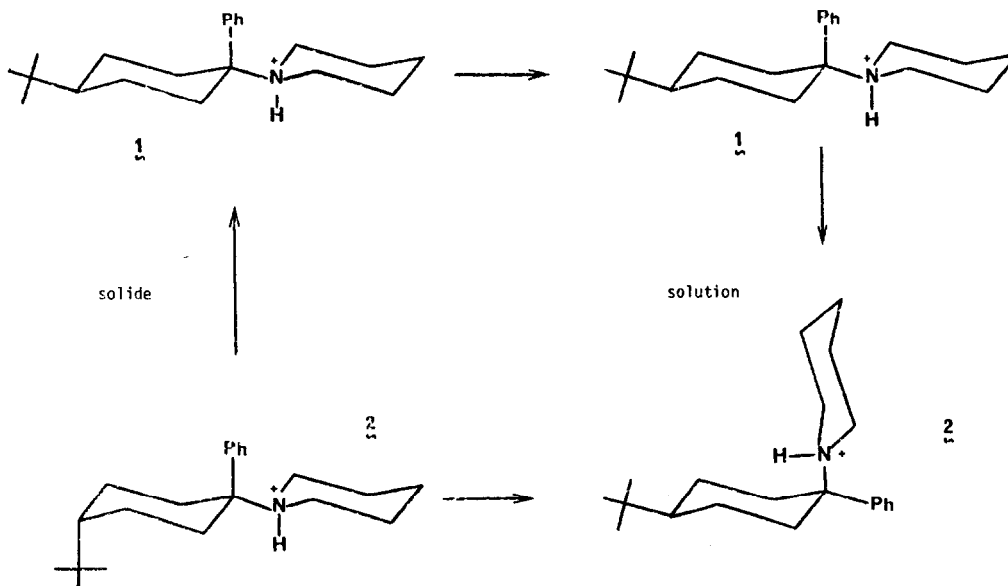


ENERGIE CONFORMATIONNELLE DU GROUPE *t*-BUTYLE DANS LE CHLORHYDRATE DE  
(PHENYL-1 *t*-BUTYLE-4 CYCLOHEXYL) PIPERIDINE A L'ETAT SOLIDE

P.GENESTE<sup>†</sup> et J.M.KAMENKA, *Laboratoire de Chimie Organique Physique Appliquée*  
*E.N.S.C.M. - 8 rue de l'Ecole Normale - 34075 MONTPELLIER-France*  
B.BRUN et M.LINDHEIMER, *Laboratoire des Interactions Moléculaires*  
*Place Eugène Bataillon, 34060 MONTPELLIER-France*

SUMMARY : The enthalpy of dissolution of the two isomers of 1-(1-phenyl-4-*t*-butylcyclohexyl) piperidine hydrochloride ( $\lambda$  and  $\zeta$ ) was measured, and the conformational energy of the *t*-butyl group was estimated as 16.5 kJ/mole.

L'étude de la structure cristalline aux rayons X de  $\lambda$  et  $\zeta$  montre que  $\lambda$  possède les groupes pipéridinium et *t*-butyle en équatorial<sup>1</sup> tandis que  $\zeta$  possède la même stéréochimie pour la substitution géminale mais que son groupe *t*-butyle est axial<sup>2</sup>. Ce dernier résultat, bien que contraire aux observations faites en solution aussi bien pour les pKa ( $\lambda$  : 8,14 ;  $\zeta$  : 5,84)<sup>3</sup> que pour la RMN<sup>3,4</sup>, est intéressant puisqu'il fournit un modèle cyclohexanique possédant un groupe *t*-butyle en axial ce qui permet d'envisager l'évaluation de l'énergie conformationnelle correspondante selon le schéma ci-dessous. Celle-ci pourra être atteinte si l'on connaît d'une part, la différence d'énergie de la substitution géminale en solution, et d'autre part, les chaleurs de dissolution de  $\lambda$  et  $\zeta$ .



Les mesures de pKa en solution dans le MCS (80% méthylcellosolve) - 20% eau distillée en poids) de la (phényl-1 cyclohexyl) pipéridine ou phencyclidine et de ses dérivés *t*-butyl-4  $\lambda$  et  $\zeta$  ont permis de déterminer pour sa forme protonée :  $-\Delta G^{\ddagger} \approx 18,4$  kJ/mole<sup>3</sup>. Cette valeur est d'ailleurs parfaitement cohérente avec les résultats obtenus par d'autres<sup>5</sup>.

La mesure des enthalpies de dissolution des cristaux de  $\lambda$  et  $\zeta$  a été effectuée dans

le même solvant que celui qui a servi à déterminer  $\Delta G^+$  (MCS). Les dissolutions sont endothermiques et conduisent aux valeurs respectives :  $\Delta H_1 = 15,8$  kJ/mole,  $\Delta H_2 = 17,7$  kJ/mole. A partir du schéma, on peut évaluer la valeur correspondant à l'énergie conformationnelle du groupe *t*-butyle dans le cristal à condition de pouvoir assimiler  $\Delta G$  à  $\Delta H$ , donc à condition de négliger le terme  $\Delta S$ . Pour le groupe *t*-butyle, de symétrie sphérique, de même degré de liberté en axial et en équatorial, cette approximation peut être faite<sup>6</sup>. En ce qui concerne la subsitution géminale, l'empêchement à la rotation est le même quelle que soit la stéréochimie. La RMN du  $^1\text{H}$ <sup>4,7</sup> et la RMN du  $^{13}\text{C}$  (relaxation  $T_1$ )<sup>8</sup> indiquent que le groupe phényle est perpendiculaire (1) ou parallèle (2) au plan moyen du cyclohexane et qu'il ne tourne pas. Les modèles moléculaires (et la cristallographie) montrent que ceci est réalisé si l'hydrogène acide du pipéridinium pointe vers le bas (1) ou vers l'intérieur du cyclohexane (2): le positionnement de l'un des deux groupes empêche la rotation de l'autre et lui impose sa géométrie. Le changement de conformation n'entraîne pas de variation de degré de liberté et l'on peut admettre que la variation d'entropie est nulle.

On peut par conséquent écrire en utilisant le cycle défini par le schéma :  $|17,7 - 18,4 - 15,8| = 16,5$  kJ/mole pour l'énergie conformationnelle du *t*-butyle dans le cristal. La valeur ainsi obtenue est inférieure à celle prévue par les calculs théoriques faits sur le *t*-butylcyclohexane (19,6 à 20 kJ/mole<sup>10</sup>). Cette différence peut provenir des déformations subies par 2 à l'état solide. En effet, le groupe *t*-butyle est rejeté de façon importante à l'extérieur du cyclohexane qui se trouve de ce fait aplati<sup>2</sup>, ce qui a pour résultat de soulager les interactions 1-3 diaxiales entre le groupe *t*-butyle et les hydrogènes axiaux du cyclohexane. Autrement dit, les déformations du système permettent de réduire les tensions.

Calorimétrie : l'étude des enthalpies de dissolution a été réalisée avec un calorimètre CRMT (Setaram), étalonné à partir de la dissolution endothermique de KCl dans  $\text{H}_2\text{O}$  et par effet Joule à l'aide d'un intensiostat EJP 30. Les mesures ont été effectuées à 25°C dans une pièce thermostatée à 18°C. L'effet exothermique dû à l'agitation est négligeable. La cellule de mesure ayant une capacité d'environ 5cm<sup>3</sup> pour le solvant (MCS), nous avons travaillé à une molarité de  $34 \times 10^{-3}$  pour les deux molécules. Dans ces conditions l'effet mesuré est suffisamment important pour que la précision soit de 1 à 2%. Les surfaces des thermogrammes ont été déterminées avec un planimètre A.OTT Kematen Bayern.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. P. GENESTE, J. M. KAMENKA, R. ROQUES, J. P. DECLERCQ et G. GERMAIN, résultats non publiés
2. P. GENESTE, J. M. KAMENKA, R. ROQUES, J. P. DECLERCQ et G. GERMAIN, *Tet. Lett.*, 1981, sous presse.
3. P. GENESTE, J. M. KAMENKA, S. N. UNG, P. HERRMANN, R. GOUDAL et G. TROUILLER, *Eur. J. Med. Chem.*, 1979, 14, 301.
4. M. MOUSSERON, J. M. KAMENKA et M. R. DARVICH, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1970, 1435.
5. S. SICSIC et Z. WELVART, *Chem. Com.*, 1966, 15, 499.
6. E. L. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGYAL et G. A. MORRISON, *Conformational Analysis*, J. Wiley and Sons, New-York, 1965.
7. P. GENESTE, P. HERRMANN, J. M. KAMENKA et A. PONS, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1975, 1619.
8. H. BEIERBECK, J. M. KAMENKA, P. GENESTE et J. K. SAUNDERS, résultats non publiés.
9. S. SICSIC et Z. WELVART, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1967, 575.
10. B. VAN DE GRAAF, J. M. A. BAAS et B. M. WEPSTER, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1978, 97, 268.