

ANALYSE CONFORMATIONNELLE CNDO/2 DE NOUVEAUX DERIVES CYCLOPROPANQUES BIFONCTIONNELS

F. CRASNIER et J. F. LABARRE*

Laboratoire de Chimie de Coordination, BP 4142, 31030 Toulouse, Cedex, France

et

H. COUSSE, L. DUSSOURD D'HINTERLAND et G. MOUZIN

Centre de Recherches Pierre Fabre SA, 17 avenue Jean Moulin, 81106 Castres, France

(Received in France 14 August 1974; Received in the UK for publication 30 September 1974)

Abstract—The conformational analysis and the electronic structure of t-butyl cyclopropyl ketones are investigated within the framework of the CNDO/2 approximation; in every case, the cis isomer is found to be preferred with an unusual conformation of the substituent with respect to the cyclopropane ring. Interaction between the oxygen of OH or OCH₃ substituents and the carbonyl oxygen atom is observed.

La littérature récente fait état d'un nombre très considérable de brevets décrivant les propriétés thérapeutiques de nombreux dérivés cyclopropaniques mono et bifonctionnels.¹⁻²⁰

On dispose donc à cet égard d'un ensemble de données expérimentales suffisant pour qu'un essai de rationalisation de l'activité médicamenteuse de ces composés puisse être tenté sur la base d'une connaissance précise (par voie expérimentale ou théorique) de leur structure électronique, de leurs configurations et conformations. On sait en effet, que l'aptitude d'une entité chimique à contracter des complexes moléculaires avec des accepteurs physiologiques paraît directement liée aux paramètres, telles que distances (et positions relatives) entre groupements fonctionnels et charges disponibles sur les atomes responsables des modifications au niveau des récepteurs; on peut à cet égard citer les approches semi-empiriques de Hansch,²¹⁻²³ de Korolkovas²⁴ et de Kier.²⁵

Etant donné la grande complexité des dérivés cyclopropaniques préparés et étudiés du point de vue médicamenteux, il est malheureusement clair que les méthodes d'étude directe (diffraction électronique et spectroscopie de micro-ondes) de leurs structures électroniques et de leurs conformations privilégiées ne peuvent, dans l'état actuel des choses, être utilisées avec succès.

Seules donc, sur le plan expérimental, des techniques d'approche indirectes (RMN, dichroïsme circulaire, diffusion Rayleigh dépolarisée) peuvent apporter une solution au problème de l'éventuelle relation entre structure et activité pharmacologique.

De plus, il est certain que ces techniques, si elles permettent d'avoir une idée de l'analyse conformationnelle (dans un état physique donné) d'un composé, ne fourniront en aucune manière la distribution des charges électroniques au sein de ce dernier.

C'est en pareil cas que l'utilisation des méthodes de la chimie quantique nous paraît pleinement justifiée, l'emploi

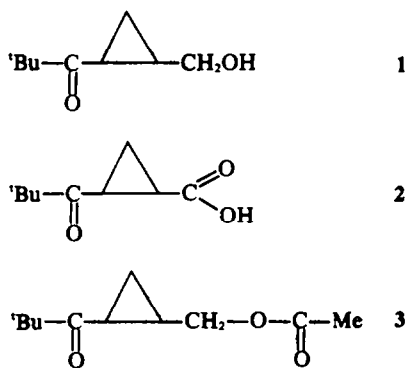
d'une méthode convenable permettant alors d'atteindre l'ensemble des paramètres électroniques et conformationnels nécessaires à la recherche d'une corrélation.

Nous avons montré sur de très nombreux exemples²⁶ que la méthode SCF-LCAO-MO dans l'approximation CNDO/2 de Pople et Coll²⁷ est un outil de choix pour l'analyse conformationnelle et la détermination des structures électroniques de composés moléculaires électriquement localisés.

Dans le cadre de ces études, nous avons pu en particulier aider à l'interprétation de l'ensemble des propriétés physicochimiques²⁸ de quelques dérivés α -carbonylés du cyclopropane,^{29,30} ainsi que du méthyle cyclopropane, de la cyclopropylamine, de la cyclopropylphosphine³¹ et du dicyclopropyle.³²

Il nous a donc paru raisonnable d'appliquer cette même méthode de calcul au cas de trois dérivés cyclopropaniques bifonctionnels dont nous avons tout récemment réalisé pour la première fois la synthèse¹⁵ et dont l'étude physico-chimique par les méthodes indirectes mentionnées plus haut est actuellement en cours.

Ces composés sont les suivants:



Tous les calculs ont été effectués en utilisant la

paramétrisation originale de Pople *et Coll*²⁷ à l'aide de l'ordinateur IBM 370/168 du CIRCE du CNRS (Orsay-France).

Ne disposant pas de données géométriques expérimentales (longueurs et angles de liaison) relatives aux composés étudiés, nous avons utilisé le modèle géométrique standard préconisé par Gordon *et Pople*³³ qui consiste en particulier à admettre que les angles des liaisons issus d'atomes hybridés en sp^3 et sp^2 sont respectivement égaux à 109.47° et 120.00° ;* l'efficacité de ce modèle a été démontrée à de nombreuses reprises.^{34,35}

Analyse conformationnelle théorique de l'alcool 1

Si nous avons voulu traiter dans son ensemble le problème conformationnel de cette molécule, il nous eut fallu tracer l'hypersurface n -dimensionnelle dérivant les variations de l'énergie totale du système en fonction des $(n-1)$ angles de rotation intramoléculaire indépendants.

En fait, le problème se simplifie quelque peu par le fruit d'études conformationnelles antérieures, notamment, celle relative aux composés de formule générale $(CH_3)_3M$ ($M = CH, SiH, N, P$),³⁶ nous avons pu, en effet, montrer qu'un groupement tertibutyle isolé adopte en tous cas la conformation LEM,³⁶ celle-ci étant nettement privilégiée en énergie par rapport à la forme Calder (Fig 1).

Nous avons donc figé à priori le groupement tertibutyle de l'alcool 1 dans la forme LEM et nous nous sommes alors préoccupés dans un premier temps de déterminer la conformation privilégiée du groupement $[(CH_3)_3C-C=O]$ par rapport au noyau cyclopropanique.

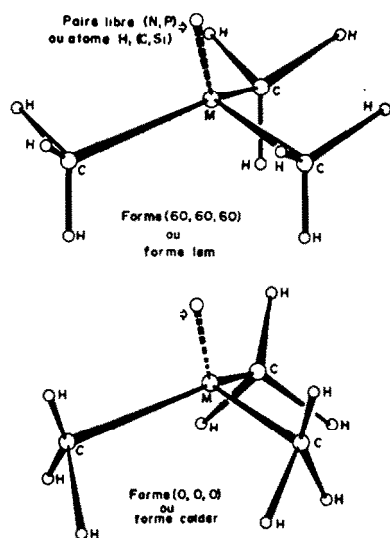


Fig 1. Conformations standard pour les molécules $(CH_3)_3M$.

*La géométrie adoptée pour le motif cyclopropanique est celle proposée par Ford *et Beaudet*⁴⁰ pour le méthylcyclopropane ($d_{C-C} = 1.514 \text{ \AA}$; $d_{C-H} = 1.08 \text{ \AA}$).

†Les rotations sont comptées positivement dans le sens trigonométrique pour un observateur placé respectivement en C_2 et en C_{11} et regardant vers C_{11} et O_{14} (Fig 2).

Une étude de la variation de l'énergie totale en fonction des angles α et β (Fig 2) nous a alors montré que la conformation privilégiée du groupement étudiée est celle dans laquelle le groupement carbonyle se trouve en position trans par rapport à la liaison C_1H_6 et dans le plan bissecteur de l'angle $C_2C_1C_3$; le groupement tertibutyle pour sa part est alors en position étoilée par rapport à la liaison $C=O$. Nous noterons dans la suite (LEM, 60) cette conformation privilégiée.

Nous avons, dans un but de simplification, admis que cette conformation du bloc $[(CH_3)_3C-C=O]$ demeurerait inchangée dans les molécules d'acide 2 et d'acétate 3 que nous étudierons par la suite. Ceci étant, nous avons pu ne faire varier l'énergie totale de l'alcool 1 qu'en fonction des angles γ et δ † (Fig 2), le calcul étant effectué pour les isomères cis et trans.

La conformation ($\gamma = 0^\circ, \delta = 0^\circ$) de départ de la fonction alcool a été choisie de telle manière que la liaison $C-O$ se trouve en position trans de la liaison C_7-H_{10} dans le plan bissecteur de $C_1C_2C_3$, la liaison $O-H$ étant alors dans ce même plan en trans de la liaison C_2C_{11} par rapport à la liaison $C-O$.

Il s'avère alors que la conformation privilégiée du groupement CH_2OH est obtenue pour l'isomère cis et pour des angles égaux à 330° et 0° . Nous la noterons donc $(330.0)_{cis}$ ($E_{tot} = -71075.0 \text{ kcal/mole}$). En ce qui concerne l'isomère trans, le calcul conduit à une conformation privilégiée $(0.0)_{trans}$ moins stable que la $(330.0)_{cis}$ de quelques 2.6 kcal/mole ($E_{tot} = -71072.4 \text{ kcal/mole}$).

En conclusion de cette partie du travail, la méthode CNDO/2 nous a permis de montrer que l'alcool 1 existe dans la configuration cis, en ce qui concerne les deux groupements fonctionnels greffés sur le cyclopropane, l'enchaînement CH_2OH adoptant pour sa part la conformation (330.0) . Cette conformation est, en fait, tout à fait remarquable car un examen d'un modèle de Dreiding montre qu'elle correspond en fait à une distance minimale entre les atomes d'oxygène du carbonyle et de la fonction alcool. Le calcul nous a montré que tout écart à cette position se traduit par une destabilisation de l'édifice moléculaire. Ce résultat était difficile à comprendre car la position (330.0) correspond en fait à une interaction maximale des paires libres portées par les deux oxygènes, cette interaction ayant à priori toutes raisons d'être répulsive.

Dans le but de progresser dans la compréhension de la conformation ainsi mise en évidence, nous avons utilisé le

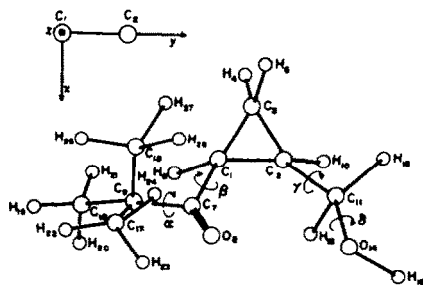


Fig 2. Alcool 1 cis.

découpage proposé par Pople²⁷ de l'énergie totale en ses composantes mono et bicentriques: $E_{tot} = \sum_A E_A + \sum_{A<B} E_{AB}$,

et nous avons suivi les variations de chacun de ces termes le long de l'hypersurface $E = f(\gamma, \delta)$.

Nous avons eu alors la surprise de constater (Tableau 1) que l'interaction ($O_8 \cdots O_{14}$) dont nous venons de parler est en réalité liante et présente précisément sa valeur maximale pour la conformation (330-0)*. En outre, ce tableau montre -à distance d ($O_8 - \cdots - O_{14}$) égale- l'importance de l'orientation spatiale de la liaison $O_{14}-H_{15}$ (définie par l'angle δ). Il s'avère donc que la conformation privilégiée (330-0) de l'alcool 1 est essentiellement due à une interaction optimale liante entre les atomes d'oxygène des fonctions C=O et CH₂OH, celle-ci ayant pour effet de stabiliser la structure annulaire à six chaînons C₇-C₁-C₂-C₁₁-O₁₄- \cdots -O₈. La structure électronique (charges Q_A et indices de Wiberg W_{AB} ²⁷ de la conformation (330-0) est reportée dans le Tableau 2.

Analyse conformationnelle théorique de l'acide 2

En conservant donc la conformation privilégiée (LEM, 60) pour le groupement [(CH₃)₂C-C=O], nous avons donc ici encore étudié pour chacun des isomères cis et trans les variations de l'énergie totale en fonction des seuls angles γ et δ (Fig 3). Les résultats obtenus sont ici beaucoup plus complexes que dans le cas de l'alcool (Tableau 3): on observe tout d'abord que la différence d'énergie entre les deux conformations privilégiées des isomères cis et trans sont beaucoup plus faibles que dans le cas de l'alcool 1.

En outre, si la conformation (330-0) de l'isomère cis apparaît ici encore comme étant la plus probable, la conformation (0-0) possède maintenant un poids important.

On peut noter toutefois que les conformations (0-0)_{cis} et (330-0)_{cis} correspondent à des puits de potentiel marqué et que la molécule d'acide 2 n'est donc pas dotée de flexibilité intramoléculaire.³⁸

Tableau 1. Variations du terme $EO_8 \cdots -O_{14}$ en fonction des conformations de l'alcool 1

Conformation (γ, δ) (en d°)	E_{tot} (en kcal/mole)	$EO_8 \cdots -O_{14}$ (en kcal/mole)	$dO_8 \cdots -O_{14}$ (en Å)
(0-0)	-71071.6	-2.0	1.735
(0-330)	-71073.4	-6.8	1.735
(90-0)	-71071.3	+7.3	3.517
(180-0)	-71070.0	+6.3	4.061
(270-0)	-71071.7	+10.1	2.671
(330-0)	-71075.0	-43.0	1.614
(330-60)	-71068.9	-40.2	1.614
(330-120)	-71049.9	-20.9	1.614
(330-180)	-70816.2	-27.3	1.614
(330-240)	-70998.8	-10.6	1.614
(330-300)	-71063.7	-30.2	1.614

*Un examen détaillé de la matrice des recouvrements montre que le term liant ($O_8 \cdots -O_{14}$) ainsi mis en évidence doit son origine essentiellement aux intégrales suivantes: $s[2s(O_8), 2s(O_{14})]$, $s[2s(O_8), 2py(O_{14})]$, $s[2py(O_8), 2s(O_{14})]$ et $s[2py(O_8), 2py(O_{14})]$ (cf. choix des axes de référence indiqué sur les Figs 2 à 4).

Tableau 2. Structure électronique de la conformation (330-0)_{cis} de l'alcool 1. Charges localisées Q_A et indices de Wiberg W_{AB}

Atome	N°	Q_A	Atome	N°	Q_A
C	1	4.015	H	15	0.890
C	2	3.983	C	16	3.994
C	3	4.008	C	17	4.001
H	4	0.995	C	18	3.994
H	5	0.984	H	19	1.008
H	6	0.997	H	20	1.000
C	7	3.795	H	21	1.004
O	8	6.220	H	22	0.989
C	9	3.984	H	23	1.007
H	10	1.000	H	24	1.008
C	11	3.857	H	25	1.009
H	12	1.027	H	26	1.006
H	13	1.026	H	27	1.001
O	14	6.196			

Liaison	W_{AB}	Liaison	W_{AB}
1-2	0.928	7-8	1.831
1-3	0.940	7-9	0.965
1-6	0.959	9-16	0.987
1-7	1.025	9-17	1.002
2-3	0.972	9-18	0.988
2-10	0.956	16-19	0.979
2-11	1.019	16-20	0.982
3-4	0.969	16-21	0.982
3-5	0.970	17-22	0.977
11-12	0.962	17-23	0.982
11-13	0.963	17-24	0.982
11-14	0.984	18-25	0.979
11-15	0.945	18-26	0.982
		18-27	0.982

Tableau 3. Conformations privilégiées de l'acide 2

Conformation (γ, δ) (en d°)	E_{tot} (en kcal/mole)
<i>Isomère cis</i>	
(0-0)	-81596.5
(330-0)	-81596.9
<i>Isomère trans</i>	
(0-0)	-81595.3
(180-0)	-81595.8

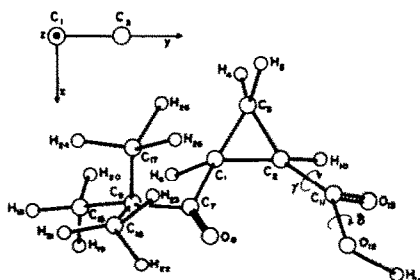


Fig. 3. Acide 2 cis.

CONCLUSIONS

L'étude conformationnelle des composés 1 à 3 par la méthode CNDO/2 nous a donc permis de montrer d'une part la prédominance de l'isomère cis et d'autre part l'existence d'une conformation privilégiée caractérisée en tous cas par un angle γ (rotation autour de la liaison qui unit le groupement fonctionnel au cyclopropane) égal à 330° , cette valeur correspondant à une interaction optimale liante entre l'atome d'oxygène du groupement $[(\text{CH}_2)_2\text{-C}=\text{O}]$ et celui du groupe OH ou OR (et non celui du $\text{C}=\text{O}$) de la fonction alcool, acide ou acétate.

Cette valeur particulière de l'angle γ correspond à la stabilisation d'une structure à six chaînons intramoléculaires. Cette structure n'existant pas, bien évidemment, dans le cas de l'isomère trans, on conçoit alors aisément pourquoi la valeur remarquable $\gamma = 330^\circ$ n'apparaît pas dans la conformation privilégiée de cet isomère.

On peut noter à cet égard que la conformation $\gamma = 330^\circ$ n'avait pas non plus été observée dans les méthyl cyclopropyl cétones²⁹ puisque dans ce cas, il n'existait pas de groupement carbonyle greffé par ailleurs sur le noyau cyclopropanique et donc pas de possibilités d'existence d'une annellation intramoléculaire stabilisante du type de celle que nous venons de décrire.

Quoiqu'il en soit, l'existence de conformations privilégiées pour l'isomère trans d'énergies comparables (tout au moins pour l'acide et l'acétate) à celles obtenues pour la conformation privilégiée de l'isomère cis compliquera probablement beaucoup l'interprétation des grandeurs physico-chimiques qui seront obtenues lors de l'étude des composés 1 à 3, ceux-ci ayant été préparés par une méthode non stéréosélective.³⁰

REFERENCES

- ¹I. Moyle Lockhart, Parke Davis Co., *Brevet brit.* 1, 315, 090 (1972)
- ²J. Welstead et T. William, A. H. Robins Co., *Brevet DT* 2, 303, 822 (1973)
- ³Synthelabo, *Brevet Fr* 2, 154, 328 (1973)
- ⁴G. D. Searle, *Brevet US* 3, 734, 971 (1973)
- ⁵J. W. Schulenberg, Drug Sterling Co. *Brevet US* 3, 728, 388 (1973)
- ⁶Sumitomo, *Brevet Fr* 2, 144, 336 (1972)
- ⁷J. Szmuskovicz, E. S. Cerda; Upjohn Co., *Brevet US* 3714186 (1973)
- ⁸Roussel Uclaf, *Brevet Fr* 2, 140, 794 (1973)
- ⁹Ciba-Geigy, *Brevet Fr* 2, 141, 114 (1973)
- ¹⁰J. Welstead et T. William, A. H. Robins Co., *Brevet Brit* 1, 304, 232 (1972)
- ¹¹F. V. German, A. H. Robins Co., *Brevet Brit* 1, 307, 341 (1972)
- ¹²C. Kaiser, N. J. Heights, L. Zirkle et P. A. Berwyn, S.K.F. Co., *Brevet US* 3, 553, 226 (1972)
- ¹³Shering, *Brevet US* 3, 674, 832 (1972)
- ¹⁴J. L. Sheenan, P. A. Diassi, S. D. Levine et G. C. Rounyak, Squibb Co., *Brevet Fr* 2, 100, 898 (1972)
- ¹⁵H. Cousse, G. Mouzin et P. Fabre SA, *Brevet Fr* 2, 202 872 (1972)
- ¹⁶G. Sturtz et M. Baboulene, *Brevet DT* 2, 303 862 (1973)
- ¹⁷E. Bouchara, *Brevet Fr* 2, 112, 142 (1972)
- ¹⁸Upjohn Co., *Brevet US* 3, 786, 157 (1974)
- ¹⁹J. R. Boissier, R. Ratouis, SiFA Diamant Co., *Brevet Fr* 2, 068, 422 (1971)
- ²⁰K. Morita et K. Kawashina, Takeda Co., *Brevet JA.* 7, 208, 540 (1972)
- ²¹C. Hansch, E. J. Lien et F. Helmer, *Arch. Biochem. Biophys.* 128, 319 (1968)
- ²²C. Hansch et F. Helmer, *J. Polymer. Sci.* 6, 3295 (1968)
- ²³C. Hansch et E. Coats, *J. Pharm. Sci.* 59, 731 (1970)
- ²⁴A. Korolkovas, *Essentials of Molecular Pharmacology* (Topography of Receptors), Wiley, New York, 187 (1970)
- ²⁵cf. par exemple: L. B. Kier, *Colloque International du CNRS n° 195*, Menton 1970, Volume commémoratif (Editions du CNRS) 303 (1971)
- ²⁶cf. par exemple: M. C. Bach-Chevaldonnet, F. Crasnier, J. F. Labarre et C. Leibovici, *J. Mol. Struct.* 20, 141 (1974) et références incluses
- ²⁷J. A. Pople et D. L. Beveridge, *Approximate Molecular Orbital Theory*, McGraw Hill, New York (1970)
- ²⁸J. F. Tocanne et R. G. Bergmann, *Tetrahedron* 28, 373 (1972); J. F. Tocanne, *Ibid.* 28, 363 (1972); J. F. Tocanne, *Ibid.* 28, 389 (1972)
- ²⁹M. Pelissier, A. Serafini, J. Devanneaux, J. F. Labarre et J. F. Tocanne, *Tetrahedron* 27, 3271 (1971)
- ³⁰M. Pelissier, C. Leibovici et J. F. Labarre, *Tetrahedron Letters*, 3759 (1971)
- ³¹M. Pelissier, C. Leibovici et J. F. Labarre, *Tetrahedron* 28, 4825 (1972)
- ³²M. Pelissier et J. F. Labarre, *J. chim. phys.* 69, 1405 (1972)
- ³³J. A. Pople et M. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 4253 (1967)
- ³⁴M. Graffeuil, J. F. Labarre et C. Leibovici, *J. Mol. Struct.* 22, 97 (1974)
- ³⁵M. Graffeuil, J. F. Labarre et C. Leibovici, *J. Mol. Struct.* 23, 65 (1974)
- ³⁶M. Corosine, F. Crasnier, M. C. Labarre, J. F. Labarre et C. Leibovici, *Chem. Phys. Letters* 20, 111 (1973)
- ³⁷K. Wiberg, *Tetrahedron* 24, 1083 (1968)
- ³⁸G. Robinet, J. F. Labarre et C. Leibovici, *Chem. Phys. Letters* 26, 203 (1974)
- ³⁹M. Julia, G. Mouzin et C. Descoins, *C.R. Acad. Sci.* 264, 330 (1967)
- ⁴⁰R. G. Ford et R. A. Beaudet, *J. Chem. Phys.* 48, 671 (1968)