

Entreprendre une étude théorique d'un mécanisme de réaction

Pourquoi ? Quoi ? Comment ?

Hélène Gérard et Odile Eisenstein

Résumé

Depuis ses débuts, la chimie théorique, et notamment la chimie quantique, a contribué fortement à l'analyse et à la compréhension des mécanismes de réaction, avec un impact d'autant plus marqué que les travaux étaient réalisés dans le cadre d'une collaboration expérience/théorie. Le présent article se focalise sur les études réalisées dans le domaine de la chimie organométallique moléculaire pour laquelle cette collaboration a été notoirement bénéfique, en raison de la très grande variété de mécanismes envisageables et de l'impact en synthèse fine et en catalyse homogène. L'article s'intéresse avant tout à la façon d'entreprendre l'étude théorique. Il aborde succinctement la question des méthodes de calcul et développe plus largement les questions de représentation des systèmes chimiques. Pour cette thématique qui évolue très rapidement, les exemples choisis permettent d'illustrer comment ces études, des plus qualitatives aux plus quantitatives, ont contribué à la compréhension de la réactivité chimique et à la découverte des facteurs chimiques qui la contrôlent, ce qui en retour a contribué à rendre les synthèses plus efficaces et sélectives.

Mots-clés

Mécanisme de réaction, réactivité chimique, chimie organométallique, chimie moléculaire, méthodes quantiques, champ de forces réactif, interactions faibles, environnement, solvant, contre-ion, effets stériques.

Abstract

Conducting a theoretical study of a reaction mechanism: why, what, how?

From the foundation of the field, theoretical chemistry, and in particular quantum chemistry, has provided key information about reaction mechanisms. The greatest impact has often arisen when experimental and computational studies have been closely intertwined. In this article, all the examples are organometallic, a field in which computational chemistry had a major role in helping to decipher reaction mechanisms, in many cases leading to improved control over the corresponding reactions. Here, the authors emphasize the concepts and procedures they have found helpful in conducting such studies. After a brief presentation of the computational methodologies, they focus on the key question of how to represent the chemical systems to be calculated. The examples selected in this article show how far this field has progressed in the past thirty years, and how the type of studies have evolved from mostly qualitative to mostly quantitative ones. The results have contributed to identifying some of the key chemical factors that govern the reactivity and thus have helped to make organometallic transformations more efficient and more selective.

Keywords

Reaction mechanisms, chemical reactivity, organometallic chemistry, molecular chemistry, quantum calculations, reactive force field, weak interactions, environment, counter-ion, steric effects.

La chimie théorique a contribué très tôt à la compréhension des réactions chimiques. La publication en 1965 dans le *Journal of the American Chemical Society* de trois communications par Roald Hoffmann et Robert B. Woodward a provoqué une « révolution pacifique » qui a marqué une rupture forte dans les méthodes d'étude des mécanismes de réaction. Avec ces « règles de Woodward-Hoffmann » ou « règles de symétrie » s'appliquant à des réactions concertées [1] (cycloadditions, électrocycliques et sigmatropiques), la chimie théorique démontrait qu'elle devenait un partenaire important de l'étude de la réactivité chimique. À cette époque, les études théoriques étaient avant tout qualitatives : il était possible de déterminer le caractère permis ou interdit d'une réaction, mais il était encore impossible, ou du moins très difficile, de calculer des profils énergétiques, sauf pour des molécules à très petit nombre d'atomes. L'attribution du prix Nobel en 1981 à Roald Hoffmann et Kenichi Fukui a reconnu l'importance de ces approches théoriques [2a-b]. Le prix Nobel sera attribué ultérieurement pour des développements théoriques méthodologiques à John A. Pople [2c] et Walter

Kohn en 1998, puis à Martin Karplus, Michael Levitt et Arieh Warshel en 2013.

Dépassant les approches originelles car basées sur des considérations de topologie et de symétrie intrinsèques aux systèmes chimiques, mais cependant essentiellement qualitatives, une modélisation plus quantitative de la réactivité chimique est apparue. Sans pour autant perdre de vue la nécessité de comprendre et interpréter les résultats expérimentaux, il est devenu possible d'évaluer numériquement des barrières d'activation et des énergies de réaction qui peuvent être comparées à des valeurs mesurées provenant d'études cinétiques et thermodynamiques. À ces grandeurs énergétiques viennent s'ajouter des grandeurs spectroscopiques accompagnant, interprétant et parfois complétant des mesures expérimentales – ou même les supplantant quand elles ne peuvent être réalisées – et contribuant ainsi à la caractérisation d'intermédiaires.

Aujourd'hui, en atteignant un niveau de précision quantitatif ou semi-quantitatif, la théorie ouvre la voie à un dialogue avec l'expérience, car les écarts et déviations ne sont plus

autant des faiblesses de la modélisation, mais des indices et renseignements sur les propriétés fines des systèmes chimiques. Nous montrerons par la suite comment, une fois la décision prise de réaliser une étude (voir encadré 1), expérimentateurs et théoriciens peuvent être amenés à nourrir leurs réflexions réciproques et amender leur point de vue sur une réaction chimique. Ces remises en question ont d'ailleurs contribué à faire progresser les méthodes autant théoriques qu'expérimentales. Différents aspects sont donc présentés, centrés autour des questions suivantes : quelle méthode théorique choisir ? Et comment modéliser le système chimique ? Notre point de vue est donc complémentaire de l'article publié dans *L'Actualité Chimique* sur l'étude de mécanismes qui développe en particulier de façon détaillée la recherche des états de transition [3]. Il prend également un autre point de vue que celui consacré à la

simulation moléculaire [4]. Nous n'aurons pas l'occasion dans cet article de développer les méthodes d'analyse des résultats (voir par exemple [5]) dont nous n'évoquerons que quelques cas. Nos exemples sont essentiellement issus d'études de mécanismes en chimie organométallique et en catalyse homogène en raison de l'apport considérable de la chimie quantique dans ce domaine (pour quelques données chiffrées, voir⁽¹⁾).

Quelle méthode théorique choisir ?

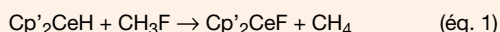
Comment choisir le « niveau de calcul » ?

Les méthodes théoriques aptes à décrire des systèmes chimiques sont très diverses, aucune ne pouvant à l'heure

Encadré 1

Pourquoi entreprendre l'étude théorique d'un mécanisme de réaction ?

Les expérimentateurs disposent de nombreux moyens pour déterminer le mécanisme des réactions qu'ils étudient. Est-il donc nécessaire d'entreprendre une étude théorique si un mécanisme est ou semble bien compris ? Parfois en fait, le mécanisme paraît raisonnable dans le cadre du corpus des connaissances en chimie et sans aucune contradiction avec les résultats expérimentaux. Être couramment accepté n'est pourtant pas en soi une justification suffisante. Examinons ainsi la réaction décrite par l'équation 1 et représentée dans la figure 1 :



Dans cette réaction, H et F sont échangés entre le complexe du cérium et le fluorométhane [6]. La réaction est instantanée à température ambiante, quantitative et donne exclusivement les produits indiqués. Elle est connue comme étant thermodynamiquement favorable puisque tous les lanthanides ont une forte affinité pour les halogénures. Le calcul trouve une énergie de réaction favorable de l'ordre de 80 kcal.mol⁻¹. Cette réaction pourrait passer par un seul état de transition cyclique à quatre chaînons (TS₀ sur la figure 1) au cours duquel l'hydruce passerait du cérium au groupe méthyle pendant que F terminerait lié à Ce. Ce serait donc une métathèse de deux liaisons σ (rupture en une seule étape des liaisons Ce-H et C-F et formation des liaisons Ce-F et C-H). Tout ceci paraît simple et pourrait donc être vrai. Cependant, l'étude théorique de cette réaction d'échange H/F n'est pas en accord avec cette proposition mécanistique qui semble « évidente ». En utilisant des méthodes quantiques appropriées, il apparaît que la réaction d'échange concertée - c'est-à-dire *via* un état de transition unique tel que TS₀ - a une barrière d'énergie élevée incompatible avec les conditions expérimentales. Les calculs proposent un mécanisme en deux étapes dans lequel la première étape est un transfert de proton du fluorométhane vers l'hydruce du cérium (*via* TS₁ sur la figure 1) avec formation d'un intermédiaire INT de type carbénoïde où C et F sont tous les deux liés au métal. Cet intermédiaire évolue vers le fluorure de cérium en éjectant un méthylène, CH₂, qui s'insère dans le dihydrogène pour former le méthane (*via* TS₂). C'est la seconde étape qui a l'état de transition le plus élevé, mais l'énergie de celui-ci est plus basse de 7 kcal.mol⁻¹ que l'état de transition du mécanisme concerté. Est-ce suffisant comme preuve de mécanisme ? Une différence de 7 kcal.mol⁻¹ est importante d'un point de vue chimique (différence de vitesse de l'ordre de 10⁵ à température ambiante), mais relativement modeste pour un calcul théorique et susceptible d'être influencée par le niveau de calcul. La vérification de cette valeur est difficile, puisqu'il n'est pas souvent possible d'avoir des preuves expérimentales directes (caractérisation d'un intermédiaire, obtention de données cinétiques ou réalisation d'un marquage isotopique). Reste la possibilité de proposer des preuves indirectes, le plus aisé étant d'examiner l'impact de modulations simples sur les produits de réaction. Dans le cas présent, le remplacement du fluorométhane (X = F) par un éther

(X = OMe) a permis d'isoler l'intermédiaire INT. Même si une certaine prudence est toujours de mise, la similitude des mécanismes entre ces deux substituants électroniquement proches est raisonnable. D'autant plus qu'un raisonnement fondé sur la structure électronique permet de justifier ce mécanisme en deux étapes : l'interdiction trouvée pour l'étape concertée est associée à la présence d'un groupe alkyle en face du métal. Tout chemin de réaction passant par un état de transition ayant cette caractéristique est défavorable. Cette règle générale se vérifie par exemple pour les réactions de métathèse des alcanes permettant de transformer une paraffine donnée en des homologues inférieurs et supérieurs à température ambiante et pour laquelle il est désormais établi que le mécanisme n'est pas celui de la « métathèse de liaisons σ » [7].

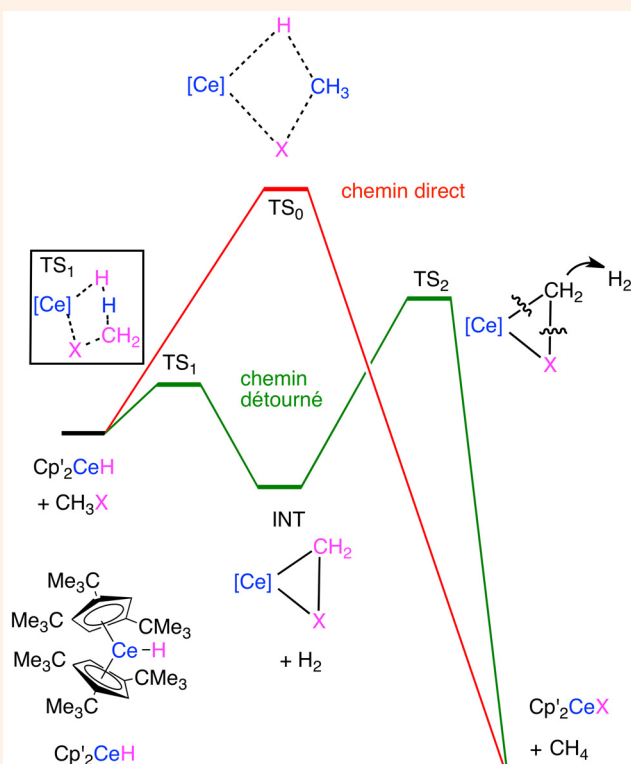


Figure 1 - Une étude théorique montre la préférence pour un mécanisme en deux étapes (vert) devant un mécanisme concerté (rouge). Dans cette réaction, un complexe hydruce de cérium entouré de deux ligands de type cyclopentadiényle, Cp', réagit avec divers X (F, OR) pour échanger H et X sur le cérium et former le méthane. La première étape du mécanisme préféré est un transfert de proton de CH₃X vers l'hydruce de cérium (les atomes pauvres en électrons sont en bleu et ceux riches en électrons en fuchsia).

actuelle garantir une fiabilité systématique avec un coût de calcul accessible à tous les modèles chimiques. En conséquence, le développement de nouvelles méthodes et de logiciels pour les utiliser reste un centre d'intérêt constant pour une partie de la communauté des théoriciens. L'intérêt de cette recherche est également prouvé par l'attribution du prix Nobel en 1998 à John A. Pople pour « son développement de méthodes de calcul en chimie quantique » et Walter Kohn pour « son développement de la théorie de la fonctionnelle de la densité ». Sans détailler, on peut dire qu'il existe deux grandes familles de méthodes de calcul : les méthodes quantiques et les méthodes

classiques. Les méthodes quantiques tiennent compte du fait que les électrons et noyaux qui composent les systèmes chimiques obéissent à l'équation de Schrödinger. Les méthodes classiques considèrent que les atomes constitués de leurs noyaux et électrons obéissent aux lois de la mécanique classique. Comment choisir la bonne méthode parmi la grande diversité (toujours croissante, comme cela est illustré par les articles de ce numéro) des méthodes offertes ? Il n'est pas possible de faire ici un résumé simple de ce problème car le choix de la méthode de calcul est très fortement lié à la nature du problème à étudier. Nous n'évoquerons ici, de façon très brève, que les méthodes adaptées à l'étude des mécanismes de réaction.

Dans une réaction chimique impliquant des ruptures et des formations de liaisons fortes (covalentes ou donneur-accepteur), il est *quasi systématiquement* choisi d'utiliser des méthodes quantiques. Celles-ci se basent sur la description de la distribution du nuage électronique, qui est recalculée à toutes les étapes de la réaction chimique, décrivant ainsi en détail les modulations et/ou transformations électroniques lors de la réaction. L'utilisation d'une approche paramétrique de type champ de forces, qui modélise la distorsion de chaque degré de liberté par une fonction analytique, nécessite le développement d'une version « réactive ». Si cette méthodologie est très utile pour réaliser un nombre élevé de calculs, elle nécessite un investissement initial important dans la paramétrisation qui ne peut être utilisée par la suite que pour une série de réactions similaires. Ainsi, une série de paramètres développée sur des hydrocarbures, et utilisée pour des réactions radicalaires [8] permettra par la suite d'étudier la formation de nanotubes de carbone [9] catalysée par des métaux de transition (Co, Ni et Cu) et de retrouver les résultats expérimentaux, en particulier l'absence d'activation en présence de cuivre. Il a été aussi possible d'analyser les différences existant entre les trois métaux et de fournir un modèle simple de compréhension de l'activation en la liant à la flexibilité des structures contenant Co et Ni. Celle-ci favorise la coordination de nouveaux atomes de carbone et l'extension de la structure graphitique. Si nous avons pris le temps d'exposer cet exemple, qui a recours à une méthodologie qui est loin d'être la plus communément développée, c'est qu'il illustre un des atouts essentiels des approches théoriques : elles permettent d'extraire d'un calcul complexe les composants simples gouvernant la réactivité.

En dehors de ces approches « à façon », la majorité des études théoriques de réactivité se fondent sur des méthodes dites *ab initio*, c'est-à-dire calculant la fonction d'onde sans utiliser de paramètres adaptés⁽²⁾. L'utilisation de ces

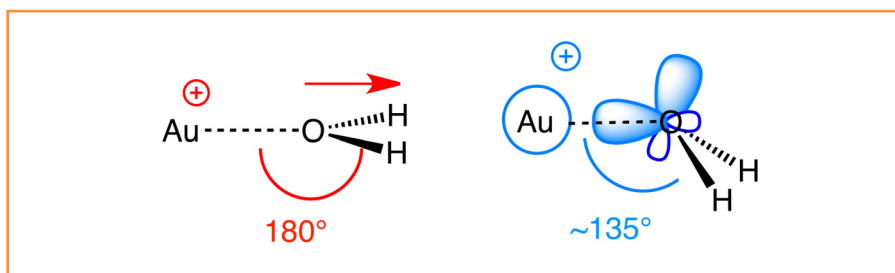


Figure 2 - La bonne méthode pour la bonne géométrie : cas des effets relativistes.

La géométrie de coordination du cation Au^+ à l'eau dépend de la compétition entre contrôle de charge (en rouge) et contrôle orbitalaire (en bleu), par l'intermédiaire de l'orbitale 6s de l'or. Bien que cette orbitale 6s soit de valence, sa position énergétique dépend fortement de la bonne représentation des électrons de cœur, qui peuvent être remplacés par un pseudopotentiel quasi-relativiste, où tous les effets physiques, y compris les effets relativistes qui jouent ici un rôle essentiel, peuvent être reproduits à moindre coût.

méthodes nécessite cependant la réalisation d'un certain nombre de choix stratégiques, qui peuvent sembler, pour le béotien, relever du plus pur jargon : utilisation d'une méthode de la fonctionnelle de la densité (DFT) ou dite « à fonction d'onde », choix des bases pour représenter les orbitales atomiques, des pseudopotentiels pour faciliter le calcul des atomes lourds, les critères de convergence, l'algorithme de calcul, etc. Outre leur nombre, il est parfois difficile de tirer des règles générales pour la détermination des choix stratégiques qui sont les mieux adaptés à un problème donné, et malheureusement, aucun d'entre eux ne peut se targuer d'être universel. La revue de Jeremy N. Harvey sur le sujet décrit la variété des effets qui doivent être représentés de façon équilibrée pour obtenir un résultat correct [10].

Un bon guide pour définir une méthodologie adaptée est, sans surprise, la prise en compte des propriétés physico-chimiques couplée à une connaissance des comportements chimiques des systèmes étudiés. Pour illustrer cela, on peut prendre l'exemple de la représentation du complexe $\text{Au}(\text{H}_2\text{O})^+$ [11a], système qui représente un point de départ pour des études théoriques d'un domaine en plein essor qu'est la catalyse par ce métal. Une structure plane (permettant l'alignement du dipôle avec la charge) et une structure coudée (maximisant les interactions orbitalaires entre le ligand H_2O et les orbitales de valence de l'or) sont en compétition (voir *figure 2*). La préférence pour la structure coudée ne peut être reproduite qu'à un niveau élevé de calcul permettant de modéliser au mieux les électrons de cœur de l'or (dont la grande vitesse et l'énergie d'interaction forte avec le noyau nécessitent d'avoir recours à un formalisme relativiste) [11b]. Le calcul correct étant très lourd, l'astuce du chimiste quanticien est ici de considérer que la chimie du système ne dépend que de façon indirecte des électrons de cœur, et donc d'utiliser un modèle effectif (appelé pseudopotentiel et dans le cas des atomes très lourds pseudopotentiel quasi relativiste) permettant de reproduire la presque totalité des effets physiques⁽³⁾. L'utilisation de ces pseudopotentiels permet ainsi de positionner correctement (ici remonter) le niveau énergétique des orbitales de valence par rapport au calcul où les effets relativistes ne sont pas pris en compte, et de retrouver, par une étude à moindre coût calculatoire, le résultat d'un calcul complet exact à fort coût. Il sera donc possible d'étudier des systèmes plus proches de la réalité expérimentale et d'étudier les facteurs électroniques qui donnent le pouvoir catalytique à l'or [11c].

Dans cet exemple, la comparaison des résultats obtenus avec des méthodes théoriques différentes permet d'analyser les facteurs qui conduisent à un résultat donné. C'est une technique systématiquement utilisée pour comprendre les

effets qui déterminent les divers états électroniques accessibles pour un système chimique. Ce point est crucial dans de nombreux domaines comme le magnétisme moléculaire, sujet cher à Olivier Kahn [12], et de manière générale dans la chimie des métaux de la première période [13]. Elles peuvent également servir à éclairer des effets importants pour le chimiste expérimentateur de synthèse. Si un système chimique est calculé d'une part avec une méthode théorique apte à représenter certains effets comme les effets stériques (c'est le cas des méthodes hybrides mécanique quantique/mécanique moléculaire (QM/MM), sujet développé par ailleurs dans ce numéro, reconnu par le prix Nobel de chimie en 2013) et d'autre part avec une méthode quantique permettant de représenter les partages de densité électronique entre groupe donneur et groupe accepteur, il est possible de séparer qualitativement effets électroniques et effets stériques. Même si cette séparation peut paraître arbitraire pour un théoricien car elle dépend de la méthode numérique utilisée, elle reste très utile pour l'expérimentateur. Cette approche a été utilisée par exemple pour comprendre ce qui détermine les interactions attractives intramoléculaires entre une liaison C-H servant de donneur d'électrons et le centre métallique servant d'acide de Lewis [14a] (liaison connue sous le nom d'agostique pour les aficionados, et reconnue comme cruciale dans l'activation de la liaison C-H [14b]).

Dans l'ensemble, les méthodes quantiques représentent sans difficulté toute interaction forte, mais beaucoup plus mal les interactions faibles comme les interactions de type van der Waals. Or si ces interactions sont faibles et donc négligeables pour un système chimique de petite taille (si d'autres interactions plus fortes existent dans ce système), cela n'est plus le cas lorsque le nombre d'atomes augmente. C'est ainsi que, de manière apparemment paradoxale, des anomalies importantes sont apparues pour des calculs pour lesquels le système théorique était identique aux molécules utilisées dans les expériences. Un exemple représentatif est celui de la formation *in situ* des systèmes réactifs. Les études expérimentales ont montré qu'il est indispensable d'examiner également les étapes d'initiation préalables à la réaction clé quand les réactifs sont introduits sous une forme désactivée et qu'une transformation chimique (souvent de dissociation) est nécessaire pour former l'espèce réactive. Or cette transformation, quoi que simple chimiquement, est difficile à modéliser lorsque les deux espèces chimiques qui se séparent peuvent interagir par une ou des liaisons fortes complétées par un réseau d'interactions faibles, qu'il est indispensable de bien représenter pour trouver des valeurs raisonnables de l'énergie à fournir pour former l'espèce réactive. C'est par exemple le cas pour évaluer l'énergie de coordination d'une phosphine [15], dont la dissociation est la première étape pour la préparation d'un analogue de complexe de métathèse des oléfines (figure 3). Les valeurs calculées peuvent différer de la valeur expérimentale de 100 % avec une méthode et un modèle chimique inappropriés. Ceci explique l'effervescence actuelle dans le développement de méthodes adaptées à l'évaluation des interactions faibles applicables à des systèmes de toutes tailles et de toutes natures [16].

Comment étudier la réactivité ?

La détermination d'un chemin de réaction [3] consiste à trouver les états de transition et les minima (intermédiaires réactionnels) qui vont permettre de passer des réactifs aux produits, en s'assurant que les états de transition et les minima localisés soient bien reliés par un « chemin de réaction »⁽⁴⁾. Or, seule une étude théorique donne accès à la structure géométrique et électronique des états de transition : elle fournit ainsi une compréhension à l'échelle atomique des propriétés des points selles inaccessibles par définition aux méthodes expérimentales. « *La recherche de l'état de transition est un art* », disait Feliu Maseras (ICIQ, Tarragone, Espagne) au cours d'une discussion, qui demande persévérance et intuition chimique. L'absence d'un état de transition peut aussi bien signifier que le chemin de réaction envisagé est impossible, que l'algorithme utilisé pour la localisation est inadapté ou que l'exploration de la surface de potentiel a été trop limitée. Les difficultés de localisation d'un état de transition augmentent avec le nombre d'atomes et surtout la flexibilité de certains groupes chimiques car des modifications importantes de la structure n'ont que peu de conséquence énergétique. L'introduction dans les calculs de groupes chimiques réellement utilisés dans les expériences peut donc rendre particulièrement ardues les recherches d'état de transition.

Ces difficultés ont encouragé les développeurs à trouver de nouvelles méthodes de recherche des états de transition. Dans le cadre de l'exploration de la surface d'énergie potentielle, approches utilisées de façon dominante actuellement, une solution a récemment été proposée en mettant en place une recherche automatisée d'état de transition [17]. Cette méthode, appelée AFIR (pour « automatic force induced reaction »), permet une exploration plus systématique des arrangements possibles. Elle devient essentielle dans la détermination du mécanisme de réactions multicomposantes, pour lesquelles de nombreux arrangements de différents réactifs doivent être envisagés. Elle a en particulier montré toute son efficacité dans l'étude de réactions comme celle

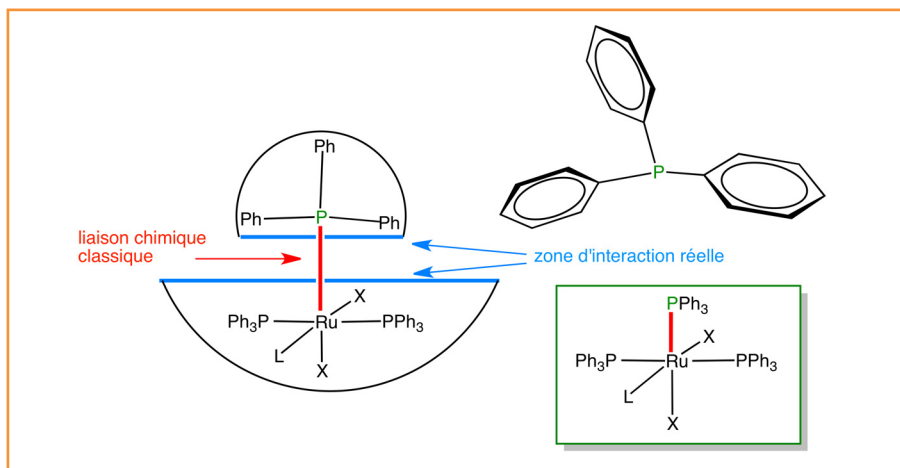


Figure 3 - Le calcul de l'énergie nécessaire pour séparer deux groupes chimiques doit tenir compte de l'interaction forte et des interactions faibles.

Dans le complexe décrit à droite, le métal, Ru, est lié à la phosphine par une liaison chimique forte Ru-P (trait rouge). Pour de nombreux modèles de phosphine utilisés dans les calculs, seule cette interaction existe. Pour une phosphine comme PPh₃ qui peut « s'étendre » loin de l'atome de phosphore et qui a des groupes chimiques (C₆H₅) très influencés par toute interaction, on ne peut se contenter de l'interaction Ru-P. Des interactions faibles se développent entre tous les groupes chimiques du complexe (qui possède aussi deux groupes PPh₃) du bas et la phosphine du haut, représentées par les traits bleus entre les deux demi-sphères symbolisant les zones où les atomes de chacune d'entre elles sont proches. Les négliger dans le calcul de l'énergie nécessaire pour éloigner les deux demi-sphères, c'est-à-dire pour séparer PPh₃ du reste de la molécule, conduit à des erreurs numériques importantes.

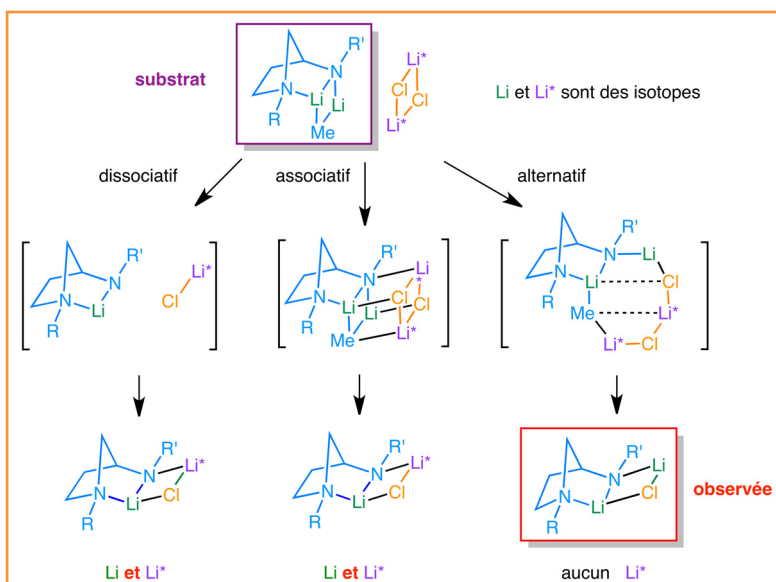


Figure 4 - Aller au-delà de l'imagination pour proposer un mécanisme de réaction. Les réactions d'échanges dans les agrégats lithiés sont en général considérées comme rapides et peu sélectives. Dans le cas proposé ici, un échange entre Me et Cl est observé entre le substrat (cadre prune) et le produit (cadre rouge), alors que les cations Li ne s'échangent pas (résultat d'un marquage isotopique utilisant du Me^6Li (Li vert) et du chlorure de Li^7 , noté Li^* et coloré en prune, structure encadrée en rouge). Les mécanismes considérés classiquement, dissociatif (à gauche) ou associatif (au centre), ne permettent pas de comprendre cette sélectivité. Un calcul de dynamique moléculaire a permis de proposer un mécanisme associatif alternatif ne passant pas par une structure cubique (au centre), mais par une structure plane (à droite), dont le réarrangement dissociatif (selon les pointillés, le seul chemin de sortie envisageable pour conduire au produit d'échange) permet de justifier l'absence d'incorporation de Li^* .

de Passerini ($\text{H}_2\text{CO} + \text{HCO}_2\text{H} + \text{HCN}$), qui est une réaction associative pour laquelle les états de transition nécessitent non seulement la création de liaisons au sein d'un groupe de trois partenaires, mais également l'assistance par une molécule supplémentaire d'acide HCO_2H [18].

Il y a aussi des réactions où il est fréquent de ne pas obtenir d'état de transition. C'est le cas des réactions d'addition, pour lesquelles la vitesse de réaction est associée à l'orientation des réactifs lors de l'approche (paramètres entropiques) et non à la rupture ou à la formation des liaisons (paramètres énergétiques proches des paramètres enthalpiques). Dans ce cas, une approche alternative est d'avoir recours à des méthodes de dynamique moléculaire. Ces méthodes, fondées sur la représentation des mouvements de la molécule, permettent *a priori* (si la durée de simulation est assez longue) de « visiter » toutes les structures accessibles à la température donnée. Ainsi, si les barrières de rotation sont suffisamment faibles, le chemin calculé prendra en compte les différentes conformations, en les pondérant statistiquement. Un autre atout de ces méthodes réside dans leur capacité à étudier la réactivité d'un système sans avoir à proposer une structure pour l'état de transition, n'explorant ainsi que les possibilités mécanistiques construites à partir de l'intuition du chimiste. C'est ainsi qu'elles ont permis de proposer un mécanisme d'échange du ligand méthyle par un ligand chlorure (voir *figure 4*) dans des dimères organolithiés [19]. Les résultats du marquage isotopique des cations lithium (utilisant ^6Li et ^7Li) conduisent, dans ces systèmes, à un résultat incompatible avec les deux mécanismes de réaction couramment envisagés, l'un dissociatif ou l'autre associatif en passant par un intermédiaire réactionnel tétramérique et cubique. Un calcul de dynamique moléculaire a permis de proposer un mécanisme alternatif faisant intervenir une structure intermédiaire tétramérique mais plane, dont on peut montrer qu'elle est énergétiquement défavorisée

mais entropiquement favorable. Une telle compétition ne peut en effet être modélisée efficacement que par des méthodes de dynamique moléculaire (voir *encadré 2* pour une discussion de la modélisation de la température). Ces approches dynamiques sont amenées à se développer car elles ne sont accessibles aujourd'hui que pour des systèmes relativement simples.

D'autre part, une étude théorique peut être entreprise sans difficulté de principe pour un mécanisme de réaction multi-étapes. Elle peut donc aider à la détermination de l'étape cinétiquement favorable en caractérisant l'espèce chimique de plus basse énergie et l'état de transition d'énergie la plus haute (voir *encadré 2*). Par ailleurs, outre la voie de réaction principale, il est parfois indispensable d'examiner les voies de réaction vers les produits secondaires pour répondre aux questions de l'expérimentateur, qui cherche en général la meilleure sélectivité. Dans le cas d'une réaction catalytique, les réactions secondaires peuvent être associées également à la désactivation du catalyseur. Il faut donc identifier ces voies et rechercher comment les rendre les plus défavorables possibles tout en s'assurant que la voie réactive principale reste la plus favorable possible. On peut ainsi contribuer, par le calcul, au « design » de catalyseurs, comme cela est illustré dans le cas de la métathèse des oléfines [20] dans l'*encadré 3*. Notons qu'il peut être

Encadré 2

Du calcul à l'expérience : le lien entre les données micro- et macroscopiques

Pendant de nombreuses années, les chimistes quanticiens ont eu comme souci principal, si ce n'est unique, d'obtenir des énergies électroniques et de trouver des géométries raisonnables pour les espèces chimiques (minima et états de transition). Pour cela, ils se sont satisfaits d'un calcul de l'énergie électronique dont les variations ont été identifiées à celles de l'énergie d'activation d'Arrhenius. Cette approche était suffisante, à condition de se limiter à l'étude de tendances (voir *encadré 3*) ou à des étapes monomoléculaires des mécanismes de réaction. Les progrès réalisés par cette approche permettent désormais de la dépasser, et la prochaine étape pour le quanticien est la prise en compte adaptée des effets d'agitation thermique, et tout particulièrement des paramètres entropiques. Il est instructif à ce titre de lire comment relier les chemins de réaction catalytique calculés à la cinétique expérimentale de celle-ci [21].

La représentation de la température est particulièrement ardue mais d'autant plus indispensable en milieu solvaté, comme cela est illustré dans l'étude théorique faisant suite à des études expérimentales de l'agrégation de MeLi dans des solvants coordonnant comme le THF [22]. Ainsi, loin de conduire à une diminution du nombre d'entités dans le système comme le laisserait envisager la simple équation d'agrégation $2 \text{MeLi} \rightarrow (\text{MeLi})_2$, la présence de molécules de solvant coordonnées au lithium (par exemple pour conduire à un lithium tétracoordiné) conduit à une « augmentation du désordre » lors de la dimérisation qui serait, par exemple, plus exactement modélisée par : $2 \text{MeLi}(\text{THF})_3 \rightarrow (\text{MeLi})_2(\text{THF})_4 + 2 \text{THF}$. La représentation complète de ces effets pour atteindre des constantes d'équilibres comparables aux données expérimentales nécessite alors de prendre en compte :

- l'entropie, par un traitement statistique approché des degrés de liberté du système ;
- la solvation, par l'inclusion de molécules de solvant représentées explicitement dans le calcul afin de prendre en compte correctement leur énergie de coordination au métal ;
- dans certains cas, les effets diélectriques associés au continuum de solvation.

Un tel protocole permet de mettre en évidence les changements d'espèces prédominantes en solution en fonction de la température. Reste néanmoins que le caractère quantitatif et prédictif de tels protocoles est fortement diminué par sa lourdeur et par le manque de robustesse des approximations statistiques sous-jacentes au calcul de l'entropie dans les méthodes actuelles.

Encadré 3

Comparer des systèmes : la façon la plus fiable d'accéder à des mécanismes

Comparer des systèmes différents est la façon la plus sûre d'étudier des mécanismes de réaction. En effet, pour des systèmes semblables, il est raisonnable de penser que les « erreurs » provenant du modèle et de la méthode de calcul sont analogues. Les comparaisons entre systèmes sont donc plus fiables et peuvent donner plus aisément des suggestions pour les expérimentateurs. Par exemple, il a été possible de proposer des catalyseurs plus efficaces pour la métathèse des oléfines [25] (figure 5) ou des solutions pour favoriser une étape clé de la formation de liaison C-C dans la chimie du palladium [26] (on pourra également examiner le cas de la figure 7, p. 90). Il est plus difficile mais désormais possible de comparer des systèmes de charges différentes. Il faut alors être sûr que les systèmes chargés sont correctement représentés. Il a été ainsi possible de montrer que les réactions de formation de liaison carbone-carbone dans un mécanisme de Heck sont plus favorables avec un système anionique de type $\text{Pd}^0\text{L}_2\text{Cl}^-$ qu'avec un système neutre Pd^0L_2 . L'étude théorique a aussi montré comment l'anion Cl^- reste dans le voisinage du complexe pendant toute la réaction permettant ainsi une régénération plus facile du catalyseur [23].

La comparaison entre divers systèmes est une façon évidente d'accéder à l'information, aussi bien dans le domaine expérimental que dans le domaine théorique. Dans le domaine expérimental, on trouve souvent l'information sous forme de recherche de corrélations. On cherche ainsi à relier une vitesse de réaction à des facteurs très divers caractérisant les divers composés chimiques (acidité, basicité, affinité électronique, etc.). Dans le domaine théorique, la méthode d'approche est similaire. Il existe des limitations dans les deux domaines. Dans le domaine expérimental, il faut pouvoir synthétiser les espèces. Dans le domaine théorique, le champ de variation est limité par la difficulté de calculer des systèmes de grandes tailles proches de ceux utilisés expérimentalement. Comme exemple, considérons la question importante de la sélectivité d'une liaison C-H à activer dans une molécule organique. Il est fréquent d'entendre que la préférence va à la liaison C-H la plus faible. Cette assertion sous-entend, en fait, un mécanisme de cassure en deux radicaux. Or, il a été établi expérimentalement qu'un métal de transition s'insère préférentiellement dans la liaison C-H la plus forte. Cette sélectivité n'est pas un paradoxe car la thermodynamique de réaction dépend autant des réactifs (espèces organiques) que des produits (espèces organométalliques). Il « suffirait » donc de connaître les forces de liaisons entre un métal et un groupe chimique. Le problème est que la détermination expérimentale des énergies de liaison dans des composés organométalliques est difficile et peu précise quand elle existe. Il n'était simplement pas

possible d'établir la généralité de ce résultat obtenu par l'étude de deux espèces organométalliques et d'un nombre réduit de substrats organiques. L'approche théorique a permis de généraliser cette observation dont les aspects quantitatifs ont été validés par des études expérimentales ultérieures [27].

Lorsque l'objectif majeur de l'étude mécanistique est le développement de catalyseurs plus efficaces, l'usage de comparaison peut même remplacer le calcul de chemins de réaction. Ainsi, le calcul d'indicateurs liés aux réactifs ou aux intermédiaires de la réaction, corrélés aux données cinétiques expérimentales sur quelques données de référence, peut servir pour faire évoluer les structures des catalyseurs. C'est la base des approches quantitatives de relation structure-réactivité (« quantitative structure-activity relationship », QSAR) : il a par exemple été possible, dans une série de pyridines diversement substituées, de choisir celle qui est le meilleur catalyseur pour des réactions d'acylations organocatalysées [28]. Il est cependant intéressant de noter [28a] que ce type d'approche reste limité au cas où les changements effectués ne modifient pas l'étape cinétiquement déterminante, cas pour lequel le calcul complet de mécanisme reste la seule solution.

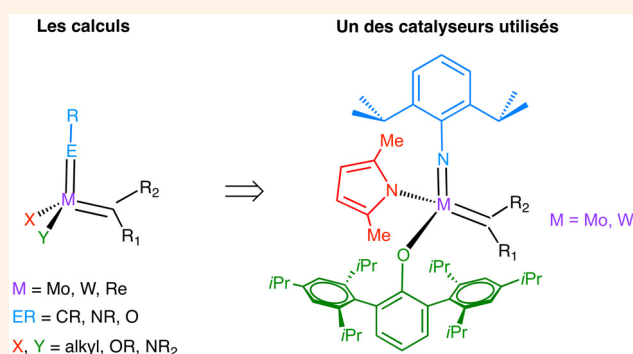


Figure 5 - Du calcul à un catalyseur performant et sélectif.

Dans le cas du catalyseur de métathèse de cette figure, les études théoriques ont conduit à étudier le métal et tous les ligands colorés, ER, X et Y, le groupe en noir étant imposé par la réaction elle-même. En combinant une étude de la voie réactive (à favoriser) et des voies secondaires (à défavoriser) pour l'ensemble de ces ligands et en analysant les origines des effets, il est possible de définir les caractéristiques chimiques à retenir pour M, ER, X et Y [20, 25a]. Ces études ont conduit les groupes de Richard R. Schrock et Amir Hoveyda à proposer des catalyseurs efficaces et surtout permettant de faire de la synthèse énantiosélective avec des excès énantiomériques étonnamment élevés [25b].

ingrat d'entreprendre l'étude de chemins secondaires car ils peuvent être très divers et avoir des barrières d'énergie très variables. Tous les chemins secondaires sont *a priori* moins favorables que le chemin réactif désiré, ce qui n'apporte que peu d'information sur la gamme d'énergie à examiner. Où s'arrêter dans la recherche de ces voies de réactions secondaires ? Il n'y a pas de réponse générale et l'examen systématique des réactions probables dans le milieu expérimental étudié est le meilleur guide.

Quel modèle du système chimique utiliser ?

Identification du système

Il peut sembler banal de rappeler qu'un calcul théorique nécessite de reproduire de façon explicite les groupes chimiques impliqués dans la réaction et donc, en d'autres

termes, que la nature chimique des substrats, des réactifs et des catalyseurs doit être connue à l'échelle atomique. Mais si cela ne pose que rarement un problème pour les systèmes organiques, cela peut devenir un vrai casse-tête pour tout système contenant un métal entouré d'un ensemble de groupes chimiques interagissant avec lui. En effet, dans de nombreux complexes contenant des métaux de transition et donc dans de nombreux catalyseurs homogènes, des échanges peuvent se produire entre les ligands liés au métal et les espèces chimiques présentes dans le milieu réactionnel ayant le potentiel de devenir un ligand. En d'autres termes, l'espèce chimique contenant le métal qui a été introduite est dans de nombreux cas différente de l'espèce active et l'identité des réactants n'est pas connue au niveau moléculaire. C'est en particulier le cas des catalyseurs au palladium, dont l'importance pour la formation de liaison C-C a été reconnue par l'attribution du prix Nobel en 2010 à Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi et Akira Suzuki. De très nombreuses études ont été consacrées à l'identification de l'espèce active. Celles-ci

peuvent être ardues comme le révèlent les études de Christian Amatore et Anny Jutand, qui n'ont pu faire que récemment l'objet d'une modélisation réalisée par Sason Shaik *et coll.* [23], présentée plus en détail dans l'*encadré 3*. En fait, presque toute la chimie du palladium, et en particulier le rôle de celui-ci dans l'activation de liaison et le couplage de groupes chimiques, est un défi pour la modélisation car elle nécessite de tester un grand nombre de composés du palladium et peut paraître décourageante. L'étude de la décarboxylation et d'un couplage C-C par un catalyseur du palladium donne une petite idée de l'ampleur du travail à entreprendre [24] : le mécanisme est étudié du point de vue des effets de sel, de la nature des ligands ancillaires, des substrats et du métal, nécessitant de recommencer 23 fois le calcul des quatre étapes ! Pour l'instant, il existe peu d'alternatives et en tout cas, il n'est pas possible de faire abstraction des ligands et de faire des calculs, même de haute précision, sur le métal nu.

Après cet aspect rébarbatif, il est particulièrement satisfaisant de noter que les études théoriques ont joué un rôle essentiel dans la découverte et la compréhension de ce que l'on appelle les ligands non innocents [29]. Jusqu'à encore récemment, les ligands étaient considérés comme des entités relativement inertes dont le rôle était de stabiliser la coordination du métal, et par exemple d'empêcher un catalyseur de se décomposer et de perdre son activité. Depuis peu de temps, il est apparu que le ligand lui-même peut intervenir dans la réaction chimique. Il devient donc essentiel de comprendre la grande diversité de ce que peut faire un ligand dans la sphère de coordination d'un métal car l'enjeu est la découverte de nouveaux catalyseurs et de nouveaux mécanismes. Pour illustrer notre propos, le système de la *figure 6* est particulièrement représentatif. Alors que l'activation d'une liaison était en général considérée provoquée par le métal de transition, il a été montré par une étude théorique que l'activation de la liaison C-F par un complexe diphosphine du platine implique directement la phosphine. Le ligand phosphine stabilise l'ion fluor par formation d'un intermédiaire de type métallophosphorane avant que l'ion fluorure soit transféré

sur le platine dans le produit final [30]. Ce mécanisme sans précédent, proposé par une étude théorique, a été validé par une étude de la réactivité de métallophosphoranes analogues. Sans un calcul théorique, un tel mécanisme n'aurait pu être envisagé. Les études théoriques auront certainement un rôle clé à jouer dans la compréhension des réactions auxquelles participent des ligands non innocents car il s'agira de découvrir des mécanismes nouveaux n'ayant pas ou peu de précédents et qui ne peuvent donc être établis sur la base des connaissances passées.

Ces succès ne peuvent masquer les difficultés rencontrées pour établir la nature des espèces réactives dans le cas de formation d'agrégats par exemple, comme dans la chimie des organolithiens, pour lesquels le solvant joue un rôle primordial (voir *encadré 2*). Dans ce cadre, une étude théorique sera d'autant plus significative qu'elle sera associée à d'autres méthodes physico-chimiques de caractérisation *in situ*.

Représentation du système

Les capacités des ordinateurs augmentant très rapidement, il serait donc tentant de représenter les espèces chimiques dans leur intégralité. Cependant, en raison en particulier de la difficulté de connaître les conformations de systèmes chimiques de grande taille, des simplifications de groupes chimiques sont souvent réalisées. Pour ce faire, préserver la nature et le sens chimique est une règle générale évidente : pour modéliser O^tBu , on peut envisager OMe, mais pas OH. Cependant, la simplification de ligands supprime une partie des effets, dont l'ampleur est difficile à connaître. Cela ne veut pas dire que les calculs réalisés avec des modèles simples sont à rejeter. Le cas de l'évolution de la représentation des ligands phosphines sur quelques décades est particulièrement représentatif. Originellement, toutes les phosphines étaient représentées par PH_3 , ce qui n'a pas empêché des succès réels comme la détermination du cycle catalytique de l'hydrogénation des oléfines par le complexe de Wilkinson, qui est en fait la première étude avec

des méthodes quantiques de type *ab initio* d'un cycle catalytique [31]. En dépit de la simplicité du modèle et du choix de la méthode théorique⁽⁵⁾, le mécanisme proposé est correct. À ce jour, il est possible de calculer des sélectivités de réaction déterminées par la nature des phosphines sur le palladium et d'obtenir un excellent accord avec les résultats, révélant ainsi l'origine de la sélectivité (voir *figure 7*) [32].

Introduire l'environnement réactionnel

La détermination des mécanismes en localisant intermédiaires réactionnels et états de transition conduit à identifier les réactifs et les substrats en faisant abstraction des autres éléments du milieu réactionnel. Si nous avons déjà évoqué le rôle du solvant en tant que partenaire ou écran dans une réaction (voir *encadré 2*), nous n'avons pas encore abordé le cas où l'environnement influence directement le cours d'une réaction. C'est le cas en particulier lorsque la réactivité est attribuée à des espèces chargées, le contre-ion étant

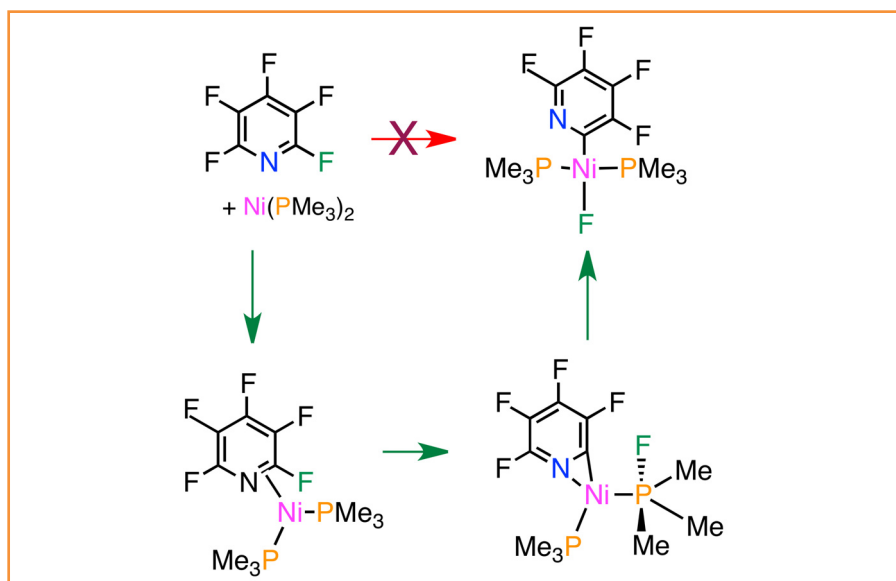


Figure 6 - Un ligand pas vraiment innocent.

Dans cette réaction, la liaison C-F est cassée et les groupes fluoropyridyle et fluorure sont liés au nickel. L'addition oxydante sur le nickel ne peut donner que le fluoropyridyle et le fluorure en cis. Un chemin de réaction plus favorable fait intervenir le groupe phosphine pour « emprunter » le fluorure avant de le « restituer » au nickel. Ce mécanisme original se retrouve en chimie du platine mais dans ce cas, l'addition oxydante et la réaction assistée par la phosphine sont toutes les deux observées.

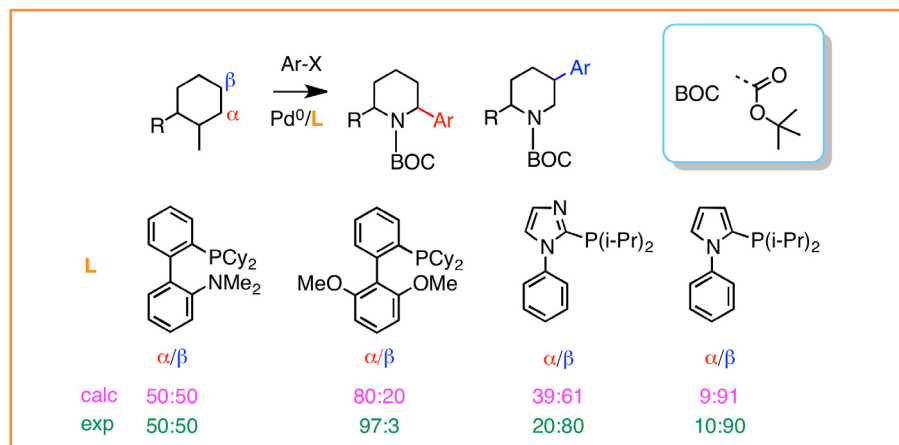


Figure 7 - Peut-on faire confiance à des différences d'énergie d'activation de moins de 1,5 kcal/mol⁻¹ ?

Cette étude quantique d'une réaction de couplage reproduit remarquablement les sélectivités expérimentales d'une réaction entre des réactifs et un substrat ayant tous un nombre respectable d'atomes. Même si cette étude se place dans le cas favorable d'une étude de systèmes semblables, la reproduction de sélectivité basée sur des différences d'énergie de l'ordre de 0,1 kcal.mol⁻¹ entre systèmes ne différant que par la nature d'un ligand valide sans aucun doute le mécanisme et l'analyse qui en est effectuée. Cette étude relève aussi de la problématique développée dans l'encadré 3 (p. 88).

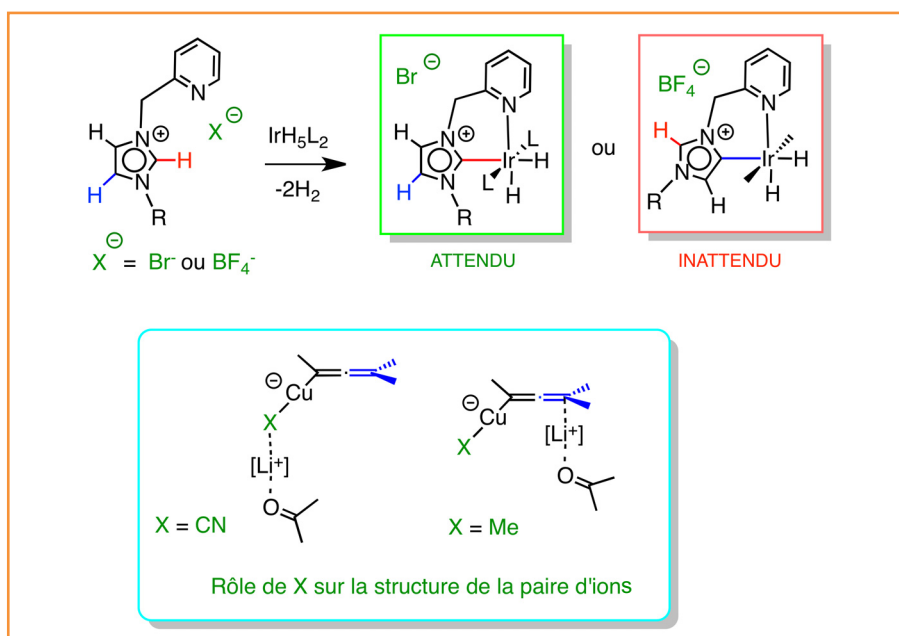


Figure 8 - L'étude théorique à la rescousse de résultats incompris et surprenants.

Dans le cas du haut, l'activation de la liaison C-H bleue donnant le produit inattendu (encadré saumon) n'aurait jamais dû être observée sur des bases thermodynamiques. Le calcul montre qu'il s'agit d'une sélectivité de nature cinétique et que le contre-ion anionique est impliqué dans les états de transition d'activation dans l'activation des liaisons C-H rouge et bleue et en détermine donc les énergies. Dans le cas du bas, la sélectivité expérimentale est déterminée par la façon dont le contre-ion cationique interagit avec le cuprate allénique : un substituant cyano très riche en électrons attire le cation Li⁺, alors qu'un substituant méthyle plus pauvre laisse le cation se coordonner aux doubles liaisons de l'allényle.

considéré comme ne jouant qu'un second rôle de neutralisation de la charge. L'utilisation en chimie quantique d'un modèle « molécule isolée » a conduit à ne considérer que le système réactif chargé, puisqu'introduire deux charges séparées sans inclure l'écrantage du solvant peut être une solution pire que de le négliger.

Cette approximation ferme la porte à l'étude de la sélectivité induite par les contre-ions. Il est possible de l'ouvrir et de rendre leur représentation accessible à la modélisation, à condition de prendre les précautions et de s'en donner les moyens. Dans certains cas, la nécessité de cette prise en compte peut être directement déduite des résultats

expérimentaux. Examinons le cas de la déprotonation de l'ion pyrazolium : les connaissances chimiques et les données issues des calculs convergent pour proposer que la déprotonation ne devrait être possible que sur un seul type de liaison C-H (voir figure 8), conduisant à la formation du carbène le plus stable (celui dérivé de l'activation de la liaison C-H en rouge). Or les études expérimentales montrent une dépendance du site de déprotonation en fonction de la nature du contre-ion utilisé, la sélectivité étant d'origine cinétique et non thermodynamique. La modélisation passe donc nécessairement par la localisation d'états de transition incluant le substrat (le pyrazolium), le complexe métallique qui joue le rôle de base et de stabilisant du carbène formé et les différents contre-ions (BF₄⁻ ou Br⁻), augmentant significativement la taille du système et le nombre de degrés de liberté à inclure. Le calcul révèle ainsi que le meilleur état de transition dépend de la nature du contre-ion, qui reste toujours dans le voisinage d'une liaison C-H du substrat et qui, suivant sa nature, peut ou non s'approcher du métal. Une compétition délicate entre attraction électrostatique et effets stériques associant le contre-ion détermine la sélectivité [33].

Dans d'autres cas plus délicats, le rôle actif du contre-ion ne peut être déduit directement du corpus expérimental. Ainsi, la différence de sélectivité entre l'addition d'un aldéhyde sur cuprates alléniques substitués par des groupes cyano ou méthyle s'est avérée associée au positionnement spatial du contre-ion lithium par rapport à ces réactifs anioniques (voir figure 8) [34]. Les tentatives de modélisation en absence de contre-ion lithium ne permettent pas de reproduire la sélectivité expérimentale, les ligands méthyle et cyano ne justifiant pas à eux seuls une différenciation suffisante des propriétés des organocuprates. C'est dans la différence d'interaction du « lithium spectateur » avec ces ligands que réside l'induction de sélectivité. L'importance du contre-ion ne peut alors être vérifiée expérimentalement que de façon indirecte, par la chute de sélectivité ou de rendement lors de l'introduction de chélatants du contre-ion.

Ces exemples illustrent l'importance de la prise en compte, et donc de la détermination, de l'ensemble des partenaires déterminant réactivité et sélectivité. *A contrario*, lorsqu'apparaît un écart entre prédiction théorique et données expérimentales, la fiabilité actuelle des méthodes de calcul permet de suggérer qu'il est nécessaire de prendre en compte des espèces chimiques supplémentaires comme partenaires-clés de la réaction.

Conclusion

Nous avons présenté ici une sélection infinitésimale (et, nous en sommes conscientes, partielle) de la masse impressionnante d'études quantiques consacrées à la détermination

de mécanismes de réaction. Ce parcours, partiellement historique, révèle ainsi l'évolution extrêmement rapide du choix des modélisations qui ont pu être menées. Cette thématique, initialement limitée à la mise en place de modèles qualitatifs et phénoménologiques, a pu évoluer vers une représentation quantitative des paramètres thermodynamiques et cinétiques. Grâce aux évolutions matérielles et logicielles, elle a gagné en exactitude et a permis de modéliser des systèmes de plus en plus complexes. Nous avons essayé de montrer qu'il ne faut probablement pas aller vers la réalisation d'un calcul pour chaque système ou vers la prise en compte systématique de tous les éléments constitutifs de l'environnement chimique. Le raisonnement chimique restera au cœur de la mise en place et de l'interprétation de cette thématique, dans les choix méthodologiques et stratégiques réalisés. L'étude théorique des mécanismes de réaction atteindra sa plus grande efficacité dans le cadre d'un dialogue soutenu avec l'expérience, permettant de réaliser les choix sur une base rationnelle.

En conclusion, l'impact d'une modélisation théorique est le plus souvent lié à la façon dont elle fait évoluer et avancer les concepts mécanistiques (avec l'aide des méthodes d'interprétation disponibles) plus qu'à la précision des résultats numériques obtenus. Ceci permet à de nombreuses études théoriques anciennes de rester pertinentes, et de comprendre le rôle prépondérant que jouent les études de Roald Hoffmann dans l'enseignement actuel de la chimie. *In fine*, cette thématique évolue très rapidement et répond aux défis des expérimentateurs par une constante amélioration de la prise en compte de la réalité expérimentale et des méthodologies théoriques pour la représenter. À ce titre, les chercheurs impliqués dans cette recherche doivent connaître autant les avancées dans les méthodes de calcul que les défis expérimentaux.

Notes et références

- Une recherche sur *ISI Web of Science* conduit à plus de 25 000 citations sur les sujets « organometallic, metal complex » et études théoriques, 11 000 d'entre elles intégrant les idées mécanismes et réactivité.
- Le caractère *ab initio* est parfois dénié à certaines DFT dont la « fonctionnelle » introduit des paramètres empiriques. Néanmoins, ce paramètre ne variant pas avec le système chimique, cette dénomination reste le plus souvent employée pour toutes les DFT.
- Cette méthode, suffisante pour décrire les transformations chimiques dans la plupart des cas, doit être dépassée pour l'étude des propriétés spectroscopiques.
- Ce chemin, qui est celui de plus basse énergie reliant réactif et produit, est appelé « coordonnée de réaction » et peut être obtenu par la méthode IRC (pour « intrinsic reaction coordinate »).
- Méthode Hartree-Fock, avec des bases plutôt réduites pour décrire les atomes.
- Hoffmann R., Woodward R.B., Conservation of orbital symmetry, *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, p. 17.
- a) Fukui K., The role of frontier orbitals in chemical reactions, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, p. 801 ; b) Hoffmann R., Building bridges between inorganic and organic chemistry, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1982**, *21*, p. 711 ; c) Pople J.A., Quantum chemical models, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, p. 1894.
- Chéron N., Le Maréchal J.-F., Fleurat-Lessard P., La recherche de mécanismes en chimie théorique, *L'Act. Chim.*, **2013**, 375-376, p. 91.
- Boutin A., Vuilleumier R., De Boltzmann aux expériences *in silico*, *L'Act. Chim.*, **2011**, 353-354, p. 61.
- Chevreau H., Fuster F., Silvi B., La liaison chimique : mythe ou réalité ? Les méthodes topologiques de description de la liaison, *L'Act. Chim.*, **2001**, *240*, p. 15.
- Werkema E.L., Messines E., Perrin L., Maron L., Eisenstein O., Andersen R.A., Hydrogen for fluorine exchange in CH_4 - F_x by monomeric $[\text{1,2,4}-(\text{Me}_3\text{C})_3\text{C}_5\text{H}_2]_2\text{CeH}$: Experimental and computational studies, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, p. 7781.
- Basset J.-M., Copéret C., Soulivong D., Taoufik M., Thivolle Cazat J., Metathesis of alkanes and related reactions, *Acc. Chem. Res.*, **2010**, *43*, p. 323.
- van Duin A.C.T., Dasgupta S., Lorant F., Goddard W.A., ReaxFF: A reactive force field for hydrocarbon, *J. Phys. Chem. A*, **2001**, *105*, p. 9396.
- Nielson K.D., van Duin A.C.T., Oxgaard J., Deng W.Q., Goddard W.A., Development of the ReaxFF reactive force field for describing transition metal catalyzed reactions, with application to the initial stages of the catalytic formation of carbon nanotubes, *J. Phys. Chem. A*, **2005**, *109*, p. 493.
- Harvey J.N., On the accuracy of density functional theory in transition metal chemistry, *Ann. Rep. Prog. Chem. Sect. C*, **2006**, *102*, p. 203.
- a) Gourlaouen C., Piquemal J.-P., Saue T., Parisel O., Revisiting the geometry of $\text{nd}^{10}(\text{n}+1)\text{s}^0 [\text{M}(\text{H}_2\text{O})]^{p+}$ complexes using four-component relativistic DFT calculations and scalar relativistic correlated CSOV decompositions ($\text{M}^{p+} = \text{Cu}^+, \text{Zn}^{2+}, \text{Ag}^+, \text{Cd}^{2+}, \text{Au}^+, \text{Hg}^{2+}$), *J. Comput. Chem.*, **2006**, *27*, p. 142 ; b) Vallet V., Chimie quantique et relativité. Exploration des propriétés physiques et chimiques des complexes d'atomes lourds, *L'Act. Chim.*, **2003**, *260*, p. 3 ; c) Pempointner M., Hashmi A.S.K., Fully relativistic, comparative investigation of gold and platinum alkyne complexes of relevance for the catalysis of nucleophilic additions to alkynes, *J. Chem. Theory Comp.*, **2009**, *10*, p. 2717.
- a) Verdaguer M., Magnétisme moléculaire, *L'Act. Chim.*, **2001**, *243*, p. 9 ; b) Launay J.-P., Verdaguer M., *Electrons in Molecules: from Basic Principles to Molecular Electronics*, Oxford University Press, **2013**.
- a) Pouchard M., Doumerc J.P., Villesuzanne A., L'importance des phénomènes de corrélation et d'échange en chimie inorganique des éléments de transition, *L'Act. Chim.*, **2005**, *207*, p. 28 ; b) Duboc C., Collomb M.-N., Détermination des propriétés électroniques des complexes du manganèse. Spectroscopie de résonance paramagnétique électronique et calculs théoriques : une combinaison gagnante, *L'Act. Chim.*, **2009**, *326*, p. 19.
- a) Cooper A.C., Clot E., Huffman J.C., Streib W.E., Maseras F., Eisenstein O., Caulton K.G., Computational and experimental test of steric influence on agostic interactions: a homologous series for Ir(III), *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 97 ; b) Balcells D., Clot E., Eisenstein O., C-H bond activation in transition metal species from a computational perspective, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, p. 749.
- Sieffert N., Bühl M., Non covalent interactions in a transition metal triphenylphosphine complex: a density functional case study, *Inorg. Chem.*, **2009**, *48*, p. 4622.
- a) Xu X., Alecu I.M., Truhlar D.G., How well can modern density functionals predict distances at transition states?, *J. Chem. Theory Comp.*, **2011**, *7*, p. 1667 ; b) Zhao Y., Truhlar D.G., Applications and validations of the Minnesota density functionals, *Chem. Phys. Lett.*, **2011**, *502*, p. 1 ; c) Seth M., Ziegler T., Steinmetz M., Grimme S., Modeling transition metal reactions with range separated functionals, *J. Chem. Theory Comp.*, **2013**, *9*, p. 2286.
- Maeda S., Morokuma K., A systematic method for locating transition structures of $\text{A} + \text{B} \rightarrow \text{X}$ type reactions, *J. Chem. Phys.*, **2010**, *132*, p. 241102.
- Maeda S., Komagawa S., Uchiyama M., Morokuma K., Finding reaction pathways for multicomponent reactions: Passerini reaction is a four component reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, p. 644.
- Paté F., Gérard H., Oulyadi H., de la Lande A., Harrison-Marchand A., Parisel O., Maddaluno J., Shuffling lithiated mixed aggregates: NMR and Car-Parrinello molecular dynamics reveal an unexpected associative pathway, *Chem. Commun.*, **2009**, p. 319.
- Solans-Monfort X., Copéret C., Eisenstein O., Shutting down secondary reaction pathways: the essential role of the pyrrolyl ligand in improving silica $\text{d}^0\text{-ML}_4$ alkene metathesis catalyst from DFT calculations, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, p. 7750.
- Kozuch S., Shaik S., How to conceptualize catalytic cycles? The energetic span model, *Acc. Chem. Res.*, **2011**, *44*, p. 101.
- Pratt L.M., Truhlar D.G., Cramer C.J., Kass S.R., Thompson J.D., Xidos J.D., Aggregation of alkylolithiums in tetrahydrofuran, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, p. 2962.
- Kozuch S., Amatore C., Jutand A., Shaik S., What makes for a good catalytic cycle? A theoretical study of the role of anionic Pd(0) complexes in the cross-coupling reaction of an aryl halide and an anionic nucleophile, *Organometallics*, **2005**, *24*, p. 2319.
- Zhang S.-L., Fu Y., Shang R., Guo Q.-X., Liu L., Theoretical analysis of factors controlling Pd-catalyzed decarboxylative coupling of carboxylic acids with olefins, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, p. 638.
- a) Poater A., Solans-Monfort X., Clot E., Copéret C., Eisenstein O., Understanding d^0 -olefin metathesis catalysts: which metal, which ligands, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, p. 8207 ; b) Malcolmson S.J., Meek S.J., Sattely E.S., Schrock R.R., Hoveyda A.H., *Nature*, **2008**, *456*, p. 933.
- Perez-Rodríguez M., Braga A.A.C., Garcia-Melchior M., Perez-Trepano M.H., Casares J.A., Ujaque G., de Lera A.R., Alvarez R., Maseras F., Espinet P., C-C reductive elimination in palladium complexes, and the role of coupling additives. A DFT study supported by experiment, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 3650.
- a) Clot E., Mégret C., Eisenstein O., Perutz R.N., Exceptional sensitivity of metal-aryl bond energies to ortho-fluorine substituents: influence of the metal, the coordination sphere and the spectator ligands on the M-C/H bond energy correlations, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 7817 ; b) Evans M.E., Burke C.L., Yaibuathes S., Clot E., Eisenstein O., Jones W.D., Energetics of C-H activation of fluorinated aromatic hydrocarbons using a $[\text{Tp}^*\text{Rh}(\text{C}(\text{N}(\text{neopentyl})))]$ complex, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 13464.
- a) Larionov E., Achraier F., Humin J., Zipse H., The catalytic potential of substituted pyridines in acylation reactions: theoretical prediction and experimental validation, *ChemCatChem*, **2012**, *4*, p. 559 ; b) Tandon R., Unzner T., Nigst T.A., De Rycke N., Mayer P., Wendt B., David O.R.P.,

- Zipse H., Annelated pyridines as highly nucleophilic and Lewis basic catalysts for acylation reactions, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, p. 6435.
- [29] Crabtree R.H., Multifunctional ligands in transition metal catalysis, *New J. Chem.*, **2011**, *35*, p. 18.
- [30] Clot E., Eisenstein O., Jasim N., Macgregor S.A., McGrady J.E., Perutz R.N., C-F and C-H bond activation of fluorobenzenes and fluoropyridines at transition metal centers: how fluorine tips the scale, *Acc. Chem. Res.*, **2011**, *44*, p. 333.
- [31] Daniel C., Koga N., Han J., Fu X.Y., Morokuma K., *Ab initio* MO study of the full catalytic cycle of olefin hydrogenation by the Wilkinson catalyst, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, p. 3733.
- [32] Millet A., Larini P., Clot E., Baudoin O., Ligand-controlled β selective C(sp³)-H arylation of N-Boc-piperidine, *Chem. Science*, **2013**, *4*, p. 2241.
- [33] Appelhans L.N., Zuccaccia D., Kovacevic A., Chianese A.R., Miecznikowski J.R., Macchioni A., Clot E., Eisenstein O., Crabtree R.H., An anion dependent switch in selectivity results from a change of C-H activation mechanism in the imidazolium salt with IrH₅(PPh₃)₂, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, p. 16299.
- [34] Vrancken E., Gérard H., Linder D., Ouizem S., Alouane N., Roubineau E., Bentayeb K., Marrot J., Mangeney P., Diastereodivergent behavior of alkyl versus cyano allenylcuprates toward aldehydes: a key role for lithium, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, p. 10790.



H. Gérard

Hélène Gérard

est professeur de chimie au Laboratoire de Chimie Théorique de l'Université Pierre et Marie Curie*.

Odile Eisenstein

est directrice de recherche CNRS à l'Institut Charles Gerhardt de l'Université Montpellier 2**. Elle est membre de l'Académie des sciences.



O. Eisenstein

* Laboratoire de Chimie Théorique, UMR 7616 CNRS/UPMC, Université Pierre et Marie Curie, F-75252 Paris Cedex 05.

** Institut Charles Gerhardt, UMR 5253 CNRS/UM2/UM1/ENSCM, Université Montpellier 2, F-34095 Montpellier. Courriel : odile.eisenstein@univ-montp2.fr

La gamme LABOPORT®

Pompes pour le laboratoire

Pompes à vide, compresseurs, pompes à liquides, pompes doseuses

MAITRISEZ LE VIDE !

Une gamme complète tout PTFE pour les différentes applications de laboratoire :

- l'évaporateur sous vide
- la filtration et l'aspiration de surnageant
- le séchage
- le séchage sous vide
- la concentration sous vide, le séchage de gel, la SPE

Elles sont étanches par conception, 100% sans huile et sans entretien, ce qui en fait des appareils particulièrement polyvalents et économiques.

Pour vos applications de vide, de compression, d'évacuation ou de dosage, contactez nous.

NOUVEAU SITE INTERNET : www.knf.fr



Pour l'achat d'une pompe PTFE, un lot de maintenance OFFERT.

Valable du 15 février au 30 avril 2014.



La gamme LABOPORT®

4 boulevard d'Alsace
F-68128 Village-Neuf
Tél. 03 89 70 35 00 • Fax 03 89 69 92 52
Info@knf.fr • www.knf.fr

KMF
LAB