

## ANALYSE CONFORMATIONNELLE DE DERIVES DU THIOPHANE, DES SULFOXYDES ET SULFONES CORRESPONDANTS<sup>a</sup>

R. LETT et A. MARQUET

Groupe de Recherche C.N.R.S. n° 20,† Laboratoire de Chimie Organique des Hormones, Collège de France, 75231 Paris Cedex 05, France

(Received in France 15 January 1974; Received in the UK for publication 9 April 1974)

**Abstract**—The conformations of biotin **1**, cis 3,4-isopropylidenedioxythiophane **2**, its 2,5-methylated homologs, **3**, **4** and **5** and those of the corresponding sulfoxides and sulfones have been studied by NMR. Coupling constants, temperature and solvent effects show that all these compounds exist in a highly preferred conformation, the thiophane being in the envelope form with the sulphur atom out of the plane. In series **1**, **2**, **3** and **5** the arrangement is of the “boat-chair” type, in series **4** of the “crown” type, the sulphur being respectively *cis* and *trans* with respect to the other ring.

**Résumé**—Les conformations de dérivés bicycliques du thiophane (la biotine **1**, le cis isopropylidenedioxy-3,4 thiophane **2** et ses homologues méthylés en 2,5, **3**, **4** et **5**) ainsi que celles des sulfoxydes et sulfones qui en dérivent sont étudiées par RMN. L'examen des constantes de couplage et l'étude des effets de solvant et de température permettent de conclure que tous ces composés existent, à température ordinaire, sous une conformation très nettement privilégiée dans laquelle le thiophane se trouve sous forme enveloppe avec le soufre hors du plan. Dans les séries **1**, **2**, **3** et **5** l'arrangement est du type “bateau-chaise” et dans la série **4** du type “couronne” avec le soufre respectivement en *cis* et *trans* par rapport à l'autre cycle.

Le problème qui est à l'origine de ce travail est la détermination de la configuration des sulfoxydes de la biotine **1**.<sup>2</sup> Le rôle biochimique de ces composés a été souvent discuté,<sup>3</sup> sans que leur structure, **1A** ou **1B**, soit solidement établie. La RMN est la méthode la plus générale pour démontrer la configuration de sulfoxydes. D'assez nombreuses données concernant des sulfoxydes de structure certaine sont parues récemment. Par contre, quand nous avons commencé ce travail, ces données étaient rares et

nous avons été conduits, pour résoudre le problème particulier des sulfoxydes de la biotine, à étudier d'autres composés de géométrie voisine.

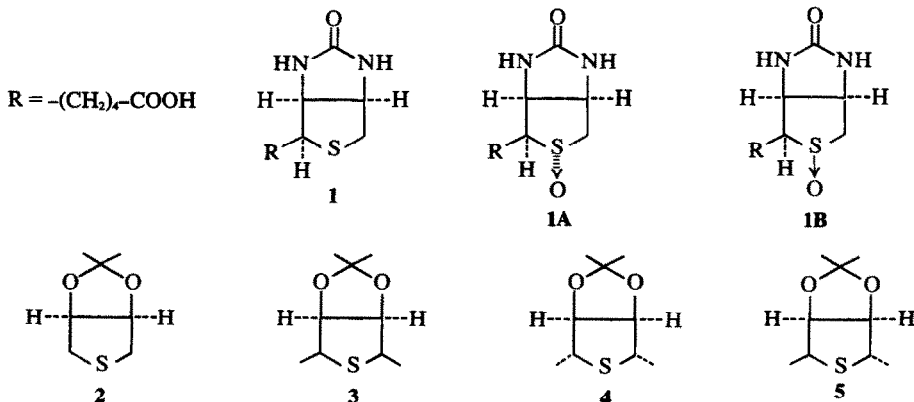
Nous avons préparé les sulfures **2**, **3**, **4** et **5** ainsi que les sulfoxydes et sulfones qui en dérivent.

Ces modèles ont été choisis parce qu'on y accède par une synthèse qui établit leur configuration, par corrélation avec des sucres. On pouvait de plus prévoir que les isomères **3**, **4** et **5** présenteraient différentes conformations du cycle thiophanique, ce qui permet de comparer les effets du groupe sulfynyle dans diverses situations.

Nos résultats seront présentés en deux parties.

<sup>a</sup>Ce travail a fait l'objet d'une note préliminaire.<sup>1</sup>

†Associé au Collège de France.



Cet article est consacré à l'analyse conformationnelle de l'ensemble des composés. Le suivant est centré sur l'examen critique des divers critères d'attribution de configuration au soufre.<sup>5</sup> Cette démarche qui était autorisée par la cohérence interne des résultats est tout à fait justifiée par des preuves de configuration indépendantes obtenues depuis l'achèvement de ce travail: structures par rayons X de deux sulfoxydes issus de **2** et **5**<sup>27,32</sup> et corrélation chimique entre les composés des séries **3**, **4** et **5**.<sup>6</sup>

Parmi les hétérocycles à cinq chaînons, dont l'analyse conformationnelle pose de manière générale un problème difficile, ce sont les dérivés du thiophane qui sont les moins étudiés, comme le soulignaient récemment Bovey et coll.<sup>7</sup>

Pour le thiophane lui-même, Pitzer et Donath ont calculé que la conformation C<sub>2</sub> devait être la plus stable.<sup>8</sup> La barrière à la pseudo-rotation a été évaluée à 2·8–3 kcal/mole.<sup>9</sup> Mais aucune étude de ce genre n'a été menée avec des dérivés substitués. Les seules structures établies par RX sont, à notre connaissance, celles de dérivés de la biotine **1** où le thiophane est dans une conformation enveloppe\*<sup>10</sup> (Fig 1).

\*Dans le complexe thiophane–brome, dont la structure a été aussi établie par RX, le cycle apparaît plan, ce que les auteurs interprètent par la superposition de 2 formes C<sub>2</sub>.<sup>11</sup>

†Pour le cis bicyclo[3.3.0]octane, les seules déformations envisagées sont le basculement des méthylènes en β de la jonction.<sup>13,14</sup>

Il était donc intéressant d'examiner les sulfures **1** à **5** et leurs dérivés. L'étude de ces systèmes est simplifiée par le fait qu'il s'agit de composés bicycliques du type cis bicyclo[3.3.0]octane pour lesquels on prévoit une mobilité conformationnelle moindre que dans les composés monocycliques,<sup>12</sup> ce que nous avons effectivement vérifié.†

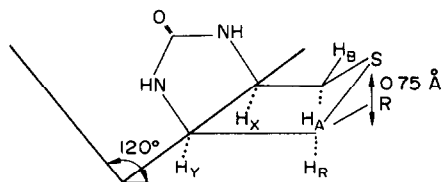


Fig. 1.

## RESULTATS

Dans ce mémoire consacré à l'analyse conformationnelle, nous avons utilisé essentiellement les constantes de couplage.


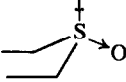
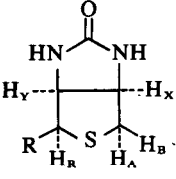
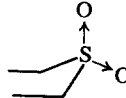
Nous avons reporté en annexe, tous les commentaires sur l'identification des protons, la méthode d'analyse des spectres et la précision des constantes de couplage.

Les autres données, déplacements chimiques, effets de solvant, que l'on trouvera dans l'article suivant<sup>5</sup> confirment les conclusions auxquelles nous aboutissons ici.

### Série de la biotine **1**

L'analyse du spectre de RMN de la biotine a déjà été faite (à 60 MHz, dans D<sub>2</sub>O/DCI et D<sub>2</sub>O/NaOD).<sup>15</sup>

Tableau 1. Valeurs des couplages dans la biotine et ses dérivés.\*

D <sub>2</sub> O/NaOD 0·3N	<sup>3</sup> J <sub>XV</sub>	<sup>3</sup> J <sub>YR</sub>	<sup>3</sup> J <sub>BX</sub>	<sup>3</sup> J <sub>AX</sub>	<sup>2</sup> J <sub>AB</sub>
	8-9	4-5	0-1	4-5	12·5
<b>1</b>					
	8-9	5	1-2	5-6	13-13·5
<b>1A</b>					
	8-9	5	0-1	5-6	15
<b>1B</b>					
	8-9				14-15
<b>1C</b>					

R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-COONa

\*Sur les spectres des esters méthyliques, enregistrés dans CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD et DMSO-d<sub>6</sub>, les couplages observés sont très voisins

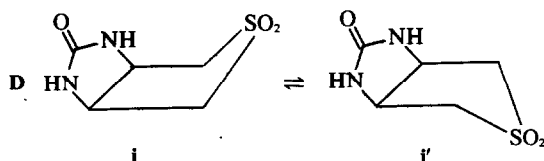
Nous avons tracé les spectres de la biotine et de ses dérivés **1A**, **1B**, **1C**, à 100 MHz, dans divers solvants. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 1.

Nos résultats pour la biotine **1** sont en bon accord avec ceux de Glasel. Les sulfoxydes et la sulfone présentent des spectres très semblables. Pour les quatre composés, l'un des couplages  $^3J_{H\alpha H\beta}$  est toujours faible. Ceci est tout-à-fait compatible avec une conformation du cycle thiophanique identique ou voisine de celle qui a été déterminée pour la biotine à l'état cristallin<sup>10</sup> (Fig 1), c'est-à-dire l'enveloppe dans laquelle la chaîne valérique est équatoriale.

C'est la seule conformation dans laquelle on ait un angle dièdre  $H_\alpha C_\alpha C_\beta H_\beta$  voisin de  $90^\circ$  et c'est sur cette base que nous avons attribué les protons. L'identité des couplages  $^3J_{AX}$  et  $^3J_{YR}$  ( $\sim 5$  Hz) est également en accord avec cette structure.

La conformation de la biotine en solution est donc voisine de ce qu'elle est dans le cristal et celles de ses dérivés, sulfoxydes et sulfone, qui présentent des constantes vicinales très proches, doivent être très semblables.

Ellis et Sammes ont synthétisé la sulfone **D** et supposé pour ce composé l'équilibre conformationnel indiqué à cause de l'équivalence des protons en  $\alpha$ .<sup>42</sup>



Grâce à l'amabilité du Dr. Sammes, nous avons pu réenregistrer les spectres de **D** dans CF<sub>3</sub>COOH et dans un mélange CF<sub>3</sub>COOH-benzène où les protons en  $\alpha$  sont suffisamment différenciés. Là encore, un des protons en  $\alpha$  n'est pas couplé avec les H $\beta$ . La sulfone **D** existe donc bien sous la même conformation que la biotine, c'est-à-dire **i**.

### Séries 2 et 3

Dans les quatre composés **2** à **2c**, le couplage  $^3J_{BX}$  est compris entre 0 et 1 Hz. Ceci nous permet de conclure, comme dans le cas de la biotine,\* à

Tableau 2. Comparaison des couplages des acétonides de la série **2** et des diols correspondants<sup>a</sup>

DMSO-d <sub>6</sub>	HO		OH		HO		OH		HO		OH	
	H <sub>X</sub>	H <sub>X'</sub>	H <sub>X</sub>	H <sub>X'</sub>	H <sub>X</sub>	H <sub>X'</sub>	H <sub>X</sub>	H <sub>X'</sub>	H <sub>X</sub>	H <sub>X'</sub>	H <sub>X</sub>	H <sub>X'</sub>
	H <sub>B</sub>		H <sub>B'</sub>		H <sub>B</sub>		H <sub>B'</sub>		H <sub>B</sub>		H <sub>B'</sub>	
	H <sub>A</sub>		H <sub>A'</sub>		H <sub>A</sub>		H <sub>A'</sub>		H <sub>A</sub>		H <sub>A'</sub>	
$^2J_{AB}$ <sup>b</sup>	10.0 (12.5)		13.5 (13.5)		13.0 (15.0)		12.75 (14.5)					
$^3J_{AX}$	5.2 (3.8)		5.5 (4.9)		5.7 (5.3)		6.0					
$^3J_{BX}$	5.2 (0-1)		5.5 (0-1)		5.7 (0-1)		6.0					

\*Les valeurs entre parenthèses sont relatives aux acétonides.

<sup>b</sup>Pour les acétonides **2-2c**,  $^2J_{AB}$  ne varie pas dans les autres solvants utilisés.<sup>5</sup>

\*Il est admis que la courbe de Karplus est qualitativement satisfaisante et on observe toujours une constante vicinale  $^3J$  nulle ou faiblement positive lorsque l'angle dièdre est voisin de  $90^\circ$ .<sup>16,17</sup> La possibilité d'observer des constantes  $^3J_{H-H}$  négatives a été discutée.<sup>18,19</sup> Mais, ceci est contesté par Jackman et Sternhell qui font remarquer que ces valeurs négatives sont toujours faibles (0-1.5 Hz) et qu'elles ont été déterminées dans des systèmes mobiles par une méthode indirecte qui les entache d'incertitude.<sup>20</sup> Il nous semble donc légitime d'admettre que le couplage  $^3J_{BX}$  nul ou faible observé ne résulte pas d'une moyenne pondérée due à un équilibre conformationnel, avec une participation significative de valeurs négatives, et qu'il traduit bien l'existence d'un angle dièdre  $H_B C_\alpha C_\beta H_X$  proche de  $90^\circ$ .

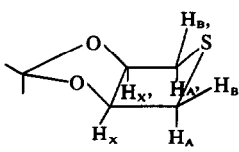
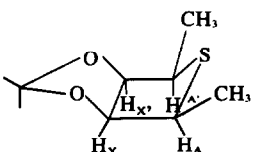
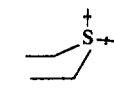
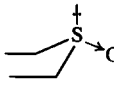
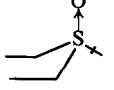
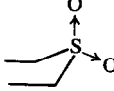
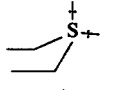
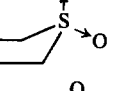
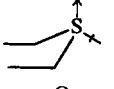
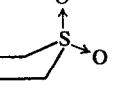
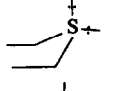
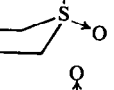
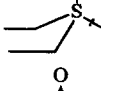
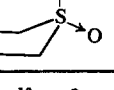
†L'angle dièdre  $H_B C_\alpha C_\beta H_X$  peut varier autour de  $90^\circ$  selon la déformation de l'enveloppe par rapport au plan des quatre carbones. La faible augmentation de  $^3J_{AX}$  et  $^3J_{BX}$  que l'on note quand on passe du sulfure aux sulfoxydes et à la sulfone peut être due à une légère variation de la conformation du cycle thiophanique, mais également à des variations d'effet inductif et d'orientation des doublets libres.

l'existence d'une conformation privilégiée du thiophane qui est l'enveloppe, représentée dans le Tableau 3.†

L'examen des autres constantes de couplage rassemblées dans les Tableaux 2 et 3 confirme l'existence d'une conformation privilégiée: les couplages  $^3J_{AX}$  (cis) et  $^3J_{BX}$  (trans) sont toujours très différents alors que, dans le cas où il y a pseudorotation, on observe que  $^3J_{cis}$  et  $^3J_{trans}$  (valeurs moyennes) sont toujours du même ordre de grandeur.<sup>21</sup>

La valeur de  $^2J_{AB}$  pour les protons en  $\alpha$  de l'hétéroatome est également une indication de la planéité moyenne des hétérocycles pentagonaux. En effet, si le cycle s'approche statistiquement de la planéité, ce qui implique un éclipsage des doublets libres de l'hétéroatome avec les liaisons C-H adjacentes,  $^2J_{AB}$  devient plus positif, c'est-à-dire plus faible en valeur absolue.<sup>22</sup> Dans les diols dont dérivent les acétonides de la série **2**, a priori plus mobiles, on constate effectivement que  $^3J_{AX}$  est du même ordre de grandeur que  $^3J_{BX}$ ; d'autre part, pour

Tableau 3. Comparaison des couplages des séries 2 et 3\*

	 2			 3					
	CDCl <sub>3</sub>	CD <sub>3</sub> OD	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	CCl <sub>4</sub>	CDCl <sub>3</sub>	CD <sub>3</sub> OD	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>	
<sup>3</sup> J <sub>AX</sub>			3.8	4.0	3.95	3.6	3.8		
	 A	4.9	4.8	4.35	4.3	4.6	4.0	4.6	
	 B	5.2	5.45		5.3	5.4	5.1	5.3	5.2
	 C				6.0	5.75		5.7	5.65
<sup>3</sup> J <sub>XX</sub>			5.5	5.5	5.5	5.4	5.6		
	 A	5.9	5.8	6.5	6.2	6.0	6.2	6.2	
	 B	5.7	6.0		6.1	5.5	5.8	5.8	5.9
	 C				7.6	7.4		7.4	7.5
<sup>4</sup> J <sub>AX</sub>			0.0	-0.3	-0.25	0.0	-0.1		
	 A	0.0	+0.1	+0.45	+0.4	+0.1	+0.5	+0.2	
	 B	-0.3	-0.15		-0.3	-0.7	-0.3	-0.6	-0.3
	 C				-0.2	-0.25		-0.3	-0.15

\*La sulfone 2c est trop peu soluble dans le benzène pour que les couplages puissent être obtenus avec une précision suffisante. Dans les autres cas où les valeurs ne sont pas données, le  $\Delta\nu_{H_z}$  n'est pas suffisant pour que la double irradiation ait un sens.

trois de ces diols  $^2J_{AB}$  est plus positif que pour les composés bicycliques correspondants (Tableau 2).

Les valeurs des couplages pour la série 3 sont rassemblées dans le Tableau 3. En les comparant avec celles de leurs homologues de la série 2, on peut conclure à une analogie de conformations. Les couplages  $^3J_{AX}$  d'une part,  $^3J_{XX'}$  d'autre part, ont des valeurs très voisines dans plusieurs solvants pour les sulfures et les sulfoxydes de même configuration.\*

On constate également que la différence des déplacements chimiques des protons en  $\beta$  pour les composés homologues des séries 2 et 3,  $\Delta\delta_{H\beta} = \delta_{H\beta_2} - \delta_{H\beta_1}$ , est sensiblement constante (Tableau 4).†‡

Tableau 4. Comparaison des déplacements chimiques des protons en  $\beta$  dans les séries 2 et 3

$\Delta\delta_{H\beta}$	$CCl_4$	$CDCl_3$	$CD_3OD$	$DMSO-d_6$
sulfures	+0.28	+0.31	+0.31	+0.31
SO(A)	+0.50	+0.47	+0.37	+0.34
SO(B)	+0.24	+0.28	+0.28	+0.27
sulfones		+0.23	+0.22	+0.25

L'incertitude maximale sur  $\Delta\delta_{H\beta}$  est de  $\pm 0.04$  ppm.

On peut donc conclure que la conformation privilégiée des composés de la série 3 est l'enveloppe représentée dans le Tableau 3, dans laquelle les méthyles sont équatoriaux.

**Mobilité conformationnelle des séries 2 et 3.** L'existence d'une conformation nettement prédominante est confirmée par l'examen des effets de la température et de la polarité du solvant.

Nous avons surtout étudié les dérivés 2 à 2C, non substitués en  $\alpha$ , que l'on pouvait considérer a priori comme plus mobiles que leurs homologues de la série 3. Les spectres des quatre composés 2 à 2C ont été enregistrés dans le chloroforme de  $-60^\circ$  à  $+30^\circ$ , celui de 2A dans la pyridine de  $-10^\circ$  à  $+100^\circ$  et celui de 2C dans le DMSO de  $+30^\circ$  à  $+100^\circ$ . Dans aucun cas, nous n'avons observé de variation de la structure fine des spectres.

\*L'effet du méthyle sur le couplage  $^3J_{AX}$  doit être faible. L'effet maximum, exercé par un méthyle équatorial sur le couplage  $^3J_{AB}$ , dans un cyclohexane, est de  $-1.3$  Hz.<sup>23</sup> Dans des dioxannes-1,3 anachomériques, ce même effet n'est que de  $-0.3$ ,  $-0.4$  Hz.<sup>24</sup>

†Le  $\Delta\delta$  est systématiquement, pour les sulfoxydes A, un peu plus fort, pour les sulfones un peu plus faible que celui qu'on observe pour les sulfures et les sulfoxydes B. Il se peut que ceci traduise un léger changement de conformation.

‡Le  $\Delta\delta_{H\beta}$  doit correspondre à la comparaison des effets à longue distance des liaisons  $C_\alpha-CH_3$  et  $C_\alpha-H_\beta$ . On observe un blindage des protons en  $\beta$  de l'ordre de  $+0.3$  ppm, ce qui est en bon accord avec l'influence moyenne exercée par un méthyle sur un proton situé sur le carbone voisin.<sup>25</sup>

Dans la série 3, nous avons étudié un seul composé 3A, dans le chloroforme, de  $-60^\circ$  à  $+30^\circ$ . On ne voit également aucune variation des couplages.

Cette absence d'effet de température pourrait aussi signifier que, même en refroidissant, on se trouve toujours en présence d'un équilibre rapide entre conformères et que les énergies des différentes conformations sont suffisamment proches pour que leurs populations relatives ne soient pas sensiblement modifiées. Nous pensons pouvoir rejeter cette hypothèse. En effet, avec les composés trans 5, 5A et 5B, on constate une variation régulière des divers couplages avec la température. Bovey et coll.<sup>7</sup> ont également observé cette variation régulière des couplages entre  $-90^\circ$  et la température ordinaire avec des oxathiolanes-1,3 pour lesquels ils concluent à l'existence d'une pseudorotation. Or, d'après l'examen des interactions stériques, il n'y a aucune raison pour qu'on ait des conformères d'énergies plus voisines dans les séries 2 et 3 que dans ces deux derniers cas.

Il est connu que pour un composé polaire conformationnellement mobile, la position de l'équilibre et par conséquent les couplages sont fonction de la nature du solvant.<sup>26</sup> Or, pour tous les composés des séries 2 et 3, les constantes de couplage sont les mêmes, aux incertitudes de mesure près, dans des solvants de polarités très différentes:  $CCl_4$ ,  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ ,  $C_6D_6$ ,  $DMSO-d_6$  (Tableau 3).

L'ensemble des données de RMN permet donc de conclure que dans tous les composés des séries 2 et 3, c'est le même "conformère" qui est prépondérant, l'enveloppe à pointe soufre représentée dans le Tableau 3 et éventuellement les deux demi-chaises voisines dans le cycle de pseudo-rotation. Les résultats sont suffisamment clairs pour que nous ne discutons pas en détail le circuit de pseudo-rotation que pouvaient a priori subir ces composés. Soulignons que dans la série 3, diméthylée en  $\alpha'$ , la conclusion à laquelle on aboutit est celle qui était suggérée par l'examen des modèles. Elle était beaucoup moins prévisible pour la série 2.

Les premiers éléments de la structure par RX du sulfoxyde 2A, communiqués par Stora<sup>27</sup> confirment nos conclusions: ce composé cristallise dans le groupe spatial  $A 2/m$ , avec 4 molécules par maille, ce qui implique un plan de symétrie vrai dans la molécule. Bien que la structure ne soit qu'au stade d'un facteur d'accord  $R = 0.35$ , l'ébauche grossière obtenue indique que, dans le cristal, les cycles

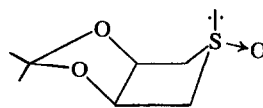


Fig. 2.

thiophanique et dioxolannique se trouvent sous les conformations enveloppes représentées sur la Fig 2.\*

**Composés de la série 4.** Ces composés, isomères au niveau des méthyles de ceux de la série 3, existent sous une conformation différente, ce qui était prévisible. Cette différence apparaît par exemple clairement si l'on examine les déplacements chimiques des protons en  $\beta$ . Nous venons de voir qu'en comparant les composés homologues des séries 2 et 3 on trouve pour  $\Delta\delta H_\beta = \delta H_{\beta_2} - \delta H_{\beta_1}$  une valeur sensiblement constante. Par contre, si on compare les séries 2 et 4, les valeurs  $\Delta\delta H_\beta = \delta H_{\beta_2} - \delta H_{\beta_4}$  se dispersent totalement (+0.34 à +1.00 ppm).

Les constantes de couplage du sulfure 4 et de ses dérivés (Tableau 5) sont également différentes de celles qu'on observe dans les autres séries.

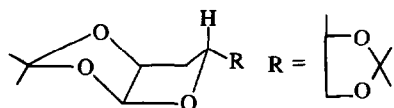
La mobilité conformationnelle de ces composés est également très faible: on n'observe aucune variation des couplages sur les spectres de 4 et 4A enregistrés dans  $CDCl_3$  de  $-70^\circ$  à  $+30^\circ$ . Si l'on examine l'influence du solvant, on constate que  $^3J_{XX'}$  est constant à la précision des mesures. Il en est de même pour  $J_{AX}$  dans 4 et 4A. (La variation de  $J_{AX}$  est à la limite de l'incertitude expérimentale pour 4B et 4C. Il est possible que ceci traduise un puits de potentiel un peu plus large pour ces composés).

Si on peut conclure à l'existence d'un "conformère" prédominant, il est plus difficile de déterminer lequel à partir des valeurs des couplages car il faut ici faire une utilisation quantitative de la relation de Karplus.

On aurait pu considérer, en première approximation, que les coefficients A et A' de la relation de Karplus simplifiée (i) sont les mêmes dans les composés homologues

$$\left. \begin{aligned} J &= A \cos^2 \varphi & 0 < \varphi < 90^\circ \\ J &= A' \cos^2 \varphi & 90^\circ < \varphi < 180^\circ \end{aligned} \right\} \quad (i)$$

\*La même conformation a été trouvée pour un dérivé de sucre de structure assez semblable.<sup>28</sup>



†Les principes de cette analyse ont été très bien exposés par divers auteurs.<sup>6,30,31</sup> Nous ne considérons que la moitié du cycle, l'autre étant antipode de celle-ci.

‡Etant donné la rareté de ces produits et le mauvais rendement de la transcétalisation,<sup>4</sup> celle-ci n'a pas toujours pu être réalisée.

§Cette précision n'a pas été atteinte dans les autres séries où nous n'avons pas fait ce travail systématique (voir annexe).

¶Pour les trois composés et dans tous les solvants, l'abaissement de température provoque une variation monotone vers les champs faibles des déplacements chimiques des divers protons.

2, 3 et 4 et les déterminer à partir des couplages observés dans les séries 2 et 3, mais seul A peut être atteint à partir de ces données et non A'. Or dans les conformations que l'on peut raisonnablement retenir pour la série 4, l'angle dièdre  $H_\alpha C_\alpha C_\beta H_\beta$  doit être supérieur à  $90^\circ$ . Il n'est également pas possible de supposer une valeur donnée pour le rapport  $A/A'$ , étant donné l'effet d'orientation des liaisons polaires sur les couplages, effet qui peut ne pas être négligeable.<sup>29</sup>

Nous avons représenté sur la Fig 3 les diverses conformations symétriques du cycle de pseudorotation.† 11 et 10 peuvent être exclues, en raison des interactions  $CH_3-CH_3$ . Celles qui paraissent les plus favorisées sont l'enveloppe 1 dans laquelle les méthyles sont équatoriaux et la demi-chaise voisine 2. L'enveloppe 3 avec deux éclipsages, C-H/C-O et C-H/C-CH<sub>3</sub>, pourrait restreindre la pseudorotation. Les couplages observés sont qualitativement compatibles avec l'existence de ce "conformère" qui est confirmée par plusieurs résultats expérimentaux discutés dans l'article suivant: "effet syn-axial" de la liaison S→O sur les hydrogènes de jonction dans 4A, effets de solvant du benzène, déplacements chimiques induits par Eu (dpm)<sub>3</sub>.<sup>5</sup>

**Composés de la série 5.** Dans cette série, certains spectres ont été tracés non pas sur les acétonides mais sur les dérivés cyclohexylidènes correspondants,‡ mais nous avons vérifié dans plusieurs cas (3 à 3C, 4 à 4B, 5A) que les couplages sont très voisins pour les deux cétales du même diol.

Tous les résultats indiqués dans les Tableaux 6, 7 et 8 correspondent à des spectres analysables au premier ordre.

Les deux couplages  $^3J_{AM}$  et  $^3J_{PX}$  sont très différents. Les variations des couplages vicinaux avec le solvant sont du même ordre de grandeur que dans la série 4 pour  $^3J_{AM}$  et  $^3J_{MP}$ ; elles apparaissent plus nettement sur la constante  $^3J_{PX}$  (Tableau 6). Cette variation du couplage faible  $^3J_{PX}$ , que nous jugeons significative d'après la précision de nos mesures dans cette série,§ est en accord avec ce que nous observons par effet de température. L'étude a été menée de manière systématique dans la pyridine-d<sub>5</sub> de  $-30^\circ$  à  $+100^\circ$  (Tableau 7) ainsi que dans  $CDCl_3$  pour le sulfure 5 et  $CD_3OD$  pour le sulfoxyde 5A (Tableau 8).

C'est toujours le couplage faible  $^3J_{PX}$  qui est le plus influencé, mais on voit également des variations monotones faibles des autres couplages qui doivent traduire une variation des populations de diverses conformations. C'est ce qu'ont constaté Bovey et coll dans le cas de l'éthyl-2 oxathiolane-1,3.<sup>7¶</sup>

Dans le cas du sulfure 5, on n'observe plus de variation entre  $-20^\circ$  et  $-30^\circ$ . Il est probable que ce composé est alors figé dans une zone conformationnelle correspondant à  $^3J_{PX}$  faible. (Les spectres de 5A et 5B n'ont pu être enregistrés à des températures inférieures à  $-20^\circ$  pour des raisons

Tableau 5. Constantes de couplage dans les composés de la série 4<sup>a</sup>

		CCl <sub>4</sub>	CDCl <sub>3</sub>	CD <sub>3</sub> OD	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>	
<sup>3</sup> J <sub>AX</sub>		4	5.8	5.6	5.5	5.65	5.1
		4A	6.6	6.55	6.8	6.3	6.4
		4B	<sup>b</sup>	6.85	6.35	7.4	6.5
		4C	7.15	6.65	6.55	6.7	6.5
<sup>3</sup> J <sub>XX'</sub>		4	6.9	6.6	6.8	6.4	6.5
		4A	6.7	6.2	6.1	6.4	6.5
		4B	<sup>b</sup>	6.7	6.4	6.7	6.6
		4C	6.9	6.7	6.7	7.0	6.8
<sup>4</sup> J <sub>AX'</sub>		4	-0.5	-0.6	-0.6	-0.65	-0.5
		4A	-0.7	-0.75	-0.7	-0.7	-0.5
		4B	<sup>b</sup>	-0.55	-0.55	-0.65	-0.6
		4C	-0.3	-0.65	-0.75	-0.6	-0.6

<sup>a</sup>Dans tous les cas, J<sub>AA'</sub> = 0.0 Hz.<sup>b</sup>4B est trop peu soluble dans CCl<sub>4</sub> pour que les couplages puissent être mesurés avec une précision suffisante, même en utilisant un accumulateur de spectres.

de solubilité). On peut également remarquer que c'est le sulfoxyde 5A qui présente la plus grande variation des couplages et qui apparaît donc le plus mobile.

La donnée expérimentale essentielle pour discu-

ter les conformations est l'existence du faible couplage trans <sup>3</sup>J<sub>PX</sub>. Si l'on regarde quelles sont les conformations compatibles avec cette valeur, c'est-à-dire celles où l'angle dièdre H<sub>F</sub>C<sub>β</sub>C<sub>α</sub>H<sub>X</sub> est voisin de 90°, on voit (Fig 4) qu'il s'agit de celles qui sont

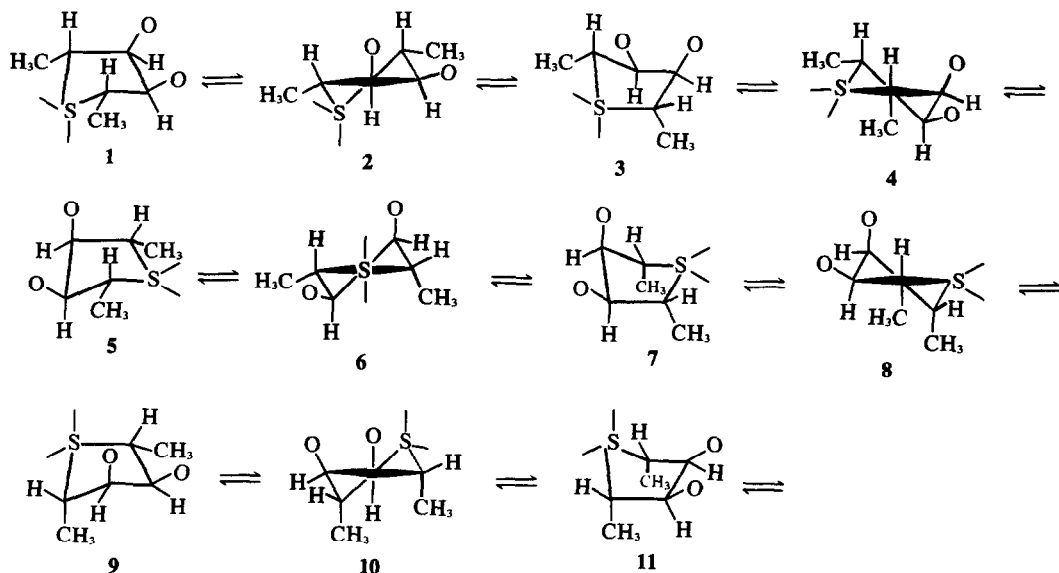


Fig 3.

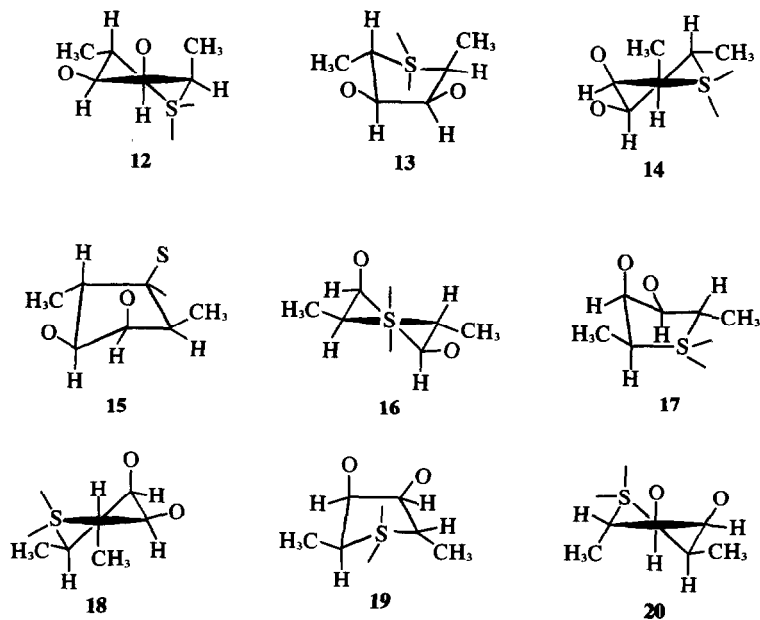


Fig 4.

comprises entre 20 et 7 (20 → 1 → 7). En fait, seules 20 et 1 apparaissent raisonnables à l'examen des modèles. Dans toutes celles qui suivent, on a de fortes interactions entre le cycle dioxolanne et le méthyle en  $\alpha$  situé en cis (interaction 1-2 C-O/CH<sub>3 $\alpha$</sub>  ou interaction CH<sub>3 $\alpha$</sub> -CH<sub>3</sub> acétone). Quand on décrit l'autre partie du cycle, les conformations 20 à 13 n'apparaissent pas tellement défavorisées, mais l'angle dièdre H <sub>$\alpha$</sub> C <sub>$\alpha$</sub> C <sub>$\beta$</sub> H <sub>$\beta$</sub>  entre les deux protons trans croît progressivement

(environ 120° pour 19, 160° pour 13), ce qui implique une augmentation de  $^3J_{PX}$ . Comme on observe une valeur faible pour  $^3J_{PX}$ , il est certain que le poids de ces conformations n'est pas très important à la température ordinaire. Leur participation doit augmenter quand on élève la température comme l'indique l'augmentation sensible de  $^3J_{PX}$ . Par contre, à basse température, le "conformère" représenté par 1 et 20 doit être très largement prépondérant. Les valeurs des couplages  $^3J_{AM}$  et



Tableau 6. Constantes de couplage dans les composés de la série 5

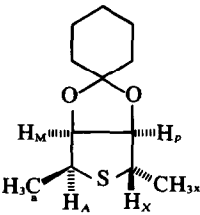
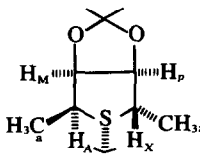
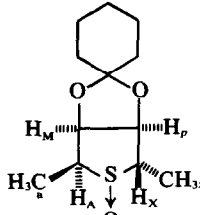
	 5					 5A					 5B				
	<sup>3</sup> J <sub>AM</sub>	<sup>3</sup> J <sub>MP</sub>	<sup>3</sup> J <sub>PX</sub>	<sup>3</sup> J <sub>RA</sub>	<sup>3</sup> J <sub>XX</sub>	<sup>3</sup> J <sub>AM</sub>	<sup>3</sup> J <sub>MP</sub>	<sup>3</sup> J <sub>PX</sub>	<sup>3</sup> J <sub>RA</sub>	<sup>3</sup> J <sub>XX</sub>	<sup>3</sup> J <sub>AM</sub>	<sup>3</sup> J <sub>MP</sub>	<sup>3</sup> J <sub>PX</sub>	<sup>3</sup> J <sub>RA</sub>	<sup>3</sup> J <sub>XX</sub>
CS <sub>2</sub>	4.63	5.68	1.67	6.74	7.38										
CDCl <sub>3</sub>	4.57	5.66	1.62	6.71	7.47	5.33	6.25	2.08	7.25	7.50	5.81	5.87	1.52	7.20	7.94
CD <sub>3</sub> OD	4.42	5.62	1.36	6.76	7.58	4.75	6.02	1.33	7.10	7.53	5.57	5.74	0.98	7.19	8.07
Py-d <sub>5</sub>	4.46	5.64	1.34	6.79	7.52	4.97	6.35	1.49	7.12	7.51	5.79	5.94	1.16	7.09	7.96

Tableau 7. Effet de température sur les couplages de 5, 5A, 5B dans la pyridine-d<sub>5</sub>

T	5					5A					5B				
	<sup>3</sup> J <sub>AM</sub>	<sup>3</sup> J <sub>MP</sub>	<sup>3</sup> J <sub>PX</sub>	<sup>3</sup> J <sub>RA</sub>	<sup>3</sup> J <sub>XX</sub>	<sup>3</sup> J <sub>AM</sub>	<sup>3</sup> J <sub>MP</sub>	<sup>3</sup> J <sub>PX</sub>	<sup>3</sup> J <sub>RA</sub>	<sup>3</sup> J <sub>XX</sub>	<sup>3</sup> J <sub>AM</sub>	<sup>3</sup> J <sub>MP</sub>	<sup>3</sup> J <sub>PX</sub>	<sup>3</sup> J <sub>RA</sub>	<sup>3</sup> J <sub>XX</sub>
100°	4.59	5.75	1.82	6.84	7.41	5.44	6.23	2.71	7.25	7.43	5.80	5.92	2.15	7.22	7.86
80°	4.64	5.66	1.61	6.84	7.44						5.82	5.94	1.75	7.26	7.83
75°						5.04	6.30	1.95	7.14	7.42					
60°	4.61	5.64	1.63	6.84	7.44						5.76	5.92	1.62	7.21	7.86
30°	4.45	5.64	1.34	6.79	7.52	4.97	6.35	1.49	7.12	7.51	5.79	5.94	1.16	7.09	7.96
0°	4.33	5.57	0.91	6.78	7.56	4.89	6.05	~1	7.02	7.55	5.63	5.80	0.88	7.15	8.05
-20°	4.10	5.56	0.63	6.81	7.57	4.87	6.16	1.24	7.19	7.58	5.77	6.03	0.69	7.09	8.06
-30°	4.15	5.63	0.67	6.81	7.64										

Tableau 8. Effet de température sur les couplages de 5 (CDCl<sub>3</sub>) et 5A (CD<sub>3</sub>OD)

T	5(CDCl <sub>3</sub> )					5A(CD <sub>3</sub> OD)				
	<sup>3</sup> J <sub>AM</sub>	<sup>3</sup> J <sub>MP</sub>	<sup>3</sup> J <sub>PX</sub>	<sup>3</sup> J <sub>RA</sub>	<sup>3</sup> J <sub>XX</sub>	<sup>3</sup> J <sub>AM</sub>	<sup>3</sup> J <sub>MP</sub>	<sup>3</sup> J <sub>PX</sub>	<sup>3</sup> J <sub>RA</sub>	<sup>3</sup> J <sub>XX</sub>
+55°	4.60	5.71	1.65	6.71	7.37					
+50°	4.75	5.55	1.70							
+30°	4.57	5.66	1.62	6.71	7.47	4.75	6.02	1.33	7.10	7.53
0°	4.32	5.56	<1	6.51	7.52	*	*	0.6-1.1	6.95	7.57
-20°						*	*	‡		
								≤1	6.95	7.59
-40°						*	*	‡		
								≤0.9	6.90	7.48

\*Spectres non analysables directement (2° ordre).

‡Valeurs calculées d'après les largeurs à mi-hauteur en bornant par la valeur maximale du couplage.

<sup>3</sup>J<sub>MP</sub> sont alors effectivement très proches de celles de <sup>3</sup>J<sub>AX</sub> et <sup>3</sup>J<sub>XX'</sub> dans les composés homologues des séries 2 et 3.

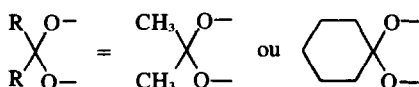
Cette conclusion est confirmée par la structure aux R.X. du sulfoxyde 5A, récemment déterminée.<sup>32</sup> Dans le cristal, la conformation du cycle thiophanique est l'enveloppe 1 possédant un méthyle axial.

#### CONCLUSION

L'étude par RMN de dérivés du thiophane diversément substitués nous a permis d'établir leur conformation privilégiée. Nous n'avons pris en considération dans ce travail que des composés bicycliques, qui sont tous du type bicyclo[3.3.0]octane, ce qui diminue

## Spectres de la Série 5

Les groupes de protons ont été identifiés par double irradiation. Deux attributions, (i) et (ii), sont possibles a priori.



Nous avons assigné les protons en supposant que le couplage  ${}^3J_{AM}$ , plus grand que  ${}^3J_{PX}$  est celui des protons en  $\alpha$  et  $\beta$  cis. En effet, on voit sur les modèles de Dreiding que pour toutes les conformations symétriques du cycle de pseudo-rotation, les angles dièdres ( $H_\alpha-C_\alpha-C_\beta-H_\beta$ ) et ( $H_\beta-C_\beta-C_\alpha-H_\alpha$ ) pour les protons cis oscillent entre  $0^\circ$  et  $30^\circ$ , alors que l'angle dièdre ( $H_\alpha-C_\alpha-C_\beta-H_\beta$ ) pour les protons trans oscille entre  $90^\circ$  et  $150^\circ$ . Dans les trois composés 5, 5A et 5B un des couplages  $H_\alpha H_\beta$  ( $J_{AM}$ ) est du même ordre de grandeur (4–6 Hz) que celui des protons en  $\beta$  ( $J_{MP} \sim 6$  Hz), alors que l'autre est toujours faible ( $\leq 1$  Hz à basse température). A et M sont donc les deux protons cis et nous écartons définitivement l'attribution (ii).

Les spectres des composés trans sont analysables au

\*Le calcul des spectres AA'XX' obtenus par double irradiation n'a un sens que si celle-ci n'affecte pas simultanément les noyaux (A,A') et (B,B'). Pour cette raison, nous avons fait la double irradiation uniquement dans le cas de spectres de type AA'MM'XX'<sup>38</sup> pour lesquels le  $\Delta\nu_{H\alpha}$  est suffisant. Dans le cas du sulfoxyde 2A, pour lequel le couplage apparent  ${}^3J_{BX}$  est plus grand que dans les autres composés de la série, le découplage complet de (B,B') demande davantage d'énergie d'irradiation. C'est dans ce cas qu'il est indispensable de vérifier qu'on a un  $\Delta\nu_{H\alpha}$  suffisant. Nous avons confirmé pour 2A la nature AA'MM'XX' du spectre sur lequel la double irradiation est faite: la structure fine (position et intensités relatives des raies) des protons en  $\alpha$  et en  $\beta$  est la même, dans  $CDCl_3$ , à 100 MHz ( $\Delta\nu_{AB} = 47.5$  Hz,  $\Delta\nu_{AX} = 216$ , 2 Hz;  $\Delta\nu_{BX} = 168.7$  Hz) et à 250 MHz.

†L'échange H/D par  $D_2O/NaOD$  permet d'obtenir le sulfoxyde 2B-d<sub>2</sub> deutérié stéréospécifiquement en position équatoriale,<sup>39</sup> le calcul de la partie XX' confirme les valeurs des couplages obtenues par le découplage des protons (B,B').

‡ $\Delta 1/2$  est la largeur de raie à mi-hauteur.

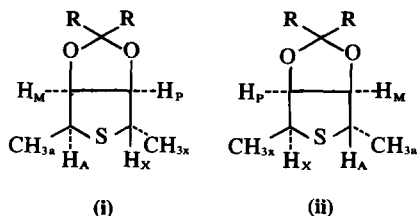
§Nous avons examiné les largeurs à mi-hauteur ( $\Delta 1/2$ ) des raies et n'avons pas constaté, pour un proton donné, de variations analogues à celles observées par Hoffman et coll.,<sup>40b</sup> variations qui seraient dues à la superposition de raies non résolues.

¶Les valeurs des couplages obtenues indépendamment à partir du spectre de chaque type de proton, par une analyse au premier ordre, sont en très bon accord entre elles; l'écart moyen observé est de  $\pm 0.05$  Hz.

¶Dans ce cas, le rapport  $J_{MP}^2/\Delta\nu_{MP}$  est de l'ordre de 3.3 à 5.7 Hz, suivant le solvant et la température.

\*\*Ces valeurs peuvent servir de paramètres d'essai pour un calcul itératif plus précis.

premier ordre dans les solvants et aux températures indiqués dans les tableaux 6 à 8. En effet, le spectre des protons du cycle thiophanique peut être considéré comme un système AMPX<sup>40c</sup> avec  $J_{AP} = J_{AX} = J_{MX} = 0$ . En fait, on



observe deux sous-spectres  $a_3AMP$  et  $MPXx_3$  dans lesquels les protons a et x sont uniquement couplés à A et X respectivement. La condition d'un couplage faible ( $J^2/\Delta\nu < \Delta 1/2$ )<sup>‡</sup> est vérifiée pour les protons A et M d'une part, P et X d'autre part. Elle l'est également pour les protons A et a d'une part, X et x d'autre part. Cette condition n'est cependant pas satisfaite en général pour les protons M et P. Ceux-ci constituent en fait un système AB de base, comme le montre la déviation par rapport au premier ordre des intensités relatives des raies. Nous ne constatons pas cependant la multiplicité des raies qui correspondraient à un spectre de type ABXR<sup>40</sup> pour les protons du noyau thiophanique. De façon plus exacte, si l'on considère le système de base des protons en  $\beta$  comme un AB, on sait que la condition de disparition des "couplages virtuels" dans un système ABX pour lequel  $J_{AX} = 0$  est que l'on ait

$$R = \left| J_{BX} - \sqrt{J_{AB}^2 + \left( \Delta\nu_{AB} + \frac{J_{BX}}{2} \right)^2} + \sqrt{J_{AB}^2 + \left( \Delta\nu_{AB} - \frac{J_{BX}}{2} \right)^2} \right| < \Delta 1/2^{41}$$

Si l'on applique ce raisonnement aux parties AMP et MPX avec  $J_{AP} = J_{MX} = J_{AX} = 0$ , les résultats confirment la validité de l'analyse au premier ordre dans le cas des composés 5 et 5B puisqu'on a toujours  $R_{AMP} < 0.35$  Hz et  $R_{MPX} < 0.1$  Hz. Il ne s'agit pas d'une simplicité apparente des spectres. La double irradiation permet de vérifier l'absence de couplages virtuels<sup>§</sup> et les valeurs des couplages ainsi obtenues sont en accord avec celles calculées par une analyse au premier ordre.¶

Dans le cas du sulfoxyde 5A, nous observons par contre l'apparition de raies supplémentaires.<sup>¶</sup> Par double irradiation, on vérifie l'existence d'un couplage  ${}^4J_{AP}$  et on ne décele pas de couplage  ${}^4J_{MX}$ .

Si l'on fait les mêmes calculs que précédemment, avec les mêmes hypothèses ( $J_{AP} = J_{MX} = J_{AX} = 0$ ), on trouve des valeurs de R de l'ordre de 1 à 1.4 Hz pour la partie AMP et 0.3 à 0.5 Hz pour la partie MPX. Ces résultats sont donc en bon accord avec les spectres observés et ceci montre que, dans les cas que nous discutons ici, on peut bien prévoir les couplages "virtuels" en séparant les parties AMP et MPX du système de spins global.

Même dans le cas limite de 5A, les valeurs nous semblent d'une précision suffisante pour la discussion qualitative des variations que nous observons. En effet, en considérant l'ensemble des valeurs obtenues à partir des spectres des divers protons, l'écart moyen est de  $\pm 0.1$  Hz alors que la variation de  ${}^3J_{PX}$  lui est toujours nettement supérieure.\*\*

*Precision des couplages*

*Composés des séries 2, 3 et 4.* Pour le calcul classique d'un spectre AA'XX',<sup>37</sup> on définit les paramètres K, L, M et N qui sont chacun des combinaisons linéaires des couplages; K, M et N sont directement mesurables sur le spectre comme distances entre deux raies. Si  $\Delta K = \Delta M = \Delta N = \delta$ , on peut calculer les incertitudes maximales

$$\Delta J_{AA'} = \Delta J_{XX'} = \delta$$

$$\Delta J_{AX} = \Delta J_{AX'} = \frac{\delta K + L + \sqrt{K^2 + L^2}}{2}$$

$$= \frac{\delta M + L + \sqrt{M^2 + L^2}}{2}$$

En admettant une incertitude de  $\pm 0.1$  Hz sur la position d'une raie, on obtient  $\Delta J_{XX'} = \Delta J_{AA'} = \pm 0.2$  Hz, et  $\Delta J_{AX} = \Delta J_{AX'} = \pm 0.35$  Hz. Nous n'avons pas assez de mesures dans ces séries pour mieux borner les incertitudes réelles sur les couplages par la méthode des moindres carrés.

*Composés de la série 5.* Les couplages sont déterminés par une analyse au premier ordre à partir du système AB de base des protons en  $\beta$ . Nous avons tracé de 6 à 10 agrandissements, pour chaque proton et à chaque température, sur la gamme 100 Hz, avec une vitesse de balayage de 0.1–0.2 Hz/s.

Si on admet une incertitude de  $\pm 0.1$  Hz sur la position d'une raie, l'incertitude maximale est de  $\pm 0.2$  Hz pour chaque couplage, cependant, avec les nombreuses mesures indépendantes dont nous disposons dans cette série, l'écart moyen observé pour chaque couplage est de  $\pm 0.05$  Hz pour 5 et 5B,  $\pm 0.1$  Hz pour 5A.