

124. Structures cristallines et moléculaires des muscs macrocycliques¹⁾

III. La muscone et sa 2,4-dinitrophénylhydrazone

par **Gérald Bernardinelli** et **Raymond Gerdil**²⁾

Département de Chimie Organique et Laboratoire de Radiocristallographie, Université de Genève,
30 quai Ernest-Ansermet, CH-1211 Genève 4

(24. III. 82)

Crystal and Molecular Structure of Macrocyclic Musks. III. Muscone and its 2,4-Dinitrophenylhydrazone

Summary

Muscone (3-methylcyclopentadecanone $C_{16}H_{30}O$) forms orthorhombic plastic crystals with $Z=2$ ($a=5.560$ (4), $b=8.176$ (6), $c=17.168$ (20) Å). Single crystals are obtained by zone melting at 258 °K. The high degree of disorder and the ambiguity of space group have precluded a structural determination by X-ray diffraction methods.

The crystal structure of muscone 2,4-dinitrophenylhydrazone (DNPHM; $C_{22}H_{34}N_4O_4$, triclinic, space group $P\bar{1}$, $a=8.015$ (4), $b=8.235$ (2), $c=17.409$ (4) Å, $\alpha=102.69$ (4), $\beta=93.86$ (3), $\gamma=96.03$ (3)°; $Z=2$) was solved by direct methods and refined to a final R of 0.155 ($R_w=0.102$). The macrocycle shows static disorder, which could be partially resolved by analysis of the anisotropy of the atomic vibrational parameters. Eight possible conformers with reasonable geometries emerged from the subsequent refinements and were used as starting models in force-field calculations, which converged to four quinquangular conformations ([25233]; [34233]; [21423*4]; [3423*4]) with similar energies. In the molecular packing, the interactions between macrocycles and substituents are minimized. They are comparable to those described for the *cis*- and *trans*-civetone DNPH derivatives [1] [2].

Introduction. – La muscone est un musc macrocyclique à 15 chaînons, d'origine naturelle. Plusieurs études ont été réalisées sur son homologue non méthylé, la cyclopentadécanone, dont les paramètres cristallins [3] et la structure de sa phénylsemicarbazone [4] ont été déterminés par diffraction des rayons X. D'une manière générale, les cycloalcanes impairs de cette taille adoptent des conformations tendues [5] pouvant s'interconvertir relativement facilement [6] pour donner plusieurs conformations «stables» d'énergies voisines. Ces différents conformères peuvent coexister, même à basse température [7] et donner lieu à des structures cristallines

¹⁾ Partie II: [1].

²⁾ Auteur auquel la correspondance devra être adressée.

désordonnées. Ces phénomènes caractérisent la phase solide de la plupart des cétones cycliques de moyenne et grande taille et sont également observés pour la muscone. Nous verrons même que pour sa 2,4-dinitrophénylhydrazone la présence de plusieurs conformations du macrocycle dans le même cristal n'est pas exclue. Mention a été faite des principaux travaux se rapportant à cette famille de composés [2].

Partie expérimentale

La muscone pure nous a été fournie par la maison *Firmenich S.A.* Cette substance fond à -15° et présente un phénomène de surfusion d'environ 10° . Un cristal unique a été obtenu par fusion de zone [8] à l'intérieur d'un capillaire de 0,3 mm de diamètre directement monté sur un diffractomètre automatique *Philips PW1100*. Aucune transition de phase n'a été observée jusqu'à -100° , température à laquelle les intensités équivalentes ont conservé une symétrie propre au système orthorhombique. Une forte diminution des intensités avec l'augmentation de θ a été observée. Les incompatibilités entre les extinctions observées ($00l:l=2n+1$), les paramètres réticulaires, le nombre de groupements

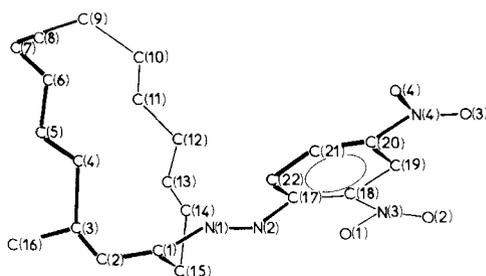


Fig. 1. Numérotage des atomes

Tableau 1. Paramètres cristallins pour la muscone et sa 2,4-dinitrophénylhydrazone

	Muscone	DNPHM
Formule brute	$C_{16}H_{30}O$	$C_{22}H_{34}N_4O_4$
Poids moléculaire	238,4	418,5
F. ($^{\circ}C$)	-15	121,5
Solvant de recristallisation	–	acétone
Température ($^{\circ}C$)	-100	-50
a (Å)	5,560 (4)	8,015 (4)
b (Å)	8,176 (6)	8,235 (2)
c (Å)	17,168 (20)	17,409 (4)
α ($^{\circ}$)	90	102,69 (4)
β ($^{\circ}$)	90	93,86 (3)
γ ($^{\circ}$)	90	96,03 (3)
Système cristallin	orthorhombique	triclinique
Groupe d'espace	–	$P\bar{1}$
Volume (Å ³)	780,4	1109,9
Z	2	2
F_{000}	268	452
μ (cm ⁻¹)	0,587	0,910
$d_{obs}^{2\theta}$ (gr · cm ⁻³)	–	1,22
d_{calc} (gr · cm ⁻³)	1,01	1,25

formulaires par maille et les dimensions moléculaires, ne nous ont pas permis d'opter pour un système cristallin donné (*a fortiori* pour un groupe d'espace). Les différents essais de résolution n'ont donné aucun résultat positif et nous ont autorisé à conclure que, indépendamment du système cristallin envisagé, l'empilement moléculaire est caractérisé par des désordres importants.

La 2,4-dinitrophénylhydrazone de la muscone (DNPHM)³, dont le numérotage des atomes est conforme à la *Figure 1*, cristallise sous forme de prismes allongés, de couleur jaune-orange, par évaporation lente à partir d'une solution dans l'acétone abandonnée à température ambiante. On a mesuré, à -50° , 2062 réflexions uniques sur un diffractomètre automatique *Philips PW1100* (MoK α , monochromateur de graphite) à raison de deux balayages θ - 2θ par réflexion. Les paramètres cristallins pour la muscone et sa dinitrophénylhydrazone sont répertoriés dans le *Tableau 1*.

Résolution et affinement. – Les tentatives de résolution par les méthodes directes (MULTAN 74 [9]) ont toutes abouti à l'obtention d'un nombre important de pics distribués sur les nœuds d'un réseau hexagonal plan présentant plusieurs possibilités cohérentes de placer le groupement DNPH sans pour autant faire apparaître les atomes du macrocycle. La solution a été trouvée par une technique analogue à celle décrite pour la DNPHCC- β [2] ayant conduit dans le cas présent à un vecteur de translation défini par $\Delta x = 0,021$, $\Delta y = 0,010$, $\Delta z = -0,033$. L'attribution de tenseurs de vibration anisotropes et leur affinement ont mis en évidence un désordre important sur la plupart des positions atomiques du macrocycle (*Fig. 2a*). Des désordres statiques locaux ont été envisagés pour chaque site atomique dont le déplacement moyen (*rmsd*) s'est avéré être plus grand que 0,5 Å. Chacun de ces sites a été dédoublé, le long du plus grand axe de vibration, les nouvelles positions étant situées de part et d'autre du centre initial, à une distance égale à la moitié du déplacement moyen. Chaque position a ensuite été affinée alternativement avec un taux d'occupation de 0,5. Cette méthode nous a permis de définir avec succès (convergence des affinements) six paires de positions nouvelles pour les atomes C du macrocycle (*Fig. 2b*). Pour l'atome C(7), caractérisé par des déplacements moyens importants le long de deux axes de vibration, aucun affinement n'a convergé vers une géométrie cohérente. Les affinements successifs ont été poursuivis d'une part sur le groupement DNPH avec attribution de tenseurs anisotropes pour

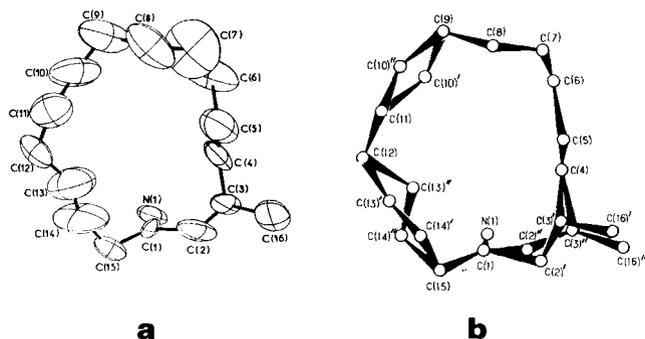


Fig. 2. a) Illustration de la forte agitation thermique apparente observée sur les atomes du macrocycle après attribution de facteurs anisotropes; b) Numérotage des sites atomiques désordonnés ayant pu être résolus par affinement (voir texte)

³) Le groupement 2,4-dinitrophénylhydrazinylidène sera abrégé DNPH dans la suite de cet exposé.

Tableau 2. DNPHM. Coordonnées atomiques, facteurs d'agitation thermique ($\times 10^3$) et paramètres de population différents de 1

Atome	x	y	z	$U_{eq}(\text{Å}^2)$	pp
O(1)	0,630 (2)	0,868 (2)	0,524 (1)	85	
O(2)	0,701 (2)	0,808 (2)	0,631 (1)	111	
O(3)	1,208 (2)	0,587 (2)	0,675 (1)	109	
O(4)	1,374 (2)	0,540 (2)	0,583 (1)	132	
N(1)	0,891 (2)	0,878 (2)	0,340 (1)	92	
N(2)	0,834 (2)	0,857 (2)	0,411 (1)	64	
N(3)	0,737 (3)	0,815 (2)	0,562 (1)	90	
N(4)	1,243 (3)	0,594 (3)	0,610 (1)	107	
C(1)	0,771 (2)	0,923 (2)	0,291 (1)	52	
C(2) ^Y	0,902 (4)	0,990 (4)	0,232 (2)	27	0,5
C(2) ^{Y'}	0,805 (4)	0,936 (4)	0,211 (2)	8	0,5
C(3) ^Y	0,861 (5)	0,852 (4)	0,154 (2)	42	0,5
C(3) ^{Y'}	0,976 (4)	0,896 (4)	0,188 (2)	36	0,5
C(4)	0,912 (3)	0,681 (3)	0,150 (2)	91	
C(5)	0,813 (4)	0,580 (4)	0,089 (2)	133	
C(6)	0,803 (3)	0,376 (3)	0,083 (2)	97	
C(7)	0,693 (4)	0,295 (4)	0,020 (2)	172	
C(8)	0,524 (4)	0,258 (4)	0,048 (2)	132	
C(9)	0,446 (3)	0,186 (3)	0,102 (2)	119	
C(10) ^Y	0,473 (6)	0,314 (6)	0,177 (3)	97	0,5
C(10) ^{Y'}	0,386 (6)	0,274 (6)	0,175 (3)	81	0,5
C(11)	0,289 (4)	0,407 (3)	0,184 (2)	122	
C(12)	0,308 (3)	0,546 (3)	0,262 (1)	78	
C(13) ^Y	0,442 (6)	0,706 (6)	0,303 (3)	107	0,5
C(13) ^{Y'}	0,444 (5)	0,667 (5)	0,242 (3)	64	0,5
C(14) ^Y	0,490 (7)	0,828 (6)	0,271 (3)	113	0,5
C(14) ^{Y'}	0,473 (6)	0,822 (6)	0,317 (3)	96	0,5
C(15)	0,602 (3)	0,963 (3)	0,310 (1)	73	
C(16) ^Y	0,933 (5)	0,902 (4)	0,087 (2)	43	0,5
C(16) ^{Y'}	1,027 (5)	0,970 (5)	0,113 (3)	68	0,5
C(17)	0,930 (3)	0,799 (2)	0,462 (2)	62	
C(18)	0,895 (3)	0,770 (3)	0,536 (1)	80	
C(19)	0,993 (3)	0,708 (2)	0,589 (1)	62	
C(20)	1,145 (3)	0,668 (3)	0,550 (2)	72	
C(21)	1,200 (3)	0,693 (3)	0,482 (1)	99	
C(22)	1,093 (3)	0,755 (3)	0,438 (1)	69	

chaque atome, et d'autre part, sur le fragment macrocyclique en limitant la matrice aux termes blocs-diagonaux. La valeur finale du facteur de confiance R , calculée à partir des 1132 réflexions considérées comme observables ($|F_o| \geq 2\sigma(F_o)$), sans participation des atomes H, a été de 0,155 ($R_w = 0,102$ avec la fonction de poids $w = 1/(0,5 + \sigma^2(F_o))$). Les coordonnées atomiques et facteurs de température sont reportés dans le *Tableau 2*.

Discussion. – Le choix du dédoublement des sites atomiques le long de leur plus grand axe de vibration correspond bien à une situation réelle: La *Figure 3* représente une section de *Fourier* calculée dans le plan moyen passant par les positions désordonnées de C(13) et C(14), sans inclure ceux-ci dans le calcul des facteurs

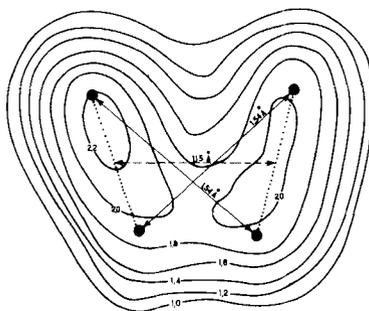


Fig. 3. Section de Fourier différentielle (d'équation $7,76x - 2,52y + 2,12z = 2,28$) passant par les sites désordonnés de C(13) et C(14). (---) Distance moyenne observée sans considération de désordre; (—) représentation idéale des liaisons lors d'un désordre croisé; (· · ·) direction du plus grand axe de vibration après affinement des tenseurs anisotropes (Fig. 2a). Les courbes d'isodensité électronique sont exprimées en unités arbitraires.

de structure. La déformation des courbes d'isodensité électronique montre bien que l'on se trouve en présence d'un désordre croisé des positions atomiques et que le choix des déplacements initiaux était correct. Ces désordres locaux importants se répercutent sur toute la molécule et plus particulièrement sur les atomes directement liés aux sites dédoublés. La résolution du dédoublement des sites atomiques dont les déplacements moyens sont inférieurs à 0,4 Å n'est pas envisageable en raison des fortes corrélations intervenant entre termes matriciels lors des affinements.

Huit conformations de géométries raisonnables peuvent être décrites à partir des désordres locaux observés sur le groupement macrocyclique en considérant les atomes «dédoublés» comme s'excluant mutuellement:

- | | |
|---------------|-----------------|
| 1 F A' B' C' | 5 F A'' B'' C'' |
| 2 F A'' B' C' | 6 F A' B'' C'' |
| 3 F A' B'' C' | 7 F A'' B' C'' |
| 4 F A' B' C'' | 8 F A'' B'' C'' |

où F représente l'ensemble des atomes ordonnés, et A, B, C les groupes atomiques incluant respectivement C(2) C(3) C(16), C(10) et C(13) C(14). Les indices supérieurs ' et '' caractérisent les positions dédoublées d'un même site atomique selon le numérotage représenté à la Figure 2b. Ces huit conformations et leurs angles de torsion caractéristiques sont représentés schématiquement sur la Figure 4. Toutes ces conformations adoptent une forme globale pentagonale comparable à celle observée pour la *cis*-civettone [2]. Le cycle étant plus petit, le nombre de contacts H · · · H transannulaires est plus élevé et les deux «côtés» du pentagone définis par les fragments «plans» comprenant les atomes C(9) à C(15) forment entre eux un angle plus aigu que dans le cycle à 17 chaînons de la *cis*-civettone. La Figure 5 illustre cette conformation caractéristique pour le macrocycle du conformère 3. Il faut noter que le groupe méthyle est toujours attaché à la plus longue chaîne *transoïde* et se situe à une distance d'environ 1 Å du plan moyen du macrocycle, du côté opposé à la liaison C(1),N(1). La «valeur moyenne» des

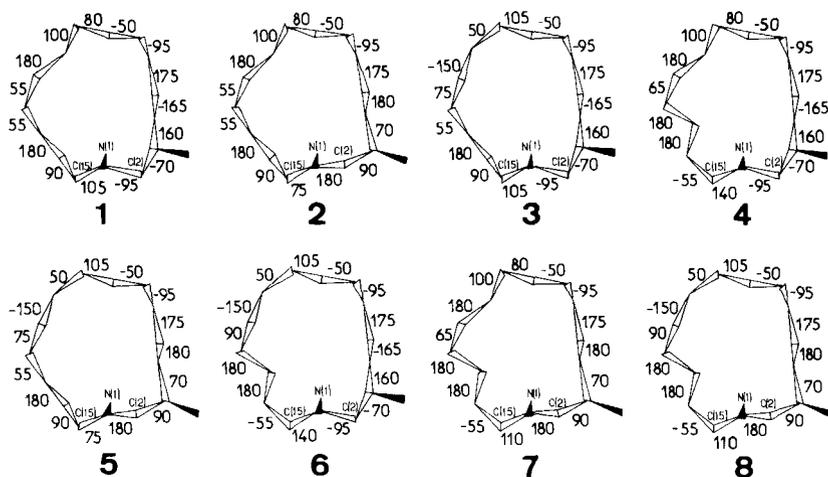


Fig. 4. Angles de torsion endocycliques des huit conformations de la DNPBM coexistant dans un même cristal

distances interatomiques (1,51 (12) Å) et des angles de valence (115 (11) °) du macrocycle est en accord avec celle suggérée par Dale [5] pour les molécules macrocycliques saturées de cette taille.

Des calculs relevant de la mécanique moléculaire (Programme BIGSTRN [10]) ont été effectués pour chaque conformère reporté ci-dessus et leur cétone correspondante [11]. L'approche générale a été décrite dans [2]. Les modèles qui ne diffèrent que par la position de C(10) (soit les paires de conformères 1 et 3, 2 et 5, 4 et 6, 7 et 8) ont convergé vers des géométries très voisines. Ainsi, nous ne retiendrons (arbitrairement) que les conformations 3, 5, 6 et 8, étant bien entendu qu'elles peuvent être considérées, après optimisation, comme identiques aux formes 1, 2, 4 et 7, respectivement. Les quatre conformations optimisées représentatives

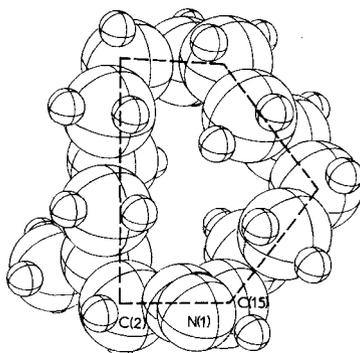


Fig. 5. Vue perpendiculaire au plan moyen du macrocycle 3 [25233], illustrant la forme pentagonale adoptée par les conformères de la muscone. Le rayon des sphères est égal au rayon covalent des atomes correspondants.

Tableau 3. Angles de torsion endocycliques ($^{\circ}$) des quatre conformations optimisées de la muscone et de leur 2, 4-dinitrophénylhydrazone

Liaison	3 ^{a)}	3 ^{b)}	5 ^{a)}	5 ^{b)}	6 ^{a)}	6 ^{b)}	8 ^{a)}	8 ^{b)}
C(1)–C(2)	-75	-71	-167	-169	-81	-79	-172	-171
C(2)–C(3)	-62	-64	57	61	-67	-68	62	66
C(3)–C(4)	152	153	60	62	151	152	70	71
C(4)–C(5)	176	176	170	173	179	-178	173	176
C(5)–C(6)	169	167	177	179	177	177	176	178
C(6)–C(7)	-66	-67	-69	-67	-60	-60	-69	-68
C(7)–C(8)	-60	-58	-62	-63	-66	-67	-68	-69
C(8)–C(9)	92	93	97	97	87	87	95	93
C(9)–C(10)	72	72	78	76	73	74	76	75
C(10)–C(11)	169	168	177	174	-169	-170	-163	-165
C(11)–C(12)	62	61	63	64	76	77	77	80
C(12)–C(13)	64	63	63	68	179	-178	-175	-174
C(13)–C(14)	174	173	178	179	177	178	177	-178
C(14)–C(15)	66	63	69	71	-59	-65	-55	-59
C(15)–C(1)	108	109	100	89	136	137	117	111
E ^{c)}	6,7	7,7	6,7	7,3	7,4	7,8	8,3	7,9

a) Conformation optimisée en présence du substituant. b) Conformation optimisée du macrocycle cétonique seul. c) Energies de contrainte du macrocycle ($\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) [11].

de la muscone et de sa dinitrophénylhydrazone sont reportées dans le *Tableau 3*. Dans chaque cas, la contribution principale à l'énergie de contrainte totale de la molécule est due à la déformation des angles de valence. La comparaison des énergies de contrainte des formes cétoniques montre que les conformères **3** et **5**, notés respectivement [25 233] et [34 233], peuvent être considérés comme les plus stables. Les deux autres nécessitent une notation plus complète, telle que nous l'avons définie précédemment [2], soit [21423*4] pour le conformère **6** et [3423*4]

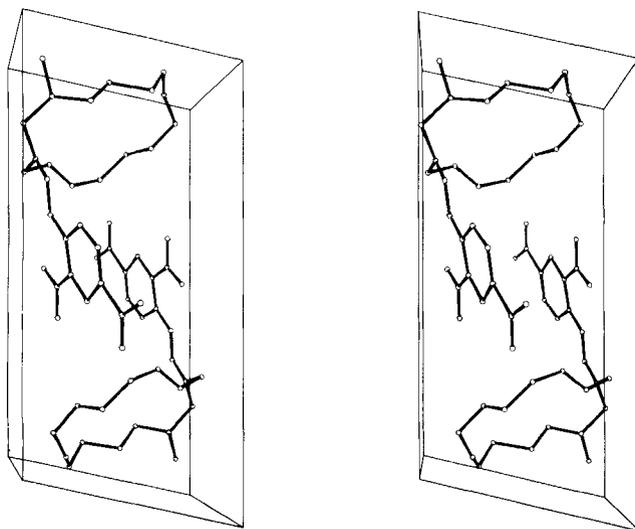


Fig. 6. Vue stéréoscopique du contenu de la maille élémentaire (conformère 1)

pour le **8**. Ces quatre conformations, dont aucune n'a été envisagée comme probable pour les cycles à 15 chaînons [5], diffèrent également de celle observée pour la phénylsemicarbazone de la cyclopentadécaneone [4]. D'autre part, contrairement à l'hypothèse formulée dans [5], nous démontrons ici qu'une liaison gauche commune à deux fragments «plans» successifs (notée par le symbole *) peut prendre place dans un cycle à 15 chaînons sans entraîner une énergie de contrainte prohibitive pour le conformère correspondant (voir *Tabl. 3*). La comparaison des conformations optimisées en présence ou en l'absence du substituant montre que ce dernier n'a pas d'influence déterminante sur la conformation générale du macrocycle.

L'empilement moléculaire de la DNPHM (*Fig. 6*) est en tous points comparable à ceux décrits pour les dinitrophénylhydrazones de la civettone [1] [2].

La liste des facteurs de structure est à disposition auprès des auteurs.

Nous exprimons notre reconnaissance à la maison *Firmenich S.A.* pour la fourniture de l'échantillon de muscone.

REFERENCES

- [1] *G. Bernardinelli & R. Gerdil*, *Helv. Chim. Acta* **65**, 730 (1982).
- [2] *G. Bernardinelli & R. Gerdil*, *Helv. Chim. Acta* **65**, 558 (1982).
- [3] *P. Groth*, *Acta Chem. Scand.*, Ser. A **30**, 294 (1976).
- [4] *W. G. M. Van den Hoek, H. A. J. Oonk & J. Kroon*, *Acta Crystallogr. Sect. B* **35**, 1858 (1979).
- [5] *J. Dale*, *Acta Chem. Scand.* **27**, 1115 (1973).
- [6] *J. Dale*, *Acta Chem. Scand.* **27**, 1130 (1973).
- [7] *F. A. L. Anet, A. K. Cheng & J. Krane*, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7877 (1973).
- [8] *M. Renaud & R. Fourme*, *Bul. Soc. Fr. Miner. Crist.* **89**, 243 (1966).
- [9] *P. Main, M. M. Woolfson, L. Lessinger, G. Germain & J. P. Declercq* (1974), MULTAN 74, a System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-Ray Diffraction Data, Univ. York, England and Louvain, Belgium.
- [10] *J. H. Andose & K. Mislav*, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 2168 (1974).
- [11] *G. Bernardinelli*, «Etudes cristallographiques et conformationnelles de muscs macrocycliques», Thèse de doctorat No 1843, Université de Genève (1977).