



# Étude de la réaction de Wittig : apports de la métadynamique

Abdelghani Adda<sup>1,2\*</sup>, Moussa Sehalia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>LCPM, Chemistry Department, Faculty of Sciences, University of Oran 1, Ahmed Benbella, Es-Senia, Oran 31000, Algeria

<sup>2</sup>Research Centre in Analytical Chemistry and Physics (CRAPC), BP 248, Algiers RP, Algiers 16004, Algeria

\* Auteur correspondant : tél 0670429227 ; E-mail: [Adda20052000@yahoo.fr](mailto:Adda20052000@yahoo.fr)

DOI : <https://doi.org/10.58452/jpcr.v2i1.150>

## Article history

Received April 17, 2023

Accepted for publication May 23, 2023

## Abstract

Nous rapportons ici la première application de l'approche métadynamique efficace pour la synthèse des ylures, par la transformation de la fonction carbonyle (cétones ou aldéhydes) avec un ylure de phosphonium. Le mécanisme de la réaction de Wittig entre un aldéhyde et l'ylure de phosphore est étudié en modélisant la réaction de cycloaddition [2+2] à l'aide de simulations de dynamique moléculaire dans le cadre de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) et de calculs quantiques statiques avec DFT. Nous étudions la précision fournie par différents traitements des effets d'échange et de corrélation, en particulier les forces de dispersion de London en utilisant les corrections de dispersion de Grimme dans les deux méthodes. Nous comparons les résultats des simulations utilisant les fonctionnelles de densité GGA (BLYP, PBE) avec les données de leurs homologues corrigés de van der Waals (vdW). L'un des principaux avantages de la métadynamique est qu'il est possible de modéliser la réaction chimique, d'assembler les différentes propriétés dynamiques et d'identifier les différents minima et états de transition en explorant la surface d'énergie libre. Le calcul quantique statique converge vers des

états géométriques limités, tandis que la métadynamique converge vers plusieurs géométries et configurations métastables et stables. De plus, la forte dépendance de la dynamique de la réaction sur la fonction et le pseudopotentiel utilisés met en évidence l'importance des forces de dispersion DFT-D le long du chemin de réaction. Une description complète du mécanisme de réaction à la fois du point de vue de l'énergie libre et des configurations structurales des espèces moléculaires est discutée en détail. Les différences dans le profil d'énergie libre sont discutées en termes de compte rendu limité des interactions de dispersion dans l'approche DFT et les fonctionnelles locales standard, confirmant les fortes interactions non covalentes et le réarrangement moléculaire des espèces chargées qui se déroulent tout au long du chemin réactionnel.

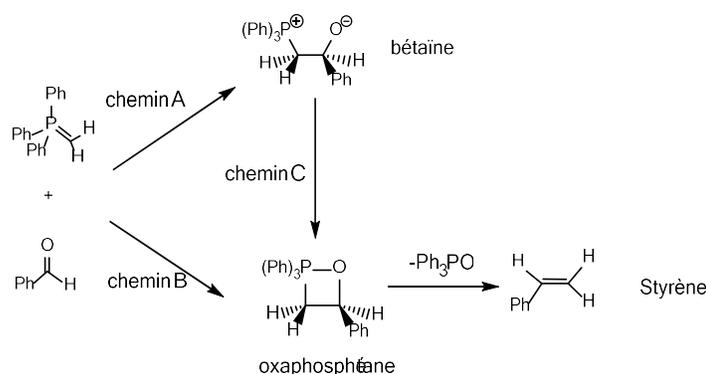
---

**Keywords:** Réaction de Wittig, métadynamique, corrections de dispersion, van der Waals, DFT, DFT-D, pseudopotentiel.

---

## 1. Introduction

La réaction des composés carbonylés avec l'ylure de phosphore, développée par Wittig et al [1, 2], est l'une des méthodes la plus importantes de synthèse d'alcènes. Des études approfondies ont été menées pour élucider le mécanisme de la réaction de Wittig [3-5]. Les caractéristiques de la réaction de Wittig dépendent de divers facteurs, tels que la structure de l'ylure et du composé carbonyle, de la base utilisée dans la synthèse de l'ylure, du solvant utilisé et d'autres conditions expérimentales. En général, la réaction de Wittig se déroule en deux étapes: la première est une réaction d'addition impliquant le composé carbonyle et l'ylure de phosphore pour former un intermédiaire, et la seconde est une réaction d'élimination pour produire l'alcène et un oxyde de phosphine. Deux chemins possibles (A et B) ont été suggérés, comme indiqué dans le schéma 1



**Schéma 1.** Réaction de l'ylure non stabilisé  $((\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}_2)$  avec le benzaldéhyde  $((\text{C}_6\text{H}_5)\text{CHO})$ . Les deux voies possibles les plus discutées dans la littérature [5, 6].

Des études importantes ont été consacrées à élucider le mécanisme réactionnel de la réaction de Wittig [5, 6]. Il est généralement admis que les principales étapes impliquées dans le mécanisme sont la cycloaddition [2+2] pour former un oxaphosphétane, la pseudo-rotation au phosphore et la décomposition de l'intermédiaire cyclique pour donner l'oléfine et l'oxyde de phosphine. Cette séquence d'étapes a été fermement étayée par la détection d'oxaphosphétanes par RMN  $^{31}\text{P}$  à basse température au cours de la réaction d'ylure non-stabilisé et semi-stabilisés, supportant le chemin B, ce dernier menant à la formation préliminaire de l'intermédiaire a toutefois fait l'objet d'un débat. Le chemin A conduit à la formation de la liaison C-C initiale, conduisant à une bétaine, comme intermédiaire, mais la plupart des études expérimentales soutiennent la cyclo-addition par un état de transition de quatre centres (TS). Les barrières énergétiques passant de l'ylure à la bétaine étaient supposées refléter le degré de stabilisation de l'ylure, tandis que l'énergie de la bétaine elle-même était supposée être similaire dans les trois familles de l'ylure (non stabilisées, modérées et stabilisées) [7, 8]. Des calculs récents [9], ont révélés que l'oxaphosphétane a une énergie inférieure à la bétaine correspondante. D'autres études plus récentes, Farfán et coll [10, 11], ont montrés que

l'étape de cycloaddition conduit à l'oxaphosphétane plutôt que la formation de la bétaine mais en absence d'interaction entre l'oxygène (aldéhyde) et phosphore (ylure) avec la rotation (angle PCCO) induite par l'effet stérique peut conduire à la bétaine plutôt qu'à formation d'oxaphosphétane.

Il n'existe aucune preuve expérimentale directe indiquant la nature la plus probable de l'état de transition impliqué dans la réaction de Wittig. De plus, l'absence de détection spectroscopique d'intermédiaires possibles tels que les bétaines ne peut exclure leur implication dans la réaction de Wittig.

Un certain nombre de mécanismes ont été proposés dans la littérature; 8 au total ont été rapportés et décrits dans plusieurs revues[3, 12]. Des méthodes théoriques à différents niveaux de la théorie sont des alternatives proposées pour étudier et décrire le processus en plusieurs étapes impliqué dans la réaction chimique, y compris les réactifs, les intermédiaires, les états de transition et les produits. Le but de ce travail est de se concentrer sur l'utilisation de la métadynamique dans l'approche de la dynamique moléculaire de Car-Parrinello, avec diverses fonctionnelles d'échange et corrélation électronique. L'un des principaux avantages de la métadynamique est qu'il est possible de modéliser la réaction chimique, de rassembler les différentes propriétés dynamiques et d'identifier les différents minima et états de transition en explorant la surface d'énergie libre.

En outre, les propriétés de ces objets sont souvent liées à des processus d'associations et de dissociations, qui impliquent des interactions « faible » difficiles à être traitées par la DFT[13-15]. Mais nous verrons dans cette étude que le nouveau développement par la DFT-D[13] peut en effet améliorer la description de ces systèmes. Nous rappelons que La méthode DFT-D introduit le terme de dispersion de manière empirique, ajoutant un terme correctif à une autre fonctionnelle d'échange-corrélation, où les

fonctions sont corrigées pour les interactions à longue distance. Les fonctionnelles utilisées dans cette étude sont la BLYP, PBE et revPBE pour les calculs métadynamiques et B3LYP, PBE pour les calculs quantiques statiques.

Les résultats obtenus avec les calculs métadynamiques sont comparés et mis en contraste avec les méthodes statiques ab initio.

## 2. Methodologie de calcul

### 2.1 Choix d'un modèle

Faire une étude théorique, c'est avant tout choisir une approche et un modèle pour le phénomène physique à investiguer. La réaction modèle étudiée est celle de l'ylure non stabilisé *methyltriphénylphosphine* avec *phénylméthanal* «  $(C_6H_5)_3P=CH_2 + (C_6H_5)CHO$  » pour former l'oléfine selon la réaction illustrée dans le schéma 1. L'approche théorique choisie est celle de la chimie quantique ab initio dans le cadre statique et dynamique.

### 2.2 L'approche ab initio statique

Nous avons tout d'abord choisi de faire une étude ab initio statique, dans le cadre de l'approche de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) en utilisant les fonctionnelles B3LYP [16, 17] et B3LYP-GD3BJ (Dispersion empirique) avec une base 6-31G(d, p) [18]. Chaque point du chemin de la réaction est entièrement optimisé et vérifié pour être un état de transition (TSX) ayant une fréquence imaginaire ou une espèce stable avec des fréquences réelles (c'est-à-dire les réactifs RC, intermédiaire INX et produits PC). L'analyse de fréquence est effectuée pour obtenir des informations thermochimiques sur les processus de réaction à 298 K. Tous les calculs sont effectués en utilisant le programme Gaussian-09[19].

### 2.3 L'approche *ab initio* dynamique.

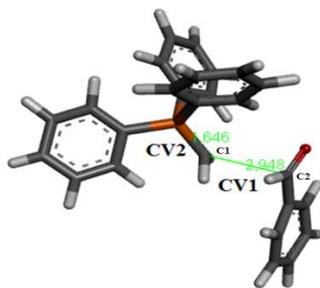
Des simulations de dynamique moléculaire *ab initio* (AIMD) dans l'ensemble canonique (NVT) sont effectuées à une température  $T = 298$  K, en utilisant l'approche de la dynamique moléculaire (CPMD) basée sur la théorie de la densité fonctionnelle (DFT) et sur l'analyse de Car-Parrinello[20, 21]. Les réactifs sont placés dans une boîte cubique de dimension  $15,0\text{\AA}$ . Trois types de fonctionnelles d'échange et de corrélation sont utilisées la BLYP [16, 17], la PBE [22] et la revPBE, fonctionnel révisé du PBE [23], couplées à une base d'ondes planes, avec et sans corrections de van der Waals réalisées selon l'approche de Grimme[13]. Les électrons de valence sont représentés dans un ensemble de base d'ondes planes avec un choix d'énergie de coupure  $E_{\text{cutoff}}$  de la base d'ondes planes utilisée de 90 Ry. Les électrons de cœur à la limite du cutoff sont traités avec le pseudopotentiel de norme conservée de type Martins-Trouillier[24].

Avant les simulations MD, plusieurs analyses préliminaires sont effectuées, en commençant par l'optimisation de la fonction d'onde et de la géométrie, suivie de la configuration du paramètre de masse électronique. Cette étape est essentielle pour assurer que le système ne s'écarte pas de la surface de Born-Oppenheimer pendant la simulation MD. La masse fictive des électrons est fixée à  $600 \text{ a.u}$  tout au long des calculs. L'ensemble microcanonique (NVE) est utilisé pour confirmer la conservation de l'énergie, puis une simulation permettant de thermaliser le système est d'abord effectuée; sa durée est de  $6 \text{ ps}$  (aucune métadynamique n'est appliquée pendant l'équilibration), suivie de cycles de production allant jusqu'à  $18,13 \text{ ps}$  dans l'ensemble canonique (NVT) à  $298$  K. Le pas de  $5 \text{ a.u.}$  ( $0,1209 \text{ fs}$ ) est utilisé pour minimiser l'énergie cinétique électronique et assurer un thermostat de Nosé adéquat et pour fournir un bon échantillonnage canonique, un thermostat à chaîne de

Nosé-Hoover [25, 26] est couplé à chaque degré de liberté ionique, à une fréquence de  $2500\text{ cm}^{-1}$  pour les ions et de  $15000\text{ cm}^{-1}$  pour l'électron.

## 2.4 La métadynamique

La métadynamique a pour objectif d'explorer efficacement la surface d'énergie libre (FES) afin d'empêcher le système de revisiter le même lieu pendant la dynamique. Pour atteindre cet objectif, des Gaussiennes répulsives sont ajoutées à chaque lieu visité avec une hauteur  $H = 0,005$  Hartree et une largeur égale à  $W = 0,08\text{ a.u.}$  Durant la métadynamique, des gaussiennes répulsives sont rajoutées toutes les 3,6 fs dans un espace restreint d'une ou deux variables collectives. La durée d'une métadynamique est généralement de quelques milliers de femtosecondes. Toutes les simulations ont été effectuées à une température de 298K.



**Figure 1.** Variable collective CV1 et CV2, qui représentent respectivement les distances entre l'atome de carbone de l'ylure et l'atome de carbone du benzaldéhyde et entre le phosphore et l'atome de carbone de l'ylure.

Afin de décrire la formation de liaisons entre les espèces atomiques  $C_1-C_2$  (CV1) et P-O et la rupture de liaisons entre les atomes  $C_2-O$  et P- $C_1$  (CV2); deux variables collectives CV1 et CV2 qui suivent le déroulement de la réaction (Figure 1) sont sélectionnées parmi un ensemble de 5 CV. Le choix des variables collectives est crucial pour la réussite de l'application d'une simulation métadynamique. La première variable

CV1 décrit le processus de liaison entre l'atome de carbone de l'ylure et l'atome de carbone du benzaldéhyde « C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> » (formation d'alcène) et la seconde variable CV2 caractérise la rupture de la liaison entre le phosphore et l'atome de carbone de l'ylure « C<sub>1</sub>-P » (Figure 1).

### 3. résultats et discussion

#### 3.1 Résultats des calculs quantiques statiques

Le premier point stationnaire sur la surface d'énergie potentielle est un complexe de rencontre de réaction faiblement lié. L'addition d'ylure de phosphore au formaldéhyde conduit alors à la formation d'un oxaphosphétane. Cela pourrait en principe se produire via une addition nucléophile à deux centres (anti approche ; le modèle de McEwen[27]) ou une voie à quatre centres (approche syn ou quasi syn; les modèles de Schlosser et Vedejs[28]). En phase gaz le TS associé à une approche quasi syn a été localisé (avec un angle de -51,5°), tandis que toute tentative d'obtenir un TS correspondant à une anti-approche ou une bêtaïne conduit au réactif. L'état de transition à quatre centres obtenus à un grand caractère asynchrone : les longueurs de la liaison en formation C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> et P-O sont de 2,02 et 3,29 Å respectivement contre 1,52 et 1,87 Å respectivement dans OP1 (tableau1). Cette observation est cohérente avec l'analyse effectuée par McEwen sur l'ordre de liaison à l'aide d'une méthode semi-empirique, qui a montré que la nouvelle liaison C-C est formée à environ 40% dans le TS, alors que la liaison P-O est toujours négligeable à ce stade[27, 29]. L'étape de formation de l'oxaphosphétane est décrite comme une addition double nucléophile concertée, asynchrone, de C à C puis de O à P, dans laquelle la formation de liaisons C-C est bien avancée au niveau du TS, tandis que l'interaction P-O reste principalement électrostatique, avec la formation de liaison P-O après le TS.

Dans l'intermédiaire de l'OP1, la géométrie de coordination autour du phosphore est approximativement une bipyramide trigonale, l'oxygène provenant du groupe aldéhyde se trouvant en position apicale. Celui-ci subit ensuite une pseudorotation sur une barrière basse pour donner un isomère OP2 avec le carbone d'ylure en position apicale (OP2), précurseur formel de l'étape de clivage de la liaison C-P conduisant à Phényléthylène (styrène) et L'oxyde de triphénylphosphine. Le TS2 pour cette dernière étape est quelque peu asynchrone, avec un clivage significatif de la liaison C-P ( $d_{p-c}=2,56 \text{ \AA}$ ) par rapport à la liaison C-O ( $d_{c-o}=1,81 \text{ \AA}$ ) tableau.1.

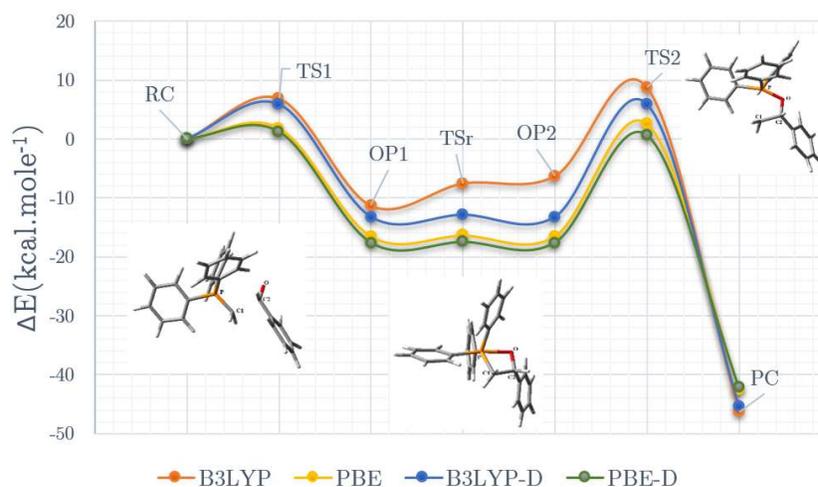
**Tableau 1.** Longueurs des liaisons (en  $\text{\AA}$ ) et angles dièdres (en degrés) de la réaction de Wittig de benzaldéhyde avec l'ylure de phosphore  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ .

B3LYP/6-31G(d,p) B3LYP-D/6-31G(d,p) PBE/6-31G(d,p) PBE-D/6-31G(d,p)	$d_{c1-c2}$ $\text{\AA}$	$d_{p-o}$ $\text{\AA}$	$d_{p-c1}$ $\text{\AA}$	$d_{c2-o}$ $\text{\AA}$	$\phi_{pcco}$
<b>Réactifs (RC)</b>	3,47	3,78	1,7	1,21	-30,69
	3,52	4,47	1,69	1,22	-67,78
	3,48	4,51	1,23	1,23	-67,21
	3,56	4,59	1,70	1,24	-30,82
<b>TS1</b>	2,02	3,29	1,72	1,23	-51,15
	1,96	3,43	1,76	1,28	-52,54
	2,00	3,51	1,76	1,28	-53,55
	2,09	3,61	1,76	1,27	-51,39
<b>OP1</b>	1,52	1,87	1,87	1,4	-16,23
	1,54	1,85	1,87	1,41	-8,79
	1,54	1,87	1,87	1,42	-15,93
	1,54	1,88	1,88	1,42	-17,25
<b>TSr</b>	1,5	1,74	1,96	1,43	-6,23
	1,54	1,85	1,87	1,41	-14,20
	1,54	1,87	1,87	1,42	-16,51
	1,54	1,88	1,88	1,42	-17,42
<b>OP2</b>	1,5	1,72	1,98	1,44	0,00
	1,54	1,85	1,87	1,41	-8,79
	1,54	1,87	1,87	1,42	-15,93
	1,54	1,88	1,88	1,42	-17,25
<b>TS2</b>	1,4	1,58	2,56	1,81	-1,12
	1,42	1,59	2,42	1,80	6,04
	1,42	1,60	2,41	1,84	5,17
	1,42	1,60	2,44	1,84	0,87
<b>Produits (PC)</b>	1,33	1,51	4,4	3,54	5,67
	1,34	1,51	4,52	3,37	21,93
	1,35	1,52	4,61	3,40	22,67
	1,35	1,52	5,30	3,41	5,92

Le profil énergétique de la réaction a été obtenu à divers niveaux théoriques avec B3LYP, B3LYP-D, PBE et PBE-D est représenté dans la figure 2. L'énergie électronique et l'énergie libre de Gibbs de la structure stationnaire impliquée par rapport aux réactifs calculées à une pression de 1atm et à 298,15 K sont rassemblées dans le tableau 2.

**Tableau 2.** Comparaison entre les énergies de réaction et l'énergie libre de Gibbs de benzaldéhyde avec l'ylure de phosphore  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$  calcul par B3LYP, PBE, B3LYP-D et PBE-D (D : la correction de dispersion de Grimme) avec une base de 6-31G(d,p).

	$\Delta E_{\text{B3LYP}}$ (kcal. mole <sup>-1</sup> )	$\Delta E_{\text{B3LYP-D}}$ (kcal. mole <sup>-1</sup> )	$\Delta E_{\text{PBE}}$ (kcal. mole <sup>-1</sup> )	$\Delta E_{\text{PBE-D}}$ (kcal. mole <sup>-1</sup> )	$\Delta G_{\text{B3LYP}}$ (kcal. mole <sup>-1</sup> )	$\Delta G_{\text{B3LYP-D}}$ (kcal. mole <sup>-1</sup> )	$\Delta G_{\text{PBE}}$ (kcal. mole <sup>-1</sup> )	$\Delta G_{\text{PBE-D}}$ (kcal. mole <sup>-1</sup> )
RC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TS1	6,90	5,86	1,88	1,23	12,4	7,80	6,52	5,47
OP1	-11,29	-13,25	-16,54	-17,62	-4,20	-8,42	-10,47	-12,35
TSr	-7,52	-12,91	-16,42	-17,52	-0,30	-8,56	-9,47	-11,10
OP2	-6,27	-13,25	-16,54	-17,62	0,40	-8,42	-10,47	-12,35
TS2	8,78	5,86	2,60	0,61	14,30	8,57	6,89	5,15
PC	-46,40	-45,47	-42,49	-42,20	-45,80	-44,68	-41,97	-39,53



**Figure 2.** Diagramme d'énergie potentiel de la réaction de Wittig pour les fonctionnels B3LYP, PBE, B3LYP-D et PBE-D et structures optimisées correspondantes TS1, OP1 et TS2.

On remarque que la hauteur de la barrière d'énergie TS2 pour les fonctionnels B3LYP et PBE est supérieur par rapport à l'énergie de TS1 à quatre centres. Cela semble être dû à des interactions stériques entre le substituant aldéhydique et les groupes phényle sur l'atome de phosphore. Les barrières à l'addition sont élevées dans les fonctionnel B3LYP et PBE comparées aux barrières à l'addition dans la B3LYP-D et PBE-D, après incorporation des corrections de dispersion. La correction de dispersion a un effet important sur le profil énergétique. Cette correction diminue les énergies des intermédiaires (les TS et les OP). Cette différence s'explique par l'émergence d'une interaction dipôle-dipôle entre les deux réactifs à l'addition.

Les énergies d'activation de l'addition et de l'élimination sont rapportées dans le tableau 3. Les TS d'élimination ont une énergie supérieure à celle de l'addition TS1 (les barrières directes à la décomposition des OP2 sont supérieures à la barrière retour OP1). Cela signifie que l'étape de formation de l'oxaphosphétane doit être réversible.

**Tableau 3.** Les valeurs de l'énergie d'activation de l'addition et de la décomposition de l'oxaphosphétane pour les fonctionnels B3LYP, PBE, B3LYP-D et PBE-D.

	$\Delta G_{\text{B3LYP}}^\ddagger$	$\Delta G_{\text{B3LYP-D}}^\ddagger$	$\Delta G_{\text{PBE}}^\ddagger$	$\Delta G_{\text{PBE-D}}^\ddagger$
<b>RC → TS1</b>	12,37	7,80	6,52	5,47
<b>OP2 → TS2</b>	13,84	17,00	17,37	17,51

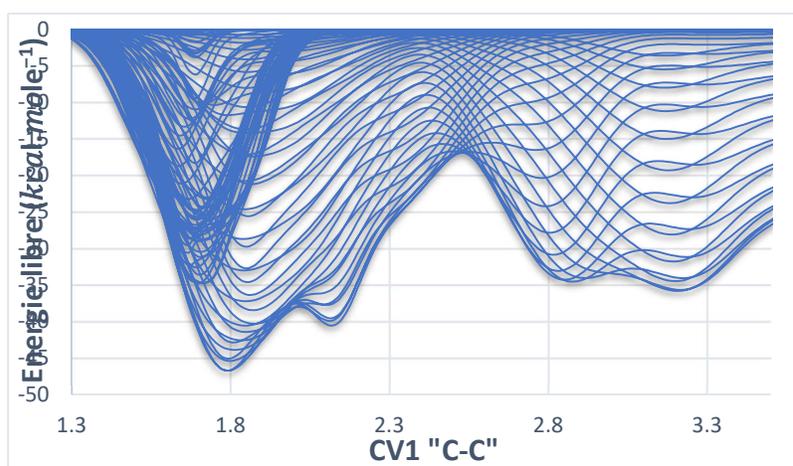
Ces observations sont en bon accord avec les études d'équilibre stéréochimique de Maryanoff[30] et Vedejs[31] utilisant des Bu<sub>3</sub>PCH (alkyl) ylures, dans ces expériences de RMN <sup>31</sup>P à basse température, la proportion intermédiaire de oxaphosphétane observée tout au long de la réaction était supérieure à celle d'alcène dans les produits, ce qui concorde avec la formation réversible de l'oxaphosphétane.

### 3.2 Résultats de calculs par la métadynamique

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

La métadynamique appartient à une classe de méthodes dans laquelle l'échantillonnage d'événements rares est amélioré en introduisant un potentiel dépendant de l'historique dans un ensemble de variables collectives. Ce potentiel répulsif s'écrit comme une somme de Gaussiens déposés le long de la trajectoire du système dans l'espace du CV, décourageant ainsi le système de revisiter l'espace de configuration déjà échantillonné.

L'adjonction de l'énergie totale au variable collective « C-C » permet de discriminer les différentes configurations en fonction de leur énergie. Les gaussiennes ajoutées ne s'accumulent plus au même point de la surface en reconstruction, la métadynamique peut alors être affinée par des allers-retours entre les puits comme le montre la figure 3.



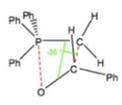
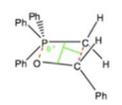
**Figure 3.** Reconstruction de la surface d'énergie libre en fonction du nombre de gaussiennes ajoutées (1000) pour étudier la formation de la liaison C-C de la réaction de Wittig.

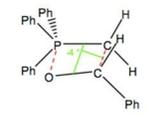
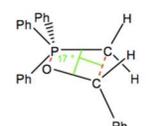
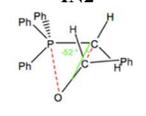
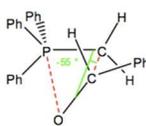
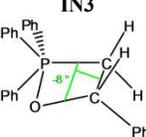
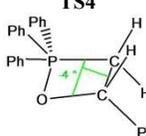
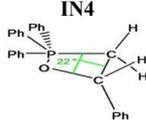
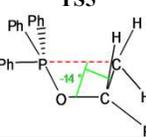
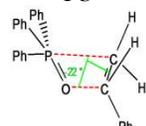
### 3.2.2 Modélisation du chemin de réaction

L'optimisation de la géométrie de la supramolécule (ylure de phosphonium avec le benzaldéhyde) est réalisée avec divers types de fonctions d'échange et corrélation électronique, tels que le BLYP, le PBE, avec et sans corrections de dispersion BLYP-D, PBE-D, et le revPBE, une forme révisée de fonction PBE.

Le système supramoléculaire est obtenu avec une distance d'environ 5.0 Å entre le phosphore et l'atome d'oxygène et une distance d'environ 3.5 Å entre les deux atomes de carbone (tableau 4). Après cette étape, un test d'équilibre est effectué avant les calculs métadynamiques. Si nous nous référons à la surface d'énergie libre calculée avec différentes fonctions et pseudo-potentiels rapportés dans les figures 4a à 4e, le chemin réactionnel présente certaines similitudes et tous les points sont clairement identifiés conformément à la réaction illustrée dans le schéma 1 (chemins A, B et C).

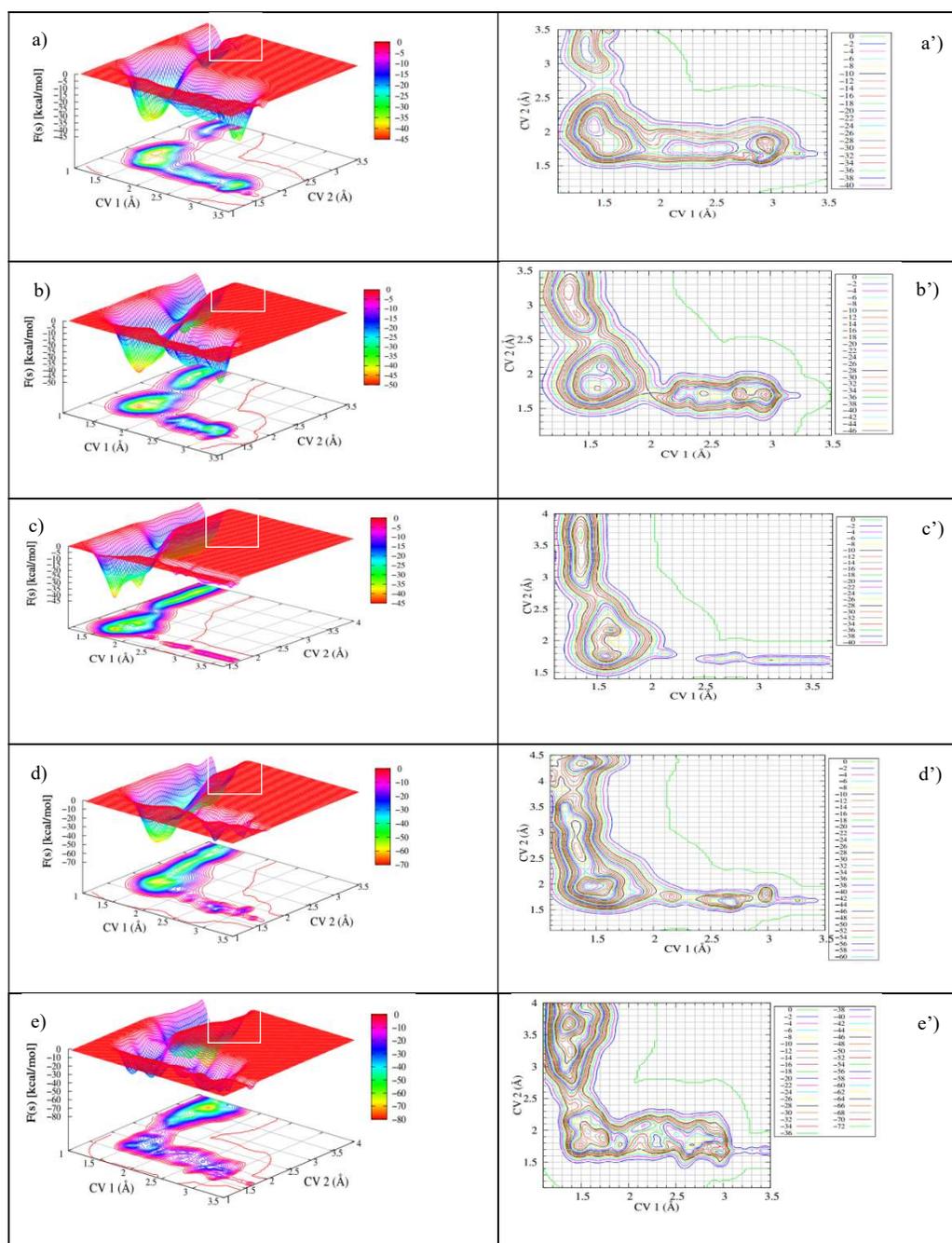
**Tableau 4.** Longueurs des liaisons (Å) et angles et angles dièdres (degrés) de la réaction de Wittig de benzaldéhyde avec l'ylure de phosphore Ph<sub>3</sub>P=CH<sub>2</sub>.

Statique/B3LYP MTD/BLYP MTD/PBE MTD/revPBE MTD/BLYP-D MTD/PBE-D	(CV1) $d_{C1-C2}$ Å	$d_{P-O}$ Å	(CV2) $d_{P-C1}$ Å	$d_{C2-O}$ Å	$\theta_{COP}$	$\theta_{CPC}$	$\phi_{CPOC}$	$\phi_{PCCO}$
<b>RC</b> 	3,47	3,78	1,70	1,21	77,46	49,48	-24,86	-30,69
	2,96	5,07	1,85	1,25	68,69	10,99	24,94	-36,10
	2,95	4,70	1,69	1,25	71,15	27,05	-21,28	-28,37
	3,38	4,92	1,71	1,24	62,71	40,49	-9,76	-14,07
	2,99	4,83	1,75	1,22	67,56	24,42	15,43	24,9
	3	4,79	1,62	1,23	63,7	24,22	-24,57	-39,81
<b>TS1</b> 	--	--	--	--	--	--	--	--
	2,72	4,54	1,79	1,19	71,00	21,91	97,70	-43,98
	2,64	4,51	1,68	1,23	62,04	26,36	-0,95	5,61
	3,28	4,80	1,70	1,22	65,56	38,55	-12,55	-17,99
	2,88	4,39	1,78	1,24	71,72	34,06	6,18	9,17
2,99	4,84	1,74	1,21	72,97	16,05	13,01	24,35	
<b>INI</b>	--	--	--	--	--	--	--	--
	2,53	4,69	1,74	1,24	54,32	15,56	118,30	35,84
	2,46	3,65	1,70	1,23	67,66	38,73	5,62	-3,76
	3,05	4,61	1,70	1,24	67,71	34,6	-17,71	-26,00

	2,73 2,67	4,16 4,28	1,61 1,82	1,24 1,22	75,78 81,3	28,43 22,12	29,13 -24,9	44,23 -40,83
<b>TS2</b> 	-- 2,37 2,33 2,91 2,29 2,42	-- 4,50 3,89 4,16 4,40 4,41	-- 1,72 1,72 1,69 1,75 1,86	-- 1,26 1,25 1,23 1,25 1,25	-- 59,52 76,68 73,03 58,98 54,38	-- 15,14 33,54 40,58 16,73 30,6	-- -63,10 4,42 -22,13 22,37 -74,04	-- 66,43 16,88 -30,62 45,16 -107,12
<b>IN2</b> 	-- 2,20 2,26 2,80 2,13 2,21	-- 4,23 3,18 3,77 4,27 4,39	-- 1,73 1,69 1,73 1,75 2,11	-- 1,28 1,26 1,23 1,24 1,25	-- 52,94 73,48 79,1 53,69 64,27	-- 21,64 44,09 45,23 20,91 22,05	-- -68,51 -37,47 -21,71 26,23 -34,2	-- 44,87 -51,90 -28,29 50,08 -61,12
<b>TS3</b> 	2,02 1,96 1,98 2,29 1,90 1,99	3,29 3,32 3,36 3,77 3,67 4,22	1,72 1,69 1,72 1,76 1,83 2,02	1,23 1,27 1,28 1,23 1,29 1,27	65,46 56,11 64,64 69,78 66,02 55,62	34,32 41,80 39,16 33,36 26,66 24,07	-31,34 -66,43 -31,15 -32,52 10,11 -45,86	-51,15 30,36 -55,22 -49,97 18,74 -81,75
<b>IN3</b> 	1,52 1,52 1,60 1,63 1,54 1,74	1,87 1,90 1,83 2,08 1,82 1,86	1,87 1,73 1,77 1,71 2,03 1,91	1,40 1,40 1,45 1,38 1,46 1,42	94,95 88,78 98,59 86 101,25 96,62	39,30 38,81 40,00 42,52 37,22 44,68	-13,91 -10,19 -7,23 -22,71 2,74 -20,99	-16,23 34,64 -8,44 -28,4 3,04 -21,83
<b>TS4</b> 	1,50 1,46 1,64 1,46 1,46 1,60	1,74 1,88 1,80 1,85 1,72 1,89	1,96 1,82 2,01 2,11 2,24 1,99	1,43 1,43 1,41 1,45 1,42 1,42	99,41 94,11 107,05 100,69 107,51 96,49	38,12 37,04 38,53 34,96 34,72 39,83	-5,61 -7,92 -8,90 -11,57 3,92 -22,82	-6,23 34,26 -4,19 -13,51 4,17 -25,64
<b>IN4</b> 	1,50 1,42 1,61 1,67 1,48 1,67	1,72 1,87 2,00 1,75 1,78 1,77	1,98 2,24 2,11 2,23 2,63 2,23	1,44 1,42 1,34 1,45 1,51 1,49	100,35 96,91 94,84 102,45 109,44 110,07	38,17 34,36 41,08 40,81 32,4 38,27	0,00 20,51 13,91 -17,40 5,41 -3,28	0,00 21,39 21,99 -17,67 6,02 -3,09
<b>TS5</b> 	1,40 1,49 1,55 1,52 1,35 1,50	1,58 1,66 1,68 1,66 1,50 1,67	2,56 2,60 2,56 2,67 3,37 2,45	1,81 1,55 1,50 1,51 3,15 1,52	101,93 112,07 108,03 114,8 124,49 108,81	32,28 34,23 36,98 33,19 16,51 34,28	-1,02 8,57 -14,30 0,86 0,01 1,68	-1,12 -4,16 -13,59 0,83 0,01 1,75
<b>PC</b> 	1,33 1,35 1,35 1,34 1,34 1,41	1,51 1,52 1,51 1,47 1,51 1,48	4,40 3,24 3,18 3,74 4,48 3,76	3,54 3,09 3,78 3,06 5,71 4,25	131,98 128,50 91,23 132,11 82,89 109,04	12,56 13,02 16,96 18,4 5,76 10,36	5,18 7,32 -17,72 -13,31 0,21 11,33	5,67 -22,19 -22,13 -8,57 0,96 36,01

Le chemin de réaction est un processus en cinq étapes surmontant cinq états de transition (TS1, TS2, TS3, TS4 et TS5), et avec la formation de quatre intermédiaires différents (IN1, IN2, IN3 et IN4). L'espèce ionique (bétaine) est observée dans deux conformations IN1 et IN2, suivie de la formation de deux formes oxaphosphétanes (IN3 et IN4). Les caractéristiques essentielles observées sont l'addition nucléophile de l'ylure de phosphore au carbonyle pour former l'oxaphosphétane, suivie de la décomposition en l'alcène et de l'oxyde de phosphine. Ces étapes sont probablement les points clés de la stéréosélectivité des produits organiques résultant de la réaction de Wittig.

Deux intermédiaires IN3 et IN4 (oxaphosphétane) à puits large et profond sont observés Pour les fonctionnelles BLYP, PBE, BLYP-D, PBE-D et revPBE. Un total de quatre intermédiaires est observé dans le trajet réactionnel de la MTD. Plus de détails peuvent être obtenus à partir du profil d'énergie potentielle en fonction du temps (Figure 5) et les graphiques de la distance interatomique principale en fonction du temps (Figures 6.a-a', b-b', c-c', d-d' et e-e').

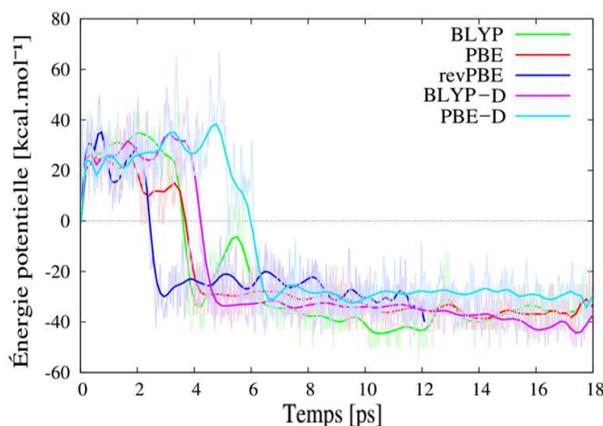


**Figure 4.e.** Surface d'énergie libre et graphique des courbes 2D de la réaction de Wittig calculée avec la fonctionnelle :(a, a') BLYP, (b, b') PBE, (c, c') revPBE, (d, d') BLYP-D et (e, e') PBE-D.

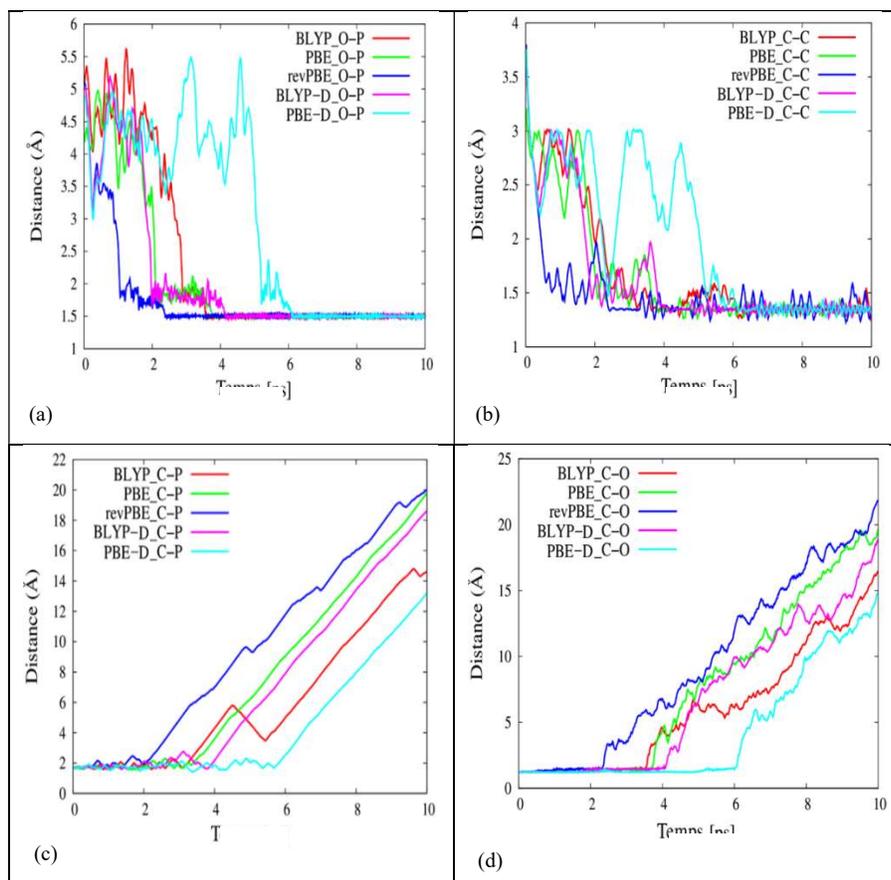
*Special Issue of the National Seminar of physics, Chemistry and their Applications "NSPCA '23"  
March 6-7th, 2023, Mohamed El Bachir El Ibrahimi University, Bordj-Bou-Arredj, Algeria*

La forme de la surface d'énergie libre (Figure 4.a-e) est obtenue par accumulation des gaussiennes ajoutées toutes les 3,6 fs (1 gaussian = 3,137 kcal.mol<sup>-1</sup>). Les figures 4 et 6 sont essentielles à l'identification des points observés le long de la trajectoire. L'énergie libre des différents points, le long du chemin de la réaction, est obtenue à partir du tracé de contour 2D (Figure 4.a-e) et est reportée aux tableaux 5 et 6. Toutes les énergies sont calculées par rapport à l'énergie libre du réactif. L'énergie potentielle et les structures le long du trajet de la trajectoire sont obtenues à partir la figure 5 et figures 6.

Le cas particulier de la simulation MTD avec la fonction revPBE nécessite un pas de temps plus court et une trajectoire plus longue de MTD. Le paramétrage révisé de la fonction PBE [60] (revPBE) a une influence sur l'énergie de Kohn-Sham du système supramoléculaire dans la trajectoire de l'AIMD. La configuration de MTD pour la fonctionnalité revPBE doit donc être réexaminée et traitée avec une attention plus particulière.



**Figure 5.** Evolution de l'énergie potentielle au cours de la métadynamique pour les fonctionnelles BLYP, PBE, revPBE, BLYP-D et PBE-D.



**Figure 6.** Evolution des distances (O-P, C-C, C-P et C-O) au cours de la métadynamique pour les fonctionnelles BLYP, PBE, revPBE, BLYP-D et PBE-D.

Il faut ajouter 73 gaussiennes au premier minimum RC (réactif) pour surmonter la première barrière énergétique (TS1)  $\Delta G_{1-BLYP}^\ddagger = 16,5 \text{ kcal.mole}^{-1}$ ,  $\Delta G_{1-PBE}^\ddagger = 10,0 \text{ kcal.mole}^{-1}$  et  $\Delta G_{1-revPBE}^\ddagger = 2 \text{ kcal.mole}^{-1}$ . Le potentiel de la métadynamique encourage le système à sortir de cet état stable. Le système est "poussé" hors de ce puits vers celui correspondant à la formation de la liaison C-C. Alors que le cycloaddition des liaisons C-O et P-C se produit à peu près au même moment, les longueurs des liaisons C-C et P-O commencent à fluctuer

avec une diminution en fonction du temps (Figure 6.a et 6.b), et après une picoseconde les deux longueurs des liaisons C-O et C-P augmentent (Figure 6.c et 6.d). La liaison C-C est formée dans les premières étapes de la réaction, suivie de la formation de la liaison P-O, avec une asynchronicité calculée  $\approx 1.3$  ps.

**Tableau 5.** Energie potentielle E des différents points observés le long du trajet de réaction.

	$\Delta E_{\text{B3LYP/6-31G}^{**}}$ (kcal. mole <sup>-1</sup> )	$\Delta E_{\text{MTD-BLYP}}$ (kcal. mole <sup>-1</sup> )	$\Delta E_{\text{MTD-PBE}}$ (kcal. mole <sup>-1</sup> )	$\Delta E_{\text{MTD-revPBE}}$ (kcal. mole <sup>-1</sup> )	$\Delta E_{\text{MTD-BLYP-D}}$ (kcal. mole <sup>-1</sup> )	$\Delta E_{\text{MTD-PBE-D}}$ (kcal. mole <sup>-1</sup> )
Réactif RC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TS1	--	9,99	1,24	10,67	3,77	10,67
IN1	--	5,41	8,06	-1,26	2,51	-0,63
TS2	--	9,08	7,67	0,00	13,18	10,04
IN2	--	10,27	4,35	-10,04	10,67	6,28
TS3	6,90	11,26	4,37	0,63	20,08	25,73
IN3	-11,29	11,94	-15,95	-11,92	-8,16	-1,88
TS4	-7,52	8,35	1,33	-6,90	-1,88	1,88
IN4	-6,27	2,60	-12,41	-10,04	-4,39	-0,63
TS5	8,78	19,97	-0,53	3,77	5,65	11,92
Produit PC	-46,40	-52,12	-50,16	-70,28	-60,87	-67,14

Ces résultats soulignent l'importance des forces de dispersion dans les premières étapes de la réaction, conséquence des fortes interactions dipôle-dipôle et électrostatique (Tableau 7) entre les réactifs. Afin de souligner l'importance des interactions de van der Waals dans la description du mécanisme, les calculs MTD sont complétés par l'ajout de la correction de van der Waals.

**Tableau 6.** Énergie libre  $\Delta G$  (kcal.mole<sup>-1</sup>) des différents points observés le long du trajet de réaction,  $\Delta G^\ddagger$  est l'énergie libre d'activation.

	$\Delta G_{B3LYP/6-31G^{**}}$	$\Delta G_{MTD-BLYP}$	$\Delta G_{MTD-PBE}$	$\Delta G_{MTD-revPB}$	$\Delta G_{MTD-BLYP-D}$	$\Delta G_{MTD-PBE-D}$	$\Delta G_{B3LYP/6-31G^{**}}$	$\Delta G_{MTD-BLYP}^\ddagger$	$\Delta G_{MTD-PBE}^\ddagger$	$\Delta G_{MTD-revPB}^\ddagger$	$\Delta G_{MTD-BLYP-D}^\ddagger$	$\Delta G_{MTD-PBE-D}^\ddagger$
Réactifs RC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	--	16,50	10,00	2,00	12,00	4,00
TS1	--	16,50	10,00	2,00	12,00	4,00						
IN1	--	10,00	5,50	-2,00	-6,00	-8,00	--	3,50	6,00	8,00	18,00	10,00
TS2	--	13,50	11,50	6,00	12,00	2,00						
IN2	--	9,50	9,00	0,00	4,00	-2,50						
TS3	12,40	17,50	24,50	6,00	10,00	2,00	12,40	8,00	15,50	6,00	6,00	4,50
IN3	-4,18	-2,00	-12,50	-32,00	-40,00	-16,00						
TS4	-2,83	-1,00	-3,50	-22,00	-22,00	-10,00	1,34	1,00	9,00	10,00	18,00	6,00
IN4	-4,20	-5,50	-6,00	-30,00	-28,00	-14,00						
TS5	14,30	31,00	17,50	-8,00	-8,00	6,00	18,45	36,50	23,50	22,00	20,00	20,00
Produits PC	-45,80	14,50	-1,00	-28,00	-30,00	-52,00						

Le premier état de transition TS1 (tableau 4) est localisé avec la barrière d'énergie d'activation libre  $\Delta G_{1-BLYP}^\ddagger = 16,5$  kcal.mole<sup>-1</sup>,  $\Delta G_{1-PBE}^\ddagger = 10$  kcal.mole<sup>-1</sup>,  $\Delta G_{1-revPB}^\ddagger = 2$  kcal.mole<sup>-1</sup>,  $\Delta G_{1-BLYP-D}^\ddagger = 12$  kcal.mole<sup>-1</sup>,  $\Delta G_{1-PBE}^\ddagger = 4$  kcal.mole<sup>-1</sup> conduisant à la première forme IN1 de la bétaine. Les deux formes de la bétaine sont séparées par une barrière énergétique  $\Delta G_{2-BLYP}^\ddagger = 3,5$  kcal.mole<sup>-1</sup>,  $\Delta G_{2-PBE}^\ddagger = 6$  kcal.mole<sup>-1</sup>,  $\Delta G_{2-revPB}^\ddagger = 8$  kcal.mole<sup>-1</sup>,  $\Delta G_{2-BLYP-D}^\ddagger = 18$  kcal.mole<sup>-1</sup>,  $\Delta G_{2-PBE-D}^\ddagger = 10$  kcal.mole<sup>-1</sup>.

La bétaine présente deux états conformationnels et reste proche de l'état de transition (TS2) le long du chemin de réaction. Ces formes ne sont pas observées dans les calculs quantiques statiques, de plus les énergies des deux formes sont bien supérieures à celles des produits pour les calculs BLYP et PBE contrastant avec les calculs effectués avec les corrections revPBE et van der Waals, en tenant compte des forces de dispersion et des interactions de van der Waals (tableau 5 et tableau6).

On observe un troisième état de transition (TS3), reliant deux puits IN2 (forme 2 de la bétaïne) et IN3 (forme 1 de l'oxaphosphétane) à une barrière d'énergie  $\Delta G_{3-BL}^{\ddagger} = 8 \text{ kcal.mole}^{-1}$ ,  $\Delta G_{3-PBE}^{\ddagger} = 15,5 \text{ kcal.mole}^{-1}$ ,  $\Delta G_{3-revPBE}^{\ddagger} = 6 \text{ kcal.mole}^{-1}$ ,  $\Delta G_{3-BLYP-D}^{\ddagger} = 6 \text{ kcal.mole}^{-1}$  et  $\Delta G_{3-PBE}^{\ddagger} = 4,5 \text{ kcal.mole}^{-1}$ .

Après 124 gaussiennes ajoutées, la liaison P–O se referme, le système se déplace dans un puits plus profond (l'oxaphosphétane intermédiaire IN3). Le système effectue un deuxième "aller-retour" entre les deux puits jusqu'à l'ajout de 132 gaussiennes (IN2 et IN3). Ensuite, il transite de plus en plus facilement entre les deux puits. Compte tenu du signe et de la différence observée dans l'énergie potentielle. Nous trouvons l'oxaphosphétane plus stable que les formes bétaïnes. La stabilité des deux formes oxaphosphétanes est encore plus prononcée lorsque les forces de dispersion et les interactions de van der Waals sont prises en compte, conséquence des fortes interactions électrostatiques entre les atomes de phosphore et d'oxygène dans le TS3. Au début de la formation de l'oxaphosphétane IN3, les distances C-C et P-O diminuent jusqu'à la formation de la cycloaddition OCCP (Figure 6.a et b et Tableau 4). Le quatrième état de transition (TS4) correspond à la pseudo-rotation avec l'atome d'oxygène en position équatoriale et une barrière d'énergie entre les deux formes IN3 et IN4 de l'ordre de  $\Delta G_{4-BLY}^{\ddagger} = 1,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta G_{4-P}^{\ddagger} = 9,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta G_{4-revPBE}^{\ddagger} = 10,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta G_{4-BLYP-D}^{\ddagger} = 18,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$  et  $\Delta G_{4-PBE}^{\ddagger} = 6,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Plus de 191 gaussiennes sont nécessaires pour remplir le minimum et surmonter la barrière énergétique (état de transition TS5) conduisant aux produits avec  $\Delta G_{5-BLY}^{\ddagger} = 36,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta G_{5-PBE}^{\ddagger} = 23,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta G_{5-revPBE}^{\ddagger} = 22,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ,  $\Delta G_{5-BLYP-D}^{\ddagger} = 20 \text{ kcal.mol}^{-1}$  et  $\Delta G_{5-PBE-D}^{\ddagger} = 20 \text{ kcal.mol}^{-1}$ .

Les signes et les amplitudes relatives des énergies de toutes les formes

observées suggèrent une augmentation du contrôle cinétique aux premiers stades de la réaction et un contrôle thermodynamique après la formation de l'oxaphosphétane. Une analyse de la trajectoire montre que la liaison C-C est produite d'abord au début de la réaction chimique (Figure 6.b), suivie de la formation de la liaison P-O (l'interaction P...O est principalement électrostatique).

Ces résultats confirment que la réaction conduit à la formation de l'oxaphosphétane à travers la bétaine dans un état métastable à durée de vie courte (Schéma 1). La simulation métadynamique révèle plusieurs caractéristiques intéressantes, caractérisant l'influence de la fonctionnelle (d'échange et corrélation) sur le profil d'énergie libre (Figure 7), qui seront observées dans la section suivante.

En raison de son importance, le mécanisme de la réaction de Wittig a longtemps été fortement discuté et il existe de nombreuses preuves expérimentales suggérant fortement l'implication de la bétaine intermédiaire [32] dans la réaction de Wittig. Au début du développement de la réaction de Wittig [33, 34], l'implication de la bétaine en tant qu'intermédiaire était déjà suggérée. En effet, comme nous l'avons évoqué dans le mécanisme de Schweizer [20] et Bergelson's [33, 35], les charges se situent sur les atomes de phosphore et l'oxygène et l'atome de carbone d'ylure et carbone d'aldéhyde de la bétaine respectivement. Le calcul de la métadynamique (MTD) conduit à deux formes pour cet intermédiaire, les charges [36] étant situées sur les atomes de phosphore et de carbone de la bétaine et l'atome de phosphore et d'oxygène de l'oxaphosphétane (tableau 7). Comme il sera démontré ultérieurement, un mécanisme asynchrone de formation de la liaison C-C (alcène) suivi de la liaison P-O (oxyde de phosphine) est observé. Dans le mécanisme Schlosser [35, 37], l'effet sel de lithium dans la réaction de Wittig, résulte principalement de la stabilisation des intermédiaires de Lithiobétaine.

**Tableau 7.** Charges atomiques (a.u) des différents points observés le long du chemin réactionnel.

	RC	TS1	IN1	TS2	IN2	TS3	IN3	TS4	IN4	TS5	PC
P	<u>0.377</u>	<u>0.386</u>	<u>0.389</u>	<u>0.399</u>	<u>0.403</u>	<u>0.421</u>	<u>0.347</u>	<u>0.328</u>	<u>0.349</u>	<u>0.316</u>	<u>0.327</u>
O	-	-	-	-	-	=	=	=	=	-	=
	0,125	0,145	0,137	0,176	0,176	<u>0.226</u>	<u>0.069</u>	<u>0.070</u>	<u>0.123</u>	0,015	<u>0.224</u>
C-(Ylure)	=	=	=	=	=	-	=	=	-	=	-
	<u>0.250</u>	<u>0.245</u>	<u>0.220</u>	<u>0.207</u>	<u>0.218</u>	0,153	<u>0.095</u>	<u>0.084</u>	0,070	<u>0.117</u>	0,071
C-(Aldéhyde)	0,058	0,047	0,038	0,032	0,033	0,006	0,011	0,014	0,011	0,016	-
											0,021

**Tableau 8.** Les cartes de la densité électronique totale, du potentiel électrostatique calculé pour les intermédiaires Bétaïne et oxaphosphétane, les régions de distribution de densité électronique les plus élevées sont affichées en rouge intense -15 kcal/mol et les régions de répartition de densité électronique plus basses en bleu intense +15 kcal/mol.

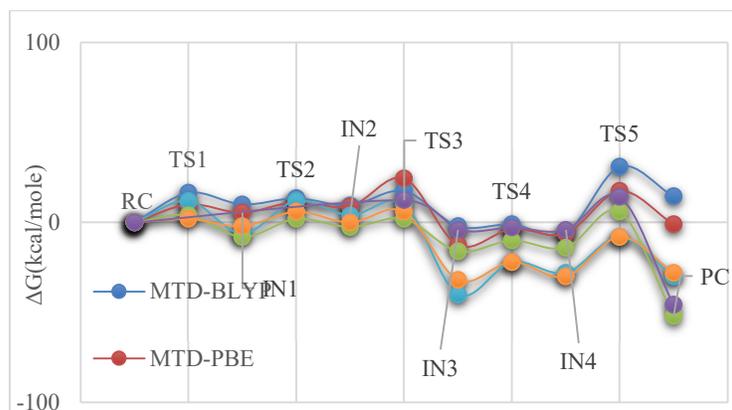
IN2 Bétaïne	
IN3 Oxaphosphétane I	
IN4 Oxaphosphétane II	

Le tableau 7 montre que le carbone d'ylure chargé négativement est attiré vers l'atome de carbone de l'aldéhyde chargé positivement dans la bétaine car il existe une région étendue de potentiel électrostatique négative autour de l'atome de carbone d'ylure ce qui confirme la charge négative dans le carbone, tableau 8, cette charge diminue dans les intermédiaires oxaphosphétane IN3 et IN4. Ces surfaces potentielles électrostatiques supportent également les étapes initiales du chemin réactionnel dans lesquelles se produit une attaque nucléophile du carbone ylure contre le carbone d'aldéhyde.

### 3.2.3 Corrélation chimie Quantique–Métadynamique

La MTD révèle (Figure 7) deux autres étapes dans les premiers stades de la réaction avec la formation des deux formes (IN1 et IN2) de la bétaine, non observées dans les calculs quantiques statiques. Le calcul quantique statique converge vers des états de géométrie limités, tandis que la métadynamique converge vers plusieurs géométries et configurations stables et métastables en fonction des corrections apportées. À partir des réactifs, différents profils sont observés dans le profil d'énergie potentielle de la réaction de Wittig. En effet, outre les réactifs et les produits, trois états de transition avec deux intermédiaires de formes différentes sont situés le long du profil d'énergie libre de la réaction. À partir des réactifs RC, les calculs quantiques statiques cèdent le chemin de la réaction A illustré dans le schéma 1 avec un processus en deux étapes. La première énergie est la (TS3)  $\Delta G_{3-B3LYP/6-31G^{**}}^{\ddagger} = 12,4$  kcal.mol<sup>-1</sup> ( $\Delta G_{3-BL/6-31G^{**}}^{\ddagger} = 13,25$  kcal.mol<sup>-1</sup>) est nécessaire pour la formation de l'intermédiaire oxaphosphétane. Deux formes d'oxaphosphétane (IN3 et IN4) sont observées avec une barrière d'énergie (TS4)  $\Delta G_{4-B3L/6-31G^{**}}^{\ddagger} = 1,34$  kcal.mol<sup>-1</sup> et ( $\Delta G_{4-BLYP/6-31G^{**}}^{\ddagger} = 1,46$  kcal.mol<sup>-1</sup>). Enfin, les produits sont obtenus lorsque le système passe par

l'état de transition (TS5) et la barrière d'énergie  $\Delta G_{5-B3L}^{\ddagger} / 6-31G^{**} = 18,45 \text{ kcal.mol}^{-1}$  ( $\Delta G_{5-BLYP}^{\ddagger} / 6-31G^{**} = 18,84 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ).



**Figure 7.** Profil énergétique de la réaction de Wittig calculé par les approches statique et métadynamique à différents niveaux de la théorie.

À ce jour, la plupart des études théoriques [9, 27, 29, 38-46] ont présenté en détail le mécanisme de la réaction de Wittig avec un accord général sur l'oxaphosphétane en tant qu'intermédiaire. D'après les données structurales reportées dans le tableau 1, les points intermédiaires IN3 et IN4 ont des géométries très proches (tableau 4) résultant du processus de réaction chimique lorsque la liaison C–C est formée avant la liaison P–O. Les résultats des calculs quantiques statiques ne sont pas en corrélation avec les résultats métadynamiques du point de vue structural (Tableaux 4,6) ainsi que le profil énergétique (Figure 7). L'approche MTD conduit à un processus en deux étapes, la réaction suit le chemin C, comme illustré dans le schéma 1. Le caractère instable de la bêtaïne rend les formes intermédiaires (IN1 et IN2) introuvables au début de la réaction de Wittig. L'analyse des données rapportées dans le tableau 4 montre que la configuration de la forme 2 de l'intermédiaire bêtaïne est proche de celle des réactifs, à l'exception de la distance  $C_1-C_2$  (CV1).

Quelques différences sont observées entre les résultats dans les fonctions

MTD/BLYP et MTD/PBE dans l'approche MTD et le profil global décrit par le BLYP dans les calculs quantiques statiques (Figure 7). Ces différences sont liées à la représentation limitée des interactions de dispersion décrites par les fonctionnelles conduisant à des configurations métastables de l'intermédiaire bétaïne. La différence dans le profil d'énergie libre liée au manque des interactions de dispersion pour les deux fonctions (BLYP et PBE) confirme les fortes interactions et le réarrangement moléculaire qui se produit tout au long du chemin réactionnel, corrigés avec la fonctionnelle revPBE et l'introduction des interactions de van der Waals. Les différences observées dans le profil du chemin de réaction entre le calcul quantique statique DFT/B3LYP et le DFT/BLYP et PBE dans les simulations MTD sont liées à la fois à la description limitée des interactions de dispersion décrite par les fonctions (BLYP, PBE) et au pseudopotentiel à norme conservée utilisé.

La plupart des auteurs [47-50], dans leurs travaux théoriques sur la réaction de Wittig, ont fortement soutenu que la géométrie de l'état de transition (TS3) résultait d'une forte interaction entre les dipôles des réactifs, donnant les deux formes oxaphosphétane (IN3 et IN4). Dans les calculs de la MTD, la fonction d'échange et corrélation BLYP et PBE a une représentation limitée de l'interaction de dispersion depuis le début de la réaction chimique jusqu'au produit (TS1 à TS5), ce qui a pour conséquence énergies répulsives. Ces résultats, non seulement suggèrent l'importance de la forte interaction de van der Waals, mais mettent en évidence toutes les étapes possibles pouvant être observées le long du chemin de réaction. La simulation MTD de la réaction de Wittig offre une nouvelle description de la réaction chimique.

#### **4. Conclusion**

Les résultats obtenus dans cette étude montrent que le calcul quantique statique au niveau théorique de la DFT avec la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31g (d,p) et l'approche métadynamique ont permis de décrire complètement les différentes étapes de la réaction de Wittig. Ainsi on a constaté que l'approche MTD apporte une nouvelle description de la dynamique de la réaction et du chemin réactionnel chimique, permettant la recherche d'une meilleure description des interactions de dispersion dans la description des fonctions corrigées et de la méthode DFT. On a également remarqué que la dynamique de la réaction dépend fortement de la fonctionnelle et du pseudopotentiel utilisés.

Par ailleurs, le calcul quantique statique converge vers des états géométriques limités, tandis que la métadynamique converge vers plusieurs géométries et configurations métastables et stables. Les barrières d'énergie libre calculées le long de la trajectoire donnent lieu à un mécanisme complet et détaillé, avec les principales caractéristiques observées dans les calculs de la MTD par rapport aux calculs quantiques statiques. Ces dernières ne permettent pas d'identifier tous les points susceptibles de se produire le long du chemin réactionnel, offrant ainsi deux chemins possibles à travers les formes bêtaïne ou oxaphosphétane. Par conséquent, une description complète du mécanisme réactionnel, tant du point de vue de l'énergie libre que des configurations structurales des espèces moléculaires impliquées dans la réaction, concilie les mécanismes déjà proposés. La mise en évidence d'un des principaux avantages de la dynamique moléculaire *ab initio* est la possibilité de modéliser la réaction chimique en explorant la surface d'énergie libre, avec la localisation de tous les points caractérisant les réactifs, les produits, les intermédiaires et les états de transition impliqués dans la réaction. Cette méthodologie est apparue comme essentielle dans la

description du mécanisme de la réaction de Wittig. Le chemin réactionnel est décrit comme un processus en cinq étapes, avec les intermédiaires susceptibles de jouer un rôle essentiel dans la stéréosélectivité de la réaction. La réaction conduit à la formation de l'oxaphosphétane à travers la bétaine dans un état métastable avec une durée de vie courte. Un mécanisme asynchrone de la formation de la liaison C-C suivi de la liaison P-O est observé. La liaison C-C est formée en premier lieu au début de la réaction chimique, suivie de la formation de la liaison P-O.

## Bibliographies

- [1] Georg Wittig, and Werner Haag, 'Über Triphenyl-Phosphinmethylene Als Olefinbildende Reagenzien (Ii. Mitteil. 1)', *Chemische Berichte*, 88 (1955), 1654-1666.
- [2] G Wittig, 'Variationen Zu Einem Thema Von Staudinger; Ein Beitrag Zur Geschichte Der Phosphororganischen Carbonylolefinierung', *Pure and Applied Chemistry*, 9 (1964), 245-254.
- [3] Alyn William Johnson, *Ylides and Imines of Phosphorus* (Wiley-Interscience, 1993).
- [4] Bruce E Maryanoff, and Allen B Reitz, 'The Wittig Olefination Reaction and Modifications Involving Phosphoryl-Stabilized Carbanions. Stereochemistry, Mechanism, and Selected Synthetic Aspects', *Chemical Reviews*, 89 (1989), 863-927.
- [5] E Vedejs, and MJ Peterson, 'Stereochemistry and Mechanism in the Wittig Reaction', *Top. Stereochem*, 21 (1994), 1-157.
- [6] E Vedejs, and MJ Peterson, 'Advances in Carbanion Chemistry', *Jai Press Inc., Greenwich, CT* (1996), 1-85.
- [7] Manfred Schlosser, 'Stereochemistry of the Wittig Reactions', *Topics in Stereochemistry*, 5 (1970), 1-30.
- [8] S Trippett, 'The Wittig Reaction', *Quarterly Reviews, Chemical Society*, 17 (1963), 406-440.
- [9] Nisha Jarwal, and Pompozhi Protasis Thankachan, 'Theoretical Study of the Wittig Reaction of Cyclic Ketones with Phosphorus Ylide', *Journal of molecular modeling*, 21 (2015), 87.
- [10] Paola Farfán, Sara Gomez, and Albeiro Restrepo, 'On the Origins of Stereoselectivity in the Wittig Reaction', *Chemical Physics Letters*, 728 (2019), 153-155.
- [11] Paola Farfán, Sara Gómez, and Albeiro Restrepo, 'Dissection of the Mechanism of the Wittig Reaction', *The Journal of Organic Chemistry*, 84 (2019), 14644-14658.
- [12] Peter A Byrne, and Declan G Gilheany, 'The Modern Interpretation of the Wittig Reaction Mechanism', *Chemical Society Reviews*, 42 (2013), 6670-6696.
- [13] Stefan Grimme, 'Semiempirical Gga Type Density Functional Constructed with a Long Range Dispersion Correction', *Journal of computational chemistry*, 27 (2006), 1787-1799.
- [14] Kevin E Riley, Michal Pitonák, Petr Jurecka, and Pavel Hobza, 'Stabilization and Structure Calculations for Noncovalent Interactions in Extended Molecular Systems Based on Wave Function and Density Functional Theories', *Chemical Reviews*, 110 (2010), 5023-5063.
- [15] Iain D Mackie, and Gino A DiLabio, 'Accurate Dispersion Interactions from Standard Density-Functional Theory Methods with Small Basis Sets', *Physical Chemistry Chemical Physics*, 12 (2010), 6092-6098.
- [16] Axel D Becke, 'Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior', *Physical review A*, 38 (1988), 3098.

- [17] Chengteh Lee, Weitao Yang, and Robert G Parr, 'Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density', *Physical review B*, 37 (1988), 785.
- [18] Praveen C Hariharan, and John A Pople, 'The Influence of Polarization Functions on Molecular Orbital Hydrogenation Energies', *Theoretica chimica acta*, 28 (1973), 213-222.
- [19] Michael J Frisch, GW Trucks, HB Schlegel, GE Scuseria, MAn Robb, JR Cheeseman, G Scalmani, V Barone, B Mennucci, and GA Petersson, 'Gaussian 09, Revision D. 01, Gaussian', *Inc.: Wallingford, CT* (2009).
- [20] Richard Car, and Mark Parrinello, 'Unified Approach for Molecular Dynamics and Density-Functional Theory', *Physical review letters*, 55 (1985), 2471.
- [21] 'Cpmd, Copyright Ibm Corp. (1990-2013) and Copyright Mpi Für Festkörperforschung, Stuttgart (1997-2001).
- [22] John P Perdew, Kieron Burke, and Matthias Ernzerhof, 'Generalized Gradient Approximation Made Simple', *Physical review letters*, 77 (1996), 3865.
- [23] Yingkai Zhang, and Weitao Yang, 'Comment on "Generalized Gradient Approximation Made Simple"', *Physical Review Letters*, 80 (1998), 890.
- [24] Norman Troullier, and José Luís Martins, 'Efficient Pseudopotentials for Plane-Wave Calculations', *Physical review B*, 43 (1991), 1993.
- [25] Shuichi Nosé, 'A Unified Formulation of the Constant Temperature Molecular Dynamics Methods', *The Journal of chemical physics*, 81 (1984), 511-519.
- [26] William G Hoover, 'Canonical Dynamics: Equilibrium Phase-Space Distributions', *Physical review A*, 31 (1985), 1695.
- [27] F Mari, PM Lahti, and WE McEwen, 'A Theoretical Study of the Wittig Olefination Reaction: Mndo-Pm3 Treatment of the Wittig Half-Reaction of Unstabilized Ylides and Aldehydes', *Journal of the American Chemical Society*, 114 (1992), 813-821.
- [28] Manfred Schlosser, and Bruno Schaub, 'Cis Selectivity of Salt-Free Wittig Reactions: A "Leeward Approach" of the Aldehyde at the Origin?', *Journal of the American Chemical Society*, 104 (1982), 5821-5823.
- [29] Frank Mari, Paul M Lahti, and William E McEwen, 'Molecular Modeling of the Wittig Olefination Reaction: Part 2: A Molecular Orbital Approach at the Mndo Pm3 Level', *Heteroatom Chemistry*, 2 (1991), 265-276.
- [30] Bruce E Maryanoff, Allen B Reitz, Martin S Mutter, Robert R Whittle, and RA Olofson, 'Stereochemistry and Mechanism of the Wittig Reaction. Diastereomeric Reaction Intermediates and Analysis of the Reaction Course', *Journal of the American Chemical Society*, 108 (1986), 7664-7678.
- [31] E Vedejs, CF Marth, and R Ruggeri, 'Substituent Effects and the Wittig Mechanism: The Case of Stereospecific Oxaphosphetane Decomposition', *Journal of the American Chemical Society*, 110 (1988), 3940-3948.
- [32] Manfred Schlosser, Karl Friedrich Christmann, and Alois Piskala, 'Olefinierungen Mit Phosphor Yliden, Ii. B Oxido Phosphor Ylide

- (Betain Ylide) in Salzfremem Und Salzhaltigem Medium', *Chemische Berichte*, 103 (1970), 2814-2820.
- [33] LD Bergelson, and MM Shemyakin, 'Control of the Steric Course of the Wittig Reaction: Stereochemical Studies and Synthetic Applications', *Tetrahedron*, 19 (1963), 149-159.
- [34] WP Schneider, 'The Stereochemistry of Wittig Olefin Synthesis', *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications* (1969), 785-786.
- [35] M Schlosser, and KF Christmann, 'Trans Selective Olefin Syntheses', *Angewandte Chemie International Edition*, 5 (1966), 126-126.
- [36] Fred L Hirshfeld, 'Bonded-Atom Fragments for Describing Molecular Charge Densities', *Theoretica chimica acta*, 44 (1977), 129-138.
- [37] Manfred Schlosser, and Karl Friedrich Christmann, 'Olefinierungen Mit Phosphor Yliden, I. Mechanismus Und Stereochemie Der Wittig Reaktion', *European Journal of Organic Chemistry*, 708 (1967), 1-35.
- [38] Raphaël Robiette, Jeffery Richardson, Varinder K Aggarwal, and Jeremy N Harvey, 'Reactivity and Selectivity in the Wittig Reaction: A Computational Study', *Journal of the American Chemical Society*, 128 (2006), 2394-2409.
- [39] Albeiro A Restrepo-Cossio, Carlos A Gonzalez, and Frank Mari, 'Comparative Ab Initio Treatment (Hartree– Fock, Density Functional Theory, Mp2, and Quadratic Configuration Interactions) of the Cycloaddition of Phosphorus Ylides with Formaldehyde in the Gas Phase I', *The Journal of Physical Chemistry A*, 102 (1998), 6993-7000.
- [40] F Volatron, and O Eisenstein, 'Wittig Versus Corey-Chaykovsky Reaction. Theoretical Study of the Reactivity of Phosphonium Methylide and Sulfonium Methylide with Formaldehyde', *Journal of the American Chemical Society*, 109 (1987), 1-14.
- [41] Takashi Naito, Shigeru Nagase, and Hiroshi Yamataka, 'Theoretical Study of the Structure and Reactivity of Ylides of N, P, as, Sb, and Bi', *Journal of the American Chemical Society*, 116 (1994), 10080-10088.
- [42] F Volatron, and O Eisenstein, 'Theoretical Study of the Reactivity of Phosphonium and Sulfonium Ylides with Carbonyl Groups', *Journal of the American Chemical Society*, 106 (1984), 6117-6119.
- [43] Ivar Ugi, Dieter Marquarding, Hans Klusacek, Paul Gillespie, and Fausto Ramirez, 'Berry Pseudorotation and Turnstile Rotation', *Accounts of Chemical Research*, 4 (1971), 288-296.
- [44] R Höller, and H Lischka, 'A Theoretical Investigation on the Model Wittig Reaction  $\text{Ph}_3\text{CH}_2^+ \text{CH}_2\text{O}$ . Fwdarw.  $\text{Ph}_3\text{O}^+ \text{C}_2\text{H}_4$ ', *Journal of the American Chemical Society*, 102 (1980), 4632-4635.
- [45] Hiroshi Yamataka, Terukiyo Hanafusa, Shigeru Nagase, and Toshiya Kurakake, 'Theoretical Study on the Transition State of Oxaphosphetane Formation between Ethylidetriphenylphosphorane and Acetaldehyde', *Heteroatom Chemistry*, 2 (1991), 465-468.
- [46] Vasco Cachatra, Andreia Almeida, João Sardinha, Susana D Lucas, Ana Gomes, Pedro D Vaz, M Helena Florêncio, Rafael Nunes, Diogo Vila-Viçosa, and Maria José Calhorda, 'Wittig Reaction: Domino Olefination and Stereoselectivity Dft Study. Synthesis of the Miharamycins' Bicyclic Sugar Moiety', *Organic letters*, 17 (2015), 5622-5625.

- [47] Giuliano Alagona, and Caterina Ghio, 'Free Energy Landscapes in Thf for the Wittig Reaction of Acetaldehyde and Triphenylphosphonium Ylide', *International Journal of Quantum Chemistry*, 110 (2010), 2509-2521.
- [48] Jeremy N Harvey, 'Ab Initio Transition State Theory for Polar Reactions in Solution', *Faraday Discussions*, 145 (2010), 487-505.
- [49] Khurshid Ayub, and Ralf Ludwig, 'Gas Hydrates Model for the Mechanistic Investigation of the Wittig Reaction “on Water”', *RSC Advances*, 6 (2016), 23448-23458.
- [50] Nisha Jarwal, Jay Singh Meena, and Pompozhi Protasis Thankachan, 'The E/Z Selectivity in Gas Phase Wittig Reaction of Non-Stabilized, Semi-Stabilized and Stabilized Me<sub>3</sub>P and Ph<sub>3</sub>P Phosphorus Ylides with Monocyclic Ketone: A Computational Study', *Computational and Theoretical Chemistry*, 1093 (2016), 29-39.