

Jacqueline Laforest et Germaine Thuillier

Centre de Recherches et de Pharmacologie Albert Rolland (Crephar), 4, rue de la Division Leclerc,  
91380, Chilly-Mazarin, France

Requ le 20 septembre 1976

La configuration des 2 isomères de thi nyl-2, et furyl-2, (dichloro-2,3 méthoxy-4)phényl cétone oxime est déterminée, d'une part en étudiant les déplacements chimiques induits sur les spectres de résonance magnétique nucléaire par la formation d'un complexe avec un chélate de lanthanide et d'autre part par voie chimique. Les résultats obtenus permettent de définir la configuration des 2 isomères de thi nyl-2, et furyl-2, (dichloro-2,3 méthoxy-4)phényl *O*-di- ethylamino éthyl cétone oxime, composés dont l'activité cardiotrope est remarquable.

## J. Heterocyclic Chem., 14, 793 (1977)

A la suite de la découverte, dans notre laboratoire, de l'activité cardiovasculotrope originale des éthers basiques de c etoximes (13), d eriv es de benzoylthioph ene et furanne de formule générale (fig. 1), nous avons cherch e à

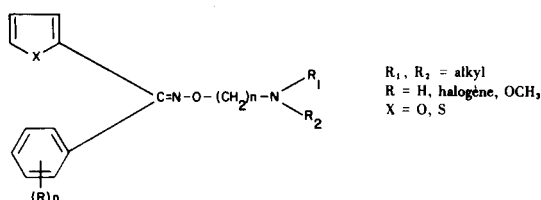


Figure 1.

déterminer quelle était la configuration de chacun des deux stéréoisomères de ces oximes; nous décrivons, dans ce qui suit, plus spécialement l'étude des composés 1 et 2, (fig. 2).

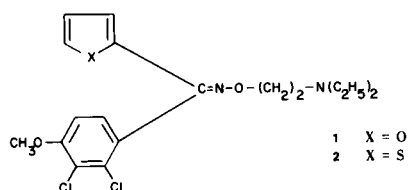


Figure 2. Formule développée des composés.

La résonance magnétique nucléaire est utilisée depuis longtemps dans l'étude de la st er eisom erie d'oximes non substituées.

Phillips en 1958 (1), puis Lustig (2) et Kleinspehn (3) montrèrent que les spectres RMN des deux isomères d'oximes pouvaient être diff erenti es. En 1968, Karabatsos (4), étudiant une série d'oximes aliphatiques, observe que les protons situ es en cis de l'hydroxyle résonnent à champ plus  lev e que les trans; en outre, il remarque que les conformations privilégiées d'aldoximes sont fonction de la configuration de la molécule; ses résultats furent confirm es par Berlin (5) qui enregistra les spectres RMN en présence de chélate de lanthanides. Wolkoski (6)  tudia aussi les déplacements chimiques induits pour les

protons de deux isomères d'oximes, lors de l'introduction de  $\text{Eu(DMP)}_3$  dans la solution RMN et conclut que ces déplacements sont fonction décroissante de la distance du proton à l'oxygène de l'oxime, la paire d'electrons libres sur l'azote n'ayant que peu d'influence. Par contre, Durand (7) mentionne que les résultats obtenus lors de l'étude RMN d'oximes de cyclohexanones, impliquent que  $\text{Eu(DMP)}_3$  se complexe sur le doublet libre de l'atome d'azote; ce travail confirme, en outre, que dans le cas de molécules non coplanaires, la comparaison des déplacements chimiques des protons voisins du groupement hydroxyimino ne saurait permettre de conclure sur la configuration de l'oxime.

La confrontation des résultats que nous avons obtenus lors de l'étude RMN, en présence de chélate de lanthanide, des oximes 3 et 4 (fig. 3), et de ceux obtenus lors de l'étude de la configuration des deux isomères par voie chimique, confirme que la fixation des terres rares se fait au niveau de l'azote et non de l'oxygène des oximes.

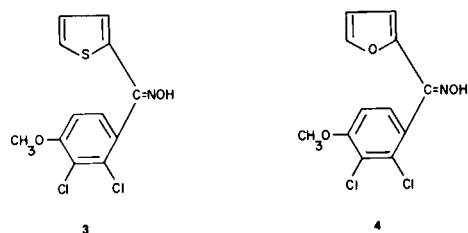


Figure 3. (Dichloro-2,3 méthoxy-4)phényl thi nyl-2, et furyl-2, cétone oxime.

## Etude spectrographique RMN

Le tracé des spectres de résonance magnétique nucléaire des composés pr epar es (fig. 1), sous forme de leurs sels d'addition à la fonction amine et en solution dans le DMSO, nous a permis de constater la présence, en proportions variables, des deux isomères de l'oxime dans tous les cas: non seulement les déplacements chimiques des protons des carbones en *ortho* du groupement  $\text{C=NOR}$  sont fonction de la configuration de l'oxime, mais une

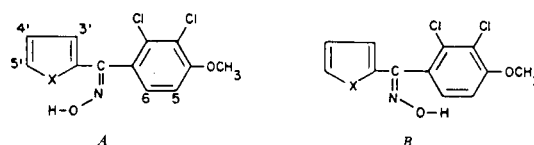
différentiation s'observe pour tous les protons de l'hétérocycle et à un degré moindre pour ceux en méta sur le noyau benzénique; les proportions relatives des deux isomères ont été mesurées dans chacun des cas; les résultats des mesures sont en accord avec ceux obtenus par chromatographie en phase gazeuse quantitative. De même les bandes de résonance des protons pour les deux isomères des oximes non substitués **3** et **4** sont distinctes (voir partie expérimentale); la différenciation s'observe dans le DMSO- $d_6$  et à un degré moindre dans le deutériochloroforme. Mais, étant donné le défaut de planéité de ces molécules et l'impossibilité d'identifier la conformation privilégiée dans chacun des deux isomères (8), une estimation précise des effets d'anisotropie magnétique du C=NOH, sur les protons voisins, restait impossible. Aussi, avons-nous déterminé la configuration de ces oximes en étudiant les déplacements chimiques créés par la formation d'adduits entre chaque isomère et un chélate de lanthanide ( $\text{Eu}(\text{Fod})_3$ ); on sait que le déplacement induit est, en admettant la prédominance d'un mécanisme de pseudo-contact, inversement proportionnel au cube de la distance: site associé/proton considéré (9), ceci lorsque le substrat est totalement complexé au métal et en négligeant le terme angulaire. En pratique, il apparaît impossible d'obtenir une complexation totale, du fait de la médiocre solubilité des complexes; aussi nous avons tracé les courbes donnant le déplacement induit des bandes de résonance, en fonction de la quantité de  $\text{Eu}(\text{Fod})_3$  ajoutée dans les solutions chloroformiques de chaque isomère des oximes **3** et **4**; près de l'origine ces courbes sont assimilables à des droites, (expérimentalement nous l'avons observé jusqu'à des rapports molaires lanthanide/oxime proches de 1.) Les pentes, à l'origine de ces courbes, figurent dans le tableau I.

Tableau I

Proton étudié	Composé <b>3</b>		Composé <b>4</b>	
	Isomère A	Isomère B	Isomère A	Isomère B
$\text{H}_3'$	0,57	0,62	0,29	1,01
$\text{H}_6'$	0,72	0,2	0,64	1,54

Pour les isomères appelés A de **3** ou **4**, les pentes des droites tracées pour les protons  $\text{H}_6$  du noyau benzénique, sont supérieures à celles des protons  $\text{H}_3'$  de l'hétérocycle, tandis que pour les isomères B le rapport est inversé. Si à la suite des travaux de Wolkowski (6), nous avons admis que ces pentes étaient fonction de la distance des protons à l'oxygène du groupement hydroxyimino et non à l'azote, nous devons attribuer la configuration E aux isomères A.

L'étude par voie chimique de la structure des oximes **3** et **4**, décrite plus loin prouve que l'isomère A présente au contraire la configuration Z (fig. 4), ce qui implique que la complexation sur ces oximes d'un lanthanide, se fait au niveau des électrons libres de l'azote.

Figure 4.  $\left\{ \begin{array}{l} A \text{ isomère en configuration Z} \\ B \text{ isomère en configuration E} \end{array} \right.$ 

D'autre part et comme pour le composé **3** la pente relative à  $\text{H}_6$  est plus forte avec l'isomère A qu'avec B, tandis que pour le composé **4** le rapport est inversé (la même constatation peut être faite pour les protons  $\text{H}_3'$ ), il est vraisemblable qu'il existe une différence d'équilibre conformationnel entre le dérivé du furanne et celui du thiophène: si pour l'un, l'équilibre est en faveur des conformères XN-cis (fig. 5) pour l'autre hétérocycle ce sont les conformères XN-trans qui seront majoritaires; cette observation peut être rapprochée de celle relative aux formyl-2 thiophène et furanne (8).

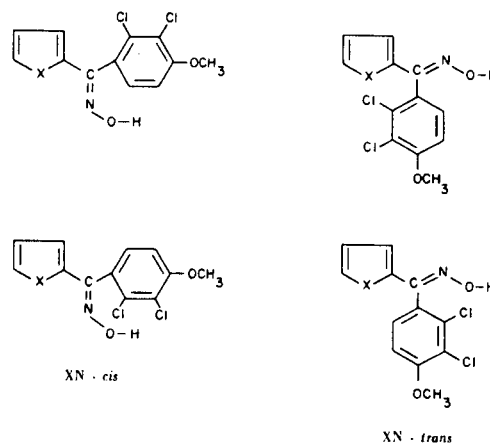


Figure 5. Conformères des oximes en configuration E (positions limites).

#### Etude chimique.

Nous avons étudié la dégradation des oximes **3** et **4** en milieu basique et non la transposition de Beckmann, ce réarrangement n'étant pas nécessairement stéréospécifique.

Il a été observé (10) que certaines oximes d'ortho-halogénobenzophénones se cyclisent en milieu alcalin et que l'élimination de l'acide halogéné est d'autant plus facile que dans la molécule, l'halogène est plus proche de l'hydroxyle (11). Les (dichloro-2,3 méthoxy-4)phényl thiényl-2 cétone oxime et (dichloro-2,3 méthoxy-4)phényl furyl-2 cétone oxime **3** et **4**, subissent une cyclisation intramoléculaire partielle (fig. 6) en maintenant, quelques jours vers  $100^\circ$  en solution aqueuse ou hydroalcoolique, un mélange des deux isomères géométriques de ces composés, en présence d'un hydroxyde alcalin; toutefois, cette réaction n'a pu être généralisée: ainsi nous n'avons

observé, dans les mêmes conditions, aucune dégradation du mélange d'isomères de la (chloro-2 méthoxy-4)phényl thiényl-2 cétone oxime.

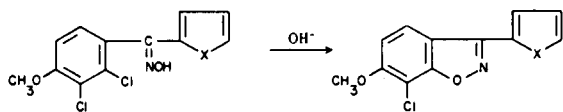


Figure 6. Formation de benzisoxazole-1,2.

Cette dégradation ne concerne, pour les composés **3** et **4**, qu'un seul des isomères géométriques, le *B*, et la facilité avec laquelle celui-ci se cyclise à l'encontre de son homologue, implique que dans *B* l'hydroxyle soit beaucoup plus proche de l'atome de chlore que dans *A* et donc que *B* ait la configuration *E* (fig. 4).

Structures des éthers d'oximes **1** et **2**.

Ces composés ont été préparés par action, en milieu basique, de la (chloro-2)éthyl diéthylamine sur les oximes **3** et **4**; au cours de cette substitution aucune isomérisation autour de la liaison imino n'est observée; il en est de même lors de la salification en milieu anhydre de la fonction amine des éthers obtenus, alors qu'une isomérisation a déjà été observée dans ces conditions, pour des oximes non substituées (12). Aussi, les configurations des isomères géométriques de **1** et **2** ont été déduites de celles de leurs précurseurs dans **3** et **4**; elles sont représentées fig. 7.

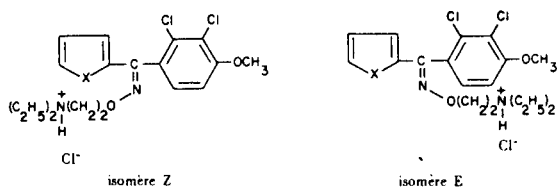


Figure 7. Configuration des isomères de **1** et **2** (chlorhydrates) (représentation plane).

Conclusion

La présence de certains substituants, sur le noyau benzénique des oximes de benzoylthiophène et furanne, a permis d'étudier la configuration des deux isomères tant par RMN que par méthode chimique. De la confrontation des résultats obtenus par voie spectrale et chimique on conclut que les déplacements chimiques induits lors de la formation d'adduit entre une oxime et un chélate de lanthanide, sont essentiellement fonction de la distance des protons considérés à l'atome d'azote et non à celui d'oxygène du groupe hydroxyimino.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été effectués sur des spectrographes Varian A60 et T60, avec comme référence interne le HDMS. Les spectres de masse ont été effectués sur un appareil Varian MAT

CH IV B. Les points de fusion mentionnés ont été déterminés sur un banc Köfler.

#### I. Synthèse des oximes **3** et **4**.

La méthode utilisée est celle décrite précédemment (13). On maintient quelques heures à sa température de reflux une solution de la cétone et d'un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine dans la pyridine; on évapore la pyridine sous pression réduite et lave le résidu avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique *N* et à l'eau; on verse ensuite, sur le solide, une solution aqueuse bouillante de soude *N*, sépare l'insoluble, acidifie rapidement le filtrat et isole le précipité apparu par filtration. On obtient ainsi un mélange des deux isomères de l'oxime qui recristallise dans le chloroforme.

Les oximes **3** et **4** ont les caractéristiques suivants: **3** (40% isomère *A*) *F* = 190-195°; **4** (40% isomère *A*) *F* = 180-185°; RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): **3 A** 3,9 (OCH<sub>3</sub>), 7,75 (H<sub>3'</sub>), 7,1 (H<sub>4'</sub>), 6,85 (H<sub>5'</sub>), 7,2 (H<sub>5</sub>), 7,45 (H<sub>6</sub>), 12,3 (OH); **3 B** 3,9 (OCH<sub>3</sub>), 7,5 (H<sub>3'</sub>), 6,95 (H<sub>4'</sub>), 6,7 (H<sub>5'</sub>), 7,2 (H<sub>5</sub>), 7,2 (H<sub>6</sub>), 11,4 (OH); **4 A** 3,9 (OCH<sub>3</sub>), 7,55 (H<sub>3'</sub>), 6,6 (H<sub>4'</sub>), 7,45 (H<sub>5'</sub>), 6,85 (H<sub>5</sub>), 7,35 (H<sub>6</sub>), 13,7 (OH); **4 B** 3,9 (OCH<sub>3</sub>), 6,15 (H<sub>3'</sub>), 6,3 (H<sub>4'</sub>), 7,4 (H<sub>5'</sub>), 6,85 (H<sub>5</sub>), 7,1 (H<sub>6</sub>), 13,1 (OH).

#### II. Cyclisation isolément des benzisoxazoles-1,2.

##### a) Dérivé du thiophène **6**.

Quinze g du mélange d'isomères de l'oxime **3** dissout dans 150 ml d'éthanol et 100 ml de solution aqueuse de soude *N* sont maintenus à 95°. L'évolution de la réaction peut être suivie en chromatographie en couches minces, sur plaques de gel de silice (eluant: benzène/éther éthylique (50/50) ou benzène/acide acétique (90/10)). Après 3 jours, on filtre la solution chaude, lave le précipité à la soude *N*, puis à l'eau et le recristallise dans la méthyléthylcétone, *F* = 194°; IR:  $\nu$  (C=N) 1620 cm<sup>-1</sup>; RMN  $\delta$  (deutériorchloroforme + DMSO- $d_6$ ): 3,7 (OCH<sub>3</sub>), 7,7 (m., H<sub>3'</sub>), 7,5 (m., H<sub>4'</sub>), 7,1 (m., H<sub>5'</sub>), 7,8 (d., H<sub>4</sub>), 7,1 (d., H<sub>5</sub>). Spectre de masse: pic moléculaire correspondant à C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>S. Anal. Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>S: C, 54,24; H, 3,03; N, 5,27. Trouvé: C, 54,10; H, 2,78; N, 5,39.

L'isomère *Z* de l'oxime **3** pur précipite après élimination de l'alcool et acidification; il est recristallisé dans le benzène, *F* = 189°.

##### b) Dérivé du furanne **7**.

Ce composé avait *F* = 168° (recristallisation dans la méthyléthylcétone); IR:  $\nu$  (C=N) 1620 cm<sup>-1</sup>; RMN  $\delta$  (deutériorchloroforme): 3,9 (OCH<sub>3</sub>), 7 (m., H<sub>3'</sub>), 6,5 (m., H<sub>4'</sub>), 7,6 (m., H<sub>5'</sub>), 7,8 (d., H<sub>4</sub>), 6,9 (d., H<sub>5</sub>); Spectre de masse: pic moléculaire correspondant à C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>3</sub>: on isole aussi l'isomère *Z* de l'oxime **4**, *F* = 200° et l'isomère *E*, *F* = 223°.

Anal. Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>3</sub>: C, 57,73; H, 3,62; N, 5,61; Cl, 14,19. Trouvé: C, 57,97; H, 3,75; N, 5,54; Cl, 14,29.

#### III. Thiényl-2 (dichloro-2,3 méthoxy-4)phényl *O*-(diéthylamino-éthyl) cétone oxime (chlorhydrate) (**1**).

On maintient plusieurs jours, sous agitation, 10 g de thiényl-2 (dichloro-2,3 méthoxy-4)phényl cétone oxime, 4,83 g de carbonate de potassium et 9,5 g de (chloro-2)éthyl diéthylamine dans 50 ml de benzène; l'éther d'oxime est séparé du produit de départ sous forme de son chlorhydrate. Ce composé contenant 40% isomère *Z* a *F* = 158° (chlorhydrate), **1 A** (isomère *Z* pur) *F* = 185° (chlorhydrate) (obtenu par substitution du composé **3 A** pur); RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): **1 A** 3,9 (s, OCH<sub>3</sub>), 1,2 (t, CH<sub>3</sub>), 3 à 3,5 (2 m., CH<sub>2</sub>-NCH<sub>2</sub>), 4,65 (OCH<sub>2</sub>), 7,9 (H<sub>3'</sub>), 7,1 (H<sub>4'</sub>), 6,9 (H<sub>5'</sub>), 7,1 (H<sub>5</sub>), 7,3 (H<sub>6</sub>); **1 B** 3,95 (OCH<sub>3</sub>), 1,1 (CH<sub>3</sub>), 2,8 à

3,6 (m., CH<sub>2</sub>-NCH<sub>2</sub>) 4,8 (OCH<sub>2</sub>), 7,65 (H<sub>3</sub>'), 7 (H<sub>4</sub>'), 6,8 (H<sub>5</sub>'), 7,3 (H<sub>5</sub> + H<sub>6</sub> coalescence).

IV. Furyl-2 (dichloro-2,3 méthoxy-4)phényl *O*-(diéthylamino-éthyl) cétone oxime (chlorhydrate) (**2**).

Le composé **2**, préparé comme le composé **1**, a les caractéristiques suivants: **2 A** (isomère *Z* pur) F = 146-148° (chlorhydrate), **2 B** (isomère *E* pur) F = 175° (chlorhydrate); RMN  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): **2 A** 3,85 (OCH<sub>3</sub>), 1,1 (t, CH<sub>3</sub>), 2,9 à 3,5 (m., CH<sub>2</sub>-NCH<sub>2</sub>), 4,6 (OCH<sub>2</sub>), 7,45 (H<sub>3</sub>'), 6,6 (H<sub>4</sub>'), 7,65 (H<sub>5</sub>'), 7,1 (H<sub>5</sub>), 7,4 (H<sub>6</sub>); **2 B** 3,95 (OCH<sub>3</sub>), 1,2 (t, CH<sub>3</sub>), 2,8 à 3,4 (m., CH<sub>2</sub>-NCH<sub>2</sub>), 4,5 (OCH<sub>2</sub>), 6,4 (H<sub>3</sub>'), 6,55 (H<sub>4</sub>'), 7,8 (H<sub>5</sub>'), 7,25 (H<sub>5</sub> + H<sub>6</sub> coalescence).

Remerciements.

Nous remercions Madame Combrisson de sa collaboration au travail RMN effectué.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) W. D. Phillips, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **70**, 817 (1958).
- (2) E. Lustig, *J. Phys. Chem.*, **65**, 491 (1961).
- (3) G. G. Kleinspehn, J. A. Jung et S. A. Studniarz, *J. Org. Chem.*, **32**, 460 (1967).
- (4) G. J. Karabatsos et R. A. Taller, *Tetrahedron*, **24**, 3347 (1968).
- (5) K. D. Berlin et S. Rengaraju, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**,

641 (1971).

- (6) Z. W. Wolkowski, *Tetrahedron Letters*, **12**, 825 (1971).
- (7) R. Durant, P. Genst et C. Moreau, *Org. Magn. Reson.*, **73** (1974).
- (8) M. L. Martin, C. Andrieu et G. J. Martin, *Bull. Soc. Chim. France*, 698 (1968).
- (9a) F. Lefevre et M. L. Martin, *Org. Magn. Reson.*, 737 (1972);
- (b) J. Reuben, "Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy," Vol. 9, Part 1, Pergamon Press, New York, N.Y., (1975).
- (10a) W. R. Cathcart et W. Meyer, *Ber.*, **25**, 1498 et 3291 (1892); (b) J. F. Bunnett, *J. Org. Chem.*, **26**, 3805 (1961).
- (11) O. List, *Ber.*, **26**, 2451 (1893).
- (12) G. Oskay, et L. Wargha, *Tetrahedron*, **2**, 140 (1958).
- (13) Ces composés font l'objet du brevet français No. 2.248.033.

#### English Summary.

The configuration of the two isomers of 2-thienyl, and 2-furyl, 2,3-dichloro-4-methoxyphenyl ketone oxime is assigned by two methods. (a) A study of the chemical shifts induced in the nmr spectra by a lanthanide shift reagent, and (b) by chemical correlation. The results are used to determine the configuration of the isomers of the corresponding diethylaminoethyl ethers.