

POLYMORPHISME ET ANALYSE DU COMPORTEMENT THERMIQUE D'UNE SERIE DE 3-(α -HYDROXY IMINO ARYL) 1,2,2-TRIMETHYL CYCLOPENTANE CARBOXYLATE

J. Nurit¹, J. M. Leloup¹, B. Pauvert¹, O. Doumbia², P. Chevallet²
et A. T  rol^{1*}

¹Laboratoire de Chimie Générale et Minérale

²Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Université de Montpellier I, Faculté de Pharmacie,
15 av. Charles Flahaut, 34060 Montpellier, Cedex 1, France

(Re  u le 27 Juin 1994)

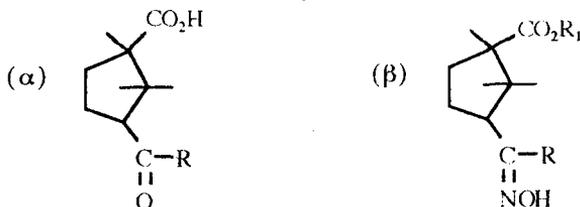
Abstract

The infrared, ¹H NMR and X-ray diffraction characteristics of a series of 3-(α -hydroxy-imino-aryl)-1,2,2-trimethyl cyclopentane carboxylate are reported. The thermal analysis of this series has been studied by differential scanning calorimetry. The results show a large variety of thermal behaviours with some of the compounds exhibiting polymorphism and the two types of isomers were detected.

Keywords: camphor derivatives, DSC, IR, ¹H NMR, oxime, X-ray

Introduction

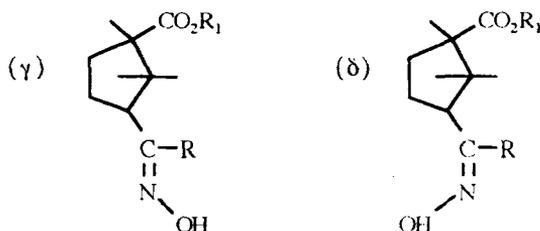
Dans des mémoires précédents [1-3], nous avons analysé les spectres infrarouges et décrit le comportement thermique d'une série d'acides ortho-aryls (α). Ce travail mit en évidence la diversité de comportement des échantillons fondus, avec l'obtention de composés amorphes et vitreux, de formes tautomères ainsi que l'apparition de polymorphisme.



* Auteur à qui la correspondance doit être adressée.

Pour l'un des composés, nous avons pu déterminer la structure cristalline de deux variétés cristallines [4, 5] et développer aussi une étude structurale comparative par Raman, infrarouge et RMN ^{13}C [6]. Ces acides ortho-aroyle (α) sont dotés pour la plupart de propriétés anorexigènes [7] mais ils sont surtout utilisés pour la synthèse de dérivés oxazépiniques et pipéridiniques qui présentent des effets myocardiques intéressants sur des tissus cardiaques isolés [8]. Pour cette synthèse, les oximes des esters des acides ortho-aroyle (β) sont des intermédiaires réactionnels.

Ils sont susceptibles de présenter l'isomérisie *syn* (γ) - *anti* (δ) et compte tenu des similitudes structurales des composés (α) et (β), il nous a paru intéressant de déterminer les caractéristiques spectrales de ces derniers par infrarouge et RMN ^1H ainsi que de développer leur étude thermoanalytique.



Partie expérimentale

Appareillage

L'analyse calorimétrique différentielle a été réalisée sur l'appareillage Perkin Elmer DSC4 couplé avec l'ordinateur 3600 utilisant l'indium comme référence thermométrique et calorimétrique. Toutes les manipulations calorimétriques ont été effectuées sous courant d'azote, sur des prises d'essais de 2 à 3 mg en capsules serties, chauffées à $20 \text{ deg}\cdot\text{min}^{-1}$. Après fusion, tous les échantillons ont été refroidis rapidement, puis à nouveau soumis à un chauffage à raison de $20 \text{ deg}\cdot\text{min}^{-1}$.

La modification de la transparence due aux changements de phases lors des phénomènes de fusion ou de recristallisation des échantillons a été enregistrée à l'aide de l'appareil Mettler à détermination automatique de fusion, composé du four FP1 et du programmeur FP1.

Les diagrammes de diffraction X ont été réalisés sur un goniomètre Philips avec le cuivre comme anticathode ($K_{\alpha} = 1.5418 \text{ \AA}$) pour une vitesse de $15^{\circ}\theta/\text{heure}$.

Les spectres infrarouges ont été réalisés sur un appareil Perkin Elmer modèle 983 G, dans l'intervalle $4000\text{--}200 \text{ cm}^{-1}$. L'étude comparative a été effectuée par compression en pastille de bromure de potassium.

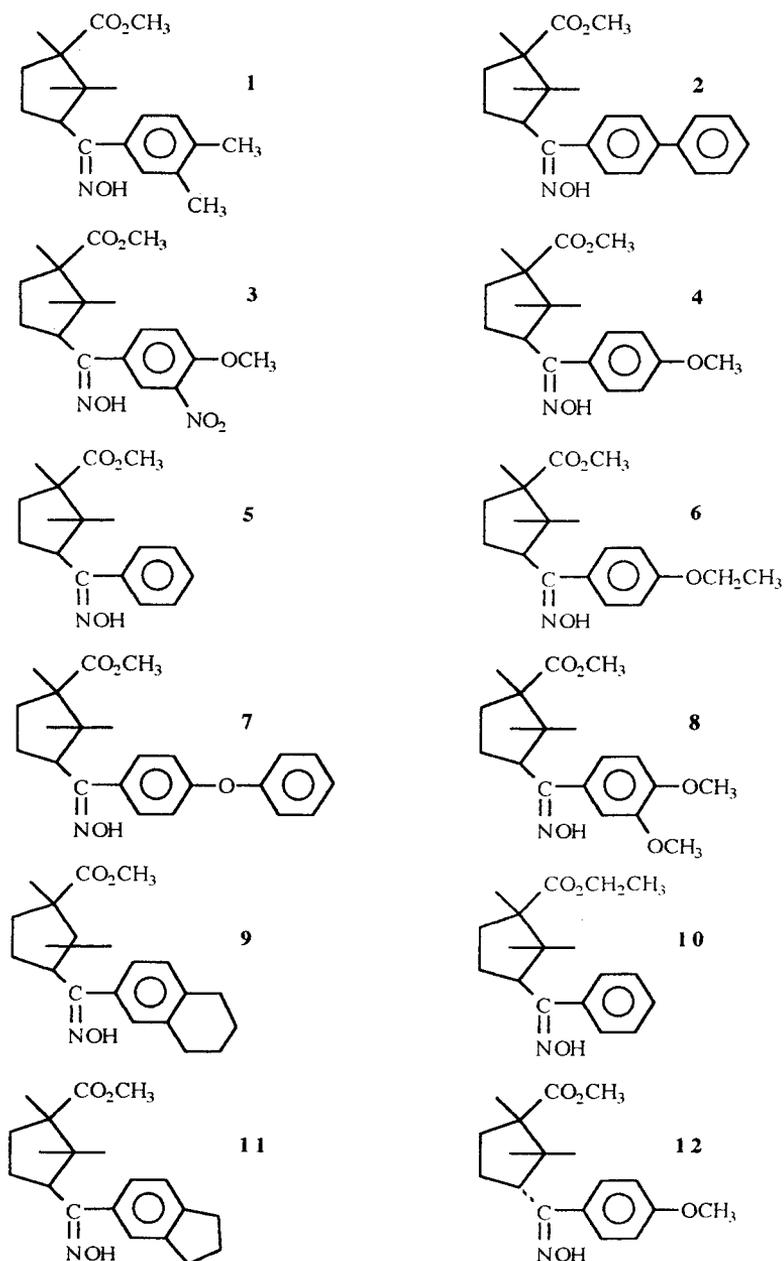


Fig. 1 Composés étudiés: 3-(α -hydroxy imino aryl)-1,2,2 triméthyl cyclopentane carboxylate de méthyle: **1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11**; 3-(α -hydroxy imino aryl)-1,2,2 triméthyl cyclopentane carboxylate d'éthyle: **10**; 3-(α -hydroxy imino *p*-méthoxy-aryl)-1,2,2 triméthyl cyclopentane carboxylate de méthyle *cis* et *trans*: **4 et 12**

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) sont enregistrés sur un appareil Bruker WP 200 SY à 250 MHz. Les valeurs des déplacements chimiques sont données en ppm. Le tétraméthylsilane est pris comme référence interne.

Réactifs

Les composés (cf. Fig. 1) ont été obtenus par synthèse à partir de l'anhydride camphorique [8, 9].

En mélange racémique, ils sont de configuration *cis*, excepté le composé **12**, isomère *trans* du produit **4**. Ils ont tous été recristallisés dans un solvant particulier dont la nature est précisée dans le Tableau 4. Pour certains, sujets au polymorphisme, des essais d'obtention de monocristaux ont été réalisés dans plusieurs mélanges de solvants (vol./vol.) tels que l'éther de pétrole avec le méthanol, le benzène, le cyclohexane, le butanol, le dichlorométhane et dans des solvants purs tels que l'acétone, le cyclohexane, l'éthanol, le méthanol, l'isobutanol, le butanol, l'isopropanol, le benzène, le dichlorométhane.

Résultats

Spectroscopie infrarouge

L'étude comparative de tous les spectres a permis, outre l'attribution du mode de vibration $\nu_{\text{AC}}\text{C}=\text{O}$ du groupement carboxylate, de caractériser les bandes d'absorption $\nu\text{C}=\text{N}$, $\nu\text{N}-\text{O}$ et νOH de la fonction oxime (cf. Tableau 1).

Moyennement intenses, les bandes situées entre 962 et 970 cm^{-1} sont identifiées au mode de vibration de valence $\nu\text{N}-\text{O}$ qui normalement apparaît près de 930 cm^{-1} [10]. Cet abaissement est dû à la conjugaison de la liaison $\text{N}=\text{O}$ avec celles du noyau aromatique.

La vibration de valence $\nu\text{C}=\text{N}$ se situe dans la zone comprise entre 1588 et 1725 cm^{-1} , son intensité est notable, excepté pour les composés **9**, **10**, **11** et **12**.

La bande correspondant à la vibration de valence νOH associée apparaît sous forme d'un massif très intense soit entre 3400 et 3435 cm^{-1} (**1**, **2**, **9** et **12**) (cf. Fig. 2a), soit entre 3250 et 3300 cm^{-1} (**3**, **4**, **6**, **7**, **8**, **10** et **11**) (cf. Fig. 2b). Excepté pour les composés **6** et **9**, la bande de vibration de l'hydroxyle associé est dédoublée dans la plupart des oximes: ce dédoublement, très important avec le composé **5** (cf. Fig. 2c), apparaît surtout sous forme d'un épaulement soit vers 3300 cm^{-1} (cf. Fig. 2a), soit vers 3400 cm^{-1} (cf. Fig. 2b). Ce dédoublement, observé généralement pour la plupart des oximes, a été interprété comme provenant de deux types de liaisons hydrogène possibles, $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ ou $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$ [11]: il ne présume en rien de la nature de l'isomère étudié.

Résonance magnétique nucléaire

L'intérêt de cette technique pour notre étude est de pouvoir mettre en évidence la présence simultanée des deux isomères *syn* et *anti*.

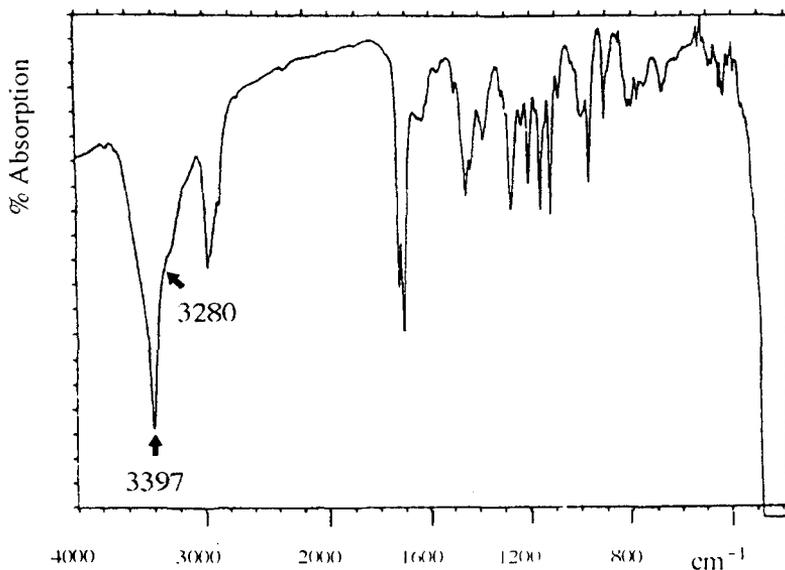


Fig. 2a Spectres infrarouges des composés 1, 2, 9 et 12

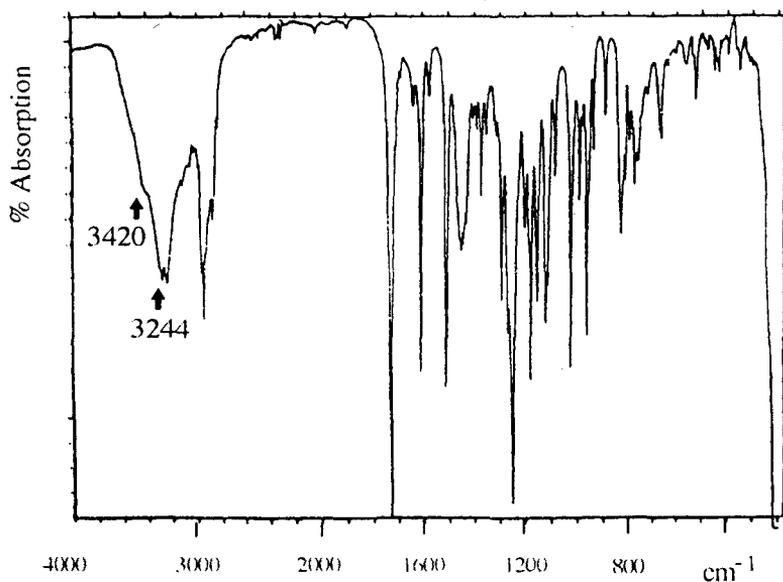


Fig. 2b Spectres infrarouges des composés 3, 4, 6, 7, 8, 10 et 11

En effet, la littérature relative aux cétoïmes dérivés de l'acétophénone signale des déplacements chimiques différents pour le proton de l'hydroxyle: il est de 10.6 ppm pour l'isomère *syn* et égal à 11.2 ppm pour l'isomère *anti* [12].

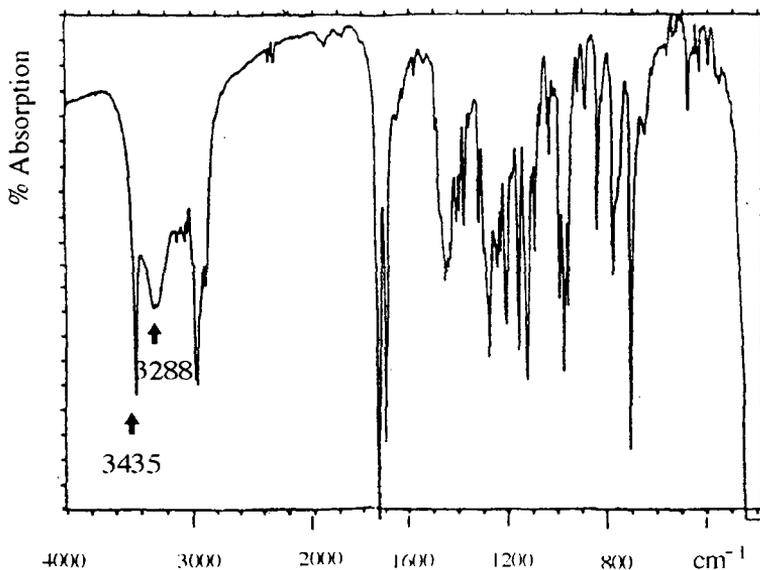


Fig. 2c Spectres infrarouges du composé 5

Tableau 1 Fréquences IR des groupements oxime et carboxylate des 3-(α hydroxyimino aryl)-1,2,2 triméthyl cyclopentane carboxylate

Composé	$\nu_{\text{associe}}\text{OH}$		$\nu\text{C=N}$	$\nu\text{N-O}$	$\nu_{\text{Es}}\text{C=O}$
	cm^{-1}				
1	3397 F	3290 ep	1703 F	966 M	1724 F
2	3410 F	3304 ep	1725 F	964 M	1725 F
3	3400 ep	3249 F	1620 F	970 M	1725 F
4	3420 ep	3244 F	1609 F	962 M	1729 F
5	3435 F	3288 F	1692 F	970 M	1727 f
6	–	3241 F	1612 F	963 M	1723 f
7	3300 ep	3253 F	1588 F	969 M	1727 f
8	3420 ep	3259 F	1604 F	970 M	1727 f
9	3403 F	–	1625 f	963 M	1707 f
10	3410 ep	3253 F	1643 f	962 M	1726 f
11	3300 ep	3247 F	1651 f	966 M	1725 f
12	3420 F	3300 ep	1643 f	920 M	1760 f

ep.: épaulement; f: faible; M: moyen; F: fort

Les déplacements chimiques de tous les protons ont été déterminés à partir du spectre le plus simple, celui du composé 1 (cf. Fig. 3a).

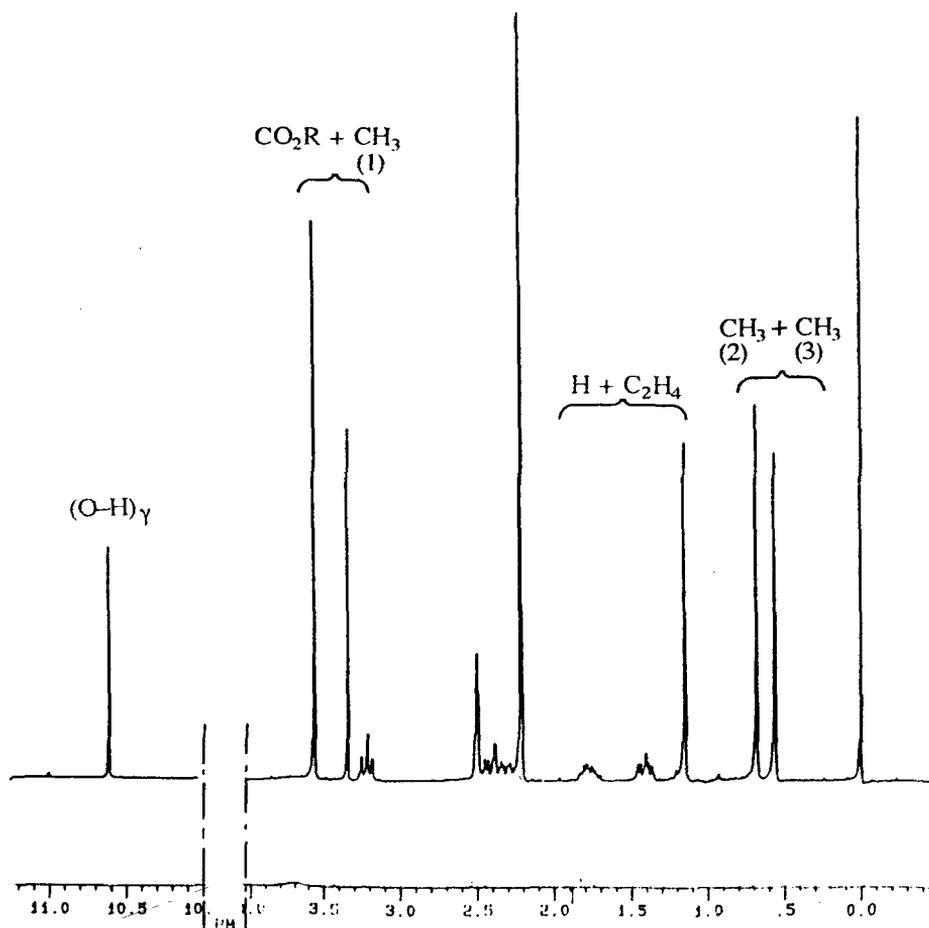


Fig. 3a Spectres RMN ^1H du composé 1 (solvant: DMSO D_6)

En première analyse les signaux situés à 0.57 ppm (3H) et 0.69 ppm (3H) correspondent aux radicaux méthyles (2) et (3) portés par le carbone 2 du cyclopentane. Ceux situés à 3.35 ppm (3H) et 3.56 ppm (3H) sont attribués respectivement aux radicaux méthyles (1) du carbone 1 et de la fonction ester (R). Quant aux protons des méthyles portés par le noyau aromatique, ils apparaissent sous forme d'un singulet à 2.20 ppm dont l'intégration totale correspond à 6 protons.

Les protons cyclopentaniques se présentent dans la région intermédiaire (1 à 2 ppm) intégrée pour cinq protons. Par analogie avec les attributions réalisées

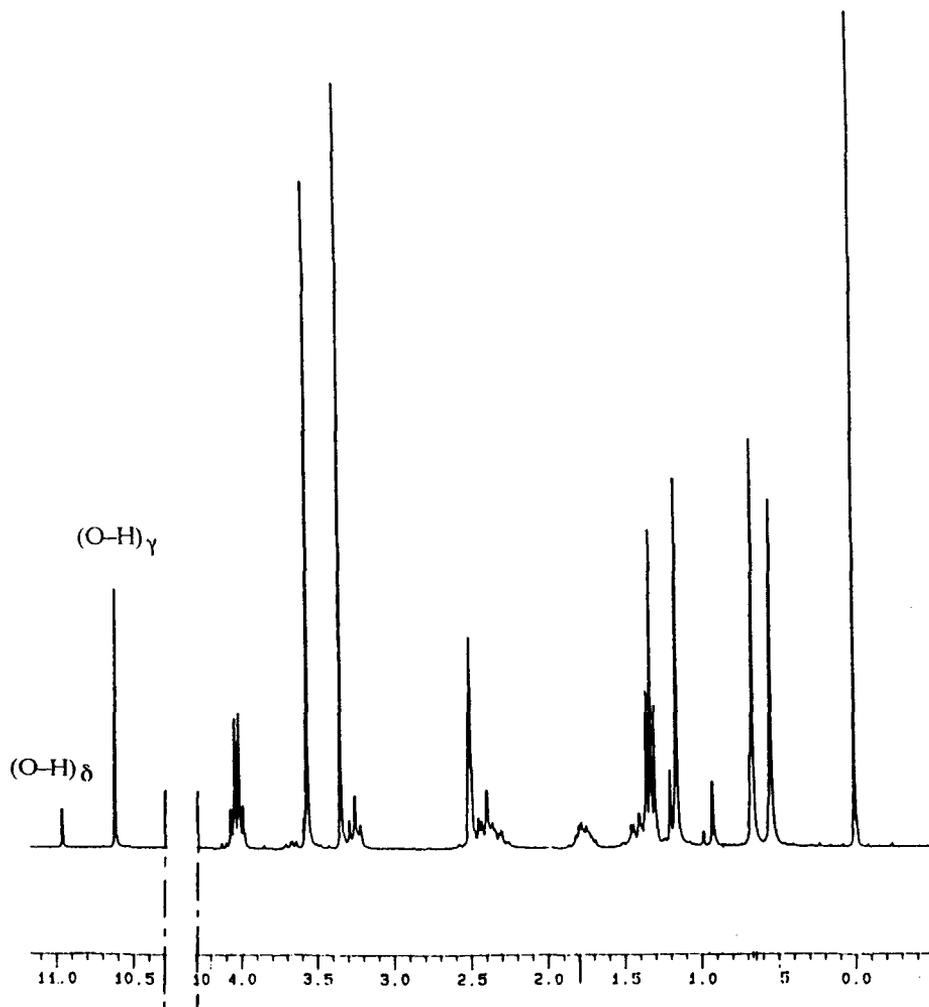
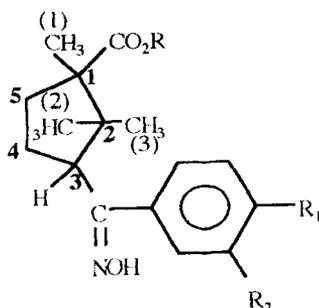


Fig. 3b Spectres RMN ^1H du composé 6 (solvant: DMSO D_6)

pour les spectres RMN ^1H des acides correspondants [7], le massif le plus blindé, centré à 1.88 ppm (1H) est attribué au proton du C_3 , les signaux des protons méthyléniques C_2H_4 des carbones 4 et 5 se situant alors à 1.40 ppm (1H) et 1.18 ppm (3H).

Enfin, les trois protons du noyau aromatique donnent un multiplet entre 7.00 et 8.00 ppm (3H) alors que le signal du proton de l'hydroxyle est un singulet à 10.60 ppm (1H), déplacement chimique caractéristique des isomères *syn*.

Ce type de spectre se retrouve pour les composés 4, 8, 9, 10, 11 et 12 et les déplacements chimiques sont rassemblés dans le Tableau 2 (du moins pour les

Tableau 2 Déplacement chimiques des protons du noyau camphorique, du groupement carboxylate et hydroxyle. (Le solvant utilisé est le DMSO D₆)

	CH ₃ (1)	CH ₃ (2)	CH ₃ (3)	H	C ₂ H ₄	CO ₂ R ^a	OH	%
	s (3H)	s (3H)	s (3H)	m (1H)	m (1H) s (3H)	s (3H)	s (1H)	d'isomères
1	3.35	0.57	0.69	1.88	1.40–1.18	3.56	10.60	100 (syn)
2	3.32	0.61	0.71	1.85	1.45–1.18	3.60	10.80	90 (syn)
	3.32	0.72	0.98	1.85	1.45–1.18	3.65	11.20	10 (anti)
3	3.32	0.60	0.70	1.80	1.40–1.18	3.58	11.00	100 (anti)
4	3.33	0.58	0.68	1.78	1.40–1.25	3.55	10.62	100 (syn)
5	3.35	0.34	0.80	2.20	1.40–1.07	3.54	10.66	40 (syn)
	3.35	0.53	0.70	1.80	1.60–1.18	3.56	10.72	60 (anti)
6	3.36	0.57	0.65	1.80	1.40–1.15	3.55	10.62	90 (syn)
	3.35	0.57	0.70	1.80	1.40–1.15	3.55	10.98	10 (anti)
7	3.33	0.58	0.70	1.80	1.45–1.15	3.58	10.75	95 (syn)
	–	–	–	–	–	–	11.12	5 ^b (anti)
8	3.34	0.58	0.68	1.80	1.40–1.18	3.58	10.62	100 (syn)
9	3.35	0.60	0.68	1.75	1.40–1.18	3.58	10.60	100 (syn)
10	3.34	0.55	0.60	1.81	1.40–1.18	3.56	10.71	100 (syn)
11	3.35	0.58	0.68	1.80	1.40–1.15	3.57	10.62	100 (syn)
12	3.35	0.35	0.73	1.81	1.50–1.08	3.59	10.60	100 (syn)

^aR est un groupement méthyl pour tous les composés sauf pour le composé **10** où R est un groupement éthyl (les protons du groupement CH₂ donnent un quadruplet à 4.02 ppm)

^bl'attribution des signaux est rendue difficile du fait de leur faible intensité

protons cyclaniques et hydroxyliques). L'étude des résultats montre que le composé **3** est en configuration *anti*, alors que les composés **2**, **5**, **6** et **7** sont en fait des mélanges d'isomères *syn* et *anti*, ce qui se traduit sur les spectres par un

dédoublément des signaux (cf. Fig. 3b). Excepté pour le composé **5** ou il ne représente que 40%, c'est l'isomère *syn* qui est préférentiel: il représente 90% pour les composés **2** et **6** (cf. Fig. 3b), 95% pour le composé **7**.

Il est à noter que le seul oxime en configuration *anti* (**3**) est aussi celui qui possède, en position *méta* sur le noyau aromatique, un groupement nitro; ses effets électroniques, combinés à celui du méthoxy en position *para* ne sont certainement pas étranger à cette situation.

Diffraction des rayons X

Elle met en évidence le caractère cristallin des oximes étudiés, ce qui n'est pas le cas de tous les acides cétoniques correspondants. Rappelons en effet que

Tableau 3 Valeurs des angles de diffraction, des distances réticulaires et des rapports d'intensité des différents composés

Composé	$\theta /$ deg	$d_{\text{obs}} /$ Å	$I/I_0 /$ %	Composé	$\theta /$ deg	$d_{\text{obs}} /$ Å	$I/I_0 /$ %
1	6.80	6.5053	49.71	9	7.44	5.9485	100.00
	7.70	5.7488	100.00		7.76	5.7046	33.40
	7.88	5.6182	81.21		8.02	5.5208	42.42
	9.04	4.9022	47.18		8.89	5.0010	48.37
	12.50	3.5588	48.41		10.86	4.1106	28.02
3	7.94	5.5761	72.67	10	3.88	11.3830	100.00
	8.46	5.2356	100.00		7.62	5.8088	62.13
	8.98	4.9347	61.31		7.72	5.7340	45.25
	11.10	4.0009	53.19		9.50	4.6669	22.91
	12.70	3.5036	62.51		10.10	4.3923	31.16
4	7.30	6.0619	7.40	11	4.02	10.9872	70.86
	7.60	5.8240	10.88		6.96	6.3565	34.38
	8.24	5.3744	100.00		8.02	5.5208	100.00
	12.44	3.5756	8.65		12.54	3.5476	42.22
	15.42	2.8969	6.70		16.14	2.7708	26.30
8	7.16	6.1798	100.00	12	4.36	10.1319	39.03
	7.50	5.9012	77.20		7.82	5.6611	25.57
	8.18	5.4135	65.37		8.68	5.1039	100.00
	12.40	3.5870	85.30		9.42	4.7061	37.81
	13.70	3.2522	55.07		13.04	3.4138	16.43

ceux générateurs des oximes **2** et **7** sont de nature amorphe [2], très certainement du fait de l'importante gêne stérique due à leur substituant diarylé.

Seul l'ensemble des raies caractéristiques des spectres de diffraction X des composés **1**, **3**, **4**, **8**, **9**, **10**, **11** et **12** est résumé dans le Tableau 3, les mélanges d'isomères n'ayant pas été pris en compte.

Analyse thermique

A l'exception des composés **6** et **9**, toutes les courbes thermoanalytiques des composés étudiés ne présentent qu'un seul endotherme lors de la première montée en température. Les températures de fusion et les enthalpies correspondantes sont données dans le Tableau 4. Aucun des échantillons des douze composés fondus ne recristallise après refroidissement; le traitement thermique fait cependant apparaître plusieurs types de comportement lors de la seconde montée en température.

L'étude a été scindée en deux parties: les composés purs (de configuration *syn* ou *anti*) d'une part, les composés présentant un mélange de configurations *syn* et *anti* d'autre part.

Tableau 4 Températures et enthalpies de fusion des différents composés (les points de fusion mesurés au banc Kofler n'ont pas été corrigés)

Composé	T_F / K		$\Delta H_F / J \cdot g^{-1}$	Solvant	Réf.
	ACD	Kofler			
1	429.5	426	123.3	benzène/éther de pétrole	[8]
2	421.8	423	63.9	benzène	[9]
3	434.6	433	87.8	benzène/éther de pétrole	[9]
4	431.7	433	115.8	méthanol/eau	[8]
5	405.4	422	116.8	benzène/éther de pétrole	[8]
6	401.0	401	110.2	benzène/éther de pétrole	[8]
7	415.0	420	64.1	benzène/éther de pétrole	[8]
8	391.8	393	103.5	benzène/éther de pétrole	[8]
9	425.0	425	111.7	benzène/éther de pétrole	[8]
10	392.5	395	296.6	benzène/éther de pétrole	[8]
11	458.3	466	289.7	benzène	[8]
12	434.4	433	338.7	méthanol/eau	[8]

Composés purs

Il s'agit des oximes **1**, **3**, **4**, **8**, **9**, **10**, **11** et **12**. Excepté pour les composés **8** et **9**, les températures de fusion ne sont pas modifiées par le traitement thermique; ce dernier permet d'obtenir des solides de nature vitreuse (**8**) ou amor-

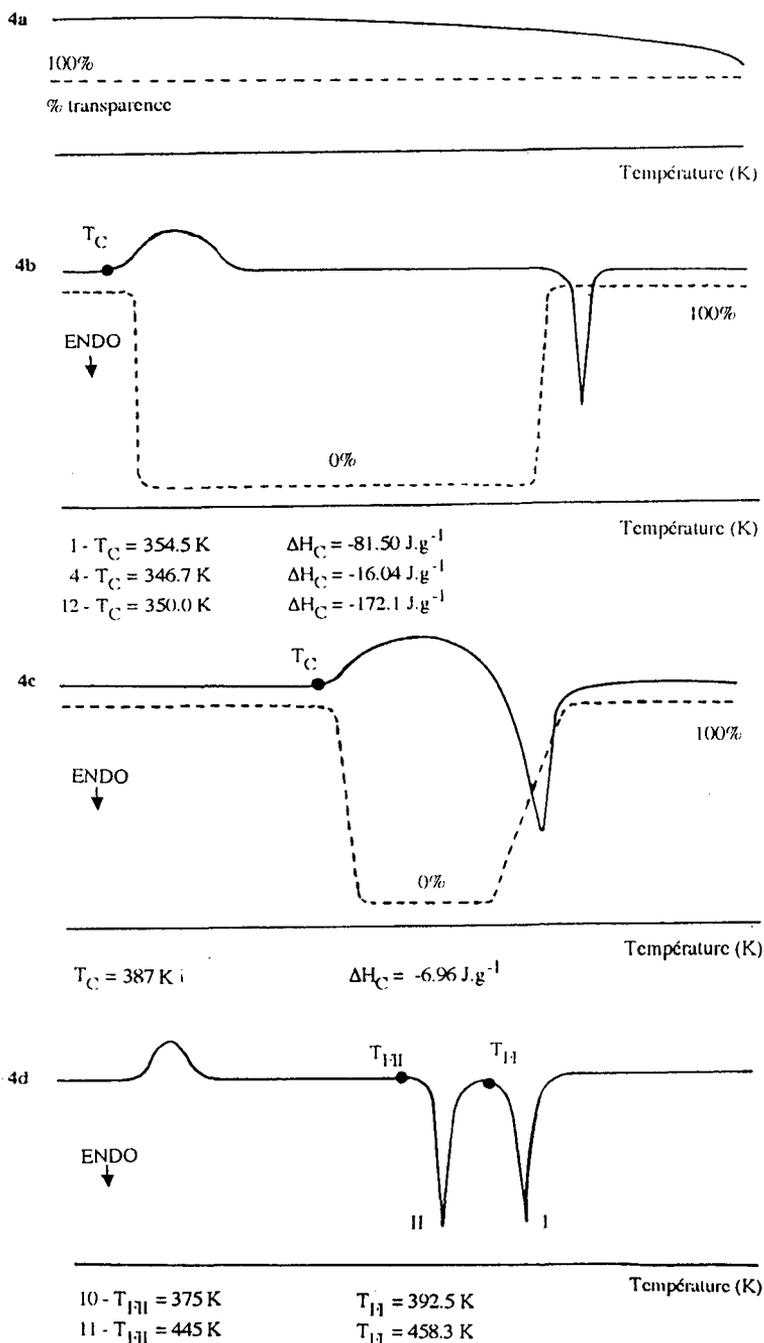


Fig. 4 Courbes ACD et de transparence obtenues au cours de la seconde montée en température après refroidissement rapide des échantillons: a) Composé 8; b) Composés 1, 4 et 12; c) Composé 3; d) Composés 10 et 11 (•: Température onset)

phe (1, 3, 4, 9, 10, 11 et 12), ainsi que de faire apparaître du polymorphisme (9, 10 et 11).

Composé 8

Il fond à 391.8 K avec une enthalpie de $103.5 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$. Après traitement thermique, la transparence reste maximale et identique tout au long de la deuxième montée en température: le thermogramme obtenu est alors dépourvu d'endotherme avec une ligne de base qui évolue constamment (cf. Fig. 4a). Par contre tous les autres composés recristallisent lors de la seconde montée en température et, selon la terminologie de Zarzycky [13], ils peuvent être considérés comme amorphes.

Composés 1, 3, 4, 10, 11 et 12

La recristallisation se traduit par la présence d'un exotherme situé aux environs de 350 K pour les composés 1, 4 et 12 (cf. Fig. 4b). Avec l'oxime 3, la recristallisation débute beaucoup plus tard à 387 K et elle se poursuit jusqu'à la fusion (cf. Fig. 4c).

Outre l'exotherme de recristallisation, il apparaît, pour les composés 10 et 11, un second endotherme de fusion noté II (cf. Fig. 4d), situé respectivement à 375 K et 445 K. Du fait de la très faible barrière énergétique existant généralement entre les deux types de configuration [14], il pourrait dans les deux cas concerner la fusion de l'isomère *anti* résultant d'une isomérisation. Elle ne se produit pas ici, comme le confirme l'étude RMN ^1H des composés 10 et 11 obtenus après recristallisation lors de la seconde montée en température: les spectres sont caractéristique des oximes *syn*. Le nouvel endotherme de fusion obtenu par traitement thermique des composés 10 et 11 traduit donc pour tous deux l'apparition d'une forme basse II, forme qui n'a jamais pu être isolée malgré les recristallisations dans les différents solvants ou mélanges de solvants précédemment cités.

Composé 9

L'étude de sa courbe thermoanalytique révèle à 425 K et 440 K, deux endothermes de fusion A et B séparés par un exotherme de recristallisation comme le montre l'évolution de la transparence [cf. Fig. 5a (1)]. Refroidi rapidement, l'échantillon fondu devient amorphe; il recristallise à 363 K lors de la seconde montée en température pour ensuite fondre à 425 K (endotherme A) [cf. Fig. 5a (2)].

Si on effectue le traitement thermique à 429 K, juste après le premier endotherme, il y a alors recristallisation totale et la nouvelle montée en température ne met en évidence qu'un seul endotherme de fusion, le dernier à

440 K (B) [cf. Fig. 5b (1)]. Après refroidissement rapide, l'échantillon ne recristallise que lors de la seconde montée en température ($T_C=355.45$ K; $\Delta H_C=-126.6$ J·g⁻¹) pour fondre ensuite à 425 K [cf. Fig. 5b (2)].

Le spectre RMN ¹H des échantillons correspondants aux endothermes A et B est significatif de l'isomérisie *syn*: il s'agit donc de deux modifications cristallines comme le confirme leur diffractogramme différent (cf. Fig. 6a et 6b), l'une A fondant à 425 K ($\Delta H_F=111.71$ J·g⁻¹), l'autre B fondant à 440 K ($\Delta H_F=207.1$ J·g⁻¹).

Afin d'obtenir des monocristaux de chacune des deux formes, nous avons effectué les diverses recristallisations. Tous les cristaux obtenus concernent l'isomère *syn*. Ceux obtenus dans le cyclohexane donnent une courbe thermoanalytique analogue à celui du composé **9**, l'endotherme B à 440 K étant ici le plus important [cf. Fig. 5c (1)].

Ceux obtenus par recristallisation dans le méthanol présentent deux endothermes B et C [cf. Fig. 5d (1)]. L'endotherme C est d'ailleurs le seul à être obtenu, après recristallisation à 360 K ($\Delta H_C=52$ J·g⁻¹) lors de la seconde montée en température [cf. Fig. 5d (2)]. L'échantillon obtenu, qui est de configuration *syn* comme le confirme le spectre RMN ¹H et qui présente un diffractogramme différent [cf. Fig. 6c], correspond donc à une nouvelle forme cristalline.

Avec tous les autres solvants utilisés on obtient un mélange de cristaux des deux formes A et B, la forme B étant toujours privilégiée [cf. Fig. 5e (1)]. Le traitement thermique conduit à un produit amorphe qui recristallise lors de la deuxième montée en température, toujours aux environs de 358 K avec une enthalpie de l'ordre de 50 J·g⁻¹ [cf. Fig. 5e (2)] pour fondre ensuite systématiquement à 425 K (forme A).

Composés présentant un mélange de configuration

Ce sont les composés (**2**, **5**, **6** et **7**) présentant en RMN deux signaux au niveau du proton de l'oxime (vers 10.6 ppm et 11.10 ppm). Tous les courbes thermoanalytiques obtenues lors de la première montée en température révèlent un endotherme très large présentant un épaulement, résultat de la fusion très rapprochée des isomères *syn* et *anti* (**2**, **5** et **7**). Afin d'isoler les deux isomères par recristallisation fractionnée, nous avons utilisé les différents solvants cités précédemment. Nous avons pu isoler deux types de cristaux présentant des courbes thermoanalytiques différentes uniquement avec le composé **6**.

Composés **2** et **5**

Après refroidissement rapide et lors de la seconde montée en température, seuls les composés **2** et **5** recristallisent respectivement à 360 K ($\Delta H_C= -40.97$ J·g⁻¹)

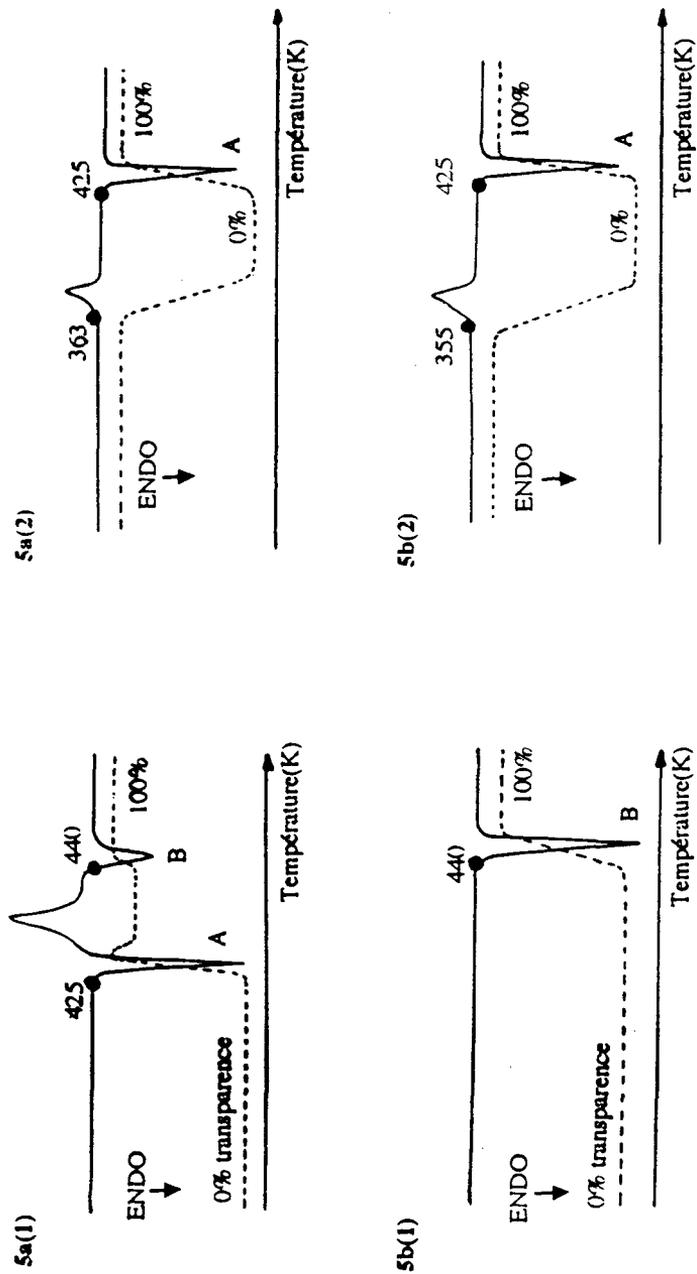


Fig. 5a, b Courbes ACD et de transparence obtenues: (1) au cours de la première montée en température, (2) au cours de la seconde montée en température après refroidissement rapide de l'échantillon 9 recristallisé: a) Dans le mélange benzène/éther de pétrole (vol./vol.); b) Dans le mélange benzène/éther de pétrole (vol./vol.), (refroidissement rapide effectué dès 429 K) (•: Température onset)

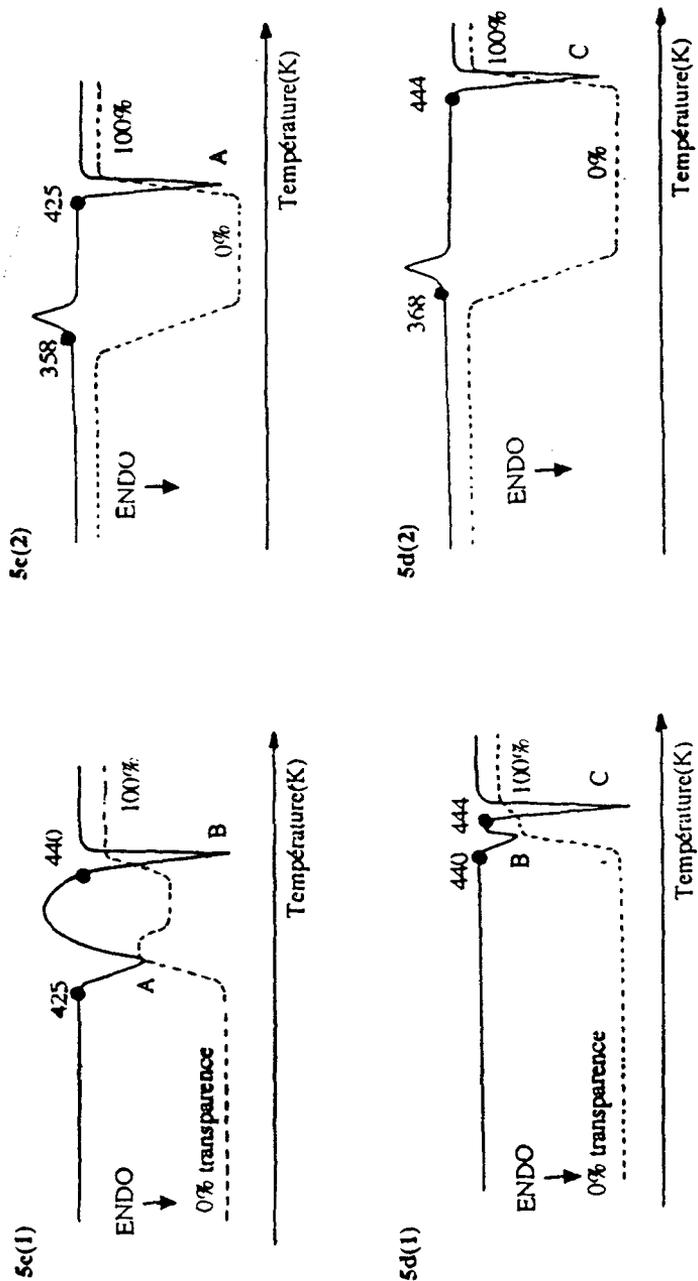


Fig. 5c, d Courbes ACD et de transparence obtenues: (1) au cours de la première montée en température, (2) au cours de la seconde montée en température après refroidissement rapide de l'échantillon 9 recristallisé : c) Dans le cyclohexane; d) Dans le méthanol (•: Température onset)

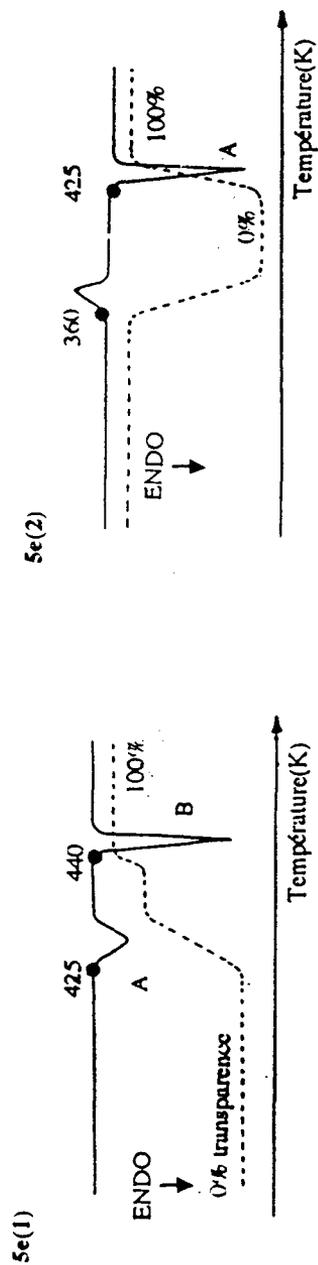


Fig. 5e Courbes ACD et de transparence obtenues: (1) au cours de la première montée en température, (2) au cours de la seconde montée en température après refroidissement rapide de l'échantillon 9 recristallisé dans les solvants: acétone; éthanol; butanol; isopropanol; isobutanol; éther de pétrole/éthanol; cyclohexane/éthanol (● Température onset)

9 (A)

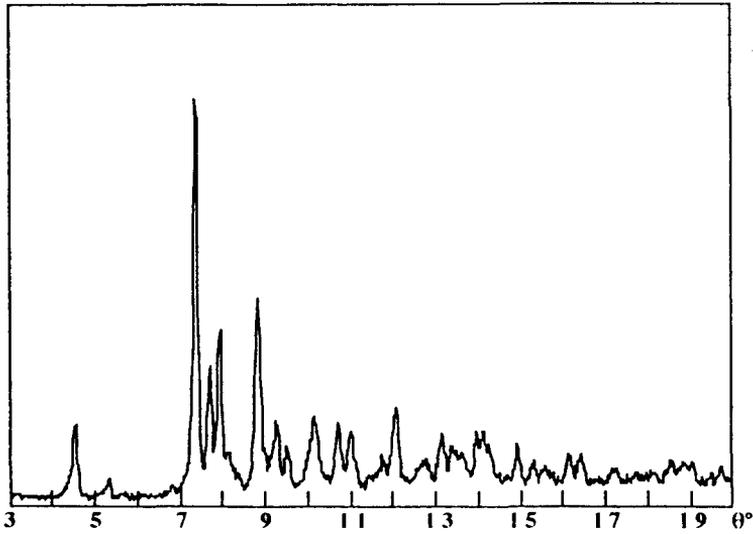


Fig. 6a Spectres RX du composé 9 - Forme A

9 (B)

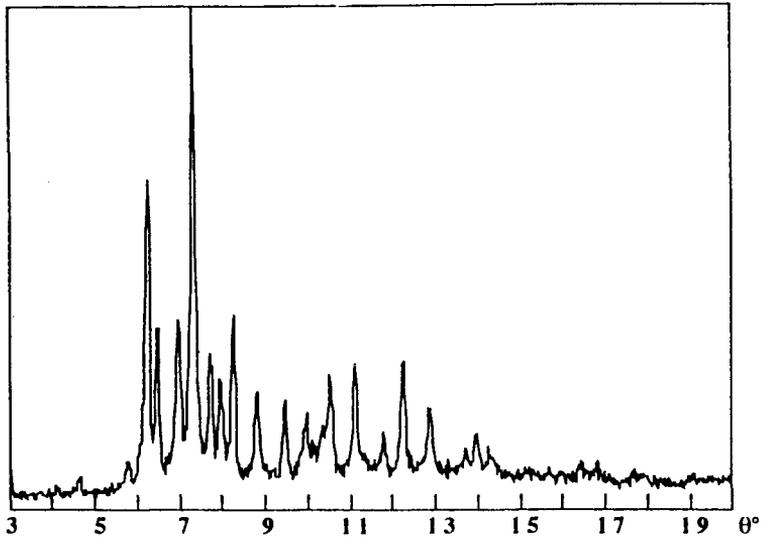


Fig. 6b Spectres RX du composé 9 - Forme B

et à 350 K ($\Delta H_C = -38.8 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$). Le traitement thermique ne modifie pas les températures de fusion des deux échantillons. Pour le composé 2 la recristalli-

9 (C)

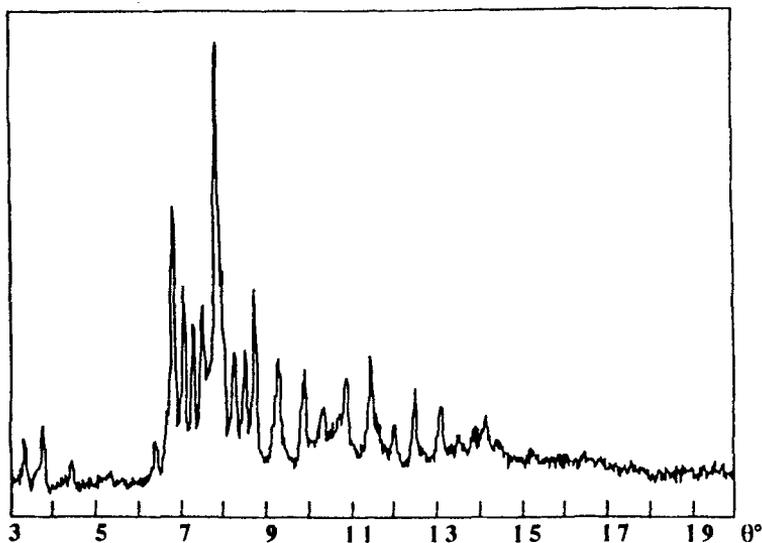


Fig. 6c Spectres RX du composé 9 - Forme C

sation est précédée par un endotherme très faible qui dénote une transition vitreuse ($T_v=320$ K, $\Delta H_v=2.5$ J·g⁻¹). Pour le composé 7, la seconde montée en température nous donne un thermogramme dépourvu d'endotherme, la ligne de base évolue constamment.

Composé 6

L'endotherme de fusion se situe entre 380 et 413 K ($\Delta H_F=104.1$ J·g⁻¹).

Le produit 6 recristallisé dans un mélange éther de pétrole/méthanol (vol./vol.) fond à 398 K [cf. Fig. 7a (1)]. Après traitement thermique, le composé recristallise ($T_C=342$ K, $\Delta H_C=-15.2$ J·g⁻¹) pour fondre ensuite à 398 K [cf. Fig. 7a (2)].

En revanche, l'échantillon recristallisé dans le cyclohexane présente une courbe thermoanalytique avec un endotherme de fusion à 401 K ($\Delta H_F=110.2$ J·g⁻¹) [cf. Fig. 7b (1)]. Au cours de la seconde montée en température, nous avons une courbe thermoanalytique pour laquelle la ligne de base évolue constamment [cf. Fig. 7b (2)].

L'étude RMN ¹H de ces deux échantillons fait apparaître des spectres identiques caractéristiques de l'isomère *syn*, avec pour le proton de l'hydroxyle un singulet à 10.60 ppm.

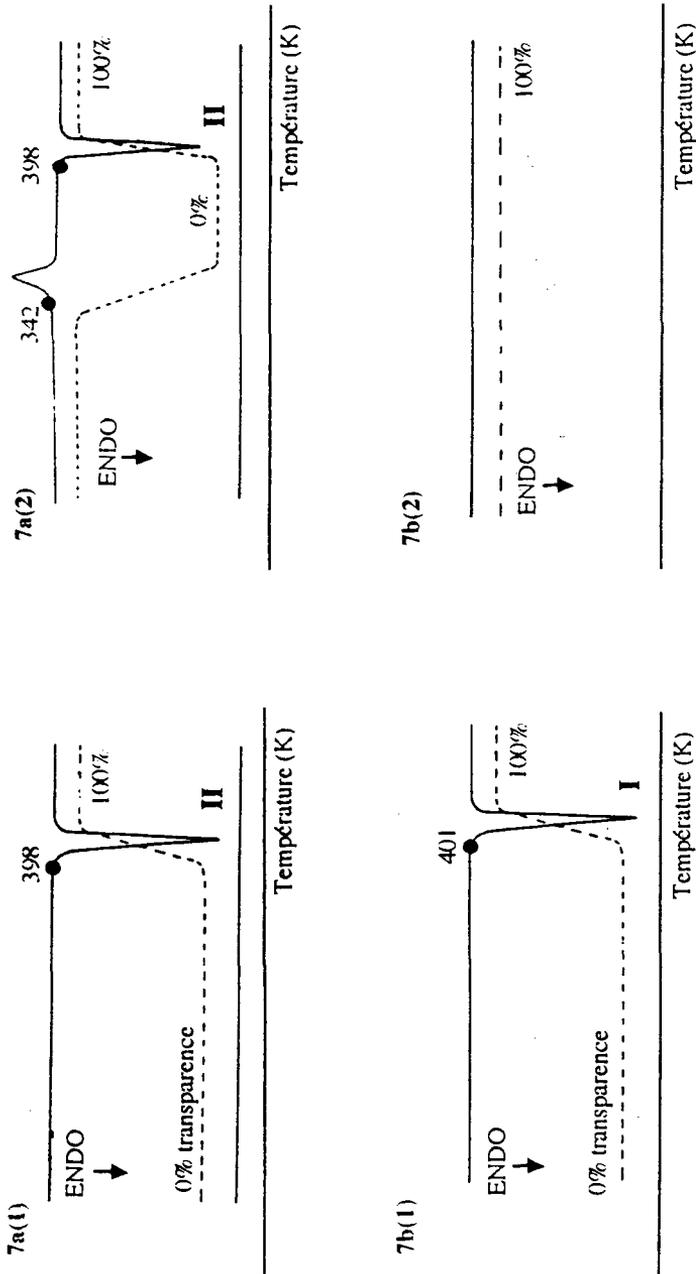


Fig. 7 Courbes d'ACD et de transparence obtenues de l'échantillon 6 (1) au cours de la première montée en température; (2) au cours de la seconde montée en température après refroidissement rapide de l'échantillon 6 recristallisé. a) dans le mélange éther de pétrole/méthanol (vol./vol.); b) dans le cyclohexane (•: Température onset)

Par contre, leurs diffractogrammes sont différents (cf. Tableau 5) ainsi que leurs spectres IR au niveau de la bande de vibration νOH alors qu'elle est située à 3241 cm^{-1} (cf. Fig. 8a) pour l'échantillon recristallisé dans le cyclohexane, elle apparaît à 3425 cm^{-1} pour celui obtenu à partir du mélange éther de pétrole/méthanol (cf. Fig. 8b). Cette variation de fréquence est caractéristique d'un changement de la nature des liaisons hydrogène.

Nous sommes donc en présence de deux formes cristallines, une haute I ($T_{\text{FI}}=401\text{ K}$, $\Delta H_{\text{F}}=110.2\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$), une basse II ($T_{\text{F}}=398\text{ K}$, $\Delta H_{\text{F}}=105.1\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$).

A partir de monocristaux de la forme II nous avons réalisé l'étude structurale et montré que la forme II cristallise dans le système monoclinique $C2/c$ [15]. Une étude similaire est en cours sur les cristaux de la forme I.

Tableau 5 Valeurs des angles de diffraction, des distances réticulaires et des rapports d'intensité des formes I et II du composé **6** recristallisé dans différents solvants

Composé	$\theta /$ deg	$d_{\text{obs}} /$ Å	$I/I_0 /$ %	Composé	$\theta /$ deg	$d_{\text{obs}} /$ Å	$I/I_0 /$ %
	4.52	9.7739	14.06		2.30	19.1931	19.96
	5.20	8.4987	100.00		5.24	8.4340	89.18
	6.74	6.5630	24.54		5.86	7.5443	15.69
	7.14	6.1970	76.23		6.84	6.4675	32.97
	7.32	6.0454	19.39		7.22	6.1287	100.00
	7.94	5.5761	16.88		7.40	5.9804	23.44
	8.70	5.0922	37.50		7.84	5.6467	24.23
	8.94	4.9566	19.09		8.58	5.1629	16.68
6 (I)	10.42	4.2588	49.97	6 (II)	8.80	5.0348	36.15
cyclo-	10.66	4.1640	30.01	éther de	9.02	4.9130	54.92
hexane	11.02	4.0295	28.04	pétrole/	10.46	4.2427	64.35
	11.70	3.7983	13.59	méthanol	10.72	4.1409	18.87
	12.12	3.6686	19.28		11.10	4.0009	35.15
	12.62	3.5255	40.56		12.18	3.6508	21.55
	13.66	3.2616	37.45		12.70	3.5036	31.48
	14.34	3.1099	13.32		13.74	3.2430	37.93
	15.22	2.9340	13.68		15.76	2.8359	20.06
	15.72	2.8429	15.95		16.40	2.7281	17.68
	17.06	2.6255	13.65		17.16	2.6107	18.67

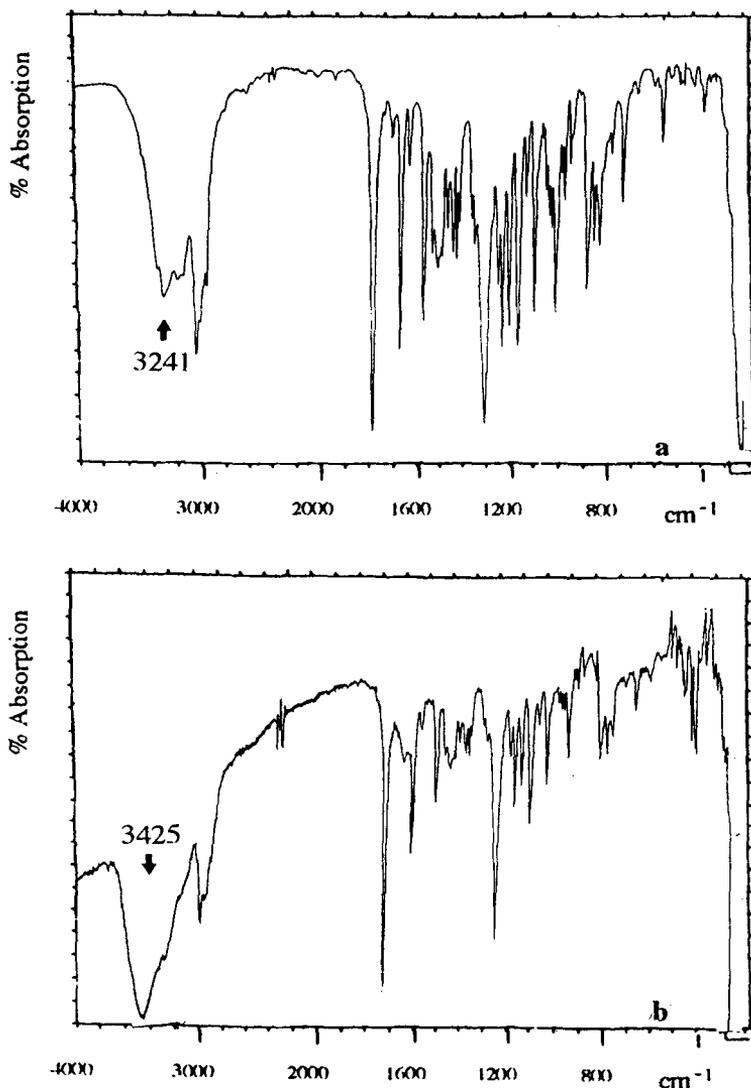


Fig. 8 Spectres infrarouges du composé 6 recristallisé dans: a) le cyclohexane; b) le mélange éther de pétrole/méthanol

Conclusion

L'analyse vibrationnelle des oximes, dérivés des esters γ -carbonylés, a permis de caractériser les bandes d'absorption des différents modes de vibration relatifs aux groupements carboxylate et oxime: par le dédoublement des bandes

de vibration ν_{OH} , nous retrouvons pour ces composés les deux types de liaison hydrogène possibles à savoir $O-H\cdots O$ ou $O-H\cdots N$.

L'étude par résonance magnétique nucléaire 1H a révélé un mélange d'isomères *syn* et *anti* pour un certain nombre de composés (2, 5, 6 et 7). A l'exception du composé 3 qui est de configuration *anti*, tous les autres composés (1, 4, 8, 9, 10, 11 et 12) sont des isomères *syn*.

La diffraction de rayons X a mis en évidence le caractère cristallin des oximes étudiés, ce qui n'est pas le cas de tous les acides γ -cétoniques correspondants [2].

Quant à l'analyse thermique, elle montre pour cette série homogène de composés une grande diversité dans le comportement thermique puisque les produits de la trempe peuvent être cristallins, amorphes ou vitreux. Cette trempe est susceptible d'induire des arrangements moléculaires différents à l'état solide comme le prouve le polymorphisme observé pour les composés 6, 9, 10 et 11. Pour l'isomère 6, nous avons pu isoler le composé de configuration *syn* dans le mélange initial et mettre en évidence son polymorphisme. L'obtention de deux formes doit nous permettre, en déterminant leur structure, de connaître la nature et la variation des différentes forces de cohésion.

Bibliographie

- 1 A. Térol, B. Pauvert, A. Bouassab, P. Chevallet et G. Cassanas, *J. Thermal Anal.*, 38 (1992) 1545.
- 2 A. Térol, B. Pauvert, A. Bouassab, P. Chevallet et G. Cassanas, *Thermochim. Acta.*, 211 (1992) 279.
- 3 A. Térol, A. Bouassab, B. Pauvert, P. Chevallet et G. Cassanas, *Thermochim. Acta*, 225 (1993) 97.
- 4 J. Rambaud, B. Pauvert, A. Bouassab, A. Térol et J. P. Declercq, *Acta Crystallogr.*, C48 (1992) 2174.
- 5 J. Rambaud, A. Bouassab, B. Pauvert, P. Chevallet, J. P. Declercq et A. Térol, *J. Pharm. Sci.*, 82 (1993) 1262.
- 6 A. Térol, G. Cassanas, J. Nurit, B. Pauvert, A. Bouassab et P. Chevallet, *J. Pharm. Sci.*, (1994). Acceptée.
- 7 P. Chevallet, Thèse de Doctorat d'Etat ès Sciences, Montpellier 1985.
- 8 P. Chevallet, Z. Atmani, P. Fulcrand, A. Zaid, J. Castel, H. Orzalesi, C. Masse et A. Sassine, *Eur. J. Med. Chem.*, 23 (1988) 495.
- 9 Z. Atmani, Thèse de Doctorat d'Etat ès Sciences Pharmaceutiques, Montpellier 1984.
- 10 N. B. Colthup, L. H. Daly et S. E. Wiberley, *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*, Academic Press, New York and London 1984, p. 282.
- 11 M. Avram et G. D. Mateescu, *Spectroscopie Infra Rouge*, Dunod, Paris, 1970.
- 12 G. Heinisch et W. Holzer, *Tet. Lett.*, 31 (1990) 3109.
- 13 J. Zarzycky, *Les verres et l'état vitreux*, Masson, Paris, 1982.
- 14 G. J. Karabatsos et R. A. Taller, *Tetrahedron.*, 24 (1968) 3347.
- 15 J. Nurit, J. Rambaud, B. Pauvert, O. Doumbia, A. Térol, P. Chevallet et J. P. Declercq, *Acta Crystallogr.*, (1994). Sous presse.

Zusammenfassung — Es werden die Infrarot-, die 1H NMR- und Röntgendiffraktionsmerkmale einer Reihe von 3-(Hydroxyiminoaryl)-1,2,2-trimethylcyclopentancarboxylate dargelegt. Die

Thermoanalyse dieser Reihe wurde mittels DSC durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen ein weites Feld thermischen Verhaltens, wobei einige der Verbindungen Polymorphismus aufweisen und zwei Typen von Isomeren festgestellt werden konnten.