

DISS. ETH NO. 30051

**STUDY OF NON-COVALENT INTERACTIONS IN
ONIUM IONS**

A thesis submitted to attain the degree of

DOCTOR OF SCIENCES

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

ADÉLAÏDE MARIE LÉA SAVOY

M. Sc. Chemistry, ETH Zürich

born on March 10, 1995

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Peter Chen, examiner

Prof. Dr. Philippe H. Hünenberger, co-examiner

Prof. Dr. Reinhard Neier, co-examiner

2024

ABSTRACT

Non-covalent interactions are a key factor in the stabilization of a structure or conformer. Even if they have been discovered and studied for decades, there are still gaps in the theoretical and experimental studies of these forces. A better understanding should, ultimately, translate into more accurate predictions of structures and processes, such as reactions. In an effort to consolidate the current knowledge, this thesis reports findings about hydrogen bonding, London dispersion interactions and the treatment of solvation.

The bending of intramolecular hydrogen bonds was studied experimentally using a test system of 14 protonated bipyridines. The main finding was that the bending of the hydrogen bond correlates linearly with the proton chemical shift. The localization/delocalization of the hydrogen between the nitrogen was studied in dichloromethane by isotopic perturbation. The observations were coherent with previous results and assumptions, but the results were not unambiguous. Through the study, it became evident that some compounds have multiple conformers in equilibrium. Even if a hydrogen bond is stabilizing, it was in some cases broken to favor a NH- π interaction or to minimize steric repulsion. Non-hydrogen bonded conformers were, in a few cases, visible by X-ray crystallography. Gas phase DFT calculations appeared to underestimate steric repulsion and systematically predicted the hydrogen bonded structure as the energetical minimum.

While DFT is generally considered to be accurate in the gas phase, DFT with implicit solvation is much less reliable. To get some answers on the source of the failure of implicit solvent models to reproduce experimental results, an in-depth computational study was undertaken. This study is based on results, obtained by previous group members, about the dissociation of proton-bound pyridine or quinoline dimers in gas phase and in dichloromethane. Ultimately, the explicit treatment of solvent molecules was required to reproduce experimental result.

To overcome the limitations of classical force fields, more specifically the inability to simulate chemical reactions, the use of thermodynamic integration was investigated as a versatile method to calculate the solvation free energy. Unfortunately, the force field was not accurate enough in the gas phase to yield reasonable results. The effect of the parameterization of non-bonded interactions on free energy calculations was crudely studied but was not sufficient to find a method to calculate solvation free energy adequately.

RÉSUMÉ

Les interactions non-covalentes sont un facteur clé de la stabilisation de structures ou conformères. Même si elles ont été découvertes et étudiées depuis des décennies, il y a encore des lacunes dans la théorie et dans l'étude expérimentale de ces forces. Une meilleure compréhension devrait, ultimement, se traduire par des prédictions plus précises des structures et processus, tel que des réactions. Dans un effort de consolidation des connaissances actuelles, cette thèse décrits des découvertes concernant les ponts hydrogène, les interactions de dispersion de London et le traitement de la solvation.

La flexion des ponts hydrogène intramoléculaires a été étudié expérimentalement en utilisant un panel de 14 bispyridines protonées. Le résultat principal est que le déplacement chimique du proton est corrélé linéairement à l'angulation du pont hydrogène. La localisation/délocalisation du proton entre les deux azotes a été étudiée dans du dichlorométhane par perturbation isotopique. Les observations étaient cohérentes avec les résultats et assomptions précédentes, mais n'étaient pas sans ambiguïté. Durant cette étude, il est devenu évident que certains composés avaient un équilibre entre multiple conformères. Même si un pont hydrogène est stabilisant, il fût dans certain cas brisé afin de favoriser une interaction NH- π ou afin de minimiser la répulsion stérique. Les conformères sans pont hydrogène étaient, dans quelques cas, visibles par diffraction aux rayons X. Les calculs DFT en phase gazeuse minimisèrent vraisemblablement la répulsion stérique et prédirent systématiquement la structure comportant un pont hydrogène comme étant le minimum énergétique.

Malgré que la DFT est généralement considérée comme précise en phase gazeuse, la DFT avec une solvation implicite est moins fiable. Afin de trouver des réponses quant à la source de l'incapacité des modèles de solvant implicites de reproduire des valeurs expérimentales, une étude computationnelle en profondeur fût entreprise. Cette étude est basée sur des résultats en phase gazeuse et dans du dichlorométhane, obtenus par des précédents membres du groupe, concernant la dissociation de dimères de pyridines ou quinolines liés par un pont hydrogène. Au final, la seule méthode computationnelle capable de reproduire les valeurs expérimentales utilisait les mécanique classiques et un traitement explicite du solvant.

Pour surmonter les limitations liés aux champs de force classiques, plus spécifiquement leur inhabilité à simuler des réactions chimiques, l'utilisation de l'intégration thermodynamique a été investiguée en tant que méthode polyvalente pour calculer l'énergie libre de solvation. Malheureusement, le champ de force n'était pas assez précis en phase gazeuse pour obtenir des résultats raisonnables. L'effet de la paramétrisation des interactions non-covalentes sur les calculs d'énergie libre a été grossièrement étudié mais pas suffisamment pour trouver une méthode capable de calculer l'énergie libre de solvation adéquatement.