
4. ... a la Bioinorgànica

Els bioquímics i espectroscopistes inorgànics es van interessar fa temps per característiques inusuals d'enzims que contenen metalls [62-65]. La seva tasca es va veure afavorida per la presència de grups funcionals fàcils d'identificar, susceptibles d'estudis detallats. Posteriorment també s'han vist atrets cap a aquesta àrea de coneixement els químics inorgànics a causa, en part, del seu tradicional interès en petites molècules d'interès industrial que també són substrats o productes de les reaccions portades a terme per metal·loenzims (CO, CO₂, H₂, CH₄, NO, N₂, O₂, H₂O, H₂O₂...).

Quan es compara l'eficiència de les dues metodologies, es troba que els metal·loenzims naturals funcionen en condicions considerablement més suaus i efectuen transformacions amb una regió i estereoselectivitat excepcionals.

Actualment, la bioinorgànica abasta varietat de disciplines, des de la química inorgànica i la bioquímica a espectroscòpia, biologia molecular i medicina. Aquest camp està experimentant una fase de creixement explosiu, en part a causa de descobriments derivats d'un nombre cada vegada més elevat d'estructures determinades per difracció de raigs X de metal·loenzims. Amb aquestes és possible l'estudi dels diferents arranjaments i llocs de coordinació del metall als enzims i el seu efecte en l'estructura i funcionalitat.

Com que el comportament dels ions metàl·lics a les proteïnes i enzims no es pot desvincular de la química fonamental de cadascun dels metalls, esdevé molt útil l'estudi de molècules de menor grandària anàlogues als centres actius dels metal·loenzims. La finalitat d'aquests models no és necessàriament la reproducció de les propietats naturals, sinó aclarir o aprofundir en certes qüestions relacionades. L'objectiu és més aviat elucidar aspectes fonamentals d'estructura, espectroscòpia, estructura electrònica i magnètica, reactivitat i mecanismes de reacció. S'ha obtingut informació crucial a través d'una aproximació sinèrgica a

l'estudi dels metal·loenzims, ja que els anàlegs sintètics es poden utilitzar per investigar l'efecte de variacions sistemàtiques en la geometria de coordinació, entorn local, lligands i altres factors que ofereixen informació difícilment assolible a partir de l'estudi directe de les proteïnes.

4.1. El grup hemo

Un dels primers temes d'interès per als químics bioinorgànics, encara vigent, ha estat l'estudi de les hemoproteïnes. Es tracta d'un tipus de macromolècules d'importància biològica que contenen el mateix centre actiu: un complex ferro-protoporfirina IX o grup hemo. Aquesta unitat, representada a la Figura 7, és una entitat quasi independent que s'uneix a la proteïna globular mitjançant un o dos aminoàcids que actuen de lligands axials de l'àtom de ferro.

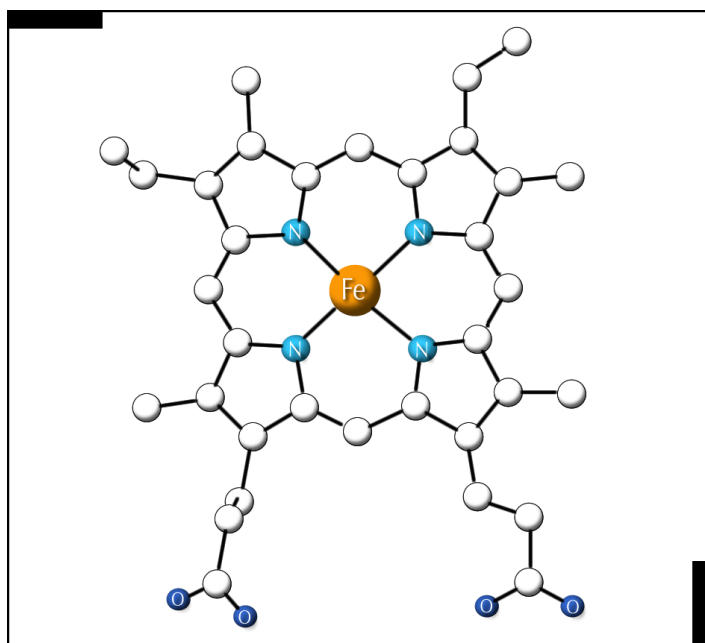


Figura 7. Representació del grup hemo. Els àtoms d'hidrogen han estat omesos per a major claredat.

Una classificació de les hemoproteïnes les divideix en quatre grans famílies segons la seva activitat biològica: globines, catalases, peroxidases i citocroms P-450. Les globines [66,67] són proteïnes que efectuen el transport i emmagatzemament d'oxigen molecular en organismes aeròbics. El seu centre actiu està constituït pel grup hemo i un grup imidazol provinent d'un aminoàcid histidina que es troba en forma de lligand axial de l'àtom de ferro. Les catalases i peroxidases [68] són enzims que catalitzen l'oxidació de substrats orgànics amb peròxid d'hidrogen. Les primeres presenten una tirosina com a lligand axial, mentre que a les peroxidases hi trobem una histidina. Finalment, els citocroms P-450 [69] són enzims que catalitzen la oxigenació de substrats orgànics, és a dir, la transferència d'un àtom d'oxigen, a partir d'oxigen molecular. En aquest cas, el lligand axial és un residu cisteïna.

L'actual coneixement d'aquests sistemes ha estat possible gràcies a estudis complementaris de les mateixes proteïnes i de complexos model sintètics. Per exemple, en el cas de l'hemoglobina, les bases per al seu estudi químic es van posar l'any 1963 amb la seva determinació estructural mitjançant difracció de raigs X portada a terme per Perutz i Kendrew [70]. A principis dels 70, comencen a aparèixer complexos sintètics que contenen el grup hemo i són capaços de captar oxigen molecular i, a partir d'aquí, es sintetitzen successives generacions de complexos biomimètics que tenen com a finalitat reproduir la modulació d'aquesta captació. D'aquesta manera, s'ha pogut establir qualitativament les condicions suficients i necessàries per tal que una molècula d'oxigen s'enllaci a un grup hemo [71], però resten encara per respondre diverses qüestions químiques com pot ser la quantificació dels factors que afecten l'afinitat del grup hemo per l'oxigen i el mecanisme de cooperativitat entre les quatre subunitats que la formen.

Des del punt de vista teòric, quasi tots els mètodes de la mecànica quàntica han estat utilitzats per a l'estudi de sistemes que contenen el grup hemo. A mitjans dels anys 60, Zerner i col. [72] utilitzaren el mètode Hückel extès en l'estudi de l'estructura electrònica de les porfirines per tal d'explicar trets fonamentals del seu espectre d'absorció. Durant molts anys, els càlculs més avançats foren els obtinguts per Goddard i Olafson [73] en el seu estudi sobre un sistema model format per quatre grups NH_2 amb el mètode GVB. Els mètodes HF i post-HF han estat també utilitzats en l'estudi de diversos models del grup hemo [74-75]. Simultàniament, Kashiwagi i col. [76] van estudiar també a nivell SCF els efectes electrònics i energètics de la piramidització del grup hemo. Un dels primers

càlculs amb la filosofia DFT foren els realitzats per Case i col. emprant el mètode $X\alpha$ en l'estudi del grup hemo [77]. Qüestions més elaborades, com l'energia de dissociació dels lligands, es van haver d'estudiar a nivell semiempíric [78]. Els resultats MP2 obtinguts per Jewsbury i col [79] l'any 1994 sobre un model que incloïa els dos lligands axials, es van haver de realitzar sobre geometries congelades derivades d'una sèrie de geometries de raigs X.

Els mètodes HF, per sí sols, malgrat que poden donar informació qualitativa referent a l'estructura electrònica i enllaç en el grup hemo, no són suficients en la descripció quantitativa de les energies de dissociació dels lligands. De fet, inclús una descripció correcta de l'estat electrònic fonamental en les porfirines de ferro requereix tenir en compte els efectes de la correlació electrònica. Un avanç important en aquesta direcció ha estat el proporcionat per Kashiwagi i col. en les seves sèries de càlculs CAS-SCF de complexos hemo amb dioxigen [80]. Així mateix, Nakatsuji i col. utilitzaren el mètode SAC/CI per calcular les posicions relatives dels primers estats excitats, singlet i triplet, de l'oxihemo, cosa que va permetre obtenir una bona descripció de l'espectre d'absorció d'aquesta molècula [81]. Darrerament, han aparegut nombrosos estudis que n'avaluen aspectes estructurals [79,82-87] però la grandària d'aquests sistemes fa que només recentment s'hagi pogut abordar l'estudi teòric de reactivitats [88-90].

Des del camp de la mecànica molecular arriben també bons resultats [91], en part gràcies al desenvolupament de camps de forces especials per a aquests sistemes [92,93]; però molts dels aspectes crucials de la seva activitat no poden ser descrits en termes de mecànica clàssica. Per exemple, el trencament de l'enllaç Fe-O requereix una descripció quàntica, i també la requereix la piramidaltzació del grup hemo quan l'oxigen es dissocia de l'hemoglobina, ja que sembla estar associat a un canvi en l'estat d'espín de l'àtom de ferro [94].

Malgrat que els diferents mètodes híbrids han estat utilitzats per ampliar el coneixement que es té de sistemes bioquímics [33,38,39,95,96], les seves aplicacions han estat, fins ara, concentrades en la introducció d'efectes del solvent amb la mecànica molecular, mentre que el solut s'ha descrit a nivell de mecànica quàntica.

Essent aquest l'estat de la qüestió, la metodologia IMOMM es presenta com una opció idònia per a l'estudi d'aquests sistemes, ja que és necessari el tractament quàntic del metall i els àtoms directament units a ell, però una bona partició MQ/MM del sistema pot reproduir els bons resultats de la mecànica

quàntica tractant de manera ab initio un nombre considerablement menor d'àtoms i, per tant, fent possible l'estudi de problemes computacionalment més costosos.

A l'**article III** d'aquesta tesi s'exposa la validació del mètode IMOMM en la reproducció de resultats ab initio purs per al grup hemo i la seva aplicació a models biomimètics de l'hemoglobina. Els **articles IV, V i VI** analitzen aspectes relacionats amb la reactivitat d'alguns dels enzims en què intervé el grup hemo, com catalases, peroxidases i citocroms P-450. A continuació exposem els principals resultats d'aquests estudis.

4.1.1. Modelització del grup hemo i hemoglobina amb el mètode híbrid IMOMM

La qualitat dels resultats que s'obtenen amb el mètode IMOMM depèn en gran mesura de la tria dels àtoms del sistema real que es decideix incloure al càlcul quàntic. Aquesta tria ha de ser un compromís entre la reproducció de les dades existents i la minimització dels esforços computacionals. Els resultats presentats en aquesta tesi proposen una determinada partició MQ/MM i n'avaluen la validesa. La partició utilitzada per a l'estudi dels sistemes que contenen el grup hemo mostrada a la Figura 8 és una mostra d'aquest compromís. Per tal d'introduir aromaticitat, s'han inclòs a la part quàntica dos anells pirròlics, però per tal de minimitzar el cost computacional no s'han introduït, com a tals, els quatre que formen l'anell porfirínic. La resta s'inclou amb mecànica molecular.

Hom podria pensar que càlculs ab initio purs sobre el sistema model Fe $(\text{NH}=\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}=\text{NH})_2$ portaran probablement a resultats molt similars. La realitat és que no, ja que malgrat que per alguns paràmetres s'obtenen pràcticament els mateixos valors, paràmetres tan importants com el desplaçament de l'àtom de ferro fora del pla porfirínic i la desviació RMS d'aquest pla, són substancialment diferents. Això es deu a què al càlcul ab initio pur es formen dos plans, un per a cada fragment, sense que hi hagi correlació entre ells, mentre que al càlcul IMOMM, la part de mecànica molecular proporciona aquesta correlació. D'aquesta manera, la partició proposada comprèn, a la part quàntica, el menor

model possible per tal de reproduir els resultats existents i, per tant, també el de menor cost computacional.

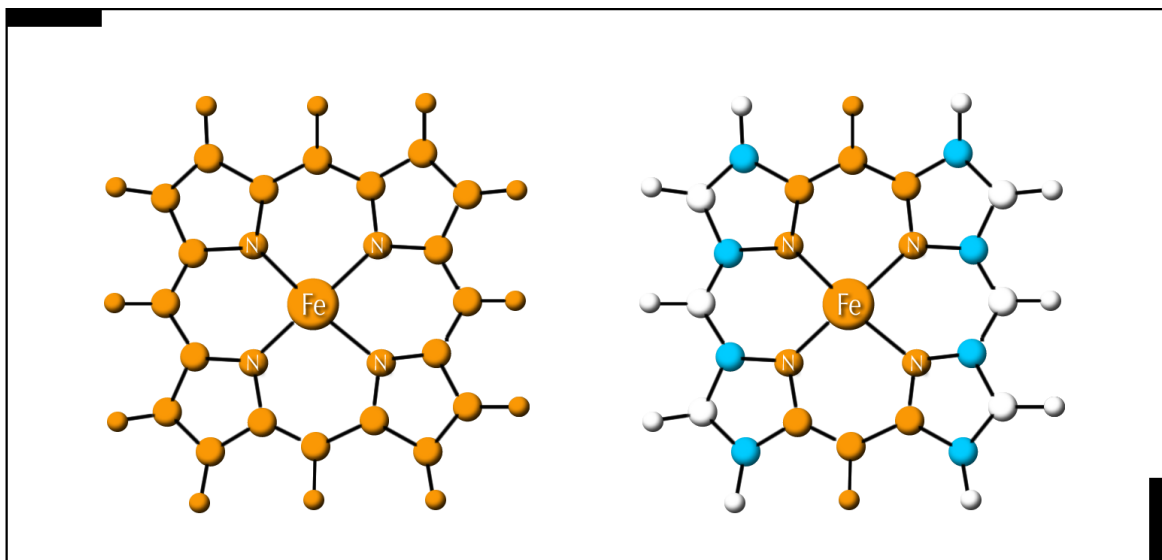


Figura 8. Models utilitzats en els càlculs ab initio purs (esquerra) i IMOMM (dreta). En color taronja hi ha representats els àtoms que formen part del càlcul quàntic, en blau, els àtoms connectors, i en blanc, els àtoms que formen part del càlcul amb mecànica molecular.

Una característica important dels centres actius que contenen el grup hemo és la presència d'estats excitats de diferent multiplicitat d'espín de baixa energia. Aquest comportament contrasta profundament amb els de compostos inorgànics que contenen Fe(II) i Fe(III), amb estats electrònics fonamentals molt clars i separacions energètiques importants entre estats de diferent multiplicitat.

Els canvis en l'estat d'espín semblen jugar un paper important en la funció de les hemoproteïnes. Una de les manifestacions biològiques més importants d'aquesta modulació es troba en l'enllaç de l'oxigen molecular als centres actius pentacoordinats de les globines. L'addició d'O₂ transforma l'espècie quintet (espín alt) en singlet (espín baix) [97].

La presència de diferents estats d'espín complica molt la recerca d'un camí de reacció i la localització d'un estat de transició. Per aquest motiu, i a causa també de la ja important complexitat intrínseca dels sistemes, el treball que presentem es limita al càlcul de mínims locals en la hipersuperfície de potencial.

La Figura 9 mostra els tres complexos estudiats per a la validació de la modelització del grup hemo amb el mètode IMOMM. Els sistemes penta i

hexacoordinats representen models per a la deoxihemoglobina/deoximioglobina i hemoglobina/mioglobina respectivament. La validació s'ha basat en la comparació dels resultats que s'obtenen amb dades experimentals, càlculs ab initio purs i càlculs IMOMM. En els càlculs ab initio purs s'ha considerat tots els àtoms d'aquests sistemes amb excepció d'alguns dels corresponents al lligand imidazol, que s'ha modelitzat com $\text{NH}_2=\text{CH}_2$. En els càlculs IMOMM s'ha utilitzat la partició MQ/MM per al grup hemo descrita amb anterioritat i el lligand O_2 s'ha introduït a la part quàntica. Pel que fa al lligand imidazol, a la part quàntica es descriu com $\text{NH}_2=\text{CH}_2$ i la resta d'àtoms s'introdueixen amb MM.

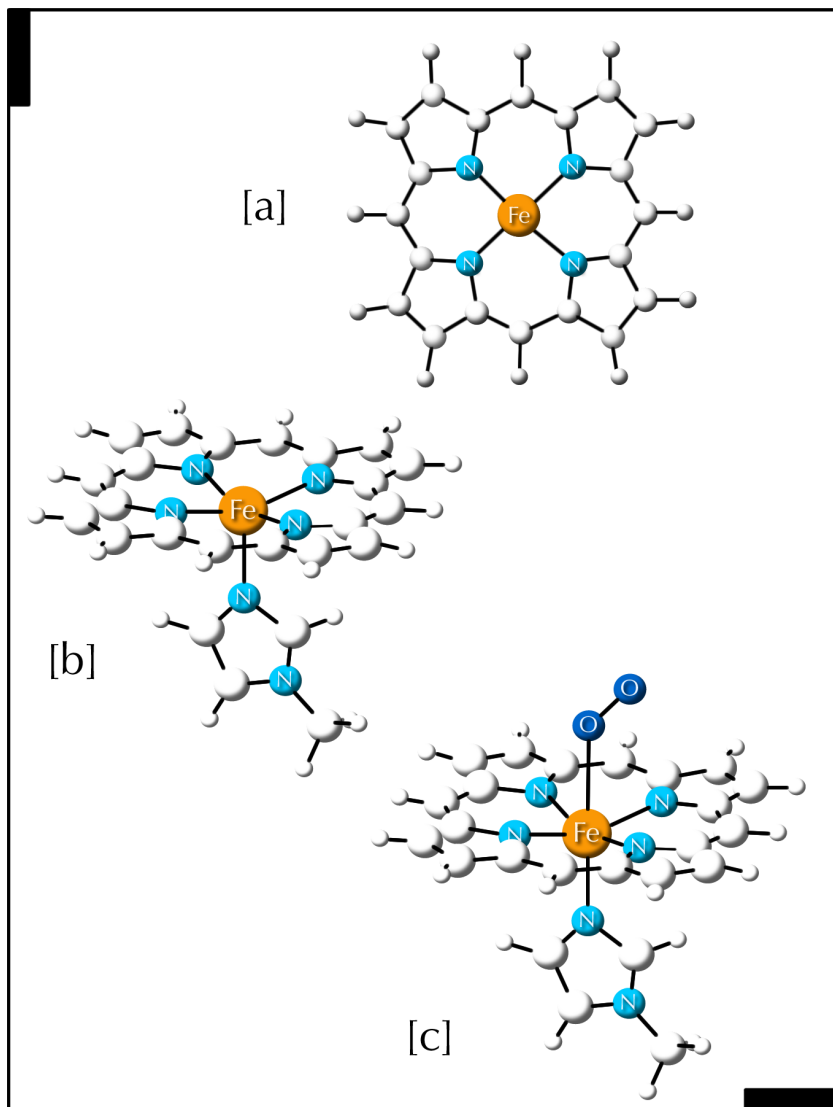


Figura 9. Geometries optimitzades dels models biomimètics de l'hemoglobina. (a) sistema tetracoordinat, (b) sistema pentacoordinat i (c) sistema hexacoordinat.

Pel que fa a la geometria de l'anell porfirínic, les representacions que s'obtenen amb les dues metodologies són pràcticament indistingibles i en excel·lent acord amb les geometries determinades experimentalment [98-100]. De fet, l'única diferència apreciable entre les dues metodologies té un origen previsible. Es tracta de les distàncies C-C dels àtoms que estan presents com a tals exclusivament a la part de mecànica molecular. En aquests casos, el valor que trobem s'allunya tant de l'experimental com del teòric obtingut per càlculs ab initio purs (~ 0.1 Å) i en canvi està molt proper al valor òptim per a aquest tipus d'enllaç al camp de forces amb què està descrit i que, en aquest cas, no ha estat optimitzat per al tipus de sistemes estudiats.

Analitzem el cost energètic del desplaçament de l'àtom de ferro fora del pla de la porfirina, event que està regit quasi exclusivament per efectes electrònics. A més, es tracta d'una característica d'interès químic per sí mateixa, ja que sembla ínitimament relacionada amb el comportament de diversos grups hemo d'interès biològic. La variació en la posició de l'àtom de ferro respecte el pla porfirínic en les diferents coordinacions és una altra propietat d'interès biològic. Experimentalment, es troba que en el sistema tetracoordinat [100] l'àtom de ferro està ubicat exactament al pla porfirínic, i aquest és el resultat dels càlculs teòrics. En canvi, per al sistema pentacoordinat, l'àtom es desplaça en la direcció del lligand imidazol, mentre que al sistema hexacoordinat té lloc una lleugera desviació cap al lligand dioxigen. També aquestes tendències es reproduïxen de manera satisfactòria en els càlculs teòrics.

La descripció de la coordinació del lligand imidazol als complexos penta i hexacoordinats no és tan bona com la de l'anell porfirínic. Les distàncies Fe-N_{im} són ~ 0.1 Å més llargues que les determinades experimentalment, i no hem trobat una explicació plausible a aquest fet excepte posar en suspens la distància determinada per difracció de raigs X [99] o apel·lar a algun efecte d'empaquetament cristal·logràfic absent als nostres càlculs.

La geometria de coordinació del lligand O₂ al sistema hexacoordinat determinada teòricament també presenta una diferència significativa respecte la determinada per difracció de raigs X. Així, mentre que queda ben reproduïda la coordinació η^1 a través de l'angle O-O-Fe i la distància Fe-O, la distància d'enllaç O-O és sobreestimada en ~ 0.1 Å en els càlculs teòrics. En aquest cas, però, el valor experimental ha estat qüestionat fins i tot pels autors de la determinació per difracció de raigs X, ja que obtenen un valor inferior al de la molècula d'oxigen

lliure [98].

L'últim aspecte estructural considerat en aquest estudi fa referència als angles dièdrics que es mostren a la Figura 9. En el cas del sistema pentacoordinat, l'angle obtingut mitjançant càlculs teòrics és molt diferent del que s'obté experimentalment. No obstant, aquesta diferència, per important que sigui, és atribuïble a la baixa barrera energètica associada a la rotació del lligand imidazol entorn l'enllaç Fe-N_{lm} [101]. Així, qualsevol petita pertorbació causada per l'entorn (en experiments) o per artefactes computacionals (en càlculs) pot canviar completament el seu valor. En canvi, en el cas del sistema hexacoordinat, en què la rotació del lligand O₂ entorn l'enllaç Fe-O presenta una barrera més alta, la reproducció del valor experimental mitjançant les dues metodologies teòriques és excel·lent.

En els següents apartats exposem una breu discussió dels resultats que hem obtingut en estudis dels altres dos grans tipus d'enzims que contenen el grup hemo: catalases i peroxidases, i citocroms P-450 utilitzant la mateixa metodologia exposada.

4.2. Els enzims catalases i peroxidases

La captura reversible i emmagatzemament de la molècula d'oxigen portada a terme per l'hemoglobina i la mioglobina és només el primer pas per a la seva utilització. Dels passos que produeixen energia durant la respiració o l'oxidació fotosintètica, en resulten subproductes indesitjats com a conseqüència de l'oxidació incompleta de la molècula d'oxigen, per exemple H₂O₂. Les catalases són enzims que catalitzen la dismutació del peròxid d'hidrogen a aigua i oxigen molecular i es consideren, per tant, enzims detoxificadors. Les peroxidases poden ser també considerades enzims detoxificadors, ja que utilitzen H₂O₂ per a l'oxidació de substrats orgànics del tipus AH₂ (àcids grassos, fenols, amines, toxines...).

Malgrat que es coneix l'activitat d'aquests enzims des de fa molt de temps [102,103], el mecanisme de reacció continua essent una incògnita per als seus

estudiosos. Tot i així, no es pot dir que aquests enzims siguin dels menys agraïts d'estudiar ja que, a diferència de molts altres metal·loenzims, formen intermedis suficientment estables com per poder ser detectats i identificats experimentalment. Així, en el cas d'un tipus de peroxidasa (CcP, Cythocrom c Peroxidase), ha estat possible la determinació de dos intermedis suposadament actius catalíticament a més de la determinació del *resting state* o forma inactiva de l'enzim [104] que posteriorment s'ha trobat que altres enzims d'aquesta família també formen.

L'any 1994, els cristal·lògrafs que van resoldre l'estructura de la citocrom c peroxidasa (CCP) [105] van proposar un mecanisme per a la formació de l'intermedi catalíticament actiu. La Figura 10 mostra esquemàticament aquest mecanisme, que ha estat el tema d'estudi de recents publicacions teòriques [65,88] per la seva extrapolació al sistema HRP (HorseRadish Peroxidase).

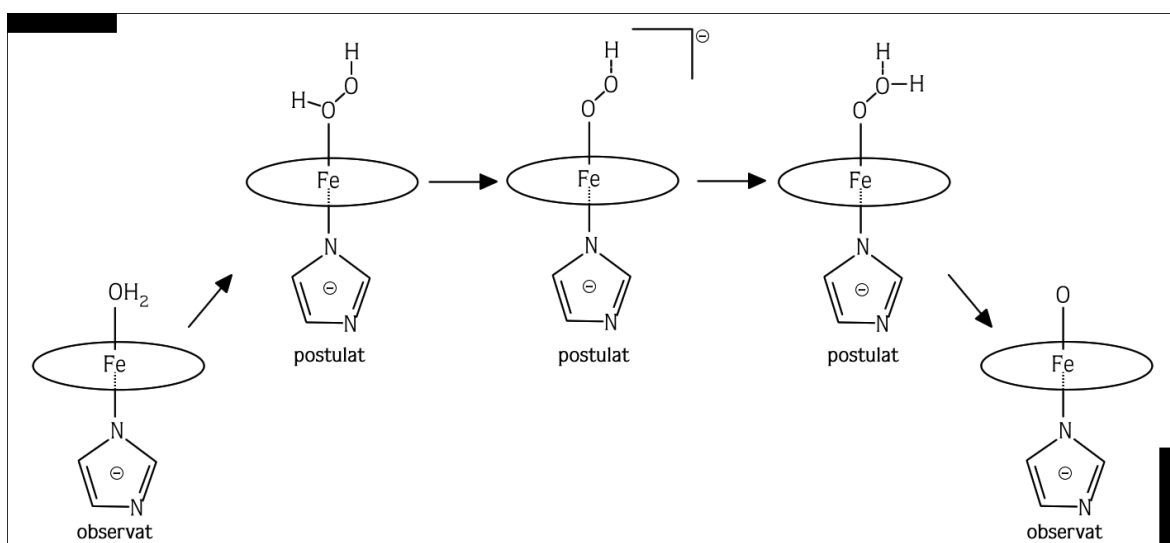


Figura 10. Mecanisme per a la formació de l'intermedi catalíticament actiu en catalases i peroxidases a partir de la forma inactiva de l'enzim segons la proposta de Poulos i Kraut.[105].

Paral·lel a l'estudi dels enzims *in vivo*, i a causa de la seva dificultat, diversos grups de químics experimentals han atacat el problema a través de models que permeten el seu estudi *in vitro*. Aquest és el cas dels equips dirigits per Bernard Meunier i Joan S. Valentine, que han dedicat els seus esforços a la síntesi de models bioinorgànics solubles en aigua d'aquests i altres enzims [106,107]

L'objectiu dels estudis que resumim a continuació i que en part donen lloc als **articles IV i V** d'aquesta tesi és investigar la viabilitat de diferents intermedis per a aquestes reaccions biomimètiques. Les Figures 11 i 12 mostren els intermedis estudiats, escollits a partir dels següents criteris:

- a. Electroneutralitat.
- b. La seva proposta per part d'altres investigadors (intermedis **1, 2, 3 i 4**).
- c. La seva presència en propostes per a sistemes biològics similars (intermedis **5, 6, 7 i 8**).

Abans d'abordar l'estudi de les energies relatives dels diferents intermedis com una primera mesura de la seva viabilitat, i que constitueix el gruix del segon subapartat, creiem oportuna una breu discussió sobre la naturalesa dels intermedis etiquetats com **1 i 2** a causa de la seva especial rellevància. Al tercer subapartat exposem una discussió sobre la problemàtica de la tria del conjunt de funcions de base en l'estudi d'aquest tipus de sistemes que dona lloc a l'**article 5** d'aquesta tesi.

4.2.1. Els intermedis oxoferril

Els complexos **1 i 2** de la Figura 11 són models dels intermedis proposats per a les reaccions biomimètiques aquoses del sistema HRP i es coneixen amb els noms de compost I i compost II respectivament.

Un dels focus de discussió entre els estudiosos d'aquests sistemes és la naturalesa de l'estat electrònic fonamental, en concret, l'estat d'oxidació formal de l'àtom de ferro i la ubicació, al compost II, de l'electró que per oxidació genera el compost I [90,108-112]. L'objectiu de l'estudi que exposem a continuació i que forma part d'un article en preparació és intentar aclarir algun d'aquests punts mitjançant l'ús de la metodologia IMOMM.

Malgrat la nomenclatura, exposarem en primer lloc els resultats obtinguts per al compost II, en certa manera, precursor del compost I.

Hem portat a terme càlculs IMOMM de l'anàleg del compost II (2) utilitzant la partició MQ/MM descrita a l'apartat 4.1.1, per a multiplicitats ú, tres, cinc i set. En el cas de la multiplicitat cinc, hem explorat dues possibles configuracions electròniques: una en què els quatre electrons desaparellats es troben sobre l'àtom de ferro i que formalment correspondria a Fe(IV)-O²⁻, i una altra en què tres dels electrons desaparellats es troben en l'àtom de ferro i el restant sobre l'àtom d'oxigen, i que correspondria a Fe(III)-O[·]. Trobem que el triplet constitueix l'estat fonamental, amb els quintuplets a +15.2 i 22.4 kcal/mol respectivament. El septuplet apareix a +25.3 kcal/mol i el singlet a +27.3 kcal/mol.

En tots els casos, amb excepció del singlet, trobem que les densitats d'espín sobre els àtoms de ferro i oxigen no són nombres enters, sinó aproximadament múltiples de 1/2. Trobem la causa en què en tots aquests casos es troba semioocupat un orbital molecular que és una combinació lineal d'orbitals 3d_π del ferro amb els orbitals 2p_x i 2p_y de l'oxigen, en una proporció propera al 50%.

Així, en el cas concret de l'estat fonamental, trobem que les densitats d'espín sobre els àtoms de ferro i oxigen que formen la unitat oxoferril són 1.32 i 0.70 respectivament, el que correspondria formalment a un estat d'oxidació intermig entre III i IV per a l'àtom de ferro, però més pròxim al III.

En la geometria de l'estat fonamental triplet trobem que la distància Fe-O és de 1.622 Å, consistent amb dades experimentals derivades de mesures ENDOR [113] i raigs X [114] en sistemes porfirínics oxoferrils, en què la distància determinada és de 1.64 Å.

L'intermedi compost I es deriva del compost II per substracció d'un electró. Els estudis teòrics sobre anàlegs del compost I apunten a la presència de tres electrons desaparellats [65,80,115,116], dos d'ells a la unitat oxoferril. La ubicació del tercer electró desaparellat no està clara, i pot dependre de diversos factors. Una possibilitat és que estigui sobre l'àtom de ferro, que esdevindria formalment Fe(V), però fins ara no ha aparegut cap estudi experimental que recolzi aquesta opció. Una segona possibilitat és que el radical romangui sobre el lligand axial, factible quan aquest sigui fàcilment oxidable. Aquesta opció ha estat proposada per anàlegs del compost I amb SCH₃⁻ com a lligand axial [117]. En sistemes biològics, s'ha proposat també la ubicació del radical en aminoàcids distals [118,119]. Però la possibilitat més àmpliament recolzada per sistemes biomimètics de catalases i peroxidases és que l'electró desaparellat romangui sobre l'anell porfirínic [80,115,116]. Aquesta darrera opció estaria d'acord amb l'argumentació que per a la formació i estabilització d'aquests sistemes, i per tant, per al bon funcionament del catalitzador, juga un paper molt important l'habilitat de l'anell

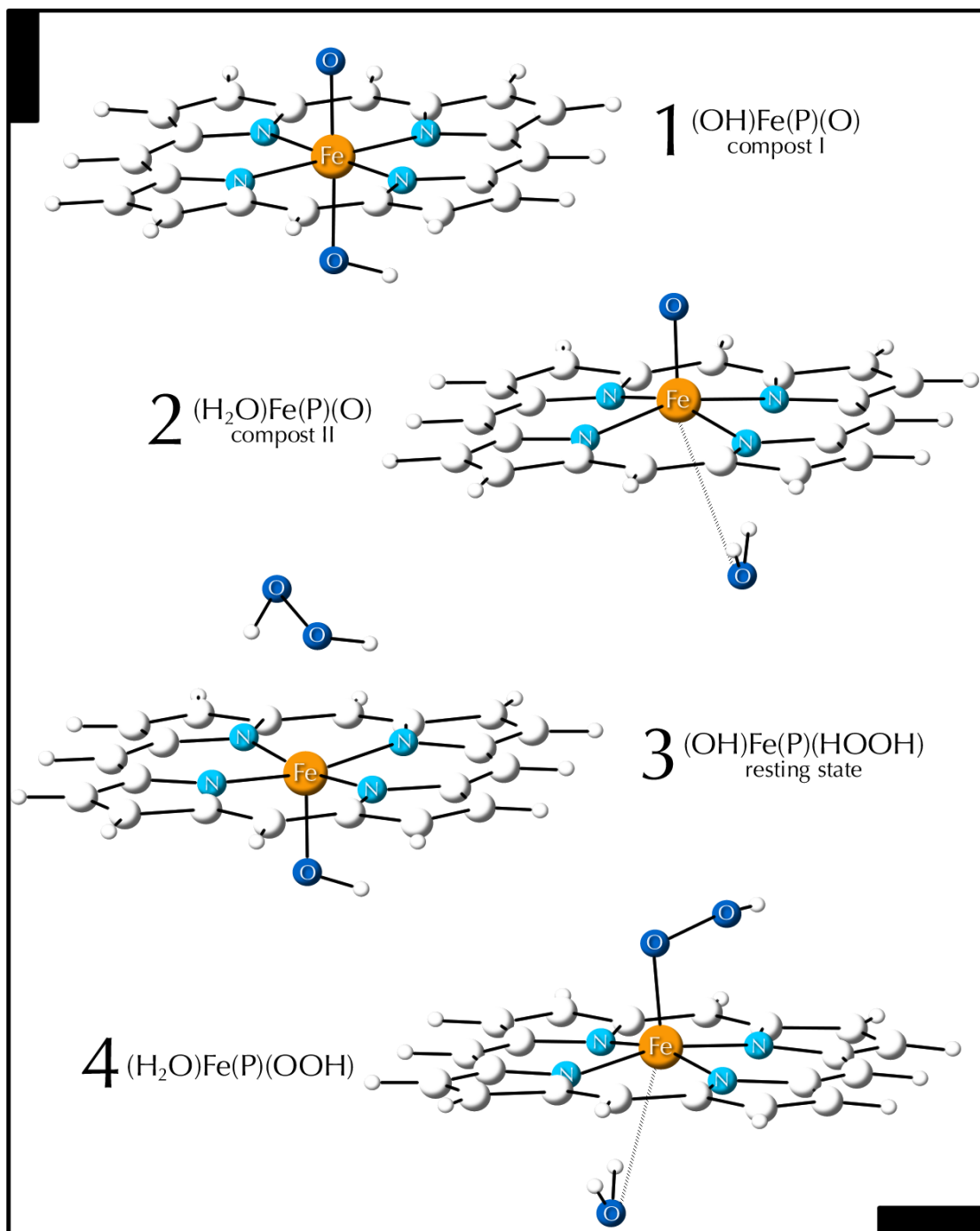


Figura 11. Geometries optimitzades dels intermedis 1a 4.

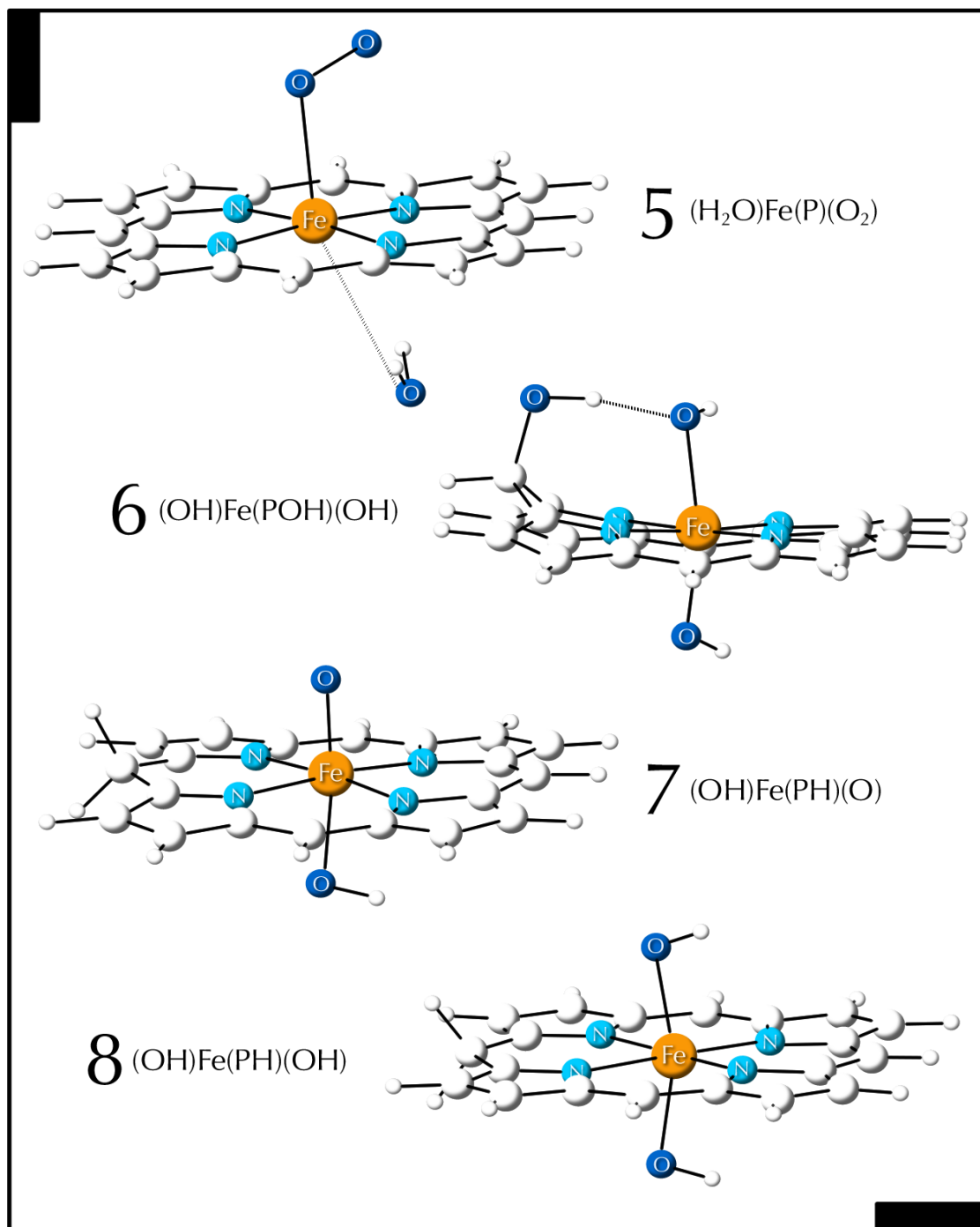


Figura 12. Geometries optimitzades dels intermedis 5-8.

porfirínic per participar en la distribució eficient de les càrregues atòmiques netes i la densitat d'espín desaparellada. Així, les espècies que formalment contindrien Fe(V), altament inestable, gràcies a la distribució de càrrega contindran Fe (IV), mentre que la porfirina presentarà una càrrega equivalent a la d'un catió π radical.

Les característiques del nostre model del compost I fan que aquesta opció sigui la més favorable energèticament, ja que el lligand OH^- és difícilment oxidable i no incorporem aminoàcids distals. Però hi ha dos orbitals moleculars de la porfirina que són susceptibles d'oxidació, i que etiquetem com a_{2u} i a_{1u} . Els nostres càlculs situen la formació d'un catió radical A_{2u} com la més favorable energèticament, en concordança amb estudis anteriors [115,116,120-122]. Així, trobem densitats d'espín de 1.29, 1.06 i 0.56 a l'àtom de ferro, oxigen i anell porfirínic respectivament. A causa de la naturalesa A_{2u} del radical, la densitat d'espín porfirínica recau bàsicament sobre els nitrògens i carbonis meso.

La correcta ubicació del radical al compost I és una confirmació més de la bona modelització que comporta la partició MQ/MM utilitzada, ja que malgrat que només tractem de manera quàntica una part de l'anell porfirínic, n'obtenim una bona representació. També la geometria resultant de l'optimització reforça aquesta idea, ja que està en molt bona concordança amb determinacions experimentals de complexos model anàlegs [123].

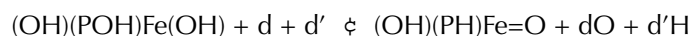
Al següent apartat exposem l'estudi portat a terme per tal de determinar la viabilitat d'aquests i altres intermedis en el mecanisme de reacció biomimètic al de catalases i peroxidases.

4.2.2. Viabilitat de possibles intermedis en el mecanisme de reacció de catalases i peroxidases

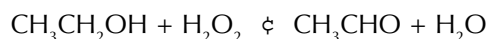
Una primera mesura de la viabilitat dels intermedis mostrats a la Figura 12 és la seva energia relativa. Comparant també les energies dels intermedis amb la del *resting state* ens podrem fer una idea de quins són possibles i quins s'han de descartar. El problema és que l'energia d'un complex depèn, entre d'altres factors,

del nombre i tipus d'àtoms que el formen, de manera que, tot i mantenir la resta de variables constants, no podem comparar les energies d'aquests intermedis de forma directa.

El que sí podem fer, però, és comparar l'energia de reaccions que els relacionin de manera que, a banda i banda de les equacions que les representen, trobem el mateix nombre i tipus d'àtoms. Per exemple, el parell de complexos (OH)(POH)Fe(OH) i (OH)(PH)Fe=O pot ser relacionats per la següent equació:



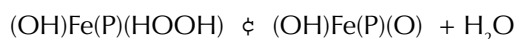
on dO/d és un parell donador d'oxigen i d'H/d' és un parell donador d'hidrogen. Amb aquesta equació, les energies d'aquests dos complexos sí poden ser comparades, i aplicant aquesta metodologia per a tots els intermedis proposats, podem ordenar-los segons la seva estabilitat relativa. Per fer-ho hem triat tres parells donadors d'oxigen i tres d'hidrogen, però aquí comentarem únicament els resultats que obtenim amb els parells H₂O₂/H₂O i CH₃CH₂OH/CH₃CHO, que generen una de les principals reaccions catalitzades per les peroxidases:



Els resultats d'aquest procediment es mostren a la Figura 13(a).

De l'observació d'aquest esquema podem destacar dos fets: l'elevada energia del complex (OH)PFe=O respecte (H₂O)PFe quan ambdós han estat proposats com a intermedis de la mateixa reacció, i l'extremada estabilitat del complex (OH)(POH)Fe(OH).

Pel que fa a la primera qüestió, hem de tenir en compte que l'esquema proposat contempla únicament passos en què es produeixi la transferència d'un sol àtom; d'altra banda, en la proposta de mecanisme que porta del *resting state* a la formació del complex (OH)PFe=O es produeix la transferència de més d'un àtom, concretament:



De manera que per tal de poder comparar-los energèticament, hem de modificar l'energia del complex (OH)(P)Fe(HOOH) amb el valor que correspon a la formació de la molècula d'aigua a partir de dos àtoms d'hidrogen i un d'oxigen. Aquesta consideració també és necessària per al complex (H₂O)(P)Fe(OOH), i les modificacions a què donen lloc en les estabilitats relatives dels intermedis considerats queden reflectides a la Figura 13(b).

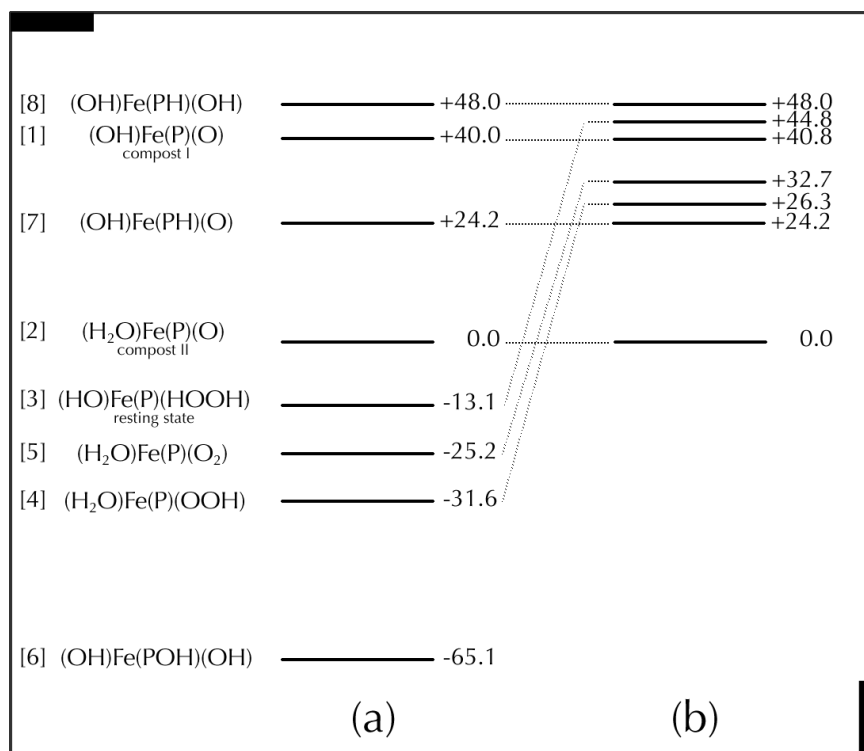


Figura 13. Energies relatives (en kcal/mol) dels intermedis proposats en el mecanisme de reacció de sistemes biomimètics aquosos de catalases i peroxidases, segons la proposta exposada al text per al parells dO/d i d'H/d' H₂O₂/H₂O i CH₃CH₂OH/CH₃CHO. (a) Assumint que totes les reaccions tenen lloc a través de transferències d'un únic àtom i (b) tenint en compte que s'elimina una molècula d'aigua en el procés que porta del *resting state* al compost I.

Així, els complexos (H₂O)(P)Fe(HOOH) (*resting state*) i (OH)(P)Fe=O són molt propers en energia i, per tant, poden formar part del mateix cicle catalític si la seva relació és conseqüència de l'eliminació d'una molècula d'aigua. D'altra banda, l'elevada energia d'ambdós respecte l'altre intermedi observat experimentalment indica que la formació d'aquest últim és irreversible.

Podem dir que la resta d'intermedis, amb excepció del complex (OH)(POH)Fe(OH), poden formar part del mateix cicle catalític, si bé, en el cas dels complexos que tenen substitucions al carboni meso de la porfirina, (OH)(PH)Fe=O i (OH)(OH)Fe(OH), la seva participació ha de ser anterior a la formació del complex (H₂O)PFe=O.

L'explicació a l'extremada estabilitat del complex $(\text{OH})(\text{POH})\text{Fe}(\text{OH})$ l'obtenim a partir de l'estudi experimental. La utilització del complex que modelitza $(\text{H}_2\text{O})(\text{P})\text{Fe}$ com a catalitzador es veu limitada per la seva paulatina destrucció, i en la geometria del complex $(\text{OH})(\text{POH})\text{Fe}(\text{OH})$ es troba una explicació. Aquest complex mostra un fort enllaç per pont d'hidrogen entre l'oxigen del lligand axial hidroxil i l'hidrogen del grup hidroxil ubicat al carboni meso de la porfirina. La transferència d'aquest hidrogen portaria a la formació d'un doble enllaç entre l'oxigen i aquest carboni i, per tant, a l'oxidació de la porfirina, cosa que inutilitzaria el catalitzador.

Per finalitzar aquesta primera fase de l'estudi teòric del mecanisme de reacció de catalases i peroxidases, hem realitzat una investigació sobre la qualitat dels conjunts de funcions de base suficient i necessària en aquest tipus de sistemes. A continuació n'exposem els principals resultats.

4.2.3. Conjunts de funcions de base

En aquesta subsecció es resumeixen els resultats recollits a l'**article V** d'aquesta tesi.

Hem fet referència anteriorment a la importància de la tria de la base. La grandària d'aquesta és totalment dependent del nombre d'àtoms del sistema, però la dependència no és lineal sinó d'un ordre superior, de manera que, malgrat els avenços que han fet possible l'estudi de sistemes tan grans com els porfirínics, la seva definició ha de ser la mínima amb què s'obtinguin resultats contrastats.

En el cas dels sistemes model de l'hemoglobina com els exposats a l'apartat 4.1, l'estudi del sistema tetracoordinat amb bases de diferent qualitat mostra que la millora que es produeix amb l'augment de la base és poc significativa un cop s'ha introduït funcions de polarització pel nitrogen i l'oxigen. Així, el conjunt de bases que s'utilitza per a la descripció dels sistemes comprèn 6-31G(d) per als àtoms de nitrogen i oxigen i STO-3G (base mínima) pels àtoms de carboni i hidrogen.

No és aquest el cas d'un dels següents complexos estudiats en l'apartat anterior $[(\text{H}_2\text{O})\text{Fe}(\text{P})(\text{O}_2)]$ en què, malgrat estar íntimament relacionat amb els

models de les globines, el conjunt de funcions de base ha hagut de ser ampliat per tal que el complex model fos una bona representació de la realitat. Aquesta és una mostra més de la subtilesa dels sistemes biològics ja que, malgrat que tant els sistemes models de globines i catalases i peroxidases contenen el grup hemo, la seva interacció amb la molècula d'oxigen és molt diferent.

La descripció de la interacció entre el sistema [Fe(P)] i la molècula d'oxigen mostra una forta dependència amb el conjunt de funcions de base emprat. Així, la base que ha estat utilitzada en l'estudi de complexos model de l'hemoglobina porta a la no-coordinació del lligand dioxigen al complex [Fe(P)], mentre que resultats teòrics [124] i experimentals [71] indiquen que sí ho fa. D'altra banda, una base de menor qualitat, en què els àtoms de nitrogen es descriuen amb la base mínima, reproduïx qualitativament bé el comportament experimental. La Figura 14 mostra les geometries optimitzades amb els conjunts de funcions de base I (Fe LANL2DZ, O 6-31G, resta STO-3G) i II (Fe LANL2DZ, O 6-31G(d), N i H units a oxigen 6-31G, resta STO-3G)

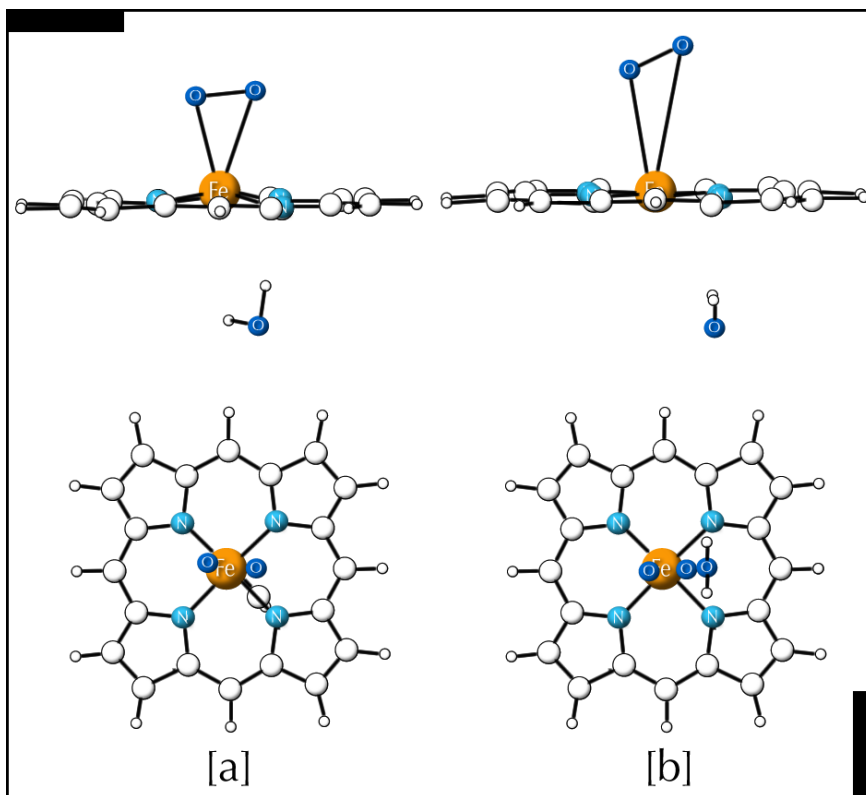


Figura 15. Geometries optimitzades del complex $\text{Fe(P)(O}_2\text{)(H}_2\text{O)}$ amb les bases I (a) i II (b).

La causa d'aquesta diferència de comportament rau en la descripció de l'estat electrònic del sistema. En el primer cas, en què la molècula d'oxigen no es coordina, dels quatre electrons desaparellats que conté el sistema, dos es localitzen als orbitals π^* del fragment O_2 . Aquesta configuració electrònica és la que correspon a la molècula d'oxigen lliure, fet que també queda reflectit en la distància O-O (1.218 Å). Podem, per tant, descriure aquesta situació com (P)Fe- O_2 . En el segon cas, en canvi, en què la molècula d'oxigen sí s'enllaça, només un dels quatre electrons desaparellats del sistema es localitza a un orbital π^* del fragment O_2 , mentre que l'altre orbital π^* està doblement ocupat. Anàlogament al cas anterior, podem descriure formalment aquesta situació com (P)Fe- O_2^- .

Per tal d'esbrinar quina característica dels conjunt de funcions de base aplicats és la responsable d'aquesta diferència de comportament, recalculem el complex [Fe(P)(O_2)] amb quatre conjunts de base addicionals. Aquestes es diferencien en la descripció dels àtoms de nitrogen i oxigen i representen diferents combinacions de la incorporació de funcions de polarització sobre els àtoms de nitrogen i polarització i/o difoses sobre els àtoms d'oxigen. Els resultats d'aquesta anàlisi indiquen que la descripció dels àtoms d'oxigen és la causa de les diferències en els estats electrònics a què porten i, en conseqüència, de les diferents geometries.

Una possible explicació a aquests fets és l'error per superposició de bases (BSSE), especialment atraient si tenim en compte que la base de menor qualitat dóna lloc a millors resultats. Però l'anàlisi del BSSE mostra que no li podem atribuir les diferències observades i que la font de discrepàncies ha de ser una altra.

Si el problema no és, doncs, la descripció de la interacció entre els fragments Fe(P) i O_2 , potser podem trobar-hi una explicació en la descripció mateixa dels fragments. Amb aquesta finalitat muntem el cicle termodinàmic representat a la Figura 15, que calcularem en la seva totalitat amb dues bases que en l'optimització de geometria portin a les dues diferents descripcions. D'aquesta manera, podem expressar la diferent estabilitat de les descripcions Fe^{II}- O_2 i Fe^{III}- O_2^- ($\Delta E_{o,r}$) com la suma de tres factors, l'anàlisi dels quals ens indicarà quina és la causa d'aquesta diferència.

És evident a primera vista que, dels factors triats per a la descomposició de l'estabilitat relativa de les dues descripcions segons la base, el que hi influeix en major mesura és el que correspon a la diferència energètica associada a la

descripció dels fragments per separat. En altres paraules, la raó per la qual una base porta al complex $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-O}_2^-$ i l'altra al $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-O}_2$ és la descripció que fa de la facilitat amb què el fragment $\text{Fe}(\text{P})$ transfereix un electró al lligand O_2 .

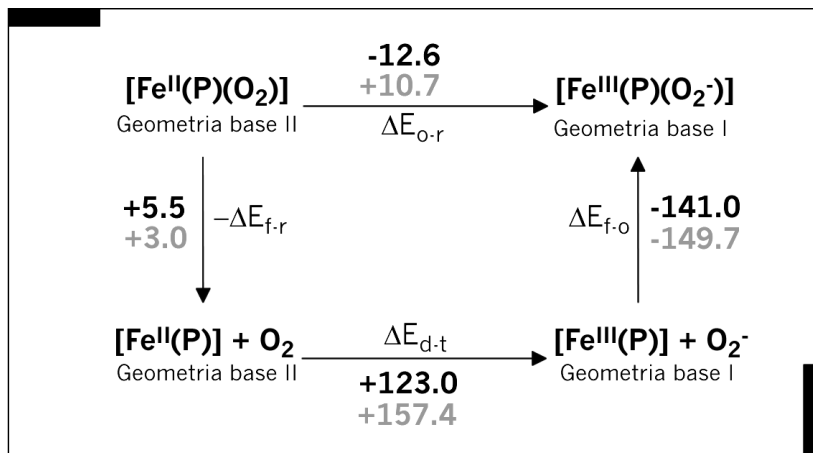


Figura 15. Cicle termodinàmic proposat per a la descomposició de la diferència energètica entre els diferents estats electrònics del compost $(\text{H}_2\text{O})\text{Fe}(\text{P})(\text{O}_2)$. Els resultats obtinguts per a la base I es mostren en negre, i en gris els de la base II.

Ens podem preguntar, encara, quin és el fragment que més contribueix a aquesta diferència, és a dir, ¿és més gran la diferència en la descripció del pas de $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{P})$ a $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{P})$ o bé la del pas de O_2 a O_2^- ?

Per donar resposta a aquesta qüestió analitzem amb més detall el terme $\Delta E_{\text{d-t}}$. En concret, el desglossem en les contribucions dels dos fragments: $\Delta E_{\text{d-t}}(\text{Fe})$ i $\Delta E_{\text{d-t}}(\text{O}_2)$. Els valors del terme $\Delta E_{\text{d-t}}(\text{Fe})$ obtinguts amb tots els conjunts de funcions de base utilitzats difereixen molt poc si exceptuem el cas de la base mínima. Així, podem dir que cal una descripció doble- ζ per als àtoms de N, però les funcions de polarització i difoses tenen un efecte menor. En el cas del terme $\Delta E_{\text{d-t}}(\text{O}_2)$ la dispersió dels valors obtinguts amb les diferents bases és molt superior, amb efectes superiors a les 10 kcal/mol per a la inclusió de funcions de polarització i difoses, fent-les ambdues necessàries per a una bona representació de la realitat. Per tant, la base que caldrà utilitzar per descriure aquest complex haurà de ser LANL2DZ per al Fe, 6-31G per als N, 6-31+G(d) per als O i STO-3G per a C i H.

4.3. Els enzims citocrom P-450

La darrera gran família de metal·loenzims que contenen el grup hemo al seu centre actiu és la dels citocroms P-450. Es tracta de monoxigenases que porten a terme la catàlisi homogènia de la transferència d'oxigen a substrats apolars. De fet, aquests enzims no són citocroms en el sentit que la seva funció no és el transport d'electrons sinó la transferència d'oxigen. Al laboratori, l'ús d'oxigen molecular en les reaccions de monoxigenació és sempre complicat [125]. Els citocroms P-450 solventen aquest problema utilitzant només un dels dos oxigens de la molècula d'oxigen en les reaccions que catalitzen i eliminen el segon en forma d'aigua [126]. Al contrari que catalases i peroxidases, no formen intermedis suficientment estables com perquè siguin caracteritzables experimentalment i, per tant, la seva caracterització està molt lluny de ser una realitat. L'activitat com a peroxidasa dels citocroms P-450 ha fet que apareguessin propostes de mecanismes de reacció en què participen intermedis anàlegs als de catalases i peroxidases i, de fet, el cicle catalític actualment més àmpliament acceptat, els conté [127]. Però hi ha també arguments en contra d'aquesta hipòtesi, basats en el fet que ni catalases ni peroxidases són capaces de portar a terme altres reaccions que catalitzen els citocroms P-450, com són la hidroxil·lació d'alcans i l'epoxidació d'olefines.

El desenvolupament de models biomimètics dels citocroms P-450 [128] per tal d'esclarir alguns de tots aquests aspectes foscos va obtenir una empenta important quan l'any 1977 [129], Ullrich i col. van posar de manifest que l'activitat monoxigenasa d'aquests enzims es conserva utilitzant donadors d'àtoms d'oxigen com a oxidants tals com NaIO_4 , H_2O_2 , ROOH i PhIO . Així, han proliferat els estudis d'aquest fenomen que rep el nom de *shunt path* i que s'inclou habitualment en la representació del cicle catalític dels citocroms P-450, tal com es mostra a la Figura 16.

Alguns grups experimentals creuen massa agosarada l'analogia entre el *shunt path* dels sistemes biològics i les reaccions que tenen lloc als sistemes model corresponents [130-131], essent la principal font de controvèrsia la naturalesa de l'intermedi. Així, mentre que al mecanisme dels sistemes biològics es postula una forma oxoferril, hi ha divergència d'opinions en la forma que pren als sistemes biomimètics.

La nostra intenció és intentar aclarir algun punt de tota aquesta controvèrsia a partir de càlculs teòrics del sistema biomimètic més àmpliament estudiat des

del punt de vista experimental i que fou proposat pel grup de J. T. Groves l'any 1979 [134]: $\text{Fe}(\text{TPP}) + \text{PhIO}$ per a l'epoxidació d'olefines. Prèviament cal, però, conèixer el mecanisme de la reacció sense catalitzador.

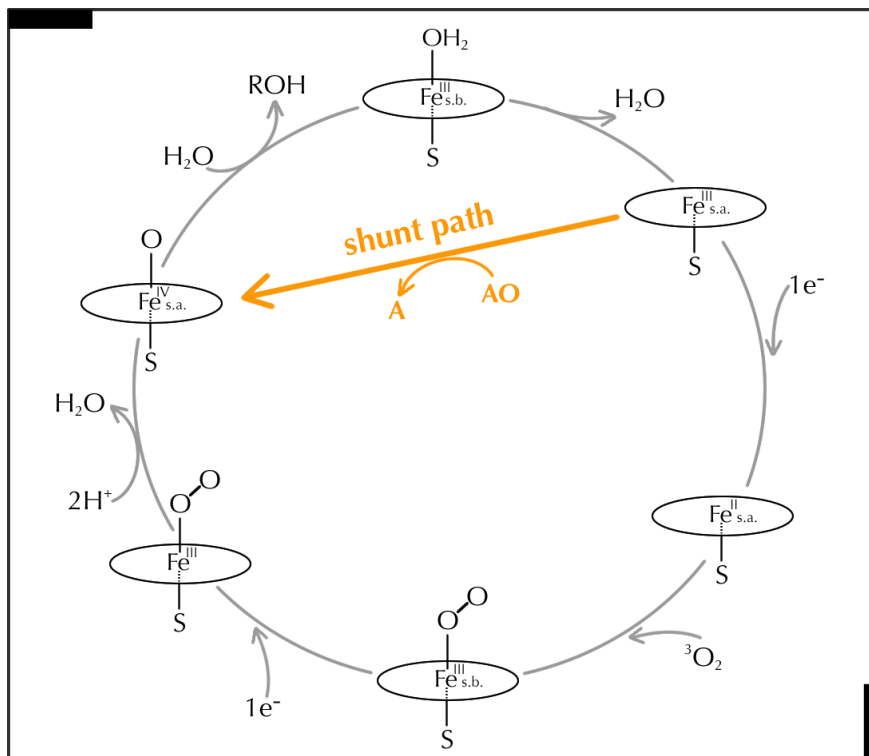
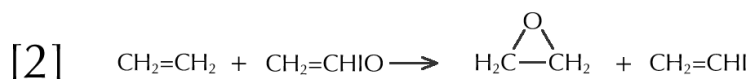
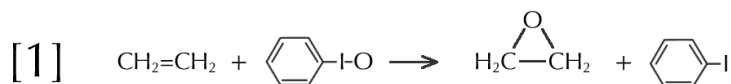


Figura 16. Cicle catalític dels citocroms P-450. En taronja destaquem el procés de *shunt path* per a l'obtenció de l'intermedi oxoferri.

L'estudi teòric preliminar de la reacció sense catalitzador dóna lloc a l'**article VI** d'aquesta tesi (pàg 115). Es tracta d'un estudi realitzat a nivell ab initio pur, però l'hem inclòs en aquesta memòria a causa que la seva perllongació natural és l'estudi de la reacció amb catalitzador, que s'inclourà amb IMOMM. L'objectiu és, doncs, trobar quin és el motiu que fa necessari l'ús de catalitzador per tal d'obtenir informació sobre les característiques que aquest haurà de mostrar. Prèviament cal, però, conèixer el mecanisme de la reacció sense catalitzador.

4.3.1. La reacció d'epoxidació d'olefines amb PhIO

L'equació 1 representa la reacció d'epoxidació de l'etilè a partir de iodosilbenzè. D'altra banda, l'equació 2 podria ser un model per al seu estudi teòric ab initio i, en particular, la naturalesa de la barrera energètica que fa necessari l'ús d'un catalitzador.



Hem realitzat càlculs a nivell MP2 i Becke3LYP amb diferents conjunts de funcions de base sobre ambdues reaccions i n'hem obtingut informació clau sobre aquesta naturalesa, si bé no de la forma que esperàvem. L'estat de transició detectat no supera les 9 kcal/mol, mentre que la reacció d'etilè amb àcid peroxofòrmic, que procedeix sense catalitzador, té una barrera d'aproximadament el doble. Trobem una confirmació de la inexistència de cap altre estat de transició a través a l'exploració de la superfície d'energia potencial de la reacció al llarg de les variables $d(\text{I-O})$ i $d(\text{C-I})$.

Si les reaccions 1 i 2 generen l'epòxid a condicions normals, o bé tothom està utilitzant catalitzador quan no cal, o bé, més probablement, aquestes reaccions no són models vàlids de la realitat.

Recents estudis experimentals [131] suggereixen que en la catàlisi de l'epoxidació d'olefines amb PhIO, el paper del catalitzador seria el de solubilitzar el sòlid polimèric PhIO i que, per tant, seria l'obtenció de PhIO monomèric l'origen de la barrera energètica.

Els nostres intents d'optimitzar les geometries de curtes unitats del tipus $(\text{R-I-O})_2$ o $(\text{R-I-O})_3$ seguint el model d'estructura proposada per al iodosilbenzè monomèric representat a la Figura 17 han resultat infructuosos. En canvi, sí que trobem estructures de la forma $\text{HO}-(\text{RIO})_n-$ que han estat proposades a partir d'estudis experimentals de solucions aquoses de iodosilbenzè [135],

concretament, $\text{HO}-(\text{RIO})_2-\text{H}$, que mostrem també a la Figura 17.

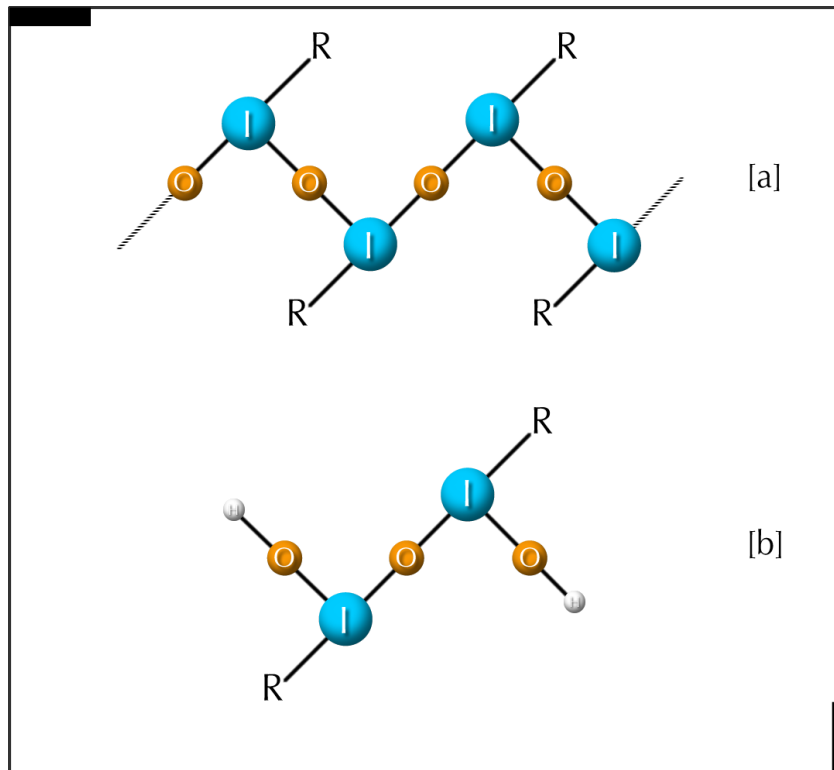


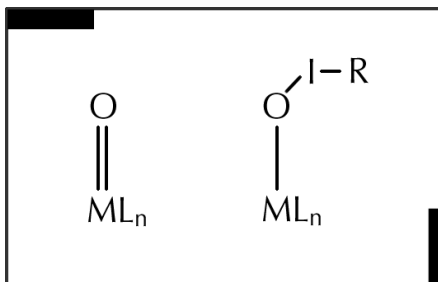
Figura 17. Representació esquemàtica de l'estructura proposada experimentalment per al iodosilbenzè polimèric (a) i per al present en dissolucions aquoses (b).

Per tant, l'estudi que ens plantejem a continuació és la reacció d'epoxidació de l'etilè a partir del dímer $\text{HO}-(\text{RIO})_2-\text{H}$. Detectem tres punts estacionaris perfectament caracteritzables que corresponen a l'adducte inicial entre l'etilè i el dímer de iodosilbenzè, els productes de la reacció i un estat de transició que els connecta i que està 48.5 kcal/mol per sobre dels reactius. Aquesta elevada energia, que concorda amb la pràctica inexistència de reacció en absència de catalitzador, tindria el seu origen en la naturalesa sincrònica del trencament dels dos enllaços O-I.

Quant als productes, la identificació de l'epòxid és clara, amb l'àtom d'oxigen totalment transferit. D'altra banda, amb la transferència de l'àtom d'oxigen els àtoms del dímer de iodosilbenzè es reparteixen entre dues unitats $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{IOH}$.

Aquests resultats proporcionen una explicació a la divergència d'opinions quant a la naturalesa del mecanisme de reacció de l'epoxidació d'olefines amb iodosilbenzè segons el catalitzador. Les dues propostes d'intermedis en aquesta

Figura 18. Intermedis proposats en el mecanisme d'epoxidació d'olefines amb iodosilbenzè.



Aquests dos intermedis es poden donar només després de que tingui lloc la formació d'espècies monomèriques de iodosilbenzè i, per tant, després del pas determinant de la reacció. Així, ambdós són factibles com a intermedis depenent de la naturalesa del catalitzador.

5. Conclusions

En aquest capítol resumim les conclusions més generals dels treballs. Les conclusions més concretes de cadascun dels temes abordats es poden trobar al corresponent apartat dels articles que es presenten.

PRIMERA. L'estudi dels complexos $\text{ReH}_5(\text{PR}_3)_2(\text{SiR}_3)_2$ amb el mètode IMOMM demostra la capacitat d'aquest mètode MQ/MM per a la reproducció quantitativa dels efectes estèrics dels lligands voluminosos amb recursos computacionalment moderats. Aquesta reproducció proporciona arguments per justificar les subtils diferències geomètriques existents entre els dos complexos estudiats.

SEGONA. L'estudi IMOMM dels complexos $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_2$ ($\text{L} = \text{tmen}$, 'But-dab) permet assignar els efectes estèrics com a responsables de l'anòmala configuració tot-cis del complex $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{tmen})$. En concret, a les repulsions que es produirien entre ells lligands clorur si la configuració adoptada fos la habitual cis,trans,cis.

TERCERA. El mètode IMOMM permet un tractament acurat i computacionalment econòmic dels sistemes biomimètics que contenen el grup hemo.

QUARTA. S'ha pogut caracteritzar i racionalitzar els grans efectes que té un petit canvi en el conjunt de funcions de base atòmiques en l'estructura optimitzada del complex $\text{Fe}(\text{P})(\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})$, proposat com a intermedi en els processos catalitzats per catalases, peroxidases i citocroms P-450.

CINQUENA. La descripció simple del complex oxoferril com a un complex de Fe(IV) és massa senzilla, perquè l'electró desaparellat es deslocalitza entre els àtoms de ferro i oxigen. Per tant, probablement, és millor una descripció com a estat d'oxidació 3.5 per a l'àtom de ferro.

SISENA. La reactivitat dels models biomimètics de catalases i peroxidases és encara massa complexa per al seu estudi teòric complet, però ja es pot fer un estudi preliminar de la mateixa amb la caracterització de les estructures i energies dels possibles intermedis.

SETENA. En absència de catalitzador, l'origen de la barrera energètica per a l'epoxidació d'olefines amb iodosilbenzè es troba en el trencament de l'estructura polimèrica del iodosilbenzè.

En resum, aquesta tesi presenta un seguit d'aplicacions del mètode IMOMM a sistemes de metalls de transició que van des de les aplicacions inicials del mètode a problemes simples de química organometàl·lica fins a aplicacions novedoses en el camp de la biomimètica. Les primeres aplicacions a l'organometàl·lica tracten problemes relativament simples, i n'obtenim resultats concloents. En contrast, el treball presentat en biomimètica deixa encara moltes preguntes obertes. Es tracta, però, de temes més ambiciosos i d'interès més general, raó per la qual el treball presentat representa una aportació útil que facilitarà el camí de recerques posteriors.



Tercera part

Publicacions

Theoretical Evaluation of Steric Effects in [ReH₅(PR₃)₂(SiR₃)₂] Complexes with the IMOMM Method

Guada Barea, Feliu Maseras, Yves Jean, and Agustí Lledós

Unitat de Química Física, Departament de Química, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Barcelona, Catalonia, Spain, Laboratoire de Structure et Dynamiques des Systèmes Moléculaires et Solides, UMR 5636, Université de Montpellier II, 34095 Montpellier Cedex 5, France, and Laboratoire de Chimie Théorique (CNRS URA 506, ICMO), Bât. 490, Université de Paris-Sud, 91405 Orsay Cedex, France.

Inorganic Chemistry[®]

1996 Volume 35, Number 22, Pages 6401-6405

Theoretical Evaluation of Steric Effects in $[\text{ReH}_5(\text{PR}_3)_2(\text{SiR}_3)_2]$ Complexes with the IMOMM method.

Guada Barea[†], Feliu Maseras^{†,‡,*}, Yves Jean[‡], and Agustí Lledós[†]

[†]Departament de Química, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Catalonia, Spain;

[‡]Laboratoire de Structure et Dynamique des Systèmes Moleculaires et Solides, UMR 5636, Université de

Montpellier II, 34095 Montpellier Cedex 5, France and [‡]Laboratoire de Chimie Théorique, URA 506, Bât. 490, Université de Paris Sud, 91405 Orsay Cedex, France.

A theoretical study including full geometry optimizations is carried out at the IMOMM(MP2:MM3) (IMOMM= integrated molecular orbital molecular mechanics) computational level on the $[\text{ReH}_5(\text{PPh}_2)_2(\text{SiHPh}_2)_2]$ and $[\text{ReH}_5(\text{PCyp}_3)_2(\text{SiH}_2\text{Ph})_2]$ systems, the results being compared with available experimental diffraction data, as well as with MP2 results on the model system $[\text{ReH}_5(\text{PH}_3)_2(\text{SiH}_3)_2]$. A simple scheme for the analysis of the relative weight of different contributions to the «steric» distortion is also proposed and applied to the same species.

Introduction

The recently proposed «integrated molecular orbital molecular mechanics» (IMOMM) computational scheme aims to overcome the traditional division of theoretical calculations on transition metal complexes between MO-based calculations on model systems and MM-based calculations on real systems through integration of both computational approaches in the same calculation [1]. Both separate approaches have yielded satisfactory results in a number of cases, their abilities being complementary: MO-based calculations are strong in the description of the number and nature of metal-ligand bonds [2], while MM-based calculations are strong in describing the long-range ligand-ligand interactions [3]. These two different types of interaction will be referred to as «electronic» and «steric» throughout this paper.

Some calibration tests of IMOMM have already been published, most of them based on comparison with much more expensive ab initio calculations on the complete systems, and production calculations on the chemical properties of a variety of systems are currently under way [4]. This paper provides yet another test of IMOMM, but from a slightly different point of view. Here, quality of the results will be assessed from comparison between optimized IMOMM structures and crystal structures. In particular, two nine-coordinate species of the $[\text{ReH}_5(\text{PR}_3)_2(\text{SiR}_3)_2]$ stoichiometry will be analyzed [5], with special attention to the eventual improvement introduced by the IMOMM correction on the qualitatively correct results obtained on ab initio calculations on the model system $[\text{ReH}_5(\text{PH}_3)_2(\text{SiH}_3)_2]$.

A second goal of this paper is the exploitation of the capabilities of IMOMM for the analysis of the results. Electronic and steric effects can be quantitatively separated, and the steric part can be fully decomposed. The possibilities and limitations of this analysis will be discussed in some detail.

Computational Details

IMOMM calculations are performed with a program built from modified versions of two standard programs: Gaussian 92/DFT [6] for the quantum mechanics part and mm3(92) [7] for the molecular mechanics part. Ab initio calculations are carried out on the $[\text{ReH}_5(\text{PH}_3)_2(\text{SiH}_3)_2]$ fragment at the MP2 level with consideration of excitations concerning the outermost 42 electrons (frozen core approach) [8]. A quasirelativistic effective core potential replaces the 60 electron core of the Re atom [9], as well as the 10 electron core of the P and Si atoms [10]. The basis set for Re is that associated to the pseudopotential [9] with the standard valence double- ζ LANL2DZ contraction [6].

[1] Maseras, M.; Morokuma, K. *J. Comput. Chem.* **1995**, *16*, 1170.

[2] (a) Veillard, A. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 743. (b) Koga, N.; Morokuma, K. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 823.

[3] (a) Comba, P.; Hambley, T. W: *Molecular Modeling of Inorganic Compounds*; VCH: Weinheim, Germany, 1995. (b) Zimmer, M. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2629.

[4] (a) Matsubara, T.; Maseras, F.; Koga, N.; Morokuma, K. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 2573. (b) Ujaque, G.; Maseras, F.; Lledós, A. *Theor. Chim. Acta*, in press.

[5] Howard, J. A. K.; Keller, P. A.; Vogt, T.; Taylor, A. L.; Dix, N. D.; Spencer, J. L. *Acta Crystallogr.* **1992**, *B48*, 438.

[6] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Wong, M. W.; Foresman, J. B.; Robb, M. A.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Andres, J. L.; Raghavachari, K.; Binkley, J. S.; Gonzalez, C.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. J. P.; Pople, J. A. *Gaussian 92/DFT*, Gaussian Inc.:Pittsburg PA, 1993.

[7] Allinger, N. L. MM3(92); Quantum Chemistry Program Exchange: Bloomington, IN, 1992.

The basis set for P and Si is also that associated to the corresponding pseudopotentials (LANL1DZ) [10], supplemented in this case by a polarization d shell [11]. The basis set for the hydrogen atoms is double- ζ [12], supplemented with a polarization p shell in the case of hydrogen atoms directly attached to the metal atom [13].

Polarization functions are therefore added on all atoms directly attached to the rhenium atom. They are not added on the rhenium atom itself because they should be of f type, and Gaussian 92/DFT does not provide analytic gradients for this type of orbitals. At any rate, we tested the effect f orbitals [14] had on the geometry optimization of $[\text{ReH}_9]^{2-}$ [15], and we found it to be quite small. The optimized values for the two non-equivalent Re-H distances of this D_{3h} anion are 1.702 and 1.665 Å without f orbitals and 1.689 and 1.650 Å when they are included. Differences are in the range of 0.01 Å, rendering unnecessary the large computational effort required for introduction of the f polarization shell. It is also worth mentioning that the optimized geometry for $[\text{ReH}_9]^{2-}$ with our computational method is close to that presented by previous experimental [14] and theoretical [16] reports.

Molecular mechanics calculations on the full system use the mm3(92) force field [7]. Van der Waals parameters for the rhenium atom are taken from the UFF force field [17], and torsional contributions involving dihedral angles with the metal atom in terminal position are set to zero. Geometry optimizations are full except for the P-H (1.42 Å) and Si-H (1.49 Å) bond distances in the MO part of IMOMM and the P-C_{sp3} (1.843 Å), P-C_{sp2} (1.828 Å), and Si-C (1.856 Å) distances in the MM part of IMOMM.

In what follows IMOMM(MP2:MM3) will refer to IMOMM calculations where the quantum mechanics calculation is performed on the $[\text{ReH}_5(\text{PH}_3)_2(\text{SiH}_3)_2]$ system at the MP2 level with the basis set indicated above and the molecular mechanics calculation is carried out on the full system with the MM3 force field containing the modifications just mentioned.

Experimental Data on the $[\text{ReH}_5(\text{PR}_3)_2(\text{SiR}_3)_2]$ Systems

The crystallographic characterization of two different complexes of the $[\text{ReH}_5(\text{PR}_3)_2(\text{SiR}_3)_2]$ type containing exclusively

- [8] Möller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618.
 [9] Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299.
 [10] Wadt, W. R.; Hay, P. J. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 284.
 [11] Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257.
 [12] Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257.
 [13] Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213.
 [14] Ehlers, A. W.; Böhme, M.; Dapprich, S.; Gobbi, A.; Höllwarth, A.; Jonas, V.; Köhler, K. F.; Stegmann, V.; Veldkamp, A.; Frenking, G. *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *208*, 111.
 [15] Abrahams, S. C.; Ginsberg, A. P.; Knox, K. *Inorg. Chem.* **1964**, *4*, 558.
 [16] Shen, M.; Schaefer, H. F., III; Partridge, H. *Mol. Phys.* **1992**, *76*, 995.
 [17] Rappé, A. K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Goddard, W. A., III; Skiff, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10024.
 [18] Allen, F. H.; Davies, J. E.; Galloy, J. J.; Johnson, O.; Kennard, O.;

monodentate ligands can be found in the literature [5]. They are $[\text{ReH}_5(\text{PPh}_2)_2(\text{SiHPh}_2)_2]$ (**1**) and $[\text{ReH}_5(\text{PCyp}_3)_2(\text{SiH}_2\text{Ph})_2]$ (**2**). Their crystal structures are presented in Figures 1 and 2, respectively, with the experimental bond distances and bond angles contained in Tables 1-3, together with the computed values. Neutron diffraction data are available for **1**, while only X-ray diffraction results are available for **2**. However, similarities between the two species are quite obvious, and there is no reason to expect serious differences in their coordination

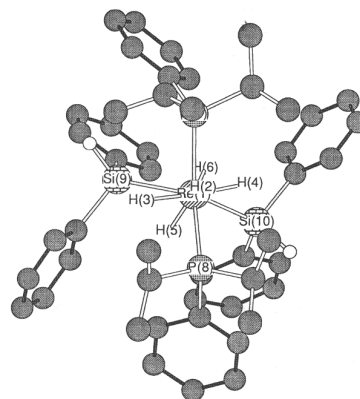


Figure 1. Experimental structure of the $[\text{ReH}_5(\text{PPh}_2)_2(\text{SiHPh}_2)_2]$ complex (**1**), as taken from neutron diffraction data [5,18]. Hydrogen atoms not directly attached to the metal are omitted for simplicity.

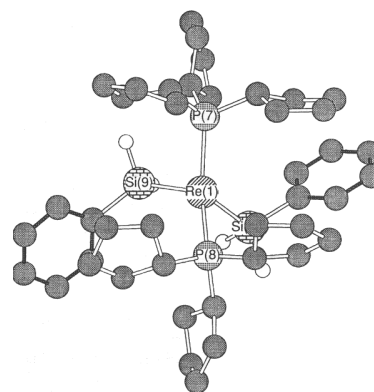


Figure 2. Experimental structure of the $[\text{ReH}_5(\text{PCyp}_3)_2(\text{SiH}_2\text{Ph})_2]$ complex (**2**), as taken from neutron diffraction data [5,18]. Hydrogen atoms not directly attached to the metal are omitted for simplicity.

Table 1. Metal-Ligand Bond Distances (Å) for the Different Complexes $[\text{ReH}_5(\text{PPh}_2\text{Pr})_2(\text{SiHPh}_2)_2]$ (**1**), $[\text{ReH}_5(\text{PCyp})_2(\text{SiH}_2\text{Ph})_2]$ (**2**) and $[\text{ReH}_5(\text{PH}_3)_2(\text{SiH}_3)_2]$ (**3**): Computed Values at the IMOMM (MP2:MM3) and MP2 Levels, as Well as Experimental Values.

	1 (expt)	2 (expt)	3 (MP2)	1 (IMOMM)	2 (IMOMM)
Re(1)–H(2)	1.698		1.692	1.689	1.685
Re(1)–H(3)	1.704		1.698	1.691	1.691
Re(1)–H(4)	1.707		1.698	1.690	1.679
Re(1)–H(5)	1.676		1.688	1.676	1.679
Re(1)–H(6)	1.684		1.688	1.676	1.679
Re(1)–P(7)	2.444	2.439	2.402	2.467	2.465
Re(1)–P(8)	2.444	2.444	2.402	2.466	2.466
Re(1)–Si(9)	2.510	2.490	2.560	2.566	2.554
Re(1)–Si(10)	2.500	2.510	2.560	2.567	2.553

polyhedron.

Both complexes **1** and **2** correspond to the same coordination polyhedron, a capped square antiprism, a quite common polyhedron for nine-coordinate species [19]. The capping position is occupied by one hydride ligand, labeled as H(2), with the two phosphine ligands and two hydride ligands (H(3) and H(4)) in the capped face and the two silyl ligands and the other two hydride ligands (H(5) and H(6)) in the noncapped square face. The overall capped square antiprism geometry is quite clear, with two well-differentiated sets of L-M-L angles with respect to the capping ligand (72.1, 73.3, 70.1 and 71.1° on one hand; 139.2, 140.2, 119.7 and 122.4° on the other hand for complex **1**). No direct interactions are observed between the hydride ligands, the shortest H-H distance in **1** being 2.003 Å for H(2)–H(4). Both geometries of **1** and **2** are slight distortions from the C_2 symmetry, with the symmetry axis containing Re(1) and H(2), the distortion being likely associated with packing effects.

Despite the qualitative similarities, there are some quantitative differences between the two species, especially in what concerns the bond angles. The largest discrepancy is in Si(9)–Re(1)–Si(10), that is, 117.9° in **1** and 97.9° in **2** (Table 1). Testing the ability of the IMOMM scheme to reproduce these differences is one of the goals of the present work. Another goal is checking its intrinsic accuracy for the two different complexes. Finally, these systems have been chosen also because of their close relationship to $[\text{ReH}_5(\text{disil})(\text{PPh}_3)_2]$, involving a bidentate 1,2-bis(dimethylsilyl)benzene ligand and apparently containing an elongated dihydrogen ligand [20]. Understanding of bonding in these species can help give a better understanding

of the nature of dihydrogen species [21].

Geometry Optimization at the IMOMM Level

Full geometry optimizations are carried out at the IMOMM(MP2:MM3) computational level for complexes **1** and **2**. These are compared to the experimental geometries of **1** and **2** and to the geometry of model complex $[\text{ReH}_5(\text{PH}_3)_2(\text{SiH}_3)_2]$ (**3**) optimized at the MP2 level. Selected parameters of these geometry optimizations are collected in Tables 1–3, with optimized geometries presented in Figures 3–5. The results for the metal-ligand bond distances presented in Table 1 show only a marginal improvement associated with the use of IMOMM. The Re-P distances that are underestimated by 0.04 Å in the MO calculation of **3** are overestimated by 0.02 Å in the IMOMM calculations of **1** and **2**. Re-Si distances are overestimated by ca. 0.06 Å in all cases, with a difference of ca. 0.01 Å between complexes **1** and **2** being properly reproduced by IMOMM. Re-H distances appear to be well-reproduced in all cases. All computed geometries have a C_2 symmetry, although no a priori restriction was introduced in the geometry optimization process.

Differences are much more significant in the case of the bond angles that, after all, are supposed to be more sensitive to the steric effects. Table 2 is a collection of results concerning L-M-L bond angles involving the heavy P and Si atoms. These are the only bond angles available from the X-ray study of **2**. Reproduction of experimental values is substantially improved when going from the MP2 calculation on **3** to the IMOMM(MP2:MM3) calculations on the real systems. For complex **1** the average deviation of the MP2 calculation is 8.0°, while that of the IMOMM calculation is 3.4°. Things are even better for **2**, where the average MP2 deviation of 4.7° drops to 1.7° at the IMOMM level. Even better, the difference between **1** and **2** is reproduced by the IMOMM calculation. Si(9)–Re-Si(10), experimentally larger by 20.0° in **1** than in **2**, is found by IMOMM to be 12.7° larger in **1** than in **2**.

These positive conclusions for IMOMM are confirmed when

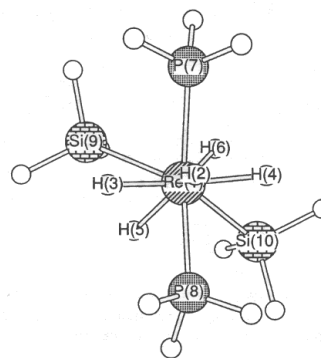


Figure 3. Optimized structure of the model complex $[\text{ReH}_5(\text{PH}_3)_2(\text{SiH}_3)_2]$ (**3**) at the MP2 computational level. Hydrogen atoms are omitted for simplicity.

Macrae, C. F.; Mitchell, E. M.; Mitchell, G. F.; Smith, J. M.; Watson, D. G. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1991**, *31*, 187.

[19] Guggenberger, L. J.; Muetterties, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7221.

[20] Loza, M. L.; De Gala, S. R.; Crabtree, R. H. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 5073.

[21] (a) Kubas, G. J. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 120. (b) Jessop, P. J.; Morris, R. H. *Coord. Chem. Rev.* **1992**, *121*, 155. (c) Crabtree, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 789.

[22] (a) Kitaura, K.; Morokuma, K. *Int. J. Quantum Chem.* **1976**, *10*, 325.

(b) Morokuma, K. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 294. (c) Kitaura, K.; Sakaki, S.; Morokuma, K. *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 2292.

Table 2. Ligand-Metal-Ligand Bond Angles (deg) Not Involving Hydrogen Atoms for the Different Complexes $[\text{ReH}_5(\text{PPh}_2)_2(\text{SiHPh}_2)_2]$ (**1**), $[\text{ReH}_5(\text{PCyp}_3)_2(\text{SiH}_2\text{Ph})_2]$ (**2**), and $[\text{ReH}_5(\text{PH}_3)_2(\text{SiH}_3)_2]$ (**3**): Computed Values at the IMOMM(MP2:MM3) and MP2 Levels as Well as Experimental Values^a.

	1 (expt)	2 (expt)	3 (MP2)	1 (IMOMM)	2 (IMOMM)
P(7)–Re(1)–P(8)	142.2	139.5	143.2	143.5	140.3
P(7)–Re(1)–Si(9)	85.3	88.5	80.7	81.4	88.4
P(7)–Re(1)–Si(10)	115.2	118.8	124.3	119.5	117.1
Si(9)–Re(1)–Si(10)	117.9	97.9	100.8	113.8	102.1

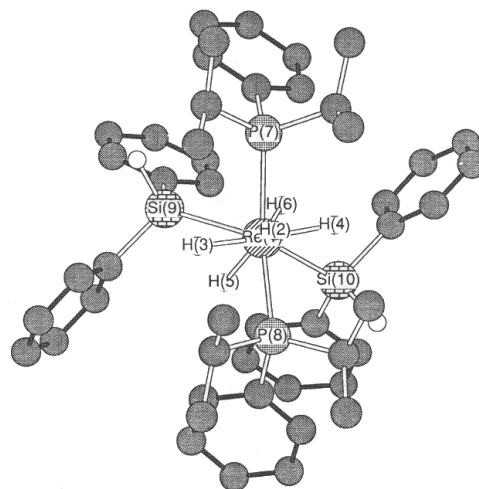
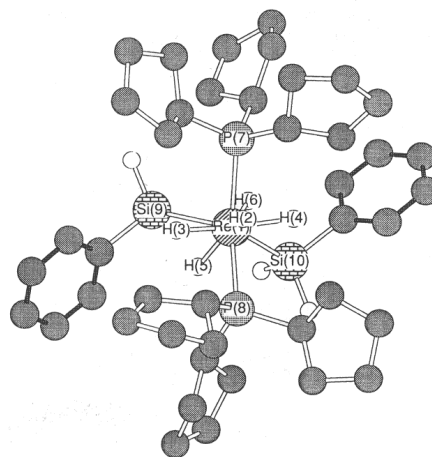
Table 3. Ligand-Metal-Ligand Bond Angles (deg) Involving Hydrogen Atoms for the Different Complexes $[\text{ReH}_5(\text{PPh}_2)_2(\text{SiHPh}_2)_2]$ (**1**) and $[\text{ReH}_5(\text{PH}_3)_2(\text{SiH}_3)_2]$ (**3**): Computed Values at the IMOMM(MP2:MM3) and MP2 Levels as Well as Experimental Values^a.

	1 (expt)	3 (MP2)	1 (IMOMM)
H(2)–Re(1)–H(3)	72.1	69.7	71.9
H(2)–Re(1)–H(5)	139.7	136.2	138.0
H(2)–Re(1)–P(7)	70.6	71.6	71.7
H(2)–Re(1)–Si(9)	121.1	129.6	123.1
H(3)–Re(1)–H(4)	145.4	139.5	142.0
H(3)–Re(1)–H(5)	128.2	137.4	134.3
H(3)–Re(1)–H(6)	80.6	76.3	77.6
H(3)–Re(1)–P(7)	91.5	87.4	90.9
H(3)–Re(1)–P(8)	77.1	80.0	77.3
H(3)–Re(1)–Si(9)	54.6	67.6	60.1
H(3)–Re(1)–Si(10)	152.6	145.2	148.7
H(5)–Re(1)–H(6)	80.7	87.6	84.2
H(5)–Re(1)–P(7)	140.8	134.2	136.9
H(5)–Re(1)–P(8)	74.5	76.0	74.6
H(5)–Re(1)–Si(9)	58.8	53.5	56.8
H(5)–Re(1)–Si(10)	74.4	71.1	74.8

^a The overall C_2 symmetry is taken into account to avoid inclusion of redundant values.

the L-M-L bond angles involving hydrogen atoms (Table 3) are included in the discussion. Although experimental values for these are only available from the neutron diffraction study of **1**, the larger number of parameters for this complex (up to 20 bond angles) gives more statistical significance to the results. The average difference between experimental bond angles for **1** and MP2 computed values for the model system **3** is 5.9° (Tables 2 and 3). In contrast the average difference between experimental and IMOMM(MP2:MM3) computed values for this same complex **1** is 2.7°. According to standard statistical criteria of accuracy, it can be concluded that IMOMM is significantly more precise than MP2.

Results presented in this section show consistently that IMOMM improves significantly the accuracy of the geometry optimization of species $[\text{ReH}_5(\text{PPh}_2)_2(\text{SiHPh}_2)_2]$ and $[\text{ReH}_5(\text{PCyp}_3)_2(\text{SiH}_2\text{Ph})_2]$ with respect to the results obtained in the MP2 optimization of $[\text{ReH}_5(\text{PH}_3)_2(\text{SiH}_3)_2]$. This is so despite the fact that the MP2 calculation already gave a qualitatively accurate result. Because of that, it should be expected that the parametrization of a force field around the metal from ab initio calculations could provide accurate results, even more than

**Figure 4.** Optimized structure of the $[\text{ReH}_5(\text{PPh}_2)_2(\text{SiHPh}_2)_2]$ complex (**1**) at the IMOMM(MP2:MM3) computational level. Hydrogen atoms not directly attached to the metal are omitted for simplicity.**Figure 5.** Optimized structure of the $[\text{ReH}_5(\text{PCyp}_3)_2(\text{SiH}_2\text{Ph})_2]$ complex (**2**) at the IMOMM(MP2:MM3) computational level. Hydrogen atoms not directly attached to the metal are omitted for simplicity.

[23] (a) Brooks, R.; Bruccoleri, R. E.; Olafson, B. D.; States, D. J.; Swaminathan, S.; Karplus, M. *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 187. (b) Weiner, S. J.; Kollman, P. A.; Nguyen, D. T.; Casey, D. A. *J. Comput. Chem.* **1986**, *7*, 230.

those presented here. However, one should take into account that such a parametrization would involve a computational cost substantially higher than that of IMOMM: here there is only one calculation, with only the standard values of the force field (in this case MM3) being used.

Quantification of «Steric» Effects

The previous section has shown how IMOMM calculations on the real systems **1** and **2** can improve the geometrical description of the system with respect to the results obtained in the *ab initio* calculation on the model system **3**. This section will go one step further and analyze what are the reasons for such improvement in terms of which of the interactions introduced by IMOMM are the main ones responsible for the geometrical distortion. In other words, this section will analyze which are the main steric effects, understanding by such the interactions neglected in the *ab initio* calculation on the model system and introduced in the IMOMM calculation of the real system.

In order to do that, a simple computational scheme consisting of several steps is defined: (1) separation of the geometrical variables of the model system in two sets (A, consisting of the geometrical variables which are to be analyzed, and B, consisting of the other geometrical variables); (2) full IMOMM geometry optimization on the real system; (3) full MO optimization on the model system; (4) restricted IMOMM optimization on the real system with the geometrical variables of set A frozen at the values of the MO optimization in the model system; (5) comparison of the results of steps 2 (full IMOMM optimization) and 4 (restricted IMOMM optimization). This scheme will hopefully be clarified through its application to the particular case under study, but some comments are pertinent before entering the discussion of its application. The first of them is that the restricted IMOMM optimization yields the geometry that the system would take should steric effects be absent. Therefore, it is the adequate starting point for comparison with the full IMOMM that is precisely the geometry the system takes after the steric effects are introduced. The second point to remark here is the need for an initial separation of the geometrical variables in step 1. This process allows one to put aside geometrical variables that are deemed unimportant by chemical common sense, but that could influence heavily the analysis. A typical example would be ligand rotation around M-P bonds.

The scheme is applied to both complexes **1** and **2**. Set A is chosen to include the coordinates defining the position of the metal and all atoms directly attached to it. Re-P-C angles and C-P-Re-H(2) dihedral angles have been therefore optimized even in the restricted IMOMM optimization. Completion of the scheme presented above requires only two additional calculations. The other two calculations, full IMOMM optimization and full MO optimization of the model system, have been presented in the previous section.

The first interesting result is obtained from the analysis of the total energies of the restricted and full IMOMM optimizations. The restricted calculation has in all cases a higher energy, as should indeed be expected. But the values are different in both complexes, the difference between full and

Table 4. Decomposition of the Molecular Mechanics Part of the IMOMM Energy (kcal/mol) of Complex $[\text{ReH}_3(\text{PCyp}_3)_2(\text{SiH}_2\text{Ph})_2]$ (**2**) in the Complete and restricted Geometry Optimizations.

	complete	restricted	difference
compression	4.72	5.01	0.29
bending	37.33	40.26	2.93
bend-bend	1.60	1.74	0.14
stretch-bend	-1.84	-1.86	-0.02
VdW 1,4	39.75	39.84	0.09
YdW other	-8.18	-0.42	7.76
torsional	31.74	31.42	-0.32
torsion-stretch	-2.06	-2.05	-0.01
dipole-dipole	11.51	11.45	0.06
total	114.58	125.40	10.82

restricted optimization is 4.9 kcal/mol in the case of **1** and 7.3 kcal/mol in the case of **2**. That is, steric effects are significantly larger in **2**. Or, to be more precise, the energetic cost of the geometrical distortion associated to the introduction of steric effects is significantly larger in **2**. This result has a certain chemical value, and there was no obvious way to predict it *a priori*. The comparison between the steric repulsions of two PPh₂Pr₂ and two SiHPh₂ groups on one hand (complex **1**) and two PCyp₃ and two SiH₂Ph groups on the other hand (complex **2**) is certainly not straightforward. IMOMM provides in a simple way such a comparison, with the clear diagnostic of a quite more expensive distortion in **2**, as far as the energy is concerned.

The analysis does not have to stop at the total energies. The 4.9 kcal/mol associated with the steric relaxation of **1** can be decomposed in an MM stabilization of 5.3 kcal/mol and an MO destabilization of 0.4 kcal/mol. The numbers for **2** are 10.8 and 3.5 kcal/mol, respectively. While **1** has practically the same MO energy, **2** is destabilized by 3.5 kcal/mol, a new confirmation of the importance of the distortion in **2**. Decomposition of *ab initio* energies in different terms can be attempted, and there is indeed a wealth of publications on the subject [22]. However, it is obviously much simpler to decompose the molecular mechanics energies as a sum. The results of such a decomposition are presented in the following paragraphs for complex **2**, the species found to have a more significant distortion.

Table 4 presents the decomposition of the total MM energy in different terms for the full IMOMM optimization and the restricted IMOMM optimizations of complex **2**, as well as the differences in each of the terms. The total difference of 10.82 kcal/mol comes from two clearly dominating contributions, 7.76 kcal/mol from «VdW other» and 2.93 kcal/mol from «bendings». Changes in the other terms are smaller, with the following in absolute value being the 0.32 kcal/mol of the «torsional» term. Therefore, MM effects on this complex can be analyzed essentially in terms of the van der Waals interactions («VdW other» stands for van der Waals interactions different from 1,4), with a smaller but nonnegligible contribution of the bending interactions. At this point, it is necessary to remember that the MM force field applied is MM3. This result is very likely affected in a heavy way the choice of this force field. Other force fields grant a lesser importance to van der Waals terms and give more weight to electrostatic contributions, for instance [17,23]. If

such other force fields had been applied, the decomposition presented in Table 4 would likely be substantially different. But, the total difference would have to be similar, because it has been demonstrated in the previous section that the introduction of MM3 contributions through IMOMM improves substantially the quality of the MP2 results. In other words, Table 4 has to be interpreted in the sense that the more significant MM contributions correspond to what MM3 calls van der Waals and bending contributions, without entering in the real chemical meaning of such terms.

Whatever is the real meaning of the van der Waals term, it can be further decomposed in each of the single interatomic repulsions that contribute to it. Because of the difficulty of dealing with the total 6693 interactions, a filter has been used to choose only the interactions that differ by more than a certain threshold between the two IMOMM calculations. When this threshold is chosen to be 0.05 kcal/mol, only 59 interactions remain, yet they add up to 7.03 kcal/mol, which is a sizable proportion of the total 7.76 kcal/mol of the «VdW other» term. Finally, these 58 interactions have been grouped by the ligand to which of the two atoms belong, with the results presented in Table 5. The more important contributions are the 2.28 and 2.30 kcal/mol associated with the P(7)-Si(9) and P(8)-Si(10) ligand pairs, which are related by symmetry. They are trailed at a distance by the P(7)-P(7) and P(8)-P(8) pairs, corresponding to intraligand reorganization, with a weight of 0.61 kcal/mol. All other pairs of ligands have a contribution smaller than 0.50 kcal/mol. It can be noticed that the P(8)-Si(9) and P(7)-Si(10) pairs have negative contributions of -0.11 kcal/mol. This simply states the fact that repulsion between these particular pairs of ligands is higher in the fully optimized geometry than in the restricted one. The main conclusion from Table 5 is therefore that the steric stabilization of complex **2** is essentially associated with the relaxation of steric repulsions between P(7)-Si(9) and P(8)-Si(10), with the consequent rearrangement within the P(7) and P(8) ligands.

The conclusions of the previous paragraph are further confirmed when a similar analysis is carried out on the «bending» term. With the same threshold of 0.05 kcal/mol, 32 out of 270 interactions have to be considered, representing 2.36 out of the total 2.93 kcal/mol of the «bending» term. All of these 32 bending interactions are within the P(7) and P(8) phosphine ligands.

A similar analysis could be presented for complex **1**. It is not reported here because it is obscured by the fact that the C_2 symmetry breaks down in the restricted IMOMM optimization and because the main purpose of the paper is not to discuss the particular features of these complexes but to show the abilities of the IMOMM method. Finally, we would like to mention that the type of analysis that has been just presented is not the only one that can be derived from the scheme presented in this section. For instance, the study of the steric interactions on one particular hydrogen atom of the ligands could allow the prediction of the sensitivity of the total geometry to its substitution by a bulkier ligand.

Table 5. Grouping by Ligand of the Interatomic van der Waals Interactions Changing by More than 0.05 kcal/mol between the Complete and Restricted IMOMM Geometry Optimizations of Complex $[\text{ReH}_5(\text{PCyp}_3)_2(\text{SiH}_2\text{Ph})_2]$ (**2**)^a.

	Re(1)	H(2)-H(6)	P(7)	P(8)	Si(9)	Si(10)
Re(1)	0.00					
H(2)-H(6)	0.00	0.00				
P(7)	0.24	0.43	0.61			
P(8)	0.24	0.43	0.11	0.61		
Si(9)	0.00	0.00	2.28	-0.11	0.00	
Si(10)	0.00	0.00	-0.11	2.30	0.00	0.00

^a Contributions from the hydride ligands H(2) to H(6) are grouped in a single term

Conclusions

The geometry optimization at the IMOMM(MP2:MM3) level of the $[\text{ReH}_5(\text{PPh}_2)_2(\text{SiHPh}_2)_2]$ and $[\text{ReH}_5(\text{PCyp}_3)_2(\text{SiH}_2\text{Ph})_2]$ complexes yields results that are significantly more similar to X-ray diffraction structures than those of the MP2 optimization of the model system $[\text{ReH}_5(\text{PH}_3)_2(\text{SiH}_3)_2]$, and this is done with a very similar computational cost. A simple computational scheme has been defined that permits a further analysis of the steric effects through IMOMM. It allows the energetic quantification of the distortion associated with the steric effects, which is shown to be larger in $[\text{ReH}_5(\text{PCyp}_3)_2(\text{SiH}_2\text{Ph})_2]$ than in $[\text{ReH}_5(\text{PPh}_2)_2(\text{SiHPh}_2)_2]$. Finally, IMOMM can also indicate the main contributions to steric relaxation. In the case of $[\text{ReH}_5(\text{PCyp}_3)_2(\text{SiH}_2\text{Ph})_2]$ they are shown to be the repulsions between the P(7)-Si(9) and P(8)-Si(10) pairs of ligands.

Acknowledgement. Financial support is acknowledged from the Spanish «Dirección General de Investigación Científica y Técnica» (DGICYT) under projects No. PB92-0621 and PB95-0639. Y. J. acknowledges partial support by the Human Capital and Mobility Programme, Access to large Installations, under Contract CHGE-CT92-0009, «Access to supercomputing facilities for european researchers» established between The European Community and CESA/CEPBA. Support is also acknowledged from the «Acción Integrada Hispano-Francesa» Grant No. 228B.



**Cis,trans,cis or All-cis Geometry in d^0
Octahedral Dioxo Complexes. An IMOMM
study of the Role of Steric Effects**

Guada Barea, Agustí Lledós, Feliu Maseras, and Yves Jean

Unitat de Química Física, Departament de Química, Universitat Autònoma de
Barcelona, 08193 Bellaterra, Barcelona, Catalonia, Spain, Laboratoire de
Structure et Dynamiques des Systèmes Moléculaires et Solides, UMR 5636,
Université de Montpellier II, 34095 Montpellier Cedex 5, France, and Laboratoire
de Chimie Théorique (CNRS URA 506, ICMO), Bât. 490, Université de Paris-Sud,
91405 Orsay Cedex, France.

**Inorganic
Chemistry[®]**

1998 Volume 37, Number 13, Pages 3321-3325

Cis,trans,cis or All-cis Geometry in d⁰ Octahedral Dioxo Complexes. An IMOMM Study of the Role of Steric Effects

Guada Barea[†], Agustí Lledós^{†*}, Feliu Maseras^{†*} and Yves Jean^{‡*}

[†]Departament de Química, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Catalonia, Spain;

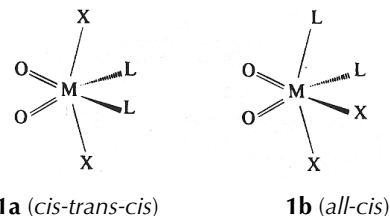
[‡]Laboratoire de Structure et Dynamique des Systèmes Moleculaires et Solides, UMR 5636, Université de

Montpellier II, 34095 Montpellier Cedex 5, France and [‡]Laboratoire de Chimie Théorique, URA 506, Bât. 490, Université de Paris Sud, 91405 Orsay Cedex, France.

The relative stabilities of two different isomers of d⁰ MoO₂Cl₂L₂ species are examined for two different complexes with the help of the integrated molecular orbital molecular mechanics method IMOMM. The experimentally reported preference of the MoO₂Cl₂(N,N,N',N'-tetramethylenediamine) complex for the all-cis arrangement and that of the MoO₂Cl₂(N,N'-di-tert-butyl-1,4-diaza-1,3-butadiene) complex for the cis,trans,cis arrangement are properly reproduced. The inversion of relative stabilities is shown to be associated to the balance between electronic and steric contributions, the former favoring the cis,trans,cis arrangement and the latter stabilizing the all-cis form.

Several rules are known to govern the geometry and the ligand site occupation in six-coordinate d⁰ complexes of MoO₂X₂L₂ type (M=Mo, W). These species always present a distorted octahedral geometry [1], with the oxo ligands cis to each other in order to maximize the back-donation into the empty t_{2g} set orbitals [2]. Most often, the arrangement of the anionic X and neutral L ligands are trans and cis [3], respectively, with the complexes adopting the cis-oxo, trans-X, cis-L configuration (**1a**; Chart 1). Examples of this configuration include all known complexes with X=alkyl [4], OR [5], SR [6] and most complexes with X=halide (F, Cl, Br) [7-12]. In this latter case, the set of ancillary L ligands may involve either two monodentate ligands (DMF [7], PPh₃O [3], H₂O [8]) or a single chelating L-L ligand with oxygen [9-11] or nitrogen [12] atoms bound to the metal.

Chart 1



Until recent years, no structure exhibiting the all-cis configuration **1b** had been characterized in this family of compounds.

However, in 1992, the X-ray structure [13] of WO₂Cl₂(tmen) (tmen=N,N,N',N'-tetramethylenediamine) revealed an unusual all-cis configuration. One year later, the molybdenum analogue MoO₂Cl₂(tmen) (**2**, Figure 1) was also shown to adopt this all-cis configuration [14,15]. These unexpected results were rationalized on steric grounds: in the hypothetical cis,trans,cis configurations, steric repulsions would be at work between the four methyl substituents of the tmen ligand and the apical chloro ligands. In the actual all-cis configuration, only two methyl groups develop such unfavorable interactions (Figure 1). An all-cis configuration has also been found (X-ray) for the MoO₂Cl₂(TMC) complex [16] (TMC=tetramethylcyclam). Since

[1] Brower, D. C.; Templeton, J.L.; Mingos, D. M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5203.

[2] Mingos, D. M. P. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *179*, C29.

[3] Butcher, R. J.; Penfold, B. R.; Sinn, E. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1979**, 668.

[4] (a) Schrauzer, G. N.; Hughes, L. A.; Strampach, N.; Robinson, P. R.; Schlemper, E. O. *Organometallics* **1982**, *1*, 44. (b) Schrauzer, G. N.; Hughes, L. A.; Strampach, N. *Organometallics* **1983**, *2*, 481. (c) Schrauzer, G. N.; Hughes, L. A.; Schlemper, E. O.; Ross, F.; Ross, D. *Organometallics* **1983**, *2*, 1163. (d) Schrauzer, G. N.; Schlemper, E. O.; Liu, N. H.; Wang, Q.; Rubin, K.; Zhang, X.; Long, X.; Chin, C. S. *Organometallics* **1986**, *5*, 2452. (e) Zhang, C.; Schlemper, E. O.; Schrauzer, G. N. *Organometallics* **1990**, *9*, 1016.

[5] (a) Chisholm, M. H.; Folting, K.; Huffman, J. C.; Kirkpatrick, C. C. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 1021. (b) Piarulli, U.; Williams, D. N.; Floriani, C.; Gervasio, G.; Viterbo, D. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 3329.

[6] Lang, R. F.; Ju, T. D.; Hoff, C. D.; Bryan, J. C.; Kubas, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9747.

[7] Florian, L. R.; Corey, E. R.; *Inorg. Chem.* **1968**, *7*, 722.

[8] (a) Taylor, M. J.; Jirong, W.; Rickard, C. E. F. *Polyhedron*, **1993**, *12*. (b) Coddington, J. M.; Taylor, M. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1990**, 41. (c) Arnaiz, F.; Aguado, R.; Sanz-Aparicio, J.; Martínez-Ripoll, M. *Polyhedron* **1994**, *13*, 2745.

[9] Pierpont, C. G.; Downs, H. H. *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 2970.

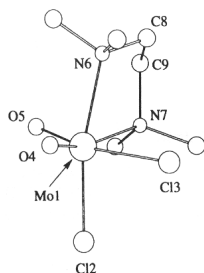


Figure 1. Experimental X-ray structures of the $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{tmen})$ complex **2** ($\text{tmen}=\text{N,N,N',N'}$ -tetramethylenediamine) as taken from the Cambridge Structural Database [14,15]. Hydrogen atoms are omitted for simplicity.

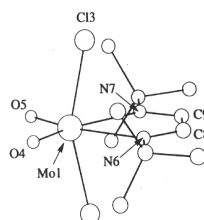


Figure 2. Experimental X-ray structures of the $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{Bu}^t\text{-dab})$ complex **2** ($\text{Bu}^t\text{-dab}=\text{N,N'}$ -di-tert-butyl-1,4-diaza-1,3-butadiene) as taken from the Cambridge Structural Database [14,15]. Hydrogen atoms are omitted for simplicity.

the portion of the macrocycle that coordinates the metal is essentially the tetramethylethylenediamine, as in **2**, the reasons favoring this configuration were believed to be the same. In marked contrast, the $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{Bu}^t\text{-dab})$ complex **3** ($\text{Bu}^t\text{-dab}=\text{N,N'}$ -di-tert-butyl-1,4-diaza-1,3-butadiene) has been shown (X-ray) to exhibit the usual *cis,trans,cis* arrangement, despite the presence of the bulky tertibutyl groups on the chelating nitrogen atoms (Figure 2) [14,15].

The purpose of this work is to study by theoretical means the way the nature of the L ligands can influence the overall structure of $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_2$ complexes. DFT quantum mechanical calculations were first performed with the unsubstituted monodentate L (NH_3 , **4**) and with the bidentate L-L ethylenediamine (**5**) and 1,4-diaza-1,3-butadiene (**6**) groups as models for the chelating ligands in **3** and **2**, respectively. Both *cis,trans,cis* and all-*cis* configurations were optimized in order to know the «intrinsic» configurational preference for each complex. The *real* complexes **2** and **3** were then studied using the integrated molecular orbital molecular mechanics (IMOMM) computational scheme [17] to check the role of steric factors on the energy difference between *cis,trans,cis* and all-*cis*

configurations. IMOMM has already been proved to be well suited for the quantification of steric effects in transition metal complexes with bulky ligands [18,19].

Methods of Calculation

Quantum mechanical calculations on the unsubstituted reference complexes **4**, **5** and **6** were performed with the GAUSSIAN 94 series of programs [20]. Geometry optimizations were carried out using density functional theory (DFT) [21] with the B3LYP functional [22]. A quasirelativistic effective core potential operator was used to represent the 28 innermost electrons of the molybdenum atom [23]. The basis set for the metal atom was that associated with the pseudopotential [23], with a standard double- ζ LANL2DZ contraction [20]. The 6-31G(d) basis set [24] was used for the C, N, O and Cl atoms, and 6-31G for the H atoms [24a]. To check the accuracy of the energy differences, single-point MP2, MP4(SDTQ) [25] and CCSD(T) [26] calculations using the B3LYP optimized geometries were also performed on the smallest size complexes

[12] (a) Fenn, R. H. *J. Chem. Soc. A* **1969**, 1764. (b) Sens, I.; Stenger, H.; Müller, U.; Dehnicke, K. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **1992**, 610, 117. (c) Baird, D. M.; Yang, F. L.; Kavanaugh, D. J.; Finness, G.; Dunbar, K. R. *Polyhedron* **1996**, 15, 2597.

[13] Dreisch, K.; Andersson, C.; Stalhandske, C. *Polyhedron* **1992**, 11, 2143.

[14] Dreisch, K.; Andersson, C.; Stalhandske, C. *Polyhedron* **1993**, 12, 303.

[15] Allen, F. H.; Kennard, O. *Chem. Des. Autom. News* **1993**, 8, 31.

[16] Lachgar, A.; Farrall, P. Mayer, J. M. *Polyhedron* **1993**, 12, 2603.

[17] Maseras, F.; Morokuma, K. *J. Comput. Chem.* **1995**, 9, 1170.

[18] (a) Ujaque, G.; Maseras, F.; Lledós, A. *Theor. Chem. Acta* **1996**, 94, 67. (b) Barea, G.; Maseras, F.; Jean, Y.; Lledós, A. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 6401. (c) Ogasawara, M.; Maseras, F.; Gallego-Planas, N.; Kawamura, K.; Ito, K.; Toyota, K.; Streib, W. E.; Komiya, S.; Eisenstein, O.; Caulton, K. *Organometallics* **1997**, 16, 1979.

[19] (a) Matsubara, T.; Maseras, F.; Koga, N.; Morokuma, K. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 2573. (b) Svensson, M.; Humbel, S.; Morokuma, K. *J. Chem. Phys.* **1996**, 105, 3654. (c) Matsubara, T.; Sieber, S.; Morokuma, K.; *Int. J. Quantum Chem.* **1996**, 60, 1101. (d) Froese, R. D. J.; Morokuma, K. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 263, 393. (e) Wakatsuki, Y.; Koga, N.; Werner, H.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 360.

[20] Frisch M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Keith, T. A.; Petersson, G. A.; Montgomery, J. A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M. A.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C. Y.; Ayala, P. Y.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Binkley, J. S.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. J. P.; Head-Gordon, M.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 94*, Gaussian Inc: Pittsburgh PA, 1995.

[21] (a) Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: Oxford, U. K., 1989. (b) Ziegler, T. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 651.

[22] (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785. (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648. (c) Stephens, P. J.; Delvin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623.

[23] Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 299.

[24] (a) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, 56, 2257. (b) Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theor. Chim. Acta* **1973**, 28, 213. (c) Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; Defrees, D. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1982**, 77, 3654.

[25] Möller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, 46, 618.

[10] (a) Bowen, S. M.; Duesler, E. N.; McCabe, D. J.; Paine, R. T. *Inorg. Chem.* **1985**, 24, 1191. (b) Gahagan, M.; Mackie, R. K.; Cole-Hamilton, D. J.; Cupertino, D. C.; Harman, M.; Hurthouse, M. B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1990**, 2195.

[11] (a) Kamenar, B.; Penavic, M.; Korpar-Colig, B.; Markovic, B. *Inorg. Chim. Acta* **1982**, 65, L245. (b) Dreisch, K.; Andersson, C.; Hakansson, M.; Jäger, S. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 1045.

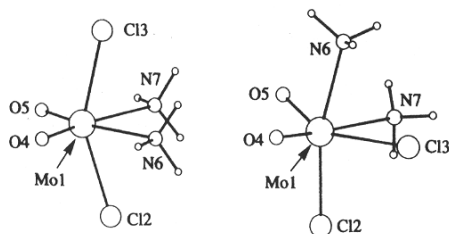


Figure 3. Optimized structures of the cis,trans,cis (**4t**) and all-cis (**4c**) configurations of the $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{NH}_3)_2$ model complex at the B3LYP computational level.

($\text{L}=\text{NH}_3$).

IMOMM calculations on the real complexes **2** and **3** were performed with a program built from modified versions of two standard programs: GAUSSIAN 92/DFT [27] for the quantum mechanics (QM) part and MM3(92) [28] for the molecular mechanics (MM) part. QM calculations were carried out on the unsubstituted complexes **5** and **6** at the B3LYP level, with the basis set described above. MM calculations on the full systems $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{tmen})$ (**2**) and $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{Bu}^t\text{-dab})$ (**3**) used the MM3(92) force field [28]. The van der Waals parameters for the Mo atom were taken from the UFF force field [29], and torsional contributions involving dihedral angles with the metal atom in terminal position were set to zero. The MM3(92) default value for the van der Waals radius of chlorine was replaced by 2.47 Å, a value shown previously [30] to be more appropriate for inorganic systems. All geometrical parameters were optimized in the calculations except the N-H (1.028 Å) bond distances in the QM part and the N-C (1.434 Å) bond distances in the MM part.

MoO₂Cl₂(NH₃)₂ Complex. In a first series of calculations, the geometries of both the cis,trans,cis and the all-cis configurations of the $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{NH}_3)_2$ complex were fully optimized (B3LYP calculations). In the following, these two isomers are noted **4t** and **4c**, according to the arrangement (trans or cis) of the chloride ligands (Figure 3).

In agreement with the structure of the related experimental complexes involving monodentate ancillary L ligands [3,7,8a,c], **4t** was found to be more stable than **4c**. The computed energy difference is 5.0 kcal/mol at the B3LYP level, and single-point energy calculations at the other levels of calculation left this value almost unchanged: 6.1 (MP2), 5.4 (MP4(SDTQ)) and 5.8

kcal/mol (CCSD(T)).

The optimized geometries of the cis,trans,cis isomer (**4t**) exhibit the distorted octahedral arrangement usually found in this family of compounds [3,7,8a,c] (i) the $\text{O}=\text{Mo}=\text{O}$ angle value is 106.1°, and the opposite ligand angle ($\text{N6}-\text{Mo}-\text{N7}$) is significantly smaller than 90° (80.1°); (ii) the two axial ligands are bent away from the oxo groups ($\text{Cl2}-\text{Mo}-\text{Cl3}=150.1^\circ$). Similar angular distortions from the idealized octahedral geometry are found for the less stable all-cis isomer **4c** (104.2, 75.3 and 165.1° for the $\text{O}=\text{Mo}=\text{O}$, $\text{Cl3}-\text{Mo}-\text{N7}$ and $\text{Cl2}-\text{Mo}-\text{N6}$ angles, respectively). Comparison between the optimized bond lengths in the two isomers reveals the strong trans effect exerted by the oxo groups: in going from **4t** to **4c**, the Mo-Cl3 bond length increases by 0.11 Å while the Mo-N6 bond length decreases by 0.14 Å. It is noteworthy that these evolutions found in the reference $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{NH}_3)_2$ complex are in excellent agreement with that found in the experimental cis,trans,cis and all-cis molybdenum complexes (**2** and **3**). As a matter of fact, the corresponding Mo-Cl and Mo-N bond length variations in the experimental structures are +0.09 and -0.12 Å, respectively [14].

Complexes with Unsubstituted Bidentate Ligands. Two complexes were studied, $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{HN}=\text{CH}-\text{CH}=\text{NH})$ (**5**) and $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2)$ (**6**), in which the 1,4 diaza-1,3-butadiene and the ethylenediamine ligands are the unsubstituted analogues of the bidentate ligands in complexes **3** and **2**, respectively. In both complexes, the cis,trans,cis and the all-cis configurations were optimized, leading to the structures pictured in **5t** and **5c** for the former and **6t** and **6c** for the latter (Figures 4 and 5, respectively).

In the $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{HN}=\text{CH}-\text{CH}=\text{NH})$ complex (**5**), **5t** was found to be more stable than **5c** by 7.4 kcal/mol (B3LYP). This result is in agreement with the cis,trans,cis structure reported for the related experimental complex **3**. The geometrical parameters optimized for **5t** are listed in Table 1 (second column) as well as the experimental values for complex **3** (first column). Despite the absence of the bulky tertio-butyl groups in our model complex, the agreement between the two sets of values is rather satisfactory. Around the metal center, the mean errors on the bond lengths and the bond angles are 0.035 Å and 2.3° respectively. In the bidentate ligand, the bond lengths are almost perfectly reproduced (0.006 Å (av)) but rather large deviations are found for the angles (4.6°(av)).

Similar calculations were performed on complex **6**. As it was found in the complexes studied above, the cis,trans,cis (**6t**) isomer was found to be more stable than the all-cis (**6c**) isomer, by 4.7 kcal/mol (B3LYP). This value is very close to that found for the model complex **4** with monodentate NH_3 ligands (5.0 kcal/mol), showing that the bidentate nature of the ancillary ligand has almost no influence on the energy difference between the two isomers. However, this energetic result is in disagreement with the unusual all-cis structure characterized for the related experimental complex **2**. It is interesting to compare the optimized geometry of the less stable **6c** isomer to that of complex **2** (second and first columns in Table 2, respectively). The bond lengths around the metal center are rather well reproduced (0.037 Å (av)), that within the bidentate ligand even better (0.014 Å (av)). The results are, however, less satisfactory for the angles: the mean error is 3.9° around the metal and 4.1°

[26] (a) Bartlett, R. J. *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 1697. (b) Bartlett, R. J.; Watts, J. D.; Kucharski, S. A.; Noga, J. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *165*, 513.
 [27] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Wong, M. W.; Foresman, J. B.; Robb, M. A.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Andres, J. L.; Raghavachari, K.; Binkley, J. S.; Gonzalez, C.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. J. P.; Pople, J. A. *Gaussian 92/DFT*, Gaussian Inc.:Pittsburg PA, 1993.
 [28] Allinger, N.L. MM3 (92); Quantum Chemistry Program Exchange: Bloomington, IN, 1992.
 [29] Rappé, A. K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Goddard, W. A., III; Skiff, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10024.
 [30] Ujaque, G.; Maseras, F.; Eisenstein, O. *Theor. Chem. Acc.* **1997**, *96*, 146.

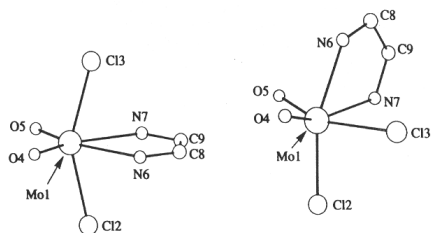


Figure 4. Optimized structures of the *cis,trans,cis* (**5t**) and *all-cis* (**5c**) configurations of the $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{HN}=\text{CH}-\text{CH}=\text{NH})$ model complex at the B3LYP computational level.

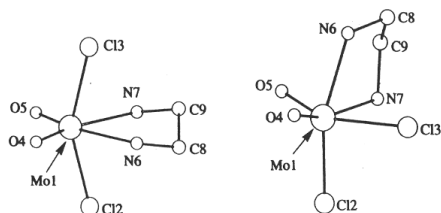


Figure 5. Optimized structures of the *cis,trans,cis* (**6t**) and *all-cis* (**6c**) configurations of the $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2)$ model complex at the B3LYP computational level.

in the bidentate ligand.

It is clear from these results that the optimized geometries of the unsubstituted complexes **5t** and **6c** are in rather good agreement with the structure of the related experimental complexes **3** and **2**, respectively. However, the energy ordering of the *cis,trans,cis* and the *all-cis* isomers is correctly reproduced in reference complex **5**, but not in reference complex **6**. A more detailed analysis of the optimized bond angles around the metal center actually shows larger deviations in **6c** than in **5t** (average error 3.9 instead of 2.3°). Furthermore, the reproduction of some bond angles is particularly poor in **6c**: deviations of 8.8, 8.4, 6.1 and 6.1° are found for the Cl3-Mo-O5, Cl3-Mo-N6, Cl3-Mo-N7 and Cl2-Mo-N6 angles, respectively, while the largest error in **5t** is only 4.9°. These results constitute a first quantitative indication that substituent effects are larger in **6** than in **5**. The detailed analysis of next section will prove that this is the origin of the different behavior of the complexes.

Geometry Optimizations at the IMOMM Level. Full geometry optimizations of $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{Bu}^i\text{-dab})$ (**3**) and $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{tmen})$ (**2**) complexes were performed at the IMOMM (B3LYP:MM3) level. The optimized geometries for the *cis,trans,cis* and the *all-cis* configurations are pictured in Figure 6 for the former (structures **7t** and **7c**) and in Figure 7 for the latter (structures **8t** and **8c**).

In agreement with the experimental structure of complex **3**, the *cis,trans,cis* isomer (**7t**) was found to be more stable than the *all-cis* isomer (**7c**) by 4.7 kcal/mol. This energy difference is slightly lower than that found for the unsubstituted analogue **5** (7.3 kcal/mol), but the energy ordering of the two isomers is

preserved upon substitution of the nitrogen centers by the bulky tertibutyl ligands. In marked contrast, an inversion was found for complex **2**, **8c** being more stable than **8t** by 2.4 kcal/mol. This energetic result is now in agreement with the unusual *all-cis* structure of complex **2**. Since an energy difference of 4.7 kcal/mol in favor of the *cis,trans,cis* isomer was found in the unsubstituted analogue **6**, it is clear that steric interactions involving methyl groups linked to the nitrogen atoms play a crucial role in the energetic ordering of the two isomers.

Before analyzing in more detail the steric interactions at work in each complex (next section), let us first discuss the geometrical consequences of introducing the substituents (Tables 1 and 2). To do this, we will compare the experimental data (complexes **3** and **2**) with the geometrical parameters optimized for the corresponding isomer in the unsubstituted analogues (B3LYP, **5t** and **6c**) and in the real complexes (IMOMM, **7t** and **8c**). For complex **3**, the average deviation for the angles around the metal center decreases from 2.3 to 1.8°, that for the angles within the bidentate ligand from 4.6 to 0.7°, in going from the unsubstituted reference complex **5t** to the real complex **7t**. Note also that the orientation of the tertibutyl ligands given by the IMOMM calculation in structure **7t** is exactly that found in the experimental structure **3** (Figure 2). For complex **2**, the improvement for the L-M-L angles is even larger, the mean error decreasing from 3.9 to 2.3°. In particular, the values for the angles which came out to be poorly reproduced in the unsubstituted model complex **6c** are substantially improved by the IMOMM optimization of **8c**: the deviations for the Cl3-Mo-O5, Cl3-Mo-N6, Cl3-Mo-N7 and Cl2-Mo-N6 angles decrease from 8.8, 8.4, 6.1 and 6.1° to 5.3, 1.0, 0.4 and 0.3°, respectively (Table 2). On the other hand, the angles within the bidentate ligand are also much more satisfactory, with an average deviation of 1.5 instead of 4.1°. Finally, most of the metal-ligand bond lengths remain almost unchanged upon IMOMM optimizations. A striking exception is, however, found for the Mo-N6 and Mo-N7 bonds in both **7t** and **8c** structures. Although these bond lengths were properly reproduced by the B3LYP calculations on the unsubstituted complexes (with errors between 0.025 and 0.050 Å), they are widely overestimated in the substituted complexes, by 0.141 and 0.155 Å in **7t** and by 0.138 and 0.212 Å in **8c** (similar overestimations were found in the less stable isomers **7c** and **8t**). This poor reproduction of the bond lengths is, however, not related to the IMOMM method, because

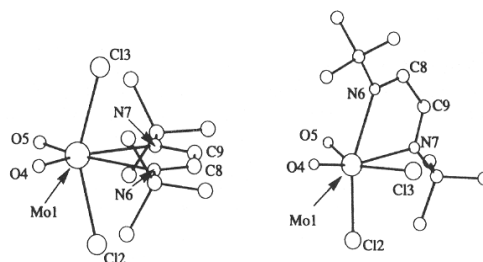


Figure 6. Optimized structures of the $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{Bu}^i\text{-dab})$ complex **3** in its *cis,trans,cis* (**7t**) and *all-cis* (**7c**) configurations at the IMOMM (B3LYP:MM3) computational level. Hydrogen atoms are omitted for simplicity.

Table 1. Selected Geometrical Parameters (Å and deg) for the Experimental Structure of MoO₂Cl₂(Bu'-dab) (**3**), the B3LYP Optimized Structure of the Cis,trans,cis Isomer of the Model System MoO₂Cl₂(HN=CH-CH=NH) (**5t**), and the IMOMM (B3LYP:MM3) Optimized structure of the Cis,trans,cis Isomer of MoO₂Cl₂(Bu'-dab) (**7t**).

	3 (expt) ^a	5t (Becke31yp)	7t (IMOMM)
Mo(1)-Cl(2)	2.356	2.401	2.394
Mo(1)-Cl(3)	2.356	2.401	2.395
Mo(1)-O(4)	1.688	1.704	1.701
Mo(1)-O(5)	1.688	1.704	1.701
Mo(1)-N(6)	2.399	2.439	2.540
Mo(1)-N(7)	2.388	2.438	2.543
N(6)-C(8)	1.267	1.274	1.276
N(7)-C(9)	1.271	1.274	1.276
C(8)-C(9)	1.476	1.484	1.481
Cl(2)-Mo-Cl(3)	156.61	152.1	152.2
Cl(2)-Mo-O(4)	96.9	98.3	98.6
Cl(2)-Mo-O(5)	97.3	98.0	98.3
Cl(2)-Mo-N(6)	80.2	78.5	78.6
Cl(2)-Mo-N(7)	80.7	78.1	78.3
Cl(3)-Mo-O(4)	96.9	98.5	98.5
Cl(3)-Mo-O(5)	97.3	98.1	98.3
Cl(3)-Mo-N(6)	80.2	78.4	78.5
Cl(3)-Mo-N(7)	80.7	78.3	78.4
O(4)-Mo-O(5)	104.5	107.0	104.9
O(4)-Mo-N(6)	93.4	93.6	93.9
O(4)-Mo-N(7)	163.7	159.0	161.2
O(5)-Mo-N(6)	162.0	159.4	161.2
O(5)-Mo-N(7)	91.8	94.0	93.9
N(6)-Mo-N(7)	70.3	65.4	67.3
Mo-N(7)-C(9)	114.4	120.5	114.8
N(7)-C(9)-C(8)	120.2	116.9	121.5
C(9)-C(8)-N(6)	120.4	116.9	121.6
C(8)-N(6)-Mo	114.8	120.4	114.8

^a X-ray data from ref 14.

the same result is confirmed by much more expensive calculations at the B3LYP level on the real system.

Quantification of Steric Effects. Although IMOMM is essentially devised as a method for the calculation of accurate geometries and energetics of large systems at a moderate computational cost, it can also be used as a tool for the quantification of steric effects in terms of energy [18]. In this section, we will analyze which of the steric interactions explain the preference observed in the IMOMM calculation for the unusual structure adopted by **2**.

The IMOMM optimizations of the two isomers of species **8** result in a difference of 2.40 kcal/mol in favor of **8c**. This 2.40 kcal/mol can be decomposed into electronic (quantum mechanics) and steric (molecular mechanics) contributions. It is found that the 2.43 kcal/mol of electronic stabilization of the cis,trans,cis isomer **8t** are compensated by a steric preference of 4.83 kcal/mol for the all-cis isomer **8c**. The steric effects are thus responsible for the stability of **2**. It is interesting to compare this result with that found for complex **7**. In **7**, the steric contribution also favors the all-cis isomer, but only by 2.94 kcal/mol, while the electronic preference for the cis,trans,cis

Table 2. Selected Geometrical Parameters (Å and deg) for the Experimental Structure of MoO₂Cl₂(tmen) (**2**), the B3LYP Optimized Structure of the Cis,trans,cis Isomer of the Model System MoO₂Cl₂(H₂N-CH₂-CH₂-NH₂) (**6c**), and the IMOMM (B3LYP:MM3) Optimized structure of the Cis,trans,cis Isomer of MoO₂Cl₂(tmen) (**8c**).

	2 (expt) ^a	6c (Becke31yp)	8c (IMOMM)
Mo(1)-Cl(2)	2.338	2.329	2.331
Mo(1)-Cl(3)	2.449	2.548	2.478
Mo(1)-O(4)	1.681	1.707	1.700
Mo(1)-O(5)	1.697	1.722	1.721
Mo(1)-N(6)	2.278	2.303	2.416
Mo(1)-N(7)	2.464	2.429	2.676
N(6)-C(8)	1.486	1.488	1.505
N(7)-C(9)	1.478	1.475	1.495
C(8)-C(9)	1.490	1.526	1.536
Cl(2)-Mo-Cl(3)	87.5	91.4	89.3
Cl(2)-Mo-O(4)	104.0	107.6	104.0
Cl(2)-Mo-O(5)	96.9	101.7	98.4
Cl(2)-Mo-N(6)	165.2	159.1	164.9
Cl(2)-Mo-N(7)	89.8	88.0	93.7
Cl(3)-Mo-O(4)	92.7	93.9	96.2
Cl(3)-Mo-O(5)	162.1	153.3	156.8
Cl(3)-Mo-N(6)	84.5	76.1	83.5
Cl(3)-Mo-N(7)	82.1	76.0	81.7
O(4)-Mo-O(5)	103.1	103.9	103.1
O(4)-Mo-N(6)	88.9	90.1	90.0
O(4)-Mo-N(7)	165.1	161.8	162.2
O(5)-Mo-N(6)	87.5	84.0	83.6
O(5)-Mo-N(7)	80.5	81.3	76.0
N(6)-Mo-N(7)	76.7	72.9	72.1
Mo-N(7)-C(9)	103.3	109.4	104.4
N(7)-C(9)-C(8)	111.8	108.6	111.5
C(9)-C(8)-N(6)	111.3	109.9	112.1
C(8)-N(6)-Mo	109.3	115.0	113.1
Cl3-Mo-N6-C8	+69.4	+70.9	+71.6
Mo-N7-C9-C8	+44.0	+46.2	+45.2
N6-Mo-N7-C9	-15.5	-20.9	-17.7

^a X-ray data from ref 14.

isomer is 7.69 kcal/mol, resulting in a net preference of 4.75 kcal/mol for **7t**.

The molecular mechanics contribution to the total energy can be further divided into its different terms. Table 3 shows this decomposition for the two isomers of **8**, as well as the differences between them. The most significant contribution to the total energy difference of 4.93 kcal/mol comes from the 3.76 kcal/mol of the term labeled as « van der Waals other (vdW other)», where «vdW other» stands for van der Waals contributions different from 1,4. The MM3 force field places the steric repulsions precisely in this term, so this result is by no means surprising.

Again, the «vdW other» term can be decomposed into its contributions (single interatomic interactions). Table 4 presents the interaction of each of the four other ligands with the bidentate ligand in each of the two isomers of **8**. It is clear that in each complex there are repulsive interactions over 2 kcal/mol with the two ligands perpendicular to the N6-Mo-N7 plane: Cl3 and O5 for **8c**, Cl2 and Cl3 for **8t**. The repulsions with the chloride ligands are always larger than those with the oxo

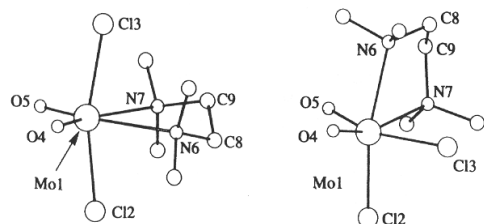


Figure 7. Optimized structures of the $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{tmen})$ complex **2** in its cis,trans,cis (**8t**) and all-cis (**8c**) configurations at the IMOMM (B3LYP:MM3) computational level. Hydrogen atoms are omitted for simplicity.

Table 3. Different Contributions (in kcal/mol) to the MM part of the IMOMM (B3LYP:MM3) Energy of the Two Isomers of $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{tmen})$.

	8c	8t	$\Delta(\text{trans} - \text{cis})$
compression	0.02	0.03	0.01
bending	1.45	1.78	0.33
bending–bending	–0.14	–0.15	–0.01
stretching–stretching	–0.05	–0.05	0.00
vdW 1,4	8.08	8.52	0.44
vdW other	8.43	12.19	3.76
torsional	2.16	2.45	0.29
torsion–stretching	–0.05	–0.05	0.00
dipole–dipole	0.09	0.10	0.01
total	19.99	24.82	4.83

Table 4. Contribution (in kcal/mol) to the «VdW other» Term of the Interaction of the Chelating Ligand with Each of the Four Other Ligands in the IMOMM(B3LYP:MM3) Calculation of the Two Isomers of $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{tmen})$.

	Cl2	Cl3	O4	O5
8c	0.06	3.76	0.24	2.08
8t	4.82	4.82	–0.11	–0.11

ligands, providing a clear-cut explanation for the steric destabilization of the isomer having both chloride in the sterically hindered sites (**8t**), with respect to the isomer with only one chloride ligand in a sterically hindered site (**8c**).

Conclusions

IMOMM calculations on the real systems do reproduce correctly in both cases the order of stabilities of the cis,trans,cis and all-cis isomers, a result that could not be achieved by pure ab initio calculations on the reference complexes with unsubstituted bidentate ligands. The difference in the nature of the most stable isomer is thus related to steric effects, with the methyl groups of the tmen ligand causing a larger repulsion than the tert-butyl groups of Bu^t-dab because of its different orientation in space. It is also shown how the steric preference for the all-cis isomer is associated to the fact that the oxo ligand has a smaller steric bulk than chloride.

Acknowledgment. Y.J. is grateful to the Iberdrola Company for an invitation as Visiting Professor at the Universitat Autònoma de Barcelona. G.B. and A.L. acknowledge financial support from the DGES of Spain (Project No. PB95-0639-CO201). The use of computational facilities of the Centre de Supercomputació i Comunicacions de Catalunya (C³) are gratefully appreciated as well. Support is also acknowledged from the Acció Integrada Hispano-Francesa (96034/0182).