

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université 8 mai 1945 de Guelma



Faculté Des Mathématiques, Informatique Et Sciences de la Matière
Département des sciences de la matière

THÈSE DE DOCTORAT Troisième Cycle LMD

Option : Chimie Physique et Modélisation

Présentée par

LAFIFI Ismahan

THÈME

*La Réaction de Tautomérisation :
Aspect Théorique*

Soutenue publiquement le : 22 / 06 /2014 devant le jury composé de :

Mme L. NOUAR	Professeur U.8 Mai 1945, Guelma	Présidente
Mr D. KHATMI	Professeur U.8 Mai 1945, Guelma	Directeur de thèse
Mr A. DJEROUROU	Professeur U. Badji mokhtar, Annaba	Examineur
Mr M. BOULEDROUA	Professeur U. Badji mokhtar, Annaba	Examineur
Mr A. GHEID	Professeur U. M.C. Messaadia, Souk-Ahras	Examineur
Mr A. BOUDJAHM	Professeur U.8 Mai 1945, Guelma	Examineur

Année 2014

Dédicace

A

Mes chers parents

Mon frère et mes deux sœurs

Mes grands-mères

Fatima

Houda et sa petite famille

Tous mes amis

Toute ma famille

Je dédie se modeste travail

Remerciements

Cette thèse a été réalisée au Laboratoire de Chimie Computationnelle et Nanoparticules, Faculté de Mathématiques Informatique et Sciences de la Matière, Université **8 Mai 1945 Guelma**.

A l'heure d'écrire les dernières lignes de ce manuscrit, je me dois de remercier certaines personnes essentielles à ces trois années de doctorat :

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse Monsieur le Professeur **KHATMI Djameleddine** de m'avoir accueilli au sein de son équipe, et de m'avoir guidé à travers ces discussions et précieux conseils. Je salue aussi son ouverture d'esprit, sa bonne humeur, et le fait de m'avoir laissé une large marge de liberté pour mener à bien mon projet de recherche. Je lui exprime mon profond respect et témoigne ma reconnaissance.

J'adresse mes remerciements à Monsieur le Professeur **MERDES Rachid** pour ses conseils bénéfiques avisés, et ses encouragements, Je lui témoigne un profond respect.

J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Madame **NOUAR Leila**, professeur à l'université 8 Mai 1945 de Guelma, qui me fait l'honneur de présider le jury.

Je tiens à remercier les professeurs : **DJEROUROU Abdelhafid** et **BOULEDROUA Moncef** de l'université Badji Mokhtar d'Annaba d'avoir accepté de juger mon travail et de participer à mon jury de thèse.

J'adresse mes vifs et sincères remerciements à Monsieur **GHEID Abdelhak** professeur à l'université Mohamed Cherif Messaadia de Souk-Ahras pour l'honneur qu'il m'a fait d'accepté d'être examinateur de ce travail.

Je remercie Monsieur le Professeur **BOUDJAHM Abdelghani** , qui a également accepté de faire partie de ce jury, ainsi que pour ces encouragements .

Je remercie également mes amis avec lesquels j'ai passé d'agréables moments. Et à qu'ils j'exprime toute mon amitié.

Un grand Merci à ma famille qui représente tout pour moi, et sans laquelle je ne saurais la, Merci à mes parents de m'avoir aimé et de m'avoir tout offert, aucun mot ne saurait exprimer mon grand amour et mon immense gratitude que j'ai pour eux, Merci à mon cher frère « Seif » pour son grand cœur, son amour et d'être toujours fière de moi, j'adresse un remerciement très fort à mes sœurs Khawla et Aya

Une pensée s'en va vers mes grand-mères pour leur soutien inconditionnel, ainsi qu'à toutes celles et tous ceux qui ont fait partie de près ou de loin de cette magnifique aventure.

Merci pour tout ce qui ne peut être écrit sur ces quelques lignes.

Ismahan.....

*“If we knew what we were doing, it would not be called research,
would it?”*

From Albert Einstein

ملخص

في هذه الدراسة، تم تطبيق ثلاث طرق لـ DFT لدراسة الأشكال التوتوميرية الممكنة من الهستامين، بوريماميد، ميتياميد والسيمييتيدين التي تم الحصول عليها من خلال تنقل بروتون داخل الجزيء في الفراغ وفي المذيبات. وقد أُجري تأثير المذيبات باستخدام نهجين: الضمني (PCM) والصريح (في وسط مونوهيدراتي).

تظهر الحسابات التي تم الحصول عليها أن الطريقتين B3LYP و M062X أعطتا نتائج مقبولة، ولكن ω B97X-D كانت غير مناسبة لهذا النوع من الدراسة، واستخدام القاعدة 6-31G (d) كان لصالح توازن أفضل بين بنييتي التوتوميرين.

Abstract

In this study, three methods of DFT have been applied to study the possible tautomeric forms of histamine, burimamide, metiamide and cimetidine obtained by the intramolecular proton transfer in vacuum and in the solvent. The effect of solvent was carried out using two approaches: implicit (PCM) and explicit (middle monohydrate).

Calculations obtained show that the B3LYP and M062X methods gave acceptable results; however the ω B97X-D has been found unsuitable for this type of study. The combination of the base 6-31G (d) was in favor of a better balance between the two tautomers.

Résumé

Dans cette étude, les trois méthodes de la DFT ont été appliquées pour étudier les formes tautomériques possibles de l'histamine, burimamide, métiamide et cimétidine obtenus par le transfert de proton intramoléculaire sous vide et dans le solvant. L'effet de solvant à été réalisé en utilisant deux approches : implicite (la PCM) et explicite (milieu monohydraté).

Les calculs obtenus ont montrés que les méthodes B3LYP et M062X ont donné des résultats acceptables, en revanche la ω B97X-D a été trouvée inadaptée pour ce type d'étude, l'association de la base 6-31G (d) à été en faveur d'un meilleur équilibre entre les deux tautomères.

Table des matières

Liste des tableaux	4
Table des figures	5
Liste des abréviation	6
INTRODUCTION GÉNÉRALE	7
1 REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DE LA RÉACTION DE TAU- TOMÉRISATION	10
1.1 Recherche pharmaceutique moderne	10
1.2 L’histamine et les antihistamines	15
1.3 La réaction de tautomérisation	19
1.3.1 Introduction	19
1.3.2 Importance de la tautomérisation	20
1.3.3 Contrôle thermodynamique et cinétique	21
2 ASPECTS THEORIQUES DE LA MODELISATION MO- LECULAIRE	24
2.1 Introduction	24

2.2	Mécanique moléculaire	25
2.3	Dynamique moléculaire	26
2.4	La chimie quantique	26
2.4.1	Approximation de Born-Oppenheimer	27
2.4.2	Approximation LCAO	27
2.5	Les méthodes quantiques	28
2.5.1	Méthode Hartree-Fock	28
2.5.2	Méthode post Hartree-Fock [21]	29
2.5.3	La théorie de la fonctionnelle de la densité	32
2.6	Les fonctionnelles hybrides	39
2.6.1	Les fonctionnelles hybrides avec des corrections à longues distances "long-range corrected functionals- LC" . . .	40
2.6.2	La DFT-D	41
2.7	Effet du solvant	43
2.7.1	Modèle explicite	43
2.7.2	Modèle implicite	43
3	RÉSULTATS ET DISCUSSION	45
3.1	Optimisation des géométries	48
3.2	Les effets de la méthode	52
3.3	Cas du burimamide	53
3.3.1	Les états de transition	54
3.3.2	Effets de solvant	57
3.3.3	Milieu aqueux mono hydraté	57
3.4	Le moment dipolaire	61

CONCLUSION	63
Bibliographie	65
Annexe	73

Liste des tableaux

3.1 - L'énergies, l'énergies relative et le Ratio pour les tautomères d' Histamine	49
3.2 - Les énergies, les énergies relatives et les Ratios pour les tautomères de Burimamide	49
3.3 - Les énergies, les énergies relatives et les Ratios pour les tautomères de Métiamide	49
3.4 - Les énergies, les énergies relatives et les Ratios pour les tautomères de Cimétidine	50
3.5 - Les énergies relatives obtenues à partir des méthodes et bases différentes	51
3.6 - Les paramètres thermodynamiques Relatives des tautomères de burimamide en phase gazeuse calculées avec méthodes B3LYP et M06-2X/6-31G*	53
3.7 - Les énergies d'activation et les énergies d'activation libre de Gibbs pour transfert de proton dans les tautomères de burimamide en phase gazeuse	55
3.8 - Les stabilités relatives et les moments dipolaire de burimamide en solutions calculées avec B3LYP/6-31G (d)	57
3.9 - Les énergies relatives de molécule d'eau assistée dans différent régions de Burimamide . .	59
3.10 - Les différences des moments dipolaires des deux tautomères les plus stables de trois antihistamines dans le vide et dans l'eau estimées aux méthodes B3LYP et M062X	62

Table des figures

Figure 1.1 - Développement de drogue	11
Figure 1.2 - Conditions de normalisation conduisant vers le haut des coûts.	11
Figure 1.3 - Structure de guanyl-histamine	16
Figure 1.4 - Structure de burimamide	17
Figure 1.5 - Structure de métiamide.	17
Figure 1.6 - Structure de cimétidine.	17
Figure 1.7 - L'équilibre céto-énolique.	19
Figure 1.8 - Représentation de la mutation des bases de l'ADN.	20
Figure 1.9 - Diagramme thermodynamique.	22
Figure 1.10 - Diagramme cinétique.	22
Figure 3.1 - Structures des tautomères.	47
Figure 3.2 - Profil énergétique d'une réaction de tautomérisation de Burimamide, déterminé par DFT/B3LYP 6-31G(d).	56
Figure 3.3 - Structures finales des tautomères optimisées dans un milieu monohydraté	60

Liste des abréviations

FDA Food and Drug Administration
ECL Cellules entérochromaffines-like
LCAO Linear Combination of Atomic Orbitals
HF Hartree Fock
DFT Density Functional Theory
CI Configuration Interaction
SCF Self Consistent Field
LDA Local Density Approximation
GGA Generalised Gradient Approximation
PCM Polarisable Continuum Model
QST Synchronous Transit-guided Quasi-Newton
IRC Intrinsic Reaction Coordinate
KS Khon et Sham
XC Echange-Corrélation
THF Tetrahydrofurane
DMSO Dimethylsulfoxyde

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La conception de nouveaux médicaments est devenue une tâche très longue et cher. En moyenne, 12 ans de recherche et un coût qui peut atteindre les deux milliard de dollars. Aux *USA* en 2013, le *FDA* (Food and Drug Administration) a approuvé uniquement 27 nouveaux produits, tous appartenant à de très grosses firmes pharmaceutiques. Ça montre la difficulté rencontrée pour préparer de nouveaux médicaments. Cette difficulté est liée étroitement à l'aspect financier de l'opération.

Réduire le coût est devenue, donc, un challenge important dans la recherche de nouveaux médicaments. Ainsi, on assiste depuis quelques temps, à l'insertion des méthodes théoriques dans le processus de conception. Ils permettent à l'expérimentaliste de choisir les chemins les plus favorables et d'en éviter les plus défavorables et beaucoup les tests inutiles.

Les méthodes quantiques et de mécanique moléculaire ainsi que la modélisation statistique sont, depuis quelques années, devenues un élément clé dans la recherche pharmaceutique.

Nous nous sommes proposer dans cette thèse, d'étudier par voie théorique une partie d'une évolution de la conception d'un médicament, déjà élaboré par voie expérimentale depuis quelques années et de voir si les conclusions théoriques pouvaient nous menés aux mêmes conclusions de l'expérience et enfin au même produit final.

Nous avons choisi, les *antihistamines – H2*, antagonistes des ulcères gastriques renfermant le groupe imidazole. La série a évolué chronologiquement du guanyl histamine vers la burimamide puis la métiamide et enfin la cimétidine. Chaque évolution est dictée par une faible activité biologique ou l'apparition d'effets indésirables ou la difficulté d'absorption. Les solutions adoptées pour remédier à ces problèmes est de modifier les géométries des molécules à principe actif. On se limitera dans cette thèse à la première étape de la conception des médicaments, les *antihistamines – H2*. Il s'agit de l'étude de la réaction de tautomérisation qui a eu lieu dans les différents composés et qui est d'une importance cruciale en chimie. Le noyau imidazole, siège de la tautomérisation, est considéré comme le groupement pharmacophore qui génère l'activité biologique en se liant au site cible.

Tous les aspects énergétiques, cinétiques et thermodynamiques ont été traités avec des méthodes de la mécanique quantique. Cette évaluation nous permettra de déterminer la stabilité des différentes espèces tautomériques.

La thèse est divisée en trois chapitres :

Le premier chapitre a été consacré dans sa première partie à l'étude des différentes étapes dans la production de nouveaux médicaments pour montrer l'implication exhaustives du volet financier qui rend difficile cette recherche et également pour montrer l'utilité de recourir à des méthodes théoriques pour

réduire le coût financier. Dans la deuxième partie de ce premier chapitre a été réservée à l'étude de la réaction de tautomérisation et son importance en chimie.

Les méthodes de modélisation moléculaires ont été traitées dans le deuxième chapitre. Une attention particulière a été réservée aux méthodes de la DFT qui ont été utilisées dans cette thèse.

Les résultats et la discussion ont été détaillés dans le troisième chapitre.

Une conclusion générale clos cette thèse.

Chapitre 1

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DE LA RÉACTION DE TAUTOMÉRISATION

1.1 Recherche pharmaceutique moderne

Le développement d'un nouveau médicament prend en moyenne 10 à 15 ans. Il nécessite la synthèse d'environ 10000 composés. Le coût global est estimé à presque 2 milliards de dollars. Fig 1.1.

On distingue quatre étapes pour la fabrication d'un médicament, qui font intervenir des spécialistes de différents domaines, la chimie, la biologie, la pharmacie, la médecine, la physique, etc. La période de réalisation diffère d'une étape à une autre. Cependant, le coût de production d'un médicament ne cesse d'augmenter d'une année à l'autre, en particulier les coûts des tests cliniques. Fig 1.2.



FIGURE 1.1 – Développement de drogue

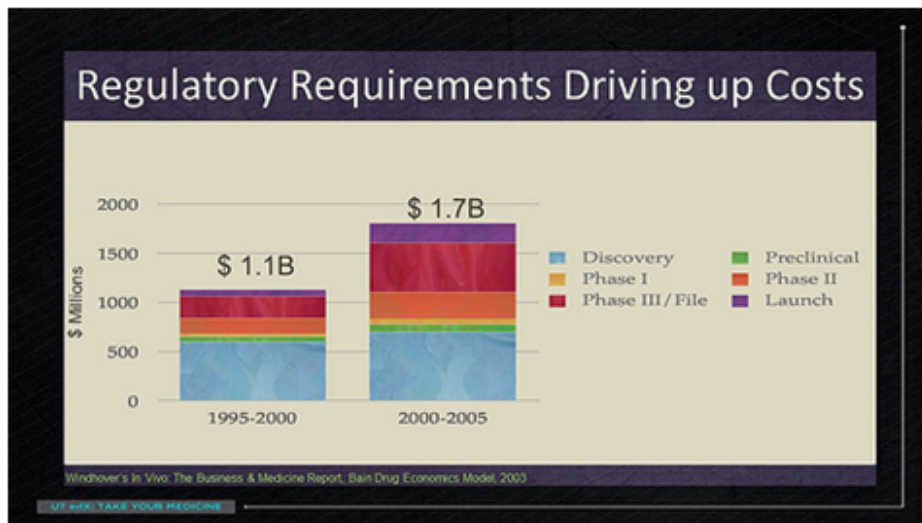


FIGURE 1.2 – Conditions de normalisation conduisant vers le haut des coûts

Etape I : C'est une étape de sélection et d'optimisation. Elle consiste à identifier et sélectionner plusieurs composés d'un échantillon initial de 5000, 10000 ou 20000 composés. Les composés sélectionnés devraient exhiber l'activité biologique utile pour le traitement de la maladie prise en charge. A ce stade, une hypothèse devrait être formulée sur l'efficacité des composés sélectionnés, et la discuter avec des spécialistes en thérapie. Ensuite, les molécules doivent être caractérisées, leurs activités biologiques vérifiées et un schéma de production à grande échelle imaginé. Enfin, des procédures d'optimisation via des méthodes théoriques sont à envisagées pour les étapes II et III afin de garantir le succès des tests expérimentaux. Le nombre de molécules sélectionnées est estimé à 250 et l'étape I, généralement dure 1 à 3 années.

Etape II : Cette deuxième étape est utilisée comme " la preuve du concept " et elle est nommée, la phase préclinique. Elles sont réalisés dans des laboratoires spécialisés et agréés à cet effet. C'est le terrain d'essai des molécules sélectionnées avant les tests robustes qui sont les tests cliniques et le lien entre ce qui se passe dans le laboratoire et la clinique. A cet effet, de grandes quantités sont nécessaires pour assurer la faisabilité de tous les tests, activité biologique et mesures des propriétés physico-chimiques des molécules. Dans cette étape, on assiste au passage du composé vers l'étape la formulation médicamenteuse, un ensemble de produits. Dans cette étape est recherchée aussi la forme la plus pratique d'administration du médicament, comprimé, inhalation, injection, etc. Enfin, en moyenne 5 molécules des 250 sont susceptibles de devenir un produit pharmaceutique et passer aux tests cliniques. Cette étape dure 5 à 7 années.

Etape III : C'est l'étape cruciale dans le chemin de fabrication de médicament. Dans cette étape sont réalisées les tests cliniques, qui sont définis comme une étude prospective comparant l'effet de la valeur de l'intervention chez les êtres humains. Différentes techniques d'interventions sont utilisées. On distingue 3 phases dans les essais cliniques :

Phase 1 : Dans cette phase, les essais sont réalisés sur des volontaires sains dans des lieux spécialisés et agréments. La toxicité ainsi que la dose maximale chez l'homme doivent être déterminées. Le suivi du devenir du médicament dans le corps humain en fonction de son mode d'administration, est étudié.

Phase 2 : Les essais de la phase II ont pour objectif de déterminer la posologie optimale du produit en terme d'efficacité et de tolérance sur une population limitée et homogènes de patients (quelques centaines). Les interactions médicamenteuses ainsi que la pharmacocinétique font parfois l'objet d'études dès cette phase.

Phase 3 : Ces essais, de plus grande envergure, sont conduits sur plusieurs milliers de patients représentatifs de la population de malades à laquelle le traitement est destiné. Il s'agit d'essais comparatifs au cours desquels le médicament en développement est comparé à un traitement efficace déjà commercialisé ou, dans certain cas, à un placebo, c'est-à-dire un traitement sans activité pharmacologique. Cette comparaison se fait, le plus souvent en double insu et avec un tirage au sort, c'est-à-dire que les traitements sont attribués de manière aléatoire sans que le patient et le médecin chargé du suivi soient informés de quelle attribution dont ils ont fait l'objet.

Etape IV : Certificat, marketing et recherche en continu. Une fois prouvé l'efficacité du médicament, des procédures administratives sont nécessaires pour obtenir le certificat de commercialisation du produit. Dans ce dossier doivent figurés tous les rapports de procédures des différents tests effectués. Les tests sur le médicament continuent même après la commercialisation du produit, ainsi des essais sont réalisés, sur un nombre de patient souvent très important (> 10000 personnes). Ils permettent d'approfondir la connaissance du médicament dans les conditions réelles d'utilisation et d'évaluer à grande échelle sa tolérance. La pharmacovigilance permet ainsi de détecter les effets indésirables très rares qui n'ont pu être mis en évidence lors des autres phases. C'est cette dernière étape qui à la base de l'amélioration de la plupart des produits pharmaceutiques. Nous illustrons dans ce qui suit l'évolution qui a eu lieu dans les médicaments à base d'antihistamine.

1.2 L'histamine et les antihistamines

Ces composés sont étroitement liés à l'ulcère gastrique. Cette maladie est définie comme une perte de substance de la paroi de l'estomac et peut atteindre les couches profondes (Sherwood 2006). Elle résulte d'un déséquilibre entre la production de l'acide par la paroi et la synthèse des facteurs protecteurs (muqueuse, bicarbonate, ...). L'histamine libérée par les cellules entérochromaffines-like *ECL* (après stimulation par la gastrine) se lie au récepteur *H2* couplés à une protéine *Gs* des cellules pariétales [1]. La cascade de réaction qui s'en suit et se termine par la phosphorylation de la pompe à protons [3] [4], qui diffuse alors des H^+ dans la lumière de l'estomac[1]. Les antihistamines sont des médicaments qui inhibent l'action de l'histamine par soit bloquer son attachement au récepteur d'histamine ou inhibé l'activité enzymatique de "l'histidine décarboxylase" qui catalyse la transformation de l'histidine en histamine[5]. Il existe un nombre assez important des composés antihistamine mais ils présentent tous, la particularité d'avoir un cycle imidazole (cimétidine), un noyau furane (ranitidine) et un noyau tétrazole (famotidine et nizatidine).

Dans ce thèse nous allons nous intéressé uniquement sur les composés comportant le noyau imidazole et que la cimétidine représente l'ultime composé de cette famille.[6]

Au début des années 1960, Black et ses collaborateurs ont envisagé une nouvelle classe de récepteur d'histamine, inconnue à cette époque, le guanyl-histamine Fig. 3. Mais malheureusement il présentait de faibles propriétés antagonistes.

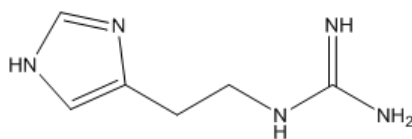


FIGURE 1.3 – Structure de guanyl-histamine

Il a été constaté que l'allongement de la chaîne augmentait clairement l'activité antagoniste-H₂. Se basant sur le guanyl-histamine, Il a, alors, testé plusieurs molécules ayant des longueurs de chaîne carbonée différentes. L'activité biologique a été améliorée mais pas d'une manière conséquente. Une meilleure activité biologique a été obtenue en remplaçant le groupement guanidine par un thiourée neutre (Burimamide). Bien que ce composé soit très actif il a été très vite retiré des marchés à cause de sa faible disponibilité par voie orale. Puis il s'est avéré que l'addition d'un groupe méthyle sur le noyau imidazole suivi d'addition d'un atome de soufre sur la chaîne carbonée ont conduit à un composé plus active et moins ionisés, deux propriétés qui ont amélioré sensiblement l'absorption par voie orale. Le dérivé obtenu est nommé la métiamide, il est plus actif et aussi 10 fois plus efficace que la burimamide. Toutefois, la métiamide à cause de son groupe thio-urée, est entachée d'effets secondaires (nephrotoxicity, egranulorytosis, ...) ce qui a limitait son utilisation clinique. Le remplacement du groupe thio-urée par un group isostérique ayant le même pK_a (N-cyanoguanine) a conduit à la cimétidine qui est devenu un médicament de choix dans le traitement de l'ulcère gastrique.

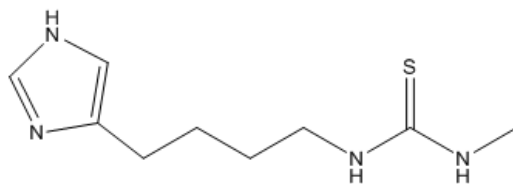


FIGURE 1.4 – Structure de burimamide

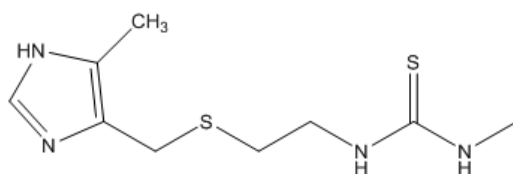


FIGURE 1.5 – Structure de métiamide

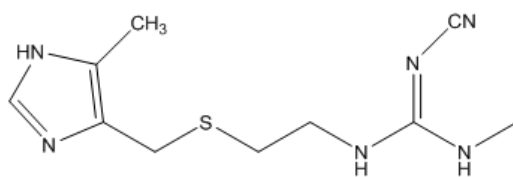


FIGURE 1.6 – Structure de cimétidine

Dans les années 2000, il s'est avéré que le noyau imidazole présent dans l'histamine et les antihistamines n'était pas vraiment indispensable à l'activité antagoniste H₂. Ainsi, la ranitidine qui possède un noyau furane est apparue même plus active que la cimétidine, et puis la famotidine et la roxatidine ont déclassé la ranitidine.

Après cette introduction sur les médicaments, nous pouvons relevés les points importants suivants :

- ✓ Le coût de production d'un médicament devient de plus en plus exorbitant.

- ✓ La durée de production est très longue.

D'où la nécessité d'associer les méthodes numériques sophistiquées de la modélisation moléculaire dans le processus de fabrication des médicaments. L'objectif donc de notre travail, est d'insérer les méthodes de calculs dans un processus de fabrication des antihistamines déjà élaborer par des méthodes purement expérimentales, et d'examiner si les méthodes de calculs aurait fait les mêmes conclusions que les expérimentalistes. Nous devrions tout d'abord donnée quelques définitions de phénomènes que nous avons traités dans cette thèse.

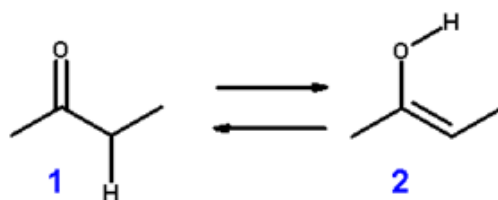


FIGURE 1.7 – l'équilibre céto-énolique

1.3 La réaction de tautomérisation

1.3.1 Introduction

La réaction de tautomérisation est l'interconversion d'un isomère vers un autre, accompagnée d'une migration d'un atome d'hydrogène d'un site d'une molécule vers un autre. Elle implique des molécules neutres, cationiques et anioniques. Egaleme nt, la migration d'un groupe d'atome est considérée comme une réaction de tautomérisation. C'est une réaction équilibrée avec une énergie d'interconversion relativement basse, en dessous de 20 kcal/mol. L'équilibre céto-énol (Fig 1.7) est probablement l'exemple le plus connu de la tautomérisation.

La stabilité relative des tautomères peut être évaluée à partir de la différence des énergies de liaison des différentes formes tautomères. Ainsi, la forme céto est l'isomère le plus stable de l'équilibre acétaldehyde \rightleftharpoons alcool vinylique de 18 kcal/mol. La composition de l'équilibre tautomérique a été abondamment étudiée, en particulier, les systèmes à activité biologique, car il est impératif de connaître la forme bioactive.

La paire de tautomères sont parfois séparables à cause de la lenteur de l'interconversion, en revanche si elle est rapide la séparation devient difficile et ce qui rend impossible la mesure des propriétés physico-chimiques individuelles ;

à l'exception des observations spectroscopiques. L'équilibre tautomérique est profondément dépendant des conditions thermodynamiques et cinétiques de la réaction. La constante diélectrique du milieu, la température et l'aptitude du solvant à établir des liaisons d'hydrogène influent aussi dans la composition des formes tautomériques.

1.3.2 Importance de la tautomérisation

L'importance de la tautomérisation est illustrée d'une manière dramatique par le tautomère imine de l'adénine. Avec le DNA, l'adénine est associée à la thymine normalement, et la forme imino est associée donc à la cytosine et provoqué ainsi une erreur de lecture ce qui mène à la mutation et en conséquence au changement de la séquence des bases de l'ADN et donc à la variation génétique qui est la base de l'évolution.

Il apparait clairement, qu'il est important d'avoir le maximum d'information sur l'équilibre tautomérique, les propriétés physico-chimique de chaque forme séparément et évalué aussi leurs rôles individuellement dans l'activité biologique. Comme nous l'avons mentionnées ci-dessus, la composition des tautomères dépend énormément des conditions cinétiques et thermodynamiques de l'équilibre. Nous allons dans ce qui suit donné plus d'informations sur ces conditions.

Tautomères de Adénine: A-T à A-C

Mutation de C à T

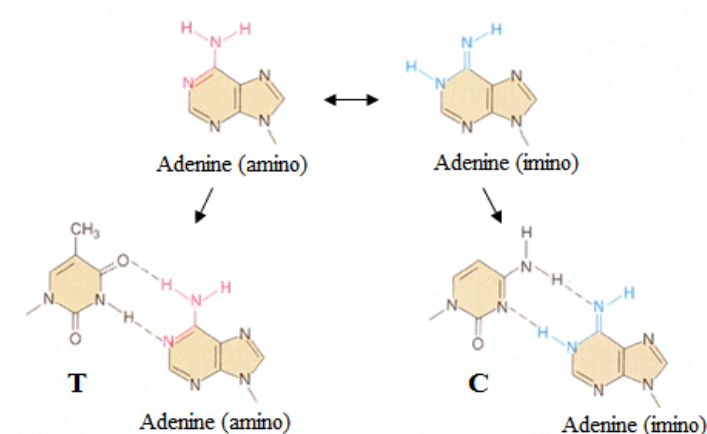


FIGURE 1.8 – Représentation de la mutation des bases de l'ADN

1.3.3 Contrôle thermodynamique et cinétique

La maîtrise de la sélectivité est une des qualifications dont le chimiste on a besoin. L'équilibre tautomérique peut être considéré comme réaction chimique impliquant un transfert de proton entre un atome vers un autre. On dira que la réaction est sous contrôle thermodynamique si la formation du produit le stable est favorisée.

Le produit thermodynamique devrait être le produit qui suivra le chemin le plus bas énergétiquement dans le schéma des coordonnées internes de réaction (généralement après un long temps). Le produit obtenu est le plus stable. La réaction est sous contrôle cinétique quand le produit majoritaire est le plus rapidement obtenu (schéma menant à l'énergie d'activation la plus faible). Il peut ne pas être le plus stable.

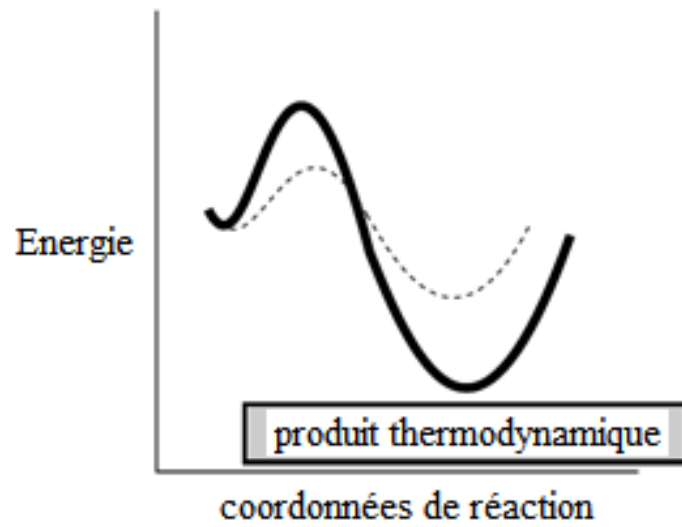


FIGURE 1.9 – Contrôle thermodynamique

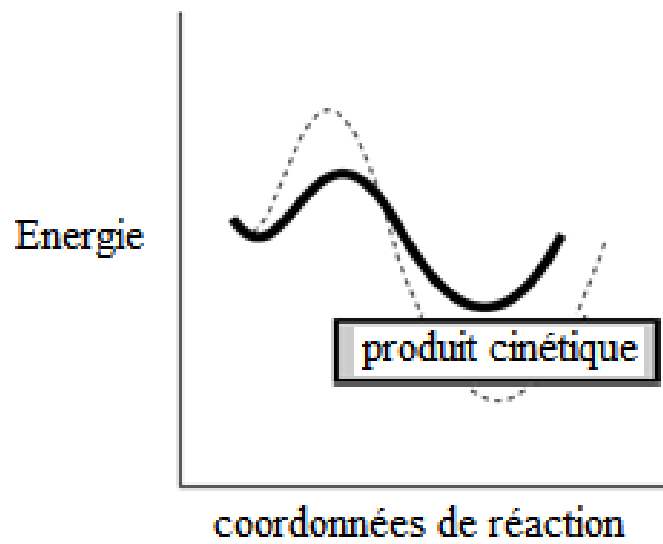


FIGURE 1.10 – Contrôle cinétique

Le milieu

L'influence de la polarité du milieu peut être significative puisque le milieu biologique peut être aqueux (sang ou plasma) ou un milieu non protique comme une membrane cellulaire ou un centre de réaction enzymatique. En pratique, la règle est toujours qu'un solvant polaire favorise la formation du tautomère le plus polaire.

La température

La composition de l'équilibre tautomérique est également influencée par la température. La règle est que les grandes températures favorisent les tautomères les moins stables, puisque,

$$\mathbf{K} = \exp \frac{-\Delta\mathbf{G}^0}{\mathbf{RT}} \quad (1.1)$$

Or, dans les systèmes biologiques les différences de température sont faibles ce qui conduit à rendre les effets de la température sur l'équilibre tautomérique moins pertinent dans la chimie des médicaments.

Chapitre 2

ASPECTS THEORIQUES DE LA MODELISATION MOLECULAIRE

2.1 Introduction

Les méthodes de la modélisation moléculaire, fondées sur la mécanique quantique ou sur la mécanique moléculaire ont trouvé un grand succès ces dernières années. Grâce auxquelles, il est devenu possible de calculer avec précision les propriétés physico-chimiques des molécules organiques et de proposer des modèles géométriques aux structures moléculaires parfois inaccessibles par voie expérimentale [7]. Ces méthodes théoriques offrent particulièrement la possibilité d'intégrer les effets de solvant qui sont d'une grande importance en chimie. Egalement, les macros systèmes constitués de milliers d'atomes, tel que l'ADN, les enzymes et les polymères peuvent être étudiés avec précision en associant plusieurs méthodes (méthodes hybrides). Via ces méthodes nous pouvons accéder aussi aux interactions interatomiques responsables de la stabilité ou l'instabilité des molécules et des systèmes moléculaires.

Nous décrivons dans ce chapitre les différentes méthodes quantiques utilisées dans ce travail.

Les systèmes moléculaires peuvent être décrits théoriquement avec la mécanique moléculaire, la mécanique quantique ou les deux en même temps [8][9] [10] en utilisant souvent des calculs d'énergie (single point), des optimisations, des calculs de dynamique moléculaire ou des simulations de type Monté Carlo.

2.2 Mécanique moléculaire

En mécanique moléculaire on calcul l'énergie des atomes et non des électrons en utilisant les lois de la mécanique classique. Le modèle moléculaire imagé est donc constitué de noyaux sphériques chargés (les atomes) reliés par des ressorts représentant les liaisons. Les différentes interactions présentent dans une structure moléculaire sont décrites avec des fonctions analytiques simples [11]. Ci-dessous est représentée une forme générale de la fonction analytique de l'énergie

$$\mathbf{E}_{\text{tot}} = \mathbf{E}(\text{liante}) + \mathbf{E}(\text{non liante}) \quad (2.1)$$

$$\mathbf{E}(\text{liante}) = \sum_{\mathbf{i}} \mathbf{E}(\text{liaison}) + \sum_{\mathbf{j}} \mathbf{E}(\text{angle}) + \sum_{\mathbf{k}} \mathbf{E}(\text{torsion}) + \sum_{\mathbf{l}} \mathbf{E}(\text{angle impropre}) \quad (2.2)$$

$$\mathbf{E}(\text{non liante}) = \sum_{\mathbf{m}} \mathbf{E}(\text{électrostatique}) + \sum_{\mathbf{n}} \mathbf{E}(\text{Vander Waals}) \quad (2.3)$$

L'équation (2.1) décrit l'énergie de la molécule en mécanique moléculaire comme la somme des contributions des interactions liantes (entre atomes liés) et non liantes (entre atomes non liés). Les interactions liantes sont les énergies de liaison, d'angle de torsion et des angles impropres (2.2). Elles représentent l'énergie nécessaire à maintenir deux, trois ou quatre atomes en équilibre. Cependant, l'interaction non liante est formée uniquement par la somme des interactions électrostatiques et de van der Waals (2.3). La force électrostatique implique l'interaction d'atomes chargés espacés par trois liaisons, en revanche, les forces de van der Waals sont dues aux interactions de charges induites sur des atomes espacés par trois liaisons.

2.3 Dynamique moléculaire

La simulation de dynamique moléculaire a pour objectif l'étude du comportement d'un système en fonction du temps. Elle repose, soit sur les lois de la mécanique newtonienne "dynamique moléculaire classique" ou sur les lois de la mécanique quantique "dynamique moléculaire *abinitio*". Le principe est d'obtenir depuis les forces (potentiels) d'interaction entre les particules, les accélérations puis les vitesses et les positions.

2.4 La chimie quantique

La chimie quantique est basée sur l'équation de Schrödinger [12]. Sa forme pour les états stationnaires est de la forme :

$$\mathbf{H}\psi = \mathbf{E}\psi \tag{2.4}$$

Où ψ décrit la fonction d'onde du système, H est l'opérateur associé à l'énergie (l'hamiltonien) et E l'énergie du système. La résolution analytique exacte de cette équation n'est possible que pour quelque cas, tels que l'atome d'hydrogène et les hydrogénoïdes. Pour des systèmes de taille plus importante, on a recours à plusieurs approximations dont on peut citer notamment les deux plus importantes qu'on trouve dans toutes les méthodes quantiques :

- ✓ Approximation de Born-Oppenheimer
- ✓ Approximation de la combinaison linéaire des orbitales atomiques (LCAO)

2.4.1 Approximation de Born-Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer [13] consiste à séparer les mouvements des électrons de ceux des noyaux. Cette approximation repose sur le fait que la masse du noyau est relativement élevée par rapport à celle de l'électron (~ 2000 fois). De ce fait, la fonction d'onde totale de la molécule peut désormais se mettre sous la forme de produit de la fonction d'onde électronique et la fonction d'onde nucléaire :

$$\psi(\mathbf{noyaux}, \text{électrons}) = \psi(\mathbf{noyaux})\psi(\text{électrons}) \quad (2.5)$$

2.4.2 Approximation LCAO

Elle représente l'approche la plus utilisée dans les calculs de chimie quantique. Elle permet d'approximer la fonction d'onde moléculaire en une combinaison linéaire des orbitales atomiques prises individuellement [14]. Ainsi, pour une fonction d'onde moléculaire ψ , elle peut être écrite en fonction des n orbitales Φ_i des atomes que comporte la molécule :

$$\psi = \sum_{i=1}^n C_i \Phi_i \quad (2.6)$$

2.5 Les méthodes quantiques

Les méthodes quantiques peuvent être divisées en différentes familles selon l'approximation adoptée :

- Méthodes Hartree-Fock
- Méthodes post Hartree-Fock
- Méthodes de la DFT

2.5.1 Méthode Hartree-Fock

La méthode de Hartree-Fock (HF) [15] permet une résolution approchée de l'équation de Schrödinger sur la base du principe variationnel [16] appliqué à une fonction d'onde construite sous la forme du déterminant de Slater [17].

$$\psi_{\text{HF}} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \dots & \dots & \phi_n(1) \\ \phi_1(2) & \phi_2(2) & \dots & \dots & \phi_n(2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \phi_1(n) & \phi_2(n) & \dots & \dots & \phi_n(n) \end{vmatrix} \quad (2.7)$$

Où les ϕ_i (i) représentent les spin-orbitales qui sont les solutions des équations de Hartree-Fock données par :

$$\mathbf{F}\phi_i(\mathbf{i}) = \mathbf{E}\phi_i(\mathbf{i}) \quad (2.8)$$

où F est l'opérateur de Hartree-Fock. La résolution de cette équation se fait d'une manière itérative. L'opérateur de Fock est mis à jours à chaque

itération en fonction des spinorbitales calculées à l'itération précédente. Le calcul est considéré comme terminé lorsqu'une convergence jugée suffisante (sur l'énergie, la fonction d'onde,...) est atteinte. Cette méthode itérative est connue sous le nom de méthode du champ auto-cohérent (SCF) [18]. Toutefois, la méthode Hartree-Fock souffre d'un inconvénient majeur : dès lors que la répulsion électronique est moyennée, une partie de la corrélation électronique est négligée [19].

Pour les besoins des chimistes qui parfois n'ont pas besoin de résultats très précis, des méthodes semi empirique ont été créées à partir de la méthode Hartree-Fock. Elles se basent sur la réduction du nombre des intégrales bi électronique qui sont, dans les méthodes Hartree-Fock, très difficile à évaluer et qui conduisent à un coût computationnel élevé.

L'approximation semi empirique consiste à remplacer ou à négliger quelques intégrales bi électroniques (partiellement ou totalement) et remplacer certaines d'eux par des paramètres expérimentaux ou par des valeurs issues de calcul *ab initio* [20]. Ces méthodes ne peuvent en aucun cas prétendre à être un outil de la physique moléculaire mais ils présentent un avantage fort intéressant dans l'expression de l'énergie qui comporte des paramètres expérimentaux qui prennent en compte la corrélation électronique.

2.5.2 Méthode post Hartree-Fock [21]

Les énergies obtenues avec l'approche Hartree-Fock, quelques soit la base utilisée, ne sont pas très satisfaisantes en particulier dans les réactions chimiques, car l'énergie de corrélation, définie comme la différence entre l'énergie exacte et l'énergie Hartree-Fock, n'est pas prise en considération. Cette in-

suffisance est due essentiellement à :

- la représentation de la fonction d'onde avec un seul déterminant de Slater (pas trop correct).

- la répulsion électronique est représentée comme un champ moyen ressenti par un électron en présence des autres électrons au lieu d'interactions instantanées entre un électron et les autres.

Malgré sa faible valeur, quelques pour cent de l'énergie totale, elle est importante essentiellement pour des phénomènes ayant le même ordre de grandeur énergétique tel que les réactions chimiques.

Plusieurs méthodes sont employées pour prendre en compte la corrélation électronique.

Méthode d'interaction de configuration (CI)[22] [23]

La fonction d'onde est décrite comme une combinaison linéaire de déterminant de Slater représentant l'état fondamentale et les différents états excités obtenus en excitant un électron des orbitales occupées vers des orbitales virtuelles :

$$\Psi = \sum_{\mathbf{K}} C_{\mathbf{K}} \Phi_{\mathbf{K}} \quad (2.9)$$

L'application du principe variationnel permet la détermination des coefficients $C_{\mathbf{K}}$ et de l'énergie E du système. Si la base est complète, l'énergie obtenue est l'énergie exacte du système. Dans la pratique, le nombre de déterminant étant limité, l'énergie obtenue reste supérieure à l'énergie exacte du système. Il existe une variété de méthode selon le type d'excitation, SDCI, SDTCI et SDTQCI (S : simple excitation, D : double excitations, T : triple

excitation et Q : quadruple excitations) [24].

Méthodes multiconfiguration SCF (MCSCF)

La fonction utilisée est analogue à celle utilisée en CI. On optimise dans cette méthode les coefficients présents dans la fonction Ψ mais également les coefficients présents dans les orbitales moléculaires.

La méthode la plus utilisée est celle de CASSCF (complete active space SCF) où les orbitales moléculaires sont divisées en deux catégories, actives et inactives.

Méthode MRCI (multiréférence CI)

Il s'agit d'une combinaison des méthodes MCSCF et CI. La fonction d'onde est obtenue avec la méthode MCSCF puis un calcul CI est effectué pour prendre en considération les effets des excitations.

Méthodes Moller-Pollett (MPn)

Les méthodes HF reposent sur le principe variationnel, en revanche les méthodes Moller-Pollett s'appuient sur la théorie de perturbation [25]. Dans cette théorie, l'hamiltonien total est séparé en deux termes. Une partie comportant les fonctions propres et les valeurs propres du déterminant Hartree-Fock, et une partie perturbée de différents ordres au moyen de la théorie de perturbation.

Les méthodes les plus utilisées sont MP2 (ordre 2) et MP4 (ordre 4) [24].

$$\mathbf{H}^0 = \sum_{i=1}^N \mathbf{F}(i) \quad (2.10)$$

$$\mathbf{V} = \mathbf{H} - \mathbf{H}^0 \quad (2.11)$$

2.5.3 La théorie de la fonctionnelle de la densité

L'idée principale de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) repose sur le fait que la densité électronique de l'état fondamental du système détermine entièrement les valeurs moyennes des observables. Elle est devenue un outil incontournable dans le calcul des propriétés moléculaires en raison surtout de l'excellent rapport coût-précision. La DFT trouve ses origines dans le modèle de Thomas et Fermi [26] [27] en 1920 , néanmoins le formalisme théorique a été établi un peu plus tard par Hohenberg, Kohn et Sham en 1964 [28] [29] [30].

On sait que l'équation de Schrödinger fournit une voie pour calculer l'énergie une fois l'hamiltonien défini. L'énergie est donc fonctionnelle de l'hamiltonien $E[H]$. Or, l'hamiltonien est lui-même fonction du nombre des électrons (N), des positions R_A (coordonnées) des noyaux et des charges des noyaux (Z_A), en conséquence, l'énergie est fonction de ces trois variables $E = (N, R_A, Z_A)$.

Il est connu que ces trois variables peuvent être déterminé de la densité électronique $[\rho(r)]$ ce qui permet, donc, d'écrire l'énergie comme une fonctionnelle de la densité, $E[\rho(r)]$.

La fonctionnelle de la densité d'énergie $E[\rho(r)]$ possède 03 propriétés importantes :

1. Elle est unique, signifiant l'impossibilité d'avoir la même énergie pour des densités différentes.

$$\mathbf{E}[\rho_1] \neq \mathbf{E}[\rho_2] \text{ si } \rho_1 \neq \rho_2 \quad (2.12)$$

Cette propriété est importante car elle implique qu'une densité exacte nous fournira une énergie exacte.

$$\mathbf{E}_{\text{exact}} = \mathbf{E}[\rho_{\text{exact}}] \quad (2.13)$$

2. Elle obéit au principe variationnel [16]

$$\mathbf{E}_{\text{exact}} \geq \mathbf{E}[\rho_{\text{exact}}] \quad (2.14)$$

3. Elle peut être obtenue via une fonctionnelle à un seul électron

$$\mathbf{E}[\rho(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{V}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.15)$$

Où

$$\mathbf{V}(\mathbf{r}) = \frac{\partial \mathbf{E}[\rho(\mathbf{r})]}{\partial \rho(\mathbf{r})} \quad (2.16)$$

L'ensemble fournira une voie facile pour trouver l'énergie exacte. Puisque $\mathbf{V}(\mathbf{r})$ est fonction d'un seul électron, cela signifie que l'énergie exacte peut être exprimé en fonction d'orbitales.

$$\mathbf{E}[\rho(\mathbf{r})] = \sum_{i=1}^N \langle \phi_i(\mathbf{r}) | \mathbf{V}(\mathbf{r}) | \phi_i(\mathbf{r}) \rangle \quad (2.17)$$

Les orbitales choisit doivent satisfaire les exigences d'orthonormalité et celle du maximum de double occupation.

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \langle \phi_i(\mathbf{r}) | \phi_i(\mathbf{r}) \rangle \quad (2.18)$$

Nous savons comment trouver de telles orbitales qui correspondent au maximum d'énergie, nommé la procédure SCF, à l'exception ici, que l'opérateur de Fock diffère légèrement.

$$\mathbf{F}^{\text{KS}} \Phi_i^{\text{KS}} = \varepsilon_i^{\text{KS}} \Phi_i^{\text{KS}} \quad (2.19)$$

Cette procédure est connue sous le nom de SCF de Kohn-Sham (KS), et fonctionne comme une procédure RHF-SCF, c'est-à-dire que les orbitales Kohn-Sham sont représentées avec des bases usuels, et le coût computationnel est en principe le même que RHF. Cependant, les orbitales de Kohn-Sham conduiraient à la densité exacte, et l'énergie convergée serait donc l'énergie exacte. Mais malheureusement, la fonctionnelle en DFT n'est pas connue. L'approche la plus courante pour la deviner, est de réécrire les équations à la base et essayer d'extraire les termes d'échange et de corrélation.

Premièrement nous écrivons l'expression de l'énergie en termes d'énergie cinétique, énergie attraction noyau-électron et une énergie de répulsion électron-électron [31].

$$\mathbf{E}[\rho] = \mathbf{T}[\rho] + \mathbf{V}_{\text{eN}}[\rho] + \mathbf{E}_{\text{ee}}[\rho] \quad (2.20)$$

Les énergies d'attraction électron-noyau et de répulsion électron-électron en fonction de la densité sont connues, en revanche l'énergie cinétique n'est pas correctement connue.

Ainsi, l'expression de l'énergie est réécrite en un ensemble de termes connus et un terme inconnu.

$$\begin{aligned} \mathbf{E}[\rho] = & \sum_{\mathbf{i}} \langle \Phi_{\mathbf{i}} | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \Phi_{\mathbf{i}} \rangle - \sum_{\mathbf{i}} \langle \Phi_{\mathbf{i}} | \sum_{\mathbf{A}} \mathbf{Z}_{\mathbf{A}} \mathbf{R}_{\mathbf{1A}}^{-1} | \Phi_{\mathbf{i}} \rangle \\ & + \frac{1}{2} \langle \Phi_{\mathbf{i}} \Phi_{\mathbf{i}} | \Phi_{\mathbf{j}} \Phi_{\mathbf{j}} \rangle + \mathbf{T}[\rho] - \mathbf{T}_{\mathbf{S}} + \mathbf{V}_{\text{ee}}[\rho] - \mathbf{J}[\rho] \end{aligned} \quad (2.21)$$

Où

$$\mathbf{E}_{\text{XC}} = \mathbf{T}[\rho] - \mathbf{T}_{\mathbf{S}} + \mathbf{V}_{\text{ee}}[\rho] - \mathbf{J}[\rho] \quad (2.22)$$

Ainsi l'opérateur de Kohn-Sham est donc donné par

$$\mathbf{F} = -\frac{1}{2} \nabla^2 - \sum_{\mathbf{A}} \mathbf{Z}_{\mathbf{A}} \mathbf{R}_{\mathbf{1A}}^{-1} + \frac{1}{2} \int \rho(\mathbf{r}_2) \frac{1}{\mathbf{r}_{12}} \mathbf{d}\mathbf{r}_2 + \mathbf{V}_{\text{XC}}(\mathbf{r}) \quad (2.23)$$

Où

$$\mathbf{V}_{\text{XC}}(\mathbf{r}) = \frac{\partial \mathbf{E}_{\text{XC}}[\rho(\mathbf{r})]}{\partial \rho(\mathbf{r})} \quad (2.24)$$

Pour simplifier le traitement de la fonctionnelle inconnue, une approximation est utilisée, qui consiste à la décomposer en une somme d'un terme d'échange et un autre de corrélation.

$$\mathbf{V}_{\text{XC}}(\mathbf{r}) = \mathbf{V}_{\text{X}}(\mathbf{r}) + \mathbf{V}_{\text{C}}(\mathbf{r}) \quad (2.25)$$

La performance de la DFT repose principalement sur le degré d'approximation de la fonctionnelle d'échange-corrélation $E_{\text{XC}}[\rho]$. Trouver une meilleure approximation est l'un des objectifs primordiaux en DFT. A cet effet plusieurs approximations ont été développées s'étalant de l'approximation la plus simple, la LDA, jusqu'à la toute nouvelle "méta-GGA".

L'approximation de la densité locale (LDA)

Cette approche, inspirée du modèle du gaz uniforme d'électrons, est la plus simple pour exprimer l'énergie d'échange-corrélation. Cette approximation est basée sur l'hypothèse que la densité électronique est localement uniforme. La fonctionnelle d'échange-corrélation est de la forme :

$$\mathbf{E}_{\mathbf{XC}}^{\text{LDA}}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})\varepsilon_{\mathbf{XC}}\mathbf{d}\mathbf{r} \quad (2.26)$$

Où ε_{XC} est l'énergie d'échange-corrélation pour une particule d'un gaz uniforme d'électron.

En LDA, l'espace est divisé en petits éléments de volume dr^3 , où la densité électronique est considérée comme constante à l'intérieure de chaque élément de volume.

Comme nous l'avons indiqué précédemment, l'énergie d'échange et de corrélation ε_{XC} est divisée en deux parties, l'une pour l'échange et la deuxième pour la corrélation.

$$\varepsilon_{\mathbf{XC}}(\mathbf{r}) = \varepsilon_{\mathbf{X}}(\mathbf{r}) + \varepsilon_{\mathbf{C}}(\mathbf{r}) \quad (2.27)$$

En supposant que la densité est la même partout, il a été démontré que l'énergie d'échange ε_X pour un gaz uniforme est égale à :

$$\varepsilon_{\mathbf{X}} = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{\frac{1}{3}} \rho^{\frac{1}{3}}(\mathbf{r}) \quad (2.28)$$

Cependant Becke en 1988, a procédé à une correction de la fonctionnelle d'échange LDA [33].

$$\mathbf{E}_{\text{Becke88}}^{\mathbf{X}} = \mathbf{E}_{\text{LDA}}^{\mathbf{X}} - \beta\rho^{\frac{4}{3}} \int \frac{\mathbf{X}_2}{\mathbf{1} + \mathbf{6}\gamma\mathbf{x}\sinh^{-1}\mathbf{x}} \quad (2.29)$$

Avec

$$\mathbf{x} = \frac{|\rho \nabla|}{\rho^{\frac{4}{3}}} \quad (2.30)$$

γ , paramètre choisi égale à 0.0042 *u.a*

Les chimistes se sont vite rendus compte que les fonctionnelles basées sur l'approche LDA possédaient beaucoup de défauts. Deux stratégies ont été adoptées pour les améliorer.

La stratégie de Becke qui consiste à l'élaboration de fonctionnelles mathématiques ajustées avec des paramètres expérimentaux, néanmoins avec le risque d'une applicabilité réservée uniquement aux modèles dont sont issus les données expérimentales. En revanche la stratégie de Perdew est axée sur des exigences purement théoriques, avec cette fois-ci le risque de l'éloignement de la réalité chimique.

Pour l'énergie de corrélation c'est un peu plus compliqué. Ainsi, pour un simple système il est difficile de trouver une similaire approximation. Toutefois, la fonctionnelle suivante a été proposée par Vosko, Wilk et Neusair (VWN)[32].

Heureusement, les deux approches sont compatibles et souvent leur mélange donnait de meilleurs résultats.

Pour l'énergie de corrélation c'est un peu plus compliqué. Ainsi, pour un simple système il est difficile de trouver une similaire approximation. Toutefois, la fonctionnelle suivante a été proposée par Vosko, Wilk and Neusair (VWN) [32].

$$\begin{aligned} E_C^{\text{LDA}} = & \left[\ln \frac{x^2}{X(x)} + \frac{2b}{Q} \tan^{-1} \left(\frac{Q}{2x+b} \right) - \left(\frac{bx_0}{Xx_0} \left(\ln \frac{x-x_0^2}{Xx_0} \right. \right. \right. \\ & \left. \left. \left. + \frac{2(b-2x_0)}{Q} \tan^{-1} \frac{Q}{2x-b} \right) \right) \right] \end{aligned} \quad (2.31)$$

Où

$$x = \left(\frac{3}{4\pi\rho} \right)^{\frac{2}{3}} \quad (2.32)$$

$$X(x) = x^2 + bx + c \quad (2.33)$$

et

$$Q = \sqrt{4c - b^2} \quad (2.34)$$

Et A, x_0, b et c sont des paramètres où leurs valeurs sont obtenues avec un ajustement de simulation numérique d'un gaz uniforme d'électron.

Approximation du gradient généralisé (GGA)

L'approximation de l'uniformité de la densité électronique est très grossière car en réalité celle-ci n'est pas uniquement uniforme mais peut varier rapidement dans l'espace. Cette inhomogénéité de la densité électronique est prise en compte dans l'approximation GGA. Ainsi, la fonctionnelle GGA dépend non seulement de la densité mais également de son gradient.

$$E_{XC}^{\text{GGA}} = \int f(\rho, \nabla\rho) d\mathbf{r} \quad (2.35)$$

Cette approche a amélioré très sensiblement la performance de la méthode DFT.

La séparation des fonctionnelles d'échange et de corrélation est conservée dans l'approximation GGA. La partie d'échange est en générale la fonctionnelle de Becke proposée en 1988 [33] et la partie corrélation est celle de Lee, Yang et Parr (LYP)[34] ou celle de Perdew-Wang proposée en 1991 (PW91) [64] ou encore celle de Perdew, Burke et Ernzenhorf (PBE) [35] [36] . Ces fonctionnelles présentent la particularité de bien décrire les liaisons d'hydrogène mais pas les interactions de van der Waals.

Toujours dans le but de trouver la fonctionnelle standard, une nouvelle classe de fonctionnelles, basée sur l'approximation GGA et incluant le laplacien de la densité électronique et la densité d'énergie cinétique T (obtenue à partir des orbitales de Kohn-Sham), ont été développées. Ces fonctionnelles sont nommées méta-GGA.

$$\mathbf{T}(\mathbf{r}) = \frac{1}{2} \sum_{\mathbf{t}=1}^{\mathbf{N}} |\nabla \mathbf{X}(\mathbf{r})|^2 \quad (2.36)$$

$$\mathbf{E}_{\mathbf{XC}}^{\text{méta-GGA}} = \int f(\rho, \nabla \rho, \sigma \rho, \mathbf{t}) \mathbf{d}\mathbf{r} \quad (2.37)$$

Parmi les fonctionnelles les plus répandus, on peut citer :

B95, KCIS, TPSSetVSXC.

2.6 Les fonctionnelles hybrides

Les fonctionnelles hybrides ont été développés par Axel Becke en 1993 [37]. L'approche est basée sur l'addition d'une partie d'échange issue de la théorie Hartree-Fock, nommée énergie d'échange exacte, à l'énergie d'échange DFT. A titre d'exemple, la fonctionnelle BLYP a été transformé en B3LYP en ajoutant une fraction d'échange exacte

$$\mathbf{E}_{\text{XC}}^{\text{B3LYP}} = (1 - a)\mathbf{E}_{\text{X}}^{\text{LDA}} + a\mathbf{E}_{\text{X}}^{\text{HF}} + b\Delta\mathbf{E}_{\text{X}}^{\text{B}} + (1 - c)\mathbf{E}_{\text{C}}^{\text{LDA}} + c\mathbf{E}_{\text{C}}^{\text{LYP}} \quad (2.38)$$

$a = 0.20$, $b = 0.72$ et $c = 0.81$, sont des paramètres ajustés expérimentalement par rapport à l'énergie d'atomisation, potentiels d'ionisation, affinité protonique et les énergies d'un ensemble de molécules. Malgré qu'un nombre assez important de fonctionnelles ont été développées, la *B3LYP* reste la plus utilisée malgré qu'elle a été proposée en 1993 .

2.6.1 Les fonctionnelles hybrides avec des corrections à longues distances "long-range corrected functionals-LC"

Les effets de corrélation à grandes distances, dites de London, sont ignorés par toutes les méthodes décrites précédemment. Ces interactions spécifiques liées à la distance sont prises en compte par les nouvelles fonctionnelles hybrides LC. Cette tâche est réalisée au moyen d'un opérateur de partition. Le paramètre ω régie les partitions des distances inter électronique. Une partition pour les grandes distances traitées avec un échange exacte (HF) et une seconde partition pour les courtes distances traitées avec un échange *DFT*.

Cette approche a trouvé un grand succès en raison de l'exactitude des résultats obtenus sur les systèmes chimiques et également à cause du coût computationnel assez réduit, par rapport aux autres fonctionnelles. Le schéma LC est de la forme suivante :

$$\mathbf{E}_{\text{XC}}^{\text{LC-DFT}} = \mathbf{E}_{\text{X}}^{\text{LR-HF}} + \mathbf{E}_{\text{X}}^{\text{SR-DFT}} + \mathbf{E}_{\text{C}}^{\text{DFT}} \quad (2.39)$$

Chai a proposé la fonctionnelle suivante (ω B97) [38] :

$$\mathbf{E}_{\text{XC}}^{\omega\text{B97}} = \mathbf{E}_{\text{X}}^{\text{SR-HF}} + \mathbf{E}_{\text{X}}^{\text{SR-B97}} + \mathbf{E}_{\text{C}}^{\text{B97}} \quad (2.40)$$

Une correction supplémentaire a été adoptée par l'addition d'un nouveau échange HF à la partition courte distance.

$$\mathbf{E}_{\text{XC}}^{\text{LC}} = \mathbf{E}_{\text{X}}^{\text{LR-HF}} + C_{\text{X}}\mathbf{E}_{\text{X}}^{\text{SR-HF}} + \mathbf{E}_{\text{X}}^{\text{SR-DFT}} + \mathbf{E}_{\text{C}}^{\text{DFT}} \quad (2.41)$$

Ci-dessous le schéma de la correction adoptée par Chai qui transforma la ωB97 en ωB97X [39] :

$$\mathbf{E}_{\text{XC}}^{\omega\text{B97X}} = \mathbf{E}_{\text{X}}^{\text{LR-HF}} + C_{\text{X}}\mathbf{E}_{\text{X}}^{\text{SR-HF}} + \mathbf{E}_{\text{X}}^{\text{SR-B97}} + \mathbf{E}_{\text{C}}^{\text{B97}} \quad (2.42)$$

2.6.2 La DFT-D

La DFT ignore l'interaction de dispersion, qui comporte entre autre les interactions de van der Waals très important dans les systèmes chimiques. A l'énergie *DFT* est rajouté un terme empirique exprimant la dispersion. Le schéma de la *DFT - D* est le suivant :

$$\mathbf{E}_{\text{DFT-D}} = \mathbf{E}_{\text{KS-DFT}} + \mathbf{E}_{\text{Dispersion}} \quad (2.43)$$

Se basant sur ce schéma, Chai et al. [40] ont développés une fonctionnelle qui prend en compte cette interaction.

$$\mathbf{E}_{\omega\text{B97X-D}} = \mathbf{E}_{\omega\text{B97X}} + \mathbf{E}_{\text{Disp}} \quad (2.44)$$

L'expression de l'interaction de dispersion est la suivante :

$$\mathbf{E}_{\text{Disp}} = \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} \mathbf{f}_{\text{damp}}(\mathbf{R}_{ij}) \quad (2.45)$$

Où N est le nombre d'atomes dans le système, C_6^{ij} est le coefficient de dispersion par paire d'atomes i, j et R_{ij} est la distance interatomique. La condition de correction de dispersion zéro de courte distance et le potentiel de Van der Waals par paire d'atomes corrigée asymptotiquement ont été utilisées avec une fonction atténuante :

$$\mathbf{f}_{\text{damp}}(\mathbf{R}_{ij}) = \frac{1}{1 + a \left(\frac{R_{ij}}{R_r} \right)^{-12}} \quad (2.46)$$

Qui est réduit à 1 pour les grandes $R_{(i,j)}$ et qui disparaît rapidement à des petits $R_{(i,j)}$ pour empêcher la divergence des potentiels de Van der Waals. Ici, R_r est la somme des rayons de Van der Waals pour les paires d'atomes i et j , et l'unique paramètre non linéaire, a , contrôle la force des corrections de la dispersion.

Concernant les fonctionnelles de Minnesota (MXX), il s'agit d'une famille de fonctionnelle d'énergie qui approximent l'énergie d'échange-corrélation. Elles sont développées par le groupe de Truhlar de l'université de Minnesota et qui ont surclassées la $B3LYP$ dans quelques exemples. On peut citer les versions, $M05$ [41], $M06$ [42], $M08$ [43] et $M11$ [44].

Elles sont considérées de troisième génération, de type méta-GGA avec un pourcentage considérable d'échange exacte. A titre d'exemple, la fonctionnelle $M06-2X$ [45] est une fonctionnelle avec une double quantité d'échange Hartree-Fock ($2X = 2 \times 27\%$) trop supérieur à celui utilisé en $B3LYP$ qui ne dépasse pas les 20%.

2.7 Effet du solvant

La possibilité d'intégrer les effets dus au solvant pour le calcul des différentes propriétés des systèmes chimiques reste un défi en chimie quantique, car cela implique l'intervention de difficultés d'ordre supérieur. La majorité des réactions chimiques et biologiques ont cependant lieu en solution, et le désir du chimiste théoricien est donc de pouvoir posséder et utiliser des modèles permettant de tenir compte des effets dus au solvant. Pour celle-ci deux approches différentes peuvent être traitées : de manière explicite ou implicite.

2.7.1 Modèle explicite

Dans les modèles explicites, le solvant est traité, comme le soluté à l'aide des méthodes de mécanique quantique ou de mécanique moléculaire. Une telle description du système permet l'étude des interactions spécifiques présentes en solution entre le soluté et le solvant. Le grand désavantage d'une approche de type explicite réside dans le fait que, pour se rapprocher vraiment des conditions réelles, un grand nombre de molécules de solvant doivent être considérées, cela rend ce type de calculs très coûteux d'un point de vue computationnel.

2.7.2 Modèle implicite

Les modèles de continuum (implicite) prévoient la description du solvant comme un milieu continu polarisable en raison de la présence du soluté, ce dernier étant placé dans une cavité. L'idée à la base de ces modèles est celle de champ de réaction comme réponse électrostatique du milieu polarisé. C'est la présence de ce champ de réaction qui peut induire des variations dans les

propriétés, les structures et les énergies des molécules de soluté.

Parmi ces différentes approches, on a choisi d'utiliser le PCM (Polarizable Continuum Model) [46] [47] [48][49], qui compte parmi les modèles de continuum les plus utilisés. La PCM a été développée par Tomasi et ses collaborateurs [50] [51]; celle-ci permet de placer le soluté dans une cavité formée par l'union de sphères centrées sur chaque atome et le potentiel électrostatique du soluté est décrit par la production d'une charge apparente (de surface) sur la surface de la cavité [52][53], ce qui implique un plus grand réalisme pour l'interaction électrostatique. Le traitement par ordinateur divise la surface en de petits morceaux sur lesquels la charge (et sa contribution au gradient) est évaluée. Sur la base de différentes études, on a défini la taille de ces sphères comme ayant un volume équivalent à environ 1,2 fois le rayon de Van der Waals.[54] [55].

Chapitre 3

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les optimisations ont été effectuées avec trois méthodes de *DFT* implémentés dans le programme *Gaussian09* [56], la *B3LYP*, la *M06 – 2X* et la *ωB97X – D* associées aux bases *6 – 31G(d)* et *6 – 311G + +(d,p)*. Les points stationnaires obtenus ont été soumis à un calcul de fréquence pour vérifier l’absence de fréquence négative (fréquence imaginaire) dans les spectres infrarouge, synonyme de localisation d’un minimum et non d’un maximum.

Les états de transition ont été déterminés en utilisant deux approches, *QST2* et *QST3* [57]. La méthode *QST2* consiste à localiser l’état de transition aux dépats de 2 structures, celles du réactif et du produit[58] [59]. Une fois l’état de transition est localisé, les trois structures, celles de l’état de transition, du réactif et du produit final, sont soumis à un calcul *QST3* qui permet de déterminer un autre état de transition plus exact. Cette état est un point de selle d’ordre 1, il possède une et une seule fréquence imaginaire négative de vibration[60].

Pour vérifier que la structure ainsi optimisée est représentative de la coordonnée de réaction souhaité, il est nécessaire d’effectuer un calcul IRC

(Internal Reaction Coordinate) [61] qui permet, à partir de la structure de l'état de transition, de descendre la pente vers les intermédiaires en suivant la direction indiquée par le mode normal de vibration de la fréquence imaginaire.

La première étape de ce travail est consacrée à la génération des différents tautomères hypothétiques des molécules, Histamine, Burimamide, Métiamide et Cimétidine. Cette opération a été réalisée avec le programme *Spartan10* [62] qui peut générer les différents tautomères d'une manière automatique. Ainsi, ont été générées 2 formes pour l'Histamine (*I, II*) et 6 formes pour, la Burimamide (*A1 – A6*), la Métiamide (*B1 – B6*) et la Cimétidine (*C1 – C6*).

Il est important de noter, que le programme *SPARTAN* génère un schéma auto-organisé composé d'une succession d'étapes entre les différentes espèces tautomériques, qui malheureusement, n'obéit pas à la réalité chimique (Figure 1).

L'examen des modifications structurales des différents tautomères hypothétiques représentées dans la figure 1 montre que les tautomères ont été obtenus selon trois processus :

1. Un transfert de proton de l'atome d'azote électrophile vers l'atome d'azote nucléophile du noyau imidazole.
2. Un transfert de proton dans la partie insaturée de la chaîne carbonée.
3. Un double transfert simultané de proton dans les parties citées en processus 1 et 2.

Comme nous pouvons le voir sur la figure 1, les quatre molécules ont subi des transformations différentes. Ainsi, dans le cas de l'histamine, le processus de transfert de proton a lieu évidemment dans le noyau imidazole. En

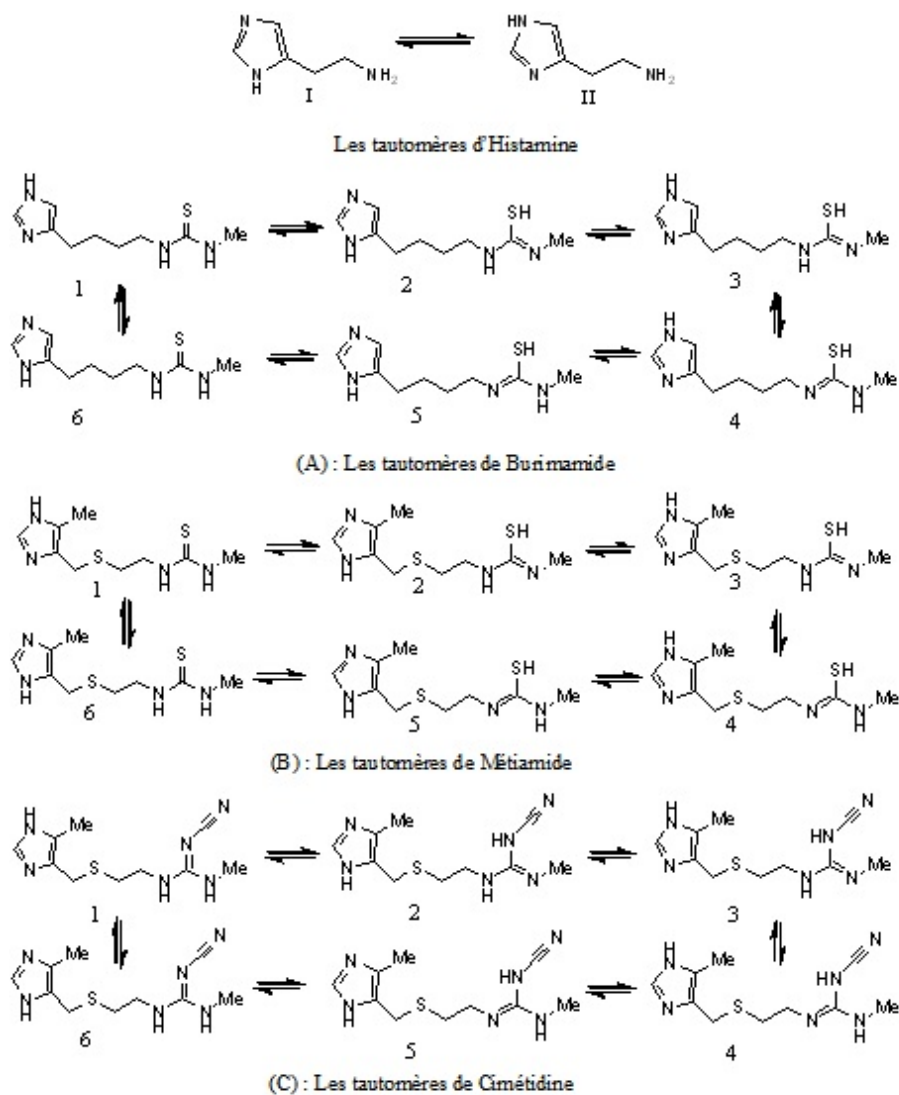


FIGURE 3.1 – Structures des tautomères

revanche les phénomènes de tautomérisation dans le cas de la Burimamide, Métiamide et Cimétidine sont différents vu l'existence de deux sites de tautomérisation. Un sur le noyau imidazole et le second sur la partie insaturée de la chaîne carbonée.

A l'exception de la transformation $X1 \rightleftharpoons X2$ qui est l'objet d'une double tautomérisation, les autres transformations dans les molécules Burimamide, Métiamide et Cimétidine impliquent un transfert de proton dans le noyau imidazole ou sur la partie insaturée de la chaîne carbonée.

3.1 Optimisation des géométries

Sont représentées sur les tableaux suivants les différentes énergies ainsi que les écarts énergétiques entre les tautomères et le tautomère de référence, de plus basse énergie, calculées avec la méthode $B3LYP/6-31G(d)$.

Également, à partir de ces écarts énergétiques nous avons déterminé les ratios entre les deux formes en utilisant l'équation de Boltzmann [63].

$$\frac{[\mathbf{A1}]}{[\mathbf{A2}]} = \exp \frac{-\Delta E}{RT} \quad (3.1)$$

ΔE , représente l'écart énergétique entre les énergies de structure. Nous allons utiliser dans le développement de nos résultats l'affirmation bien connue de la relation de Boltzmann "à partir d'une valeur de ΔE supérieure à $2kcal/mol$ le ratio entre les populations est égale à $100/1$ ".

1. Histamine

Tab 3.1 - L'énergies, l'énergies relative et le Ratio pour les tautomères d'Histamine

	E^a	ΔE^b	$Ratio\%$
A1	-360.1895641	0.00	58
A2	-360.1883867	0.74	42

2. Burimamide

Tab 3.2 - Les énergies, les énergies relatives et les Ratios pour les tautomères de Burimamide

	E^a	ΔE^b	$Ratio\%$
B1	-969.7942016	0.00	70.0
B2	-969.7669707	17.09	0.00
B3	-969.7676952	16.63	0.00
B4	-969.7669178	17.12	0.00
B5	-969.7670926	17.01	0.00
B6	-969.7934120	0.5	30.0

3. Métiamide

Tab 3.3 - Les énergies, les énergies relatives et les Ratios pour les tautomères de Métiamide

	E^a	ΔE^b	$Ratio\%$
C1	-1328.660518	0.00	88.0
C2	-1328.635536	15.68	0.00
C3	-1328.636424	15.12	0.00
C4	-1328.638021	14.11	0.00
C5	-1328.636688	14.95	0.00
C6	-1328.376616	2.81	12.0

4. Cimétidine

Tab 3.4 - Les énergies, les énergies relatives et les Ratios pour les tautomères de Cimétidine

	E^a	ΔE^b	$Ratio\%$
D1	-1117.376616	0.00	99.0
D2	-1117.353034	14.80	0.00
D3	-1117.353311	14.62	0.00
D4	-1117.357181	12.20	0.00
D5	-1117.356645	12.53	0.00
D6	-1117.363534	8.21	1.00

a les énergies en Hartree, b les énergies relatives en kcal/mol

L'analyse des résultats dans les différents tableaux montre que dans le cas de l'histamine l'écart énergétique entre les deux formes est en faveur du tautomère A1 de $0.74kcal/mol$. Cet écart énergétique est faible et synonyme d'un équilibre chimique entre les deux formes, évalué à un ratio de 58/42 en faveur de A1.

Pour les antihistamines, par rapport au processus favorable les résultats obtenus sont presque identiques. Ainsi dans le cas du burimamide, la transformation $B1 \rightleftharpoons B6$ est favorable conduisant à un ratio entre les deux formes égale à 70/30 en faveur de B1. L'écart énergétique a été évalué à $0.50kcal/mol$. Pour les autres transformations, elles sont toutes défavorable énergétiquement.

Également, pour la Métiamide, la seule transformation favorable est $C1 \rightleftharpoons C6$ avec un ratio de 88/12 et un écart énergétique égal à $2.81kcal/mol$. En revanche pour la Cimétidine, l'équilibre $D1 \rightleftharpoons D6$ est presque totalement en faveur de D1 avec un ratio de 99/1 et un écart énergétique de l'ordre de $8.21kcal/mol$.

L'analyse structurale des transformations, à partir du schéma indiqué précédemment, montre, dans les quatre processus favorables de tautomérisation, l'implication d'un transfert de proton d'un atome d'azote vers le deuxième atome d'azote du noyau imidazole. En sachant que le noyau imidazole est le groupe pharmacophore de la molécule, nous pouvons alors supposer la corrélation entre la stabilité du tautomère et l'activité biologique.

Par ailleurs, les écarts énergétiques de toutes les autres transformations ont été trouvés assez élevés pour des réactions équilibrées et de ce fait elles sont impossibles.

Nous allons dans ce qui suit étudier les effets de la méthode et la base, spécifiquement sur les équilibres favorables, $A1 \rightleftharpoons A2$, $B1 \rightleftharpoons B6$, $C1 \rightleftharpoons C6$ et $D1 \rightleftharpoons D6$.

3.2 Les effets de la méthode

Tab 3.5 - Les énergies relatives obtenues à partir des méthodes et bases différentes

	<i>B3LYP</i>		$\omega B97X - D$	
	$6 - 31G(d)$	$6 - 311G + +(d, p)$	$6 - 31G(d)$	$6 - 311G + +(d, p)$
A1	0.00	0.00	0.00	0.00
A2	0.74	1.15	0.80	1.22
B1	0.00	0.00	0.00	0.00
B6	0.50	6.26	-0.42	48.0
C1	0.00	0.00	0.00	0.00
C6	2.81	1.44	52.01	50.85
D1	0.00	0.00	0.00	0.00
D6	8.21	1.56	0.89	45.89
	<i>M06 - 2X</i>			
	$6 - 31G(d)$	$6 - 311G + +(d, p)$		
A1	0.00	0.00		
A2	0.81	1.19		
B1	0.00	0.00		
B6	1.96	1.22		
C1	0.00	0.00		
C6	2.06	1.44		
D1	0.00	0.00		
D6	5.45	0.68		

Trois méthodes ont été utilisées : la *B3LYP*, la *M062X* et la $\omega B97X - D$ associées aux bases $6 - 31G(d)$ et $6 - 311G + +(d, p)$. L'analyse des résultats du tableau précédent amène les commentaires suivants :

L'association de la base $6 - 311G + +(d, p)$ avec la méthode *B3LYP* conduirait à un équilibre $B1 \rightleftharpoons B6$ défavorable et rendrait favorable l'équilibre $D1 \rightleftharpoons D6$, contrairement à la base $6 - 31G(d)$.

La méthode $\omega B97X - D$ donne des écarts énergétiques très élevés et les résultats ne sont pas trop cohérents avec les deux autres méthodes. Toutes les transformations ont été trouvées favorables, en associant la base $6 - 311G + (d, p)$ avec la méthode $M06 - 2X$. En revanche, l'utilisation de la base $6 - 31G(d)$ a conduit à une transformation $D1 \rightleftharpoons D6$ défavorable.

3.3 Cas du burimamide

Après avoir étudié la stabilité des tautomères par rapport aux énergies de structures, nous allons présenter dans cette section les résultats des calculs de thermodynamique entrepris pour étudier la stabilité des tautomères de la burimamide. Les deux propriétés thermodynamiques, la chaleur de formation ΔH et l'énergie libre d'activation ΔG ont été déterminées en utilisant les méthodes $B3LYP$ et $M062X$ associées à la base $6 - 31G(d)$. Les résultats de calcul sont représentés dans le tableau suivant :

Tab 3.6 - Les paramètres thermodynamiques Relatives des tautomères de burimamide en phase gazeuse calculées avec méthodes B3LYP et M06-2X/6-31G*.

	$B3LYP$	ΔE^b	ΔH^b	ΔG^b	$M06 - 2X$	ΔE^b	ΔH^b	ΔG^b
A	-969.794202	0.00	0.00	0.00	-969.50717	0.00	0.00	0.00
B	-969.766971	17.09	16.24	14.11	-969.47645	19.28	17.3	17.7
C	-969.767695	16.63	15.62	13.38	-969.47798	18.32	16.9	16.2
D	-969.766918	17.12	16.36	14.46	-969.47621	19.43	17.1	15.5
E	-969.767093	17.01	16.11	14.13	-969.47642	19.3	17.4	16.1
F	-969.793412	0.50	1.19	-1.41	-969.50570	0.92	0.88	-1.10

On constate que toutes les valeurs de ΔH obtenues sont toutes positives, synonyme de processus exothermiques et en conséquence une transformation tautomérique défavorable. En revanche, les valeurs positives de ΔG obtenus, sont au contraire en faveur d'un processus défavorable à l'exception de la transformation $A \rightleftharpoons F$ où $\Delta G < 0$, synonyme d'un processus spontané et favorable.

Donc, comme conclusion préliminaire on peut dire que par rapport aux énergies de structures et les propriétés thermodynamiques, obtenues avec les méthodes *B3LYP* et *M062X*, uniquement le processus $A \rightleftharpoons F$ est favorable.

Par ailleurs, dans le but de mieux évaluer ces processus et examiner le point de vue de la cinétique nous allons effectuer une étude de cinétique théorique dans le but de déterminer les conditions favorables de cinétique. Ces études sont généralement conditionnées par la détermination de l'état de transition qui est le facteur pertinent dans le déroulement d'un tel processus.

3.3.1 Les états de transition

Ainsi, à partir d'un calcul *QST2* nous avons déterminé un premier état de transition qui servira dans le calcul *QST3* comme structure de base pour la recherche d'un état de transition plus avéré [64]. Une fois les états de transition obtenus il serait donc possible de calculer les paramètres cinétiques, l'énergie d'activation ΔE^a et l'énergie libre d'activation ΔG^\ddagger [57] qui sont définies comme la différence entre l'énergie ou l'énergie libre de l'état de transition avec l'énergie ou l'énergie libre du produit de départ.

Les calculs ont été effectués avec les méthodes *B3LYP* et *M062X*.

Nous regroupons dans le tableau suivant les valeurs de ΔE^a et ΔG^\ddagger calculés.

On constate d'après les résultats du tableau que les processus $A \rightleftharpoons B$, $B \rightleftharpoons C$ et $E \rightleftharpoons F$ possèdent des énergies et énergies libre d'activation très élevées ce qui montre que l'état de transition est inaccessible par le produit de départ et par conséquent la transformation est impossible. Cette prédiction est valable pour les deux méthodes. Cependant, les résultats pour la transformation $C \rightleftharpoons D$ sont contradictoires, elle est prédite favorable avec la méthode *B3LYP* et défavorable avec la méthode *M062X*.

En revanche, les transformations $A \rightleftharpoons F$ et $D \rightleftharpoons E$ donnent des valeurs d'énergies d'activations inférieures à 1.5 kcal/mol donnant des états de transition très accessibles par les produits de départ et en conséquence ces deux transformations sont très favorables dans les conditions cinétiques.

3.7 - Les énergies d'activation et les énergies d'activation libre de Gibbs pour transfert de proton dans les tautomères de burimamide en phase gazeuse

	<i>B3LYP</i>		<i>M06 - 2X</i>	
	ΔE^a	ΔG^\ddagger	ΔE^a	ΔG^\ddagger
$A \rightleftharpoons B$	47.02	43.98	68.4	63.78
$B \rightleftharpoons C$	47.66	44.64	48.59	45.23
$C \rightleftharpoons D$	4.02	5.44	49.58	46.87
$D \rightleftharpoons E$	0.26	1.41	2.75	6.13
$E \rightleftharpoons F$	30.79	30.26	30.44	30.33
$F \rightleftharpoons A$	0.91	-0.45	1.08	-1.39

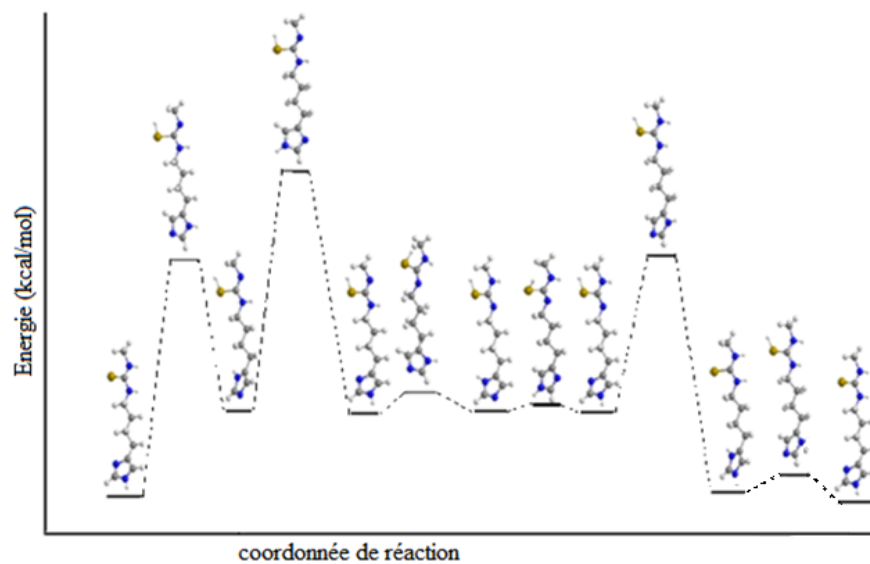


FIGURE 3.2 – Profil énergétique d’une réaction de tautomérisation de Buriamide déterminé par DFT/B3LYP 6-31G(d).

En conclusion, nous pouvons dire que les conditions cinétiques donnent les transformations $A \rightleftharpoons F$ et $D \rightleftharpoons E$ favorables. Néanmoins, la transformation $D \rightleftharpoons E$ n’est pas favorisée thermodynamiquement.

3.3.2 Effets de solvant

Tab 3.8 - les stabilités relatives et les moments dipolaire de burimamide en solutions calculées avec B3LYP/6-31G (d).

	phase gazeuse	ΔE		
		Eau	THF	DMSO
A	0.00	0.00	0.00	0.00
B	17.09	23.04	21.74	22.39
C	16.63	23.03	21.57	23.47
D	17.12	23.53	22.23	23.43
E	17.01	23.64	22.31	24.09
F	0.50	0.04	0.18	0.05

Les calculs obtenus dans les solvants confirment les résultats de la phase gazeuse donnant uniquement la transformation $F \rightleftharpoons A$ favorable. Nous avons également constaté des écarts énergétiques très faible ce qui est en faveur d'un véritable équilibre (50/50) dans les solvants. Cependant, les écarts énergétiques dans les autres transformations ont augmenté, ce qui défavorise plus la tautomérisation.

3.3.3 Milieu aqueux mono hydraté

Vu l'importance de l'eau dans le milieu biologique, nous avons testé une deuxième approche totalement différente, pour mieux évaluer son effet sur la tautomérisation, en particulier, l'établissement des liaisons d'hydrogène.

Certainement, dans l'eau les antihistamines seront entourées de plusieurs molécules d'eau; elles seront attirées beaucoup plus vers les sites susceptibles d'établir des interactions stabilisantes et probablement participées au

transfert de proton de la tautomérisation.

Pour simuler l'action de l'eau sur le processus de tautomérisation nous avons envisagé deux positions de la molécule d'eau au voisinage de l'antihistamine. La première disposition (*X1*) consistait à placer la molécule d'eau au voisinage du noyau imidazole, d'environ 3, et la deuxième disposition (*X2*) étant de la placer au voisinage de la partie soufrée de la molécule, également de 3. Il est important de noter ici que la molécule d'eau a été placée dans une situation de prédisposition à l'établissement de liaisons d'hydrogène. Pour mieux cerner ce problème de solvation nous avons considéré les six tautomères hypothétiques.

Dans le tableau suivant sont indiquées les énergies d'optimisations des structures des tautomères monohydraté dans les dispositions décrites précédemment, obtenues avec les méthodes *B3LYP* et *M062X* associées à la base $6-31G(d)$, ainsi que la différence d'énergie entre les deux dispositions.

Tab 3.9 - Les énergies relatives de molécule d'eau assistée dans différent régions de Burimamide.

	E	ΔE
A1	-1046.2176523	2.32
A2	-1046.2213519	
B1	-1046.1904489	4.76
B2	-1046.1980276	
C1	-1046.1909248	5.35
C2	-1046.1994406	
D1	-1046.1904481	4.57
D2	-1046.1977705	
E1	-1046.1896113	5.57
E2	-1046.1994405	
F1	-1046.2263846	3.19
F2	-1049.2212899	

On distingue des écarts énergétiques entre les deux dispositions allant de 2.32 à 5.57 $kcal/mol$ et sont en faveur des premières dispositions, $A1$, $B1$, $C1$, $D1$, $E1$ et $F1$.

Sont schématisées les structures optimisées sur la Figure 3.3. Une inspection détaillée des géométries mono hydratées, montre que la molécule d'eau dans $B1$, $C1$, $D1$ et $F1$, est engagée dans une liaison d'hydrogène avec le noyau imidazole. En outre, dans $A1$, on observe son déplacement vers une disposition lui assurant plutôt une liaison d'hydrogène avec le groupement soufré. Dans le cas de $F1$, la molécule d'eau est localisée au milieu de la molécule burimamide établissant deux liaisons d'hydrogène, une avec le noyau imidazole et l'autre avec le groupement soufré.

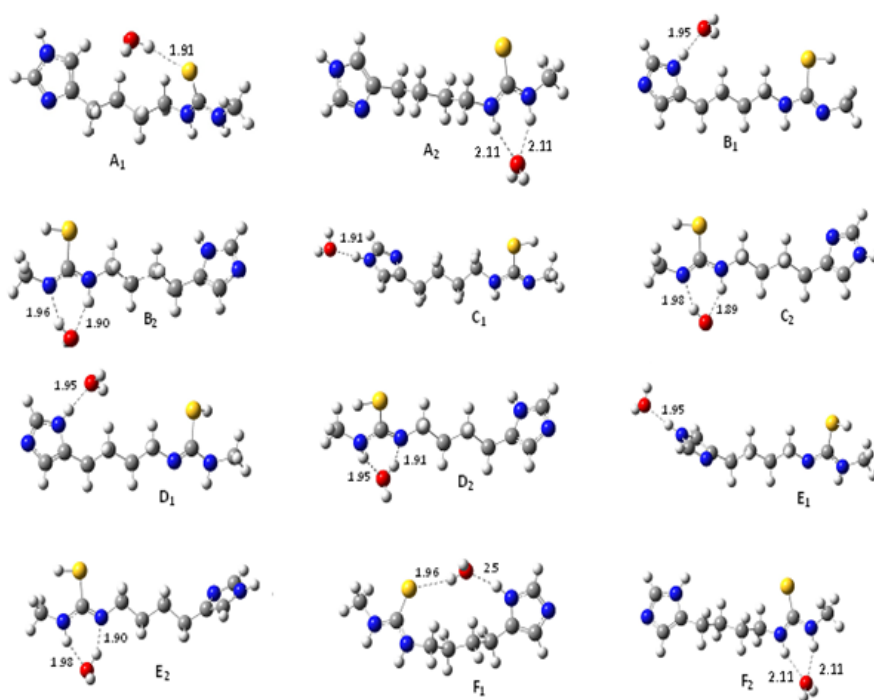


FIGURE 3.3 – Structures finales des tautomères optimisées dans un milieu monohydraté

Concernant les géométries les moins stables *A2*, *B2*, *C2*, *D2*, *E2* et *F2*, elles présentent toutes deux liaisons d'hydrogène avec le groupement soufré. Ce constat, permet de supposer que le nombre de liaison d'hydrogène n'est pas vraiment un facteur pertinent dans la stabilité des géométries mais vraisemblablement se sont les effets stabilisant le noyau imidazole qui sont le facteur déterminant dans la stabilité des tautomères.

3.4 Le moment dipolaire

L'étude de l'influence de la polarité sur les transformations tautomériques peut être évaluées d'une manière quantitative à travers les valeurs des moments dipolaires des tautomères. Les moments dipolaires des trois antihistamines ont été calculés via les méthodes *B3LYP* et *M062X* associé à la base $6-311G++(d,p)$.

Tab 3.10 - Les différences des moments dipolaires des deux tautomères les plus stables de trois antihistamines dans le vide et dans l'eau estimées aux méthodes B3LYP et M062X.

		Moment dipolaire dans le vide		Moment dipolaire dans l'eau	
		<i>B3LYP</i>	<i>M06 - 2X</i>	<i>B3LYP</i>	<i>M06 - 2X</i>
<i>Burimamide</i>	A1	8.10	8.66	9.50	9.42
	A2	8.30	8.11	9.24	9.27
Métiamide	B1	4.02	2.24	11.42	11.07
	B2	7.95	9.60	10.46	11.17
Cimétidine	C1	6.78	10.41	15.46	15.01
	C2	10.03	10.02	10.71	12.69

Dans le vide, avec la méthode *B3LYP* on constate une augmentation de la polarité dans le sens $1 \rightleftharpoons 2$, quoique dans le cas de la Burimamide, elle est très légère. En revanche, dans l'eau, on constate une diminution de la valeur du moment dipolaire dans le sens $1 \rightleftharpoons 2$. Cette variation est égale à $4.75D$ pour la cimétidine, $0.96D$ pour la métiamide et $0.26D$ pour la burimamide.

Par ailleurs, avec la méthode *M062X*, la variation du moment dipolaire dans le vide est très légère, environ de $0.4D$, dans le sens $1 \rightleftharpoons 2$ dans la métiamide et dans le sens $2 \rightleftharpoons 1$, dans la burimamide et la cimétidine. Cependant dans l'eau, cette variation est égale à $0.15D$ dans la burimamide, $0.10D$ dans la métiamide et de $2.51D$ dans la cimétidine.

CONCLUSION

L'objectif de cette étude était de déterminer dans quelle mesure on pourrait associer les méthodes de chimie théorique dans le processus de la conception de nouveaux médicaments. Dans un premier temps, notre choix s'est porté sur l'étude du phénomène de tautomérisation dans les molécules d'antihistamine, par voie théorique. L'utilisation d'une méthode plus fine comme la théorie de la fonctionnelle de densité, qui a par ailleurs largement démontré ses capacités, est donc tout à fait justifié pour traiter ces systèmes.

Les antihistamines, la burimamide, la métiamide et la cimétidine, ont été étudiées avec trois méthodes *DFT*, la *B3LYP*, la *M062X* et la ω *B97X - D*. Globalement les méthodes la *B3LYP* et la *M062X* donnent des résultats acceptables en revanche la méthode ω *B97X - D* est trouvée inappropriée pour ce type d'étude. L'utilisation d'une base de type 6 - 31*G(d)* a été en faveur d'un meilleur équilibre entre les deux formes tautomères, réduisant ainsi l'écart énergétique entre les deux formes.

L'étude thermodynamique réservée au burimamide a confirmé que la transformation $A \rightleftharpoons F$ est la plus favorable. Par contre, l'étude cinétique prédit, en plus, la transformation $D \rightleftharpoons E$ favorable. Les calculs obtenus dans les solvants, eau, THF et le DMSO, utilisant l'approche PCM, confirment les résultats de la phase gazeuse donnant la transformation $A \rightleftharpoons F$ plus

favorable et rendant encore plus les transformations désavantagées plus défavorable. Cependant, les calculs du modèle explicite démontre que le nombre de liaisons d'hydrogène établis entre le tautomère et l'eau n'est pas un facteur pertinent, mais, c'est plutôt les facteurs stabilisant le noyau imidazole qui dominant.

Les calculs des moments dipolaires, avec les méthodes *B3LYP* et *M062X* associés à la base $6-311++G(d,p)$ dans le vide et dans l'eau, des différentes antihistamines dans les transformations favorables, donnent des résultats très variables et qui ne permettent pas de formuler une conclusion cohérente pour les trois composés. Le travail exposé dans cette thèse a concerné uniquement une partie de la première étape de la conception des médicaments à base d'antihistamine-H2. Nous souhaitons dans une prochaine étape étudiée l'influence du groupement méthyle sur la tautomérisation du noyau imidazole et par la suite l'influence de l'atome de soufre sur l'activité biologique.

Bibliographie

- [1] NTSAYO FOKOU *Effets antiulcérogéniques de l'extrait aqueux des écorces d'anthocleista schweinfurthii (loganiaceae) sur les ulcères gastriques aigus induits chez les rats.* UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ I 06y066. 2011
- [2] FOLLIOT CATHERINE *Affections digestives nécessitant l'emploi de médicaments humains chez les carnivores domestiques.* 2003.
- [3] COUROUCÉ-MALBLANC *Maladie des checaux* 2^{ème} édition 1957.
- [4] MARIEB *Anatomie et physiologie humaines.* 1999.
- [5] MOLENAAR ET AL *Végétative reproduction in Posidonia oceanica. Survival and development in different morphological types of transplanted cuttings.. Botanica Marina.* 36, 481-488. 1993.
- [6] M.W. McCULLOCH, I.C. MEDGETT, M.J. RAND *Effects of the histamine h2-receptor blocking drugs burimamide and cimetidine on noradrenergic transmission in the isolated aorta of the rabbit and atria of the guinea-pigbr.* J. Pharmac. 67, 535-543. 1979.
- [7] C. AUDOUZE *Vers une parallélisations par bandes en chimie quantique, Laboratoire de Mathématique . UMR CNRS 8628, Université Paris-Sud.* 1-8, 2003.

- [8] J. DEBORD *Introduction à la modélisation moléculaire*. 37-41. 2004.
- [9] U. BUKERT, N. L. ALLINGER *Molecular Mechanics, American Chemical Society monograph*. Washington, DC 1982, 177.
- [10] A. R. LEACH *Molecular Modelling, Galaxo Wellcome Research and Development*. University of Southampton 1987.
- [11] WEINER. KOLLMAN *Assisted model building with energy refinement. A general program for modeling molecules and their interactions* j. compu.chem.2, 287-303. 1981.
- [12] E. SCHRODINGER *Quantisierung als Eigenwertproblem (Erste Mitteilung)*. Ann. phys. Leipzig. 79, 361.1926.
- [13] M. BORN, J. R. OPPENHEIMER *Zur Quantentheorie der Molekeln*. Ann. Physik. 389, 457-484. 1927.
- [14] R.S.MULLIKEN *Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions*. I. J. Chem. Phys. 23, 1833-1846.1955.
- [15] V. FOCK *A simplification of the Hartree-Fock method*. Physik, 61, 126. 1930.
- [16] A.SZABO, N.S.OSTLUND. *Modern Quantum Chemistry* Mc Graw-Hill, 1982.
- [17] J.C. SLATER *The Theory of Groups and Quantum Mechanics* 36, 57. 1929.
- [18] D. LIOTTA *Ab initio calculations and molecular mechanics (MM3) force field development for sulfonamide and its alkyl derivatives* Advances in Molecular Modeling,1, Ed. JAI Press, 1988.

- [19] CATALINA DAVID *Mécanismes de réduction des ponts S-S dans les protéines étudiés par spectroscopie Raman et modélisation moléculaire*. Université de Franche-Comté. 2009.
- [20] MUHANNAD ALTARSHA *Modélisation du mécanisme catalytique de l'urate oxydase* l'Université Henri Poincaré, Nancy 1. 2005.
- [21] JULIE-ANNE.CHEMELLE *Etude par modélisation moléculaire de l'effet allergène des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, tant sur le plan immédiat que retardé*. UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1. 2010.
- [22] I. SHAVITT *The method of configuration interaction, in Methods of Electronic Structure Theory*. edited by H. F. Shaefer, Ed Plenum Press, New York, 3, 189-275 .1977
- [23] A. JULG *Chimie Quantique Structurale et Elément de Spectroscopie Théorique*. 1978.
- [24] NICOLAS CHÉRON *Approche théorique de la réactivité des isonitriles en chimie organique*. Université de Lyon. 2011
- [25] C. MOLLER , M.S.PLESSET *Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems*. Phys. Rev. 46, 618-622. 1934.
- [26] L.H. THOMAS *The calculation of atomic fields*. Proc. Camb. Phil. Soc. 23, 542-548. 1927.
- [27] E. FERMI *Un Metodo Statistico per la Determinazione di alcune Proprietà dell'Atomo*. Rend. Accad. Lincei. 6, 602-607. 1927.
- [28] R. G. PARR, W. YANG, *Density Functional Theory* Oxford University Press. 1989

- [29] P. HOHENBERG, W. KOHN *Inhomogeneous Electron Gas*. Phys. Rev. 136, 864-871. 1964.
- [30] W. KOHN AND L. J. SHAM *Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects* Phys. Rev. 140, 1965, A1133.
- [31] W. KOCH, M. C. HOLTHAUSEN *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*. Wiley-VCH, 2000, Weinheim, Germany
- [32] S.H. VOSKO, L. WILK, M. NUSAIR *Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations : a critical analysis*. Can. J. Phys. 58, 1200-1211. 1980.
- [33] A. D. BECKE *Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic-behavior*. Phys. Rev. A, 38, 3098-100. 1988.
- [34] C. LEE, W. YANG, R. G. PARR *Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density*. Phys. Rev. B, 37, 785-89. 1988.
- [35] J. P. PERDEW, K. BURKE, AND M. ERNZERHOF. *Generalized gradient approximation made simple*. Phys. Rev. Lett. 77, 3865-3868. 1996.
- [36] J. P. PERDEW, K. BURKE, AND M. ERNZERHOF *Errata : Generalized gradient approximation made simple*. Phys. Rev. Lett. 78, 1396. 1997.
- [37] AXEL BECKE *A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories*. J. Chem. Phys. 98, 1372-1377. 1993.
- [38] J.D. CHAI, M. HEAD-GORDON *emph* Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functional. J. Chem. Phys. 128, 084106. 2008

- [39] V.BARONE, M.COSSI *Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model* J. Phys. Chem. A 102, 1995-2001. 1998
- [40] J.D. CHAI, M.HEAD-GORDON *Long-range corrected hybrid density functional with damped atom-atom dispersion corrections* Phys. Chem. Chem. Phys. 2008, 10, 6615
- [41] YAN ZHAO, NATHAN E. SCHULTZ ET DONALD G. TRUHLAR *Exchange-correlation functional with broad accuracy for metallic and non-metallic compounds, kinetics, and noncovalent interactions.* J. Chem. Phys. 123, 161130. 2005.
- [42] YAN ZHAO, DONALD G. TRUHLAR *A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions.* J. Chem. Phys. 125, 194101. 2006
- [43] YAN ZHAO, DONALD G. TRUHLAR *Exploring the Limit of Accuracy of the Global Hybrid Meta Density Functional for Main-Group Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions.* J. Chem. Theory Comput. 4. 1849-1868. 2008.
- [44] YAN ZHAO, DONALD G. TRUHLAR *Applications and validations of the Minnesota density functionals.* Chem. Phys. Lett. 502, 1-13. 2011.
- [45] YAN ZHAO, DONALD G. TRUHLAR *The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, non-covalent interactions, excited states, and transition elements : two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals.* Theor. Chem. Account.120, 215-241. 2008.

- [46] R. KASCHNER, D.HOHL *Density Functional Theory and Biomolecules : A Study of Glycine, Alanine, and Their Oligopeptides*. J. Phys. Chem. A 102, 5111-5116. 1998.
- [47] M.T. CANCES, V. MENNUNCI, J.TOMASI *A new integral equation formalism for the polarizable continuum model : Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics*. J. Chem. Phys. 107, 3032. 1997.
- [48] M. COSSI, V. BARONE, R.CAMMI, J.TOMASI *Ab-initio Study of Solvated Molecules : a New Implementation of the Polarizable Continuum Model, Chemical Physics Letters* J. Chem. Phys. Lett. 255, 327-335. 1996.
- [49] V. BARONE, M.COSSI, J. TOMASI *Geometry Optimization of Molecular Structures in Solution by the Polarizable Continuum Model, Journal of Computational Chemistry* J. Comput. Chem. 19, 404.1988.
- [50] S.MIERTUS, E. SCROCCO, J.TOMASI *Electrostatic Interaction of a Solute with a Continuum. A Direct Utilization of ab Initio Molecular Potentials for the Prevision of Solvent Effects* Chem. Phys. 55, 117-129. 1981.
- [51] R.CAMMI, J.TOMASI *Remarks on the use of the apparent surface charges (ASC) methods in solvation problems : Iterative versus matrix-inversion procedures and the renormalization of the apparent charges 1*. Comput. Chem. 1995, 16, 1449-1458.
- [52] S. MIERTUS, E. SCROCCO, J. TOMASI *Electrostatic interaction of a solute with a continuum*. J. Chem. Phys. 55, 117. 1981.
- [53] J. TOMASI, M. PERSICO, *Molecular Interactions in Solution : An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent* Chem. Rev. 94, 2027.1994.

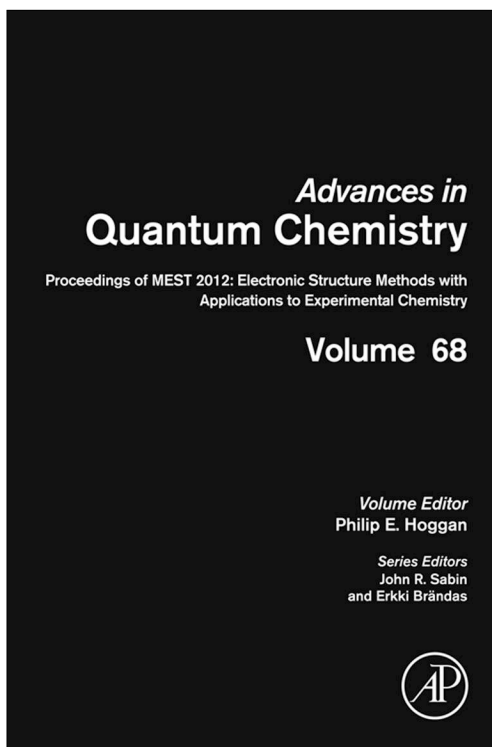
- [54] M.COSSI, B.MENNUCCI, J. PITARCH, J.TOMASI *The Correction of Cavity-Induced Errors in the Polarization Charges of Continuum Solvation Models*J. Comput. Chem.19, 833.1998
- [55] L. ONSAGER *Electric Moments of Molecules in Liquids*J. Am. Chem. Soc. 58, 1486-1493. 1936.
- [56] M. J. FRISCH, G.W. TRUCKS, H. B. SCHLEGEL, G. E. SCUSERIA, M. A. ROBB, J. R. CHEESEMAN, G. SCALMANI, V. BARONE, B. MENNUCCI, G. A. PETERSSON, H. NAKATSUJI, M. CARICATO, X. LI, H. P. HRATCHIAN, A. F. IZMAYLOV, J. BLOINO, G. ZHENG, J. L. SONNENBERG, M. HADA, M. EHARA, K. TOYOTA, R. FUKUDA, J. HASEGAWA, M. ISHIDA, T. NAKAJIMA, Y. HONDA, O. KITAO, H. NAKAI, T. VREVEN, J. A. MONTGOMERY JR., J. E. PERALTA, F. OGLIARO, M. BEARPARK, J. J. HEYD, E. BROTHERS, K. N. KUDIN, V. N. STAROVEROV, R. KOBAYASHI, J. NORMAND, K. RAGHAVACHARI, A. RENDELL, J. C. BURANT, S. S. IYENGAR, J. TOMASI, M. COSSI, N. REGA, J. M. MILLAM, M. KLENE, J. E. KNOX, J. B. CROSS, V. BAKKEN, C. ADAMO, J. JARAMILLO, R. GOMPERTS, R. E. STRATMANN, O. YAZYEV, A. J. AUSTIN, R. CAMMI, C. POMELLI, J. W. OCHTERSKI, R. L. MARTIN, K. MOROKUMA, V. G. ZAKRZEWSKI, G. A. VOTH, P. SALVADOR, J. J. DANNENBERG, S. DAPPRICH, A. D. DANIELS, O. FARKAS, J. B. FORESMAN, J. V. ORTIZ, J. CIOSLOWSKI ET D. J. FOX : "Gaussian 09, Revision A.02". Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.
- [57] C.PENG, P.Y. AYALA, H.B. SCHLEGEL, M.J. FRISCH *Using redundant internal coordinates to optimize equilibrium geometries and transi-*

- tion states*. J. Comput. Chem. 17, 49-56. 1996.
- [58] H.EYRING ,M. POLANYI, *Uber Einfache Gasreaktionen* J. Phys, Chem, 12, 279, 1931.
- [59] H.EYRING *The activated complex in chemical reactions*.J. Chem. Phys., 3, 107. 1935.
- [60] J. PETRE, W. ATKINS *Chimie physique*. de Boeck université S. A., Paris, 831, 832, (2000).
- [61] C.GONZALEZ,H.B. SCHLEGEL *An improved algorithm for reaction path following*. J. Chem. Phys, 90, 2154-2161. 1989.
- [62] SPARTAN 06V102, WAVEFUNCTION Inc. Irvine, CA, USA(2004).
- [63] L. BOLTZMANN *Leçons sur la théorie des gaz*.Gautier-Villars, Paris, 1967.
- [64] J. P. PERDEW *Electronic Structure of Solids* Ed. P. Ziesche and H. Eschrig '91 Akademie Verlag, Berlin, 1991. 11.

Annexe

**Provided for non-commercial research and educational use only.
Not for reproduction, distribution or commercial use.**

This chapter was originally published in the book *Proceedings of MEST 2012: Electronic Structure Methods with Applications to Experimental Chemistry*. The copy attached is provided by Elsevier for the author's benefit and for the benefit of the author's institution, for non-commercial research, and educational use. This includes without limitation use in instruction at your institution, distribution to specific colleagues, and providing a copy to your institution's administrator.



All other uses, reproduction and distribution, including without limitation commercial reprints, selling or licensing copies or access, or posting on open internet sites, your personal or institution's website or repository, are prohibited. For exceptions, permission may be sought for such use through Elsevier's permissions site at:

<http://www.elsevier.com/locate/permissionusematerial>

From Ismahan Lafifi and Djameleddine Khatmi, Theoretical Investigation of the Intramolecular H-Bonding on Tautomerism. In: Philip E. Hoggan, editor, *Proceedings of MEST 2012: Electronic Structure Methods with Applications to Experimental Chemistry*. Vol 68, Chennai: Academic Press, 2014, p. 257-268.

ISBN: 978-0-12-800536-1

© Copyright 2014 Elsevier Inc.
Academic Press.

Theoretical Investigation of the Intramolecular H-Bonding on Tautomerism

I. Lafifi and D. Khatmi

Laboratory of Computational Chemistry and Nanostructures, Department of Material Sciences, Faculty of Mathematical, Informatics and Material Sciences, University of 08 Mai 1945, Guelma, Algeria.

Contents

1. Introduction	257
2. Computational details	259
3. Results and discussion	262
3.1 Gas phase	262
3.2 Transition structures	263
3.3 Solvent effect	264
4. Conclusion	266
Acknowledgments	267
References	267

Abstract

B3LYP and *M06-2X* calculations are applied to investigate six possible forms (from A to F) for the Burimamide molecule obtained by intramolecular proton transfer with and without solvent. The effect of solvent was undertaken using both polarizable continuum model (PCM) media and monohydrate environment. The results obtained in this study show that: firstly, regardless of environment, the A form is the most stable tautomer. Secondly, the relative order of stability of six burimamide tautomers depends on the method used on the prediction of the B → F tautomerism. Thus the orders are A > F > C > E > B > D and A > F > C > B > E > D, respectively, obtained by *B3LYP* and *M06-2X* methods. Thirdly, the relative order of stability in water is slightly modified becoming A > F > C > B > D > E when the system was described with the PCM (calculations carried out only with *B3LYP*). Finally, with monohydrate environment the calculations show that tautomer A is stabler due to its structure which allows a further H-bond with the water molecule.

1. INTRODUCTION

Burimamide is an antagonist at H₂ and H₃ histamine receptors. It was first developed by Smith et al. in their intent to develop a histamine antagonist for the treatment of peptic ulcers.² The discovery of burimamide