

## **Conformation et Configuration en Solution d'une Série d'Oxo Aldoximes Aliphatiques**

Jean BERNADOU,\* Jean Pierre FAYET,<sup>†</sup> Monique BONNAFOUS, et Pierre MAURET<sup>†</sup>

*Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Université Paul Sabatier 31077 TOULOUSE Cedex France*

<sup>†</sup>Laboratoire de Chimie Organique Structurale, Université Paul Sabatier 31077 TOULOUSE Cedex France

(Reçu Mars 10, 1983)

**Synopsis.** La stéréochimie de cinq  $\alpha$ -oxo aldoximes R-CO-CH (NOH) (R=Me 1, Et 2, *n*-Pr 3, *i*-Pr 4, *t*-Bu 5) a été étudiée : la configuration connue est E dans tous les cas mais les deux conformères *s*-cis et *s*-trans peuvent exister en différentes proportions lorsque varient la taille de R, la température ou le pH.

Les  $\alpha$ -oxo aldoximes  $R-CO-CH(NOH)$  constituent une classe importante parmi les antidotes des toxiques organophosphores.<sup>1-4)</sup> La géométrie du motif  $-CO-C(NOH)-$  est susceptible d'influer sur la réactivité biologique. Il est ainsi important de bien connaître la stéréochimie de ces composés: la configuration *E* est maintenant bien établie<sup>5-10)</sup> mais les conformations en solution ont été peu étudiées<sup>11-14)</sup> et sont encore mal connues.

Nous étudions ici, comme nous l'avons déjà fait pour des  $\alpha$ -hydroxyimino cétones cyclaniques<sup>15)</sup> ou aromatiques,<sup>16)</sup> les problèmes conformationnels posés dans la série des  $\alpha$ -oxo aldoximes aliphatiques.

*Etude dipolométrique.* (Tableau 1) Les valeurs expérimentales permettent par comparaison des valeurs obtenues et théoriques d'éliminer les conformations *c* et *d* mais ne permettent pas de trancher entre les formes *s-trans* *a* et *s-cis* *b*.

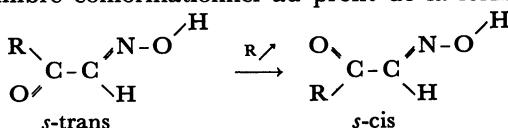
*Etude par spectrométrie infrarouge.* L'étude en solution met en évidence au niveau du groupe carbonyle des dédoublements de bande ou des dissymétries avec ou sans épaulement (Fig. 1). La bande principale est située dans tous les cas entre 1680 et 1705 cm<sup>-1</sup>. Cette bande principale peut:

—s'accompagner d'une bande plus faible située à fréquence plus basse ( $1675 \text{ cm}^{-1}$ ) et correspondant à une bande CO liée (cas de 1). Il s'agit alors d'un phénomène d'association qui disparaît par dilution suffisante (Fig. 1) et qui correspond à la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires entre le groupe carbonyle et l'hydroxyle du groupe oxime.<sup>7)</sup>

—s'accompagner d'une bande plus faible située à fréquence plus élevée ( $1711\text{ cm}^{-1}$ , cas de 5); cette bande qui persiste malgré la dilution est sensible aux conditions de solvant (augmentation en passant du

$\text{CCl}_4$  au  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) et pourrait alors correspondre à une bande de Fermi.<sup>17)</sup>

—se dédoubler: elle apparaît comme un pic dissymétrique pour **1** ou **2**, ou présentant un épaulement pour **3** et **4, 5** (Fig. 1). Ces dédoublements peuvent être d'origine conformationnelle: l'évolution de la bande CO quand la taille de R augmente peut être raisonnablement attribuée à une modification de l'équilibre conformationnel au profit de la forme *s-cis*:



Le pic de fréquence la plus élevée correspondrait alors à la vibration du carbonyle de la forme *s-trans*.

—l'enregistrement du spectre de 5 en solution dans  $\text{CCl}_4$  à  $65^\circ$  puis à  $5^\circ\text{C}$  montre une légère diminution de la bande à  $1687\text{ cm}^{-1}$  par rapport à celle à  $1680\text{ cm}^{-1}$  confirmant ainsi que la première correspond à la forme *s-trans*, moins stable à basse température, et la deuxième à la forme *s-cis* plus stable.

—l'enregistrement des spectres dans des solvants de polarité variable ( $\text{CCl}_4$  et  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) n'entraîne pas de modifications notables à ce niveau; ce résultat s'explique car les polarités théoriques (Tableau 1) des deux isomères conformationnels *a* et *b* sont voisines.

—notons enfin la diminution des fréquences de vibration du carbonyle à la fois pour les isomères *s-cis* et *s-trans* lorsque l'encombrement de R augmente.<sup>18)</sup>

	$\alpha$	$\beta$	$R M_D$	$P_{2\infty}$	$\mu_D$
<b>1</b>	17, 23	-0, 14	20, 51	268, 08	3, 48
<b>2</b>	13, 92	-0, 014	25, 15	259, 72	3, 39
<b>3</b>	12, 40	-0, 19	29, 80	261, 08	3, 36
<b>4</b>	12, 96	+0, 01	29, 80	278, 31	3, 49
<b>5</b>	10, 17	+0, 05	34, 45	254, 30	3, 28

### *Etude par RMN en variation de température.*

L'étude dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  entre +80 et -40 °C montre que le signal du proton du groupe  $-\text{CH}=$  est déplacé vers les champs faibles. Cette variation est la plus im-

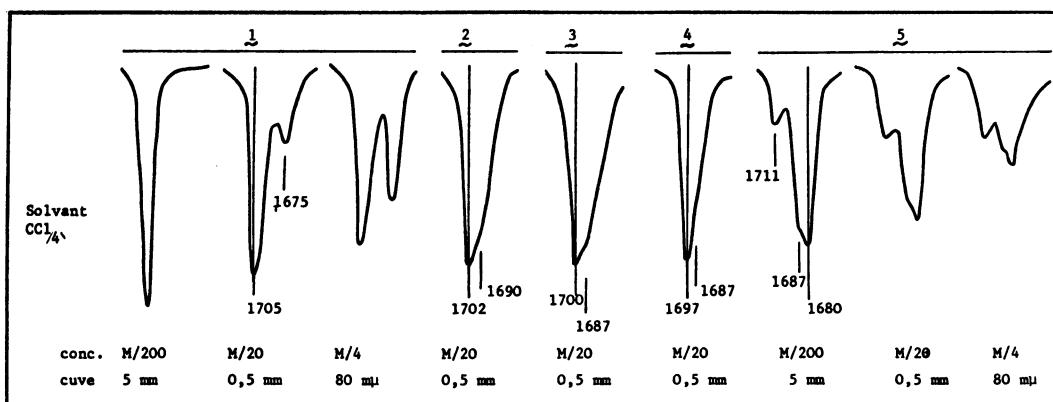


Fig. 1. Etude infra-rouge: bandes d'absorption du groupe carbonyle des  $\alpha$ -oxo aldoximes.

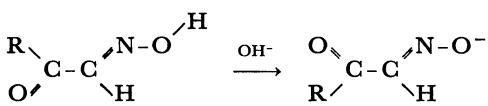
TABLEAU 1. DIFFÉRENTES CONFORMATIONS POSSIBLES POUR LES  $\alpha$ -OXO ALDOXIMES R-CO-C(NO<sub>H</sub>)H E; VALEURS THÉORIQUES  $\mu_{th}$  [( )=VALEURS FOURNIES PAR LE 2-MODE DE CALCUL] ET EXPÉIMENTALES  $\mu_{exp}$  DES MOMENTS DIPOLAIRES

	Conformations				
	s-trans	s-cis			
a					
	$\mu_{th} = 2,56 \text{ (2,68)}$	$\mu_{th} = 3,04 \text{ (2,79)}$			
c					
	$\mu_{th} = 1,08 \text{ (0,30)}$	$\mu_{th} = 5,56 \text{ (5,48)}$			
R =	Me	Et	Pr	i-Pr	t-Bu
$\mu_{exp}$ =	3,48	3,39	3,36	3,48	3,28

TABLEAU 2. ETUDE RMN: VARIATIONS DU DÉPLACEMENT CHIMIQUE DE -CH=N- EN FONCTION DE LA TEMPÉRATURE ET DU pH ( $\delta/\text{ppm}$ )

Solvant	1	2	3	4	5
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	-40 °C	7,65	7,65	7,63	7,64
	+35 °C	7,55	7,58	7,57	7,56
	+80 °C	7,51	7,52	7,50	7,49
$\text{D}_2\text{O}$	pH 1-2	7,59	—	—	7,64
	pH 13-14	7,95	—	—	8,21

portante pour **5** (0,32 ppm) et est plus réduite pour les autres dérivés (0,13 à 0,15 ppm). L'effet du à l'abaissement de température peut être attribué au déplacement de l'équilibre conformationnel vers la forme *s-cis* qui place le proton -CH= dans le cone de déblindage du groupe carbonyle et entraîne son déplacement vers les champs faibles. L'effet dû à l'augmentation du volume de R traduit la croissance de l'interaction stérique de ce groupe avec la paire libre de l'azote conduisant à une relative déstabilisation du conformère *s-trans*. L'effet de température, plus fort sur **5** que sur **1-4**, correspond à un déplacement de l'équilibre vers la forme *s-cis* plus facile. De plus en milieu alcalin on s'attend à voir le signal -CH=, dans l'anion R-CH=NO<sup>-</sup>, déplacé vers les champs forts; cependant, comme l'a remarqué Liepin'sh<sup>10</sup> ce déplacement se fait vers les champs faibles (Tableau 2); ceci correspond à un changement de conformation préférentielle de la forme *s-trans* vers *s-cis*;



*Conclusion.* De l'ensemble de ces résultats il ressort que les  $\alpha$ -oxo aldoximes étudiées peuvent exister en solution sous deux conformations *s-trans* **a** et *s-cis* **b**; la première est majoritaire pour les composés avec R peu encombré (R=Me, Et, Pr, i-Pr) et la deuxième pour le composé **5** (R=t-Bu).

### Partie expérimentale

*Synthèse.* Les produits étudiés ont été préparés selon des méthodes déjà décrites.<sup>2,3)</sup>

*Etude dipolométrique.* Moments calculés ( $\mu_{calcd}$ ): Nous avons obtenu les moments par additivité d'incréments de liaison suivant deux modes de calcul:

- avec les angles CCO, ONC, NCC, HON égaux à 120°
- avec CCO=120°, ONC=111°, NCC=126° HON=103°, valeurs déduites des molécules de formaldoxime<sup>19)</sup> et de diméthylglyoxime.<sup>20)</sup> Les incréments utilisés sont : (C=N)=1,8 D; (C=O)=3,0 D; (H-O)=1,5 D; (N-O)=0,3 D;

Moments expérimentaux ( $\mu_{exp}$ ): Les moments ont été mesurés dans le dioxane à 25 °C, avec des fractions massiques comprises entre 0,0005 et 0,010. Les résultats figurent dans le tableau:

	$\alpha$	$\beta$	$\text{RM}_D$	$P_{2\infty}$	$\mu_D$
<b>1</b>	17,23	-0,14	20,51	268,08	3,48
<b>2</b>	13,92	-0,014	25,15	259,72	3,39
<b>3</b>	12,40	-0,19	29,80	261,08	3,36
<b>4</b>	12,96	+0,01	29,80	278,31	3,49
<b>5</b>	10,17	+0,05	34,45	254,30	3,28

*Etude par spectrométrie infrarouge.* Les spectres ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Beckman IR 9; la précision des mesures de réquence d'absorption est  $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

*Etude par spectrométrie RMN.* Les spectres sont enregistrés sur un spectrophotomètre 90 MHz BRUCKER; les concentrations sont de 0,5 M.

### References

- 1) G. B. Koelle, "Handbook of Experimental Pharmacol. Suppl.", Springer Verlag, Berlin (1963), Vol. 15.
- 2) J. Bernadou, Thèse Pharmacie, 1975, n° 78, Toulouse (France).
- 3) J. Bernadou et D. Q. Quan, *Eur. J. Med. Chem.*, **10**, 599 (1975).
- 4) M. Majewski, et B. Serafin, *Wiad. Chem.*, **33**, 311 (1979); *ibid.*, **33**, 405 (1979).
- 5) J. P. Guette, J. Armand, et L. Lacombe, *C. R. Acad. Sci.*, **264** 1509 (1967).
- 6) W. A. Mosher, R. N. Hively, et F. H. Dean, *J. Org. Chem.*, **35**, 3689 (1970).
- 7) J. Bernadou, J. P. Fayet, M. Bonnafous, et P. Mauret, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **87**, 747 (1978).
- 8) P. Alderliesten, A. Almenningen, et T. G. Strand, *Acta. Chem. Scand.*, Ser. B, **29**, 811 (1975).
- 9) J. N. Somin, et V. A. Gindin, *Zh Org. Chim.*, **10**, 414 (1974).
- 10) E. E. Liepin'sh, *Latv. Psr. Zinat. Acad. Vest. Kim. Ser. Sun.*, **3**, 330 (1978).
- 11) O. Exner, J. Smolikova, V. Jehlicka, et A. S. Shawali, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **44**, 2494 (1979).
- 12) P. Baas, et H. Cervontain, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 1351.
- 13) P. Baas, et H. Cervontain, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1979**, 151.
- 14) C. L. Raston, R. P. Sharma, B. W. Skelton, et A. M. White, *Aust. J. Chem.*, **31**, 745 (1978).
- 15) J. Bernadou, et M. Bonnafous, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 1535 (1979).
- 16) J. Bernadou, J. P. Fayet, M. Bonnafous, et P. Mauret, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 2309 (1982).
- 17) M. Oki, et H. Nakanishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 3144, 3148, et 3197 (1971).
- 18) A. Gaset, A. Verdier, J. Bonnet, et A. Lattes, *Spectrochim. Acta*, **31A**, 715 (1975).
- 19) I. N. Levine, *J. Mol. Spectrosc.*, **8**, 279, (1962); *J. Chem. Phys.*, **38**, 2326 (1963).
- 20) W. C. Hamilton, *Acta Crystallogr.*, **14**, 95 (1961).