

## Structure de l'Oxime de la Diméthyl-3,5 Diphényl-2,6 Pipéridone-4

PAR R. ROQUES

Laboratoire de Cristallographie de l'Université Nationale de Côte d'Ivoire, 04 BP 322, Abidjan 04, Côte d'Ivoire

J. P. DECLERCQ ET G. GERMAIN

Laboratoire de Chimie Physique et de Cristallographie, Université de Louvain, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgique

ET P. GRAFFIN, J. M. KAMENKA ET P. GENESTE

Laboratoire de Chimie Organique Physique Appliquée, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, 8 rue Ecole Normale, 34075 Montpellier CEDEX, France

(Reçu le 5 mars 1980, accepté le 15 juillet 1980)

**Abstract.**  $C_{19}H_{22}N_2O$ , monoclinic,  $P2_1/n$ ,  $a = 11.345$  (4),  $b = 9.569$  (4),  $c = 31.543$  (14) Å,  $\beta = 94.72$  (3)°,  $Z = 8$ . The structure was solved by direct methods ( $R = 7.3\%$  for 1509 observed reflexions). The crystal structure shows an axial and an equatorial methyl group. The two phenyl groups are not in the same plane in relation to the piperidine ring, as was found in solution. It can be concluded that the stable conformation is the same in the solid state as in the solution.

**Introduction.** Dans le cadre d'études concernant la réactivité du groupe carbonyle (Geneste, Durand, Hugon & Réminiac, 1979), l'utilisation de pipéridones a permis de préciser l'influence d'un groupe polaire éloigné du centre réactionnel dans ces réactions d'addition nucléophile.

En particulier, l'addition de l'hydroxylamine (Geneste, Kamenka, Hugon & Graffin, 1976) conduit à la formation d'oxime dont le groupe hydroxyimino provoque selon Johnson (1968) une interaction  $A^{1-3}$  entraînant d'importantes modifications conformationnelles et configurationnelles mises en évidence en solution par RMN du proton (Geneste, Kamenka, Hugon & Graffin, 1976) et RMN du  $^{13}C$  (Geneste, Kamenka & Brevard, 1977).

La présente étude a pour but de préciser la conformation de l'oxime de la diméthyl-3,5 diphényl-2,6 pipéridone-4 (c) (Fig. 1), et de la comparer à la conformation la plus stable suggérée par les résultats de la RMN en solution.

Le spectre de diffraction a été enregistré sur un diffractomètre automatique à quatre cercles Syntex  $P2_1$  (rayonnement  $MoK\alpha$ ). Pour un angle maximum de  $2\theta = 42^\circ$ , 3665 réflexions ont été mesurées; dont 1509 ont une intensité suffisante pour être considérées comme observées [ $I > 2,5\sigma(I)$ ].

La structure a été résolue par le système de programmes *MULTAN* 78 (Main, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1978). Tous les atomes lourds ont été localisés dans la synthèse de Fourier correspondant à l'ensemble de phases le plus probable.

Il y a deux molécules indépendantes dans l'unité asymétrique notées molécule *A* et molécule *B*.

L'affinement par moindres carrés avec matrice complète a été effectué au moyen du programme *SHELX* 76 (Sheldrick, 1976). Le poids de chaque réflexion a été calculé d'après la relation:  $W = 3,236/[\sigma^2(F_o) + 0,000359F_o^2]$ .

Les cycles benzéniques ont été contraints à être des hexagones réguliers de 1,395 Å de côté.

Après trois cycles d'affinement isotrope et quatre cycles anisotropes nous avons positionné théoriquement les atomes d'hydrogène à une distance de 1,08 Å sur les cycles benzéniques et les méthyles, tandis que nous avons localisé les autres hydrogènes sur une synthèse de Fourier différence. Pour les hydrogènes, seul le facteur d'agitation thermique a été affiné. Au

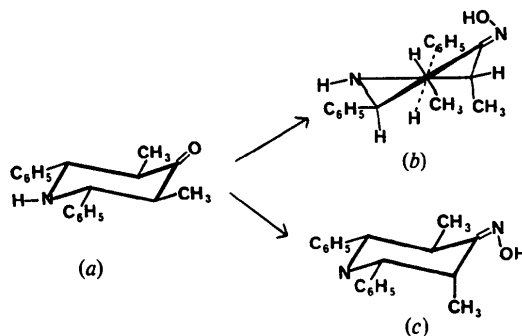


Fig. 1. Action de l'hydroxylamine sur la diméthyl-3,5 diphényl-2,6 pipéridone-4.

Tableau 1. Coordonnées atomiques des atomes de carbone, azote et oxygène ( $\times 10^4$ ) et facteurs thermiques isotropes équivalents  $B_{eq}$  ( $\text{Å}^2$ )

|       | Molécule A |           |          |          | Molécule B |           |          |          |
|-------|------------|-----------|----------|----------|------------|-----------|----------|----------|
|       | x          | y         | z        | $B_{eq}$ | x          | y         | z        | $B_{eq}$ |
| N(1)  | 5830 (10)  | 2586 (13) | 515 (3)  | 4,1      | 1058 (11)  | 3390 (12) | 3402 (4) | 4,2      |
| C(2)  | 6477 (11)  | 2637 (18) | 943 (4)  | 4,0      | 524 (13)   | 3653 (18) | 2967 (5) | 5,1      |
| C(3)  | 5740 (13)  | 3509 (17) | 1240 (5) | 4,5      | 909 (14)   | 2439 (19) | 2677 (5) | 5,3      |
| C(4)  | 4501 (14)  | 2917 (14) | 1219 (5) | 4,3      | 2282 (16)  | 2460 (19) | 2718 (5) | 5,1      |
| C(5)  | 3863 (14)  | 2636 (19) | 781 (4)  | 4,7      | 2886 (15)  | 2449 (22) | 3160 (5) | 5,7      |
| C(6)  | 4712 (13)  | 1829 (16) | 521 (5)  | 4,0      | 2356 (14)  | 3560 (18) | 3440 (5) | 5,1      |
| C(7)  | 4155 (9)   | 1610 (12) | 68 (3)   | 4,0      | 2846 (11)  | 3448 (13) | 3896 (3) | 4,6      |
| C(8)  | 3232 (9)   | 648 (12)  | 9 (3)    | 4,5      | 3881 (11)  | 4180 (13) | 4020 (3) | 7,8      |
| C(9)  | 2668 (9)   | 442 (12)  | -396 (3) | 5,2      | 4431 (11)  | 4003 (13) | 4428 (3) | 9,8      |
| C(10) | 3026 (9)   | 1197 (12) | -742 (3) | 5,2      | 3947 (11)  | 3095 (13) | 4713 (3) | 7,4      |
| C(11) | 3949 (9)   | 2158 (12) | -682 (3) | 5,2      | 2912 (11)  | 2363 (13) | 4589 (3) | 6,4      |
| C(12) | 4514 (9)   | 2365 (12) | -277 (3) | 5,0      | 2361 (11)  | 2539 (13) | 4181 (3) | 5,1      |
| C(13) | 7680 (9)   | 3277 (14) | 891 (4)  | 3,8      | -801 (9)   | 3649 (19) | 2971 (4) | 5,9      |
| C(14) | 7745 (9)   | 4533 (14) | 670 (4)  | 5,6      | -1405 (9)  | 2551 (19) | 3148 (4) | 6,4      |
| C(15) | 8844 (9)   | 5135 (14) | 617 (4)  | 7,9      | -2636 (9)  | 2586 (19) | 3141 (4) | 9,8      |
| C(16) | 9877 (9)   | 4482 (14) | 786 (4)  | 8,1      | -3262 (9)  | 3718 (19) | 2958 (4) | 11,0     |
| C(17) | 9812 (9)   | 3226 (14) | 1008 (4) | 7,5      | -2658 (9)  | 4815 (19) | 2781 (4) | 10,9     |
| C(18) | 8713 (9)   | 2624 (14) | 1060 (4) | 6,2      | -1427 (9)  | 4781 (19) | 2788 (4) | 7,9      |
| C(19) | 6342 (15)  | 3578 (19) | 1692 (5) | 6,7      | 392 (13)   | 2579 (21) | 2215 (4) | 8,5      |
| C(20) | 3411 (14)  | 4035 (19) | 584 (5)  | 6,3      | 2829 (19)  | 1011 (22) | 3313 (6) | 10,6     |
| N(21) | 4013 (12)  | 2797 (14) | 1571 (4) | 5,5      | 2794 (12)  | 2631 (16) | 2370 (4) | 6,1      |
| O(22) | 2822 (10)  | 2337 (12) | 1513 (3) | 6,8      | 4049 (10)  | 2677 (14) | 2450 (3) | 7,5      |

Tableau 2. Principales distances interatomiques ( $\text{Å}$ ) et principaux angles de valence ( $^\circ$ )

|                  | Molécule A | Molécule B |
|------------------|------------|------------|
| C(1)—N(1)        | 1,48 (1)   | 1,48 (1)   |
| C(6)—N(1)        | 1,46 (1)   | 1,48 (1)   |
| C(3)—C(2)        | 1,55 (1)   | 1,56 (1)   |
| C(13)—C(2)       | 1,52 (1)   | 1,50 (1)   |
| C(4)—C(3)        | 1,51 (1)   | 1,55 (1)   |
| C(19)—C(3)       | 1,53 (1)   | 1,53 (1)   |
| C(5)—C(4)        | 1,53 (1)   | 1,50 (1)   |
| N(21)—C(4)       | 1,29 (1)   | 1,29 (1)   |
| C(6)—C(5)        | 1,52 (1)   | 1,54 (1)   |
| C(20)—C(5)       | 1,55 (1)   | 1,46 (1)   |
| C(7)—C(6)        | 1,53 (1)   | 1,50 (1)   |
| O(22)—N(21)      | 1,42 (1)   | 1,43 (1)   |
| C(6)—N(1)—C(2)   | 111,8 (8)  | 112,7 (8)  |
| C(3)—C(2)—N(1)   | 108,4 (7)  | 107,7 (8)  |
| C(13)—C(2)—N(1)  | 107,4 (7)  | 108,9 (8)  |
| C(13)—C(2)—C(3)  | 112,5 (8)  | 109,4 (8)  |
| C(4)—C(3)—C(2)   | 108,6 (8)  | 105,6 (8)  |
| C(19)—C(3)—C(2)  | 111,3 (8)  | 112,8 (9)  |
| C(19)—C(3)—C(4)  | 113,4 (9)  | 112,4 (9)  |
| C(5)—C(4)—C(3)   | 118,2 (9)  | 117,0 (9)  |
| N(21)—C(4)—C(3)  | 117 (1)    | 116,6 (9)  |
| N(21)—C(4)—C(5)  | 124,0 (9)  | 126 (1)    |
| C(6)—C(5)—C(4)   | 107,6 (8)  | 111 (1)    |
| C(20)—C(5)—C(4)  | 109,0 (8)  | 106 (1)    |
| C(20)—C(5)—C(6)  | 115,2 (8)  | 115,5 (9)  |
| C(5)—C(6)—N(1)   | 110,0 (8)  | 108,2 (8)  |
| C(7)—C(6)—N(1)   | 110,5 (8)  | 110,9 (8)  |
| C(7)—C(6)—C(5)   | 110,0 (7)  | 111,7 (8)  |
| C(8)—C(7)—C(6)   | 117,7 (5)  | 117,9 (5)  |
| C(12)—C(7)—C(6)  | 122,3 (5)  | 121,8 (5)  |
| C(14)—C(13)—C(2) | 119,1 (5)  | 122,0 (6)  |
| C(18)—C(13)—C(2) | 120,9 (5)  | 118,0 (6)  |
| O(22)—N(21)—C(4) | 112,9 (8)  | 111,4 (8)  |

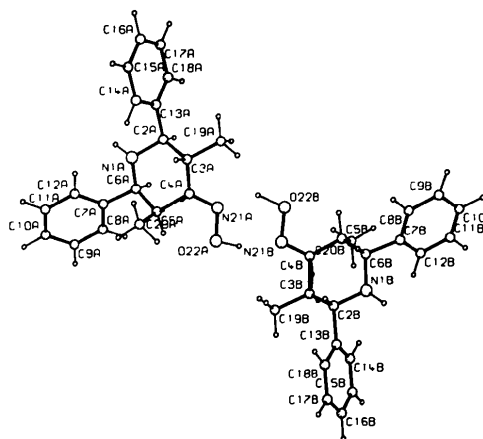


Fig. 2. Vue des molécules A et B exécutée avec le programme PLUTO (Motherwell &amp; Clegg, 1978).

dernier cycle d'affinement nous avons obtenu un facteur de reliabilité  $R = 7,3\%$ .\*

Les coordonnées atomiques sont rassemblées dans le Tableau 1. Les distances interatomiques et les angles de valence sont portés dans le Tableau 2. Les angles de torsion, suivant la convention de Klyne & Prelog (1960), sont consignés dans le Tableau 3.

\* Les listes des coordonnées des atomes d'hydrogène, des facteurs de structure et des facteurs d'agitation thermique anisotrope ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 35479: 12 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, Angleterre.

Tableau 3. Principaux angles de torsion ( $^{\circ}$ ) ( $\bar{\sigma} = 2^{\circ}$ )

|                       | Molécule A | Molécule B |
|-----------------------|------------|------------|
| C(6)–N(1)–C(2)–C(3)   | –65        | 69         |
| C(6)–N(1)–C(2)–C(13)  | 173        | –172       |
| C(2)–N(1)–C(6)–C(5)   | 67         | –64        |
| C(2)–N(1)–C(6)–C(7)   | –172       | 173        |
| N(1)–C(2)–C(3)–C(4)   | 53         | –58        |
| N(1)–C(2)–C(3)–C(19)  | 179        | 179        |
| C(13)–C(2)–C(3)–C(4)  | 172        | –176       |
| C(13)–C(2)–C(3)–C(19) | –63        | 61         |
| N(1)–C(2)–C(13)–C(14) | 51         | –52        |
| C(3)–C(2)–C(13)–C(14) | –69        | 66         |
| C(2)–C(3)–C(4)–C(5)   | –49        | 52         |
| C(2)–C(3)–C(4)–N(21)  | 137        | –121       |
| C(19)–C(3)–C(4)–C(5)  | –173       | 175        |
| C(19)–C(3)–C(4)–N(21) | 13         | 2          |
| C(3)–C(4)–C(5)–C(6)   | 48         | –49        |
| C(3)–C(4)–C(5)–C(20)  | –77        | 77         |
| N(21)–C(4)–C(5)–C(6)  | –138       | 123        |
| N(21)–C(4)–C(5)–C(20) | 96         | –110       |
| C(3)–C(4)–N(21)–O(22) | 175        | 178        |
| C(4)–C(5)–C(6)–N(1)   | –54        | 51         |
| C(4)–C(5)–C(6)–C(7)   | –176       | 173        |
| C(20)–C(5)–C(6)–N(1)  | 68         | –71        |
| C(20)–C(5)–C(6)–C(7)  | –54        | 52         |
| N(1)–C(6)–C(7)–C(8)   | 166        | –151       |
| C(5)–C(6)–C(7)–C(8)   | –72        | 88         |

La Fig. 2 donne une vue des deux molécules exécutées avec le programme *PLUTO* (Motherwell & Clegg, 1978).

**Discussion.** Les résultats des mesures de  $pK_a$  dans la série des pipéridones-4 diversement substituées mettaient en évidence que la présence de groupements phényles en  $\alpha$  de l'atome d'azote provoquait une gêne stérique à la solvation (Geneste, Hugon, Réminiac, Lamaty & Roque, 1976) conduisant à des variations significatives de leurs  $pK_a$ . De plus, l'introduction d'un groupe hydroxyimino, en raison des interactions ainsi créées, provoque d'importantes modifications que nous avons pu déterminer par voie chimique et par résonance du proton (Geneste, Kamenka, Hugon & Graffin, 1976) ainsi que par résonance du carbone (Geneste, Kamenka & Brevard, 1977). Ces derniers résultats montrent que l'oximation de la pipéridone (a) (Fig. 1) conduit à deux composés (b) et (c) (Fig. 1).

En RMN du  $^{13}\text{C}$  cet oxime (c) présente un déplacement vers les champs forts des méthyles, tout particulièrement pour le méthyle C(19) (Fig. 2). La disposition spatiale du phényle porté par le carbone C(2) est modifiée probablement pour des raisons d'interactions stériques: le plan du noyau aromatique n'est plus perpendiculaire au plan moyen de la pipéridone.

Nous attribuons également à la rotation du phényle les déviations notées pour le carbone C(2); si l'interaction *gauche* phényle-méthyle se traduit pour le carbone aromatique quaternaire de la position 6 par un déplacement vers les champs forts de 1 p.p.m. en moyenne, en position 2 le même carbone subit un blindage de plus de 2 p.p.m. représentant

vraisemblablement l'interaction *gauche* phényle-méthyle axial accrue d'un effet dû à la rotation du noyau aromatique.

Ceci se retrouve grâce à la présente étude qui donne la structure cristalline et moléculaire.

C'est ainsi que les résultats tirés des Tableaux 2 et 3 permettent d'affirmer que le noyau pipéridonique est bien sous forme chaise légèrement aplatie: les angles de torsion avoisinent  $50^{\circ}$ .

|                       |                   |
|-----------------------|-------------------|
| N(1)–C(2)–C(3)–C(4) = | 53 (2) $^{\circ}$ |
| C(2)–C(3)–C(4)–C(5) = | –49 (2)           |
| C(3)–C(4)–C(5)–C(6) = | 48 (2)            |
| C(4)–C(5)–C(6)–N(1) = | –54 (2)           |
| C(2)–N(1)–C(6)–C(5) = | 67 (2)            |
| C(6)–N(1)–C(2)–C(3) = | –65 (2)           |

Les deux méthyles sont nettement différents: le méthyl C(20) est axial [C(20)–C(5)–C(6)–N(1) =  $68(2)^{\circ}$ ] tandis que le méthyle C(19) est équatorial [N(1)–C(2)–C(3)–C(19) =  $179(2)^{\circ}$ ].

Par rapport au plan moyen du cycle pipéridonique, les noyaux phényles ont la même orientation dans l'espace définis par les angles dièdres: C(5)–C(6)–C(7)–C(8) =  $-72(2)$  et C(3)–C(2)–C(13)–C(14) =  $-69(2)^{\circ}$ , dont les valeurs sont sensiblement identiques.

L'étude cristallographique montre donc que la conformation stable de cet oxime est la même en solution et à l'état solide.

Comme le montre la Fig. 2, les deux molécules indépendantes sont reliées par deux liaisons hydrogène entre N(21) et l'hydroxyle O(22): N(21)A...O(22)B 2,77 (1), N(21)B...O(22)A 2,72 (1) Å.

Les auteurs remercient la Direction de l'Office de Mécanographie d'Abidjan qui leur a permis d'effectuer les calculs sur ses ordinateurs IBM 370-145.

L'un de nous (JPD) remercie le Fonds National de Recherche Scientifique pour le mandat de chercheur qualifié qui lui a été accordé.

#### Références

- GENESTE, P., DURAND, R., HUGON, I. & RÉMINIAC, C. (1979). *J. Org. Chem.* **44**, 1971–1973.
- GENESTE, P., HUGON, I., RÉMINIAC, C., LAMATY, G. & ROQUE, J. P. (1976). *Bull. Soc. Chim. Fr.* pp. 845–846.
- GENESTE, P., KAMENKA, J. M. & BREVARD, C. (1977). *Org. Magn. Reson.* **10**, 31–34.
- GENESTE, P., KAMENKA, J. M., HUGON, I. & GRAFFIN, P. (1976). *J. Org. Chem.* **41**, 3637–3640.
- JOHNSON, F. (1968). *Chem. Rev.* **68**, 375–413.
- KLYNE, W. & PRELOG, V. (1960). *Experientia*, **16**, 521–523.
- MAIN, P., HULL, S. E., LESSINGER, L., GERMAIN, G., DECLERCQ, J. P. & WOOLFSON, M. M. (1978). *MULTAN 78. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univ. de York, Angleterre, et Louvain-la-Neuve, Belgique.
- MOTHERWELL, S. & CLEGG, B. (1978). *PLUTO*. Programme pour le dessin de structures cristallines et moléculaires.
- SHELDRIK, G. M. (1976). *SHELX 76*. Programme pour la détermination de structures cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.