] Francisco Alonso, Irina P. Beletskaya, and Miguel Yus. Transition-metal-catalyzed addition of heteroatom-hydrogen bonds to alkynes. *Chem. Rev.*, 104 :3079–3160, 2004.
- [111] Thomas Godet, Johann Bosson, and Philippe Belmont. Efficient base-catalyzed 5-exo-dig cyclization of carbonyl groups on unactivated alkynyl-quinolines : An entry to versatile oxygenated heterocycles related to the furoquinoline alkaloids family. *Synlett*, 2005(18) :2786, 2005.
- [112] A. Stephen K. Hashmi and Graham J. Hutchings. Gold catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45(47) :7896–7936, 2006.
- [113] Rachid Skouta and Chao-Jun Li. Gold(I)-catalyzed annulation of salicylaldehydes and aryl acetylenes as an expedient route to isoflavanones. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46(7) :1117–1119, 2007.
- [114] Andrea K. Buzas, Florin M. Istrate, and Fabien Gagosz. Gold(I)-catalyzed 5-endo hydroxy- and alkoxy cyclization of 1,5-enynes :

Efficient access to functionalized cyclopentenes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46(7) :1141–1144, 2007.

- [115] Nitin T. Patil, Nirmal K. Pahadi, and Yoshinori Yamamoto. Silver(I)-catalyzed novel cascade cyclization reactions : Incorporation of allenes into the isochromenes. *J. Org. Chem.*, 70(24) : 10096, 2005.
- [116] Thomas Godet, Carine Vaxelaire, Carine Michel, Anne Milet, and Philippe Belmont. Silver versus gold catalysis in tandem reactions of carbonyl functions onto alkynes : A versatile access to furoquinoline and pyranoquinoline cores. *Chem. Eur. J.*, page ASAP, 2007.
- [117] Wavefunction Inc. Spartan. *www.wavefun.com*, 2002.
- [118] Accelrys (San Diego). InsightII. *www.accelerys.com*, 2005.
- [119] Roger Arnaud, Carlo Adamo, Maurizio Cossi, Anne Milet, Yannick Vallée, and Vincenzo Barone. Theoretical study of the addition of hydrogen cyanide to methanimine in the gas phase and in aqueous solution. *J. Am. Chem. Soc.*, 122 :324–330, 2000.
- [120] Maurizio Cossin, Giovanni Scalmani, Nadia Rega, and Vincenzo Barone. New developments in the polarizable continuum model for quantum mechanical and classical calculations on molecules in solution. *J. Chem. Phys.*, 117(1) :43–54, 2002.
- [121] Vincenzo Barone and Maurizio Cossi. Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a conductor solvent model. *J. Phys. Chem. A*, 102(11) :1995–2001, 1998.
- [122] Maurizio Cossi, Nadia Rega, Giovanni Scalmani, and Vincenzo Barone. Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model. *J. Comp. Chem.*, 24 :669–681, 2003.

- [123] A. T. Hagler, S. Lifson, and P. Dauber. Consistent force field studies of intermolecular forces in hydrogen-bonded crystals. 2. A benchmark for the objective comparison of alternative force fields. *J. Am. Chem. Soc.*, 101 :5122–5130, 1979.
- [124] P. L. Pauson and I. U. Khand. Organocobalt complexes, part XII. Uses of cobalt-carbonyl acetylene complexes in organic synthesis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 295 :2–14, 1977.
- [125] Kunio Hiroi, Takashi Watanabe, Ryoko Kawagishi, and Ikuko Abe. Asymmetric catalytic Pauson-Khand reactions with chiral phosphine ligands : Dramatic effects of substituents in 1,6-enyne systems. *Tetrahedron Lett.*, 41(6) :891–895, 2000.
- [126] Kunio Hiroi, Takashi Watanabe, Ryoko Kawagishi, and Ikuko Abe. Catalytic use of chiral phosphine ligands in asymmetric Pauson-Khand reactions. *Tetrahedron : Asymmetry*, 11 :797–808, 2000.
- [127] Susan E. Gibson and Andrea Stevenazzi. The Pauson-Khand reaction : the catalytic age is here ! *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42 (16) :1800–1810, 2003.
- [128] Susan E. Gibson, Karina A. C. Kaufmann, Jennifer A. Loch, Jonathan W. Steed, and Andrew J. P. White. A study of  $[\text{Co}_2(\text{alkyne})(\text{binap})(\text{CO})_4]$  complexes (binap=(1,1-binaphthalene)-2,2-diylbis(diphenylphosphine)). *Chem. Eur. J.*, 11(8) :2566–2576, 2005.
- [129] Shana J. Sturla and Stephen L. Buchwald. Cobalt-phosphite-catalyzed asymmetric Pauson-Khand reaction. *J. Org. Chem.*, 67(10) :3398–3403, 2002.
- [130] Philip Magnus and Lawrence M. Principe. Origins of 1,2- and 1,3-stereoselectivity in dicobaltoctacarbonyl alkene-alkyne cyclizations for the synthesis of substituted bicy-

- clo[3.3.0]octenones. *Tetrahedron Lett.*, 26(40) :4851–4854, 1985.
- [131] Theodorus J. M. de Bruin, Carine Michel, Karoly Vekey, Andrew E. Greene, Yves Gimbert, and Anne Milet. First C-C bond formation in the Pauson-Khand reaction : Influence of carbon-carbon triple bond polarization on regiochemistry. *J. Organomet. Chem.*, 691 :4281–4288, 2006.
- [132] Theodorus J. M. de Bruin, Anne Milet, Andrew E. Greene, and Yves Gimbert. Insight into the reactivity of olefins in the Pauson-Khand reaction. *J. Org. Chem.*, 69 :1075–1080, 2004.
- [133] Theodorus J. M. de Bruin, Anne Milet, Frederic Robert, Yves Gimbert, and Andrew E. Greene. Theoretical study of the regiochemistry-determining step of the Pauson-Khand reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 123 :7184–7185, 2001.
- [134] Carlos Perez del Valle, Anne Milet, Yves Gimbert, and Andrew E. Greene. Lewis base promoters in the Pauson-Khand reaction : A different scenario. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 44 :5717–5719, 2005.
- [135] Masahiro Yamanaka and Eiichi Nakamura. Density functional studies on the Pauson-Khand reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 123 : 1703–1708, 2001.
- [136] T.H. Dunning and P.J. Hay. *Modern Theoretical Chemistry*, chapter 1, pages 1–28. Plenum, New-York, 3 edition, 1976.
- [137] Bálint Sztáray and Tomas Baer. Dissociation dynamics and thermochemistry of energy-selected CpCo(CO)<sup>2+</sup> ions. *J. Am. Chem. Soc.*, 122(38) :9219–9226, 2000.
- [138] Yue Li, Balint Sztaray, and Tomas Baer. The dissociation kinetics of energy selected CpMn(CO)<sub>3</sub><sup>+</sup> ions studied by threshold

photoelectron-photoion coincidence. *Journal of American Chemical Society*, 123 :9388–9396, 2001.

- [139] Yue Li, John E. McGrady, and Tomas Baer. Metal-benzene and metal-CO bond energies in neutral and ionic  $C_6H_6Cr(CO)_3$  studied by threshold photoelectron-photoion coincidence spectroscopy and density functional theory. *J. Am. Chem. Soc.*, 124(16) : 4487 – 4494, 2002.
- [140] Xiao-Guang Zhang and P.B.Armentrout. Sequential bond energies of  $Pt(CO)_x^+$  ( $x=1-4$ ) determined by collision induced dissociation. *Organometallics*, 20 :4266–4273, 2001.
- [141] F.A.Khan, D.E.Clemmer, R.H.Schultz, and P.B.Armentrout. Sequential bond energies of  $Cr(CO)_x^+$  ( $x=1-6$ ). *J. Phys. Chem.*, 97 : 7978–7987, 1993.
- [142] Yves Gimbert, Denis Lesage, Anne Milet, Françoise Fournier, Andrew E. Greene, and Jean-Claude Tabet. On early events in the Pauson-Khand reaction. *Org. Lett.*, 5(22) :4073–4075, 2003.
- [143] C. Collette and E. DePauw. Calibration of the internal energy distribution of ion produced by electrospray. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, pages 165–, 1998.
- [144] László Dráhos, Ron M.A. Heeren, Caroline Collette, Edwin De Pauw, and Károly Vékey. Thermal energy distribution observed in electrospray ionization. *J. Mass Spectrom.*, 34 :1373–1379, 1999.
- [145] Jessie Naban-Maillet, Denis Lesage, Anne Bossée, Yves Gimbert, Judit Sztáray, Károly Vékey, and Jean-Claude Tabet. Internal energy distribution in electrospray ionization. *J. Mass Spectrom.*, 40 :1–8, 2005.
- [146] Károly Vékey. Internal energy effects in mass spectrometry. *J. Mass Spectrom.*, 31 :445–463, 1996.

- [147] Thomas Baer and William L. Hase. *Unimolecular Reaction Dynamics : Theory and Experiments*. Oxford University Press US, 1996. ISBN 0195074947.
- [148] P.J. Robinson and Kenneth A. Holbrook. *Unimolecular reactions*. John Wiley and Sons Ltd, 1996.
- [149] Jeffrey I. Steinfeld, Joseph S. Francisco, and William L. Hase. *Chemicals Kinetics and Dynamics*. Paramount Communication Compagny, 1989.
- [150] A. W. Ehlers, Böhme, M. S. Dapprich, A. Gobbi, A. Höllwarth, V. Jonas, K. F. Köhler, R. Stegmann, A. Veldkamp, and G. Frenking. A set of f-polarization functions for pseudo-potential basis sets of the transition metals Sc—Cu, Y—Ag and La—Au. *Chem. Phys. Lett.*, 208 :111–114, 1993.
- [151] A.W. Ehlers, S. Dapprich, S.F. Vyboishchikov, and G. Frenking. Structure and bonding of the transition-metal carbonyl complexes  $M(\text{CO})_5\text{L}$  ( $M = \text{Cr}, \text{Mo}, \text{W}$ ) and  $M(\text{CO})_3\text{L}$  ( $M = \text{Ni}, \text{Pd}, \text{Pt}$ ;  $\text{L} = \text{CO}, \text{SiO}, \text{CS}, \text{N}_2, \text{NO}^+, \text{CN}^-, \text{NC}^-, \text{HCCH}, \text{CCH}_2, \text{CH}_2, \text{CF}_2, \text{H}_2$ ). *Organometallics*, 15(1) :105–117, 1996.
- [152] László Drahos and Károly Vékey. MassKinetics : a theoretical model of mass spectra incorporating physical processes, reaction kinetics and mathematical descriptions. *J Mass Spectrom*, 36 : 237–263, 2001.
- [153] Andras Stirling, Marcella Iannuzzi, Alessandro Laio, and Michele Parrinello. Azulene-to-naphthalene rearrangement : The Car-Parrinello metadynamics method explores various reaction mechanisms. *Chem. Phys. Chem.*, 5 :1558–1568, 2004.
- [154] Carine Michel, Alessandro Laio, Fawzi Mohamed, Matthias Krack, Michele Parrinello, and Anne Milet. Free energy ab initio

metadynamics : A new tool for the theoretical study of organometallic reactivity ? example of the C-C and C-H reductive eliminations from platinum(IV) complexes. *Organometallics*, 26 : 1241–1249, 2007.

- [155] Dawn M. Crumpton-Bregel and Karen I. Goldberg. Mechanisms of C-C and C-H alkane reductive eliminations from octahedral Pt(IV) : Reaction via five-coordinate intermediates or direct elimination ? *J. Am. Chem. Soc.*, 125 :9442–9456, 2003.
- [156] Jung Mee Park, Alessandro Laio, Marcella Iannuzzi, and Michele Parrinello. Dissociation mechanism of acetic acid in water. *J. Am. Chem. Soc.*, 128 :11318–11319, 2006.
- [157] R.H. Crabtree. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. John Wiley & Sons, New-York, 3rd edition, 2001.
- [158] J.D. Atwood. *Inorganic and Organometallic Reaction Mechanisms*. Wiley VCH, New-York, 2nd edition, 1997.
- [159] J.P. Collman, L.S. Hegedus, J.R. Norton, and R.G. Finke. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*. University Science Books, Mill Valley, 1987.
- [160] Martin Lersch and Mats Tilset. Mechanistic aspects of C-H activation by Pt complexes. *Chem. Rev.*, 105 :2471–2526, 2005.
- [161] Kathryn L. Arthur, Qi L. Wang, Dawn M. Bregel, Nicole A. Smythe, Bridget A. O'Neill, Karen I. Goldberg, and Kenneth G. Moloy. The gem-dialkyl effect as a test for preliminary diphosphine chelate opening in a reductive elimination reaction. *Organometallics*, 24 :4624–4628, 2005.
- [162] Kevin L. Bartlett, Karen I. Goldberg, and Weston Thatcher Borden. A computational study of reductive elimination reactions to form C-H bonds from Pt(II) and Pt(IV) centers. Why does ligand

loss precede reductive elimination from six-coordinate but not four-coordinate platinum? *J. Am. Chem. Soc.*, 122 :1456–1465, 2000.

- [163] Kevin L. Bartlett, Karen I. Goldberg, and Weston Thatcher Borden. Computational study of reductive elimination reactions to form C-H bonds from platinum(II) and platinum(IV) centers with strongly coordinating trimethylphosphine ligands. *Organometallics*, 20 :2669–2678, 2001.
- [164] Karen I. Goldberg, JiYang Yan, and Eric M. Breitung. Energetics and mechanisms of carbon-carbon and carbon-iodide reductive elimination from a Pt(IV) center. *J. Am. Chem. Soc.*, 117 :6889–96, 1995.
- [165] Karen I. Goldberg, Ji Yang Yan, and Elizabeth L. Winter. Competitive carbon-carbon reductive elimination and carbon-iodide bond formation from a Pt(IV) complex. *J. Am. Chem. Soc.*, 116 : 1573–4, 1994.
- [166] Joanna Procelewska, Achim Zahl, Guenther Liehr, Rudi Van Eldik, Nicole A. Smythe, B. Scott Williams, and Karen I. Goldberg. Mechanistic information on the reductive elimination from cationic trimethylplatinum(IV) complexes to form carbon-carbon bonds. *Inorg. Chem.*, 44 :7732–7742, 2005.
- [167] Michael P. Brown, Richard J. Puddephatt, and Clive E. E. Upton. Mechanism of reductive elimination of ethane from halotrimethylbis(tertiary phosphine)platinum(IV) complexes. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, pages 2457–65, 1974.
- [168] B. Scott Williams, Andrew W. Holland, and Karen I. Goldberg. Direct observation of C-O reductive elimination from Pt(IV). *J. Am. Chem. Soc.*, 121 :252–253, 1999.

- [169] Richard J. Puddephatt. Coordinative unsaturation in platinum(IV) chemistry : from proposed reaction intermediates to the first structurally characterized complexes. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 41 :261–263, 2002.
- [170] Lars Johansson and Mats Tilset. Evidence for associative methane loss following protonation of (diimine)Pt(II)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> : Three-coordinate 14-electron cations L<sub>2</sub>Pt(CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup> are not necessarily intermediates in C-H activation at cationic Pt complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, 123 :739–740, 2001.
- [171] Jay A. Labinger and John E. Bercaw. Understanding and exploiting C-H bond activation. *Nature*, 417 :507–514, 2002.
- [172] Cynthia M. Norris, Stefan Reinartz, Peter S. White, and Joseph L. Templeton. Barriers for arene C-H bond activation in platinum(II) η<sup>2</sup>-arene intermediates. *Organometallics*, 21 :5649–5656, 2002.
- [173] Ernest M. Prokopchuk and Richard J. Puddephatt. Hydrido(methyl)carbene complex of platinum(IV). *Organometallics*, 22 :563–566, 2003.
- [174] Ernest M. Prokopchuk and Richard J. Puddephatt. Methyl(hydrido)platinum(IV) complexes with flexible tridentate nitrogen-donor ligands. *Organometallics*, 22 :787–796, 2003.
- [175] Mark A. Iron, H. Christine Lo, Jan M. L. Martin, and Ehud Keinan. TpPtMe(H)<sub>2</sub> : Why is there H/D scrambling of the methyl group but not methane loss ? *J. Am. Chem. Soc.*, 124 :7041–7054, 2002.
- [176] Allan J. Canty, Alain Dedieu, Hong Jin, Anne Milet, and Matthew K. Richmond. Synthesis and theoretical studies of a diorganohydridoplatinum(IV) complex, PtHMe<sub>2</sub>((pz)<sub>3</sub>BH-N,N',N'')

$[(\text{pz})_3\text{BH}]^-$  = Tris(pyrazol-1-yl)borate). *Organometallics*, 15 : 2845–2847, 1996.

- [177] Stacy A. O'Reilly, Peter S. White, and Joseph L. Templeton. Solid-state structure of  $\text{Tp}^*\text{PtMe}_2\text{H}$ , a dimethylhydrido platinum(IV) complex. *J. Am. Chem. Soc.*, 118 :5684–5689, 1996.
- [178] Geoffrey S. Hill, Jagadese J. Vittal, and Richard J. Puddephatt. Methyl(hydrido)platinum(IV) complexes : X-ray structure of the first (micro -hydrido)diplatinum(IV) complex. *Organometallics*, 16 :1209–1217, 1997.
- [179] Ernest M. Prokopchuk, Hilary A. Jenkins, and Richard J. Puddephatt. Stable cationic dimethyl(hydrido)platinum(IV) complex. *Organometallics*, 18 :2861–2866, 1999.
- [180] Stefan Reinartz, Maurice Brookhart, and Joseph L. Templeton. Platinum(II) and platinum(IV) acyl and formyl complexes. *Organometallics*, 21 :247–249, 2002.
- [181] Carine Michel and Anne Milet. Free energy calculation of the effects of the fluorinated phosphorus ligands on the C-H and C-C reductive elimination from Pt(IV). *THEOCHEM*, - :accepted, 2007.
- [182] Chadwick A. Tolman. Electron donor-acceptor properties of phosphorus ligands. Substituent additivity. *J. Am. Chem. Soc.*, 92 :2102–2108, 1970.
- [183] Chadwick A. Tolman. Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis. *Chem. Rev.*, 77(3) :313–348, 1977.
- [184] M. Matiur Rahman, Hong Ye Liu, Klaas Eriks, Alfred Prock, and Warren P. Giering. Quantitative analysis of ligand effects. part 3. separation of phosphorus(III) ligands into pure  $\sigma$ -donors

and  $\sigma$ -donor/ $\pi$ -acceptors. comparison of basicity and  $\sigma$ -donicity. *Organometallics*, 8 :1–7, 1989.

- [185] Anthony L. Fernandez, Clementina Reyes, Alfred Prock, and Warren P. Giering. The stereoelectronic parameters of phosphites. the quantitative analysis of ligand effects (QALE). *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, page 1033, 2000.
- [186] Anthony Fernandez, Clementina Reyes, Tsung Ying Lee, Alfred Prock, Warren P. Giering, Christopher M. Haar, and Steven P. Nolan. Assessing the stereoelectronic properties of pyrrolyl phosphines and related ligands. the quantitative analysis of ligand effects (QALE). *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, pages 1349–1357, 2000.
- [187] D. Woska, A. Prock, and W.P. Giering. Determination of the stereoelectronic parameters of  $\text{PF}_3$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{PH}_3$ , and  $\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN})_3$ . the quantitative analysis of ligand effects (QALE). *Organometallics*, 19(22) :4629–4638, 2000.
- [188] A.L. Fernandez, M.R. Wilson, A. Prock, and W.P. Giering. Evaluation of the stereoelectronic parameters of fluorinated phosphorus(III) ligands. the quantitative analysis of ligand effects (QALE). *Organometallics*, 20(16) :3429–3435, 2001.
- [189] Olaf Kühn. Predicting the net donating ability of phosphines-do we need sophisticated theoretical methods? *Coord. Chem. Rev.*, 249 :693–704, 2005.
- [190] Hong Ye Liu, Klaas Eriks, Alfred Prock, and Warren P. Giering. Quantitative analysis of ligand effects (QALE). systematic study of iron-phosphorus bond lengths and their relationship to steric thresholds. *Organometallics*, 9 :1758–1766, 1990.
- [191] Piercarlo Fantucci, Stefanin Polezzo, Maurizio Sironi, and Alessandro Bencini. The nature of the platinum-phosphine bond. An

*ab initio* Hartree-Fock and density functional study. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 24 :4121–4126, 1995.

- [192] Rochus Schmid, Wolfgang A. Herrmann, and Gernot. Frenking. Coordination chemistry and mechanisms of metal-catalyzed C-C coupling reactions. 10. Ligand dissociation in rhodium-catalyzed hydroformylation : A theoretical study. *Organometallics*, 16 : 701–708, 1997.
- [193] Ralph H. Staley and J. L. Beauchamp. Basicities and ion-molecule reactions of the methylphosphines in the gas phase by ion cyclotron resonance spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.*, 96 : 6252–9, 1974.
- [194] Jr. Henderson, Wm. A. and C. A. Streuli. Basicity of phosphines. *J. Am. Chem. Soc.*, 82 :5791–4, 1960.
- [195] Jr. Weston, Ralph E. and Jacob. Bigeleisen. Kinetics of the exchange of hydrogen between phosphine and water : a kinetic estimate of the acid and base strengths of phosphine. *J. Am. Chem. Soc.*, 76 :3074–8, 1954.
- [196] Yves Jean. *Les orbitales moléculaires dans les complexes*. Les éditions de l'école Polytechnique, Palaiseau, 1st edition, 2003.
- [197] G. Schaftenaar and J. H. Noordik. Molden : a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures. *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, 14 :123–134, 2000.
- [198] Björn Akermark and Anders Ljungqvist. The thermal formation of bialkyls from alkylmetals : IV. The symmetry requirements for reductive elimination from dialkylmetals. *J. Organomet. Chem.*, 182(1) :59, 1979.
- [199] Jean Frederic Riehl, Yves Jean, Odile Eisenstein, and Michel. Pelissier. Theoretical study of the structures of electron-deficient

$d^6$   $ML_5$  complexes. importance of a  $\pi$ -donating ligand. *Organometallics*, 11 :729–37, 1992.

- [200] Takahashi Sugimara. Entropy driven asymmetric synthesis with chiral tethers. *Eur. J. Org. Chem.*, pages 1185–1192, 2004.
- [201] Stuart Plotkin and Albert Haim. Kinetics and mechanism of the oxidation of ammineruthenium(II) complexes by bromine. *Inorg. Chim. Acta*, 270 :189–196, 1998.
- [202] Maria Rosaria Plutino, Luigi Monsú Scolaro Scolaro, Raffaello Romeon, and Antonio Grassi. To what extent can cyclometalation promote associative or dissociative ligand substitution at platinum(II) complexes? A combined kinetic and theoretical approach. *Inorg. Chem.*, 39 :2712–2720, 2000.
- [203] Shingo Saito, Hitoshi Hoshino, and Yotsuyanagi Takao. Entropy-controlled solvolytic dissociation kinetics of lanthanide(III) complexes with polyaminocarboxylates in aqueous solutions. *Inorg. Chem.*, 40 :3819–3823, 2001.
- [204] Julia Laskin and Futrell Jean H. Entropy is the major driving force for fragmentation of proteins and protein-ligand complexes in the gas phase. *J. Phys. Chem. A*, 107 :5836–5839, 2003.
- [205] W. Klopper, J. G. C. M. van Duijneveldt-van de Rijdt, and F. B. van Duijneveldt. Computational determination of equilibrium geometry and dissociation energy of the water dimer. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2 :2227–2234, 2000.
- [206] Xin Xu and William A. Goddard, III. Bonding properties of the water dimer : A comparative study of density functional theories. *J. Phys. Chem. A*, 108 :2305–2313, 2004.
- [207] J. A. Odutola and T. R. Dyke. Partially deuterated water dimers : Microwave spectra and structure. *J. Chem. Phys.*, 72(9) :5062–5070, 1980.

- [208] L. A. Curtiss, D. J. Frurip, and M. M. Blander. Studies of molecular association in  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{D}_2\text{O}$  vapors by measurement of thermal conductivity. *J. Chem. Phys.*, 71(6) :2703–2711, 1979.
- [209] Allan H. Harver and Eric W. Lemmon. Correlation for the second virial coefficient of water. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 33 :369, 2004.
- [210] Igor V. Ptashnik, Kevin M. Smith, Keith P. Shine, and David A. Newham. Laboratory measurements of water vapour continuum absorption in spectral region  $5000\text{--}5600\text{ cm}^{-1}$  : Evidence for water dimers. *Q. J. R. Meteorol. Soc.*, 130(602) :2391–2408, 2004.
- [211] Yohann Scribano, Nir Goldman, R.J. Saykally, and Claude Leforestier. Water dimers in the atmosphere III : Equilibrium constant from a flexible potential. *J. Phys. Chem A*, 110 :5411–5419, 2006.
- [212] Roman Martoňák, Alessandro Laio, Marco Bernasconi, Chiara Ceriani, Paolo Raiteri, Federico Zipoli, and Michele Parrinello. Simulation of structural phase transitions by metadynamics. *Z. Kristallogr.*, 220 :489–498, 2005.
- [213] Matteo Ceccarelli, Christophe Danelon, Alessandro Laio, and Michele Parrinello. Microscopic mechanism of antibiotics translocation through a porin. *Biophys. J.*, 87 :58–64, 2004.
- [214] Francesco Luigi Gervasio, Alessandro Laio, and Michele Parrinello. Flexible docking in solution using metadynamics. *J. Am. Chem. Soc.*, 127 :2600–2607, 2005.