

SULFOXYDES DE LA BIOTINE. II. ATTRIBUTION DE CONFIGURATION

Robert LETT et Andrée MARQUET

Laboratoire de Chimie organique des Hormones, Collège de France, Paris V^o

(Received in France 23 June 1971; received in UK for publication 25 June 1971)

La détermination de la configuration de sulfoxydes, d'après leur spectre de R M N, a fait l'objet, récemment, de nombreuses publications. L'analyse des nouvelles données permet de mieux discerner, parmi tous les arguments utilisés, ceux qui présentent une validité suffisante. Trois d'entre eux s'avèrent utilisables dans tous les cas décrits où la configuration a été démontrée par une autre méthode[†]

1) L'effet *syn*-axial:

un proton en β d'un sulfoxyde est fortement déblindé s'il se trouve en position 1,3 diaxiale par rapport à la liaison S+O (1 à 5). On ne peut utiliser ce critère que si les deux liaisons se trouvent effectivement en position 1,3 diaxiale (7) et donc si l'on connaît la conformation de la molécule.

2) La valeur de la constante de couplage J_{gem} des protons en α du sulfoxyde:

elle est plus faible en valeur absolue si la paire d'électrons libres à une orientation axiale (3,4,8) ce qui est en bon accord avec ce que l'on observe dans le cas d'autres hétérocycles (9,10).

3) Les effets de solvant du benzène:

le modèle de complexe de collision proposé par LEDAAL (12) rend bien compte (sauf dans les cas d'empêchement stérique très important (1b)) des effets de solvant observés; ils ont été souvent employés comme preuve de configuration (1,2,5,13).

Ce sont ces trois critères que nous avons utilisés pour attribuer une configuration aux sulfoxydes I à IV (Les isomères prépondérants obtenus par oxy-

† D'autres critères fréquemment employés se trouvent mis en défaut dans certains cas:

- les calculs de déplacement chimique des protons en appliquant la formule de Mc Connell, en supposant pour la liaison S+O une anisotropie de type acétylénique, ne rendent pas compte de certaines valeurs (1a).

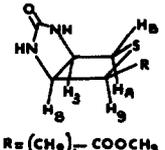
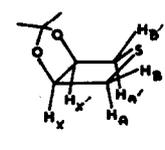
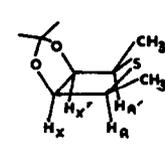
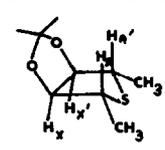
- la différence de déplacement chimique des protons d'un méthylène en α d'un sulfoxyde (plus élevée si le doublet est axial (3,8,11) est en fait très sensible au solvant et à la structure de la molécule. Des exceptions ont été rencontrées (3,4).

- l'analogie de déplacement chimique pour un proton en β dans la sulfone et le sulfoxyde qui a l'oxygène *cis* par rapport à ce proton n'est pas non plus un fait général (6).

dation des sulfures sont désignés par A), en raisonnant sur une conformation enveloppe du cycle thiophanique, conformation qui apparaît nettement privilégiée (14).

Dans le Tableau I, sont rassemblées les principales caractéristiques des spectres de R M N de ces composés.

T A B L E A U I †

		$\delta H\beta(X)$		$\delta H\alpha(A)$		$\delta H\alpha(B)$	$^2J_{AB}$	
		3	8	A	9			
		I	4,45	4,25	2,90	3,16	2,66	-12,5
		l-SO IB	4,86	4,71	2,97	2,85	3,41	-15,0
		d-SO IA	4,72	4,60	3,07	3,13	3,50	-13,0
		II	4,79		2,81		2,83	-12,5
		IIB	5,15		2,70		3,45	-15,0
		IIA	5,10		2,92		3,40	-13,5
		III	4,48		3,19			
		IIIB	4,87		2,60			
		IIIA	4,63		2,79			
		IV	4,28		3,32			
		IVA	4,74		3,01			
		IVB	4,19		3,15			

† Les déplacements chimiques δ , mesurés dans $CDCl_3$ (sauf pour I, I_A, I_B, où ils ont été mesurés dans CD_3OD , I_B étant insoluble dans $CDCl_3$) par rapport au TMS ($\delta_{TMS} = 0,0$) sont exprimés en ppm; les constantes de couplage en Hz.

Discussion

Cas de I_A et I_B -

On peut ici utiliser le critère de la constante de couplage J_{gem} pour les protons H_A et H_B (13 cps pour le (d) sulfoxyde et 15 cps pour le (l) et attribuer la structure I_A au (d) sulfoxyde.

Cas de II_A et II_B -

Les constantes de couplage J_{gem} des protons en α sont de 13,5 et 15,0 cps pour les deux sulfoxydes et par analogie avec l'exemple précédent, nous assignons la structure I_A à l'isomère qui a la plus petite constante de couplage.

Cas de III_A et III_B -

Dans ce cas, on ne dispose pas de la constante J_{gem} . L'examen de l'ensemble des valeurs des déplacements chimiques pour les trois séries I, II et III, montre que les différences entre les deux isomères sont faibles et il serait difficile de choisir entre les structures III_A et III_B sur ces seules données.

Comme nous l'avons souligné (14), la stéréochimie de l'oxydation ne peut être considérée comme un critère absolu de configuration. Cependant on peut penser que lors de l'oxydation de deux molécules aussi voisines que II et III existant sous la même conformation, la stéréochimie de la réaction est identique, ce qui conduit à attribuer la structure III_A au produit d'oxydation de III.

Cas de IV_A et IV_B -

Ici, les protons en β se trouvent en situation 1.3 diaxiale par rapport à la liaison S \rightarrow O dans un des sulfoxydes, pour lequel on doit observer l'effet *syn* axial. Effectivement, contrairement à ce qu'on observe dans les trois autres séries, ces protons sont beaucoup plus déblindés dans l'un des isomères. On peut donc conclure qu'il possède la structure IV_A.

Effets de solvant du benzène -

Ces effets, résumés dans le tableau II[†], sont aisément interprétables à l'aide du modèle de Ledaal (12) (solvatation d'un site polaire par l'extrémité positive du dipôle, son axe étant colinéaire avec l'axe C₆ du benzène).

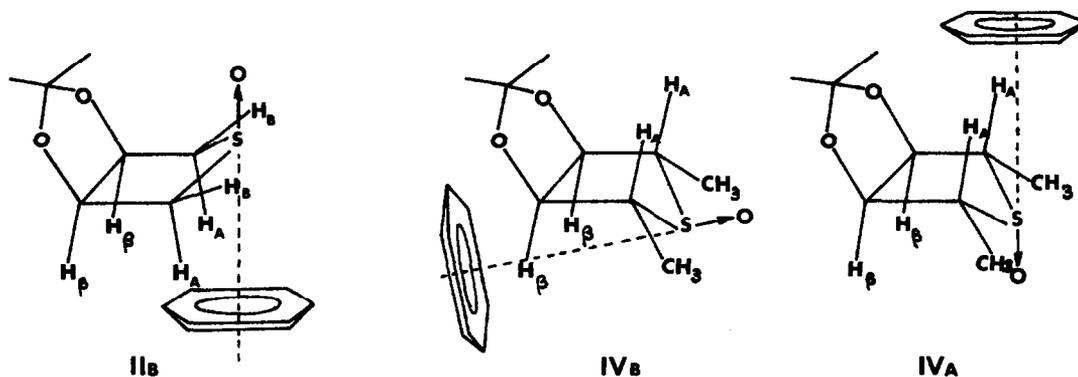
T A B L E A U II

$$\Delta = \Delta\delta(S-S\rightarrow O)C_6D_6 - \Delta\delta(S-S\rightarrow O)CDCl_3$$

Δ	H _{β}	H _A	H _B	CH _{3α}
II _B	+0,24	+0,50	+0,27	
II _A	+0,23	+0,05	+0,42	
III _B	+0,13	+0,42		+0,10
III _A	+0,25	+0,01		+0,11
IV _A	+0,05	+0,50		+0,09
IV _B	+0,41	+0,20		+0,17

On observe comme le laisse prévoir le modèle de complexe de collision (représenté ci-dessous pour quelques exemples) un fort blindage de H_A dans II_B, III_B, IV_A, de H_B dans II_A et de H _{β} dans IV_B.

† Les dérivés de la biotine sont insolubles dans le benzène.



Corrélation chimique entre III_A et IV_A.

Le sulfoxyde diol obtenu par hydrolyse acide de III_A peut être transformé, par action de la soude aqueuse en un autre sulfoxyde diol, identique au produit d'hydrolyse de IV_A (15). Toutes ces réactions ne modifiant pas la configuration du soufre, on peut conclure que celle-ci est identique dans III_A et IV_A (S+O *cis* par rapport aux protons en β).

Comme nous avons assigné leurs configurations à III_A et IV_A sur des critères différents, ce recoupement est une preuve supplémentaire de la validité de nos attributions.

La détermination, par R X, de la structure de II_A a été entreprise afin de confirmer ces configurations.

Bibliographie

1. a) R.D.G. Cooper, P.V. De Marco, J.C. Cheng et N. Jones, *J.Amer.Chem.Soc.*, 91, 1408 (1969).
- b) R.D.G. Cooper, P.V. De Marco, D.O. Spry, *J.Amer.Chem.Soc.*, 91, 1528 (1969).
2. D.H.R. Barton, F. Comer et P.G. Sammes, *J.Amer.Chem.Soc.*, 91, 1529 (1969).
3. A.B. Foster, T.D. Inch, M.H. Qadir et J.M. Webber, *Chem.Commun.*, 1086 (1968).
4. J.F. Carson, L.M. Boggs et R.E. Lundin, *J.Org.Chem.*, 35, 2594 (1970).
5. a) R. Nagarajan, B.H. Chollar et R.M. Dodson, *Chem.Commun.* 550 (1967).
- b) P.B. Sollman, R. Nagarajan et R.M. Dodson, *Chem.Commun.* 552 (1967).
6. W.O. Siegl et C.R. Johnson, *Tetrahedron*, 27, 341 (1971).
7. R. Lett et A. Marquet, *C.R.Acad.Sci. Paris*, 268, 2348 (1969).
8. J.B. Lambert et R.G. Keske, *J.Org.Chim.*, 31, 3429 (1966).
9. M. Anteunis, *Bull.Soc.chim.Belge*, 75, 413 (1966).
10. P.I. Chivers et T.A. Crabb, *Tetrahedron*, 26, 3389 (1970) et références citées
11. B.I. Hutchinson, K.K. Andersen et A.R. Katritzky, *J.Amer.Chem.Soc.*, 91, 3839 (1969).
12. T. Ledaal, *Tetrahedron Letters*, 1683 (1968).
13. W. Amann et G. Kresze, *Tetrahedron Letters*, 4909 (1968).
14. R. Lett et A. Marquet, *Tetrahedron Letters*
15. R. Lett, S. Bory, B. Moreau et A. Marquet, à paraître.