

Université de Montréal

Mécanismes de transfert de proton d'une
réaction acido-basique en phase aqueuse :
une étude *ab-initio*

Par

Ugo Rivard

Département de chimie

Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures et postdoctorales
En vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M. Sc.) en chimie

Novembre 2015

© Ugo Rivard, 2015

Résumé

Les réactions de transfert de proton se retrouvent abondamment dans la nature et sont des processus cruciaux dans plusieurs réactions chimiques et biologiques, qui se produisent souvent en milieu aqueux. Les mécanismes régissant ces échanges de protons sont complexes et encore mal compris, suscitant un intérêt des chercheurs en vue d'une meilleure compréhension fondamentale du processus de transfert. Le présent manuscrit présente une étude mécanistique portant sur une réaction de transfert de proton entre un acide (phénol fonctionnalisé) et une base (ion carboxylate) en phase aqueuse. Les résultats obtenus sont basés sur un grand nombre de simulations de dynamique moléculaire *ab-initio* réalisées pour des systèmes de type « donneur-pont-accepteur », où le pont se trouve à être une unique molécule d'eau, permettant ainsi l'élaboration d'un modèle cinétique détaillé pour le système étudié. La voie de transfert principalement observée est un processus ultra-rapide (moins d'une picoseconde) passant par la formation d'une structure de type « Eigen » ($H_9O_4^+$) pour la molécule d'eau pontante, menant directement à la formation des produits. Une seconde structure de la molécule d'eau pontante est également observée, soit une configuration de type « Zündel » ($H_5O_2^+$) impliquant l'accepteur de proton (l'ion carboxylate) qui semble agir comme un cul-de-sac pour la réaction de transfert de proton.

Mots-clés : Transfert de proton, réactions acide-base, dynamique moléculaire *ab-initio*, transfert de charge, mécanisme réactionnel, intermédiaires Eigen et Zündel.

Abstract

Proton transfer reactions are found abundantly in nature and are critical processes in several chemical and biological reactions, which often occur in aqueous medium. The mechanisms governing these proton exchanges are complex and poorly understood, sparking interest of researchers for a better fundamental understanding of the transfer process. This manuscript presents a mechanistic study for a proton transfer reaction between an acid (functionalized phenol) and a base (carboxylate ion) in aqueous phase. The results are based on a large number of *Ab-initio* molecular dynamics simulations performed for a “donor-bridge-acceptor” type of system, where the bridge is a single molecule of water, allowing the development of a detailed kinetic model for this system. The transfer channel mainly observed is an ultra-fast one (less than a picosecond), through the formation of a Eigen-like (H_9O_4^+) structure for the bridging water molecule, leading directly to the formation of the products. A second structure of the bridging water molecule is also observed, which is a Zündel-like (H_5O_2^+) configuration involving the proton acceptor (carboxylate ion), which seems to act as a dead-end for the proton transfer reaction.

Keywords : Proton transfer, acide-base reactions, *ab-initio* molecular dynamics, charge transfer, reaction mechanism, Eigen and Zündel intermediates.

Table des matières

1- Introduction

1.1	Propriétés de l'eau	p. 1
1.2	L'ion hydronium	p. 2
1.3	Mécanisme de Grotthuss	p. 3
1.4	Modèle Eigen-Weller	p. 4
1.5	Défis expérimentaux et computationnels	p. 6
1.6	Buts et méthodes	p. 9
1.7	Contribution des co-auteurs à l'article publié	p. 10
1.8	Références	p. 10

2- Méthodologie

2.1	Une vue d'ensemble	p. 12
2.2	Le traitement classique des noyaux et le traitement quantique des électrons	p. 13
2.3	Le calcul de l'énergie potentielle	p. 17
2.4	Principes fondamentaux de la dynamique moléculaire	p. 21
2.5	Intégration des équations de mouvement	p. 23
2.6	Conditions périodiques aux limites	p. 25
2.7	Ondes planes et pseudopotentiels	p. 26
2.8	Considérations additionnelles	p. 28
2.9	Références	p. 28

3- Donor-Bridge-Acceptor Proton Transfer in Aqueous Solution

3.1	Introduction	p. 31
3.2	Results and Discussion	
	A. Methodology – an overview	p. 33
	B. The acid dissociation reaction	p. 34

3- Donor-Bridge-Acceptor Proton Transfer in Aqueous Solution (suite)

3.2	Results and discussion	
	C. The distribution of time delays between acid dissociation and base protonation events	p. 35
	D. The reaction dynamics starting from states I_1 and I_2	p. 36
	E. Quantitative analysis of the kinetic data	p. 38
3.3	Conclusions	p. 43
3.4	References	p. 44

4- Supporting Information

4.1	Structure and dynamics of BLYP water at $T=370$ and $T=300$ K	p. 48
4.2	Accuracy of the BLYP functional for computing proton transfer rates in water	p. 50
4.3	Changing the pKa of the acid and base	p. 51
4.4	The simulated system	p. 54
4.5	Geometry Constraints	p. 55
4.6	Finding the precise instant acid dissociation and base protonation occur in BOMD trajectories	p.58
4.7	Calculating the unimolecular rate parameters from Eq. (3) in the main text	p. 61
4.8	Optimizing the equilibrium distances shown in Fig. (3) in the main text	p. 63
4.9	Nuclear quantum effects	p. 64
4.10	Hydration numbers for intermediate and product structures. 2D probability density surface of the proton asymmetric coordinates for intermediates I_1 and I_2	p. 65
4.11	References	p. 67

5- Conclusion

5.1	Résultats de la recherché	p. 69
5.2	Travaux en cours et perspectives	p. 71
5.3	Références	p. 73

Liste des tableaux

Table 1-I.	Mobilité de différents ions en phase aqueuse à 25°C	p. 2
Table 4-I	Coordination numbers	p. 65

Liste des figures

Figure 1-1	Représentation schématique de molécules d'eau en phase liquide	p. 1
Figure 1-2	Illustration du mécanisme de Grotthuss	p. 3
Figure 1-3	Représentation schématique du modèle d'Eigen	p. 5
Figure 3-0	Cover picture	p. 30
Figure 3-1	Number of acid dissociation events per unit time	p. 34
Figure 3-2	BOMD trajectory	p. 37
Figure 3-3	Time-dependent average O-H distance between the carboxylate base and the arriving proton	p.39
Figure 4-1	Room-temperature experimental properties of water compared with data calculated using the BLYP exchange-correlation functional at different temperatures.	p. 48
Figure 4-2	Chemical structure of 2,6-dicyanophenol and the formic acid	p. 52
Figure 4-3	The simulation box	p. 54
Figure 4-4	Distribution of oxygen-oxygen distances	p. 56

Figure 4-5	Distribution of the length of the H-bond wire connecting donor and acceptor molecules during the lifetime of intermediate I1	p. 58
Figure 4-6	Proton (top) and C-O bond length (bottom) indicator	p. 60
Figure 4-7	2D probability density plot	p. 66
Figure 5-1	Solvatation de l'ion hydronium en phase aqueuse	p. 69
Figure 5-2	Mécanisme de transfert proposé	p. 70
Figure 5-3	Distribution du nombre de molécules d'eau impliquées dans le mécanisme réactionnel	p. 72

Liste des sigles et abréviations

Sigles

$\langle d_{O_c-H} \rangle$	Distance moyenne entre l'oxygène accepteur de l'ion carboxylate et le proton
α	Coefficient d'absorption de Beer-Lambert
δ	Fonction delta de Dirac
δ_1 et δ_2	Valeur de la coordonnée d'élongation asymétrique des deux protons en transfert
ϵ_0	Permittivité diélectrique du vide
ϕ^p	Orbitales moléculaires
ΔG	Variation de l'énergie libre de Gibbs
η	Viscosité
$\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}, t)$	Fonction d'onde
$\psi_0(\mathbf{r}; \mathbf{R})$	Fonction d'onde de l'état fondamental
ρ	Densité électronique
$\rho_0(\mathbf{r}; \mathbf{R})$	Densité électronique de l'état fondamental
ξ_k	Coordonnées des degrés de liberté virtuels du thermostat de Nose-Hoover
$A_k(\mathbf{R}, t)$	Amplitude de la fonction d'onde
Ar-OH	Hydroxyarène

c_{lmn}^p	Coefficients complexes de l'orbitale φ^p
d_{A-B}	Distance entre les atomes A et B
D	Coefficient de diffusion
e	Valeur absolue de la charge d'un électron
E_0	Énergie électronique de l'état fondamental
$E(\mathbf{R})$	Surface d'énergie potentielle
$E_{xc}[\rho]$	Fonctionnelle de l'énergie d'échange-corrélation
G	Énergie libre de Gibbs
\hbar	Constante de Planck réduite
\hat{H}	Opérateur Hamiltonien
$J[\rho]$	Fonctionnelle de l'énergie de répulsion Coulombienne
k	Constante de vitesse
k_B	Constante de Boltzmann
K_{eq}	Constante d'équilibre
L_x, L_y, L_z	Dimensions de la boîte primitive de simulation de dynamique moléculaire
M	Degrés de liberté du thermostat de Nose-Hoover
n	Nombre d'électrons

N	Nombre de noyaux
$O^*(t)$	Atome d'oxygène sur lequel se trouve le proton en excès au temps t
P_{ξ_k}	Moments conjugués des degrés de liberté virtuels du thermostat de Nose-Hoover
\mathbf{P}_I	Vecteur quantité de mouvement de l'atome I
Q_k	Quantités d'inerties des degrés de liberté virtuels du thermostat de Nose-Hoover
r	Distance
\mathbf{r}	Vecteur position pour les électrons
\mathbf{R}	Vecteur position pour les noyaux
S	Entropie
$S_k(\mathbf{R}, t)$	Facteur de phase de la fonction d'onde
\hat{S}^2, \hat{S}_z	Opérateurs moment angulaire de spin
t	Temps
T	Température
\hat{T}_e	Opérateurs énergie cinétique des électrons
\hat{T}_n	Opérateurs énergie cinétique des noyaux
$T[\rho]$	Fonctionnelle de l'énergie cinétique

\hat{V}_{ee}	Opérateurs énergie potentielle d'interaction électron-électron
\hat{V}_{en}	Opérateurs énergie potentielle d'interaction électron-noyau
\hat{V}_{nn}	Opérateurs énergie potentielle d'interaction noyau-noyau
V_{pseudo}	Pseudopotentiel
$Y_{lm}(\theta, \phi)$	Harmoniques sphériques
Z	Numéro atomique

Abréviations

AIMD	Dynamique moléculaire <i>ab-initio</i> (<i>ab-initio</i> molecular dynamics)
BOMD	Dynamique moléculaire de Born-Oppenheimer (Born-Oppenheimer molecular dynamics)
CPMD	Dynamique moléculaire de Car-Parrinello (Car-Parrinello molecular dynamics)
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité (density functional theory)
ESPT	Transfert de proton à l'état excité (excited-state proton transfer)
HPTA	8-hydroxypyrene-hexaméthyl-1,3,6-trisulfonamide
HPTS	8-hydroxy-1,3,6-pyrenetrisulfonate
IR	Infrarouge
KIE	Effet cinétique isotopique (kinetic isotope effect)

MD	Dynamique moléculaire (molecular dynamics)
MM	Mécanique moléculaire
NMR	Résonance magnétique nucléaire (nuclear magnetic resonance)
NVT	L'ensemble canonique en mécanique statistique
PT	Transfert de proton (proton transfer)
SI	Information supplémentaire (supporting information)
SPC	Charge ponctuelle simple (Simple Point Charge)
UV	Ultra-violet

Je remercie Radu pour son aide et sa patience ainsi que les autres membres du groupe Iftimie, particulièrement Marie-Hélène Tremblay pour la révision du manuscrit. Je remercie également mon jury, Matthias Ernzerhof et Jean-François Truchon pour la correction ainsi que mes parents pour leur grand support tout au long de mes études.

1. Introduction

1.1. Propriétés de l'eau

L'eau, une molécule qui peut paraître en apparence simple, se retrouve en proportion importante dans la composition du corps humain et de la planète terre. Son abondance peut la faire paraître banale, mais sa structure particulière, notamment sa capacité à former des ponts hydrogènes forts, lui confère toutefois des propriétés remarquables. Parmi ces propriétés, on retrouve : une densité maximale pour l'eau liquide supérieure à celle de la glace, une capacité calorifique et une enthalpie de vaporisation élevées, une haute température d'ébullition (pour une molécule de cette taille) et une importante tension de surface^{1,2}.

Un pont hydrogène est une interaction dipolaire attractive plus forte que les interactions intermoléculaires de van der Waals (sa valeur moyenne est d'environ 23,3 kJ/mol dans l'eau liquide)³. La force de cette interaction ainsi que la possibilité pour une molécule d'eau de former jusqu'à 4 de celles-ci¹ (deux donateurs et deux accepteurs - voir figure 1-1) permettent d'expliquer la forte cohésion des molécules d'eau entre elles et les propriétés qui en découlent.

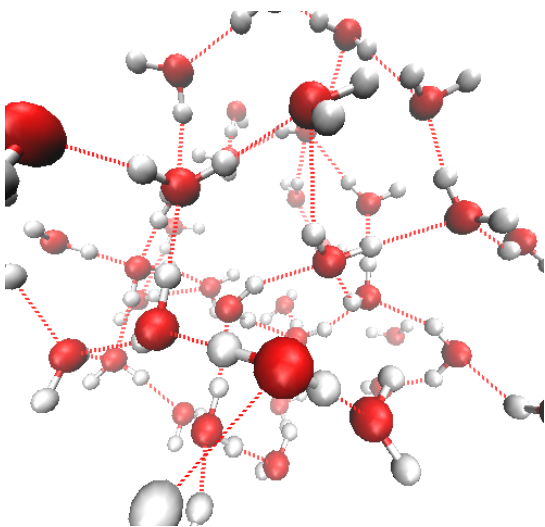


Figure 1-1. Représentation schématique de molécules d'eau en phase liquide. Les atomes d'oxygène sont représentés en rouge et les atomes d'hydrogène en blanc. Chaque molécule a la possibilité de former jusqu'à 4 ponts hydrogène (illustrés ici par des lignes pointillées rouges).

Il est également important de noter que la durée de vie moyenne d'un pont hydrogène en milieu aqueux est d'environ 1,0 à 1,5 picoseconde¹, ce qui implique un réseau de ponts hydrogène très dynamique malgré la présence d'interactions intermoléculaires fortes. Des études computationnelles récentes ont toutefois démontré l'existence de structures cycliques comportant jusqu'à 6 molécules d'eau reliées entre elles par un réseau de ponts hydrogène et ayant des temps de vie pouvant aller jusqu'à plusieurs picosecondes⁴. Ces structures suggèrent la présence d'importantes corrélations à longue distance entre des molécules d'eau ne formant pas directement de pont hydrogène entre elles, ce qui peut avoir des conséquences importantes dans la dynamique des réactions de transfert de proton en phase aqueuse, qui font l'objet de la présente investigation.

1.2. L'ion hydronium

La dissociation d'un acide protonique en solution aqueuse injecte un proton additionnel (H^+) dans le réseau de ponts hydrogène de l'eau et provoque la formation de l'ion hydronium (H_3O^+). Le temps de résidence du proton sur une même molécule d'eau est du même ordre de grandeur que la durée de vie d'un pont hydrogène, soit environ une picoseconde^{5,6} ; le proton est donc rapidement échangé à travers le réseau de ponts hydrogène formé par les molécules d'eau, ce qui lui confère une mobilité (soit la moyenne d'ensemble de la vitesse de dérive d'un porteur de charge dans un champ électrique) anormalement élevée par rapport aux autres cations de même charge (table 1-I)².

Table 1-I. Mobilité de différents ions en phase aqueuse à 25°C

Cation	Mobilité ($cm^2 V^{-1} s^{-1}$)
H^+	3.62×10^{-3}
Li^+	0.401×10^{-3}
Na^+	0.519×10^{-3}
K^+	0.762×10^{-3}
NH_4^+	0.763×10^{-3}

Pour contraster avec la molécule d'eau, l'ion hydronium peut former au maximum trois ponts hydrogène⁷. Cette différence peut s'expliquer par la redistribution de charge qui a lieu lorsqu'une molécule d'eau accepte un proton additionnel⁸ et implique une réorganisation spatiale des molécules d'eau avoisinantes lors d'un transfert de proton, ce qui met en évidence le rôle du solvant dans le mécanisme de transport du proton en phase aqueuse.

1.3. Mécanisme de Grotthuss

Dès 1806, Theodor von Grotthuss propose⁹, de façon avant-gardiste, un mécanisme par lequel un proton en excès en phase aqueuse diffuse à travers le réseau de ponts hydrogènes formé par les molécules d'eau par la rupture et la formation subséquente de liens covalents de façon séquentielle (figure 1-2).

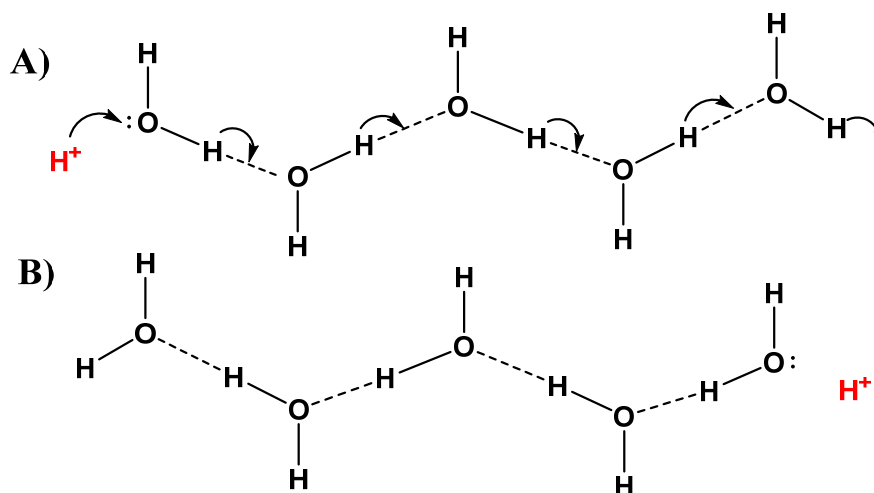


Figure 1-2. Illustration schématique du mécanisme de Grotthuss. Le proton est transféré à travers le réseau de ponts hydrogène (lignes pointillées) par sauts successifs à travers les molécules d'eau. A) État initial. B) État final.

Bien qu'à cette époque la compréhension des phénomènes à l'échelle moléculaire ne soit pas aussi bonne qu'elle l'est actuellement, la proposition de Grotthuss qu'un proton en solution aqueuse se déplace à travers des molécules d'eau adjacentes via leur réseau de ponts hydrogènes reste néanmoins valide à notre époque et constitue les premiers pas effectués vers une compréhension plus globale des mécanismes de transfert de proton.

Tel que mentionné précédemment, l'ion hydronium peut former jusqu'à trois ponts hydrogène alors qu'une molécule d'eau en forme jusqu'à quatre. Une réorganisation du solvant doit donc avoir lieu lors de la diffusion d'un proton en solution. L'addition d'un proton dans une solution aqueuse peut donc être vue comme l'ajout d'un défaut dans le réseau tridimensionnel de ponts hydrogène formé par les molécules d'eau. La diffusion de ce défaut nécessite un réarrangement des molécules de solvant avoisinantes, d'où l'avancement séquentiel de la réaction. Des études récente^{4,10,11,12} suggèrent cependant que le modèle proposé par Grotthuss n'est pas complet puisque, dans certaines conditions, le proton peut se déplacer à travers plusieurs molécules d'eau de façon concertée (i.e. en une seule réaction chimique), un mécanisme qui n'est pas pris en compte par le modèle de Grotthuss.

1.4. *Modèle Eigen-Weller*

Il faut attendre les années 1950 et le développement de techniques de spectroscopiques avec saut de température (temperature jump relaxation spectroscopy)² permettant une résolution temporelle inférieure à la microseconde avant que les premières études mécanistiques de réactions de transfert de proton ne soient réalisées par Eigen et ses collaborateurs¹³. Dans le cadre de la théorie d'Eigen, lors d'une réaction de transfert de proton entre un acide et une base en phase aqueuse, les espèces doivent d'abord diffuser jusqu'à une distance intermoléculaire particulière pour former un

complexe réactif avant que le proton ne soit transféré vers la base. Le mécanisme réactionnel proposé par Eigen peut être décrit par la figure ci-dessous :

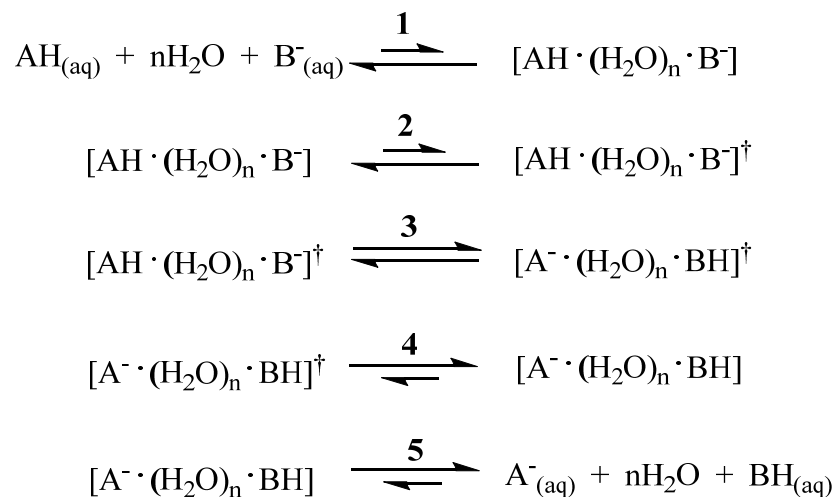


Figure 1-3. Représentation schématique du modèle d'Eigen. L'étape **1** dénote la diffusion des espèces de façon à former un réseau de ponts hydrogène reliant l'acide et la base par n molécules d'eau. Cette structure permet ensuite d'obtenir le complexe réactif, représenté à l'étape **2** par le symbole †. Le transfert de proton de l'acide vers la base s'effectue à partir du complexe réactif lors de l'étape **3**, alors que l'étape **4** correspond à la relaxation du complexe suivant le transfert. La réaction se termine par la diffusion des espèces en solution (étape **5**).

La première et la dernière étape représentent ici la diffusion des espèces. La deuxième étape dénote la formation de l'état réactif pouvant entraîner la rupture de la liaison A-H et à partir duquel la réaction peut avoir lieu. La réaction de transfert de proton en tant que tel a lieu durant la troisième étape, alors que la quatrième étape correspond à la relaxation du complexe immédiatement après le transfert.

Plus spécifiquement, la contribution majeure d'Eigen a été de démontrer clairement qu'une réaction de transfert de proton comporte deux contributions : la diffusion des acides et des bases en

premier lieu, suivie de la formation et la rupture de liaisons chimiques (la réaction en tant que tel) - les deux processus étant contrôlés par des coordonnées de réaction distinctes.

Malgré son importante contribution à la compréhension des réactions acide-base en phase aqueuse, le modèle d'Eigen ne permet pas de répondre à certaines questions importantes. D'une part, le modèle ne définit pas le nombre de molécules d'eau séparant l'acide et la base ; est-ce qu'une seule valeur de ce nombre est possible, ou s'agit-il d'une distribution de valeurs? D'autre part, la durée de vie et la structure microscopique des espèces participant au mécanisme de transfert n'est pas spécifiée. L'un des buts du présent document est justement de s'attaquer à ces questions afin d'y offrir certaines réponses.

1.5. Défis expérimentaux et computationnels

Les avancées subséquentes dans le domaine de la spectroscopie infrarouge en temps résolu, permettant une résolution temporelle inférieure à la picoseconde¹⁴, ont permis aux expérimentateurs d'obtenir des preuves indirectes du mécanisme de transfert de proton pour des réactions à l'état fondamental, puisque de telles techniques permettent seulement d'obtenir de l'information sur des systèmes dans un état excité^{15,16,17,18,19}. D'autre part, les développements dans le domaine de la mécanique quantique combinés à la vitesse toujours grandissante du matériel informatique ont permis aux théoriciens d'explorer avec plus de détails les mécanismes impliqués dans de telles réactions^{20,21,22}. Cependant, malgré les efforts combinés de l'expérience et de la théorie, les réactions de transfert de proton présentent certains aspects qui restent encore à élucider malgré ces avancées scientifiques notables, notamment la détermination d'une coordonnée de réaction pour un tel transfert, qui ne peut être décrite uniquement en termes de structure locale ou d'effet collectif des molécules de solvant²³.

Les méthodes d'analyse expérimentales et computationnelles présentent des avantages et inconvénients bien distincts qui leur confèrent une complémentarité remarquable pour l'étude de réactions de transfert de proton. L'une des différences majeures entre ces méthodes se trouve au niveau du nombre de particules sondées lors d'une analyse : les méthodes computationnelles *ab-initio* permettent actuellement d'étudier des systèmes comportant au maximum quelques centaines d'atomes²⁴, alors que les techniques spectroscopiques modernes sondent un nombre macroscopique de molécules et ne permettent pas de voir directement les espèces chimiques impliquées dans la réaction. Les spectres obtenus en temps résolu contiennent donc la contribution de toutes les voies de transfert de proton possibles pour le système étudié. L'élaboration d'un modèle décrivant le mécanisme de transfert nécessite donc une interprétation de ces spectres qui soit en accord avec les résultats observés. Pour contraster, une simulation de dynamique moléculaire *ab-initio* permet de s'intéresser à une seule réaction de transfert de proton à la fois, de voir directement la position du proton en solution et de suivre l'avancement de cette réaction. Cependant, les méthodes basées sur la mécanique quantique contiennent des approximations inhérentes au modèle pour des systèmes comportant plus d'un électron²⁵. De plus, il est nécessaire d'accumuler un grand nombre de simulations afin d'observer plusieurs évènements de transfert de proton et d'être en mesure de faire une analyse statistique détaillée, ce qui demande une quantité importante de ressources computationnelles. Notons également que les méthodes de mécanique moléculaire basées sur des champs de force ne sont pas appropriées dans le cadre de la présente étude même si celles-ci permettent de simuler un plus grand nombre d'atomes dans une simulation donnée, puisque ces méthodes ne sont pas en mesure de modéliser adéquatement le bris et la formation de liens chimiques²⁶.

Par ailleurs, afin d'établir un moment de temps précis pour le début de la réaction, les méthodes modernes de spectroscopie infrarouge en temps résolu utilisent des photo-acides, soit des composés convertis en acides forts suite à l'absorption d'une radiation. Tel que mentionné précédemment, cela fait en sorte que la réaction de transfert de proton ait lieu à partir d'un état excité et ne fournit donc pas des preuves directes du mécanisme de transfert à l'état fondamental. De plus, le passage de certaines molécules à un état électronique excité peut donner lieu à des effets photo-physiques qui compliquent le mécanisme de transfert¹⁴. Ces effets ne sont toutefois pas présents dans les études computationnelles.

Aussi, afin d'avoir une résolution temporelle suffisamment bonne pour suivre la dynamique réactionnelle lors d'un transfert, les expérimentateurs doivent utiliser une impulsion lumineuse pour l'excitation qui soit d'une durée beaucoup plus courte que l'échelle de temps de la dynamique elle-même (qui est d'environ une picoseconde, correspondant au temps de vie d'un pont hydrogène). Ces impulsions sont réalisées au moyen de lasers dont la longueur d'onde se situe dans l'ultraviolet et leur durée est de l'ordre de la femtoseconde¹⁴. On utilise ensuite des impulsions électromagnétiques dont la longueur d'onde se situe dans l'infrarouge afin de suivre la dynamique réactionnelle, puisque les changements dans le spectre IR sont plus spécifiques en termes de bris et formation de liens chimiques que dans l'UV¹⁴.

Les études expérimentales peuvent donc être utilisées en tant qu'étalon pour déterminer la précision des méthodes computationnelles. En effet, si des résultats théoriques sont en bon accord avec des résultats expérimentaux connus, cela valide la méthode computationnelle utilisée et assure que les données extrapolées à partir de celle-ci seront également valides. Les défis auxquels font face les méthodes expérimentales et computationnelles sont donc fort différents et permettent ainsi d'attaquer le problème sur deux fronts, augmentant de ce fait la fiabilité des résultats.

1.6. Buts et méthodes

Les réactions de transferts de proton se retrouvent abondamment dans la nature et sont d'une importance capitale dans plusieurs transformations chimiques impliquées dans des systèmes biologiques ainsi qu'en science des matériaux. Que l'on parle d'une réaction acide-base (selon la théorie de Brønsted–Lowry), de catalyse enzymatique²⁷, de certains types de piles à combustibles impliquant des réactions de transferts de proton²⁸ ou de réactions complexes se produisant dans des organismes vivants^{29,30}, les mécanismes par lesquels l'échange d'un proton peut être effectué sont encore mal compris et certains aspects ne sont pas encore complètement élucidés à ce jour. La compréhension de ces mécanismes constitue donc le défi principal que la présente étude tente de relever.

Le présent manuscrit se concentre donc sur l'étude théorique par simulations de dynamique moléculaire *ab-initio* d'une réaction acide-base en phase aqueuse, soit entre un phénol fonctionnalisé et un ion carboxylate agissant respectivement comme donneur et accepteur de proton, en vue de faire une analyse cinétique détaillée du système et proposer une schématique réactionnelle cohérente avec les données recueillies par simulation. Ultiment, le but de cette étude est d'obtenir une vue d'ensemble sur les mécanismes de transfert de proton observés lors d'une réaction acide-base en phase aqueuse et de déterminer la contribution de chaque voie de transport du proton à la complétion de la réaction. De tels résultats pourraient éventuellement être généralisés pour d'autres réactions de transfert de proton ayant lieu dans des conditions similaires.

Dans la section suivante, la méthode employée pour réaliser les simulations de dynamique moléculaire sera expliquée en détails. L'analyse des résultats est ensuite présentée sous forme d'article publié dans la littérature scientifique, suivi des conclusions de l'étude et d'une courte présentation des travaux actuellement en cours.

1.7. Contribution des co-auteurs à l'article publié

Donor–Bridge–Acceptor Proton Transfer in Aqueous Solution

Ugo Rivard, Vibin Thomas, Andrew Bruhacs, Bradley Siwick, and Radu Iftimie
The Journal of Physical Chemistry Letters **2014** 5 (18), 3200-3205

Ma contribution personnelle à l'article a été de réaliser la totalité des simulations de dynamique moléculaire et d'en faire une analyse détaillée. Le manuscrit a été écrit conjointement par Radu Iftimie et moi-même. Vibin Thomas a participé à la création des figures et à la révision du texte. Bradley Siwick et Andrew Bruhacs ont également participé à la révision du manuscrit.

1.8. Références

1. Marechal, Y., *The Hydrogen Bond and the Water Molecule. The physics and chemistry of water, aqueous solutions and bio media*. Elsevier: New York, 2007.
2. Atkins, P.; de Paula, J., *Physical Chemistry*. 9 ed.; Oxford University Press: New York, 2006.
3. Suresh, S. J.; Naik, V. M., Hydrogen bond thermodynamic properties of water from dielectric constant data. *The Journal of Chemical Physics* **2000**, *113* (21), 9727-9732.
4. Hassanali, A.; Giberti, F.; Cuny, J.; Kühne, T. D.; Parrinello, M., Proton transfer through the water gossamer. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2013**, *110* (34), 13723-13728.
5. Beyer, M. K., Hydrogen-Transfer Reactions. Vols. 1–4. Edited by James T. Hynes, Judith P. Klinman, Hans-Heinrich Limbach and Richard L. Schowen. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47* (10), 1809.
6. Heilweil, E. J., Ultrafast Glimpses at Water and Ice. *Science* **1999**, *283* (5407), 1467-1468.
7. Eigen, M.; De Maeyer, L., Self-Dissociation and Protonic Charge Transport in Water and Ice. *Proc. R. Soc. London, Ser. A* **1958**, *247*, 505.
8. Swanson, J. M. J.; Simons, J., Role of Charge Transfer in the Structure and Dynamics of the Hydrated Proton. *The Journal of Physical Chemistry B* **2009**, *113* (15), 5149-5161.
9. de Grotthus, C. J. T., Sur la décomposition de l'eau et des corps qu'elle tient en dissolution à l'aide de l'électricité galvanique. *Ann. Chim. (Cachan, Fr.)* **1806**, *58*, 54.
10. Maurer, P.; Thomas, V.; Rivard, U.; Iftimie, R., A computational study of ultrafast acid dissociation and acid-base neutralization reactions. I. The model. *Journal of Chemical Physics* **2010**, *133* (4), 044108-11.
11. Maurer, P.; Thomas, V.; Iftimie, R., A computational study of ultrafast acid dissociation and acid–base neutralization reactions. II. The relationship between the coordination state of solvent molecules and concerted versus sequential acid dissociation. *The Journal of Chemical Physics* **2011**, *134* (9), 094505.

12. Thomas, V.; Rivard, U.; Maurer, P.; Bruhács, A.; Siwick, B. J.; Iftimie, R., Concerted and Sequential Proton Transfer Mechanisms in Water-Separated Acid–Base Encounter Pairs. *The Journal of Physical Chemistry Letters* **2012**, *3* (18), 2633-2637.
13. Eigen, M., Proton Transfer, Acid-Base Catalysis, and Enzymatic Hydrolysis. Part I: ELEMENTARY PROCESSES. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1964**, *3* (1), 1-19.
14. Fayer, M. D., *Ultrafast Infrared and Raman Spectroscopy*. CRC: New York, 2001.
15. Mohammed, O. F.; Pines, D.; Dreyer, J.; Pines, E.; Nibbering, E. T. J., Sequential proton transfer through water bridges in acid-base reactions. *Science* **2005**, *310* (5745), 83-86.
16. Mohammed, O. F.; Pines, D.; Pines, E.; Nibbering, E. T. J., Aqueous bimolecular proton transfer in acid-base neutralization. *Chemical Physics* **2007**, *341* (1-3), 240-257.
17. Mohammed, O. F.; Pines, D.; Nibbering, E. T. J.; Pines, E., Base-induced solvent switches in acid-base reactions. *Angewandte Chemie-International Edition* **2007**, *46* (9), 1458-1461.
18. Siwick, B. J.; Bakker, H. J., On the role of water in intermolecular proton-transfer reactions. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129* (44), 13412-13420.
19. Siwick, B. J.; Cox, M. J.; Bakker, H. J., Long-range proton transfer in aqueous acid-base reactions. *Journal of Physical Chemistry B* **2008**, *112* (2), 378-389.
20. Hassanali, A.; Prakash, M. K.; Eshet, H.; Parrinello, M., On the recombination of hydronium and hydroxide ions in water. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2011**, *108* (51), 20410-20415.
21. Maurer, P.; Iftimie, R., Combining ab initio quantum mechanics with a dipole-field model to describe acid dissociation reactions in water: First-principles free energy and entropy calculations. *Journal of Chemical Physics* **2010**, *132* (7), 074112-16.
22. Thomas, V.; Iftimie, R., Toward Understanding the Dissociation of Weak Acids in Water: 1. Using IR Spectroscopy to Identify Proton-Shared Hydrogen-Bonded Ion-Pair Intermediates. *Journal of Physical Chemistry B* **2009**, *113* (13), 4152-4160.
23. Roberts, S. T.; Mandal, A.; Tokmakoff, A., Local and Collective Reaction Coordinates in the Transport of the Aqueous Hydroxide Ion. *The Journal of Physical Chemistry B* **2014**, *118* (28), 8062-8069.
24. Marx, D.; Hutter, J., Ab initio molecular dynamics: Theory and implementation. *Modern methods and algorithms of quantum chemistry* **2000**, *1*, 301-449.
25. Parr, R. G.; Yang, W., *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press: New York, 1994.
26. Rappe, A. K.; Casewit, C. J., *Molecular Mechanics Across Chemistry*. University Science Books: Sausalito, 1997.
27. Schowen, K. B.; Limbach, H. H.; Denisov, G. S.; Schowen, R. L., Hydrogen bonds and proton transfer in general-catalytic transition-state stabilization in enzyme catalysis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* **2000**, *1458* (1), 43-62.
28. Zhang, H.; Shen, P. K., Recent Development of Polymer Electrolyte Membranes for Fuel Cells. *Chemical Reviews* **2012**, *112* (5), 2780-2832.
29. Fang, C.; Frontiera, R. R.; Tran, R.; Mathies, R. A., Mapping GFP structure evolution during proton transfer with femtosecond Raman spectroscopy. *Nature* **2009**, *462* (7270), 200-204.
30. Oltrogge, L. M.; Wang, Q.; Boxer, S. G., Ground-State Proton Transfer Kinetics in Green Fluorescent Protein. *Biochemistry* **2014**, *53* (37), 5947-5957.

2. Méthodologie

2.1. *Une vue d'ensemble*

Une réaction de transfert de proton représente au niveau microscopique une succession d'actes chimiques élémentaires qui comprennent le relargage d'un atome d'hydrogène positivement chargé (un proton) par une molécule appelée acide, suivi du transport du proton par zéro, une, ou plusieurs molécules de solvant, puis de la capture du proton par une molécule appelée base, ou accepteur de proton. Le but de la présente recherche est de modéliser une telle transformation chimique de façon réaliste afin d'obtenir une description aussi détaillée que possible du mécanisme global des réactions acide-base en terme de transformations élémentaires.

La décomposition des mécanismes réactionnels en transformations élémentaires présuppose le calcul des constantes de vitesses des réactions impliquées. Ces constantes de vitesses représentent des grandeurs physiques qui décrivent la réponse macroscopique des systèmes chimiques face à une perturbation externe particulière; dans le cas présent, il s'agit du changement dans la concentration d'une ou de plusieurs espèces lorsque la réaction acide-base se produit. Il est évident qu'il n'est ni possible ni nécessaire de décrire l'évolution explicite d'un système macroscopique contenant approximativement 10^{23} atomes pour calculer ces vitesses de réactions. Le formalisme théorique de la mécanique statistique permet de relier le calcul des observables des systèmes de taille microscopique, calcul qui peut souvent être accompli dans un délai raisonnable avec les moyens computationnels accessibles de nos jours, aux grandeurs macroscopiques qu'on mesure dans une expérience typique. Dans le cas particulier où la grandeur macroscopique d'intérêt représente une propriété dynamique du système étudié, notamment la vitesse de retour à l'équilibre des concentrations initialement hors équilibre, ce sont les principes de la mécanique statistique hors

équilibre qui doivent être utilisés¹. En pratique, ces principes sont incorporées dans l'approche appelée dynamique moléculaire², qui permet de calculer autant des propriétés statiques comme l'entropie (S) ou l'énergie libre de Gibbs (G) que des propriétés dynamiques comme le coefficient de diffusion (D), la viscosité (η), l'absorptivité de Beer-Lambert (α) ou une constante de vitesse de réaction (k) à partir d'une fonction complexe appelée la surface d'énergie potentielle, $E(\mathbf{R})$.

La surface d'énergie potentielle $E(\mathbf{R})$ est un scalaire qui dépend du vecteur \mathbf{R} , qui comprend les positions des constituants « élémentaires » du système chimique dans l'espace tridimensionnel. Ces constituants peuvent être les atomes, mais des descriptions plus grossières sont aussi utilisées, contenant des représentations ponctuelles d'un groupe d'atomes, des fragments chimiques, des molécules, ou des ensembles supramoléculaires³. $E(\mathbf{R})$ représente l'énergie d'interaction du système microscopique et sa valeur, ainsi que sa dérivée, doivent être connues pour que l'algorithme de dynamique moléculaire puisse fonctionner.

Dans la suite du chapitre, nous allons décrire en détail comment le calcul de la surface d'énergie potentielle a été effectué, les principes généraux et les détails pratiques de l'approche de dynamique moléculaire, ainsi que les algorithmes de mécanique statistique utilisés pour calculer différentes constantes de vitesse à partir des trajectoires de dynamique moléculaire. Le but de cette description sera de familiariser le lecteur avec les différentes approches computationnelles utilisées dans ce projet ainsi que de justifier pourquoi ces méthodes ont été choisies.

2.2. *Le traitement classique des noyaux et le traitement quantique des électrons*

L'investigation d'une réaction de transfert de proton d'un point de vue théorique nécessite une méthode permettant de simuler le bris et la formation subséquente de liens chimiques. Les

techniques basées sur des champs de force empirique ne sont donc pas appropriées pour décrire de telles réactions, puisque les liens chimiques y sont traités tels des ressorts : ils peuvent donc s'étirer et se compresser, mais ne peuvent pas se rompre. Il faut donc recourir à des méthodes *ab-initio*, qui comprennent un traitement explicite des électrons par mécanique quantique afin de modéliser adéquatement de telles réactions de transfert de proton⁴. Le point de départ des méthodes *ab-initio* est l'équation de Schrödinger dépendante de temps⁵:

$$\hat{H}\Psi = i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t} \quad (2.1)$$

où \hbar est la constante de Planck et

$$\hat{H} = \underbrace{\sum_{i=1}^n \left(-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 \right)}_{\hat{T}_e} + \underbrace{\sum_{I=1}^N \left(-\frac{\hbar^2}{2M_I} \nabla_I^2 \right)}_{\hat{T}_n} + \underbrace{\sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^n \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}}_{\hat{V}_{nn}} + \underbrace{\sum_{\substack{I,J=1 \\ I \neq J}}^n \frac{Z_I Z_J e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{IJ}}}_{\hat{V}_{ee}} + \underbrace{\sum_{i=1}^n \sum_{I=1}^N \frac{-Z_I e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{iI}}}_{\hat{V}_{en}} \quad (2.2)$$

représente l'opérateur Hamiltonien comprenant les termes d'énergie cinétique des électrons (\hat{T}_e) et des noyaux (\hat{T}_n), les opérateurs d'énergie potentielle décrivant les interactions de Coulomb répulsives électron-électron (\hat{V}_{ee}) et noyau-noyau (\hat{V}_{nn}), ainsi que les interactions attractives électron-noyau (\hat{V}_{en}). Dans l'équation (2.2), n et N représentent le nombre d'électrons et de noyaux, respectivement, m est la masse d'un électron, M_I est la masse du noyau « I », Z_I est le numéro atomique du noyau « I », e est la valeur absolue de la charge d'un électron, ϵ_0 est la permittivité diélectrique du vide et r représente la distance entre deux particules élémentaires. La fonction d'onde $\Psi = \Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}, t)$ apparaissant dans l'équation (2.1) dépend du temps et des vecteurs position de tous les électrons ($\mathbf{r} = \{\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n\}$) et de tous les noyaux ($\mathbf{R} = \{\mathbf{R}_1, \dots, \mathbf{R}_N\}$).

Malheureusement, les algorithmes numériques disponibles à ce jour sont incapables de fournir une solution de l'équation de Schrödinger (2.1) dans un délai de temps raisonnable sauf pour des systèmes contenant un nombre très réduit d'électrons et noyaux. L'approche utilisée dans la littérature est d'introduire deux approximations, décrites dans la suite de ce chapitre, qui permettent de remplacer la description quantique du système (électrons + noyaux) par une description mixte, en utilisant la mécanique quantique pour les électrons et la mécanique newtonienne (i.e. classique) pour les noyaux. Les détails techniques peuvent être trouvés dans la littérature⁶, nous allons nous concentrer ici seulement sur les points essentielles :

1. L'approximation de Born-Oppenheimer est utilisée en premier lieu pour séparer la dynamique électronique de celle des noyaux, en gardant tout de même une représentation quantique des électrons et des noyaux⁷. Même si, dans la plupart des cas, il est correct de justifier cette approximation par le fait que la masse d'un électron est 1837 fois plus petite que celle du noyau le plus léger, il ne faut pas oublier que dans certains cas, le couplage entre deux états électroniques peut être tellement fort, et/ou la séparation électronique tellement réduite, qu'une description non-adiabatique soit nécessaire. Le résultat final de l'approche de Born-Oppenheimer est que la fonction d'onde $\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}, t)$ peut s'écrire comme le produit :

$$\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}, t) \approx \psi_k(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \chi_k(\mathbf{R}, t) \quad (2.3)$$

où $\psi_k(\mathbf{r}; \mathbf{R})$ est une fonction propre de l'Hamiltonien électronique

$$\hat{H}_e = \sum_{i=1}^n \left(-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 \right) + \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^n \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} + \sum_{\substack{I,J=1 \\ I \neq J}}^n \frac{Z_I Z_J e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{IJ}} + \sum_{i=1}^n \sum_{I=1}^N \frac{-Z_I e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{iI}} \quad (2.4)$$

$$\hat{H}_e \psi_k(\mathbf{r}; \mathbf{R}) = E_k(\mathbf{R}) \psi_k(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \quad (2.5)$$

qui dépend de façon explicite des coordonnées électroniques $\mathbf{r} = \{\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n\}$ et de façon paramétrique des coordonnées nucléaires $\mathbf{R} = \{\mathbf{R}_1, \dots, \mathbf{R}_N\}$. La surface d'énergie potentielle $E_k(\mathbf{R})$ représente une des surfaces des valeurs propres de l'Hamiltonien électronique \hat{H}_e et joue un rôle essentiel dans la propagation des équations de dynamique moléculaire, comme il sera montré par la suite. La fonction d'onde $\chi_k(\mathbf{R}, t)$, quant à elle, dépend seulement des coordonnées nucléaires et obéit à l'équation de Schrödinger nucléaire :

$$\left[\sum_{I=1}^n \left(-\frac{\hbar^2}{2m_I} \nabla_I^2 \right) + E_k(\mathbf{R}) \right] \chi_k(\mathbf{R}, t) = i\hbar \frac{\partial \chi_k(\mathbf{R}, t)}{\partial t} \quad (2.6)$$

2. Dans une deuxième étape, la fonction d'onde $\chi_k(\mathbf{R}, t)$ qui apparaît dans l'équation (2.3) est réécrite selon un formalisme standard faisant apparaître l'amplitude et la phase au lieu des parties réelle et imaginaire⁶:

$$\chi_k(\mathbf{R}, t) = A_k(\mathbf{R}, t) e^{iS_k(\mathbf{R}, t)/\hbar} \quad (2.7)$$

Par la suite l'approximation cruciale sera de considérer que la phase $S_k(\mathbf{R}, t)$, apparaissant dans l'Eq. (2.7) et ayant les unités d'une action ($J \cdot s$), est très grande par rapport à l'action élémentaire \hbar , ou, ce qui est équivalent, de prendre la limite $\hbar \rightarrow 0$. Le résultat sera donc que, si l'amplitude $A_k(\mathbf{R}, t)$ était localisée à la position \mathbf{R}_0 au temps $t = 0$ (on pourrait s'imaginer $A_k(\mathbf{R}, 0)$ comme une gaussienne infiniment étroite centrée à $\mathbf{R} = \mathbf{R}_0$, c'est-à-dire une fonction delta de Dirac $\delta(\mathbf{R} - \mathbf{R}_0)$), alors elle restera toujours une fonction de Dirac, mais son centre se déplacera avec le temps et se trouvera à la position $\mathbf{R}(t)$, où $\mathbf{R}(t) = \{\mathbf{R}_I(t)\}$ évolue selon l'équation de Newton :

$$M_I \ddot{\mathbf{R}}_I(t) = -\nabla_I E_k(\{\mathbf{R}_I(t)\}) \quad (2.8)$$

avec les conditions initiales :

$$\begin{aligned}\mathbf{R}(0) &= \mathbf{R}_0 \\ \dot{\mathbf{R}}_I(0) &= \frac{1}{M_I} \nabla_I S_k(\mathbf{R}_0, 0)\end{aligned}\tag{2.9}$$

L'interprétation d'une fonction d'onde localisée en un point de l'espace est qu'elle décrit une particule classique ponctuelle. Cette particule classique évolue sur la surface d'énergie potentielle $E_k(\mathbf{R}, t)$ obtenue à partir de la solution de l'équation de Schrödinger électronique (2.5).

Pour conclure cette section, il faut mentionner que cette description mixte qui traite les électrons de façon quantique et les noyaux de façon classique est très souvent utilisée dans la littérature, mais il faut toujours être conscient de ses limites. Certains effets quantiques nucléaires comme ceux qui découlent de l'existence de l'énergie du point zéro peuvent être incorporés de façon approximative en modifiant la surface d'énergie potentielle. Cependant, les effets tunnel ne peuvent pas être incorporés dans une description classique de la dynamique des atomes et, si ces effets sont essentiels, d'autres approches comme celle de la dynamique semi-classique⁸, ou encore des méthodes comme la « centroid molecular dynamics »⁹ ou le « ring-polymer molecular dynamics »¹⁰ devraient être plus appropriées. Le choix de ne pas inclure les effets quantiques nucléaires dans le cadre de la présente étude, afin de réduire le temps de calcul, est discuté en détail dans la section « supporting information » de l'article publié (section 4.9 du présent document).

2.3. Le calcul de l'énergie potentielle

Plusieurs approches existent dans la littérature pour obtenir l'expression de la surface d'énergie potentielle $E_k(\mathbf{R})$. Très souvent, les valeurs d'énergie potentielle sont obtenues

empiriquement, en utilisant des expressions standard pour la variation de l'énergie causée par des vibrations autour de la géométrie d'équilibre, et pour certaines interactions intermoléculaires comme les interactions électrostatiques et celles de Lennard-Jones³. Ces méthodes sont connues dans la littérature sous le nom de méthodes de mécanique moléculaire (MM). Cependant, ce type de description empirique est moins utilisé quand on étudie des réactions chimiques puisque la forme de la surface d'énergie potentielle devient très complexe dans ces cas-ci. L'approche la plus robuste pour décrire la dynamique des réactions chimiques consiste à résoudre l'équation de Schrödinger électronique (2.5) pour tout le système (approche *ab-initio*, aussi appelée « first-principles » ou mécanique quantique, QM)¹¹, ou au moins pour les atomes les plus proches de la région où la réaction a lieu (approche semi-empirique, ou QM/MM)¹².

Dans le cas présent, une description basée sur les principes de la mécanique quantique est préférable étant donné qu'il s'agit d'une transformation chimique. Il est impossible présentement de formuler la solution analytique de l'équation de Schrödinger (2.5) sauf pour des systèmes comprenant un nombre très réduit de degrés de liberté. Par conséquent, on cherche en pratique à résoudre l'équation aux valeurs propres (2.5) en se servant d'ordinateurs puissants et d'algorithmes numériques pour résoudre les équations aux valeurs propres. Plusieurs approches numériques existent dans la littérature qui diffèrent au niveau des approximations et des algorithmes utilisés pour arriver à une solution numérique, ainsi qu'au niveau du coût de calcul en terme de nombre de processeurs utilisés multiplié par le temps de calcul (cpus · secondes) pour obtenir une solution de l'équation (2.5). Le choix d'un algorithme et parfois d'un logiciel qui comprend une implémentation efficace de l'algorithme désiré doit donc être approprié pour le type de recherche envisagée et les ressources computationnelles existantes.

Dans le cadre de la présente recherche, le système envisagé comprend des molécules d'acide et de base dans un milieu aqueux comprenant approximativement 50 molécules d'eau. L'approche computationnelle la plus utilisée de nos jours dans des études de dynamique moléculaire *ab-initio* (AIMD)⁴ comprenant entre 100 et 1000 atomes est celle de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)¹³. Le point de départ de la DFT est le théorème de Hohenberg-Kohn¹⁴, généralisé par Levy¹⁵ (HKL), qui stipule que l'énergie de l'état fondamental $E_0(\mathbf{R})$, la fonction d'onde de l'état fondamental $\psi_0(\mathbf{r}; \mathbf{R})$, ainsi que toute grandeur physique mesurable à l'état fondamental dépendent uniquement de la fonction de densité de probabilité électronique à l'état fondamental $\rho_0(\mathbf{r}; \mathbf{R})$:

$$\rho_0(\mathbf{r}; \mathbf{R}) = \sum_{s=-1/2}^{1/2} \int |\psi_0(\mathbf{r}, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n, s_1, \dots, s_n)|^2 d\mathbf{r}_2 \dots d\mathbf{r}_n \quad (2.10)$$

Dans l'équation (2.10), la dépendance de la fonction d'onde multiélectronique des coordonnées d'espace et de spin a été exprimée de façon explicite. Par contre, la dépendance paramétrique de la fonction d'onde électronique des coordonnées nucléaires n'apparaît pas explicitement afin d'alléger la notation. La puissance du théorème HKL est qu'il réduit le problème initial de trouver la fonction $\psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n, s_1, \dots, s_n)$, qui dépend de $3n$ coordonnées spatiales et n coordonnées de spin, au problème de déterminer la densité électronique $\rho_0(\mathbf{r})$, qui ne dépend que de 3 coordonnées spatiales. Formellement, le calcul de l'énergie électronique de l'état fondamental E_0 s'effectue en utilisant l'approche de minimisation avec contraintes de Levy¹⁵:

$$E_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n; \mathbf{R}) = E_0[\rho(\mathbf{r}; \mathbf{R})] = \inf_{\rho \rightarrow n} \left(F[\rho] + \int d\mathbf{r}_1 \left\{ \rho(r_1) \underbrace{\sum_{I=1}^N \left(-\frac{Z_I}{4\pi\epsilon_0 r_{1I}} \right)}_{V(r_1)} \right\} \right), \text{ avec} \quad (2.11)$$

$$F[\rho] = \inf_{\psi \rightarrow \rho} \langle \psi | \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} | \psi \rangle$$

Dans l'équation (2.11), la limite inférieure $\inf_{\psi \rightarrow \rho}$ est calculée en considérant toutes les fonctions de n électrons obéissant au principe d'antisymétrie par rapport à la permutation de deux électrons et qui donnent la fonction ρ par la transformation (2.10). De même, la limite inférieure $\inf_{\rho \rightarrow n}$ est calculée en considérant toutes les fonctions de densité électronique $\rho: \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$ qui s'intègrent correctement au nombre total d'électrons, n . L'équation (2.11) est en pratique aussi complexe que de trouver la solution de l'équation aux valeurs propres (2.5) en utilisant le principe de minimisation de Rayleigh-Ritz. Cependant, celle-ci montre que si la forme de la fonctionnelle universelle $F[\rho]$ peut être approximée en pratique par une relation appropriée, le calcul de l'énergie électronique revient à la minimisation variationnelle (2.11) sur l'espace des fonctions de trois variables. En pratique la fonctionnelle $F[\rho]$ est écrite comme la somme de trois autres fonctionnelles¹⁶:

$$F[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (2.12)$$

où $T_s[\rho]$ représente la contribution de l'énergie cinétique et se calcule en introduisant des orbitales uni-électroniques et $J[\rho]$ représente l'énergie de répulsion Coulombienne générée par la densité de charge ρ en négligeant le fait qu'un électron interagit avec lui-même. $E_{xc}[\rho]$ représente l'énergie d'échange-corrélation et prend en compte les contributions énergétiques dont l'origine physique ne se retrouve pas dans les termes T_s et J ainsi que l'énergie de répulsion des électrons avec eux-mêmes, en plus de corriger le fait que l'énergie cinétique T_s est obtenue à partir des orbitales uni-électroniques¹⁷ qui ne génèrent ni même en principe la fonction multiélectronique correcte $\psi_0(\mathbf{r})$. La précision de l'approche DFT sera donc celle de la fonctionnelle d'échange-corrélation. Cette fonctionnelle est bâtie en pratique à l'aide de modèles (comme le modèle du gaz d'électrons non-

interagissant)¹⁸ et comprennent un nombre de paramètres dont les valeurs sont obtenues en utilisant une combinaison de résultats « exacts » (plutôt des calculs précis utilisant la technique de Monte-Carlo quantique) et de données expérimentales.

Dans la présente étude, la fonctionnelle d'échange et corrélation BLYP^{19,20} est utilisée pour calculer la surface d'énergie potentielle électronique $E_0(\mathbf{R})$ puisque l'expérience démontre que cette dernière est capable de bien représenter des propriétés de l'eau liquide essentielles dans notre étude comme la distribution des distances intermoléculaires et le coefficient de diffusion. Ces propriétés sont présentées et discutées en détail dans la section « supporting information » de l'article publié (sections 4.1 et 4.2 du présent document).

2.4. Principes fondamentaux de la dynamique moléculaire

Nous avons vu dans la section 2.2 que, dans certaines conditions, l'évolution des électrons et des noyaux peut être décrite avec une précision raisonnable par l'évolution newtonienne des noyaux dans le champ de forces instantané créé par les électrons, selon les équations (2.5) et (2.8). Cependant, cette description ne serait complète que pour des systèmes isolés, ce qui est rarement le cas dans des expériences typiques en laboratoire. Le plus souvent, les réactions de transfert de proton, comme la plupart des transformations chimiques, se font dans des systèmes fermés qui permettent l'échange d'énergie sous forme de chaleur avec le milieu externe. Si les frontières entre le système et son milieu externe sont telles que son volume et nombre de particules sont constants, mais l'énergie peut s'échanger sous forme de chaleur, on dit que le système évolue dans l'ensemble canonique (NVT)². Les simulations de dynamique moléculaire que nous avons conduites se sont toutes déroulées dans l'ensemble NVT (où le nombre de moles, le volume et la température sont

maintenus constants), ce qui constitue une approximation puisque, expérimentalement, les transformations ont plutôt lieu à pression et température constantes. Ce choix, qui est presque toujours fait dans le contexte des calculs AIMD, est motivé par le coût supplémentaire très important pour obtenir des solutions convergées de l'équation (2.5) quand le volume du système est libre de varier et par le fait que les liquides sont presque incompressibles, ce qui veut dire qu'à pression constante l'effet des fluctuations de volume, même pour un système de taille réduite, seront peu importantes.

En pratique, le volume du système a été fixé pour que la densité de la solution aqueuse soit égale à 1g/cm^3 , la densité de l'eau pure. L'effet de la température constante a été introduit par l'approche des chaînes de Nose-Hoover²¹, qui consiste à remplacer la dynamique newtonienne des noyaux (Eq : 2.8-2.9) par la dynamique lagrangienne d'un système virtuel contenant les noyaux ainsi que des degrés de libertés supplémentaires dont le rôle est de modéliser l'effet macroscopique d'un thermostat. Les équations qui en résultent sont ²²:

$$\begin{aligned}
\frac{d\mathbf{R}_I}{dt} &= \frac{\mathbf{P}_I}{M_I} \quad I = 1, \dots, N \\
\frac{d\mathbf{P}_I}{dt} &= -\nabla_I E_0(\mathbf{R}) - \frac{p_{\xi_1}}{Q_1} \mathbf{P}_I \quad I = 1, \dots, N \\
\frac{d\xi_k}{dt} &= \frac{p_{\xi_k}}{Q_k} \quad k = 1, \dots, M \\
\frac{dp_{\xi_1}}{dt} &= \left(\sum_I \frac{\mathbf{P}_I \mathbf{P}_I}{M_I} - 3Nk_B T \right) - \frac{p_{\xi_2}}{Q_2} p_{\xi_1} \\
\frac{dp_{\xi_k}}{dt} &= \left(\frac{p_{\xi_{k-1}}^2}{Q_{k-1}} - k_B T \right) - \frac{p_{\xi_{k+1}}}{Q_{k+1}} p_{\xi_k} \quad k = 2, \dots, M-1 \\
\frac{dp_{\xi_M}}{dt} &= \left(\frac{p_{\xi_{M-1}}^2}{Q_{M-1}} - k_B T \right)
\end{aligned} \tag{2.13}$$

Où \mathbf{R}_I et \mathbf{P}_I représentent les vecteurs de position et quantité de mouvement de l'atome I tandis que ξ_k , p_{ξ_k} et Q_k ($k=1, \dots, M$) représentent les coordonnées, leurs moments conjugués et les quantités d'inerties associées aux M degrés de liberté virtuels modélisant l'effet d'un thermostat. Dans les équations (2.13), k_B est la constante de Boltzmann et T la température absolue du thermostat. Ces équations décrivent l'évolution temporelle d'un système étendu, contenant le système physique et les degrés de liberté du thermostat. Il a été démontré que si la dynamique générée par l'intégration des équations (2.13) est ergodique, elle visitera le voisinage d'un point \mathbf{R}_I avec la densité de probabilité :

$$P(\mathbf{R}_I) = \frac{e^{-E(\mathbf{R}_I)/(k_B T)}}{\int_{\mathbf{x}} e^{-E(\mathbf{x})/(k_B T)} d\mathbf{x}}, \quad (2.14)$$

en accord avec la distribution de Boltzmann. Dans notre cas nous avons pris $M = 4$ et les masses fictives des thermostats ont été choisies pour que les degrés de libertés des thermostats se comportent approximativement comme des oscillateurs harmoniques oscillant à une fréquence de 800 cm^{-1} , ce qui correspond à la fréquence de libration des molécules d'eau en phase liquide et permet un transfert d'énergie efficace entre le thermostat et le système. Ces choix sont en accord avec les valeurs habituellement utilisées dans la littérature.

2.5. *Intégration des équations de mouvement*

L'intégration des équations (2.13) a été faite en utilisant l'algorithme dit de « vitesse Verlet »³. Pour comprendre son fonctionnement nous allons considérer la dynamique newtonienne

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= v \\ \frac{dv}{dt} &= \frac{f(x)}{m}\end{aligned}\tag{2.15}$$

pour un système unidimensionnel dans des coordonnées cartésiennes sans l'ajout des coordonnées fictives représentant le thermostat. La simplification considérée ici ne change pas l'essence de l'algorithme d'intégration et permet de centrer la discussion sur les aspects les plus importants. L'algorithme d'intégration permet de calculer les coordonnées et les vitesses à un moment $t + \Delta t$ quand on connaît les coordonnées et les vitesses au temps t :

$$\begin{aligned}x(t + \Delta t) &= x(t) + v(t)\Delta t + \frac{f(t)}{2m} \Delta t^2 \\ v(t + \Delta t) &= v(t) + \frac{f(t) + f(t + \Delta t)}{2m} \Delta t\end{aligned}\tag{2.16}$$

Il est à noter que dans l'algorithme de vitesse Verlet les nouvelles vitesses se calculent seulement après que les nouvelles coordonnées aient été calculées. L'algorithme de vitesse Verlet possède certaines propriétés remarquables qui le rendent attractif dans des calculs de dynamique moléculaire³ :

a. L'algorithme discret est réversible, tout comme l'équation de Newton (2.16)

b. L'algorithme préserve la surface dans l'espace de phases, tout comme l'équation de Newton. Cela veut dire que l'on prend des conditions initiales groupées dans l'espace de phase autour du point

$x_1(0), y_1(0), \dots, z_N(0), p_{x_1}(0), \dots, p_{z_N}(0)$ et occupant le volume $dV = \prod_{i=1}^N dx_i(0) \dots dp_{z_N}(0)$, alors au

temps t les trajectoires de dynamique moléculaire seront groupées autour d'un autre point

$x_1(t), \dots, p_{z_N}(t)$, et occuperont le même volume dV dans l'espace des phases qu'au moment initial $t = 0$.

Ces deux propriétés sont très importantes³ dans la dérivation des algorithmes de discrétisation des équations de dynamique moléculaire, étant considérées responsables pour la stabilité des « bons » algorithmes (i.e. : qui conservent l'énergie totale) pour des temps de simulation beaucoup plus grands que le temps d'intégration des équations (2.16).

2.6. Conditions périodiques aux limites

Les simulations de dynamique moléculaire ont été réalisées en utilisant une boîte primitive orthorhombique et des conditions périodiques. L'utilisation des conditions périodiques s'impose par le fait que dans un système de dimension finie et contenant un nombre limité de molécules, les effets de surface seraient trop importants³. En répliquant les molécules de la boîte primitive de façon périodique dans l'espace, on crée en fait un système infini sans interfaces, permettant de modéliser les effets qui auraient lieu en solution (i.e. dans le « bulk »). La solution de l'équation de Schrödinger (2.5) pour le système périodique est faite en utilisant une décomposition de la fonction d'onde dans une base d'ondes planes qui ont la même périodicité que celle de la boîte de simulation²³. En pratique, cela veut dire que si l'on considère que la fonction d'onde multiélectronique du système de référence en DFT s'écrit sous la forme d'un seul déterminant de Slater :

$$\psi_0(\mathbf{r}, \boldsymbol{\sigma}) = \frac{1}{\sqrt{(2n)!}} \begin{vmatrix} \varphi^1(\mathbf{r}_1)\alpha(\sigma_1) & \varphi^1(\mathbf{r}_1)\beta(\sigma_1) & \cdots & \varphi^n(\mathbf{r}_1)\beta(\sigma_1) \\ \varphi^1(\mathbf{r}_2)\alpha(\sigma_2) & \varphi^1(\mathbf{r}_2)\beta(\sigma_2) & \cdots & \varphi^n(\mathbf{r}_2)\beta(\sigma_2) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \varphi^1(\mathbf{r}_{2n})\alpha(\sigma_{2n}) & \varphi^1(\mathbf{r}_{2n})\beta(\sigma_{2n}) & \cdots & \varphi^n(\mathbf{r}_{2n})\beta(\sigma_{2n}) \end{vmatrix}, \quad (2.17)$$

alors les orbitales moléculaires $\varphi^p(\mathbf{r}_j)$ s'écrivent comme la somme d'ondes planes :

$$\varphi^p(\mathbf{r}_j) = \sum_{l,m,n \in \square}^{\sqrt{l^2+m^2+n^2} \leq k} c_{lmn}^p e^{2\pi i \left(\frac{lx_j}{L_x} + \frac{my_j}{L_y} + \frac{nz_j}{L_z} \right)} \quad (2.18)$$

Dans l'équation (2.17) $\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_{2n}$ et $\sigma_1, \dots, \sigma_{2n}$ représentent les coordonnées d'espace et de spin des $2n$ électrons présents dans le système, respectivement, et les fonctions α et β représentent les fonctions propres des opérateurs moment angulaire de spin \hat{S}^2 et \hat{S}_z . Dans l'équation (2.18), L_x , L_y et L_z représentent les dimensions de la boîte primitive, k représente une limite (« cut-off ») sphérique limitant la taille de la base d'ondes planes et c_{lmn}^p sont les coefficients complexes du développement de l'orbitale φ^p .

2.7. Ondes planes et pseudopotentiels

Une base d'ondes planes permet certainement de prendre en compte de façon adéquate la périodicité du système, mais introduit de nouveaux défis en ce qui concerne la solution numérique de la solution de l'équation de Schrödinger (2.5). Le système physique qui nous intéresse comprend des molécules (eau, acide et base) dont les électrons se trouvent localisées dans des régions bien définies de l'espace. Par conséquent, les orbitales moléculaires devraient aussi être bien localisées dans l'espace, ce qui n'est pas le cas pour les ondes planes. Ceci suggère fortement que la sommation dans l'équation (2.18) devrait contenir un très grand nombre de termes, surtout pour décrire les variations spatiales très rapides des orbitales électroniques de cœur dans les régions proches des noyaux. Heureusement, la description de l'état fondamental peut souvent se faire de façon adéquate en considérant un traitement indirect des électrons de cœur.

L'idée de base des pseudopotentiels²³ est de remplacer les effets d'un noyau possédant la charge nucléaire Z et de Z_c électrons de cœur par un potentiel V_{pseudo} qui agit seulement sur les électrons de valence et dont l'effet à grande distance est identique à celui d'un noyau possédant la charge nucléaire $Z - Z_c$. Mathématiquement l'opérateur du pseudopotentiel s'écrit souvent sous la forme suivante²³:

$$\hat{V}_{pseudo} = V_{local}(r) + \sum_{lm} |Y_{lm}(\theta, \varphi)\rangle \delta V_l(r) \langle Y_{lm}(\theta, \varphi)| \quad (2.19)$$

appelée forme non-locale, où $Y_{lm}(\theta, \varphi) = P_l(\cos(\theta))e^{im\varphi}$ représente les harmoniques sphériques. La notation bra-ket de Dirac²⁴ a été utilisée ici. Dans l'équation (2.19) $V_{local}(r)$ est la partie locale du pseudopotentiel et comprend tous les effets du potentiel de Coulomb à grande distance, i.e. :

$$V_{local}(r) \xrightarrow{r \rightarrow \infty} \frac{Z - Z_c}{4\pi\epsilon_0 r} \quad (2.20)$$

Le deuxième terme du membre droit de l'équation (2.19) est appelé la partie semi-locale du potentiel puisqu'il n'est pas local dans les variables angulaires (θ, φ) mais il reste quand même local dans la variable radiale r . Les propriétés les plus recherchées des pseudopotentiels sont leur précision et leur transférabilité. La précision d'un pseudopotentiel peut être mesurée en comparant les résultats des calculs utilisant une description complète des électrons avec ceux des pseudopotentiels pour une famille de composés chimiques. La transférabilité d'un potentiel se mesure par sa capacité de maintenir une précision adéquate quand l'atome se trouve dans des environnements chimiques différents, tel qu'un atome isolé ou à l'intérieur des molécules, des structures tridimensionnelles cristallines, etc. L'utilisation de pseudopotentiels permet donc de réduire le temps de calcul sans compromettre le modèle.

2.8. *Considérations additionnelles*

La méthode exposée dans la présente section nous a permis de réaliser les simulations de dynamique moléculaire nécessaires pour faire une analyse détaillée du système à l'étude. Les résultats de cette analyse sont présentés dans la section suivante sous forme d'article publié. Des considérations supplémentaires par rapport à la méthode utilisée se trouvent dans la section « supporting information » de cet article (chapitre 4 du présent document).

2.9. *Références*

1. Kubo, R.; Toda, M.; Hashitsume, N., *Statistical Physics II*. 2nd ed.; Springer: New York, 1998.
2. Tuckerman, M. E., *Statistical Mechanics: Theory and Molecular Simulation*. Oxford University Press: New York, 2010.
3. Frenkel, D.; Smit, B., *Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications*. 2 ed.; Academic Press: New York, 2001; p 600.
4. Marx, D.; Hutter, J., *Ab Initio Molecular Dynamics*. Cambridge University Press: New York, 2009.
5. Schrodinger, E., *Collected Papers on Wave Mechanics*. 3rd (augmented) English ed.; AMS Chelsea Publishing: Providence, Rhode Island, 1982.
6. Marx, D.; Hutter, J., *Ab Initio Molecular Dynamics*. Cambridge University Press: Cambridge, 2009; pp 11-24.
7. Born, M.; Oppenheimer, R., On the Quantum Theory of Molecules. In *Quantum Chemistry: Classic Scientific Papers*, Scientific, W., Ed. 2000; Vol. 8, pp 1-25.
8. Thoss, M.; Wang, H. B., Semiclassical description of molecular dynamics based on initial-value representation methods. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2004**, *55*, 299-332.
9. Jang, S.; Voth, G. A., Path integral centroid variables and the formulation of their exact real time dynamics. *Journal of Chemical Physics* **1999**, *111* (6), 2357-2370.
10. Habershon, S.; Manolopoulos, D. E.; Markland, T. E.; Miller, T. F., Ring-Polymer Molecular Dynamics: Quantum Effects in Chemical Dynamics from Classical Trajectories in an Extended Phase Space. In *Annual Review of Physical Chemistry, Vol 64*, Johnson, M. A.; Martinez, T. J., Eds. Annual Reviews: Palo Alto, 2013; Vol. 64, pp 387-413.
11. Wang, L. W., Novel Computational Methods for Nanostructure Electronic Structure Calculations. In *Annual Review of Physical Chemistry, Vol 61*, Leone, S. R.; Cremer, P. S.; Groves, J. T.; Johnson, M. A.; Richmond, G., Eds. Annual Reviews: Palo Alto, 2010; Vol. 61, pp 19-39.
12. Friesner, R. A.; Guallar, V., Ab initio quantum chemical and mixed quantum mechanics/molecular mechanics (QM/MM) methods for studying enzymatic catalysis. *Annual Review of Physical Chemistry* **2005**, *56*, 389.

13. Pribram-Jones, A.; Gross, D. A.; Burke, K., DFT: A Theory Full of Holes? In *Annual Review of Physical Chemistry, Vol 66*, Johnson, M. A.; Martinez, T. J., Eds. Annual Reviews: Palo Alto, 2015; Vol. 66, pp 283-304.
14. Hohenberg, P.; Kohn, W., *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864.
15. Levy, M., Universal variational functionals of electron densities, first-order density matrices, and natural spin-orbitals and solution of the v-representability problem. *Proc. Acad. Natl. Sci. U.S.A.* **1979**, *76* (12), 6062-6065.
16. Koch, W.; Holthausen, M. C., *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*. VCH: New York, 2000.
17. Kohn, W.; Sham, L. J., *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133.
18. Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M., *Can. J. Phys* **1980**, *58*, 1200.
19. Becke, A. D., Density-Functional Exchange-Energy Approximation With Correct Asymptotic-Behavior. *Physical Review A* **1988**, *38* (6), 3098-3100.
20. Lee, C. T.; Yang, W. T.; Parr, R. G., Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula Into a Functional of the Electron Density. *Physical Review B* **1988**, *37* (2), 785-789.
21. Martyna, G. J.; Klein, M. L.; Tuckerman, M., Nosé-Hoover chains: The canonical ensemble via continuous dynamics. *Journal of Chemical Physics* **1992**, *97* (4), 2635-2643.
22. Tuckerman, M. E., *Statistical Mechanics: Theory and Molecular Simulation*. In *Statistical Mechanics: Theory and Molecular Simulation*, Oxford University Press: New York, 2010; p 192.
23. Martin, R. M., *Electronic Structure, Basic Theory and Practical Methods*. Cambridge University Press: Cambridge, 2004.
24. Dirac, P. A. M., *The Principles of Quantum Mechanics*. 4th ed.; Oxford University Press: Oxford, 1958; Vol. 27.

3. Donor-Bridge-Acceptor Proton Transfer in Aqueous Solution

Ugo Rivard[§], Vibin Thomas[§], Andrew Bruhacs[#], Bradley Siwick[#] and Radu Iftimie^{§*}
[§]Département de Chimie, Université de Montréal, CP 6128, succursale Centre-Ville, Montréal, H3C3J7, Canada

[#]Departments of Chemistry and Physics, Center for the Physics of Materials, McGill University, 801 Sherbrooke Street West, Montréal, Canada

Abstract: We use ab-initio molecular dynamics to study proton transfer in a donor-bridge-acceptor system, in which the bridge is a single water molecule and the entire system is embedded in aqueous solution. The results, based on a large number of proton transfer trajectories, demonstrate that the dominant charge transfer pathway is a sub-picosecond, ‘through bridge’ event in which the bridge adopts an Eigen-like (hydronium) structure. We also identify another state in which the bridge forms a Zundel-like configuration with the acceptor that appears to be a dead end for the charge transfer. The reaction coordinate is inherently multidimensional and, as we demonstrate, cannot be given in terms of either local structural parameters of the donor-bridge-acceptor system or local solvent coordination numbers.

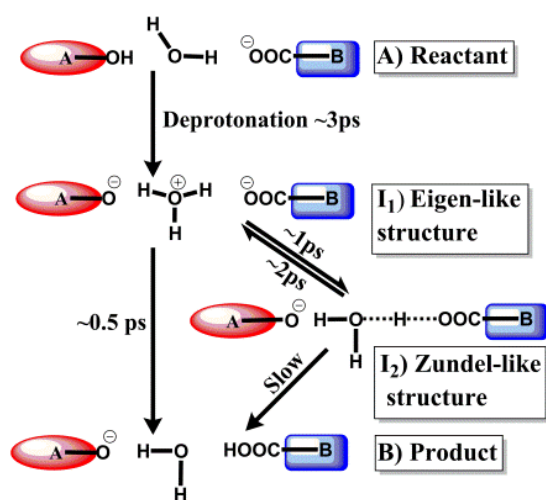


Figure 3-0. Cover picture

3.1. Introduction

Proton and more generally hydrogen transfer reactions are involved in numerous chemical transformations that are relevant in biochemistry and materials science. This list includes Brønsted acid-base reactions, enzymatic catalysis, energy transduction in the living cell, and fuel cells¹⁻¹⁰. In order to understand these complex charge transfer processes one has to identify the elementary steps involved, as well as the structure and dynamics of all reaction intermediates. A feature that distinguishes proton charge-transfer reactions from electron transfer is that the former occur ‘through bond’ and require the making and breaking of chemical bonds, while the latter is ‘through space’ and is less sensitive to the local details of chemical bonding¹¹.

The systematic investigation of the elementary steps involved in proton transfer reactions began approximately half a century ago with the work of Eigen and his collaborators following the development of relaxation spectrometric techniques capable to provide time resolutions of less than 1 μs ¹². However, despite considerable effort from both experimentalists and theoreticians¹³, fundamental issues such as the precise structure of the encounter complex in acid-base reactions, the elementary chemical events involved in the charge transfer and the mechanistic role played by the solvent remain open questions. Reaction coordinates for proton transfer reactions are clearly complex and ‘multidimensional’, resisting a simple description in terms of either local bonding or collective solvent coordinates alone¹⁴.

Significant progress in this area has been recently reported following the development of pump-probe techniques that can probe the vibrational dynamics of the molecules with sub-picosecond resolution¹⁵⁻¹⁹. However, these techniques are tailored for the investigation of excited-state processes, thus providing only indirect evidence for the mechanism of ground-state proton transfer reactions.

First-principles molecular dynamics investigations have also gained significant popularity in the recent decades as a tool for investigating complex ground-state reaction mechanisms²⁰. Herein we employ Born-Oppenheimer molecular dynamics (BOMD) to dissect the elementary steps of acid-base reactions that take place between a moderately-strong phenol proton donor and a carboxylate ion acceptor in aqueous solution. The investigation focuses specifically on donor-bridge-acceptor proton transfer events in which acid and base are separated by a single intervening water molecule. This is the smallest in a family of solvent-separated encounter complexes identified in experimental studies^{15, 18-19, 21-22} of excited-state proton transfers (ESPT). We have very recently shown²³ evidence that direct charge transfer in such donor-bridge-acceptor systems appears to follow two pathways: a “concerted” one in which spectroscopic signatures of acid dissociation are followed by those characteristic to base protonation in significantly less than 1 ps and a “sequential” pathway, in which the two aforementioned events are separated by several picoseconds. The present work significantly extends the previously reported calculations, allowing us to formulate a global reaction mechanism and compute elementary rate constants. As will be demonstrated in the following, the fast and slow pathways are a consequence of the participation of two qualitatively distinct, very short-lived intermediates. These intermediates are the ubiquitous Zundel²⁴ and Eigen¹² forms²⁵ of the hydronium ion whose stability and reactivity have been significantly altered by the local H-bond network of, and electrical charge distribution inside the encounter pair. Sampling the Zundel form along the pathway significantly slows down the overall process, since this intermediate appears to act as an effective ‘dead end’ for the overall charge transfer.

3.2. Results and Discussion

A. Methodology – an overview

The computational methodology was described and tested in previous investigations²⁶⁻²⁸ and is presented in detail in the Supporting Information (SI) section. Briefly, three major ingredients are utilized in this work:

1) All calculations are carried out using the BOMD formalism as implemented in the CPMD software²⁹, density functional theory³⁰, the BLYP exchange-correlation functional³¹⁻³², Martin-Troullier³³ norm-conserving pseudopotentials, and a plane wave basis set with a 70 Ry cutoff. Simulations are carried out in the canonical ensemble at T=370 K, which ensures that structural and dynamical properties of room-temperature real water are very well described (this assertion is demonstrated in detail by the data shown in the SI, section 1).

2) In order to focus our calculations on donor-bridge-acceptor configurations with a single bridging water molecule, the distance between the hydroxyarene (Ar-OH) donor and carboxylate ion (R-COO-) proton acceptor and a single orientational degree of freedom were constrained as described in the SI, section 5. These constraints inhibit translational and rotational diffusion of the reactants without hindering the relevant fluctuations in the encounter complex.

3) The charge transfer reaction is initiated by suddenly changing the free energy ΔG of the acid-base neutralization reaction using the so-called dipole-field technique described previously²⁶⁻²⁷. Briefly, a physically meaningful external potential is utilized to tune the pKa values of the phenol and carboxyl moieties to any chemically relevant value. By switching from moderately positive ($\Delta G \sim +3.5$ kcal/mol) to moderately negative ($\Delta G \sim -3.5$ kcal/mol) reaction free energy values we are able to initiate the reaction, which is a ground state analog to the ESPT processes studied experimentally^{19, 34}.

B. The acid dissociation reaction

Thirty MD trajectories were generated, consisting of proton transfer reactions between 2,6-dicyanophenol (Ar-OH) and the formate ion H-COO⁻:



The equilibrium constant K_{eq} of transformation (1) is changed from 0.004 to 501 using the dipole field technique and, following this switch, the times associated with acid dissociation and subsequent base protonation were determined directly from the simulation as described below.

Acid dissociation times are defined as the interval between the instantaneous K_{eq} change and the moment the phenolic C-O bond length shifted from approximately 1.33 to approximately 1.285 Å characteristic of the phenol and phenolate moieties, respectively. The distribution of dissociation times were subsequently grouped into the 6 histogram bins appearing in Fig. 3-1A.

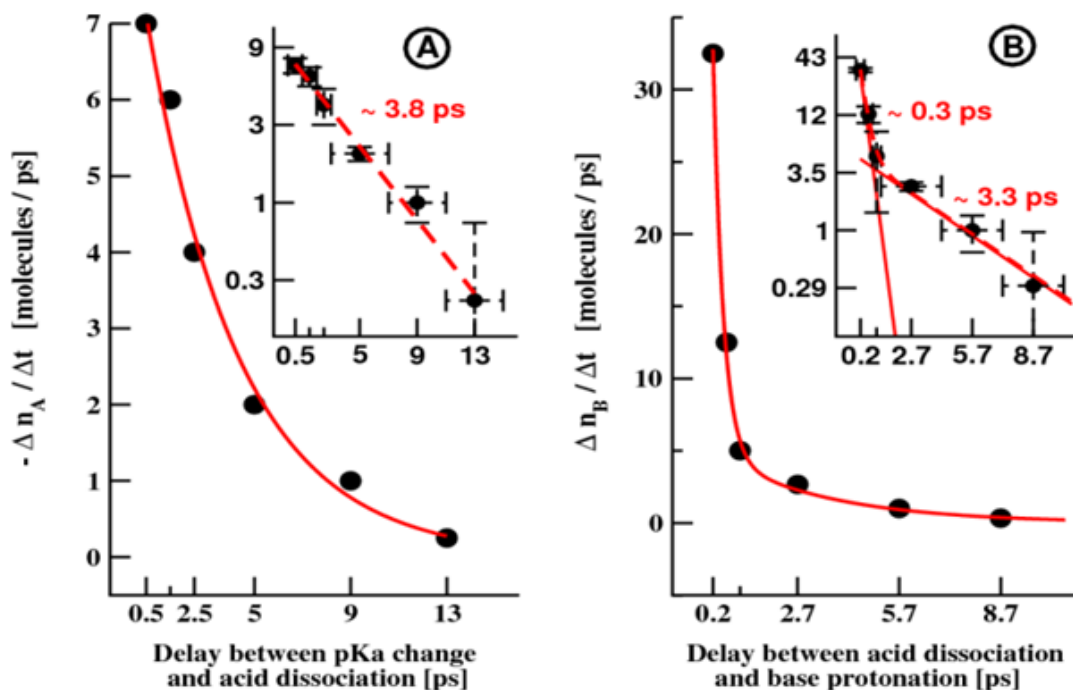
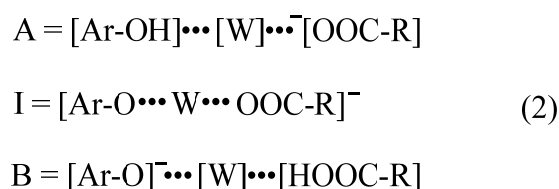


Fig. 3-1 A. Number of acid dissociations (A→ I; see text) events per unit time (filled black circles) and an exponential fit (red). $\Delta t = 1$ and 4 ps bin sizes were utilized for the first and last three bins, respectively (see text). **B.** Number of base protonation (I→ B) events per unit time and a bi-exponential fit. $\Delta t = 0.4$ and 3 ps bin sizes are utilized in this case. The insets show the same data with the ordinate in logarithmic units. A clear change of slope is apparent in B around 0.8 ps. The error bars correspond to 96% confidence intervals.

The last three bins are wider than the first three in order to reduce the influence of shot noise on the dataset. The data depicted in Fig. 3-1A indicates that the timescale associated with hydroxyarene dissociation following the pKa switch is 3.8 ps. This dissociation time is approximately five times shorter than the average dissociation time estimated for the acid in aqueous solution alone²⁷. This phenomenon of accelerated dissociation induced by the presence of a neighboring Brønsted base has been observed experimentally and was first reported in a similar context by Genosar et al.³⁵

C. The distribution of time delays between acid dissociation and base protonation events

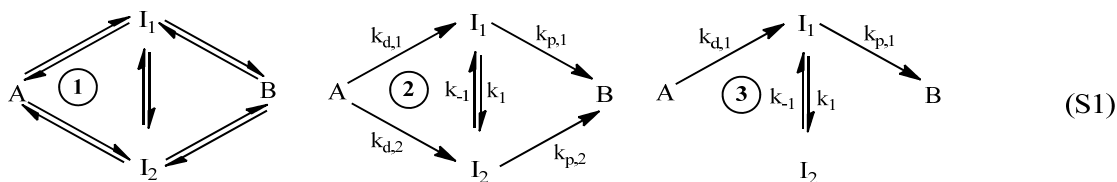
We define proton translocation (or charge transfer) in the present context as events that begin with acid dissociation (as discussed above) and are completed when the base is protonated. In practice the beginning and the end of an individual proton translocation event can be located with very good resolution by following the lengthening and shortening of the equilibrium C-O bonds from the phenol and carboxylate moieties, respectively (see SI, section 6). Taken together, the computed charge transfer trajectories are best described with reference to the following scheme :



Where A, I and B indicate reactant, intermediate, and product species, respectively. The nature of the intermediate states that have ‘proton transfer to bridge’ character is a primary focus of the current work and discussed in detail below. The electron distribution in these three structures is also schematically represented in Eq. (2) above, with the parentheses [] indicating the presence of a well-defined chemical unit with fixed bond topology and total charge. W represents a water molecule.

Using the aforementioned definitions, the conditional probability density that an individual proton translocation takes t' picoseconds is directly proportional to the rate at which product structures B are formed at time $t=t'$ when only intermediate structures I existed at $t=0_+$.

The data depicted in Fig. 3-1B shows that the probability density of proton translocation times is bi-exponential, demonstrating that two intermediate forms exist, henceforth called I_1 and I_2 . The existence of two distinct charge-transfer pathways was noted in our previous investigation²³ based on a qualitative analysis of a smaller number of MD trajectories. The details of the molecular mechanism could not be elucidated without the large number of PT events reported in here. In principle, the fully reversible transformation of A into B via two intermediate forms could be as complex as mechanism 1 depicted in the schematics below:



Due to the strong reaction asymmetry ($\Delta G \ll 0$), however, one can assume that a reasonable description is obtained if the elementary kinetic steps leading from product B to reactant A are neglected, as shown in panel 2. The transformation of B into A is expected to be approximately two orders of magnitude slower than $A \rightarrow B$ based on the pKa values estimated in refs.²⁶⁻²⁷ (see also SI, section 3). Additional simplifications to the global mechanism can be considered if some unimolecular rates turn out to be much larger than others (vide infra).

D. The reaction dynamics starting from states I_1 and I_2 .

In order to make qualitative determinations regarding the various rate constants appearing in scheme S1 (panel 2) we started another series of MD trajectories, this time from intermediate states

I_1 and I_2 . This was done by first selecting the longest proton translocation interval from the 30 MD simulations generated up to this point. The idea behind this choice was that if transitions between I_1 and I_2 were at all possible, they would most likely be part of the longest proton translocation event. Nine initial configurations were randomly selected and turned out (vide infra) to sample both I_1 and I_2 subspaces (blue and green arrows in Fig. 3-2). Note however that all relevant distances, angles and local solvent coordination numbers were tested, but failed to discriminate between I_1 and I_2 because of large statistical fluctuations of these instantaneous indicators.

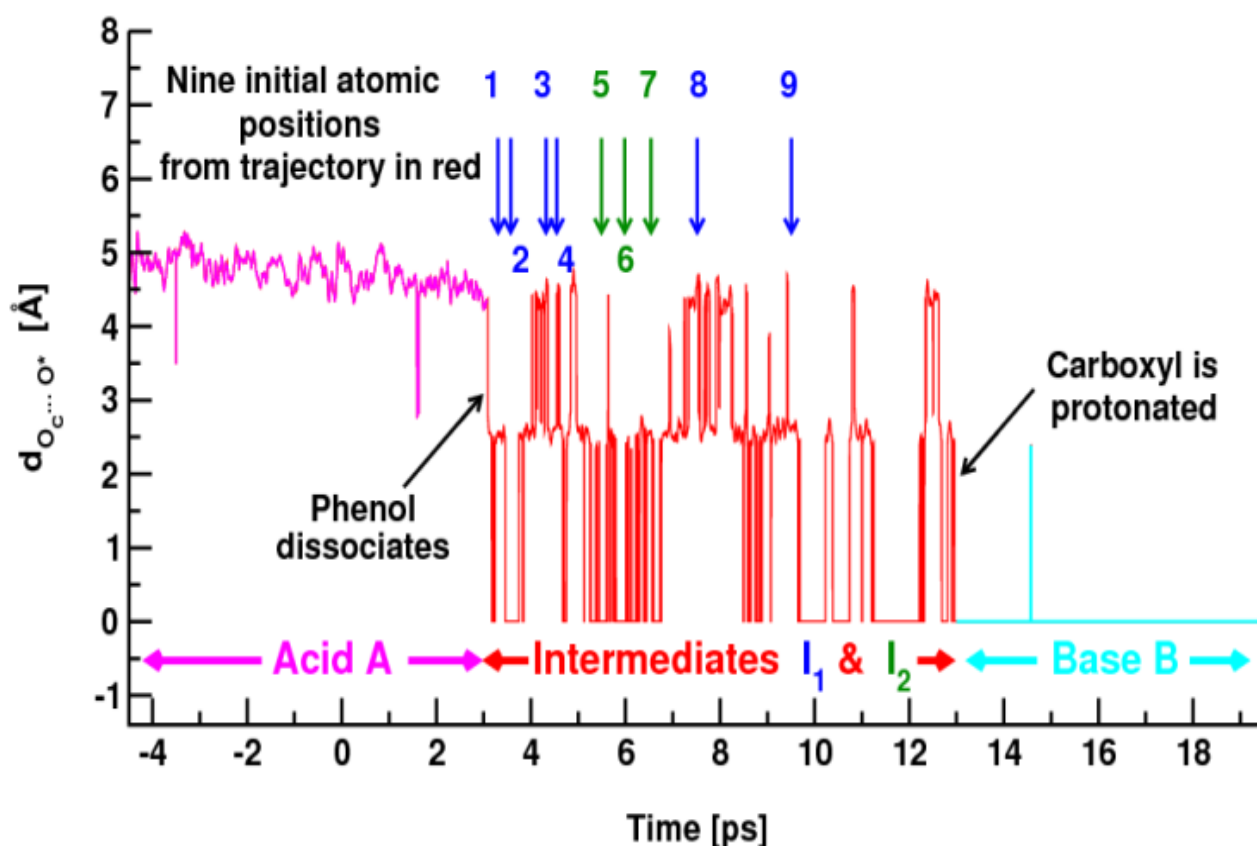


Fig. 3-2. The BOMD trajectory interval depicted in red was utilized to choose nine initial atomic configurations (shown by blue and green arrows) from which 135 new BOMD trajectories were started (fifteen random velocities for each starting configuration). As demonstrated (see text), the blue and green arrows belong to intermediates I_1 and I_2 , respectively. The dissociation of A and the formation of B are also indicated in the figure. The origin $t=0$ ps corresponds to the pKa change that initiates the chemical reaction (see text, section IIA and SI, section 3). The ordinate indicates which oxygen carries the extra proton: phenol (~ 5 Å), water bridge (~ 2.5 Å) or carboxyl (0 Å). Note the fluxional character of the excess proton along the H-bond bridge: the instantaneous proton position serves no purpose as a reaction coordinate for this system.

Fifteen initial velocities were randomly sampled from the appropriate Boltzmann distribution for each starting point in the configuration space for a total of 135 MD trajectories that ended up as B within 15 ps.

The 135 MD trajectories showed two very distinct behaviors depending on their initial configuration. Of the 45 trajectories started from the three points indicated by green arrows in Fig. 3-2, less than 10% ended up in the product (B) subspace within 0.5 ps. In contrast, 50% of the 90 MD trajectories started from the six points indicated by blue arrows in Fig. 3-2 ended up in the product subspace within 0.5 ps. Since a quantitative analysis of the data shown in Fig. 3-1B also indicates that 48% of the base molecules become protonated within 0.5 ps after acid dissociation, one can conclude that a single intermediate, henceforth referred to as I_1 , forms directly from A. Hence, the MD trajectory interval depicted in red in Fig. 3-2 must have visited the intermediate states in the order $I_2 \rightarrow I_1$, which is consistent with the kinetic scheme depicted in panel 3 from scheme S1. It is worth noting that these interconversions rule out the relaxation of nonequilibrium solvation following the initial ‘proton transfer to bridge’ event as an explanation for the two timescales evident in Fig. 3-1B, as reported²⁸ in a first-principles investigation of hydroxyarene dissociation from a presolvated state.

E. Quantitative analysis of the kinetic data

We have performed a quantitative estimation of the unimolecular rate constants $k_{d,1}$, k_1 , k_{-1} and $k_{p,1}$ by means of non-linear regression of the simplified kinetic model shown in panel 3 from scheme S1 as detailed in the SI, section 7. The following results are obtained:

$$\begin{aligned} k_{d,1} &= 0.26 \text{ ps}^{-1} & k_1 &= 1.26 \text{ ps}^{-1} \\ k_{-1} &= 0.55 \text{ ps}^{-1} & k_{p,1} &= 1.82 \text{ ps}^{-1} \end{aligned} \quad (1)$$

These values fit very well the computed data shown in Fig. 3-1 as can be seen from the exponential fits shown in red in that figure. Subsequently, linear regression was utilized to calculate the equilibrium structures for the intermediates I_1 and I_2 . The results of these structural calculations are summarized in the inset of Fig. 3-3. This figure shows the results of this analysis for a particular structural parameter, namely the average distance $\langle d_{O_c-H} \rangle$ between the oxygen atom of the carboxyl moiety and the proton that eventually becomes covalently attached to it: First, average $\langle d_{O_c-H}(t) \rangle$ values were computed separately for the 90 and 45 MD trajectories initiated from the I_1 and I_2 subsets, respectively. Subsequently, the average values of the three O_c-H bond lengths

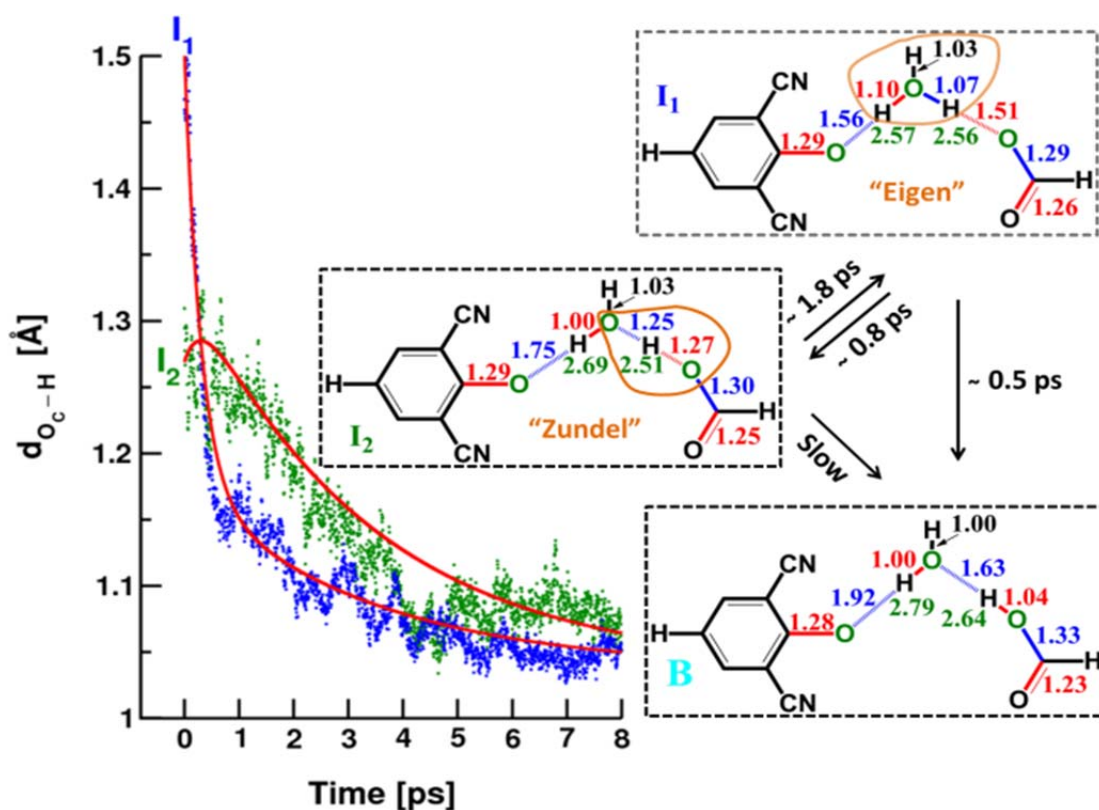


Fig. 3-3. Left: Time-dependent average O-H distance between the carboxylate base and the arriving proton as a function of time for trajectories started from I_1 (blue) and I_2 (green), respectively. The curves in red were obtained using a kinetic model corresponding to mechanism 3 from scheme S1 in conjunction with the rates from Eq. (3). Right: Structure and dynamics of I_1 , I_2 and B as determined from the kinetic analysis (see text). Hydration numbers are provided in the SI, section 10.

corresponding to I_1 , I_2 and B were optimized via linear regression using the rate constants from Eq. (3).

The resulting fits are shown in red in Fig. 3-3 and appear to be entirely satisfactory; in particular they capture neatly the fact that half of the trajectories initiated from I_1 , but very few of those initiated from I_2 , relax into the product subspace in less than 0.5 ps.

The robustness of the equilibrium distances thus calculated and shown in Fig. 3-3 was subsequently tested by changing the rate constants from Eq. (3) by 50% and performing again the linear regression algorithm. The optimized structures differed by less than three percent, strongly suggesting that the structural differences between I_1 , I_2 and B shown in Fig. 3-3 are statistically significant. An interesting aspect of these results, apparent in Fig. 3-3, is that the water bridge in intermediates I_1 and I_2 is involved in the formation of Eigen-like (I_1) and Zundel-like (I_2) structures along the hydrogen bonds connecting donor to acceptor. Note that the structures reported in Fig. 3-3 differ from those of gas-phase $H_9O_4^+$ and $H_5O_2^+$ ions³⁶, but retain important characteristics: the three O-H bonds formed by the central oxygen atom in I_1 are more or less equal, while the central proton from the $O\cdots H\cdots O$ unit involving the water and carboxylate moiety in I_2 is practically equally shared on average (for additional details see Fig. 4-7 from SI for a 2D density distribution of the asymmetric proton transfer coordinates). Interestingly, the lifetime of the Eigen intermediate is extremely short, approximately 0.3 ps, whereas that of the Zundel structure is much longer, on the order of 2 ps. In contrast, we have verified that the formic acid alone, whose pKa was previously²⁶ calculated to be pKa ~ 2.5 using the same computational methodology, forms proton-shared ion pairs that do not live for more than 100 fs before reforming the unionized acid. The significant stabilization of the Zundel structure I_2 in the present acid-base neutralization must therefore be attributed to the presence of the nascent phenolate base.

Therefore, proton transfers in this aqueous donor-bridge-acceptor system differ from simple acid dissociation or base protonation in bulk water in two important, but ultimately related ways: First, acid dissociation is accelerated by the presence of the neighboring base. Second, the nascent conjugate base of the acid slows down the protonation of the neighboring base by stabilizing structures that would play a minor role had the base protonation taken place in water alone.

The present results do not rule out the possibility of a reaction pathway that form products directly from I_2 . However, the fact that such a pathway is not necessary for a consistent kinetic description of the computational data suggests that the direct transformation of the Zundel structure I_2 into product is relatively slow compared to the back reaction to I_1 and the transformation of I_1 into products. The fact that $I_1 \rightarrow B$ is significantly faster than $I_2 \rightarrow B$ correlates with the fact that the total length of the H-bond network connecting the phenol (P), water (W) and carboxylate (C) oxygen atoms:

$$d = d_{O_P O_W} + d_{O_W O_C} \quad (2)$$

is more compressed in I_1 than in I_2 : Data shown in Fig. 3-3 indicates that $d(I_1) = 5.13 \text{ \AA}$ whereas $d(I_2) = 5.20 \text{ \AA}$. This result is consistent with recent calculations carried out by Hassanali et al.³⁷ who demonstrated that ultrafast, long-range sub-picosecond proton translocations in water can be effected only when the maximum compression of the underlying H-bond network is achieved. Intriguingly, the local hydration structure of I_2 is closer to that of B compared to I_1 , as shown in the SI, section 10. This suggests that local pre-solvation is of secondary importance in the present charge transfer, perhaps because of its exergonic character. This is consistent with the Hammond³⁸-Leffler³⁹ postulate, which suggests that the transition states and intermediates should be closer to the reactants for exergonic reactions. In addition, it clearly indicates that non-specific, collective solvent

degrees of freedom are more important than localized structural coordinates for the present acid-base reaction.

It is also interesting to note some similarities and differences between the acid-base proton translocation mechanism found in the present work and the mechanism reported by Markovitch et al. for hydronium diffusion in water⁴⁰. Proton diffusion in water can be viewed as a structural defect localized in the neighborhood of a water molecule that undergoes stochastic jumps of approximately 2.7 Å (which is the average distance between two neighboring water molecules) every 1.5 ps. Markovitch et al.⁴⁰ noted that the period between intermolecular jumps also shows a rich dynamical behavior, with the central protonated water molecule forming a strong, proton-shared interaction with one of its three neighbors for approximately 0.3 ps (the so-called special partner), after which this special partner is exchanged. In the present case the protonated central water also has three neighbors, but their pKa values are quite different. Consequently the special partner with which it forms low barrier, proton-shared interactions is the most basic one.

Proton diffusion in water is a sequential process because the rate of intermolecular defect jumping is slower than the rate of partner exchange⁴⁰. The rapid changing of the “dancing” partners also explains its lack of directionality. The proton translocation events investigated here on the other hand are strongly directional, the fraction of acid dissociation into the solvent being very small. Moreover, the majority of the proton translocations found in this work are concerted, which in the present case means that the intermediate I₂ is not visited along the transition path most of the time. It would be interesting to extend the present approach and study how the concerted character changes with the number of intervening water molecules and with the pKa difference between acid and base. Some special cases have already been reported in the literature: For example hydronium and hydroxyl recombination ($\Delta pK_a = 15$) takes place concertedly via two intervening water molecules³⁷. In contrast proton diffusion ($\Delta pK_a = 0$) is essentially sequential¹.

It is also important to note that nuclear quantum effects were not considered in the present work, so the possible role¹⁹ played by the degree of proton delocalization^{25, 41} along the hydrogen bonds connecting donor and acceptor remains an open question. Nevertheless, kinetic isotope effects values of approximately 1.4 have been reported^{19, 22} for excited-state acid-base neutralization reactions between HPTS and carboxylate bases. Such small values are generally considered⁴² to indicate that tunneling effects play only a minor role, thus justifying a classical treatment of the nuclear degrees of freedom.

3.3. Conclusions

Several conclusions can be formulated from the present work: 1) It was demonstrated that acid molecules dissociate significantly faster in the presence of a second solvation shell proton acceptor, thus confirming the phenomenon of base-induced accelerated acid dissociation reported by Genosar et al.³⁵ and Mohammed et al¹⁸ in a similar context; 2) Once the acid dissociation takes place a distorted, Eigen-like but asymmetric, hydronium ion is formed on the intervening water molecule which lives on the order of 0.3 ps. 3) The formation of the Eigen intermediate leads most of the time directly to base protonation, thereby making acid dissociation and base protonation quasi-concerted. 4) Interestingly however, the Eigen intermediate can sometimes relax to a more stable Zundel form, which does not lead to base protonation even though the proton moves closer to the oxygen atoms of the carboxylate base. Our analysis indicates that, unexpectedly, the Eigen-to-Zundel transition corresponds to a step in a direction orthogonal to that of the actual acid-base neutralization. Further progress along the neutralization pathway involves a reverse Zundel-to-Eigen transition. Macroscopically, the existence of this “dead-end” Eigen-to-Zundel transition gives rise to a significant

fraction of base molecules that become protonated approximately 3 ps after the acid dissociation takes place.

Supporting Information

Data is available containing numerous details of the computational protocol and a thorough discussion of its accuracy. This material is available free of charge via the Internet <http://pubs.acs.org>.

Acknowledgement

Financial support is acknowledged by RI and BJS in the form of Natural Science and Engineering Research Council of Canada (NSERC) grants. BJS also acknowledges the support of the Canada Research Chairs (CRC) program. Calcul Quebec which is part of the Compute Canada Consortium is acknowledged for providing the computational hardware utilized in the calculations.

3.4. References

1. Marx, D. Proton transfer 200 years after von Grotthuss: Insights from ab initio simulations. *ChemPhysChem* **2006**, *7*, 1848-1870.
2. Marx, D.; Chandra, A.; Tuckerman, M. E. Aqueous Basic Solutions: Hydroxide Solvation, Structural Diffusion, and Comparison to the Hydrated Proton. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2174-2216.
3. Adamczyk, K.; Premont-Schwarz, M.; Pines, D.; Pines, E.; Nibbering, E. T. J. Real-Time Observation of Carbonic Acid Formation in Aqueous Solution. *Science* **2009**, *326*, 1690-1694.
4. Braun-Sand, S.; Strajbl, M.; Warshel, A. Studies of proton translocations in biological systems: Simulating proton transport in carbonic anhydrase by EVB-based models. *Biophys. J.* **2004**, *87*, 2221-2239.
5. Decoursey, T. E. Voltage-gated proton channels and other proton transfer pathways. *Physiol. Rev.* **2003**, *83*, 475-579.
6. Cukierman, S. Et tu, Grotthuss! and other unfinished stories. *Biochim. Biophys. Acta-Bioenerg.* **2006**, *1757*, 876-885.
7. Wraight, C. A. Chance and design - Proton transfer in water, channels and bioenergetic proteins. *Biochim. Biophys. Acta-Bioenerg.* **2006**, *1757*, 886-912.

8. Swanson, J. M. J.; Maupin, C. M.; Chen, H. N.; Petersen, M. K.; Xu, J. C.; Wu, Y. J.; Voth, G. A. Proton solvation and transport in aqueous and biomolecular systems: Insights from computer simulations. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 4300-4314.
9. Nicholls, D. G.; Ferguson, S. *Bioenergetics 3*. Academic Press: New York, 2002.
10. Balashov, S. P.; Imasheva, E. S.; Boichenko, V. A.; Antón, J.; Wang, J. M.; Lanyi, J. K. Xanthorhodopsin: A Proton Pump with a Light-Harvesting Carotenoid Antenna. *Science* **2005**, *309*, 2061-2064.
11. Krishtalik, L. I. The mechanism of the proton transfer: an outline. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* **2000**, *1458*, 6-27.
12. Eigen, M. Proton transfer, acid-base catalysis, and enzymatic hydrolysis. Part I: Elementary processes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 1-14.
13. Hynes, J. T.; Klinman, J. P.; Limbach, H. H.; Schowen, R. L. *Hydrogen-Transfer Reactions*. Wiley-VCH: New York, 2007; Vol. 1-4.
14. Roberts, S. T.; Mandal, A.; Tokmakoff, A. Local and Collective Reaction Coordinates in the Transport of the Aqueous Hydroxide Ion. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 8062-8069.
15. Siwick, B. J.; Cox, M. J.; Bakker, H. J. Long-range proton transfer in aqueous acid-base reactions. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 378-389.
16. Fang, C.; Frontiera, R. R.; Tran, R.; Mathies, R. A. Mapping GFP structure evolution during proton transfer with femtosecond Raman spectroscopy. *Nature* **2009**, *462*, 200-204.
17. Polli, D.; Altoe, P.; Weingart, O.; Spillane, K. M.; Manzoni, C.; Brida, D.; Tomasello, G.; Orlandi, G.; Kukura, P.; Mathies, R. A., *et al.* Conical intersection dynamics of the primary photoisomerization event in vision. *Nature* **2010**, *467*, 440-443.
18. Mohammed, O. F.; Pines, D.; Nibbering, E. T. J.; Pines, E. Base-induced solvent switches in acid-base reactions. *Angew. Chem.-Int. Edit.* **2007**, *46*, 1458-1461.
19. Siwick, B. J.; Bakker, H. J. On the role of water in intermolecular proton-transfer reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13412-13420.
20. Marx, D.; Hutter, J. *Ab Initio Molecular Dynamics*. In *Ab Initio Molecular Dynamics*, Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2009; p 384.
21. Rini, M.; Magnes, B. Z.; Pines, E.; Nibbering, E. T. J. Real-time observation of bimodal proton transfer in acid-base pairs in water. *Science* **2003**, *301*, 349-352.
22. Mohammed, O. F.; Pines, D.; Dreyer, J.; Pines, E.; Nibbering, E. T. J. Sequential proton transfer through water bridges in acid-base reactions. *Science* **2005**, *310*, 83-86.
23. Thomas, V.; Rivard, U.; Maurer, P.; Bruhács, A.; Siwick, B. J.; Iftimie, R. Concerted and Sequential Proton Transfer Mechanisms in Water-Separated Acid-Base Encounter Pairs. *J. Phys. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 2633-2637.
24. Zundel, G. *Hydrogen Bonds with Large Proton Polarizabilities*. Wiley: New York, 2000.
25. Marx, D.; Tuckerman, M. E.; Hutter, J.; Parrinello, M. The nature of the hydrated excess proton in water. *Nature* **1999**, *397*, 601-604.
26. Maurer, P.; Iftimie, R. Combining ab initio quantum mechanics with a dipole-field model to describe acid dissociation reactions in water: First-principles free energy and entropy calculations. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 074112-16.
27. Maurer, P.; Thomas, V.; Rivard, U.; Iftimie, R. A computational study of ultrafast acid dissociation and acid-base neutralization reactions. I. The model. *J. Chem. Phys.* **2010**, *133*, 044108-11.
28. Maurer, P.; Thomas, V.; Iftimie, R. A computational study of ultrafast acid dissociation and acid-base neutralization reactions. II. The relationship between the coordination state of solvent molecules and concerted versus sequential acid dissociation. *J. Chem. Phys.* **2011**, *134*, 094505.

29. CPMD v.15, <http://www.cpmd.org>. Copyright IBM Corp. 1990-2008 and MPI für Festkörperforschung Stuttgart, 1997-2001.
30. Koch, W.; Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*. VCH: New York, 2000.
31. Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1998**, *38*, 3098.
32. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1998**, *37*, 785.
33. Troullier, N.; Martins, J. L. Efficient Pseudopotentials for Plane-Wave Calculations. *Phys. Rev. B* **1991**, *43*, 1993-2006.
34. Mohammed, O. F.; Pines, D.; Pines, E.; Nibbering, E. T. J. Aqueous bimolecular proton transfer in acid-base neutralization. *Chem. Phys.* **2007**, *341*, 240-257.
35. Genosar, L.; Cohen, B.; Huppert, D. J. *Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 6689.
36. Headrick, J. M.; Diken, E. G.; Walters, R. S.; Hammer, N. I.; Christie, R. A.; Cui, J.; Myshakin, E. M.; Duncan, M. A.; Johnson, M. A.; Jordan, K. D. Spectral Signatures of Hydrated Proton Vibrations in Water Clusters. *Science* **2005**, *308*, 1765-1769.
37. Hassanali, A.; Prakash, M. K.; Eshet, H.; Parrinello, M. On the recombination of hydronium and hydroxide ions in water. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2011**, *108*, 20410-20415.
38. Hammond, G. S. A Correlation of Reaction Rates. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334-338.
39. Leffler, J. E. Parameters for the Description of Transition States. *Science* **1953**, *117*, 340-341.
40. Markovitch, O.; Chen, H.; Izvekov, S.; Paesani, F.; Voth, G. A.; Agmon, N. Special pair dance and partner selection: Elementary steps in proton transport in liquid water. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 9456-9466.
41. Ceriotti, M.; Cuny, J.; Parrinello, M.; Manolopoulos, D. E. Nuclear quantum effects and hydrogen bond fluctuations in water. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2013**, *110*, 15591-15596.
42. Kiefer, P. M.; Hynes, J. T. Kinetic isotope effects for nonadiabatic proton transfer reactions in a polar environment. 1. Interpretation of tunneling kinetic isotopic effects. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 11793-11808.

4. Supporting Information

Donor-Bridge-Acceptor proton transfer in aqueous solution

Ugo Rivard[§], Vibin Thomas[§], Andrew Bruhacs[#], Bradley Siwick^{#,§} and Radu Iftimie^{§*}

[§]*Département de Chimie, Université de Montréal, CP 6128, succursale Centre-Ville, Montréal, H3C3J7, Canada*

[#]*Departments of Chemistry and Physics, Center for the Physics of Materials, McGill University, 801 Sherbrooke Street West, Montréal, Canada*

Contents

- 4.1 Structure and dynamics of BLYP water at T=370 and T=300 K**
- 4.2 Accuracy of the BLYP functional for computing proton transfer rates in water**
- 4.3 Changing the pKa of the acid and base**
- 4.4 The simulated system**
- 4.5 Geometry constraints**
- 4.6 Finding the precise instant acid dissociation and base protonation occur in BOMD trajectories**
- 4.7 Calculating the unimolecular rate parameters from Eq. (3) in the main text**
- 4.8 Optimizing the equilibrium distances shown in Fig. (3) in the main text**
- 4.9 Nuclear quantum effects**
- 4.10 Hydration numbers for intermediate and product structures. 2D probability density surface of the proton asymmetric coordinates for intermediates I1 and I2.**
- 4.11 References**

4.1. Structure and dynamics of BLYP water at $T=370$ and $T=300$ K.

We employ the Born-Oppenheimer molecular dynamics¹ (BOMD) approach whereby the nuclear trajectory is generated using forces obtained from electronic structure calculations based on the density functional theory² (DFT) formalism. The simulations are performed using the generalized-gradient BLYP^{3,4} exchange-correlation functional, plane wave basis sets and norm-conserving Troullier-Martins⁵ pseudopotentials. There are numerous examples of the successful application of the DFT/BLYP approach to the investigation of aqueous systems and, in particular, acid-base reactions. Some recent examples are provided in Refs. 6-19. An interested reader can find more information in recent reviews and books¹.

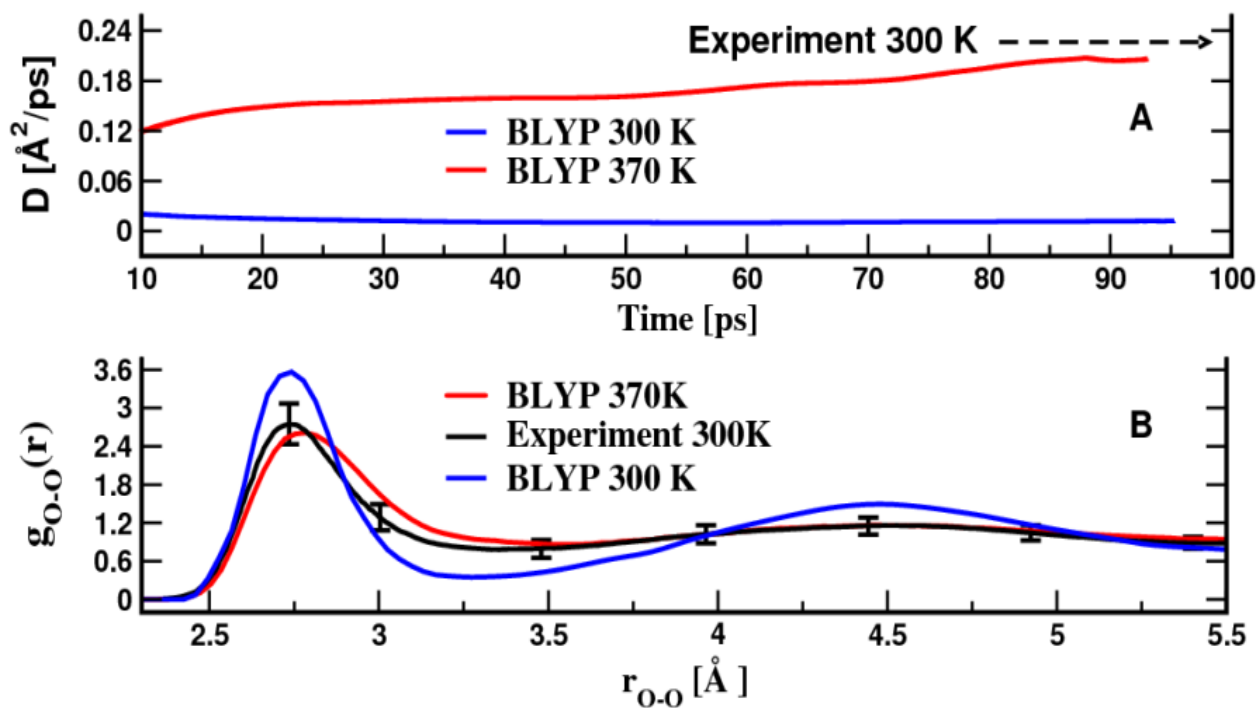


Fig. 4-1 Room-temperature experimental properties of water compared with data calculated using the BLYP exchange-correlation functional at different temperatures.

All calculations were carried out using the simulation package CPMD²². Periodic boundary conditions and a plane wave cutoff of 70 Ry were employed throughout the simulations. The BOMD calculations were carried out in the canonical (i.e., NVT) ensemble at $T=370$ K, with an integration

time-step of 15 a.u. (≈ 0.363 fs). This temperature is identical to that used in previous, related investigations^{23,24} and was chosen²⁵ because BLYP water at $\rho = 1\text{ g / cm}^3$ and $T = 370\text{ K}$ correctly describes the structural and dynamical properties of real room-temperature water.

The data depicted in panel A from Fig. 4-1 of the Supporting Information shows the time-dependent diffusion coefficient $D(t)$

$$D(t) = \frac{1}{6t} \left\langle \|\mathbf{r}_o(t) - \mathbf{r}_o(0)\|^2 \right\rangle$$

whose asymptotic value

$$D = \lim_{t \rightarrow \infty} D(t)$$

corresponds to the self-diffusion coefficient measured experimentally by pulse-gradient spin-echo NMR. The diffusion coefficients that can be computed using the data shown in Fig. 4-1A are: $D(\text{BLYP}, 370\text{K}) = 0.20 \pm 0.03 \text{ \AA}^2/\text{ps}$ and $D(\text{BLYP}, 300\text{K}) = 0.01 \pm 0.002 \text{ \AA}^2/\text{ps}$, which should be contrasted with the following experimental values²⁶: $D(\text{exp}, 298.15\text{K}) = 0.23 \text{ \AA}^2/\text{ps}$ and $D(\text{exp}, 238\text{ K}) = 0.016 \text{ \AA}^2/\text{ps}$. What can be concluded from this comparison is that when modeling aqueous solutions via the BLYP functional, the simulation temperature should be approximately 70 K higher than in experiments.

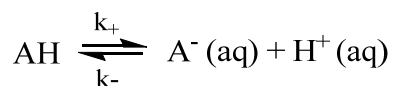
This conclusion is consistent with the radial distribution functions shown in Fig. 4-1B. The oxygen-oxygen pair correlation function in the simulation at $T=300\text{ K}$ is significantly more structured than in the experimental data at room temperature. In particular, the second maximum appearing at $d_{o_o} = 4.45\text{ \AA}$ is far outside the experimental error bars, and its large height (1.47) signifies that a well-distinguishable second solvation shell exists, as would be expected for liquid water in the deep supercooled regime.

All the above-mentioned observations are consistent with calculations reported by Yoo et al²⁷ who showed evidence that the melting point of BLYP water at atmospheric pressure was approximately 370 K.

4.2. Accuracy of the BLYP functional for computing proton transfer rates in water

The most direct way of testing whether the BLYP exchange-correlation functional is appropriate in the present study is to compare calculated and experimental proton transfer rates in similar aqueous systems. Unfortunately no experimental data is available for acid dissociation or acid-base reaction rates involving *moderately-strong ground-state* hydroxyarenes. In the absence of such data comparisons can still be made between rates computed in the electronic ground-state and those measured in the excited state for relevant photoacids, which is included below.

The following data can be obtained from Reference 34 for the dissociation reaction:



AH = 8-hydroxy-1,3,6-pyrenetrisulfonate (HPTS) :

$$pK_a^* = 1.3 \quad (k_+)^{-1} = 90 \text{ ps}$$

AH = 8-hydroxypyrene-hexamethyl-1,3,6-trisulfonamide (HPTA) :

$$pK_a^* = -1.5 \text{ or } -0.7 \quad (k_+)^{-1} = 20 \text{ ps}$$

($pK_a^* = -1.5$ from Ref. 34, $pK_a^* = -0.7$ from Ref. 36.)

AH = 8-hydroxy-N1,N3,N6-tris(2-hydroxyethyl)-N1,N3,N6-trimethylpyrene-1,3,6-trisulfonamide :

$$pK_a^* = -0.9 \quad (k_+)^{-1} = 14 \text{ ps}$$

In the present case the proton donor has the following characteristics:

Computed hydroxyarene Ar-OH, vide infra section 3B :

$$pK_a = -0.4 \pm 0.7 \quad (k_+)^{-1} = 15 - 20 \text{ ps} \quad (\text{Ref. 24})$$

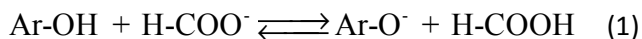
Another computed hydroxyarene, still BLYP functional :

$$pK_a = 0.5 \pm 0.6 \quad (k_+)^{-1} = 53 - 126 \text{ ps} \quad (\text{Ref. 24 and 35})$$

Clearly the order of magnitude of the computed dissociation rate is consistent with experimental data from pyranine derived photoacids once the pKa of the acid is taken into consideration. This comparison suggests that the simulation protocol utilized here, including the exchange-correlation functional BLYP should be appropriate for describing proton transfer reactions from moderately-strong hydroxyarenes in aqueous solutions.

4.3. Changing the pKa of the acid and base

Chemical reactions between the 2,6 dicyanophenol (Ar-OH) and formate (H-COO⁻) ions were initiated by changing an external potential whose role was to allow one to shift the equilibrium :



In either direction.

The carboxylic acid model was described in detail in reference 23 while the dicyanophenol was investigated in reference 24. The potential in question is created by two appropriately placed external charges, as indicated in Fig. 4-2, and mimics the effects that would be exerted by a point dipole field which is screened at short distance^{23,24}.

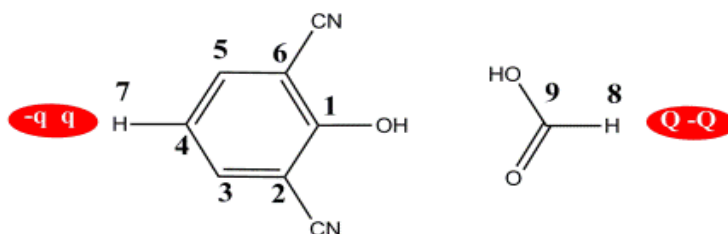


Fig. 4-2 Chemical structure of 2,6-dicyanophenol and the formic acid. The locations of the pseudoatoms that generate the external dipole field are also shown. More details can be found in Refs. 23-24.

The values of the external pseudocharges q and Q used in the present calculations are given below:

A: Reaction $\text{Ar-OH} + \text{H-COO}^- \rightleftharpoons \text{Ar-O}^- + \text{H-COOH}$ **strongly shifted to the left:**

<u>Pseudo-charge</u>	<u>pKa (calculated)</u>	
$q = -2.7$	$\text{pKa (Ar-OH)} = 2.6 \pm 0.9$	Ref. 24
$Q = 7.38$	$\text{pKa (H-COOH)} = 0.2 \pm 0.6$	Ref. 23

$$\Delta\text{pKa} = \text{pKa (Ar-OH)} - \text{pKa (H-COOH)} = + 2.4$$

Predicted composition at equilibrium based on the computed ΔpKa value:

2,6 dicyanophenol + H-COO^-	94 %
2,6-dicyanophenolate + H-COOH	6 %

B: Reaction $\text{Ar-OH} + \text{H-COO}^- \rightleftharpoons \text{Ar-O}^- + \text{H-COOH}$ **strongly shifted to the right:**

<u>Pseudo-charge</u>	<u>pKa (calculated)</u>	
q = 5.4	pKa (Ar-OH) = -0.4 ± 0.7	Ref. 24
Q = 0.0	pKa (H-COOH) = 2.3 ± 0.6	Ref. 23

$$\Delta\text{pKa} = \text{pKa (2,6 dicyanophenol)} - \text{pKa (H-COOH)} = - 2.7$$

Predicted composition at equilibrium based on the computed ΔpKa value :

2,6 dicyanophenol + H-COO ⁻	4.4 %
2,6 -dicyanophenolate + H-COOH	95.6 %

One can see that by changing the values of the external pseudo-charges Q and q from case A to case B, the chemical transformation is instantaneously initiated, since the equilibrium constant K_{eq} of the transformation:



shifts by five orders of magnitude from 0.004 to 501.

It is important to emphasize at this point that the pseudo-dipoles utilized in the present approach affect the solvation structure around the carboxyl and phenol moieties. Nevertheless, the solvation changes caused by the external potential are identical to those that are found in real hydroxyarene and carboxyl molecules that have comparable pKa values. This assertion was demonstrated by the data shown in Figs. 9 and 10 from Ref. 24.

4.4. The simulated system

All calculations were carried out using the simulation package CPMD. With the exception of the pseudoatoms forming the external dipoles, all atoms, including those forming the solvent molecules, were described via full-QM electronic structure calculations. The simulation cell contains one molecule of 2,6-dicyanophenol, one formate anion, and 56 water molecules in a rectangular box of size $17 \times 11 \times 11 \text{ \AA}^3$, corresponding to a macromolecular solvent concentration of 0.80 mol/L. The starting structure was obtained by first optimizing the gas-phase geometry of an H-bonded cluster formed by 2,6-

dicyanophenol, water, and the formate ion. The H-bonded cluster was subsequently placed in a box of SPC²⁸ water molecules that had been equilibrated using classical molecular dynamics. The Cartesian coordinates of the solute, i.e.: dicyanophenol, formate and intervening water molecule was then fixed for a period of 13 ps, while allowing full equilibration of the solvent molecules. Finally, geometry constraints were relaxed except for the relative distance and orientation of the formate molecule with respect to the hydroxyarene, as described in detail in Section 5.

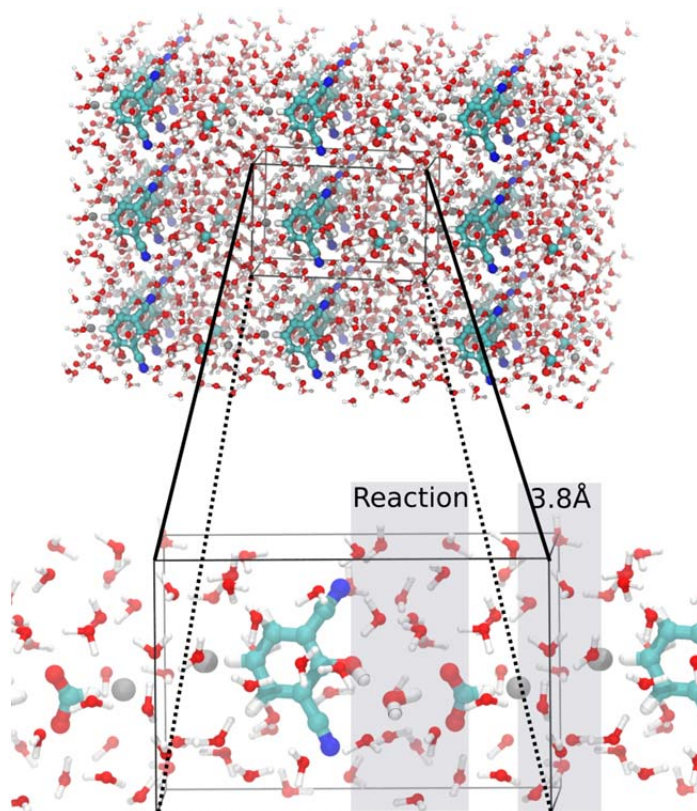


Fig. 4-3. The simulation box and two periodic images showing the reactive region and the interaction between the fictitious dipoles across the interface. Color code: Oxygen, nitrogen, carbon and hydrogen atoms are depicted in red, blue, green and white, respectively. The pseudo-atoms forming the pseudo-dipole moments are shown in grey.

The simulation system, including several periodic images, is depicted in Fig. 4-3, showing that the system is homogeneously solvated. All atoms, including the pseudo-atoms that form the pseudo-dipole moments (shown in grey in Fig. 4-3) are periodically replicated. The distance separating the pseudo-dipoles across the interface is $d=3.8 \text{ \AA}$, which means that their interaction is screened by the presence of bulk water molecules. It should be noted that even though the formate ion present in our calculation has no explicit counter-ion, electrostatic interactions are computed via Ewald summation which adds a uniform positive neutralizing background charge (see Ref. 29). What this means is that the system has an effective ionic strength $I \sim 0.8 \text{ M}$, and, therefore, the Debye length is approximately $\kappa^{-1} \sim 3.04 \text{ \AA}$, which is smaller than the separation between the two pseudo-dipoles. Hence, the interaction between the pseudo-dipole moments across the periodic boundary can safely be assumed to play a negligible role.

4.5. Geometry constraints

The positions of the atoms H7, C4, H8 and C9 defined in Fig. 4-2 are fixed within the present approach. Their coordinates correspond to those obtained during the gas-phase geometry optimization of the H-bond cluster formed by the hydroxyarene, the intervening water, and the formate anion. This choice has two important consequences: First, the distance between the carbon atoms C4 and C9 becomes fixed at 9.13 \AA during the present Born-Oppenheimer molecular dynamics (BOMD) calculations. Second, the acid and base molecules are properly oriented for proton transfer: analysis of all BOMD trajectories indicates that the acid and base molecules were connected by a one water molecule H-bond bridge approximately 95% of the time. The remaining 5% of the BOMD configurations corresponded to acid and base being separated by two intervening water molecules.

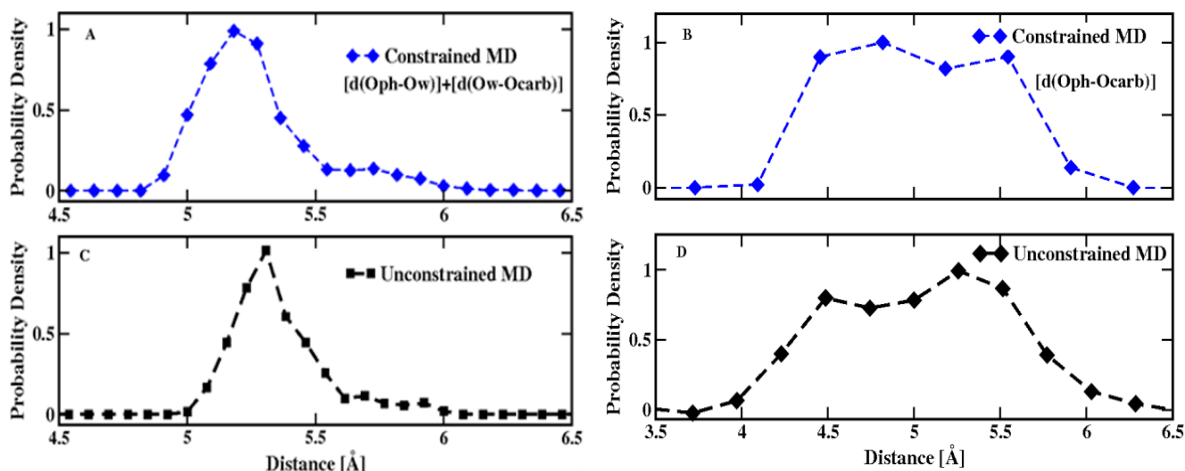


Fig. 4-4 Distribution of oxygen-oxygen distances relevant to the proton transfer reaction from constrained (top) and unconstrained (bottom) BOMD calculations (see text). Panels B and D display the distribution of distances between donor and acceptor oxygen atoms. Panels A and C depict the distribution of the distances connecting the acid to the intervening water molecule plus the intervening water to the base (see text).

Since proton transfer critically depends on the distance between acid and base we have computed the distribution of the relevant oxygen-oxygen distances recorded in the present constrained BOMD calculations. These results are shown in Fig. 4-4 A, B and show that the rigid constraints on the atoms H7, C4, H8 and C9 translate into weak constraints on the distances between the phenolic and the two carboxylic oxygen atoms since these distances are allowed in the present model to vary anywhere between 4.0 and 6.0 Å. Moreover, and equally important, the length of the shortest H-bond wire connecting the donor to the acceptor via the intervening water molecule can vary between 5 Å ($O(\text{phenol})-O(\text{water}) \approx O(\text{water})-O(\text{carboxyl}) \approx 2.5$ Å) and 6.5 Å ($O(\text{phenol})-O(\text{water}) \approx O(\text{water})-O(\text{carboxyl}) \approx 3.25$ Å). Therefore, the oxygen atoms have sufficient freedom to explore all relevant oxygen-oxygen separation distances. This is expected because the constraints involve only atoms that are relatively far from the reaction core. In addition the acid and base molecules are free to vibrate, bend and rotate, while the solvent molecules are entirely free to move.

In order to estimate quantitatively the effects of the constraints we have also run a 100 ps BOMD dynamics with no constraints, using the 2,6 dicyanophenol acid and the trifluoroacetate base.

The acid-base reaction did not take place with the weaker trifluoroacetate base, which allowed us to compute the same oxygen-oxygen distance distributions as in the constrained case. The results are shown in Fig. 4-4 C, D and were obtained by utilizing only the BOMD frames in which the acid and base molecules could be connected by a one water molecule H-bond bridge. In particular we considered that acid and base were separated by an intervening water molecule when both the distance O(phenol)-O(water) and O(water)-O(carboxyl) were smaller than 3.25 Å.

The data shown in Fig. 4-4 suggests that by constraining the atoms H7, C4, H8 and C9 to their gas-phase coordinates effectively restricts the exploration of the entire state space to the subspace of water-bridged acid-base encounter pairs. This restriction was necessary because the BOMD would otherwise sample the entire state space, thus significantly reducing the number of water-separated acid-base reactions that could have been observed given the same computational effort.

In addition to the study of the unconstrained but unreactive system (2,6-dicyanophenol + trifluoroacetate) we also performed a short study of the unconstrained but reactive system (2,6-dicyanophenol + acetate) starting from different initial conditions.

Four such initial conditions led to acid and base molecules reacting through a water molecule bridge in approximately 10 ps. We analyzed these four trajectories and found the instants acid dissociation and base protonation occurred (see next section from the Supporting Information to see how this procedure was carried out in detail). In all cases the time delay between base protonation and acid dissociation was found to be less than 0.5 ps suggesting that the neutralization mechanism through the bridging water remains dominated by the concerted pathway in the absence of constraints. Moreover, we computed the density distribution of the length of the H-bond wire connecting donor and acceptor during the lifetime of I1 (i.e.: after acid dissociation but before base protonation) and compared it with data obtained in the unconstrained case.

The results are shown in Fig. 4-5.

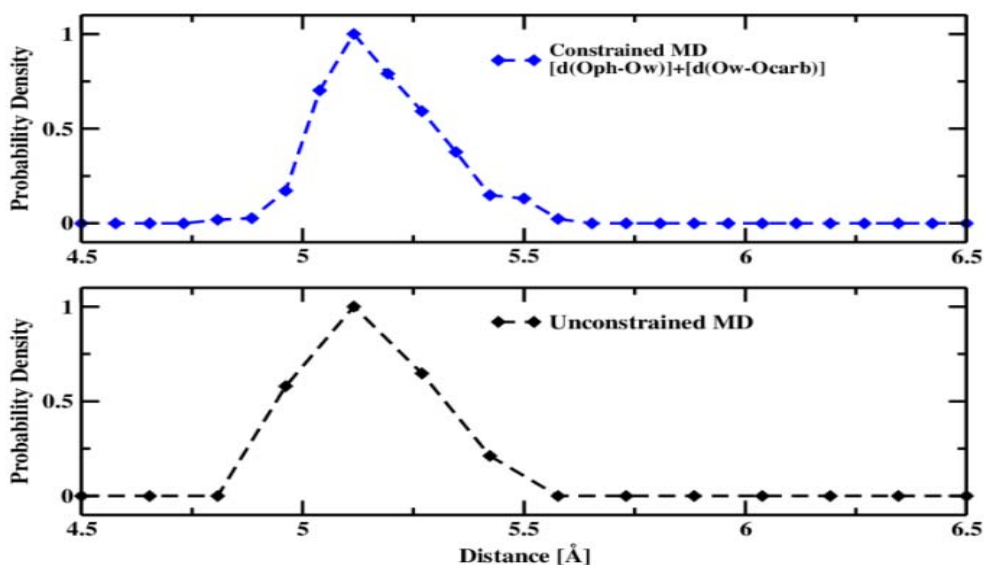


Fig. 4-5 Distribution of the length of the H-bond wire connecting donor and acceptor molecules during the lifetime of intermediate I1. Note that the most important difference between these distributions and those shown in panels A and C from Fig. 4-4 is that all proton wires in I1 are always shorter than 5.6 Å. Note also that the maxima are located around 5.1 Å in agreement with the average structure of I1 from Fig. 3-3 in the main text.

The two distributions are very similar, demonstrating that the geometry constraints have a limited influence on the structure of reaction intermediates.

4.6. Finding the precise instant acid dissociation and base protonation occur in BOMD trajectories

Two ingredients are necessary in order to obtain the data depicted in Fig. 3-1 from the main article: First one must be able to initiate chemical reactions at well specified moments in time. Second, one must be able to indicate when acid dissociation and base protonation actually takes

place with a time resolution that is at least as small as the fastest timescale, which turns out to be 0.3 ps as indicated by the exponential fit from Fig. 3-1B of the main article. The first requirement is handled in the present investigation by means of the external potential approach described in Section 3 of the Supporting Information. In order to follow the dissociation state of the hydroxyarene and of the carboxylate molecule we monitor the bond lengths of the carbon-oxygen bonds d_{C-O} from the hydroxyarene and carboxyl moieties together with the position of the transferring protons.

In practice this is done as follows: First we compute all distances (by using the minimum image convention) between all hydrogen and oxygen atoms present in the system and “attach” an H atom to its closest O neighbor. Subsequently, we define the oxygen atom carrying the “excess” proton at time t , $O^*(t)$, to be the oxygen atom from the phenol and carboxyl groups O_p and O_c , respectively, if they has a proton “attached” to them at time t , or the solvent oxygen atom “carrying” three protons otherwise. Finally, the position of the excess proton with respect to the phenol and carboxyl moieties is defined as:

$$d_{O_p \dots O^*}(t) = \text{dist}(O_p, O^*(t))$$

$$d_{O_c \dots O^*}(t) = \text{dist}(O_c, O^*(t))$$

where “dist” represents the distance between the two atoms computed using the minimum image convention that is usually employed when utilizing periodic boundary conditions. The subsets $d_{O_p \dots O^*} = 0$ and $d_{O_c \dots O^*} = 0$ indicate that the hydroxyarene and the carboxyl groups are protonated, respectively. The four possible scenarios are:

a) $d_{O_p \dots O^*} = 0$, $d_{O_c \dots O^*} \sim 4.5 \text{ \AA}$, corresponding to protonated phenol.

b) $d_{O_p \dots O^*} \sim d_{O_c \dots O^*} \sim 2.5 \text{ \AA}$, corresponding to a protonated bridge water molecule.

c) $d_{O_C \cdots O^*} = 0$, $d_{O_p \cdots O^*} \sim 4.5 \text{ \AA}$, corresponding to a protonated carboxylate moiety.

d) Both $d_{O_p \cdots O^*}$ and $d_{O_C \cdots O^*}$ are larger than 4 \AA , which means that the excess proton is in the bulk.

Note however that the instantaneous location of the proton is not a good indicator of the transition between A, I and B structures since the actual reaction coordinate in adiabatic proton transfer reactions projects mainly on solvent degrees of freedom³².

The data depicted in Fig. 4-6 from the Supporting Information shows a typical example of a chemical reaction whereby the dissociation of the phenolic group is followed by protonation of the carboxyl moiety in significantly less than 1 ps. The proton indicator displayed in the top panel of Fig. 4-6 to the right shows that the transferring proton leaves 9.25 ps after the initiation of the chemical reaction. However, it does not arrive instantaneously at the carboxylic oxygen, but spends approximately 0.25 ps on the

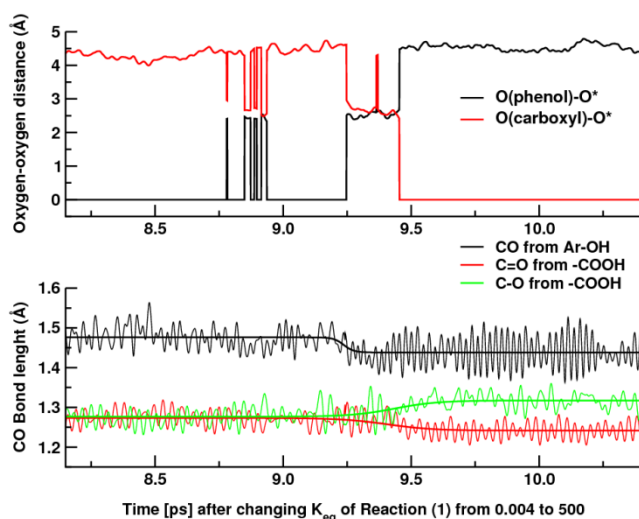


Fig. 4-6 Proton (top) and C-O bond length (bottom) indicator of the acid dissociation and base protonation processes. Note that the proton leaves the phenol moiety at about the same time the phenolic C-O bond shortens. In the same vein, the proton arrives on the carboxyl when the carboxylic C-O bonds equilibrate to their new values. The sigmoid curves serve as a guide to the eye.

intervening water molecule. This conclusion is consistent with the data shown in the bottom panel of Fig. 4-6: The phenolic C-O bond shortens at $t = 9.22 \pm 0.05 \text{ ps}$, signalling the formation of the phenolate moiety. The C-O bonds from the carboxylic group on the other hand take significantly longer to equilibrate, the bond length change being effected between 9.2 (10% of the bond change) and 9.45 ps (90% of the change completed). Both the proton and the C-O bond lengths indicators show that

base protonation and acid dissociation are separated by approximately 0.25 ps. The difference between the two indicators is on the order of 10% of the measured delay time, and this was the typical uncertainty for all measurements.

4.7. Calculating the unimolecular rate parameters from Eq. (3) in the main text

The following system of differential equations can be written for the evolution of the concentrations of species [A], [I₁], [I₂] and [B] by employing the third mechanism displayed in scheme S1 in the main text:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[A]}{dt} = -k_{d,1}[A] \\ \frac{d[I_1]}{dt} = k_{d,1}[A] - (k_{p,1} + k_1)[I_1] + k_{-1}[I_2] \\ \frac{d[I_2]}{dt} = k_1[I_1] - k_{-1}[I_2] \\ \frac{d[B]}{dt} = k_{p,1}[I_1] \end{array} \right. \quad (2)$$

The first equation from the system (2) can be integrated immediately and gives :

$[A](t) = [A](0) \cdot e^{-k_{d,1}t}$. This property is entirely consistent with the data shown in Fig. 3-1A from the main article, which demonstrate that $d[A]/dt$ is essentially a mono-exponential function. Since the exponential timescale from the red fit in Fig. 3-1A of the main article is 3.84 ps it is clear that

$$k_{d,1} = \frac{1}{3.84 \text{ ps}} = 0.26 \text{ ps}^{-1} \text{ as indicated in Eq. (3) from the main article.}$$

Next, it is clear that if one focuses on the distribution of delay times between acid dissociation and base protonation as is done in Fig. 3-1B from the main text, one must then count how many B molecules are formed at time t when at time t=0 only I₁ molecules were present. Since at

t=0 all A molecules transformed irreversibly into I₁, the evolution of the species concentrations at t > 0

is given by:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[I_1]}{dt} = -(k_{p,1} + k_1)[I_1] + k_{-1}[I_2] \\ \frac{d[I_2]}{dt} = k_1[I_1] + k_{-1}[I_2] \\ \frac{d[B]}{dt} = k_{p,1}[I_1] \end{array} \right. \quad (3)$$

The solution of this system of differential equations subject to the initial condition [I₁](0) = 1, [I₂](0) =

[B](0) = 0 is

$$[B](t) = \alpha(1 - e^{-kt}) + (1 - \alpha)(1 - e^{-k't}) \quad (4)$$

where

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha = \frac{\sqrt{S^2 - 4P} - (S - 2k_2)}{2\sqrt{S^2 - 4P}} \\ k = \frac{S + \sqrt{S^2 - 4P}}{2} \\ k' = \frac{S - \sqrt{S^2 - 4P}}{2} \end{array} \right. \quad (5)$$

with the S and P being defined by the equations:

$$\begin{aligned} S &= k_1 + k_{-1} + k_{p,1} \\ P &= k_{-1}k_{p,1} \end{aligned} \quad (6)$$

The fit shown in red in Fig. 3-1B (main text) has the following mathematical expression:

$$\frac{d[B]}{dt} = 55 \cdot e^{-t/0.3} + 5 \cdot e^{-t/3.3} .$$

Using this information in conjunction with Eqs. (4-6) gives:

$$55 \cdot e^{-t/0.3} + 5 \cdot e^{-t/3.3} = N(\alpha k e^{-kt} + k'(1-\alpha)e^{-k't})$$

where N is a proportionality factor, and hence:

$$\begin{cases} k = \frac{1}{0.3 \text{ ps}} \\ k' = \frac{1}{3.3 \text{ ps}} \\ \frac{k\alpha}{k'(1-\alpha)} = \frac{55}{5} \end{cases} \quad (7)$$

The values of k_1 , k_{-1} and $k_{p,1}$ can then be obtained by solving together Equations (5-7), and the result was given in Eq. (3) from the main text.

4.8. Optimizing the equilibrium distances shown in Fig. 3-3 in the main text

With the values of the unimolecular rate constants computed as described in the previous subsection, the concentrations of all species present in the system can be computed by solving the system of differential equations (3) subject to the following initial conditions: $\{ [I_1](0) = 1, [I_2](0) = [B](0) = 0 \}$ when analyzing the data obtained from the six sets of fifteen MD trajectories initiated from subset I_1 (see the blue arrows in Fig. 3-2 in the main article), and $\{ [I_2](0) = 1, [I_1](0) = [B](0) = 0 \}$ for trajectories initiated from subset I_2 (see green arrows in Fig. 3-2 from main article). Mathematically these concentrations are given by:

$$\text{Initiation from } I_1: \begin{cases} [I_1](t) = 0.917e^{-t/0.3} + 0.083e^{-t/3.3} \\ [I_2](t) = -0.417e^{-t/0.3} + 0.417e^{-t/3.3} \\ [B](t) = 1 - 0.5e^{-t/0.3} - 0.5e^{-t/3.3} \end{cases} \quad (8)$$

$$\text{Initiations from } I_2: \begin{cases} [I_1](t) = -0.183e^{-t/0.3} + 0.183e^{-t/3.3} \\ [I_2](t) = 0.083e^{-t/0.3} + 0.917e^{-t/3.3} \\ [B](t) = 1 + 0.1e^{-t/0.3} - 1.1e^{-t/3.3} \end{cases} \quad (9)$$

The raw data shown in Fig. 3-3 in the main text represents the non-equilibrium time-dependent average $\langle d_{O_c-H}(t) \rangle$ between the carboxylic oxygen and the arriving proton, computed from BOMD trajectories that were initiated either from I_1 or I_2 subsets. According to the present unimolecular reaction mechanism it is expected that these non-equilibrium averages vary in time according to:

$$\langle d_{O_c-H}(t) \rangle = \langle d_{O_c-H} \rangle_{eq,I_1} [I_1](t) + \langle d_{O_c-H} \rangle_{eq,I_2} [I_2](t) + \langle d_{O_c-H} \rangle_{eq,B} [B](t) \quad (10)$$

with the time-dependent concentrations of the various species being given in Eqs. 8-9. The three equilibrium bond distances $\langle d_{O_c-H} \rangle_{eq,I_1}$, $\langle d_{O_c-H} \rangle_{eq,I_2}$ and $\langle d_{O_c-H} \rangle_{eq,B}$ were subsequently optimized by fitting Eq. (10) against the raw data in Fig. 3-3 using a linear regression algorithm. The same procedure was repeated for all structural parameters shown in Fig. 3-3 and hydration numbers (shown in section 10 below) with very satisfactory results.

4.9. Nuclear quantum effects

Although it is always desirable to include nuclear quantum effects explicitly in simulations of proton transfer reactions, existing experimental data suggest that such a treatment is not mandatory in the present case. As mentioned in the main text, kinetic isotope effects (KIE) values of approximately 1.4 have been reported^{30,31} for excited-state acid-base neutralization reactions between HPTS and carboxylate bases. Moreover, KIE varying between 1.5 and 3.0 have been

reported³³ for excited-state dissociation from a number of moderately strong photoacids. Such small values are generally considered to indicate that tunneling effects play only a minor role³³. Hence, it was decided to describe nuclear dynamics within the framework of Newton's mechanics, which rendered the computational effort an order of magnitude less computer intensive.

4.10. Hydration numbers. 2D probability density surface of the proton asymmetric coordinates for intermediates I1 and I2

Here we report hydration numbers for the chemical species involved in proton transfer. Those were obtained by the same procedure used to optimize equilibrium distances, as described in section 8.

Note that the hydration of I₂ is intermediate between those of I₁ and the product. If the charge transfer was driven by *local* presolvation one would expect that I₂ should transform into product significantly faster than I₁. However, data shown in Fig. 3-3 in the main article demonstrates that the opposite is true. This strongly suggests that in the present acid-base neutralization, the actual driving force is a collective, i.e.: non-local, solvent coordinate.

Coordination numbers (number of hydrogen atoms in first solvation shell)			
Molecule	value for I ₁	value for I ₂	value for product B
Dicyanophenol	1.77	2.15	2.29
Formate	4.73	3.96	3.04
Water	3.42	3.73	4.06

In order to make it more clear the importance of non-local solvent-based coordinates we have computed the 2D probability density surface $P(\delta_1, \delta_2) = \langle \delta(d_1 - d_2 - \delta_1) \delta(d_3 - d_4 - \delta_2) \rangle$ where the oxygen-hydrogen distances $d_1 \cdots d_4$ are defined in Fig. 4-7, δ is Dirac's delta function, $\langle \rangle$ represents an ensemble average over the canonical distribution and δ_1 and δ_2 are the values of

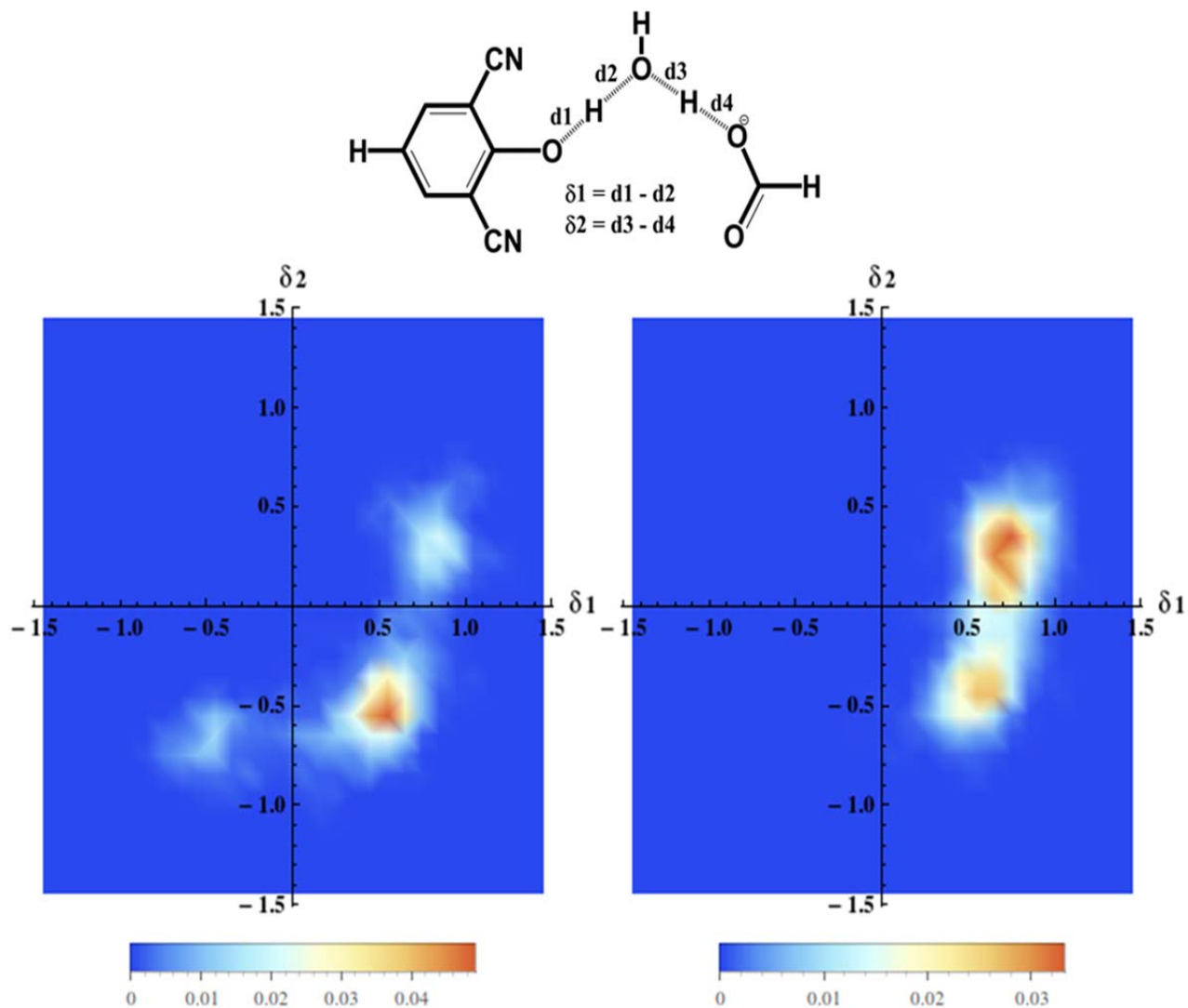


Fig. 4-7. 2D probability density plot of the asymmetric stretching coordinates δ_1 and δ_2 calculated for intermediate states I_1 (Eigen form, left) and I_2 (Zundel form, right). Note that the two probability density maxima apparent for I_2 also exist in the case of I_1 . The reactant shows a single probability density maximum (data not shown) in the bottom left quadrant where I_1 also shows a maximum. The product shows a single probability density maximum (data not shown) in the top right quadrant where both I_1 and I_2 show local

the asymmetric stretch coordinates of the two transferring protons. The data shown in Fig. 4-7 was obtained by utilizing the first 50 fs from all trajectories started from I_1 and the first 200 fs from all trajectories started from I_2 . These time intervals were chosen in order to limit the possibility of transitions between intermediates and/or product states but obtain nevertheless a reasonable statistical resolution. As can be seen from Fig. 4-7 the signature of the Eigen (I_1) and Zundel (I_2) forms is unmistakable. In addition, the data shown in Fig. 4-7 clearly shows that the positions of the local density maxima appearing in the 2D probability distribution cannot be used to distinguish between I_1 and I_2 .

The two free energy minima that can clearly be seen in the case of I_2 (Zundel form) are also present in the case of I_1 , only their relative weights change. For example, the fact that the instantaneous set of values $\delta_1 = 0.5$, $\delta_2 = -0.5$ was recorded at some instance of time only means that the system visited either I_1 or I_2 .

Hence, the actual driving force effecting the transition between I_1 and I_2 must therefore be orthogonal to both δ_1 and δ_2 .

We have tested several other combinations of local coordinates, including interatomic distances, interatomic angles, and coordination numbers and concluded that none of them is sufficient to describe the real reaction coordinate, which must therefore involve collective (i.e.: non-local) solvent degrees of freedom.

4.11. References

1. Marx, D.; Hutter, J. *Ab Initio Molecular Dynamics*; Cambridge University Press: New York, 2009.

2. Koch, W.; Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*; VCH: New York, 2000.
3. Becke, A. *Phys Rev A* **1998**, *38*, 3098.
4. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys Rev B* **1998**, *37*, 785.
5. Troullier, N.; Martins, J. L. *Phys Rev B* **1991**, *43*, 1993.
6. Vilciauskas, L.; Tuckerman, M. E.; Bester, G.; Paddison, S. J.; Kreuer, K. D. *Nat Chem* **2012**, *4*, 461.
7. Hassanali, A.; Prakash, M. K.; Eshet, H.; Parrinello, M. *P Natl Acad Sci USA* **2011**, *108*, 20410.
8. Hassanali, A. A.; Cuny, J.; Ceriotti, M.; Pickard, C. J.; Parrinello, M. *J Am Chem Soc* **2012**, *134*, 8557.
9. Berkelbach, T. C.; Lee, H. S.; Tuckerman, M. E. *Phys Rev Lett* **2009**, *103*, 238302.
10. Rousseau, R.; Kleinschmidt, V.; Schmitt, U. W.; Marx, D. *Angew Chem Int Edit* **2004**, *43*, 4804.
11. Mathias, G.; Marx, D. *P Natl Acad Sci USA* **2007**, *104*, 6980.
12. Iftimie, R.; Tuckerman, M. E. *Angew Chem Int Edit* **2006**, *45*, 1144.
13. Chandra, A.; Tuckerman, M. E.; Marx, D. *Phys Rev Lett* **2007**, *99*, 4.
14. Heyden, M.; Sun, J.; Funkner, S.; Mathias, G.; Forbert, H.; Havenith, M.; Marx, D. *P Natl Acad Sci USA* **2010**, *107*, 12068.
15. Ludwig, R. *Angew Chem Int Edit* **2003**, *42*, 258.
16. Kirchner, B.; Stubbs, J.; Marx, D. *Phys Rev Lett* **2002**, *89*.
17. Tuckerman, M. E.; Marx, D.; Parrinello, M. *Nature* **2002**, *417*, 925.
18. Geissler, P. L.; Dellago, C.; Chandler, D.; Hutter, J.; Parrinello, M. *Science* **2001**, *291*, 2121.
19. Iftimie, R.; Thomas, V.; Plessis, S.; Marchand, P.; Ayotte, P. *J Am Chem Soc* **2008**, *130*, 5901.
20. Marx, D. *Chemphyschem* **2006**, *7*, 1848.
21. Marx, D.; Chandra, A.; Tuckerman, M. E. *Chem Rev* **2010**, *110*, 2174.
22. CPMD V3.11, Copyright IBM Corp 1990-2006, Copyright MPI für Festkörperforschung Stuttgart 1997-2001. For more details see www.cpmd.org
23. Maurer, P.; Iftimie, R. *J Chem Phys* **2010**, *132*, 074112.
24. Maurer, P.; Thomas, V.; Rivard, U.; Iftimie, R. *J Chem Phys* **2010**, *133*, 044108.
25. Maurer, P.; Thomas, V.; Iftimie, R. *J Chem Phys* **2011**, *134*, 094505.
26. Price, W. S.; Ide, H.; Arata, Y. *J Phys Chem A* **1999**, *103*, 448.
27. Yoo, S.; Zeng, X. C.; Xantheas, S. S. *J Chem Phys* **2009**, *130*, 221102.
28. Berendsen, H. J. C.; Postma, J. P. M.; Gunsteren, W. F.; Hermans, J. In *Intermolecular Forces*; Pullman B., Ed; Reidel: Dordrecht, 1981, pp 331.
29. Frenkel, D.; Smit, B., *Molecular Simulations: From Algorithms to Applications*, Academic Press 2002, Ch. 12, pp. 292-306.
30. Siwick, B.; Bakker, H. J. *J Am Chem Soc* **2007**, *129*, 13412.
31. Mohammed, O. F.; Pines, D.; Dreyer, J.; Pines, E.; Nibbering, E. T. J. *Science* **2005**, *310*, 83.
32. Kiefer, P. M.; Hynes, J. T. In *Hydrogen Transfer Reactions*, J. T. Hynes, J. P. Klinman, H. H. Limbach and R. L. Schowen, Ed; Wiley-VCH, New York, 2007, Vol. 1, Part III, Chapter 10, pp. 303-345.
33. Pines, E. In *Isotope Effects in Chemistry and Biology*, A. Kohen and H. H. Limbach, Ed; CRC Press 2006, pp. 451-464.
34. Spies, C.; Shomer, S.; Finkler, B.; Pines, D.; Pines, E.; Jung, G. and Huppert, D. *Phys Chem Chem Phys* **16**, 9104 (2014).
35. Iftimie, R.; Tremblay, M.H.; Thomas, V.; Hetu, S.; de Lasalle, F. and Rivard, U. *J Phys Chem A* **117**, 13976 (2013).
36. Spry, D. B.; and Fayer, M. D. *J Chem Phys* **128**, 084508 (2008).

5. Conclusion

5.1. Résultats de la recherche

Plusieurs points importants ressortent de la présente analyse. Tout d'abord, les intermédiaires réactionnels répertoriés s'apparentent respectivement aux formes 'Eigen' (H_9O_4^+) et 'Zündel' (H_2O_5^+) généralement utilisées pour décrire l'état de solvation de l'ion hydronium en phase aqueuse¹.

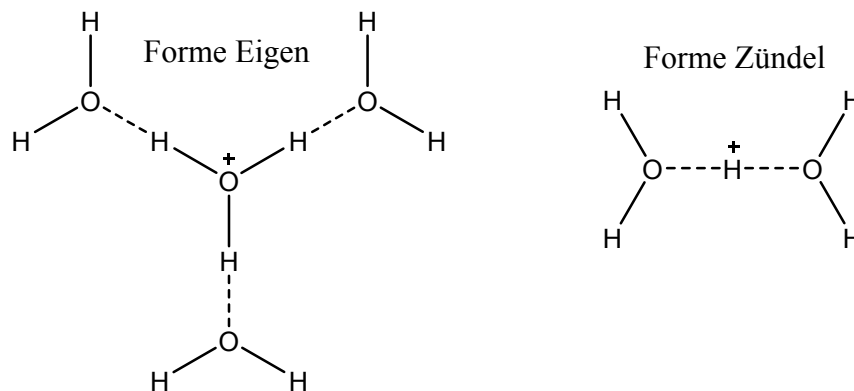


Figure 5-1. Solvation de l'ion hydronium en phase aqueuse

Suite à la déprotonation de l'acide, l'intermédiaire immédiatement formé est de type Eigen et celui-ci mène directement à la formation des produits sur une échelle de temps inférieure à la picoseconde (environ 0,5 ps), ce qui peut être vu comme une réaction dite concertée (i.e. en une seule étape). Cependant, l'intermédiaire réactionnel de type Eigen peut également passer en forme Zündel, qui est plus stable (avec un temps de vie d'environ 2 ps), mais ne mène pas directement à la formation des produits malgré une proximité moyenne plus grande entre le proton acide et la base. Le système doit donc repasser en forme Eigen avant que la réaction ne puisse s'achever et cette transition Eigen \rightarrow Zündel \rightarrow Eigen donne naissance à une deuxième échelle de temps pour la réaction qui est plus lente que la première, soit environ 3 ps pour effectuer la totalité des transitions

nécessaires à la formation des produits suite à la dissociation de l'acide. Le mécanisme de transfert décrit plus haut est résumé sur la figure 5-2.

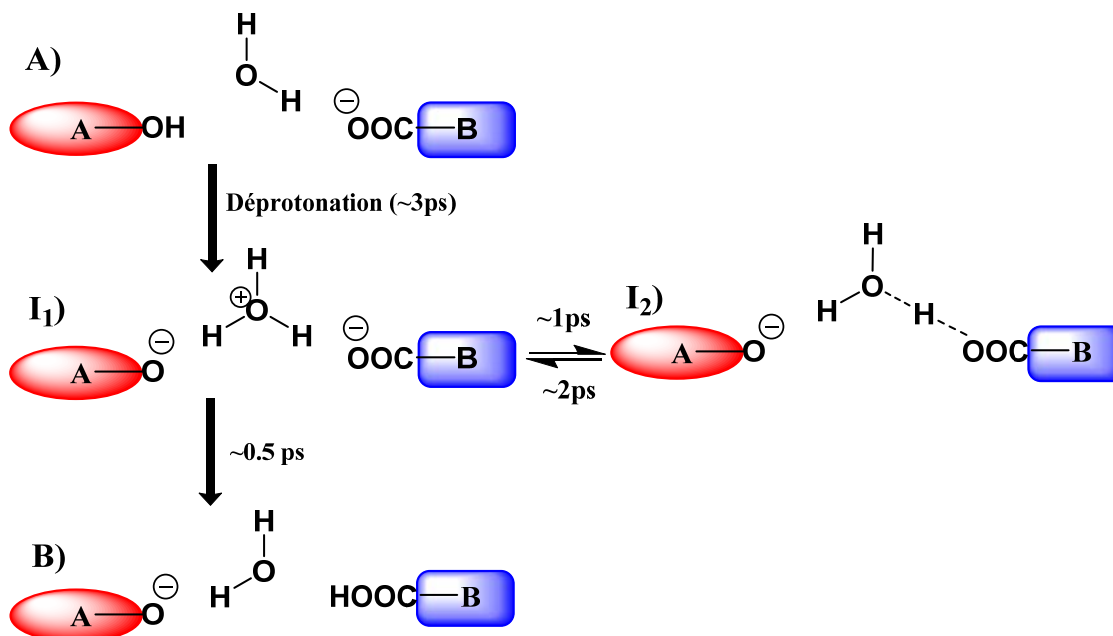


Figure 5-2. Mécanisme de transfert proposé pour la réaction de neutralisation acide-base entre le 2,6-dicyanophénol (A-OH) et l'ion formate (B-COO⁻). **A)** Réactifs. **B)** Produits. **I₁)** Intermédiaire de type 'Eigen' formé suite à la déprotonation de l'acide. Cet intermédiaire mène directement à la formation des produits. **I₂)** Intermédiaire de type 'Zündel' ne permettant pas la formation des produits sur l'échelle de temps qu'il est possible de simuler. Le système doit donc repasser en forme Eigen pour compléter la réaction, donnant naissance à une deuxième échelle de temps plus lente.

Les résultats de la présente étude démontrent clairement que la dissociation de l'acide est accélérée par la présence d'un accepteur de proton, ici l'ion carboxylate, se trouvant à une distance correspondant à la deuxième couche de solvation de l'acide (par rapport à la dissociation d'un acide en l'absence d'accepteur). Ce même phénomène de dissociation d'un acide accélérée par la présence d'une base a également été rapporté par des expérimentateurs dans un contexte similaire².

Il est donc difficile d'aborder la question d'un mécanisme séquentiel vis-à-vis d'un mécanisme concerté puisqu'il semble y avoir au minimum deux voies réactionnelles possibles pour la complétion de la réaction, l'une pouvant être vue comme se déroulant en une seule étape (mécanisme concerté) alors que l'autre a clairement lieu en une séquence d'étapes (mécanisme séquentiel). La définition même de ce qu'est un mécanisme séquentiel ou concerté est questionnable et dépend évidemment de la résolution temporelle à laquelle il est possible d'avoir accès. Cependant, vu la nature fluctuante des atomes d'hydrogène, notons qu'il n'a pas été possible d'identifier une structure de l'ion hydronium dont les trois liens O-H restent intacts pour plus de quelques étapes de dynamique moléculaire (ce qui correspond à des temps de quelques femtosecondes) et qui pourrait être associé à une réaction purement séquentielle.

Il est important de noter que les conclusions tirées de la présente étude ne peuvent être directement extraites d'une seule simulation de dynamique moléculaire puisque la position du proton à un instant précis n'est pas suffisante pour distinguer les intermédiaires réactionnels l'un de l'autre. En effet, plus d'une centaine de simulations ont dû être réalisées afin d'en faire une analyse statistique détaillée, permettant ainsi de discerner deux intermédiaires ayant des comportements bien distincts.

5.2. *Travaux en cours et perspectives*

Des résultats préliminaires provenant de simulations actuellement en cours, pour lesquelles les contraintes sur la distance séparant les espèces réactives ont été supprimées, indiquent qu'une majorité des réactions de transfert de proton s'effectuent à travers une seule molécule d'eau. En effet, peu importe la configuration de départ utilisée, les espèces réactives diffusent jusqu'à être séparées par une seule molécule d'eau avant que la neutralisation acide-base se produise. Les

transferts à travers plus d'une molécule d'eau sont néanmoins possibles, et la distribution du nombre de molécules d'eau impliquées dans le mécanisme réactionnel pour les simulations sans contraintes réalisées à ce jour est résumée sous forme d'histogramme sur la figure ci-dessous.

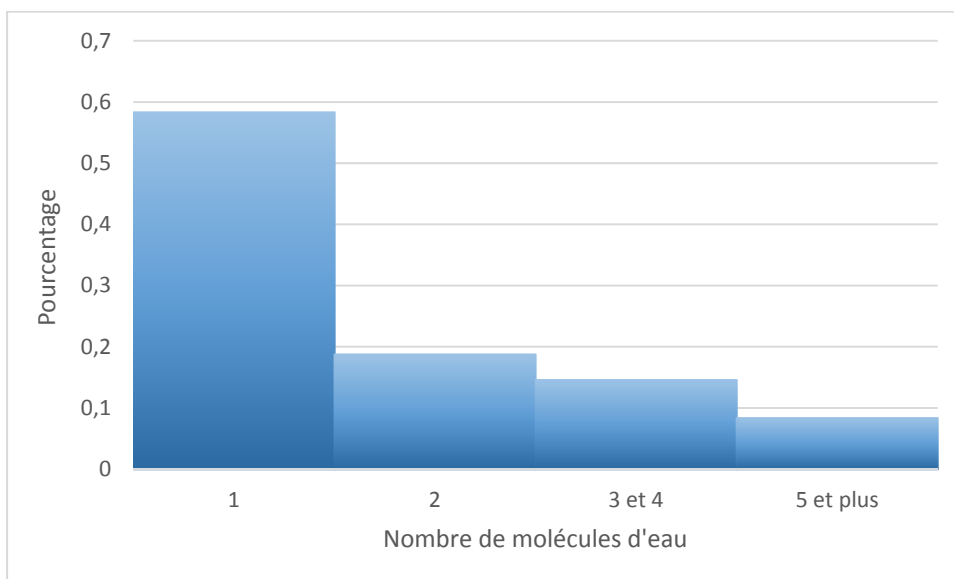


Figure 5-3. Distribution du nombre de molécules d'eau impliquées dans le mécanisme réactionnel de transfert de proton

Notons que le grand nombre de réactions se produisant à travers une seule molécule d'eau, lorsque les contraintes sont relâchées, justifie la décision prise au départ de limiter les configurations possibles lors d'un transfert en fixant la distance entre l'acide et la base de manière à ce que les espèces réactives soient séparées par une unique molécule d'eau. Lors de la présente étude, l'imposition de contraintes a donc permis d'explorer, dans un temps de calcul qui soit raisonnable considérant les ressources computationnelles disponibles, un sous-espace de toutes les configurations susceptibles de produire une réaction de transfert de proton. En mettant l'accent sur un espace configurationnel plus restreint, il a donc été possible de faire ressortir la présence de deux intermédiaires statistiquement distincts, d'établir un modèle cinétique précis et de calculer les

constantes de vitesses associées aux espèces participant à la réaction, en conservant un coût computationnel considérablement moins élevé que dans le cas où les effets de diffusion sont pris en compte (i.e. lorsque les contraintes sont relâchées).

Les simulations de dynamique moléculaire réalisées sans contraintes demandent une quantité de ressources computationnelles notablement plus élevée. Si l'on considère qu'il est nécessaire d'accumuler une centaine d'évènements de transfert afin de faire une analyse similaire à celle réalisée dans le cadre de la présente étude et qu'une réaction qui inclut les effets de diffusion prend en moyenne 100 ps, le temps de simulation total approcherait 10 ns. Sachant qu'il est possible d'accumuler un temps de simulation de 120 ps par semaine avec le matériel informatique de pointe actuellement disponible, il faudrait près de deux ans afin de terminer les simulations en cours, uniquement pour ce système acide-base en particulier.

Dans un même ordre d'idée, afin d'établir une vue globale des mécanismes de transfert de proton en phase aqueuse, il serait important d'étendre l'étude à d'autres réactions acido-basiques afin de déterminer quels sont les effets sur le mécanisme lorsque la différence de pKa entre les espèces réactives change, ce qui a un effet direct sur le ΔG de la réaction. D'autre part, il serait intéressant de réaliser des simulations à différentes températures afin d'explorer les effets d'un changement de température sur le mécanisme réactionnel. Les effets quantiques pour l'atome d'hydrogène pourraient également être pris en compte, puisque ceux-ci semblent jouer un rôle important dans le mécanisme de certaines réactions de transfert de proton³.

5.3. Références

1. Headrick, J. M.; Diken, E. G.; Walters, R. S.; Hammer, N. I.; Christie, R. A.; Cui, J.; Myshakin, E. M.; Duncan, M. A.; Johnson, M. A.; Jordan, K. D., Spectral Signatures of Hydrated Proton Vibrations in Water Clusters. *Science* **2005**, *308* (5729), 1765-1769.

2. Genosar, L.; Cohen, B.; Huppert, D., Ultrafast Direct Photoacid–Base Reaction. *The Journal of Physical Chemistry A* **2000**, *104* (29), 6689-6698.
3. Beyer, M. K., Hydrogen-Transfer Reactions. Vols. 1–4. Edited by James T. Hynes, Judith P. Klinman, Hans-Heinrich Limbach and Richard L. Schowen. *Angewandte Chemie International Edition* 2008, *47* (10), 18