

EXPLORATION CONFORMATIONNELLE DES HETEROCYLES MOYENS MIXTES (N, O et S) A 8 CHAINONS ACCOLE A UN MOTIF CYCLOHEXENIQUE PAR LA MODELISATION MOLECULAIRE

O. Abdelmalek¹, A. Dibi², M. Labbassi²

¹*Faculté de Médecine, Université de Batna, rue Boukhelouf, 05000 Batna, Algérie. E-mail : m_omaro@yahoo.fr*

²*Département de Chimie, Université de Batna, rue Boukhelouf, 05000 Batna, Algérie.*

Abstract: Conformational analysis of mixed medium heterocycles from 8 links joined to the cyclohexenic cycle was carried out using the mechanics calculations. The results show that those with *trans* junction are the most stable and the less strained, whereas those with *cis* junction in the cycle sulfur (X=S) have the higher conformational mobility.

A diastereoselectivity has been observed in these heterocycles, where one observes an important predominance of the diastereoisomere *trans* in relation to the *cis* for the heterocycles nitrogen (X=N) and oxygen (X=O), whereas it is the diastereoisomere *cis* that is relatively predominant in the cycle sulfur (X=S).

Keywords: *conformational analysis, molecular modeling, molecular mechanics, molecular dynamics, stereoselectivity*

Résumé: L'analyse conformationnelle des hétérocycles moyens mixtes à 8 chaînons accolés au motif cyclohexénique a été réalisée en utilisant la mécanique moléculaire. Les résultats montrent que les hétérocycles moyens mixtes à jonction *trans* sont les plus stables et les moins tendus, et le cycle soufré à jonction *trans* possède une mobilité

conformationnelle la plus élevée. Une diastéréosélectivité a été observée dans ces hétérocycles, où on observe une prédominance assez importante du diastéréoisomère *trans* par rapport au *cis* pour les hétérocycles azoté (X=N) et oxygéné (X=O), alors que c'est le diastéréoisomère *cis* qui est relativement prédominant dans le cycle soufré (X=S).

Mots clés: *analyse conformationnelle, modélisation moléculaire, mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, stéréosélectivité*

INTRODUCTION

Un nombre important d'hétérocycles moyens (oxygéné, azoté, soufré etc....) est doué d'activité biologique et pharmaceutique [4]. Les hétérocycles moyens à 8 chaînons bien que moins représentés que leurs homologues à 5 et 6 chaînons constituent le squelette de base d'un certain nombre de produits naturels. Un certain nombre de drogues et d'analogues de drogue possèdent des cycles azoté ou oxygéné. Nous citerons à titre d'exemple la guanthédine qui est un agent hypertenseur, ou bien la laurencine qui est un inhibiteur du métabolisme de la pentobarbotone.

La synthèse des hétérocycles moyens en général n'est pas un problème simple du point de vue thermodynamique, une stratégie générale de synthèse de ces cycles est aujourd'hui accessible avec l'utilisation des réactions intermoléculaires de Diels-Alder. L'activité biologique des hétérocycles moyens en général est liée à la stabilité de leurs conformations privilégiées [5]. Le comportement conformationnel des hétérocycles moyens a été peu étudié; on l'assimile généralement à celui des cycloalcanes correspondant pour lesquels des études ont été décrites dans la littérature [6]. La modélisation moléculaire est parfaitement adaptée à l'analyse conformationnelle des hétérocycles moyens mixtes à 8 chaînons accolé au motif cyclohexénique, fig.1.

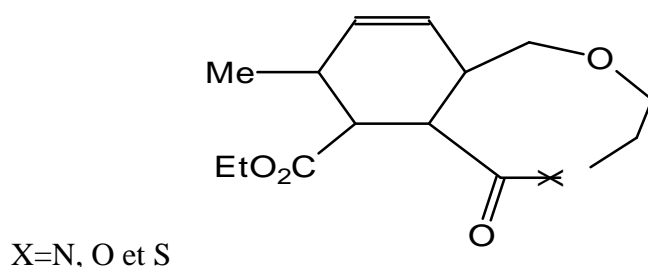


Figure 1: structure d'un hétérocycle moyen mixte accolé au motif cyclohexénique.

Ces recherches devraient donc non seulement apporter de nouveaux éléments sur les conformations des hétérocycles moyens mais aussi de mieux maîtriser les facteurs gouvernant la diastéréosélectivité des réactions de Diels-Alder intramoléculaire.

CALCULS ET RESULTATS

La recherche multiconformationnelle des différentes conformations privilégiées des hétérocycles moyens mixtes à 8 chaînons accolés au motif cyclohexénique, a été réalisée à l'aide de logiciels de modélisation moléculaire PCMODEL [8], Chemoffice [9] et Hyperchem Pro 7.05 [10].

L'étude conformationnelle des hétérocycles reposera sur les bases dictées par les fondements de la mécanique moléculaire [11].

Les résultats obtenus dans ce domaine seront analysés sous trois aspects : énergétique, géométrique et statistique en vue de déterminer les conformations privilégiées et d'analyser l'importance relative des différentes contributions énergétiques à l'énergie stérique totale, d'indiquer ensuite quels sont les isomères qui ont le plus de chance d'exister sur la base des considérations énergétiques et à l'aide d'un calcul statistique basé sur la distribution de Boltzmann [12].

Aspect énergétique

L'énergie stérique dans ce cas est utilisée pour comparer la stabilité thermodynamique des isomères de configurations, de conformation ou des molécules isologues pour la comparaison des stabilités relatives des différents hétérocycles étudiés [13].

Dans le tableau 1 on a représenté les énergies stérique en kcal/mol des conformations les plus stables des composés 2, ces derniers se composent de deux isomères de configuration par rapport à la jonction du cycle à savoir jonction *trans* et *cis*, figure 3.

Tableau 1: Energies stériques des hétérocycles moyens à 8 chaînons.

Cycle moyen	Energie stérique en kcal/mol.					
Modèles	PCMODEL		Chemoffice		Hyperchem	
Jonction	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>trans</i>
X=N	20,43	16,08	34,23	29,25	22,75	17,63
X=O	26,90	25,59	39,37	38,91	23 ,48	21,18
X=S	21,46	21,44	26,97	27,91	22,58	18,49

Les calculs des énergies stériques par PCMODEL, Chemoffice et Hyperchem montrent que les hétérocycles à jonction *trans* sont les plus stables thermodynamiquement particulièrement dans les cas azoté (X=N) et oxygéné (X=O); alors que dans le cas soufré (X=S), les calculs par Chemoffice donne une stabilité thermodynamique pour le cycle à jonction *cis*.

Contributions des différentes énergies à l'énergie stérique totale

La stabilité des hétérocycles moyens mixtes peut-être discutés en terme de tension de cycle. Ces tensions résultent de la combinaison des effets de torsion (tension de Pitzer), des interactions entre atomes non liés (tension de Van der Waals), des tensions des angles de valence (tension de Bayer), d'élongation, électrostatique, etc...

L'énergie stérique totale minimale est en relation directe avec sa géométrie, elle est le résultat de la combinaison linéaire des différentes contributions énergétiques correspondantes.

La molécule adopte la conformation correspondante à l'énergie stérique minimale ayant l'expression suivante :

$$E(\text{stérique}) = E(l) + E(\phi) + E(\Phi) + E(\text{VdW}) + E(e) \dots \quad (1)$$

Les tableaux 2a et 2b présentent la variation des différentes contributions énergétiques à l'énergie stérique totale en kcal/mol des hétérocycles moyens mixtes (N, O et S) à 8 chaînons accolés au motif cyclohexénique par rapport à la jonction du cycle.

Tableau 2a: Contributions des différents facteurs à l'énergie stérique.
Cas de la jonction *cis*

Cycle	X=N			X=O			X=S		
	PC-MODEL	Chem-office	Hyper-chem	PC-MODEL	Chem-office	Hyper-chem	PC-MODEL	Chem-office	Hyper-chem
E (l)	1,36	1,62	1,41	1,61	2,11	1,42	1,41	1,76	1,44
E (φ)	9,25	12,08	7,76	6,91	8,45	6,35	5,35	6,38	5,95
E (Φ)	5,47	8,506	1,38	7,81	6,57	2,63	1,32	3,84	3,96
E (VdW)	10,16	11,38	12,00	11,41	18,33	12,81	10,47	15,22	11,00

Tableau 2b: Contributions des différents facteurs à l'énergie stérique.
Cas de la jonction *trans*

Cycle	X=N			X=O			X=S		
	PC-MODEL	Chem-office	Hyper-chem	PC-MODEL	Chem-office	Hyper-chem	PC-MODEL	Chem-office	Hyper-chem
E (l)	1,46	1,72	1,18	1,49	2,03	1,37	1,46	1,67	1,31
E (φ)	6,14	7,83	6,95	7,59	10,97	6,20	5,49	5,33	5,09
E (Φ)	4,93	8,40	7,97	3,80	2,11	0,40	1,08	5,42	1,02
E (VdW)	11,36	14,40	10,74	11,96	18,04	12,92	10,45	16,33	10,84

Les calculs par PCMODEL, Chemoffice et Hyperchem donnent la contrainte de Van der Waals comme étant la plus importante contribution à l'énergie stérique totale dans les deux cas de figure de jonction, et ce compte tenu des interactions transannulaires importantes qui existent dans les cycles moyens en général.

A l'exception de l'énergie d'élongation dont la contribution reste faible; les énergies de valence contribuent en moyenne en seconde importance à l'énergie stérique totale après l'énergie de Van der Waals. Dans les cycles moyens, il s'établit un compromis entre les énergies de valence, de torsion et de Van der Waals, pour que chaque cycle adopte la conformation la plus stable correspondante à l'énergie stérique totale minimale. Les cycles moyens présentent des conformations où les interactions de Van der Waals à travers les cycles jouent un rôle relativement important. Les contributions les plus importantes à l'énergie stérique dans les deux cas de jonction sont la contrainte de Van der Waals et celle de valences, alors que la plus faible contribution est la contrainte d'élongation.

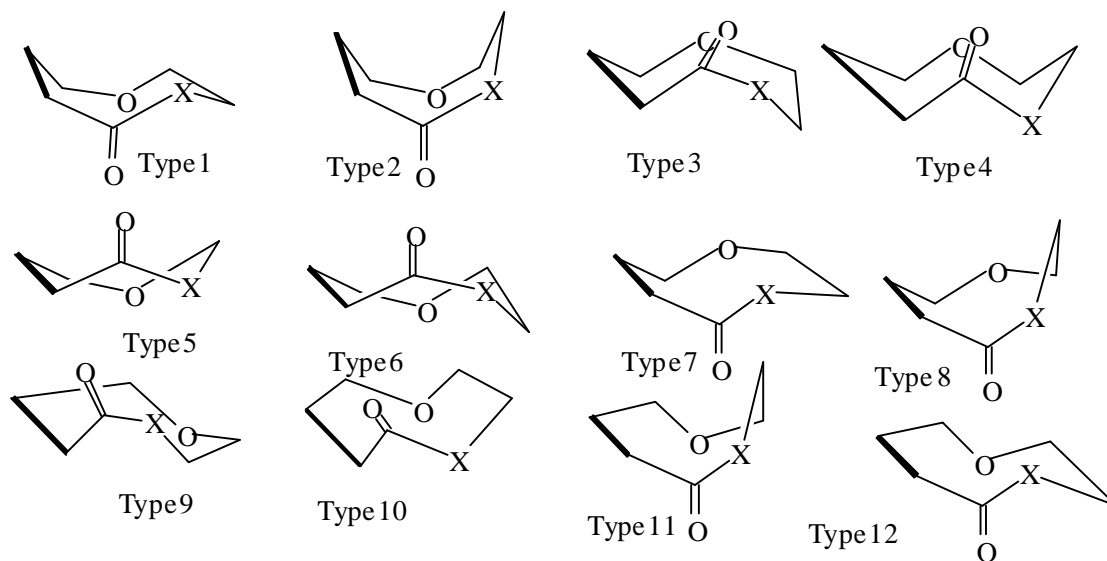
Aspect géométrique et statistique

L'étude conformationnelle de ces composés a montré que seul le cycle moyen adopte différentes conformations alors que la conformation du motif cyclohexénique est imposé par la stéréochimie de la jonction du cycle. On observe une conformation demi-chaise [14]. La conformation de l'ester n'influe pas sur la conformation du cycle moyen mais influe indirectement sur l'énergie stérique de la molécule.

L'optimisation géométrique des multiples conformations générées a convergé vers douze types de conformations (figure 2) qui sont le résultat de la combinaison des conformations des fonctions (-OCXC-) cisoïde ou transoïde, de l'éther (-C-O-C-) position de l'oxygène et du carbone α de la jonction du cycle moyen par rapport au plan moyen du cycle.

Dans les cycloalcanes correspondant, il est souhaitable de se reporter au conformation BB (bateau-bateau), BC (bateau-chaise), CC (chaise-chaise), couronne pour les cycles à 8 chaînons [15].

Les conformations privilégiées des hétérocycles moyen à jonction *cis* ressemblent bien aux conformations classiques des cycloalcanes correspondant tels que : CB (type 3) pour les cycles à 8 chaînons. Dans les hétérocycles à jonction *trans* seul le cycle à 8 chaînons possède une conformation du type CB (type 3).



X = N, O et S

Figure 2: Types conformationnels (le trait foncé représente la jonction du cycle).

Les énergies relatives des conformères de chaque hétérocycle par rapport au plus stable sont rassemblées dans les tableaux 3a, 3b. Le pourcentage d'existence de chaque conformère est calculé à partir de la distribution de Boltzman [12].

Dans un écart énergétique de 10 kcal/mol, tableaux 2a, 2b, on observe une mobilité conformationnelle assez élevée dans le cas des hétérocycles à jonction *cis*; ceci est dû en partie à la rigidité de la jonction *trans*. La probabilité de présence des conformères au-delà de 8 kcal/mol du minimum global est très faible.

Les conformations préférentielles des hétérocycles moyens mixtes à 8 chaînons sont du type T3 (X=N), T1 (X=O et X=S), pour les hétérocycles à jonction *cis* et du type T3 (X=N), T2 (X=O) et T5 (X= S) pour celles à jonction *trans*, figure 4.

Dans une fenêtre énergétique de 1 kcal/mol., c'est le cycle azoté (X=N) à jonction *trans* qui présente une faible mobilité conformationnelle, par contre c'est le cycle soufré (X=S) à jonction *trans* qui présente la plus élevée.

Tableau 3a: Energies relatives des conformères de chaque hétérocycle par rapport au plus stable. Cas de la jonction *cis*.

X=N			X=O			X=S		
? E	TYPE	%	? E	TYPE	%	? E	TYPE	%
0,00	T3	21,30	0,00	T1	21,53	0,00	T1	24,31
0,48	T2	18,95	0,02	T4	21,42	1,36	T10	17,46
1,67	T9	18,09	1,32	T7	16,63	2,15	T4	14,41
2,30	T8	12,17	3,43	T2	09,35	3,12	T5	11,38
3,81	T7	08,43	3,47	T3	09,25	3,78	T7	09,69
4,55	T1	07,04	4,27	T11	07,62	4,22	T3	08,71
4,91	T4	06,45	4,46	T9	07,27	4,65	T2	07,85
6,43	T10	04,45	4,68	T12	06,89	5,65	T8	06,15

ΔE = l'écart énergétique par rapport à l'énergie la plus basse en kcal/mol.

% = population de Boltzmann.

Tableau 3b: Energies relatives des conformères de chaque hétérocycle par rapport au plus stable. Cas de la jonction *trans*.

X=N			X=O			X=S		
? E	TYPE	%	? E	TYPE	%	? E	TYPE	%
0,00	T3	35,10	0,00	T3	28,15	0,00	T5	19,27
0,23	T9	33,19	0,28	T9	26,52	0,39	T4	17,53
6,11	T6	07,94	1,67	T4	18,75	0,58	T3	16,74
6,29	T11	07,60	4,82	T1	08,71	0,77	T10	15,98
7,54	T2	05,61	6,52	T5	05,76	1,40	T1	13,25
8,77	T4	04,15	7,23	T7	04,85	3,67	T9	07,79
9,73	T8	03,29	7,72	T10	04,30	5,50	T2	05,06
10,00	T5	03,08	9,00	T2	03,15	6,16	T7	04,32

ΔE = représente l'écart énergétique par rapport à l'énergie la plus basse en kcal/mol.

% = population de Boltzmann.

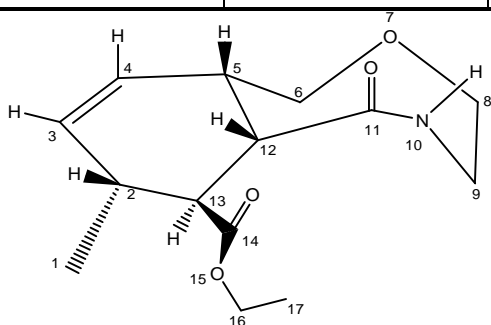
La conformation de la fonction ($-O=C-X-C-$) est transoïde dans le cas des conformations du type T3 et cisoïde dans les cas des types T1 et T5. Les valeurs des angles dièdre de la fonction ($O=C-X-C$) sont consignés dans le tableau 4.

La déviation observée pour les autres cycles est due essentiellement aux tensions du cycle et dans les cycles à 8 chaînons du type T3 l'angle dièdre avoisine les 180° , ce qui confirme bien la forme transoïde. Les facteurs géométriques $O=C$ et $C-X$ influent directement sur la conformation du cycle moyen.

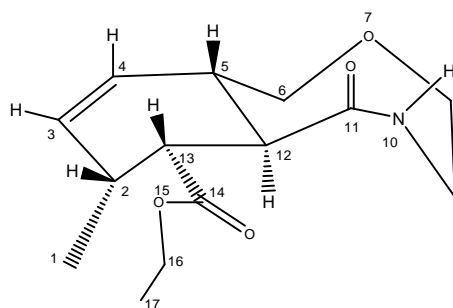
La liaison N-H et le carbonyl de la fonction amide du cycle à 8 chaînons azoté (X=N) se situent au-dessus du plan moyen du cycle dans la conformation T3. Dans d'autres types de conformations elles sont dirigés dans des directions opposées par rapport au plan moyen du cycle et selon la jonction du cycle.

Tableau 4: Angles dièdres de la fonction $-O=C-X-C-$ dans les conformations privilégiées.

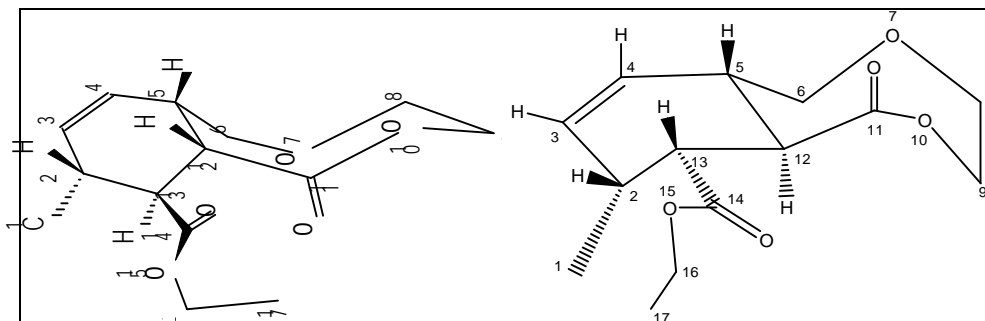
Cycle	X=N	X=O	X=S
Type	T3	T2	T1
Jonction <i>cis</i>	-172,45	17,79	10,67
Type	T3	T5	T5
Jonction <i>trans</i>	-171,61	-30,39	-11,75



Type 3; E = 20,38 kcal/mol

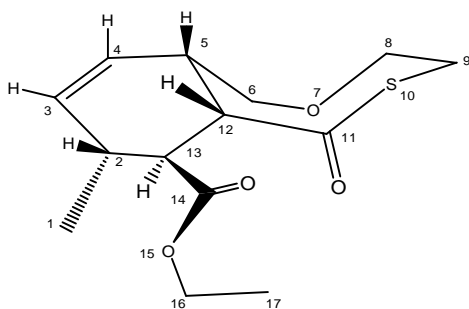


Type 3 ; E = 16,08 kcal/mol

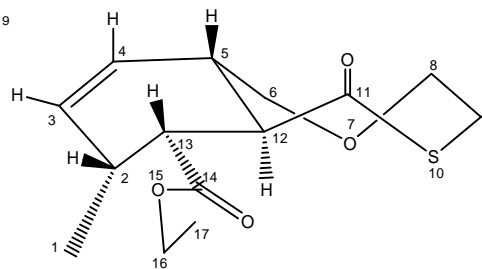


Type 1; E = 29,80 kcal/mol

Type 3 ; E = 27,98 kcal/mol



Type 1; E = 19,97 kcal/mol



Type 5; E = 20,73 kcal/mol

Figure 3 : Structures des conformations les plus stable pour chaque cycle.

La comparaison des principales constantes de couplages calculées et mesurées disponibles pour les cycles à 8 chaînons azoté (X=N) [16, 17], (X=O) [18] et (X=S) [19], tableau 5, fait apparaître de faible différence, on remarque que ces valeurs sont proches entre elles ce qui confirme l'attribution de stéréochimie aussi bien au niveau de la jonction de cycle H₅-H₁₂ que des configurations relatives *cis* et *trans* entre H₁₂-H₁₃ et H₁₃-H₂.

Tableau 5: Principales constantes de couplages mesurées et calculées en Hz

Cycle	Jonction	H ₅ -H ₁₂		H ₁₂ -H ₁₃		H ₁₃ -H ₂	
		mesurées	calculées	mesurées	calculées	mesurées	calculées
X=N	<i>Cis</i>	5,80	4,26	10,20	12,48	8,90	12,12
	<i>Trans</i>	10,60	12,33	11,12	13,30	4,90	4,71
X=O	<i>Cis</i>	5,12	5,72	11,40	13,50	10,70	12,05
	<i>Trans</i>	-----	-----	-----	-----	-----	-----
X=S	<i>Cis</i>	-----	5,22	-----	13,15	-----	11,96
	<i>Trans</i>	-----	11,35	-----	13,23	-----	4,09

Etude de la diastéréosélectivité des réactions de Diels-Alder intramoléculaire

Dans cette partie nous étudierons la diastéréosélectivité de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire pour l'obtention des hétérocycles moyens mixtes à 8 chaînons accolé au motif cyclohexénique à partir des considérations géométriques des conformations privilégiées de chaque diastéréoisomère formé.

Ces conformations privilégiées sont accessibles par calcul de mécanique moléculaire, et la détermination de leurs énergies permettra de prévoir le diastéréoisomère majoritairement formé et d'évaluer le rapport des diastéréoisomères formés par la distribution de Boltzmann [12]. Les calculs par mécanique moléculaire jouent un rôle important dans la prédiction de la diastéréosélectivité des réactions cycliques [20, 21].

Les différents pourcentages des diastéréoisomères formés, ainsi que la structure du diastéréoisomère majoritaire ont été regroupés dans le tableau 6. Le calcul des pourcentages a été effectué à partir des conformations de plus basse énergie pour chaque diastéréoisomère.

En effet les calculs ont montré qu'il y a une diastéréosélectivité dans le cas de la formation des hétérocycles moyens mixtes à 8 chaînons accolé au motif cyclohexénique par les réactions de Diels-Alder intramoléculaire. Compte tenu de ces résultats, on observe une prédominance assez importante du diastéréoisomère *trans* par rapport au *cis* pour les hétérocycles azoté (X=N) et oxygéné (X=O), alors que c'est le diastéréoisomère *cis* qui est relativement prédominant dans le cycle soufré (X=S).

Tableau 6: Différents pourcentages des diastéréoisomères.

Cycles	Pourcentages	Diastéréoisomère majoritaire
X=N	26,01 : 73,99	Composé à jonction <i>trans</i>
X=O	39,14 : 60,86	Composé à jonction <i>trans</i>
X=S	54,61 : 45,39	Composé à jonction <i>cis</i>

CONCLUSION

L'analyse conformationnelle des hétérocycles moyens mixtes nous indique que du point de vue énergétique les conformations des composés à jonction *trans* sont les moins tendus et les plus stables que ceux à jonction *cis*, et du point de vue conformationnel les composés soufrés à jonction *trans* possède une mobilité conformationnelle la plus élevée.

L'analyse des résultats a permis de regrouper les conformations possibles en 12 types conformationnels. La conformation de la fonction (-O=C-X-C-) est transoïde dans le cas des conformations du type T3 et cisoïde dans les cas des types T1 et T5.

Le motif cyclohexénique adopte une conformation stable de demi-chaise qui dans l'ensemble des conformations préférentielles est imposée par la jonction du cycle.

La conformation de l'ester n'influe pas directement sur les conformations préférentielles des hétérocycles, bien qu'elle influe fortement plus sur la stabilité des conformères.

Un fait marquant dans les hétérocycles est la disparition des interactions entre substituant axiaux. Les cycles moyens présentent des conformations où les interactions de Van der Waals à travers les cycles jouent un rôle relativement important.

Une diastéréosélectivité a été observée dans ces hétérocycles, où on observe une prédominance assez importante du diastéréoisomère *trans* par rapport au *cis* pour les hétérocycles azoté (X=N) et oxygéné (X=O), alors que c'est le diastéréoisomère *cis* qui est relativement prédominant dans le cycle soufré (X=S).

BIBLIOGRAPHIE

1. E. Ciganek, "*Organic reactions*", John Wiley N.Y., **1984**, 32, p. 374.
2. W. Oppozler, *Angew. Chemical International Edition*, **1977**, 10, p. 16.
3. A.G. Fallis, *Canada Journal Chemistry*, **1984**, 62, p. 183.
4. K.C. Nicolaou; D.P. Papahadjis, D.A. Claremon and R.E. Dolle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, p. 6967.
5. H.A. Baldoni, R.D. Enriz, I.G. Csizmadia, *Journal Molecular Structure*, **1999**, 463 (3), p. 251.
6. N.L. Allinger, M. Thomas, Marry An Miller, David H.Wertz, *Journal American Chemical Society*, **1971**, 93, p. 1637.
7. J.S. Lomas, *Actualite Chimique*, 198, 1, p. 16.
8. Pro Chemist Model (Logiciel de modelisation moleculaire), Editions Cadcom, St Denis, France, **2001**.
9. C. S. Che; 3 D Prom Modeling and analysis, Cambridge Soft Corporation, Cambridge, Massachussets, U.S.A., **1995**.
10. HyperChem (*Molecular Modeling System*) Hypercube, Inc., Gainesville, FL, USA, **2000**.
11. De Los F. Detar; S. Binzet, and P. Darba; *Journal Organic Chemistry*, **1985**, 50, p. 2826.
12. J. Koca, *Journal Molecular Structure*, **1993**, 291, p. 255.
13. E. Tomaroff, *Actualité Chimique*, **1983**, 30, p. 27.
14. T. Keller; E.G. Neelang; *Journal American Chemical Society*, **1988**, 110, p. 7858.

15. R. Glass, *Conformation Analysis of Medium-Sized Heterocycles*, **1988**, vol. **2**, p. 43.
16. O. Abdelmalek et A. Dibi, 6^{ème} Journées d'Etude de Chimie Quantique (J.E.C.Q.6), Constantine 17 - 18 Mai **2003**.
17. O. Abdelmalek et A. Dibi, 6^{ème} Congrès de la Société Algérienne de Chimie, Setif, 14 -16 Mai **2002**.
18. O. Abdelmalek et all, Journées Francophones des Jeunes Physico Chimistes, Lille 16-18 Juillet **1996**.
19. O. Abdelmalek et all, 29^{ème} Congrès des Chimistes Théoriciens d'Expression Latine, Marrakech, 7 - 12 Septembre **2003**.
20. T. Takahashi, H. Yokayama, Y. Yamada, T. Haino, Y. Fukazawa, *Synthetic Letters*, **1993**, **7**, p. 494.
21. W.C. Still and I. Galynker, *Tetrahedron*, **1981**, **37**, p. 3981.