



HAL
open science

Étude théorique de l'influence d'un champ électrique externe orienté sur l'asynchronicité des mécanismes concertés

Antoine Geoffroy-Neveux

► **To cite this version:**

Antoine Geoffroy-Neveux. Étude théorique de l'influence d'un champ électrique externe orienté sur l'asynchronicité des mécanismes concertés. Chimie théorique et/ou physique. Sorbonne Université, 2022. Français. NNT : 2022SORUS330 . tel-03935718

HAL Id: tel-03935718

<https://theses.hal.science/tel-03935718v1>

Submitted on 12 Jan 2023

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.

Sorbonne Université

Ecole doctorale 388

Laboratoire Monaris / Equipe E = MCT

Etude théorique de l'influence d'un champ électrique externe orienté sur l'asynchronicité des mécanismes concertés

Par Antoine Geoffroy - Neveux

Thèse de doctorat de Chimie Physique, Chimie Théorique

Dirigée par Esmail M. Alikhani et co-encadrée par Vanessa Labet

Présentée et soutenue publiquement le 8 décembre 2022

Devant un jury composé de :

M. Markovits Alexis, Professeur

Mme Milet Anne, Professeure

Mme Brenner Valérie, Chercheuse CEA

Mme Lepetit Christine, Directrice de recherche

M. Morell Christophe, Professeur

Mme Labet Vanessa, Maîtresse de conférences

M. Alikhani, Mohammad Esmail, Professeur

M. Silvi Bernard, Professeur

Président du jury

Rapportrice

Rapportrice

Examinatrice

Examineur

Co-encadrante

Directeur de thèse

Membre invité

"C'est avec la logique que nous prouvons et avec l'intuition que nous trouvons "

Henri Poincaré

Remerciements

Je souhaite remercier chaleureusement Esmail Alikhani et Vanessa Labet pour m'avoir proposé un sujet aussi riche, ainsi que pour leur patience, leur pédagogie et surtout pour leur bienveillance, des qualités qui ont permis de construire un cadre de travail particulièrement agréable pendant ces trois ans (et un peu plus) de thèse.

Je tiens à adresser de sincères remerciements aux rapportrices Anne Milet et Valérie Brenner, et aux examinateurs Christine Lepetit, Alexis Markovits, Bernard Silvi et en particulier Christophe Morell pour ses conseils en matière de réactivité chimique en tant que membre scientifique du comité de suivi de cette thèse.

Je remercie également Christophe Petit, directeur du laboratoire MONARIS, pour son accueil ainsi que l'ensemble des membres du laboratoire, notamment Aline, Assia, Benoit, Bruno, Emilie, Guilhem, Gwen, Ludovic et Pascale pour les discussions et la bonne humeur qu'ils ont apporté lors de pauses-café.

Sans oublier les doctorants, post-doctorants et stagiaires que j'ai appris à connaître au fil des années : Arthur, Célia, Charles, Divine, Guillaume, Jaques, Julie, Killian, Marie, Nada, Olivier, Shiva, Tiphaine, Zohreh que je remercie pour leur soutien, leurs conseils et les moments festifs que nous avons eu l'occasion de partager.

Et enfin, je remercie bien sûr mes parents, mon frère et ma sœur ainsi que mes amis : les membres du groupe "confinement", ceux de l'équipe du Violon Dingue et surtout Pauline, Rémi, Virginie, Bastien, Aël et Manon qui m'ont aidé à conserver le moral dans les moments de doute, et cela, malgré la distance, les restrictions et les confinements et également pour leurs encouragements.

INTRODUCTION GENERALE	10
<i>Références</i>	13
PARTIE A : ETATS DE L'ART ET METHODES.....	15
CHAPITRE 1 EFFET D'UN CHAMP ELECTRIQUE SUR LA STRUCTURE ET LA REACTIVITE DES SYSTEMES MOLECULAIRES : ETAT DE L'ART	16
1.1 <i>Bref aperçu historique.....</i>	16
1.2 <i>Formalisme, conventions et ordres de grandeurs</i>	17
1.3 <i>Effet du champ électrique sur la liaison chimique.....</i>	20
1.3.1 <i>Importance de la direction du champ électrique.....</i>	20
1.3.2 <i>Polarisation de la liaison</i>	21
1.3.3 <i>Longueur et force de liaison</i>	22
1.3.4 <i>Stabilisation des structures ioniques : Théorie Valence Bond (VB)</i>	26
1.4 <i>Effet du champ électrique sur la réactivité</i>	29
1.4.1 <i>Catalyse ou inhibition : Particularité de l'axe de la réaction.....</i>	29
1.4.2 <i>Sélectivité</i>	35
1.5 <i>Conclusion</i>	37
<i>Références</i>	39
CHAPITRE 2 LES TRANSFERTS DE PROTONS : ETAT DE L'ART	44
2.1 <i>De la liaison hydrogène au transfert de proton</i>	45
2.1.1 <i>Description des liaisons hydrogènes.....</i>	45
2.1.2 <i>Le transfert de proton</i>	47
2.2 <i>Les mécanismes de doubles transferts de protons.....</i>	50
2.2.1 <i>Point de vue théorique</i>	50
2.2.2 <i>Point de vue expérimental.....</i>	56
2.3 <i>Les doubles transferts de protons sous champ électrique</i>	58
2.4 <i>Conclusion</i>	60
<i>Références</i>	62
CHAPITRE 3 METHODES DE CHIMIE QUANTIQUE UTILISEES DANS CE TRAVAIL DE THESE.....	68
3.1 <i>Structure électronique.....</i>	68
3.2 <i>Exploration de la surface d'énergie potentielle.....</i>	68
3.2.1 <i>La coordonnée intrinsèque de réaction.....</i>	69
3.2.2 <i>Force et constante de force de réaction.....</i>	70
3.2.3 <i>Analyse des composantes principales</i>	71
3.2.4 <i>Dynamique moléculaire BOMD</i>	72
3.3 <i>Décomposition de l'énergie potentielle de vibration</i>	72
3.4 <i>Outils interprétatifs.....</i>	73
3.4.1 <i>Le potentiel électrostatique moléculaire (MESP)</i>	73
3.4.2 <i>Electron Localization Function (ELF)</i>	74
3.4.3 <i>Natural Bond Orbitals (NBO)</i>	75

Références	77
PARTIE B : L'APPLICATION D'UN OEEF AUX REACTIONS DE DOUBLES TRANSFERTS DE PROTONS	80
INTRODUCTION A LA PARTIE	81
CHAPITRE 4 LES MECANISMES TS-PLATEAU SOUS CHAMP ELECTRIQUE	83
4.1 <i>La réaction de DTP dans le système pyrazole–guanidine en absence de champ électrique</i>	83
4.1.1 Le réactif pyrazole–guanidine – Analyse MESP	84
4.1.2 Le profil énergétique du DTP	86
4.1.3 L'état de transition plateau	89
4.1.4 Analyse BET sur le plateau	90
4.2 <i>Effet d'un champ électrique orienté de la pyrazole vers la guanidine</i>	93
4.2.1 Peut-on prédire les propriétés du système en interaction à partir des fragments isolés ?	93
4.2.2 Structure géométrique du complexe réactif.....	95
4.2.3 Profils énergétiques.....	97
4.2.4 Description géométrique, vibrationnelle et topologique de l'état de transition.....	98
4.2.5 Evolution topologique des liaisons chimiques le long de la coordonnée de réaction	101
4.3 <i>Effet d'un champ électrique orienté de la guanidine vers la pyrazole</i>	105
4.3.1 Peut-on prédire les propriétés du système en interaction à partir des fragments isolés ?	105
4.3.2 Structure géométrique du réactif	107
4.3.3 Profils énergétiques.....	108
4.3.4 Description géométrique, vibrationnelle et topologique des états de transition.....	110
4.3.5 Intermédiaires de réaction	112
4.4 <i>Prédiction de l'asynchronicité</i>	113
4.4.1 Doubles liaisons hydrogène décrites par la théorie NBO et la bifurcation ELF	114
4.4.2 Effet de champ électrique sur les liaisons hydrogènes évalué par les deux descripteurs	116
4.4.3 Quantification de l'asynchronicité.....	117
4.5 <i>Conclusion</i>	118
Références	120
CHAPITRE 5 LES MECANISMES LIMITES SOUS CHAMP ELECTRIQUE	122
5.1 <i>Mécanisme concerté synchrone : le dimère d'acide formique</i>	122
5.1.1 Le mécanisme en l'absence de champ électrique	122
5.1.2 Effet d'un champ électrique sur le mécanisme	125
5.1.3 Etude du descripteur $\delta\eta$	130
5.2 <i>Mécanisme par étapes : l'hétéro-dimère d'acide formique – formamidine.....</i>	133
5.2.1 Le mécanisme en l'absence de champ électrique	134
5.2.2 Effet d'un champ électrique sur le mécanisme	136
5.2.3 Etude du descripteur $\delta\eta$	139
5.3 <i>Mécanismes concerté asynchrone : TS-pseudo plateau.....</i>	142
5.3.1 Evolution des propriétés géométriques et topologiques en absence de champ électrique.....	143
5.3.2 Evolution des propriétés géométriques et topologiques sous un champ électrique	148
5.3.3 Etude du descripteur $\delta\eta$	153

5.4	<i>Conclusions</i>	154
	<i>Références</i>	156
CHAPITRE 6	REFLEXION SUR LA NATURE DU MECANISME TS-PLATEAU	158
6.1	<i>Décomposition vibrationnelle de la coordonnée de réaction</i>	158
6.2	<i>Composantes principales des chemins de réaction</i>	163
6.3	<i>Décomposition de la surface d'énergie adiabatique en composantes diabatiques</i>	169
6.4	<i>Conclusions</i>	174
	<i>Références</i>	176
CHAPITRE 7	CORRESPONDANCE EFFET DE CHAMP ELECTRIQUE / EFFET DE SUBSTITUANT	177
7.1	<i>Le descripteur topologique $\delta\eta$ appliqué aux complexes substitués</i>	177
7.2	<i>L'amplification de la stabilité de l'intermédiaire réactionnel par effet additif</i>	184
7.3	<i>Conclusions</i>	185
	<i>Références</i>	186
	CONCLUSIONS GENERALES	187
	PERSPECTIVES	191
	<i>Références</i>	193
	PARTIE ANNEXE	194
CHAPITRE 8	MESURE QUANTITATIVE DU DEGRE D'ASYNCHRONICITE DANS LA REACTION DE DIELS-ALDER	195
8.1	<i>Introduction</i>	195
8.2	<i>Détails de calcul</i>	196
8.2.1	<i>Systèmes étudiés</i>	196
8.2.2	<i>Caractérisation des chemins de réaction</i>	197
8.2.3	<i>Outils interprétatifs</i>	198
8.3	<i>Résultats et discussion</i>	198
8.3.1	<i>Description géométrique de l'asynchronicité</i>	198
8.3.2	<i>Description orbitale de l'asynchronicité</i>	200
8.3.3	<i>Analyse NCI de l'état de transition</i>	203
8.3.4	<i>Analyse topologique de la formation de liaison</i>	205
	<i>Références</i>	209

Introduction générale

Une réaction chimique peut être définie comme une transformation de la matière conduisant à la conversion d'une espèce en une autre. Cela s'accompagne généralement de la rupture et/ou de la formation d'une ou plusieurs liaisons chimiques. Ces processus, que nous qualifierons de primitifs, peuvent être initiés par des interactions faibles. Lorsqu'au cours d'une réaction chimique, plusieurs processus primitifs s'effectuent en une seule et unique étape dite élémentaire, sans passer par un intermédiaire réactionnel, le mécanisme de la réaction est dit concerté. Dans le cas contraire la réaction est dite par étapes. Parmi les mécanismes concertés nous pouvons citer les réactions péricycliques dont les cycloadditions, ou encore les transferts de protons. On distingue généralement les mécanismes concertés synchrones pour lesquels les processus primitifs mis en jeu dans l'étape élémentaire se réalisent à l'unisson, et les mécanismes concertés asynchrones pour lesquels les processus primitifs concomitants s'effectuent à des phases différentes d'une même étape élémentaire. Ainsi, une réaction concertée asynchrone apparaît conceptuellement intermédiaire entre un mécanisme concerté synchrone et un mécanisme par étapes. Le contrôle du degré d'asynchronicité avec lequel se produisent les processus primitifs d'une même réaction pourrait donc rendre possible la modulation d'un mécanisme réactionnel. Le plus intéressant serait de pouvoir inter-convertir un mécanisme concerté en un mécanisme par étapes, et *vice versa* car cela pourrait avoir des conséquences intéressantes en termes de contrôle de la sélectivité de la réaction.

Depuis quelques années, les études théoriques et expérimentales explorant l'aptitude d'un champ électrique externe orienté à modifier la réactivité des systèmes chimiques se multiplient.¹⁻⁶ Il a ainsi été prédit qu'un champ électrique correctement orienté pouvait permettre de contrôler la vitesse d'une réaction (effet catalytique ou inhibiteur) mais également sa sélectivité^{1,7} voire de convertir un mécanisme concerté en un mécanisme par étapes.⁸ Ces prédictions ont été partiellement vérifiées expérimentalement grâce à un dispositif de microscope à effet tunnel (STM).⁹ Les champs électriques externes orientés sont aussi qualifiés par Sason Shaik de « *smart reagent* ». ¹⁰ Si le contrôle de l'orientation et de l'intensité du champ électrique reste un défi majeur pour les expérimentateurs, l'idée est désormais partagée selon laquelle le champ électrique pourrait bien devenir l'un des outils clés dont les chimistes pourraient user dans un futur plus ou moins proche pour moduler à leur guise toutes sortes de réactions.

Dans cette thèse, nous nous sommes spécifiquement intéressés à l'étude théorique de l'effet d'un champ électrique externe orienté (OEEF) sur les mécanismes concertés et sur la compréhension de la possible conversion d'un mécanisme concerté en un mécanisme par étapes et *vice-versa*. Pour cela nous avons choisi la réaction de double transfert de protons en tant que réaction modèle pour son ubiquité dans les domaines de la physique, de la chimie et de la biochimie. Nous avons particulièrement cherché d'une part à comprendre l'effet du champ électrique sur l'asynchronicité des deux transferts de proton, et d'autre part à mieux comprendre les différents mécanismes de transferts de protons que le champ électrique permet de moduler progressivement. Du point de vue théorique, les mécanismes de doubles transferts de protons ont fait l'objet de plusieurs modèles phénoménologiques tous basés sur le couplage entre les protons impliqués dans le transfert.¹¹⁻¹⁴ En prenant en compte ce couplage, nous avons étudié et rationalisé les mécanismes réactionnels dans le cas de divers systèmes modèles.

Ce tapuscrit est divisé en trois parties.

Les états de l'art ainsi que les méthodes de calculs utilisées sont présentés dans la première partie. Les trois chapitres qui la composent sont :

- le chapitre 1, consacré à la description de l'effet d'un champ électrique externe orienté sur la structure et la réactivité des systèmes moléculaires.
- le chapitre 2, exposant les différents concepts introduits depuis les années 1970 pour comprendre les réactions de doubles transferts de proton au travers de différents modèles.
- le chapitre 3, présentant brièvement les méthodes de chimie quantique utilisées dans ce travail de thèse.

La deuxième partie est consacrée à l'exposition de nos résultats et s'articule autour de quatre chapitres.

- Le chapitre 4 présente une étude détaillée de l'effet d'un champ électrique externe orienté sur un mécanisme singulier de réaction de double transfert de protons, à savoir un mécanisme TS-plateau qui se trouve à l'interface entre concerté asynchrone et par étapes.
- Le chapitre 5 a pour objectif de généraliser notre approche aux différents types de mécanismes de doubles transferts de protons.

- Le chapitre 6 expose des pistes de réflexions sur la nature du TS-plateau à partir de notre approche.
- Dans le chapitre 7, nous tentons de montrer l'existence d'une correspondance entre l'effet d'un champ électrique et celui d'un substituant.
- Cette partie se termine avec les conclusions générales et quelques perspectives ouverte par ce travail.

Une dernière partie annexe scindée en deux comprend :

- le chapitre 8 qui a pour objectif de déterminer le degré d'asynchronicité dans les réactions de Diels-Alder substituées.
- un article publié dans « *The Journal of Physical Chemistry A* » portant sur les résultats obtenus dans le chapitre 4.

Références

- (1) Meir, R.; Chen, H.; Lai, W.; Shaik, S. Oriented Electric Fields Accelerate Diels–Alder Reactions and Control the *Endo* / *Exo* Selectivity. *ChemPhysChem* **2010**, *11* (1), 301–310. <https://doi.org/10.1002/cphc.200900848>.
- (2) Arabi, A. A.; Matta, C. F. Effects of External Electric Fields on Double Proton Transfer Kinetics in the Formic Acid Dimer. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13* (30), 13738. <https://doi.org/10.1039/c1cp20175a>.
- (3) Mata, I.; Molins, E.; Alkorta, I.; Espinosa, E. Effect of an External Electric Field on the Dissociation Energy and the Electron Density Properties: The Case of the Hydrogen Bonded Dimer HF··HF. *J. Chem. Phys.* **2009**, *130* (4), 044104. <https://doi.org/10.1063/1.3065972>.
- (4) Ramos, M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Golubev, N. S.; Denisov, G. S.; Benedict, H.; Limbach, H.-H. Theoretical Study of the Influence of Electric Fields on Hydrogen-Bonded Acid–Base Complexes. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101* (50), 9791–9800. <https://doi.org/10.1021/jp972586q>.
- (5) Huang, X.; Tang, C.; Li, J.; Chen, L.-C.; Zheng, J.; Zhang, P.; Le, J.; Li, R.; Li, X.; Liu, J.; Yang, Y.; Shi, J.; Chen, Z.; Bai, M.; Zhang, H.-L.; Xia, H.; Cheng, J.; Tian, Z.-Q.; Hong, W. Electric Field–Induced Selective Catalysis of Single-Molecule Reaction. *Sci. Adv.* **2019**, *5* (6), eaaw3072. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw3072>.
- (6) Gorin, C. F.; Beh, E. S.; Kanan, M. W. An Electric Field–Induced Change in the Selectivity of a Metal Oxide–Catalyzed Epoxide Rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (1), 186–189. <https://doi.org/10.1021/ja210365j>.
- (7) Shaik, S.; Ramanan, R.; Danovich, D.; Mandal, D. Structure and Reactivity/Selectivity Control by Oriented-External Electric Fields. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (14), 5125–5145. <https://doi.org/10.1039/C8CS00354H>.
- (8) Shaik, S.; Danovich, D.; Joy, J.; Wang, Z.; Stuyver, T. Electric-Field Mediated Chemistry: Uncovering and Exploiting the Potential of (Oriented) Electric Fields to Exert Chemical Catalysis and Reaction Control. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (29), 12551–12562. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c05128>.
- (9) Aragonès, A. C.; Haworth, N. L.; Darwish, N.; Ciampi, S.; Bloomfield, N. J.; Wallace, G. G.; Diez-Perez, I.; Coote, M. L. Electrostatic Catalysis of a Diels–Alder Reaction. *Nature* **2016**, *531* (7592), 88–91. <https://doi.org/10.1038/nature16989>.
- (10) Shaik, S.; Danovich, D.; Braida, B.; Wu, W.; Hiberty, P. C. New Landscape of Electron-Pair Bonding: Covalent, Ionic, and Charge-Shift Bonds. In *The Chemical Bond II: 100 Years Old and Getting Stronger*; Mingos, D. M. P., Ed.; Springer International Publishing: Cham, 2016; pp 169–211. https://doi.org/10.1007/430_2015_179.
- (11) Limbach, H.-H.; Miguel Lopez, J.; Kohen, A. Arrhenius Curves of Hydrogen Transfers: Tunnel Effects, Isotope Effects and Effects of Pre-Equilibria. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* **2006**, *361* (1472), 1399–1415. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1872>.
- (12) Smedarchina, Z.; Siebrand, W.; Fernandez-Ramos, A. Multiple Proton Transfer: From Stepwise to Concerted. In *Hydrogen-Transfer Reactions*; Hynes, J. T., Klinman, J. P., Limbach, H.-H., Schowen, R. L., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2006; pp 895–945. <https://doi.org/10.1002/9783527611546.ch29>.
- (13) Limbach, H.-H.; Männle, F.; Detering, C.; Denisov, G. S. Dynamic NMR Studies of Base-Catalyzed Intramolecular Single vs. Intermolecular Double Proton Transfer of 1,3-Bis(4-Fluorophenyl)Triazene. *Chem. Phys.* **2005**, *319* (1–3), 69–92. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2005.05.021>.

- (14) McKenzie, R. H. A Diabatic State Model for Double Proton Transfer in Hydrogen Bonded Complexes. *J. Chem. Phys.* **2014**, *141* (10), 104314. <https://doi.org/10.1063/1.4895007>.

Partie A : Etats de l'art et méthodes

Chapitre 1 Effet d'un champ électrique sur la structure et la réactivité des systèmes moléculaires : état de l'art

1.1 Bref aperçu historique

Si certains des effets de l'électricité sont connus depuis l'Antiquité, il faudra attendre le XVII^{ème} siècle pour que se développent les premières études scientifiques du phénomène. En 1820, le lien entre électricité et magnétisme est établi grâce à Oersted¹ puis en 1864, Maxwell propose un modèle unifié de l'électromagnétisme² à partir des travaux de Faraday et d'Ampère qui conduira aux 4 équations fondamentales de Maxwell. Il est intéressant de noter que c'est à Faraday, qui ne formalisa pas ses découvertes sous forme mathématique, que l'on doit l'idée de « ligne de force » qui conduira à la notion de champ électrique (et magnétique).³

C'est véritablement au début du XX^{ème} siècle que commence l'étude de l'effet d'un champ électrique sur la matière notamment grâce à l'observation, par Johannes Stark (prix Nobel 1919) de l'effet auquel il donnera son nom⁴ : la séparation et le décalage des raies spectrales des atomes et des molécules sous l'effet d'un champ électrique.^{5,6}

C'est ensuite dans les années 1970 que l'idée selon laquelle un champ électrique serait à même d'accélérer certaines réactions voit le jour. Cette idée est d'abord évoquée pour expliquer l'accélération de certaines réactions dans des solutions avec une forte concentration en sels.⁷⁻⁹ Puis elle émerge véritablement avec les travaux de Warshel sur la catalyse enzymatique qui mettent en évidence que l'efficacité catalytique des enzymes a principalement une origine électrostatique.¹⁰⁻¹³ Certains travaux de conception d'enzymes se basent ainsi désormais sur l'idée d'une optimisation du champ électrique généré au sein du site actif.¹⁴⁻¹⁶ Expérimentalement, une spectroscopie basée sur un effet Stark vibrationnel se développe, permettant de mesurer l'intensité du champ électrique dans divers milieux d'intérêt biologiques.^{17,18}

D'un point de vue plus théorique, au début des années 2000 Shaik explore plus en avant l'aptitude d'un champ électrique externe orienté (OEEF pour *oriented external electric field*) à catalyser et à contrôler la sélectivité de diverses réactions, notamment des réactions non redox, ce qui est alors assez inattendu.^{19,20} Ces prédictions théoriques sont confirmées en 2016 par le groupe de Michelle Coote qui réussit à catalyser une réaction de Diels-Alder en utilisant

un microscope STM pour générer un champ électrique orienté.²¹ Suite à cette mise en évidence expérimentale Shaik développe de manière plus approfondie son modèle basé sur la théorie Valence Bond pour rationaliser l'effet d'un champ électrique sur la réactivité : ce point sera développé plus loin dans ce chapitre.²²⁻²⁴ Les études théoriques et expérimentales se multiplient alors. Les théoriciens réactivent leurs travaux d'intégration du champ électrique dans les modèles de réactivité (DFT conceptuelle)²⁵⁻²⁸ tandis que les expérimentateurs développent de nouvelles stratégies pour générer des champs électriques orientés :²⁹ utilisation de microscopes STM,^{21,30-33} de cellules électrochimiques, greffage de groupes chargés en des positions bien ciblées des réactifs³⁴ ou encore utilisation de champs électriques pulsés afin d'orienter le solvant.³⁵⁻³⁸

C'est dans ce contexte que s'inscrivent ces travaux de thèse qui visent en particulier à explorer dans quelle mesure un champ électrique externe orienté peut modifier le mécanisme d'une étape élémentaire complexe (mécanisme concerté) en affectant différemment les différents processus qui la composent.

1.2 Formalisme, conventions et ordres de grandeurs

Toute particule chargée génère autour d'elle un champ électrique, **que nous noterons** \vec{F} . Et toute particule chargée présente dans un champ électrique est soumise à une force électrostatique. Ainsi, les espèces moléculaires, constituées de noyaux atomiques chargés positivement et d'électrons chargés négativement, sont à l'origine d'un champ électrique dans leur environnement (**polarisation**). Par ailleurs toute espèce moléculaire soumise à un champ électrique subit une déformation de sa distribution électronique (**polarisabilité**).

De manière générale, le champ électrique est paramétré en chaque point de l'espace par une direction (ou orientation), un sens, et une norme (ou intensité). La **direction** du champ électrique en un point de l'espace est celle de la force électrostatique que subirait une charge placée en ce point. Il existe 2 conventions concernant le **sens** : pour les physiciens le sens du champ électrique en un point donné de l'espace donne le sens de la force subie par une charge positive en ce point. Pour les chimistes en revanche, il donne le sens de la force subie par une charge négative (comme un électron). La Figure 1-1 illustre ces 2 conventions dans le cas d'un champ électrique généré par une charge ponctuelle. Dans la suite de ce tapuscrit, nous adopterons la convention des chimistes pour l'orientation du champ électrique (Figure 1-1 a).

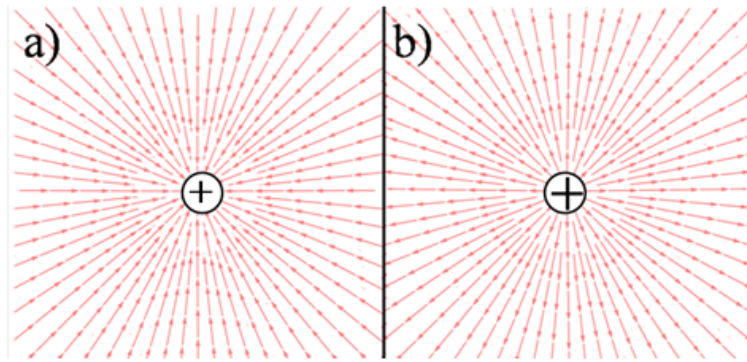


Figure 1-1 Lignes de champ électrique générées par une charge ponctuelle positive. En chaque point le sens des flèches indique le sens du vecteur champ électrique selon la convention des chimistes (a) ou selon la convention des physiciens b).

Dans la suite du tapuscrit c'est la convention des chimistes qui sera adoptée.

L'**intensité** du champ électrique en un point de l'espace dépend quant à elle d'une part des caractéristiques de la distribution de charges à l'origine du champ et d'autre part de la distance à laquelle on se trouve des charges sources. Ainsi, dans le cas très simple d'un champ électrique généré par une charge ponctuelle q , l'intensité F du champ électrique en un point \vec{r} de l'espace est donnée par :

$$\|\vec{F}(\vec{r})\| = F(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q}{R_{q,r}^2}$$

avec ϵ_0 la permittivité diélectrique du vide, q la charge source et $R_{q,r}$ la distance entre la charge ponctuelle et le point \vec{r} .

En revanche, dans le cas de deux surfaces planes parallèles de dimensions infinies, et de charges surfaciques σ uniformes et opposées, (condensateur plan) le champ électrique généré est uniforme et unidirectionnel entre les plans (Figure 1-2). C'est ce type de champ (unidirectionnel et uniforme) que nous avons utilisé dans notre travail.

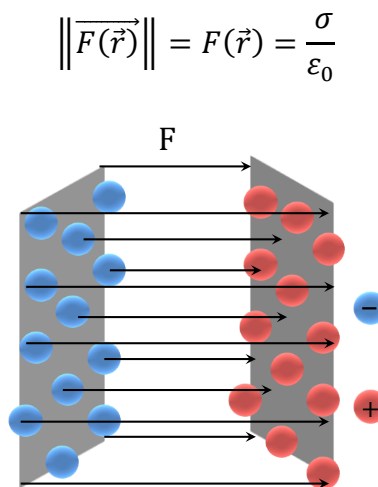


Figure 1-2 Champ électrique uniforme et unidirectionnel généré au sein d'un condensateur plan idéal.

L'unité du système international pour les champs électriques est le volt (V) par unité de distance exprimée en mètre (m) : $V \cdot m^{-1}$. Toutefois, étant donnée les dimensions caractéristiques des systèmes moléculaires, les chimistes utilisent couramment le $V \cdot \text{Å}^{-1}$ et les physiciens et enzymologues le $MV \cdot cm^{-1}$. Dans ce travail, nous avons choisi d'exprimer les intensités de champ électrique en unité atomique (ua) avec la conversion suivante :

$$F(ua) \equiv \frac{e}{4\pi\epsilon_0 a_0^2} = 51,4220651(V \cdot \text{Å}^{-1})$$

où a_0 est le rayon de Bohr et e la charge élémentaire.

Afin de faciliter les conversions entre les différentes unités employées dans la littérature, on pourra se référer au Tableau 1-1 :

ua	$V \cdot \text{Å}^{-1}$	$MV \cdot cm^{-1}$	$V \cdot m^{-1}$
1	51,4	5140	$5,14 \times 10^{11}$

Tableau 1-1 Facteurs de conversion entre différentes unités usuelles pour l'intensité du champ électrique.

A titre informatif, quelques intensités typiques de champs électriques dans différents milieux sont rassemblées dans le Tableau 1-2.

Dispositif / Milieu		F ($MV \cdot cm^{-1}$)	F (u.a.)
Echelle macroscopique	Smartphone	$1,6 \times 10^{-7}$	3×10^{-11}
	Membrane phospholipidique ^{39,40}	1-10	$10^{-4} - 10^{-3}$
Milieu biologique	Site actif enzyme ^{41,42}	10-100	$10^{-3} - 10^{-2}$
	ADN ²⁴	30	6×10^{-3}
	Solvant ^{17,43}	0-80	$0 - 1,5 \times 10^{-2}$
Milieu moléculaire	Solution électrolytique ⁴⁴	160	3×10^{-2}
	Cristal moléculaire ⁴⁵	10-100	$10^{-3} - 10^{-2}$
Dispositif technologique	Sous la pointe d'un STM ^{46,47}	10-100	$10^{-3} - 10^{-2}$
	A la surface d'une électrode polarisée (batterie) ²⁴	1-10	$10^{-4} - 10^{-3}$
Champ nécessaire pour briser le réseau de liaisons hydrogène dans l'eau liquide ⁴⁷	10	2×10^{-3}
	... briser une liaison covalente (F_2 / I_2) ²⁴	250 / 770	0,15 / 0,05

Tableau 1-2 Ordres de grandeur des intensités de champs électriques dans divers milieux

On retiendra des valeurs de ce tableau que les champs électriques présents dans un certain nombre de milieux moléculaires peuvent être d'une intensité assez élevée, typiquement de l'ordre de grandeur du champ créé sous la pointe d'un microscope STM.

1.3 Effet du champ électrique sur la liaison chimique

Sous l'effet d'un champ électrique, la densité électronique des systèmes moléculaires se déforme. Comme nous allons le voir, ceci a des conséquences tant sur la structure que sur la réactivité des molécules.

Plusieurs groupes de recherches se sont intéressés à l'action d'un champ électrique sur les liaisons chimiques⁴⁸⁻⁵² mais également sur les interactions non covalentes^{44,53} Nous résumerons ici les principaux résultats obtenus par Matta et ses collaborateurs^{49,50} concernant l'étude de l'effet d'un champ électrique externe orienté sur des molécules diatomiques homo- et hétéronucléaires comme systèmes modèles de la liaison chimique covalente.

1.3.1 Importance de la direction du champ électrique

Un premier résultat notable est qu'un champ électrique externe affecte plus largement une liaison chimique lorsqu'il est orienté selon l'axe de la liaison plutôt que perpendiculairement. Ceci est cohérent avec le fait que la polarisabilité longitudinale (α_{\parallel}) des molécules diatomiques soit plus élevée que leur polarisabilité transverse (α_{\perp}). A titre d'illustration les valeurs de α_{\parallel} et α_{\perp} pour diverses molécules diatomiques homo et hétéronucléaires, extraites de calculs ab initio poussés (Moller-Plesset, Coupled cluster, Interaction de configurations),^{49,54-57} sont rassemblées dans le Tableau 1-3. Cette importance de la direction du champ électrique dans l'intensité de la réponse moléculaire se manifeste également au niveau vibrationnel : la caractérisation des modes propres de la molécule HDO au niveau MP2 met en évidence qu'un champ électrique orienté perpendiculairement à la liaison O-H n'affecte quasiment pas la fréquence d'élongation contrairement à un champ orienté selon la liaison.^{58,59} Par ailleurs, les OM de la molécule de monoxyde de carbone CO calculées par DFT apparaissent notablement plus stabilisées / déstabilisées sous l'effet d'un champ électrique orienté selon la liaison que sous l'effet d'un champ perpendiculaire.⁶⁰

	α_{\parallel} (u.a.)	α_{\perp} (ua)	$\frac{\alpha_{\parallel}}{\alpha_{\perp}}$	α_{exp} (ua)		α_{\parallel} (ua)	α_{\perp} (ua)	$\frac{\alpha_{\parallel}}{\alpha_{\perp}}$	α_{exp} (ua)
F ₂	12,5	10,35	1,2	9,31	HF	5,8	4,3	1,3	5,4
Cl ₂	42,0	25,4	1,7	31,1	NO	14,9	9,2	1,6	11,5
Br ₂	61,5	37,3	1,6	45,0	CO	15,5	11,8	1,3	13,2
I ₂	98,4	59,1	1,7	69,7	HCl	17,5	15,8	1,1	17,7
H ₂	6,87	2,69	2,6	5,41					
O ₂	14,9	7,5	2,0	10,7					
N ₂	15,0	10,0	1,5	11,7					

Tableau 1-3 Polarisabilités longitudinale (α_{\parallel}) et transverses (α_{\perp}) pour diverses molécules diatomiques issues de calculs ab initio poussés.^{49,54-57} Pour faciliter l'interprétation le rapport $\frac{\alpha_{\parallel}}{\alpha_{\perp}}$ est également présenté, de même que la polarisabilité moyenne (α_{exp}) déterminée expérimentalement.⁴⁹

1.3.2 Polarisation de la liaison

Sous l'effet d'un champ électrique orienté selon la liaison, les OM se polarisent selon la direction du champ, comme cela est illustré sur la Figure 1-3 dans le cas de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HO) du dimère de lithium Li₂.

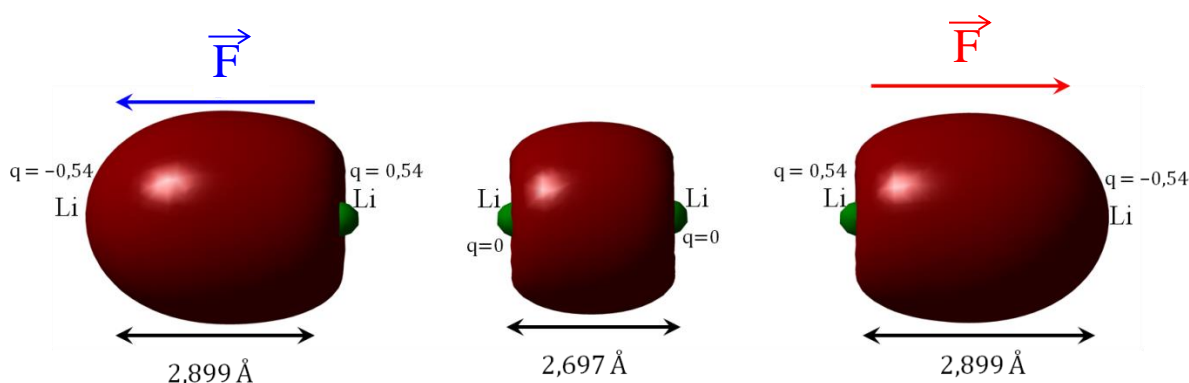


Figure 1-3 Evolution de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée de la molécule Li₂ sous l'effet d'un champ électrique externe orienté. (centre) : en l'absence de champ électrique ($F = 0$) ; (gauche) et (droite) : sous l'effet d'un champ électrique d'intensité $F = 0,01$ a.u. orienté selon l'axe de la liaison. A titre d'information, l'évolution de la longueur de liaison est indiquée (B3LYP/cc-pVTZ) de même que celle des charges partielles portées par les atomes de lithium (NBO).

Cela se traduit par une polarisation de la densité électronique des molécules²⁷ et par conséquent par une modification de la polarité des molécules. La Figure 1-4 montre l'évolution du moment dipolaire total calculé par Matta⁴⁹ (QCISD) pour deux séries de molécules diatomiques homonucléaires (H₂, N₂, O₂, F₂, Cl₂) et hétéronucléaires (HF, HCl, CO, NO) sous l'effet d'un champ électrique externe orienté selon l'axe de la liaison. Nous précisons que c'est la **convention des physiciens** qui est adoptée ici **pour le moment dipolaire**, avec une orientation de la charge négative vers la charge positive. C'est cette convention qui sera utilisée tout le long de ce tapuscrit.

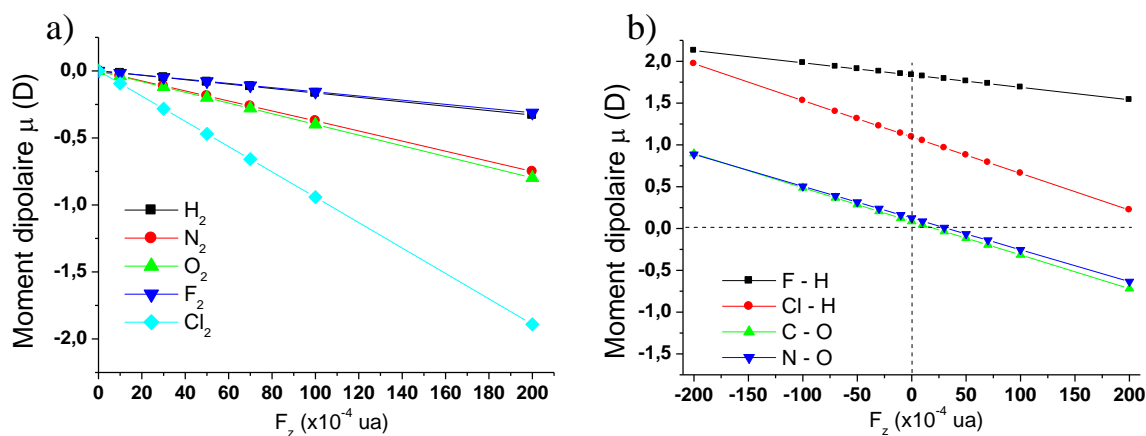


Figure 1-4 Evolution du moment dipolaire total sous l'effet d'un OEEF pour une série de molécules diatomiques homonucléaires (a) et hétéronucléaires (b). ((U)QCISD/6-311++G(3df,2pd))⁴⁹

Les molécules diatomiques homonucléaires, apolaires en l'absence de champ, deviennent polaires sous l'effet d'un champ électrique orienté selon la liaison. Le moment dipolaire (convention physicien) a alors un sens opposé au champ électrique (convention chimiste).

Quant aux molécules diatomiques hétéronucléaires, elles voient leur polarité exacerbée si le vecteur champ électrique (convention chimiste) s'oppose au moment dipolaire permanent (convention physicien). Dans le cas où le champ électrique est de même sens, la polarité de la molécule est réduite pour les champs de faible intensité et va jusqu'à s'inverser pour des champs d'intensité suffisante (cas de CO et de NO).

On retiendra donc que le moment dipolaire induit (convention physicien) a un sens opposé au vecteur champ électrique (convention chimiste). Ce résultat est bien entendu généralisable aux moments dipolaires de liaison pour les molécules plus complexes.

On notera l'évolution affine du moment dipolaire total en fonction du champ électrique, mettant en évidence que le moment dipolaire induit – celui qui s'ajoute au moment dipolaire permanent pour donner le moment dipolaire total – est proportionnel au champ électrique sur le domaine d'intensité exploré. A quelques exceptions près, **plus la molécule est polarisable, plus le moment dipolaire induit pour une intensité de champ donné est fort** (voir Tableau 1-3 pour les valeurs de polarisabilité).

1.3.3 Longueur et force de liaison

Ces modifications dans la polarité de la liaison s'accompagnent de modifications en ce qui concerne la longueur et la force de la liaison.

Ainsi, pour les deux séries de molécules diatomiques évoquées plus haut, les Figure 1-5, Figure 1-6 et Figure 1-7 présentent respectivement l'évolution, en fonction du champ électrique, de la longueur de liaison à l'équilibre, de la fréquence propre d'élongation et de la constante de raideur associée.

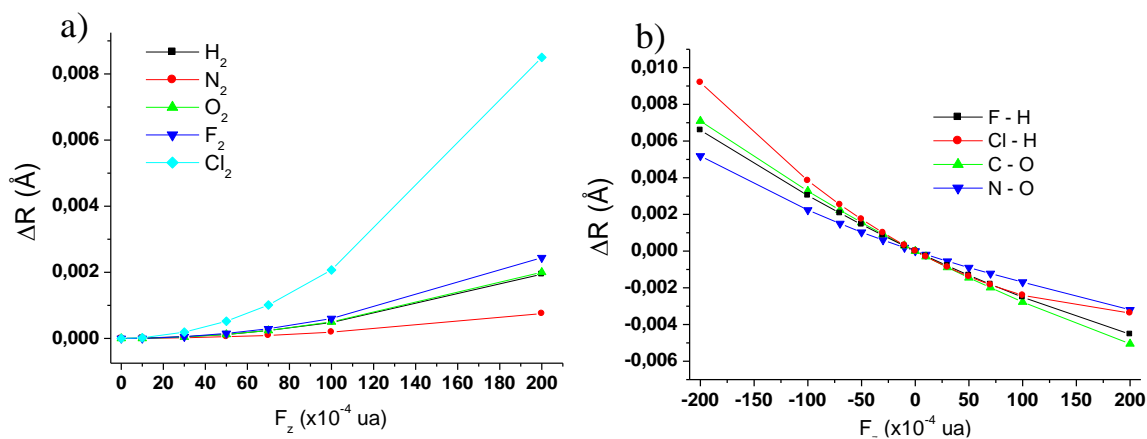


Figure 1-5 Evolution de la longueur de liaison à l'équilibre (en Å) sous l'effet d'un OEEF (intensité donnée en ua) pour une série de molécules diatomiques homonucléaires (a) et hétéronucléaires (b). $((U)QCISD/6-311++G(3df,2pd))^{49}$ $\Delta R = R_F - R_0$ où R_F est la longueur à l'équilibre sous l'effet du champ électrique et R_0 la longueur à l'équilibre en l'absence de champ électrique.

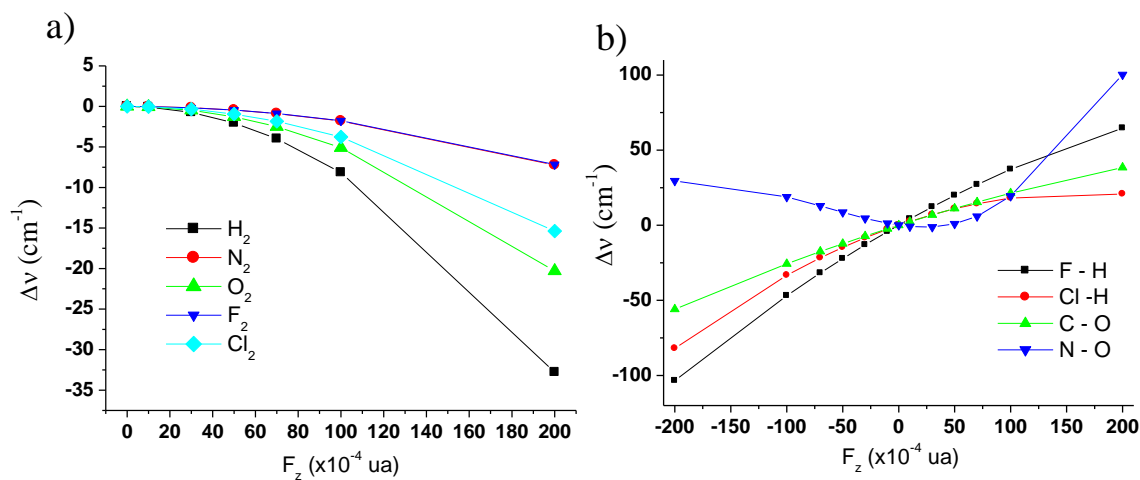


Figure 1-6 Evolution de la fréquence harmonique de vibration (en cm^{-1}) sous l'effet d'un OEEF (intensité donnée en ua) pour une série de molécules diatomiques homonucléaires (a) et hétéronucléaires (b). $((U)QCISD/6-311++G(3df,2pd))^{49}$ $\Delta \nu = \nu_F - \nu_0$ où ν_F est la fréquence harmonique sous l'effet du champ électrique et ν_0 la fréquence harmonique en l'absence de champ électrique.

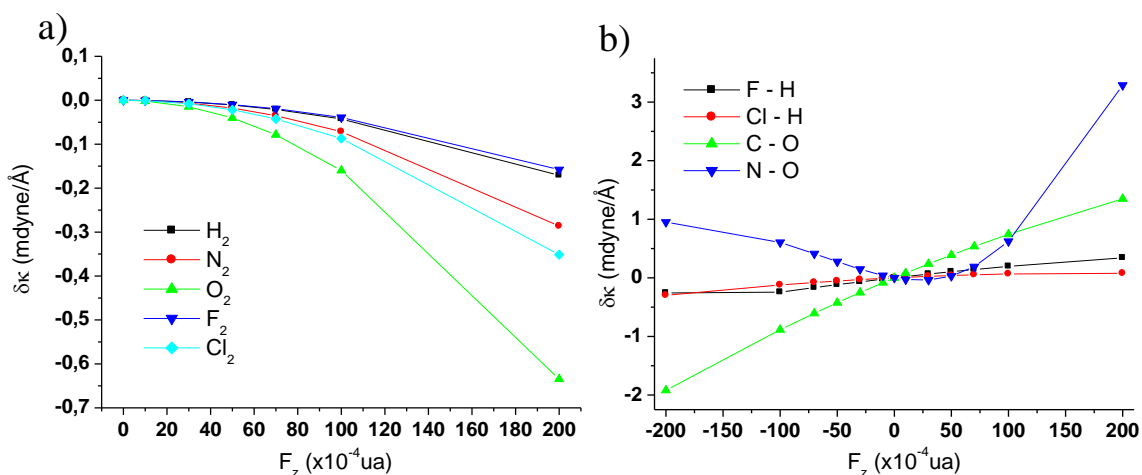


Figure 1-7 Evolution de la constante de raideur associée au mode propre d'élongation (en mdyne \cdot Å $^{-1}$) sous l'effet d'un OEEF (intensité donnée en ua) pour une série de molécules diatomiques homonucléaires (a) et hétéronucléaires (b). ((U)QCISD/6-311++G(3df,2pd))⁴⁹ $\Delta k = k_F - k_0$ où k_F est la constante de force sous l'effet du champ électrique et k_0 la constante de force en l'absence de champ électrique.

Pour les molécules diatomiques homonucléaires, la polarisation de la liaison sous l'effet d'un champ électrique orienté selon la liaison s'accompagne d'un léger allongement et d'un léger affaiblissement de la liaison. Ainsi, pour une intensité de champ électrique de $F = 0,02$ a.u, la liaison H-H (la moins polarisable de la série étudiée) s'allonge de 0,26 % tandis que la liaison Br-Br (la plus polarisable de la série) s'allonge de 0,43 %. Concomitamment, la fréquence de vibration harmonique passe de 4405,3 cm^{-1} à 4372,5 cm^{-1} pour H_2 (-33 cm^{-1}) et de 562,2 cm^{-1} à 546,8 cm^{-1} (-15 cm^{-1}) pour Cl_2 . Une analyse topologique QTAIM de la densité électronique a montré que cet allongement et cet affaiblissement des liaisons s'accompagnent d'une diminution de la densité électronique au point critique de liaison.⁵⁰

Pour les molécules diatomiques hétéronucléaires, on constate que pour des champs électriques orientés dans le sens exacerbant la polarité des molécules, la liaison s'allonge et s'affaiblit, avec une diminution de la densité électronique au niveau du point critique de liaison QTAIM. En revanche, dans le sens réduisant le moment dipolaire la liaison se contracte et la densité au point critique de liaison QTAIM augmente.⁵⁰ Ainsi, pour H-Cl, dans un sens, pour un champ passant de 0 à 0,02 ua la longueur de liaison passe de 1,274 Å à 1,283 Å (+0,72 %) tandis que la fréquence harmonique de vibration passe de 3021,0 cm^{-1} à 2939,0 cm^{-1} (-82 cm^{-1}). Dans l'autre sens, pour la même intensité de champ la longueur de liaison passe de 1,274 Å à 1,270 Å (-0,27 %) tandis que la fréquence harmonique passe de 3021,0 cm^{-1} à 3041,8 cm^{-1} (+20,8 cm^{-1}).

Ces évolutions dans la longueur, la force et la raideur de la liaison sont correctement décrites par un potentiel de Morse modifié que l'on obtient en ajoutant au potentiel de Morse classique

les termes linéaire et quadratique (rappelés ci-dessous) de la réponse de l'énergie moléculaire à un champ électrique orienté selon la liaison.⁴⁹

$$\Delta E = E_F - E_0 = \vec{\mu}_0 \cdot \vec{F} - \frac{1}{2} \alpha_{\parallel,0} \times F^2$$

avec E_F l'énergie moléculaire à l'équilibre sous champ électrique, E_0 l'énergie moléculaire à l'équilibre en l'absence de champ électrique, $\vec{\mu}_0$ le moment dipolaire permanent en l'absence de champ électrique (convention des physiciens), \vec{F} le champ électrique (convention des chimistes), et $\alpha_{\parallel,0}$ la polarisabilité longitudinale en l'absence de champ électrique

L'équation ci-dessus permet de rendre compte du fait que sous l'effet d'un champ électrique les molécules diatomiques homonucléaires ($\vec{\mu}_0 = \vec{0}$) sont stabilisées, et ce quel que soit le sens du vecteur champ électrique. Quant aux molécules diatomiques hétéronucléaires, elles sont stabilisées lorsque le champ électrique s'oppose au moment dipolaire permanent intrinsèque. En revanche, lorsque le champ électrique est de même sens que le moment dipolaire, cela dépend de la polarité et de la polarisabilité de la molécule. Les molécules peu polaires et très polarisables (ex : NO, CO) sont stabilisées ; les molécules très polaires et peu polarisables (ex : HF) sont déstabilisées (voir Figure 1-8).

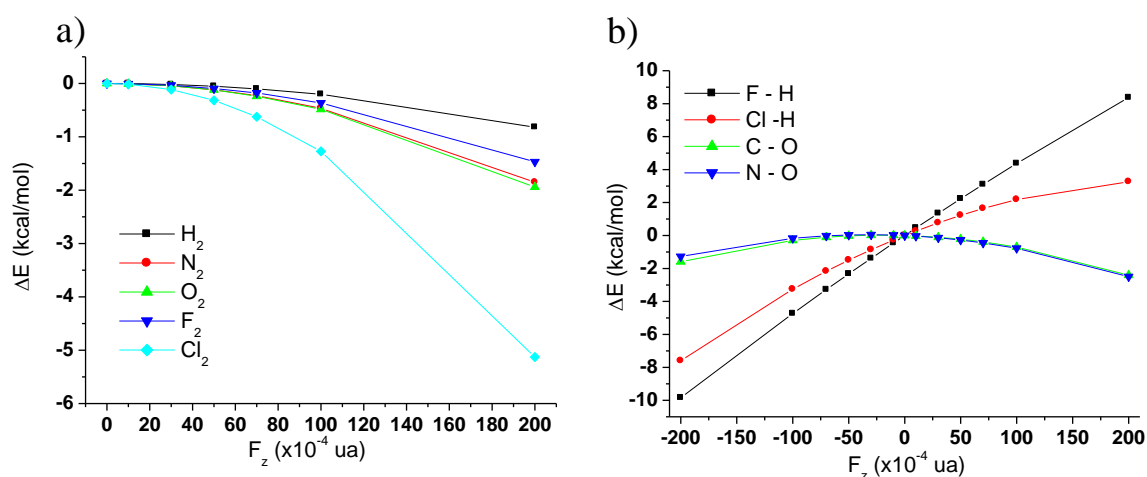


Figure 1-8 Evolution de l'énergie moléculaire à l'équilibre sous l'effet d'un OEEF pour une série de molécules diatomiques homonucléaires (a) et hétéronucléaires (b). ((U)QCISD/6-311++G(3df,2pd))⁴⁹ $\Delta E = E_F - E_0$ où E_F est l'énergie moléculaire à l'équilibre sous l'effet du champ électrique et E_0 l'énergie moléculaire à l'équilibre en l'absence de champ électrique.

Pour des champs électriques d'intensité suffisante, l'affaiblissement de la liaison évoqué plus haut peut conduire à la rupture hétérolytique de la liaison. A titre indicatif, le Tableau 1-4 présente les intensités de champ électrique nécessaires pour rompre les liaisons de quelques molécules diatomiques homonucléaires en paire d'ions.

	H-H	Li-Li	Na-Na	F-F	Cl-Cl	I-I
$F_{\text{dis}}(\text{a.u.})$	0,15	0,017	0,015	0,15	0,08	0,05

Tableau 1-4 Intensité de champ nécessaire (F_{dis}) pour qu'un OEEF orienté selon l'axe de la liaison conduise à la dissociation de la liaison sous la forme d'une paire d'ions. (B3LYP/cc-pVTZ)²⁴

On pourra retenir qu'une bonne estimation de cette énergie est donnée par la différence entre l'énergie d'ionisation et l'affinité électronique, une grandeur que l'on peut rapprocher de la dureté chimique qui est elle-même reliée à la polarisabilité.⁶¹ Dans le cas des molécules diatomiques hétéronucléaires, l'intensité de champ électrique conduisant à la rupture de la liaison n'est évidemment pas la même selon que le champ s'oppose au moment dipolaire permanent de la molécule (exacerbation de la polarité existante) ou qu'il soit dans le même sens (réduction puis inversion de la polarité).

1.3.4 Stabilisation des structures ioniques : Théorie Valence Bond (VB)

Au vu de ce que nous venons de dire, il apparaît clairement que l'application d'un champ électrique selon l'axe de la liaison affecte la part de covalence et d'ionité de la liaison. La théorie Valence Bond (VB)^{62,63} est particulièrement adaptée pour comprendre cet effet.

Dans le cadre de cette théorie, la fonction d'onde électronique d'une molécule diatomique homonucléaire s'écrit comme une combinaison linéaire de 3 structures électroniques localisées (structures électroniques VB) : une structure parfaitement covalente (Φ_{cov}) pour laquelle les 2 électrons de la liaison sont équitablement partagés entre les 2 atomes, et deux structures ioniques (Φ_{ion} et Φ'_{ion}) pour lesquelles les 2 électrons de la liaison sont localisés sur un seul des 2 atomes (Figure 1-9).

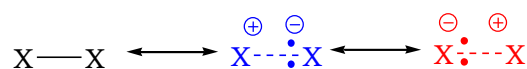


Figure 1-9 Trois structures électroniques VB intervenant dans la description de la fonction d'onde d'une molécule diatomique homonucléaire. Φ_{cov} en noir, Φ_{ion} en bleu et Φ'_{ion} en rouge.

En l'absence de champ électrique, les 2 structures ioniques, équivalentes, sont dégénérées et la structure covalente a un poids prédominant (Figure 1-10).

$$\Psi_{\text{liaison}} = \Phi_{\text{cov}} + \lambda(\Phi_{\text{ion}} + \Phi'_{\text{ion}}) \text{ avec } \lambda \ll 1$$

Sous l'effet d'un champ électrique, l'une des deux structures ioniques est stabilisée (celle associée à un moment dipolaire opposé au champ électrique ; la bleue sur le cas de droite de la Figure 10) et l'autre déstabilisée (celle associée à un moment dipolaire de même sens que le

champ électrique ; la rouge sur le cas de droite de la Figure 10). La structure ionique stabilisée participe davantage à la description de la liaison qu'en l'absence de champ électrique et la structure ionique déstabilisée, moins. La liaison est donc polarisée et la part de covalence diminue. Pour reprendre une expression de Shaik, le champ électrique réveille une ionicité dormante.

$$\Psi_{\text{liaison},F} = \Phi_{\text{cov}} + \lambda' \Phi_{\text{ion}} + \lambda'' \Phi'_{\text{ion}} \text{ avec } \lambda'' < \lambda' \text{ et } \lambda' > \lambda$$

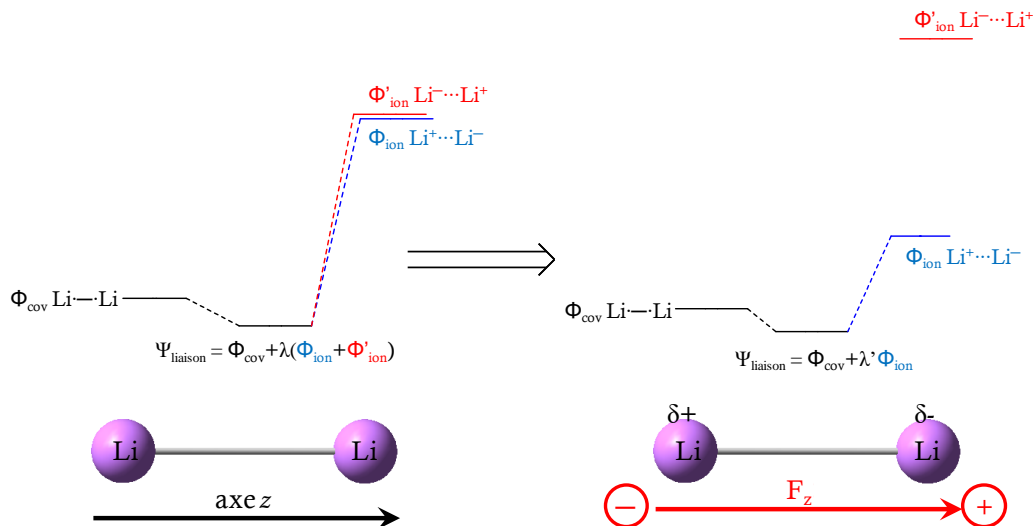


Figure 1-10 Stabilisation / déstabilisation des structures ioniques VB sous l'effet d'un OEEF orienté selon l'axe de la liaison d'une **molécule diatomique homonucléaire**. La structure VB associée à un moment dipolaire s'opposant au champ électrique est stabilisée ; celle associée à un moment dipolaire de même sens que le champ est déstabilisée.

Considérons maintenant le cas d'une molécule diatomique hétéronucléaire, possédant déjà, en l'absence de champ électrique une certaine polarité.

Pour reprendre les notations précédentes, en l'absence de champ électrique, les deux structures ioniques ne sont pas équivalentes et ne sont donc pas dégénérées. L'une des deux participe plus que l'autre à la description de la liaison, d'où une liaison polarisée (voir Figure 1-11; cas du centre).

$$\Psi_{\text{liaison}} = \Phi_{\text{cov}} + \lambda' \Phi_{\text{ion}} + \lambda'' \Phi'_{\text{ion}} \text{ avec } \lambda'' < \lambda'$$

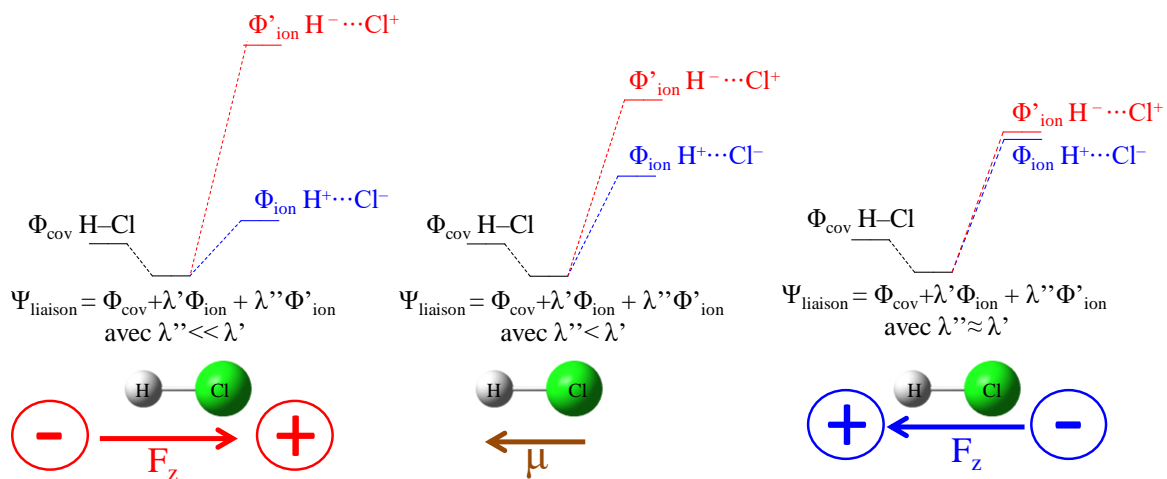


Figure 1-11 Stabilisation / destabilisation des structures ioniques VB sous l'effet d'un OEEF orienté selon l'axe de la liaison d'une **molécule diatomique hétéronucléaire**. Les structures VB associées à un moment dipolaire s'opposant au champ électrique sont stabilisées ; celles associées à un moment dipolaire de même sens que le champ sont déstabilisées.

En présence d'un champ électrique, la structure ionique associée à un dipôle dans le sens opposé au champ électrique est stabilisée et l'autre déstabilisée. Ainsi si le champ électrique s'oppose au moment dipolaire permanent de la molécule (Figure 1-10 ; cas de gauche), l'écart dans les poids relatifs des deux structures ioniques est exacerbé. La structure ionique responsable de la polarité de la molécule en l'absence de champ devient encore plus importante dans la description de la liaison qui devient donc encore plus polaire. A l'inverse, pour un champ électrique orienté dans le même sens que le moment dipolaire de la molécule (Figure 1-10 ; cas de droite), l'écart dans les poids relatifs des 2 structures ioniques est atténué. La structure ionique responsable de la polarité de la molécule en l'absence de champ devient moins importante dans la description de la liaison qui devient donc moins polaire.

A titre d'illustration la Figure 1-12 présente l'évolution du poids des 3 structures (Φ_{cov} , Φ_{ion} et Φ'_{ion}) dans le cas de la molécule H-Cl. On y voit très bien que pour un champ électrique suffisamment fort de même sens que le moment dipolaire permanent de la molécule ($F_z < 0$), le poids relatif des 2 structures ioniques peut même aller jusqu'à s'inverser. La molécule acquiert alors un moment dipolaire total de sens opposé au moment dipolaire permanent en l'absence de champ.

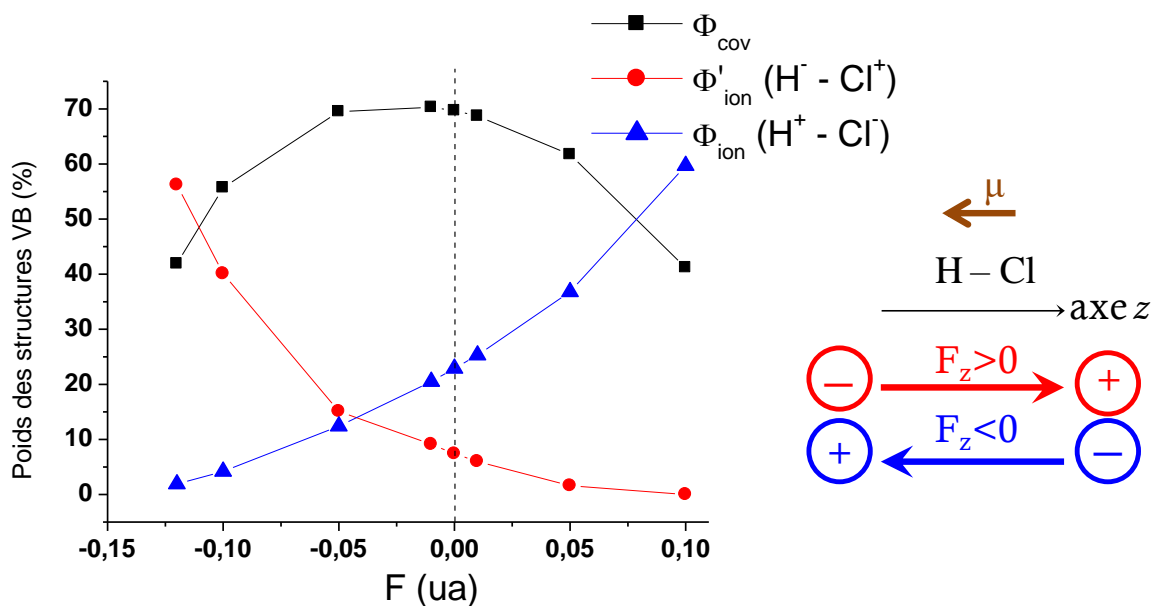


Figure 1-12 Poids des trois structures VB dans la fonction d'onde de la molécule H-Cl (VBSCF/6-311G(d,p)).²⁴

1.4 Effet du champ électrique sur la réactivité

Les modifications, sous l'effet d'un OEEF, que nous venons de décrire à l'échelle des liaisons chimiques se traduisent à l'échelle moléculaire par des modifications en termes de réactivité.

1.4.1 Catalyse ou inhibition : Particularité de l'axe de la réaction

Plusieurs groupes se sont intéressés à l'effet d'un OEEF sur les réactions chimiques. On peut citer notamment Matta^{64,65,66} et Jacquemin⁶⁷⁻⁷⁰ qui se sont particulièrement intéressés aux réactions de transferts de protons, omniprésentes dans les milieux biologiques. Nous l'avons vu dans le Tableau 1-2 ces milieux peuvent être soumis à des intensités de champ électrique relativement élevées. Nous reviendrons sur ces travaux dans le chapitre 2 consacré aux réactions de transfert de protons.

C'est surtout Shaik qui a apporté des éléments de rationalisation des effets d'un OEEF sur la réactivité, en examinant de nombreuses réactions chimiques, de divers types (organique, inorganique). Il a ainsi mis en évidence que pour chaque réaction il y a une direction privilégiée selon laquelle l'OEEF a une influence notable sur l'énergie d'activation. Il s'agit de la direction selon laquelle les paires d'électrons se réorganisent au cours de la réaction, direction qu'il appelle **axe de la réaction**.²⁴

Pour expliquer cet effet, il convient de distinguer deux grands cas. Premièrement, le cas des réactions pour lesquelles les produits sont chargés, contrairement aux réactifs (ou *vice versa*)

Deuxièmement, le cas des réactions pour lesquels réactifs et produits sont non chargés. Dans un cas comme dans l'autre, Shaik s'appuie sur les diagrammes de réactivité VB pour expliquer l'effet d'un OEEF. Il paraît donc nécessaire d'introduire cet outil ici rapidement.

Considérons une réaction générique permettant le passage des réactifs aux produits via un état de transition. Dans le cadre de la théorie VB, les fonctions d'onde des réactifs et produits sont des combinaisons linéaires d'états électroniques VB. L'état électronique VB le plus bas en énergie (état fondamental) contribue le plus à la fonction d'onde et les états VB plus haut en énergie (excités) contribuent moins. Au cours de la réaction, pour passer des réactifs aux produits, il y a à la fois un changement de géométrie (selon la coordonnée de la réaction) et un changement de structure électronique (certaines liaisons sont rompues ; d'autres créées). Considérons la structure électronique VB fondamentale pour les réactifs (notée R) et tout en conservant la même répartition des électrons en termes de liaisons, paires libres, etc, modifions la géométrie pour qu'elle corresponde à celle des produits. On obtient un état électronique VB pour les produits qui n'est pas l'état électronique VB de plus basse énergie à cette géométrie. Il s'agit donc d'un état électronique VB excité des produits (noté P*). De la même façon, on peut corrélér l'état électronique VB fondamental des produits (P) avec un état électronique VB excité des réactifs (R*). Le mélange de ces 2 états VB le long de la coordonnée de réaction conduit au profil d'énergie potentielle de la réaction avec une barrière énergétique reliant réactifs et produits (Figure 1-13).

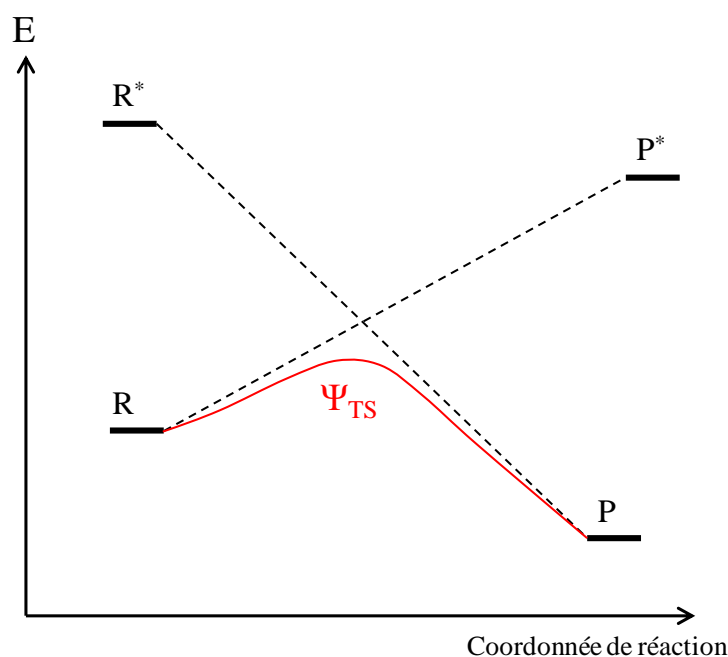


Figure 1-13 Diagramme de réactivité VB générique

A partir de ce diagramme de réactivité VB générique, il est possible d'anticiper l'effet d'un OEEF sur les 2 grands types de réactions évoqués plus haut. Commençons par les réactions pour lesquelles les produits sont chargés, contrairement aux réactifs. C'est typiquement le cas des substitutions nucléophiles pour lesquels le nucléophile est neutre. La Figure 1-14 présente ainsi le cas de la substitution nucléophile de la pyridine sur l'iodure de méthyle conduisant à une paire d'ions (réaction de Menshutkin). Avant la dissociation de cette dernière, le produit de la réaction présente un moment dipolaire orienté selon l'axe de la réaction, qui correspond à la direction de la liaison C-I rompue et de la liaison N-C créée, lorsque les 2 molécules sont dans leur géométrie d'approche.

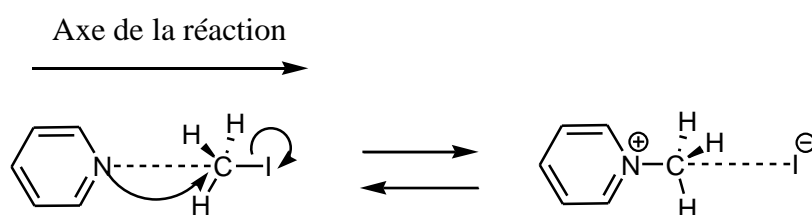


Figure 1-14 Schéma de la réaction de Menshutkin entre la pyridine (nucléophile) et l'iodure de méthyle (électrophile). La géométrie d'approche des 2 réactifs est indiquée, pour mettre en évidence l'axe de la réaction.

L'étude de la réaction par DFT⁷¹ a montré qu'un champ électrique orienté perpendiculairement à l'axe de la réaction (axes x et y ; Figure 1-15) avait peu d'effet sur l'énergie d'activation, contrairement à un champ électrique orienté selon cet axe (axes z ; Figure 1-15). Selon cette direction, dans un sens, l'énergie d'activation diminue (la réaction est catalysée), dans l'autre sens elle augmente (la réaction est inhibée).

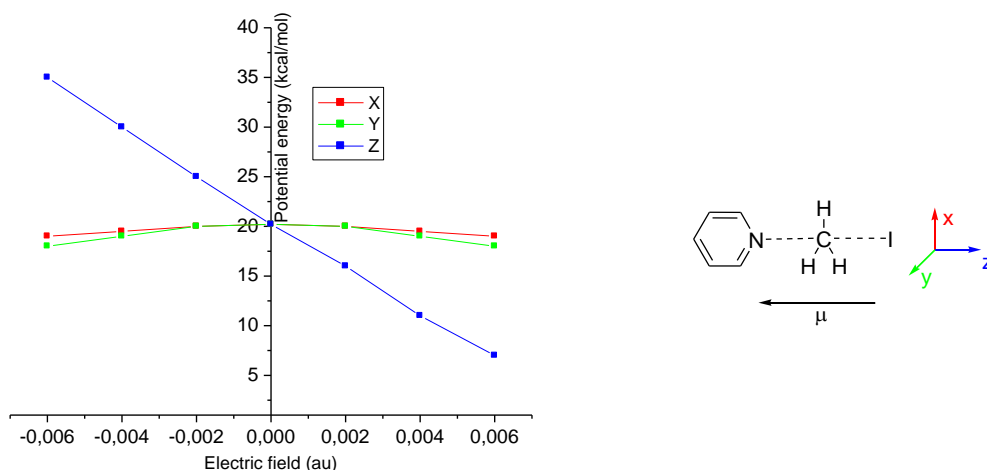


Figure 1-15 Evolution de l'énergie d'activation de la réaction de Menshutkin entre la pyridine et l'iodure de méthyle sous l'effet d'un OEEF. L'axe Z correspond à l'axe de la réaction. Le sens du moment dipolaire est tel que pour les $F_z > 0$ le vecteur champ électrique s'oppose au moment dipolaire permanent du produit. Au contraire, pour des $F_z < 0$ le vecteur champ électrique est de même sens que le moment dipolaire permanent du produit.

L'état électronique VB fondamental des réactifs (pyridine + iodure de méthyle) est un état covalent (Φ_{cov}) tandis que l'état électronique VB fondamental des produits (paire d'ions) est un état ionique (Φ_{ion}). Cet état ionique est associé à un moment dipolaire orienté de l'iodure vers la pyridine. Compte-tenu de ce qui a été vu précédemment dans le cas des molécules diatomiques, il est aisé d'extrapoler qu'un champ électrique s'opposant à ce moment dipolaire ($F_z > 0$) stabilise l'état VB Φ_{ion} , et ce tout le long du chemin de réaction. En revanche, le champ électrique a peu d'effet sur l'état VB covalent Φ_{cov} . Ainsi, en vertu du principe de Bell-Evans-Polanyi, il en résulte une stabilisation de l'état de transition et un abaissement de l'énergie d'activation. Ceci est schématisé sur la Figure 1-16. *A contrario*, un champ électrique orienté dans le même sens que le moment dipolaire ($F_z < 0$) déstabilise l'état de transition et augmente l'énergie d'activation.

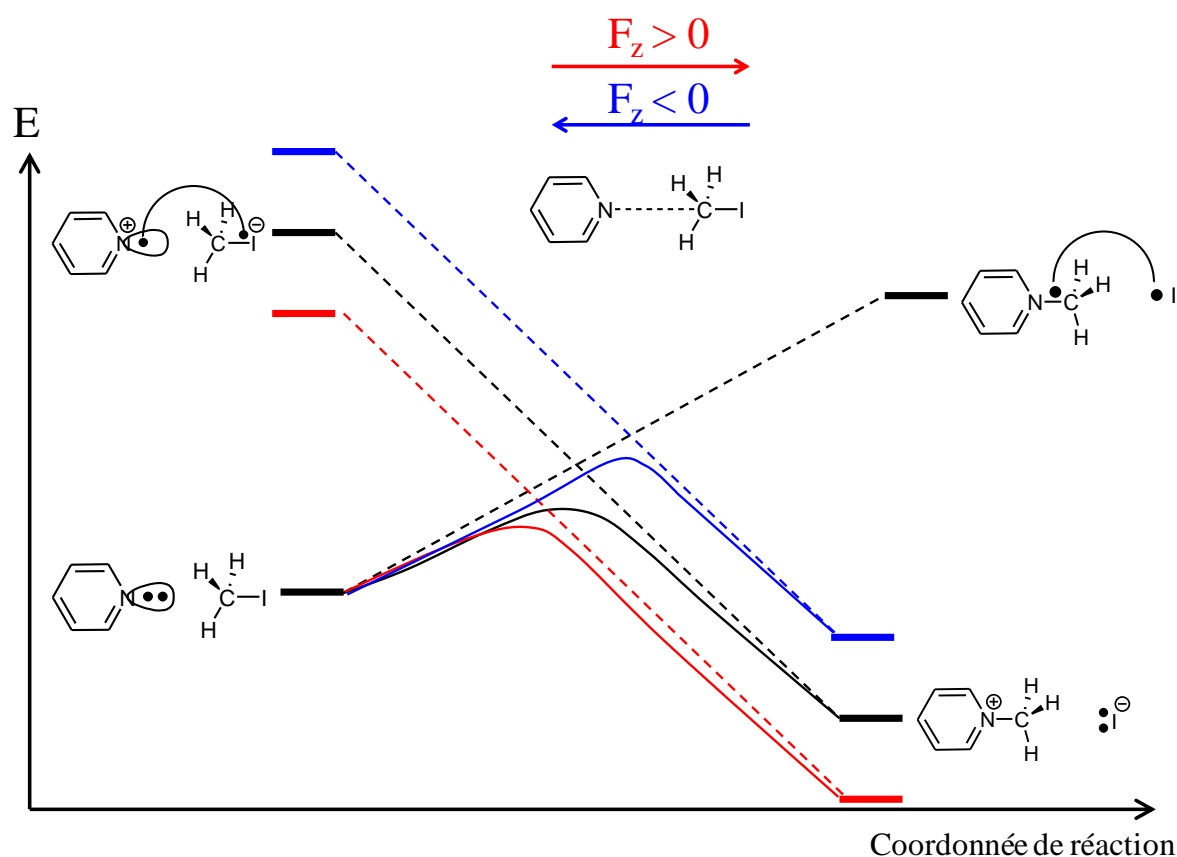


Figure 1-16 Stabilisation / Destabilisation de la paire d'ions correspondant au produit de la réaction de Menshutkin entre la pyridine et l'iodure de méthyle sous l'effet d'un OEEF orienté selon l'axe de la réaction. Cela se traduit par une stabilisation / destabilisation de l'état de transition et donc un abaissement / une augmentation de l'énergie d'activation de la réaction.

Considérons maintenant le cas des réactions pour lesquelles réactif(s) et produit(s) sont non chargés, comme la réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et l'anhydride maléique schématisée sur la Figure 1-17. Cette réaction conduit à un cycloadduit *endo* et à un cycloadduit *exo*. Le diène joue le rôle du donneur d'électrons et le diéophile celui de

l'accepteur. L'axe de la réaction correspond à la direction d'approche *supra-supra* des 2 réactifs qui est aussi la direction des 2 liaisons C-C formées au cours de la réaction.

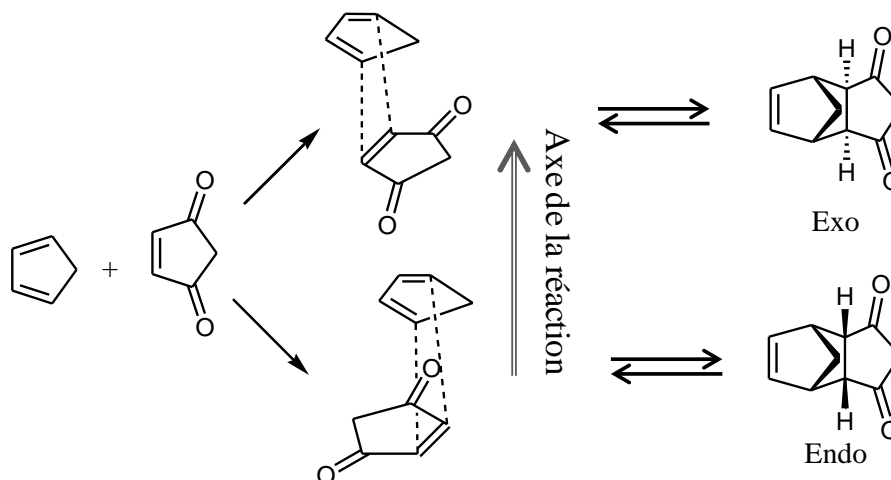


Figure 1-17 Schéma de la réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et l'anhydride maléique, conduisant à la formation de deux produits : le cycloadduit *endo* et le cycloadduit *exo*. La géométrie d'approche *supra-supra* des 2 réactifs est indiquée, mettant en évidence pour chacun des deux produits, l'axe de la réaction.

Comme dans le cas précédent, l'étude de la réaction par DFT²⁰ a mis en évidence qu'un OEEF orienté selon l'axe de la réaction avait un effet notable sur l'énergie d'activation : dans un sens la réaction est catalysée, dans l'autre elle est inhibée, et ce pour les deux produits *endo* et *exo*. Lorsque l'OEEF est orienté perpendiculairement à l'axe de la réaction, l'effet sur l'énergie d'activation est moindre.

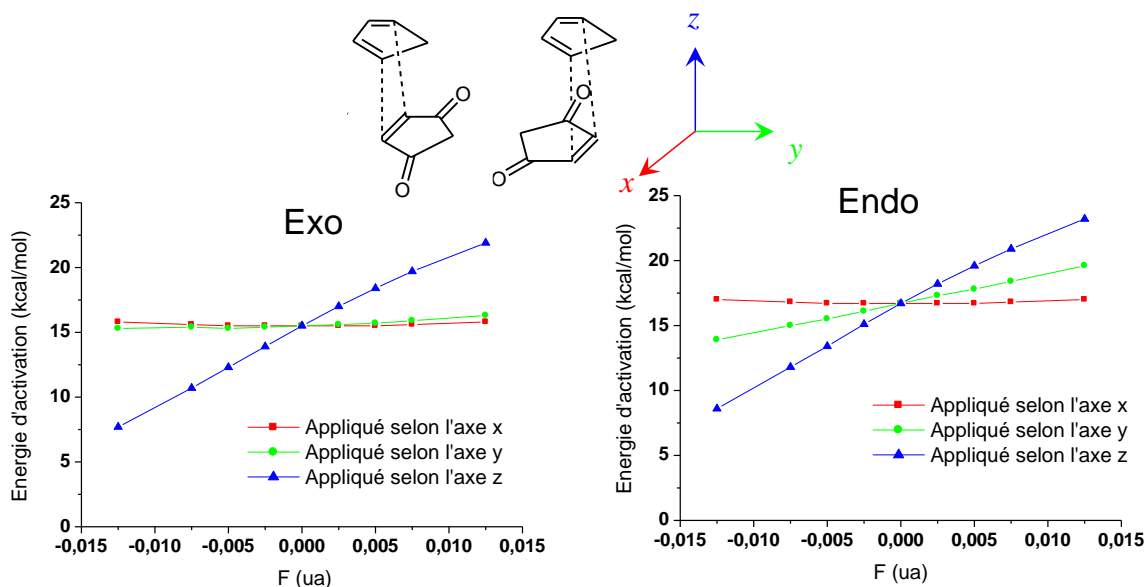


Figure 1-18 Evolution de l'énergie d'activation de la réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et l'anhydride maléique sous l'effet d'un OEEF, pour chacun des deux produits (*endo* et *exo*). L'axe *z* correspond à l'axe de la réaction. Compte-tenu du repère choisi, le transfert d'électrons du diène vers le diéophile se fait dans le sens $z < 0$. Ainsi lorsque $F_z > 0$, le champ électrique est opposé au sens du transfert d'électrons. Au contraire, pour $F_z < 0$, le champ électrique est de même sens que le transfert d'électrons.

L'explication avancée est la suivante : au cours de la réaction, le diène joue le rôle du donneur d'électrons et le diénophile celui de l'accepteur. Ainsi, il existe un état électronique de transfert de charge (Ψ_{CT}) dans lequel un électron a été transféré du fragment diène (qui devient chargé +1) vers le fragment diénophile (qui devient chargé -1) contribuant dans une certaine mesure à la description de la réaction. Cet état contribue peu à la description des réactifs et produits mais il contribue davantage à celle de l'état de transition, plus mou et plus polarisable que les réactifs et produits. Comme l'état électronique Ψ_{CT} est associé à un moment dipolaire (orienté du diénophile vers le diène selon l'axe de la réaction), un champ électrique de même direction est à même de le stabiliser / déstabiliser. Ainsi, un OEEF orienté du diène vers le diénophile stabilise l'état de transition et abaisse l'énergie d'activation (catalyse) tandis qu'un OEEF orienté du diénophile vers le diène déstabilise l'état de transition et augmente l'énergie d'activation (inhibition) (Figure 1-19).

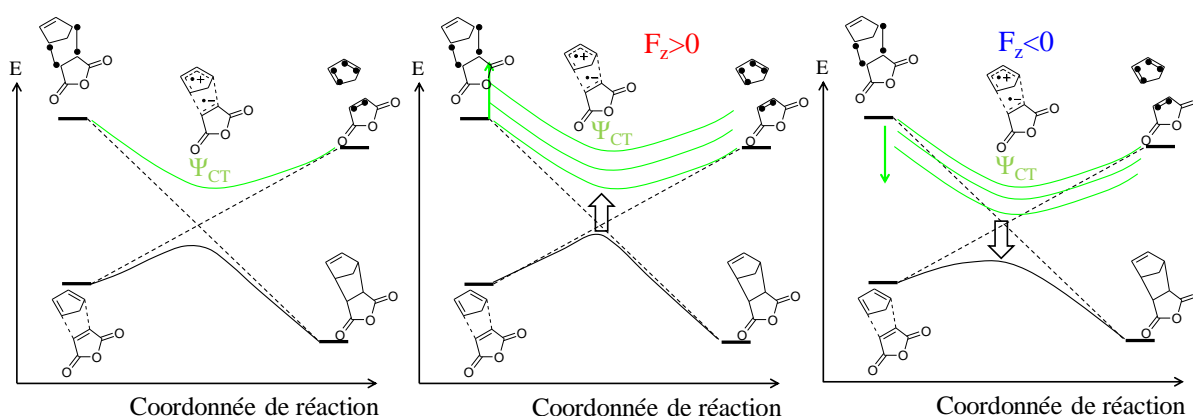


Figure 1-19 Stabilisation / déstabilisation de l'état électronique VB de transfert de charge participant significativement à la fonction d'onde de l'état de transition d'une réaction de Diels Alder sous l'effet d'un OEEF orienté selon l'axe de la réaction. Pour $F_z > 0$, le champ électrique est de même sens que le moment dipolaire de l'état électronique VB de transfert de charge qui est donc déstabilisé. Ceci conduit à un déstabilisation de l'état de transition (inhibition). Pour $F_z < 0$, le champ électrique s'oppose au moment dipolaire de l'état électronique VB de transfert de charge qui est donc stabilisé. Ceci conduit à une stabilisation de l'état de transition (catalyse).

Il est intéressant de noter que cette part de plus en plus importante de l'état VB de transfert de charge dans la structure électronique de l'état de transition sous l'effet d'un OEEF adéquatement orienté se traduit également par une modification de la géométrie du TS avec une dissymétrisation des 2 distances C-C, traduisant une asynchronisation de la cycloaddition.

Poussée à l'extrême, la stabilisation de l'état VB de transfert de charge conduit à la stabilisation d'un intermédiaire réactionnel (Figure 1-20). Le mécanisme concerté est alors converti en mécanisme par étapes. Ceci a pu être obtenu dans les calculs en combinant un effet de champ ($F = 0,0125$ ua) et un effet de solvant (CH_2Cl_2 traité comme solvant implicite).²⁰ Il est à noter que la compétition entre le mécanisme concerté et le mécanisme par

étapes pour les réactions de Diels-Alder a fait l'objet de nombreuses publications.^{72,73,74} et que le possible passage de l'un à l'autre sous l'effet d'un OEEF apporte de nouveaux éléments à la discussion.

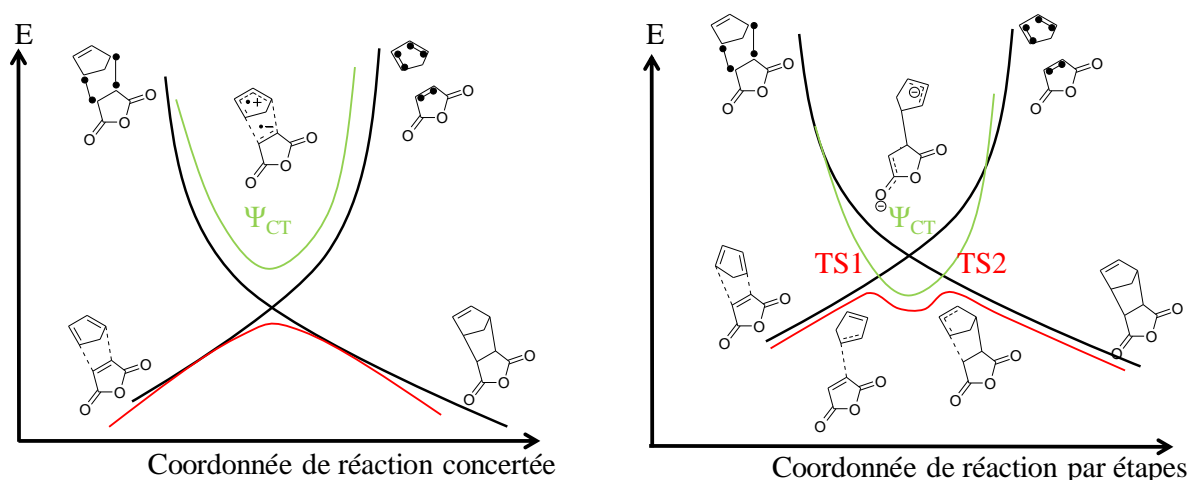


Figure 1-20 Stabilisation suffisante de l'état électronique VB de transfert de charge sous l'effet d'un OEEF conduisant à l'apparition d'un intermédiaire réactionnel et donc à la conversion d'un mécanisme concerté en un mécanisme par étapes.

1.4.2 Sélectivité

Shaik a également montré qu'un OEEF adéquatement orienté pouvait modifier la sélectivité d'une réaction. Selon ce qui différencie les réactions en compétition, il convient d'appliquer le champ selon l'axe de la réaction ou au contraire perpendiculairement. Pour clarifier ce point nous allons examiner 2 exemples.

Exemple 1 : Un OEEF selon l'axe de la réaction peut induire la sélectivité

La réaction entre l'enzyme P450 et un alcène, peut conduire soit à une époxydation, soit à une hydroxylation (Figure 1-21).

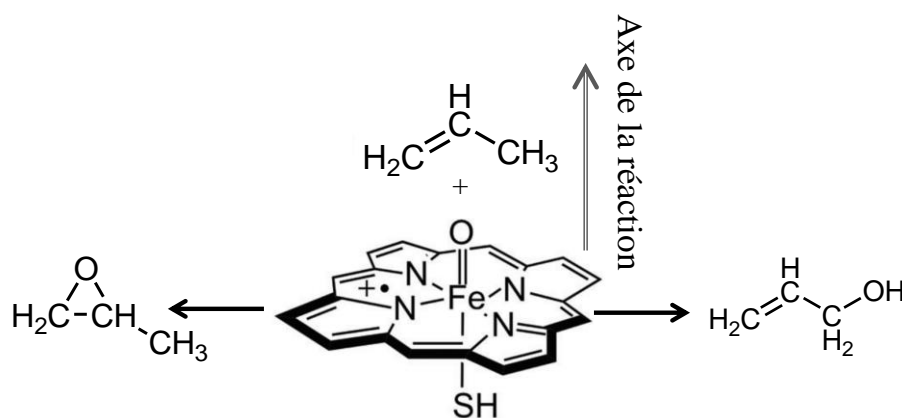


Figure 1-21 La réaction entre le site actif de l'enzyme P450 et le propène peut conduire soit à une époxydation de l'alcène soit à son hydroxylation.

Les deux réactions en compétition partagent le même axe de réaction (axe z sur la Figure 1-21). Cependant les étapes cinétiquement déterminantes des deux réactions impliquent des transferts de charge dans deux directions opposées : l'activation de la liaison C=C de l'alcène nécessaire à l'époxydation est favorisée par un transfert de charge de l'alcène vers le complexe tandis que la rupture de la liaison C-H de l'alcène nécessaire à l'hydroxylation est favorisée par un transfert de charge du complexe vers l'alcène.

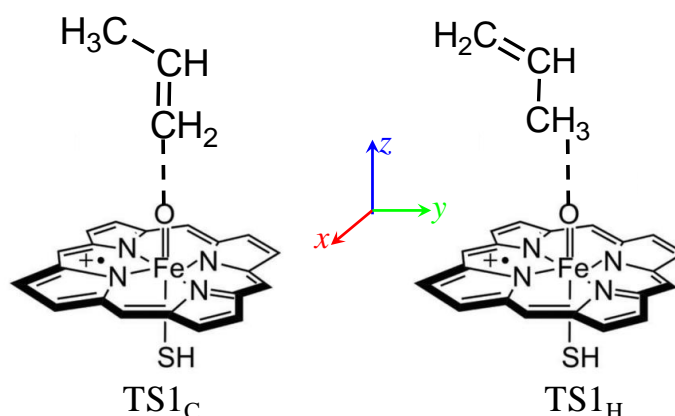


Figure 1-22 Représentation schématique de l'état de transition de l'étape cinétiquement déterminante pour la réaction d'époxydation (TS1_C) et pour celle d'hydroxylation (TS1_H). Selon le système d'axes représenté, l'axe z est de la réaction.

Ainsi un OEEF orienté selon l'axe de la réaction dans un sens catalyse l'un des deux réactions est inhibe la seconde tandis qu'en inversant le sens de l'OEEF on catalyse la seconde et on inhibe la première. Il est ainsi possible d'obtenir sélectivement chacun des deux produits.

Exemple 2 : Un OEEF orienté perpendiculairement à l'axe de la réaction est nécessaire pour induire la sélectivité

Reprenons le cas de la réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et l'anhydride maléique évoqué précédemment. Deux produits peuvent être formés : les cycloadduits *endo* et *exo*. Dans les deux cas l'axe de la réaction est le même (direction des liaisons C-C formées dans la géométrie d'approche *supra-supra*) et le transfert de charge mis en jeu est dans le même sens (du diène vers le diénophile). Ainsi il n'est pas possible de modifier significativement la sélectivité de la réaction en appliquant un OEEF selon l'axe de la réaction. En revanche, l'étude de la réaction par Shaik (DFT) a mis en évidence qu'il était possible de modifier la sélectivité de la réaction en appliquant un OEEF selon une direction perpendiculaire à l'axe de la réaction, la direction du moment dipolaire de l'anhydride maléique (voir Figure 1-23).

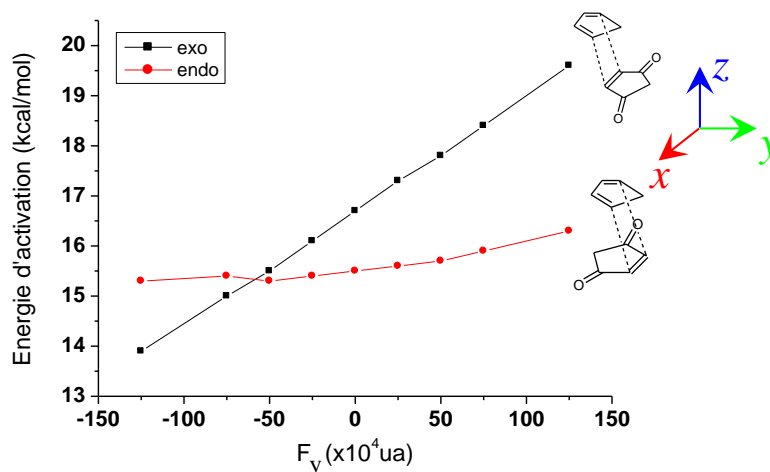


Figure 1-23 Evolution des énergies d'activation associées à la formation des produits *endo* et *exo* de la réaction de Diels Alder entre le cyclopentadiène et l'anhydride maléique sous l'effet d'un OEEF de même direction que le moment dipolaire de l'anhydride maléique.

En effet, selon cette direction, les réactifs et états de transition des deux réactions ne sont pas (dés)stabilisés de la même façon, ce qui modifie différemment les énergies d'activation respectives modifiant ainsi la sélectivité.

On notera que d'autres cas de sélectivité induite par un OEEF orienté perpendiculairement à l'axe de la réaction ont été reportés, notamment pour la réaction de Diels-Alder.⁷⁵ Une étude de DFT conceptuelle par De Proft et Geerlings²⁷ a également mis en évidence les potentialités d'un OEEF appliqué perpendiculairement au plan moléculaire d'un réactif prochiral pour induire de l'énantiosélectivité en différenciant les deux faces du réactif.

1.5 Conclusion

Comme nous venons de le voir, les OEEFs offrent des perspectives particulièrement intéressantes pour contrôler les réactions chimiques et pourraient devenir à terme l'un des outils privilégiés en chimie de synthèse. Leur capacité à contrôler la cinétique ainsi que la sélectivité des réactions organiques a été démontrée à travers de nombreux exemples ces vingt dernières années, mais c'est seulement depuis une dizaine d'années que les expériences mettant à profit le pouvoir de ces stimuli se sont multipliées, confirmant ainsi les prédictions théoriques. Certains travaux évoquent désormais l'idée d'une optimisation du champ électrique à appliquer pour contrôler à l'envie une réaction d'intérêt.⁴²

Dans ce travail nous avons souhaité explorer plus en avant la capacité d'un OEEF à convertir un mécanisme concerté en un mécanisme par étapes et *vice versa*. En effet, la stabilisation d'intermédiaires réactionnels peut être un point clé dans certaines synthèses tout

comme en éviter certains. Pour ce faire, nous avons choisi comme réactions modèles les réactions de doubles transferts de protons, qui seront présentées dans le chapitre suivant. En effet ces réactions qui peuvent être vues comme le transfert, dans deux directions opposées de particules chargées identiques nous a semblé particulièrement à même de subir un changement de mécanisme sous l'effet d'un OEEF orienté selon la direction du transfert.

Références

- (1) *Annales de chimie et de physique*, Paris : Chez Crochard.; europeanlibraries; 1820; Vol. 14.
- (2) VIII. A Dynamical Theory of the Electromagnetic Field. *Phil. Trans. R. Soc.* **1865**, 155, 459–512. <https://doi.org/10.1098/rstl.1865.0008>.
- (3) Faraday, M. LVIII. *On the Physical Character of the Lines of Magnetic Force. The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* **1852**, 3 (20), 401–428. <https://doi.org/10.1080/14786445208647033>.
- (4) Stark, J. Observation of the Separation of Spectral Lines by an Electric Field. *Nature* **1913**, 92 (2301), 401–401. <https://doi.org/10.1038/092401b0>.
- (5) Leone, M.; Paoletti, A.; Robotti, N. A Simultaneous Discovery: The Case of Johannes Stark and Antonino Lo Surdo. *Phys. perspect.* **2004**, 6 (3), 271–294. <https://doi.org/10.1007/s00016-003-0170-2>.
- (6) Epstein, P. S. The Stark Effect from the Point of View of Schroedinger's Quantum Theory. *Phys. Rev.* **1926**, 28 (4), 695–710. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.28.695>.
- (7) Pocker, Y.; Buchholz, R. F. Electrostatic Catalysis of Ionic Aggregates. I. Ionization and Dissociation of Trityl Chloride and Hydrogen Chloride in Lithium Perchlorate-Diethyl Ether Solutions. *Journal of the American Chemical Society* **1970**, 92 (7), 2075–2084. <https://doi.org/10.1021/ja00710a047>.
- (8) Pocker, Y.; Buchholz, R. F. Electrostatic Catalysis by Ionic Aggregates. II. Reversible Elimination of Hydrogen Chloride from Tert-Butyl Chloride and the Rearrangement of 1-Phenylallyl Chloride in Lithium Perchlorate-Diethyl Ether Solutions. *Journal of the American Chemical Society* **1970**, 92 (13), 4033–4038. <https://doi.org/10.1021/ja00716a034>.
- (9) Pocker, Y.; Buchholz, R. F. Electrostatic Catalysis by Ionic Aggregates. III. Isomerization of (-)-Menthone by Hydrogen Chloride and Perchloric Acid in Lithium Perchlorate-Diethyl Ether Solutions. *Journal of the American Chemical Society* **1971**, 93 (12), 2905–2909. <https://doi.org/10.1021/ja00741a014>.
- (10) Warshel, A. Electrostatic Origin of the Catalytic Power of Enzymes and the Role of Preorganized Active Sites. *Journal of Biological Chemistry* **1998**, 273 (42), 27035–27038. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.42.27035>.
- (11) Warshel, A. Energetics of Enzyme Catalysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1978**, 75 (11), 5250–5254. <https://doi.org/10.1073/pnas.75.11.5250>.
- (12) Warshel, A.; Sharma, P. K.; Kato, M.; Xiang, Y.; Liu, H.; Olsson, M. H. M. Electrostatic Basis for Enzyme Catalysis. *Chem. Rev.* **2006**, 106 (8), 3210–3235. <https://doi.org/10.1021/cr0503106>.
- (13) Jindal, G.; Warshel, A. Misunderstanding the Preorganization Concept Can Lead to Confusions about the Origin of Enzyme Catalysis. *Proteins* **2017**, 85 (12), 2157–2161. <https://doi.org/10.1002/prot.25381>.
- (14) Vaissier, V.; Sharma, S. C.; Schaettle, K.; Zhang, T.; Head-Gordon, T. Computational Optimization of Electric Fields for Improving Catalysis of a Designed Kemp Eliminas. *ACS Catal.* **2018**, 8 (1), 219–227. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b03151>.
- (15) Vaissier Welborn, V.; Head-Gordon, T. Computational Design of Synthetic Enzymes. *Chem. Rev.* **2019**, 119 (11), 6613–6630. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00399>.
- (16) Welborn, V. V.; Ruiz Pestana, L.; Head-Gordon, T. Computational Optimization of Electric Fields for Better Catalysis Design. *Nat Catal* **2018**, 1 (9), 649–655. <https://doi.org/10.1038/s41929-018-0109-2>.
- (17) Fried, S. D.; Boxer, S. G. Electric Fields and Enzyme Catalysis. *Annu. Rev. Biochem.* **2017**, 86 (1), 387–415. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-044432>.

- (18) Schneider, S. H.; Boxer, S. G. Vibrational Stark Effects of Carbonyl Probes Applied to Reinterpret IR and Raman Data for Enzyme Inhibitors in Terms of Electric Fields at the Active Site. *J. Phys. Chem. B* **2016**, *120* (36), 9672–9684. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.6b08133>.
- (19) Shaik, S.; de Visser, S. P.; Kumar, D. External Electric Field Will Control the Selectivity of Enzymatic-Like Bond Activations. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (37), 11746–11749. <https://doi.org/10.1021/ja047432k>.
- (20) Meir, R.; Chen, H.; Lai, W.; Shaik, S. Oriented Electric Fields Accelerate Diels–Alder Reactions and Control the *Endo* / *Exo* Selectivity. *ChemPhysChem* **2010**, *11* (1), 301–310. <https://doi.org/10.1002/cphc.200900848>.
- (21) Aragonès, A. C.; Haworth, N. L.; Darwish, N.; Ciampi, S.; Bloomfield, N. J.; Wallace, G. G.; Díez-Pérez, I.; Coote, M. L. Electrostatic Catalysis of a Diels–Alder Reaction. *Nature* **2016**, *531* (7592), 88–91. <https://doi.org/10.1038/nature16989>.
- (22) Shaik, S.; Mandal, D.; Ramanan, R. Oriented Electric Fields as Future Smart Reagents in Chemistry. *Nature Chem* **2016**, *8* (12), 1091–1098. <https://doi.org/10.1038/nchem.2651>.
- (23) *Effects of Electric Fields on Structure and Reactivity: New Horizons in Chemistry*; Shaik, S., Stuyver, T., Eds.; Theoretical and Computational Chemistry Series; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2021. <https://doi.org/10.1039/9781839163043>.
- (24) Shaik, S.; Ramanan, R.; Danovich, D.; Mandal, D. Structure and Reactivity/Selectivity Control by Oriented-External Electric Fields. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (14), 5125–5145. <https://doi.org/10.1039/C8CS00354H>.
- (25) Kar, R.; Chandrakumar, K. R. S.; Pal, S. The Influence of Electric Field on the Global and Local Reactivity Descriptors: Reactivity and Stability of Weakly Bonded Complexes. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111* (2), 375–383. <https://doi.org/10.1021/jp065580m>.
- (26) Kar, R.; Pal, S. Electric Field Response of Molecular Reactivity Descriptors: A Case Study. *Theor Chem Account* **2008**, *120* (4–6), 375–383. <https://doi.org/10.1007/s00214-008-0437-4>.
- (27) Clarys, T.; Stuyver, T.; De Proft, F.; Geerlings, P. Extending Conceptual DFT to Include Additional Variables: Oriented External Electric Field. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2021**, *23* (2), 990–1005. <https://doi.org/10.1039/D0CP05277A>.
- (28) Parthasarathi, R.; Subramanian, V.; Chattaraj, P. K. Effect of Electric Field on the Global and Local Reactivity Indices. *Chemical Physics Letters* **2003**, *382* (1–2), 48–56. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2003.09.160>.
- (29) Ciampi, S.; Darwish, N.; Aitken, H. M.; Díez-Pérez, I.; Coote, M. L. Harnessing Electrostatic Catalysis in Single Molecule, Electrochemical and Chemical Systems: A Rapidly Growing Experimental Tool Box. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (14), 5146–5164. <https://doi.org/10.1039/C8CS00352A>.
- (30) Hla, S.-W.; Bartels, L.; Meyer, G.; Rieder, K.-H. Inducing All Steps of a Chemical Reaction with the Scanning Tunneling Microscope Tip: Towards Single Molecule Engineering. *Phys. Rev. Lett.* **2000**, *85* (13), 2777–2780. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.85.2777>.
- (31) Hla, S.-W.; Meyer, G.; Rieder, K.-H. Inducing Single-Molecule Chemical Reactions with a UHV-STM: A New Dimension for Nano-Science and Technology. **2001**, *6*.
- (32) de Oteyza, D. G.; Gorman, P.; Chen, Y.-C.; Wickenburg, S.; Riss, A.; Mowbray, D. J.; Etkin, G.; Pedramrazi, Z.; Tsai, H.-Z.; Rubio, A.; Crommie, M. F.; Fischer, F. R. Direct Imaging of Covalent Bond Structure in Single-Molecule Chemical Reactions. *Science* **2013**, *340* (6139), 1434–1437. <https://doi.org/10.1126/science.1238187>.

- (33) Huang, X.; Tang, C.; Li, J.; Chen, L.-C.; Zheng, J.; Zhang, P.; Le, J.; Li, R.; Li, X.; Liu, J.; Yang, Y.; Shi, J.; Chen, Z.; Bai, M.; Zhang, H.-L.; Xia, H.; Cheng, J.; Tian, Z.-Q.; Hong, W. Electric Field-Induced Selective Catalysis of Single-Molecule Reaction. *Sci. Adv.* **2019**, *5* (6), eaaw3072. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw3072>.
- (34) Aitken, H. M.; Coote, M. L. Can Electrostatic Catalysis of Diels–Alder Reactions Be Harnessed with PH-Switchable Charged Functional Groups? *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20* (16), 10671–10676. <https://doi.org/10.1039/C7CP07562F>.
- (35) Dutta Dubey, K.; Stuyver, T.; Kalita, S.; Shaik, S. Solvent Organization and Rate Regulation of a Menshutkin Reaction by Oriented External Electric Fields Are Revealed by Combined MD and QM/MM Calculations. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (22), 9955–9965. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b13029>.
- (36) Xu, L.; Izgorodina, E. I.; Coote, M. L. Ordered Solvents and Ionic Liquids Can Be Harnessed for Electrostatic Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (29), 12826–12833. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c05643>.
- (37) Daniels, I. N.; Wang, Z.; Laird, B. B. Dielectric Properties of Organic Solvents in an Electric Field. *J. Phys. Chem. C* **2017**, *121* (2), 1025–1031. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.6b10896>.
- (38) Novák, M.; Foroutan-Nejad, C.; Marek, R. Solvent Effects on Ion–Receptor Interactions in the Presence of an External Electric Field. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18* (44), 30754–30760. <https://doi.org/10.1039/C6CP05781K>.
- (39) Clarke, R. J. The Dipole Potential of Phospholipid Membranes and Methods for Its Detection. *Advances in Colloid and Interface Science* **2001**, *89–90*, 263–281. [https://doi.org/10.1016/S0001-8686\(00\)00061-0](https://doi.org/10.1016/S0001-8686(00)00061-0).
- (40) Wang, L. Measurements and Implications of the Membrane Dipole Potential. *Annu. Rev. Biochem.* **2012**, *81* (1), 615–635. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-070110-123033>.
- (41) Morgenstern, A.; Jaszai, M.; Eberhart, M. E.; Alexandrova, A. N. Quantified Electrostatic Preorganization in Enzymes Using the Geometry of the Electron Charge Density. *Chem. Sci.* **2017**, *8* (7), 5010–5018. <https://doi.org/10.1039/C7SC01301A>.
- (42) Hennefarth, M. R.; Alexandrova, A. N. Heterogeneous Intramolecular Electric Field as a Descriptor of Diels–Alder Reactivity. *J. Phys. Chem. A* **2021**, *125* (5), 1289–1298. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.1c00181>.
- (43) Frank, F. C. Dipole Induction and the Solvent Effect in Dipole Moment Measurements. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences* **1935**, *152* (875), 171–196.
- (44) Ramos, M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Golubev, N. S.; Denisov, G. S.; Benedict, H.; Limbach, H.-H. Theoretical Study of the Influence of Electric Fields on Hydrogen-Bonded Acid–Base Complexes. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101* (50), 9791–9800. <https://doi.org/10.1021/jp972586q>.
- (45) Spackman, M. A.; Munshi, P.; Jayatilaka, D. The Use of Dipole Lattice Sums to Estimate Electric Fields and Dipole Moment Enhancement in Molecular Crystals. *Chemical Physics Letters* **2007**, *443* (1–3), 87–91. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2007.06.058>.
- (46) Strosio, J. A.; Eigler, D. M. Atomic and Molecular Manipulation with the Scanning Tunneling Microscope. *Science* **1991**, *254* (5036), 1319–1326. <https://doi.org/10.1126/science.254.5036.1319>.
- (47) Hong, Y. A.; Hahn, J. R.; Kang, H. Electron Transfer through Interfacial Water Layer Studied by Scanning Tunneling Microscopy. *The Journal of Chemical Physics* **1998**, *108* (11), 4367–4370. <https://doi.org/10.1063/1.475847>.

- (48) De Biase, P. M.; Doctorovich, F.; Murgida, D. H.; Estrin, D. A. Electric Field Effects on the Reactivity of Heme Model Systems. *Chemical Physics Letters* **2007**, *434* (1–3), 121–126. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2006.11.104>.
- (49) Sowlati-Hashjin, S.; Matta, C. F. The Chemical Bond in External Electric Fields: Energies, Geometries, and Vibrational Stark Shifts of Diatomic Molecules. *J. Chem. Phys.* **2013**, *139* (14), 144101. <https://doi.org/10.1063/1.4820487>.
- (50) Sowlati-Hashjin, S.; Karttunen, M.; Matta, C. F. Manipulation of Diatomic Molecules with Oriented External Electric Fields: Linear Correlations in Atomic Properties Lead to Nonlinear Molecular Responses. *J. Phys. Chem. A* **2020**, *124* (23), 4720–4731. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.0c02569>.
- (51) Papanikolaou, P.; Karafiloglou, P. Investigating Sigma Bonds in an Electric Field from the Pauling's Perspective: The Behavior of Cl–X and H–X (X = C, Si) Bonds. *Theor Chem Acc* **2010**, *126* (3–4), 213–222. <https://doi.org/10.1007/s00214-009-0650-9>.
- (52) Li, H.; Kim, N. T.; Su, T. A.; Steigerwald, M. L.; Nuckolls, C.; Darancet, P.; Leighton, J. L.; Venkataraman, L. Mechanism for Si–Si Bond Rupture in Single Molecule Junctions. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (49), 16159–16164. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b10700>.
- (53) Espinosa, E.; Alkorta, I.; Mata, I.; Molins, E. Topological Analysis of the Electron Density Distribution in Perturbed Systems. I. Effect of Charge on the Bond Properties of Hydrogen Fluoride. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109* (29), 6532–6539. <https://doi.org/10.1021/jp050776s>.
- (54) Maroulis, G.; Thakkar, A. J. Polarizabilities and Hyperpolarizabilities of F₂. *The Journal of Chemical Physics* **1989**, *90* (1), 366–370. <https://doi.org/10.1063/1.456482>.
- (55) Maroulis, G. Electric Properties of Chlorine. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **1993**, *279*, 79–84. [https://doi.org/10.1016/0166-1280\(93\)90055-G](https://doi.org/10.1016/0166-1280(93)90055-G).
- (56) Maroulis, G.; Makris, C. On the Electric Properties of Br₂. *Mol. Phys.* **1997**, *91* (2), 333–341. <https://doi.org/10.1080/00268979709482722>.
- (57) Maroulis, G.; Makris, C.; Hohm, U.; Goebel, D. Electrooptical Properties and Molecular Polarization of Iodine, I₂. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101* (5), 953–956. <https://doi.org/10.1021/jp962578u>.
- (58) Hermansson, K. Electric-field Effects on the OH Vibrational Frequency and Infrared Absorption Intensity for Water. *The Journal of Chemical Physics* **1993**, *99* (2), 861–868. <https://doi.org/10.1063/1.465349>.
- (59) Hermansson, K. O–H Bonds in Electric Fields: Electron Densities and Vibrational Frequency Shifts. *Chemical Physics Letters* **1995**, *233* (4), 376–382. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(94\)01458-8](https://doi.org/10.1016/0009-2614(94)01458-8).
- (60) Li, J.; Wang, D.; Zhu, X.; Oguzie, E. Anisotropic Stark Effect of Carbon Monoxide: Emergent Orbital Cooperativity. *Molecular Physics* **2020**, *118* (2), e1597198. <https://doi.org/10.1080/00268976.2019.1597198>.
- (61) Simón-Manso, Y.; Fuentealba, P. On the Density Functional Relationship between Static Dipole Polarizability and Global Softness. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102* (11), 2029–2032. <https://doi.org/10.1021/jp972733k>.
- (62) Shaik, S.; Hiberty, P. C. *A Chemist's Guide to Valence Bond Theory*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2007. <https://doi.org/10.1002/9780470192597>.
- (63) Shaik, S.; Danovich, D.; Wu, W.; Hiberty, P. C. The Valence Bond Perspective of the Chemical Bond. In *The Chemical Bond*; Frenking, G., Shaik, S., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2014; pp 159–198. <https://doi.org/10.1002/9783527664696.ch5>.

- (64) Arabi, A. A.; Matta, C. F. Effects of External Electric Fields on Double Proton Transfer Kinetics in the Formic Acid Dimer. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13* (30), 13738. <https://doi.org/10.1039/c1cp20175a>.
- (65) Arabi, A. A.; Matta, C. F. Effects of Intense Electric Fields on the Double Proton Transfer in the Watson–Crick Guanine–Cytosine Base Pair. *J. Phys. Chem. B* **2018**, *122* (37), 8631–8641. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b05053>.
- (66) Arabi, A. A.; Matta, C. F. Adenine–Thymine Tautomerization under the Influence of Strong Homogeneous Electric Fields. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20* (18), 12406–12412. <https://doi.org/10.1039/C8CP01122B>.
- (67) Cerón-Carrasco, J. P.; Jacquemin, D. Electric-Field Induced Mutation of DNA: A Theoretical Investigation of the GC Base Pair. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15* (13), 4548. <https://doi.org/10.1039/c2cp44066k>.
- (68) Jacquemin, D.; Zúñiga, J.; Requena, A.; Céron-Carrasco, J. P. Assessing the Importance of Proton Transfer Reactions in DNA. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (8), 2467–2474. <https://doi.org/10.1021/ar500148c>.
- (69) Cerón-Carrasco, J. P.; Requena, A.; Perpète, E. A.; Michaux, C.; Jacquemin, D. Double Proton Transfer Mechanism in the Adenine–Uracil Base Pair and Spontaneous Mutation in RNA Duplex. *Chemical Physics Letters* **2009**, *484* (1–3), 64–68. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2009.11.004>.
- (70) Cerón-Carrasco, J. P.; Jacquemin, D. Electric Field Induced DNA Damage: An Open Door for Selective Mutations. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (69), 7578. <https://doi.org/10.1039/c3cc42593b>.
- (71) Ramanan, R.; Danovich, D.; Mandal, D.; Shaik, S. Catalysis of Methyl Transfer Reactions by Oriented External Electric Fields: Are Gold–Thiolate Linkers Innocent? *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (12), 4354–4362. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b00192>.
- (72) Houk, K. N.; Lin, Y. Tsong.; Brown, F. K. Evidence for the Concerted Mechanism of the Diels–Alder Reaction of Butadiene with Ethylene. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (3), 554–556. <https://doi.org/10.1021/ja00263a059>.
- (73) Linder, M.; Brinck, T. On the Method-Dependence of Transition State Asynchronicity in Diels–Alder Reactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15* (14), 5108. <https://doi.org/10.1039/c3cp44319a>.
- (74) Linder, M.; Brinck, T. Stepwise Diels–Alder: More than Just an Oddity? A Computational Mechanistic Study. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (15), 6563–6573. <https://doi.org/10.1021/jo301176t>.
- (75) Wang, Z.; Danovitch, D.; Ramanan, R.; Shaik, S. Oriented-External Electric Fields Create Absolute Enantioselectivity in Diels–Alder Reactions: Importance of the Molecular Dipole Moment. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (41), 13350–13359. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b08233>.

Chapitre 2 Les transferts de protons : état de l'art

Les réactions de transferts de protons sont d'un intérêt majeur concernant la compréhension des mécanismes biologiques. A titre d'exemple, la structure en double hélice de l'ADN, codant l'information génétique, est assurée par des liaisons hydrogènes entre bases nucléiques complémentaires : adénine-thymine (A-T) et cytosine-guanine (C-G) (Figure 2-1).

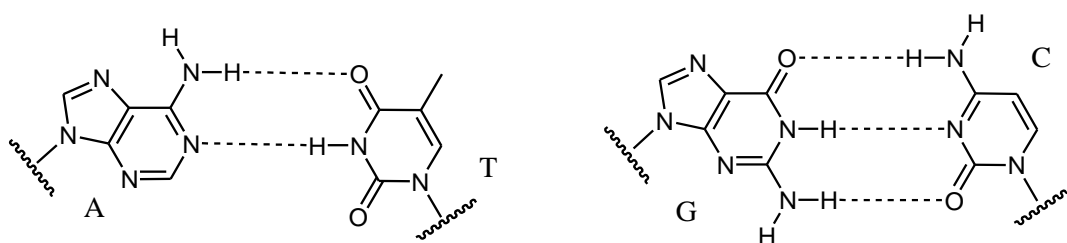


Figure 2-1 Paires de Watson-Crick Adénine-Thymine (A-T) et Guanine-Cytosine (G-C).

Ces liaisons hydrogènes favorisent les transferts de protons d'une base à l'autre, conduisant alors à la formation de tautomères des bases nucléiques (Figure 2-2). Ces formes tautomériques n'ayant pas les mêmes propriétés d'appariement que les bases canoniques –la base A* (tautomère de l'adénine) ne s'associe plus préférentiellement avec T mais avec C, C* avec A, G* avec T et T* avec G– cela se traduit lors de la réplication par une modification de la séquence ADN.¹ L'information génétique est alors corrompue.

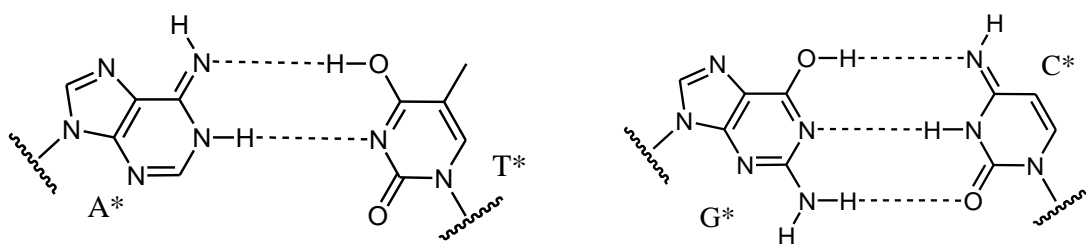


Figure 2-2 Paires de tautomères rares issues des paires de Watson-Crick (A*-T*) et (G*-C*).

Bien que ces tautomères ne soient pas stables en phase gaz,^{2,3} il a été démontré que dans des conditions biologiques (solvant, interaction électrostatique, *etc.*) ces espèces peuvent être considérablement stabilisées.^{4,5} Contrôler leur stabilité au cours des mécanismes de transfert de proton peut offrir des perspectives de traitement cancérologique.⁶⁻⁸

Les réactions de multiples transferts de proton sont également au cœur des préoccupations des électrochimistes. Les batteries Li-ion actuellement usitées mondialement dans les

appareils technologiques (Smartphones, voitures, ordinateurs...) sont confrontées à de nombreuses difficultés. Nous pouvons citer en particulier la raréfaction du lithium, une ressource nécessaire à leur fonctionnement, polluante à miner et dont le recyclage est difficile à mettre en place. C'est pourquoi les chimistes proposent des alternatives comme les batteries à protons^{9,10} qui s'inscrivent dans un contexte éco-responsable en raison de l'abondance d'hydrogène sur Terre. Le contrôle de la migration de charge est l'un des enjeux du stockage d'énergie^{11,12} et aussi une voie pour booster les performances des batteries actuelles.¹³ La conductivité ionique particulièrement élevée des protons, grâce aux multiples transferts de protons le long du réseau de liaisons hydrogène du milieu (mécanisme de Grotthus) est un atout indéniable des batteries à protons.

Les transferts de protons peuvent être couplés à des transferts d'électrons (PCET pour proton-coupled electron transfer).^{14,15,16} C'est le cas dans de nombreuses réactions d'intérêt biologiques (photosynthèse, respiration, ...) mais aussi dans certains dispositifs électrochimiques. Ils peuvent également avoir lieu à l'état excité.¹⁷⁻²⁰ Ces réactions peuvent alors être mises à profit pour développer des sondes utilisables en microscopie à fluorescence²¹ pour imager différents assemblages moléculaires.^{22,23,24,25,26}

Nous nous limiterons dans notre travail aux transferts de proton à l'état fondamental et non couplés à un transfert d'électron.

2.1 De la liaison hydrogène au transfert de proton

2.1.1 Description des liaisons hydrogènes

Les réactions de transferts de protons commencent par l'établissement de liaisons hydrogènes. Il semble donc pertinent de rappeler ici la description classique d'une liaison hydrogène. Il s'agit d'une interaction intermoléculaire ou intramoléculaire entre un hydrogène et un atome électronégatif. On définit le groupe donneur de liaison hydrogène D lié à l'hydrogène et le groupe accepteur A. La contribution électrostatique entre le groupe polaire $D^{\delta-} - H^{\delta+}$ et le groupe $A^{\delta-}$ est essentielle dans l'interaction $D-H \cdots A$ en plus d'une composante dispersive.

L'une des manières conventionnelles de classer les liaisons hydrogènes repose sur l'énergie de dissociation. Il s'agit de l'énergie nécessaire pour rompre cette liaison hydrogène ($D-H \cdots A \rightarrow D-H + A$). L'énergie de dissociation des liaisons hydrogènes peut varier de 0,2 à 40,0 kcal/mol suivant les cas.

- Les liaisons hydrogènes sont dites faibles entre 0,2 et 4,0 kcal/mol. C'est le cas des interactions intermoléculaires entre le benzène et l'eau (3,2 kcal/mol),²⁷ ou encore entre le benzène et le méthanol (2,8 kcal/mol).²⁸ On peut noter également que la liaison hydrogène entre deux molécules de sulfure d'hydrogène est de 1,1 kcal/mol seulement.²⁹
- Entre 4,0 et 15,0 kcal/mol, les liaisons hydrogènes sont dites modérées. C'est le cas des liaisons hydrogène dans l'eau. En effet, l'énergie nécessaire pour rompre les liaisons hydrogènes y est de 5,0 kcal/mol.³⁰ Les interactions intermoléculaires plus fortes dans l'eau que dans le sulfure d'hydrogène expliquent la différence d'état à température et pression ambiantes entre l'eau (liquide) et le sulfure d'hydrogène (gazeux).
- Enfin les liaisons hydrogènes sont qualifiées de fortes pour une énergie de dissociation comprise entre 15,0 et 40,0 kcal/mol. C'est le cas dans le complexe [FHF]⁻ (39,0 kcal/mol)³¹ et dans le complexe [H₅O₂]⁺ (33,0 kcal/mol).³²

Dans le cas des liaisons hydrogènes faibles, la part de dispersion dans l'énergie d'interaction est très importante. En revanche dans les cas de liaisons hydrogènes modérées et fortes, c'est la contribution électrostatique qui domine.^{33,34}

Il est expérimentalement possible de mettre en évidence l'existence de liaison hydrogène par spectroscopie RMN ou infrarouge.³⁵ La fréquence infrarouge du mode d'élongation O–H libre se trouve autour de 3500 cm⁻¹. Dans le cas d'interactions O–H...O la fréquence peut être abaissée jusqu'à 1000 cm⁻¹. Il existe une relation entre la variation de fréquence et la distance O–O dans l'état solide.³⁶ On retrouve également une relation entre la distance O–O et le déplacement chimique du proton fortement déblindé (entre 12 et 22 ppm pour des liaisons O–H...O pour des distances O–O de 2,4 à 2,7 Å). Typiquement la distance d'une liaison hydrogène forte (H...A) est de 1,2 à 1,5 Å, elle est modérée entre 1,5 et 2,2 Å et faible au-delà.³⁷

Pour une grande partie des liaisons hydrogènes, la longueur de la liaison D–H augmente et la fréquence d'élongation associée diminue à l'approche de l'accepteur de liaison hydrogène (A). Cependant, pour certaines molécules (par exemple Cl₃CH...benzene³⁸), la liaison D–H se contracte et la fréquence de vibration augmente. Ces liaisons sont appelées « anti-liaisons

hydrogènes » ou bien « *blue shifting hydrogen bond* ». Ce comportement a été mis en évidence pour différents groupes donneurs (F_3CH , H_3CH et Cl_3CH).³⁹

La liaison hydrogène est donc une interaction complexe qui est à l'origine de nombreux phénomènes dans le domaine des matériaux, de la chimie organique, inorganique et de la biochimie. Elle participe à la réaction du transfert de proton entre des groupes donneurs et accepteurs de liaison hydrogène en orientant, guidant et préparant la réaction.

2.1.2 Le transfert de proton

La réaction de transfert d'un proton correspond à un transfert de H^+ depuis un groupe donneur vers un groupe accepteur et peut s'écrire sous la forme : $D-H \cdots A \leftrightarrow D^- \cdots H-A^+$. Cette transformation nécessite généralement de franchir une barrière énergétique, mais ce n'est pas toujours le cas. L'exemple typique est celui de l'ammoniac NH_3 en interaction avec le chlorure d'hydrogène HCl . En phase gaz le système existe exclusivement sous la forme du complexe à liaison hydrogène $H_3N \cdots H-Cl$. La paire d'ions NH_4^+ , Cl^- n'est pas un minimum local de la surface d'énergie potentielle. Le transfert de proton est impossible. En revanche, en solution aqueuse ou alors en phase gaz mais en présence d'au moins deux molécules d'eau, le système n'existe que sous la forme du chlorure d'ammonium. C'est alors le complexe $H_3N \cdots H-Cl$ qui ne correspond pas à un minimum de la surface d'énergie potentielle.⁴⁰⁻⁴³ Le transfert de proton se produit spontanément, sans barrière. On retiendra donc qu'une liaison hydrogène est nécessaire pour qu'un transfert de proton puisse avoir lieu. Toutefois toutes les liaisons hydrogènes ne permettent pas nécessairement au transfert de proton de se produire.

Dans des cas plus complexes, l'existence de deux liaisons hydrogènes peut conduire à une réaction de double transfert de protons (DTP). Soit au sein d'une même molécule (DTP intramoléculaire), soit entre deux molécules distinctes (DTP intermoléculaire). Les oxalamidines bicycliques comme celle illustrée en Schéma 2-1 avec la présence de deux liaisons hydrogènes intramoléculaires sont ainsi le siège d'un DTP intramoléculaire.⁴⁴

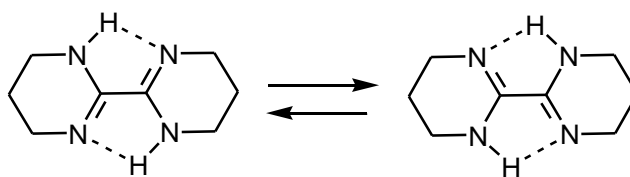


Schéma 2-1 Réaction de double transfert de protons intramoléculaire dans une oxalamidine bicyclique : 1,1',4,4',5,5',6,6'-Octahydro-2,2'-bipyrimidine.

Il est intéressant de remarquer que dans certains cas, on observe la réalisation d'un transfert de proton intramoléculaire en l'absence de liaison hydrogène intramoléculaire. C'est le cas dans la 1,3-bis(4-fluorophenyl)triazène (Schéma 2-2).

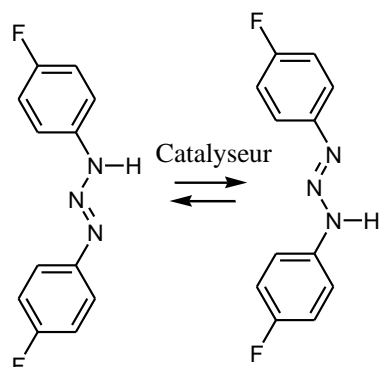


Schéma 2-2 Transfert intramoléculaire dans la 1,3-bis(4-fluorophenyl)triazène.

Ces transferts de protons qui apparaissent formellement comme de simples transferts de protons intramoléculaires sont en réalité des DTP intermoléculaires assistés par une base, comme la triméthylamine (Schéma 2-3),⁴⁵ jouant le rôle de catalyseur,

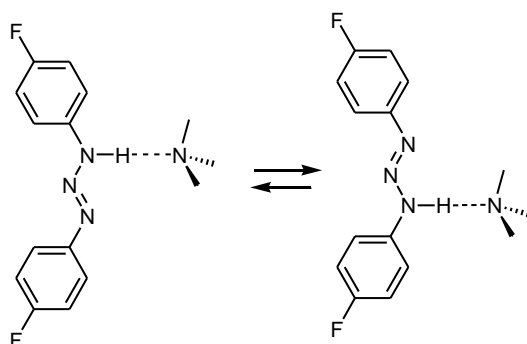


Schéma 2-3 Tautomérisation de la 1,3-bis(4-fluorophenyl)triazène activée par la triméthylamine.

On notera que le DTP ne s'effectue pas entre deux molécules de 1,3-bis(4-fluorophenyl)triazène (Schéma 2-4).⁴⁵ Ainsi, conformément à ce qui a déjà été dit plus haut, une liaison hydrogène n'entraîne pas nécessairement un transfert de protons.

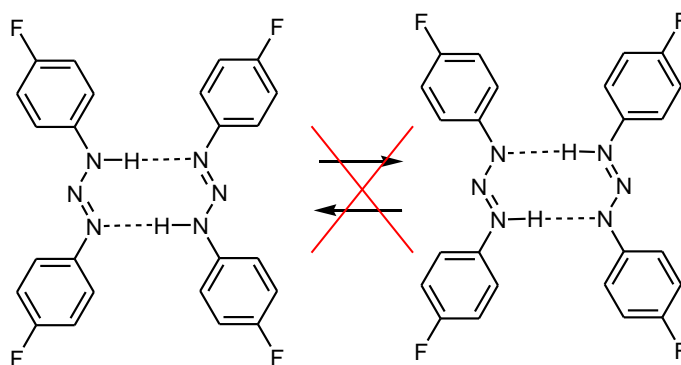


Schéma 2-4 DTP impossible dans le complexe formé par deux molécules de 1,3-bis(4-fluorophényl)triazène.

Le dimère d'acide formique est en revanche l'archétype du système pouvant être le siège d'un DTP intermoléculaire. Ce sont les liaisons hydrogènes s'établissant entre les deux groupements $-COOH$ qui maintiennent le complexe et orientent les protons pour les échanger (Schéma 2-5).^{46,47}

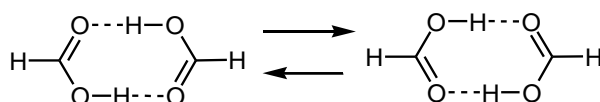


Schéma 2-5 DTP dans le dimère d'acide formique : cas de DTP intermoléculaire.

Dans ce cas particulier où les deux molécules du dimère sont identiques (homo-dimère), le réactif et le produit de la réaction de DTP sont les mêmes et ont donc la même énergie.

C'est également le cas dans certains hétéro-dimères lorsque les protons sont transférés depuis et vers des atomes du même élément. C'est le cas par exemple dans le complexe formé par une pyrazole et une guanidine (Schéma 2-6).

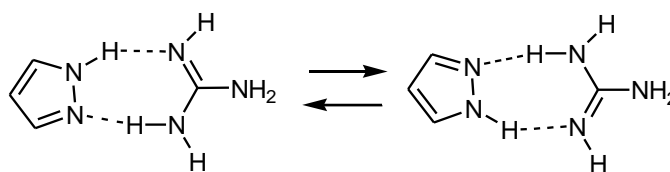


Schéma 2-6 DTP dans le complexe pyrazole-guanidine, un hétéro-dimère homo-atomique.

Dans des cas plus généraux, ou tout du moins, moins symétriques, comme par exemple le complexe cytosine-guanine (Schéma 2-7), le réactif et le produit de la réaction de DTP ne sont pas identiques et n'ont donc pas la même énergie. On peut souligner que dans ce cas précis, trois liaisons hydrogènes sont présentes dans le complexe mais seulement deux protons sont transférés.

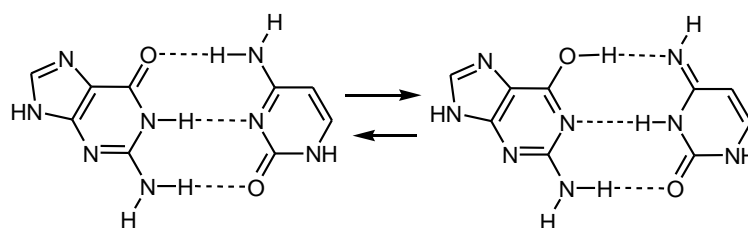


Schéma 2-7 DTP dans le complexe cytosine-guanine, un hétéro-dimère hétéro-atomique.

Deux mécanismes distincts ont été proposés pour décrire les réactions de DTP illustrées précédemment. Le premier est le mécanisme **concerté synchrone** : les deux protons sont transférés au cours d'une seule étape élémentaire (concerté), de telle sorte que les 2 transferts de protons ont le même état d'avancement tout le long de la coordonnée réactionnelle (synchrone). Le DTP dans le dimère d'acide formique en est un exemple modèle largement étudié.⁴⁶⁻⁵¹

Le DTP **par étapes** constitue la seconde catégorie de mécanismes : les deux protons sont transférés l'un après l'autre dans deux étapes élémentaires successives. Les deux étapes sont connectées par un intermédiaire réactionnel. Par exemple le DTP dans le complexe acide formique–formamidine présente un intermédiaire réactionnel (Schéma 2-8).⁵²⁻⁵⁶ Il faut souligner que cet intermédiaire n'est observable qu'en phase condensée.⁵⁷ En phase gaz, la stabilité énergétique de l'intermédiaire réactionnel est inférieure à l'énergie thermique (0,6 kcal/mol) ce qui rend impossible son observation expérimentale.⁵³

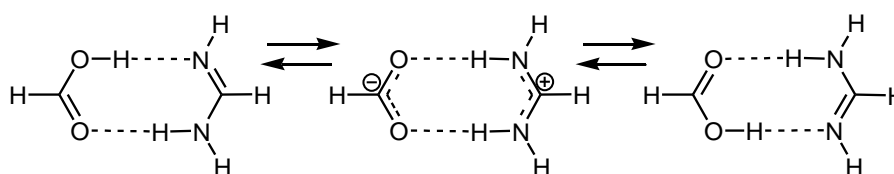


Schéma 2-8 DTP dans le complexe acide formique – formamidine : mécanisme par étapes.

2.2 Les mécanismes de doubles transferts de protons

Les systèmes modèles que nous venons d'évoquer ont été étudiés aussi bien par des approches expérimentales (RX, RMN, IR,...) que par des méthodes théoriques (*ab initio*/DFT). Nous proposerons ici un résumé synthétique de la littérature concernant les mécanismes de DTP.

2.2.1 Point de vue théorique

Il y a deux approches pour décrire le DTP par les méthodes théoriques. La première est un traitement quantique de la dynamique des deux protons (Path Integral)^{52,58}. La seconde

est un traitement classique des protons ; la structure électronique étant traitée par une méthode basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité ou une autre méthode post Hartree-Fock.

Nous nous limiterons ici à la présentation d'un modèle 2D de la surface d'énergie potentielle des réactions DTP, présentant l'avantage de connecter conceptuellement les deux mécanismes limites présentés précédemment (mécanisme concerté synchrone et mécanisme par étapes) à travers la notion de couplage entre les deux protons. Ce modèle a été développé principalement par Smedarchina.⁵⁹⁻⁶² On notera que McKenzie a développé de son côté un modèle assez similaire.⁶³

Le système considéré, très simple, est constitué de deux protons équivalents H_a et H_b pouvant être transférés entre 4 positions équivalentes M_1, M_2, M_3, M_4 formant un rectangle de longueurs d et R tel qu'illustré sur le Schéma 2-9.

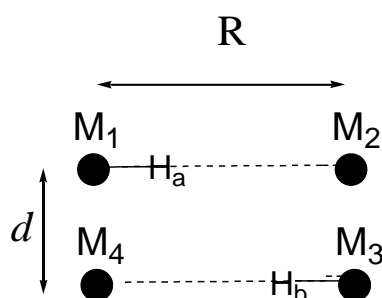


Schéma 2-9 Représentation schématique du système de base du transfert de protons doubles de paramètres géométriques d et R .

R correspond à la distance d'équilibre entre les atomes lourds dans les liaisons hydrogène $M_1 \dots H_a \dots M_2$ et $M_3 \dots H_b \dots M_4$. Quant à la distance d elle traduit l'interaction entre les deux liaisons hydrogènes. Lorsque $d \rightarrow +\infty$ les deux liaisons hydrogènes sont sans interaction. En revanche dans un système tel que M_1 et M_4 d'une part et M_2 et M_3 d'autre part, appartiennent à la même espèce moléculaire, les deux liaisons hydrogènes ont une influence l'une sur l'autre et la distance d est faible. Le proton H_a peut être transféré de M_1 vers M_2 (et réciproquement) tandis que le proton H_b peut être transféré de M_3 vers M_4 (et réciproquement).

Quatre états de protonation peuvent être envisagés dans cette situation (Schéma 2-10):

- H_a lié à M_1 , H_b lié à M_3 ;
- H_a lié à M_2 , H_b lié à M_3 ;
- H_a lié à M_1 , H_b lié à M_4 ;
- H_a lié à M_2 , H_b lié à M_4 .

Considérons maintenant ces 4 situations dans le cas où M_1 et M_4 d'une part et M_2 et M_3 d'autre part, appartiennent à la même espèce moléculaire :

- H_a lié à M_1 , H_b lié à M_3 : chaque espèce moléculaire porte un proton. Nous appellerons cette situation l'état « Réactif »
- H_a lié à M_2 , H_b lié à M_3 : une espèce moléculaire porte deux protons et l'autre zéro. Par rapport à la situation précédente l'espèce de gauche est déprotonée et l'espèce de droite protonée. Nous appellerons cette situation l'état « Zwitterion_1 »
- H_a lié à M_1 , H_b lié à M_4 : une espèce moléculaire porte deux protons et l'autre zéro. Par rapport à la situation de l'état « Réactif », l'espèce de gauche est protonée et l'espèce de droite déprotonée. Nous appellerons cette situation l'état « Zwitterion_2 »
- H_a lié à M_2 , H_b lié à M_4 : chaque espèce moléculaire porte un proton mais par rapport à la situation de l'état « Réactif » il y a eu un DTP. Nous appellerons cette situation l'état « Produit »

L'idée du modèle est de proposer une surface d'énergie potentielle adimensionnalisée pour le système avec deux degrés de liberté : la position de H_a et celle de H_b .

Les positions des deux protons sont repérées par les variables Δx_a et Δx_b , adimensionnalisées à partir de la distance sur laquelle est transféré un proton entre ses 2 positions d'équilibre M lors d'un simple transfert de proton dans le système sans interaction ($d \rightarrow +\infty$).

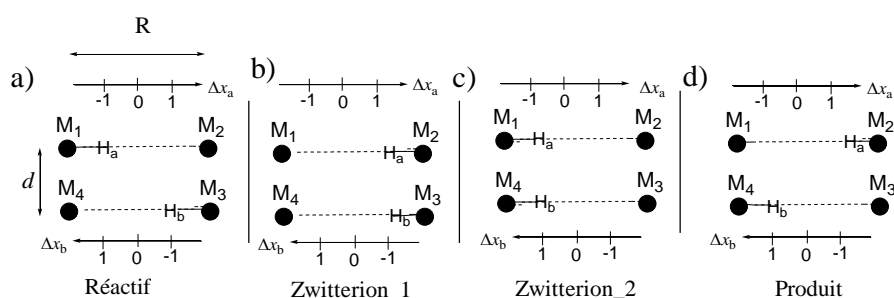


Schéma 2-10 Représentation schématique du modèle de base du transfert de protons doubles le long de liaisons hydrogène équivalentes parallèles dans un système.

L'énergie potentielle adimensionnalisée s'écrit alors de la manière suivante :

$$U(\Delta x_a, \Delta x_b, G) = U_1(\Delta x_a) + U_2(\Delta x_b) + V(\Delta x_a, \Delta x_b, G)$$

Avec $U_1(\Delta x_a)$ et $U_2(\Delta x_b)$, les énergies potentielles adimensionnalisées pour les simples transferts des protons H_a et H_b respectivement. Ces énergies sont adimensionnalisées à partir de l'énergie d'activation d'un simple transfert de proton entre les deux positions d'équilibre

M. $V(\Delta x_a, \Delta x_b, G)$ est le terme énergétique adimensionné lié au couplage des deux liaisons hydrogènes.

En prenant, par souci de simplicité, un potentiel quadratique pour le simple transfert de proton, l'expression précédente devient :

$$U(\Delta x_a, \Delta x_b, G) = \frac{1}{2} \left((\Delta x_a^2 - 1)^2 + (\Delta x_b^2 - 1)^2 + 4G\Delta x_a\Delta x_b \right)$$

Où G représente le facteur de couplage entre les deux protons au cours du transfert.

En fonction de la valeur que prend G , nous distinguons trois classes de DTP.⁵⁹

- $G < 0,5$: Le **couplage** est **faible**. La surface d'énergie potentielle présente un maximum en $(\Delta x_a; \Delta x_b) = (0 ; 0)$ et 4 minima locaux (« Réactif », « Zwitterion_1 », « Zwitterion_2 » et « Produit »), reliés par 4 points selle d'ordre 1 assimilables à 4 états de transition. Pour réaliser un double transfert de protons permettant de connecter « Réactif » et « Produit », il faut franchir 2 barrières énergétiques séparées par un intermédiaire réactionnel (« Zwitterion_1 » ou « Zwitterion_2 »): le mécanisme se fait donc **par étapes** (Figure 2-3).

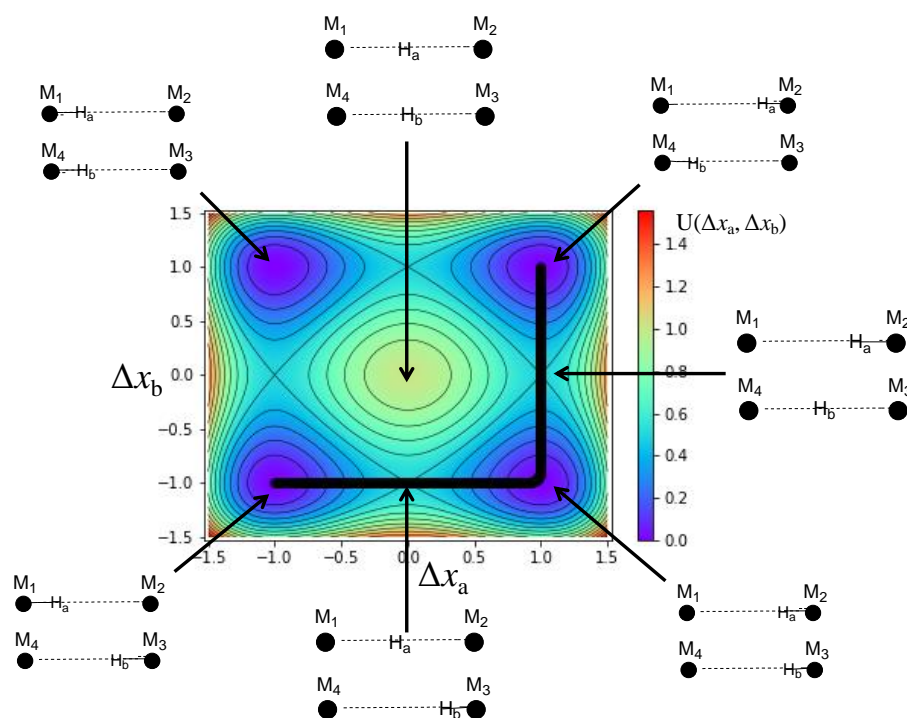


Figure 2-3 Surfaces d'énergie potentielle bidimensionnelles de DTP dont le couplage est faible ($G < 0,5$).

- $G > 1$: Le **couplage** est **fort**. La surface d'énergie potentielle présente deux minima dans les régions « Réactif » et « Produit » et un point de selle d'ordre 1 à la position

$(\Delta x_a; \Delta x_b) = (0; 0)$. Le chemin d'énergie minimum reliant « Réactif » et « Produit » passe par un unique état de transition. Le mécanisme est donc **concerté**. Tout le long du chemin d'énergie minimum on a $\Delta x_a = \Delta x_b$ donc les 2 transferts de protons sont au même état d'avancement. Le mécanisme concerté est donc **synchrone**. (Figure 2-4).

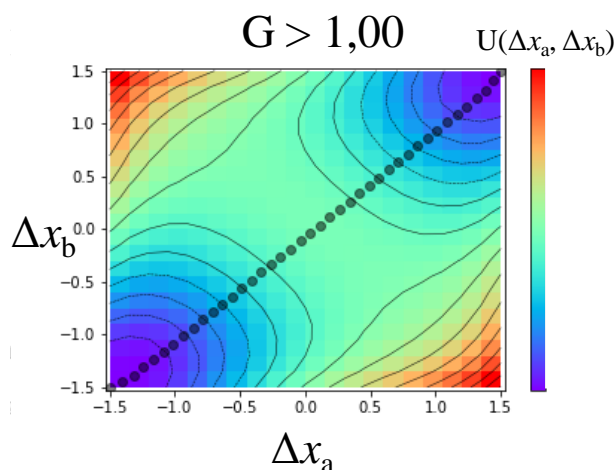


Figure 2-4 Surfaces d'énergie potentielle bidimensionnelles de DTP dont le couplage est fort ($G > 1$).

- $0,5 < G < 1$: Le **couplage** est **modéré**. La surface d'énergie potentielle présente un point selle d'ordre 2 à la position $(\Delta x_a; \Delta x_b) = (0; 0)$, 2 minima locaux dans les zones « Réactif » et « Produit » et 2 points selle d'ordre 1 assimilables à des états de transition. Le chemin d'énergie minimum connectant le réactif et le produit passe par un seul état de transition donc le mécanisme est **concerté**, comme dans le cas des couplages forts. En revanche, à cet état de transition $\Delta x_a \neq \Delta x_b$ donc les deux transferts de protons n'en sont pas au même état d'avancement. Le mécanisme concerté est **asynchrone**. (Figure 2-5).

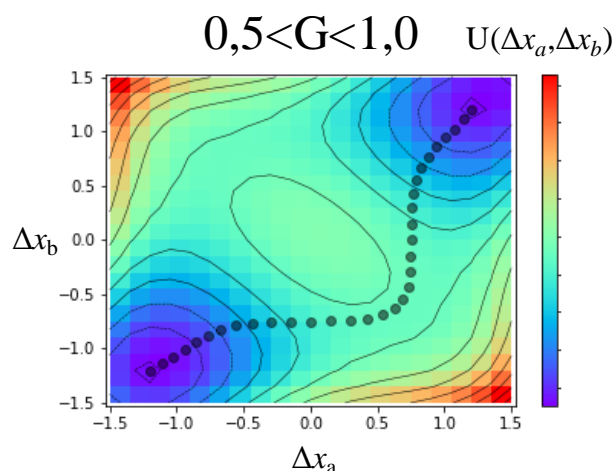


Figure 2-5 Surfaces d'énergie potentielle bidimensionnelles de DTP dont le couplage est modéré ($0,5 < G < 1$).

Rauhut et ses collaborateurs ont mis en évidence une classe toute particulière de DTP concertés pour lesquels le profil énergétique est caractérisé par un plateau (variation d'énergie potentielle $< 0,01$ kcal/mol) pour une région du profil supérieure à $1,00 \text{ amu}^{1/2} \cdot \text{bohr}$. Dans ce cas l'état de transition ne peut exister que de manière formelle ce qui a poussé les auteurs à le qualifier de TS « structureless ». Cette classe a été étudiée *via* le système Pyrazole-Guanidine (Schéma 2-6) qui a fait l'objet de plusieurs publications.⁶⁴⁻⁶⁶ Nous verrons plus loin que ce système est effectivement un cas particulier de la catégorie « couplage modéré » du modèle proposé par Smedarchina.

A partir d'une série de 17 réactions de DTP dérivés du système Pyrazole-Guanidine, Rauhut a essayé d'établir un lien entre l'allure du profil énergétique et les valeurs d'affinité protonique et d'énergie de déprotonation des deux partenaires en interaction. Ceci l'a conduit à définir un paramètre r de la façon suivante, traduisant la dissymétrie dans les liaisons hydrogène du système réactif :

$$r = e^{(B(\Delta PA + \Delta DE))}$$

avec B un coefficient empirique ($B = 0,00374 \text{ mol/kJ}$), $\Delta PA = PA_1 - PA_2$ la différence des affinités protoniques des deux espèces et $\Delta DE = DE_1 - DE_2$ la différence de leurs énergie de déprotonation.¹ On notera qu'avec une telle définition, des homodimères, avec deux liaisons hydrogènes strictement identiques dans le système réactif ($PA_1 - DE_2 = PA_2 - DE_1$), sont caractérisées par $r = 1$. A l'inverse, des hétérodimères ayant deux liaisons hydrogènes de forces très différentes ($PA_1 - DE_2 \gg PA_2 - DE_1$) sont caractérisés par des valeurs de r élevées. Rauhut a ainsi observé que :

- pour $1 < r < 1,8$, le mécanisme est concerté avec un profil énergétique d'allure classique (type Eckart, sans plateau)
- pour $1,8 < r < 3,5$, le mécanisme est concerté avec un profil énergétique caractérisé par un plateau.
- pour $r > 3,5$, le mécanisme est par étapes.

Il faut également souligner que Rauhut et ses collaborateurs ont démontré plusieurs propriétés dans ces cas intermédiaires :

¹ Les espèces 1 et 2 sont choisies de telle sorte que $r > 1$, ce qui implique $PA_1 - DE_2 > PA_2 - DE_1$

- La fiabilité des résultats obtenus au niveau MP2 a été validée par l'approche théorique la plus précise *coupled cluster*. Il ne s'agit donc pas d'un artefact de calcul.
- L'effet tunnel est quasi inexistant.
- La fréquence imaginaire du TS est bien plus faible que pour un DTP concerté synchrone (ex : pyrazole-guanidine : $132i \text{ cm}^{-1}$ vs pyrazole-pyrazole : $1468i \text{ cm}^{-1}$).⁶⁴

2.2.2 Point de vue expérimental

Un des contributeurs majeurs à la compréhension et à la démystification des réactions de DTP sont Limbach et ses collaborateurs. Parmi les systèmes étudiés, on peut citer les systèmes modèles suivants : 1,3-bis(4-fluorophenyl)triazène⁴⁵, pyrazole-4-acide carboxylique⁶⁷, la porphyrine⁶⁸, divers dérivés de dimère d'acide formique et de formamidine⁶⁹⁻⁷² et des oxalamidines.^{73,74}

La compréhension mécanistique passe par la détermination des constantes de vitesse (k) des réactions de DTP, par des expériences de RMN du ^{15}N et du ^2H . L'effet de la température sur la réaction en phase condensée est alors étudié à travers l'analyse des pics caractéristiques des ^{15}N (déplacements chimiques, multiplicités, largeurs...). Plus la température augmente, plus les signaux des sites donneurs $^{15}\text{N-H}$ et accepteurs ^{15}N de liaison hydrogène se confondent. Dans ce cas, il faut considérer les protons délocalisés entre les monomères dans un équilibre dynamique.^{45,69-71,73}

Cette technique d'étude cinétique par spectroscopie a été appliquée à différents couples isotopiques de protons transférés (H,H/H,D/D,D). En associant ses résultats avec le modèle de Bell, Limbach développe son propre modèle phénoménologique pour interpréter les différences des cinétiques isotopiques (le modèle Bell-Limbach) dans des systèmes dégénérés.^{67,68,75} Nous en proposons une description synthétique.

Quel que soit le mécanisme de DTP étudié, on peut définir une énergie à partir de laquelle l'effet tunnel est possible (E_m) et qui dépend de l'isotope transféré. Le reste de la barrière énergétique étant E_d où $E_d = E_a - E_m$ (Figure 2-6-a concerté et b par étapes).

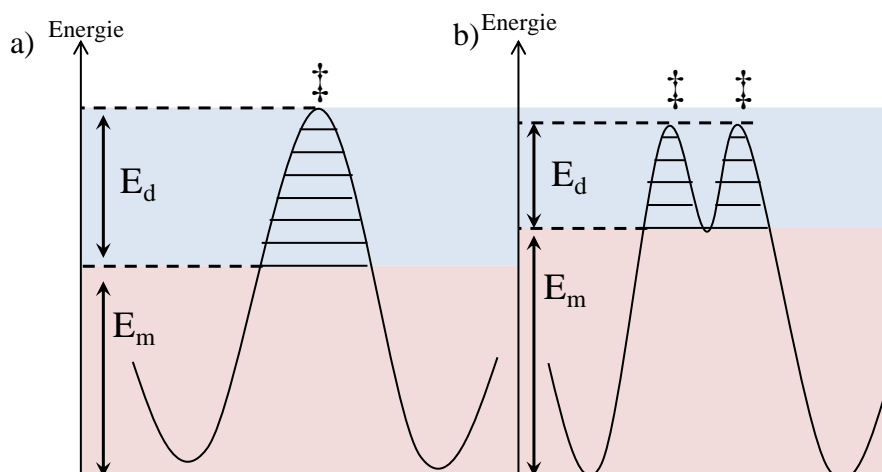


Figure 2-6 Profils énergétiques de DTP dégénérés : concerté a) et par étapes b).

Dans certains cas, E_d est très faible devant E_m , ($E_m \approx E_a$) les courbes d'Arrhenius ($\log(k) = f(1/T)$) sont similaires qu'il s'agisse d'un transfert d'hydrogène ou bien de deutérium. L'effet tunnel n'apporte pas de modification significative à l'énergie nécessaire pour franchir la barrière énergétique donc la cinétique est indépendante de l'effet isotopique. À l'inverse, si E_d est importante devant E_m la cinétique est différente pour chaque couple de transfert isotopique ((H,H) ; (H,D/D,H) ; (D,D)).⁷⁵

Dans le cadre de ce modèle de Bell-Limbach, lorsque chaque couple isotopique possède une cinétique différente, on en déduit un mécanisme concerté, c'est le cas du double transfert de protons dans le dimère d'acide benzoïque (Figure 2-7-a). Dans les cas du DTP dans la porphyrine⁷⁶ ou dans l'acétonitrile,^{73,74} on note un effet cinétique H/D important. Cependant, l'effet tunnel est entravé par la grande énergie de l'intermédiaire, les cinétiques des couples H,D et DD sont proches dans ce cas de mécanisme par étape (Figure 2-7-c). Enfin, les courbes d'Arrhenius de DTP dans le complexe de 4-méthyl-pyrazole-acide acétique ne sont pas significativement affectées par l'effet isotopique H/D.⁶⁷ Ce résultat est interprété comme une réaction plateau, avec une barrière trop large pour que E_d ne soit significatif (Figure 2-7-b).

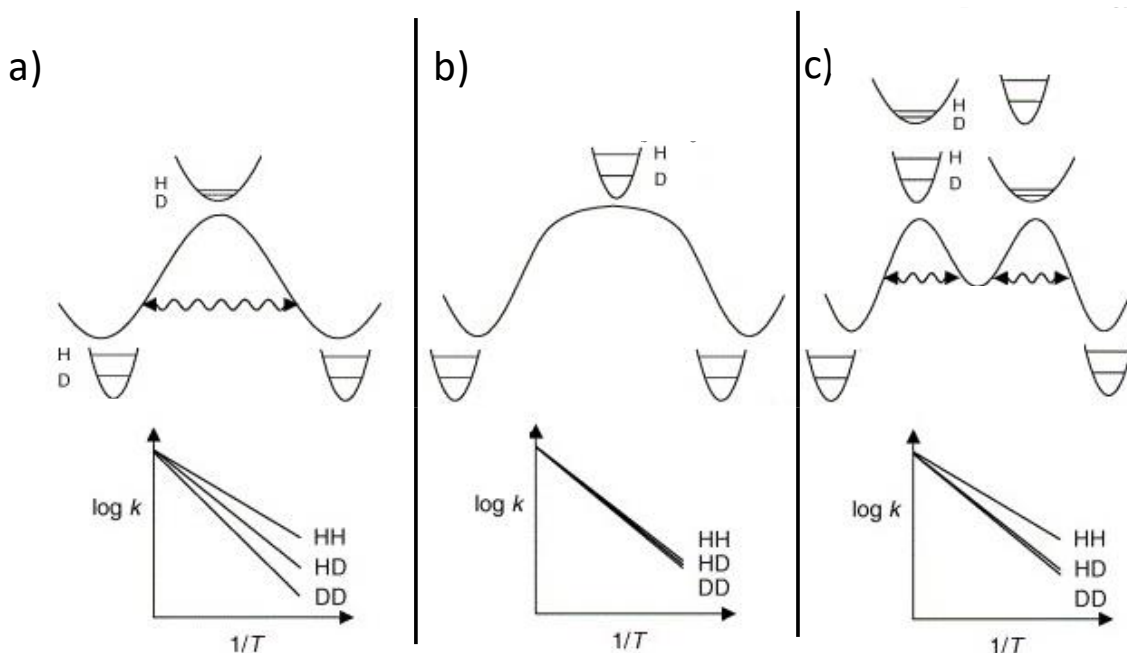


Figure 2-7 Effets isotopiques cinétiques HH/HD/DD attendus en fonction de la température des DTP dégénérés. a) Mécanisme concerté synchrone, b) mécanisme intermédiaire c) mécanisme par étapes.

Limbach attribue la différence de comportement au couplage des liaisons hydrogènes et leurs différentes compressions. Dans le cas où la compression d'une liaison hydrogène conduit à la compression de la seconde, les liaisons hydrogènes sont dites coopératives et sont responsables des mécanismes concertés.⁷² Lorsque la compression d'une liaison hydrogène entraîne l'allongement de la seconde, elles sont dites anti-coopératives ce qui a pour conséquence un mécanisme par étapes (Figure 2-8).

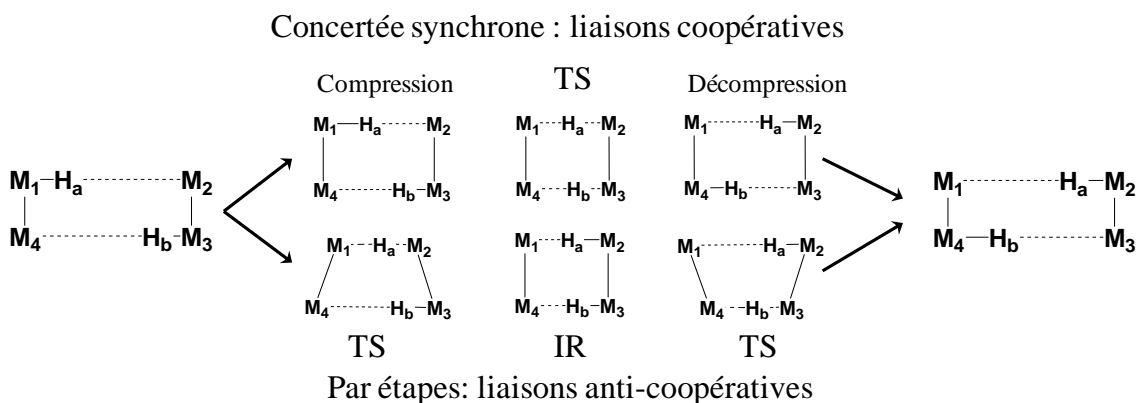


Figure 2-8 Liaisons hydrogènes coopératives et anti-coopératives conduisant respectivement à un DTP concerté synchrone et à un DTP par étapes.

2.3 Les doubles transferts de protons sous champ électrique

Puisque le champ électrique permet de contrôler la réactivité, de nombreux groupes se sont intéressés à l'effet du champ électrique sur les réactions de doubles transferts de protons.

Matta et Arabi ont montré par une approche théorique que les OEEF dans des directions perpendiculaires à l'axe du transfert de proton n'avaient pas d'impact sur la réactivité (en illustration de la rationalisation apportée par Shaik⁷⁷) notamment dans les cas du dimère d'acide formique⁷⁸ et dans les complexe cytosine-guanine⁸ et adénine-thymine en phase gaz.⁷⁹ D'autres groupes se sont également intéressés à l'effet de champ électrique sur le DTP dans les bases nucléiques pour comprendre les mécanismes de mutation de l'ADN en présence de quelques molécules d'eau.⁴⁻⁷

En plus de l'effet catalytique du champ électrique dirigé selon l'axe du transfert de charge, Matta et ses collaborateurs ont noté, dans le dimère d'acide formique, une modification significative des longueurs de liaisons O-H et des distances O-O dans le complexe réactif ainsi qu'à l'état de transition (TS). Le changement de structure du TS s'accompagne d'une baisse importante de la fréquence imaginaire de l'état de transition qui passe de $1253i$ à $342i$ cm^{-1} lorsque l'intensité du champ électrique augmente de 0 à 100×10^{-4} ua (DFT).⁷⁸ Dans le cas cytosine-guanine, une baisse similaire de $1316i$ à $306i$ cm^{-1} a été reportée.⁸

Plus la fréquence imaginaire diminue, plus la surface autour de l'état de transition s'aplatit.⁸⁰ Cet aplatissement s'accompagne d'une augmentation du caractère asynchrone de la réaction de DTP. Par ailleurs, lorsque l'on intègre la correction de l'effet tunnel de Wigner,⁸¹ la loi d'Arrhenius s'écrit :

$$k(T) = \kappa(T) \frac{k_B T}{h} e^{-\left(\frac{E_a}{RT}\right)}$$

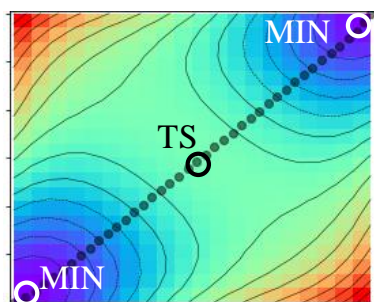
et

$$\kappa(T) = 1 + \frac{1}{24} \left[\frac{h \text{Im}(\nu^\ddagger)}{k_B T} \right]$$

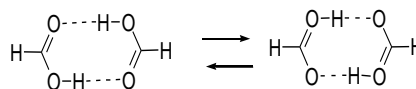
Avec k_B la constante de Boltzman, h la constante de Plank, R la constante des gaz parfait, E_a l'énergie d'activation et ν^\ddagger la fréquence imaginaire de l'état de transition. La baisse de ν^\ddagger provoque une diminution de $\kappa(T)$ ce qui se traduit par une baisse de l'effet tunnel. Pour des intensités de 100×10^{-4} ua, la probabilité d'une réaction de DTP par effet tunnel est divisée par 3 ou 4 (DFT/MP2).

2.4 Conclusion

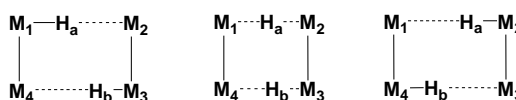
Pour conclure, la Figure 2-9 illustre l'état des connaissances actuelles des mécanismes de doubles transferts de protons. Ces réactions sont divisés en trois mécanismes, dont deux limites (concerté synchrone et par étapes) et un intermédiaire.



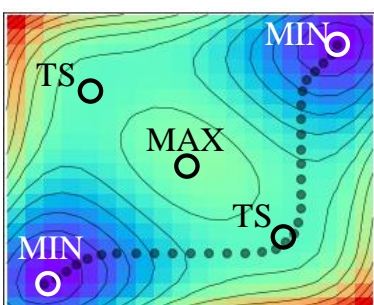
Concertée synchrone



RMN, phase condensée
→ Protons délocalisés



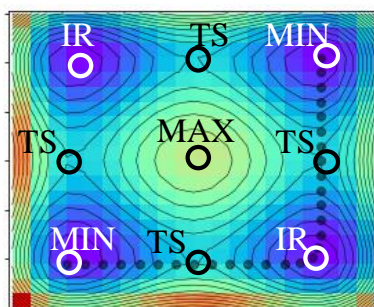
Coopératives



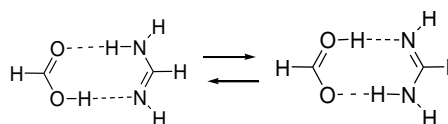
Intermédiaire

Peu de données expérimentales

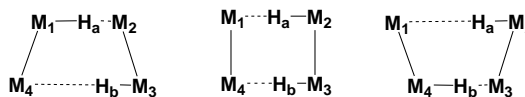
Quelques travaux théoriques



Par étapes



RX, phase condensée
→ Zwitterion



Anti-coopératives

Figure 2-9 Synthèse graphique des mécanismes de DTP.

Il existe une littérature riche concernant les cas limites avec de nombreux travaux expérimentaux portant sur les réactions de DTP en phase condensée. Ainsi de nombreux modèles théoriques ont pu être proposés pour les décrire et les expliquer. Cependant, les cas intermédiaires sont peu étudiés. Bien que quelques travaux théoriques en phase gaz

participent à leur compréhension,^{64-66,82,83} la détermination expérimentale des cas intermédiaires demeure un challenge.

Nous avons choisi d'étudier la réaction de DTP en raison de son rôle important dans de nombreux domaines. Il s'agit d'une réaction modèle dont la littérature regorge de cas étudiés concertés synchrones ou bien par étapes. Bien que l'effet d'un OEEF soit généralement étudié dans le cadre de la catalyse électrostatique, nous proposons ici de discuter de ce stimulus sur ces cas intermédiaires avec deux objectifs :

- L'application d'un OEEF pour modifier le mécanisme en modulant le couplage des protons.
- Apporter des éléments de rationalisation aux mécanismes intermédiaires et en particulier les réactions plateaux.

Le premier point sera détaillé dans les chapitres 4 et 5 tandis que le second sera développé dans le chapitre 6.

Références

- (1) Löwdin, P.-O. Proton Tunneling in DNA and Its Biological Implications. *Rev. Mod. Phys.* **1963**, *35* (3), 724–732. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.35.724>.
- (2) Odai, K.; Umesaki, K. Kinetic Study of Transition Mutations from G–C to A–T Base Pairs in Watson–Crick DNA Base Pairs: Double Proton Transfers. *J. Phys. Chem. A* **2021**, *125* (37), 8196–8204. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.1c05604>.
- (3) Umesaki, K.; Odai, K. A Kinetic Approach to Double Proton Transfer in Watson–Crick DNA Base Pairs. *J. Phys. Chem. B* **2020**, *acs.jpca.9b11874*. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.9b11874>.
- (4) Jacquemin, D.; Zúñiga, J.; Requena, A.; Céron-Carrasco, J. P. Assessing the Importance of Proton Transfer Reactions in DNA. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (8), 2467–2474. <https://doi.org/10.1021/ar500148c>.
- (5) Cerón-Carrasco, J. P.; Requena, A.; Perpète, E. A.; Michaux, C.; Jacquemin, D. Double Proton Transfer Mechanism in the Adenine–Uracil Base Pair and Spontaneous Mutation in RNA Duplex. *Chemical Physics Letters* **2009**, *484* (1–3), 64–68. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2009.11.004>.
- (6) Cerón-Carrasco, J. P.; Jacquemin, D. Electric-Field Induced Mutation of DNA: A Theoretical Investigation of the GC Base Pair. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15* (13), 4548. <https://doi.org/10.1039/c2cp44066k>.
- (7) Cerón-Carrasco, J. P.; Jacquemin, D. Electric Field Induced DNA Damage: An Open Door for Selective Mutations. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (69), 7578. <https://doi.org/10.1039/c3cc42593b>.
- (8) Arabi, A. A.; Matta, C. F. Effects of Intense Electric Fields on the Double Proton Transfer in the Watson–Crick Guanine–Cytosine Base Pair. *J. Phys. Chem. B* **2018**, *122* (37), 8631–8641. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.8b05053>.
- (9) Xu, Y.; Wu, X.; Ji, X. The Renaissance of Proton Batteries. *Small Structures* **2021**, *2* (5), 2000113. <https://doi.org/10.1002/sstr.202000113>.
- (10) Strietzel, C.; Sterby, M.; Huang, H.; Strømme, M.; Emanuelsson, R.; Sjödin, M. An Aqueous Conducting Redox-Polymer-Based Proton Battery That Can Withstand Rapid Constant-Voltage Charging and Sub-Zero Temperatures. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (24), 9631–9638. <https://doi.org/10.1002/anie.202001191>.
- (11) Guo, H.; Barnard, A. S. Proton Transfer in the Hydrogen-Bonded Chains of Lepidocrocite: A Computational Study. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13* (39), 17864. <https://doi.org/10.1039/c1cp22508a>.
- (12) Wu, X.; Hong, J. J.; Shin, W.; Ma, L.; Liu, T.; Bi, X.; Yuan, Y.; Qi, Y.; Surta, T. W.; Huang, W.; Neufeind, J.; Wu, T.; Greaney, P. A.; Lu, J.; Ji, X. Diffusion-Free Grotthuss Topochemistry for High-Rate and Long-Life Proton Batteries. *Nat Energy* **2019**, *4* (2), 123–130. <https://doi.org/10.1038/s41560-018-0309-7>.
- (13) Zhou, H.; Liu, C.; Wu, J.-C.; Liu, M.; Zhang, D.; Song, H.; Zhang, X.; Gao, H.; Yang, J.; Chen, D. Boosting the Electrochemical Performance through Proton Transfer for the Zn-Ion Hybrid Supercapacitor with Both Ionic Liquid and Organic Electrolytes. *J. Mater. Chem. A* **2019**, *7* (16), 9708–9715. <https://doi.org/10.1039/C9TA01256G>.
- (14) Hammes-Schiffer, S. Theory of Proton-Coupled Electron Transfer in Energy Conversion Processes. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42* (12), 1881–1889. <https://doi.org/10.1021/ar9001284>.
- (15) Huynh, M. H. V.; Meyer, T. J. Proton-Coupled Electron Transfer. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (11), 5004–5064. <https://doi.org/10.1021/cr0500030>.
- (16) Pannwitz, A.; Wenger, O. S. Proton-Coupled Multi-Electron Transfer and Its Relevance for Artificial Photosynthesis and Photoredox Catalysis. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (28), 4004–4014. <https://doi.org/10.1039/C9CC00821G>.

- (17) Sekiya, H.; Sakota, K. Excited-State Double-Proton Transfer in a Model DNA Base Pair: Resolution for Stepwise and Concerted Mechanism Controversy in the 7-Azaindole Dimer Revealed by Frequency- and Time-Resolved Spectroscopy. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews* **2008**, *9* (2), 81–91. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2008.04.001>.
- (18) Zhao, J.; Dong, H.; Zheng, Y. Theoretical Insights Into the Excited State Double Proton Transfer Mechanism of Deep Red Pigment Alkannin. *J. Phys. Chem. A* **2018**, *122* (5), 1200–1208. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.7b10492>.
- (19) Song, P.; Ma, F.-C. Intermolecular Hydrogen-Bonding Effects on Photophysics and Photochemistry. *International Reviews in Physical Chemistry* **2013**, *32* (4), 589–609. <https://doi.org/10.1080/0144235X.2013.811891>.
- (20) Zhao, G.-J.; Han, K.-L. Hydrogen Bonding in the Electronic Excited State. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45* (3), 404–413. <https://doi.org/10.1021/ar200135h>.
- (21) Sengupta, P. K.; Kasha, M. Excited State Proton-Transfer Spectroscopy of 3-Hydroxyflavone and Quercetin. *Chemical Physics Letters* **1979**, *68* (2–3), 382–385. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(79\)87221-8](https://doi.org/10.1016/0009-2614(79)87221-8).
- (22) Klymchenko, A. S.; Duportail, G.; Ozturk, T.; Pivovarenko, V. G.; Mély, Y.; Demchenko, A. P. Novel Two-Band Ratiometric Fluorescence Probes with Different Location and Orientation in Phospholipid Membranes. *Chemistry & Biology* **2002**, *9* (11), 1199–1208. [https://doi.org/10.1016/S1074-5521\(02\)00244-2](https://doi.org/10.1016/S1074-5521(02)00244-2).
- (23) Jiang, N.; Yang, C.; Dong, X.; Sun, X.; Zhang, D.; Liu, C. An ESIPT Fluorescent Probe Sensitive to Protein α -Helix Structures. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (28), 5250–5259. <https://doi.org/10.1039/C4OB00405A>.
- (24) Guharay, J.; Sengupta, B.; Sengupta, P. K. Protein-Flavonol Interaction: Fluorescence Spectroscopic Study. *Proteins* **2001**, *43* (2), 75–81. [https://doi.org/10.1002/1097-0134\(20010501\)43:2<75::AID-PROT1019>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0134(20010501)43:2<75::AID-PROT1019>3.0.CO;2-7).
- (25) Klymchenko, A. S.; Demchenko, A. P. Probing AOT Reverse Micelles with Two-Color Fluorescence Dyes Based on 3-Hydroxychromone. *Langmuir* **2002**, *18* (15), 5637–5639. <https://doi.org/10.1021/la025760x>.
- (26) Voicescu, M.; Ionescu, S. Fluorescence Characteristics of Some Flavones Probes in Different Micellar Media. *J Fluoresc* **2014**, *24* (3), 735–743. <https://doi.org/10.1007/s10895-013-1346-z>.
- (27) Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchamaru, T.; Mikami, M.; Tanabe, K. Origin of the Attraction and Directionality of the NH/ π Interaction: Comparison with OH/ π and CH/ π Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (46), 11450–11458. <https://doi.org/10.1021/ja001901a>.
- (28) Malone, J. F.; Murray, C. M.; Charlton, M. H.; Docherty, R.; Lavery, A. J. X[Mdash]H[Middot][Middot][Middot][Pi] (Phenyl) Interactions Theoretical and Crystallographic Observations. *Faraday Trans.* **1997**, *93* (19), 3429–3436. <https://doi.org/10.1039/a700669a>.
- (29) Woodbridge, E. L.; Tso, T.; McGrath, M. P.; Hehre, W. J.; Lee, E. K. C. Infrared Spectra of Matrix-isolated Monomeric and Dimeric Hydrogen Sulfide in Solid O₂. *The Journal of Chemical Physics* **1986**, *85* (12), 6991–6994. <https://doi.org/10.1063/1.451386>.
- (30) Feyereisen, M. W.; Feller, D.; Dixon, D. A. Hydrogen Bond Energy of the Water Dimer. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100* (8), 2993–2997. <https://doi.org/10.1021/jp952860l>.
- (31) Gronert, S. Theoretical Studies of Proton Transfers. 1. The Potential Energy Surfaces of the Identity Reactions of the First- and Second-Row Non-Metal Hydrides with Their Conjugate Bases. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (22), 10258–10266. <https://doi.org/10.1021/ja00075a047>.

- (32) Del Bene, J. E.; Frisch, M. J.; Pople, J. A. Molecular Orbital Study of the Complexes (AHn)2H+ Formed from Ammonia, Water, Hydrogen Fluoride, Phosphine, Hydrogen Sulfide, and Hydrogen Chloride. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89* (17), 3669–3674. <https://doi.org/10.1021/j100263a019>.
- (33) Emamian, S.; Lu, T.; Kruse, H.; Emamian, H. Exploring Nature and Predicting Strength of Hydrogen Bonds: A Correlation Analysis Between Atoms-in-Molecules Descriptors, Binding Energies, and Energy Components of Symmetry-Adapted Perturbation Theory. *J Comput Chem* **2019**, *40* (32), 2868–2881. <https://doi.org/10.1002/jcc.26068>.
- (34) Hoja, J.; Sax, A. F.; Szalewicz, K. Is Electrostatics Sufficient to Describe Hydrogen-Bonding Interactions? *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (8), 2292–2300. <https://doi.org/10.1002/chem.201303528>.
- (35) Bratos, S.; Ratajczak, H.; Viot, P. Properties of H-Bonding in the Infrared Spectral Range. In *Hydrogen-Bonded Liquids*; Dore, J. C., Teixeira, J., Eds.; Springer Netherlands: Dordrecht, 1991; pp 221–235. https://doi.org/10.1007/978-94-011-3274-9_18.
- (36) Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (1), 48–76. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020104\)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020104)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U).
- (37) Scheiner, S. Theoretical Studies of Proton Transfers. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18* (6), 174–180. <https://doi.org/10.1021/ar00114a003>.
- (38) Hobza, P.; Havlas, Z. Blue-Shifting Hydrogen Bonds. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (11), 4253–4264. <https://doi.org/10.1021/cr990050q>.
- (39) Hermansson, K. Blue-Shifting Hydrogen Bonds. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106* (18), 4695–4702. <https://doi.org/10.1021/jp0143948>.
- (40) Cazar, R. A.; Jamka, A. J.; Tao, F.-M. Ab Initio Investigation of Proton Transfer in Ammonia–Hydrogen Chloride and the Effect of Water Molecules in the Gas Phase. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102* (26), 5117–5123. <https://doi.org/10.1021/jp9810872>.
- (41) Biczysko, M.; Latajka, Z. The Influence of Water Molecules on the Proton Position in H3N–HX (X=F, Cl, Br) Complexes. *Chemical Physics Letters* **1999**, *313* (1–2), 366–373. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(99\)01008-8](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(99)01008-8).
- (42) Zhou, Z.-J.; Li, X.-P.; Liu, Z.-B.; Li, Z.-R.; Huang, X.-R.; Sun, C.-C. Electric Field-Driven Acid–Base Chemistry: Proton Transfer from Acid (HCl) to Base (NH₃/H₂O). *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115* (8), 1418–1422. <https://doi.org/10.1021/jp110408y>.
- (43) Li, R.-J.; Li, Z.-R.; Wu, D.; Chen, W.; Li, Y.; Wang, B.-Q.; Sun, C.-C. Proton Transfer of NH₃–HCl Catalyzed by Only One Molecule. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109* (4), 629–634. <https://doi.org/10.1021/jp047092p>.
- (44) Lopez del Amo, J. M.; Langer, U.; Torres, V.; Buntkowsky, G.; Vieth, H.-M.; Pérez-Torrallba, M.; Sanz, D.; Claramunt, R. M.; Elguero, J.; Limbach, H.-H. NMR Studies of Ultrafast Intramolecular Proton Tautomerism in Crystalline and Amorphous *N,N'*-Diphenyl-6-Aminofulvene-1-Aldimine: Solid-State, Kinetic Isotope, and Tunneling Effects. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (27), 8620–8632. <https://doi.org/10.1021/ja801506n>.
- (45) Limbach, H.-H.; Männle, F.; Detering, C.; Denisov, G. S. Dynamic NMR Studies of Base-Catalyzed Intramolecular Single vs. Intermolecular Double Proton Transfer of 1,3-Bis(4-Fluorophenyl)Triazene. *Chemical Physics* **2005**, *319* (1–3), 69–92. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2005.05.021>.
- (46) Farfán, P.; Echeverri, A.; Diaz, E.; Tapia, J. D.; Gómez, S.; Restrepo, A. Dimers of Formic Acid: Structures, Stability, and Double Proton Transfer. *J. Chem. Phys.* **2017**, *147* (4), 044312. <https://doi.org/10.1063/1.4985880>.

- (47) Ushiyama, H.; Takatsuka, K. Successive Mechanism of Double-Proton Transfer in Formic Acid Dimer: A Classical Study. *The Journal of Chemical Physics* **2001**, *115* (13), 5903–5912. <https://doi.org/10.1063/1.1398090>.
- (48) Ivanov, S. D.; Grant, I. M.; Marx, D. Quantum Free Energy Landscapes from *Ab Initio* Path Integral Metadynamics: Double Proton Transfer in the Formic Acid Dimer Is Concerted but Not Correlated. *The Journal of Chemical Physics* **2015**, *143* (12), 124304. <https://doi.org/10.1063/1.4931052>.
- (49) Fillaux, F. Quantum Entanglement and Nonlocal Proton Transfer Dynamics in Dimers of Formic Acid and Analogues. *Chemical Physics Letters* **2005**, *408* (4–6), 302–306. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2005.04.069>.
- (50) Scheiner, S.; Kern, C. W. Molecular Orbital Investigation of Multiply Hydrogen Bonded Systems. Formic Acid Dimer and DNA Base Pairs. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (15), 4081–4085. <https://doi.org/10.1021/ja00509a012>.
- (51) Mackeprang, K.; Xu, Z.-H.; Maroun, Z.; Meuwly, M.; Kjaergaard, H. G. Spectroscopy and Dynamics of Double Proton Transfer in Formic Acid Dimer. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18* (35), 24654–24662. <https://doi.org/10.1039/C6CP03462D>.
- (52) Kungwan, N.; Ngaojampa, C.; Ogata, Y.; Kawatsu, T.; Oba, Y.; Kawashima, Y.; Tachikawa, M. Solvent Dependence of Double Proton Transfer in the Formic Acid–Formamidine Complex: Path Integral Molecular Dynamics Investigation. *J. Phys. Chem. A* **2017**, *121* (39), 7324–7334. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.7b07010>.
- (53) Kim, Y.; Lim, S.; Kim, Y. The Role of a Short and Strong Hydrogen Bond on the Double Proton Transfer in the Formamidine–Formic Acid Complex: Theoretical Studies in the Gas Phase and in Solution. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103* (33), 6632–6637. <https://doi.org/10.1021/jp990398p>.
- (54) Agranat, I.; Riggs, N. V.; Radom, L. The Formamidine–Formic Acid Dimer: A Theoretical Examination of Its Equilibrium Structure and of the Double-Proton-Transfer Process. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, No. 2, 80–81. <https://doi.org/10.1039/C39910000080>.
- (55) Anulewicz, R.; Wawer, I.; Krygowski, T. M.; Männle, F.; Limbach, H.-H. Combined X-Ray Diffraction and ¹⁵N CPMAS NMR Study of Molecular Structure and Proton Order/Disorder Phenomena in Cyclic *N*, *N*'-Bisarylformamidine Dimers. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (50), 12223–12230. <https://doi.org/10.1021/ja970699h>.
- (56) Simperler, A.; Mikenda, W.; Schwarz, K. Proton Motion and Proton Transfer in the Formamidine-Formic Acid Complex: An *Ab Initio* Projector Augmented Wave Molecular Dynamics Study. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7* (8), 1606–1613. [https://doi.org/10.1002/1521-3765\(20010417\)7:8<1606::AID-CHEM1606>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20010417)7:8<1606::AID-CHEM1606>3.0.CO;2-G).
- (57) Zhou, Z.; Aitken, R. A.; Cardinaud, C.; Slawin, A. M. Z.; Wang, H.; Daly, A. M.; Palmer, M. H.; Kukolich, S. G. Synthesis, Microwave Spectra, x-Ray Structure, and High-Level Theoretical Calculations for Formamidinium Formate. *J. Chem. Phys.* **2019**, *150* (9), 094305. <https://doi.org/10.1063/1.5081683>.
- (58) Durlak, P.; Latajka, Z. Car–Parrinello and Path Integral Molecular Dynamics Study of the Proton Transfer in the Intramolecular Hydrogen Bonds in the Ketohydrazone–Azoenol System. *J. Phys. Chem. B* **2018**, *12*.
- (59) Smedarchina, Z.; Siebrand, W.; Fernandez-Ramos, A.; Meana-Paneda, R. Mechanisms of Double Proton Transfer. Theory and Applications. *Zeitschrift für Physikalische Chemie* **2008**, *222* (8–9), 1291–1309. <https://doi.org/10.1524/zpch.2008.5389>.
- (60) Smedarchina, Z.; Siebrand, W.; Fernández-Ramos, A. Correlated Double-Proton Transfer. I. Theory. *The Journal of Chemical Physics* **2007**, *127* (17), 174513. <https://doi.org/10.1063/1.2785186>.

- (61) Smedarchina, Z.; Siebrand, W.; Fernández-Ramos, A. Multiple Proton Transfer: From Stepwise to Concerted. In *Hydrogen-Transfer Reactions*; Hynes, J. T., Klinman, J. P., Limbach, H.-H., Schowen, R. L., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2006; pp 895–945. <https://doi.org/10.1002/9783527611546.ch29>.
- (62) Smedarchina, Z.; Fernández-Ramos, A.; Siebrand, W. Tunneling Dynamics of Double Proton Transfer in Formic Acid and Benzoic Acid Dimers. *J. Chem. Phys.* **2005**, *122* (13), 134309. <https://doi.org/10.1063/1.1868552>.
- (63) McKenzie, R. H. A Diabatic State Model for Double Proton Transfer in Hydrogen Bonded Complexes. *The Journal of Chemical Physics* **2014**, *141* (10), 104314. <https://doi.org/10.1063/1.4895007>.
- (64) Schweiger, S.; Rauhut, G. Plateau Reactions: Double Proton-Transfer Processes with Structureless Transition States. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107* (45), 9668–9678. <https://doi.org/10.1021/jp0350060>.
- (65) Schweiger, S.; Rauhut, G. Double Proton Transfer Reactions with Plateau-Like Transition State Regions: Pyrazole–Trifluoroacetic Acid Clusters. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110* (8), 2816–2820. <https://doi.org/10.1021/jp0569842>.
- (66) Schweiger, S.; Hartke, B.; Rauhut, G. Double Proton Transfer Reactions at the Transition from a Concerted to a Stepwise Mechanism: A Comparative Ab Initio Study. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7* (3), 493. <https://doi.org/10.1039/b415528a>.
- (67) Torres, V.; Lopez, J.-M.; Langer, U.; Buntkowsky, G.; Vieth, H.-M.; Elguero, J.; Limbach, H.-H. Kinetics of Coupled Double Proton and Deuteron Transfer in Hydrogen-Bonded Ribbons of Crystalline Pyrazole-4-Carboxylic Acid. *Zeitschrift für Physikalische Chemie* **2012**, *226* (11–12), 1125–1148. <https://doi.org/10.1524/zpch.2012.0305>.
- (68) Limbach, H.-H.; Miguel Lopez, J.; Kohen, A. Arrhenius Curves of Hydrogen Transfers: Tunnel Effects, Isotope Effects and Effects of Pre-Equilibria. *Phil. Trans. R. Soc. B* **2006**, *361* (1472), 1399–1415. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1872>.
- (69) Gerritzen, D.; Limbach, H. H. Kinetic Isotope Effects and Tunneling in Cyclic Double and Triple Proton Transfer between Acetic Acid and Methanol in Tetrahydrofuran Studied by Dynamic Proton and Deuteron NMR Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106* (4), 869–879. <https://doi.org/10.1021/ja00316a007>.
- (70) Lopez, J. M.; Männle, F.; Wawer, I.; Buntkowsky, G.; Limbach, H.-H. NMR Studies of Double Proton Transfer in Hydrogen Bonded Cyclic N,N'-Diarylformamidine Dimers: Conformational Control, Kinetic HH/HD/DD Isotope Effects and Tunneling. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9* (32), 4498. <https://doi.org/10.1039/b704384h>.
- (71) Männle, F.; Wawer, I.; Limbach, H.-H. Observation and Characterization by ¹⁵N CPMAS NMR of a Double Proton Transfer in Cyclic Dimers of ¹⁵N, ¹⁵N'-Di(4-Bromophenyl)-Formamidine in the Solid State. *Chemical Physics Letters* **1996**, *256* (6), 657–662. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(96\)00511-8](https://doi.org/10.1016/0009-2614(96)00511-8).
- (72) Limbach, H.-H.; Baumgärtner, S.; Franke, R.; Männle, F.; Scherer, G.; Denisov, G. S. Double Proton Tautomerism via Intra- or Intermolecular Pathways? The Case of Tetramethyl Reductic Acid Studied by Dynamic NMR: Hydrogen Bond Association, Solvent and Kinetic H/D Isotope Effects. *Molecules* **2021**, *26* (14), 4373. <https://doi.org/10.3390/molecules26144373>.
- (73) Scherer, G.; Limbach, H.-H. Dynamic NMR Study of the Tautomerism of Bicyclic Oxalamidines: Kinetic HH/HD/DD Isotope and Solvent Effects. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (4), 1230–1239. <https://doi.org/10.1021/ja00083a009>.
- (74) Scherer, G.; Limbach, H. H. Observation of a Stepwise Double Proton Transfer in Oxalamidine Which Involves Matched Kinetic Hydrogen-Hydrogen/Hydrogen-

- Deuterium/Deuterium-Deuterium Isotope and Solvent Effects. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (15), 5946–5947. <https://doi.org/10.1021/ja00197a068>.
- (75) Limbach, H.-H.; Schowen, K. B.; Schowen, R. L. Heavy Atom Motions and Tunneling in Hydrogen Transfer Reactions: The Importance of the Pre-Tunneling State. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, *23* (7), 586–605. <https://doi.org/10.1002/poc.1663>.
- (76) Braun, J.; Koecher, M.; Schlabach, M.; Wehrle, B.; Limbach, H.-H.; Vogel, E. NMR Study of the Tautomerism of Porphyrin Including the Kinetic HH/HD/DD Isotope Effects in the Liquid and the Solid State. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (15), 6593–6604. <https://doi.org/10.1021/ja00094a014>.
- (77) Shaik, S.; Ramanan, R.; Danovich, D.; Mandal, D. Structure and Reactivity/Selectivity Control by Oriented-External Electric Fields. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (14), 5125–5145. <https://doi.org/10.1039/C8CS00354H>.
- (78) Arabi, A. A.; Matta, C. F. Effects of External Electric Fields on Double Proton Transfer Kinetics in the Formic Acid Dimer. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13* (30), 13738. <https://doi.org/10.1039/c1cp20175a>.
- (79) Arabi, A. A.; Matta, C. F. Adenine–Thymine Tautomerization under the Influence of Strong Homogeneous Electric Fields. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20* (18), 12406–12412. <https://doi.org/10.1039/C8CP01122B>.
- (80) *Effects of Electric Fields on Structure and Reactivity: New Horizons in Chemistry*; Shaik, S., Stuyver, T., Eds.; Theoretical and Computational Chemistry Series; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2021. <https://doi.org/10.1039/9781839163043>.
- (81) Wigner, E. On the Quantum Correction For Thermodynamic Equilibrium. *Phys. Rev.* **1932**, *40* (5), 749–759. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.40.749>.
- (82) Rauhut, G. Modulation of Reaction Barriers by Generating Reactive Intermediates: Double Proton Transfer Reactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5* (5), 791–800. <https://doi.org/10.1039/b208960b>.
- (83) Schweiger, S.; Hartke, B.; Rauhut, G. Analysis and Dynamics of Unusual Double Proton Transfer Reactions Based on the Reaction Path Hamiltonian. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6* (13), 3341. <https://doi.org/10.1039/b402534b>.

Chapitre 3 Méthodes de chimie quantique utilisées dans ce travail de thèse

Ce chapitre a pour objectif de présenter brièvement l'ensemble des méthodes de calcul et de modélisation de la chimie quantique qui ont été utilisées dans ce travail.

3.1 Structure électronique

L'état d'un système moléculaire composé de M noyaux et de N électrons est décrit par sa fonction d'onde, $\Psi(\mathbf{r}; \mathbf{R})$, qui peut être obtenue par résolution de l'équation de Schrödinger. Dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer qui permet de découpler mouvement des noyaux et mouvement des électrons, une expression précise de la fonction d'onde électronique peut être obtenue soit dans le cadre de l'interaction des configurations soit par une approche perturbatrice.¹ Une méthode alternative a été proposée par Hohenberg, Kohn et Sham, nommée DFT (Density Functional Theory), basée sur la densité électronique en tant que variable fondamentale pour décrire un système moléculaire.²⁻⁴ L'un des principaux avantages de cette méthode est de réduire le nombre de variables et donc de conserver un bon compromis entre précision et temps de calcul. En règle générale, le coût de temps de calcul est de l'ordre de N^3 comme pour la méthode Hartree-Fock mais avec une précision comparable à une méthode corrélée (MP2, CCSD(T)...).

Dans ce travail de thèse, nous avons essentiellement utilisé la fonctionnelle ω B97X-D pour les calculs des structures électroniques des réactifs, des états de transition, des produits et des chemins de réaction.^{5,6} Cette fonctionnelle a montré d'excellentes performances dans les systèmes où la contribution de la dispersion dans le système est significative.⁷ Pour tous les atomes nous avons utilisé la base de Pople de qualité triple- ζ étendue avec les fonctions de polarisation et de diffusion, 6-311++G(2d,2p).^{8,9} Ces calculs ont été effectués avec le logiciel Gaussian09 révision D.01.¹⁰

3.2 Exploration de la surface d'énergie potentielle

Les caractéristiques topologiques de la surface d'énergie potentielle permettent de déterminer si la structure calculée est un minimum local (réactif, intermédiaire réactionnel ou produit) ou un point selle du premier ordre (état de transition) comme illustré sur la Figure 3-1. Dans le premier cas la matrice Hessienne de l'énergie potentielle ne possède que des valeurs propres positives ; dans le deuxième cas elle possède une seule et unique valeur propre négative.

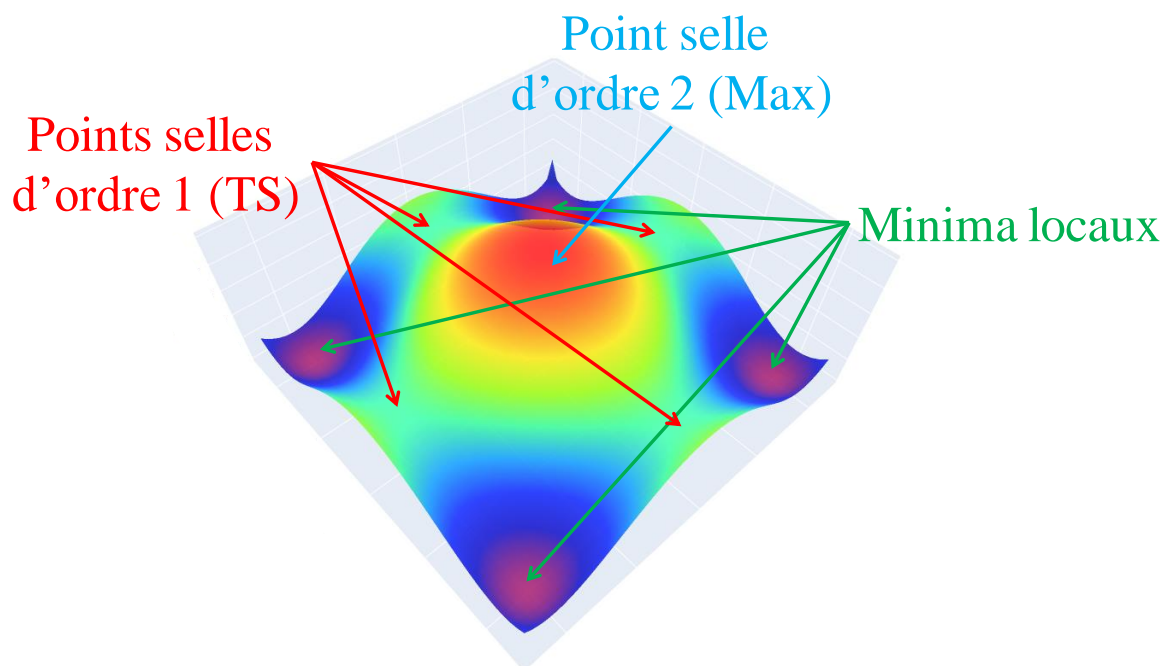


Figure 3-1 Illustration des trois types de points stationnaires repérés sur une surface d'énergie potentielle 3D.

3.2.1 La coordonnée intrinsèque de réaction

Le calcul du chemin de réaction peut s'effectuer à partir de la structure de l'état de transition en suivant la fréquence imaginaire de part et d'autre du point selle. Le chemin de réaction permet de connecter le réactif au produit de chaque étape élémentaire tel que schématisé sur la Figure 3-2. Dans notre travail nous avons utilisé l'approximation quadratique locale (LQA) pour calculer les énergies des structures (E en kcal/mol) le long de la coordonnée intrinsèque de réaction (ξ en $\text{amu}^{1/2} \cdot \text{bohr}$).^{11,12} À titre d'exemple, voici l'instruction utilisée dans le langage Gaussian : IRC=(Maxpoints = 1000, Step = 4, calcfc, LQA).

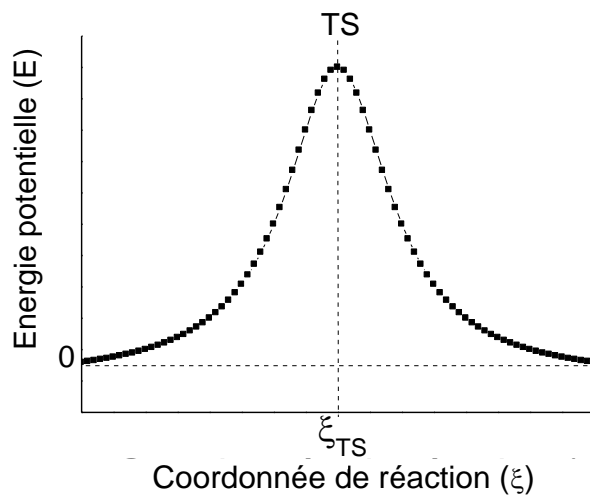


Figure 3-2 Profil typique d'énergie potentielle le long de la coordonnée de réaction.

3.2.2 Force et constante de force de réaction

La force de réaction (F) a été introduite par Toro-Labbé,¹³ et définie comme l'opposé du gradient de l'énergie potentielle :

$$F(\xi) = -\frac{\partial E}{\partial \xi}$$

La Figure 3-3 illustre le profil de force de réaction $F(\xi)$ pour le profil énergétique modèle représenté sur la Figure 3-2. La force est négative dans la phase d'activation ($\xi < \xi_{TS}$) et passe par un minimum en ξ_{min} . Elle est positive dans la phase de relaxation ($\xi > \xi_{TS}$) et passe par un maximum en ξ_{max} .

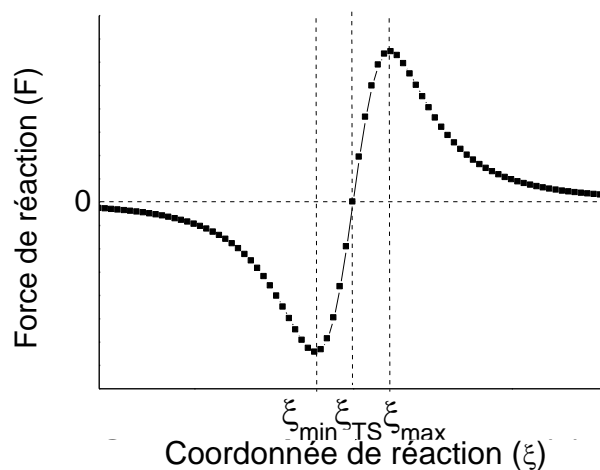


Figure 3-3 Profil typique de force de réaction le long de la coordonnée de réaction.

Les deux coordonnées particulières ξ_{min} et ξ_{max} permettent de scinder le chemin réactionnel en trois zones:

- La zone $\xi < \xi_{min}$ est la région du réactif.

- La zone $\xi_{\min} < \xi < \xi_{\max}$ est la région de l'état de transition.
- La zone $\xi_{\max} < \xi$ est la région du produit.

C'est dans la région de l'état de transition que se produisent les principales modifications électroniques.

La constante de force de réaction (κ) a été introduite par Jaque,¹⁴ et définie comme l'opposé du gradient de la force de réaction :

$$\kappa(\xi) = \frac{\partial^2 E}{\partial \xi^2} = - \frac{\partial F}{\partial \xi}$$

La forme du profil $\kappa(\xi)$ dans la région de l'état de transition est un bon indicateur de l'asynchronicité d'une étape élémentaire¹⁵⁻¹⁷. A titre illustratif, nous donnons sur la Figure 3-4, le profil de κ pour deux cas représentatifs : un mécanisme concerté synchrone (à gauche) avec un profil $\kappa(\xi)$ passant par un seul minimum dans la région de l'état de transition et un mécanisme concerté asynchrone (à droite) avec un profil $\kappa(\xi)$ passant par deux minima dans la région de l'état de transition.

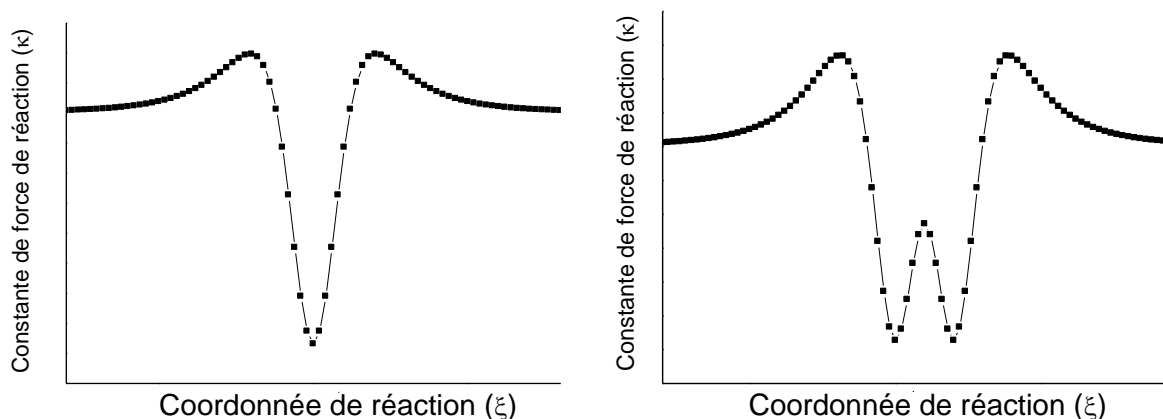


Figure 3-4 Profils typiques de constante de force de réaction pour un mécanisme concerté synchrone (gauche) et pour un mécanisme concerté asynchrone (droite).

3.2.3 Analyse des composantes principales

La plupart des transformations chimiques ont un nombre de degrés de liberté trop important pour être visualisés. Le travail de réduction de la dimension du système en ne tenant compte que des mouvements atomiques les plus pertinents, est une approche pratique pour extraire les principales informations caractérisant la réaction. L'analyse en composantes principales est une analyse statistique qui permet de réduire la dimension en projetant les données sur des composantes principales pour exprimer le maximum de variance.

Nous avons eu recours à cette technique d'analyse en composantes principales pour détailler la coordonnée intrinsèque de réaction qui synthétise en une seule dimension l'ensemble des changements structuraux. Nous avons ainsi analysé les modifications géométriques pour l'ensemble des structures issues d'un calcul IRC. Pour sélectionner les composantes principales significatives, la variance exprimée par l'ensemble de ces composantes doit être supérieure à 97% de la variance totale. Pour ce faire, nous avons utilisé un programme python PathReducer proposé récemment par l'équipe de Hare.¹⁸ Ce logiciel est accessible librement à cette adresse :

<https://www.rsc.org/suppdata/c9/sc/c9sc02742d/c9sc02742d1.zip>

3.2.4 Dynamique moléculaire BOMD

Afin d'explorer la surface d'énergie potentielle et de vérifier la cohérence de la coordonnée de réaction obtenue par calcul IRC, nous avons utilisé la dynamique moléculaire dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer tel qu'implémenté dans le logiciel Gaussian.¹⁹⁻²³ Nous avons généré 12 trajectoires à partir de l'état de transition. Ces trajectoires quasi-classiques ont été initiées par l'ajout d'un faible moment au mode de vibration réactif (mode propre de fréquence imaginaire) pour un temps de simulation autour de 52 ps. Pour mieux les représenter, les trajectoires ont été projetées sur une surface d'énergie potentielle bidimensionnelle obtenue par un scan relâché avec un pas de 0,05 Å.

3.3 Décomposition de l'énergie potentielle de vibration

Nous avons cherché dans ce travail de thèse à caractériser et à décrire le mode de vibration associée à la fréquence imaginaire caractéristique des états de transition, calculé dans l'approximation harmonique. Il existe généralement deux manières de faire pour interpréter la signature spectroscopique d'une molécule :²⁴

- La visualisation du vecteur de déplacement associé au mode propre de la fréquence calculée est une façon simple et qualitative permettant de décrire un mode de vibration. Ce vecteur met généralement en jeu plusieurs mouvements atomiques (hydrogènes et atomes lourds).
- L'analyse de la distribution d'énergie potentielle (PED) décrit la contribution du mouvement d'un groupe d'atome donné au mode de vibration de manière quantitative. Cette décomposition énergétique doit nécessairement se faire sur la base de coordonnées internes linéairement indépendantes telles que des coordonnées d'élongation, de déformation angulaire et de torsion. C'est un point auquel il faut être

particulièrement vigilant pour ne pas fausser l'interprétation des résultats. Cette méthode présente un réel intérêt pour les grandes molécules (nombre d'atomes élevé) dans lesquelles un mode propre peut impliquer simultanément de nombreux mouvements d'atomes. L'analyse PED permet donc d'attribuer une contribution énergétique à chaque coordonnée interne pour chacun des $3N-6$ modes de vibration (avec N le nombre d'atomes).

L'analyse PED dans ce travail a été réalisée par le logiciel libre VEDA (Vibrational Energy Distribution Analysis).²⁵

3.4 Outils interprétatifs

Afin de traduire les informations obtenues lors des calculs DFT de structure électronique en termes de concepts chimiques (paire libre, liaison localisée, ...), nous avons utilisé diverses techniques interprétatives.

3.4.1 Le potentiel électrostatique moléculaire (MESP)

Le potentiel électrostatique $V(r)$ résultant de l'ensemble des particules chargées dans l'espace moléculaire permet de caractériser les sites électrophiles et nucléophiles. Ce potentiel obéit à la loi de coulomb. Ainsi chaque charge ponctuelle Q_a génère un potentiel électrostatique à une distance r' tel que $V(r') = \frac{Q_a}{r'}$. En tenant compte de l'ensemble des électrons et des noyaux, le potentiel électrostatique en tout point de l'espace moléculaire s'écrit :²⁶

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r') dr'}{|r' - r|}$$

Les deux termes concernent respectivement la contribution des noyaux et celle des électrons au potentiel électrostatique total.

Le potentiel électrostatique est généralement projeté sur la surface d'iso-densité électronique de 0,001 ua et on parle alors de potentiel électrostatique moléculaire (MESP).²⁷ Les surfaces MESP ont été générées par le logiciel AIMALL²⁸ à partir des fichiers de fonction d'onde « .wfn » de Gaussian.

Il faut noter que dans ce tapuscrit les valeurs du potentiel électrostatique sont données en unité énergétique (kcal/mol) et non en unité de potentiel (V). Pour cette conversion d'unité,

nous avons calculé l'énergie d'interaction entre le potentiel électrostatique et une charge ponctuelle élémentaire positive située à une distance r .

Sur la Figure 3-5 la zone de potentiel négatif en rouge correspond à un site qui attire les protons en raison de la forte concentration de la densité électronique, et la zone de potentiel positif en bleu correspond à un site appauvri en densité électronique.

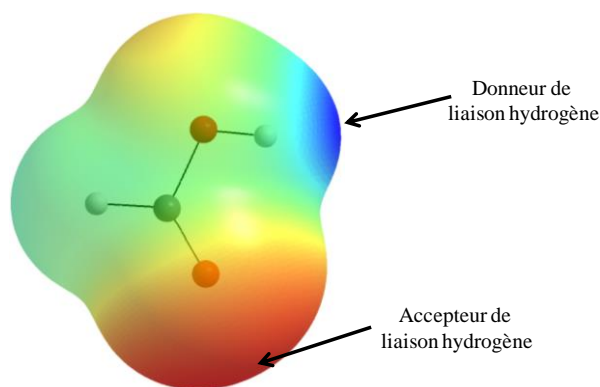


Figure 3-5 Potentiel électrostatique MESP projeté sur la surface d'iso-densité électronique à 0,001 ua de l'acide formique. Les zones nucléophile en rouges et électrophiles en bleues.

Nous avons calculé les potentiels électrostatiques moléculaires extrema des sites donneurs et accepteurs de liaison hydrogène pour quantifier la force d'interaction hydrogène à partir des partenaires isolés.

3.4.2 Electron Localization Function (ELF)

La fonction ELF (Electron Localization Function) a été introduite par Becke et Edgecombe en 1990.²⁹ La fonction ELF a été appliquée pour analyser les objets chimiques par Silvi et Savin.³⁰ Pour un système décrit par un unique déterminant de Slater, la forme normalisée de la fonction ELF est donnée par la relation suivante :

$$\eta(r) = \frac{1}{1+\chi(r)^2} \text{ avec } \chi(r) = \frac{D_\sigma(r)}{D_\sigma^0(r)}$$

$$\text{où } D_\sigma^0(r) = \frac{3}{5} (6\pi^2)^{\frac{2}{3}} (\rho_\sigma(r))^{\frac{5}{3}} \text{ et } D_\sigma(r) = t_\sigma(r) - \frac{1}{4} \frac{|\nabla\rho_\sigma(r)|^2}{\rho_\sigma(r)}$$

avec $t_\sigma(r) = \sum_i^\sigma |\nabla\varphi_i|^2$ qui représente la densité d'énergie cinétique au point r des électrons de spin σ du système.

L'analyse topologique de cette fonction permet de scinder l'espace moléculaire en bassins topologiques qui peuvent être interprétés comme des bassins de cœur, $C(X)$, et de valence, $V(X)$ et $V(X-Y)$.³⁰⁻³² $V(X)$ est un bassin monosynaptique qui représente une paire libre au sens de Lewis ; $V(X-Y)$ est un bassin disynaptique qui représente un doublet

d'électron de liaison. Chaque bassin est formé autour d'un attracteur qui correspond à un maximum de la fonction ELF.³³ L'unique électron de l'atome d'hydrogène n'est pas considéré comme un électron de cœur mais comme un électron de valence. Ainsi, tout bassin disynaptique V(D-H) est considéré comme un bassin disynaptique protoné.

La partition de l'espace moléculaire par la fonction ELF dans le cas de l'acide formique est montrée sur la Figure 3-6. Les bassins de cœurs, C(X) sont coloriés en violet, ceux de liaison V(X-Y) en vert, les bassins protonés V(X-H) en bleu et les paires libres V(X) en orange. C'est ce code couleur qui sera utilisé dans tout le document.

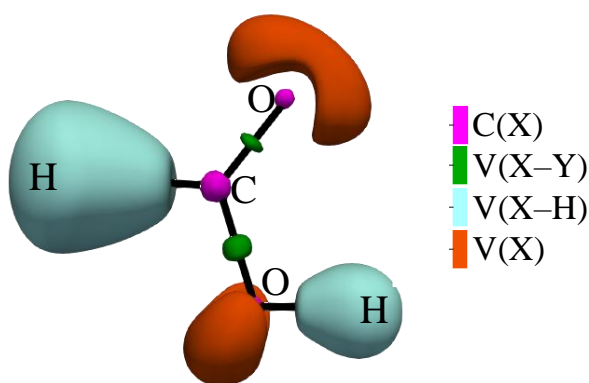


Figure 3-6 Image des bassins topologiques ELF ($\eta = 0,85$) de l'acide formique. Les bassins de cœurs, C(X) sont coloriés en violet, ceux de liaison V(X-Y) en vert, les bassins protonés V(X-H) en bleu et les paires libres V(X) en orange.

Associée à la théorie des catastrophes, l'analyse topologique ELF permet de suivre l'évolution des liaisons chimiques le long du chemin de réaction : c'est la théorie BET (Bonding Evolution Theory).³⁴⁻³⁶ Dans le cadre de cette théorie, tout changement topologique (en nombre ou en nature de bassin de valence) est considéré comme une catastrophe indiquant un changement de domaine de stabilité topologique. Dans ce travail, les propriétés topologiques de ELF ont été calculées en utilisant le logiciel Top-Mod.³⁷

3.4.3 Natural Bond Orbitals (NBO)

Les orbitales moléculaires résultent de combinaisons linéaires d'orbitales atomiques. Elles sont délocalisées sur l'ensemble de la molécule et peuvent être difficilement interprétables chimiquement. Le concept d'orbitales naturelles a été introduit par Löwdin en 1955.³⁸ Ces orbitales naturelles permettent d'attribuer un sens chimique aux orbitales et de décrire la distribution électronique au sein d'orbitales moléculaires pour définir des propriétés de charges atomiques et de liaisons interatomiques. Ainsi parmi ces classes d'orbitales, les NBO (Natural Bond Orbital) sont les plus populaires et permettent de retrouver des concepts chimiques au sens de Lewis tel que le nombre d'électron par liaison, l'énergie de liaison ou

d'interaction entre deux orbitales NBO, dont une occupée et une vacante, par une approche perturbatrice.³⁹

A titre d'illustration, la Figure 3-7 représente trois orbitales NBO dans l'acide formique. La première (à gauche) est une orbitale de liaison covalente C–O composée de 1,99 électrons. La seconde (au centre) est une paire libre de Lewis centrée sur l'oxygène du groupement hydroxyle dont la population est de 1,98 électrons. Enfin, la troisième orbitale (à droite) représente la liaison C–H dont la population est de 1,98 électrons.

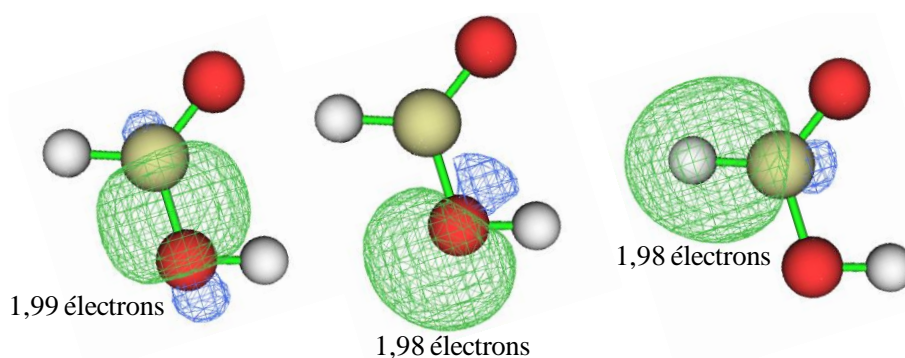


Figure 3-7 Illustration de trois types d'orbitales NBO dans l'acide formique. À gauche : une orbitale de liaison covalente C–O, au centre : une paire-libre de Lewis centré sur O et à droite : une liaison C–H.

Les calculs d'orbitales NBO ont été effectués en utilisant le logiciel NBO 6.0.⁴⁰

Références

- (1) Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*, 1. publ., unabr., unaltered republ. of the 1. ed., New York 1989.; Dover Publications: Mineola, New York, 1996.
- (2) Kohn, W.; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* **1965**, *140* (4A), A1133–A1138. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- (3) Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.* **1964**, *136* (3B), B864–B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>.
- (4) Koch, W.; Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, 1st ed.; Wiley, 2001. <https://doi.org/10.1002/3527600043>.
- (5) Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. Long-Range Corrected Hybrid Density Functionals with Damped Atom–Atom Dispersion Corrections. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10* (44), 6615. <https://doi.org/10.1039/b810189b>.
- (6) Körzdörfer, T.; Sears, J. S.; Sutton, C.; Brédas, J.-L. Long-Range Corrected Hybrid Functionals for π -Conjugated Systems: Dependence of the Range-Separation Parameter on Conjugation Length. *The Journal of Chemical Physics* **2011**, *135* (20), 204107. <https://doi.org/10.1063/1.3663856>.
- (7) Mangiatordi, G. F.; Brémond, E.; Adamo, C. DFT and Proton Transfer Reactions: A Benchmark Study on Structure and Kinetics. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2012**, *8* (9), 3082–3088. <https://doi.org/10.1021/ct300338y>.
- (8) Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. Self-consistent Molecular Orbital Methods. XX. A Basis Set for Correlated Wave Functions. *The Journal of Chemical Physics* **1980**, *72* (1), 650–654. <https://doi.org/10.1063/1.438955>.
- (9) McLean, A. D.; Chandler, G. S. Contracted Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations. I. Second Row Atoms, $Z=11-18$. *The Journal of Chemical Physics* **1980**, *72* (10), 5639–5648. <https://doi.org/10.1063/1.438980>.
- (10) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, and D. J. Gaussian~09 Revision D.01. 2013.
- (11) Page, M.; McIver, J. W. On Evaluating the Reaction Path Hamiltonian. *The Journal of Chemical Physics* **1988**, *88* (2), 922–935. <https://doi.org/10.1063/1.454172>.
- (12) Page, M.; Doubleday, C.; McIver, J. W. Following Steepest Descent Reaction Paths. The Use of Higher Energy Derivatives with *ab initio* Electronic Structure Methods. *The Journal of Chemical Physics* **1990**, *93* (8), 5634–5642. <https://doi.org/10.1063/1.459634>.
- (13) Toro-Labbé, A. Characterization of Chemical Reactions from the Profiles of Energy, Chemical Potential, and Hardness. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103* (22), 4398–4403. <https://doi.org/10.1021/jp984187g>.

- (14) Jaque, P.; Toro-Labbé, A.; Politzer, P.; Geerlings, P. Reaction Force Constant and Projected Force Constants of Vibrational Modes along the Path of an Intramolecular Proton Transfer Reaction. *Chemical Physics Letters* **2008**, *456* (4–6), 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2008.03.054>.
- (15) Yepes, D.; Murray, J. S.; Politzer, P.; Jaque, P. The Reaction Force Constant: An Indicator of the Synchronicity in Double Proton Transfer Reactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14* (31), 11125. <https://doi.org/10.1039/c2cp41064h>.
- (16) Yepes, D.; Munarriz, J.; Daniel l'Anson; Contreras-Garcia, J.; Jaque, P. Real-Space Approach to the Reaction Force: Understanding the Origin of Synchronicity/Nonsynchronicity in Multibond Chemical Reactions. *J. Phys. Chem. A* **2020**, *124* (10), 1959–1972. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.9b10508>.
- (17) Urcelay, F.; Toro-Labbé, A.; Gutiérrez-Oliva, S. Spectral Decomposition of the Reaction Force Constant. *J. Phys. Chem. A* **2020**, *124* (12), 2372–2379. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.9b10211>.
- (18) Hare, S. R.; Bratholm, L. A.; Glowacki, D. R.; Carpenter, B. K. Low Dimensional Representations along Intrinsic Reaction Coordinates and Molecular Dynamics Trajectories Using Interatomic Distance Matrices. *Chem. Sci.* **2019**, *10* (43), 9954–9968. <https://doi.org/10.1039/C9SC02742D>.
- (19) Helgaker, T.; Uggerud, E.; Jensen, H. J. Aa. Integration of the Classical Equations of Motion on Ab Initio Molecular Potential Energy Surfaces Using Gradients and Hessians: Application to Translational Energy Release upon Fragmentation. *Chemical Physics Letters* **1990**, *173* (2–3), 145–150. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(90\)80068-O](https://doi.org/10.1016/0009-2614(90)80068-O).
- (20) Uggerud, E.; Helgaker, T. Dynamics of the Reaction $\text{CH}_2\text{OH}^+ \rightarrow \text{CHO}^+ + \text{H}_2$. Translational Energy Release from Ab Initio Trajectory Calculations. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (11), 4265–4268. <https://doi.org/10.1021/ja00037a033>.
- (21) Chen, W.; Hase, W. L.; Schlegel, H. B. Ab Initio Classical Trajectory Study of $\text{H}_2\text{CO} \rightarrow \text{H}_2 + \text{CO}$ Dissociation. *Chemical Physics Letters* **1994**, *228* (4–5), 436–442. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(94\)00939-2](https://doi.org/10.1016/0009-2614(94)00939-2).
- (22) Millam, J. M.; Bakken, V.; Chen, W.; Hase, W. L.; Schlegel, H. B. Ab Initio Classical Trajectories on the Born–Oppenheimer Surface: Hessian-Based Integrators Using Fifth-Order Polynomial and Rational Function Fits. *The Journal of Chemical Physics* **1999**, *111* (9), 3800–3805. <https://doi.org/10.1063/1.480037>.
- (23) Li, X.; Millam, J. M.; Schlegel, H. B. Ab Initio Molecular Dynamics Studies of the Photodissociation of Formaldehyde, $\text{H}_2\text{CO} \rightarrow \text{H}_2 + \text{CO}$: Direct Classical Trajectory Calculations by MP2 and Density Functional Theory. *The Journal of Chemical Physics* **2000**, *113* (22), 10062–10067. <https://doi.org/10.1063/1.1323503>.
- (24) Pulay, P.; Fogarasi, G.; Pang, F.; Boggs, J. E. Systematic Ab Initio Gradient Calculation of Molecular Geometries, Force Constants, and Dipole Moment Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (10), 2550–2560. <https://doi.org/10.1021/ja00504a009>.
- (25) Jamróz, M. H. Vibrational Energy Distribution Analysis (VEDA): Scopes and Limitations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2013**, *114*, 220–230. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.05.096>.
- (26) Politzer, P.; Murray, J. S. Molecular Electrostatic Potentials: Significance and Applications. In *Chemical Reactivity in Confined Systems*; Chattaraj, P. K., Chakraborty, D., Eds.; Wiley, 2021; pp 113–134. <https://doi.org/10.1002/9781119683353.ch7>.

- (27) Bader, R. F. W.; Carroll, M. T.; Cheeseman, J. R.; Chang, C. Properties of Atoms in Molecules: Atomic Volumes. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (26), 7968–7979. <https://doi.org/10.1021/ja00260a006>.
- (28) Keith, T. A. *AIMAll (Version 19.10.12)*, Todd A. Keith, TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2019 (Aim.Tkgristmill.Com).
- (29) Becke, A. D.; Edgecombe, K. E. A Simple Measure of Electron Localization in Atomic and Molecular Systems. *The Journal of Chemical Physics* **1990**, *92* (9), 5397–5403. <https://doi.org/10.1063/1.458517>.
- (30) Silvi, B.; Savin, A. Classification of Chemical Bonds Based on Topological Analysis of Electron Localization Functions. *Nature* **1994**, *371* (6499), 683–686. <https://doi.org/10.1038/371683a0>.
- (31) Silvi, B.; Fourné, I.; Alikhani, M. E. The Topological Analysis of the Electron Localization Function. A Key for a Position Space Representation of Chemical Bonds. *Monatshefte für Chemie* **2005**, *136* (6), 855–879. <https://doi.org/10.1007/s00706-005-0297-8>.
- (32) Savin, A.; Silvi, B.; Colonna, F. Topological Analysis of the Electron Localization Function Applied to Delocalized Bonds. *Can. J. Chem.* **1996**, *74* (6), 1088–1096. <https://doi.org/10.1139/v96-122>.
- (33) Grin, Y.; Savin, A.; Silvi, B. The ELF Perspective of Chemical Bonding. In *The Chemical Bond*; Frenking, G., Shaik, S., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2014; pp 345–382. <https://doi.org/10.1002/9783527664696.ch10>.
- (34) Krokidis, X.; Noury, S.; Silvi, B. Characterization of Elementary Chemical Processes by Catastrophe Theory. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101* (39), 7277–7282. <https://doi.org/10.1021/jp9711508>.
- (35) Polo, V.; Andres, J.; Berski, S.; Domingo, L. R.; Silvi, B. Understanding Reaction Mechanisms in Organic Chemistry from Catastrophe Theory Applied to the Electron Localization Function Topology. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112* (31), 7128–7136. <https://doi.org/10.1021/jp801429m>.
- (36) Andres, J.; Berski, S.; Domingo, L.; Polo, V.; Silvi, B. Describing the Molecular Mechanism of Organic Reactions by Using Topological Analysis of Electronic Localization Function. *COC* **2011**, *15* (20), 3566–3575. <https://doi.org/10.2174/138527211797636156>.
- (37) Noury, S.; Krokidis, X.; Fuster, F.; Silvi, B. Computational Tools for the Electron Localization Function Topological Analysis. *Computers & Chemistry* **1999**, *23* (6), 597–604. [https://doi.org/10.1016/S0097-8485\(99\)00039-X](https://doi.org/10.1016/S0097-8485(99)00039-X).
- (38) Löwdin, P.-O. Quantum Theory of Many-Particle Systems. I. Physical Interpretations by Means of Density Matrices, Natural Spin-Orbitals, and Convergence Problems in the Method of Configurational Interaction. *Phys. Rev.* **1955**, *97* (6), 1474–1489. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.97.1474>.
- (39) Weinhold, F.; Landis, C. R. *Valency and Bonding: A Natural Bond Orbital Donor-Acceptor Perspective*, 1st ed.; Cambridge University Press, 2003. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511614569>.
- (40) Glendening, E. D.; Landis, C. R.; Weinhold, F. *NBO 6.0: Natural Bond Orbital Analysis Program*. *J. Comput. Chem.* **2013**, *34* (16), 1429–1437. <https://doi.org/10.1002/jcc.23266>.

Partie B : L'application d'un OEEF aux Réactions de Doubles Transferts de Protons

Introduction à la partie

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à quatre systèmes moléculaires pour étudier l'effet d'un OEEF sur le mécanisme et l'asynchronicité de la réaction de DTP.

Le premier système étudié est le complexe pyrazole–guanidine au sein duquel le DTP présente une asynchronicité très forte. La réaction dans ce système a été étudiée en phase gaz par Rauhut *et al.* qui a mis en lumière un mécanisme atypique, qualifié de « plateau » en raison du fort aplatissement du profil énergétique dans la région de l'état de transition. Il s'agit d'un cas qui se trouve à l'interface entre une réaction concertée asynchrone (caractérisée par un profil énergétique de type profil d'Eckart) et une réaction par étapes (caractérisée par la présence d'un intermédiaire réactionnel).

Dans le Chapitre 4, nous étudions l'effet d'un OEEF sur ce mécanisme atypique. Nous montrons qu'un champ électrique externe adéquatement orienté permet de moduler la réaction de double transfert de protons, allant jusqu'à la conversion du mécanisme réactionnel. L'intérêt majeur de ce travail réside dans le fait qu'en modulant graduellement l'intensité du champ électrique il est possible de proposer une description fine et progressive de l'effet d'un OEEF sur l'inter-conversion mécanistique.

Afin de généraliser notre analyse de l'effet du champ électrique sur le système TS-plateau pyrazole–guanidine, nous nous sommes également intéressés aux cas limites suivants :

- Le double transfert de protons dans un système modèle (dimère d'acide formique) caractérisé par un mécanisme de DTP concerté parfaitement synchrone en phase gaz.
- Le double transfert de protons dans un système modèle (complexe acide formique–formamidine) dont le mécanisme passe par un intermédiaire réactionnel zwitterionique en phase gaz et condensée.
- Le double transfert de protons dans un système modèle (triazole–guanidine) caractérisé par un TS–pseudo plateau (profil énergétique avec un épaulement large mais un état de transition bien défini structurellement) qui révèle une forte asynchronicité.

Ces modèles extrêmes du côté concerté (synchrone et asynchrone) et par étapes, sont développés dans le Chapitre 5 qui apporte une généralisation des concepts et des descripteurs établis dans le Chapitre 4.

Dans le Chapitre 6, nous proposons des pistes de réflexion sur la nature et l'origine du plateau énergétique. Les idées sont basées sur des observations énergétiques, vibrationnelles et topologiques. Ces propositions restent à valider par davantage de résultats.

Enfin, dans le Chapitre 7, nous confrontons l'effet de champ électrique à l'effet de substituant et nous mettons en évidence la coopérativité entre ces deux effets.

Chapitre 4 Les mécanismes TS-plateau sous champ électrique

Dans ce chapitre, nous nous concentrerons sur l'effet d'un champ électrique externe orienté sur le mécanisme réactionnel de la réaction de double transfert de protons dans un complexe formé par une molécule de pyrazole et une molécule de guanidine. Nous nous intéresserons en premier lieu au mécanisme de double transfert de protons en absence de champ électrique, puis nous étudierons l'effet d'un tel stimulus externe sur la réaction.

4.1 La réaction de DTP dans le système pyrazole–guanidine en absence de champ électrique

L'interaction entre la pyrazole et la guanidine a fait l'objet de trois publications par le groupe du professeur Rauhut.¹⁻³ Ces travaux soulignent la singularité de la réaction de DTP dans ce système en montrant que :

- L'état de transition est caractérisé par un plateau énergétique (variation d'énergie potentielle $< 0,01$ kcal/mol pour une région du profil supérieure à $1,00 \text{ amu}^{1/2} \cdot \text{bohr}$).
- L'état de transition est bien évidemment un TS formel (TS-plateau) qualifié de TS « structureless ».
- La fréquence imaginaire du TS est bien plus faible que celle caractéristique d'un double transfert de protons « classique » ($132i \text{ cm}^{-1}$ vs $1468i \text{ cm}^{-1}$)¹
- L'effet tunnel est quasi inexistant.

L'existence du plateau a été justifiée par la valeur prise par le ratio r défini de la manière suivante :

$$r = e^{(B(\Delta PA + \Delta DE))}$$

où B est un coefficient empirique ($B = 0,00374 \text{ mol/kJ}$), ΔPA la différence d'affinité protonique des deux accepteurs de liaison hydrogène et ΔDE la différence d'énergie de déprotonation des deux donneurs. Rauhut constate alors que :

- pour $r < 1,8$, le mécanisme est concerté,
- pour $1,8 < r < 3,5$, les réactions peuvent être qualifiées de réactions plateaux,

- pour des valeurs de r élevées ($r > 3,5$), les chemins de réaction passent par des intermédiaires réactionnels zwitterioniques.

Nous avons reproduit au niveau ω B97XD/6-311++G(2d,2p) les résultats issus de la littérature concernant la réaction de DTP de l'hétéro-dimère pyrazole–guanidine en phase gaz pour des raisons d'homogénéité.

4.1.1 Le réactif pyrazole–guanidine – Analyse MESP

La guanidine s'apparente à une formamidine dont l'hydrogène de la liaison C-H est remplacé par un groupe amino.^{2,3} Le doublet libre sur la fonction imine constitue le site accepteur de liaison hydrogène alors que le donneur d'hydrogène est localisé sur le second groupe amino. De l'autre côté, la pyrazole est formée d'un hétérocycle aromatique à 5 membres dont deux azotes sur lesquels sont localisés les sites donneurs et accepteurs de liaison hydrogène. La pyrazole et ses dérivés sont des composés d'intérêt pharmaceutique.⁴ L'isomère le plus stable formé par la pyrazole et la guanidine est un complexe stabilisé par deux liaisons hydrogènes, dont les atomes lourds constituent le plan moléculaire (voir la Figure 4-1)

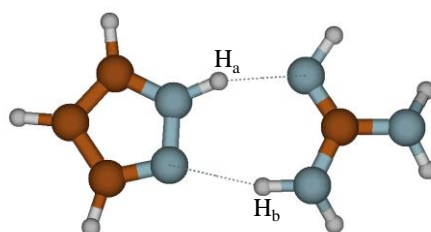


Figure 4-1 Complexe réactif pyrazole–guanidine.

Comme l'établissement d'une liaison hydrogène est considéré comme la première étape vers le transfert de proton, il est capital de pouvoir quantifier la force des liaisons hydrogènes. L'analyse du potentiel électrostatique moléculaire (MESP) est en général considérée comme un outil efficace pour identifier les zones riches et pauvres en électrons sur chaque fragment (sites donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène) et pour quantifier les forces d'interaction. Sur la Figure 4-2 sont illustrés les points remarquables sur la surface d'isodensité électronique colorée par la valeur du MESP de chaque partenaire isolé.

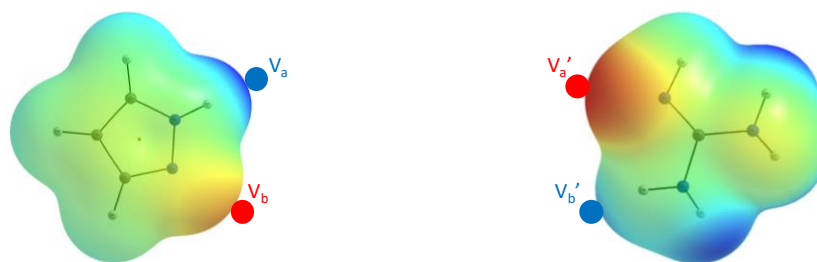


Figure 4-2 Images MESP (dont la valeur d'isodensité électronique est de 0,001 ua) des réactifs isolés et nomination des extrema de potentiel électrostatique V_a et V_b' positifs et V_b et V_a' négatifs.

Sur chaque fragment apparaissent deux sites de potentiel extremum : un positif (V_a sur la pyrazole et V_b' sur la guanidine respectivement à 51 et 29 kcal/mol) et un négatif (V_a' sur la guanidine et V_b sur la pyrazole respectivement à -36 et -43 kcal/mol). Chaque site est dirigé vers son opposé sur le fragment partenaire. La différence des potentiels électrostatiques de signes opposés (δV) donne une estimation raisonnable de la force de la liaison hydrogène. Ainsi pour le couple donneur / accepteur de liaison hydrogène impliquant H_a la différence de potentiel δV_a vaut $\delta V_a = V_a - V_a' = 93$ kcal/mol tandis que pour le couple donneur / accepteur de liaison hydrogène impliquant H_b , elle vaut $\delta V_b = V_b' - V_b = 65$ kcal/mol. L'interaction entre les deux partenaires conduit donc plus facilement au transfert de proton de la pyrazole vers la guanidine (H_a) que dans le sens inverse.

Le calcul du potentiel électrostatique sur les fragments isolés ne prend pas en compte la polarisation mutuelle entre les partenaires à l'entrée du chemin de réaction.^{5,6} Pour tenir compte de l'effet de la polarisation mutuelle, on calcule le potentiel électrostatique sur chaque fragment lorsqu'ils sont placés à une distance de 10Å (Figure 4-3).

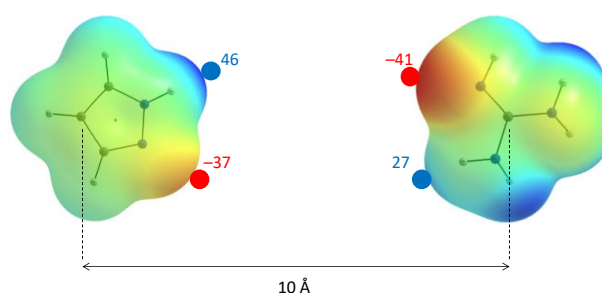


Figure 4-3 Image MESP du système pyrazole-guanidine avec une distance de 10Å entre les deux fragments et valeurs de potentiel électrostatique en kcal/mol des extrema.

L'énergie d'interaction à cette distance est relativement négligeable (0,2 kcal/mol), mais un effet de polarisation est effectivement pris en compte. Dans ce modèle approximatif, la différence δV_b est faiblement affectée par l'effet de polarisation mutuelle ($\delta V_b^{10\text{Å}} = 64$ kcal/mol vs $\delta V_b = 65$ kcal/mol), alors que la différence δV_a est bien plus impactée ($\delta V_a^{10\text{Å}} = 87$ kcal/mol vs $\delta V_a = 93$ kcal/mol).

4.1.2 Le profil énergétique du DTP

Le plus intéressant dans cet hétéro-dimère est la réaction de DTP dont le profil énergétique présente un état de transition fortement aplati qui s'apparente à un plateau énergétique (voir la Figure 4-4).

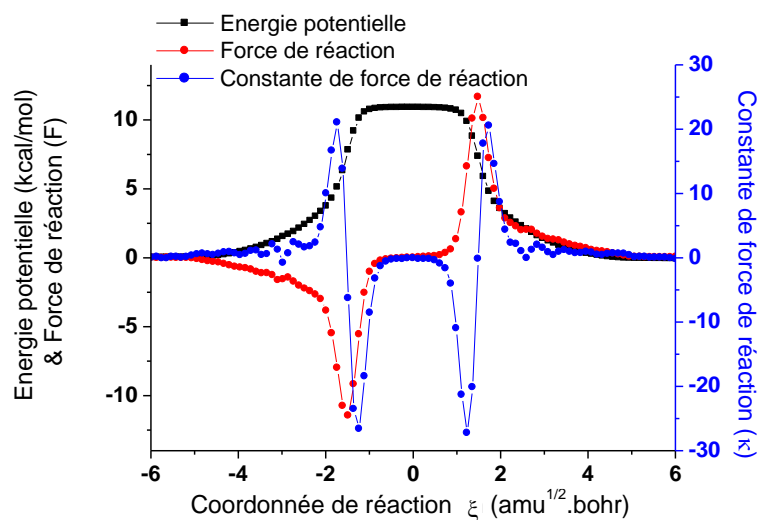


Figure 4-4 Profils de réaction de la réaction de double transfert de proton dans le complexe pyrazole-guanidine (énergie potentielle, force de réaction et constante de force de réaction).

Nous souhaitons tout d'abord insister sur deux points qui caractérisent le profil énergétique. Premièrement, étant donné que le réactif et le produit sont identiques, cette réaction peut être considérée comme dégénérée (voir le Schéma 4-1). La dynamique du proton H_a dans le sens du réactif vers le produit est identique à celle de H_b dans le sens du produit vers le réactif.

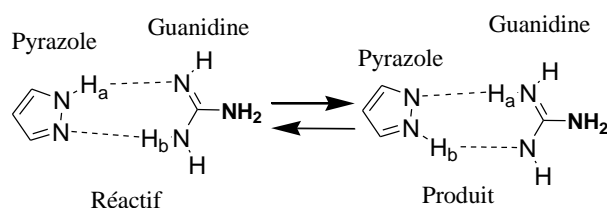


Schéma 4-1 Schéma de la réaction de DTP entre la pyrazole et la guanidine. Le réactif et le produit sont identiques.

Ainsi, le profil d'énergie potentielle est totalement symétrique par rapport à l'axe vertical passant par l'état de transition formel (fonction paire). Les profils de force de réaction et de constante de force sont donc respectivement impaire et pair.

Deuxièmement, sur une zone de $1,5 \text{ amu}^{1/2}.\text{bohr}$ autour de l'état de transition, l'énergie varie extrêmement légèrement ($\leq 0,01 \text{ kcal/mol}$). La totalité du plateau est contenue dans la zone de l'état de transition localisée entre $-1,5 \text{ amu}^{1/2}.\text{bohr}$ (minimum de la force de réaction) et $+1,5 \text{ amu}^{1/2}.\text{bohr}$ (maximum de la force de réaction).^{7,8}

Dans une vision traditionnelle, le profil d'énergie potentielle d'une réaction élémentaire est de type Eckart avec un état de transition qui correspond au maximum de ce profil. La singularité du profil d'énergie potentielle dans la réaction de DTP du complexe pyrazole-guanidine est que le point maximum formel s'étend sur un plateau caractérisé par de nombreuses structures dégénérées. L'état de transition est dans ce cas qualifié de « structureless ».

Afin de mieux visualiser le caractère exceptionnel de cette réaction, la Figure 4-5 à droite présente la projection de la surface d'énergie potentielle dans le plan r_1, r_3 (voir définition de ces distances sur la Figure 4-5 à gauche). Les isocourbes ont été obtenues par un scan relâché des distances (r_1, r_3) variant de 1,04 à 2,04 Å avec un pas de 0,05Å. Le chemin d'énergie minimale reliant le réactif (~1,00 ; ~1,00) au produit (~1,85 ; ~1,85) (tel que donné par un calcul IRC) est mis en évidence par la courbe noire.

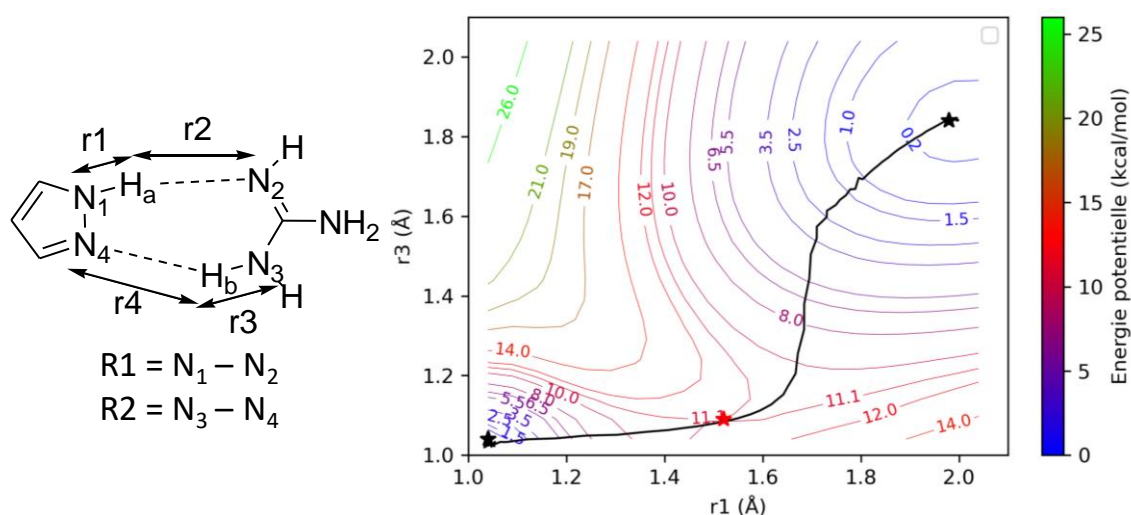


Figure 4-5 Projection du chemin de réaction du double transfert de proton dans le complexe pyrazole-guanidine sur la surface d'énergie potentielle dans le plan (r_1, r_3). Les étoiles noires représentent le réactif et le produit et la rouge l'état de transition.

Nous pouvons souligner que r_1 et r_3 n'évoluent pas simultanément : partant de la structure du complexe réactif, c'est tout d'abord la distance r_1 qui augmente (la distance N1-Ha s'allonge) tandis que la distance r_3 reste à une valeur d'environ 1,10Å, et ce jusqu'à ce que r_1 atteigne une valeur autour de 1,65 Å. Cet intervalle contient l'état de transition plateau. À partir de $r_1 = 1,65$ Å, r_3 augmente à son tour (la distance N3 - Hb s'allonge) de 1,10Å à environ 1,65 Å, alors que r_1 reste pratiquement inchangée. Ceci suggère deux transferts de protons fortement asynchrones.

Dans l'objectif de valider la coordonnée de réaction, nous avons réalisé 12 trajectoires par dynamique moléculaire BOMD (Born Oppenheimer Molecular Dynamic)^{9,10} à partir de l'état de transition. Ces calculs ont été réalisés par le logiciel Gaussian09. Parmi ces trajectoires, seules huit ont convergé vers le réactif ou le produit au terme des 52ps de simulation, c'est-à-dire que les liaisons hydrogènes des structures finales sont supérieures à 1,8Å. Elles sont représentées sur la Figure 4-6. La moitié de ces huit trajectoires (les trajectoires numérotées 1, 2, 6 et 7) ont convergé vers la structure identifiée comme réactif (RS) et l'autre moitié (les trajectoires 3, 4, 5 et 8) vers celle considérée comme produit (PS).

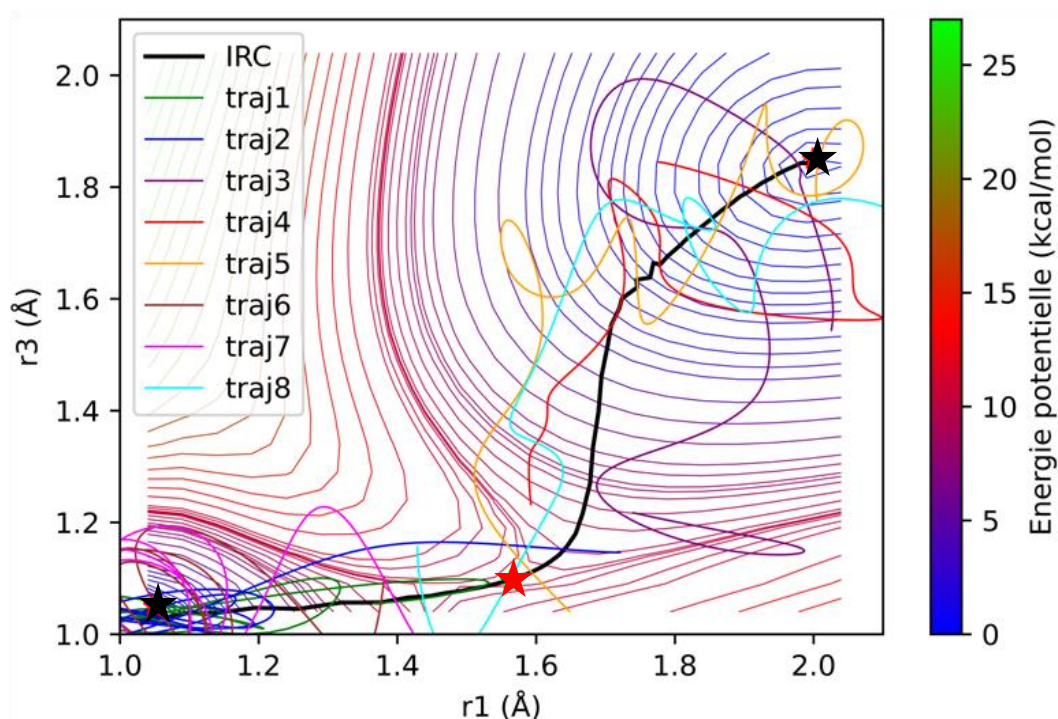


Figure 4-6 Projection des trajectoires BOMD (courbes colorées) et du chemin de réaction « statique » du double transfert de protons dans le complexe pyrazole-guanidine (courbe noire) sur la surface d'énergie potentielle dans le plan ($r1$, $r3$). Les étoiles noires représentent le réactif et le produit et la rouge l'état de transition.

En prenant la moyenne de ces trajectoires, la Figure 4-7 montre que la trajectoire moyenne suit bien le chemin d'énergie minimale issu du calcul IRC.

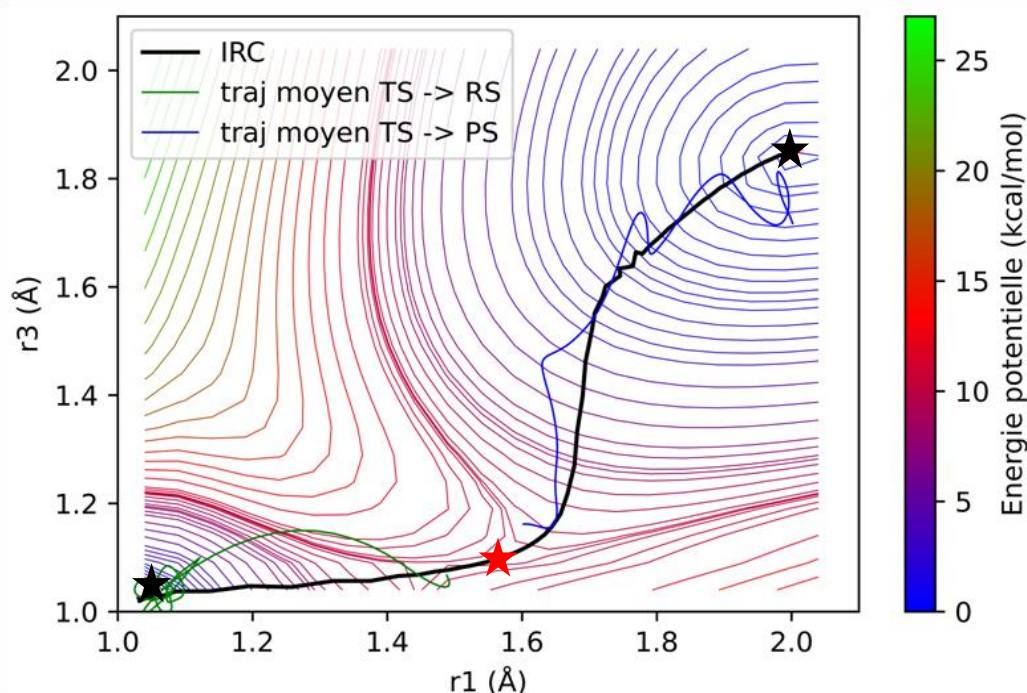


Figure 4-7 Projection des trajectoires BOMD moyennes (courbes verte et bleue) et du chemin de réaction « statique » du double transfert de protons dans le complexe pyrazole–guanidine (courbe noire) sur la surface d'énergie potentielle dans le plan (r_1 , r_3). Les étoiles noires représentent le réactif et le produit et la rouge l'état de transition.

4.1.3 L'état de transition plateau

Les paramètres géométriques les plus importants de l'état de transition du DTP dans l'hétéro-dimère pyrazole–guanidine obtenus au niveau théorique ω B97X-D/6-311++G(2d,2p) sont donnés sur la Figure 4-8. Conformément à ce qui est observé sur la surface d'énergie potentielle dans le plan (r_1 , r_3), l'état de transition apparaît tardif concernant le transfert de H_a ($r_1 = 1,562 \text{ \AA}$; $r_2 = 1,097 \text{ \AA}$) et précoce concernant celui de H_b ($r_1 = 1,097 \text{ \AA}$; $r_2 = 1,562 \text{ \AA}$).

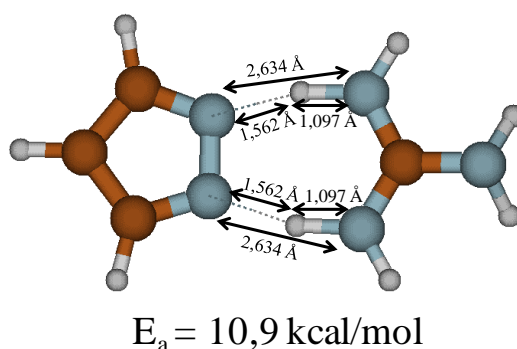


Figure 4-8 Paramètres géométriques de l'état de transition de la réaction de double transfert de proton dans le complexe pyrazole–guanidine et énergie d'activation calculée en phase gaz (E_a) et en l'absence de champ électrique.

Cet état de transition est caractérisé par un mode propre de fréquence imaginaire $\omega = 61i \text{ cm}^{-1}$. Les vecteurs de déplacement correspondants sont représentés sur la Figure 4-9. Pour une comparaison, nous donnons également, sur la Figure 4-9 les vecteurs de déplacement

associés au mode propre réactif de l'état de transition du DTP dans le dimère d'acide formique dont le mécanisme est concerté parfaitement synchronisé en phase gazeuse.¹¹⁻¹³

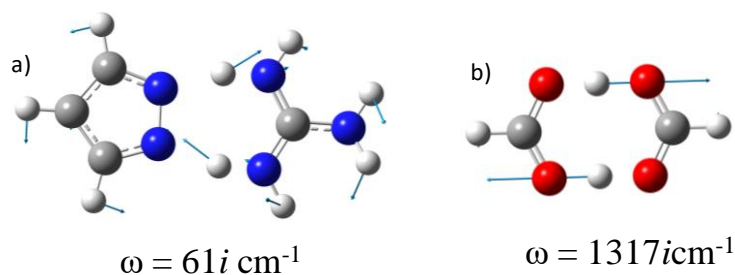


Figure 4-9 Vecteurs de déplacement associés au mode de vibration de fréquence imaginaire des états de transition des doubles transferts de protons dans le complexe pyrazole-guanidine (a) et dans le dimère d'acide formique (b).

Dans le cas du dimère d'acide formique, les vecteurs de déplacement décrivent uniquement le transfert des protons. En revanche dans le cas de l'hétéro-dimère pyrazole-guanidine, les vecteurs de déplacement dérivent des mouvements simultanés des hydrogènes et des atomes lourds engagés dans le transfert des protons, de sorte que le mode propre de vibration représente effectivement un mouvement de bascule des deux partenaires l'un par rapport à l'autre.

Afin de mieux comprendre la nature des liaisons à l'état de transition, nous donnons sur la Figure 4-10 l'image des bassins électroniques obtenue par l'approche topologique ELF. Sur cette image, nous constatons que le transfert de proton de la pyrazole (à gauche) vers la guanidine (à droite) est topologiquement achevé (pas de bassin correspondant à un proton errant H_a) et celui de la guanidine vers la pyrazole non encore initié (pas de bassin correspondant à un proton errant H_b). Le système présente à l'état de transition un caractère de paire d'ion pyrazolate-guanidinium.

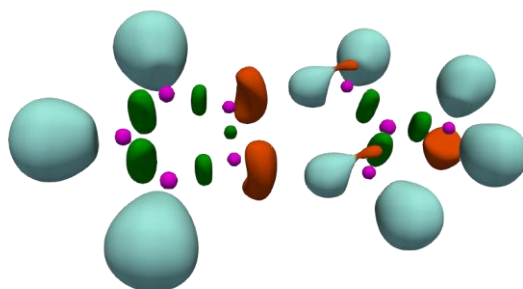


Figure 4-10 Image des bassins de ELF pour une valeur $\eta = 0,85$ de l'état de transition de la réaction de double transfert de protons dans l'hétéro-dimère pyrazole-guanidine.

4.1.4 Analyse BET sur le plateau

Afin de confirmer que les transferts de protons s'effectuent de manière fortement asynchrone et surtout pour identifier à quels moments de la réaction se produisent chacun des

deux transferts de protons, nous avons effectué une analyse BET (Bonding Evolution Theory) pour mettre en évidence les formations et ruptures des liaisons chimiques le long de la coordonnée de réaction. La nomenclature des bassins sur la structure du réactif est donnée sur le Schéma 4-2.

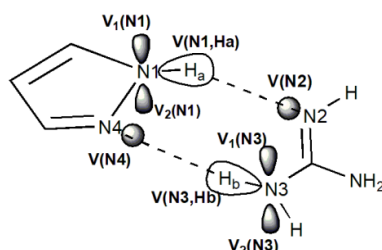


Schéma 4-2 Nomenclature des bassins ELF du réactif.

Le détail topologique obtenu par l'analyse BET est résumé en termes d'évolution de la population électronique des six bassins engagés dans le DTP sur la Figure 4-11. Nous nous sommes concentrés sur la région $\xi \in [-2,0 ; +2,0]$ amu^{1/2}.bohr qui contient le plateau énergétique ($\xi \in [-0,75 ; +0,75]$ amu^{1/2}.bohr)

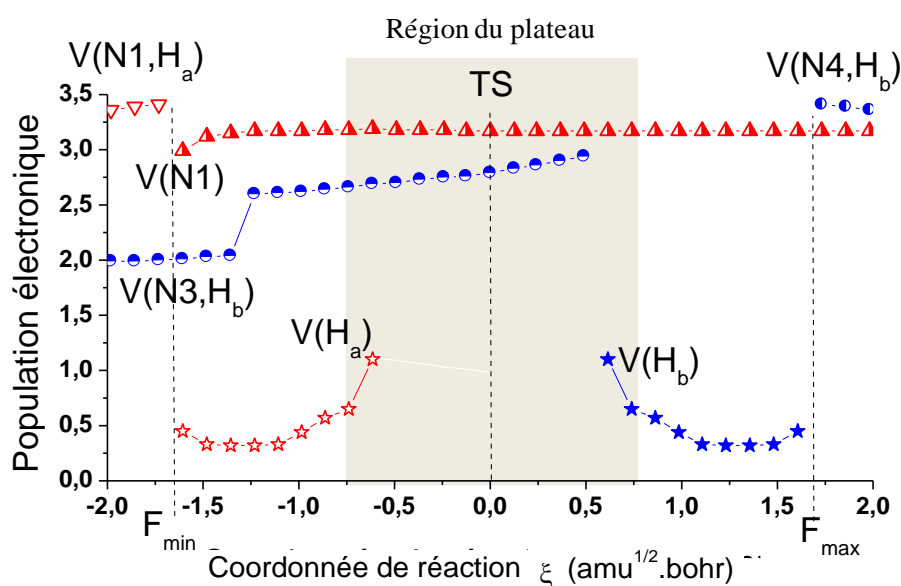


Figure 4-11 Evolution de la population des principaux bassins ELF autour du plateau le long de la coordonnée de réaction du double transfert de protons dans l'hétéro-dimère pyrazole-guanidine en l'absence de champ électrique. Pour ne pas surcharger la figure, les populations de V(N4) et V(N2-Ha) se retrouvent par symétrie des populations de V(N1) et V(N3-Hb) respectivement.

Dans la zone étudiée, nous remarquons l'existence de quatre catastrophes :

- La première catastrophe correspond à la rupture du bassin protoné V(N1-H_a) pour former une paire libre au niveau de N1 (V(N1)) et un proton errant, V(H_a). Elle a lieu à $\xi = -1,6$ amu^{1/2}.bohr, approximativement au minimum de la force de réaction ($\xi = -$

1,5 amu^{1/2}.bohr). La population électronique de V(H_a) est faible, de l'ordre de 0,3 à 0,5 électron, en cohérence avec les travaux précédents sur un simple transfert de proton dans le cas de la malonaldéhyde et de [O₂H₅]⁺.^{14,15} Cette catastrophe marque le début du transfert de H_a.

- La seconde catastrophe se produit pour $\xi = -0,55$ amu^{1/2}.bohr. V(H_a) et V(N2) fusionnent pour former un bassin protoné, V(N2-H_a), et le transfert de H_a s'achève. Nous rappelons que la population de V(N2-H_a) à $\xi = -0,55$ amu^{1/2}.bohr est équivalente symétriquement à la population V(N3-H_b) en $\xi = +0,55$ amu^{1/2}.bohr.
- La troisième catastrophe se produit pour $\xi = +0,55$ amu^{1/2}.bohr, conduisant à la rupture du bassin protoné V(N3-H_b) pour former une paire libre au niveau de N3 (V(N3)) et un proton errant, V(H_b). Le transfert de H_b débute. Nous vérifions à nouveau que la population du proton errant reste faible entre 0,3 et 0,5 e.
- La dernière catastrophe dans la zone étudiée correspond à la formation du bassin protoné sur l'atome N4 de la pyrazole, V(N4 - H_b), par fusion des bassins V(N4) et V(H_b), marquant la fin du transfert de H_b. Nous rappelons de nouveau que la population de V(N4) est équivalente symétriquement à la population V(N1).

Pour rester clair et simple, nous n'avons pas détaillé la zone délimitée par $\xi \in [-0,55 ; +0,55]$ amu^{1/2}.bohr. Nous signalons cependant qu'une réorganisation électronique s'opère dans cette zone pour préparer le transfert de H_b.

L'ensemble de ces éléments témoignent donc d'un mécanisme concerté mais très asynchrone : les transferts de proton se font à des géométries bien distinctes les unes des autres aux extrémités du plateau. La Figure 4-12 résume bien les domaines pour lesquels les protons H_a et H_b sont errants sur le profil énergétique.

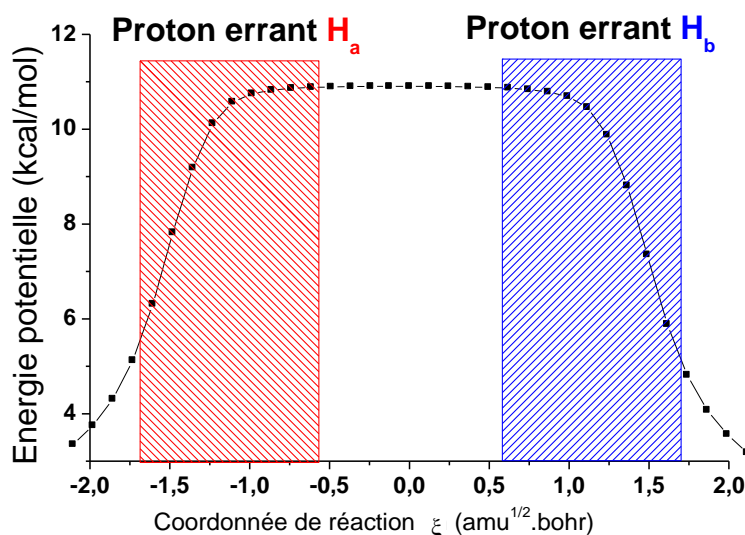


Figure 4-12 - Synthèse graphique des domaines d'existence de proton errant le long de la coordonnée de réaction.

4.2 Effet d'un champ électrique orienté de la pyrazole vers la guanidine

Nous avons par la suite étudié cette même réaction sous l'effet d'un champ électrique externe orienté selon l'axe des transferts de protons (qui est dans ce cas l'axe de la réaction). Nous discuterons d'abord de l'effet d'un OEEF lorsqu'il est dirigé de la pyrazole vers la guanidine.

Pour clarifier la discussion, nous avons défini arbitrairement le sens positif de l'OEEF lorsqu'il est dirigé de la pyrazole vers la guanidine. Sur le schéma 2, nous présentons l'orientation de l'OEEF ainsi que celle de l'axe z du repère dans le système pyrazole-guanidine. L'intensité des champs appliqués est comprise entre 0 à $+100 \times 10^{-4}$ ua.

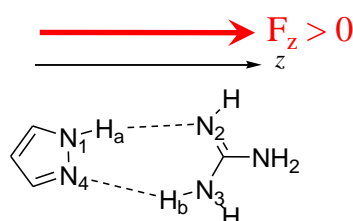


Schéma 4-3 Définition de l'orientation du champ électrique et du sens positif sur la réaction de double transfert de proton dans l'hétéro-dimère pyrazole-guanidine.

4.2.1 Peut-on prédire les propriétés du système en interaction à partir des fragments isolés ?

Le Tableau 4-1 rassemble les valeurs du potentiel électrostatique moléculaire aux quatre points critiques (V_a , V_a' , V_b , V_b') tels qu'ils ont été définis précédemment (voir la Figure 4-2) ainsi que les différences de potentiel entre les sites opposés δV_a et δV_b .

F_z ($\times 10^{-4}$ ua)	V_a (kcal/mol)	V_b (kcal/mol)	V_a' (kcal/mol)	V_b' (kcal/mol)	δV_a (kcal/mol)	δV_b (kcal/mol)
100	39,7	-42,9	-35,3	39,2	75,0	82,1
90	40,7	-42,2	-37,0	38,5	77,7	80,7
80	41,7	-41,6	-37,8	37,5	79,5	79,1
70	42,7	-40,9	-38,6	36,5	81,3	77,4
60	43,7	-40,2	-39,4	35,5	83,1	75,7
50	44,7	-39,6	-40,2	34,4	84,9	74,0
40	45,7	-38,9	-41,0	33,4	86,7	72,3
30	46,7	-38,2	-41,8	32,4	88,5	70,6
20	47,8	-37,6	-42,5	31,3	90,3	68,9
10	48,8	-36,9	-43,3	30,3	92,1	67,2
0	49,9	-36,2	-43,1	29,3	93,0	65,5

Tableau 4-1 Valeurs de MESP des extrema de potentiel électrostatique et différence de potentiel des sites opposés δV_a et δV_b lorsque les réactifs, distant de 10 Å, sont soumis à un OEEF positif.

Lorsque l'intensité du champ électrique augmente dans le sens positif, la différence de potentiel électrostatique δV_a diminue (de 93,0 à 75,0 kcal/mol pour F_z variant de 0 à 100×10^{-4} ua), indiquant une diminution de la force de l'interaction hydrogène impliquant H_a . En revanche, δV_b augmente (65,5 à 82,1 kcal/mol) quand l'intensité du champ croît (de 0 à 100×10^{-4} ua) indiquant une augmentation de la force de l'interaction hydrogène impliquant H_b . La Figure 4-13 montre graphiquement l'évolution des deux paramètres δV_a et δV_b .

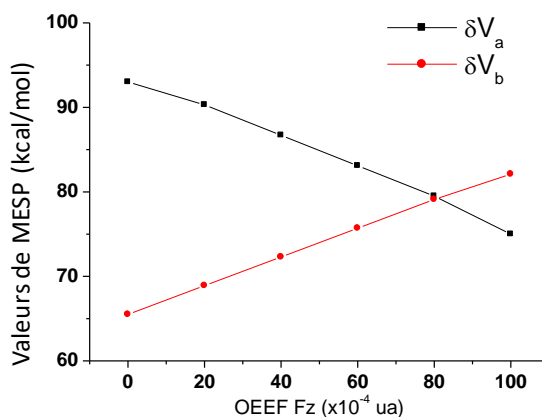


Figure 4-13 Evolution de δV_a et δV_b calculés sur les réactifs en interaction à 10Å en fonction de l'intensité d'un champ électrique $F_z > 0$.

Puisque les deux paramètres évoluent de manière antagoniste, nous pouvons interpréter le point de croisement comme le champ nécessaire pour égaliser les forces d'interaction hydrogènes. Au-delà de cette valeur de champ, nous pouvons nous attendre à ce que l'ordre de transfert des protons soit inversé (H_b avant H_a). Nous l'avons vu précédemment, en calculant les différences δV_a et δV_b sur les partenaires isolés, l'écart $|\delta V_a - \delta V_b|$ est surestimé. On s'attend donc à ce que cette valeur seuil de champ électrique nécessaire pour inverser

l'ordre de transfert des protons ($F_z = 80 \times 10^{-4}$ ua) soit surestimée par rapport à l'hétéro-dimère réactif.

4.2.2 Structure géométrique du complexe réactif

Les paramètres géométriques les plus importants pour le complexe réactif sous différentes valeurs de champ électrique sont donnés dans le Tableau 4-2.

$F_z(\times 10^{-4})$ au	r1(Å)	r2(Å)	r3(Å)	r4(Å)	R1(Å)	R2(Å)
0	1,033	1,834	1,020	2,004	2,827	3,002
20	1,028	1,885	1,022	1,960	2,861	2,964
40	1,023	1,928	1,025	1,928	2,891	2,935
60	1,020	1,982	1,029	1,884	2,926	2,897
80	1,016	2,047	1,033	1,846	2,971	2,865

Tableau 4-2 Evolution des paramètres géométriques du complexe réactif dans l'hétéro-dimère pyrazole-guanidine en fonction de l'intensité du champ électrique orienté dans le sens positif.

En accord avec les forces d'interaction des deux liaisons hydrogènes (N2...Ha et N4...Hb) déduite de l'analyse MESP, nous constatons qu'en absence de champ électrique la distance de la liaison hydrogène r2 (1,83 Å) est significativement plus courte que celle de r4 (2,00 Å). La longueur de la liaison N1-H_a (r1, sur la pyrazole) diminue légèrement lorsque F_z augmente, tandis que celle de N3 - H_b (r3, sur la guanidine) s'allonge légèrement. Les distances des liaisons hydrogène r2 et r4 varient dans des directions opposées quand F_z passe de 0 à 80×10^{-4} ua : r2 augmente tandis que r4 diminue. Il est intéressant de noter que les distances vérifient $r1 = r3$ et $r2 = r4$ pour $F_z = 40 \times 10^{-4}$ ua.

Nous avons essayé d'obtenir une estimation plus fiable de l'intensité de champ électrique nécessaire pour renversé l'ordre des deux protons transférés en analysant la structure du complexe réactif, et en particulier l'évolution des moments dipolaires de liaison N-H (N1-H_a et N3-H_b).

La Figure 4-14 représente en bleu la liaison N-H_a de la pyrazole et en vert la liaison N-H_b de la guanidine. Ces deux liaisons possèdent des moments dipolaires de liaison intrinsèques orientés dans deux sens opposés ($\vec{\mu}_{\text{bond.a}}$ et $\vec{\mu}_{\text{bond.b}}$). L'application d'un champ électrique ajoute un moment dipolaire induit à ces deux moments dipolaires de liaison : $\vec{\mu}_{\text{ind.a}}$ s'oppose à $\vec{\mu}_{\text{bond.a}}$ et permet d'abaisser le moment dipolaire de la liaison N-H_a rendant H_a moins acide. À l'inverse, $\vec{\mu}_{\text{ind.b}}$ renforce $\vec{\mu}_{\text{bond.b}}$ puisqu'ils sont orientés dans le même sens et facilite le départ du proton H_b.

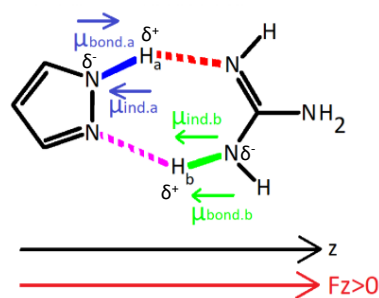


Figure 4-14 Orientation des moments dipolaires de liaison N-H ($\vec{\mu}_{\text{bond.a}}$ et $\vec{\mu}_{\text{bond.b}}$) en absence de champ électrique et des moments dipolaires induits par le champ électrique positif ($\vec{\mu}_{\text{ind.a}}$ et $\vec{\mu}_{\text{ind.b}}$).

Nous avons dans une première approximation considéré le moment dipolaire comme le produit de la charge portée par les hydrogènes H_a ou H_b et la distance N- $H_{a/b}$. Les charges ont été calculées par la méthode NBO. La Figure 4-15 montre l'évolution de ce moment dipolaire en fonction de l'intensité du champ électrique appliqué selon l'axe z dans le sens positif. Par la suite, nous nous sommes limités à des intensités de champ électrique F_z comprises entre 0 et $+80 \times 10^{-4}$ ua, au-delà de cette intensité, le mécanisme n'est plus concerté.

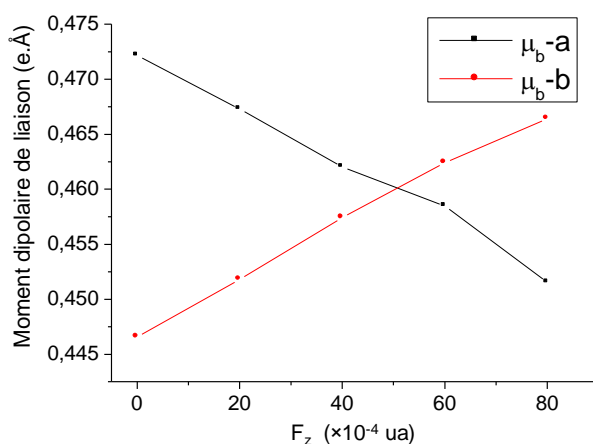


Figure 4-15 Evolution des moments dipolaires totaux des liaisons N1- H_a et N3- H_b en fonction de l'intensité de l'OEEF positif appliqué.

En absence de champ électrique, la liaison N- H_a de la pyrazole est plus polaire que la liaison N- H_b de la guanidine. Ceci est cohérent avec le fait qu'en l'absence de champ électrique le proton H_a soit transféré avant le proton H_b (au cours de la même étape élémentaire). Sous l'effet d'un OEEF orienté selon l'axe des liaisons N-H, les moments dipolaires induits modifient cette propriété. En particulier, nous constatons qu'autour de $F_z = 50 \times 10^{-4}$ ua, les moments dipolaires des deux liaisons sont égaux et que pour $F_z > 50 \times 10^{-4}$ ua, l'ordre naturel des moments dipolaires s'inverse. Ainsi, comme on pouvait s'y attendre, une analyse de la structure du complexe réactif conduit à une valeur seuil plus faible de l'intensité

de champ électrique nécessaire pour inverser l'ordre de transfert des protons par rapport à l'analyse de la structure des partenaires isolés (ou bien en très faible interaction).

4.2.3 Profils énergétiques

La Figure 4-16 présente l'évolution des profils d'énergie potentielle lorsque le système pyrazole–guanidine est soumis à un OEEF orienté de la pyrazole vers la guanidine ($F_z > 0$ selon le système d'axe choisi). Sur la Figure 4-16-a sont représentés les profils pour des intensités de champ électrique $F_z = 0, 20$ et 40×10^{-4} ua et sur la Figure 4-16-b sont représentés ceux pour des intensités de champ électrique $F_z = 40, 60$ et 80×10^{-4} ua.

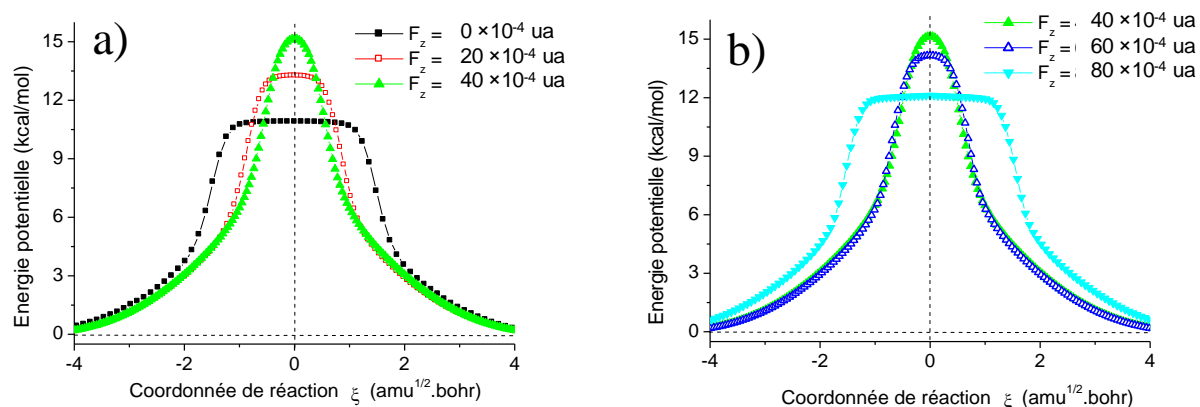


Figure 4-16 Evolution du profil d'énergie potentielle pour $F_z = 0, 20$ et 40×10^{-4} ua (a) et $F_z = 40, 60$ et 80×10^{-4} ua (b).

Nous constatons que l'énergie d'activation augmente de 10,9 à 15,1 kcal/mol quand l'intensité du champ électrique varie de 0 à 40×10^{-4} ua. Simultanément, la largeur du plateau diminue et disparaît même quand $F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua où l'on retrouve un profil de type Eckart.

Nous constatons également que l'énergie d'activation diminue de 15,1 à 12,1 kcal/mol quand l'intensité du champ électrique augmente de 40 à 80×10^{-4} ua et que le plateau énergétique revient sur le profil d'énergie potentielle.

Pour mieux comprendre ce qui est en jeu ici, nous présentons la surface d'énergie potentielle bidimensionnelle dans le plan formé par les deux coordonnées r_1 et r_3 (voir la Figure 4-17) ainsi que le chemin réactionnel suivi sur cette surface (courbe noire) pour deux valeurs particulières du champ électrique : $F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua (Figure 4-17-a) et $F_z = +80 \times 10^{-4}$ ua (Figure 4-17-b). Pour rappel, le chemin de réaction suivi pour $F_z = 0$ dans le plan formé par les deux coordonnées r_1 et r_3 a été présenté sur la Figure 4-5.

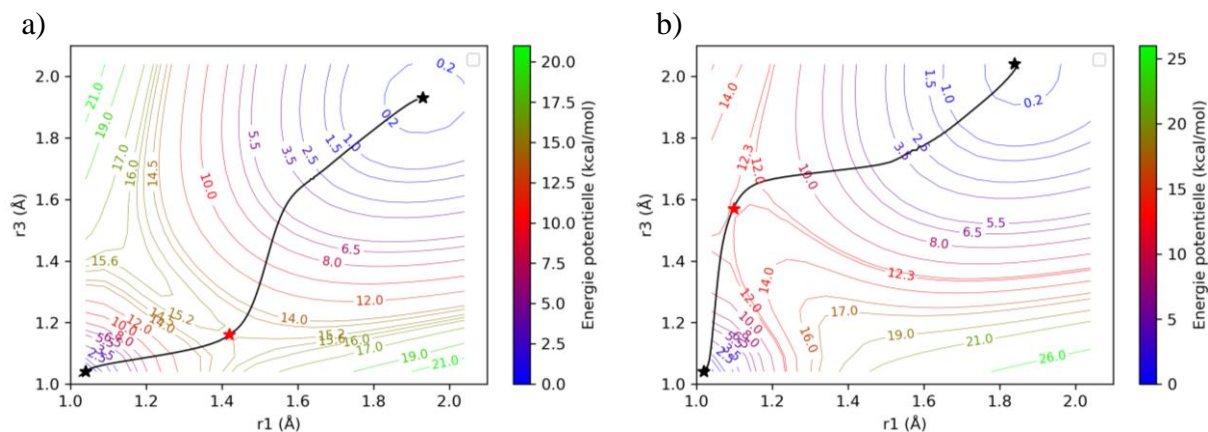


Figure 4-17 Projection du chemin de réaction du double transfert de protons dans le complexe pyrazole–guanidine sur la surface d'énergie potentielle dans le plan (r_1 , r_3) lorsque $F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua (a) et lorsque $F_z = +80 \times 10^{-4}$ ua (b). Les étoiles noires représentent le réactif et le produit et la rouge l'état de transition.

Il est à noter que le double transfert de protons dans le système pyrazole–guanidine est gouverné par un mécanisme asynchrone pour les trois valeurs de champ électrique 0, +40 et $+80 \times 10^{-4}$ ua. Nous soulignons, cependant, que le degré de l'asynchronicité n'est pas le même sous ces trois intensités de champ électrique.

Le mécanisme le moins asynchrone a été observé pour $F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua, alors que le DTP présente pratiquement le même degré d'asynchronicité pour $F_z = 0$ et pour 80×10^{-4} ua. Néanmoins, nous remarquons que l'ordre de transfert de proton est bien inversé : en absence de champ électrique, le proton H_a est transféré en premier (de la pyrazole vers la guanidine), alors que le proton H_b est transféré de la guanidine vers la pyrazole en premier quand $F_z = +80 \times 10^{-4}$ ua.

4.2.4 Description géométrique, vibrationnelle et topologique de l'état de transition

Etant donné que l'état de transition est le point central de l'analyse du chemin de réaction, nous allons nous concentrer dans cette section sur l'évolution de ses propriétés géométriques, vibrationnelles et topologiques sous différentes valeurs d'intensité d'un champ électrique orienté de la pyrazole vers la guanidine.

Dans le Tableau 4-3, nous regroupons les paramètres géométriques principaux de l'état de transition de la réaction de DTP en fonction de l'intensité du champ.

$F_z (\times 10^{-4} \text{ ua})$	$r1(\text{\AA})$	$r2(\text{\AA})$	$r3(\text{\AA})$	$r4(\text{\AA})$	$R1(\text{\AA})$	$R2(\text{\AA})$
0	1,562	1,097	1,097	1,562	2,634	2,634
20	1,507	1,118	1,120	1,502	2,600	2,600
40	1,423	1,163	1,164	1,422	2,560	2,560
60	1,124	1,504	1,502	1,124	2,587	2,587
80	1,097	1,572	1,571	1,098	2,624	2,624

Tableau 4-3 4-4 Evolution des paramètres géométriques de l'état de transition de la réaction de double transfert de proton en phase gaz dans l'hétéro-dimère pyrazole-guanidine en fonction de l'intensité du champ électrique orienté dans le sens positif

Nous constatons que $r1 = r4$, $r2 = r3$ et $R1 = R2$ quelle que soit l'intensité du champ électrique appliqué. La distance $r1$ diminue de 1,562 à 1,097 Å, et la distance $r2$ augmente de 1,097 à 1,572 Å quand le champ électrique varie de 0 à 80×10^{-4} ua. Ainsi, pour $F_z = 0$, comme cela a déjà été dit plus haut, les deux protons H_a et H_b sont tous les deux plus proches de la guanidine que de la pyrazole (en accord avec le caractère de paire d'ions pyrazolate – guanidinium), tandis que pour $F_z = +80 \times 10^{-4}$ ua, les deux protons sont plus proches de la pyrazole que de la guanidine. Il est important de noter que la distance interatomique N...N ($R1 = R2$) passe par un minimum quand $F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua indiquant, pour cette valeur d'intensité de champ, une compression maximale des distances entre les atomes lourds.

L'évolution du moment dipolaire projeté sur l'axe z de la structure de l'état de transition en fonction de l'intensité du champ électrique est représentée sur la Figure 4-18.

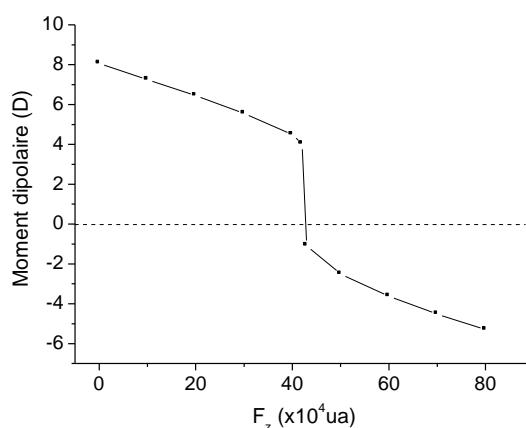


Figure 4-18 Evolution du moment dipolaire de l'état de transition de la réaction de double transfert de protons dans le complexe pyrazole-guanidine en fonction de l'intensité de l'OEEF positif appliqué.

Nous observons qu'autour de 40×10^{-4} ua, le moment dipolaire du système change de signe : dans la région $0 < F_z < 40 \times 10^{-4}$ ua le moment dipolaire est dirigé dans le même sens que le champ électrique (de la pyrazole vers la guanidine) et voit sa norme diminuer de moitié, passant de 8,0D à 4,0D. Ceci est cohérent avec une pyrazole ayant un caractère pyrazolate et une guanidine avec un caractère guanidinium. Puis, le moment dipolaire

change de sens dans la région $40 < F_z < 80 \times 10^{-4}$ ua, s'orientant de la guanidine vers la pyrazole. La norme du moment dipolaire augmente alors de 1,0 à 5,0 D lorsque l'intensité du champ croît de $+40 \times 10^{-4}$ ua à $+80 \times 10^{-4}$ ua

Le Tableau 4-5 regroupe les fréquences imaginaires caractéristiques de l'état de transition et les énergies d'activation calculées sous divers champs électriques positifs.

$F_z (\times 10^{-4} \text{ ua})$	$\omega (\text{cm}^{-1})$	$E_a (\text{kcal/mol})$
0	$61i$	10,9
20	$245i$	13,2
40	$885i$	15,1
60	$447i$	14,1
80	$104i$	12,1

Tableau 4-5 Fréquence imaginaire ω et énergie d'activation E_a en fonction de l'intensité de l'OEEF positif appliqué au complexe pyrazole – guanidine.

Ce tableau montre que la fréquence imaginaire augmente de $61i$ à $885i \text{ cm}^{-1}$ à mesure que l'intensité du champ électrique appliqué augmente de 0 à $+40 \times 10^{-4}$ ua. Pour des intensités de champ électrique entre $+40$ et $+80 \times 10^{-4}$ ua, la fréquence imaginaire diminue de $885i$ à $104i \text{ cm}^{-1}$. Plus la fréquence imaginaire est faible, plus le profil énergétique est aplati au niveau de l'état de transition (mécanisme TS-plateau). Cela s'accompagne d'un abaissement de l'énergie d'activation (E_a). Ainsi E_a vaut 15,1 kcal/mol quand le profil énergétique est le plus fin à $F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua et elle est abaissée à 12,1 kcal/mol quand $F_z = +80 \times 10^{-4}$ ua et à 10,9 kcal/mol quand $F_z = 0 \times 10^{-4}$ ua.

Pour mieux décrire le mode propre réactif caractéristique de l'état de transition, nous représentons sur la Figure 4-19 les vecteurs de déplacement associés pour deux intensités de champ particulières : $F_z = +40$ (profil énergétique de type Eckart) et $+80 \times 10^{-4}$ ua (profil énergétique de type TS-plateau).

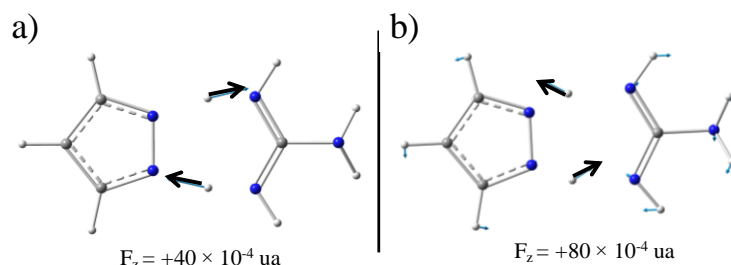


Figure 4-19 Vecteurs de déplacement associés au mode de vibration de fréquence imaginaire de l'état de transition du double transfert de protons dans le complexe pyrazole – guanidine lorsque $F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua (a) et lorsque $F_z = +80 \times 10^{-4}$ ua (b).

Cette figure montre que sous un OEEF de 40×10^{-4} ua orienté de la pyrazole vers la guanidine, les vecteurs de déplacement ne concernent pratiquement que les hydrogènes. En revanche, pour l'intensité de champ électrique $F_z = +80 \times 10^{-4}$ ua les atomes lourds sont également impliqués dans les vecteurs de déplacement, comme c'était le cas pour le mode propre réactif en l'absence de champ électrique. On peut donc avancer que le mouvement de bascule de la pyrazole par rapport à la guanidine et de la guanidine par rapport à la pyrazole est une caractéristique du mécanisme de la réaction de DTP lorsqu'il est du type TS-plateau.

Enfin pour décrire précisément la (dé)localisation des protons à l'état de transition, nous montrons les images des bassins issus de l'analyse topologique ELF pour les deux même valeurs de champ ($F_z = +40$ et $+80 \times 10^{-4}$ ua) sur la Figure 4-20.

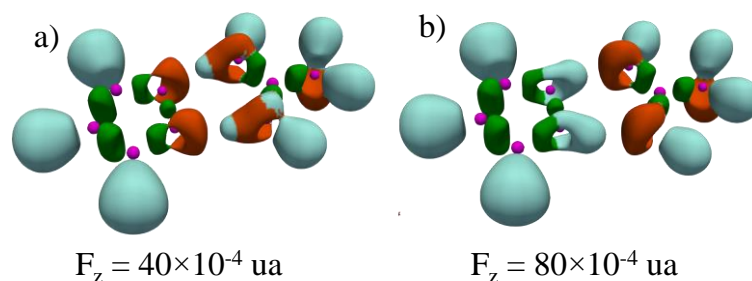


Figure 4-20 Images des bassins ELF de l'état de transition du double transfert de protons dans le système pyrazole – guanidine lorsque $F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua (a) et lorsque $F_z = +80 \times 10^{-4}$ ua (b).

Lorsque $F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua (profil énergétique de type Eckart), les deux protons H_a et H_b sont délocalisés entre les partenaires avec une population de seulement 0,3 e, indiquant ainsi que le proton H_a n'a pas encore été totalement transféré et le transfert du proton H_b a déjà commencé. Sous une intensité de champ $F_z = 80 \times 10^{-4}$ ua (profil énergétique TS-plateau), les deux protons sont localisés sur la pyrazole, c'est-à-dire que le transfert de H_b est achevé quand celui de H_a n'a même pas encore débuté. Cet état de transition est semblable à une pyrazole protonée en interaction avec une guanidine déprotonée.

4.2.5 Evolution topologique des liaisons chimiques le long de la coordonnée de réaction

Après avoir étudié l'effet d'un OEEF orienté de la pyrazole vers la guanidine sur le complexe réactif et sur l'état de transition de la réaction de DTP, nous allons maintenant caractériser l'évolution de la liaison chimique le long du chemin réactionnel, en nous plaçant dans le cadre de la théorie BET.

4.2.5.1 Cas de $F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua

L'évolution de la population électronique des bassins protonés engagés dans la réaction est représentée sur le graphique de la Figure 4-21 pour $F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua dans la région $\xi \in [-1,5 ; +1,5]$ amu^{1/2}.bohr.

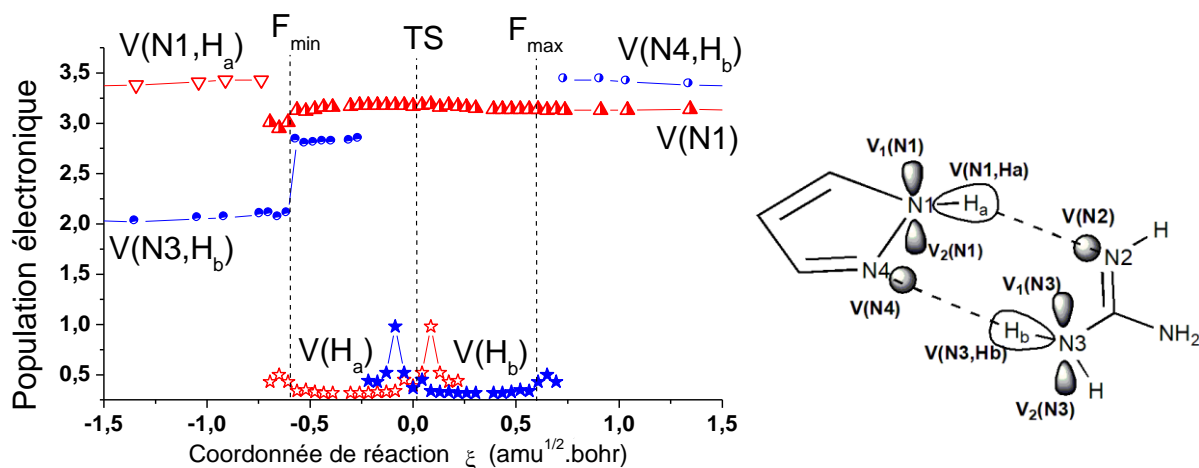


Figure 4-21 Evolution de la population des principaux bassins ELF le long de la coordonnée de réaction du double transfert de protons dans l'hétéro-dimère pyrazole-guanidine sous un OEEF orienté de la pyrazole vers la guanidine, tel que $F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua. Pour ne pas surcharger la figure, les populations de V(N4) et V(N2-Ha) ne sont pas représentées mais se retrouvent par symétrie des populations de V(N1) et V(N3-Hb) respectivement. La nomenclature utilisée pour les bassins ELF est rappelée sur le schéma de droite.

Le profil d'évolution topologique sous $F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua est assez similaire à celui caractéristique de la réaction en absence de champ électrique (voir Figure 4-11). Plusieurs différences sont à noter cependant :

- La largeur de la zone de l'état de transition diminue (de 3,4 à 1,3 amu^{1/2}.bohr) quand F_z varie de 0 à $+40 \times 10^{-4}$ ua.
- Les domaines d'existence des deux protons errants ne sont plus disjoints. Autrement dit, il existe une petite région dans laquelle les deux protons sont errants simultanément.

Le dernier point permet d'affirmer que le transfert des deux protons se produit de manière synchrone. La Figure 4-22 synthétise les domaines d'existence topologique des deux protons errants le long du chemin de réaction sous $F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua.

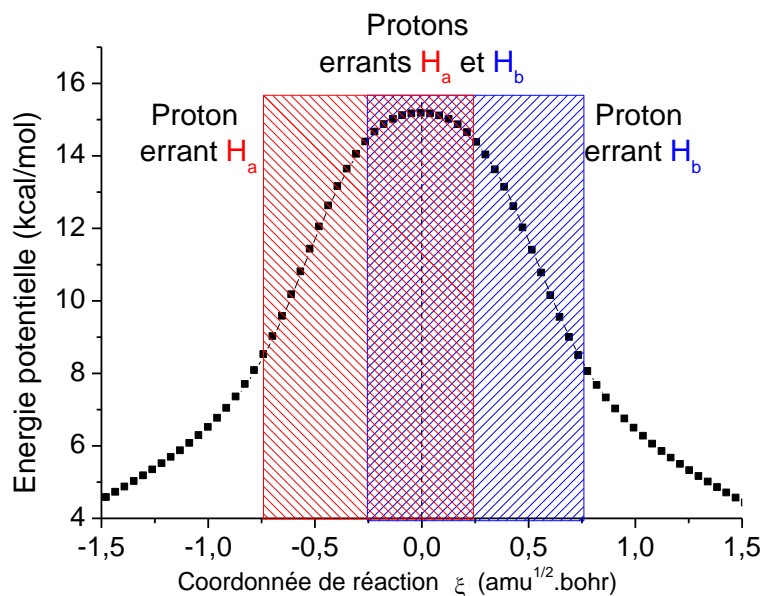


Figure 4-22 Synthèse graphique des domaines d'existence de proton errant le long de la coordonnée de réaction lorsque $F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua.

4.2.5.2 Cas de $F_z = +80 \times 10^{-4}$ ua

Pour confirmer l'inversion de l'ordre des transferts de protons sous $F_z = +80 \times 10^{-4}$ ua, nous étudions l'évolution topologique des liaisons chimiques le long du chemin de réaction. La Figure 4-23 montre l'évolution de la population électronique des bassins protonés engagés dans la réaction dans la région $\xi \in [-2,0 ; +2,0]$ amu^{1/2}.bohr.

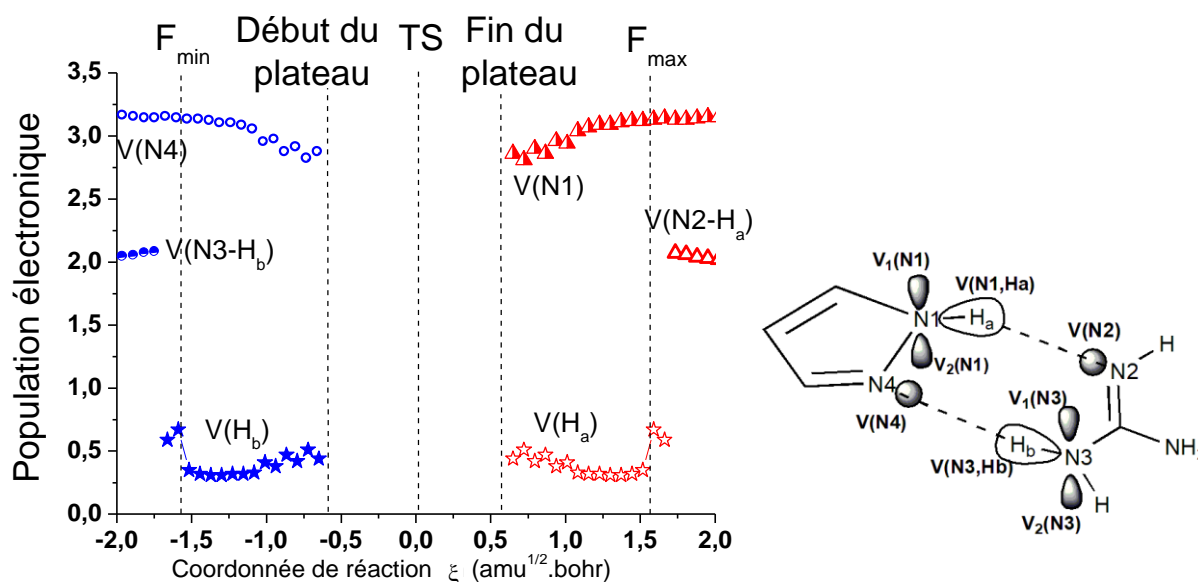


Figure 4-23 Evolution de la population des principaux bassins ELF le long de la coordonnée de réaction du double transfert de protons dans l'hétéro-dimère pyrazole-guanidine sous un OEEF orienté de la pyrazole vers la guanidine tel que $F_z = +80 \times 10^{-4}$ ua. La nomenclature utilisée pour les bassins ELF est rappelée sur le schéma de droite.

Encore une fois, le profil topologique le long du chemin de réaction est très similaire à celui calculé en absence de champ électrique. En effet, les domaines d'existence des protons

errants sont à nouveau disjointes. La seule différence majeure concerne l'ordre des transferts de protons. Le proton H_b est errant pendant la phase d'activation de la réaction dans la région $\xi \in [-1,5 ; -0,5]$ amu^{1/2}.bohr puis H_a est errant pendant la phase de relaxation, dans la région $\xi \in [+0,5 ; +1,5]$ amu^{1/2}.bohr. Le proton H_b est donc transféré avant le proton H_a , contrairement à ce qui se passe en l'absence de champ électrique.

La Figure 4-24 synthétise les domaines d'existence topologique des deux protons errants le long du chemin de réaction sous $F_z = +80 \times 10^{-4}$ ua.

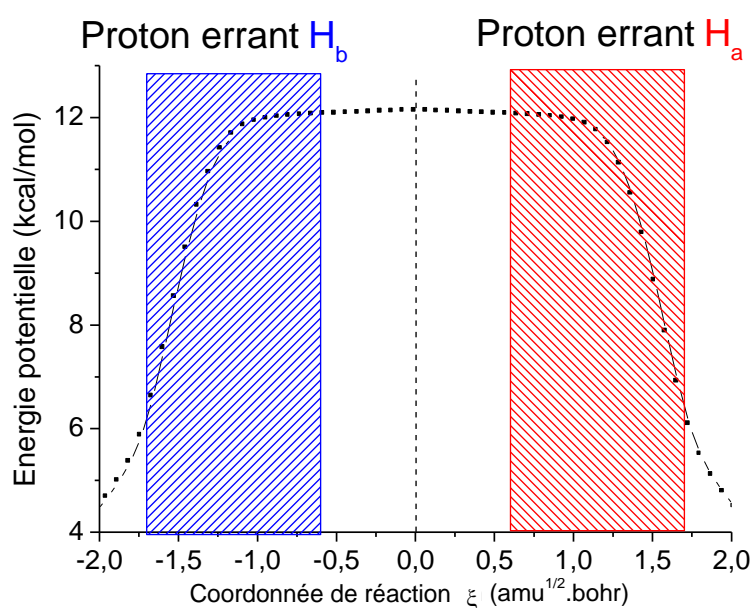


Figure 4-24 Synthèse graphique des domaines d'existence de proton errant le long de la coordonnée de réaction lorsque $F_z = +80 \times 10^{-4}$ ua.

Pour résumer, en comparant les domaines d'existence des protons errants H_a et H_b sous différentes intensités de champ électrique (Figure 4-25), il apparaît qu'un OEEF orienté de la pyrazole vers la guanidine retarde le transfert du proton H_a et avance celui du transfert du proton H_b . L'effet est d'autant plus marqué que l'intensité du champ électrique est élevée.

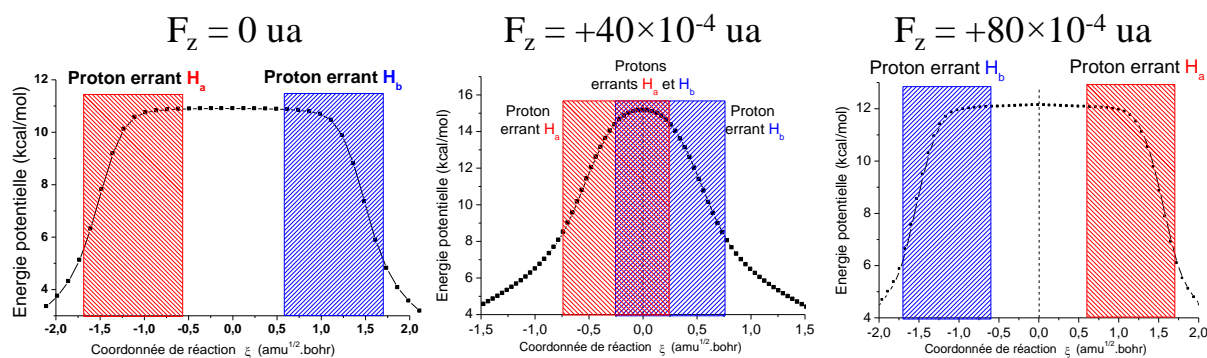


Figure 4-25 - Synthèse graphique des domaines d'existence de proton errant le long de la coordonnée de réaction lorsque (a) $F_z = 0$, (b) $F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua et (c) $F_z = +80 \times 10^{-4}$ ua.

Comme en l'absence de champ électrique les deux protons sont transférés de façon très asynchrone avec un transfert de H_a en avance sur celui de H_b , cela se traduit tout d'abord par une resynchronisation des deux transferts de protons (maximale lorsque $F_z \approx +40 \times 10^{-4}$ ua) puis par une désynchronisation avec inversion de l'ordre des deux transferts. Lorsque $F_z = +80 \times 10^{-4}$ ua le degré d'asynchronicité des deux transferts de proton est qualitativement similaire à celui observé en l'absence de champ, avec cette fois le transfert de H_b en avance sur celui de H_a .

4.3 Effet d'un champ électrique orienté de la guanidine vers la pyrazole

Nous avons également étudié le transfert de proton dans le système pyrazole–guanidine quand celui-ci est soumis à un champ électrique orienté de la guanidine vers la pyrazole. Compte-tenu de l'orientation de l'axe z dans notre étude, cela correspond donc à $F_z < 0$ (voir le Schéma 4-4). Comme précédemment, les intensités de champ électrique sont comprises entre 0 et -100×10^{-4} au.

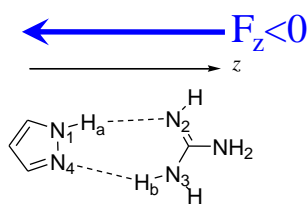


Schéma 4-4 Définition de l'orientation du champ électrique et du sens négatif sur la réaction de double transfert de proton dans l'hétéro-dimère pyrazole–guanidine.

4.3.1 Peut-on prédire les propriétés du système en interaction à partir des fragments isolés ?

Le Tableau 4-1 rassemble les valeurs du potentiel électrostatique aux quatre points critiques (V_a, V_a', V_b, V_b') ainsi que les différences de potentiel entre les sites opposés δV_a et δV_b .

F_z ($\times 10^{-4}$ ua)	V_a (kcal/mol)	V_b (kcal/mol)	$V_{a'}$ (kcal/mol)	$V_{b'}$ (kcal/mol)	δV_a (kcal/mol)	δV_b (kcal/mol)
0	49,9	-36,2	-43,1	29,3	93	65,5
-10	50,9	-35,6	-43,9	28,3	94,8	63,9
-20	52	-34,9	-44,6	27,4	96,6	62,3
-30	53	-34,2	-45,4	26,5	98,4	60,7
-40	54,1	-33,6	-46,2	25,5	100,3	59,1
-50	55,1	-32,9	-47	24,6	102,1	57,5
-60	56,2	-32,2	-47,7	23,6	103,9	55,8
-70	57,3	-31,5	-48,5	22,6	105,8	54,1
-80	58,4	-30,9	-49,3	21,8	107,7	52,7
-90	59,5	-30,1	-50,1	20,8	109,6	50,9
-100	60,6	-29,4	-50,9	20,0	111,5	49,4

Tableau 4-6 Valeurs de MESP des extrema de potentiel électrostatique et différence de potentiel des sites opposés δV_a et δV_b lorsque les réactifs, distants de 10 Å, sont soumis à un OEEF négatif.

Lorsque l'intensité du champ électrique orienté de la guanidine vers la pyrazole augmente, la différence de potentiel électrostatique δV_a augmente. Elle passe de 93,0 à 111,5 kcal/mol lorsque F_z passe de 0 à -100×10^{-4} ua. Ceci indique un renforcement de l'interaction hydrogène impliquant H_a . En revanche, δV_b diminue. La différence de potentiel passe de 65,5 à 49,4 kcal/mol quand l'intensité du champ varie de 0 à -100×10^{-4} ua. Cette variation indique une diminution de la force de l'interaction hydrogène impliquant H_b . La Figure 4-26 montre graphiquement l'évolution des deux paramètres δV_a et δV_b .

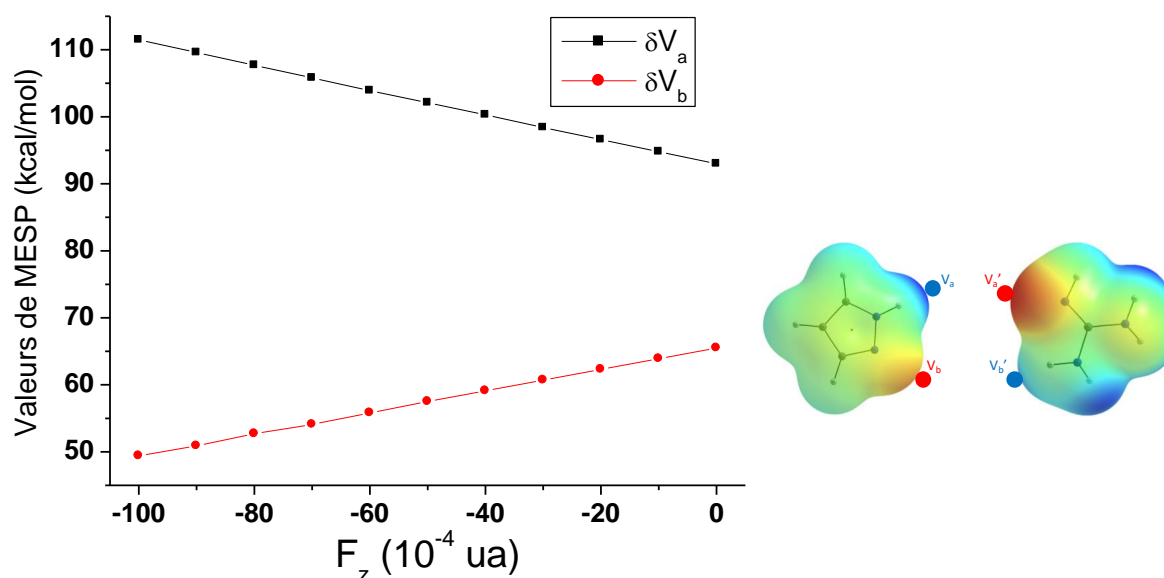


Figure 4-26 Evolution de δV_a et δV_b calculés sur les réactifs en interactions à 10 Å en fonction de l'intensité d'un champ électrique $F_z < 0$. La définition des potentiels V_a , V_b , $V_{a'}$ et $V_{b'}$ à partir desquels sont calculés δV_a et δV_b est rappelée sur le schéma de droite.

Nous remarquons que contrairement à ce qui se passe sous l'effet d'un champ positif, les deux courbes δV_a et δV_b ne se croisent pas. Au contraire, l'écart entre les valeurs de δV_a et δV_b

s'accroît lorsque l'intensité du champ électrique orienté de la guanidine vers la pyrazole ($F_z < 0$) augmente. On ne s'attend donc pas à une inversion de l'ordre de transfert des protons H_a et H_b sous l'effet d'un champ électrique tel que $F_z < 0$.

4.3.2 Structure géométrique du réactif

Les moments dipolaires des liaisons N- $H_{a/b}$ calculés pour le complexe réactif divergent aussi (voir la Figure 4-27). En effet, les moments dipolaires de liaison induits s'opposent au vecteur champ électrique. Ainsi le moment dipolaire $\vec{\mu}_{ind,a}$ de même sens que le moment dipolaire de la liaison N- H_a en l'absence de champ ($\vec{\mu}_{bond,a}$), conduit à exacerber le moment dipolaire de liaison $\vec{\mu}_{b,a}$ qui voit sa norme augmenter. Au contraire, le moment dipolaire induit $\vec{\mu}_{ind,b}$ de sens opposé au moment dipolaire de la liaison N- H_b en l'absence de champ ($\vec{\mu}_{bond,b}$), conduit à affaiblir le moment dipolaire de liaison $\vec{\mu}_{b,b}$ qui voit sa norme diminuer.

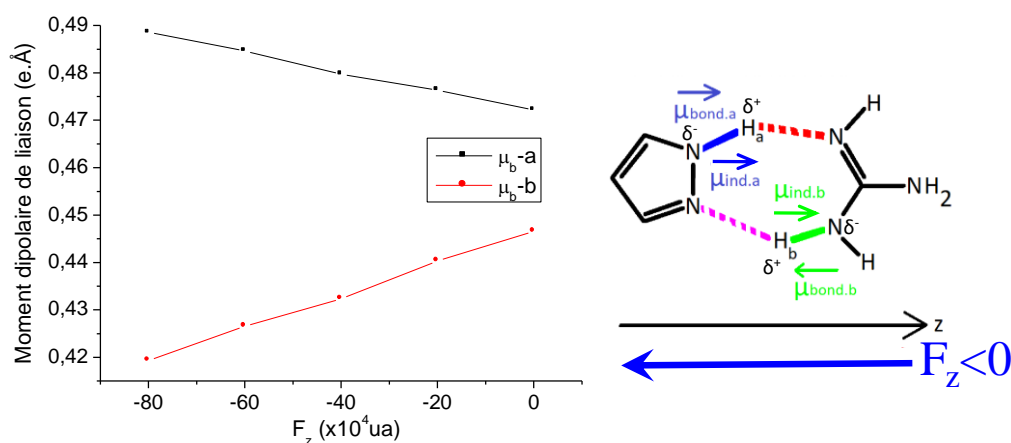


Figure 4-27 Evolution des moments dipolaires de liaison μ_{b-a} et de μ_{b-b} des réactifs en interaction en fonction du champ électrique négatif. La définition des composantes $\mu_{bond,a}$, $\mu_{bond,b}$, $\mu_{ind,a}$, et $\mu_{ind,b}$ est donnée sur le schéma de droite.

Cette première analyse de la réponse du complexe réactif nous amène à anticiper que sous l'effet d'un champ électrique orienté de la guanidine vers la pyrazole, la dissymétrie pré-existante dans le système pyrazole – guanidine pour transférer les protons H_a et H_b est exacerbée sous l'effet du champ.

Afin de confirmer cette idée, le Tableau 4-7 montre l'évolution de quelques paramètres géométriques caractéristiques de la structure du complexe réactif en fonction de l'intensité du champ électrique.

$F_z(\times 10^4)$ au	r1(Å)	r2(Å)	r3(Å)	r4(Å)	R1(Å)	R2(Å)
0	1,033	1,834	1,020	2,005	2,827	3,002
-20	1,039	1,793	1,017	2,061	2,799	3,054
-40	1,045	1,753	1,015	2,114	2,773	3,101
-60	1,054	1,712	1,013	2,157	2,746	3,139
-80	1,063	1,673	1,011	2,263	2,724	3,238
-100	1,072	1,642	1,008	2,524	2,710	3,481

Tableau 4-7 Evolution des paramètres géométriques du réactif dans l'hétéro-dimère pyrazole-guanidine en fonction de l'intensité du champ électrique orienté dans le sens négatif (de la guanidine vers la pyrazole).

Nous notons que les distances r1 et r3 varient très peu tandis que les distances r2 et r4 sont fortement affectées par l'effet du champ électrique. Nous constatons que r2 diminue et que r4 augmente de l'ordre du dixième d'angström, modifiant la force des deux liaisons hydrogènes : la liaison hydrogène représentée par r2 se renforce alors que celle représentée par r4 s'affaiblit. Quant à l'évolution de R1 et R2 en fonction du champ électrique, elle est uniquement guidée par l'évolution de la force des liaisons hydrogènes. Ainsi, sous l'effet d'un champ électrique orienté de la guanidine vers la pyrazole, le complexe réactif est, par rapport à la situation sans champ électrique, mieux préparé à transférer le proton H_a (liaison hydrogène correspondante davantage comprimée) et moins bien préparé à transférer le proton H_b (liaison hydrogène correspondante moins comprimée). Comme en l'absence de champ électrique le transfert du proton H_a se produit en avance par rapport à celui du proton H_b, on s'attend à ce que la situation soit encore plus marquée sous l'effet d'un champ électrique orienté de la guanidine vers la pyrazole.

4.3.3 Profils énergétiques

La Figure 4-28 présente l'évolution des profils d'énergie potentielle le long de la coordonnée de réaction du DTP lorsque le système pyrazole-guanidine est soumis à un OEEF orienté de la guanidine vers la pyrazole ($F_z < 0$).

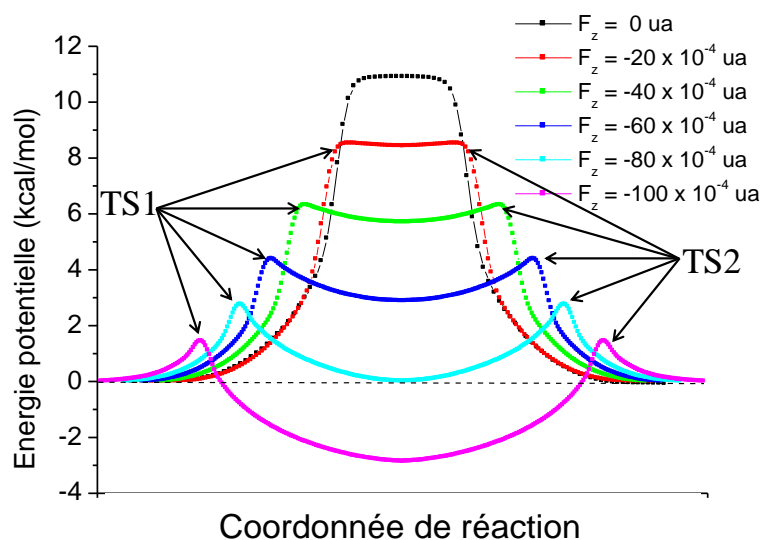


Figure 4-28 Evolution du profil d'énergie potentielle de la réaction de double transfert de proton dans le complexe pyrazole-guanidine en fonction de l'intensité du champ électrique appliqué dans le sens négatif (de la guanidine vers la pyrazole).

Nous remarquons que dès qu'un champ électrique est appliqué, un intermédiaire réactionnel apparaît sur le profil d'énergie potentielle. La réaction de DTP passe donc par deux états de transition successifs (TS1 et TS2). L'évolution énergétique du système sous le champ électrique est alors symétrique par rapport à l'intermédiaire réactionnel.

Nous constatons que plus le champ électrique est intense, plus l'énergie d'activation diminue, et surtout la stabilité de l'intermédiaire réactionnel augmente. Il faut noter que lorsque $F_z = -100 \times 10^{-4}$ ua l'intermédiaire réactionnel est même plus stable que le réactif ou le produit.

La surface d'énergie potentielle bidimensionnelle dans le plan formé par les deux coordonnées r_1 et r_3 pour $F_z = -80 \times 10^{-4}$ ua est présentée sur la Figure 4-29. Le long du chemin réactionnel, la distance r_1 augmente jusqu'à la formation de l'intermédiaire réactionnel ($r_1 = 1,8 \text{ \AA}$; $r_3 = 1,1 \text{ \AA}$) avec r_3 restant stable, indiquant le transfert de H_a . Le passage de l'intermédiaire au produit se traduit par une légère augmentation de la distance r_1 qui croît jusqu'à environ $2,0 \text{ \AA}$ mais surtout par une forte évolution de la distance r_3 qui augmente de $1,1 \text{ \AA}$ à $1,6 \text{ \AA}$ traduisant le transfert de H_b . Ces résultats sont semblables quelle que soit l'intensité de l'OEEF négatif.

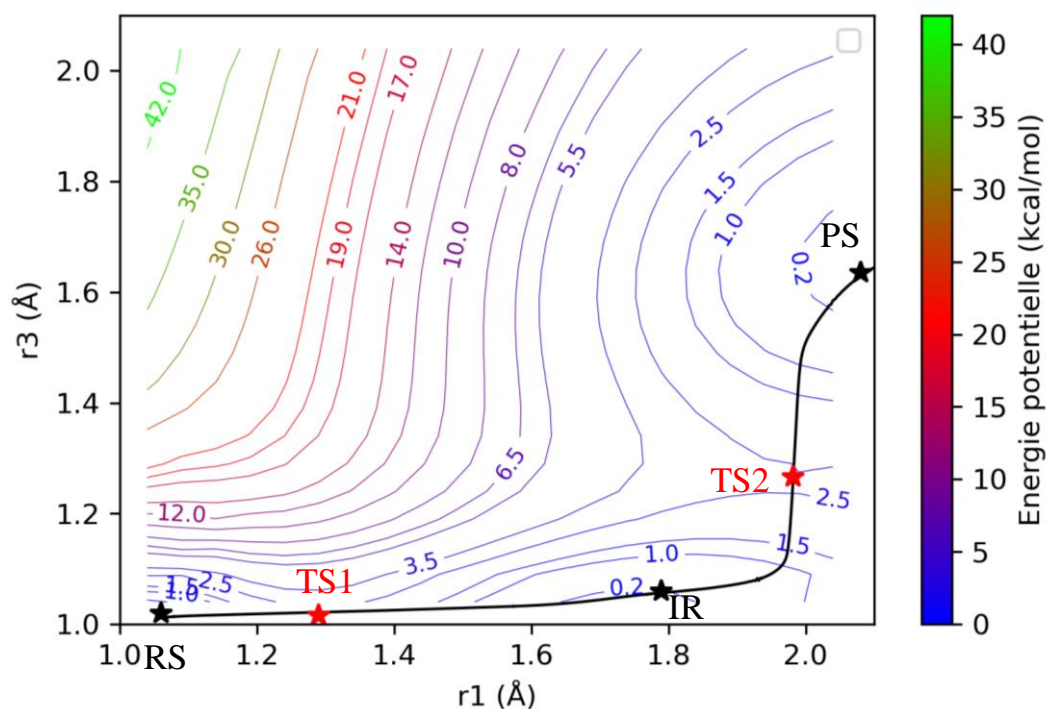


Figure 4-29 Isocourbes de la surface d'énergie potentielle de l'hétéro-dimère pyrazole-guanidine en phase gaz et sous un OEEF tel que $F_z = -80 \times 10^{-4}$ ua, représentées dans le plan (r_1 , r_3). Le chemin réactionnel de la réaction du double transfert de proton est mis en évidence par la courbe noire. Les étoiles noires représentent le réactif (RS), l'intermédiaire réactionnel (IR) et le produit (PS) et les rouges les deux états de transition (TS1 et TS2).

4.3.4 Description géométrique, vibrationnelle et topologique des états de transition

Le Tableau 4-8 montre l'évolution de quelques paramètres géométriques de la structure du premier état de transition (TS1) en fonction de l'intensité du champ électrique. L'état de transition TS2 étant similaire énergétiquement et géométriquement à une opération de symétrie près, nous n'étudierons que TS1.

$F_z(\times 10^4)$ au	$r_1(\text{Å})$	$r_2(\text{Å})$	$r_3(\text{Å})$	$r_4(\text{Å})$	$R_1(\text{Å})$	$R_2(\text{Å})$
0	1,562	1,097	1,097	1,562	2,634	2,634
-20	1,451	1,146	1,054	1,720	2,580	2,743
-40	1,381	1,191	1,038	1,813	2,557	2,815
-60	1,334	1,227	1,028	1,898	2,549	2,886
-80	1,291	1,266	1,021	1,982	2,548	2,960
-100	1,252	1,308	1,016	2,085	2,553	3,054

Tableau 4-8 Evolution de quelques paramètres géométriques de l'état de transition TS1 de la réaction de double transfert de proton en phase gaz dans l'hétéro-dimère pyrazole-guanidine en fonction de l'intensité du champ électrique orienté dans le sens négatif (de la guanidine vers la pyrazole).

Contrairement à l'évolution observée dans le cas d'un champ électrique $F_z > 0$, lorsque le champ électrique est orienté de la guanidine vers la pyrazole les distances r_2 et r_4 de l'état de transition TS(1) augmentent respectivement de 1,097 à 1,308 Å et de 1,562 à 2,085 Å lorsque le champ varie de 0 à -100×10^{-4} ua, tandis que r_1 diminue de 1,562 à 1,252 Å, traduisant des

transferts de protons de moins en moins avancés. On note que les distances r_1 et r_2 tendent à s'égaliser, ce qui traduit que le proton H_a est en cours de transfert (retardé par rapport à la situation sans champ). Quant à la distance r_3 , elle se rapproche de la valeur qu'elle prend dans le complexe réactif (transfert de H_b à peine entamé). Une autre différence notable entre les états de transition des deux mécanismes (concerté sous champ électrique positif et par étapes sous champ négatif) est la descente en symétrie : les TS des mécanismes concertés sont de symétrie C_{2v} ($R1 = R2$) tandis que ceux des mécanismes par étapes sont de symétrie C_s ($R1 \neq R2$).

Le Tableau 4-9 regroupe les fréquences imaginaires caractéristiques des états de transition TS(1) et les énergies d'activation calculées sous divers champs électriques négatifs.

$F_z (\times 10^{-4} \text{ ua})$	$\omega (\text{cm}^{-1})$	$E_a (\text{kcal/mol})$
0	$61i$	10,9
-20	$224i$	8,5
-40	$671i$	6,3
-60	$918i$	4,4
-80	$1024i$	2,8
-100	$1007i$	1,5

Tableau 4-9 Fréquence imaginaire ω de l'état de transition TS/TS1 et énergie d'activation E_a associée à l'étape élémentaire qu'il caractérise en fonction de l'intensité de l'OEEF négatif appliqué au complexe pyrazole – guanidine.

L'énergie d'activation diminue régulièrement de 10,9 à 1,5 kcal/mol quand l'intensité du champ varie de 0 à -100×10^{-4} ua. En même temps, la fréquence imaginaire augmente, à l'exception du cas où $F_z = -100 \times 10^{-4}$ ua pour lequel nous observons une petite irrégularité probablement causée par l'erreur de calcul de la courbure autour de l'état de transition. Le mode de vibration associé à la fréquence imaginaire dans les mécanismes par étapes concerne essentiellement le transfert d'un seul proton (H_a). L'analyse topologique montre l'existence d'un unique proton errant à l'état de transition (voir la Figure 4-30).

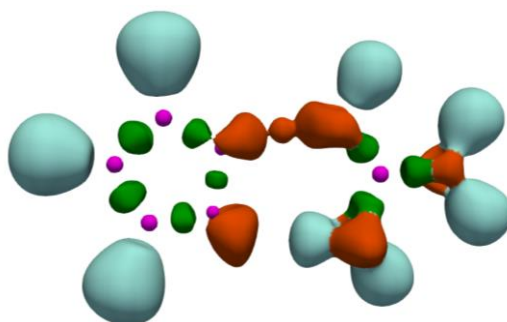


Figure 4-30 Image des bassins ELF de l'état de transition TS1 pour la réaction de double transfert de protons dans le système pyrazole – guanidine lorsque $F_z = -80 \times 10^{-4}$ ua avec $\eta = 0,85$.

4.3.5 Intermédiaires de réaction

La structure de l'intermédiaire réactionnel formé est représentée sur la Figure 4-31 dans le cas $F_z = -80 \times 10^{-4}$ ua. Il faut noter que cette structure géométrique est proche d'une pyrazole déprotonée en interaction avec une guanidine protonée : pyrazolate – guanidinium.

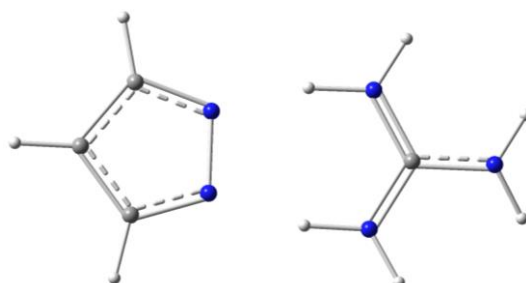


Figure 4-31 Géométrie de l'état de transition TS1 lorsque $F_z = -80 \times 10^{-4}$ ua, semblable à un anion pyrazolate en interaction avec un cation guanidinium.

Ce caractère zwitterionique de l'intermédiaire est clairement vérifié par l'image des bassins ELF présentée sur la Figure 4-32.

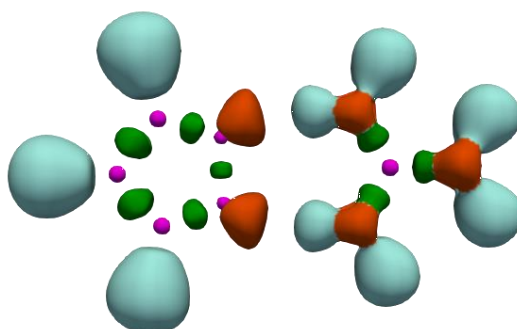


Figure 4-32 Image des bassins ELF de l'intermédiaire réactionnel lorsque $F_z = -80 \times 10^{-4}$ ua, avec $\eta = 0,85$.

Le Tableau 4-10 montre l'évolution de quelques paramètres géométriques de l'intermédiaire réactionnel avec l'intensité de l'OEEF.

$F_z(\times 10^4)$ au	r1(Å)	r2(Å)	r3(Å)	r4(Å)	R1(Å)	R2(Å)
-20	1.598	1.084	1.078	1.619	2.659	2.673
-40	1.650	1.070	1.068	1.659	2.696	2.703
-60	1.651	1.070	1.068	1.658	2.697	2.702
-80	1.743	1.050	1.050	1.743	2.772	2.771
-100	1.790	1.043	1.043	1.791	2.812	2.813

Tableau 4-10 Evolution des paramètres géométriques de l'intermédiaire réactionnel du transfert de protons en phase gaz dans l'hétéro-dimère pyrazole–guanidine en fonction de l'intensité du champ électrique orienté de la guanidine vers la pyrazole.

Nous constatons une très forte ressemblance géométrique entre l'intermédiaire réactionnel stabilisé par un OEEF $F_z = -20 \times 10^{-4}$ ua et l'état de transition formel calculé en absence de champ électrique en phase gaz (donné dans le Tableau 4-3). Plus l'intensité du

champ varie de -20 à -100×10^{-4} ua, plus les partenaires pyrazolate et guanidinium se retrouve éloignés l'un de l'autre comme le montre l'augmentation des liaisons hydrogène r1 et r4 passant d'environ $1,60$ à $1,80$ Å. Simultanément, les distances R1 et R2 (séparations N...N) augmentent de l'ordre du dixième d'angström.

Le Tableau 4-11 regroupe les énergies d'activation et d'isomérisation lorsque le champ appliqué varie de 0 à -100×10^{-4} ua.

F_z ($\times 10^{-4}$ ua)	E_a (kcal/mol)	ΔH (kcal/mol)
0	10,9	Ø
-20	8,5	$\approx 8,5$
-40	6,3	5,7
-60	4,4	2,9
-80	2,8	0,0
-100	1,5	-2,8

Tableau 4-11 Energie d'activation (E_a) et l'énergie d'isomérisation (ΔH) en fonction de l'intensité de l'OEEF appliquée dans le sens négatif.

Pour des intensités de champ électrique $F_z \in]0 ; -40 \times 10^{-4}]$ ua, la barrière de retour est trop faible (\leq énergie thermique) pour que l'intermédiaire réactionnel puisse être observé expérimentalement. En revanche, à partir de 60×10^{-4} ua la barrière énergétique de retour étant $\geq 1,5$ kcal/mol, l'intermédiaire réactionnel pourrait être observé expérimentalement. Pour $F_z \leq -80 \times 10^{-4}$ ua, la réaction est d'abord athermique, puis devient exothermique.

4.4 Prédiction de l'asynchronicité

La liaison hydrogène est traditionnellement représentée sous la forme $D-H \cdots A$, où $D-H$ est le donneur de liaison hydrogène (donneur de proton) et A l'accepteur. Dans le cadre de la théorie NBO (Natural Bond Orbital), la liaison hydrogène est considérée comme faisant partie d'un modèle plus large « donneur-accepteur », suivant lequel, le donneur (accepteur de liaison hydrogène) est caractérisé par une orbitale HOMO (équivalente à la paire libre de Lewis) et l'accepteur par une orbitale antiliante localisée sur le donneur de liaison hydrogène (acide de Lewis). Dans ce modèle, l'énergie de la délocalisation calculée comme la perturbation au second ordre représente la force de la liaison hydrogène.^{16,17}

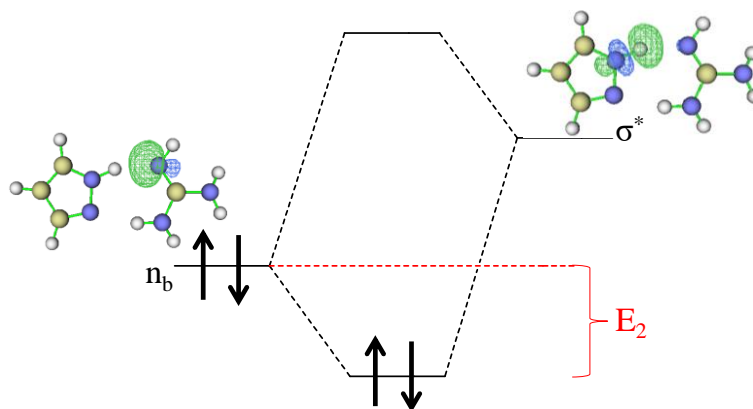


Figure 4-33 Illustration de l'interaction stabilisante entre une NBO occupée de la guanidine (n_b) et une autre vide de la pyrazole (σ^*) dont l'énergie est mesurée par E_2 .

Du point de vue de la topologie ELF, la force d'une liaison hydrogène peut être caractérisée par les caractéristiques topologiques au point critique de l'interaction non-covalente représentée sur la Figure 4-34. Le point d'interaction représente le point de contact entre le bassin protoné, $V(D-H)$, et le bassin de paire libre de l'accepteur $V(A)$.

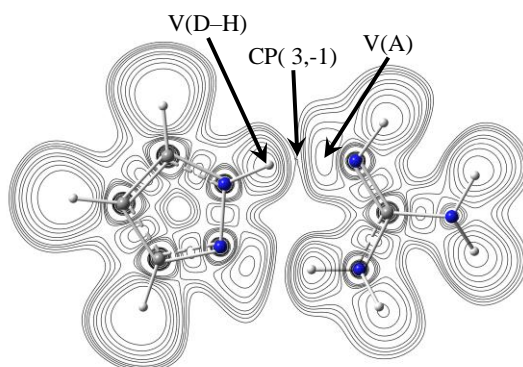


Figure 4-34 Isocourbes 2D de ELF dans le complexe pyrazole–guanidine et illustration du point critique de liaison non-covalente $CP(3,-1)$ entre les bassins $V(D-H)$ de la pyrazole et $V(A)$ de la guanidine.

Dans l'espace topologique, le point d'interaction est un point selle d'ordre 2 caractérisé par deux valeurs propres négatives. Il a été montré que la bifurcation cœur–valence de la fonction ELF en ce point permet de classifier les interactions de liaisons hydrogènes.^{18–20} Nous utilisons dans ce travail, la valeur de la fonction ELF au point de contact entre $V(D-H)$ et $V(A)$ pour estimer la force de l'interaction.

4.4.1 Doubles liaisons hydrogène décrites par la théorie NBO et la bifurcation ELF

Dans le cadre de la théorie NBO, nous définissons les deux liaisons hydrogènes par deux grandeurs énergétiques (voir la Figure 4-35) :

- $E_2(G \rightarrow P)$ qui représente la stabilisation énergétique pour laquelle la pyrazole est donneuse de proton.

- $E_2(\text{P} \rightarrow \text{G})$ qui représente la stabilisation énergétique pour laquelle la guanidine est donneuse de proton.

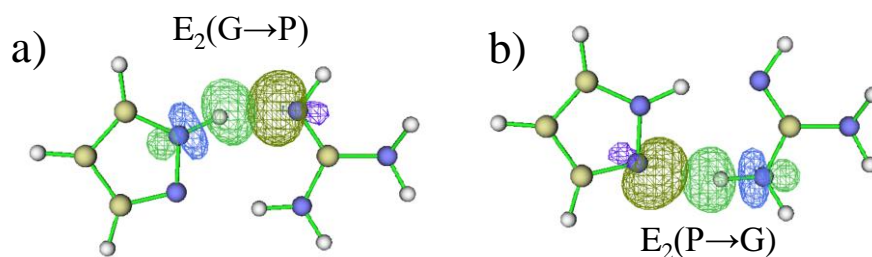


Figure 4-35 Illustration des orbitales NBO stabilisantes dans le complexe pyrazole – guanidine. Lorsque la pyrazole est donneuse de proton (a) et lorsque la guanidine est donneuse de proton (b).

En absence de champ électrique, les deux grandeurs énergétiques sont $E_2(\text{G} \rightarrow \text{P}) = 28,7$ et $E_2(\text{P} \rightarrow \text{G}) = 13,4$ kcal/mol, indiquant que la liaison hydrogène $\text{N1-H}_a \cdots \text{N2}$ est plus forte que $\text{N3-H}_b \cdots \text{N4}$. Afin de proposer un descripteur pour quantifier l'asynchronicité, nous introduisons $\delta E_2 = E_2(\text{P} \rightarrow \text{G}) - E_2(\text{G} \rightarrow \text{P})$.

Selon la bifurcation de la fonction ELF, nous définissons les deux liaisons hydrogènes par deux grandeurs topologiques (voir la Figure 4-36) :

- La première ($\eta^1_{vv'}$) correspond à la valeur de la fonction ELF au point de contact entre le bassin protoné $V(\text{N1-H}_a)$ de la pyrazole et du bassin monosynaptique de la guanidine $V(\text{N2})$.
- La seconde ($\eta^2_{vv'}$) correspond à la valeur de la fonction ELF au point de contact entre le bassin protoné $V(\text{N3-H}_b)$ de la guanidine et le bassin monosynaptique de la pyrazole $V(\text{N4})$.

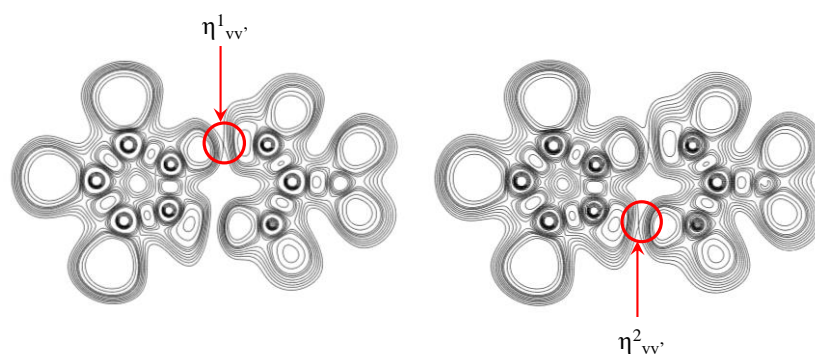


Figure 4-36 Isocourbes 2D de ELF dans le dimère le complexe pyrazole-guanidine et définition des deux points critiques de liaisons non-covalentes : $\eta^1_{vv'} = 0,20$, et $\eta^2_{vv'} = 0,12$.

Afin de proposer un descripteur de l'asynchronicité des deux transferts de proton, nous sommes intéressés à la différence entre les deux valeurs de la fonction ELF aux points

critiques de liaisons non covalentes définie de la manière suivante : $\delta\eta = \eta^1_{vv'} - \eta^2_{vv'}$. En absence de champ électrique, les valeurs de la fonction ELF aux points critiques sont $\eta^1_{vv'} = 0,20$ et $\eta^2_{vv'} = 0,12$, conduisant à $\delta\eta = 0,08$.

4.4.2 Effet de champ électrique sur les liaisons hydrogènes évalué par les deux descripteurs

Le Tableau 4-12 regroupe l'ensemble des valeurs des paramètres topologiques (issus de l'analyse ELF) et énergétiques (issus de l'analyse NBO) calculés sur la structure du complexe réactif en fonction de l'intensité du champ électrique appliqué (F_z variant de +100 à -100×10^{-4} ua). L'énergie d'activation de la réaction de DTP (1^{ère} étape seulement pour les réactions par étapes) y est également indiquée.

F_z ($\times 10^4$ au)	ELF: $\eta_{vv'}$		NBO: E_2 (kcal/mol)		ELF: $\delta\eta$	NBO: δE_2 (kcal/mol)	E_a (kcal/mol)
	$\eta^1_{vv'}$	$\eta^2_{vv'}$	$E_{2(G \rightarrow P)}$	$E_{2(P \rightarrow G)}$			
100	0,092	0,203	9,50	27,63	-0,111	-18,13	10,4
80	0,111	0,190	12,90	24,78	-0,079	-11,88	12,1
70	0,122	0,181	14,68	23,38	-0,059	-8,70	13,1
60	0,134	0,169	16,44	20,90	-0,035	-4,46	14,1
50	0,142	0,161	18,32	19,82	-0,019	-1,50	15
40	0,152	0,151	20,08	18,43	0,001	1,65	15,1
30	0,165	0,143	21,95	17,17	0,022	4,78	14,2
20	0,175	0,135	23,78	15,83	0,040	7,95	13,2
10	0,185	0,131	26,43	14,67	0,054	11,76	12
0	0,200	0,123	28,73	13,37	0,077	15,36	10,9
-20	0,222	0,107	33,96	10,97	0,115	22,99	8,5
-30	0,235	0,098	36,48	9,87	0,137	26,61	7,4
-40	0,251	0,09	39,32	8,93	0,161	30,39	6,3
-50	0,265	0,086	42,62	8,27	0,179	34,35	5,3
-60	0,278	0,077	46,28	8,14	0,201	38,14	4,4
-80	0,310	0,061	54,00	6,22	0,249	47,78	2,8
-100	0,350	0,045	64,01	4,42	0,305	59,59	1,5

Tableau 4-12 Descripteurs ELF et NBO caractérisant la force des liaisons hydrogènes entre la pyrazole et la guanidine soumises à un OEEF orienté selon l'axe de transfert des protons.

Lorsque le champ électrique varie de $F_z = 0$ à -100×10^{-4} ua, les descripteurs $\delta\eta$ et δE_2 augmentent ($\delta\eta$ varie de 0,077 à 0,305 et δE_2 varie de 13,36 à 59,59 kcal/mol), indiquant une

intensification de l'écart entre les forces d'interaction des deux liaisons hydrogènes. Ces changements annoncent la conversion du mécanisme TS-plateau en mécanisme par étapes.

En revanche, lorsque l'intensité du champ évolue de $F_z = 0$ à $+40 \times 10^{-4}$ ua, les deux descripteurs diminuent et s'approchent de 0 ($\delta\eta$ varie de 0,077 à 0,001 et δE_2 varie de 13,36 à 1,65 kcal/mol). Autrement dit, autour de $F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua les deux liaisons hydrogènes sont de forces semblables ce qui est caractéristique d'un transfert presque synchrone.

Pour des intensités de champ supérieures à $F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua, les deux descripteurs deviennent négatifs, c'est-à-dire que les forces des interactions hydrogènes s'inversent, conduisant à l'inversion de l'ordre des protons transférés par un mécanisme asynchrone (voire par étapes).

La Figure 4-37 montre l'évolution des descripteurs $\delta\eta$ et δE_2 en fonction de l'intensité et du sens de l'OEEF. Nous constatons une forte corrélation linéaire entre les deux descripteurs et l'intensité du champ appliqué ($R^2_{\delta\eta} = 0,997$ et $R^2_{\delta E_2} = 0,993$).

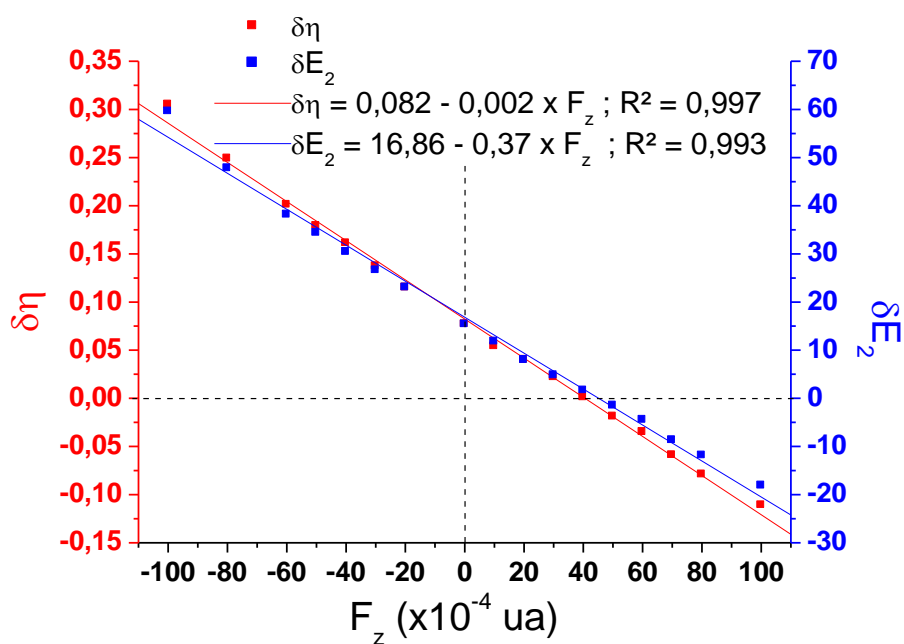


Figure 4-37 Evolution de $\delta\eta$ et de δE_2 en fonction de l'intensité et du sens de l'OEEF appliqué.

4.4.3 Quantification de l'asynchronicité

La variation de l'énergie d'activation de la réaction (E_a) en fonction de $\delta\eta$ est présentée sur la Figure 4-38.

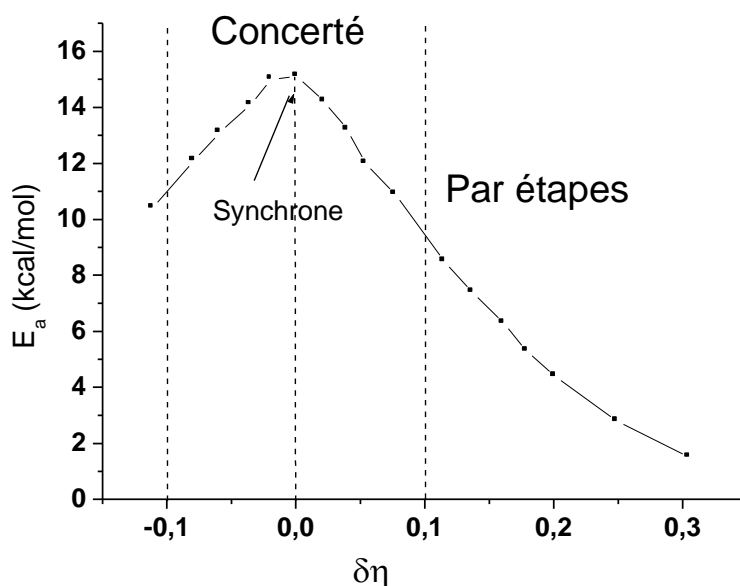


Figure 4-38 Evolution de l'énergie d'activation en fonction de $\delta\eta$ calculés sur l'hétéro-dimère pyrazole–guanidine sous différentes intensités de champ électrique.

L'évolution de l'énergie d'activation en fonction du descripteur $\delta\eta$ correspond parfaitement à une courbe lorentzienne d'équation $E_a = E_a^0 + \frac{2A}{\pi} \frac{\omega}{4(\delta\eta)^2 + \omega^2}$ avec le décalage $E_a^0 = -1,82$ kcal/mol, l'aire sous la courbe lorentzienne $A = 8,47$ kcal/mol, et la largeur à la mi-hauteur $\omega = 0,33$ dont le coefficient de corrélation est de $R^2 = 0,997$.

Il est intéressant de noter que l'énergie d'activation est maximale à 15,1 kcal/mol quand $\delta\eta \cong 0,0$ et que les transferts de protons sont presque parfaitement synchrones. L'asynchronicité apparaît lorsque $\delta\eta \neq 0,0$, et simultanément, l'énergie d'activation diminue. Nous constatons graphiquement que le mécanisme concerté se produit lorsque $\delta\eta \in [-0,1; +0,1]$, et que le mécanisme par étapes est caractérisé $|\delta\eta| > 0,1$.

4.5 Conclusion

La réaction de double transfert de protons dans le complexe pyrazole–guanidine en phase gaz en absence de champ électrique présente plusieurs particularités, comparée à une réaction de double transfert de proton modèle telle que celle pouvant se produire dans le dimère d'acide formique. En accord avec les données présentes dans la littérature, nous avons confirmé et caractérisé (en particulier par l'analyse topologique de la fonction ELF) que chacun des deux protons est transféré à l'une des deux extrémités du plateau, caractéristique d'une réaction très fortement asynchrone.

Nous avons montré que l'introduction d'un champ électrique permet d'une part de modifier l'énergie d'activation de la réaction comme attendu, et d'autre part de modifier le degré d'asynchronicité de la réaction.

Un OEEF orienté de la pyrazole vers la guanidine retarde le transfert du proton de la pyrazole vers la guanidine (H_a) et avance le transfert du proton de la guanidine vers la pyrazole (H_b). Compte-tenu des caractéristiques de la réaction en l'absence de champ (H_a transféré en avance par rapport à H_b), cela inhibe la réaction en resynchronisant les transferts de proton jusqu'à une valeur de champ limite ($F_z \cong +40 \times 10^{-4}$ ua). À cette intensité de champ, les forces des deux liaisons hydrogènes du réactif sont semblables. Au-delà de cette limite, l'OEEF est un catalyseur et abaisse l'énergie d'activation en accroissant l'asynchronicité. L'ordre de transfert des deux protons est alors inversé par rapport à la situation sans champ électrique.

Un OEEF orienté de la guanidine vers la pyrazole exacerbe la polarisation naturelle de la liaison $N1-H_a$ de la pyrazole, augmentant ainsi son acidité. L'effet sur la liaison $N3-H_b$ est opposé. Ceci a un effet catalytique uniquement. L'apparition d'un intermédiaire réactionnel zwitterionique résultant d'un simple transfert de proton montre que la réaction initialement concertée est convertie en réaction par étapes dans de telles conditions. Plus l'OEEF est intense, plus l'intermédiaire réactionnel est stabilisé.

Nous avons vérifié que la description proposée par l'analyse topologique de la fonction ELF est en parfait accord avec les prédictions issues de l'analyse énergétique dans le cadre de la théorie NBO. En particulier, nous avons montré que la valeur de la fonction ELF au point critique de la liaison non covalente est un descripteur topologique fiable pour évaluer la force de la liaison hydrogène et prédire le comportement asynchrone de la réaction.

Références

- (1) Schweiger, S.; Rauhut, G. Plateau Reactions: Double Proton-Transfer Processes with Structureless Transition States. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107* (45), 9668–9678. <https://doi.org/10.1021/jp0350060>.
- (2) Göbel, M.; Klapötke, T. M. First Structural Characterization of Guanidine, $\text{HN}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$. *Chem. Commun.* **2007**, No. 30, 3180. <https://doi.org/10.1039/b705100j>.
- (3) Yamada, T.; Liu, X.; Englert, U.; Yamane, H.; Dronskowski, R. Solid-State Structure of Free Base Guanidine Achieved at Last. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (23), 5651–5655. <https://doi.org/10.1002/chem.200900508>.
- (4) Schmidt, A.; Dreger, A. Recent Advances in the Chemistry of Pyrazoles. Properties, Biological Activities, and Syntheses. *COC* **2011**, *15* (9), 1423–1463. <https://doi.org/10.2174/138527211795378263>.
- (5) Clark, T.; Politzer, P.; Murray, J. S. Correct Electrostatic Treatment of Noncovalent Interactions: The Importance of Polarization. *WIREs Comput Mol Sci* **2015**, *5* (2), 169–177. <https://doi.org/10.1002/wcms.1210>.
- (6) Brinck, T.; Borrfors, A. N. Electrostatics and Polarization Determine the Strength of the Halogen Bond: A Red Card for Charge Transfer. *Journal of Molecular Modeling* **2019**, *25* (5), 125.
- (7) Yepes, D.; Munarriz, J.; Daniel l'Anson; Contreras-Garcia, J.; Jaque, P. Real-Space Approach to the Reaction Force: Understanding the Origin of Synchronicity/Nonsynchronicity in Multibond Chemical Reactions. *J. Phys. Chem. A* **2020**, *124* (10), 1959–1972. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.9b10508>.
- (8) Toro-Labbé, A. Characterization of Chemical Reactions from the Profiles of Energy, Chemical Potential, and Hardness. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103* (22), 4398–4403. <https://doi.org/10.1021/jp984187g>.
- (9) Helgaker, T.; Uggerud, E.; Jensen, H. J. Aa. Integration of the Classical Equations of Motion on Ab Initio Molecular Potential Energy Surfaces Using Gradients and Hessians: Application to Translational Energy Release upon Fragmentation. *Chemical Physics Letters* **1990**, *173* (2–3), 145–150. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(90\)80068-O](https://doi.org/10.1016/0009-2614(90)80068-O).
- (10) Uggerud, E.; Helgaker, T. Dynamics of the Reaction $\text{CH}_2\text{OH} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CHO} + \text{H}_2$. Translational Energy Release from Ab Initio Trajectory Calculations. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (11), 4265–4268. <https://doi.org/10.1021/ja00037a033>.
- (11) Arabi, A. A.; Matta, C. F. Effects of External Electric Fields on Double Proton Transfer Kinetics in the Formic Acid Dimer. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13* (30), 13738. <https://doi.org/10.1039/c1cp20175a>.
- (12) Ivanov, S. D.; Grant, I. M.; Marx, D. Quantum Free Energy Landscapes from Ab Initio Path Integral Metadynamics: Double Proton Transfer in the Formic Acid Dimer Is Concerted but Not Correlated. *The Journal of Chemical Physics* **2015**, *143* (12), 124304. <https://doi.org/10.1063/1.4931052>.
- (13) Liu, H.; Cao, J.; Bian, W. Double Proton Transfer in the Dimer of Formic Acid: An Efficient Quantum Mechanical Scheme. *Front. Chem.* **2019**, *7*, 676. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00676>.
- (14) Krokidis, X.; Vuilleumier, R.; Borgis, D.; Silvi, B. A Topological Analysis of the Proton Transfer in H_5O^+ . *Molecular Physics* **1999**, *96* (2), 265–273. <https://doi.org/10.1080/00268979909482959>.
- (15) Krokidis, X.; Goncalves, V.; Savin, A.; Silvi, B. How Malonaldehyde Bonds Change during Proton Transfer. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102* (26), 5065–5073. <https://doi.org/10.1021/jp9734282>.

- (16) Weinhold, F.; Klein, R. A. What Is a Hydrogen Bond? Mutually Consistent Theoretical and Experimental Criteria for Characterizing H-Bonding Interactions. *Molecular Physics* **2012**, *110* (9–10), 565–579. <https://doi.org/10.1080/00268976.2012.661478>.
- (17) Weinhold, F.; Klein, R. A. What Is a Hydrogen Bond? Resonance Covalency in the Supramolecular Domain. *Chem. Educ. Res. Pract.* **2014**, *15* (3), 276–285. <https://doi.org/10.1039/C4RP00030G>.
- (18) Silvi, B. The Relevance of the ELF Topological Approach to the Lewis, Kossel, and Langmuir Bond Model. In *The Chemical Bond II: 100 Years Old and Getting Stronger*; Springer International Publishing: Cham, 2016; pp 213–247.
- (19) Fuster, F.; Silvi, B. Does the Topological Approach Characterize the Hydrogen Bond? *Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta)* **2000**, *104* (1), 13–21. <https://doi.org/10.1007/s002149900100>.
- (20) Krokidis, X.; Silvi, B.; Alikhani, M. E. Topological Characterization of the Isomerization Mechanisms in XNO (X=H, Cl). *Chemical Physics Letters* **1998**, *292* (1–2), 35–45. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(98\)00650-2](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(98)00650-2).

Chapitre 5 Les mécanismes limites sous champ électrique

5.1 Mécanisme concerté synchrone : le dimère d'acide formique

L'acide formique (HCOOH) est le plus petit et le plus simple des acides carboxyliques. Il est très présent dans la nature^{1,2} et occupe une place importante au cœur de la chimie du vivant comme bloc de construction des biomolécules.³⁻⁵ C'est aussi une molécule étudiée dans le cadre du stockage d'hydrogène.^{6,7}

L'interaction entre deux molécules d'acide formique conduit à la formation de plusieurs isomères de structures différentes.⁸ L'isomère le plus stable est de structure centrosymétrique (C_{2v}) dont les deux liaisons hydrogènes sont équivalentes (voir la Figure 5-1).

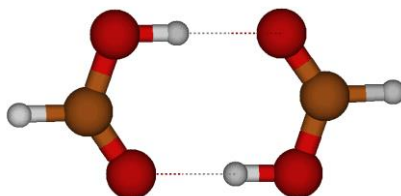


Figure 5-1 Dimère d'acide formique stabilisé par deux liaisons hydrogènes (en pointillé).

5.1.1 Le mécanisme en l'absence de champ électrique

Des études spectroscopiques et de dynamique quantique réalisées au cours de la dernière décennie ont confirmé que la réaction de DTP dans cet isomère appartient à la famille des mécanismes concertés synchrones.⁸⁻¹¹ En accord avec la symétrie du dimère, la réaction de DTP conduit à la formation d'un produit parfaitement identique au réactif (dimères dégénérés).

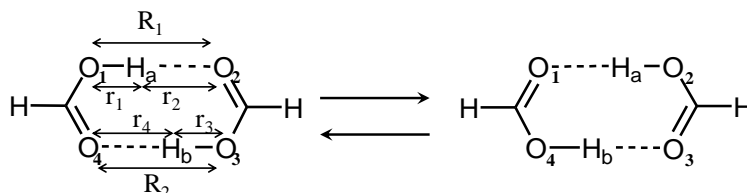


Schéma 5-1- Equilibre chimique du double transfert de protons dans le dimère d'acide formique et définition des distances r_1 , r_2 , r_3 , r_4 , R_1 et R_2 .

Pour des raisons d'homogénéité nous avons reproduit au niveau ω B97X-D/6-311++G(2d,2p) les résultats issus de la littérature concernant la réaction de DTP du dimère d'acide formique en phase gaz.^{12,13} Les principales caractéristiques géométriques du réactif et

de l'état de transition sont résumées sur la Figure 5-2 qui précise également l'énergie relative de l'état de transition par rapport au réactif ($E_a = 7,4$ kcal/mol) ainsi que la valeur de sa fréquence imaginaire ($\omega = 1311i$ cm⁻¹).

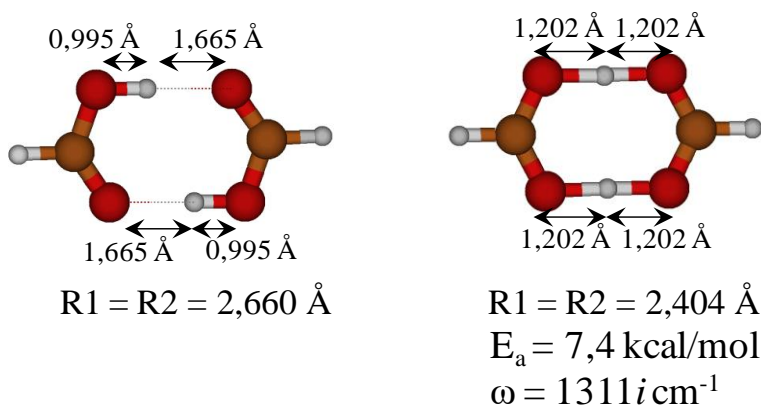


Figure 5-2 Géométrie du réactif et de l'état de transition de la réaction de double transfert de protons dans le dimère d'acide formique en phase gaz et en l'absence de champ électrique (ω B97X-D/6-311++G(2d,2p)) Quelques informations énergétiques et vibrationnelles sont également précisées.

Les profils de force de réaction (F) et de constante de force (κ), représentés sur la Figure 5-3, sont caractéristiques des mécanismes concertés synchrones. En effet, le profil de force de réaction ne présente que 2 extrema locaux et le profil de constante de force qu'un seul minimum dans la région de l'état de transition.^{14,15}

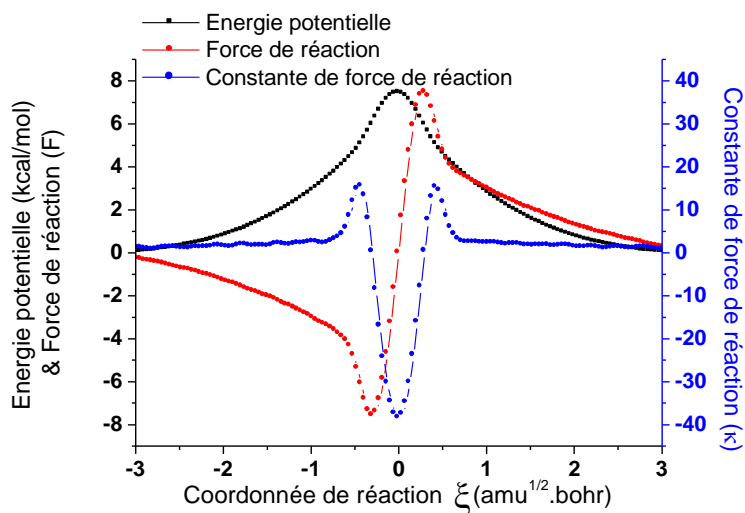


Figure 5-3 - Profils de réaction de la réaction de double transfert de proton dans le dimère d'acide formique (énergie potentielle, force de réaction et constante de force de réaction) en phase gaz et en l'absence de champ électrique.

Sur la Figure 5-4 sont représentées quelques isocourbes de la surface d'énergie potentielle dans le plan (r_1, r_3). On notera que compte-tenu de la définition des paramètres r_1 et r_3 , le transfert du proton H_a se traduit par une augmentation de r_1 tandis que celui de H_b se traduit par une augmentation de r_3 . Trois points critiques sont repérés sur cette surface : les

deux minima correspondant au dimère réactif ($r_1 = 1.0 \text{ \AA}$, $r_3 = 1.0 \text{ \AA}$) et au dimère produit ($r_1 = 1.65 \text{ \AA}$, $r_3 = 1.65 \text{ \AA}$) et un point selle d'ordre 1 ($r_1 = 1.20 \text{ \AA}$, $r_3 = 1.20 \text{ \AA}$) correspondant à l'état de transition. Le chemin de réaction forme une droite dans le plan (r_1 , r_3), telle que tout le long du chemin, $r_1 = r_3$. Ceci signifie que les deux transferts de proton ont le même avancement tout le long du chemin.

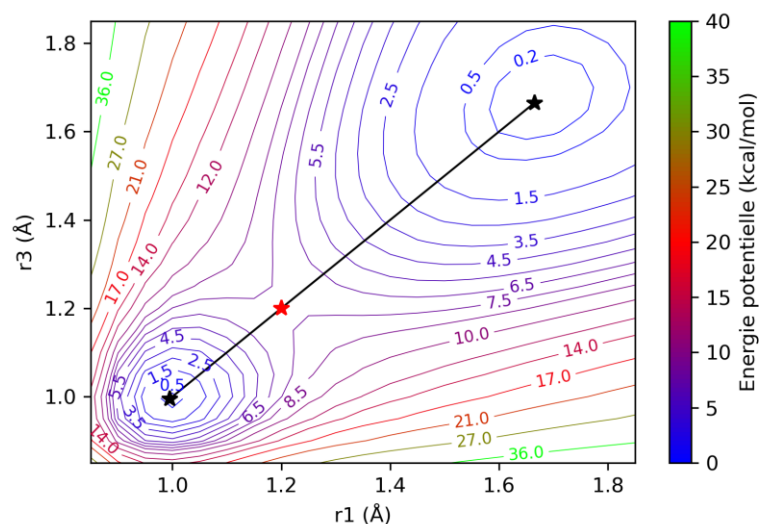


Figure 5-4 – Isocourbes de la surface d'énergie potentielle du dimère d'acide formique en phase gaz et en l'absence de champ électrique dans le plan (r_1 , r_3). Les étoiles noires représentent le réactif et le produit de la réaction du double transfert de protons et l'étoile rouge l'état de transition. Le chemin de réaction issu du calcul IRC est mis en évidence par la courbe noire.

À l'état de transition, on retrouve deux protons équidistants des atomes d'oxygène entre lesquels ils sont transférés. Une analyse topologique ELF nous permet de mettre en évidence le caractère errant des deux protons à l'état de transition : ils sont associés à deux bassins asynaptiques caractérisés par une population électronique de seulement 0,29 électron (Figure 5-5).

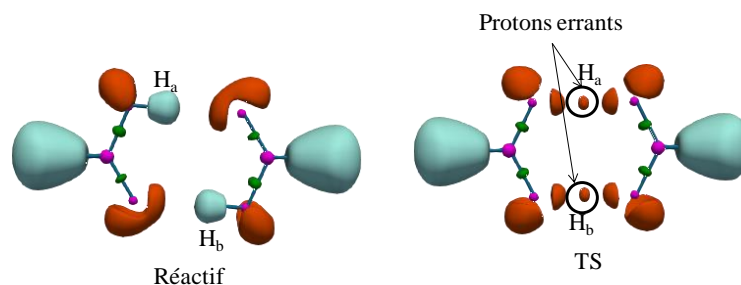


Figure 5-5 Image des bassins de ELF pour une valeur $\eta = 0,85$ du réactif et de l'état de transition de la réaction de double transfert de protons dans le dimère d'acide formique en phase gaz et en l'absence de champ électrique.

5.1.2 Effet d'un champ électrique sur le mécanisme

Après cet aperçu de la réaction de DTP dans le dimère d'acide formique en phase gaz, nous présentons ici l'effet d'un OEEF sur les propriétés mécanistiques de la réaction DTP concerté synchrone. L'axe selon lequel le champ est appliqué (axe z) correspond à l'axe traversant les deux carbones tel qu'illustré sur le Schéma 5-2 qui correspond à l'axe de la réaction.

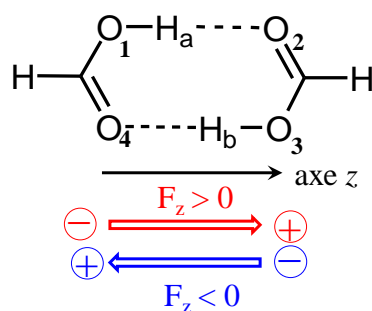


Schéma 5-2 - Définition de l'orientation du champ électrique et du sens sur la réaction de double transfert de proton dans le dimère d'acide formique.

5.1.2.1 Evolution du profil énergétique

L'évolution du profil énergétique de la réaction de DTP sous l'effet d'un OEEF (de ± 0 à $\pm 120 \times 10^{-4}$ ua) est montrée sur la Figure 5-6.

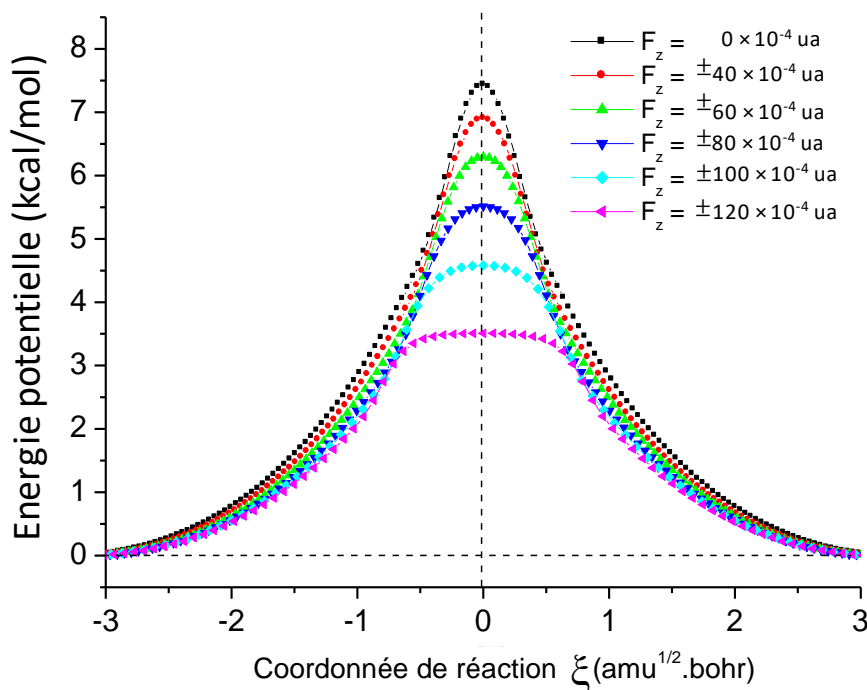


Figure 5-6 Evolution du profil d'énergie potentielle de la réaction de double transfert de protons dans le dimère d'acide formique en fonction de l'intensité du champ électrique appliqué dans le sens positif et dans le sens négatif.

Il faut noter que :

- Les réactifs et produits restent dégénérés quelle que soit l'intensité du champ appliqué.
- Le profil énergétique ne dépend pas du sens dans lequel est appliqué l'OEEF.
- La barrière énergétique diminue lorsque l'intensité du champ augmente.
- La région autour de l'état de transition s'aplatit avec l'intensité du champ.
- Lorsque $F_z = \pm 120 \times 10^{-4}$ ua on retrouve un profil plateau tel que celui détaillé dans le Chapitre 4.

Le profil énergétique sous un champ d'intensité élevée dans un sens ($F_z = -120 \times 10^{-4}$ ua) puis dans l'autre ($F_z = +120 \times 10^{-4}$ ua), est représenté sur la surface bidimensionnelle (r_1, r_3) en Figure 5-7. Dans un cas comme dans l'autre, il apparaît clairement que la réaction de DTP n'est plus parfaitement synchronisée ($r_1 \neq r_3$) tout en restant concertée. Dans le cas du champ $F_z = -120 \times 10^{-4}$ ua, tout le long du chemin réactionnel $r_1 > r_3$, ce qui signifie que le transfert de H_a est plus avancé que celui de H_b . Au contraire, pour un champ $F_z = +120 \times 10^{-4}$ ua, c'est le transfert de H_b qui apparaît plus avancé que celui de H_a , tout le long du chemin ($r_3 > r_1$)

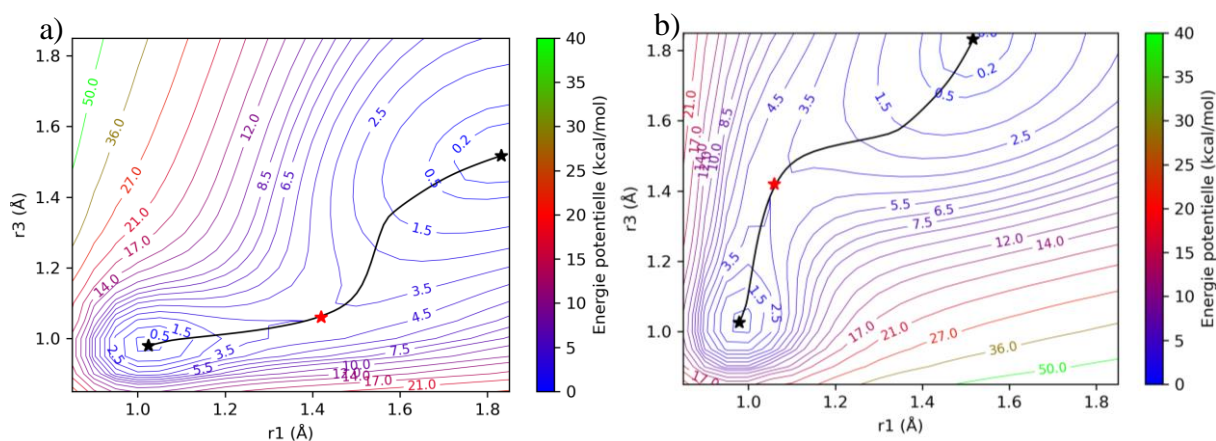


Figure 5-7 Isocourbes de la surface d'énergie potentielle du dimère d'acide formique en phase gaz et sous un OEEF $F_z = -120 \times 10^{-4}$ ua (a) ou $F_z = +120 \times 10^{-4}$ ua (b) dans le plan (r_1, r_3). Les étoiles noires représentent le réactif et le produit de la réaction du double transfert de protons et l'étoile rouge l'état de transition. Le chemin de réaction issu du calcul IRC est mis en évidence par la courbe noire.

Il est à noter que cette asynchronicité croît graduellement avec l'intensité du champ électrique comme le montre la Figure 5-8 dans le cas d'un champ $F_z < 0$.

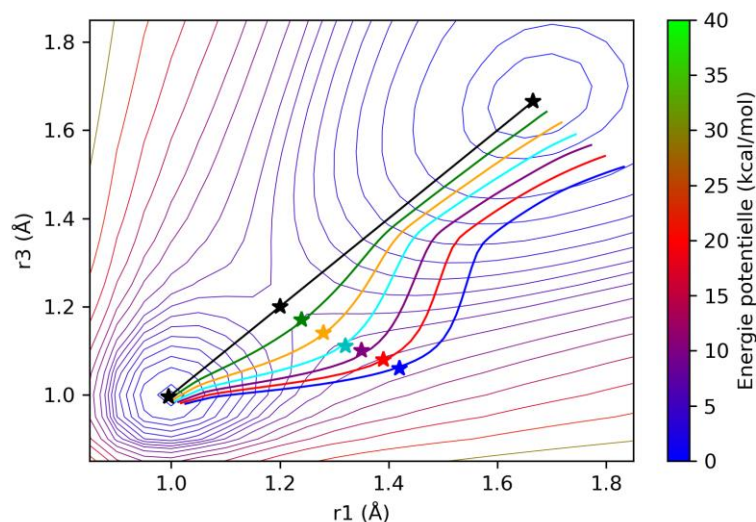


Figure 5-8 - Evolution du chemin de réaction en fonction de l'intensité du champ électrique appliqué dans le sens négatif. En noir $F_z = 0$, en vert $F_z = -20$, en jaune $F_z = -40$, en cyan $F_z = -60$, en violet $F_z = -80$ en rouge $F_z = -100$ et en bleu $F_z = -120 \times 10^{-4}$ ua. Ces chemins de réaction sont représentés dans le plan (r1,r3) sur lequel sont également représentées les isocourbes de la surface d'énergie potentielle du dimère d'acide formique en phase gaz et en absence de champ électrique.. Les étoiles représentent les états de transition.

5.1.2.2 Evolution des propriétés géométriques, vibrationnelles et topologiques

Le Tableau 5-1 résume les paramètres géométriques des réactifs et des états de transition sous l'effet de champs électriques externe d'intensité comprise entre 0 et -120×10^{-4} ua. Compte-tenu de la symétrie du système, seuls des OEEF tels que $F_z < 0$ ont été considérés. Les cas $F_z > 0$ s'en déduisent très facilement en inversant les rôles de r_1 et r_3 , ceux de r_2 et r_4 et ceux de R_1 et R_2 .

OEEF ($\times 10^{-4}$) ua	r1 (Å)	r2 (Å)	r3 (Å)	r4 (Å)	R1 (Å)	R2 (Å)
<i>Réactif</i>						
0	0,995	1,665	0,995	1,665	2,660	2,660
-20	0,997	1,652	0,991	1,700	2,649	2,690
-40	0,989	1,718	1,003	1,618	2,706	2,621
-60	1,008	1,591	0,986	1,744	2,598	2,730
-80	1,013	1,567	0,984	1,772	2,579	2,755
-100	1,018	1,545	0,981	1,807	2,563	2,787
-120	1,025	1,517	0,979	1,832	2,542	2,811
<i>Etat de transition</i>						
-0	1,203	1,202	1,203	1,202	2,404	2,404
-20	1,241	1,167	1,167	1,241	2,408	2,407
-40	1,279	1,138	1,138	1,279	2,417	2,416
-60	1,316	1,114	1,113	1,316	2,429	2,429
-80	1,352	1,094	1,094	1,352	2,445	2,445
-100	1,386	1,078	1,078	1,386	2,463	2,463
-120	1,419	1,063	1,063	1,419	2,482	2,482

Tableau 5-1 Evolution des paramètres géométriques du réactif et de l'état de transition de la réaction de double transfert de protons en phase gaz dans le dimère d'acide formique en fonction de l'intensité du champ électrique.

Pour le réactif, la liaison hydrogène $H_a \cdots O_2$ se renforce (r_2 diminue de 1,67 à 1,52 Å), alors que la seconde liaison hydrogène $H_b \cdots O_4$ s'affaiblit (r_4 augmente de 1,67 à 1,83 Å) avec l'augmentation de l'intensité du champ. Par conséquent, la distance interatomique R_1 ($O_1 \cdots O_2$) diminue tandis que R_2 ($O_3 \cdots O_4$) augmente. En d'autres termes, le réactif n'est plus un complexe centrosymétrique. Les oxygènes sont aux sommets d'une forme géométrique type trapèze. Ce sont autant de signes que les liaisons hydrogène deviennent de moins en moins coopératives. Par rapport à la situation sans champ électrique, avec un OEEF de plus en plus intense tel que $F_z < 0$, le réactif est de mieux en mieux préparé à transférer H_a (compression de la liaison $O_1-H_a \cdots O_2$) et de moins en moins bien préparé à transférer H_b (décompression de la liaison $O_3-H_b \cdots O_4$).

À l'état de transition, nous avons $R_1 = R_2$, $r_1 = r_4$ et $r_2 = r_3$, quelle que soit l'intensité du champ. Les oxygènes sont aux sommets d'une forme géométrique rectangulaire. Il est à noter qu'à l'état de transition les distances R_1 et R_2 restent inférieures à celles calculées dans le réactif pour un champ donné. Les distances $r_1 = r_4$ augmentent (de 1,20 à 1,42 Å) alors que $r_2 = r_3$ diminuent (de 1,20 à 1,06 Å).

Nous nous limitons à présent à l'analyse vibrationnelle de la fréquence imaginaire de l'état de transition. Le Tableau 5-2 regroupe les fréquences imaginaires pour des champs compris entre 0 et $\pm 120 \times 10^{-4}$ ua. Celle-ci diminue drastiquement de $1311i \text{ cm}^{-1}$ à $144i \text{ cm}^{-1}$ avec l'augmentation de l'intensité du champ électrique.

$F_z (\times 10^{-4}) \text{ua}$	$\omega (\text{cm}^{-1})$
± 0	$1311i$
± 20	$1249i$
± 40	$1078i$
± 60	$819i$
± 80	$536i$
± 100	$300i$
± 120	$144i$

Tableau 5-2 - Evolution de la fréquence imaginaire de l'état de transition de la réaction de double transfert de proton dans le dimère d'acide formique en fonction de l'intensité du champ électrique.

Afin de mieux comprendre comment cette vibration est affectée par le champ, nous montrons sur la Figure 5-9, les vecteurs des déplacements associés à la fréquence imaginaire pour trois intensités de champ.

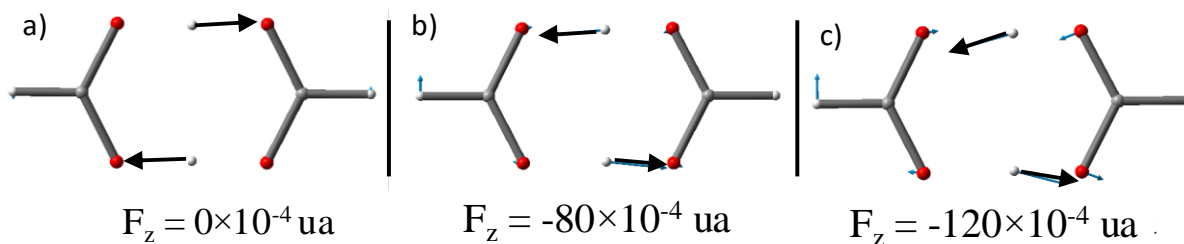


Figure 5-9 - Modification des vecteurs de déplacement associés au mode de vibration de fréquence imaginaire en fonction de l'intensité d'un champ électrique tel que $F_z < 0$.

En absence de champ électrique, seuls les protons sont concernés par le mouvement vibrationnel (voir Figure 5-9-a). Plus l'intensité du champ augmente, plus les oxygènes participent au mouvement vibrationnel et les vecteurs de déplacement des protons changent légèrement de direction (voir Figure 9 b et c).

Afin de mieux caractériser l'évolution des liaisons chimiques au cours de la réaction de DTP sous l'effet du champ électrique, nous présentons ici nos analyses topologiques ELF.

L'analyse topologique ELF sur les états de transition laisse apparaître deux protons errants pour des champs électriques compris entre 0 et $-100 \times 10^{-4} \text{ ua}$ (Figure 5-10-a). Les deux protons forment deux bassins protonés avec O2 et O3 lorsque l'intensité du champ est de $-120 \times 10^{-4} \text{ ua}$ (Figure 5-10-b).

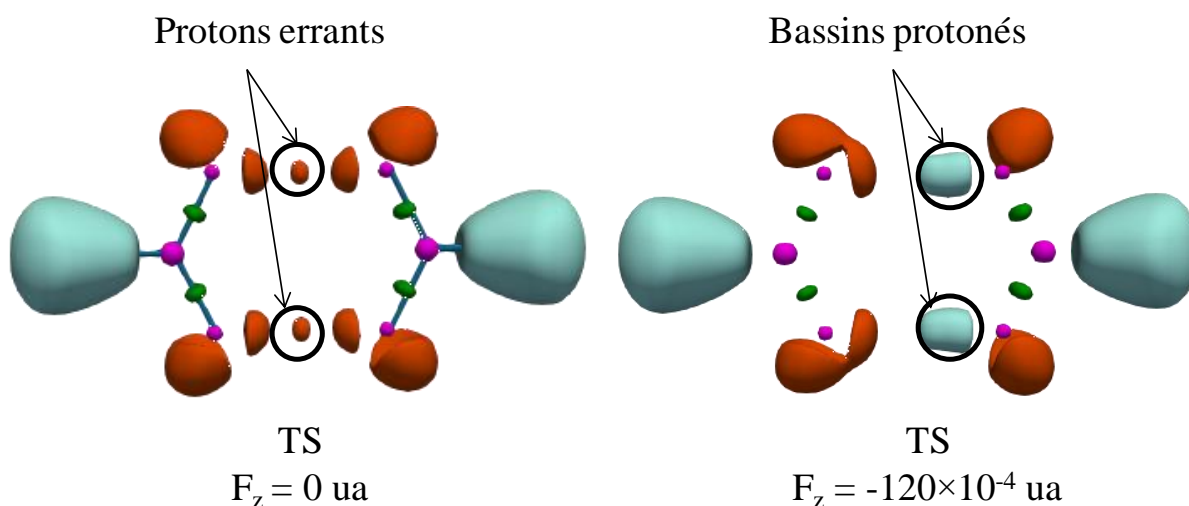


Figure 5-10 Images des bassins topologiques ELF pour $\eta = 0,85$ de l'état de transition en absence de champ électrique (gauche) et lorsque $F_z = -120 \times 10^{-4} \text{ ua}$ (à droite).

Une analyse de l'évolution de la topologie ELF le long du chemin de réaction nous a permis de confronter le mécanisme concerté synchrone en absence de champ au mécanisme TS-plateau obtenu par l'application d'un OEEF d'intensité $F_z = -120 \times 10^{-4} \text{ ua}$.

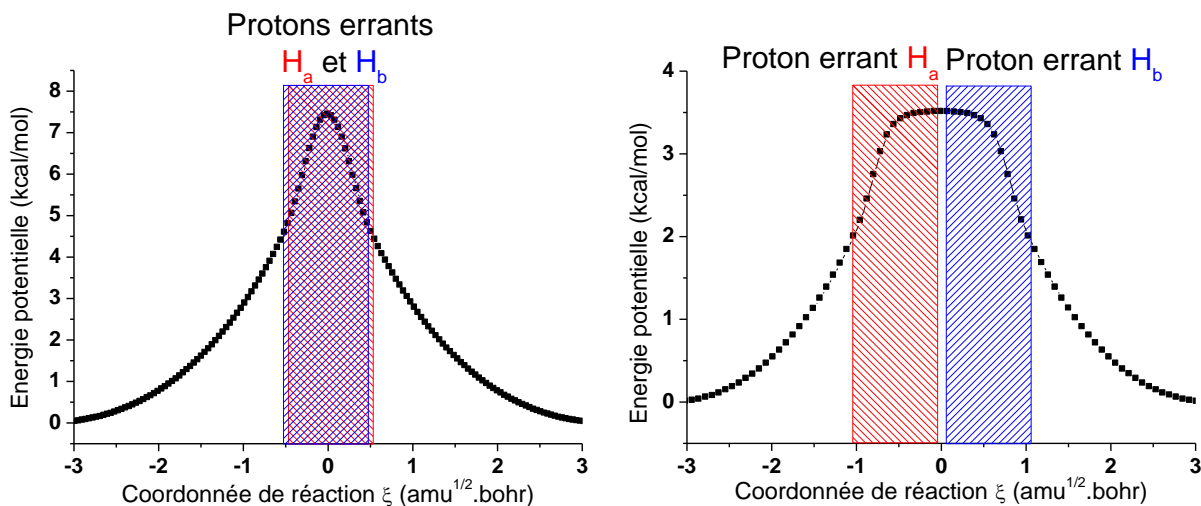


Figure 5-11 Synthèse des domaines d'existence des protons errants lorsque $F_z = 0$ ua (à gauche) et lorsque $F_z = -120 \times 10^{-4}$ ua (à droite).

Dans le premier cas, lorsque l'énergie potentielle augmente de 5 kcal/mol, les bassins protonés formant les liaisons O1–H_a et O3–H_b se séparent (Figure 5-11-a). Dans les domaines d'existence des protons errants H_a (rouge) et H_b (bleu) (de -0,5 à 0,5 amu^{1/2}.bohr), la population des bassins asymptotiques correspondants est d'environ 0,3 e chacun.

Dans le second cas, les domaines d'existence des protons errants H_a et de H_b sont disjoints. L'état de transition formel (centre du plateau) présente donc un caractère zwitterionique (paire d'ions). Lorsque H_a se comporte comme un proton délocalisé, l'hydrogène H_b forme toujours un bassin protoné avec son oxygène (O3) et *vice versa*. Il est intéressant de noter que chaque proton errant est en réalité un proton habillé dont la population est d'environ 0,3 e. On constate également que la largeur des domaines d'existence des protons errants reste la même quand le champ passe de 0 à -120×10^{-4} ua.

5.1.3 Etude du descripteur $\delta\eta$

Nous appliquons le descripteur $\delta\eta$, proposé dans le chapitre précédent pour évaluer le caractère asynchrone de la réaction de DTP dans le dimère d'acide formique. Pour rappel, le descripteur topologique ELF ($\delta\eta$) représente la différence entre les forces d'interaction des deux liaisons hydrogènes définies dans le cadre de la théorie topologique de la liaison chimique. Les valeurs de ELF aux points critiques des interactions non covalentes ($\eta_{vv'}^1, \eta_{vv'}^2$) nous permettent de définir la relation : $\delta\eta = \eta_{vv'}^1 - \eta_{vv'}^2$ (voir Figure 5-12).

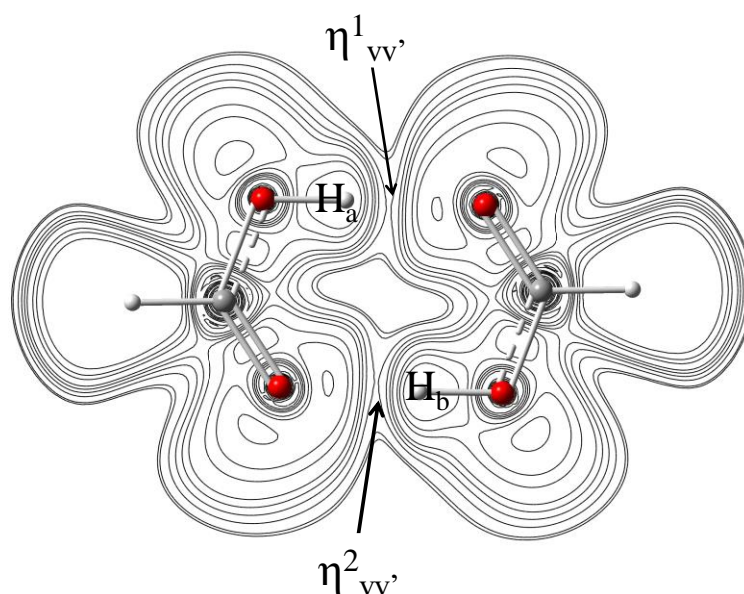


Figure 5-12 Isocourbes 2D de ELF dans le dimère d'acide formique et définition des deux points critiques de liaisons non-covalentes : $\eta^1_{vv'} = 0,19$, et $\eta^2_{vv'} = 0,19$.

En absence de champ, $\delta\eta = 0,0$, la liaison hydrogène impliquant H_a et celle impliquant H_b sont donc de force égales (voir la Figure 5-13 et le Tableau 5-3).

$F_z (\times 10^{-4} \text{ ua})$	$\eta^1_{vv'}$	$\eta^2_{vv'}$	$\delta\eta$	$E_a \text{ (kcal/mol)}$
0	0,1869	0,1869	0	7,44
-20	0,2008	0,1741	0,0267	7,3
-40	0,2155	0,1613	0,0542	6,9
-60	0,2319	0,1493	0,0826	6,3
-80	0,2495	0,1383	0,1112	5,5
-100	0,2682	0,1277	0,1405	4,58
-120	0,2897	0,1177	0,172	3,51

Tableau 5-3 Valeurs de ELF aux points critiques d'interaction non-covalente, de $\delta\eta$ et énergies d'activation dans le dimère d'acide formique soumis à un champ électrique F_z tel que $F_z < 0$

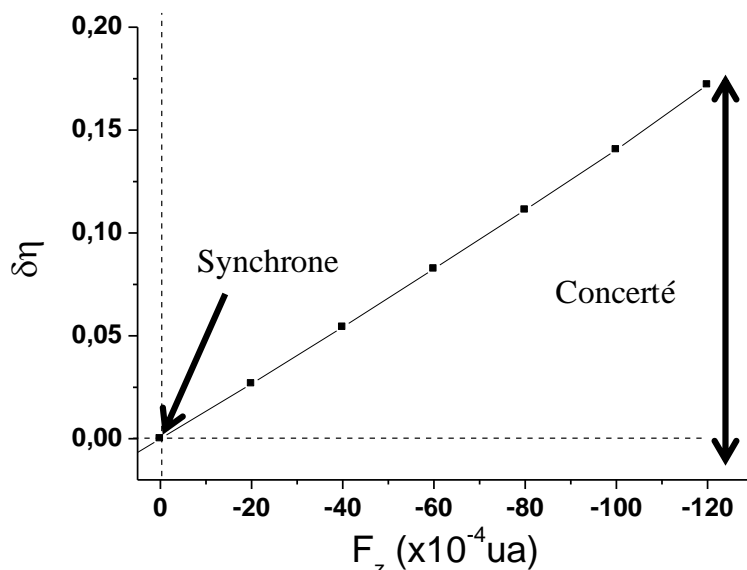


Figure 5-13 - Variation de $\delta\eta$ en fonction de l'intensité du champ électrique négatif, F_z sur le dimère d'acide formique.

D'après le graphique présenté sur la Figure 5-13, nous constatons que l'application de l'OEEF augmente la valeur de $|\delta\eta|$. Dans le cas d'un OEEF tel que $F_z < 0$, cela se traduit par $\delta\eta > 0$ (proton H_a transféré en avance par rapport au proton H_b). Compte-tenu de la symétrie du système, il est aisé d'extrapoler qu'un OEEF tel que $F_z > 0$ se traduit par $\delta\eta < 0$ (proton H_b transféré en avance par rapport au proton H_a), ce qui nous permet de proposer la version extrapolée de la Figure 5-13.

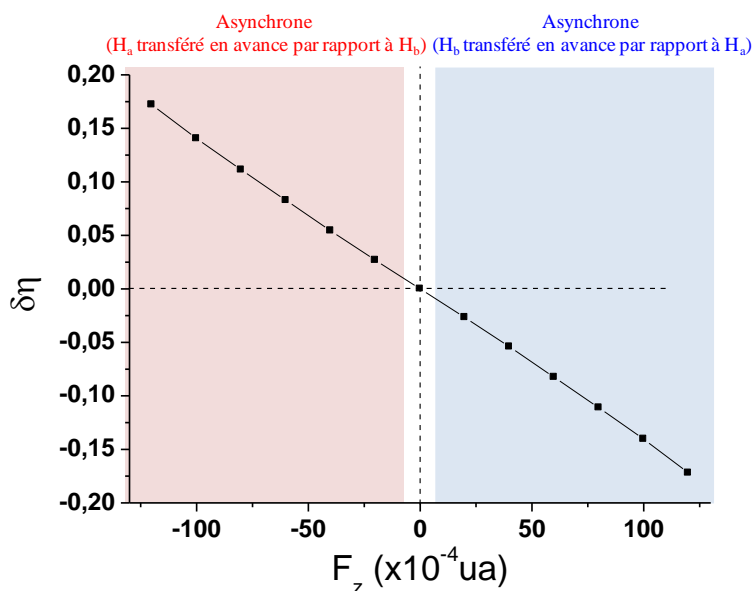


Figure 5-14 - Variation de $\delta\eta$ en fonction du sens et de l'intensité du champ électrique F_z sur le dimère d'acide formique.

Le mécanisme parfaitement synchrone en absence de champ électrique ($\delta\eta = 0$) devient progressivement asynchrone au fur et à mesure que l'intensité du champ électrique augmente ($|F_z| = 120 \times 10^{-4}$ ua, $|\delta\eta| = 0,17$). Le mécanisme reste concerté dans la gamme d'intensité

étudiée, nous n'avons pas déterminé de valeur frontière entre les mécanismes concerté et par étapes.

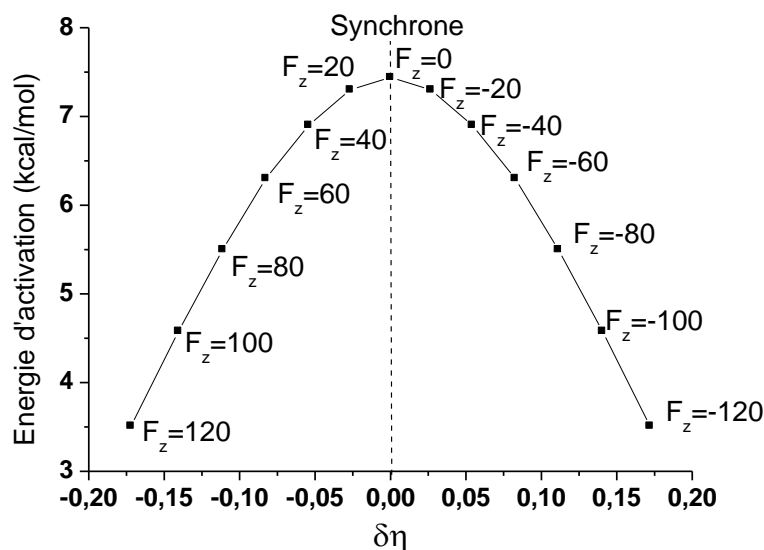


Figure 5-15 Evolution de l'énergie d'activation en fonction de $\delta\eta$ calculés sur le dimère d'acide formique sous différentes intensités de champ électrique.

Nous observons que l'énergie d'activation est maximale lorsque le mécanisme est concerté synchrone ($\delta\eta = 0$ en absence de champ). Cette observation est en accord avec la discussion autour du cas pyrazole–guanidine. Lorsque le descripteur $\delta\eta$ augmente en valeur absolue, le caractère asynchrone du mouvement des protons s'accroît et la barrière énergétique diminue. L'évolution de l'énergie d'activation en fonction du descripteur $\delta\eta$ est parfaitement identifiée à une courbe de tendance type lorentzienne d'équation : $E_a = E_a^0 + \frac{2A}{\pi} \frac{\omega}{4(\delta\eta)^2 + \omega^2}$ avec le décalage $E_a^0 = -7,76$ kcal/mol, l'aire sous la courbe lorentzienne $A = 13,94$ kcal/mol, et la largeur à mi-hauteur $\omega = 0,58$ dont le coefficient de corrélation est de $R^2 = 1,0$.

5.2 Mécanisme par étapes : l'hétéro-dimère d'acide formique – formamidine

Le cas du DTP dans le complexe acide formique–formamidine, en phase gaz, présente un intermédiaire réactionnel (voir Schéma 5-3), dont la stabilité par rapport à l'état de transition est inférieure à l'énergie thermique.¹⁶⁻¹⁸ En d'autres termes, cet intermédiaire n'est pas observable. Cependant, un solvant très polaire est capable d'abaisser l'énergie de l'intermédiaire zwitterionique et de permettre son observation expérimentale. Il est également à noter que le cristal formé par cet hétéro-dimère est de nature ionique (réseau de formate–formamidinium), ce qui a pu être caractérisé par spectroscopie aux rayons X.¹⁹

5.2.1 Le mécanisme en l'absence de champ électrique

Nous avons reproduit au niveau ω B97X-D/6-311++G(2d,2p) les résultats issus de la littérature concernant la réaction de DTP de l'hétéro-dimère acide formique–formamidine en phase gaz pour des raisons d'homogénéité.^{17,18,20} L'identification des minima énergétiques ainsi que la dénomination des paramètres géométriques principaux sont donnés sur le Schéma 5-3. Une nouvelle fois, il est à noter que le produit est identique au réactif.

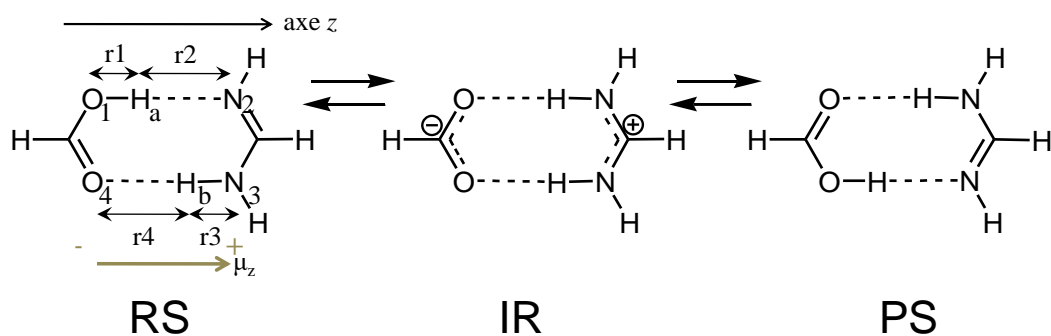


Schéma 5-3 – Schéma de la réaction de DTP au sein de l'hétéro-dimère acide formique – formamidine *via* l'intermédiaire réactionnel formate–formamidinium. Les paramètres géométriques utilisés dans la discussion (r_1 , r_2 , r_3 , r_4 , R_1 et R_2) sont définis sur la représentation du complexe réactif.

Le profil énergétique de cette réaction de DTP en phase gaz est présenté sur la Figure 5-16. L'énergie d'activation pour former l'intermédiaire réactionnel est de 2,4 kcal/mol seulement alors que la stabilité de l'intermédiaire réactionnel (IR) par rapport au réactif (RS = PS) est de +1,9 kcal/mol.

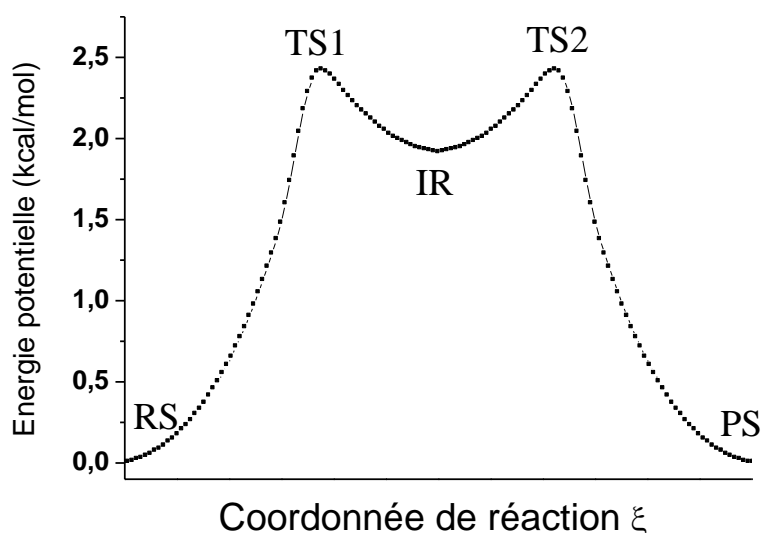


Figure 5-16 Profil d'énergie potentielle de la réaction de double transfert de protons dans l'hétéro-dimère acide formique–formamidine en phase gaz et en l'absence de champ électrique.

Quelques isocourbes de la surface d'énergie potentielle sont représentées dans le plan (r_1 , r_3) (voir Figure 5-17). Le chemin réactionnel connectant les cinq points stationnaires y est mis en

évidence. Le chemin reliant le complexe réactif RS à l'intermédiaire réactionnel IR via le point selle d'ordre 1 TS1 correspond à une augmentation significative de r_1 avec une évolution faible de r_3 : cette première étape élémentaire correspond au transfert de H_a . Puis le chemin reliant IR au complexe produit PS via le point selle d'ordre 1 TS2 s'accompagne d'une augmentation forte de r_3 et faible de r_1 : le proton H_b est transféré seul.

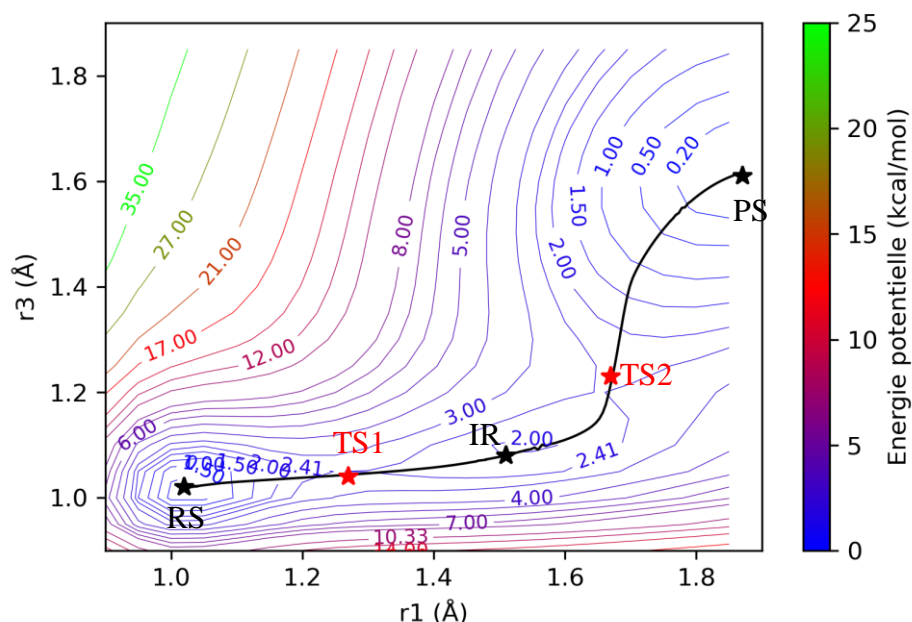


Figure 5-17 Isocourbes de la surface d'énergie potentielle de l'hétéro-dimère acide formique-formamidine en phase gaz et en l'absence de champ, représentées dans le plan (r_1 , r_3). Le chemin réactionnel de la réaction du double transfert de proton est mis en évidence par la courbe noire. Les étoiles noires représentent le réactif, l'intermédiaire réactionnel et le produit et les rouges les états de transition.

Etant donnée la symétrie du chemin de réaction, nous nous concentrerons sur l'analyse des propriétés de l'état de transition (TS1), celles de TS2 pouvant se déduire aisément.

Quelques données géométriques et vibrationnelles sont représentées sur la Figure 5-18. On note que le mode propre de fréquence imaginaire associé à l'état de transition TS1 est caractérisé par un unique vecteur de déplacement impliquant l'hydrogène H_a . La fréquence imaginaire, de $743i \text{ cm}^{-1}$ apparaît environ 2 fois plus faible que celle du mode propre réactif dans le DTP concerté synchrone au sein du dimère d'acide formique ($1311i \text{ cm}^{-1}$)

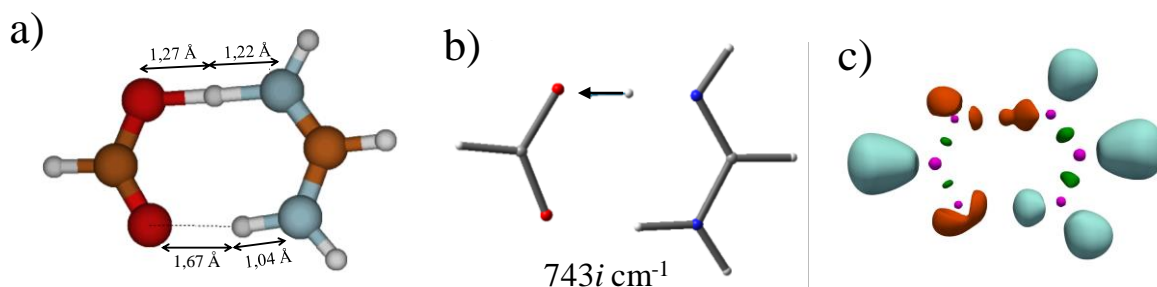


Figure 5-18 Propriétés de l'état de transition (TS1) connectant RS et IR lors de la réaction de DTP dans l'hétéro-dimère acide formique–formamidine en phase gaz et en l'absence de champ électrique : géométrie (a), mode propre de fréquence imaginaire (b) et bassins ELF avec $\eta = 0,85$ (c).

De plus, du point de vue de la topologie ELF, on repère sur la structure de l'état de transition un seul et unique proton errant (H_a) habillé de seulement 0,3 e (Figure 5-18-c). Ces éléments confirment que l'état de transition TS1 est associé à un simple transfert de proton, celui de H_a . Par symétrie du problème, on en déduit que l'état de transition TS2 est lui aussi associé à un simple transfert de proton, celui de H_b .

5.2.2 Effet d'un champ électrique sur le mécanisme

Après cet aperçu de la réaction de DTP dans l'hétéro-dimère d'acide formique–formamidine en phase gaz, nous présentons ici l'effet d'un OEEF sur les propriétés mécanistiques de la réaction DTP par étapes. L'axe selon lequel le champ est appliqué (axe z) correspond à l'axe traversant les deux carbonés (voir le Schéma 5-4) qui correspond à l'axe de la réaction.

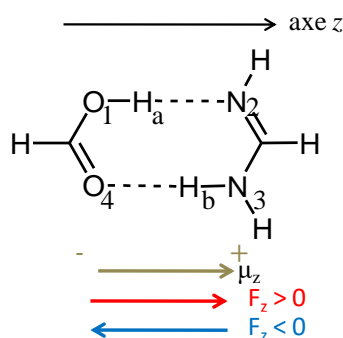


Schéma 5-4 Définition de l'orientation et du sens du champ électrique tel qu'il a été appliqué pour étudier la réaction de double transfert de protons dans l'hétéro-dimère acide formique–formamidine. L'orientation et le sens du moment dipolaire moléculaire sont indiqués.

5.2.2.1 Evolution du profil énergétique

On peut anticiper que lorsque le champ électrique est orienté dans le même sens que le moment dipolaire du complexe (sens positif suivant l'axe z), le moment dipolaire induit (de sens opposé au vecteur champ électrique) s'oppose au moment dipolaire de la liaison O_1-H_a ,

ce qui participe à renforcer la liaison covalente O_1-H_a du réactif, affaiblissant l'acidité de H_a . Concomitamment, le moment dipolaire induit, de même sens que le moment dipolaire de la liaison N_3-H_b , augmente l'acidité de H_b et donc facilite son transfert. Autrement dit, l'intermédiaire zwitterionique est déstabilisé. En revanche un OEEF orienté dans le sens négatif (suivant l'axe z), facilite le transfert de H_a (augmente son acidité) et stabilise l'intermédiaire réactionnel.

L'évolution du profil énergétique de la réaction de DTP sous l'effet d'un OEEF est présentée sur la Figure 5-19.

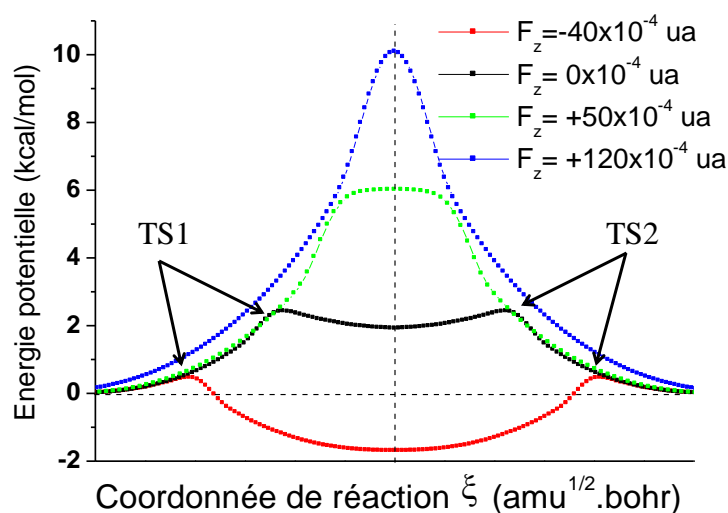


Figure 5-19 Evolution du profil d'énergie potentielle de la réaction de double transfert de protons dans l'hétéro-dimère acide formique-formamidine en fonction de l'intensité et du sens du champ électrique appliqué.

Pour $F_z = -40 \times 10^{-4} \text{ ua}$, l'intermédiaire réactionnel devient plus stable que les réactif et produit ($-1,7 \text{ kcal/mol}$) alors que l'énergie d'activation n'est que de $0,5 \text{ kcal/mol}$. Autrement dit, les réactif et produit ne sont plus expérimentalement observables.

Il est intéressant de noter que sous un champ d'intensité $F_z = +50 \times 10^{-4} \text{ ua}$, le profil d'énergie potentielle présente un plateau autour de l'état de transition formel de $0,4 \text{ amu}^{1/2} \cdot \text{bohr}$ de largeur. Pour $F_z = +120 \times 10^{-4} \text{ ua}$, le mécanisme est pratiquement concerté synchrone (voir la surface d'énergie potentielle bidimensionnelle sur la Figure 5-20).

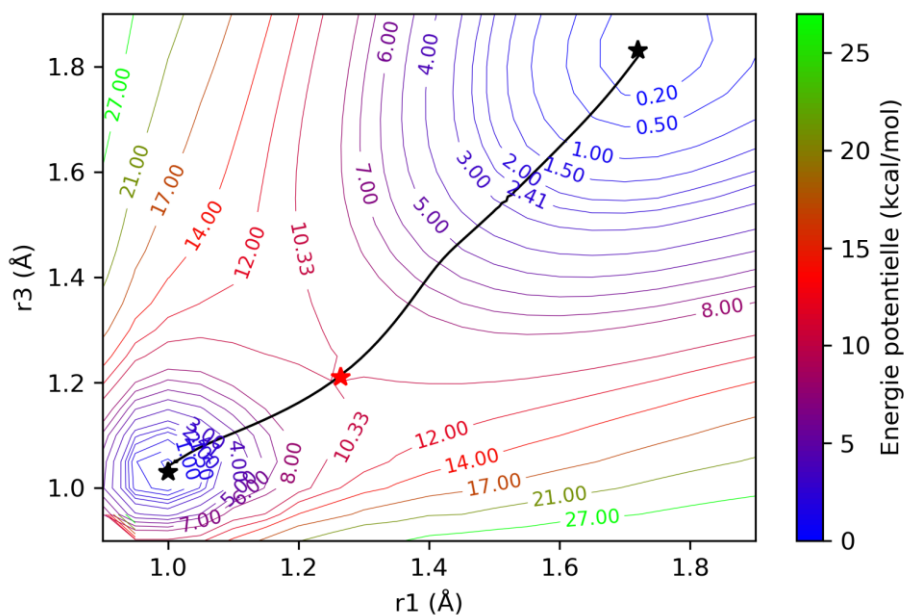


Figure 5-20 Isocourbes de la surface d'énergie potentielle pour l'hétéro-dimère acide formique-formamidine sous un champ électrique $F_z = +120 \times 10^{-4}$ ua, représentées dans le plan (r_1, r_3) . La courbe noire représente le chemin de réaction du double transfert de protons, sur . Les étoiles noires représentent le réactif et le produit et la rouge l'unique état de transition.

Par conséquent, nous pouvons moduler graduellement la nature du mécanisme réactionnel par un OEEF d'intensité contrôlée.

5.2.2.2 Evolution des propriétés géométriques, vibrationnelles et topologiques

Dans le cas des mécanismes concertés ($F_z = +50$ et $+120 \times 10^{-4}$ ua), les propriétés géométriques et vibrationnelles des structure TS sont rassemblées sur la Figure 5-21.

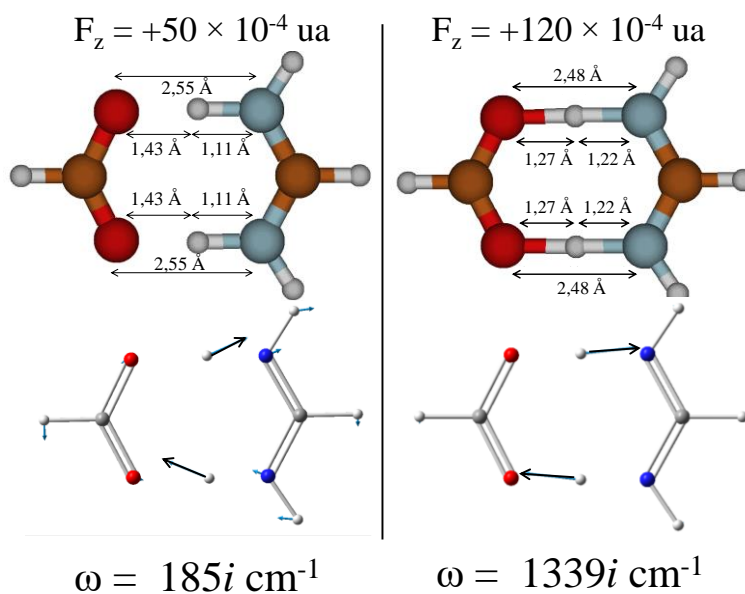


Figure 5-21 Propriétés géométriques et vibrationnelles de l'unique état de transition (TS) de la réaction de DTP dans l'hétéro-dimère acide formique – formamidine sous un champ électrique $F_z = +50 \times 10^{-4}$ ua (à gauche) et $F_z = +120 \times 10^{-4}$ ua (à droite).

Du point de vue géométrique, à l'état de transition TS, sous ces deux intensités de champ, les atomes O/N entre lesquels les protons sont transférés forment un rectangle. Il est clair que les distances interatomiques O...N diminuent lorsque l'intensité du champ augmente (de 2,55 Å à 2,48 Å).

Du point de vue vibrationnel, la fréquence imaginaire augmente (de 185i cm⁻¹ à 1339i cm⁻¹), et le caractère synchrone s'intensifie quand l'intensité du champ augmente. Nous soulignons que les vecteurs de déplacement vibrationnel impliquent uniquement le mouvement des protons dans le cas où $F_z = +120 \times 10^{-4}$ ua, tandis qu'ils impliquent les atomes lourds (dans une moindre mesure par rapport aux protons) lorsque $F_z = +50 \times 10^{-4}$ ua.

Afin d'étudier la délocalisation des protons, nous présentons sur la Figure 5-22, les bassins topologiques ELF des états de transition pour les deux valeurs de champ : $F_z = +50$ et $+120 \times 10^{-4}$ ua.

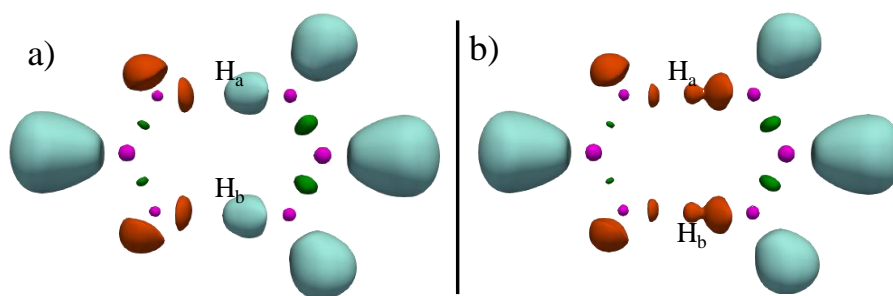


Figure 5-22 Image des bassins topologiques ELF avec $\eta = 0,85$ pour les états de transition de la réaction de double transfert de protons dans l'hétéro-dimère acide formique–formamidine sous un champ électrique $F_z = +50 \times 10^{-4}$ ua (a) et $F_z = +120 \times 10^{-4}$ ua (b).

Les protons sont totalement localisés sur les azotes de la formamidine lorsque $F_z = +50 \times 10^{-4}$ ua. L'état de transition est dans ce cas là, une paire d'ions (formate–formamidinium). En revanche, les deux protons sont totalement délocalisés (deux protons errants) portant une faible population de 0,3 e lorsque $F_z = +120 \times 10^{-4}$ ua..

5.2.3 Etude du descripteur $\delta\eta$

Nous appliquons le descripteur $\delta\eta$, proposé dans le chapitre précédent pour évaluer le caractère asynchrone de la réaction, au cas de l'hétéro-dimère acide formique–formamidine. La définition des points critiques des interactions non covalentes ($\eta_{vv'}^1, \eta_{vv'}^2$) nous permettant de calculer le descripteur $\delta\eta$ selon la relation : $\delta\eta = \eta_{vv'}^1 - \eta_{vv'}^2$, est précisée sur la Figure 5-23.

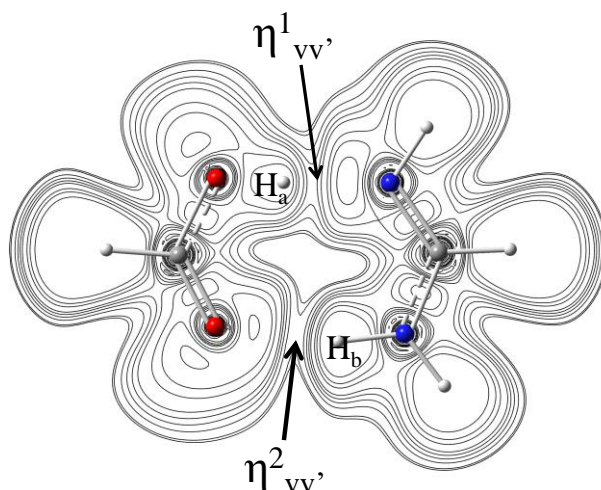


Figure 5-23 Isocourbes 2D de ELF dans l'hétéro-dimère acide formique–formamidine en phase gaz et en l'absence de champ électrique et définition des deux points critiques de liaisons non-covalentes : $\eta^1_{vv'} = 0,34$, et $\eta^2_{vv'} = 0,11$.

Les valeurs obtenues sous différents champs électriques sont répertoriées dans le Tableau 5-4 où elles sont confrontées à la valeur de l'énergie d'activation. Les résultats sont présentés sous une forme plus graphique sur la Figure 5-24.

$F_z (\times 10^{-4} \text{ ua})$	$\eta^1_{vv'}$	$\eta^2_{vv'}$	$\delta\eta$	$E_a \text{ (kcal/mol)}$
-40	0,429	0,096	0,333	0,47
-20	0,378	0,101	0,277	1,31
0	0,342	0,106	0,236	2,58
20	0,308	0,114	0,194	3,74
40	0,281	0,126	0,159	5,63
60	0,257	0,131	0,126	6,76
80	0,232	0,140	0,093	8,12
100	0,209	0,149	0,060	9,27
120	0,188	0,158	0,030	10,1
140	0,168	0,170	-0,003	10,3

Tableau 5-4 Valeurs de ELF aux points critiques d'interactions non-covalentes, de $\delta\eta$ et des énergies d'activation pour la réaction de DTP dans l'hétéro-dimère acide formique–formamidine soumis à un champ électrique F_z .

Nous notons qu'en absence de champ électrique, $\delta\eta = 0,24$. La liaison hydrogène impliquant H_a est donc plus forte que celle impliquant H_b .

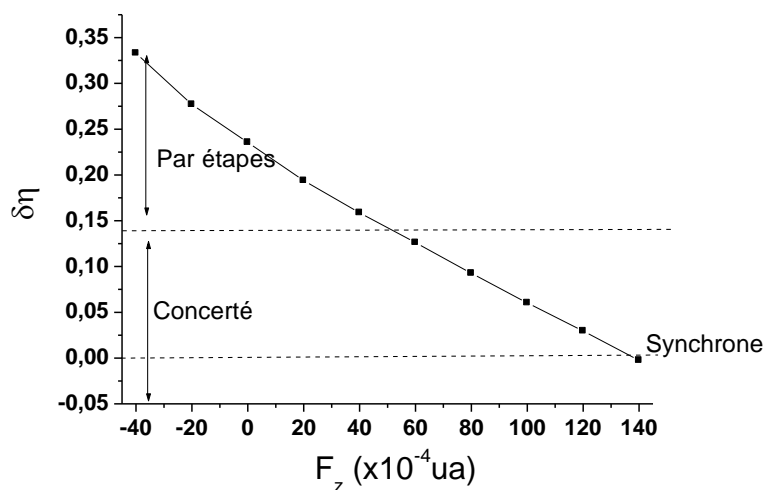


Figure 5-24 Variation de $\delta\eta$ en fonction de l'intensité du champ électrique positif, F_z dans l'hétéro-dimère acide formique-formamidine.

D'après le graphique présenté sur la Figure 5-24, nous constatons que l'application d'un OEEF négatif exacerbe la valeur positive du descripteur $\delta\eta$. Dans le cas contraire ($F_z > 0$), le descripteur $\delta\eta$ diminue quand l'intensité du champ augmente. Dans le cas particulier où $F_z = +50 \times 10^{-4}$ ua, le descripteur $\delta\eta = 0,14$. Cette situation correspond pratiquement à la frontière entre les mécanismes concerté et par étapes (cas du TS plateau ; voir Figure 5-19). Il est intéressant de noter que cette valeur est sensiblement identique à la valeur frontière de $\delta\eta$ dans le complexe pyrazole-guanidine ($\delta\eta \approx 0,10$). Suivant ce graphique, le système devient parfaitement concerté synchrone lorsque $\delta\eta \approx 0$ c'est-à-dire pour une valeur de champ électrique $F_z \approx +140 \times 10^{-4}$ ua.

De manière similaire au cas du complexe pyrazole-guanidine, nous présentons l'évolution de l'énergie d'activation en fonction du descripteur $\delta\eta$ pour le complexe acide formique - formamidine sur la Figure 5-25.

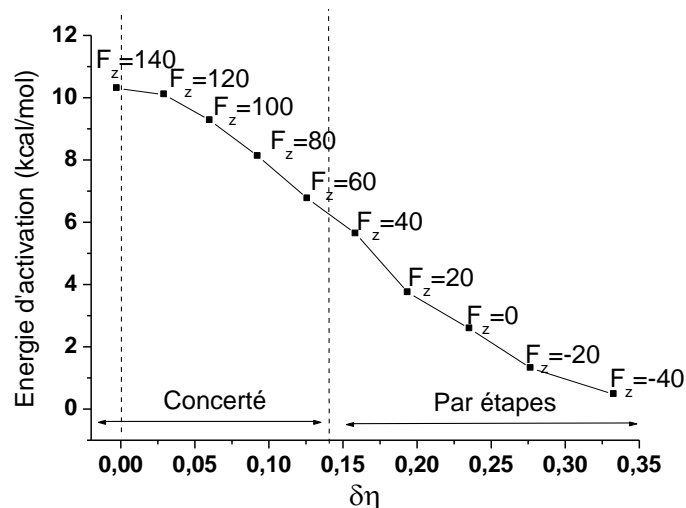


Figure 5-25 Evolution de l'énergie d'activation en fonction de $\delta\eta$ calculés sur l'hétéro-dimère acide formique – formamidine sous différentes intensités de champ électrique.

Nous constatons clairement que l'énergie d'activation passe par un maximum lorsque le mécanisme est concerté synchrone ($\delta\eta = 0$ et $F_z \approx 140 \times 10^{-4}$ ua). Cette observation est en accord avec la discussion autour du cas pyrazole–guanidine. Lorsque le descripteur $\delta\eta$ augmente, le caractère asynchrone du mouvement des protons s'accroît et la barrière énergétique diminue. L'évolution de l'énergie d'activation en fonction du descripteur $\delta\eta$ est parfaitement identifiée à une courbe de tendance type lorentzienne d'équation : $E_a = E_a^0 + \frac{2A}{\pi} \frac{\omega}{4(\delta\eta)^2 + \omega^2}$ avec le décalage $E_a^0 = -3,66$ kcal/mol, l'aire sous la courbe lorentzienne $A = 9,12$ kcal/mol, et la largeur à mi-hauteur $\omega = 0,42$ dont le coefficient de corrélation est de $R^2 = 0,998$.

5.3 Mécanismes concerté asynchrone : TS-pseudo plateau

La réaction de DTP dans le complexe triazole–guanidine a été étudiée par Rauhut et ses collaborateurs comme modèle de réaction concerté asynchrone. Le profil d'énergie potentielle présente un état de transition bien défini structurellement et un épaulement très large lui conférant un caractère pseudo-plateau.^{21,22}

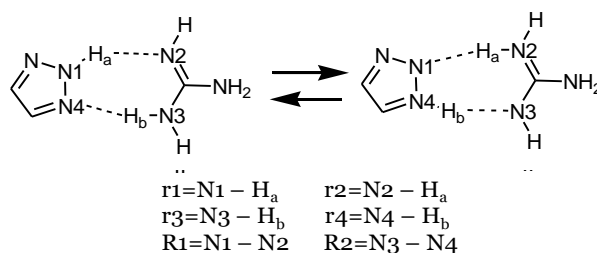


Schéma 5-5 Équilibre chimique entre le 2H-1,2,3-triazole-guanidine et le 1H-1,2,3-triazole-guanidine résultant d'un double transfert de protons. Définition des distances r_1 , r_2 , r_3 , r_4 , R_1 et R_2 .

Il est important de noter qu'ici le réactif et le produit ne sont pas identiques, contrairement aux cas étudiés précédemment et n'ont donc pas la même énergie. Nous appellerons le complexe réactif le 2H-1,2,3-triazole-guanidine et le complexe produit le 1H-1,2,3-triazole-guanidine (voir Schéma 5-5).

5.3.1 Evolution des propriétés géométriques et topologiques en absence de champ électrique

Nous avons reproduit au niveau ω B97X-D/6-311++G(2d,2p) les résultats issus de la littérature concernant la réaction de DTP de l'hétéro-dimère triazole-guanidine en phase gaz pour des raisons d'homogénéité.

La Figure 5-26 présente les paramètres les plus pertinents concernant les trois points stationnaires de la réaction de DTP de cet hétéro-dimère.

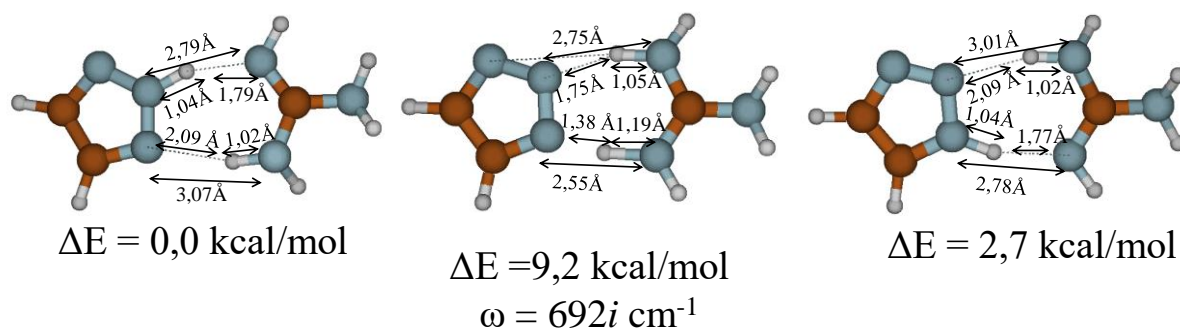


Figure 5-26 Propriétés géométriques, énergétiques et vibrationnelle du réactif (à gauche), de l'état de transition (au centre) et du produit (à droite) de la réaction de DTP dans l'hétéro-dimère triazole-guanidine en absence de champ électrique.

Les profils d'énergie potentielle et de force de réaction sont représentés sur la Figure 5-27. Au regard du profil de la force de réaction, nous observons que la région de l'état de transition s'étend de $-4,1$ à $0,4 \text{ amu}^{1/2} \cdot \text{bohr}$. Le profil de constante de force de réaction présente deux minima dans cette région, ce qui est une indication claire du caractère très asynchrone de la réaction.

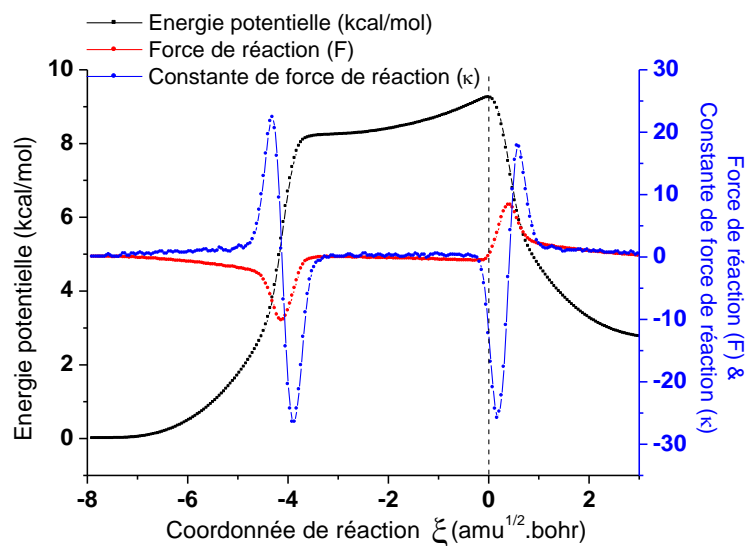


Figure 5-27 Profils de réaction pour le DTP dans le complexe triazole–guanidine en phase gaz et en l'absence de champ électrique (énergie potentielle, force de réaction et constante de force de réaction).

L'évolution des principaux paramètres géométriques le long du chemin réactionnel sont reportés sur la Figure 5-28.

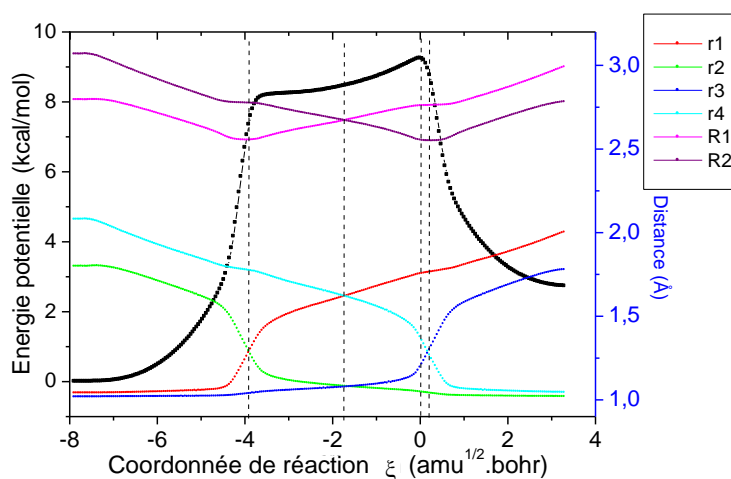


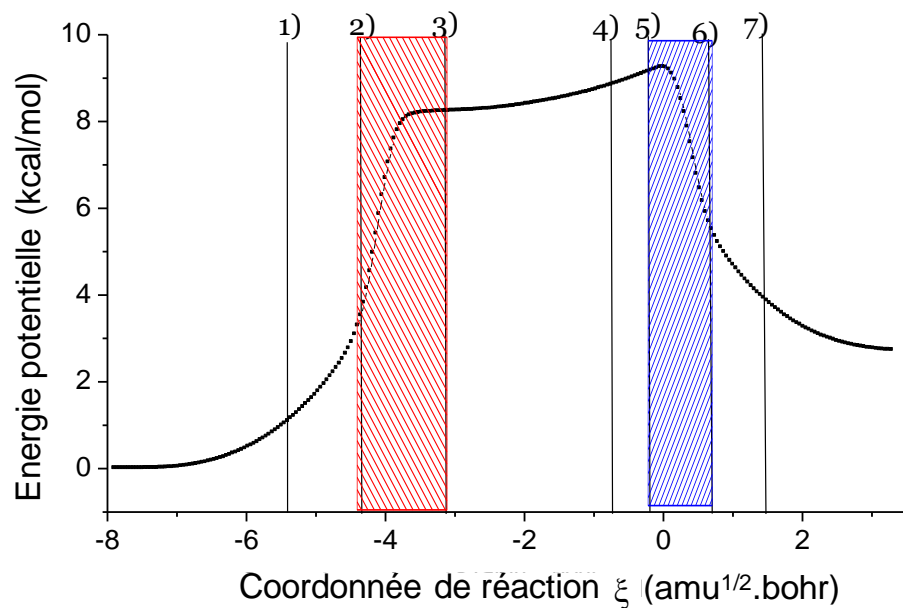
Figure 5-28 Evolution des distances r_1 , r_2 , r_3 , r_4 , R_1 et R_2 le long de la coordonnée de réaction pour la réaction de DTP dans le complexe triazole–guanidine en phase gaz et en l'absence de champ électrique.

Au regard de la figure, il est clair que les protons H_a and H_b sont transférés successivement au cours de la même étape élémentaire. Il est intéressant de souligner l'évolution géométrique sur quelques points remarquables :

- Le premier point remarquable se trouve au minimum de la force de réaction ($\xi = -4,0$ $\text{amu}^{1/2}.\text{bohr}$) où le proton H_a est équidistant des deux atomes lourds N_1 et N_2 .
- Le second point remarquable sur le chemin de réaction se trouve à $\xi = -1,7$ $\text{amu}^{1/2}.\text{bohr}$ pour lequel $r_1 = r_4$, $r_3 = r_2$ et $R_1 = R_2$.

- Le dernier point remarquable se trouve au maximum de la force de réaction ($\xi = 0,4$ amu^{1/2}.bohr) où le proton H_b est équidistant des deux atomes lourds N3 et N4.

Etant donné le caractère manifestement asynchrone de la réaction, nous proposons ici une analyse topologique ELF pour identifier clairement les domaines d'existence des protons errants. En combinant la théorie des catastrophes avec l'analyse topologique ELF, nous avons identifié les principales régions relatives à la formation et à la disparition de bassins électroniques le long de la coordonnée de réaction. Les différentes régions topologiques sont représentées sur la Figure 5-29 (gauche) et les images des bassins topologiques les plus représentatifs pour chaque région sont montrés sur la Figure 5-29 (droite).



- 1) $V(\text{N3-Hb}) \rightarrow V(\text{N3-Hb}) + V(\text{N3}_2)$
- 2) $V(\text{N1-Ha}) \rightarrow V(\text{N1}) + V(\text{Ha})$
- 3) $V(\text{Ha}) + V(\text{N2}) \rightarrow V(\text{N2-Ha}) + V(\text{N2}_1)$
- 4) $V(\text{N2-Ha}) \rightarrow V(\text{N2-Ha}) + V(\text{N2}_2)$ & $V(\text{N3}_1) + V(\text{N3}_2) + V(\text{N3-Hb}) \rightarrow V(\text{N3-Hb})$
- 5) $V(\text{N3-Hb}) \rightarrow V(\text{N3}) + V(\text{Hb})$
- 6) $V(\text{N4}) + V(\text{Hb}) + V(\text{N4-Hb})$
- 7) $V(\text{N2}_2) + V(\text{N2-Ha}) \rightarrow V(\text{N2-Ha})$

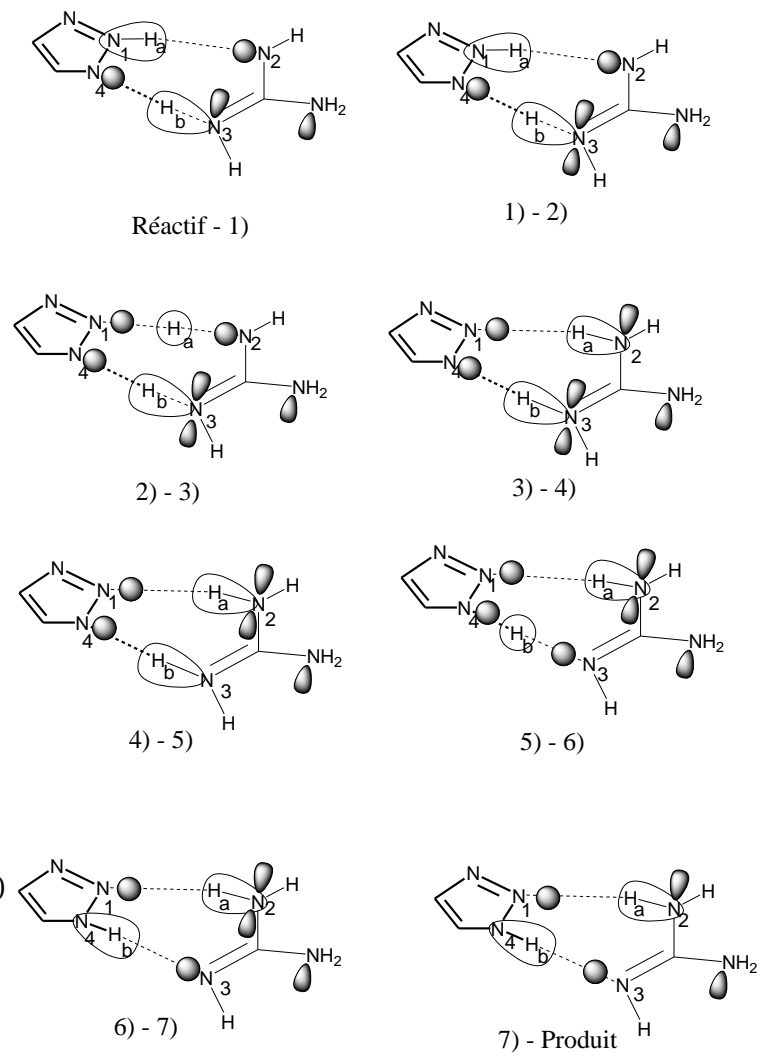


Figure 5-29 Les huit régions topologiques repérées sur le profil d'énergie potentielle à gauche et les images des bassins topologiques ELF les plus représentatifs pour chaque région à droite.

Nous avons identifié sept catastrophes et huit régions topologiquement stables que nous détaillons ici :

- 1) La première région est délimitée par la catastrophe à $\xi = -5,2 \text{ amu}^{1/2} \cdot \text{bohr}$. Nous observons l'aplanissement de la fonction amine porté par N3. En conséquence les 0,5 électrons de $V(\text{N3-H}_b)$ forment un nouveau bassin noté $V(\text{N3}_2)$ perpendiculairement au plan moléculaire. Ces modifications structurelles provoquent une augmentation de l'énergie potentielle de 1,4 kcal/mol.
- 2) Après cette première catastrophe, le transfert de H_a est possible et la rupture du bassin protoné $V(\text{N1-H}_a)$ à $\xi = -4,4 \text{ amu}^{1/2} \cdot \text{bohr}$, forme deux bassins monosynaptiques $V(\text{N1})$ et $V(\text{H}_a)$. Leurs populations électroniques valent respectivement 3,3 and 0,3 e.
- 3) La troisième catastrophe se produit au bord de l'épaule de l'énergie potentielle (autour de $\xi = -3,0 \text{ amu}^{1/2} \cdot \text{bohr}$) et consiste en la formation du bassin $V(\text{N2-H}_a)$ par fusion des bassins $V(\text{N2})$ et $V(\text{H}_a)$ indiquant la fin du transfert du proton H_a . À ce stade, le système est composé d'une paire d'ion (triazolate-guanidinium).
- 4) Au cours de la cinquième zone délimitée par la quatrième et la cinquième catastrophe, une réorganisation électronique à l'intérieur du cation guanidinium stabilise la fonction imine portée par N2 d'une part, et prépare le départ de H_b porté par N3 d'autre part.
- 5) Le transfert de H_b commence dans la sixième région, marqué par la rupture du bassin $V(\text{N3-H}_b)$ en $V(\text{N3})$ et $V(\text{H}_b)$. Leurs populations respectives valent 3,3 and 0,3 e.
- 6) La sixième catastrophe correspond à la fin du transfert de H_b caractérisé par la fusion des bassins $V(\text{N4})$ et $V(\text{H}_b)$ pour former le bassin protoné $V(\text{N4-H}_b)$.
- 7) Après la septième catastrophe, la relaxation du complexe conduit à la formation du produit.

Les populations des bassins impliqués le long de la coordonnée de réaction sont données dans le Tableau 5-5.

Domaine	V(N1)	V(H _a)	V(N1-H _b)	V(N2)	V(N2_1)	V(N2_2)	V(N2-H _a)	V(N3)	V(N3_1)	V(N3_2)	V(N3-H _b)	V(H _b)	V(N4)	V(N4-H _b)
RS-1			3,63	3,23					1,73		2,03		3,03	
1-2			3,59	3,32					1,45	0,52	1,98		3,04	
2-3	3,29	0,31		3,33					1,38	0,52	2,00		3,07	
3-4	3,27				1,03		2,73		1,02	0,71	2,07		3,11	
4-5	3,26				1,22	0,52	2,05				3,73		3,11	
5-6	3,22				1,36	0,51	2,01	3,37				0,32	3,06	
6-7	3,19				1,43	0,51	1,99	3,35						3,30
7-PS	3,19				1,58		2,32	3,31						3,29

Tableau 5-5 Valeurs des populations des bassins topologiques ELF au milieu de chaque domaine de stabilité topologique.

5.3.2 Evolution des propriétés géométriques et topologiques sous un champ électrique

D'après la définition donnée sur le Schéma 5-6, un champ positif s'aligne avec le moment dipolaire du complexe réactif et un champ négatif s'y oppose.

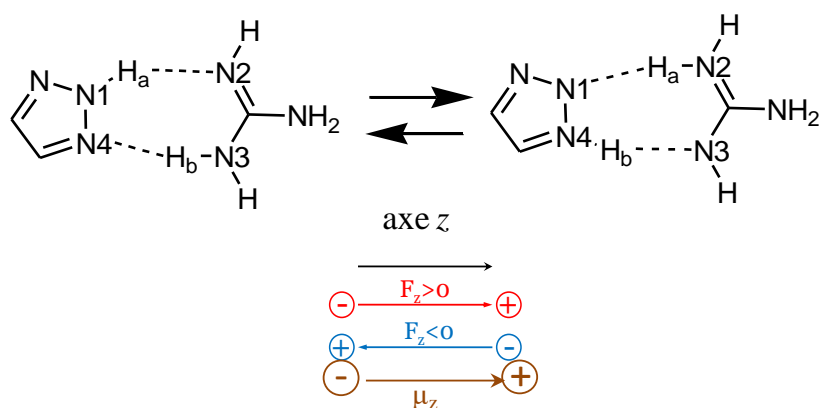


Schéma 5-6 - Définition de l'orientation et du sens du champ électrique tel qu'il a été appliqué pour étudier la réaction de double transfert de proton dans le complexe triazole-guanidine. L'orientation et le sens et du moment dipolaire moléculaire sont également indiqués.

5.3.2.1 L'effet d'un champ positif

L'évolution du profil énergétique de la réaction de DTP sous l'effet d'un OEEF positif est présentée sur la Figure 5-30.

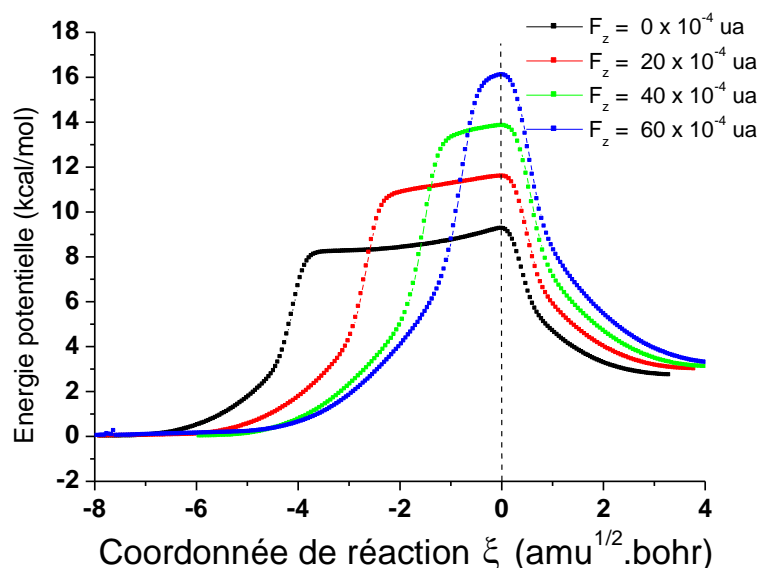


Figure 5-30 Evolution du profil d'énergie potentielle de la réaction de double transfert de protons dans le complexe triazole-guanidine en fonction de l'intensité du champ électrique appliqué dans le sens positif.

Au regard de cette figure, on note que l'énergie d'isomérisation est faiblement affectée par le champ électrique. En effet, elle passe de 2,7 kcal/mol lorsque $F_z = 0$ ua à 3,0 kcal/mol lorsque $F_z = +60 \times 10^{-4}$ ua. En revanche, l'énergie d'activation augmente de 9,2 kcal/mol en absence de champ électrique à 16,1 kcal/mol lorsque $F_z = +60 \times 10^{-4}$ ua. On constate visuellement la diminution de la largeur de l'épaule ce qui suggère une diminution du caractère asynchrone de la réaction.

Sur chacune des deux surfaces d'énergie bidimensionnelles (Figure 5-31), trois points stationnaires sont clairement identifiés :

- Les deux minima en noir correspondant au réactif ($r_1 = 1,02 \text{ \AA}$, $r_3 = 1,02 \text{ \AA}$ quand $F_z = 0$ ua et $r_1 = 1,03 \text{ \AA}$, $r_3 = 1,03$ quand $F_z = 60 \times 10^{-4}$ ua) et au produit ($r_1 = 2,00 \text{ \AA}$, $r_3 = 1,78 \text{ \AA}$ quand $F_z = 0$ ua et $r_1 = 1,89$ et $r_2 = 1,95$ quand $F_z = 60 \times 10^{-4}$ ua).
- Un point selle d'ordre 1 en rouge ($r_1 = 1,75 \text{ \AA}$, $r_3 = 1,19 \text{ \AA}$ quand $F_z = 0$ ua et $r_1 = 1,49 \text{ \AA}$ et $r_3 = 1,17 \text{ \AA}$ quand $F_z = +60 \times 10^{-4}$ ua).

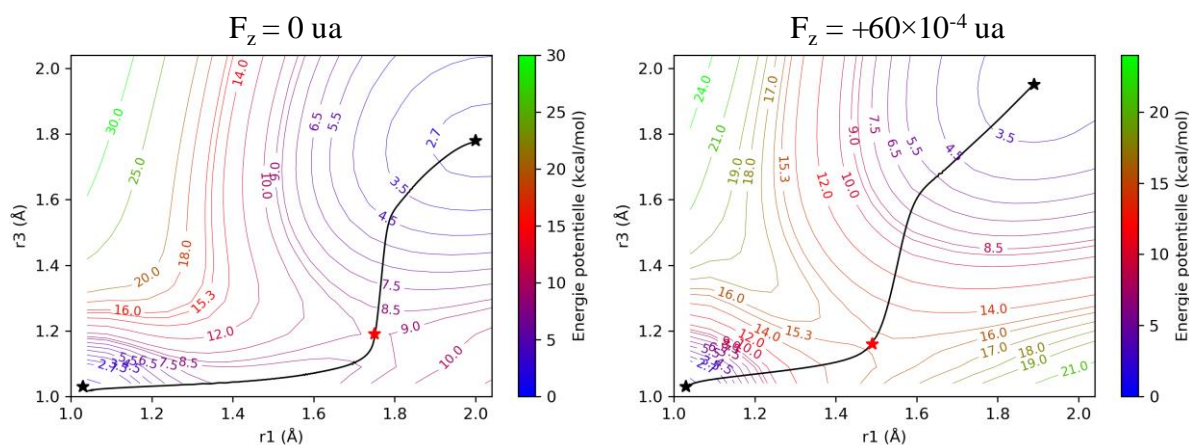


Figure 5-31 Projection du chemin de réaction du double transfert de proton dans le complexe triazole–guanidine sur la surface d'énergie potentielle dans le plan (r_1 , r_3) en absence de champ électrique (à gauche) et sous un champ électrique $F_z = +60 \times 10^{-4}$ ua (à droite). Les étoiles noires représentent le réactif et le produit et l'étoile rouge représente l'état de transition.

Le changement de la courbure du chemin de réaction témoigne d'une diminution progressive du caractère asynchrone de la réaction de DTP lorsque le champ électrique augmente. Il faut néanmoins noter que le mécanisme n'est pas encore parfaitement synchrone lorsque $F_z = +60 \times 10^{-4}$ ua.

Le Tableau 5-6 résume l'évolution de la fréquence imaginaire calculée à l'état de transition pour différentes intensités de champ électrique orienté dans le même sens que le moment dipolaire.

$F_z (\times 10^{-4} \text{ ua})$	$\omega (\text{cm}^{-1})$
0	692i
20	461i
30	370i
40	424i
60	654i

Tableau 5-6 Evolution de la fréquence imaginaire de l'état de transition de la réaction de double transfert de proton dans le complexe triazole–guanidine en fonction de l'intensité du champ électrique lorsque $F_z > 0$.

Nous remarquons que la fréquence la plus faible est obtenue lorsque $F_z = +30 \times 10^{-4}$ ua ($\omega_i = 370i \text{ cm}^{-1}$). Cet abaissement est une conséquence de la diminution de la courbure de la surface d'énergie potentielle autour de l'état de transition comme l'illustre le zoom sur les profils d'énergie potentielle sur la Figure 5-32.

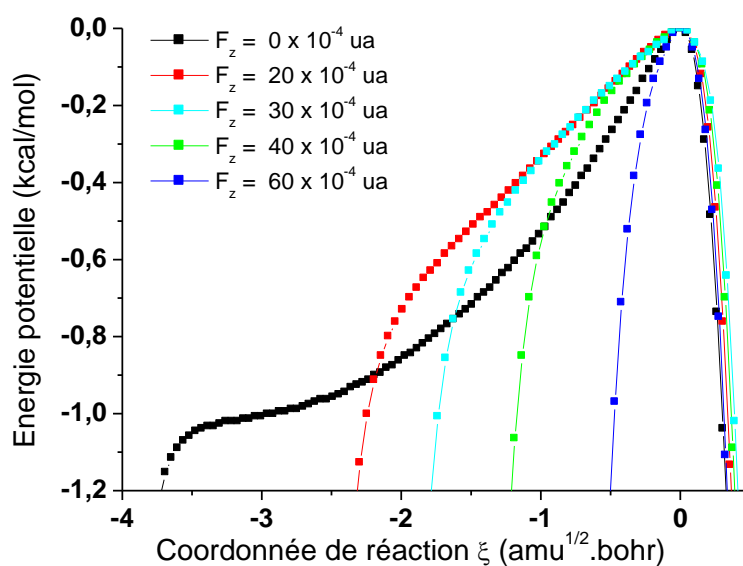


Figure 5-32 Zoom (région de l'état de transition) des profils d'énergie potentielle de la réaction de double transfert de proton dans le complexe triazole–guanidine sous diverses intensités de champ électrique dans le sens positif. L'énergie est relative à celle de l'état de transition pour chaque intensité de champ électrique.

Pour mieux décrire le comportement délocalisé de chacun des deux protons, nous donnons les images topologique ELF de l'état de transition pour trois intensités de champ électrique sur la Figure 5-33.

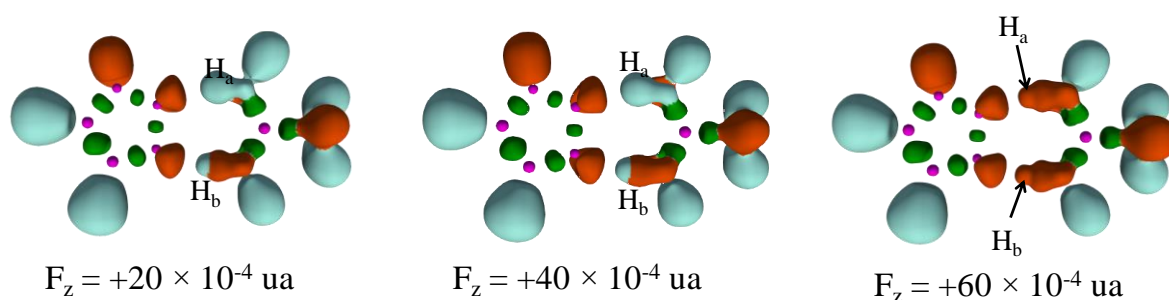


Figure 5-33 Images des bassins topologiques ELF avec $\eta = 0,85$, de l'état de transition de la réaction de double transfert de protons dans le complexe triazole–guanidine lorsque l'intensité du champ électrique $F_z = +20 \times 10^{-4}$ ua (à gauche), lorsque $F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua (au centre) et lorsque $F_z = +60 \times 10^{-4}$ ua (à droite).

Pour les OEEF de $+20 \times 10^{-4}$ ua et $+40 \times 10^{-4}$ ua, nous observons la même stabilité topologique : le premier proton (H_a) est déjà localisé sur N2 et le second (H_b) est délocalisé entre N3 et N4. En revanche, sous $F_z = 60 \times 10^{-4}$ ua, l'image topologique est totalement différente : les deux protons (H_a et H_b) sont délocalisés entre les azotes. Par conséquent, on peut en déduire que le caractère asynchrone du DTP diminue lorsque le champ passe de 0 à $+60 \times 10^{-4}$ ua.

5.3.2.2 L'effet d'un champ négatif

La Figure 5-34 présente les profils d'énergie potentielle du DTP pour deux intensités d'OEEF orienté dans le sens opposé à celui du moment dipolaire ($F_z < 0$).

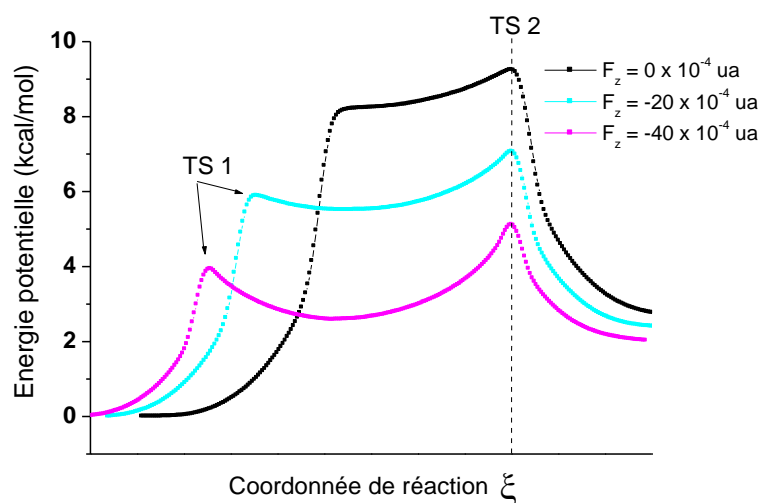


Figure 5-34 Evolution du profil d'énergie potentielle de la réaction de double transfert de proton dans le complexe triazole-guanidine en fonction de l'intensité du champ électrique appliqué dans le sens négatif.

Cette figure montre que la réaction de DTP s'effectue par un mécanisme par étapes sous l'effet d'un OEEF négatif. Cependant, lorsque $F_z = -20 \times 10^{-4}$ ua, la stabilité de l'intermédiaire réactionnel par rapport à celle de TS1 est si faible (0,8 kcal/mol) que son observation expérimentale est difficilement envisageable. Par contre, quand $F_z = -40 \times 10^{-4}$ ua, l'intermédiaire réactionnel gagne en stabilité et devient observable : la barrière de retour est de 1,4 kcal/mol. L'énergie d'activation de la première étape (TS1) diminue de 5,9 à 3,9 kcal/mol quand le le champ passe de -20×10^{-4} à -40×10^{-4} ua. Nous donnons à titre informatif les fréquences imaginaires des deux états de transition dans le Tableau 5-7.

$F_z (\times 10^{-4} \text{ ua})$	$\omega(\text{TS1})$	$\omega(\text{TS2})$
-20	571i	916i
-40	902i	1020i

Tableau 5-7 - Evolution des fréquences imaginaires des états de transition de la réaction de double transfert de proton dans le complexe triazole – guanidine soumis à un champ électrique orienté dans le sens négatif.

Sous les deux OEEF négatifs, les deux états de transitions ont la même stabilité topologique. L'image des bassins topologiques présentée sur la Figure 5-35 pour une intensité $F_z = -40 \times 10^{-4}$ ua montre bien qu'en TS1 le proton H_a est délocalisé tandis que H_b est localisé sur N_3 ; en TS2 H_b est délocalisé tandis que H_a est localisé sur N_2 .

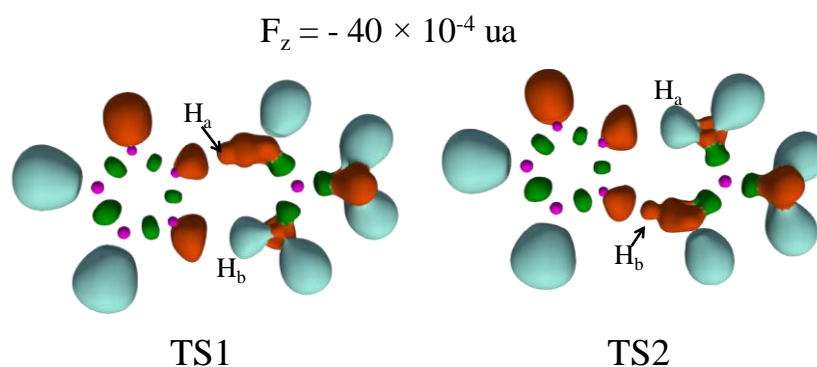


Figure 5-35 Image des bassins topologiques ELF avec $\eta = 0,85$, des états de transition de la réaction de double transfert de proton dans le complexe triazole–guanidine pour un champ électrique tel que $F_z = -40 \times 10^{-4} \text{ ua}$: TS1 à gauche (transfert de H_a), et TS2 à droite (transfert de H_b)

5.3.3 Etude du descripteur $\delta\eta$

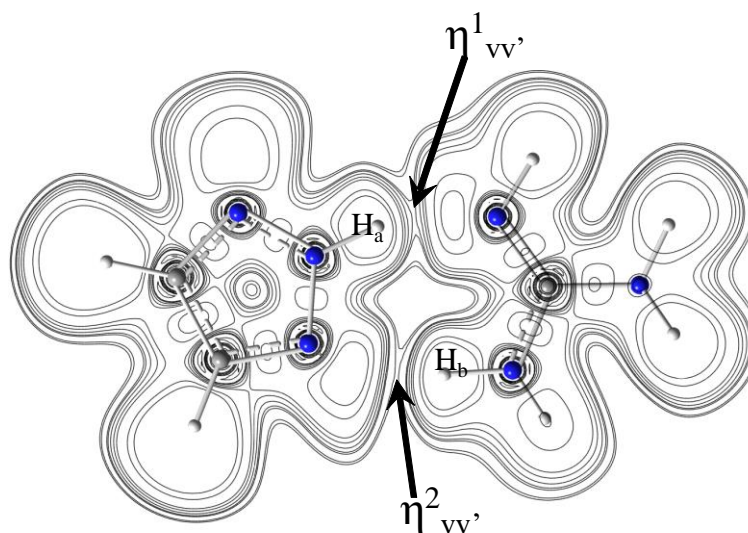


Figure 5-36 Isocourbes 2D de ELF dans le complexe triazole–guanidine et définition des deux points critiques de liaisons non-covalentes : $\eta_{vv'}^1 = 0,21$, et $\eta_{vv'}^2 = 0,08$.

Le Tableau 5-8 montre l'évolution des valeurs de ELF aux points critiques de liaisons non covalentes (voir Figure 5-36) sous différentes valeurs de champ électrique. Sont également rassemblées dans le Tableau 5-8 les valeurs du descripteur $\delta\eta$ calculé selon la relation $\delta\eta = \eta_{vv'}^1 - \eta_{vv'}^2$

F ($\times 10^4 \text{ ua}$)	$\eta_{vv'}^1$	$\eta_{vv'}^2$	$\delta\eta$
60	0,155	0,129	0,026
40	0,175	0,120	0,055
20	0,200	0,105	0,095
0	0,212	0,080	0,132
-20	0,250	0,085	0,165
-40	0,290	0,085	0,205

Tableau 5-8 Valeurs de ELF aux points critiques d'interaction non-covalente et de $\delta\eta$ et dans le complexe triazole–guanidine soumis à un champ électrique F_z .

La Figure 5-37 montre le graphique représentant l'évolution du descripteur topologique $\delta\eta$ en fonction de l'intensité du champ électrique appliqué au réactif.

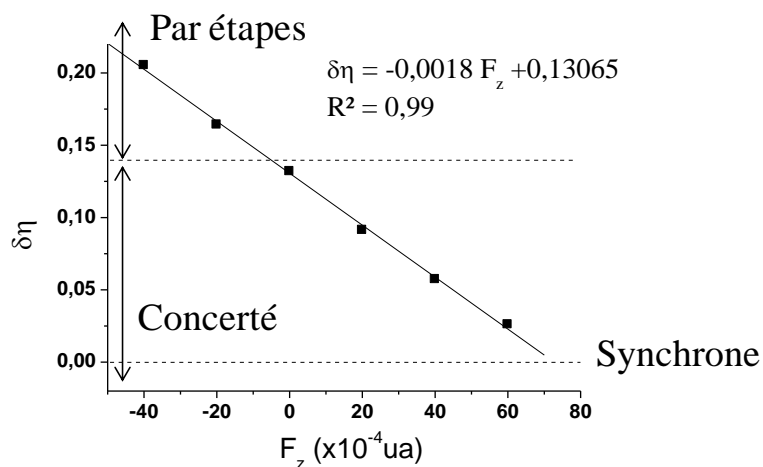


Figure 5-37 Variation de $\delta\eta$ en fonction de l'intensité et du sens du champ électrique F_z dans le complexe triazole-guanidine. En accord avec l'analyse des profils d'énergie potentielle, nous distinguons deux mécanismes possibles pour la réaction de DTP :

- Le mécanisme par étapes lorsque $\delta\eta > 0,14$
- Le mécanisme concerté lorsque $\delta\eta < 0,14$
- Le mécanisme concerté synchrone est attendu lorsque $\delta\eta = 0$, dont l'intensité de champ électrique appliqué est estimée à $F_z \approx 73 \times 10^{-4}$ ua.

5.4 Conclusions

Les systèmes étudiés dans ce chapitre correspondent à des mécanismes limites (parfaitement concerté synchrone, par étapes et le TS-pseudo plateau) qui nous ont permis de généraliser la description développée dans le cas pyrazole-guanidine. Nous avons en particulier vérifié que :

- L'application d'un champ électrique permet d'une part de modifier l'énergie d'activation (de catalyser ou inhiber la réaction comme attendue), mais surtout de modifier le caractère asynchrone de la réaction. Par conséquent, il est possible de modifier le mécanisme réactionnel.
- Les surfaces d'énergie potentielle bidimensionnelles sont des représentations graphiques efficaces pour juger de l'asynchronicité de ces mécanismes de DTP.

- La délocalisation des protons au cours des transferts peut être parfaitement identifiée à l'aide de l'image topologique ELF des états de transition mais aussi le long de la coordonnée de réaction.
- Il a été prouvé que le descripteur topologique $\delta\eta$, calculé à partir de la structure du complexe réactif est un indicateur fiable pour marquer les différents domaines d'existence des mécanismes en fonction du champ électrique appliqué.

Références

- (1) Zuckerman, B.; Ball, J. A.; Gottlieb, C. A. Microwave Detection of Interstellar Formic Acid. *Astrophys. J.* **1971**, *163*, L41. <https://doi.org/10.1086/180663>.
- (2) Kesselmeier, J.; Staudt, M. Biogenic Volatile Organic Compounds (VOC): An Overview on Emission, Physiology and Ecology. *J. Atmospheric Chem.* **1999**, *33* (1), 23–88. <https://doi.org/10.1023/A:1006127516791>.
- (3) Liesivuori, J.; Savolainen, and H. Methanol and Formic Acid Toxicity: Biochemical Mechanisms. *Pharmacol. Toxicol.* **1991**, *69* (3), 157–163. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1991.tb01290.x>.
- (4) McMartin, K. E.; Makar, A. B.; Martin, G. A.; Palese, M.; Tephly, T. R. Methanol Poisoning I. The Role of Formic Acid in the Development of Metabolic Acidosis in the Monkey and the Reversal by 4-Methylpyrazole. *Biochem. Med.* **1975**, *13* (4), 319–333. [https://doi.org/10.1016/0006-2944\(75\)90171-4](https://doi.org/10.1016/0006-2944(75)90171-4).
- (5) Graedel, T. E.; Eisner, T. Atmospheric Formic Acid from Formicine Ants: A Preliminary Assessment. *Tellus B* **1988**, *40B* (5), 335–339. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0889.1988.tb00107.x>.
- (6) Grasemann, M.; Laurenczy, G. Formic Acid as a Hydrogen Source – Recent Developments and Future Trends. *Energy Environ. Sci.* **2012**, *5* (8), 8171. <https://doi.org/10.1039/c2ee21928j>.
- (7) Joó, F. Breakthroughs in Hydrogen Storage-Formic Acid as a Sustainable Storage Material for Hydrogen. *ChemSusChem* **2008**, *1* (10), 805–808. <https://doi.org/10.1002/cssc.200800133>.
- (8) Farfán, P.; Echeverri, A.; Diaz, E.; Tapia, J. D.; Gómez, S.; Restrepo, A. Dimers of Formic Acid: Structures, Stability, and Double Proton Transfer. *J. Chem. Phys.* **2017**, *147* (4), 044312. <https://doi.org/10.1063/1.4985880>.
- (9) Ivanov, S. D.; Grant, I. M.; Marx, D. Quantum Free Energy Landscapes from *Ab Initio* Path Integral Metadynamics: Double Proton Transfer in the Formic Acid Dimer Is Concerted but Not Correlated. *J. Chem. Phys.* **2015**, *143* (12), 124304. <https://doi.org/10.1063/1.4931052>.
- (10) Fillaux, F. Quantum Entanglement and Nonlocal Proton Transfer Dynamics in Dimers of Formic Acid and Analogues. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *408* (4–6), 302–306. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2005.04.069>.
- (11) Mackeprang, K.; Xu, Z.-H.; Maroun, Z.; Meuwly, M.; Kjaergaard, H. G. Spectroscopy and Dynamics of Double Proton Transfer in Formic Acid Dimer. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18* (35), 24654–24662. <https://doi.org/10.1039/C6CP03462D>.
- (12) Arabi, A. A.; Matta, C. F. Effects of External Electric Fields on Double Proton Transfer Kinetics in the Formic Acid Dimer. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13* (30), 13738. <https://doi.org/10.1039/c1cp20175a>.
- (13) Liu, H.; Cao, J.; Bian, W. Double Proton Transfer in the Dimer of Formic Acid: An Efficient Quantum Mechanical Scheme. *Front. Chem.* **2019**, *7*, 676. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00676>.
- (14) Jaque, P.; Toro-Labbé, A.; Politzer, P.; Geerlings, P. Reaction Force Constant and Projected Force Constants of Vibrational Modes along the Path of an Intramolecular Proton Transfer Reaction. *Chem. Phys. Lett.* **2008**, *456* (4–6), 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2008.03.054>.
- (15) Toro-Labbé, A. Characterization of Chemical Reactions from the Profiles of Energy, Chemical Potential, and Hardness. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103* (22), 4398–4403. <https://doi.org/10.1021/jp984187g>.
- (16) Kungwan, N.; Ngaojampa, C.; Ogata, Y.; Kawatsu, T.; Oba, Y.; Kawashima, Y.; Tachikawa, M. Solvent Dependence of Double Proton Transfer in the Formic Acid–

- Formamidine Complex: Path Integral Molecular Dynamics Investigation. *J. Phys. Chem. A* **2017**, *121* (39), 7324–7334. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.7b07010>.
- (17) Kim, Y.; Lim, S.; Kim, Y. The Role of a Short and Strong Hydrogen Bond on the Double Proton Transfer in the Formamidine–Formic Acid Complex: Theoretical Studies in the Gas Phase and in Solution. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103* (33), 6632–6637. <https://doi.org/10.1021/jp990398p>.
- (18) Agranat, I.; Riggs, N. V.; Radom, L. The Formamidine–Formic Acid Dimer: A Theoretical Examination of Its Equilibrium Structure and of the Double-Proton-Transfer Process. *J Chem Soc Chem Commun* **1991**, No. 2, 80–81. <https://doi.org/10.1039/C39910000080>.
- (19) Zhou, Z.; Aitken, R. A.; Cardinaud, C.; Slawin, A. M. Z.; Wang, H.; Daly, A. M.; Palmer, M. H.; Kukolich, S. G. Synthesis, Microwave Spectra, x-Ray Structure, and High-Level Theoretical Calculations for Formamidinium Formate. *J. Chem. Phys.* **2019**, *150* (9), 094305. <https://doi.org/10.1063/1.5081683>.
- (20) Simperler, A.; Mikenda, W.; Schwarz, K. Proton Motion and Proton Transfer in the Formamidine-Formic Acid Complex: An Ab Initio Projector Augmented Wave Molecular Dynamics Study. *Chemistry* **2001**, *7* (8), 1606–1613. [https://doi.org/10.1002/1521-3765\(20010417\)7:8<1606::AID-CHEM16060>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20010417)7:8<1606::AID-CHEM16060>3.0.CO;2-G).
- (21) Rauhut, G. Modulation of Reaction Barriers by Generating Reactive Intermediates: Double Proton Transfer Reactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5* (5), 791–800. <https://doi.org/10.1039/b208960b>.
- (22) Schweiger, S.; Rauhut, G. Plateau Reactions: Double Proton-Transfer Processes with Structureless Transition States. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107* (45), 9668–9678. <https://doi.org/10.1021/jp0350060>.

Chapitre 6 Réflexion sur la nature du mécanisme TS-plateau

Au cours des chapitres précédents, nous avons présenté une analyse détaillée des trois mécanismes limites ayant été identifiés dans la littérature pour les réactions de DTP : le mécanisme concerté synchrone, la réaction par étapes et enfin le cas TS - plateau. Nous avons discuté la géométrie, la stabilité énergétique, la fréquence imaginaire et la topologie ELF des états de transition caractéristiques de ces 3 mécanismes.

Nous avons vu que pour le mécanisme concerté synchrone ainsi que pour le mécanisme par étapes la coordonnée de réaction calculée à partir du mode propre de fréquence imaginaire du ou des états de transition décrit parfaitement le double transfert de protons. En effet, dans ces deux cas limites, le vecteur déplacement associé au mode propre réactif représente bien le mouvement de transfert des protons. En revanche, nous avons vu que dans le cas du mécanisme concerté avec un TS-plateau, ce n'est pas le cas.

Nous allons proposer ici des explications quant aux spécificités du mécanisme TS-plateau. Nous nous appuyerons pour cela sur trois points : une décomposition du mode propre réactif, une réduction dimensionnelle de la coordonnée de réaction, et enfin un modèle conceptuel très simple proposant une décomposition du profil énergétique adiabatique en composantes diabatiques.

6.1 Décomposition vibrationnelle de la coordonnée de réaction

Chacun des trois mécanismes évoqués pour la réaction de DTP (concerté synchrone, par étape, concerté via un TS-plateau) est associé à un mode propre vibrationnel réactif qui lui est caractéristique (Figure 6-1).

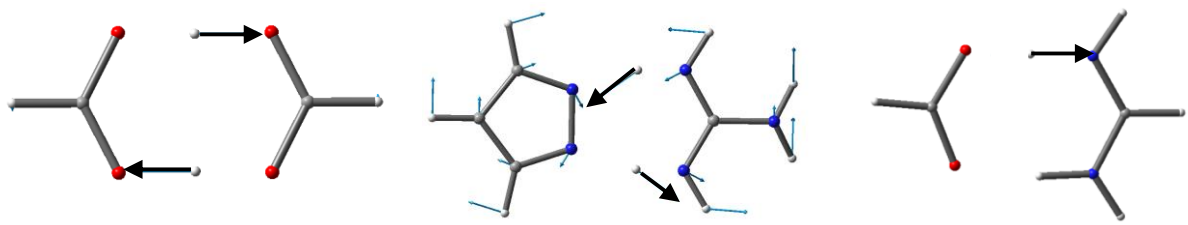


Figure 6-1 Vecteurs de déplacement associés au mode propre de fréquence imaginaire de l'état de transition du DTP dans trois systèmes distincts en l'absence de champ électrique (de gauche à droite) : homo-dimère d'acide formique, hétéro-dimère pyrazole-guanidine et hétéro-dimère acide formique-formamidine. A noter que dans le cas du DTP dans hétéro-dimère acide formique-formamidine, un seul des 2 TS successifs est représenté.

Ainsi, pour le DPT dans le dimère d'acide formique en absence de champ électrique (cas de mécanisme concerté synchrone), la fréquence imaginaire de l'état de transition est de l'ordre de $1310i \text{ cm}^{-1}$.^{1,2} Elle est associée à un mouvement d'élongation en phase et de même amplitude des liaisons O-H (élongation symétrique). Cette vibration rend bien compte du transfert simultané des deux protons.

Pour le DPT dans le dimère acide formique - formamidine en absence de champ électrique (cas de mécanisme par étapes), les deux protons sont transférés successivement via 2 états de transition et un intermédiaire réactionnel zwitterionique. Chaque état de transition correspond au transfert d'un seul proton et est associé à une fréquence imaginaire calculée à $743i \text{ cm}^{-1}$ (environ la moitié de la fréquence imaginaire du TS du DPT dans le dimère d'acide formique).

Enfin, dans le cas du DPT entre la pyrazole et la guanidine en absence de champ électrique (cas de mécanisme concerté avec un TS-plateau), deux particularités sont à noter : d'une part la fréquence imaginaire de l'état de transition est particulièrement faible : $61i \text{ cm}^{-1}$,³⁻⁵ et d'autre part le vecteur de déplacement associé ne correspond pas purement à un transfert de proton. Une analyse de ce mode propre par la méthode VEDA (voir le Chapitre 3) met en évidence principalement un mouvement de bascule entre la pyrazole et la guanidine (rocking) associé à une légère contribution du mode d'élongation symétrique des deux liaisons N-H. Le mouvement de bascule tend à comprimer une des deux liaisons hydrogènes au détriment de la seconde (et *vice versa*), ce qui, compte-tenu de ce qui a été vu dans le Chapitre 2, rend les deux liaisons hydrogènes anti-coopératives. Ainsi, le mode réactif permet de transférer les protons au cours d'une seule étape (sans intermédiaire réactionnel), mais de manière asynchrone.

Pour confirmer cette idée, nous avons élargi l'analyse VEDA du mode propre réactif à toute la région du plateau énergétique tel qu'il a été défini dans le Chapitre 4. Le mode de vibration peut alors être décrit comme l'association de trois composantes : un mouvement de bascule entre la pyrazole et la guanidine, un mouvement d'élongation de la liaison N_1-H_a (ou N_2-H_a) et un mouvement d'élongation de la liaison N_3-H_b (ou N_4-H_b). L'évolution de la contribution de chaque coordonnée interne est représentée sur la Figure 6-2, qui rappelle également la numérotation utilisée pour les atomes.

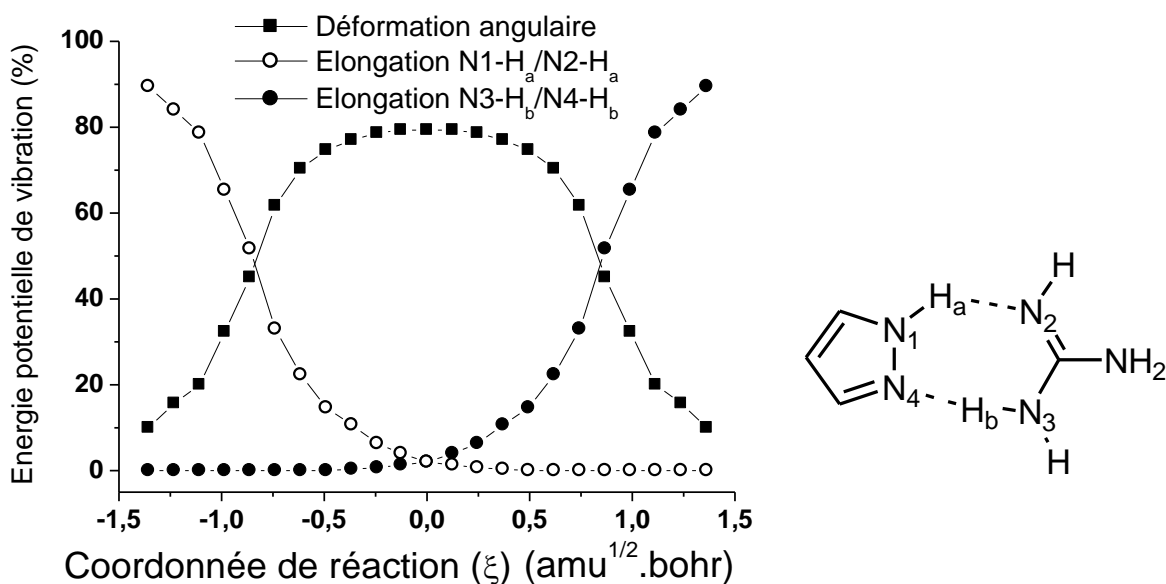


Figure 6-2 Evolution de la décomposition du mode de vibration de fréquence imaginaire dans la région du plateau énergétique pour la réaction de DTP dans le complexe pyrazole-guanidine, en l'absence de champ électrique.

Tout d'abord, au centre du plateau énergétique ($\xi = 0$), nous retrouvons bien l'observation précédente : une contribution ultramajoritaire du mode de bascule et 2 contributions très faibles mais égales des modes d'élongation N1-H_a et N3-H_b correspondant au mode d'élongation symétrique décrit précédemment.

En s'écartant du centre du plateau, la part de bascule (bending) diminue au profit de celle des mouvements d'élongation (stretchings) des liaisons N-H_a et N-H_b. Le mode d'élongation N1-H_a ne contribue significativement qu'avant le TS formel (centre du plateau) tandis que le mode d'élongation N3-H_b ne contribue significativement qu'après le TS. Ainsi, avant $-0,80 \text{ amu}^{1/2} \cdot \text{bohr}$, le mode de vibration réactif se compose principalement de l'élongation des liaisons N1-H_a ; entre $-0,80 \text{ amu}^{1/2} \cdot \text{bohr}$ et $+0,80 \text{ amu}^{1/2} \cdot \text{bohr}$ il se compose principalement du mouvement de bascule permettant de comprimer la liaison hydrogène N3-H_b...N4 ; puis après $+0,80 \text{ amu}^{1/2} \cdot \text{bohr}$ de l'élongation des liaison N3-H_b. Ceci est cohérent avec le fait que les protons H_a et H_b sont transférés successivement (d'abord H_a puis H_b) à chaque extrémité du plateau, sans que cela s'accompagne de la stabilisation d'un intermédiaire réactionnel zwitterionique (Cf. Chapitre 4). Nous sommes donc bien dans le cas d'un mécanisme concerté très asynchrone.

Dans le chapitre 4, nous avons vu que sous l'effet d'un champ électrique externe orienté, le mécanisme de la réaction de DTP dans le dimère pyrazole-guanidine évolue. En particulier, le transfert des protons est resynchronisé lorsque le champ est orienté de la pyrazole vers la guanidine. Pour mieux caractériser cette évolution dans le mécanisme de la

réaction, nous avons réalisé une analyse PED du mode propre de fréquence imaginaire de l'état de transition pour différentes intensités de champ. Ainsi, la Figure 6-3 montre l'évolution des parts respectives de déformation angulaire (toutes coordonnées internes confondues), et d'élongations symétriques N1-H_a/N3-H_b, contenues dans le mode propre vibrationnel.

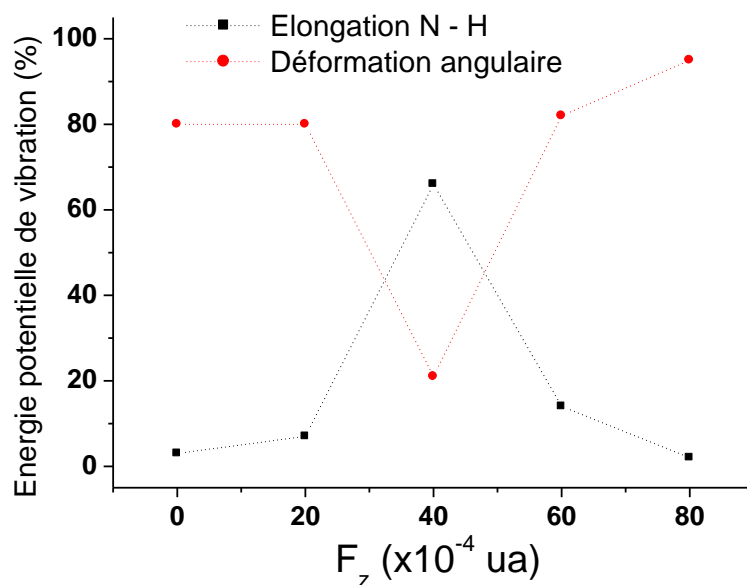


Figure 6-3 Evolution, en fonction de l'intensité d'un OEEF orienté de la pyrazole vers la guanidine, de la composition du mode de vibration de fréquence imaginaire caractéristique de l'état de transition de la réaction de DTP dans le complexe pyrazole-guanidine .

Au regard de la Figure 6-3, les mouvements de la déformation angulaire prédominent dans le mode propre réactif en l'absence de champ. Cette tendance se maintient pour des intensités de champ inférieures à 20×10^{-4} ua, ou supérieures à 60×10^{-4} ua, c'est à dire lorsque l'état de transition est caractérisé par des protons localisés. L'état de transition a alors un fort caractère zwitterionique : pyrazolate – guanidinium pour $F_z < 20 \times 10^{-4}$ ua ; pyrazole protonée – guanidine déprotonée pour $F_z > 60 \times 10^{-4}$ ua. Autour de 40×10^{-4} ua, intensité de champ électrique pour laquelle l'état de transition de la réaction est caractérisé par deux protons H_a et H_b délocalisés (deux protons errants), le mode propre réactif correspond principalement au mode d'élongation symétrique des liaisons N-H_{a/b} ($\approx 70\%$ pour $F_z = 40 \times 10^{-4}$ ua). Il présente alors une certaine similarité avec le mode propre réactif caractéristique de la réaction de DTP dans le dimère d'acide formique en l'absence de champ électrique, qui suit un mécanisme concerté parfaitement synchrone.

Pour compléter cette discussion, nous avons réalisé la même analyse PED pour le mode propre réactif du DTP dans le complexe acide formique–formamidine. Rappelons que dans ce cas, la réaction se produit en deux étapes successives en l’absence de champ et selon un mécanisme concerté pour un champ électrique d’intensité suffisante ($F_z > 50 \times 10^{-4}$ ua) orienté de l’acide formique vers la formamidine (voir la discussion développée au cours du Chapitre 5 section 5.2). Les résultats de la décomposition PED en fonction de l’intensité de l’OEEF sont présentés sur la Figure 6-4. Il semble utile de préciser que dans les cas de trois champs $F_z = 0, 20$ et 40×10^{-4} ua, le mécanisme étant par étapes, le mode propre réactif utilisé pour la décomposition est celui de TS1 de la réaction (voir la Figure 5-19 dans le Chapitre 5). Pour les champs $F_z = 60, 80, 100$ et 120×10^{-4} ua, le mécanisme étant concerté c’est celui de l’unique TS de la réaction de DTP qui a été utilisé.

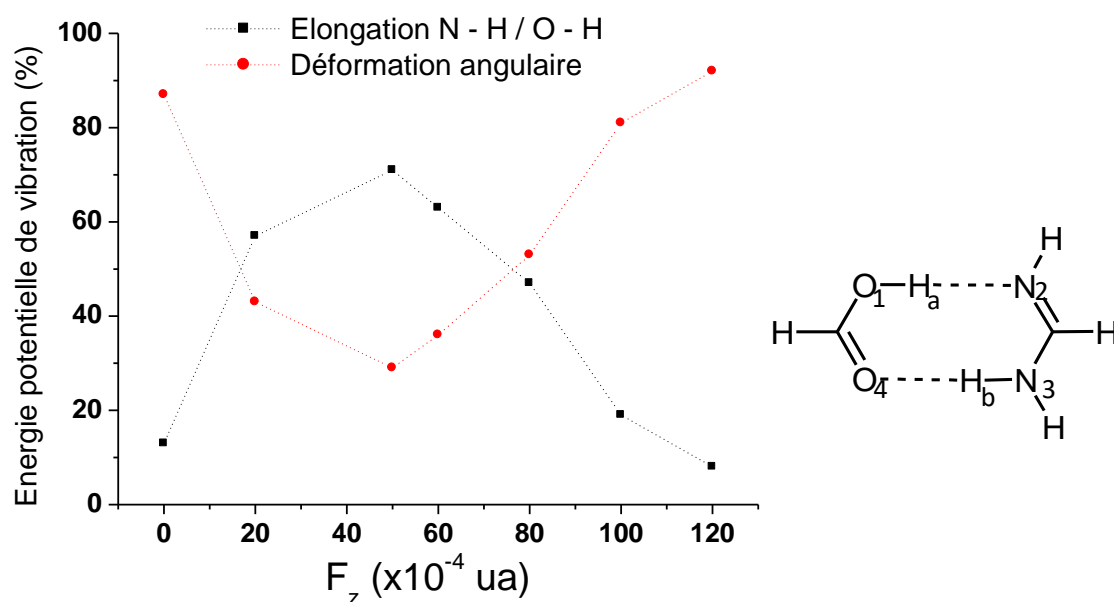


Figure 6-4 Evolution, en fonction de l’intensité d’un OEEF orienté de l’acide formique vers la formamidine, de la composition du mode de vibration de fréquence imaginaire caractéristique de l’état de transition de la réaction de DTP dans le complexe acide formique – formamidine.

Les deux courbes illustrées sur la Figure 6-4 représentent l’évolution de la contribution des mouvements d’élongation N-H/O-H (en noir) et celle de déformation angulaire, toutes coordonnées internes confondues (en rouge). Sur chacune des courbes, nous distinguons trois points caractéristiques correspondant à trois intensités de champ électrique ($0, 50$ et 120×10^{-4} ua).

- Pour un champ nul, le mouvement d’élongation N-H/O-H contribue ultra-majoritairement au mode de vibration réactif (maximum de la courbe noire 87%),

tandis que le mouvement de déformation angulaire ne contribue quasiment pas (minimum de la courbe rouge 13%).

- Pour $F_z = 50 \times 10^{-4}$ ua, la contribution du mouvement d'élongation passe par un minimum (29% sur la courbe noire) et celle de déformation angulaire par un maximum (71% sur la courbe rouge). Pour un tel champ électrique, nous avons vu que le transfert des protons s'effectue en suivant un mécanisme concerté mais fortement asynchrone (TS–Plateau, voir la Figure 5-19 dans le Chapitre 5).
- Enfin, pour $F_z = 120 \times 10^{-4}$ ua, de façon similaire au cas en absence de champ électrique, la courbe noire passe par un maximum (92%) tandis que la rouge par un minimum (8%).

Cependant, entre les deux cas $F_z = 0$ et 120×10^{-4} ua, il y a une différence majeure concernant la contribution du mouvement d'élongation. Avec une analyse plus détaillée de la courbe d'élongation, nous mettons en évidence que :

- En absence de champ électrique, le mouvement d'élongation ne concerne que le proton H_a , en mouvement entre les deux atomes lourds O1 et N2.
- Lorsque le champ électrique $F_z = 120 \times 10^{-4}$ ua, la contribution du mouvement d'élongation est due aux mouvements couplés des deux protons H_a et H_b , conduisant à un transfert de proton concerté et très faiblement asynchronisé.

6.2 Composantes principales des chemins de réaction

Après avoir étudié la décomposition énergétique du mode de vibration réactif de la réaction de double transfert de protons dans nos trois systèmes modèles, nous avons cherché à simplifier la description de la coordonnée de réaction. Nous avons pour cela procédé à une analyse des composantes principales (ACP) de l'ensemble des structures géométriques obtenues le long de la coordonnée intrinsèque de réaction (IRC).⁶ Cette analyse statistique permet de réduire la dimension et de projeter les structures dans un plan formé par deux axes orthogonaux appelés « composantes principales » (PC). Nous avons considéré le plan en question capable de décrire le mécanisme s'il exprimait au moins 97% de la variance totale. Le DTP dans le dimère d'acide formique et le DTP dans le complexe pyrazole–guanidine ont été traités à l'aide de cet outil.

Cas du dimère d'acide formique (DTP concerté synchrone en l'absence de champ)

Dans le cas concerté synchrone de la réaction de DTP dans le dimère d'acide formique en l'absence de champ, 99% de la variance totale est exprimée dans le plan des deux premières composantes principales notées PC1 et PC2 (voir la Figure 6-5).

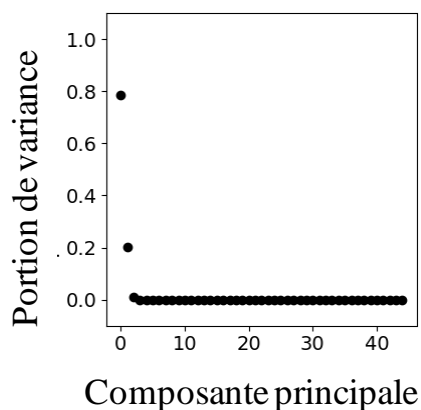


Figure 6-5 Contribution de chaque composante principale dans l'expression de la variance totale dans le cas du DTP au sein du dimère d'acide formique.

Afin d'attribuer un sens aux composantes principales PC1 et PC2, nous avons déterminé la contribution de chaque composante dans les cinq structures caractéristiques de la réaction : le réactif (RS), l'état de transition (TS) et le produit (PS) mais également les 2 structures associées au minimum et au maximum de la force de réaction (F_{\min} ; F_{\max}) permettant de délimiter la zone de l'état de transition. Le Tableau 6-1 résume l'évolution de quelques paramètres géométriques de ces structures. La définition de ces paramètres est rappelée dans le Schéma 6-1.

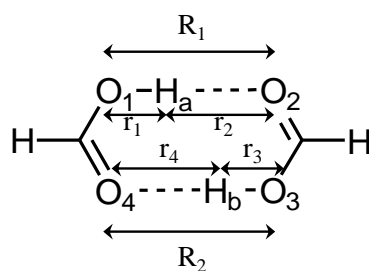


Schéma 6-1 Définition des paramètres géométriques étudiés dans le cas du dimère d'acide formique.

PC1	r1 (Å)	r2(Å)	r3(Å)	r4(Å)	R1(Å)	R2(Å)
RS	0,92	1,58	0,92	1,58	2,50	2,50
F _{min}	1,17	1,36	1,17	1,36	2,50	2,50
TS	1,27	1,27	1,27	1,27	2,50	2,50
F _{max}	1,36	1,17	1,36	1,17	2,50	2,50
PS	1,58	0,92	1,58	0,92	2,50	2,50
PC2	r1(Å)	r2 (Å)	r3 (Å)	r4(Å)	R1 (Å)	R2 (Å)
RS	1,33	1,33	1,33	1,33	2,60	2,60
F _{min}	1,20	1,20	1,20	1,20	2,40	2,40
TS	1,20	1,20	1,20	1,20	2,40	2,40
F _{max}	1,20	1,20	1,20	1,20	2,40	2,40
PS	1,33	1,33	1,33	1,33	2,60	2,60

Tableau 6-1 Evolution de cinq structures caractéristiques projetées sur PC1 et PC2 issues de l'analyse ACP du dimère d'acide formique.

En suivant la coordonnée PC1, seules les quatre liaisons O–H (r1 à r4) évoluent (de 0,92 à 1,58 Å), tandis que R1 et R2 restent fixes à 2,50 Å. Nous observons également que r1 = r3 et r2 = r4 quelle que soit la structure. Il semble donc tout à fait juste d'interpréter PC1 comme la coordonnée de transfert synchrone des deux protons. La seconde partie du tableau montre qu'en suivant PC2 dans la zone de l'état de transition (F_{min}, TS, F_{max}) les hydrogènes sont équidistants des oxygènes, r1 = r2 = r3 = r4. Cependant R1 et R2 passent par leur valeur minimale de 2,40 Å alors qu'elles valent 2,60 Å en RS et PS. Il s'agit donc là d'une coordonnée de rapprochement et d'éloignement entre les partenaires que nous qualifierons de mouvement des atomes lourds.

La Figure 6-6 illustre la projection de toutes les structures calculées le long de l'IRC dans le plan formé par PC1 et PC2.

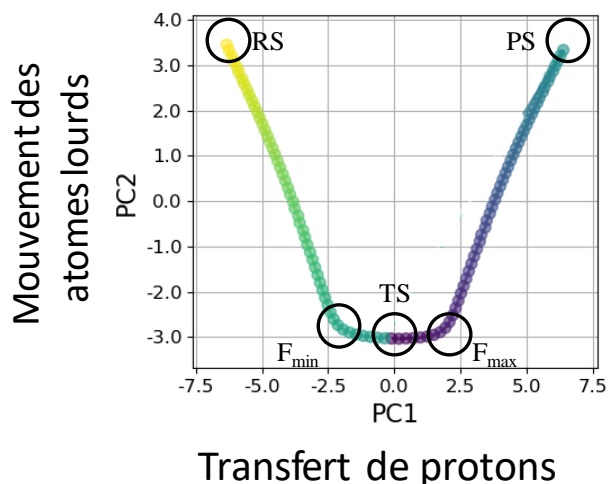


Figure 6-6 Projection de l'ensemble des structures calculées le long de l'IRC dans le plan formé par PC1 et PC2 représentant 99% de la variance totale dans le cas du dimère d'acide formique, en l'absence de champ électrique.

Sur cette figure, il est possible d'identifier les cinq structures remarquables le long du chemin de réaction. Les structures initiale (RS) et finale (PS) sont représentées aux extrémités du chemin, alors que les trois structures (F_{\min} , TS et F_{\max}) sont localisées sur la partie centrale. Entre RS et F_{\min} , PC2 diminue sensiblement et PC1 augmente. En revanche dans la zone de l'état de transition ($F_{\min} \rightarrow F_{\max}$), PC1 augmente sensiblement alors que PC2 ne varie pas. Par conséquent, nous pouvons considérer la région de l'état de transition comme une région où les deux molécules d'acide formique sont à une distance fixe l'une de l'autre et où a lieu le transfert des deux protons. Dans cette région, le transfert de protons est découplé du mouvement des atomes lourds.

Cas du dimère pyrazole-guanidine (DTP concerté avec un TS-plateau en l'absence de champ)

Une analyse similaire dans le cas du DTP au sein du complexe pyrazole-guanidine, caractérisé par un TS-plateau en l'absence de champ montre que les deux premières composantes principales (PC1 et PC2) expriment 97% de la variance totale (voir Figure 6-7).

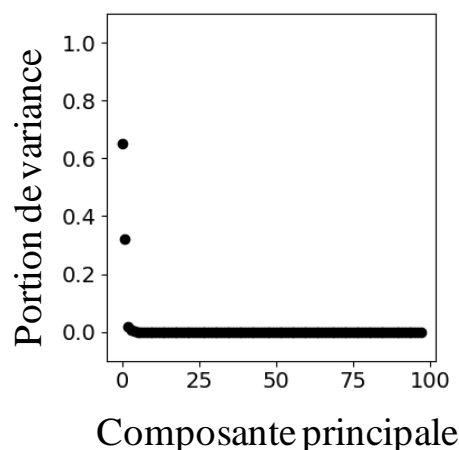


Figure 6-7 Contribution de chaque composante principale dans l'expression de la variance totale dans le cas du complexe pyrazole-guanidine.

Comme précédemment, afin d'attribuer un sens aux composantes principales PC1 et PC2, nous avons déterminé la contribution de chaque composante dans les cinq structures RS, F_{\min} , TS, F_{\max} , PS caractéristiques du DTP dans le complexe pyrazole-guanidine. Le Tableau 6-2 résume l'évolution des paramètres géométriques de ces structures, paramètres géométriques dont la définition est rappelée sur le Schéma 6-2.

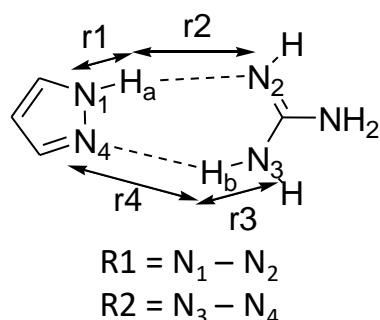


Schéma 6-2 Définition des paramètres géométriques étudiés dans le cas du complexe pyrazole-guanidine.

PC1	r1 (Å)	r2 (Å)	r3 (Å)	r4 (Å)	R1 (Å)	R2 (Å)
RS	0.99	1.73	0.89	1.96	2.67	2.83
F_{\min}	1.17	1.57	1.06	1.77	2.70	2.80
TS	1.51	1.36	1.34	1.53	2.75	2.76
F_{\max}	1.73	1.10	1.54	1.22	2.80	2.72
PS	1.99	0.89	1.76	0.97	2.85	2.68
PC2	r1 (Å)	r2 (Å)	r3 (Å)	r4 (Å)	R1 (Å)	R2 (Å)
RS	1.56	1.54	1.52	1.58	2.92	2.92
F_{\min}	1.50	1.21	1.24	1.47	2.65	2.64
TS	1.50	1.21	1.24	1.46	2.64	2.64
F_{\max}	1.50	1.20	1.23	1.46	2.63	2.63
PS	1.55	1.52	1.50	1.57	2.90	2.91

Tableau 6-2 Evolution de cinq structures caractéristiques projetées sur PC1 et PC2 issues de l'analyse ACP du complexe pyrazole-guanidine.

Les composantes décrites par le Tableau 6-2 permettent d'attribuer PC1 à la coordonnée de transfert des protons (r_1 et r_3 augmentent tandis que r_2 et r_4 diminuent), intimement couplée à un mouvement de bascule des 2 molécules. En effet de RS à PS, R_1 augmente tandis que R_2 diminue, traduisant une compression de la liaison hydrogène $N_4 \dots H_b - N_3$ au détriment de la liaison hydrogène $N_1 - H_a \dots N_2$. Quant à PC2, on peut lui associer un mouvement de rapprochement – éloignement des 2 réactifs (R_1 et R_2 diminuent puis augmentent). On remarque également que H_a et H_b sont globalement équidistants des 4 azotes entre lesquels ils sont transférés en RS et en PS mais que ce n'est plus le cas en F_{\min} , TS et F_{\max} où r_2 et r_3 valent environ $1,20\text{\AA}$ tandis que r_1 et r_4 sont autour de $1,50\text{\AA}$. Les 2 protons sont alors plus proches de la guanidine que de la pyrazole. Il y a donc dans la composante PC2 une part de transfert de protons. La contribution de PC2 aux structures géométriques dans la zone de l'état de transition confère donc au système dans cette région un caractère zwitterionique.

La Figure 6-8 illustre la projection de toutes les structures calculées le long de l'IRC dans le plan formé par PC1 et PC2.

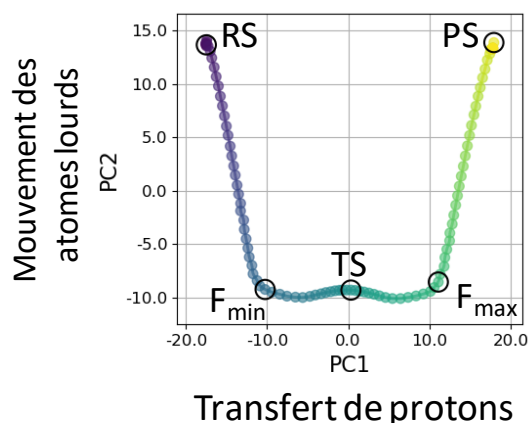


Figure 6-8 Projection de l'ensemble des structures calculées le long de l'IRC dans le plan formé par PC1 et PC2 représentant 97% de la variance totale dans le cas du complexe pyrazole-guanidine en l'absence de champ électrique.

De la structure du réactif (RS) jusqu'à l'entrée de la zone de l'état de transition (F_{\min}), PC2 est très impliquée avec une contribution plus faible de PC1. Ceci indique que les molécules se rapprochent mais que le transfert de proton n'a pas vraiment commencé. Dans la région de l'état de transition (de F_{\min} à F_{\max}), PC1 varie notablement tandis que la variation de PC2 est très faible. Le transfert des 2 protons est en cours avec une participation des atomes lourds via le mouvement de bascule.

Cette analyse montre clairement que dans les deux systèmes modèles (dimère d'acide formique et complexe pyrazole-guanidine), dans la zone du réactif (de RS à F_{\min}) comme dans celle du produit (de F_{\max} à PS), les composantes PC2 principalement et PC1 plus modestement participent à la coordonnée de réaction qui correspond donc essentiellement à un rapprochement des deux monomères avec une légère part de transfert de protons. Dans la zone de l'état de transition, la coordonnée de réaction est décrite quasiment exclusivement par la composante PC1. Toutefois il y a une différence notable entre les deux cas concernant la nature même de la composante PC1. Dans le cas du mécanisme concerté synchrone, il s'agit d'un transfert de protons pur, découplé de tout mouvement des atomes lourds, tandis que dans le cas du mécanisme concerté avec TS-plateau il s'agit d'un transfert de protons intimement couplé à un mouvement de bascule des deux partenaires. On notera également que dans toute la zone de l'état de transition, le système présente un caractère zwitterionique dans le cas du mécanisme concerté avec TS-plateau, ce qui n'est absolument pas le cas dans le mécanisme concerté synchrone.

6.3 Décomposition de la surface d'énergie adiabatique en composantes diabatiques

Nous venons de le voir dans les analyses PED et les analyses ACP ; le mouvement de déformation angulaire (bascule des atomes lourds) –d'importance négligeable dans les mécanismes concertés synchrones– contribue significativement dans les mécanismes concertés asynchrones. Cette contribution devient même majoritaire dans les mécanismes concertés avec TS-plateau. C'est une propriété de l'état de transition importante pour discriminer les mécanismes TS-plateau des autres.

En 1999, Kim et ses collaborateurs ont considéré le mécanisme par étapes du double transfert de protons dans l'hétéro-dimère acide formique–formamidine en termes de liaisons hydrogènes courtes et fortes (short and strong hydrogen bonds : SSHB).

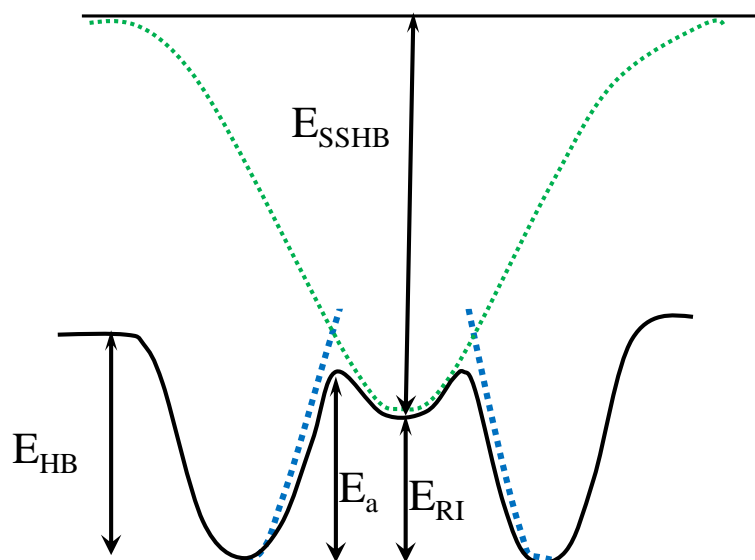


Figure 6-9 Représentation schématique du diagramme énergétique de l'hétéro-dimère acide formique-formamidine en phase gaz, calculé au niveau MP2/6-31+G(d,p) présentée par Kim et ses collaborateurs.⁷

Etant donné la faible barrière énergétique ($E_a = 2,86$ kcal/mol), Kim et ses collaborateurs classifient cette réaction dans la famille des réactions SSHB qui pourraient modifier le mécanisme de réaction de double transfert de protons. L'importance du rôle des liaisons hydrogène courtes et fortes dépend également de l'environnement chimique (effet de solvant etc.).

La Figure 6-9 donne une représentation schématique du diagramme d'énergie calculé au niveau MP2/6-31+G(d,p) en phase gaz.⁷ Les grandeurs énergétiques qui y sont reportées correspondent aux énergies de stabilisation de l'hétéro-dimère par les liaisons hydrogènes ($E_{HB} = 18,2$ kcal/mol), de barrière énergétique de transfert de proton ($E_a = 2,9$ kcal/mol), de stabilité de l'intermédiaire réactionnel ($E_{RI} = 2,6$ kcal/mol) et la stabilisation apporté par les SSHB à l'intermédiaire de réaction ($E_{SSHB} = 126,0$ kcal/mol). La qualification de « forte » est justifiée par la stabilité de l'intermédiaire réactionnel comparée aux ions formate et formamidinium isolés. La qualification de « courte » est justifiée par la distance de la liaison hydrogène de l'intermédiaire réactionnel particulièrement courte ($1,50 \text{ \AA}$) comparée à des liaisons hydrogènes $O \cdots H-N$ traditionnelles ($\approx 1,80 \text{ \AA}$).

Dans leur travail théorique, Kim et ses collaborateurs soulignent trois points concernant les propriétés énergétiques de la réaction étudiée :

- La barrière énergétique de retour ($IR \rightarrow RS$) étant inférieure à l'énergie d'agitation thermique (k_bT), l'intermédiaire réactionnel ne peut être isolé expérimentalement.

- SSHB augmente largement en fonction de la constante diélectrique du solvant (ϵ) tel que pour $\epsilon \geq 10$, les états RS et PS ne correspondent plus à des minima locaux d'énergie potentielle : seul l'intermédiaire réactionnel est observable expérimentalement.
- Kim et ses collaborateurs formulent l'hypothèse que le mécanisme par étapes de la réaction est causé par un couplage fort entre deux coordonnées, une coordonnée de formation/dissociation de SSHB (par rapport aux ions isolés), en pointillés verts sur la Figure 6-9 et une coordonnée de transfert de protons en pointillés bleus sur la Figure 6-9. Ce couplage entre les deux coordonnées diabatiques serait à l'origine de la courbe d'énergie potentielle adiabatique représentant le chemin de réaction de transfert de proton par étapes (voir la courbe noire Figure 6-9).

Nous avons donc cherché à représenter les deux courbes diabatiques à partir de la courbe adiabatisée en tenant compte de deux hypothèses simplificatrices, pour cette réaction que nous avons étudiée au niveau ω B97XD/6-311++G(2d,2p). Dans le but de clarifier notre démarche, nous détaillons ici chacune des deux hypothèses.

- La première hypothèse concerne la coordonnée diabatique de transfert des protons. Un point stationnaire contraint a été construit en considérant les deux protons équidistants des deux atomes lourds, O et N (voir la Figure 6-10).

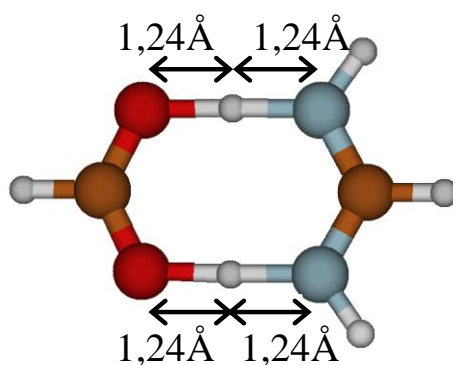


Figure 6-10 Géométrie de TS^{synch} : les protons ont été contraints à rester équidistants des atomes O et N.

Ce point stationnaire contraint possède une seule fréquence imaginaire de $1365i \text{ cm}^{-1}$, proche de celle du TS dans le dimère d'acide formique. Une analyse de décomposition énergétique du mode de vibration associé à cette fréquence montre que la contribution de la coordonnée d'élongation symétrique des liaisons N-H et O-H est très largement majoritaire. Par conséquent, nous considérons ce point stationnaire contraint comme l'état de transition du chemin suivi par la coordonnée diabatique de transfert de

protons et sera noté TS^{sync} . À cette géométrie, les deux protons concernés par le transfert sont topologiquement errants. La barrière énergétique calculée pour cet état de transition virtuel est de 9,4 kcal/mol. Nous constatons que la barrière franchie en passant par TS1 ou TS2 (2,4 kcal/mol) est 7,0 kcal/mol plus basse que celle passant par TS^{sync} .

- La deuxième hypothèse concerne la courbe diabatique de dissociation de SSHB tel que présentée par Kim et ses collaborateurs. Pour quantifier la courbure autour de l'intermédiaire réactionnel de cette courbe diabatique, nous avons uniquement considéré le mouvement de bascule de l'intermédiaire réactionnel pour la construire dans une région délimitée par les deux états de transition (TS1 et TS2). Il est légitime de se demander pourquoi faire une telle hypothèse. Celle-ci se justifie par les résultats obtenus dans les sections 6.1 et 6.2, qui montrent l'importance du mode de vibration de basse fréquence de bascule dans le transfert de protons. L'application de cette hypothèse réalisée dans le cadre de l'approximation harmonique nous a permis d'exprimer la courbe d'énergie potentielle diabatique par la formule suivante :

$$U = \frac{1}{2}k\xi^2 + U_0$$

Dans cette relation, U représente l'énergie potentielle, k la constante de force associée à la fréquence de vibration de bascule (228 cm^{-1} , $k = 1,08 \times 10^{-2} \text{ ua}$) et U_0 l'énergie de l'intermédiaire réactionnel par rapport au réactif ($U_0 = 8,10 \times 10^{-4} \text{ hartree}$). La coordonnée intrinsèque de réaction ξ est calculée en bohr pour des raisons d'homogénéité.

Compte tenu de la démarche détaillée précédemment, l'ensemble des trois courbes d'énergie potentielle est représenté sur la Figure 6-11. La courbe d'énergie potentielle U en kcal/mol s'exprime alors:

$$U = 3,42\xi^2 + 1,91$$

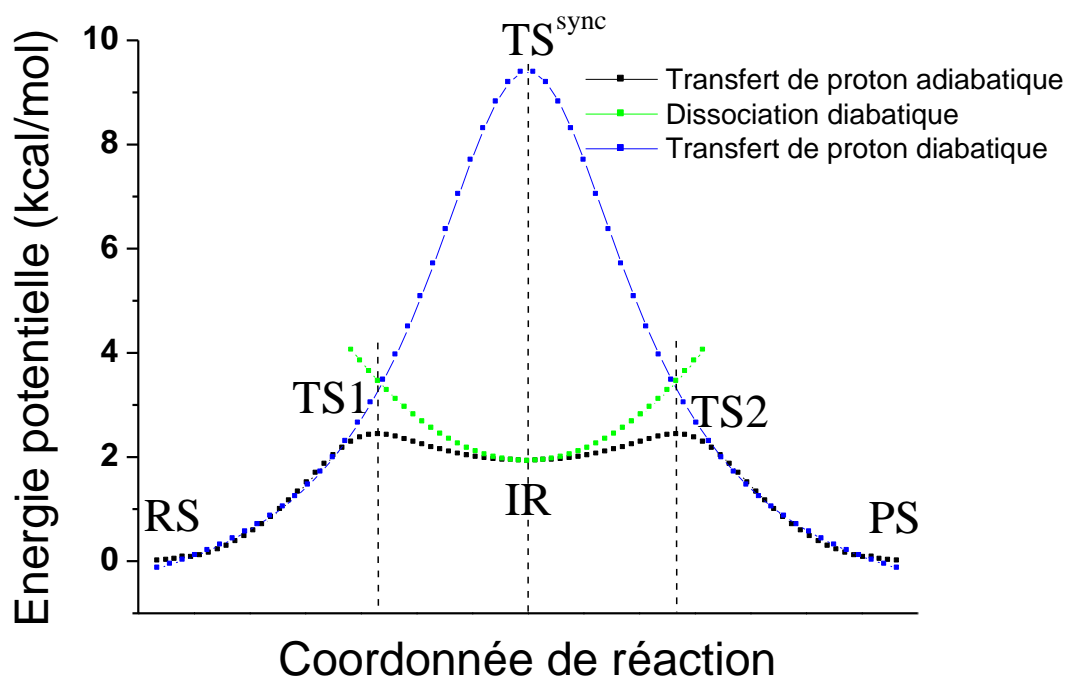


Figure 6-11 Représentation des coordonnées de transfert adiabatique (noir), de dissociation ionique diabatique (verte) calculée comme un potentiel harmonique et de transfert de proton diabatique (bleue) considérée comme une lorentzienne de hauteur $E(\text{TS}^{\text{sync}}) - E(\text{RS})$.

Par conséquent, les deux courbes diabatiques seraient couplées dans la coordonnée intrinsèque de réaction dans la région comprise entre TS1 et TS2.

Il est intéressant à ce stade d'observer le comportement des courbes diabatiques dans le cadre des hypothèses formulées sous un champ électrique qui nous place à la limite du mécanisme TS-plateau, dont l'intermédiaire réactionnel est très faiblement stabilisé.

Le mécanisme de DTP de l'hétéro-dimère acide formique – formamidine, sous un champ de 40×10^{-4} ua orienté de l'acide formique vers la formamidine, est une parfaite illustration de l'action de l'OEEF sur la coordonnée intrinsèque de réaction. Sous un tel champ électrique le mécanisme reste par étapes mais avec un profil énergétique très proche de celui des mécanismes concertés avec TS-plateau. L'intermédiaire zwitterionique formate–formamidinium, est extrêmement faiblement stabilisé (0,002kcal/mol). Quant à la constante de force harmonique de la vibration de bascule, elle diminue considérablement en s'approchant du mécanisme TS-plateau passant de $k = 1,02 \times 10^{-2}$ ua ($F_z = 0$ ua) à $k = 3,98 \times 10^{-4}$ ua ($F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua). La Figure 6-12 présente les trois courbes d'énergie potentielle dans ce cas ($F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua). La courbe d'énergie potentielle U en kcal/mol s'exprime alors:

$$U = 0,13\xi^2 + 5,27$$

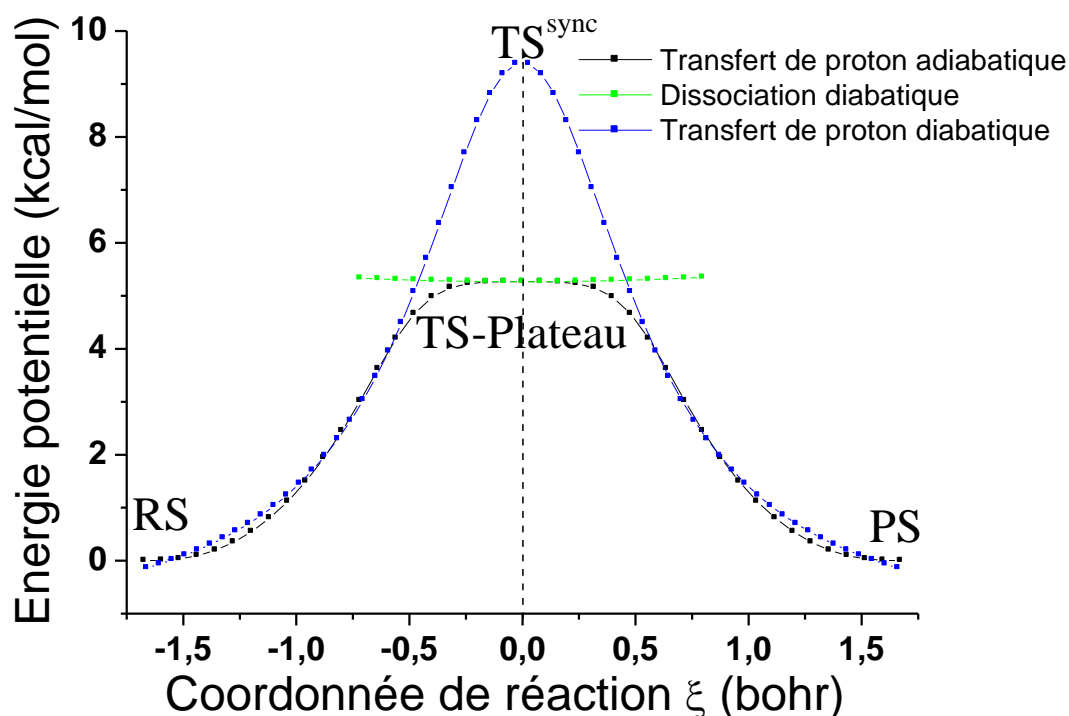


Figure 6-12 Représentation des courbes adiabatique et diabatiques calculées pour le complexe acide formique–formamidine sous un champ électrique d’intensité $F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua orienté de l’acide formique vers la formamidine.

Il est important de noter la forte diminution de la courbure autour de l’intermédiaire réactionnel de la courbe diabatique (verte) qui entraîne la diminution significative de la courbure de la courbe adiabatique (noir) dans cette même région. Dans les régimes concertés asynchrone TS-plateau, la décomposition en deux courbes diabatiques n’est plus possible de cette façon.

6.4 Conclusions

Considérant ces éléments de réflexion sur les origines du mécanisme TS-plateau, nous pouvons en tirer les points suivants :

- La région autour de l’état de transition est dominée par la coordonnée interne de bascule. L’analyse PED confirme cette particularité et nous permet de quantifier la contribution de cette coordonnée interne dans la fréquence réactive. L’analyse ACP confirme également que deux composantes principales sont nécessaires et suffisantes à la description de la réaction. L’une de ces composantes représente le transfert de protons et l’autre le mouvement des atomes lourds. Elles se couplent dans le cas du mécanisme TS-plateau (pyrazole–guanidine).
- Dans la démarche proposée pour décomposer la courbe adiabatique en deux courbes diabatiques, nous avons observé que la courbure de la courbe diabatique représenté par

le mouvement de bascule diminue à mesure que la stabilité de l'intermédiaire réactionnel s'affaiblit.

Références

- (1) Arabi, A. A.; Matta, C. F. Effects of External Electric Fields on Double Proton Transfer Kinetics in the Formic Acid Dimer. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13* (30), 13738. <https://doi.org/10.1039/c1cp20175a>.
- (2) Liu, H.; Cao, J.; Bian, W. Double Proton Transfer in the Dimer of Formic Acid: An Efficient Quantum Mechanical Scheme. *Front. Chem.* **2019**, *7*, 676. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00676>.
- (3) Rauhut, G. Modulation of Reaction Barriers by Generating Reactive Intermediates: Double Proton Transfer Reactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5* (5), 791–800. <https://doi.org/10.1039/b208960b>.
- (4) Schweiger, S.; Rauhut, G. Plateau Reactions: Double Proton-Transfer Processes with Structureless Transition States. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107* (45), 9668–9678. <https://doi.org/10.1021/jp0350060>.
- (5) Schweiger, S.; Hartke, B.; Rauhut, G. Analysis and Dynamics of Unusual Double Proton Transfer Reactions Based on the Reaction Path Hamiltonian. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6* (13), 3341. <https://doi.org/10.1039/b402534b>.
- (6) Hare, S. R.; Bratholm, L. A.; Glowacki, D. R.; Carpenter, B. K. Low Dimensional Representations along Intrinsic Reaction Coordinates and Molecular Dynamics Trajectories Using Interatomic Distance Matrices. *Chem. Sci.* **2019**, *10* (43), 9954–9968. <https://doi.org/10.1039/C9SC02742D>.
- (7) Kim, Y.; Lim, S.; Kim, Y. The Role of a Short and Strong Hydrogen Bond on the Double Proton Transfer in the Formamidine–Formic Acid Complex: Theoretical Studies in the Gas Phase and in Solution. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103* (33), 6632–6637. <https://doi.org/10.1021/jp990398p>.
- (8) Shaik, S.; Ramanan, R.; Danovich, D.; Mandal, D. Structure and Reactivity/Selectivity Control by Oriented-External Electric Fields. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (14), 5125–5145. <https://doi.org/10.1039/C8CS00354H>.
- (9) Shaik, S.; Mandal, D.; Ramanan, R. Oriented Electric Fields as Future Smart Reagents in Chemistry. *Nat. Chem.* **2016**, *8* (12), 1091–1098. <https://doi.org/10.1038/nchem.2651>.

Chapitre 7 Correspondance effet de champ électrique / effet de substituant

Il est bien établi dans la littérature que sous l'effet de substituants électro-donneurs et/ou électro-attracteurs, nous pouvons modifier le mécanisme des réactions de DTP.¹⁻⁴ Dans ce court chapitre, nous étudions le cas pyrazole – guanidine pour confronter l'effet de substituant à celui du champ électrique. Nous rappelons avant tout que l'étude de l'effet de substituant dans ce chapitre nous a été inspiré par la littérature.²

7.1 Le descripteur topologique $\delta\eta$ appliqué aux complexes substitués

Le schéma 1 montre le système étudié avec différents substituants ($X = H, CN$ et $Y = NH_2, H, CF_3$).

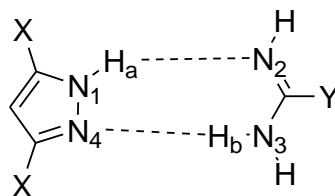


Schéma 7-1 Système étudié avec différents substituants ($X = H, CN$ et $Y = NH_2, H, CF_3$).

La combinaison entre les substituants nous a permis d'étudier quatre complexes (voir schéma 2).

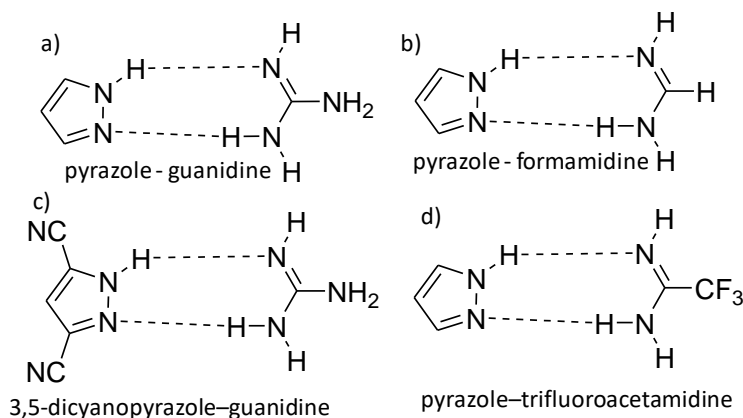


Schéma 7-2 Les quatre combinaisons de substituant étudiées

Dans cette étude, le complexe pyrazole – guanidine étudié dans le Chapitre 4, est utilisé comme complexe de référence pour apprécier les modifications apportées par les substituants. Suivant le caractère électro-donneur ou électro-accepteur du substituant, nous modifions la répartition de densité électronique, la polarisation des interactions hydrogène ainsi que le

caractère donneur ou accepteur des partenaires. Nous montrons sur la Figure 7-1 les différences de densité électronique entre le complexe pyrazole – guanidine et les complexes substitués.

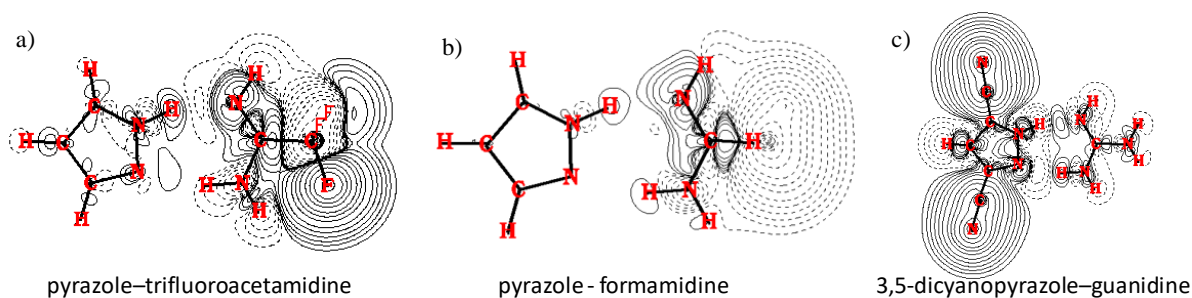


Figure 7-1 Différence de densité électronique entre le système substitué et le complexe pyrazole – guanidine. Les traits pleins correspondent à une augmentation de la densité électronique et en pointillé un appauvrissement de la densité électronique par rapport au complexe pyrazole – guanidine.

Les courbes en trait plein correspondent à une augmentation de la densité électronique alors que celles en trait pointillé correspondent à une diminution de la densité électronique.

Dans le cas illustré par la Figure 7-1-a, la forte attraction électronique causée par le groupe électro-attracteur (-CF₃) modifie la distribution électronique autour des azotes et des hydrogènes engagés dans la réaction de DTP. Nous notons une diminution de la densité électronique autour de H_b et une augmentation de la densité autour de la paire libre de la pyrazole. Simultanément, nous observons un abaissement de la densité électronique autour de la paire libre de l'imine de la trifluoroacetamide et un renforcement électronique autour de H_a. En d'autres termes cette substitution affaiblit le caractère acide de H_a et augmente celui de H_b ce qui a pour conséquence de favoriser le transfert de H_b au détriment de H_a. Pour rappel, dans le complexe pyrazole-guanidine en l'absence de champ électrique le DPT est concerté asynchrone, avec un proton H_a transféré avant le proton H_b au cours de la même étape élémentaire. Nous nous attendons donc, dans le cas du système substitué avec le groupement -CF₃, à une resynchronisation des transferts de protons.

Dans le cas présenté sur la Figure 7-1-b, les modifications apportées par le substituant -H sur la guanidine (électro-attracteur par rapport à -NH₂) sont similaires au cas précédent avec un effet bien plus faible.

Enfin, dans le cas illustré par la Figure 7-1-c, la polarisation provoquée par les substituants électro-attracteurs -CN sur la pyrazole appauvrit la densité électronique autour de H_a et de la paire libre de l'imine de la 3,5-dicyanopyrazole. En parallèle, la densité électronique autour de la paire libre de l'imine de la guanidine et de H_b augmente. En d'autre

terme cette substitution renforce le caractère acide de H_a et affaiblit celui de H_b . Nous nous attendons donc à un transfert de protons par étapes.

Ces effets de substituants sont très similaires à ceux d'un OEEF positif (de la pyrazole vers la guanidine) dans le cas du complexe pyrazole–trifluoroacetamide (de la guanidine vers la pyrazole) et d'un OEEF négatif dans le cas de 3,5-dicyanopyrazole–guanidine (voir Figure 7-2).

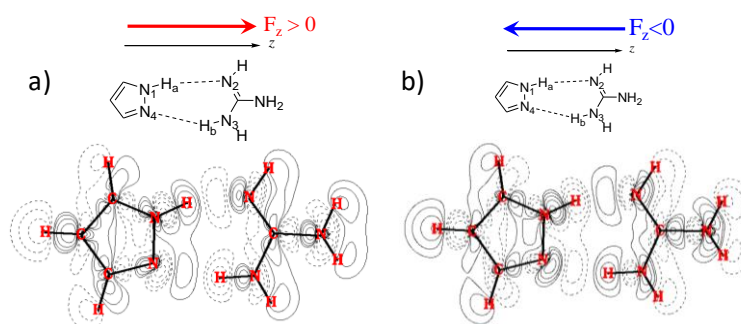


Figure 7-2 Différences de densité électronique entre le complexe pyrazole – guanidine soumis à un champ électrique (a : $F_z = +100 \times 10^{-4}$ ua ; b : $F_z = -100 \times 10^{-4}$ ua) et le même complexe en absence de champ.

Les profils d'énergie potentielle correspondent parfaitement à ceux attendus compte-tenu de l'analyse des différences de densité. Le profil noir (Figure 7-3) représente le profil TS-plateau du DTP dans le complexe pyrazole-guanidine en l'absence de champ, le profil bleu celui dans la pyrazole-trifluoroacetamide, le profil rouge celui dans la pyrazole-formamidine et enfin en vert celui dans la 3,5-dicyanopyrazole-guanidine.

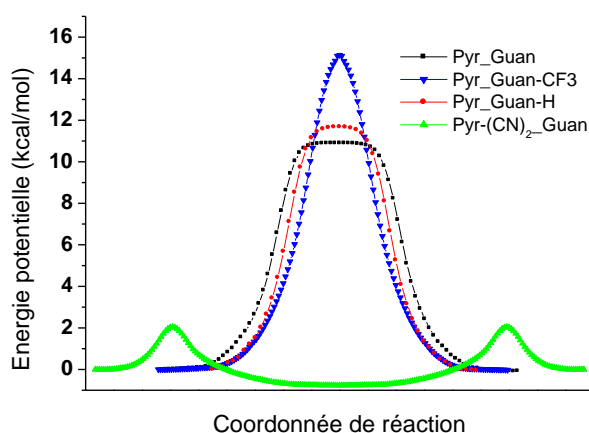


Figure 7-3 Profils énergétiques des réactions de double transfert de proton dans les différents systèmes étudiés.

La disparition du plateau sous l'effet d'un substituant électro-attracteur sur la guanidine (profil bleu) confirme la diminution de l'asynchronicité des deux transferts de protons. Ceci s'explique par le rééquilibrage des forces d'interaction des liaisons hydrogènes. À l'inverse en exacerbant la polarisation naturelle du complexe par la substitution de groupes attracteurs sur

la pyrazole (profil vert), le mécanisme devient par étapes en stabilisant un intermédiaire réactionnel zwitterionique de la forme 3,5-dicyanopyrazolate-guanidinium suite au transfert d'un proton de la 3,5-dicyanopyrazole vers la guanidine.

Concentrons-nous maintenant sur la structure de l'état de transition pour chacun des trois complexes substitués. Les vecteurs de déplacement du mode de fréquence imaginaire sont représentés sur la Figure 7-4.

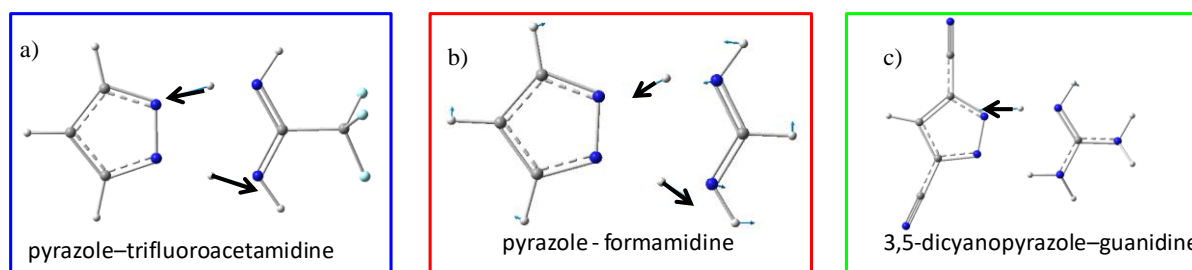


Figure 7-4 Les vecteurs de déplacement des modes de vibration des fréquences imaginaires des états de transition pour les trois complexes substitués.

Dans le cas du complexe pyrazole – formamide (Figure 7-4-b), les vecteurs de déplacement sont très similaires à ceux caractéristiques de l'état de transition de la réaction de DTP dans le complexe pyrazole – guanidine (voir la Figure 4-9-a dans le Chapitre 4) avec une participation des atomes lourds.

Dans le cas du complexe pyrazole-trifluoroacetamide, les vecteurs de déplacement concernent exclusivement les protons (élongation symétrique). Cette observation est en accord avec la diminution du caractère asynchrone.

Finalement, dans le cas du 3,5-dicyanopyrazole-guanidine, un seul proton est concerné par le vecteur de déplacement, indiquant le caractère par étapes du mécanisme réactionnel.

Ces conclusions sont confirmées par les images des bassins ELF des hydrogènes engagés dans la réaction de DTP (voir la Figure 7-5).

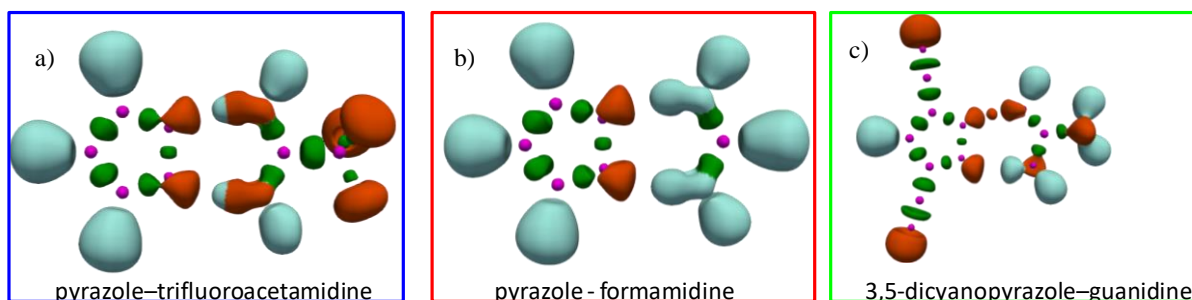


Figure 7-5 Image des bassins ELF pour $\eta = 0,85$ des états de transition des systèmes substitués.

Dans le cas pyrazole – formamide (Figure 7-5-b), les deux protons sont localisés sur le fragment formamide, conduisant à la formation de la paire d'ion pyrazolate–formamidinium. Dans le cas du complexe pyrazole – trifluoroacetamide (Figure 7-5-a), les deux protons sont délocalisés à l'état de transition donnant naissance à deux protons errants au sens topologique du terme. Enfin dans le cas du complexe 3,5-dicyanopyrazole–guanidine (Figure 7-5-c), l'image topologique montre clairement un seul proton errant quand le deuxième est localisé sur la guanidine.

Nous regroupons les valeurs du descripteur topologique ($\delta\eta$) pour les systèmes substitués étudiés dans le Tableau 7-1.

	η_1	η_2	$\delta\eta$	E_a (kcal/mol)
Pyr_Guan-CF3	0,158	0,140	0,018	14,7
Pyr_Guan-H	0,193	0,126	0,067	11,7
Pyr(CN) ₂ _Guan	0,329	0,079	0,250	2,0

Tableau 7-1 Valeurs des descripteurs topologiques η_1^{vw} , η_2^{vw} et $\delta\eta$ des complexes réactifs substitués. Les énergies d'activation de la réaction de DTP sont également indiquées.

Sur le graphique de la Figure 7-6, nous avons représenté l'évolution de l'énergie d'activation (E_a) en fonction de $\delta\eta$ pour les trois systèmes du Tableau 7-1: en vert le cas du complexe 3,5-dicyanopyrazole–guanidine, en rouge celui de pyrazole–formamide, en bleu celui du complexe pyrazole–trifluoroacetamide. Nous y avons ajouté en noir les données issues de l'étude du système pyrazole-guanidine sous l'effet d'un OEEF (Tableau 4-12).

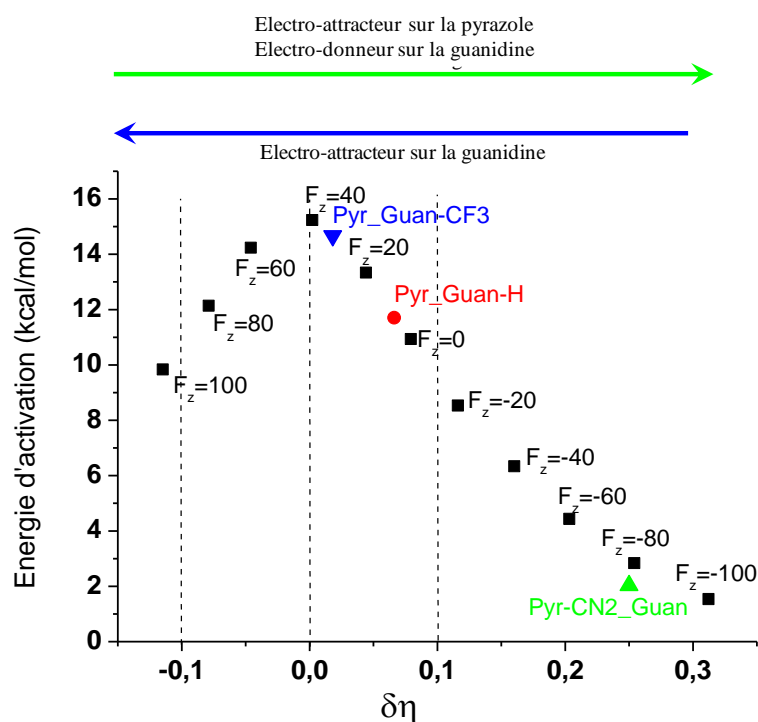


Figure 7-6 Evolution de l'énergie d'activation en fonction du descripteur $\delta\eta$ sous différentes valeurs de champ et des systèmes substitués.

La position des trois points issus des trois réactions substituées coïncide parfaitement avec la courbe de tendance lorentzienne proposée pour le complexe pyrazole – guanidine sous différentes intensités de champs électriques. Plus le caractère attracteur du substituant de la guanidine est fort (exacerbant l'acidité de H_b ; diminuant celle de H_a), plus les transferts de protons sont synchronisés. À l'inverse, un substituant donneur sur la guanidine ou attracteur sur la pyrazole (diminuant l'acidité de H_b ; exacerbant celle de H_a) participe à la désynchronisation des transferts, voire à la conversion du mécanisme concerté en un mécanisme par étape comme pour la 3,5-dicyanopyrazole-guanidine.

Par conséquent, il est possible d'attribuer à un substituant une intensité de champ électrique capable de simuler la modification de la densité électronique et les changements de réactivité que celle-ci provoque.

La relation linéaire établie dans le Chapitre 4 dans la section 4.4 entre l'intensité du champ électrique et $\delta\eta$ pour la réaction de DTP dans le complexe pyrazole–guanidine sous champ électrique est donnée sur la Figure 7-7 en intégrant les cas substitués.

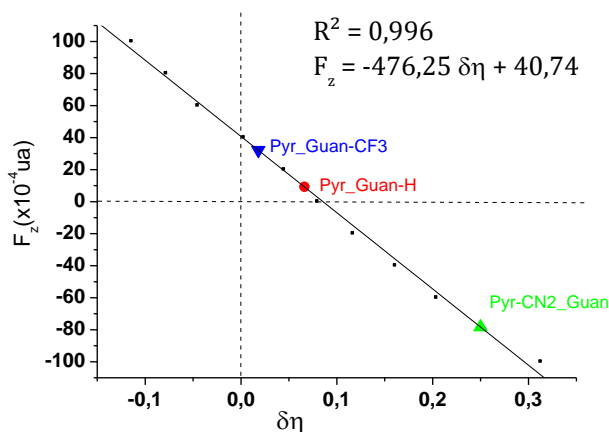


Figure 7-7 Relation linéaire entre l'intensité du champ électrique et le descripteur $\delta\eta$ sous différentes valeurs de champ électrique avec la projection des systèmes substitués.

Comme le montre cette figure, la substitution du groupement amino de la guanidine par un groupe électro-attracteur ($-\text{CF}_3$) correspond à un OEEF orienté de la pyrazole vers la guanidine d'intensité $F_z = +32 \times 10^{-4}$ ua, proche de celle nécessaire pour resynchroniser parfaitement les deux processus de transfert de proton ($F_z = +40 \times 10^{-4}$ ua). Le champ équivalent au complexe pyrazole–formamidine est également orienté de la pyrazole vers la guanidine mais est d'intensité beaucoup plus faible : est seulement 9×10^{-4} ua environ. Enfin la double substitution, dans le cas du complexe 3,5-dicyanopyrazole–guanidine, est équivalente à un champ relativement élevé orienté de la guanidine vers la pyrazole, proche de $F_z = -78 \times 10^{-4}$ ua.

Il est intéressant d'évoquer que Denisov s'est penché sur la question de l'exploitation d'un effet de champ électrique pour modéliser un effet de solvant dans le cas de la tautomérisation entre la pyridone (forme N-H) et l'hydroxypyridine (forme O-H) comme illustré sur le Schéma 7-3.⁵

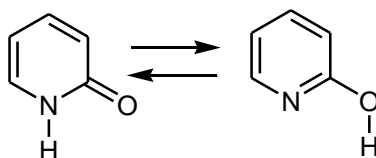


Schéma 7-3 Equilibre tautomérique entre la pyridone et l'hydroxypyridine.

Dans le cadre d'un modèle simplifié (égalité de l'énergie de point zéro des deux tautomères), l'effet de solvant du cyclohexane issu de données expérimentales ($E(\text{NH}) - E(\text{OH}) = +1,26$ kcal/mol) est reproduit par un champ électrique de $F_z = 7 \times 10^{-4}$ ua. Quant à l'effet de solvant du chloroforme ($E(\text{NH}) - E(\text{OH}) = -1,32$ kcal/mol), il est bien reproduit par un champ de $F_z = 23 \times 10^{-4}$ ua ($E(\text{NH}) - E(\text{OH}) = -1,19$ kcal/mol).

7.2 L'amplification de la stabilité de l'intermédiaire réactionnel par effet additif

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, il est possible de stabiliser un intermédiaire zwitterionique pour les réactions de DTP sous l'effet d'un OEEF correctement orienté et suffisamment intense. Ainsi, la stabilité de l'intermédiaire réactionnel pyrazolate–guanidinium est supérieure à celle du complexe pyrazole–guanidine sous un champ électrique $F_z = -100 \times 10^{-4}$ ua (-2,9 kcal/mol). Cependant, un champ électrique $F_z = -100 \times 10^{-4}$ ua est particulièrement intense. Compte-tenu de ce que nous venons de dire sur la capacité d'un OEEF à modéliser un effet de substituant, il peut être intéressant d'ajouter l'effet de champ électrique et l'effet de substituant pour abaisser l'intensité de champ électrique à appliquer pour obtenir le même effet.

Pour illustrer ces propos, nous nous concentrerons sur le cas du complexe 3,5-dicyanopyrazole–guanidine. La Figure 7-8 montre les profils d'énergie potentielle associés aux réactions de DTP en noir dans le complexe pyrazole – guanidine lorsque $F_z = -100 \times 10^{-4}$ ua, en rouge, en vert et en bleu dans le complexe 3,5-dicyanopyrazole–guanidine respectivement sous un OEEF de $F_z = -10, -15$ et -20×10^{-4} ua. Le mécanisme étant dégénéré et par étapes, seule la première étape (simple transfert de proton) est représentée.

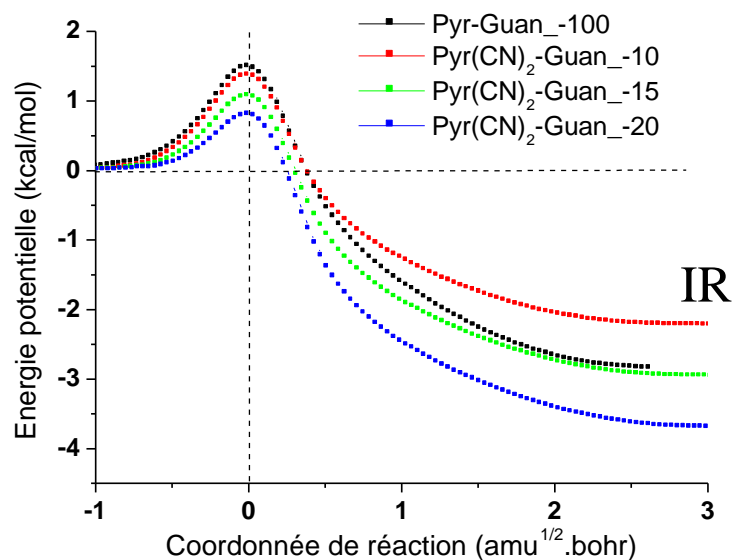


Figure 7-8 Profil d'énergie potentielle des systèmes pyrazole–guanidine sous $F_z = -100 \times 10^{-4}$ ua et du complexe 3,5-dicyanopyrazole–guanidine sous $F_z = -10, -15$ et -20×10^{-4} ua.

Comme le montre clairement la Figure 7-8 dans le cas du complexe 3,5-dicyanopyrazole–guanidine, la stabilité de l'intermédiaire réactionnel zwitterionique passe de -2,2 à -3,7 kcal/mol lorsque l'intensité du champ électrique varie de -10 à -20×10^{-4} ua (voir le Tableau

7-2). En plus de cela, la variation de l'intensité du champ électrique (de -10 à -20×10^{-4} ua) provoque une légère diminution de l'énergie d'activation (E_a varie de 1,4 à 0,8 kcal/mol).

	E_a (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)
Pyr-Guan_-100	1,5	-2,9
Pyr(CN) ₂ -Guan_-10	1,4	-2,2
Pyr(CN) ₂ -Guan_-15	1,0	-3,0
Pyr(CN) ₂ -Guan_-20	0,8	-3,7

Tableau 7-2 Les énergies E_a et ΔE sont définies par rapport à celle du réactif

En particulier, nous constatons que la stabilité relative de l'intermédiaire pyrazolate-guanidium vis-à-vis du complexe pyrazole-guanidine sous un champ $F_z = -100 \times 10^{-4}$ ua (-2,9 kcal/mol) est énergétiquement similaire à celle de l'intermédiaire réactionnel du système substitué (3,5-dicyanopyrazolate-guanidinium) vis-à-vis du complexe réactif correspondant sous un champ $F_z = -15 \times 10^{-4}$ ua (-3,0 kcal/mol). Autrement dit les substituants électro-attracteur -CN sur la pyrazole permettent d'abaisser d'environ sept fois l'intensité du champ électrique nécessaire pour obtenir une stabilité de l'intermédiaire réactionnel de -3,0 kcal/mol.

7.3 Conclusions

Dans ce court chapitre, nous avons montré que des substituants (électro-attracteurs ou bien électro-donneurs) sont capables de modifier la répartition de la densité électronique de manière similaire à l'application d'un champ électrique externe orienté. L'étude détaillée en terme de stabilité énergétique et de la nature de la liaison chimique révèle une similitude entre effet de champ et de solvant que nous sommes capable de mesurer au travers de notre descripteur $\delta\eta$ développé dans ce travail de thèse. La combinaison des effets de champ et de substituant peut être mise à profit pour amplifier la stabilité d'un intermédiaire réactionnel.

Références

- (1) Schweiger, S.; Hartke, B.; Rauhut, G. Double Proton Transfer Reactions at the Transition from a Concerted to a Stepwise Mechanism: A Comparative Ab Initio Study. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7* (3), 493. <https://doi.org/10.1039/b415528a>.
- (2) Schweiger, S.; Rauhut, G. Double Proton Transfer Reactions with Plateau-Like Transition State Regions: Pyrazole–Trifluoroacetic Acid Clusters. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110* (8), 2816–2820. <https://doi.org/10.1021/jp0569842>.
- (3) Raissi, H.; Yoosefian, M. Substituent Effect on the Reaction Mechanism of Proton Transfer in Formamide: Substituent Effect on the Reaction Mechanism of PT in Formamide. *Int. J. Quantum Chem.* **2012**, *112* (11), 2378–2381. <https://doi.org/10.1002/qua.23235>.
- (4) Zhao, G.; Shi, W.; Yang, Y.; Ding, Y.; Li, Y. Substituent Effects on Excited-State Intramolecular Proton Transfer Reaction of 2-Aryloxazoline Derivatives. *J. Phys. Chem. A* **2021**, *125* (13), 2743–2750. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.0c10799>.
- (5) Shenderovich, I. G.; Denisov, G. S. Modeling of Solute-Solvent Interactions Using an External Electric Field—From Tautomeric Equilibrium in Nonpolar Solvents to the Dissociation of Alkali Metal Halides. *Molecules* **2021**, *26* (5), 1283. <https://doi.org/10.3390/molecules26051283>.

Conclusions générales

Depuis deux décennies, il est bien établi dans la littérature scientifique que la réactivité d'un composé chimique est modifiée lorsque ce dernier est soumis à un champ électrique externe. L'effet sur la réactivité dépend notamment de l'orientation du champ électrique par rapport au système moléculaire. Lorsqu'il est orienté selon l'axe de la réaction, un champ électrique externe peut catalyser/inhiber une réaction chimique; selon d'autres directions, il peut en modifier la sélectivité. Il est intéressant de noter que les changements induits par l'application d'un champ électrique peuvent être corrélés aux changements de la structure électronique et aux variations des propriétés électriques. La dynamique de la réaction de double transfert de protons a été modélisée par l'introduction d'un couplage proton/proton dans un Hamiltonien modèle. Il a été établi que les différents mécanismes associés aux réactions de doubles transferts de protons peuvent être corrélés au couplage proton/proton.

Dans ce travail de thèse, nous avons mis en place une démarche d'étude pour expliquer et rationaliser l'effet d'un champ électrique externe orienté sur les réactions de doubles transferts de protons dans des systèmes moléculaires modèles suivant des mécanismes limites distincts en l'absence de champ électrique (concerté synchrone, par étapes et TS-plateau). L'analyse topologique ELF et l'analyse orbitale NBO nous ont permis d'étudier l'effet d'un OEEF sur chacun des deux transferts de protons. Ainsi, quel que soit le système modèle considéré, l'effet d'un OEEF orienté selon l'axe du transfert des deux protons est le même pour les processus primitifs pris séparément : l'OEEF tend à avancer, par rapport à la situation sans champ, le transfert du proton transféré dans le sens opposé au champ électrique et à retarder celui du proton transféré dans le même sens que le champ électrique, tel que cela est schématisé sur la Figure suivante.

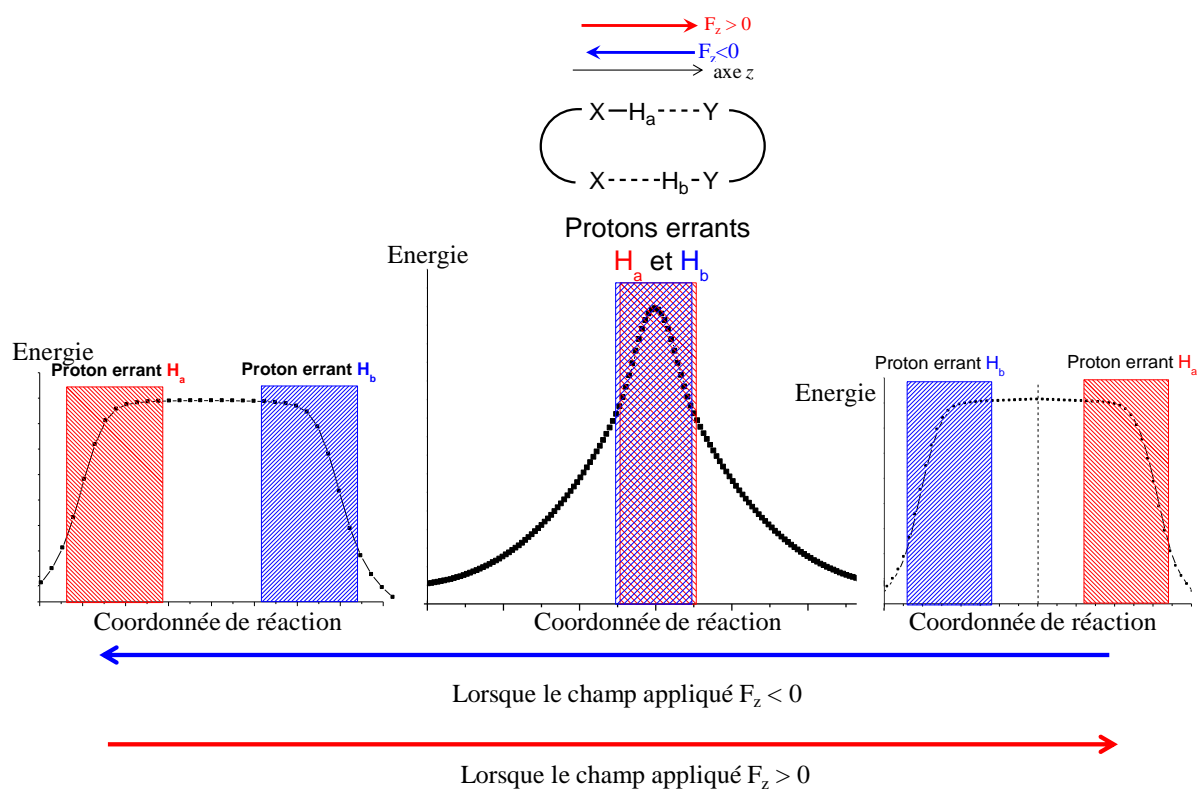
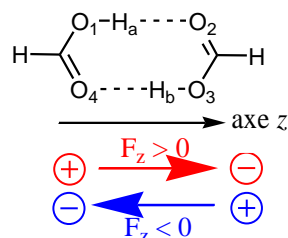


Figure Concluions-1 Effet d'un OEEF sur l'asynchronicité des réaction de double transfert de proton.

Ceci nous a conduit à suggérer un descripteur pour quantifier théoriquement l'asynchronicité des transferts au cours de la réaction en tenant uniquement compte du complexe initial stabilisé par deux liaisons hydrogènes. Lorsque le descripteur topologique, $|\delta\eta|$, est inférieur à environ 0,10, la réaction suit un mécanisme concerté, et lorsqu'il est supérieur à cette valeur seuil, le mécanisme de la réaction est par étapes. Le descripteur $|\delta\eta|$ peut donc également être vu comme une mesure du couplage des deux protons transférés. L'application de ce descripteur a révélé que l'inter-conversion progressive d'un mécanisme concerté parfaitement synchrone en un mécanisme par étapes, et *vice versa*, passe nécessairement par un mécanisme TS-plateau (ou TS-pseudo plateau si le réactif et le produit ne sont pas identiques).

Le schéma synthétique suivant illustre de manière détaillée la démarche d'analyse développée au cours de cette thèse dans le cas de la réaction de DTP dans le dimère d'acide formique.

Effet d'un OEEF sur le dimère d'acide formique



Système hors OEEF

1. Etude énergétique : optimisation des points stationnaires, construction du chemin de réaction, analyse ACP.
 - TS bien défini énergétiquement : courbure élevée, coordonné de réaction = coordonnée de transfert de proton dans toute la zone du TS
2. Etude vibrationnelle et PED :
 - Fréquence imaginaire élevée, élongation symétrique des liaisons O–H
3. Etude topologique de la fonction ELF et analyse BET :
 - Descripteur ELF $\delta\eta \approx 0$, deux protons errants autour de TS.

Système soumis à un OEEF tel que $|F_z| < 120 \times 10^{-4}$ ua

1. Etude énergétique : optimisation des points stationnaires, construction du chemin de réaction, analyse ACP.
 - TS aplati : courbure diminue, coordonné de réaction = coordonnée de transfert de proton + coordonnée de mouvement des atomes lourds.
2. Etude vibrationnelle et PED :
 - Fréquence imaginaire diminue, des composantes orthogonales à l'élongation O–H apparaissent.
3. Etude topologique de la fonction ELF et analyse BET :
 - Descripteur ELF $|\delta\eta| > 0$, deux protons errants autour de TS.
 - Si $F_z < 0$, le transfert de H_a est avancé par rapport à H_b , si $F_z > 0$, le transfert de H_b est avancé par rapport à H_a .

Intensité seuil : $|F_z| = 120 \times 10^{-4}$ ua

1. Etude énergétique : optimisation des points stationnaires, construction du chemin de réaction, analyse ACP.
 - TS-Plateau : courbure nulle, coordonné de réaction dominée par la coordonnée de mouvement des atomes lourds sur le plateau.
2. Etude vibrationnelle et PED :
 - Fréquence imaginaire faible, les composantes orthogonales à l'élongation O–H dominant.
3. Etude topologique de la fonction ELF et analyse BET :
 - Descripteur ELF $\delta\eta = 0,17$, aucun proton errant au TS.

Schéma Conclusions-1 Synthèse de l'effet d'un champ électrique externe orienté sur le mécanisme réactionnel de double transfert de proton dans le dimère d'acide formique.

L'application de la stratégie de calcul développée dans le schéma précédent aux systèmes atypiques pyrazole–guanidine et triazole–guanidine nous a permis d'identifier la nature énergétique/structurelle/topologique des TS-plateau et TS-pseudo plateau qui ne

s'inscrivent pas entièrement dans la théorie conventionnelle de l'état de transition. Nous résumons les propriétés les plus remarquables sur le schéma suivant.

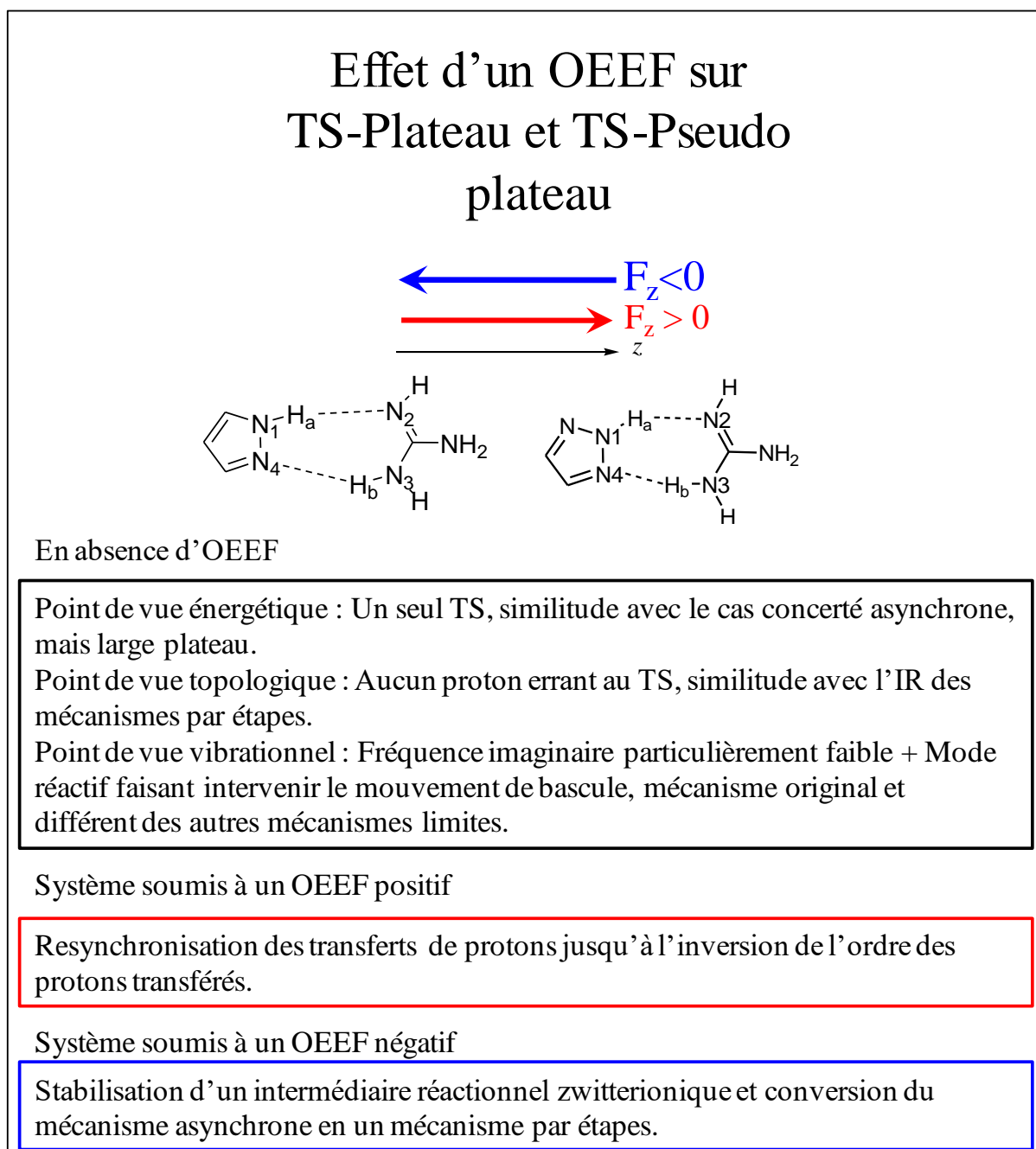


Schéma Conclusions-2 Synthèse de l'effet d'un champ électrique externe orienté sur le mécanisme réactionnel de double transfert de proton dans les hétéro-dimères pyrazole-guanidine et triazole-guanidine.

Pour conclure, nous avons montré qu'avec un OEEF adéquatement orienté selon l'axe du transfert de protons nous sommes capables, en jouant sur l'intensité du champ électrique, de contrôler le degré d'asynchronicité des deux transferts de protons, et par conséquent de contrôler l'inter-conversion entre les mécanismes de réaction.

Perspectives

Dans ce travail, nous avons étudié quatre systèmes en absence et sous un OEEF dans le cadre de notre stratégie théorique développée. Cependant, certains points méritent un approfondissement pour parfaire notre compréhension des réactions de DTP. Nous identifions trois sujets importants directement issus de nos résultats.

1. Il serait intéressant d'étudier l'effet d'un OEEF sur une paire de Watson-Crick, telle que le système cytosine–guanine stabilisé par trois liaisons hydrogènes dont une ne participant pas activement aux transferts de proton en absence de champ électrique. Des résultats préliminaires de l'effet d'un OEEF sur l'asynchronicité de ce mécanisme sont illustrés sur le Schéma Perspectives-1

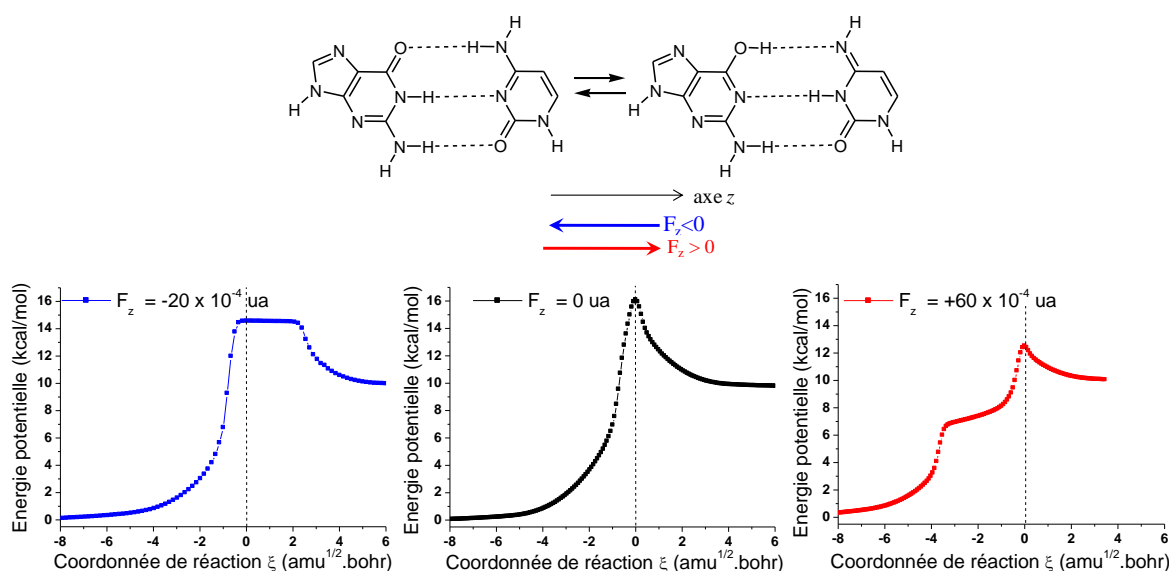


Schéma Perspectives-1 Résultats préliminaires de l'effet d'un champ électrique externe orienté sur le profil d'énergie potentielle associé au double transfert de proton dans la paire de Watson-Crick guanine–cytosine.

2. La description de la réaction de double transfert de proton dans l'hétéro-dimère acide formique–formamidine, nous a amené à traiter le couplage entre deux courbes diabatiques, transfert de proton et dissociation ionique du complexe, sur la base de deux hypothèses simplificatrices dans le cadre de l'approximation harmonique. Il serait intéressant de poursuivre ces pistes pour développer un modèle mathématique afin de décrire le couplage entre ces deux coordonnées diabatiques. Ce modèle pourrait traiter à la fois des mécanismes de double transfert de proton limites et les mécanismes intermédiaires. Un tel modèle, a déjà été suggéré pour rationaliser la dynamique quantique des

noyaux dans le double transfert intramoléculaire d'hydrogène au sein du porphycène.¹ L'idée directrice dans ce modèle est de décomposer l'Hamiltonien en deux contributions : l'une associée aux mouvements rapides, transferts de proton ($H_{protons}$) et l'autre associée aux mouvements lents, mouvements des atomes lourds ($H_{atomes\ lourds}$). L'Hamiltonien total (H_{total}) s'écrit alors de la manière suivante :

$$H_{total} = H_{protons} + H_{atomes\ lourds}$$

$$H_{protons} = \frac{p^2}{2m} + \frac{1}{2}m\omega(Q)q^2 \text{ et } H_{atomes\ lourds} = \frac{P^2}{2M} + \frac{1}{2}M\Omega Q^2$$

Où q , Q , p , P , m , M , ω et Ω correspondent respectivement à des positions, moments conjugués, masses et fréquences des mouvements rapides (protons) et des mouvements lents (atomes lourds).

3. Il serait souhaitable de développer la confrontation entre effet de champ électrique et de substituant avec davantage d'application pour consolider les résultats présentés. Il pourrait par exemple être intéressant d'attribuer à chaque acide aminé d'une protéine un champ électrique pour proposer une méthode d'évaluation de l'intensité du champ électrique ressenti par le substrat sur le site actif d'une enzyme.

Pour aller au delà de cette thèse, une étude dynamique des réactions de doubles transferts de protons sous champ électrique et en présence d'un solvant explicite serait une thématique de recherche particulièrement intéressante. Ceci nous permettrait non seulement de consolider les résultats présentés dans cette thèse par une approche statique mais aussi de comparer les résultats théoriques avancés avec des données expérimentales disponibles dans la littérature en particulier dans les travaux de recherche de Limbach, de Denisov, de Boxer, de Warshel, et de Coote.²⁻¹¹

Références

- (1) Litman, Y.; Richardson, J. O.; Kumagai, T.; Rossi, M. Elucidating the Nuclear Quantum Dynamics of Intramolecular Double Hydrogen Transfer in Porphycene. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (6), 2526–2534. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b12471>.
- (2) Aguilar-Parrilla, F.; Scherer, G.; Limbach, H. H.; Foces-Foces, M. de la C.; Hernandez Cano, F.; Smith, J. A. S.; Toiron, C.; Elguero, J. Observation of a Series of Degenerate Cyclic Double, Triple, and Quadruple Proton Transfers in Solid Pyrazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (24), 9657–9659. <https://doi.org/10.1021/ja00050a055>.
- (3) Torres, V.; Lopez, J.-M.; Langer, U.; Buntkowsky, G.; Vieth, H.-M.; Elguero, J.; Limbach, H.-H. Kinetics of Coupled Double Proton and Deuteron Transfer in Hydrogen-Bonded Ribbons of Crystalline Pyrazole-4-Carboxylic Acid. *Z. Für Phys. Chem.* **2012**, *226* (11–12), 1125–1148. <https://doi.org/10.1524/zpch.2012.0305>.
- (4) Limbach, H.-H.; Baumgärtner, S.; Franke, R.; Männle, F.; Scherer, G.; Denisov, G. S. Double Proton Tautomerism via Intra- or Intermolecular Pathways? The Case of Tetramethyl Reductic Acid Studied by Dynamic NMR: Hydrogen Bond Association, Solvent and Kinetic H/D Isotope Effects. *Molecules* **2021**, *26* (14), 4373. <https://doi.org/10.3390/molecules26144373>.
- (5) Shenderovich, I. G.; Denisov, G. S. Modeling of Solute-Solvent Interactions Using an External Electric Field—From Tautomeric Equilibrium in Nonpolar Solvents to the Dissociation of Alkali Metal Halides. *Molecules* **2021**, *26* (5), 1283. <https://doi.org/10.3390/molecules26051283>.
- (6) Warshel, A. Energetics of Enzyme Catalysis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1978**, *75* (11), 5250–5254. <https://doi.org/10.1073/pnas.75.11.5250>.
- (7) Warshel, A. Electrostatic Origin of the Catalytic Power of Enzymes and the Role of Preorganized Active Sites. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273* (42), 27035–27038. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.42.27035>.
- (8) Warshel, A.; Sharma, P. K.; Kato, M.; Xiang, Y.; Liu, H.; Olsson, M. H. M. Electrostatic Basis for Enzyme Catalysis. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (8), 3210–3235. <https://doi.org/10.1021/cr0503106>.
- (9) Fried, S. D.; Boxer, S. G. Electric Fields and Enzyme Catalysis. *Annu. Rev. Biochem.* **2017**, *86* (1), 387–415. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-044432>.
- (10) Wu, Y.; Boxer, S. G. A Critical Test of the Electrostatic Contribution to Catalysis with Noncanonical Amino Acids in Ketosteroid Isomerase. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (36), 11890–11895. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b06843>.
- (11) Xu, L.; Izgorodina, E. I.; Coote, M. L. Ordered Solvents and Ionic Liquids Can Be Harnessed for Electrostatic Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (29), 12826–12833. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c05643>.

Partie annexe

Chapitre 8 Mesure quantitative du degré d'asynchronicité dans la réaction de Diels-Alder

8.1 Introduction

La réaction de Diels-Alder a été découverte par Otto Diels et Kurt Alder en 1928 (prix Nobel en 1950).¹ Elle a fait l'objet d'études expérimentales et théoriques intensives au cours du siècle dernier en raison de la facilité à contrôler la sélectivité et la vitesse de cette réaction. Elle a été utilisée dans un large éventail de synthèses chimiques pour sa capacité à créer des liaisons carbone-carbone. Il est largement admis que les réactions de Diels-Alder sont sous contrôle cinétique et suivent généralement un mécanisme concerté caractérisé par la formation des deux liaisons C-C au cours de la même étape élémentaire.²

La théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO) a été utilisée avec succès pour expliquer la cinétique et la sélectivité déterminées expérimentalement pour ces réactions péricycliques.^{3,4} En particulier, le recouvrement entre les orbitales frontières HO et BV du diène et du diénophile permet de prédire la régiosélectivité de la réaction.⁵ Dans la plupart des cas le diène joue le rôle du nucléophile et le diénophile celui de l'électrophile. Ce sont les réactions de Diels-Alder à demande normale d'électrons. La sélectivité de la réaction est alors gouvernée par le recouvrement entre l'orbitale HO du diène et l'orbitale BV du diénophile. Au contraire, pour les réactions de Diels-Alder à demande inverse d'électrons, c'est le recouvrement entre la HO du diénophile (jouant alors le rôle du nucléophile) et la BV du diène (jouant le rôle de l'électrophile) qui est à considérer.⁶ Il est à noter que le descripteur dual $\Delta f(r)$ issu de la DFT conceptuelle permet également d'expliquer la régiosélectivité observée sans avoir à déterminer *a priori* si la réaction de Diels-Alder d'intérêt est un cas de demande normale ou de demande inverse d'électrons.⁷

Le degré d'asynchronicité entre les deux formations concertées de liaisons C-C varie de parfaitement synchrones à très asynchrones. Dans des cas extrêmes, le mécanisme devient même par étapes. C'est le cas par exemple de la réaction de Diels-Alder entre le 4-nitrobenzodifuroxane et le diène de Danishefsky.^{8,9} Généralement, le critère utilisé pour caractériser l'asynchronicité dans les cycloadditions de Diels-Alder est l'asymétrie des distances C-C (liaisons en cours de formation) à la géométrie de l'état de transition.^{10,11} On notera que la constante de force de réaction ($\kappa(\xi)$)¹² a également été utilisée pour indiquer ce caractère asynchrone dans les réactions de Diels-Alder (ainsi que dans celui des réactions de

double transfert de protons) .^{13,14} Une étude intéressante de la décomposition spectral de $\kappa(\xi)$ montre que les mouvements responsables des minima de κ sont liés à la formation des liaisons.¹⁵

Houk et ses collaborateurs évoquent pour expliquer l'asynchronicité de certaines réactions de Diels-Alder l'asymétrie des deux recouvrements locaux entre orbitales frontières au niveau des deux couples carbone-carbone impliqués dans la formation des liaisons.^{10,16}

Domingo et ses collaborateurs font le lien entre cette asynchronicité et la polarité de la réaction de Diels-Alder. Ils proposent en effet une classification des réactions de Diels-Alder en trois catégories, basée sur le transfert de charge s'opérant au cours de la réaction qu'ils évaluent au travers de l'indice GEDT *via* une analyse NBO de la structure de l'état de transition. Cela permet de distinguer les réactions non polaires associées à un transfert de charge faible, les réactions polaires associées à un transfert de charge modéré et les réactions ioniques associées à un transfert de charge élevé.^{17,18}

Les réactions de Diels-Alder les plus courantes sont les réactions polaires qui passent généralement par un état de transition asynchrone. Une bonne corrélation entre l'indice GEDT¹⁹ et le degré d'asynchronicité a pu être mis en évidence pour les réactions de Diels-Alder polaires et ioniques.²⁰

Enfin, récemment, Bickelhaupt et ses collaborateurs ont suggéré avec une analyse de décomposition d'énergie que la catalyse de la réaction de Diels-Alder par un iminium sur le diénophile était causée par une diminution de la répulsion stérique (Pauli) entre les systèmes π , augmentant concomitamment l'asynchronicité.²¹

Dans ce travail, notre objectif était de proposer un indice d'évaluation quantitative de l'asynchronicité de réactions concertées de Diels-Alder qui ne soit pas basé sur l'asymétrie de la structure de l'état de transition afin de lui conférer une certaine transférabilité à d'autres réactions chimiques. Dans nos explorations, nous avons utilisé la théorie FMO ainsi que les analyses topologiques QTAIM et NCI.

8.2 Détails de calcul

8.2.1 Systèmes étudiés

Les réactions de Diels-Alder étudiées dans ce chapitre sont représentées sur le Schéma 8-1. Il s'agit de réactions à demande normale d'électrons. Les diènes dérivent de la molécule

de butadiène éventuellement substituée par des groupements électrodonneurs sur un des carbones terminaux (butadiène, le butadiène-ol et le butadiène-amine) pour augmenter le caractère nucléophile du réactif. Quant aux diénophiles ils dérivent de l'éthylène, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements électroattracteurs (éthylène, cyanoéthylène et 1,1-dicyano-éthylène) afin d'en accentuer le caractère électrophile.

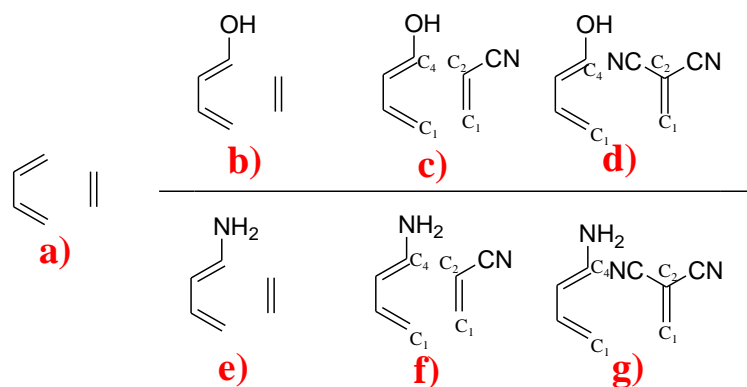


Schéma 8-1 Réactions de Diels-Alder étudiées dans ce chapitre

8.2.2 Caractérisation des chemins de réaction

Les points stationnaires (réactifs, produits, états de transition) ont été optimisés à l'aide du logiciel Gaussian09²² par DFT ont été effectués par le avec la fonctionnelle M06-2X²³ et la base de Pople de qualité double ζ augmentée de fonctions de polarisation 6-31G(d,p). Il a en effet été montré que la fonctionnelle M06-2X est appropriée pour calculer la géométrie de l'état de transition, l'énergie d'activation²⁴ et l'asynchronicité^{25,26} des réactions de Diels-Alder. Un calcul de fréquences a été réalisé au même niveau de calcul pour tous les points stationnaires. L'obtention d'une seule fréquence imaginaire a permis de valider le caractère d'état de transition de la structureTS obtenue par l'algorithme d'optimisation de géométrie de Berny²⁷. Les chemins de réaction ont été obtenu par calculs IRC²⁸ en utilisant des coordonnées cartésiennes avec et sans pondération par la masse, avec une taille de pas de 10 en unité de $0,01\text{amu}^{1/2}\cdot\text{bohr}$.

Pour chaque profil d'énergie potentielle nous avons également calculé le profil de force de réaction (F) afin de caractériser la région de l'état de transition ainsi que celui de la constante de force de réaction (κ) afin d'évaluer l'asynchronicité des réactions. En effet, il a été montré dans la littérature que la présence d'au moins deux minima de κ dans la zone de l'état de transition, ou la présence d'un épaulement de κ dans cette région sont le signe d'une certaine asynchronicité.^{15,29}

8.2.3 Outils interprétatifs

Pour nos analyses orbitales des réactifs pris dans leur géométrie optimisée, nous avons calculé les coefficients atomiques des orbitales frontières avec le logiciel Multiwfn³⁰ à partir des fichiers formatés « chk » générés par Gaussian. A partir des contributions atomiques issues d'une analyse de population selon la partition de Mulliken, nous avons évalué le coefficient atomique comme la racine carrée (éventuellement multipliée par un facteur -1) du pourcentage attribué à l'atome.

Afin d'analyser la formation des liaisons C-C le long des chemins de réaction, nous avons effectué une analyse topologique de la densité électronique dans le cadre de la théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM).³¹ En particulier, nous nous sommes concentrés sur les points critiques (BCP) associés aux deux liaisons C-C en cours de formation. De manière générale, en ces points particuliers (BCP), la densité électronique partagée atteint un extremum. La valeur du Laplacien de la densité électronique en ces points ($\nabla^2\rho$) est couramment utilisé pour caractériser la liaison chimique.³² Ainsi les liaisons covalentes sont caractérisées par une valeur négative de $\nabla^2\rho$ (« shared-interaction ») tandis que les interactions non covalentes sont généralement associées à une valeur positive de $\nabla^2\rho$ (« closed-shell »).³³ L'analyse QTAIM a été effectuée à partir des fichiers « wfn » générés par Gaussian, à l'aide du logiciel AIMALL.³⁴ Des analyses NCI ont également été réalisées avec le programme NCIPLOT.³⁵

8.3 Résultats et discussion

8.3.1 Description géométrique de l'asynchronicité

Parmi les sept réactions de Diels-Alder étudiées, certaines peuvent conduire à la formation de plusieurs cycloadduits (cas des réactions c, d, f et g). En effet, dans les cas où le diénophile est monosubstitué (cas des réactions c et f), deux positions sont envisageables pour le substituant en question dans le cycloadduit : *endo* ou *exo*. Par ailleurs, dans les cas où le diène et le diénophile sont tous les deux substitués (cas des réactions c, d, f et g), les carbones portant les substituants dans le cycloadduit peuvent être en positions *ortho* ou en position *meta*.

Pour chaque réaction, la formation d'un seul cycloadduit a été suivie. Les cas échéants, nous avons systématiquement choisi de suivre la formation du produit avec les substituants en *meta* plutôt qu'en *ortho* car il s'agit de la voie associée aux deux recouvrements orbitales les plus dissymétriques entre la HO du diène et la BV du diénophile

(gros lobe HO en interaction avec gros lobe BV + petit lobe HO en interaction avec petit lobe BV), dont on peut penser qu'il est générateur d'asynchronicité. Dans les cas avec une compétition *endo* / *exo*, nous avons choisi de suivre la formation du cycloadduit *exo* pour s'affranchir des interactions orbitales secondaires qui risqueraient de complexifier l'analyse. Nous rappelons ici que notre objectif n'est pas de comprendre ce qui favorise la formation d'un produit plutôt qu'un autre mais de caractériser l'asynchronicité de mécanismes donnés.

La réaction **a**) mettant en jeu un butadiène et un éthylène non substitués est une réaction de Diels-Alder non polaire. Elle suit un mécanisme concerté synchrone. L'état de transition correspondant est symétrique avec deux distances C...C égales : $d_1 = d_2 = 2,267 \text{ \AA}$ (voir le Schéma 8-2 pour la définition des distances d_1 et d_2).

Toutes les autres réactions de Diels-Alder étudiées peuvent être qualifiées de polaires. Elles suivent un mécanisme concertés et sont caractérisées par un état de transition asymétrique, que l'on peut attribuer à un certaine asynchronicité dans la formation des deux liaisons C-C. Conformément à la littérature, nous avons dans un premier temps mesuré le degré d'asynchronicité à partir de la différence de longueurs des deux liaisons C-C en cours de formation à la géométrie du TS. Le Tableau 8-1 rassemble les valeurs des deux distances C-C (d_1 et d_2) à la géométrie du TS ainsi que celles du paramètre Δd calculé comme $\Delta d = d_2 - d_1$ pour les sept réactions étudiées. Il apparaît que sur l'ensemble des sept réactions étudiés la valeur du paramètre Δd varie de 0 Å pour la réaction **a**) où ni le diène ni le diénophile ne sont substitué à 0,644 Å pour la réaction **d**) où le diène est monosubstitué et le diénophile di-substitué. La distance d_1 (interaction entre carbones non substitués) est confinée entre 2,046 (**f**) et 2,267 Å tandis que la distance d_2 (interaction entre carbones substitués) varie de 2,267 à 2,817 Å (**g**). Sous l'effet de la substitution, la distance d_2 tend à s'allonger. On s'attend donc à ce que la formation de la liaison entre les deux carbones substitués soit retardée par rapport à la formation de la liaison entre les deux carbones non substitués.

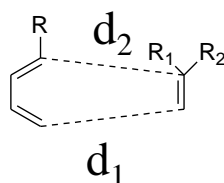


Schéma 8-2 Définition des paramètres géométriques impliqués dans la mesure de l'asynchronicité.

	d ₁ (Å)	d ₂ (Å)	Δd (Å)	ΔH (kcal/mol)
a)	2,267	2,267	0	15,09
b)	2,22	2,264	0,044	15,25
c)	2,099	2,471	0,372	6,23
d)	2,082	2,726	0,644	-1,12
e)	2,155	2,28	0,125	17,18
f)	2,046	2,598	0,552	5,50
g)	2,163	2,817	0,634	-6,05

Tableau 8-1 Paramètres de l'asynchronicité géométrique et énergie d'activation des sept réactions de Diels-Alder.

On constate que globalement les faibles valeurs du paramètre Δd sont associées à de fortes valeurs de la différence d'énergie ΔH entre l'état de transition et les réactifs isolés. Au contraire les fortes valeurs du paramètre Δd sont associées à de faibles valeurs de la différence d'énergie ΔH . Cependant, il n'y a pas d'évolution monotone entre les deux paramètres. Typiquement la réaction **e**) est associée à la plus forte valeur de ΔH mais pas à la plus faible valeur de Δd .

8.3.2 Description orbitale de l'asynchronicité

Il paraît naturel de penser que l'asynchronicité de certaines réactions de Diels-Alder résulte d'une différence au niveau de la nucléophilie / électrophilie locale pour les deux couples de carbone réactifs. Afin d'estimer cette différence, nous proposons de définir le paramètre Θ de la façon suivante :

$$\Theta = \theta_{C_1,diene}^{HOMO} \times \theta_{C_1,dieno}^{LUMO} - \theta_{C_4,diene}^{HOMO} \times \theta_{C_2,dieno}^{LUMO}$$

où $\theta_{C_1,diene}^{HOMO}$ est le coefficient atomique du carbone C₁ du diène dans la HO du diène, $\theta_{C_1,dieno}^{LUMO}$ le coefficient atomique du carbone C₁ du diénophile dans la BV du diénophile, $\theta_{C_4,diene}^{HOMO}$ le coefficient atomique du carbone C₄ du diène dans la HO du diène et $\theta_{C_2,dieno}^{LUMO}$ le coefficient atomique du carbone C₂ du diénophile dans la BV du diénophile.

Puisque le diène intervient dans la réaction *via* sa HO et le diénophile *via* sa BV, le paramètre Θ traduit la différence entre les recouvrements orbitaux locaux (au niveau des deux couples C-C) impliqués dans la réaction.

Les valeurs de Θ obtenues pour les sept réactions sont rassemblées dans le Tableau 8-2 où elles sont confrontées aux valeurs du paramètre géométrique Δd .

	Θ	Δd (Å)
a)	0,00	0,000
b)	0,02	0,043
c)	0,09	0,372
d)	0,13	0,644
e)	0,05	0,125
f)	0,11	0,552
g)	0,14	0,634

Tableau 8-2 Données numériques de l'asynchronicité évaluée par Θ et par Δd (Å)

La Figure 8-1 présente graphiquement l'évolution du paramètre Θ en fonction de celle du paramètre Δd . Nous y avons également indiqué l'allure du profil de constante de réaction κ dans la zone de l'état de transition (un seul minimum sans épaulement, un seul minimum avec épaulement, deux minima).

Tout d'abord, il est intéressant de noter que les deux indicateurs de mesure de l'asynchronicité (Θ et Δd) sont très fortement corrélés ($R^2 = 0,97$). La relation linéaire entre les paramètres montre que l'évaluation des interactions entre orbitales frontières des réactifs est capable de prédire l'asymétrie de l'état de transition et dans une certaine mesure l'asynchronicité de la réaction.

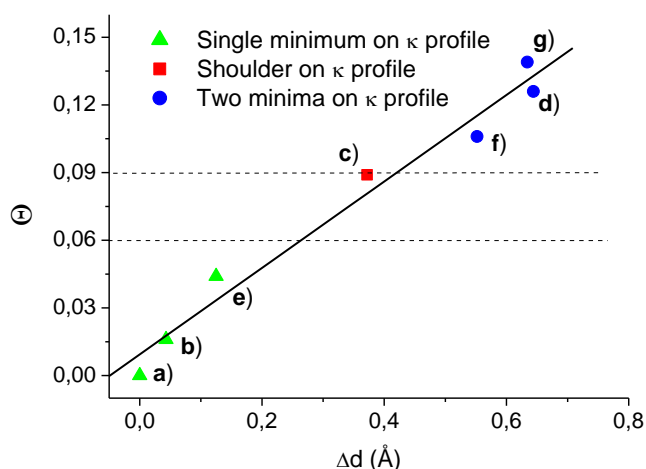


Figure 8-1 Corrélation entre l'asynchronicité évaluée par Θ et par Δd (Å). Le coefficient de corrélation $R^2 = 0,97$.

La Figure 8-1 met en évidence que les sept réactions peuvent être divisées en trois groupes. Les réactions (a), (b), et (e) sont caractérisées par une faible valeur de Θ ($0 < \Theta < \sim 0,06$) et un profil de κ avec un seul minimum dans la région de l'état de transition et pas d'épaulement. Nous qualifierons ces réactions de synchrones même si certaines présentent une asymétrie dans les distances C-C à l'état de transition (inférieure à 0,20 Å). La réaction (c) constitue à elle seule le second groupe. La valeur de Θ apparaît modérée ($\Theta \approx 0,09$), de même que les valeurs de Δd ($0,25 < \Delta d < 0,40$ Å). Le profil de constante de force

de réaction présente quant à lui un épaulement dans la région de l'état de transition. Ce second groupe est celui des réactions asynchrones. Le dernier groupe rassemble les réactions **d**), et **g**) caractérisées par de fortes valeurs de Θ ($\Theta > 0,09$) et de Δd ($\Delta d > 0,6 \text{ \AA}$) et un profil de force de réaction avec deux minima dans la région de l'état de transition. Nous qualifierons ces réactions de fortement asynchrones.

Pour résumer, plus la différence de recouvrement entre les deux couples de carbones est élevée, plus l'asynchronicité de la réaction est élevée. Ceci est en accord avec l'analyse GEDT de Domingo à partir de la structure de l'état de transition.^{19,20}

Afin de mieux comprendre l'évolution du paramètre Θ sous l'effet de la substitution du diène et du diénophile, nous avons rassemblé dans le Tableau 8-3 les valeurs absolues des coefficients atomiques des carbones C_2 ($C_{\text{fonctionnel}}$) et C_1 (C_{terminal}) dans la BV des trois diénophiles de l'étude. Nous avons également indiqué les valeurs absolues des coefficients atomiques des carbones C_4 ($C_{\text{fonctionnel}}$) et C_1 (C_{terminal}) dans la HO des trois diènes. La substitution du diénophile par un ou deux groupements électro-attracteurs n'affecte que peu le coefficient du carbone non substitué (ou terminal) dans la BV du diénophile. En revanche la substitution diminue significativement le coefficient du carbone substitué (ou fonctionnel ou C_2). Par ailleurs, la substitution du diène par un groupement électrodonneur conduit à une diminution du coefficient atomique des deux carbones dans la HO du diène, avec un effet plus marqué sur le carbone substitué (ou fonctionnel ou C_4). Ainsi, la substitution du diène par un groupement électrodonneur diminue la nucléophilie locale du carbone substitué tandis que la substitution du diénophile par un groupement électroattracteur diminue l'électrophilie locale du carbone substitué. L'évolution du paramètre Θ sous l'effet de la substitution du diène et du diénophile résulte principalement d'une diminution de la contribution $\theta_{C_4, \text{diène}}^{\text{HOMO}} \times \theta_{C_2, \text{diène}}^{\text{LUMO}}$.

	$ \theta_{C_{\text{terminal}}} $	$ \theta_{C_{\text{fonctionnel}}} $
Butadiène (HOMO)	0,56	0,56
Butadiène-ol (HOMO)	0,50	0,48
Butadiène-amine (HOMO)	0,48	0,41
Ethylène (LUMO)	0,70	0,70
Cyanoéthène (LUMO)	0,68	0,53
1,1-dicyanoéthène (LUMO)	0,70	0,47

Tableau 8-3 Coefficient orbitalaire porté par les sites réactifs des diènes et des diénophiles étudiés

Il est intéressant de noter que dans une réaction de Diels-Alder à demande normale d'électrons, la substitution du diène par un groupement électrodonneur et celle du diénophile par un groupement électroattracteur qui tend à accélérer la réaction tend donc dans le même

temps à asynchroniser la formation des deux liaisons C-C, rendant a priori moins facile la formation de la liaison C-C entre les deux carbones substitués.

8.3.3 Analyse NCI de l'état de transition

Nous avons effectué une analyse NCI pour comprendre et caractériser les interactions faibles au niveau de la structure TS de chaque réaction Diels-Alder étudiée. La Figure 8-2 montre une visualisation de l'iso-surface NCI avec le code couleur suivant : bleu pour les interactions très attractives, vert pour les interactions faibles telles que les interactions de van der Waals et rouge pour les interactions répulsives. Par ailleurs, la Figure 8-3 montre avec le même code couleur les profils NCI (gradient de densité réduit (RDG) en fonction du signe de la valeur propre hessienne $\lambda \times \rho$) pour quantifier plus précisément la force des interactions.

L'interaction entre carbones non substitués (C_1-C_1) semble peu affectée par la substitution du diène en C_4 et/ou celle du diénophile en C_2 . Elles sont principalement fortement attractives (bleu) à l'intérieur de l'anneau et répulsives en dehors (rouge) ; l'interaction est presque covalente. Au contraire, l'interaction entre les deux autres carbones (C_4-C_2) est fortement affectée par la substitution du diène et/ou du diénophile. Pour les TS des réactions "synchrones", (**a**), (**b**) et (**e**)), cette interaction entre les carbones C_4 et C_2 est similaire à l'interaction entre les carbones non substitués et donc fortement attractive. Pour le TS de la réaction « asynchrone » (réaction (**c**)), l'interaction entre les carbones C_4 du diène et C_2 du diénophile (mise en évidence par un cercle sur la Figure 8-3) est plus faible que dans les cas précédents. L'interaction peut toutefois toujours être qualifiée de forte (cercle bleu). Enfin pour les TS des trois cas de réactions « fortement asynchrones » (réactions (**d**), (**f**) et (**g**)), l'interaction entre les carbones C_4 (diène) et C_2 (diénophile) s'affaiblit, se rapprochant de la force typique d'une interaction de van der Waals. Ainsi en accord avec l'analyse orbitale précédente, cette analyse qualitative montre qu'en ce qui concerne la structure TS, l'asynchronicité est liée à l'interaction C-C entre les carbones substitués : moins la densité électronique au BCP y est importante, plus la réaction de Diels-Alder est asynchrone.

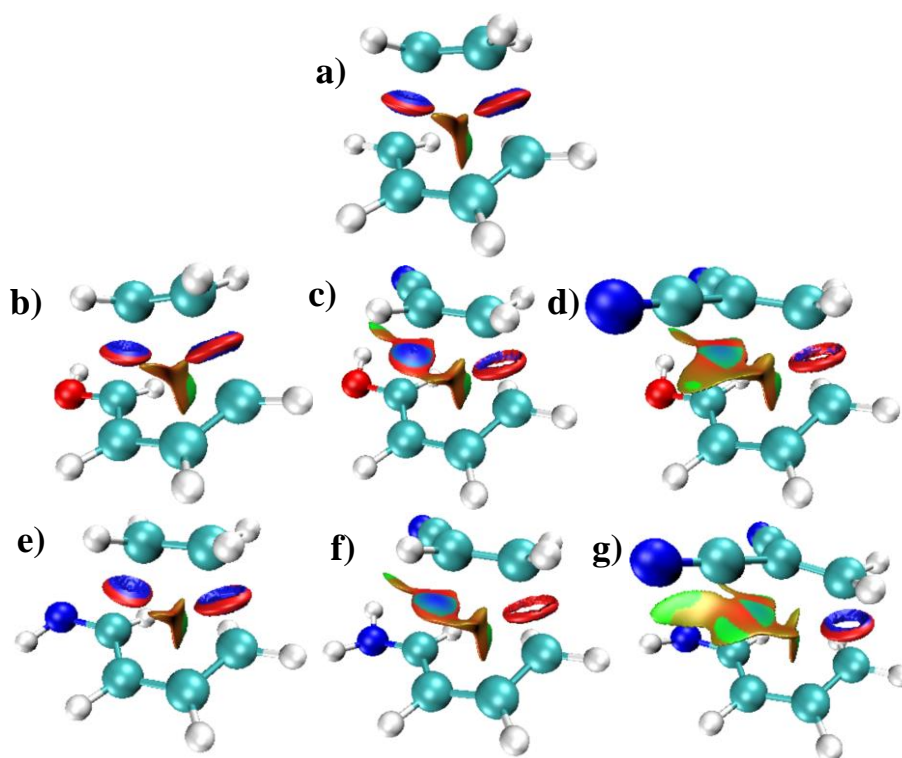


Figure 8-2 Image de la surface NCI entre le diène et le diénophile à l'état de transition pour les sept réactions de Diels-Alder.

Il est intéressant de noter que sur la Figure 8-3 les profils NCI des TS des trois réactions « synchrones » ((a), (b) et (e)) sont rigoureusement identiques.

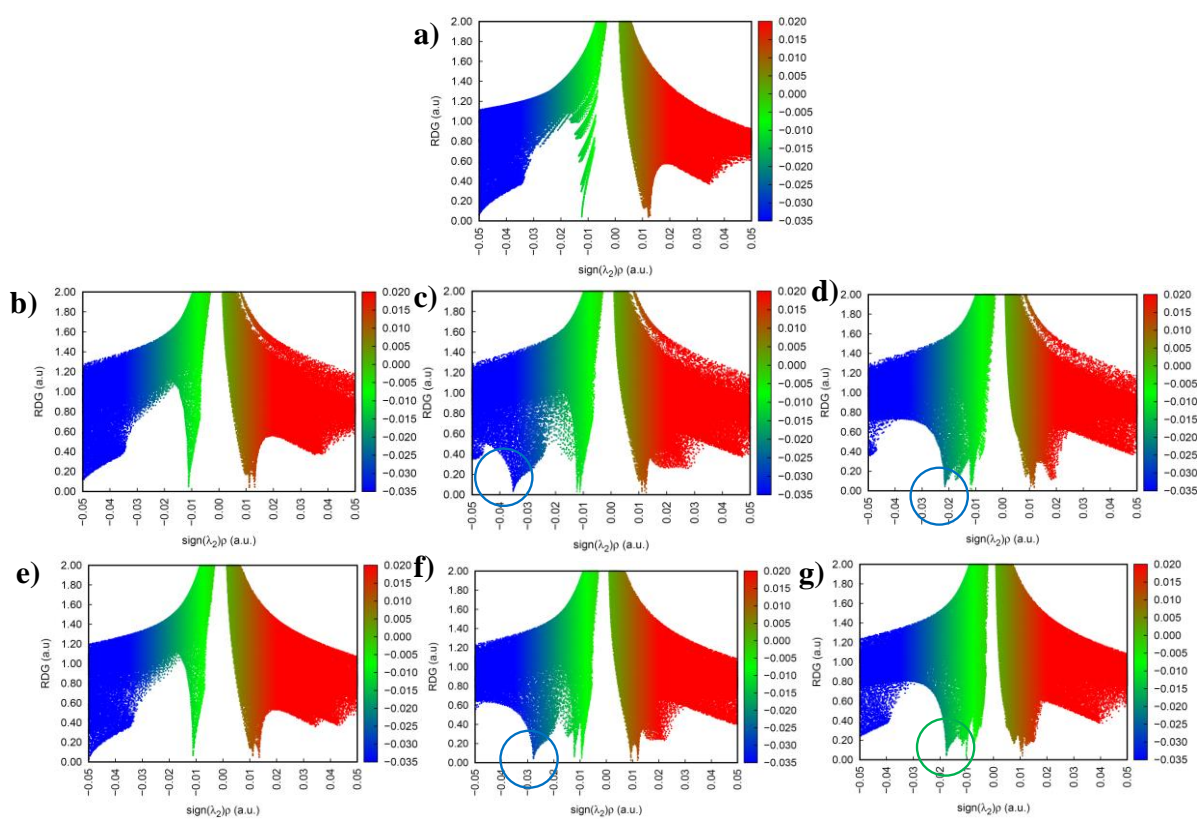


Figure 8-3 Profils du gradient de densité réduit des sept réactions de Diels-Alder.

8.3.4 Analyse topologique de la formation de liaison

Comme nous l'avons déjà dit plus haut, dans la théorie QTAIM,³⁶ l'interprétation du signe de $\nabla^2\rho$ au point critique de la liaison renseigne sur la nature de la liaison. Un signe positif correspond à un appauvrissement de la densité électronique et est souvent interprété comme une interaction non covalente alors qu'un signe négatif est compris comme une interaction covalente.³⁷ Nous avons analysé l'évolution de $\nabla^2\rho$ pour les deux liaisons en formation dans ces réactions de Diels-Alder tout le long du chemin de réaction.

Les profils représentés sur la Figure 8-4 a) sont ceux de la réaction de Diels-Alder non polaire entre le butadiène et l'éthylène non substitués (**a**). Comme discuté dans la section précédente, cette réaction présente toutes les caractéristiques d'un mécanisme concerté synchrone avec des valeurs nulles des paramètres Θ et Δd et un seul minimum sur le profil de constante de force de réaction dans la région de l'état de transition. Ainsi sans surprise les profils de $\nabla^2\rho$ pour les deux interactions C-C (C_1-C_1 en bleu ; C_4-C_2 en rouge) sont parfaitement superposés. Lors de l'approche des réactifs, les deux $\nabla^2\rho$ sont positifs : les interactions sont non covalentes et les $\nabla^2\rho$ augmentent du fait de la répulsion du nuage électronique jusqu'à atteindre un maximum ($\xi = -1,42 \text{ amu}^{1/2}.\text{bohr}$). Le changement de signe de $\nabla^2\rho$ à $\xi = 1,09 \text{ amu}^{1/2}.\text{bohr}$ se produit presque à la même coordonnée de réaction que lorsque κ passe par un minimum ($\xi = 0,854 \text{ amu}^{1/2}.\text{bohr}$). À partir de ce point, le caractère covalent des liaisons augmente jusqu'à ce que les $\nabla^2\rho$ atteignent leur valeur finale dans le cyclohexène.

Dans le cas de la réaction fortement asynchrone entre le butadiène-ol et le 1,2 dicyanoéthène (cas **d**), le profil de la constante de force de réaction présente deux minima. Au premier minimum, le signe du $\nabla^2\rho$ caractéristique de l'interaction entre les deux carbones non substitués change (en bleu) et devient négatif. Ceci indique que la formation de la liaison entre ces deux carbones est en cours. Au deuxième minimum, c'est le signe du $\nabla^2\rho$ caractéristique de l'interaction entre les deux carbones substitués qui change (en rouge). L'asynchronicité de la réaction est donc clairement observable à partir des profils de $\nabla^2\rho$ et les deux liaisons covalentes se forment à deux stades différents de la réaction. La première liaison covalente formée est celle entre les carbones non substitués (distance d_1 plus courte à l'état de transition). La différence entre les coordonnées de réaction pour lesquelles les $\nabla^2\rho$ représente l'écart dans la formation des deux liaisons covalentes le long du chemin de réaction ($\Delta\xi_{\text{Lap}} = 4,38 \text{ amu}^{1/2}.\text{bohr}$). Nous noterons cette différence $\Delta\xi_{\text{Lap}}$.

Le dernier profil présenté à la Figure 8-4 c) est le cas intermédiaire (cas de la réaction c), qualifiée de synchrone). Le profil de κ présente un seul minimum mais avec un large « épaulement » qui indique une asynchronicité dans la réaction. La formation de la première liaison covalente, repérée par le changement de signe du $\nabla^2\rho$ de l'interaction entre les carbones non substitués (en bleu) se produit au minimum de κ . Quant au $\nabla^2\rho$ caractéristique de l'interaction entre les deux carbones substitués (en rouge), il s'annule au début de l'épaulement du profil de κ . Dans ce cas il est possible d'extraire une mesure d'asynchronicité $\Delta\xi_{Lap}=2,16$ amu^{1/2}.bohr inférieure au cas précédent.

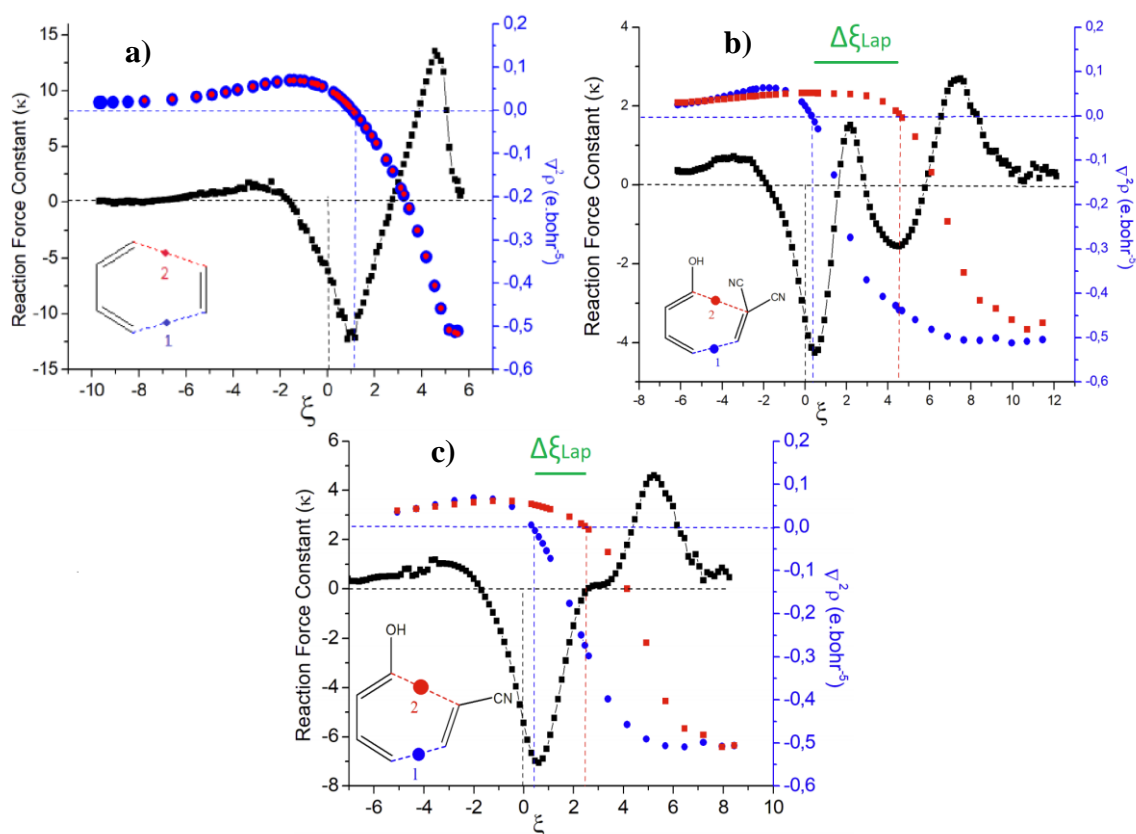


Figure 8-4 Profils de constante de force de réaction et évolution des Laplaciens de densité électronique aux points critiques des liaisons formées au cours de la réaction pour a) en a), d) en b) et c) en c).

Le Tableau 8-4 présente les valeurs de ξ aux annulations de $\nabla^2\rho$ (ξ_{Lap1} et ξ_{Lap2}) ainsi que les valeurs de ξ pour lesquelles κ passe par un minimum ($\xi_{\kappa1}$ et $\xi_{\kappa2}$). À partir de ces coordonnées, nous avons également calculé les différences $\Delta\xi_{Lap}$ et $\Delta\xi_{\kappa}$ comme $\Delta\xi_{Lap} = \xi_{Lap2} - \xi_{Lap1}$ et $\Delta\xi_{\kappa} = \xi_{\kappa2} - \xi_{\kappa1}$.

	ξ_{Lap1}^*	ξ_{Lap2}^*	$\xi_{\kappa1}^*$	$\xi_{\kappa2}^*$	$\Delta\xi_{Lap}^*$	$\Delta\xi_{\kappa}^*$
a)	1,090	1,090	0,854	Ø	0	Ø
b)	0,737	1,031	0,884	Ø	0,294	Ø
c)	0,308	2,463	0,616	Ø	2,155	Ø
d)	0,312	4,695	0,136	4,382	4,383	4,246
e)	0,583	1,167	0,729	Ø	0,584	Ø
f)	0,154	3,247	0,309	3,247	3,093	2,938
g)	0,714	5,872	0,858	5,872	5,158	5,014

*Valeurs en $\text{amu}^{1/2} \cdot \text{bohr}$

Tableau 8-4 Coordonnée de réaction associées aux événements (annulation des Laplaciens de densité électronique aux points critiques de liaison et minima de constante de force de réaction).

Comme présenté sur la Figure 8-5, il existe une coïncidence importante entre les paramètres $\Delta\xi_{Lap}$ et $\Delta\xi_{\kappa}$ ($R^2 = 0,99$). Il est intéressant de noter que pour un profil de κ qui possède un minimum et un épaulement, l'asynchronicité est délicate à quantifier avec $\Delta\xi_{\kappa}$ mais qu'il est possible de la quantifier avec $\Delta\xi_{Lap}$.

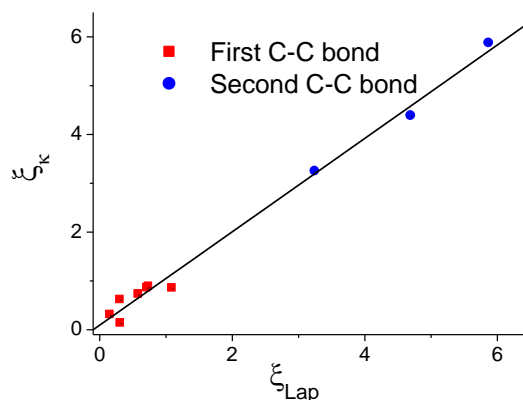


Figure 8-5 Corrélation entre l'annulation des Laplaciens de densité électronique aux points critiques des liaisons et passage par un minimum de la constante de force de réaction de la coordonnée intrinsèque de réaction.

La confrontation de l'indicateur Δd avec $\Delta \xi_{Lap}$ montre une bonne relation linéaire pour les classes « synchrone » et « asynchrone » (**a**), **b**), **c**), **e**). En revanche, pour les cas les plus « fortement asynchrones » (**d**) et **g**), Δd ne reflète pas l'asynchronicité mesurée avec $\Delta \xi_{Lap}$. Ces deux cas sont aussi ceux pour lesquels les paramètres Δd et Θ donnaient une asynchronicité différente (voir Figure 8-1).

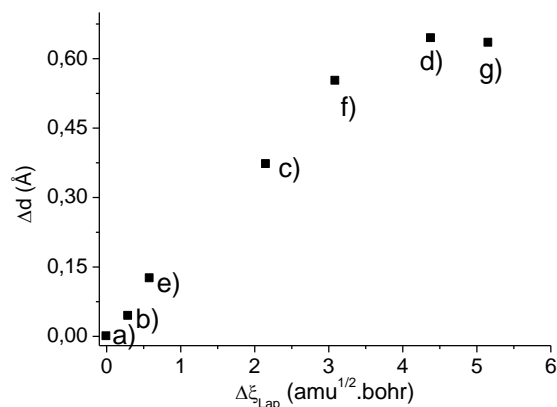


Figure 8-6 Confrontation entre le descripteur Δd et $\Delta \xi_{Lap}$.

Ces analyses permettent de lier une propriété locale telle que le $\nabla^2\rho$ au point critique de la liaison en cours de formation avec une analyse énergétique globale (κ) et d'indiquer l'asynchronicité dans les cas les plus brumeux avec un épaulement presque non visible.

Références

- (1) Diels, O.; Alder, K. Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460* (1), 98–122. <https://doi.org/10.1002/jlac.19284600106>.
- (2) Houk, K. N.; Lin, Y. Tsong.; Brown, F. K. Evidence for the Concerted Mechanism of the Diels-Alder Reaction of Butadiene with Ethylene. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (3), 554–556. <https://doi.org/10.1021/ja00263a059>.
- (3) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. The Conservation of Orbital Symmetry. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8* (11), 781–853. <https://doi.org/10.1002/anie.196907811>.
- (4) Houk, K. N. Generalized Frontier Orbitals of Alkenes and Dienes. Regioselectivity in Diels-Alder Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (12), 4092–4094. <https://doi.org/10.1021/ja00793a069>.
- (5) Alston, P. V.; Ottenbrite, R. M.; Guner, O. F.; Shillady, D. D. A Transition State FMO Approach for Prediction of the Regioselectivity of the Diels-Alder Reaction. *Tetrahedron* **1986**, *42* (16), 4403–4408. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)87278-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)87278-1).
- (6) Domingo, L. R.; Arnó, M.; Contreras, R.; Pérez, P. Density Functional Theory Study for the Cycloaddition of 1,3-Butadienes with Dimethyl Acetylenedicarboxylate. Polar Stepwise vs Concerted Mechanisms. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106* (6), 952–961. <https://doi.org/10.1021/jp012603i>.
- (7) Morell, C.; Ayers, P. W.; Grand, A.; Gutiérrez-Oliva, S.; Toro-Labbé, A. Rationalization of Diels–Alder Reactions through the Use of the Dual Reactivity Descriptor $\Delta f(r)$. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10* (48), 7239. <https://doi.org/10.1039/b810343g>.
- (8) Steglenko, D. V.; Kletsy, M. E.; Kurbatov, S. V.; Tatarov, A. V.; Minkin, V. I.; Goumont, R.; Terrier, F. The Stepwise Diels-Alder Reaction of 4-Nitrobenzodifuroxan with Danishefsky's Diene. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (27), 7592–7604. <https://doi.org/10.1002/chem.201003695>.
- (9) Danishefsky, S.; Kitahara, T. Useful Diene for the Diels-Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (25), 7807–7808. <https://doi.org/10.1021/ja00832a031>.
- (10) Loncharich, R. J.; Brown, F. K.; Houk, K. N. Transition Structures of the Diels-Alder Reaction of Butadiene with Acrolein. *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (5), 1129–1134. <https://doi.org/10.1021/jo00266a026>.
- (11) Domingo, L. R.; José Aurell, M.; Pérez, P.; Contreras, R. Origin of the Synchronicity on the Transition Structures of Polar Diels–Alder Reactions. Are These Reactions [4 + 2] Processes? *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (10), 3884–3890. <https://doi.org/10.1021/jo020714n>.
- (12) Jaque, P.; Toro-Labbé, A.; Politzer, P.; Geerlings, P. Reaction Force Constant and Projected Force Constants of Vibrational Modes along the Path of an Intramolecular Proton Transfer Reaction. *Chemical Physics Letters* **2008**, *456* (4–6), 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2008.03.054>.
- (13) Yepes, D.; Murray, J. S.; Politzer, P.; Jaque, P. The Reaction Force Constant: An Indicator of the Synchronicity in Double Proton Transfer Reactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14* (31), 11125. <https://doi.org/10.1039/c2cp41064h>.
- (14) Yepes, D.; Munarriz, J.; l'Anson, D.; Contreras-Garcia, J.; Jaque, P. Real-Space Approach to the Reaction Force: Understanding the Origin of Synchronicity/Nonsynchronicity in Multibond Chemical Reactions. *J. Phys. Chem. A* **2020**, *124* (10), 1959–1972. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.9b10508>.
- (15) Urcelay, F.; Toro-Labbé, A.; Gutiérrez-Oliva, S. Spectral Decomposition of the Reaction Force Constant. *J. Phys. Chem. A* **2020**, *124* (12), 2372–2379. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.9b10211>.

- (16) Birney, D. M.; Houk, K. N. Transition Structures of the Lewis Acid-Catalyzed Diels-Alder Reaction of Butadiene with Acrolein. The Origins of Selectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (11), 4127–4133. <https://doi.org/10.1021/ja00167a005>.
- (17) Domingo, L. R.; Sáez, J. A. Understanding the Mechanism of Polar Diels–Alder Reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7* (17), 3576. <https://doi.org/10.1039/b909611f>.
- (18) Parr, R. G.; Szentpály, L. v.; Liu, S. Electrophilicity Index. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (9), 1922–1924. <https://doi.org/10.1021/ja983494x>.
- (19) Domingo, L. R. A New C–C Bond Formation Model Based on the Quantum Chemical Topology of Electron Density. *RSC Adv.* **2014**, *4* (61), 32415–32428. <https://doi.org/10.1039/C4RA04280H>.
- (20) Domingo, L. R.; Ríos-Gutiérrez, M.; Aurell, M. J. Unveiling the Ionic Diels–Alder Reactions within the Molecular Electron Density Theory. *Molecules* **2021**, *26* (12), 3638. <https://doi.org/10.3390/molecules26123638>.
- (21) Vermeeren, P.; Hamlin, T. A.; Fernández, I.; Bickelhaupt, F. M. Origin of Rate Enhancement and Asynchronicity in Iminium Catalyzed Diels–Alder Reactions. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (31), 8105–8112. <https://doi.org/10.1039/D0SC02901G>.
- (22) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, and D. J. Gaussian~09 Revision D.01. 2013.
- (23) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Functionals. *Theor Chem Account* **2008**, *120* (1–3), 215–241. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>.
- (24) Osuna, S.; Morera, J.; Cases, M.; Morokuma, K.; Solà, M. Diels–Alder Reaction between Cyclopentadiene and C₆₀: An Analysis of the Performance of the ONIOM Method for the Study of Chemical Reactivity in Fullerenes and Nanotubes. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113* (35), 9721–9726. <https://doi.org/10.1021/jp904294y>.
- (25) Linder, M.; Brinck, T. On the Method-Dependence of Transition State Asynchronicity in Diels–Alder Reactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15* (14), 5108. <https://doi.org/10.1039/c3cp44319a>.
- (26) Yepes, D.; Valenzuela, J.; Martínez-Araya, J. I.; Pérez, P.; Jaque, P. Effect of the Exchange–Correlation Functional on the Synchronicity/Nonsynchronicity in Bond Formation in Diels–Alder Reactions: A Reaction Force Constant Analysis. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21* (14), 7412–7428. <https://doi.org/10.1039/C8CP02284D>.
- (27) Schlegel, H. B. Optimization of Equilibrium Geometries and Transition Structures. *J. Comput. Chem.* **1982**, *3* (2), 214–218. <https://doi.org/10.1002/jcc.540030212>.
- (28) Fukui, K. Formulation of the Reaction Coordinate. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74* (23), 4161–4163. <https://doi.org/10.1021/j100717a029>.

- (29) Politzer, P.; Murray, J. S.; Jaque, P. Perspectives on the Reaction Force Constant. *J Mol Model* **2013**, *19* (10), 4111–4118. <https://doi.org/10.1007/s00894-012-1713-8>.
- (30) Lu, T.; Chen, F. Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer. *Journal of Computational Chemistry* **2012**, *33* (5), 580–592.
- (31) Bader, R. F. W. Atoms in Molecules. *Accounts of Chemical Research* **1985**, *18* (1), 9–15.
- (32) Bianchi, R.; Gervasio, G.; Marabello, D. Experimental Electron Density Analysis of $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$: Metal–Metal and Metal–Ligand Bond Characterization. *Inorg. Chem.* **2000**, *39* (11), 2360–2366. <https://doi.org/10.1021/ic991316e>.
- (33) Bader, R. F. W.; Essén, H. The Characterization of Atomic Interactions. *The Journal of Chemical Physics* **1984**, *80* (5), 1943–1960. <https://doi.org/10.1063/1.446956>.
- (34) Keith, T. A. AIMAll (Version 19.10.12), Todd A. Keith, TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2019 (Aim.Tkgristmill.Com).
- (35) Contreras-García, J.; Johnson, E. R.; Keinan, S.; Chaudret, R.; Piquemal, J.-P.; Beratan, D. N.; Yang, W. NCIPLLOT: A Program for Plotting Noncovalent Interaction Regions. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7* (3), 625–632. <https://doi.org/10.1021/ct100641a>.
- (36) Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*; The International series of monographs on chemistry; Clarendon Press; Oxford University Press: Oxford [England] : New York, 1994.
- (37) Lepetit, C.; Fau, P.; Fajersberg, K.; Kahn, M. L.; Silvi, B. Topological Analysis of the Metal-Metal Bond: A Tutorial Review. *Coordination Chemistry Reviews* **2017**, *345*, 150–181. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.04.009>.

Influence of an Oriented External Electric Field on the Mechanism of Double Proton Transfer between Pyrazole and Guanidine: from an Asynchronous Plateau Transition State to a Synchronous or Stepwise Mechanism

Published as part of *The Journal of Physical Chemistry virtual special issue "Vincenzo Barone Festschrift"*.

Antoine Geoffroy-Neveux, Vanessa Labet, and M. Esmail Alikhani*



Cite This: *J. Phys. Chem. A* 2022, 126, 3057–3071



Read Online

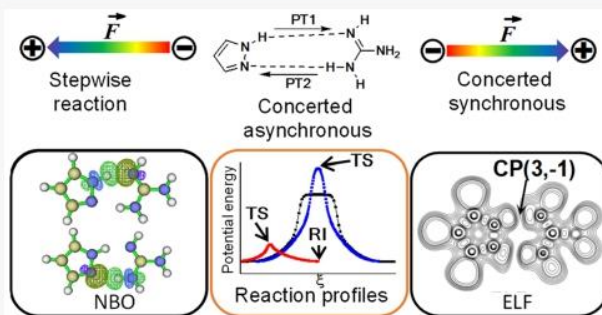
ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

ABSTRACT: The double proton transfer (DPT) reaction between pyrazole and guanidine, a concerted reaction but strongly asynchronous and presenting a “plateau transition region”, has been theoretically reinvestigated in the presence of an external uniform electric field. First, we computed the reaction path by DFT and proposed a very detailed description of the constitutive electronic events, based on the ELF topology and the bond evolution theory. Then, we studied the effect of an oriented external electric field (OEEF) on the reaction mechanism, for an OEEF oriented along the proton transfer axis. We observe that in one direction, the DPT reaction can be transformed into a stepwise reaction, going through a stabilized single proton transferred intermediate. Contrarily, the two proton transfers occur simultaneously when the electric field is applied in the opposite direction. In the latter case, the order in which the two protons are transferred in the same elementary step can even be reversed if the OEEF is intense enough. Finally, it has been shown that the evolution of the double proton transfer reaction in the presence of an electric field could be quantitatively anticipated by analyzing the ELF value at the bifurcation point between $V(A, H)$ proton donor and $V(B)$ proton acceptor of the double hydrogen bonded complex in the entrance channel.



1. INTRODUCTION

The effect of an electric field on molecular structure and chemical reactivity has long been known. At a very fundamental level, electric fields have been used in numerical experiments to model environmental effects (solid state, solution)^{1–5} or specific experimental conditions (e.g., STM⁶) and thus better understand their influence on molecular structure as well as on other observables measured by various experimental techniques (e.g., NMR,^{7,8} vibrational spectroscopy^{9–11}). Thanks to these studies, the effect of an electric field on covalent¹² and noncovalent^{8,13–16} bonds has been largely elucidated. Hydrogen bonded complexes^{7,17–20} and proton transfer reactions^{4,21–23} in particular have been widely investigated, due to their widespread occurrence in chemistry and biology. Thus, it could for example be evidenced that an external electric field can drive proton transfer between two partners in cases for which the reaction does not occur in the gas phase.²³

Besides, in a more applied domain, it is now well established that electrostatic interactions play a major role in enzyme catalysis.²⁴ And since its original formulation by Warshel some

time ago,²⁵ tremendous work has been performed to take advantage of the enzyme active site preorganization idea, combining the development of experimental techniques,^{26–28} complemented with numerical experiments,²⁹ to measure and analyze electric fields inside enzyme active sites and the use of computational modeling to design optimal electric fields and synthetic enzymes.^{30–32}

However, it was not until quite recently, with the experiment by Aragonès et al.,³³ that oriented external electric fields (OEEF) were actually considered as “smart reagents”,³⁴ i.e. as viable means to catalyze a chemical reaction on purpose in nonbiological systems.^{34,35} Since then, the development of experimental devices that harness electric field induced catalysis has been a major objective.^{36–38}

Received: December 14, 2021

Revised: April 28, 2022

Published: May 11, 2022



Some years ago, Shaik initiated rationalization of the OEEF effect on chemical reactivity,^{39,40} using the valence-bond (VB) diagram model of chemical reactivity.^{41,42} This work was pursued more intensively^{43–48} after the experiment of Aragonès et al.,³³ leading to the formulation of the so-called “reaction-axis rule”.³⁴ This rule states that if an OEEF is applied along the direction in which electrons are transferred during a chemical reaction (reaction-axis) then the reaction can be catalyzed or inhibited by the field depending on its orientation. Furthermore, when 2 products can be formed, the application of an electric field along the reaction axis³⁹ or another direction⁴⁰ can also modify the reaction selectivity. It requires that this direction leads to very different dipole moment variations between the reactive complex and the transition state depending on which of both approach geometries leading to the products is considered.

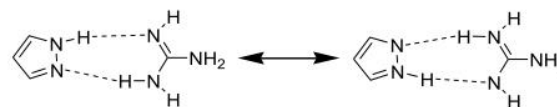
Let us go back to the reaction-axis rule. The origin of this phenomenon lies in the greater polarizability of transition states (TS) with respect to that of reactants and/or products. In the VB framework, it implies that in the TS structure, there is a greater contribution of ionic and/or charge transfer (CT) structures (stronger mixing with covalent structures) than in the reactant and product. These ionic/CT structures are characterized by a dipole moment oriented according to the electronic transfer taking place during the reaction (reaction axis). Under the effect of an electric field, these ionic/CT structures are all the more stabilized/destabilized as the corresponding dipole moments are oriented according to the electric field (stabilization in one direction/destabilization in the other one).^{24,25,28,30,43,44} At sufficiently high field strengths, this can even lead to such a strong stabilization that a zwitterionic reaction intermediate appears along the reaction coordinate.⁴⁰ It is therefore theoretically possible to switch from a concerted mechanism to a stepwise reaction under the effect of an electric field. This is of course reflected in a change in the height of the reaction activation barrier, but also and above all in a change in the reaction coordinate. Indeed, we go from a reaction for which several processes occur simultaneously (concerted mechanism) to a reaction for which these same processes occur successively (stepwise mechanism). It is precisely this mechanistic crossover that we wish to examine in greater detail in this study. Indeed, switching from a concerted mechanism to a stepwise reaction or vice versa has a potential effect on the stereoselectivity of a reaction, which can be particularly interesting in synthetic chemistry.

To explore this idea, we chose double intermolecular proton transfer (DPT) as a model reaction. Indeed, most of these reactions can be seen as the motion of two positively charged particles in opposite directions. Therefore, an OEEF oriented along the transfer direction is likely to have opposite effects on each of both proton transfers, one being facilitated, the other inhibited. More precisely, some years ago, exploring again an observation made by Politzer et al. on a ring opening reaction,^{49,50} Rauhut et al.⁵¹ identified a peculiar class of DPT reactions exhibiting unusual potential energy profiles along the reaction coordinate, very flat in the transition state region. These were called “plateau reactions” and the reason for the plateau was attributed to the fact that these reactions were at the transition between concerted and stepwise mechanisms. To gain insight on the physical meaning of such plateaus on the potential energy surface, Rauhut et al. extensively studied these DPT reactions^{52–54} in static studies by various computational methods, some of them taking account for

quantum effects (ZPE correction, proton tunneling).⁵³ The plateau was shown to be sensitive to the computational methodology used; nonetheless, its persistence in some of the cases investigated suggests plateau reactions constitute a distinguish class of reactions, what was confirmed by quantum dynamic studies although no experimental study has been able to evidence it yet.^{55,56} Recently, in a theoretical investigation of the Watson–Crick guanine–cytosine base pair⁵⁷ Arabi and Matta showed that the single imaginary vibrational frequency characterizing the transition state decreases in absolute value from 1316.8i to 612.9i cm⁻¹, when the external field strength increases from zero to 51.40 MV·cm⁻¹, accompanied by a flattening of the potential energy profile around the TS structure. However, it should be noted that the formal TS of the pyrazole–guanidine pair is located in the center of the “plateau TS” resulting in a “centrosymmetric” profile, while the formal TS of the guanine–cytosine pair is located at the edge of a “pseudo-plateau” which is actually nothing more than a flattened shoulder on the potential energy profile. All these elements lead us to think that plateau reactions are very likely to convert into true concerted or true stepwise reactions under the action of an OEEF.

In this work, we chose to focus on the plateau DPT reaction between pyrazole and guanidine that can be schematized in Chart 1:

Chart 1. Formal Representation of the Double Proton Transfer Reaction in the Pyrazole–Guanidine System



Our first objective will be to study the effect of an OEEF on this plateau reaction. Therefore, the reaction mechanism will be explored under the influence of an OEEF oriented along the hydrogen bonds, in both directions. To analyze the OEEF effect on the electronic events, we will follow in details bond breaking/formation making use of the Electron Localization Function topology, in the framework of the Bond Evolution Theory (BET). Note that though we are aware of the fact that solvent can have an influence on the shape of the potential energy surface of DPT reactions, transforming a transition state into a reaction intermediate,⁵⁸ this explanatory work will be carried out in the gas phase. Pursuing the idea to use OEEF as smart reagents, we will also examine to what extent our topological analysis can provide a quantitative index to predict the effect of an OEEF on the synchronicity of a DPT reaction.

2. COMPUTATIONAL AND THEORETICAL DETAILS

All first principle calculations were performed using the Gaussian 09 quantum chemical package.⁵⁹ Optimizations of the stationary points on the potential energy surface were obtained using the ω B97X-D exchange-correlation functional^{60,61} which accounts for dispersion energy and long-range interaction. The Pople triple- ζ quality basis set extended with polarization and diffuse functions, 6-311++G(2d,2p),^{62,63} has been used for all atoms.

Calculation of reaction path was performed by following the intrinsic-reaction-coordinate (IRC)⁶⁴ labeled as ξ and expressed in mass-weighted Cartesian coordinates which links the transition state (characterized by a single imaginary

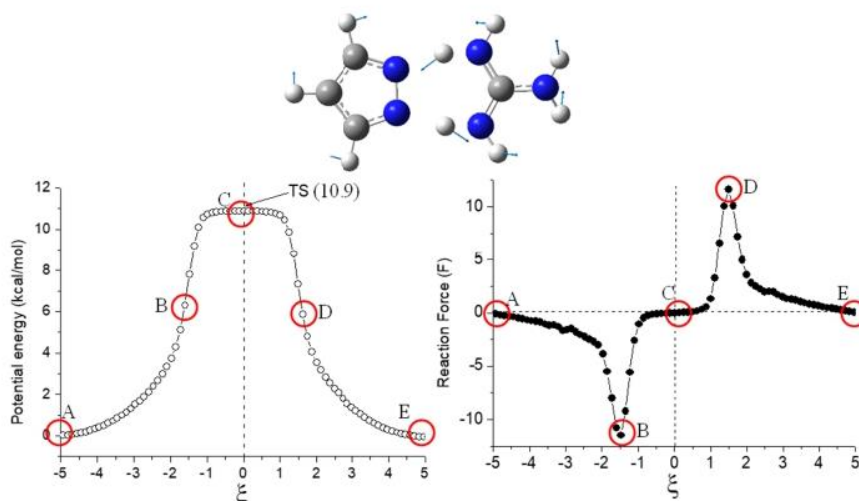


Figure 1. Energetic (left) and reaction force (right) profiles of the DPT reaction within the pyrazole–guanidine system.

frequency and labeled as TS) to the reactant (R) and product (P). We note that in this work R and P stand for hydrogen-bonded complexes formed between two molecular moieties in the entrance and exit channels of reaction, respectively.

All IRC calculations have been performed using the local quadratic approximation (LQA) algorithm,^{65,66} force constants computed only at the first point (CalcFC), and a step-size equal to 4 (StepSize = 4) in units of 0.01 amu^{1/2}·Bohr.

For a reaction process, the negative gradient of the potential energy $V(\xi)$ corresponds to the reaction force $F(\xi)$. For a simple elementary step, the reaction force profile goes through a minimum in the activation region (ξ_{\min}) and a maximum in the relaxation one (ξ_{\max}), which leads to a natural partitioning of the reaction path into three regions: the R region ($\xi < \xi_{\min}$), the TS region ($\xi_{\min} < \xi < \xi_{\max}$), and the P region ($\xi > \xi_{\max}$).^{67–72}

To describe the DPT reaction from an orbital point of view, we used Natural Bond Orbital (NBO) analysis^{73–75} which describes the stabilization of 3c–4e hydrogen-bonding as a consequence of “donor–acceptor” interaction between a localized Lewis-type “donor” orbital (the lone-pairs n_B of the Lewis base) and a non-Lewis-type “acceptor” orbital (the hydride antibonding $\sigma^*(AH)$ of the Lewis acid), for a A–H...B complex. The H-bond strength (or donor–acceptor delocalization energy) is easily estimated by second order perturbation within NBO software.⁷⁶

In order to analyze the chemical bond evolution along the reaction path, we used the electron localization function (ELF).⁷⁷ Indeed, the ELF topology⁷⁸ provides a partitioning of the molecular space into chemically representative regions (basins of attractors)^{78,79} corresponding to the chemical object in the framework of the Lewis valence theory^{80–85} and also in the Valence Shell Electron Pair Repulsion (VSEPR) approach.^{86–90} During the last three decades, the ELF topology has been used to characterize various types of chemical bonds^{80,87,91,92} and reaction mechanisms.^{93,94} In particular, this method was successfully applied to study different hydrogen-bonded complexes in the gas phase.^{81,82,95–99} Within the ELF framework, the core–valence bifurcation (CVB) index is proposed to distinguish strength of various kind of hydrogen bonds.¹⁰⁰ For a hydrogen bond (H-bond) complex (usually noted as A–H...B, where A = proton

donor, H = hydrogen, and B = proton acceptor), this index is expressed as $CVB = \eta_{cv} - \eta_{vv}$. η_{cv} corresponds to the ELF bifurcation value between ELF core domain and valence domain, while the η_{vv} stands for the ELF value at the bifurcation point between $V(A,H)$ and $V(B)$. The last point is indeed a second order critical point (3,–1) linking the $V(A,H)$ proton-donor domain to the $V(B)$ proton-acceptor one.^{81,98}

The partition of the molecular space in terms of non-overlapping space-filling domains has been performed using the TopMod package.¹⁰¹ We used the Multiwfn package^{102,103} to evaluate both CVB and η_{vv} quantities. As shown recently by Silvi et al.,⁹⁸ the η_{vv} quantity enables us to estimate the variance of the $V(A-H)$ domain population. Consequently, we use now the η_{vv} quantity as a delocalization index.

The Bond Evolution Theory (BET)^{94–96,104–112} based on the ELF topology of reorganization of covalent bonds and lone pairs along the reaction path allows us to identify and describe most of the electronic events (such as bond breaking/forming and electronic density redistribution) which occur in the different regions delimited by the reaction force $F(\xi)$.

3. RESULTS AND DISCUSSIONS

3.1. The DPT Reaction without External Electric Field.

3.1.a. On the Nature of IRC at the TS Plateau. We reinvestigate here the energy profile of the pyrazole–guanidine reaction (Figure 1, left), already discussed by Rauhut et al.⁵¹ It is worth noting that as the reactant and the product are identical, the profile is symmetric with respect to the transition state. The reaction force profile $F(\xi)$ is also displayed in Figure 1 (right). The extremum points of $F(\xi)$ located at $\xi = -1.48$ and $+1.48$ amu^{1/2}·Bohr delimit the transition region.^{67,71} Around the formal TS (where $\xi = 0$) extends the so-called “plateau” over 1.5 amu^{1/2}·Bohr, where the potential energy varies by less than 0.01 kcal/mol. Indeed, the potential energy profile slightly varies with a small curvature at the plateau transition region (see Figure S1-b which shows the first and second derivatives of the potential energy over the plateau). In order to make the double proton transfer visual, we also illustrated some structures at remarkable points on the energy profile (see Figure S1-a and Table S1) from which it appears that proton transfer of pyrazole begins quite before that of

guanidine, in agreement with the asynchronous character of the concerted mechanism that the plateau suggests.

The formal TS characterized by one small imaginary frequency ($61i \text{ cm}^{-1}$) is calculated to be 10.9 kcal/mol above the reactant. A visual checking of the atom displacement along the IRC path (Figure S1 and Table S1) shows that two normal modes are almost implicated along the reaction path: a low frequency asymmetric stretching mode of N...N heavy atoms observed almost on the plateau region and a high frequency asymmetric stretching mode of two H atoms engaged in the DPT reaction.

To gain useful chemical insight on the reaction coordinate, we carried out two additional analyses on the IRC path: a principal component analysis (PCA) developed recently by Hare and co-worker¹¹³ and a Born–Oppenheimer molecular dynamics (BOMD) as implemented in the Gaussian package.⁵⁹

We used an open source Python package (*PathReducer*)¹¹³ to classify the principal components along the IRC path. As shown in Figure 2, only two principal components are

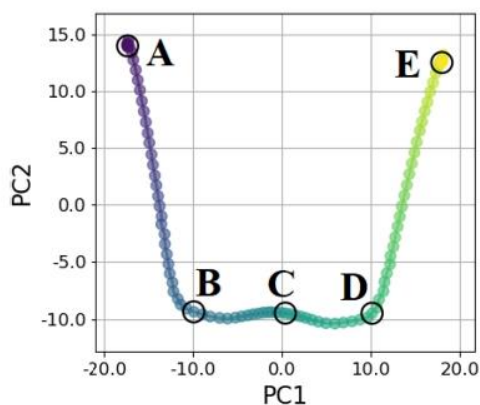


Figure 2. Projection of the double-proton transfer IRC structures in the two (reduced) dimensional space PC1 and PC2.

necessary to capture 97% of the total variance in the double-proton transfer IRC structures (see Figure S3). The most significant principal component PC1 describes the asymmetric stretching mode of two H atoms engaged in the DPT reaction, while the second principal component represents the symmetric motion of two partners (see Figure S4 and Table S3). A close look to the reduced dimensional projection enables us to identify five distinct structures: A and E stand for the reactant and product structures, C stands for the formal TS structure, and B and D stand for two geometrical structures located at the minimum and maximum of the reaction force.

In order to gain a deeper insight over the B–C–D region, a new principal component analysis was performed, indicating clearly that only one PC is sufficient to describe all the structures in this region. This latter component, labeled as PC1 (TS-region), corresponds indeed to the asymmetric motion of N...N heavy atoms (see Figure S5 and Table S4).

In order to check the reliability of our static energetic profile (TS and IRC), the DPT reaction has been investigated also by dynamics (BOMD) quasiclassical trajectories (QCT) simulations. All QCTs were propagated up with a sufficient number of steps to obtain propagation times in the range of 51 to 53 fs.

Figure 3 shows the contour plots of the PES for the r_1 and r_3 coordinates (see Scheme 1 for the coordinate definition). Of over 12 investigated reaction trajectories, starting from the

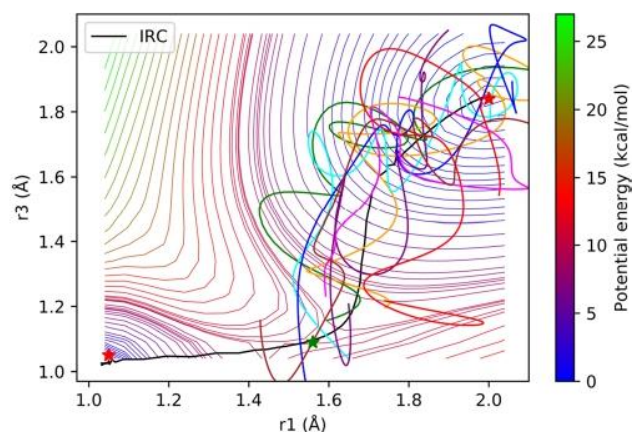
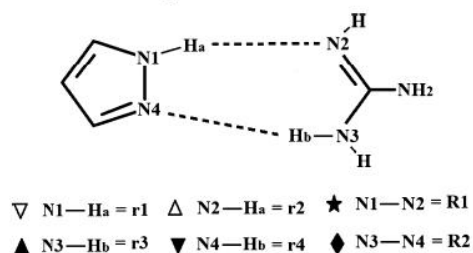


Figure 3. Relaxed potential energy curves (kcal/mol) as a function of the r_1 and r_3 coordinates (Å) for the pyrazole-guanidine DPT reaction. Relaxed scans were computed varying r_1 and r_3 coordinates in 0.05 Å steps. The black solid line corresponds to the IRC where TS (1.56, 1.10), reactant (1.04, 1.02), and product (2.0, 1.85) are indicated by the asterisk symbol. Eight converged trajectories are also displayed.

Scheme 1. Atom and Bond-Length Labeling within the Pyrazole–Guanidine System



formal TS structure, only eight reached the final structures: four in the reverse direction and four in the forward one. All contour plots are relative to the reactant energy (0.0 kcal mol⁻¹). As the path reaction profile is perfectly symmetric, so we gathered all eight trajectories in the forward direction.

A comparison between the static IRC and the reaction dynamics reveals that the trajectories follow, on the average, the static minimum energy path (see Figure S6).

3.1.b. Electronic Aspects: The ELF Valence Basin Evolution. To make the discussion clearer, let us assign labels to all the valence basins which are directly involved in the double proton transfer reaction (see Scheme 2). We will use these labels throughout the rest of this paper during the ELF topological analysis.

The key ELF topological properties (electronic populations and number) of valence basins evolving within the DPT reaction over $\xi \in [-2.5, 0.0]$ segment are depicted in Figure 4. This interval of the activation part of the reaction covers a piece of the reactant region ($\xi \in [-2.5, -1.5]$) and half of the transition state region belonging to the activation part ($\xi \in [-1.5, 0.0]$). Due to the symmetry of the reaction, the evolution of valence basins during the relaxation part of the reaction can easily be deduced from their evolution during the activation part, the role of H_a and H_b being reversed, as well as that of N1 and N4 and that of N2 and N3.

A close look at Figure 4 clearly reveals three distinct topological domains during which the first proton transfer (H_a) occurs.

Scheme 2. Labeling of the Most Relevant Valence Basins during the DPT Reaction

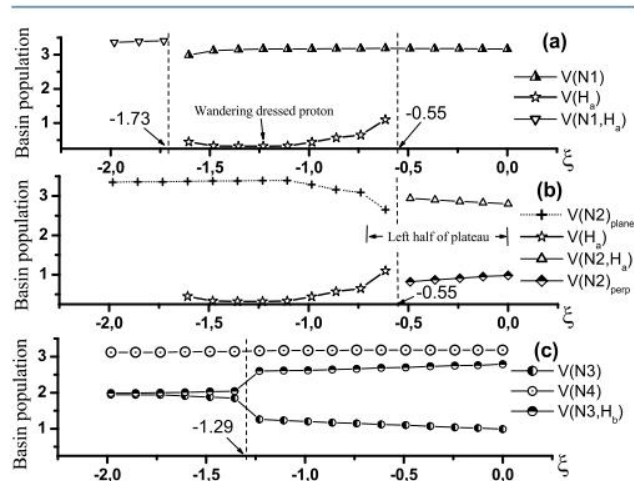
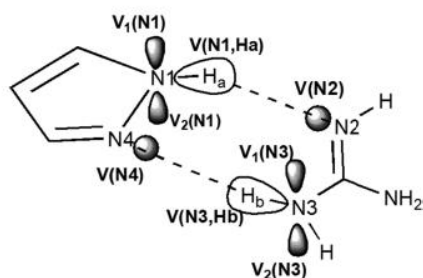


Figure 4. ELF basin populations and ELF basin shapes for some representative topological structures.

- At the end of the first region, $\xi = -1.73 \text{ amu}^{1/2}\cdot\text{Bohr}$ (still in the reactant region as defined by the reaction force profile), the $V(\text{N1}, \text{H}_a)$ protonated disynaptic basin on pyrazole, splits into two distinct basins: a monosynaptic basin located on the N1 atom labeled as $V(\text{N1})$ serving as lone-pair of nitrogen atom, and a detached hydrogen atom (labeled as H_a) which should be considered as a wandering “dressed proton”, because of its electronic population which amounts to around 0.5 e (Figure 4a). Such a “dressed proton” transfer has already been identified and discussed in previous works in the case of single proton transfers.^{10,5,11}
- Along the second region ranging from -1.73 to $-0.55 \text{ amu}^{1/2}\cdot\text{Bohr}$, the population of the wandering proton reaches its minimum value (0.3 e at $\xi = -1.23 \text{ amu}^{1/2}\cdot\text{Bohr}$).
- The topological evolution of the “wandering proton” presents a fine structure within the third region precisely at $\xi = -0.5 \text{ amu}^{1/2}\cdot\text{Bohr}$, slightly after the plateau starting point. The population of $V(\text{H}_a)$ increases along $\xi \in [-1.23, -0.5]$ interval and merges with $V(\text{N2})_{\text{plane}}$ basin in forming a new disynaptic basin, $V(\text{N2}, \text{H}_a)$. As shown in Figure 4-b the population of $V(\text{N2}, \text{H}_a)$ amounts to around 3 e, over $\xi \in [-0.5, 0]$. Simultaneously, the population of the monosynaptic basin located on the N2 atom of guanidine, $V(\text{N2})$, decreases from 3 to 1 e. In other words, the protons are actually transferred at the edges of the plateau while at the center of the plateau the reaction is dominated by a local reorganization of the lone-pairs of the protonated

N atoms of guanidine (see Figure S2-a,b and Table S2 for detailed information).

Concomitantly, as displayed in Figure 4c, the population of the monosynaptic basin (lone-pair) $V(\text{N4})$ hardly changes, over the whole of $\xi \in [-2.5, 0.0]$ segment. However, the population of the two valence basins $V(\text{N3})$ and $V(\text{N3}, \text{H}_b)$ show a small change of the order of 0.5 e. As a result, the population of the monosynaptic basin (lone-pair) $V(\text{N3})$ decreases from 2 to 1.2 e, while that of the disynaptic protonated basin $V(\text{N3}, \text{H}_b)$ increases from 2 to 2.8 e. This is the topological indication of upcoming changes along the reaction path where $\xi > 0$. Accordingly, at the formal TS point ($\xi = 0$), the pyrazole–guanidine system corresponds actually to a couple of ionic compounds: deprotonated pyrazole (pyrazolate) in interaction with protonated guanidine (guanidinium).

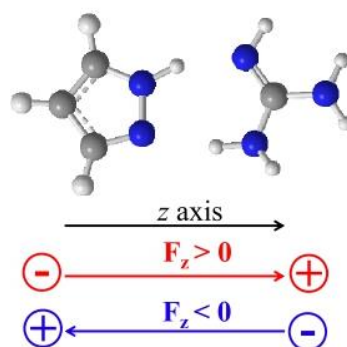
3.II. OEEF Effects on the DPT Reaction. In this section, we will analyze the effect of an OEEF on the principal features of the pyrazole–guanidine DPT reaction. We will first present our investigations for negative OEEFs ($F_z < 0$), then we will analyze the effects of positive OEEFs ($F_z > 0$). In Table 1 are gathered the moduli of electric field in various units.

Table 1. Moduli of the Applied Electric Fields in Different Units

Gaussian	au	MV·cm ⁻¹	V·m ⁻¹ (×10 ⁹)
20	0.002	10.28	1.03
40	0.004	20.56	2.06
60	0.006	30.84	3.08
80	0.008	41.12	4.11
100	0.010	51.40	5.14

In Scheme 3 is illustrated the convention for the OEEF orientation and polarity used in this work. F_z represents the external electric field applied in the Z direction.

Scheme 3. Polarity Convention for the OEEF in Gaussian



3.II.1. From Concerted Asynchronous to Stepwise DPT Reaction: F_z in the Negative Z-Direction. Equilibrium geometry and IRC analysis along the reaction pathway have been studied for the pyrazole–guanidine complex using five negative values for F_z : $-20, -40, -60, -80,$ and $-100 (\times 10^{-4} \text{ au})$.

3.II.1.a. Energetic and Geometrical Aspects. As shown in Figure 5, application of a negative field radically transforms the reaction mechanism. We observe the appearance of a reaction intermediate (RI) in the center of the plateau resulting from a single proton transfer (H_a) and whose stability increases as the

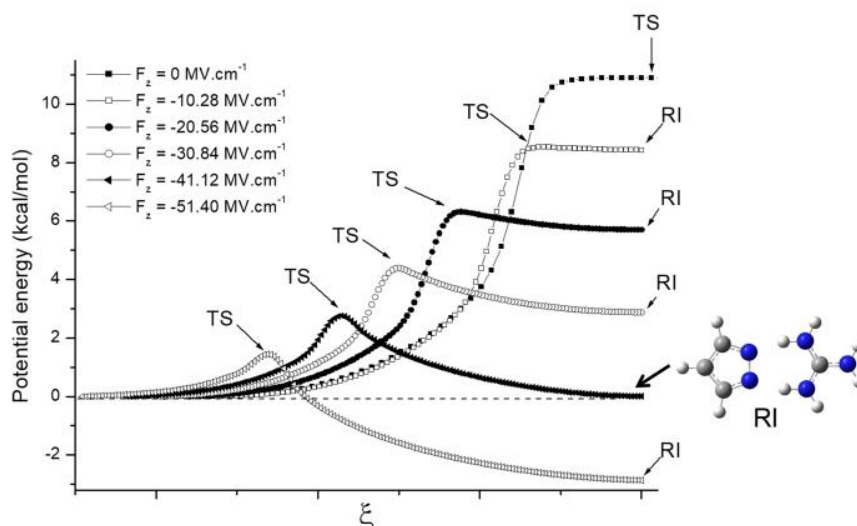


Figure 5. IRC profiles for various negative values of F_z .

electric field intensity increases. It is accompanied by the appearance of a first transition state between reactant and reaction intermediate on the left side of the initial plateau ($F_z = 0$) and a second one between the reaction intermediate and the product, on the right side. Due to the symmetry of the system, we only show a half part of the energy profiles (see Figure S7). The barrier height decreases with increasing electric field strength: it varies from 10.2 to 1.5 kcal·mol⁻¹ when F_z goes from 0 to -100×10^{-4} au. For this extreme electric field strength, the RI is by 2.9 kcal·mol⁻¹ more stable than the pyrazole–guanidine complex. In other words, the concerted mechanism ($F_z = 0$) definitely becomes a stepwise mechanism when $F_z < -80 \times 10^{-4}$ au. In particular, RI potentially becomes the only product of the pyrazole + guanidine reaction observable in an experiment at $F_z = -100 \times 10^{-4}$ au.

A summary of selected bond lengths is shown in Table 2 (please see Scheme 1 for bond-length labeling). For the reactant, it is easy to note that the two proton donor bond lengths (r_1 on pyrazole and r_3 on guanidine) vary in the opposite direction of each other when the electric field changes from -20×10^{-4} to -100×10^{-4} au: r_1 lengthens by about 0.03 Å, while r_3 shortens by about 0.01 Å. Such a geometrical change under the effect of electric field has been discussed in the case of hydrogen-bonded acid–base complexes.^{2,14,20,21,44,114} These changes are also concomitant with a notable increase of R_2 (~ 0.5 Å), and a smaller decrease of R_1 of about 0.1 Å. When the compression of one hydrogen bond leads to the elongation of the second one, two coupled hydrogen bonds are said to be anticoperative.^{115,116} As the F_z intensity increases, the RI stabilizes more and more, and the TS which looks like the RI for $F_z = -20 \times 10^{-4}$ au ended up looking like the reactant, in agreement with Hammond's postulate. Finally, it should be noted that in the RI, the distance r_2 was found to be very close to the bond length r_3 for the five negative values of F_z , which is characteristic of a protonated guanidine.

3.11.1.b. BET Analysis. From the ELF topological point of view, the geometrical changes are related to the topological changes of valence basins. For the reactant structure, these changes mainly concern the three valence basins on the N1 atom: $V_1(N1)$, $V_2(N1)$ and $V(N1,Ha)$. As long as the F_z strength lies between 0 and -40×10^{-4} au, the two basins

Table 2. Key Bond Lengths of the Pyrazole–Guanidine System Subjected to $F_z < 0$ at Three Stationary Points^a

F_z ($\times 10^4$ au)	r_1 (Å)	r_2 (Å)	r_3 (Å)	r_4 (Å)	R_1 (Å)	R_2 (Å)
reactant structure						
0	1.033	1.834	1.020	2.005	2.827	3.002
-20	1.039	1.793	1.017	2.061	2.799	3.054
-40	1.045	1.753	1.015	2.114	2.773	3.101
-60	1.054	1.712	1.013	2.157	2.746	3.139
-80	1.063	1.673	1.011	2.263	2.724	3.238
-100	1.072	1.642	1.008	2.524	2.710	3.481
transition structure						
0	1.562	1.097	1.097	1.562	2.634	2.634
-20	1.451	1.146	1.054	1.720	2.580	2.743
-40	1.381	1.191	1.038	1.813	2.557	2.815
-60	1.334	1.227	1.028	1.898	2.549	2.886
-80	1.291	1.266	1.021	1.982	2.548	2.960
-100	1.252	1.308	1.016	2.085	2.553	3.054
reaction intermediate						
-20	1.598	1.084	1.078	1.619	2.659	2.673
-40	1.650	1.070	1.068	1.659	2.696	2.703
-60	1.651	1.070	1.068	1.658	2.697	2.702
-80	1.743	1.050	1.050	1.743	2.772	2.771
-100	1.790	1.043	1.043	1.791	2.812	2.813

^aPlease, see Scheme 1 for bond-length labeling.

$V_1(N1)$ and $V_2(N1)$ are equally populated (~ 0.5 e) while the population of $V(N1,Ha)$ is 2.3 e. For $F_z = -40 \times 10^{-4}$ au, a topological change occurs: the two valence basins $V_1(N1)$ and $V_2(N1)$ disappear in favor of the $V(N1, Ha)$ whose population increases by 1 e ($V(N1,Ha) = 3.3$ e). The same feature holds for $F_z = -60 \times 10^{-4}$, -80×10^{-4} , and -100×10^{-4} au. For these different values of F_z , the valence basins centered on atom N3 remain unchanged.

In order to describe the bond topological evolution along the reaction path, we will limit ourselves to the case $F_z = -80 \times 10^{-4}$ au. This description is obviously transposable to other negative electric fields. In Figure 6 are displayed the most relevant topological changes on the proton donor bond of pyrazole from $\xi = -2.5$ to 3.5 amu^{1/2}·Bohr, which covers the transition from reactant to reaction intermediate passing through the transition state ($\xi = 0$). As shown clearly in

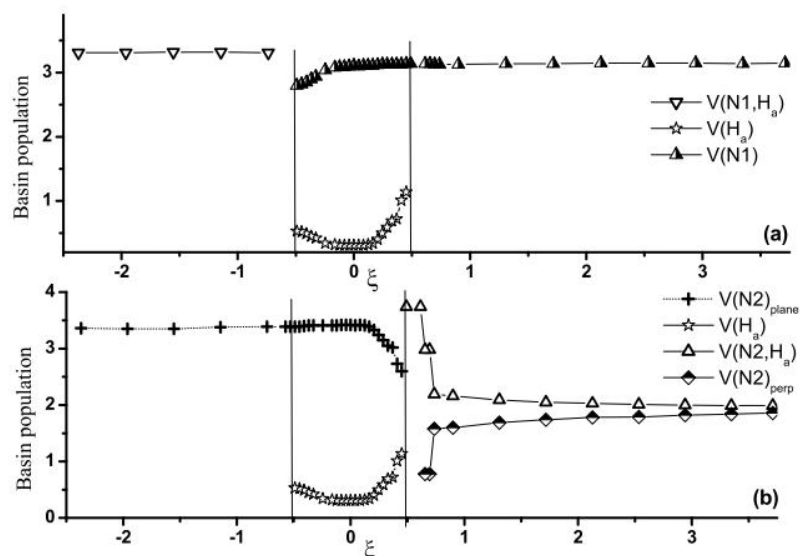


Figure 6. ELF population evolution on the reaction pathway from reactant to reaction intermediate for $F_z = -80 \times 10^{-4}$ au.

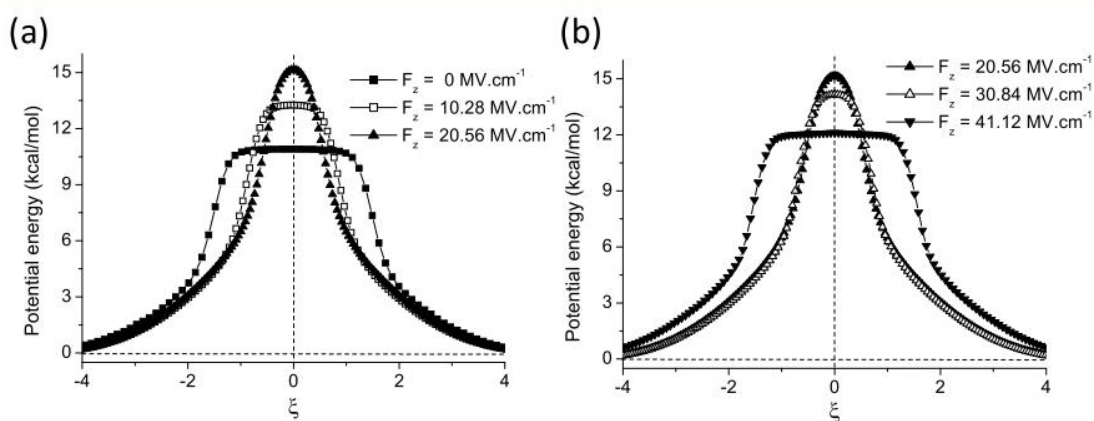


Figure 7. IRC profiles for various positive values of F_z .

Figure 6, three regions are to be distinguished on the $\xi \in [-2.5$ to $3.5 \text{ amu}^{1/2}\cdot\text{Bohr}]$ interval, corresponding to three topological domains of the same structural stability. The three regions are separated by two critical distances $r_1 = r(\text{N1}-\text{Ha}) = 1.097 \text{ \AA}$ (separation between first and second regions) and $r_2 = r(\text{N1}-\text{Ha}) = 1.486 \text{ \AA}$ (separation between second and third regions).

In the first region extending from $\xi = -2.5$ to $-0.5 \text{ amu}^{1/2}\cdot\text{Bohr}$, $V(\text{N1},\text{Ha}) \cong 3.3 e$ is the unique valence basin on the nitrogen atom of the pyrazole proton donor bond. It is worth noting that such a protonated valence basin with a population exceeding $2.5 e$ is topologically unstable which might evolve toward another structurally stable domain.⁹⁷ At $\xi = -0.5 \text{ amu}^{1/2}\cdot\text{Bohr}$, the $V(\text{N1},\text{Ha})$ protonated valence basin splits into two new valence basins: a basin centered on nitrogen atom standing to the lone-pair ($V(\text{N1}) \cong 1.5 e$), and a wandering “dressed proton” of a population close to $0.5 e$ (see Figure 6a).

At the end of the second region, close to $\xi = 0.5 \text{ amu}^{1/2}\cdot\text{Bohr}$, not only the $V(\text{N1})$ reaches its equilibrium value, $3.3 e$, but also the wandering proton merges with $V(\text{N2})_{\text{plane}}$ to form two new valence basins: one for the freshly formed chemical bond labeled as $V(\text{N2},\text{Ha})$ and the other for the nonbonding electron located on nitrogen atom perpendicular to the plane

of the complex, $V(\text{N2})_{\text{perp}}$. Finally, during the third region extending from $\xi = 0.5$ to $3.5 \text{ amu}^{1/2}\cdot\text{Bohr}$, the population of these basins converges rapidly toward $2 e$ (see Figure 6b). The compound stabilized at the end of this process is actually made up of two interacting ions: pyrazolate and guanidinium.

3.11.2. From Concerted Asynchronous to Synchronous DPT Reaction: F_z in the Positive Z-Direction. Equilibrium geometry and IRC analysis along the reaction pathway have also been studied for the pyrazole–guanidine complex using four positive values for F_z : 20, 40, 60, and $80 (\times 10^{-4} \text{ au})$.

3.11.2.a. Energetic and Geometrical Aspects. As shown in Figure 7, all the energy profiles remain symmetric with respect to the transition state (where $\xi = 0$) when applying a positive electric field in agreement with the fact that R and P remain identical. It is clearly noticeable that the barrier height increases from 10.9 to $15.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ when F_z varies from 0 to $40 \times 10^{-4} \text{ au}$ (see Figure 7-a). This rise of the barrier height is accompanied by a decrease of the plateau width from 1.50 toward $0 \text{ amu}^{1/2}\cdot\text{Bohr}$, where the “plateau transition state” becomes a standard transition state with a well-defined transition structure. Accordingly, the near extinction of the “plateau transition region” for $F_z \approx 40 \times 10^{-4} \text{ au}$ transforms an asynchronous pyrazole–guanidine DPT reaction to a near synchronous one. For the higher intensities of OEEF, the

activation barrier decreases from 15.2 to 12.1 kcal·mol⁻¹, and the plateau comes back until $F_z = 80 \times 10^{-4}$ au for which the plateau width is 1.4 amu^{1/2}·Bohr. Therefore, the DPT reaction switches back to an asynchronous regime.

At this point, we will study the geometric changes in the key bond lengths of the pyrazole-guanidine system subjected to $F_z > 0$. In Table 3 are reported the values of six bond-distances as

Table 3. Key Bond Lengths of the Pyrazole–Guanidine System Subjected to $F_z > 0$ at Two Stationary Points

F_z ($\times 10^{-4}$ au)	H_a transfer		H_b transfer		R_1 (Å)	R_2 (Å)
	r_1 (Å)	r_2 (Å)	r_3 (Å)	r_4 (Å)		
	reactant structure					
0	1.033	1.834	1.020	2.004	2.827	3.002
20	1.028	1.885	1.022	1.960	2.861	2.964
40	1.023	1.928	1.025	1.928	2.891	2.935
60	1.020	1.982	1.029	1.884	2.926	2.897
80	1.016	2.047	1.033	1.846	2.971	2.865
	transition structure					
0	1.562	1.097	1.097	1.562	2.634	2.634
20	1.507	1.118	1.120	1.502	2.600	2.600
40	1.423	1.163	1.164	1.422	2.560	2.560
60	1.124	1.504	1.502	1.124	2.587	2.587
80	1.097	1.572	1.571	1.098	2.624	2.624

a function of the field strength F_z for two particular geometries along the reaction path (reactant and transition state), using the labels defined in Scheme 1.

First of all, it is worth noting that at $F_z = 0$, in the reactant structure, the r_2 hydrogen bond distance (1.83 Å) is significantly shorter than the r_4 one (2.00 Å). It is consistent with a N2...H_b hydrogen bond stronger than N4...H_b and, therefore, an H_a proton transferred in advance of H_b as mentioned above.

In the reactant structure, the pyrazole N–H bond length (r_1) shrinks when F_z increases, while we observe an elongation of the guanidine N–H bond length (r_3) engaged in the H-bond interaction. As a consequence, the N–H bond length (r_3) at $F_z = 80 \times 10^{-4}$ au becomes equal to that of r_1 at $F_z = 0$ and the other way around. r_2 and r_4 hydrogen bond distances also vary in opposite directions as a function of F_z : r_2 increases while r_4 decreases as F_z increases, in such a way that the r_4 hydrogen bond distance at $F_z = 80 \times 10^{-4}$ au becomes almost equal to that of r_2 at $F_z = 0$ and r_2 at $F_z = 80 \times 10^{-4}$ au equal to r_4 at $F_z = 0$. This is a first element suggesting that at $F_z = 80 \times 10^{-4}$ au proton H_b is transferred in advance on proton H_a. Interestingly, at $F_z = 40 \times 10^{-4}$ au, where the double proton transfers take place in a synchronous way, $r_1 \cong r_3$ and $r_2 = r_4$, indicating that both hydrogen bonds are of similar strength. For N–N distances, R_1 increases while R_2 decreases as F_z increases.

For the transition structure, $r_1 \cong r_4$ and $r_2 \cong r_3$; i.e., both protons are equidistant of the two N atoms of the same molecule. For $F_z \leq 40 \times 10^{-4}$ au, both protons are closer to guanidine than to pyrazole, meaning that the transition structure is late for H_a transfer but early for H_b on. On the contrary, for $F_z > 40 \times 10^{-4}$ au, both protons are closer to pyrazole than guanidine, in agreement with a transition structure late for H_b transfer but early for the H_a one. Concomitantly, $R_1 \cong R_2$ for all positive values of F_z . In particular, for the field strength $F_z = 40 \times 10^{-4}$ au (synchronous mechanism), we should underline that the N–

N distance ($R_1 = R_2$) reaches its minimum value ($R_1 = R_2 = 2.560$ Å).

3.11.2.b. BET Analysis. Here, we limit ourselves to a concise study of major changes over an IRC segment which extends from $\xi \approx -2.5$ amu^{1/2}·Bohr to $\xi = 0$ (transition state), i.e., the rising flank. We remember that the same topological changes occur over the falling flank of the energetic profile.

• $F_z = 20 \times 10^{-4}$ au. Inspection of the evolution of the ELF topology along the reaction pathway reveals that the protonated disynaptic basin, $V(N1,Ha)$, splits close to $\xi \approx -1$ amu^{1/2}·Bohr into two new basins: $V(N1)$ and $V(Ha)$ standing for the lone-pair and a wandering proton, respectively (see Figure 8a). $V(Ha)$ basin carrying a very small population

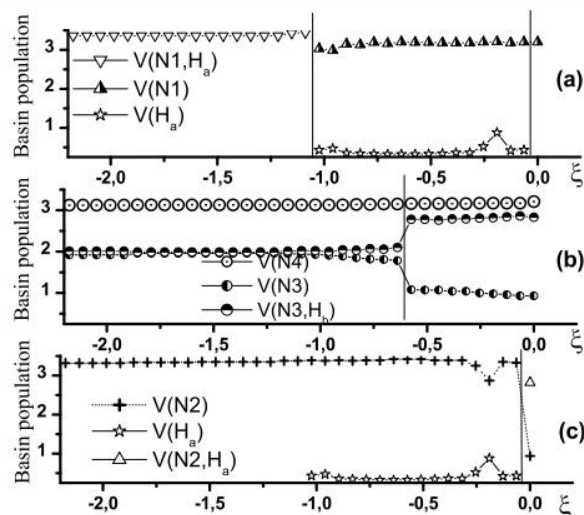


Figure 8. ELF population evolution on the rising flank of the energetic profile for $F_z = 20 \times 10^{-4}$ au.

merges with $V(N2)$ when $\xi = 0$ (formal TS) to form a new protonated disynaptic basin, $V(N2,Ha)$, accommodating around of three electrons (Figure 8b). During the $\xi \in [-2.5, 0$ amu^{1/2}·Bohr] interval, the lone-pair basin on the N4 atom remains unchanged, while the $V(N3)$ and $V(N3,Hb)$ populations changes slightly at $\xi \approx -0.6$ amu^{1/2}·Bohr (Figure 8c).

At $\xi = 0$ (formal TS), we have a deprotonated pyrazole–protonated guanidine couple, similar to case $F_z = 0$. Immediately, one step after TS, $\xi = 0.06$ amu^{1/2}·Bohr, the $V(N3,Hb)$ bond breaks, and the second proton transfer process begins.

• $F_z = 40 \times 10^{-4}$ au. In this case, although the electronic reorganization during the DPT reaction is very similar to that discussed in the previous paragraph, we must however point out some notable differences. First, detachment of the two protons occurs before TS: at $\xi = -0.69$ amu^{1/2}·Bohr for the first proton (H_a) from the pyrazole side, and at $\xi = -0.22$ amu^{1/2}·Bohr for the second proton (H_b) from the guanidine side. Second, the formation of two new bonds occurs only after TS. In other words, at TS the system consists of three partners: two wandering “dressed protons” in sandwich between a deprotonated pyrazole and a deprotonated guanidine (see Figure 9).

• $F_z = 60 \times 10^{-4}$ au. As illustrated in Figure 10, for this strength of the electric field, it is the guanidine N3–H_b proton that breaks off first at $\xi = -0.80$ amu^{1/2}·Bohr, while the proton

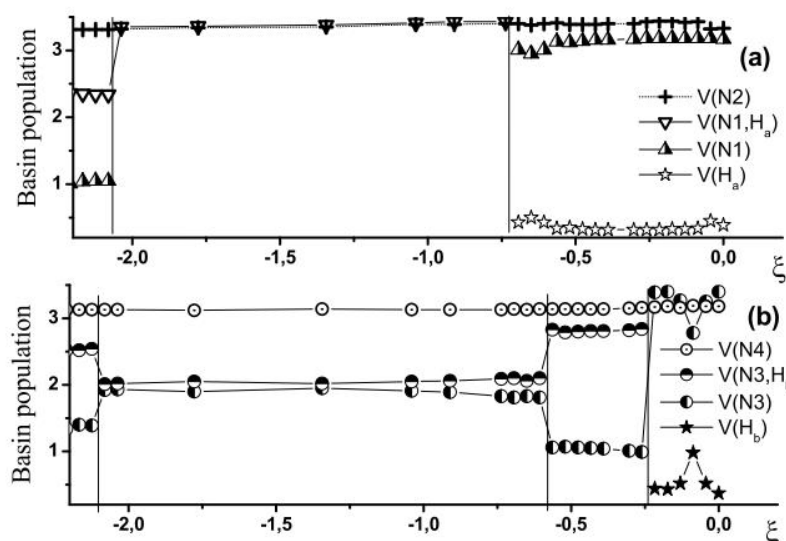


Figure 9. ELF population evolution on the rising flank of the energetic profile for $F_z = 40 \times 10^{-4}$ au.

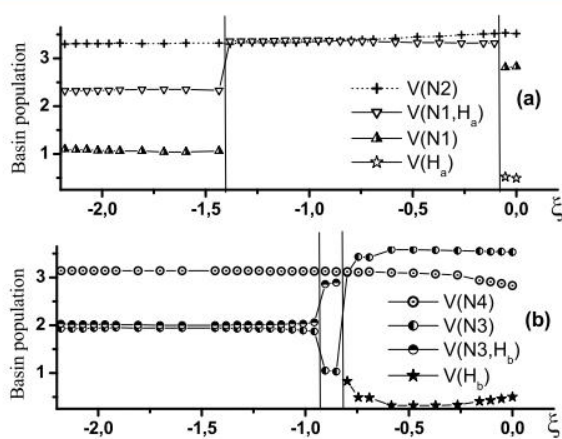


Figure 10. ELF population evolution on the rising flank of the energetic profile for $F_z = 60 \times 10^{-4}$ au.

detachment from the pyrazole side occurs only one step before the TS ($\xi = -0.05 \text{ amu}^{1/2} \cdot \text{Bohr}$). This is in agreement with the evolution of N---H distances discussed above. This feature can be explained by the fact that positive electric fields make the detachment of the proton from pyrazole more difficult (the corresponding hydrogen bond in the reactive complex is weakened) and the detachment of the proton from guanidine easier (the corresponding hydrogen bond in the reactive complex is strengthened).

• $F_z = 80 \times 10^{-4}$ au. With this electric field, the N3–H_b bond breaks to an even smaller value of IRC ($\xi = -1.66 \text{ amu}^{1/2} \cdot \text{Bohr}$) than with $F_z = 60 \times 10^{-4}$ au (see Figure 11). From an energetic point of view, the energy required to break the N3–H_b bond is smaller with $F_z = 80 \times 10^{-4}$ au than with $F_z = 60 \times 10^{-4}$ au (6.6 kcal·mol⁻¹ at $\xi = -1.66 \text{ amu}^{1/2} \cdot \text{Bohr}$ vs. 8.8 kcal·mol⁻¹ at $\xi = -0.80 \text{ amu}^{1/2} \cdot \text{Bohr}$).

At formal TS, the system consists on a protonated pyrazole and a deprotonated guanidine.

Consequently, the positive electric field transforms a “plateau asynchronous DPT reaction” to a “synchronous DPT reaction” for $F_z \approx 40 \times 10^{-4}$ au, and then to a new “plateau asynchronous DPT reaction” for $F_z > 40 \times 10^{-4}$ au. The pyrazole–guanidine system should be considered as

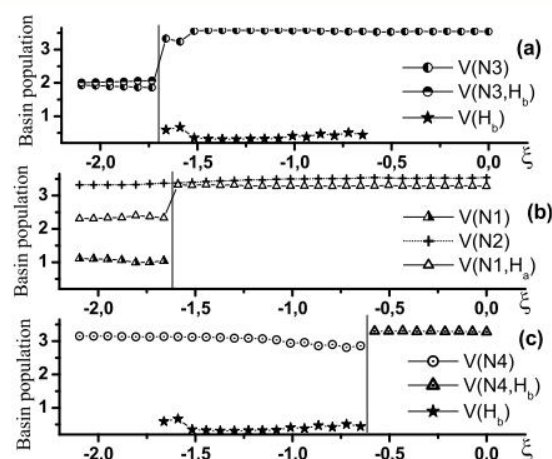


Figure 11. ELF population evolution on the rising flank of the energetic profile for $F_z = 80 \times 10^{-4}$ au.

deprotonated pyrazole in interaction with protonated guanidine at the TS when $0 < F_z < 40 \times 10^{-4}$ au, and as protonated pyrazole in interaction with deprotonated guanidine at the TS when $40 \times 10^{-4} < F_z < 80 \times 10^{-4}$ au. As expected,² this characteristic feature can be correlated with the polarity of the electric dipole at the TS structures in function of the positive electric field intensity (see Figure 12). The Z-component of the dipole moment changes sign for a

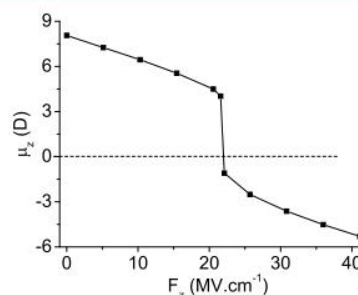


Figure 12. Variation of the Z-component of the total electric dipole (in D) as a function of electric field strength at the TS structure.

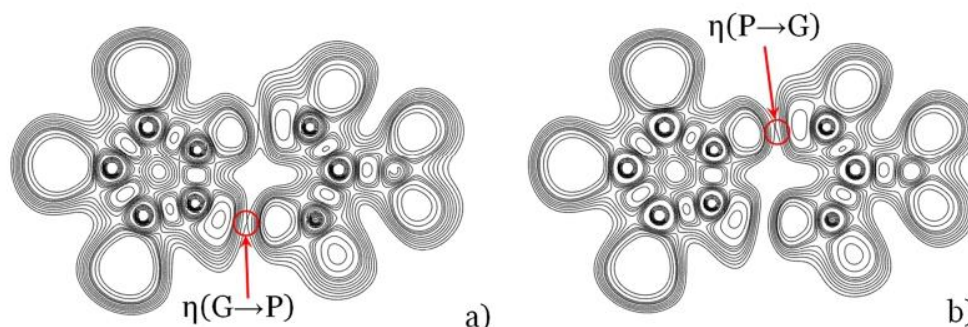


Figure 13. 2D ELF isolines of the pyrazole-guanidine complex in the entrance channel in the absence of electric field. (a) ELF = 0.12 and (b) ELF = 0.20. The ELF hydrogen bond interaction bifurcations are marked in red circles.

Table 4. ELF and NBO Values at the Hydrogen Bond between Pyrazole and Guanidine Systems Subjected to an Electric Field^a

F_z ($\times 10^4$ au)	ELF: η_{vv}		NBO: E_2 (kcal·mol ⁻¹)		ELF: $\delta\eta$	NBO: δE_2 (kcal·mol ⁻¹)	barrier height (kcal·mol ⁻¹)
	$\eta_{(P\rightarrow G)}$	$\eta_{(G\rightarrow P)}$	$E_{2(P\rightarrow G)}$	$E_{2(G\rightarrow P)}$			
100	0.092	0.203	9.50	27.63	-0.111	-18.13	10.4
80	0.111	0.190	12.90	24.78	-0.079	-11.88	12.1
70	0.122	0.181	14.68	23.38	-0.059	-8.70	13.1
60	0.134	0.169	16.44	20.90	-0.035	-4.46	14.1
50	0.142	0.161	18.32	19.82	-0.019	-1.50	15
40	0.152	0.151	20.08	18.43	0.001	1.65	15.1
30	0.165	0.143	21.95	17.17	0.022	4.78	14.2
20	0.175	0.135	23.78	15.83	0.040	7.95	13.2
10	0.185	0.131	26.43	14.67	0.054	11.76	12
0	0.200	0.123	28.73	13.37	0.077	15.36	10.9
-20	0.222	0.107	33.96	10.97	0.115	22.99	8.5
-30	0.235	0.098	36.48	9.87	0.137	26.61	7.4
-40	0.251	0.09	39.32	8.93	0.161	30.39	6.3
-50	0.265	0.086	42.62	8.27	0.179	34.35	5.3
-60	0.278	0.077	46.28	8.14	0.201	38.14	4.4
-80	0.310	0.061	54.00	6.22	0.249	47.78	2.8
-100	0.350	0.045	64.01	4.42	0.305	59.59	1.5

^a $\delta\eta = \eta_{(P\rightarrow G)} - \eta_{(G\rightarrow P)}$ and $\delta E_2 = E_{2(P\rightarrow G)} - E_{2(G\rightarrow P)}$. Barrier height (in kcal·mol⁻¹) is the required energy in going from reactant to product.

value of F_z between 40×10^{-4} au and 50×10^{-4} au. Indeed, the DPT reaction mechanism changes for a value of F_z within this interval in passing from an asynchronous to synchronous mechanism and then again from a synchronous to asynchronous regime.

3.11.3. ELF Hydrogen Bond Interaction Bifurcation (η_{vv}): A Topological Predictive Descriptor. Figure 13 depicts the ELF isolines of the pyrazole-guanidine complex in the entrance channel, in the absence of electric field, for two ELF values (a) ELF = 0.12 and (b) ELF = 0.20, which correspond to two critical points of index 1 marked in red circles.⁹⁸

The critical point of the hydrogen bond appears at a smaller ELF value when guanidine is the proton donor than that of the hydrogen bond when pyrazole is the proton donor. This clearly means that, in the absence of electric field, pyrazole is a better proton donor than guanidine in the studied complex. This simple consideration is in line with the fact that, in the absence of electric field, the first proton transfer occurs from pyrazole to guanidine along the reaction path.

According to the NBO analysis, donor-acceptor interactions are quantified in terms of the perturbative energy lowering, which could be used as a measure of the hydrogen-bond strength.^{74,75} For the double hydrogen-bonded pyrazole-guanidine complex (both reactant and product), two moderate donor-acceptor interaction energies have been

calculated in the absence of electric field: E_2 (pyrazole nitrogen lone-pair \rightarrow antibonding N-H on the guanidine) = 13.4, and E_2 (guanidine nitrogen lone-pair \rightarrow antibonding N-H on the pyrazole) = 28.7 kcal·mol⁻¹ (see Figure S8).

The ELF bifurcation (η_{vv}) and NBO interaction energies (E_2) for the two hydrogen bonds of the pyrazole-guanidine reactant, as well as the barrier height of reactant-product reaction under the influence of an OEEF are gathered in Table 4. $\eta_{(P\rightarrow G)}$ stands for the ELF bifurcation when pyrazole is a proton donor, and $\eta_{(G\rightarrow P)}$ represents the ELF bifurcation when guanidine is a proton donor. The difference between the two bifurcation values is labeled as $\delta\eta = \eta_{(P\rightarrow G)} - \eta_{(G\rightarrow P)}$. Similarly, the difference between two NBO interaction energies is labeled as $\delta E_2 = E_{2(P\rightarrow G)} - E_{2(G\rightarrow P)}$.

As expected, the two interacting partners behave in an opposite way to each other under the electric field.

- When positive electric field increases, $\eta_{(P\rightarrow G)}$ decreases while $\eta_{(G\rightarrow P)}$ increases. Consequently, the proton donor capacity of pyrazole decreases while that of guanidine increases. For $F_z = 40 \times 10^{-4}$ au, we get $\eta_{(P\rightarrow G)} \cong \eta_{(G\rightarrow P)}$ indicating a similar deprotonation capacity of both partners, which leads to a synchronous mechanism.
- When the negative electric field intensity increases, $\eta_{(P\rightarrow G)}$ increases while $\eta_{(G\rightarrow P)}$ decreases. Consequently, the deprotonation ability of pyrazole, which was already

superior to that of guanidine, increases again ($\eta_{(P \rightarrow G)}$ increases) while that of guanidine declines, leading to the formation of a zwitterionic reaction intermediate in which guanidine is protonated (guanidinium) and pyrazole deprotonated (pyrazolate).

Figure 14 illustrates the variation of $\delta\eta$ as a function of the electric field intensity. The difference between the two ELF

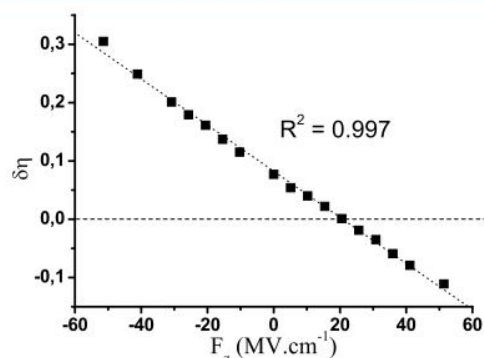


Figure 14. Variation of $\delta\eta$ in function of F_z .

bifurcations corresponding to both hydrogen bonds, $\delta\eta$, linearly decreases when F_z goes up from -100×10^{-4} to 80×10^{-4} au, with a very good correlation coefficient ($R^2 = 0.997$)

As shown in Figure 15, $\delta\eta$ varies linearly also with δE_2 ($R^2 = 0.999$).

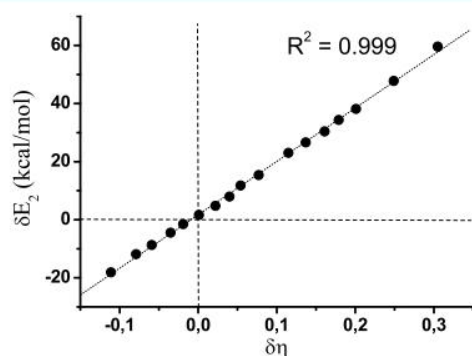


Figure 15. Variation of $\delta\eta$ in function of δE_2 .

Variation of $\delta\eta$ as a function of the reaction barrier height is displayed in Figure 16. The highest barrier height was found for the $\delta\eta \cong 0$, where both proton transfers are being

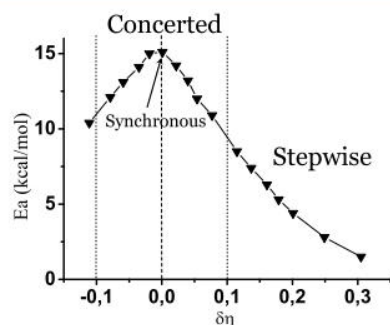


Figure 16. Variation of barrier height in function of $\delta\eta$.

simultaneously carried out. Elsewhere ($\delta\eta \neq 0$), the two protons are transferred either by the asynchronous concerted mechanism ($|\delta\eta| < 0.1$) or by the step-by-step mechanism ($\delta\eta > 0.1$), i.e., one proton at a time.

Accordingly, the difference between two ELF bifurcations at hydrogen bonds, $\delta\eta$, calculated on the reactant structure formed at the entrance channel, not only provides a good indicator for the H-bond strength but also allows us to predict the evolution of the system during the proton transfer reaction.

III. CONCLUSIONS

To summarize, in this work, we provide some insight on the nature of double proton transfer reaction between pyrazole and guanidine presenting a peculiar plateau in the transition state region. Free-field pyrazole–guanidine is actually a strongly asynchronous concerted reaction. Application of an oriented external electric field could allow the system to change either from the concerted to the stepwise mechanism or from an asynchronous process to a perfect synchronous double proton transfer reaction.

On the basis of the analysis presented in this paper, we want to draw the following conclusions:

- In the case of free-field pyrazole–guanidine system, topological analysis reveals that the “plateau transition region”, although energetically degenerated, hosts two remarkable changes of the monosynaptic valence basins, characterizing the nonbonding electron density on the N atom (the lone pair), that mark the end of the proton transfer in the reverse direction, and the beginning of the second proton transfer in the forward direction. Rearrangement of the topological population clearly evidenced that the first proton transfer occurs on the rising flank of the energetic profile from pyrazole to guanidine, and the second proton transfer on the falling flank in the opposite direction.
- The electronic reorganization and polarization along the N–H...N proton transfer bond axis cause an increase of the nonbonding electron density of the proton acceptor atom and a lengthening of the N–H distance of the corresponding proton donor when the applied electric field is oriented in the opposite direction of the proton transfer bond axis.
- Thanks to the polarization of the (N–H)_{pyrazole}...N_{guanidine} the $V(N-H)$ basin population exceeds 3 e, making thus the N–H bond breaking feasible, when the complex is exposed to a negative electric field ($F_z < 0$). However, a reaction intermediate is formed along the pathway corresponding to a stepwise mechanism (a single proton transfer). It is worth to note that the energetic barrier height corresponding to the pyrazole–guanidine \rightarrow pyrazolate–guanidinium reaction decreases when the electric field becomes more and more negative.
- Application of a positive electric field ($F_z > 0$) to the pyrazole–guanidine complex reduces the plateau width and increases the barrier height. At $F_z = 40 \times 10^{-4}$ au, the double proton transfer occurs within a synchronous mechanism with the highest barrier height. The transition structure is then composed of three fragments: two wandering dressed protons sandwiched between a deprotonated pyrazole and a deprotonated guanidine. The barrier height decreases and the plateau appears

again when $40 \times 10^{-4} < F_z \leq 80 \times 10^{-4}$ au with reversal of the order in which both protons are transferred.

- v. It has been shown that the ELF value at the saddle point linking the proton donor to the proton acceptor domains in the reactant complex reflects well the variation of the hydrogen bond strength. In particular, the difference between two ELF values at the two hydrogen bonds could be used as a clear-cut descriptor to estimate the synchronicity and also the variation of the barrier height during the double proton transfer reaction.

■ ASSOCIATED CONTENT

SI Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jpca.1c10553>.

Remarkable points on the energy profile and evolution of distances along the reaction path, snapshots of some key ELF basins on the plateau transition state and their population, PCA portion of variance, cumulative portion of variance expressed by each principal component, atomic motion on PC1 and PC2 for five remarkable points and PCA details on the transition state region, averaged trajectory by BOMD calculation over four trajectories, full potential energy profile of DPT in pyrazole–guanidine for OEEF in negative direction of 60×10^{-4} au intensity, and the geometries' Cartesian coordinates (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

M. Esmail Alikhani – MONARIS UMR 8233 CNRS, Sorbonne Université, 75252 Paris, France; orcid.org/0000-0001-8412-4147; Email: esmail.alikhani@sorbonne-universite.fr

Authors

Antoine Geoffroy-Neveux – MONARIS UMR 8233 CNRS, Sorbonne Université, 75252 Paris, France

Vanessa Labet – MONARIS UMR 8233 CNRS, Sorbonne Université, 75252 Paris, France; orcid.org/0000-0002-1190-6364

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jpca.1c10553>

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

There is no funding to declare.

■ REFERENCES

- (1) Rozas, I.; Alkorta, I.; Elguero, J. Field Effects on Dihydrogen Bonded Systems. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *275* (3–4), 423–428.
- (2) Ramos, M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Golubev, N. S.; Denisov, G. S.; Benedict, H.; Limbach, H.-H. Theoretical Study of the Influence of Electric Fields on Hydrogen-Bonded Acid–Base Complexes. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101* (50), 9791–9800.
- (3) Shenderovich, I. G.; Denisov, G. S. Modeling of Solute–Solvent Interactions Using an External Electric Field—From Tautomeric Equilibrium in Nonpolar Solvents to the Dissociation of Alkali Metal Halides. *Molecules* **2021**, *26* (5), 1283.
- (4) Scheiner, S.; Redfern, P.; Szczesniak, M. M. Effects of External Ions on the Energetics of Proton Transfers across Hydrogen Bonds. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89* (2), 262–266.
- (5) Boda, M.; Naresh Patwari, G. Insights into Acid Dissociation of HCl and HBr with Internal Electric Fields. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19* (11), 7461–7464.
- (6) Persson, B. N. J.; Avouris, Ph. The Effects of the Electric Field in the STM on Excitation Localization. Implications for Local Bond Breaking. *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *242* (4–5), 483–489.
- (7) Shenderovich, I. G. Electric Field Effect on ^{31}P NMR Magnetic Shielding. *J. Chem. Phys.* **2020**, *153* (18), 184501.
- (8) Shenderovich, I. G.; Denisov, G. S. Modeling of the Response of Hydrogen Bond Properties on an External Electric Field: Geometry, NMR Chemical Shift, Spin–Spin Scalar Coupling. *Molecules* **2021**, *26* (16), 4967.
- (9) Jordan, M. J. T.; Del Bene, J. E. Unraveling Environmental Effects on Hydrogen-Bonded Complexes: Matrix Effects on the Structures and Proton-Stretching Frequencies of Hydrogen–Halide Complexes with Ammonia and Trimethylamine. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (9), 2101–2115.
- (10) Mollica Nardo, V.; Cassone, G.; Ponterio, R. C.; Saija, F.; Sporer, J.; Tommasini, M.; Trusso, S. Electric-Field-Induced Effects on the Dipole Moment and Vibrational Modes of the Centrosymmetric Indigo Molecule. *J. Phys. Chem. A* **2020**, *124* (51), 10856–10869.
- (11) Geppert, S.; Rabold, A.; Zundel, G.; Eckert, M. Theoretical Treatment of Spectroscopic Data for a Strong Hydrogen Bond with a Broad Single-Minimum Proton Potential. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99* (32), 12220–12224.
- (12) Sowlati-Hashjin, S.; Matta, C. F. The Chemical Bond in External Electric Fields: Energies, Geometries, and Vibrational Stark Shifts of Diatomic Molecules. *J. Chem. Phys.* **2013**, *139* (14), 144101.
- (13) Giribet, C. G.; Vizioli, C. V.; de Azúa, M. C. R.; Contreras, R. H.; Dannenberg, J. J.; Masunov, A. Proximity Effects on Nuclear Spin–Spin Coupling Constants. Part 2.—The Electric Field Effect on $^1\text{J}(\text{CH})$ Couplings. *J. Chem. Soc. Faraday Trans* **1996**, *92* (17), 3029–3033.
- (14) Chen, L.; Dang, J.; Du, J.; Wang, C.; Mo, Y. Hydrogen and Halogen Bonding in Homogeneous External Electric Fields: Modulating the Bond Strengths. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27* (56), 14042–14050.
- (15) Foroutan-Nejad, C.; Marek, R. Potential Energy Surface and Binding Energy in the Presence of an External Electric Field: Modulation of Anion– π Interactions for Graphene-Based Receptors. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16* (6), 2508–2514.
- (16) Masunov, A.; Dannenberg, J. J.; Contreras, R. H. C–H Bond-Shortening upon Hydrogen Bond Formation: Influence of an Electric Field. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105* (19), 4737–4740.
- (17) Golubev, N. S.; Shenderovich, I. G.; Smirnov, S. N.; Denisov, G. S.; Limbach, H.-H. Nuclear Scalar Spin–Spin Coupling Reveals Novel Properties of Low-Barrier Hydrogen Bonds in a Polar Environment. *Chem.—Eur. J.* **1999**, *5* (2), 492–497.
- (18) Mata, I.; Alkorta, I.; Espinosa, E.; Molins, E. Relationships between Interaction Energy, Intermolecular Distance and Electron Density Properties in Hydrogen Bonded Complexes under External Electric Fields. *Chem. Phys. Lett.* **2011**, *507* (1–3), 185–189.
- (19) Mata, I.; Molins, E.; Alkorta, I.; Espinosa, E. Effect of an External Electric Field on the Dissociation Energy and the Electron Density Properties: The Case of the Hydrogen Bonded Dimer HF...HF. *J. Chem. Phys.* **2009**, *130* (4), No. 044104.
- (20) Dannenberg, J. J.; Haskamp, L.; Masunov, A. Are Hydrogen Bonds Covalent or Electrostatic? A Molecular Orbital Comparison of Molecules in Electric Fields and H-Bonding Environments. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103* (35), 7083–7086.
- (21) Bouteiller, Y.; Sadi, S.; Latajka, Z.; Ratajczak, H. Ab Initio Study of Proton Transfer between Methylnitroamine and Trimethylamine. *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *199* (1–2), 55–61.
- (22) Gheorghiu, A.; Coveney, P. V.; Arabi, A. A. The Influence of External Electric Fields on Proton Transfer Tautomerism in the

Guanine–Cytosine Base Pair. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2021**, *23*, 6252–6265.

(23) Zhou, Z.-J.; Li, X.-P.; Liu, Z.-B.; Li, Z.-R.; Huang, X.-R.; Sun, C.-C. Electric Field-Driven Acid–Base Chemistry: Proton Transfer from Acid (HCl) to Base ($\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$). *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115* (8), 1418–1422.

(24) Warschel, A.; Sharma, P. K.; Kato, M.; Xiang, Y.; Liu, H.; Olsson, M. H. M. Electrostatic Basis for Enzyme Catalysis. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (8), 3210–3235.

(25) Warschel, A. Electrostatic Origin of the Catalytic Power of Enzymes and the Role of Preorganized Active Sites. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273* (42), 27035–27038.

(26) Wu, Y.; Boxer, S. G. A Critical Test of the Electrostatic Contribution to Catalysis with Noncanonical Amino Acids in Ketosteroid Isomerase. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (36), 11890–11895.

(27) Schneider, S. H.; Boxer, S. G. Vibrational Stark Effects of Carbonyl Probes Applied to Reinterpret IR and Raman Data for Enzyme Inhibitors in Terms of Electric Fields at the Active Site. *J. Phys. Chem. B* **2016**, *120* (36), 9672–9684.

(28) Wu, Y.; Fried, S. D.; Boxer, S. G. A Preorganized Electric Field Leads to Minimal Geometrical Reorientation in the Catalytic Reaction of Ketosteroid Isomerase. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (22), 9993–9998.

(29) Wang, X.; He, X. An Ab Initio QM/MM Study of the Electrostatic Contribution to Catalysis in the Active Site of Ketosteroid Isomerase. *Molecules* **2018**, *23* (10), 2410.

(30) Hennefarth, M. R.; Alexandrova, A. N. Advances in Optimizing Enzyme Electrostatic Preorganization. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2022**, *72*, 1–8.

(31) Vaissier, V.; Sharma, S. C.; Schaettle, K.; Zhang, T.; Head-Gordon, T. Computational Optimization of Electric Fields for Improving Catalysis of a Designed Kemp Eliminase. *ACS Catal.* **2018**, *8* (1), 219–227.

(32) Welborn, V. V.; Ruiz Pestana, L.; Head-Gordon, T. Computational Optimization of Electric Fields for Better Catalysis Design. *Nat. Catal.* **2018**, *1* (9), 649–655.

(33) Aragonès, A. C.; Haworth, N. L.; Darwish, N.; Ciampi, S.; Bloomfield, N. J.; Wallace, G. G.; Díez-Pérez, I.; Coote, M. L. Electrostatic Catalysis of a Diels–Alder Reaction. *Nature* **2016**, *531* (7592), 88–91.

(34) Shaik, S.; Mandal, D.; Ramanan, R. Oriented Electric Fields as Future Smart Reagents in Chemistry. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 1091–1098.

(35) Léonard, N. G.; Dhaoui, R.; Chantarojsiri, T.; Yang, J. Y. Electric Fields in Catalysis: From Enzymes to Molecular Catalysts. *ACS Catal.* **2021**, *11* (17), 10923–10932.

(36) Ciampi, S.; Darwish, N.; Aitken, H. M.; Díez-Pérez, I.; Coote, M. L. Harnessing Electrostatic Catalysis in Single Molecule, Electrochemical and Chemical Systems: A Rapidly Growing Experimental Tool Box. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (14), 5146–5164.

(37) Shaik, S.; Danovich, D.; Joy, J.; Wang, Z.; Stuyver, T. Electric-Field Mediated Chemistry: Uncovering and Exploiting the Potential of (Oriented) Electric Fields to Exert Chemical Catalysis and Reaction Control. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (29), 12551–12562.

(38) Che, F.; Gray, J. T.; Ha, S.; Kruse, N.; Scott, S. L.; McEwen, J.-S. Elucidating the Roles of Electric Fields in Catalysis: A Perspective. *ACS Catal.* **2018**, *8* (6), 5153–5174.

(39) Shaik, S.; de Visser, S. P.; Kumar, D. External Electric Field Will Control the Selectivity of Enzymatic-Like Bond Activations. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (37), 11746–11749.

(40) Meir, R.; Chen, H.; Lai, W.; Shaik, S. Oriented Electric Fields Accelerate Diels–Alder Reactions and Control the Endo/Exo Selectivity. *ChemPhysChem* **2010**, *11* (1), 301–310.

(41) Shaik, S.; Shurki, A. Valence Bond Diagrams and Chemical Reactivity. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38* (5), 586–625.

(42) Usharani, D.; Lai, W.; Li, C.; Chen, H.; Danovich, D.; Shaik, S. A Tutorial for Understanding Chemical Reactivity through the Valence Bond Approach. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (14), 4968–4988.

(43) Stuyver, T.; Danovich, D.; Joy, J.; Shaik, S. External Electric Field Effects on Chemical Structure and Reactivity. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2020**, *10* (2), e1438.

(44) Shaik, S.; Ramanan, R.; Danovich, D.; Mandal, D. Structure and Reactivity/Selectivity Control by Oriented-External Electric Fields. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (14), 5125–5145.

(45) Wang, Z.; Danovich, D.; Ramanan, R.; Shaik, S. Oriented-External Electric Fields Create Absolute Enantioselectivity in Diels–Alder Reactions: Importance of the Molecular Dipole Moment. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (41), 13350–13359.

(46) *Effects of Electric Fields on Structure and Reactivity: New Horizons in Chemistry*; Shaik, S., Stuyver, T., Eds.; Theoretical and Computational Chemistry Series; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2021; DOI: 10.1039/9781839163043.

(47) Stuyver, T.; Danovich, D.; De Proft, F.; Shaik, S. Electrophilic Aromatic Substitution Reactions: Mechanistic Landscape, Electrostatic and Electric-Field Control of Reaction Rates and Mechanistic Crossovers. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (24), 9719–9730.

(48) Ramanan, R.; Danovich, D.; Mandal, D.; Shaik, S. Catalysis of Methyl Transfer Reactions by Oriented External Electric Fields: Are Gold–Thiolate Linkers Innocent? *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (12), 4354–4362.

(49) Seminario, J. M.; Concha, M. C.; Politzer, P. Calculated Structures and Relative Stabilities of Furoxan, Some 1,2-Dinitrosoethylenes and Other Isomers. *J. Comput. Chem.* **1992**, *13* (2), 177–182.

(50) Stevens, J.; Schweizer, M.; Rauhut, G. Toward an Understanding of the Furoxan–Dinitrosoethylene Equilibrium. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (30), 7326–7333.

(51) Schweiger, S.; Rauhut, G. Plateau Reactions: Double Proton-Transfer Processes with Structureless Transition States. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107* (45), 9668–9678.

(52) Schweiger, S.; Hartke, B.; Rauhut, G. Double Proton Transfer Reactions at the Transition from a Concerted to a Stepwise Mechanism: A Comparative Ab Initio Study. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7* (3), 493.

(53) Schweiger, S.; Hartke, B.; Rauhut, G. Analysis and Dynamics of Unusual Double Proton Transfer Reactions Based on the Reaction Path Hamiltonian. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6* (13), 3341.

(54) Schweiger, S.; Rauhut, G. Double Proton Transfer Reactions with Plateau-Like Transition State Regions: Pyrazole–Trifluoroacetic Acid Clusters. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110* (8), 2816–2820.

(55) von Horsten, H. F.; Rauhut, G.; Hartke, B. Fingerprints of Delocalized Transition States in Quantum Dynamics. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110* (48), 13014–13021.

(56) von Horsten, H. F.; Hartke, B. Links between Potential Energy Structures and Quantum Cumulative Reaction Probabilities of Double Proton Transfer Reactions. *Chem. Phys.* **2007**, *338* (2–3), 160–167.

(57) Arabi, A. A.; Matta, C. F. Effects of Intense Electric Fields on the Double Proton Transfer in the Watson–Crick Guanine–Cytosine Base Pair. *J. Phys. Chem. B* **2018**, *122* (37), 8631–8641.

(58) Lim, J.-H.; Lee, E. K.; Kim, Y. Theoretical Study for Solvent Effect on the Potential Energy Surface for the Double Proton Transfer in Formic Acid Dimer and Formamidine Dimer. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101* (12), 2233–2239.

(59) Frisch, M. J.; et al. *Gaussian 09*, Rev. D.01; Gaussian Inc.: Wallingford, CT, 2013.

(60) Körzdörfer, T.; Sears, J. S.; Sutton, C.; Brédas, J.-L. Long-Range Corrected Hybrid Functionals for π -Conjugated Systems: Dependence of the Range-Separation Parameter on Conjugation Length. *J. Chem. Phys.* **2011**, *135* (20), 204107.

(61) Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. Systematic Optimization of Long-Range Corrected Hybrid Density Functionals. *J. Chem. Phys.* **2008**, *128* (8), No. 084106.

(62) Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. Self-consistent Molecular Orbital Methods. XX. A Basis Set for Correlated Wave Functions. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72* (1), 650–654.

- (63) McLean, A. D.; Chandler, G. S. Contracted Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations. I. Second Row Atoms, $Z = 11-18$. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72* (10), 5639–5648.
- (64) Fukui, K. Formulation of the Reaction Coordinate. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74* (23), 4161–4163.
- (65) Page, M.; McIver, J. W. On Evaluating the Reaction Path Hamiltonian. *J. Chem. Phys.* **1988**, *88* (2), 922–935.
- (66) Page, M.; Doubleday, C.; McIver, J. W. Following Steepest Descent Reaction Paths. The Use of Higher Energy Derivatives with a *bin* Electronic Structure Methods. *J. Chem. Phys.* **1990**, *93* (8), 5634–5642.
- (67) Yepes, D.; Munarriz, J.; l'Anson, D.; Contreras-Garcia, J.; Jaque, P. Real-Space Approach to the Reaction Force: Understanding the Origin of Synchronicity/Nonsynchronicity in Multibond Chemical Reactions. *J. Phys. Chem. A* **2020**, *124* (10), 1959–1972.
- (68) Yepes, D.; Donoso-Tauba, O.; Pérez, P.; Murray, J. S.; Politzer, P.; Jaque, P. The Reaction Force Constant as an Indicator of Synchronicity/Nonsynchronicity in [4 + 2] Cycloaddition Processes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15* (19), 7311.
- (69) Jaque, P.; Toro-Labbé, A.; Politzer, P.; Geerlings, P. Reaction Force Constant and Projected Force Constants of Vibrational Modes along the Path of an Intramolecular Proton Transfer Reaction. *Chem. Phys. Lett.* **2008**, *456* (4–6), 135–140.
- (70) Jaque, P.; Toro-Labbé, A. Theoretical Study of the Double Proton Transfer in the $\text{CH}_3\text{X}\cdots\text{CH}_2\text{X}$ ($X = \text{O}, \text{S}$) Complexes. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104* (5), 995–1003.
- (71) Toro-Labbé, A. Characterization of Chemical Reactions from the Profiles of Energy, Chemical Potential, and Hardness. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103* (22), 4398–4403.
- (72) Labet, V.; Morell, C.; Toro-Labbé, A.; Grand, A. Is an Elementary Reaction Step Really Elementary? Theoretical Decomposition of Asynchronous Concerted Mechanisms. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12* (16), 4142.
- (73) Weinhold, F.; Landis, C. R. NATURAL BOND ORBITALS AND EXTENSIONS OF LOCALIZED BONDING CONCEPTS. *Chem. Educ. Res. Pr.* **2001**, *2* (2), 91–104.
- (74) Weinhold, F.; Klein, R. A. What Is a Hydrogen Bond? Mutually Consistent Theoretical and Experimental Criteria for Characterizing H-Bonding Interactions. *Mol. Phys.* **2012**, *110* (9–10), 565–579.
- (75) Weinhold, F.; Klein, R. A. What Is a Hydrogen Bond? Resonance Covalency in the Supramolecular Domain. *Chem. Educ. Res. Pr.* **2014**, *15* (3), 276–285.
- (76) Weinhold, F.; Landis, C. R. *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals: Weinhold/Discovering Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2012; DOI: 10.1002/9781118229101.
- (77) Becke, A. D.; Edgecombe, K. E. A Simple Measure of Electron Localization in Atomic and Molecular Systems. *J. Chem. Phys.* **1990**, *92* (9), 5397–5403.
- (78) Silvi, B.; Savin, A. Classification of Chemical Bonds Based on Topological Analysis of Electron Localization Functions. *Nature* **1994**, *371* (6499), 683–686.
- (79) Grin, Y.; Savin, A.; Silvi, B. The ELF Perspective of Chemical Bonding. In *The Chemical Bond*; Frenking, G., Shaik, S., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2014; pp 345–382; DOI: 10.1002/9783527664696.ch10.
- (80) Alikhani, M. E.; Bouteiller, Y.; Silvi, B. Bonding, Electronic, and Vibrational Analysis of the $\text{Al-C}_2\text{H}_4$ Complex Using Density Functional Theory and Topological Method (ELF). *J. Phys. Chem.* **1996**, *100* (40), 16092–16097.
- (81) Alikhani, M. E.; Fuster, F.; Silvi, B. What Can Tell the Topological Analysis of ELF on Hydrogen Bonding? *Struct. Chem.* **2005**, *16* (3), 203–210.
- (82) Silvi, B.; Fourré, I.; Alikhani, M. E. The Topological Analysis of the Electron Localization Function. A Key for a Position Space Representation of Chemical Bonds. *Monatshfte Für Chem. - Chem. Mon.* **2005**, *136* (6), 855–879.
- (83) Zins, E.-L.; Silvi, B.; Alikhani, M. E. Activation of C–H and B–H Bonds through Agostic Bonding: An ELF/QTAIM Insight. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17* (14), 9258–9281.
- (84) Alikhani, M. E. On the Chemical Bonding Features in Boron Containing Compounds: A Combined QTAIM/ELF Topological Analysis. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15* (30), 12602.
- (85) Michelini, M. D. C.; Russo, N.; Alikhani, M. E.; Silvi, B. Energetic and Topological Analysis of the Reaction of Mo and Mo2 with NH_3 , C_2H_2 , and C_2H_4 Molecules. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25* (13), 1647–1655.
- (86) Noury, S.; Silvi, B.; Gillespie, R. J. Chemical Bonding in Hypervalent Molecules: Is the Octet Rule Relevant? *Inorg. Chem.* **2002**, *41* (8), 2164–2172.
- (87) Berski, S.; Gordon, A. J.; Latajka, Z. Electron Localization Function Study on the Chemical Bonding in a Real Space for Tetrahedrane, Cubane, Adamantane, and Dodecahedrane and Their Perfluorinated Derivatives and Radical Anions. *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118* (23), 4147–4156.
- (88) Martín Pendás, A.; Francisco, E.; Blanco, M. A. Electron–Electron Interactions between ELF Basins. *Chem. Phys. Lett.* **2008**, *454* (4–6), 396–403.
- (89) Gillespie, R. J. Fifty Years of the VSEPR Model. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252* (12–14), 1315–1327.
- (90) Gillespie, R. J.; Noury, S.; Pilmé, J.; Silvi, B. An Electron Localization Function Study of the Geometry of d^0 Molecules of the Period 4 Metals Ca to Mn. *Inorg. Chem.* **2004**, *43* (10), 3248–3256.
- (91) Steinmann, S. N.; Mo, Y.; Corminboeuf, C. How Do Electron Localization Functions Describe π -Electron Delocalization? *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13* (46), 20584.
- (92) Alikhani, E.; Fuster, F.; Madebene, B.; Grabowski, S. J. Topological Reaction Sites – Very Strong Chalcogen Bonds. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16* (6), 2430–2442.
- (93) *Applications of Topological Methods in Molecular Chemistry*; Chauvin, R., Lepetit, C., Silvi, B., Alikhani, E., Eds.; Challenges and advances in computational chemistry and physics; Springer: Switzerland, 2016.
- (94) Krokidis, X.; Silvi, B.; Alikhani, M. E. Topological Characterization of the Isomerization Mechanisms in XNO ($X = \text{H}, \text{Cl}$). *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *292* (1–2), 35–45.
- (95) Berski, S.; Andrés, J.; Silvi, B.; Domingo, L. R. The Joint Use of Catastrophe Theory and Electron Localization Function to Characterize Molecular Mechanisms. A Density Functional Study of the Diels–Alder Reaction between Ethylene and 1,3-Butadiene. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107* (31), 6014–6024.
- (96) Polo, V.; Andres, J.; Castillo, R.; Berski, S.; Silvi, B. Understanding the Molecular Mechanism of the 1,3-Dipolar Cycloaddition between Fulminic Acid and Acetylene in Terms of the Electron Localization Function and Catastrophe Theory. *Chem.—Eur. J.* **2004**, *10* (20), 5165–5172.
- (97) Fuster, F.; Silvi, B. Determination of Protonation Sites in Bases from Topological Rules. *Chem. Phys.* **2000**, *252* (3), 279–287.
- (98) Silvi, B.; Ratajczak, H. Hydrogen Bonding and Delocalization in the ELF Analysis Approach. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18* (39), 27442–27449.
- (99) Esmail Alikhani, M.; Silvi, B. A Topological Analysis of the Proton Transfer in the HF^- and $\text{HCl}-(\text{OH})^-$ Interactions. *J. Mol. Struct.* **2004**, *706* (1–3), 3–6.
- (100) Fuster, F.; Silvi, B. Does the Topological Approach Characterize the Hydrogen Bond? *Theor. Chem. Acc. Theory Comput. Model. Theor. Chim. Acta* **2000**, *104* (1), 13–21.
- (101) Noury, S.; Krokidis, X.; Fuster, F.; Silvi, B. Computational Tools for the Electron Localization Function Topological Analysis. *Comput. Chem.* **1999**, *23* (6), 597–604.
- (102) Lu, T.; Chen, F. Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33* (5), 580–592.
- (103) Tian, L.; Fei-Wu, C. Meaning and Functional Form of the Electron Localization Function. *Acta Phys.-Chim. Sin.* **2011**, *27* (12), 2786–2792.
- (104) Santos, J. C.; Andres, J.; Aizman, A.; Fuentealba, P.; Polo, V. A Theoretical Study on the Reaction Mechanism for the Bergman Cyclization from the Perspective of the Electron Localization

Function and Catastrophe Theory. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109* (16), 3687–3693.

(105) Krokidis, X.; Vuilleumier, R.; Borgis, D.; Silvi, B. A Topological Analysis of the Proton Transfer in H_5O^+ . *Mol. Phys.* **1999**, *96* (2), 265–273.

(106) Polo, V.; Gonzalez-Navarrete, P.; Silvi, B.; Andres, J. An Electron Localization Function and Catastrophe Theory Analysis on the Molecular Mechanism of Gas-Phase Identity $\text{S}_{\text{N}}2$ Reactions. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120* (4–6), 341–349.

(107) Ćmikiewicz, A.; Gordon, A. J.; Berski, S. Characterisation of the Reaction Mechanism between Ammonia and Formaldehyde from the Topological Analysis of ELF and Catastrophe Theory Perspective. *Struct. Chem.* **2018**, *29* (1), 243–255.

(108) Krokidis, X.; Noury, S.; Silvi, B. Characterization of Elementary Chemical Processes by Catastrophe Theory. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101* (39), 7277–7282.

(109) Andrés, J.; González-Navarrete, P.; Safont, V. S.; Silvi, B. Curly Arrows, Electron Flow, and Reaction Mechanisms from the Perspective of the Bonding Evolution Theory. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19* (43), 29031–29046.

(110) Contreras-García, J.; Recio, J. M. Electron Delocalization and Bond Formation under the ELF Framework. *Theor. Chem. Acc.* **2011**, *128* (4–6), 411–418.

(111) Krokidis, X.; Goncalves, V.; Savin, A.; Silvi, B. How Malonaldehyde Bonds Change during Proton Transfer. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102* (26), 5065–5073.

(112) Krokidis, X.; Silvi, B.; Dezarnaud-Dandine, C.; Sevin, A. Topological Study, Using a Coupled ELF and Catastrophe Theory Technique, of Electron Transfer in the $\text{Li}+\text{Cl}_2$ System. *New J. Chem.* **1998**, *22* (12), 1341.

(113) Hare, S. R.; Bratholm, L. A.; Glowacki, D. R.; Carpenter, B. K. Low Dimensional Representations along Intrinsic Reaction Coordinates and Molecular Dynamics Trajectories Using Interatomic Distance Matrices. *Chem. Sci.* **2019**, *10* (43), 9954–9968.

(114) Eckert, M.; Zundel, G. Proton Polarizability, Dipole Moment, and Proton Transitions of an $\text{AH}\cdots\text{B}\cdots\text{H}\cdots\text{A}$ Proton-Transfer Hydrogen Bond as a Function of an External Electrical Field: An Ab Initio SCF Treatment. *J. Phys. Chem.* **1987**, *91* (20), 5170–5177.

(115) Torres, V.; Lopez, J.-M.; Langer, U.; Buntkowsky, G.; Vieth, H.-M.; Elguero, J.; Limbach, H.-H. Kinetics of Coupled Double Proton and Deuteron Transfer in Hydrogen-Bonded Ribbons of Crystalline Pyrazole-4-Carboxylic Acid. *Z. Für Phys. Chem.* **2012**, *226* (11–12), 1125–1148.

(116) Limbach, H.-H.; Baumgärtner, S.; Franke, R.; Männle, F.; Scherer, G.; Denisov, G. S. Double Proton Tautomerism via Intra- or Intermolecular Pathways? The Case of Tetramethyl Reductic Acid Studied by Dynamic NMR: Hydrogen Bond Association, Solvent and Kinetic H/D Isotope Effects. *Molecules* **2021**, *26* (14), 4373.

Recommended by ACS

VIBFREQ1295: A New Database for Vibrational Frequency Calculations

Juan C. Zapata Trujillo and Laura K. McKemmish

JUNE 20, 2022

THE JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY A

READ 

How Does Electronic Activity Drive Chemical Reactions? Insights from the Reaction Electronic Flux for the Conversion of Dopamine into Norepinephrine

Angie Carolay Forero-Girón and Alejandro Toro-Labbé

JUNE 24, 2022

THE JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY A

READ 

Ligand Additivity and Divergent Trends in Two Types of Delocalization Errors from Approximate Density Functional Theory

Yael Cytter, Heather J. Kulik, *et al.*

MAY 17, 2022

THE JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY LETTERS

READ 

New Ab Initio Potential Energy Surfaces for NH_3 Constructed from Explicitly Correlated Coupled-Cluster Methods

Oleg Egorov, Dominika Viglaska, *et al.*

DECEMBER 07, 2021

THE JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY A

READ 

Get More Suggestions >

Eléments de valorisation de la thèse

Formations scientifiques suivies :

- Label de Chimie Théorique (57h), organisé par le réseau français de chimie théorique.
- Formation : éthique de la recherche (3h), organisée par l'ED 388.
- Formation : le risque chimique (3h), organisée par Sorbonne Université.
- Formation : prévention, risque incendie et risque chimique (1h30), organisée par le CNRS.
- Journée accueil des chargés de mission d'enseignement et journée de sensibilisation à l'enseignement et retour d'expérience (12h), organisée par Sorbonne Université.
- Journée de l'école doctorale 2022, (8h), organisée par l'ED 388.

Activité d'enseignement :

Deux années en tant que chargé de mission d'enseignement (128h).

- Méthodes spectroscopiques (L2) : 50h de TP.
- Cinétique chimique (L2) : 18h de TP.
- Chimie des solutions (L1) : 30h de TP et 30h de TD de préparation.

Article scientifique :

Influence of an Oriented External Electric Field on the Mechanism of Double Proton Transfer between Pyrazole and Guanidine: from an Asynchronous Plateau Transition State to a Synchronous or Stepwise Mechanism

Antoine Geoffroy-Neveux, Vanessa Labet, and M. Esmail Alikhani

The Journal of Physical Chemistry A 2022 126 (20), 3057-3071

DOI: 10.1021/acs.jpca.1c10553

Conférences :

Présentation orale :

- Conférence nationale : Rencontres de Chimie Physique 2021, Sète, France.
- Conférence nationale : Journées Théorie Modélisation et Simulation, 2020, en ligne.

Présentation poster :

- Conférence nationale : Rencontre des Chimistes Théoriciens Francophones 2022, Bordeaux, France.
- Conférence internationale : DFT 2022, du 28 août au 2 septembre, Bruxelles, Belgique.

Etude théorique de l'influence d'un champ électrique externe orienté sur l'asynchronicité des mécanismes concertés

Résumé :

L'objet de ce travail de thèse est l'étude théorique de l'influence d'un champ électrique externe orienté (OEEF) selon l'axe de réaction sur les mécanismes réactionnels. Les réactions de doubles transferts de protons (DPT) ont été choisies comme réaction modèle pour comprendre et rationaliser l'action d'un champ électrique sur l'inter-conversion entre les principaux mécanismes réactionnels. L'évolution de la structure électronique ainsi que celle de la liaison au cours des réactions de DPT ont été analysées dans le cadre de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), de l'analyse topologique de la fonction ELF et de la description orbitale NBO. L'ensemble des systèmes étudiés représente la palette de profil mécanistique caractéristique des réactions de DPT allant du mécanisme concerté parfaitement synchrone au mécanisme par étapes. Nous avons mis en évidence que l'application d'un OEEF orienté selon l'axe du transfert des protons modifie la répartition électronique et les propriétés électriques des partenaires conduisant à une modification du couplage entre les deux protons impliqués dans le DPT. La conversion progressive d'un mécanisme synchrone en mécanisme par étape sous l'effet d'un OEEF passe nécessairement par un mécanisme intermédiaire présentant un profil d'énergie atypique (TS-plateau ou pseudo plateau). Nous avons apporté une analyse détaillée d'un profil TS-plateau –réaction de DPT dans l'hétéro-dimère pyrazole–guanidine– d'un point de vue vibrationnel (décomposition énergétique du mode de vibration réactif), topologique (existence de proton errant), géométrique (analyse des composantes principales des structures le long de la coordonnée de réaction) et dynamique moléculaire (BOMD). La coordonnée de réaction sur la région du plateau correspond majoritairement au mouvement des atomes lourds, alors qu'à l'extérieur du plateau elle correspond davantage au transfert de proton. Nous avons développé un descripteur de mesure de l'asynchronicité basé sur des propriétés topologiques et énergétiques du complexe réactif stabilisé par deux liaisons hydrogènes.

Mots clés : Réactivité, DFT, Synchronicité, Champ électrique, Topologie ELF, Double transfert de proton

Theoretical study of the influence of an external electric field oriented on the degree of asynchronicity of concerted mechanisms

Abstract :

The purpose of this thesis is the theoretical study of the influence of the oriented external electric field (OEEF) along the reaction axis. The double proton transfer (DPT) reactions have been chosen as a model reaction to understand and rationalize the effect of an electric field on the inter-conversion between the different reaction mechanisms. The evolution of the electronic structure as well as that of the chemical bond during the DPT reactions were analyzed in the framework of the density functional theory (DFT), the topological analysis of the ELF function and the NBO orbital description. The studied systems represent whole of the energetic profiles characteristic of DPT reactions going from perfectly synchronous concerted mechanism to stepwise one. We have shown that the application of an OEEF oriented along the proton transfer axis modifies the electronic distribution and the electrical properties of the interacting partners leading to the modification of the inter-protons coupling. The progressive conversion of a synchronous mechanism into a stepwise one under the effect of an OEEF necessarily goes through an intermediate mechanism with an atypical energy profile, called TS-plateau or -pseudo plateau. TS-plateau profile involved during the DPT reaction in the pyrazole-guanidine hetero-dimer has been analyzed from various points of views: vibrational analysis (energetic decomposition of the reactive vibrational mode), topological description (existence of wandering proton), geometrical structures (principal component analysis of the structures along the reaction coordinate) and molecular dynamics (BOMD). Particularly, it has been evidenced that the reaction coordinate mostly corresponds to the motion of heavy atoms on the plateau region, and it corresponds further to proton transfer, elsewhere. A new descriptor has been suggested to quantify the asynchronicity degree of a concerted reaction, based on the topological and energetic properties of the reactants at the entrance channel stabilized by two hydrogen bonds.

Keywords : Reactivity, DFT, Synchronicity, Electric field, ELF Topology, Double proton transfer