

## ANALYSE MULTICONFORMATIONNELLE DES MACROLIDES SYMÉTRIQUES DE 12 À 28 CHAÎNONS BASÉE SUR LA MÉCANIQUE MOLÉCULAIRE

S. Belaidi <sup>1</sup>, M. Laabassi <sup>2</sup>, R. Grée <sup>3</sup> et A. Botrel <sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Département de Chimie, Université d'Ouargla, B.P. 511,  
30000, Ouargla, Algérie. s\_belaidi@yahoo.fr*

<sup>2</sup>*Département de Chimie, Université d'Elhadj Lakhdar-Batna,  
05000 Batna, Algérie.*

<sup>3</sup>*Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, avenue du  
Général Leclerc, 35700 Rennes, France.*

**ABSTRACT:** In this paper, we studied the  $\alpha,\beta$ -unsaturated macrolides, which represent the binding structure for many antibiotic families from 12- to 28- membered rings. Our object is to determine preferred conformations of macrocycles and to examine the relative importance of different contributions to total steric energy. The strain energy per CH<sub>2</sub> group is relatively higher for macrocycle 12 ( $m = 4$ ) ( $E(\text{st}/n) = 4.77$  Kcal/mol). An important decrease in the strain energy per CH<sub>2</sub> group from  $m = 4$  to  $m = 6$  confirms perfectly the limit between the two classes of medium and large rings. For two adjoining macrolides the torsional energy is lower for ( $m$ ) uneven as in the case of the strain energy for  $m \geq 6$ . The contribution of the Van der Waals energy  $E(\text{VdW}/m)$  is higher in all examined macrocycles in their stable conformers ( $m \geq 6$ ). The most preferential conformer ( $m \leq 12$ ) for rings with  $n$  even belongs to the F6 family, then for  $n$  uneven it belongs to the F5 family; where as for  $m > 12$ , this one is family 4.

**KEYWORDS:** *Macrolide, molecular mechanics, conformational analysis, steric energy, Monte-Carlo tricarbonyliron, and stereoselectivity.*

**RÉSUMÉ:** Dans cet article, nous avons étudié les macrolides  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés dont la taille du cycle varie entre 12 et 28 chaînons, ils constituent les noyaux de base pour plusieurs antibiotiques ; l'objectif est alors de rechercher les conformations privilégiées et d'analyser l'importance relative des différentes contributions à l'énergie stérique totale.

L'énergie de tension par groupement  $\text{CH}_2$  relativement élevée pour le macrolide à 12 chaînons ( $m = 4$ ) ( $E(\text{ten})/m = 4.77$  kcal/mol. La forte diminution de l'énergie de tension par groupement  $\text{CH}_2$  de  $m = 4$  à  $m = 6$ , confirme bien la limite entre les deux classes de cycles moyens et macrocycles. Pour deux macrolides voisins l'énergie de torsion est la plus faible pour  $n$  impair comme dans le cas de l'énergie de tension pour  $m \geq 6$ . La contribution de Van der Waals ( $E_{\text{vdW}}/m$ ) est nettement la plus importante pour toutes les macrocycles examinées dans leurs conformations de plus basses énergies ( $m > 4$ ). Pour les macrolides  $m \leq 12$ , la conformation privilégiée est de famille 5 pour les cycles à  $n$  impair et la famille 6 pour les cycles à  $n$  pair, alors que pour  $m > 12$ , celle-ci est de famille 4.

**MOTS CLÉS :** *Macrolide, mécanique moléculaire, analyse conformationnelle, l'énergie stérique, Monté-Carlo, fer tricarbonyle, stéréosélectivité.*

## INTRODUCTION

L'importance biologique des macrolides présentant pour la plupart des activités antibactériennes et leur utilisation médicale [1] a entraîné récemment un intérêt croissant pour l'étude et la synthèse de ces molécules [2, 3]. En raison de leur intérêt biologique de nombreuses méthodes de synthèse ont été élaborées [4, 5].

L'élucidation de structure d'un grand nombre de molécules obtenues [6] a mis en évidence l'existence de deux parties. La première est un système macrocyclique de 12 à 40 chaînons avec plusieurs centres d'asymétrie et une fonction lactone, la seconde est une partie sucre. Des nouvelles molécules de macrolides antibiotiques, telle que la Clarithromycine, l'Azithromycine et la Josamycine a été récemment développée dans le but d'éviter le phénomène de la résistance des bactéries aux antibiotiques [7].

Still et al. [8, 9] ont montré que les propriétés conformationnelles des cycles de moyenne et grande taille (8 à 14 atomes) pourraient induire des phénomènes de diastéréosélection pour les réactions effectuées sur ces composés. Plus précisément, les macrocycles possédant une double liaison ( $\text{C}=\text{C}$  ;  $\text{C}=\text{O}$ ) et des substituants convenablement placés. Grée et al. [10, 11] ont montré expérimentalement aussi la possibilité dans certains cas d'un contrôle stéréochimique induit par le fer tricarbonyle. Nous nous proposons d'étudier les macrolides  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés dont la taille du cycle varie entre 12 et 28 chaînons (figure 1 avec  $m = 4, 6, 8, \dots, 20$ ). Ils constituent les noyaux de base pour plusieurs antibiotiques ; l'objectif est alors de rechercher les

conformations privilégiées, c.à.d les conformations de plus basse énergie de ces macrolides et d'analyser l'importance relative des différentes contributions à l'énergie stérique totale. Sur la base de considérations énergétiques et géométriques, et à l'aide d'un calcul statistique utilisant la distribution de Boltzmann [12], on détermine ensuite quels sont les isomères de conformations qui ont plus de chance d'exister ; puis analyser à partir des résultats précédents, les facteurs conditionnant la stéréosélectivité de l'alkylation.

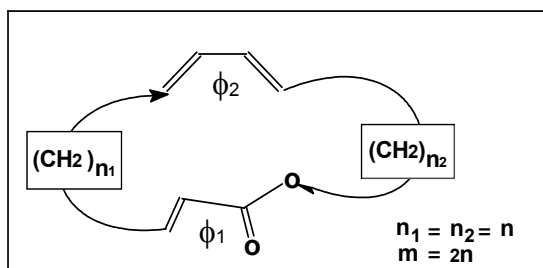


Figure 1: Schéma d'un macrolide symétrique

## CALCULS ET RESULTATS

La méthode que nous avons utilisée dans ce calcul est la modélisation moléculaire (mécanique et dynamique moléculaire), la première est la méthode la plus adaptée pour les grosses molécules [13]. Cette méthode de détermination structurale inclut un calcul de mécanique quantique du système  $\pi$  (VESCF) dans une séquence itérative. Les programmes que nous avons utilisés sont basés sur le champ de force d'Allinger [14]. Une partie de calcul MM2/MM3 [15], a été réalisé sur station IBM RISC 6000 du laboratoire de Physico-chimie de l'E.N.S.C. de Rennes I. Pour la recherche conformationnelle a été effectuée avec deux logiciels PCM (5.9) [16] et HyperChem (6.01) [17]. La probabilité d'obtenir des minimums locaux rend nécessaire d'effectuer plusieurs simulations de type Monté - Carlo (PCM) avec un Algorithme de Métropolis [18]. Ces simulations sont basées sur la randomisation qui déplace tous les atomes choisis de façon aléatoire. Nous avons utilisé aussi la dynamique moléculaire (HyperChem/AMBER) pour la recherche multiconformationnelle avec les options suivantes (1000°K, in vacuo, le pas: 0.001ps, le temps de la relaxation :0.1ps). Un calcul type d'un macrocycle 20 ( $m = 12$ ) d'une première minimisation a duré quelques secondes, alors que pour une recherche conformationnelle par randomisation sur P.C. environ 24 heures.

### Considérations énergétiques

#### *Variation des énergies de tensions*

L'étude conformationnelle reposera sur les bases suivantes, dictées par les fondements même de la mécanique moléculaire; Nous utiliserons l'énergie stérique totale pour comparer les stabilités thermodynamiques des isomères de conformation d'un même composé, l'énergie de tension sera utilisée pour la comparaison des stabilités relatives des différents macrocycles étudiés [19]. Le calcul d'énergie a été

effectué par le logiciel PCM (5.9) avec les options suivantes (dp-dp, RHF, SFC)  
La figure (2) présente l'évolution de l'énergie de tension par groupement ( $\text{CH}_2$ ) en fonction du nombre total de méthylène ( $m$ ).

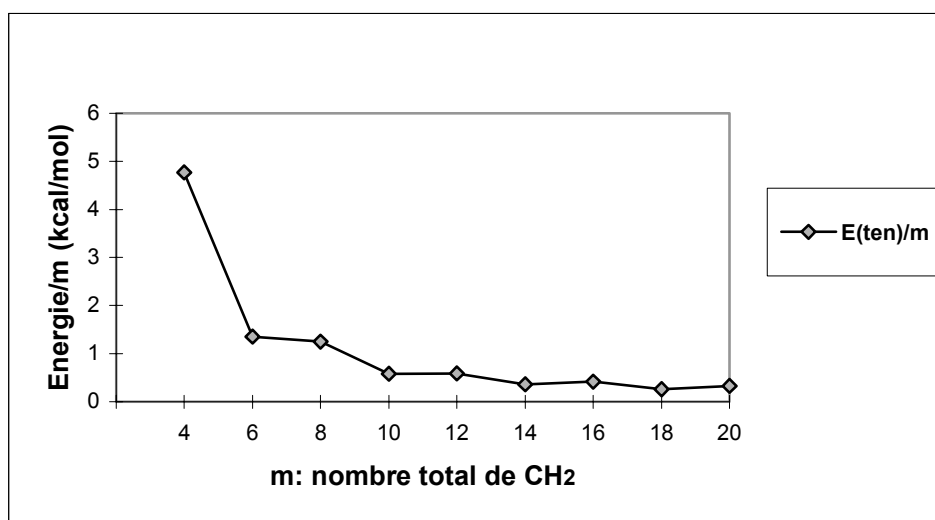


Figure 2: Courbe de variation de  $E(\text{tension})/m$  en fonction de  $m$

On constate une énergie de tension par groupement  $\text{CH}_2$  relativement élevée pour le macrolide à 12 chaînons ( $m = 4$ ) ( $E(\text{ten})/m = 4.77 \text{ kcal/mol}$ ), un minimum énergétique est atteint pour le cycle à 26 chaînons ( $m = 18$ ) ( $E(\text{ten})/m = 0.26 \text{ kcal/mol}$ ). Cette variation est analogue à celle observée dans des travaux antérieurs concernant l'étude des cycloalcanes (C-4 à C-12) où un minimum est atteint pour le cyclohexane et un maximum pour le cyclobutane [20]. On remarque aussi que pour deux macrolides consécutifs l'énergie de tension par groupement  $\text{CH}_2$  est la plus faible pour  $n$  impair ( $n = m/2$ ).

L'énergie de tension par groupement  $\text{CH}_2$  ( $E(\text{ten})/m$ ) du cycle diminue significativement quand la taille du cycle augmente ; d'autre part, on peut également remarquer que pour  $n$  impair, cette énergie spécifique décroît plus rapidement. La forte diminution de l'énergie de tension par groupement  $\text{CH}_2$  de  $m = 4$  à  $m = 6$ , confirme bien la limite entre les deux classes de cycles moyens et macrocycles, comme cela a été mentionné dans la littérature [21].

Concernant le rendement de la cyclisation, et comme cela a été cité antérieurement [21, 22], elle augmente avec la taille du cycle; ceci est en accord avec nos résultats qui indiquent que l'évolution de l'énergie tension par groupement  $\text{CH}_2$  est inverse à celle de la taille du cycle.

### Contributions des différents facteurs à l'énergie stérique totale

L'énergie stérique minimale calculée est la somme des contributions apportées par les énergies d'élongation, de flexion, de torsion, de Van der Waals,

électrostatique,....

$$E(\text{stérique}) = E(\text{totale}) = E(L) + E(\theta) + E(\phi) + E(VDW) + E(e) + \dots \quad (1)$$

Nous allons entreprendre un examen de leur contribution et de leur influence sur l'énergie stérique des conformères les plus stables qui sont représentées sur la figure 3.

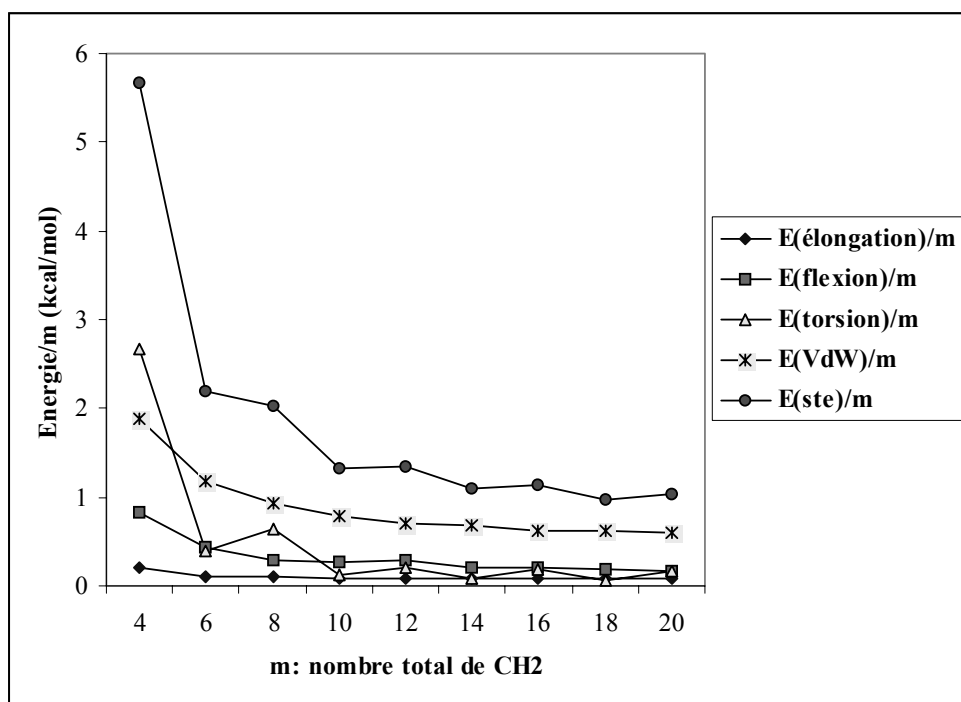


Figure 3 : Contributions des différents facteurs à l'énergie stérique

Compte tenu de ces résultats, on constate que la courbe d'énergie de torsion a presque la même forme que l'énergie de tension ; On remarque aussi que pour deux macrolides voisins l'énergie de torsion est la plus faible pour n impair comme dans le cas de l'énergie de tension : C'est à dire pour les macrolides à (14, 18, 22 et 26 chaînons), cela s'explique par des angles de torsions favorables, tous les groupements méthylène étant en position anti dans une conformation constituée de deux longues chaînes parallèles et reliées aux deux extrémités par deux segments courts. Dans le cas ( $m > 4$ ) la contribution de Van der Waals est nettement la plus importante compte tenu du nombre d'interactions supplémentaires créée par les atomes d'hydrogène transannulaires, elle atteint un maximum pour le cycle 28 ( $E_{VdW} = 11.89$  kcal/mol)

Pour les macrolides à  $m > 4$ , l'énergie de torsion est nettement plus faible que l'énergie de Van der Waals: Les cycles sont moins tendus, la taille du cycle permet davantage plus l'alignement *anti* des groupements méthylène ; Dans un tel cas l'énergie de la forme gauche est de 0.8 kcal/mol [20] supérieure à celle de la forme anti. Il faut remarquer en outre que la contribution de l'élongation  $E(l)/m$  est faible et reste sensiblement constante pour  $m > 4$ , les distances n'étant pas trop éloignées de leurs

valeurs de références. Pour l'énergie de flexion, la contribution pour les différents cycles ne diffère pas fortement entre elles. L'angle C-C-C n'est pas trop influencé par la longueur de la chaîne cyclique et reste voisin d'une valence tétraédrique normale de  $109^\circ$  [23].

Dans chaque cycle il s'établit un compromis entre les énergies de torsion, de flexion et de Van der Waals pour que chacune de ces molécules adopte la conformation correspondante à la contrainte stérique globale minimale [24].

### Considérations géométriques et statistiques

L'analyse conformationnelle a conduit à un nombre très important de conformations. En effet, le nombre de conformation à explorer par la procédure de multitorsion pour le cycle 12 par exemple est  $23.10^7$  (incrément d'angle =  $60^\circ$ ); Parmi ces conformations explorées, seulement une partie d'entre elles répond aux critères de distance et d'angle.

Une analyse visuelle des premières conformations montre que les macrocycles possède trois caractères structuraux: Le système diène, le groupe plan ester  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé et les deux chaînes saturées. Or comme ces deux chaînes n'interviennent pas dans le problème de réactivité qui nous intéresse, la conformation de ces deux chaînes n'est donc pas une caractéristique importante et sera ignorée dans la suite de notre raisonnement.

Les résultats obtenus basés sur les deux premiers caractères structuraux permettent pour un ensemble de conformères issu de ces calculs, d'être scindé en familles conformationnelles caractérisées par une spécificité géométrique donnée et une énergie moyenne ; Les variations conformationnelles au sein de chaque famille ne sont dues qu'à la variabilité des deux chaînes.

Huit familles conformationnelles principales ont été retenues (Figure 4) ; Dans les familles de type (2, 4, 6, 8) les deux plans des deux sites (diène, la fonction ester  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé) sont pseudo-parallèles (pseudo-symétrie du groupe fini,  $C_{2v}$ ) ; Pour les autres familles (1, 3, 5, 7) les deux plans des deux sites sont pseudo-antiparallèles (pseudo-symétrie du groupe fini,  $C_{2h}$ ).

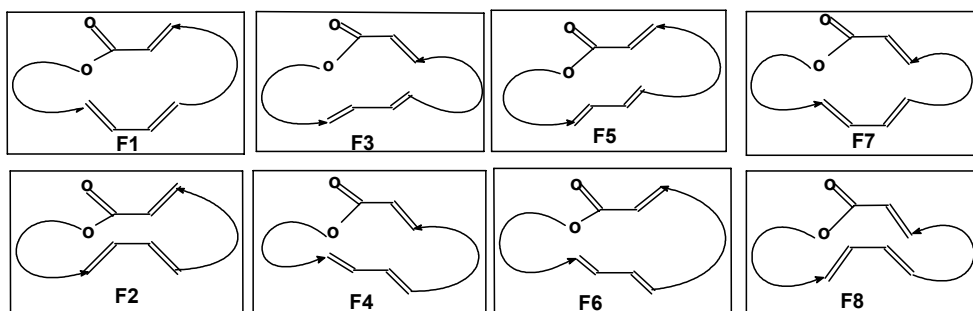


Figure 4 : Principales familles conformationnelles.

Les énergies relatives des conformères de chaque macrocycle par rapport au plus stable sont rassemblées dans les tableaux (1-a, 1-b). Le taux de peuplement de chaque famille conformationnelle a été calculé à partir de la distribution de Boltzmann

[12].

Tableau 1-a: Ecart énergétique et population de Boltzmann des différentes familles conformationnelles pour chaque macrocycle (12 à 20)

m	4			6			8			10			12		
cycle	12			14			16			18			20		
	Fa	$\Delta E$	%	Fa	$\Delta E$	%	Fa	$\Delta E$	%	Fa	$\Delta E$	%	Fa	$\Delta E$	%
à 1 kcal/mol	6	0.00	34.0	5	0.00	19.4	6	0.00	18.7	5	0.00	17.2	6	0.00	19.8
				4	0.70	16.3	4	0.56	16.3	3	0.58	15.0	5	0.50	17.5
										4	0.84	14.1	3	0.96	15.7
à 2 kcal/mol	5	0.00	34.0	3	1.63	12.9	3	1.13	14.2	6	1.07	13.3	4	2.06	12.0
				1	1.99	11.9	5	1.95	11.6	1	1.89	10.9			
										8	1.90	10.9			
Sup. à 2 kcal/mol	3	3.22	15.5	8	2.30	11.0	1	2.29	10.7	7	2.06	10.5	1	2.32	11.3
	2	4.39	11.7	6	2.68	10.1	2	2.47	10.2	2	3.05	8.2	2	3.43	8.6
	4	4.74	10.6	7	2.77	9.9	7	2.89	9.2				7	3.97	7.6
	1	4.87	10.3	2	3.36	8.6	8	2.99	9.0				8	4.03	7.5

Fa: Famille conformationnelle.

$\Delta E$ : écart par rapport au minimum absolu.

%: Population de Boltzmann.

Tableau 1-b: Ecart énergétique et population de Boltzmann des différentes familles conformationnelles pour chaque macrocycle (22 à 28)

m	14			16			18			20		
cycle	22			24			26			28		
	Fam	$\Delta E$	%	Fam	$\Delta E$	%	Fam	$\Delta E$	%	Fam	$\Delta E$	%
à 1 kcal/mol	4	0.00	17.9	4	0.00	18.5	4	0.00	19.9	4	0.00	17.8
	3	0.08	17.5	3	0.59	16.0	5	0.67	16.9			
	5	0.36	16.4									
à 2 kcal/mol	6	1.47	12.5	6	1.38	13.2	3	1.70	13.2	7	1.10	13.6
				5	1.64	12.4	6	1.79	12.9	3	1.16	13.4
				7	1.99	11.4				8	1.18	13.3
										6	1.95	11.1
Sup. à 2 kcal/mol	7	2.47	9.8	8	2.08	11.1	8	2.46	10.9	1	2.12	10.6
	8	2.69	9.3	2	3.08	8.7	7	2.48	10.8	2	2.20	10.4
	1	2.75	9.2	7	3.12	8.6	2	3.70	8.1	5	2.48	9.7
	2	3.55	7.5				1	4.19	7.2			

Fam: Famille conformationnelle.

$\Delta E$ : écart par rapport au minimum absolu.

%: Population de Boltzmann

On remarque que pour un écart énergétique de 1 kcal/mol on a 3 familles conformationnelles pour les macrolides 18, 20 et 22; 2 familles pour les macrolides 14, 16, 24 et 26 chaînons et une seule famille pour les macrolides à 12 et 28 chaînons. C'est le macrocycle 12 (m = 4) qui a la plus faible mobilité conformationnelle ; son conformère privilégié se présente avec un taux de peuplement de 34 %.

Les valeurs de l'angle du dièdre du premier système  $\phi_1$  varient de 15.9 à 32.3° pour m ≤ 12, donc l'angle de dièdre diffère légèrement des valeurs normales de la conformation s-cis de la fonction ester  $\alpha, \beta$ - insaturé ; celle-ci est due aux tensions du cycle pour les petits macrocycles. Ils varient de 169.5 à 173.3° pour m ≥ 14, pour ces

grands macrocycles, les conformations privilégiées sont de famille F4.

Concernant le second système les valeurs de  $\phi_2$  sont dans la majorité des cas proches de la valeur d'un angle de dièdre d'un système diène aliphatique s-trans ( $142.7$  à  $179.4^\circ$ ). La faible déviation observée est due essentiellement aux répulsions de Van der Waals entre atomes d'hydrogènes des deux chaînes latérales ainsi qu'à la contrainte du squelette du cycle qui impose des paramètres géométriques pour obtenir la conformation la moins énergétique.

Donc pour les macrocycles ( $m \leq 12$ ), la conformation du système ester est cissoïde et la conformation du système diène est transoïde pour les deux familles (F5 et F6) mais l'arrangement des deux systèmes entre eux est fonction de la parité de  $n$  ( $n = m/2$ ); Pour  $n$  pair les contraintes de torsion des groupes méthylènes obligent les deux systèmes à adopter un arrangement pseudo-parallèle (famille 6) qui est défavorable par rapport à l'arrangement pseudo-antiparallèles (famille 5) pour  $n$  impair. A partir de  $m = 14$  la très grande taille du cycle permet d'avoir la famille 4 où la conformation des deux systèmes est transoïde (figure 5).

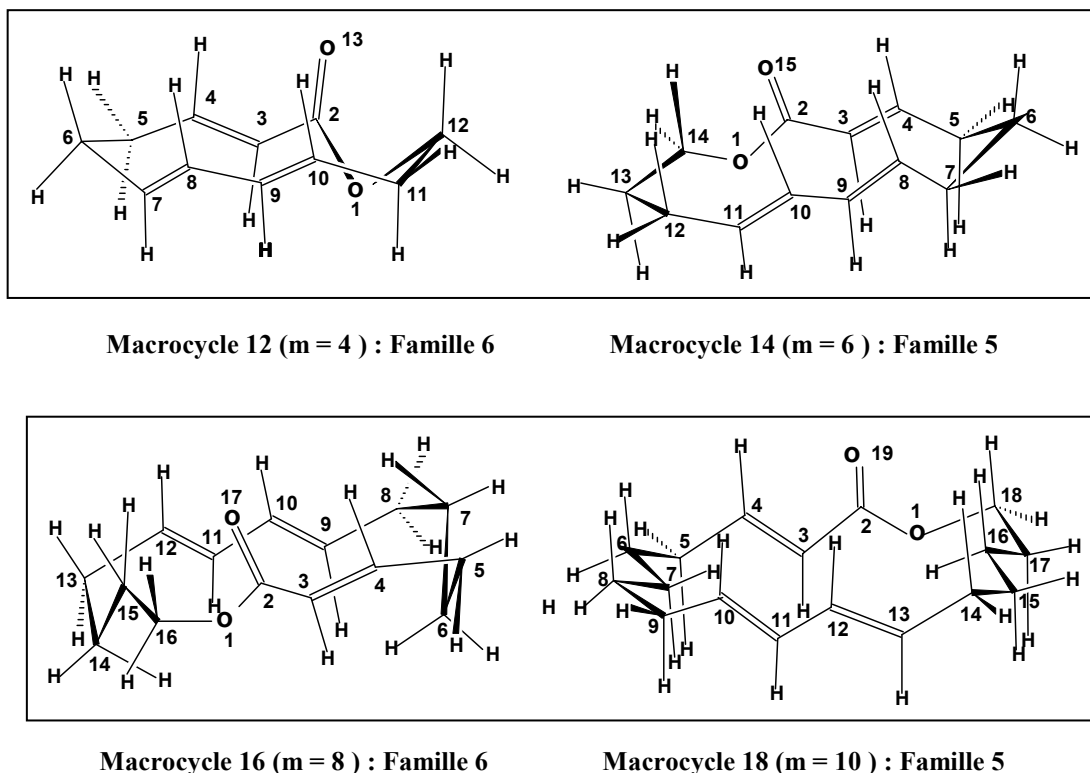


Figure 5 : Structure des conformations les plus stables (de  $m = 4$  à  $m = 10$ ).

En conclusion les calculs réalisés ont montré que ces macrocycles symétriques ont une mobilité conformationnelle très élevée à partir du cycle 14, par rapport à d'autres macrolides dissymétriques [25] et présentent de nombreuses conformations privilégiées qui n'autorisent pas a priori des prévisions de diastéréosélection pour les réactions envisagées. Ceci est en accord avec les travaux réalisés par Saunders et al. sur le cycle à 17 chaînons [27] présentant de nombreuses conformations préférentielles.



## Introduction du motif fer tricarbonyle

Notre but dans cette partie est d'étudier l'effet exercé par le fer tricarbonyle  $\text{Fe}(\text{CO})_3$  sur les macrocycles. Les complexes organométalliques obtenus par réaction entre une espèce organique et une espèce porteuse d'un atome du métal de transition, constituent des intermédiaires très utilisés en synthèse organique [28] dans la mesure où la complexation entraîne généralement la modification des propriétés électroniques et stériques de l'espèce organique. Le complexe obtenu doit toutefois présenter toutes les conditions requises d'une stabilité aussi bien thermique que chimique convenable et de mobilité afin de pouvoir décomplexer aisément l'espèce organique par la suite dans des conditions douces.

Les tableaux (2-a, 2-b) regroupent les familles conformationnelles des macrocycles complexés tels que définis précédemment, à 1 et plus de 1 kcal/mol à partir du minimum absolu, ainsi que le pourcentage de peuplement calculé par la distribution de Boltzmann pour chaque macrocycle. La majorité des macrolides complexés présentent dans un écart énergétique de 1 kcal/mol au moins deux conformations privilégiées.

Le taux de peuplement a augmenté dans le cas des macrocycles complexés par rapport à ceux sans fer tricarbonyle. Pour le macrocycle 20 qui a été présenté par un conformère privilégié avec un taux de 19.8% sans complexant est devenu 33.0% en présence de  $\text{Fe}(\text{CO})_3$ .

Tableau 2-a: Ecart énergétique et population de Boltzmann des différentes familles conformationnelles pour chaque macrocycle (12 à 20)

m cycle	4			6			8			10			12		
	12			14			16			18			20		
	Fa	$\Delta E$	%	Fa	$\Delta E$	%	Fa	$\Delta E$	%	Fa	$\Delta E$	%	Fa	$\Delta E$	%
à 1kcal/mol	2	0.00	39.1	1	0.00	29.7	1	0.00	29.2	1	0.00	28.5	1	0.00	33.0
	1	0.60	33.8	8	0.56	25.9	2	0.26	27.4	8	0.30	26.5	2	0.92	26.4
										7	0.54	25.1			
Sup. à 1kcal/mol	7	4.17	14.2	7	1.08	22.8	7	1.12	22.2	2	1.47	19.9	8	1.79	21.3
	8	4.56	12.9	2	1.30	21.6	8	1.31	21.2				7	2.20	19.3

Fa: Famille conformationnelle.

$\Delta E$ : écart par rapport au minimum absolu.

%: Population de Boltzmann;

Tableau 2-b: Ecart énergétique et population de Boltzmann des différentes familles conformationnelles pour chaque macrocycle (22 à 28)

m cycle	14			16			18			20		
	22			24			26			28		
	Fam	$\Delta E$	%	Fam	$\Delta E$	%	Fam	$\Delta E$	%	Fam	$\Delta E$	%
à 1 kcal/mol	7	0.00	28.1	7	0.00	29.2	8	0.00	30.5	8	0.00	28.1
	1	0.16	27.0	8	0.10	28.5	7	0.07	30.0	7	0.28	26.3
	8	0.63	24.1							1	0.82	23.1
Sup. à 1 kcal/mol										2	0.91	22.5
	2	1.23	20.8	1	1.21	21.7	2	1.61	20.6			
				2	1.43	20.6	1	2.00	18.8			

Fam: Famille conformationnelle.

$\Delta E$ : écart par rapport au minimum absolu.

%: Population de Boltzmann

En effet pour  $m \leq 12$ , la conformation du système ester est cisoïde, par contre elle est transoïde pour  $m > 12$  comme pour la série non complexée. La conformation du diène est cisoïde pour tous les conformères privilégiés puisque le système diénique est figé dans la conformation *s-cis* à cause de la présence du fer tricarbonyle. La valeur de l'angle dièdre du système diénique ( $\phi_2$ ) est comprise entre  $0.24^\circ$  et  $15.36^\circ$ . Les faibles déviations des dièdres des deux systèmes sont dus essentiellement aux contraintes imposées par la chaîne cyclique.

Les résultats de l'analyse conformationnelle de cette série de macrocycles complexés montre que le fer tricarbonyle a une influence considérable sur le cycle, car le nombre de conformations préférentielles est réduit à quatre. (tableau 2a, 2b ).

On remarque pour la totalité des conformères privilégiés que la fonction lactone et le diène complexé sont pratiquement perpendiculaire au plan moyen du cycle. La face de la lactone est dirigée vers l'extérieur du cycle, donc les deux faces de l'énolate intermédiaire sont diastéréotopiques [29]. Par conséquent la diastéréosélectivité est le résultat des deux principes suivants : Le fer tricarbonyle stabilise le cycle sous une ou plusieurs conformations privilégiées et l'addition d'un réactif s'effectue par la face la moins encombrée. Ceci est en accord avec les travaux de Still et Takahashi qui affirment que l'addition du réactif ( $\text{CH}_3 \text{ X}$ ) sur l'énolate s'effectue alors par la face dégagée, par attaque périphérique [8, 30]. Ceci est dû au rôle du fer tricarbonyle qui a introduit un élément d'asymétrie, un effet stérique important qui a augmenté la proportion d'attaque périphérique et a contribué à la rigidification du squelette. Nos études récentes ainsi que les travaux de Ley et al. [31 - 33] réalisée sur les complexes de  $\text{Fe}(\text{CO})_3$  ont montré que la présence de ce complexant a induit une diastéréosélectivité dans les réactions d'additions.

## CONCLUSION

L'étude que nous avons réalisé montre l'existence d'une mobilité conformationnelle très élevée dans la majorité des macrolides symétriques non complexés; Ils adoptent plusieurs conformations privilégiées qui ne permettent pas de prévoir a priori le phénomène de stéréosélection pour des réactions envisagées. Les calculs ont permis de regrouper les conformations possibles des macrocycles non complexés en huit familles conformationnelles. Dans tous les conformères privilégiés le système diénique adopte la conformation transoïde, alors que le système ester adopte la conformation cisoïde pour  $m \leq 12$  et la conformation transoïde pour  $m > 12$ . Pour les macrolides  $m \leq 12$ , la conformation privilégiée est de famille 5 pour les cycles à  $n$  impair et la famille 6 pour les cycles à  $n$  pair, alors que pour  $m > 12$ , celle-ci est de famille 4.

Enfin la stéréosélectivité observée pour les macrolides complexés est le résultat de l'effet du contrôle du fer tricarbonyle. Ce complexe de fer constitue alors un outil de contrôle stéréochimique à longue distance permettant ainsi de prévoir mieux que dans le cas des macrolides non complexés la stéréosélectivité des réactions d'alkylations.

## Références

1. Zotchev S. B., *Current medicinal chemistry*, **2003**, **10**, 211.
2. Derety, E.; *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, **1999**, **459**, 273.
3. Kerk, V.; Barsic, B. ; Car V. , Schonwald, S.; Klinar, I.; *Journal of chemotherapy*, **2000**, **12**, 186 - 188.
4. Salomon, A. R. ; Zhang,Y. ; Seto, H. and Khosla, C. ; *Organic Letters*, **2001**, **3**(1), 57-59
5. Xiang W. , Porco J. A., *Journal of the American Chemical Society*, **2003**, **125**, 6040.
6. Omura S.: *Macrolide Antibiotics Chemistry Biology and Practice*; Academic Press, New-York. **1984**.
7. Farrell D. J. , Douthwaite S. , Morrissey I. , Bakker S. , Poehlsgaard J. , Jakobsen L. , Felmingham D. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. , **2003**, **47** (**6**), 1777.
8. Still, W.C. and Galynker, I. *Tetrahedron*. **1981**, **37**, 3981.
9. Still, W.C. and Novack V.J., *Journal of American Chemical Society*, **1984**, **106**, 1148.
10. Menager, E; thèse de doctorat, *Université de Rennes I*, **1994**
11. Grée, D.M.; Kermarrec, C.J.M.; Martelli, J.T.; Grée, R; Lellouche, J.P. and L.Toupet *Journal of Organic Chemistry*, **1996**, **61**, 1918.
12. Koca, J.; *Journal of Molecular Structure*, **1993**, **291**, 255.
13. Lomas, J.S. *Actualité Chimique*, **1986**, **5**, 7.
14. Allinger, N.L. and Yuh, Y.H.; QCPE Program N°395, Indiana University, Chemistry Building 204,Bloomington.Indiana 47401, USA.
15. Allinger, N.L, Zhou X. and Bergsma J.; Molecular Mechanics Parameters, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, **1994**, **312**, 69.
16. Pro Chemist Model (Logiciel de modélisation moléculaire) Editions CADCOM St Denis.**1999**.
17. HyperChem (Molecular Modeling System) Hypercube, Inc., 1115 NW 4<sup>th</sup> Street, Gainesville, FL 32601; USA, **2000**.
18. Hermann, R.: *Computer Simulation Methods*, Springer-Verlag, **1990**
19. Detar, D. F.; Binzet S. and Darba, P.; *Journal of Organic Chemistry*, **1985**, **50**, 2826.
20. Allinger,N.L.; Tribble, M.T.; Miller, M.A. and Wertz, D.H.; *Journal of American Chemical Society*, **1971**, **7**, 1637- 1648.
21. Lehn, J.M.; Dietrich B. et Viout, P. : Aspects de la chimie des composés macrocycliques, Editions du CNRS ,**1991**. pp. 5.
22. Pedersen, C.J.: *Synthetic Multidentate Macrocyclic Compound*, Academic press, New-York, **1978**.
23. Meislich H.; Nechamkin H. et Smarefkin J.: *Chimie Organique* pp. 142; McGraw-Hill, Québec. **1979**.
24. Allinger, N.L.; Cava, M.P., Dejongh, D.C.; Johnson, C.R.; Lebel, N.A. and Stevens C.L, *Organic Chemistry*, Vol, 1, 45 McGraw-Hill. New York. **1976**.
25. Belaidi S., Dibi A. and Omari M.; *Turkish Journal of Chemistry*, **2002**, **26** (4), 491-500.
26. Belaidi S., Omari M. et Dibi A., *Colloque Trans- Méditerranéen de Chimie*

- Hétérocyclique* Marseille- France, 1-5 février **2000**, P III-2.
27. Saunders, M. ; Houk, K.N. ; Wu, Y.D. ; Still, W.C. ; Lipton, M. ; Chang, G. and Guida, W.C., *Journal of American Chemical Society*, **1990**, **112**, 1419.
28. Grée, R.; Lellouche, J.P: Acyclic Diene Tricarbonyliron Complexes in Organic Synthesis, *Advances in Metal-Organic Chemistry*, **1993**, **4**, 1.
29. Maleczka, R.E. ; Geng, F. *Organic Letters*, **1999**, **1** (7), 1115.
30. Takahashi T., Yokoyama H., Yamada H., Haino T. and Fukazawa Y. *Synlett Letters*, **1993**, **7**, 494.
31. Belaidi S.,Omari M. et Dibi A., *Journal de la Société Algérienne de Chimie*, **2000**, **10**, 221.
32. Ley, S.V. and Cox, L.R., *Chemical Society Reviews*, **1998**, **27**, 301.
33. Darrew T. D., Alison C. F. and Ley S. V., *Organic Letters*, **2000**, **2**, 123.
- 

Received: 08.31.2003