

~~17/5/2011~~
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur
Université de Guelma

17540,067

Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière
Département des Sciences de la Matière

Mémoire de fin d'étude
2^{ème} Année Master LMD



OPTION : CHIMIE PHYSIQUE ET ANALYTIQUE

Présenté par :

LAYADA Mohammed amine

Etude théorique de la tautomérie

Sous la Direction de :

Pr : KHATMI Djamel Eddine



Juin 2011

dedicace

Je décide ce modeste travail qui est le fruit de cinq ans d'étude à mon cher parent, pour leur générosité et leur encouragement pendant la réalisation de ce mémoire.

*A mon père et mère a mon grand mère et grande père a mon frère ABD
RAOUF ainsi, que mes tantes et mes oncles aussi a mes cousins et
cousine*

*A mon ami « HAKIM » a tous mes amis « HAMZA, RAMI, RAMZI,
RAFIK, HOUSSAM, RAMOUL, ALI, KHALED, AMINE, NABILA.. »,
sans oublier aussi AHMED HAMLAOUI qui me aider boucaux.*

A toute la promo 2011

A toutes les enseignants de département des séances de la matière

A toutes les personnes qui m'aime et a toute ma famille

A toutes ceux que j'ai connu de pris ou de loin

MOILAMMESD AMINE LAYADA

Remerciement

Ce travail a été réalisé au Département des Sciences de la Matière à l'université 08 mai 1945 Guelma.

J'exprime mes profonds sentiments de reconnaissance et de remerciement à monsieur Djamel Eddine KHATMI, professeur à la Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la matière, Université 08 mai 1945 Guelma, pour son assistance et son aide permanente. Je dois lui afficher mon immense respect pour ses encouragements incessants, ces conseils. Je le remercie davantage d'avoir accepté la direction de ma thèse de master.

Je remercie profondément, mes parents qui ne cessent jamais de m'encourager.

Je remercie également, tous les enseignants de département des sciences de la matière.

Mes remerciements sont adressés à mes frères Abu Ruof, Bouari, Rizko et Rofaida.

Mes remerciements à mes collègues et mes amis.

Sommaire

1) Introduction	01
2) Définition :	02
2.1) Tautomère :	03
2.2) La tautomérie	03
2.3) Tautomérisation :	03
2.3.1) Milieu acide	04
2.3.2) Milieu basique	04
3) La méthode DFT (Density Functional Theory")	04
3.1) Généralité.	04
3.2) Principe des calculs DFT	05
3.2.1) L'énergie, fonctionnelle de la fonction d'onde et de la densité	05
3.2.2) Méthode de khon-sham	06
4) Les cas les plus fréquentes de la tautomérie :	07
4.1) Equilibre tautomère céto-énolique	07
4.1.1) Généralités	07
4.1.2) Etude experimental.	09
4.1.3) DUSSCUTION :	09
4.1.4) Conclusion .	10
4.1.5) Etude thermodynamique	10
4.1.6) Conclusion	11
4.1.7) Conséquences stéréochimiques :	13
a) Racémisation du C en α	13
b) Epimérisation :	13
4.2) l'équilibre entre une imine et une amine :	14
4.2.1) Formation de l'imine	15
4.2.3) Etude experimental:	16

4.2.4) DUSSCUTION .	16
4.2.5) Conclusion :	17
4.3) L'équilibre entre un amide I ou II .	17
4.3.1) Etude experimental:	17
4.3.2) Conclusion :	18
5) Propriété de tautomérie :	19
5.1) Relation entre mésomérie et tautomérie :	19
5.2) Ne pas oublier un tautomère pour minoritaire:	21
5.3) Tautomérie et réactivité.	21
5.4) L'équilibre entre deux tautomères même s'ils sont identiques :	23
5.5) nommer le composé en utilisant le tautomère le plus abondant :	24
5.6) les aspects dynamiques de la tautomérie :	24
5.7) les tautoméries non-prototropiques :	26
5.8) Tautomérie et état physique :	27
5.9) Tautomérie et rayons X :	28
5.10) L'univers tridimensionnel de la tautomérie :	29
5.11) Tautomérie et chimie théorique.	30
5.12) déterminer K_T avec ta tautomérie :	30
5.13) Tautomérie et aromaticité :	31
6) Application de tautomérie en biologie :	33
6.1) Tautomérisation des bases de l'ADN :	33
7) Conclusions :	34

Liste de figures

Figure 01	isomère de chaîne	01
Figure 02	isomère de position	02
Figure 03	isomère de fonction	02
Figure 04	équilibre céto-énolique	03
Figure 05	mécanisme de réaction en milieu acide	04
Figure 06	mécanisme de réaction en milieu basique	04
Figure 07	mécanisme de réaction céto-énolique	08
Figure 08	exemple de réaction céto-énolique	08
Figure 09	exemple de l'acétylacétone	11
Figure 10	exemple de l'acide ascorbique	11
Figure 11	mécanisme en milieu acide	12
Figure 12	mécanisme en milieu basique	12
Figure 13	exemple réaction de racémisation	13
Figure 14	exemple épimérisation	13
Figure 15	traitement le produit par une base	14
Figure 16	mécanisme de réaction enamine imine	14
Figure 17	mécanisme de formation de l'imine	15
Figure 18	mécanisme de réaction amide iminol	17
Figure 19	exemple de réaction céto-énolique	18
Figure 20	le décalogue de tautomérie	19
Figure 21	des cas simple au résonance et d'équilibre	20
Figure 22	relation entre la tautomérie et réactivité	21
Figure 23	acidité et basicité du 4(5)-nitromidazole	22
Figure 24	la tautomérie (autrope) ou (dégénérée) de l'imidazole	23
Figure 25	exemple de -amino-2(1H)-quinoxaline-2-thione 15	24
Figure 26	aspect cinétique et thermodynamique de la tautomérie	26
Figure 27	les groupes qui peuvent migrer dans une réaction tautomère	27
Figure 28	les trois états de la matière et le plus important	27
Figure 29	crystallisation des composés tautomères	29
Figure 30	les 12 régions de la tautomérie	29
Figure 31	la relation entre tautomérie et chimie théorique	30
Figure 32	détermination de tautomérie des pyrazolones par RMN du proton	31
Figure 33	tautomérie des dérivés aromatique	32
Figure 34	tautomérie des pyridines 4-substituées	32

Figure 35	tautomérisation des bases ADN	33
-----------	-------------------------------	----

List des tableaux

<i>Tableau 01</i>	<i>taille, cout et précision des méthodes de la modélisation moléculaire</i>	<i>05</i>
<i>Tableau 02</i>	<i>résultat d'optimisation des tautomère (énol.cétone)</i>	<i>09</i>
<i>Tableau 03</i>	<i>les statistique d'optimisation des tautomère (imine, énamine)</i>	<i>16</i>
<i>Tableau 04</i>	<i>les statistique d'optimisation des tautomère (amide, iminol)</i>	<i>17</i>

1) Introduction

La formule brute d'une molécule nous renseigne sur le type et de nombre d'atome constituant la molécule. Ces atomes peuvent avoir des dispositions géométriques (arrangement) différentes, on aura alors des molécules différentes. Ces molécules ont donc des propriétés différentes et ils doivent avoir des noms différents.

Pour une même formule brute, différentes formules développées (ou semi développées) peuvent être écrites.

On dit qu'il s'agit de structures isomères.

Au sens large du terme, on appelle isomères, des composés chimiques ayant une même formule brute mais des formules développées différentes.

On désigne précisément par l'expression d'isométrie plane, les cas d'isoméries pouvant être représentés par des schémas plans. On distingue trois sortes d'isométries planes:

- Isométrie de chaîne

Deux isomères de chaîne ont des squelettes carbonés différents.

Exemple :

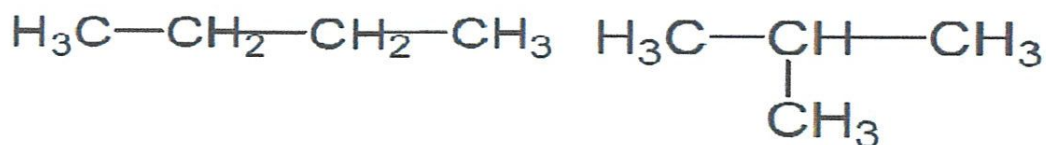


Figure01 : isomère de chaîne

- Isométrie de position

Deux isomères de position ne diffèrent que par la position d'un atome ou groupement d'atomes.

Exemples :

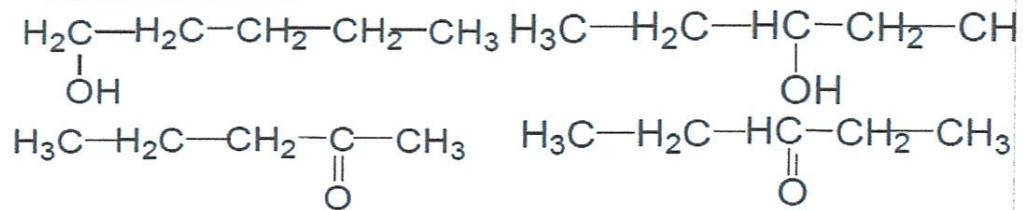


Figure02 : isomère de position

- Isomérisation de fonction

Les isomères de fonction ont des fonctions différentes.

Exemple :

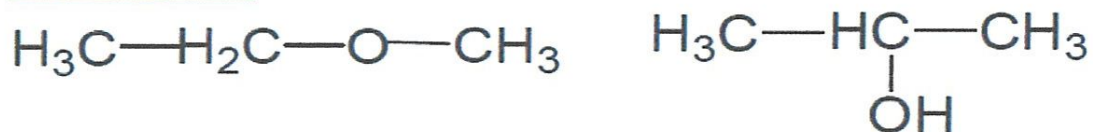


Figure03 : isomère de fonction

Ces isomères ont des propriétés chimiques et physiques différentes.

Un cas particulier de l'isomérisation de fonction : c'est la TAUTOMÉRIE.

Deux tautomères sont deux isomères de fonction pouvant se transformer l'un en l'autre par un équilibre chimique dit de tautomérisation (migration d'un proton).

2) Définition :

2.1) Tautomère :

On appelle tautomère l'isomérisation de la forme générale : $G-X-Y=Z \rightleftharpoons X=Y-Z-G$ telle que la transformation réversible des isomères soit facile. G est un groupe qui devient électrofuge ou nucléofuge durant l'isomérisation. Si $G = H^+$, on parle de « prototropie ».

2.2) La tautomérie : peut être définie comme un déplacement d'électrons type mésomérie (+) déplacement d'un atome d'hydrogène. Les composés pouvant présenter cette particularité peuvent exister sous deux structures, qui sont en équilibre, en général fortement déplacé vers une des formes tautomères.

En règle générale, on reconnaît la possibilité de tautomérie quand, dans une des formes limites d'une structure conjuguée, il apparaît un hétéroatome électronégatif (O, N...) chargé positivement et relié à un H : alors l'atome électronégatif (s'accommodant mal d'une charge positive) prend à son compte les électrons de sa liaison avec H, qui part sous forme d'H⁺ et est capturé par l'atome négatif de la forme limite.

2.3) L'automérisation :

La tautomérisation est un réarrangement moléculaire hétérolytique qui permet à deux isomères de s'interconvertir grâce au déplacement simultané d'un proton et d'une double liaison. On dit souvent que l'énol se tautomérise en composé carbonyle correspondant. Les deux espèces sont qualifiées de tautomères.

L'équilibre est généralement en faveur du composé carbonyle :



Figure 04 : équilibre céto-énolique

-Il peut y avoir tautomérie en milieu acide ou basique.

2.3.1) Milieu acide

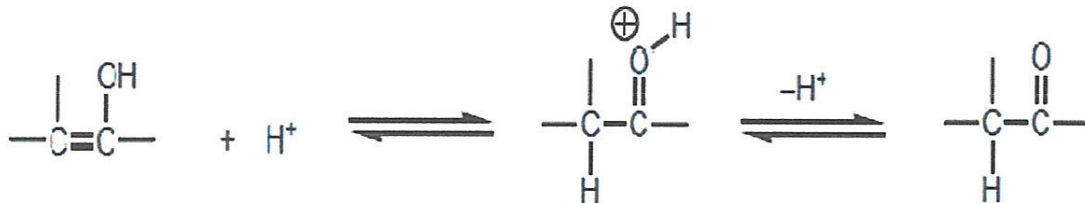


Figure05 : mécanisme de réaction en milieu acide

2.3.2) Milieu basique

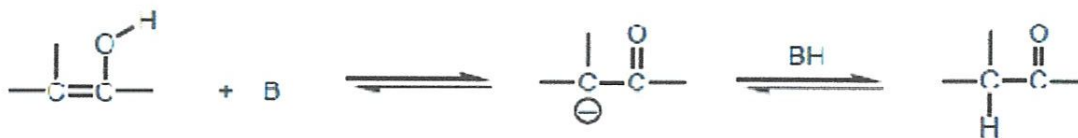


Figure06 : mécanisme de réaction en milieu basique

3) La méthode DFT (Density Functional Theory"

3.1) Généralité:

- *développé aussi chez Salahub (U de M)*
- *méthode quantique mais moins exigeante en temps de calcul.*
- *buse utile pour les métaux de transitions*

<i>méthode</i>	<i>taille</i>	<i>cout</i>	<i>précision</i>
<i>Semi empirique</i>	<i>300</i>	<i>1</i>	<i>10</i>
<i>h-f ab initio</i>	<i>100</i>	<i>20</i>	<i>5</i>
<i>DFT</i>	<i>100</i>	<i>21</i>	<i>3</i>
<i>Post HF : M2</i>	<i>50</i>	<i>50</i>	<i>2</i>
<i>CCSD</i>	<i>10</i>	<i>200</i>	<i>1</i>

Tableau01 : taille, cout et précision des méthodes de la modélisation moléculaire

3.2) Principe des calculs DFT

3.2.1) L'énergie, fonctionnelle de la fonction d'onde et de la densité

Une fonction f d'une variable x associe un scalaire $y = f(x)$ à tout scalaire x . une fonctionnelle associe un scalaire $x = F(f)$ à toute fonction f . une intégrale définie de $f(x)$, par exemple, est une fonctionnelle de f .

On a l'énergie apparaît comme une fonctionnelle de la fonction d'onde Ψ normalisée selon :

$$\underline{E[\Psi]} = \{\Psi | H | \Psi\}$$

Des théorèmes dus à Kohn, Sham et Hohenberg établissent les faits suivants :

- = un système à l'état fondamental, avec toutes ses propriétés observables, est entièrement déterminé par la donnée de sa densité électronique totale $\rho(x,y,z)$ en tout point.

L'énergie, en particulier est donc une fonctionnelle de la densité :

$$\underline{E = E[\rho]}$$

- cet état fondamental est tel que $\psi(x,y,z)$ minimise l'énergie. c'est l'équivalent pour la densité du théorème des variations pour les fonctions d'onde.

Calculer l'énergie à partir de la densité est a priori tentant, puisqu'on passe d'une fonction F à $3n$ variables d'espace à une fonction b à 3 variables. Le problème est qu'on ne connaît à peu près rien de f hormis le fait qu'elle doit exister.....

3.2.2) Méthode de Hohen-Sham

L'énergie est décomposée comme qui en termes d'énergie cinétique T , d'énergie potentielle noyaux-électrons V_{ne} et électrons-électrons V_{ee} , tous fonctionnelles de ρ .

$$E = T[\rho] + V_{ne}[\rho] + E_{ee}[\rho]$$

Seul, le deuxième terme s'exprime aisément : la charge d'un volume élémentaire de coordonne r_1 étant $\rho(r_1) dv_1$:

$$V_{ne}[\rho] = \int \sum_k \frac{Z_k \rho(r_1) dv_1}{R_k}$$

Les deux autres fonctionnements sont inconnues. une partie de l'énergie électrons électrons peut s'exprimer sous la forme de la répulsion de deux charges ρdv_1 placées en deux points distants de r_{12} ,

soit :

$$V_{ee}[\rho] = \int \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dv_1 dv_2$$

Mais ce terme, entre inconvénients, n'est pas corrélé puisque le produit des densités de probabilité devrait être modulé en fonction de r_{12} . L'énergie d'échange (trou de fermi) n'y est pas non plus incluse. En outre, tous les électrons participant à la densité totale, un même électrons a une certaine densité en r_1 et en r_2 , de sorte que cette relation le fait interagir avec lui-même (self interaction), suivant la méthode de kohn-sham, la densité est exprimée le plus souvent en fonction d'un déterminant de Slater d'orbitale moléculaire (monoélectroniques). Ces orbitales de kohn-sham J_i ne sont pas identique aux orbitales HF; ce sont celle d'un système fictif d'électrons sans interaction, mais possédant la même densité que le système réel. Ceci permet d'exprimer sans approximation les termes V_{ne} et l'énergie cinétique de ce système, puisque l'opérateur associé est monoélectronique est :

$$T_{0-1/2} \sum_i \langle \phi_i | \Delta | \phi_i \rangle$$

4) Les cas les plus fréquentes de la tautomérie :

4.1) Equilibre tautomère céto-énolique

4.1.1) Généralités

On appelle tautomérie cétoénolique, la réaction d'isomérisation d'un aldéhyde ou d'une cétone située en α d'un groupe CH, par déplacement de celui-ci :

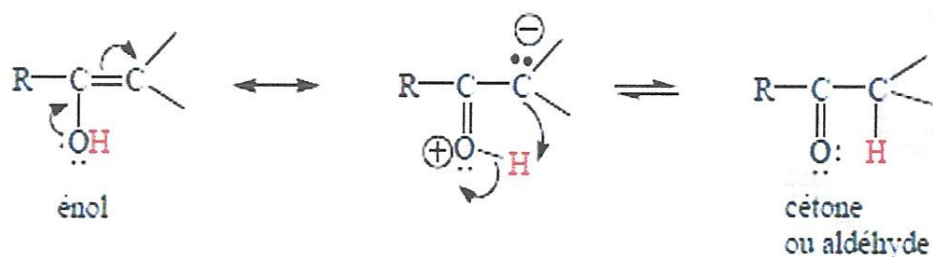


Figure 07 : mécanisme de réaction céto-énolique

Enol et cétone (ou aldéhyde) sont des formes tautomères. Sauf cas particuliers, la forme cétone ou aldéhyde est prépondérante par rapport à la forme éno

Un carbonyle possédant un H en α est en équilibre avec une forme appelée éno

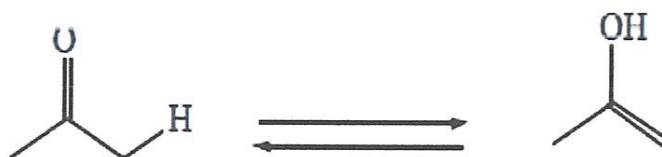


Figure08 : exemple de réaction céto-enolique

Les deux formes sont appelées formes tautomères et la réaction est dite de tautomérisation ou équilibre tautomère. Il ne faut bien sûr pas confondre des formes tautomères, qui sont des molécules distinctes existant réellement dans le milieu, et des formes mésomères qui sont des écritures de Lewis d'une même espèce.

Cet équilibre est une réaction de transposition, généralement très en faveur de la forme carbonyle.

4.1.2) Etude experimental:

<i>molécule</i>	<i>énol</i>	<i>cétone</i>
<i>Type calculassions</i>	<i>DFT</i>	<i>DFT</i>
<i>Méthode calculassions</i>	<i>RB3LEP</i>	<i>RB3LEP</i>
<i>Basis set</i>	<i>6-31 G D</i>	<i>6-31 G D</i>
<i>charge</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
<i>spin</i>	<i>Singlet</i>	<i>Singlet</i>
<i>Energie totale</i>	<i>-153.80223032 a.u.</i>	<i>-153.83012117 a.u.</i>
<i>RMS gradient</i>	<i>0.00002882 a.u.</i>	<i>0.00009428 a.u.</i>
<i>Moment dipolaire</i>	<i>1.9692 Debye</i>	<i>2.6407 Debye</i>

Tableau 02 : résultat d'optimisation des tautomère (énol.cétone)

4.1.3) DUSSCUTION :

Le caicue par la méthode DFT donne information sur l'énergie totaie des tautomères (énergie totale est définie comme la somme de ces termes énergétique) ainsi que les moments dipolaires et RMS gradients.

L'énergie d'optimisation totale est le responsable de stabilité de la molécule, sont oublier le rôle de moment dipolaire aussi.

L'énergie totale d'optimisation de la tautomère forme cétone et plus grand que l'énergie d'optimisation a la forme émol.

Pour ia forme cétone aussi, le moment dipolaire et plus grand par rapport a la forme émol.

Donc le tautomère à la forme cétone est plus stable que le tautomère a la forme émol.

4.1.4) Conclusion :

Equilibre défavorable à la formation d'énol par rapport à la forme cétoné car liaison C=O bien plus forte que C=C ; On peut favoriser cette équilibre avec par exemple les liaisons H et la mésomérie.

4.1.5) Etude thermodynamique

La position de l'équilibre est donnée par

$$K^0 = \frac{[\text{énol}]}{[\text{carbonyle}]} = \exp\left(-\frac{\Delta_r G^0}{RT}\right); \quad \text{avec} \quad \Delta_r G^0 = \Delta_r H^0 - T \Delta_r S^0.$$

Evaluation de $\Delta_r H^0$ et $\Delta_r S^0$

En considérant les deux formes dans leur état de référence gazeux, on a :

$$\Delta_r H^0 = -E^0(\text{C}=\text{C}) - E^0(\text{C}-\text{O}) - E^0(\text{O}-\text{H}) + E^0(\text{C}-\text{C}) + E^0(\text{C}=\text{O}) + E^0(\text{C}-\text{H})$$

$$\text{A.N : } \Delta_r H^0 = - 614 - 351 - 464 + 347 + 719 + 413 = + 50 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

Le bilan est donc fortement endothermique, ce qui s'explique principalement par la grande stabilité relative de C=O par rapport à C=C.

Par ailleurs, la variation d'entropie standard est faible puisqu'il n'y a pas variation des nombres de moles.

4.1.6) Conclusion

A l'équilibre, on a donc $\Delta rG^0 = -RT \ln K^0 = \Delta rH^0$ et donc $K^0 \ll 1$. L'équilibre est donc bien très en faveur de la forme carbonyle, ce qui se vérifie expérimentalement.

➤ Cas particuliers

La forme énol peut devenir significative quand elle est stabilisée par des effets particuliers. Un exemple important est l'acétylacétone :

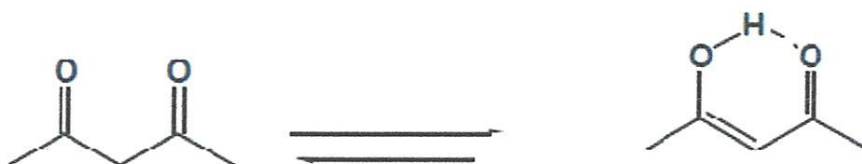


Figure09 : exemple de l'acétylacétone

On voit que la forme énol est stabilisée par la conjugaison $\text{C}=\text{O}/\text{C}=\text{C}$ et par une liaison hydrogène intramoléculaire. L'équilibre est donc ici en faveur de la forme énol.

Un autre énol important est l'acide ascorbique (vitamine C)

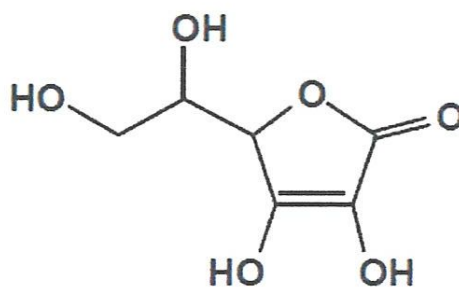


Figure10 : exemple de l'acide ascorbique

L'équilibre tautomère, lent en milieu neutre est catalysé par les acides ou les bases et devient donc rapide dans ces milieux.

Milieu acide

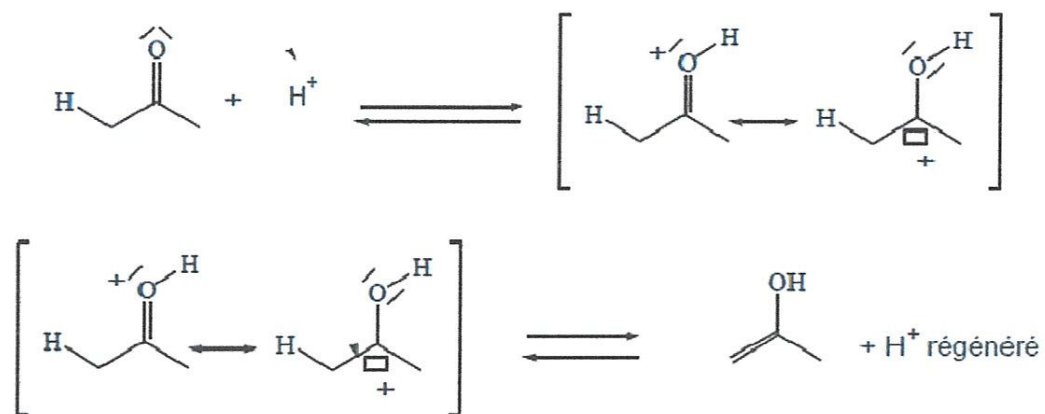


Figure11 : mécanisme en milieu acide

Milieu basique

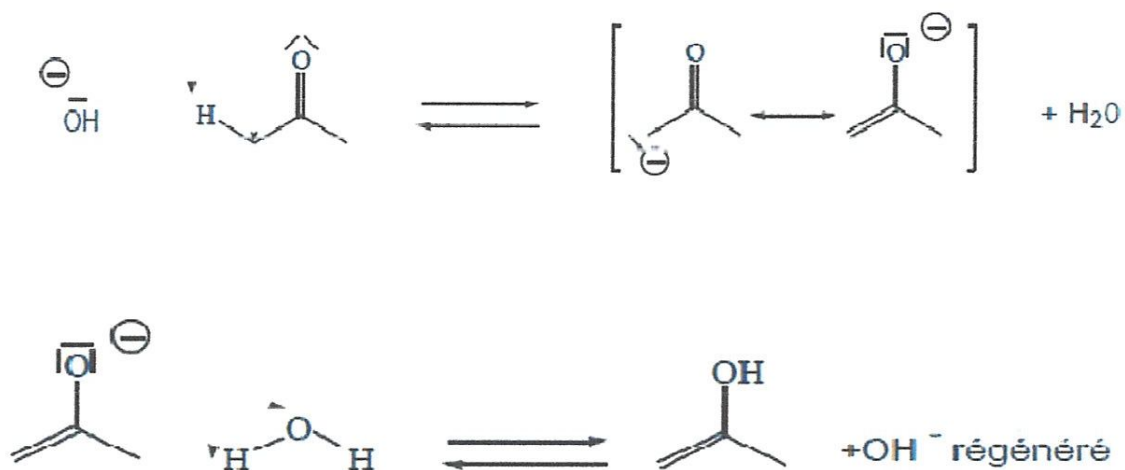


Figure12 : mécanisme en milieu basique

Remarque : dans les deux cas, la catalyse est générale. On peut donc utiliser d'autres acides ou bases que H^+ ou HO^- . Il faut toutefois

noter qu'avec une base suffisamment forte, c'est la forme ionique énolate que l'on obtiendra quasi-totalement.

4.1.7) Conséquences stéréochimiques :

a) Racémisation du C en α :

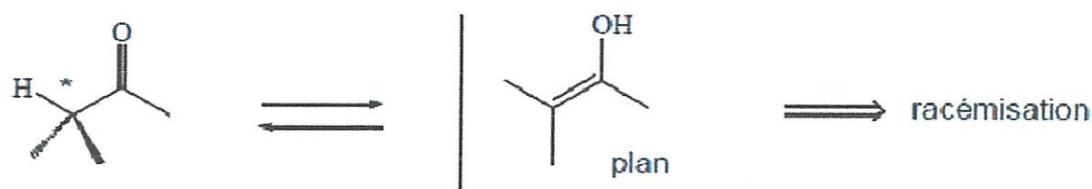


Figure 13 : exemple réaction de racémisation

Si le carbone en α est asymétrique, le passage en milieu acide ou basique provoque la transformation rapide en énol plan. Ceci entraîne une racémisation puisque le H peut se fixer de part et d'autre du plan dans la réaction inverse

b) Epimérisation :

Par définition, l'épimérisation est le changement de configuration d'un carbone asymétrique (dans une molécule en possédant plusieurs). Ce changement peut être provoqué par une énolisation.

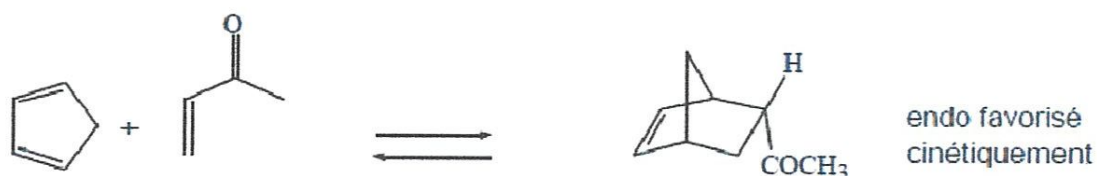


Figure 14 : exemple épimérisation

Pour obtenir l'exo plus stable, il suffit de traiter le produit par une trace de base forte :



Figure 15 : traitement le produit par une base

La base provoque la formation de l'énolate plan, qui peut se reprotoneur de part ou d'autre du plan, ce qui entraîne la formation du produit le plus stable, sous contrôle thermodynamique.

4.2) l'équilibre entre une imine et une amine :

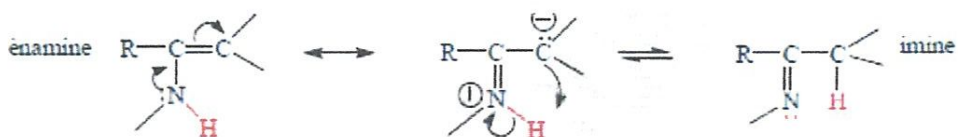
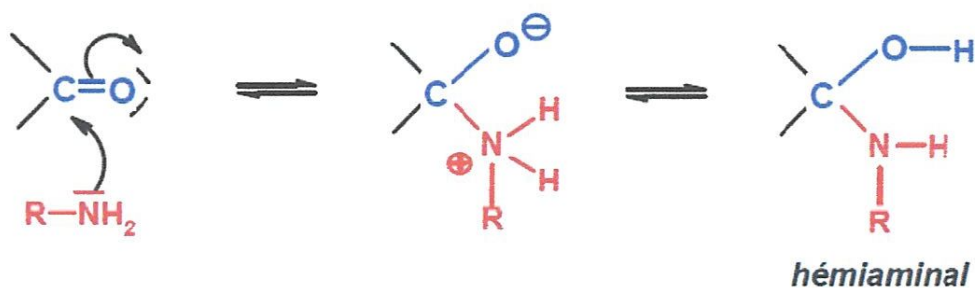


Figure16 : mécanisme de réaction enamine imine

4.2.1) Formation de l'imine

L'amine est un meilleur nucléophile qu'un alcool :

Il n'est pas nécessaire d'activer le groupement carbonyle



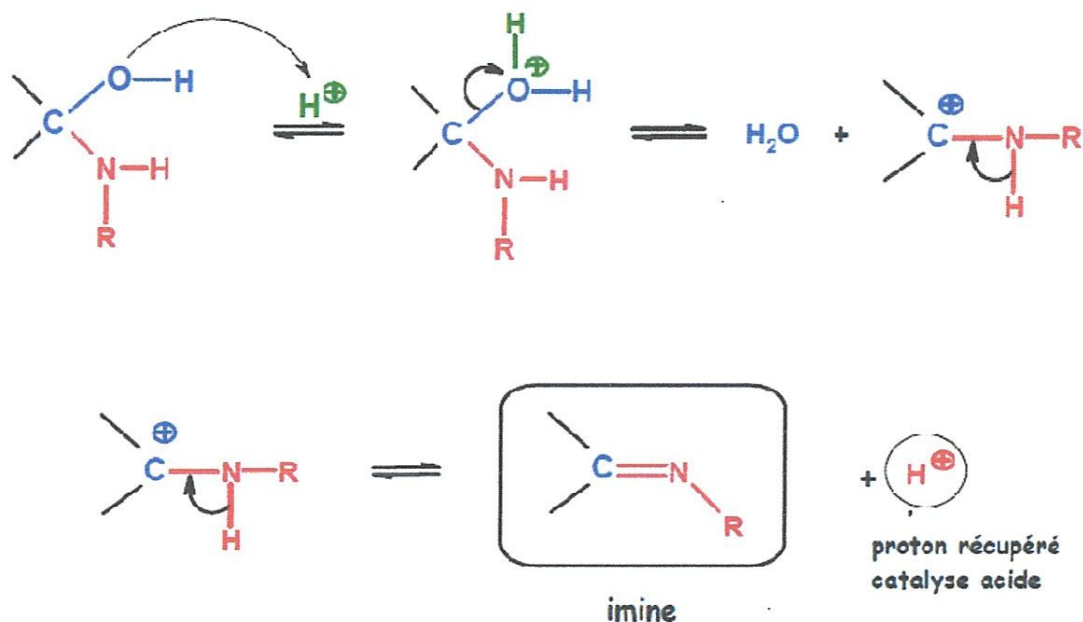


Figure 17 : mécanisme de formation de l'imine

Cette réaction est totalement REVERSIBLE (renversible).

Les imines ou bases de Schiff sont les analogues azotés des cétones et aldéhydes. Préparées à partir d'amine primaire.

4.2.2) Formation Enamines :

Lorsqu'on chauffe des amines secondaires avec des cétones ou des aldéhydes en présence d'un catalyseur acide, une réaction de condensation apparentée se produit et peut être menée à son terme par élimination d'eau. Cela est réalisé par distillation azéotrope ou par utilisation de tamis moléculaire.

Le produit de la condensation est une énamine.

Il existe d'autres méthodes de préparation des énamines à partir des cétones, qui utilisent des réactifs fortement déshydratants pour mener la réaction à son terme. Par exemple, le mélange de composés carbonyles et d'amines secondaires suivi de l'addition de tétrachlorure de titane donne rapidement des énamines.

La formation d'énamine est souvent sous contrôle thermo, on forme l'énamine la moins substitué par gêne stérique.

4.2.3) Etude experimental:

<i>molécule</i>	<i>imine</i>	<i>enamine</i>
<i>Type calculassions</i>	<i>DFT</i>	<i>DFT</i>
<i>Méthode calculassions</i>	<i>RB3LEP</i>	<i>RB3LEP</i>
<i>Basis set</i>	<i>6-31 G D</i>	<i>6-31 G D</i>
<i>charge</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
<i>spin</i>	<i>Singlet</i>	<i>Singlet</i>
<i>Energie totale</i>	<i>-173.27275751 a.u</i>	<i>-173.26338556 a.u</i>
<i>RMS gradient</i>	<i>0.00003319 a.u.</i>	<i>0.00000996 a.u.</i>
<i>Moment dipolaire</i>	<i>2.3690 Debye</i>	<i>1.5310Debye</i>

Tableau03 : les statistique d'optimisation des tautomère (imine, énamine)

4.2.4) DUSSCUTION :

Le calcule par la méthode DFT donne information sur l'énergie totale des tautomères (énergie totale est définie comme la somme de ces termes énergétique) ainsi que les moments dipolaire et RMS gradients.

L'énergie d'optimisation totale est le responsable de stabilité de la molécule, sont oublier le rôle de moment dipolaire aussi.

L'énergie totale d'optimisation de la tautomère forme imine et plus grand que l'énergie d'optimisation a la forme énamine.

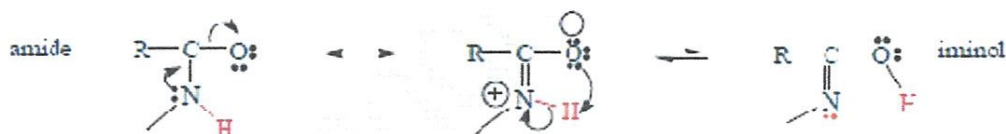
Pour la forme imine aussi, le moment dipolaire et plus grand par rapport a la forme énamine

Donc le tautomère à la forme imine est plus stable que le tautomère a la forme énoi.

4.2.5) Conclusion :

Equilibre défavorable à la formation d'2namine par rapport a la forme imine car liaison $C=N$ bien plus forte que $C=C$.

4.3) L'équilibre entre un amide I ou II :



Et sa forme tautomère iminol:

Figure 18 : mécanisme de réaction amide iminol

4.3.1) Etude expérimental:

<i>molécule</i>	<i>AMIDE</i>	<i>IMINOLE</i>
<i>Type calculassions</i>	<i>DFT</i>	<i>DFT</i>
<i>Méthode calculasslons</i>	<i>RB3LEP</i>	<i>RB3LEP</i>
<i>Basis set</i>	<i>6-31 G D</i>	<i>6-31 G D</i>
<i>charge</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
<i>spin</i>	<i>Singlet</i>	<i>Singlet</i>
<i>Energie totale</i>	<i>-181.34276451 a.u</i>	<i>-175.89635556 a.u</i>
<i>RMS gradient</i>	<i>0.000006719 a.u.</i>	<i>0.00000786 a.u.</i>
<i>Moment dipolaire</i>	<i>2.4891 Debye</i>	<i>1.2781Debye</i>

Tableau04 : les statistique d'optimisation des tautomère (amide, iminol)

L'énergie totale d'optimisation de la tautomère forme amide et plus grand que l'énergie d'optimisation a la forme iminol.

Pour la forme amide aussi, le moment dipolaire est plus grand par rapport à la forme iminol.

Donc le tautomère à la forme amide est plus stable que le tautomère à la forme iminol.

4.3.2) Conclusion :

Equilibre défavorable à la formation iminoles par rapport à la forme amide car la liaison C=O bien plus forte que C=N.

Remarque :

** La tautomérie peut s'étendre grâce à la conjugaison*

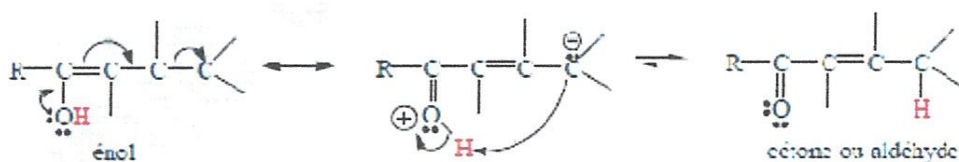


Figure19 :exemple de réaction céto-enilique

Les formes tautomères, même présentes en quantité minime comme les énois de cétones ou d'aldéhydes, peuvent avoir un rôle non négligeable en tant qu'intermédiaires de réaction. Il ne faut pas confondre formes mésomères et formes tautomères. Les formes mésomères sont des formes qui n'ont pas d'existence propre (c'est seulement une façon commode de représenter une molécule), alors que des formes tautomères existent réellement et sont en équilibre : dans un composé, certaines molécules seront sous une des formes, et certaines sous l'autre forme.

Les réactions de tautomérie sont très rapides et n'ont pas besoin d'être catalysées. Elles s'effectuent donc toujours de façon couplée avec la réaction correspondant au chaînon précédent.

5) Propriété de tautomérie :

Le décalogue de la tautomérie (Schéma 5).

- I. NE PAS CONFONDRE MESOMERIE ET TAUTOMERIE.
- II. NE PAS OUBLIER UN TAUTOMERE POUR MINORITAIRE QU'IL SOIT.
- III. EN GENERAL IL EXISTE UN EQUILIBRE ENTRE DEUX TAUTOMERES MEME S'ILS SONT IDENTIQUES.
- IV. ON DOIT NOMMER LE COMPOSE EN UTILISANT LE TAUTOMERE LE PLUS ABONDANT.
- V. LA TAUTOMERIE N'EST PAS SEULEMENT EQUILIBRE: NE PAS OUBLIER LES ASPECTS DYNAMIQUES.
- VI. IL EXISTE DES TAUTOMERIES NON-PROTOTROPIQUES.
- VII. TAUTOMERIE ET ETAT PHYSIQUE.
- VIII. L'UNIVERS TRIDIMENSIONNEL DE LA TAUTOMERIE.
- IX. COMMENT DETERMINER K_T ?
- X. TAUTOMERIE ET AROMATICITE.

Schéma 5. Les dix commandements.

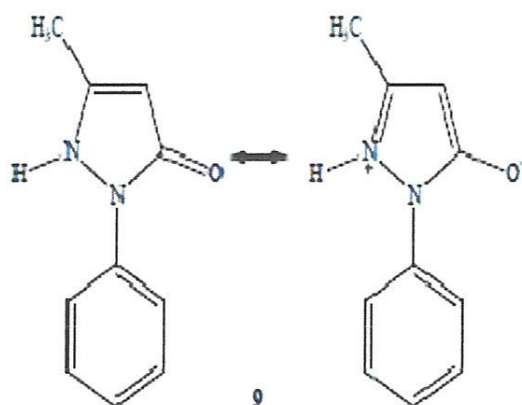
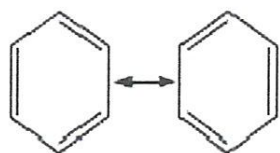
Figure20 : le décalogue de tautomérie

5.1) Relation entre mésomérie et tautomérie :

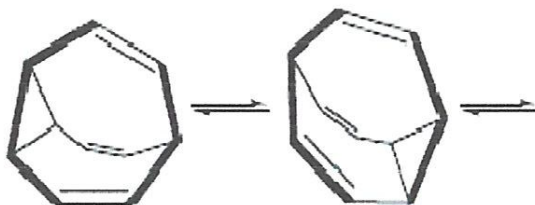
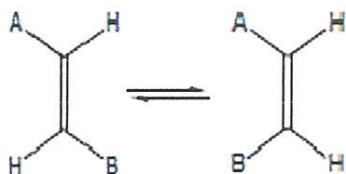
- *Mésomérie*
- *Tautomérie*
- = *Isomérie*

Il y a des situations claires où il est facile de distinguer les deux situations. Ne jamais confondre le double flèche des équilibres (isomérisie, tautomérie) avec la flèche à deux têtes de la résonance!

Mésomérie

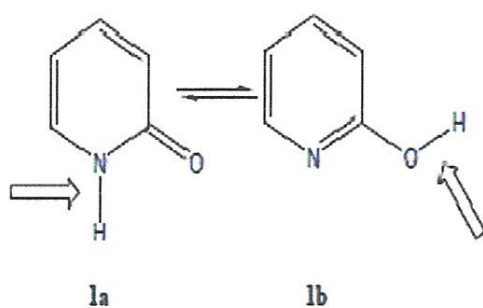


Isomérisie



bullvalène (isomérisie de valence)

Tautomérie



Il y a rupture d'une liaison X-H
(X = N, O)

16. Des cas simples de résonance et d'équilibre.

Figure 21 : des cas simple au résonance et d'équilibre

5.2) Ne pas oublier un tautomère pour minoritaire:

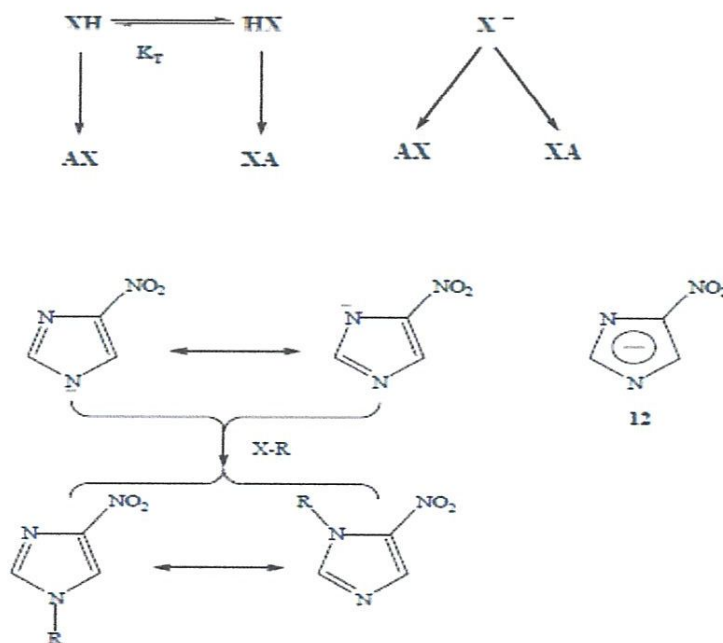
Qu'il soit Mathématiquement 0 est différent de 10^{-n} , mais pour un chimiste, au delà d'une certaine valeur de n , 10^{-n} est considéré comme nul. Ce fait peut conduire à des erreurs.

$$0 \neq 0,001$$

Energie libre et pourcentages de tautomères a et b.

5.3) Tautomérie et réactivité.

Une erreur grave, bien que très fréquente encore, est de discuter les réactions d'alkylation en milieu basique en tenant compte de l'équilibre tautomère. En milieu basique, l'entité qui réagit est la base conjuguée 12. Il est évident que sa réactivité n'a pas de rapport direct avec la tautomérie de 11.



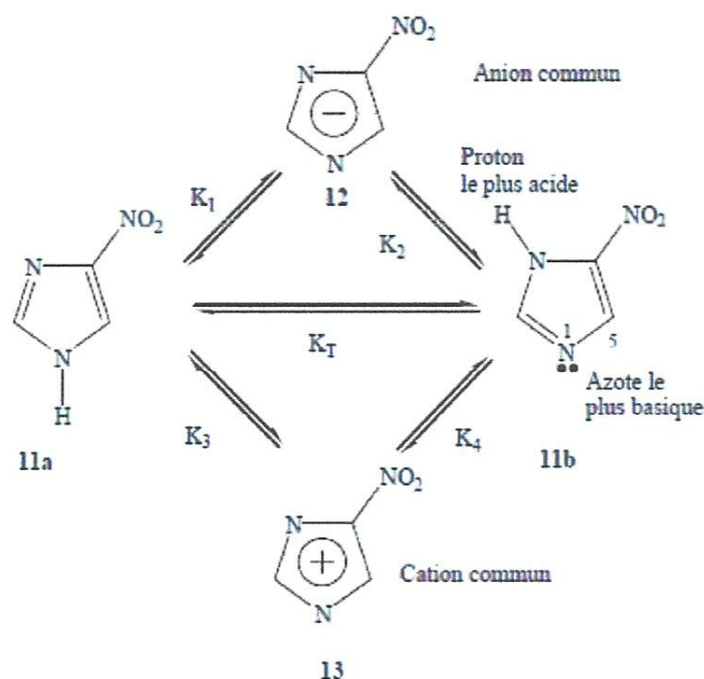
Alkylation de l'anion nitroimidazolate.

Figure 22 : relation entre la tautomérie et réactivité

XH et HX représentent deux tautomères quelconques, X est la molécule avec le proton tautomérisable dans deux positions différentes.

Tautomérie et équilibre acide-base.

Continuons avec le 4(5)-nitroimidazole pour illustrer la relation entre tautomérie et équilibre acide-base, soit acide (perte du proton), soit basique (gain d'un proton).



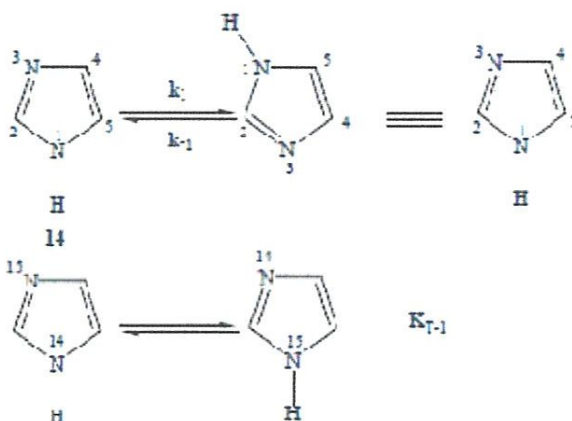
Acidité et basicité du 4(5)-nitroimidazole.

Figure 23 : acidité et basicité du 4(5)-nitromidazole

Le tautomère 11b est à la fois le plus acide et le plus basique: c'est pourquoi l'équilibre est déplacé vers 11a. On connaît sous le nom de paradoxe de Gustafson le fait que le tautomère le plus acide soit le moins abondant.

5.4) L'équilibre entre deux tautomères même s'ils sont identiques :

Malgré son apparente évidence, il s'agit d'un point à l'origine de fréquentes confusions. Elles sont dues en partie à une vieille tradition des chimistes hétérocycliques de tourner la molécule après le transfert du proton. Soit, par exemple, l'imidazole 14.



La tautométrie "autrope" ou "dégénérée" de l'imidazole

Figure 24 : la tautométrie (autrope) ou (dégénérée) de l'imidazole

Quand le proton "saute" de la position 1 à la position 3, on obtient de nouveau l'imidazole que l'on écrit souvent avec la formule de droite qui est indifférenciable de celle de gauche. Pour cette raison, cette tautométrie des noyaux ("annulaire") est appelée "autotrope" ou "dégénérée" (car l'état initial et l'état final ont des énergies identiques).

Pour se rappeler qu'il s'agit de deux tautomères, on peut remplacer un atome d'azote 14 par un d'azote 15: on voit alors qu'il s'agit de deux composés différents (la constante n'est plus = 1 mais seulement proche de 1, à cause de l'effet isotopique).

En conclusion: il ne faut pas imaginer l'imidazole comme une molécule unique mais comme deux molécules en équilibre rapide.

5.5) nommer le composé en utilisant le tautomère le plus abondant :

On doit suivre cette règle dans tous les cas où il y a un tautomère dominant et connu. Par exemple, on doit parler de la 3-amino-2(1H)-quinoxaline-2-thione 15 car c'est le tautomère le plus stable des quatre (figure 25). Si deux tautomères sont d'énergie proche, alors les deux noms sont acceptables.

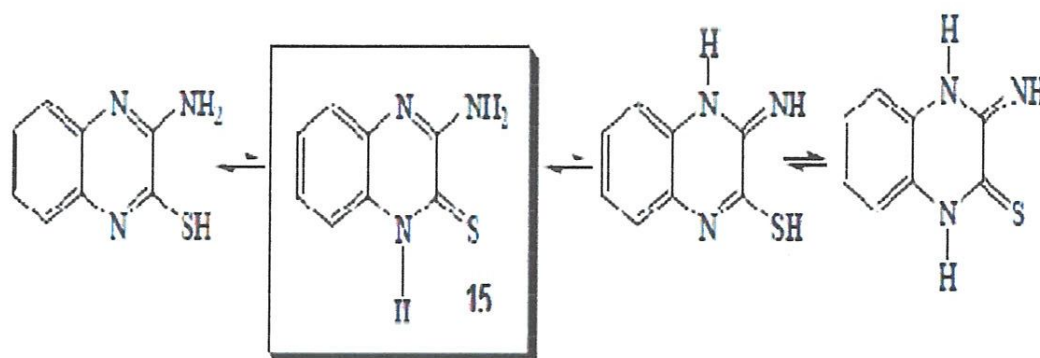


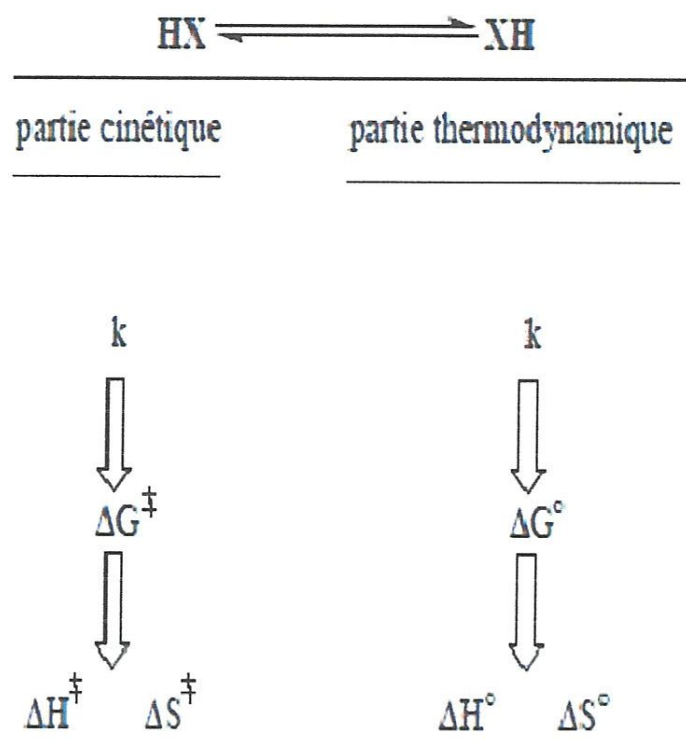
Figure 25 : exemple de -amino-2(1H)-quinoxaline-2-thione 15

Le tautomère le plus stable donne son nom à la molécule.

5.6) les aspects dynamiques de la tautomérie :

Bien que la plupart des travaux sur la tautomérie concernent les équilibres, les aspects dynamiques ont un grand intérêt. Comme la RMN du 1H est l'outil de choix pour l'étude de la tautomérie, l'explication est multiple:

- *Il est beaucoup plus facile de faire de la RMN à température ambiante (même si l'on étudie des effets de solvant ou des effets de la concentration) qu'à température variable, surtout à basse température. Il y a tout un champ de recherche très peu exploré dans l'utilisation des solvants tels que les fréons pour des études à très basse température.*
- *Beaucoup d'hétérocycles tautomérisables sont assez insolubles dans beaucoup de solvants, à cause des fortes liaisons hydrogène dans le solide. Même ceux qui sont assez solubles, peuvent précipiter en refroidissant. Le DMSO, très utilisé pour dissoudre des hétérocycles, ne se prête pas aux études à basse température (l'acétone est un substitut possible).*
- *Les équilibres tautomères qui impliquent des ruptures de liaisons C-H ont des énergies d'activation dans l'échelle des temps de la RMN ce qui permet d'observer les deux tautomères. Si la barrière est faible, cas de la tautomérie annulaire de l'imidazole (section III), on ne verra que des signaux moyens et il faudra recourir au refroidissement pour déterminer la constante d'équilibre K_T et les constantes de vitesse k_1/k_{-1} .*

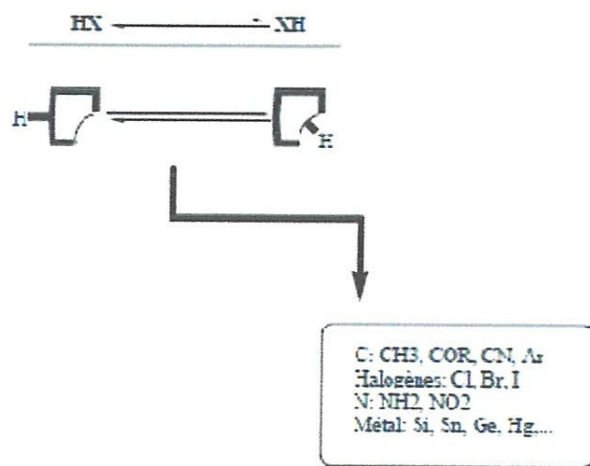


Aspects cinétiques et thermodynamiques de la tautomérie.

Figure 26 : aspect cinétique et thermodynamique de la tautomérie

5.7) les tautomériques non-prototropiques :

Jusqu'à maintenant nous avons considéré des tautoméries où l'entité qui migre est le proton. Les prototropies sont de loin les plus communes. Mais, en principe, d'autres groupements peuvent migrer (Schéma 15): des groupements carbonés (méthyles, acyles, cyano, aryle,...), des halogènes, des groupements azotés (amines, nitro, ...), et des métaux.

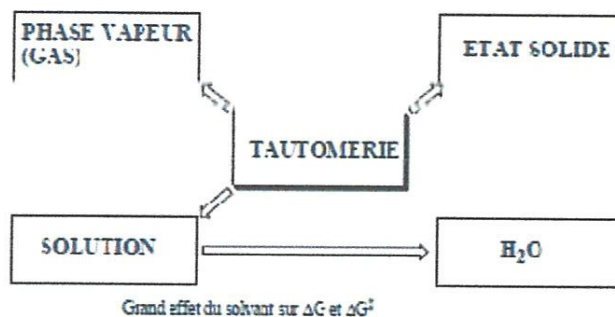


Autres groupes qui peuvent migrer.

Figure 27 : les groupes qui peuvent migrer dans une réaction tautomère

5.8) Tautomérie et état physique :

Quand on fait des études de tautomérie il est de la plus grande importance de tenir compte de l'état physique de l'échantillon



Les trois états de la matière et le solvant le plus important

Figure 28 : les trois états de la matière et le plus important

Il n'y a pas beaucoup à dire des études en solution dans l'eau, sauf que ce solvant n'est pas un bon solvant pour la RMN car il catalyse les échanges prototropiques. De plus, si l'on utilise D₂O, il se produit le remplacement des X-H par des X-D (même les C-H acides) avec une perte considérable d'information. Examinons donc les deux autres états.

5.9) Tautomérie et rayons X :

La relation entre tautomérie et rayons X (ou diffraction des neutrons) mérite d'être clarifiée. Dans le Schéma 24, T1 et T2 sont deux tautomères d'un même composé, HX et XH. Le cas le plus fréquent est celui dans lequel l'unité cristalline contient un seul tautomère, par exemple T1. Il se peut que T1 cristallise dans différents groupes spatiaux (généralement avec des conformations différentes) ce que l'on appelle polymorphisme. Dans d'autres cas, le composé cristallise, en fonction du solvant, soit seul soit avec des molécules de solvant; on parle alors de pseudo polymorphisme.

Il y a deux autres possibilités, rares mais connues pour des hétérocycles aromatiques:

- 1) Le phénomène connu sous le nom de desmotropie, où un composé cristallise sous des formes tautomères différentes, parfois séparées (différents solvants) parfois dans le même essai de cristallisation. Dans ce dernier cas il faut les séparer manuellement, sous le microscope
- 2) Parfois dans la même unité cristalline on trouve les deux tautomères, unis par des liaisons hydrogène, par exemple 28a et 28b

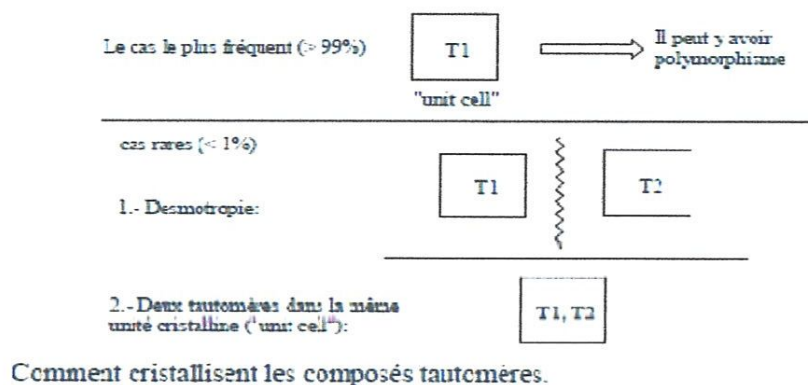


Figure29 : cristallisation des composés tautomères

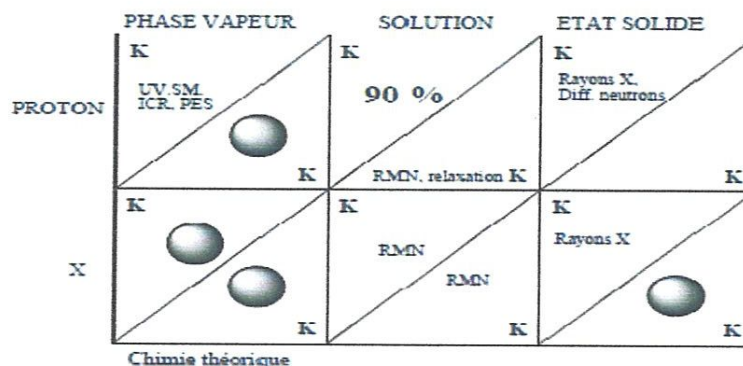
5.10) L'univers tridimensionnel de la tautomérie :

On peut classer les études sur des composés tautomères selon trois axes: selon que le groupe qui migre soit le proton ou une autre entité X, selon que le phénomène étudié soit la partie thermodynamique (K) ou la partie cinétique (k), ou que le milieu de l'étude soit la phase vapeur, la solution ou l'état solide. Dans les 12 domaines (2 x 2 x 3) du Schéma 25, le cercle gris correspond à des domaines où il n'y a pas de données.

Proton versus X. Part équilibre (K): En général, même tautomère (sauf liaisons hydrogène et effets stériques).

Proton versus X. Part cinétique (k): la vitesse de migration est très dépendante de X: Sn > Hg > H > Ge > Si > COR > Me > Ph .

Vapeur/Solution/Solide. On observe de grandes différences aussi bien en équilibre (K) qu'en cinétique (k). La phase vapeur ressemble à une solution dans un solvant apolaire aprotique (par exemple, hexane) à haute dilution. En général, le tautomère le plus abondant en solution est celui que l'on trouve dans les cristaux (où les liaisons hydrogène intermoléculaires jouent un rôle essentiel).



Les 12 régions de la tautomérie.

Figure 30 : les 12 régions de la tautomérie

5.11) Tautomérie et chimie théorique.

En ce qui concerne les relations entre la chimie quantique et la tautomérie, la figure 29 résume la situation actuelle. D'une façon générale et sauf pour des structures très grandes (produits naturels), les méthodes semi-empiriques doivent être abandonnées.

GAS	SOLUTION
K	K
Calculs: très bien Expérimental: imprécis	Calculs: moyen (cas de H ₂ O, C ₆ H ₆ ,...) Expérimental: très bien
k	k
Calculs: difficiles Expérimental: presque rien	Calculs: très difficiles Expérimental: bien (DMSO, HMPT,...)

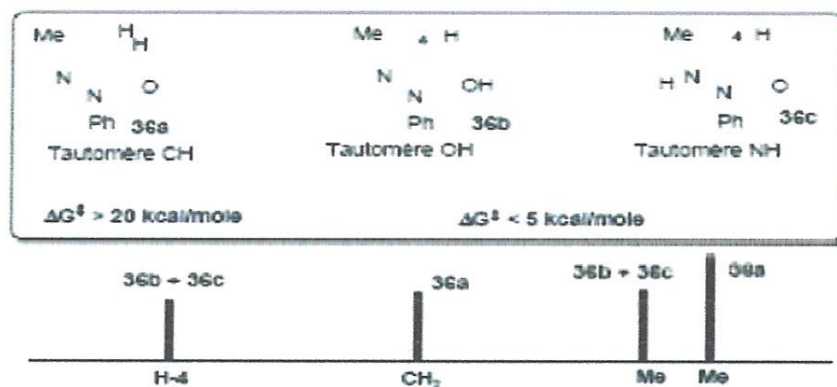
Figure 31 : la relation entre tautomérie et chimie théorique

Les quatre possibilités du Schéma montrent la contradiction entre la théorie qui préfère une molécule isolée et l'expérience qui apporte des données en phases condensées. Les chemins de réaction, sauf les intramoléculaires, sont difficiles à calculer. De même, les effets de solvant, bien qu'abordables, posent beaucoup plus de problèmes au niveau du calcul.

5.12) déterminer KT avec la tautomérie :

En nous limitant à la RMN du ¹H, qui représente la grande majorité des publications sur la détermination de KT, on trouve deux situations que nous avons illustrées dans le Schéma suivant avec le cas de la 1-phényl-3-méthyl-5-pyrazolone 36.

La proportion de tautomère CH, 36a, qui est séparé des deux autres par une large barrière, se détermine par intégration, soit du CH₂ soit du méthyle. La proportion relative des tautomères OH, 36b, et NH, 36c, se détermine par interpolation car la barrière les séparant est faible et l'on n'observe que des signaux moyens. Pour cela il faut avoir les déplacements chimiques de produits modèle, généralement O-Me et N-Me, source de possibles erreurs.



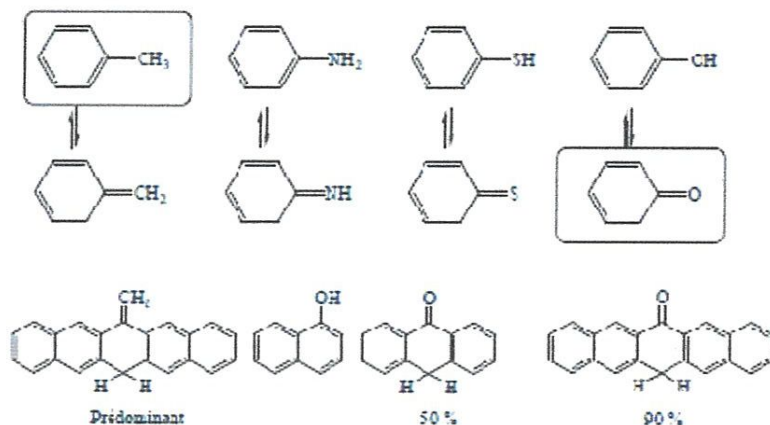
Détermination de la tautomérie des pyrazolones par RMN du proton.

Figure 32 : détermination de tautomérie des pyrazolones par RMN du proton

5.13) Tautomérie et aromaticité :

Bien que cette mise-au-point soit consacrée à la tautomérie des composés hétérocycliques aromatiques, il est utile de rappeler que tautomérie et aromaticité sont deux concepts intimement liés. Dans le Schéma 3 nous avons représenté la séquence toluène, aniline, thiophénoï et phénoï. Quand on change CH₃ par NH₂, SH et OH, la proportion du tautomère non aromatique augmente [1]. D'un autre part, l'addition des noyaux

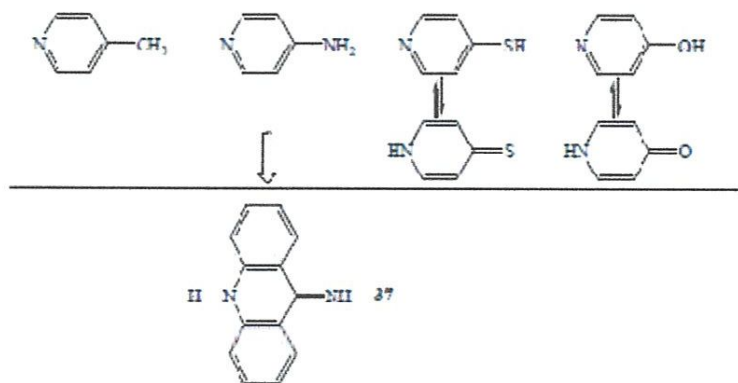
benzéniques diminue l'aromaticité du noyau central, comme les exemples représentés dans le Schéma 29 le montrent.



Tautomérie des dérivés aromatiques.

Figure 33 : tautomérie des dérivés aromatique

La figure 32 illustre l'application de ces données aux hétérocycles. Dans le cas des pyridines 4-substituées, la toluidine et l'aniline existent dans leur forme aromatique, tandis que la 4-mercapto et surtout la 4-hydroxy existent en partie sous formes thione et oxo. L'addition de noyaux benzéniques déplace l'équilibre vers les formes imino, thione et oxo, comme par exemple dans le cas de l'aminoacridine 37.



Tautomérie des pyridines 4-substituées.

Figure34 : tautomérie des pyridines 4-substituées

➤ Remarque :

La forme tautomère prédominante dépend :

-des conditions physico-chimiques.

-des possibilités de stabilisation d'une forme par :

✓ conjugaison

✓ formation d'une interaction hydrogène intra-moléculaire

6) Application de tautomérie en biologie :

6.1) Tautomérisation des bases de l'ADN :

Par glissement des protons, les bases subissent une tautomérisation des formes amines de A et C en formes iminées et des formes cétoniques de G et T en formes énoliques. L'équilibre de ces tautomérisations est de loin en faveur des formes aminées et cétoniques

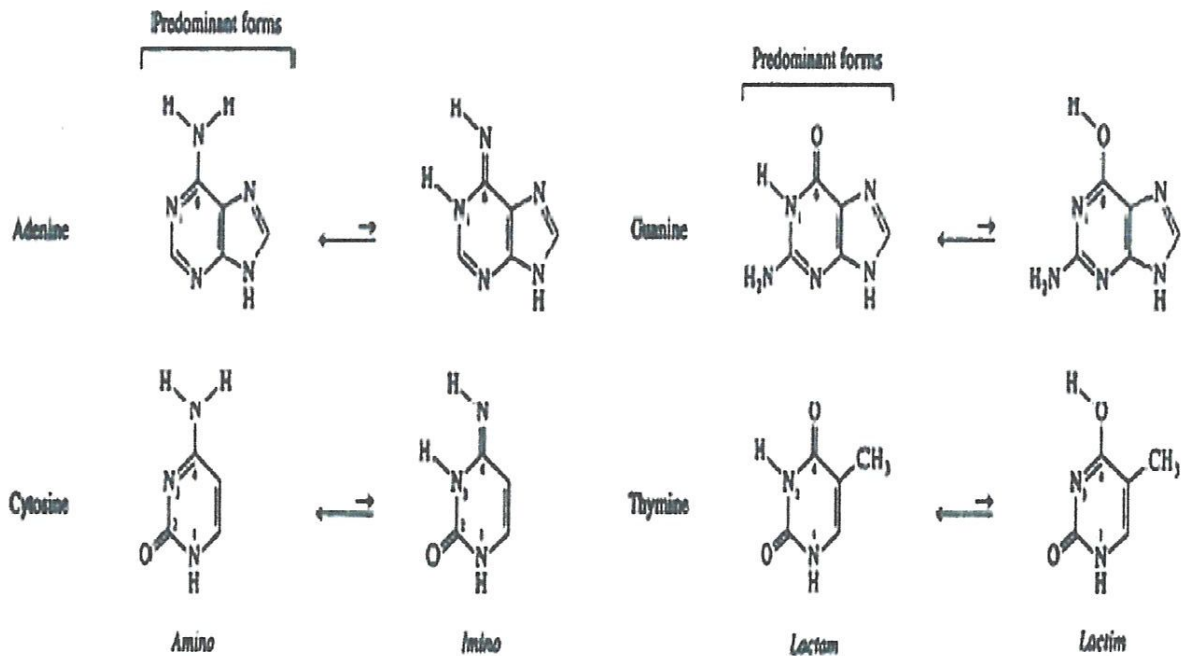


Figure 35 : tautomérisation des bases ADN

7) Conclusions :

Nous avons présenté dans cette thèse les résultats obtenus par l'application des méthodes 3lyp/6-31g de la théorie de la densité fonctionnelle sur les tautomères.

Lorsque le résultat d'un travail entre dans le cadre du présent modèle, il ne sera pas nécessaire de passer beaucoup de temps à démontrer ce qui est déjà connu. Si par contre le résultat est en contradiction avec les concepts de base énoncés ici, il faudra apporter des preuves très solides, et l'interprétation des résultats donnera une très bonne publication.

Pour le chimiste qui cherche à étudier un problème de tautomérie.

Par analogie avec la théorie de l'information due à Shannon, la valeur d'un résultat tient à la relation entre ce qui est nouveau et ce qui est déjà connu.

De nos jours, une contribution importante à la tautomérie des hétérocycles nécessite une ou plusieurs de ces conditions:

a) une molécule très originale.

b) une nouvelle méthode d'étude (par exemple, la microscopie à effet tunnel)

c) une phase rare (cristaux liquides comme solvant; migration d'un méthyle à l'état solide; migration de métaux,...).

Tout cela pour l'état fondamental, car l'étude de la tautomérie dans les états excités est encore très en retard.

En générale on peut conclure que la méthode quantique de la théorie de la densité fonctionnelle qui convient à l'étude des tautomères, elle donne meilleure information sur les énergies d'optimisation des tautomères ainsi que la stabilité des tautomères s'impose sur la double liaison qui a été liée dans le tautomère.

Référence

- 1) Journal Marocain de Chimie édité par groupe marocain de chimie
décembre 2005
- 2) Elguero, J.; Marzin, C.; Katritzky, A. R.; Linda, P. The
Tautomerism of Heterocycles, Academic Press, New York, 1976.
- 3) Minkin, V. I.; Garnovskii, A. D.; Elguero, J.; Katritzky, A. R.;
Denisko, O. V. Adv. Heterocycl. Chem., 2000, 76, 157.
- 4) Hückel, E. Z. Phys., 1931, 70, 204. Voir aussi, Minkin, V. I.;
Glukhovtsev, M. N.; Simkin, B. Ya. Aromaticity and
Antoaromaticity, John Wiley, New York, 1994. 31
- 5) Armit, J. W.; Robinson, R. J. Chem. Soc., 1925, 127, 1604.
- 6) Madi Faiha .thèse : étude par modélisation moléculaire de l'inclure
de molécules biologiquement active dans la β -cyclodextrine.2010
- 7) Sapse A-M, oxford universite press .1998.233.
- 8) A.R leach.Modelling principles and applications, longman.1996.
- 9) Harata ,K bioorg.Chem 1981,10,255.
- 10) J, W .Minns,A,J, Khan, phys .Chem.A 106 (2002) 6421.