

DETERMINATION DE CONFIGURATION DE SULFOXYDES CYCLIQUES PAR RMN DISCUSSION DES DIFFERENTS CRITERES

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 NMR spectra of various sulfoxides derived from thiophane or 4-tert-butyl thiacyclohexane are discussed. The different empirical rules commonly used to establish sulfoxides configuration (J_{gem} and $\Delta\nu$ for an α -methylene group, syn-axial effect, benzene solvent shifts and Eu (dpm)₃ induced shifts) are critically examined, at the light of these experimental data. The conclusions of the NMR study agree with the structures obtained by X-ray analysis and chemical correlation.

Résumé—Les spectres de RMN de divers sulfoxydes dérivés du thiophane et du t-Bu-4 thiacyclohexane sont discutés. Les différentes règles empiriques communément utilisées pour déterminer les configurations de sulfoxydés J_{gem} et $\Delta\nu$ d'un méthylène en α , effet syn-axial, effets de solvant du benzène, déplacements induits par Eu(dpm)₃ sont examinées de manière critique à la lumière de ces données expérimentales. Les conclusions de l'étude par RMN sont en parfait accord avec les structures établies par rayons X et corrélation chimique.

De toutes les méthodes qui ont été envisagées pour démontrer les configurations de sulfoxydes, la RMN s'avère de beaucoup la plus générale.‡ Des règles ont pu être dégagées, établissant une relation entre configuration des sulfoxydes et déplacements chimiques ($\Delta\nu$ des H α , effet syn axial), couplage géminé des protons en α , effets de solvant, déplacements induits par les complexes d'euporium. Mais il s'agit essentiellement de règles empiriques et il est important de les confronter avec le maximum de données expérimentales pour examiner leur validité.

Une synthèse de données concernant divers sulfoxydes a été publiée par Fraser et coll.¹ Nous avons pour notre part, préparé d'autres séries de composés, dérivés du thiophane 1 à 5 et du tBu-4 thiacyclohexane 6 à 13. Nous disposons d'un grand nombre de résultats expérimentaux que nous nous proposons d'analyser ici.

Nous avons décrit la synthèse des sulfures 2 à 5² et les sulfoxydes ont été préparés selon des méthodes classiques. L'oxydation par le periodate de sodium conduit, avec une forte sélectivité aux

isomères A, qui sont transformés en leurs épimères B par (Et₃O⁺ BF₄⁻).³ Leurs caractéristiques sont décrites dans la partie expérimentale.

Dans l'article précédent, nous établissons les conformations privilégiées de tous ces dérivés.⁴ Elles sont très voisines, dans une même série, pour le sulfure, les deux sulfoxydes et la sulfone. Nous avons donné dans une note préliminaire, les éléments essentiels permettant de démontrer la configuration des sulfoxydes.⁵ Les résultats ont été confirmés par rayons X pour 2_A^{6a} et 5_A^{6b} et par une corrélation chimique entre les composés homologues des séries 3, 4 et 5.⁷

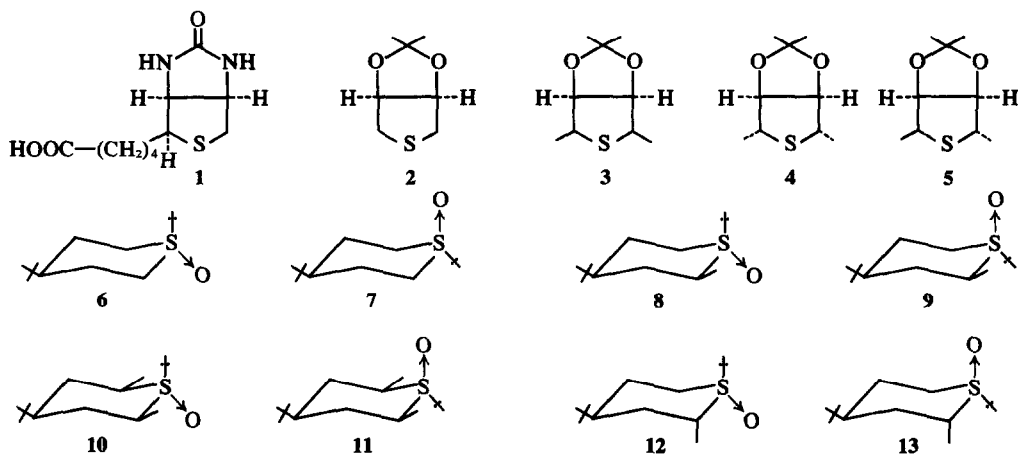
Dans ce mémoire, nous publions l'ensemble des données de RMN. Nous considérerons dans la discussion les configurations comme acquises et nous nous contenterons de souligner les arguments qui complètent ceux qui ont été avancés. Les résultats concernant la série du t-Bu-4 thiacyclohexane ont été récemment publiés.⁸ Nous utiliserons ceux qui sont utiles à la discussion, en ne prenant en considération que les sulfoxydes qui se trouvent sous une conformation chaise non déformée.

Il est connu que les sulfoxydes peuvent former dans certains milieux non polaires, des dimères relativement stables.⁹ Nous pensons cependant que dans les cas qui nous occupent et dans les conditions où les spectres ont été enregistrés, c'est le monomère qui est l'espèce prépondérante, ceci sur la base des arguments suivants: pas de variation appréciable des déplacements chimiques avec la concentration,§ non équivalence importante—et

† Associé au Collège de France.

‡ Les fréquences ν_{S-O} en IR, les ordres d'élution chromatographique, la stéréochimie de l'oxydation parfois utilisés comme arguments, ne sont pas des critères généraux. Nos résultats montrent qu'ils souffrent de nombreuses exceptions (voir partie annexe).

§ Valeurs voisines de $\delta_S - \delta_{S-O}$ pour tous les sulfoxydes des séries 2 à 4 dans CCl₄ (0.01 à 0.05 M) et CDCl₃ (0.1 à 0.2 M). Pas de variation des δ pour 2_A et 2_B dans CDCl₃ à des concentrations variant entre 0.1 et 0.6 M.



indépendante de la température—des protons en α (observée sur 2_A et 2_B), bonne cohérence des déplacements chimiques dans la série t-Bu-4 thiacyclohexane⁹—quel que soit l'environnement du groupe sulfonyle*—alors qu'on sait que la stabilité des dimères dépend beaucoup de la dilution, de la température et de l'encombrement stérique.^{9,11-13} L'absence de dimère dans le chloroforme peut s'expliquer par l'association compétitive, par liaison hydrogène, du sulfoxyde avec le solvant. Cet argument ne vaut pas dans CCl_4 , où on n'a pas d'association sulfoxyde-solvant,[†] mais les analogies de déplacements

chimiques que nous constatons permettent d'étendre les conclusions à ce milieu.

Ce point étant acquis, nous discuterons successivement les différents critères d'attribution de configuration.

Constante de Couplage Géminée des Protons en α du Sulfoxyde

Depuis les travaux de Lambert et Keske qui ont observé que la constante géminée des protons en α

de $> \text{S} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \end{array}$ est différente dans les deux

conformères du sulfoxyde du thiacyclohexane (11.7 et 13.7 Hz pour les sulfoxydes équatorial et axial),¹⁰ ce critère a été largement utilisé pour attribuer l'orientation de la liaison S→O par rapport aux protons voisins.¹⁵⁻¹⁸

Nous avons déterminé, par double irradiation, les valeurs de $J_{\text{CH}_2\alpha}$ dans divers solvants. Elles sont respectivement égales à 13.0–13.5 Hz pour 1_A (dans CDCl_3 , CD_3OD , DMSO-d_6 et $\text{D}_2\text{O/NaOD}$) et 15.0 Hz pour 1_B (CD_3OD , DMSO-d_6 , $\text{D}_2\text{O/NaOD}$); 13.0–13.5 Hz pour 2_A et 14.5–15.0 Hz pour 2_B (dans CCl_4 , CDCl_3 , C_6D_6 , CD_3OD , D_2O et DMSO-d_6).

On voit que les valeurs de $J_{\text{CH}_2\alpha}$ sont indépendantes du solvant. Les différences pour chaque couple d'isomères sont en bon accord avec celles qui ont été trouvées précédemment. Ces exemples supplémentaires confirment donc la validité de ce critère pour déterminer la configuration de sulfoxydes cycliques.

Allingham et coll¹⁹ ont interprété ces différences de couplage pour deux sulfoxydes isomères par un effet d'orientation du doublet libre par rapport aux liaisons C-H du méthylène en α , phénomène bien connu dans le cas d'un hétéroatome simple et revu par divers auteurs.^{20,21} Cette interprétation est étayée par les données rapportées pour un sel de sulfonium¹⁷ et pour des sulfilimines.²² Ces auteurs notent la même variation de $J_{\text{CH}_2\alpha}$ selon l'orientation du doublet libre par rapport au CH_2 et l'utilisent comme preuve de configuration.‡

*Lambert et Keske ont montré par cryométrie que le sulfoxyde du thiacyclohexane est monomère en solution 0.05 M dans CHCl_3 à 37°. Or nous avons travaillé dans des conditions voisines (0.1 à 0.25 M à 30°).

†Alors qu'aucun complexe DMSO-CCl_4 n'est mis en évidence par le diagramme de phase solide-liquide¹⁴ ou par infra-rouge en solution,^{14b} ces mêmes méthodes montrent l'existence d'associations 1-1 et 1-2 DMSO-CHCl_3 .¹⁴

‡Il faut noter que d'autres facteurs peuvent influencer sur les couplages. Les deux sulfoxydes dérivés de a, ont des constantes géminées très voisines (12.8 et 13.0 Hz).¹ Par contre il y a une différence de 1.5 Hz dans le cas des sulfoxydes de (b).²⁵



Il y a aussi une différence de 0.9 Hz pour $J_{\text{CH}_2\alpha}$ pour les deux sulfoxydes isomères dans un oxathiane du type bicyclo[2.2.2]octanique.²⁶ Dans ces structures, le cycle est dans une conformation bateau dans laquelle un doublet libre de l'hétéroatome (O, N) est syn-axial, soit avec la liaison S→O, soit avec le doublet libre du soufre, situation qui peut être favorable à une interaction avec le groupe sulfonyle. Ceci montre que la règle du $J_{\text{CH}_2\alpha}$ devrait être utilisée avec prudence dans le cas de molécules complexes contenant d'autres hétéroatomes.

La possibilité d'un effet de type Barfield-Grant a été également envisagée.¹⁹ Si l'on fait une simple analogie entre la liaison S→O, qui possède un caractère partiel de double liaison²³, et une liaison π classique, en supposant le soufre pyramidal, une loi de variation de type Barfield-Grant²⁴ ne rend pas compte qualitativement des résultats car l'effet devrait être alors maximum pour le sulfoxyde équatorial, rendant $J_{\text{CH}_2\alpha}$ plus négative, donc plus grande en valeur absolue, ce qui est contraire au résultat expérimental.

De plus, si cet effet avait une contribution importante, on n'aurait pas un aussi bon accord entre sulfoxydes, sulfoniums et sulfilimines.

Effets du Groupe Sulfinyle sur les Déplacements Chimiques

Les premières études de RMN ont considéré, dans le groupe sulfinyle, uniquement la liaison S→O. L'anisotropie de type carbonyle^{27,28} initialement admise n'expliquant pas le fort déblindage d'un H_α "syn-axial" avec le S→O, Foster et coll ont proposé une anisotropie de type acétylénique et (ou) un effet de proximité.^{15a,26} L'hypothèse d'une anisotropie de type $\text{C}\equiv\text{C}$, reprise par d'autres auteurs,^{29,30a} ne rend pas compte de gros phénomènes qualitatifs comme le fort blindage d'un proton en α éclipsé avec la liaison S→O^{1,25} ou dans une situation gauche.^{1,17,30,31} De Marco et coll^{30a} ont calculé, dans cette hypothèse, les déplacements chimiques attendus pour les sulfoxydes de la pénicilline. Ils ne sont pas en bon accord avec les

valeurs expérimentales.* Nous avons fait ce même calcul pour les sulfoxydes des séries 2 à 4, 6 et 7. Nous observons également des désaccords qualitativement importants entre valeurs calculées et observées.³²

Le blindage par le doublet libre du soufre d'un proton en α en position antiaxiale intervient certainement^{17,30,31} et il est clair que pour rendre compte de l'ensemble des résultats, il faut considérer le groupe sulfinyle globalement, comme l'ont déjà souligné Foster et coll.^{15b}

Puisque ces calculs a priori des déplacements chimiques (utilisant la théorie de McConnell) ne peuvent constituer un critère d'attribution de configuration, il est préférable d'essayer de dégager des règles à partir de l'ensemble des résultats expérimentaux.

L'effet du groupe sulfinyle sur le déplacement chimique des différents protons est généralement défini par rapport au sulfure, $\Delta\delta = \delta(\text{sulfure}) - \delta(\text{sulfoxyde})$. Les valeurs de $\Delta\delta$ pour les sulfoxydes de la biotine et ceux des séries 2, 3 et 4 sont donnés dans les Tableaux 1 et 2.

Dans le Tableau 3 sont rassemblés les déplacements chimiques des sulfoxydes dérivés du t-butyl-4 thiacyclohexane. Dans cette série, nous n'avons pas préparé les sulfures méthylés en α et nous comparons les δ en considérant un couple d'isomères au soufre. On peut d'ailleurs remarquer qu'en l'absence de données décisives sur la nature des liaisons dans les groupes sulfinyle et sulfonyle,²³ la comparaison classique sulfure-sulfoxyde n'est pas plus justifiée a priori que celle des deux sulfoxydes isomères ou du sulfoxyde avec la sulfone.

Nous examinerons d'abord les deux règles empiriques qui ont été proposées jusqu'ici: l'effet syn-axial et la différence de déplacement chimique des protons d'un méthylène en α . Nous analyserons

*de Marco et coll soulignent le désaccord total entre valeurs calculées et expérimentales pour le sulfoxyde R, mais une bonne concordance pour l'isomère S. Cependant, même pour ce dernier, s'il y a accord apparent pour le blindage ou le déblindage par rapport au sulfure, le calcul ne rend pas compte des valeurs relatives des effets.

Tableau 1. Sulfoxydes de la biotine. Valeurs de $\Delta\delta$ et $\Delta\nu H_\alpha$ ^a

$\Delta\delta$ $\Delta\nu H_\alpha$ (ppm)	1A				1B		
	CDCl ₃	CD ₃ OD	DMSO-d ₆	D ₂ O/NaOD	CD ₃ OD	DMSO-d ₆	D ₂ O/NaOD
H ₃	-0.25	-0.27	-0.16	-0.22	-0.41	-0.29	-0.35
H ₈	-0.29	-0.35	-0.18	-0.24	-0.46	-0.34	-0.39
H _A	-0.17	-0.17	-0.06	-0.19	-0.07	-0.05	-0.07
H ₉	+0.01	+0.03	+0.19	+0.01	+0.31	+0.39	+0.41
H _B	-0.59	-0.84	-0.78	-0.82	-0.75	-0.57	-0.69
$\Delta\nu H_\alpha$ (ppm)	0.24	0.44	0.47	0.41	0.44	0.28	0.40

^a Incertitude maximale: ± 0.04 ppm.

Tableau 2. Sulfoxydes des séries 2 à 4. Valeurs de $\Delta\delta^\alpha$ et $\Delta\nu H_\alpha$.

The image shows chemical structures for sulfoxides 2, 3, and 4, and their conformations 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, and 4B. Structures 2, 3, and 4 are shown in chair conformations. Structure 2 has H_β and H_α axial. Structure 3 has CH₃S and CH₃ equatorial. Structure 4 has H_α and CH₃ equatorial. Conformations 2A and 2B show the S=O bond axial and equatorial respectively. Conformations 3A and 3B show the S=O bond axial and equatorial respectively. Conformations 4A and 4B show the S=O bond equatorial and axial respectively.

CCl ₄	H _β	-0.38	-0.33	-0.16	-0.37	-0.47	+0.11
	H _α	-0.20	+0.07	+0.40	+0.66	+0.35	+0.27
	H _β /CH ₃ α	-0.36	-0.50	-0.25	-0.22	-0.13	-0.08
	$\Delta\nu H_\alpha$	0.26	0.67				
CDCl ₃	H _β	-0.31	-0.36	-0.15	-0.39	-0.46	+0.09
	H _α	-0.11	+0.11	+0.40	+0.59	+0.31	+0.17
	H _β /CH ₃ α	-0.57	-0.62	-0.26	-0.27	-0.19	-0.20
	$\Delta\nu H_\alpha$	0.48	0.75				
CD ₃ OD	H _β	-0.26	-0.37	-0.20	-0.40	-0.43	-0.06
	H _α	-0.18	-0.11	+0.26	+0.34	+0.12	+0.13
	H _β /CH ₃ α	-0.77	-0.62	-0.27	-0.25	-0.17	-0.20
	$\Delta\nu H_\alpha$	0.59	0.51				
DMSO-d ₆	H _β	-0.21	-0.31	-0.18	-0.35	-0.32	-0.02
	H _α	-0.08	-0.03	+0.34	+0.40	+0.07	+0.24
	H _β /CH ₃ α	-0.74	-0.51	-0.22	-0.18	-0.06	-0.14
	$\Delta\nu H_\alpha$	0.60	0.42				

*Pour tous ces composés, les valeurs de $\Delta\delta$ relatives aux méthyles de l'acétonide sont faibles (≤ 0.1 ppm) et généralement de l'ordre de l'incertitude maximale (± 0.04 ppm).

ensuite l'ensemble des données* afin de voir si on peut rationaliser davantage l'effet du groupe sulfonyle sur les protons se trouvant dans d'autres situations.

Effet syn-axial. Dans tous les sulfoxydes cycliques dont la structure est certaine, un proton en β du groupe sulfonyle est toujours fortement déblindé s'il se trouve en position 1-3 diaxiale par rapport à la liaison S \rightarrow O.^{15,16,18,25,26,29-31,33-35} Cette situation ne peut se présenter que dans les dérivés du t-butyl-4 thiacyclohexane ou dans l'un des sulfoxydes de la série 4. Nous observons bien un fort déblindage, par rapport au sulfure, des H_β dans 4_A et des H_β

axiaux dans 7 alors que ces protons sont à peine déblindés ou légèrement blindés dans les sulfoxydes équatoriaux 4_B et 6. Les H_β axiaux sont également à champ beaucoup plus faible dans les sulfoxydes axiaux 9, 11 et 13 que dans leurs isomères 8, 10 et 12.

La généralité de l'"effet syn-axial" se trouve donc confirmée.

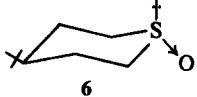
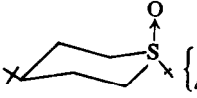
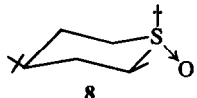
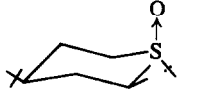
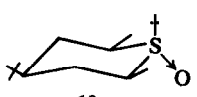
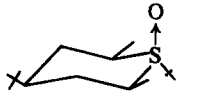
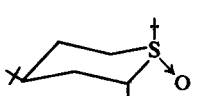
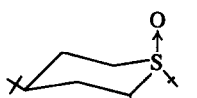
Règle du $\Delta\nu H_\alpha$. Lambert et Keske ont constaté que le $\Delta\nu H_\alpha$ est plus grand dans le conformère du sulfoxyde du thiacyclohexane dans lequel le doublet libre est axial (0.87 ppm) que dans celui où il est équatorial (0.48 ppm)¹⁰ Foster et coll ont ensuite généralisé cette observation en étudiant divers sulfoxydes d'oxathianes-1,4.^{15b} Cependant la différence est parfois faible: elle n'est que de 0.16 ppm entre les deux sulfoxydes du phényl-4 thiacyclohexane¹⁸ et 0.18 ppm entre ceux de la phényl-3 thia-2 transdécane.¹ Nous observons de même une différence faible ou nulle pour les couples d'isomères 6 et 7, 8 et 9 (Tableau 3). Dans les composés 2_A et 2_B (Tableau 2), le sens du $\Delta\nu H_\alpha$ est inverse de celui que prévoit la règle, aussi bien dans le chloroforme que CCl₄.†

Nous pensons donc, contrairement à ce qui était

*Nous ne considérons ici que les sulfoxydes dont les configurations et les conformations ont été bien établies. Nous écartons également les épisulfoxydes³⁶ dans lesquels d'autres effets doivent se surajouter, les effets sur des protons éclipsés par exemple sont très différents de ceux que l'on trouve dans d'autres systèmes.^{1,25}

†On rencontre une autre exception dans le travail de Carson et coll;¹⁶ mais il s'agit d'un spectre tracé dans D₂O/t BuOH et il est certain que la règle est à fortiori inutilisable dans les solvants protiques polaires qui influent fortement sur le δ des protons en α (Tableaux 1 et 2).

Tableau 3. Sulfoxydes dérivés du t-butyl-4 thiacyclohexane. Déplacements chimiques; Valeurs de $\Delta\delta$ et $\Delta\nu H_\alpha$ ^a

δ /TMS et $\Delta\delta$ (CDCl ₃)	H _a ax ^b	H _a eq ^b	CH ₃ α	H _β ax	H _β eq	$\Delta\nu H_\alpha$ (ppm)
	2.53 +0.13	3.36 -0.78		1.42 -0.07	2.06 0.00	0.83
	2.3 +0.36	3.0 -0.42		2.1 -0.75	1.7 +0.36	0.70
	2.56	3.34	1.40	1.3 à 1.45	1.94	0.78
	2.32	3.08	1.30	1.5 à 1.8	1.5 à 1.8	0.76
	2.61		1.41	1.31	1.95	
	2.31		1.34	1.7 à 1.8	~1.5	
	2.68	$\begin{cases} 3.31 (\alpha) \\ 2.96 (\alpha') \end{cases}$	1.35	1.4 à 1.6	1.97	0.28
	2.49	$\begin{cases} 2.95-3.0 \alpha \\ 2.95 (\alpha') \end{cases}$	1.23	2.1		0.46

^a L'incertitude maximale est de ± 0.02 ppm sur les déplacements chimiques donnés avec deux décimales. Sauf indication contraire, elle est de ± 0.1 ppm dans les autres cas.

^b Sauf indication contraire les déplacements chimiques des protons en α (méthine) et α' (méthylène) sont identiques.

admis jusqu'ici^{15b,17,18,33} que le $\Delta\nu H_\alpha$ n'est pas un critère d'attribution de configuration.*

Analyse générale des déplacements chimiques

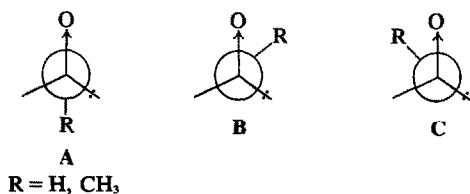
(a) Protons ou méthyles en α du soufre. Dans une

*Des inversions ont été également constatées dans des sulfilimines par Lambert et coll^{22a} qui soulignent de même que cet argument doit être utilisé avec prudence.

†Il s'agit de protons ou méthyles équatoriaux ou pseudoéquatoriaux, axiaux ou pseudo-axiaux. Ceci n'implique pas que l'angle dièdre soit rigoureusement de 60°.

première tentative de rationalisation, on peut classer les protons en α selon leur orientation par rapport au groupe sulfinyle, dans les 3 secteurs A, B ou C. Dans la plupart des composés que nous discutons, ils sont en position décalée.†

L'ensemble des données de la littérature^{1,15,17,33,35,37} et celles qui concernent les sulfoxydes 1_A, 1_B, 2_A, 2_B, 6, 7 (Tableaux 1 à 3) montrent qu'un proton équatorial ou pseudo-équatorial, donc dans le site B, est toujours beaucoup plus déblindé par rapport au sulfure qu'un proton dans les sites A et C. Ce



déblindage est généralement supérieur à la contribution de l'effet inductif que l'on peut évaluer à 0.4 ppm pour les protons en α .³⁸ Ceci est également vrai pour un méthyle dans la même orientation.

D'après nos résultats et ceux de Foster et coll.,¹⁵ un proton dans les sites A et C est toujours soit

légèrement déblindé, soit blindé par rapport au sulfure. Dans ces exemples, un proton dans le site A est toujours à champ plus fort qu'un proton dans le site C (dans CCl₄ ou CDCl₃). On retrouve le même ordre si l'on compare les déplacements chimiques des protons axiaux dans deux sulfoxydes isomères (Tableau 3: 8, 9, 12, 13)^{1,18} mais la différence des effets est parfois faible.*†

Le secteur dans lequel se trouve le proton apparaît donc important, mais les déplacements chimiques sont cependant très dépendants de la valeur de l'angle dièdre ψ entre le proton et la liaison S→O ou le doublet. Ceci est bien mis en évidence dans le sulfoxyde du thia-2 transhydrinda-

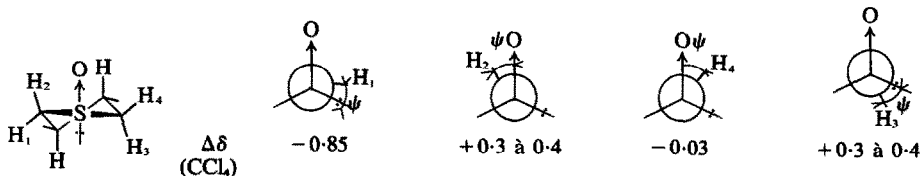
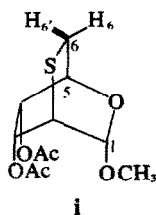


Fig 1

*On rencontre une exception dans le sulfoxyde rigide dérivé de la thiépine étudié par Fraser et coll.¹⁷ où le proton dans le site C (H_c) est plus blindé que celui dans le site A (H_a).

†La différence de déplacement chimique des protons en α axiaux d'un méthylène et d'un méthine est toujours faible, inférieure à 0.2 ppm (H_A et H_B dans 1_A et 1_B; H_A pour 2_A, 3_A et 2_B-3_B; 8, 9). Si l'on examine les valeurs de $\Delta\delta$, on constate cependant que le proton du méthine est toujours nettement plus blindé par rapport au sulfure que celui d'un méthylène dans le même site (A ou C). Le même phénomène de blindage fort du proton de jonction se retrouve dans les sulfoxydes de la pénicilline ($\Delta\delta$ H₂)^{30,31}

‡D'après Foster et coll., dans la structure i le H₆ éclipsé avec la liaison S→O serait fortement déblindé (-0.6 ppm) et celui qui est éclipsé avec le doublet blindé (+0.3 ppm). Or ces protons ont été attribués²⁶ en appliquant la courbe de Karplus. Nous pensons que les attributions de H₅ et H₆ doivent être inversées, comme indiquées (i), car—pour le sulfure, les sulfoxydes et la sulfone—l'un des couplages avec H₅ (1.3-2.2 Hz) est toujours nettement plus faible que l'autre (3.8-5.5 Hz), ce qui est cohérent avec l'effet d'orientation³⁹ de la liaison C₅-O qui a alors une relation *anti* par rapport à la liaison C₆-H₆. Les résultats de Foster et coll sont alors analogues à ceux des systèmes bicyclo-heptaniques.^{1,25}



§Le proton équatorial en 2 subit également un déblindage comparable dans les sulfoxydes axiaux et équatoriaux des divers oxathianes-1,4 de Foster et coll.¹⁵

ne, étudié par Casadevall et coll.³⁵ dans lequel le cycle thiophanique est dans une conformation demi-chaîne rigide, l'angle dièdre ψ étant de l'ordre de 15° d'après le modèle de Dreiding (Fig 1).

Les protons pseudo-équatoriaux H₁ et H₄, qui appartiennent tous deux au secteur B, sont bien déblindés par rapport au sulfure; mais celui qui est proche du doublet libre (H₁) l'est beaucoup plus que celui qui est voisin de la liaison S→O (H₄), ce qui est cohérent avec ce qu'on observe pour des orientations éclipsées dans des structures rigides du type thia-7, bicyclo [2.2.1.] heptane^{1,25} (proton éclipsé avec le S→O blindé, éclipsé avec le doublet déblindé par rapport au sulfure).‡ Les protons H₂ et H₃, pseudo axiaux, qui appartiennent aux autres secteurs, subissent par contre le même blindage par rapport au sulfure ($\Delta\delta = +0.3$ à $+0.4$ ppm), malgré leurs situations différentes par rapport au S→O et au doublet.

Il faut donc être prudent pour attribuer les configurations d'après l'examen des déplacements chimiques des protons en α , bien que l'on observe une bonne cohérence interne des résultats dans une série de composés. Ces déplacements ne doivent pas être considérés comme un critère absolu, mais peuvent constituer une indication supplémentaire pour des sulfoxydes de structures voisines dont les conformations sont bien établies.

(b) *Protons en β du groupe sulfynyle.* On constate, dans les séries 1, 2 et 3, que les protons en β qui ne sont pas en position 1,3 diaxiale par rapport à la liaison S→O sont également assez fortement déblindés par rapport au sulfure, et de façon analogue dans les deux sulfoxydes isomères (Tableaux 1 et 2).§ Ceci montre bien qu'il ne suffit pas de constater le déblindage d'un proton en β pour

conclure à l'existence de l'effet syn-axial et en déduire la configuration d'un sulfoxyde. L'ambiguïté est cependant résolue par la comparaison des δ dans les deux isomères.

Il faut noter que le déblindage d'un H_β équatorial n'est pas général: l'effet est nul sur les H_β eq dans **6** et ceux-ci sont blindés dans **7** (+0.36 ppm) (Tableau 3).

Ces résultats, et de nombreuses données de la littérature^{15,25,26,30,31,34} conduisent à constater qu'il n'existe aucune règle autre que l'effet syn-axial pour les protons en β . De même, l'analogie des déplacements chimiques des H_β entre l'un des sulfoxydes et la sulfone n'est pas générale et lorsqu'elle existe, elle n'est pas rationalisable au delà de structures très voisines.^{25,26,30-34}

Nature des effets du groupe sulfinyle

Lors du passage du sulfure au sulfoxyde, l'effet global observé $\Delta\delta$ est la somme des contributions des effets inductif, de champ électrique, van der Waals et d'anisotropie magnétique.

Si l'on se réfère aux valeurs publiées pour $RSCH_3$ et $RSOCH_3$, on peut évaluer le déblindage dû à l'effet inductif à environ 0.4 ppm pour les protons en α et le considérer comme négligeable pour les protons en β .³⁸ Etant donné la polarisation et la polarisabilité de la liaison S-O, les effets de champ

électrique et Van der Waals doivent correspondre également à un déblindage.^{40a} Lorsqu'on observe le blindage d'un proton, on peut donc en conclure qu'il est dû à un effet d'anisotropie magnétique supérieur à la somme des autres contributions.

Un élément intéressant dans cette discussion est l'analogie des déplacements chimiques des protons en α —mis à part la variation d'effet inductif—dans le sulfoxyde et le méthyl-sulfonium de même configuration, que Fraser et Schuber ont mise en évidence dans une structure rigide.¹⁷ Nous constatons la même analogie entre les éthoxy-sulfoniums,*†† et les sulfoxydes qui leur correspondent (Tableau 4).

Pour les protons en α , la différence des déplacements chimiques $\Delta\delta'$ entre sulfonium et sulfoxyde de même configuration est sensiblement constante. Les valeurs de $\Delta\delta'$ ainsi trouvées sont en bon accord avec le déblindage de -0.8 ppm dû à la variation d'effet inductif, admis par Fraser et coll.¹⁷

Cette analogie des déplacements chimiques entre sulfoxyde et éthoxy sulfonium se retrouve sur les H_β axiaux et équatoriaux.

On peut donc conclure que la somme des contributions des effets de champ électrique, van der Waals et anisotropie magnétique est sensiblement la même pour les sulfoxydes, sulfoniums et sulfoxoniums.

Pour interpréter l'analogie des déplacements chimiques des protons en α , Fraser et Schuber ont retenu la seconde des deux hypothèses envisagées: (a) les liaisons S-O et S-CH₃ ont des anisotropies comparables, et (b) le doublet libre a le rôle prépondérant.

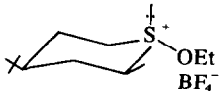
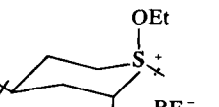
Il est clair que les résultats que nous rapportons ne peuvent s'expliquer par l'influence prépondérante du doublet: (a) les effets sont très différents dans les sites A et B alors que, dans les deux cas, le proton est gauche par rapport au doublet; (b) dans le sulfoxyde du thia-2 trans hydrindane, les

*Les éthoxy-sulfoniums sont obtenus par action du sel de Meerwein,³ leur configuration est donc celle du sulfoxyde de départ.

†Johnson *et coll* ont également remarqué l'analogie des spectres du sulfoxyde du diméthyl-3,3 thiétane et du fluoroborate de méthoxy sulfonium correspondant (dans CDCl₃) mais n'ont pas attribué les protons dans ce dernier.^{33b}

‡On a en effet montré que CH₃B⁻ (cyclohexyl)₃ par exemple, est très fortement solvaté par CHCl₃;⁴¹ BF₄⁻ doit l'être encore plus et on peut conclure que les δ observés sont significatifs.

Tableau 4. Déplacements chimiques des éthoxy-sulfoniums^a

δ /TMS (CDCl ₃)	H_α ax ^b	H_α eq ^b	CH ₃ α	H_β ax	H_β eq	tBu	OEt CH ₂ ; CH ₃
	$\alpha \left\{ \begin{array}{l} 3.64 \\ \Delta\delta' = 1.08 \end{array} \right.$	4.24	1.59	1.3	1.5 à 1.7	0.89	4.49; 1.45
	$\alpha \left\{ \begin{array}{l} 3.39 \\ \Delta\delta' = 0.83 \end{array} \right.$	$\Delta\delta' = 0.90$	$\Delta\delta' = 0.19$				
	3.32	$\alpha \left\{ \begin{array}{l} 4.11 \\ \Delta\delta' = 1.11 \\ \text{à } 1.16 \end{array} \right.$	1.54				
	$\Delta\delta' = 0.83$	$\alpha \left\{ \begin{array}{l} 3.78 \\ \Delta\delta' = 0.83 \end{array} \right.$	$\Delta\delta' = 0.31$	1.7 à 2.2	1.7 à 2.2	0.88	4.49; 1.46

^a $\Delta\delta' = \delta_{+S-OEt} - \delta_{S-O}$ (**14**, **8**; **15**, **13**)

^b La position α est celle du méthine.

effets sont très différents sur un proton quasi éclipsé soit avec le doublet, soit avec la liaison S→O, selon le secteur dans lequel il se trouve; (c) alors que dans les hétérocycles azotés⁴² le doublet blinde fortement le proton en α qui lui est anticoplanaire, on constate qu'un proton anti par rapport à S→O et gauche par rapport au doublet subit des effets analogues ou est plus blindé qu'un proton anti par rapport au doublet et gauche par rapport à S→O.

Le fort blindage, par rapport au sulfure, d'un proton en α éclipsé avec la liaison S→O doit également avoir une autre origine. Sternhell et coll ont bien souligné récemment qu'aucune théorie ne rend compte jusqu'à présent du blindage fort d'un proton vicinal éclipsé avec une liaison polaire, blindage très dépendant de légères variations d'angle dièdre et ces auteurs ont proposé une interprétation en termes de "back-bonding".⁴³ Cette dernière hypothèse (ou un blindage par hyperconjugaison dans le cas du méthyl-sulfonium) nous paraît séduisante pour rendre compte de ces blindages de protons en α et de leur sensibilité aux facteurs géométriques.

*Si l'on peut encore supposer un caractère partiel de double liaison S=O dans un éthoxy sulfonium, on ne peut mettre en doute le caractère σ de la liaison S-C d'un méthyl-sulfonium.

†Pour souligner la complexité de l'origine des δ, on peut également remarquer que si un H_β syn-axial est toujours très nettement déblindé et un H_α éclipsé par la liaison S→O blindé dans un cycle hexagonal (ou pentagonal), le ΔδH_β du t-Bu-3 transthietane-oxyde est négligeable,³³ bien que les relations angulaires (C-H, S→O) soient comparables.

‡On trouve bien des Δ très voisins pour le proton H_α par exemple, dans 2_B, 3_B et 4_A, composés dans lesquels sa situation est identique par rapport au groupe sulfinyle alors qu'elle est différente par rapport au dioxolanne.

Nous préférons donc l'hypothèse suivant laquelle la nature des effets des groupes sulfinyle, méthyl-sulfonium et éthoxy-sulfonium est la même. L'effet d'anisotropie du groupe sulfinyle serait la somme de l'effet de la liaison S→O, analogue à celui d'une liaison polaire σ* et de l'effet du doublet libre.† En raison de la charge négative partielle de l'oxygène; on peut s'attendre à des effets van der Waals importants⁴⁰ et un tel mécanisme pourrait même être la contribution prépondérante à l'effet syn-axial.

Effets de solvant du benzène

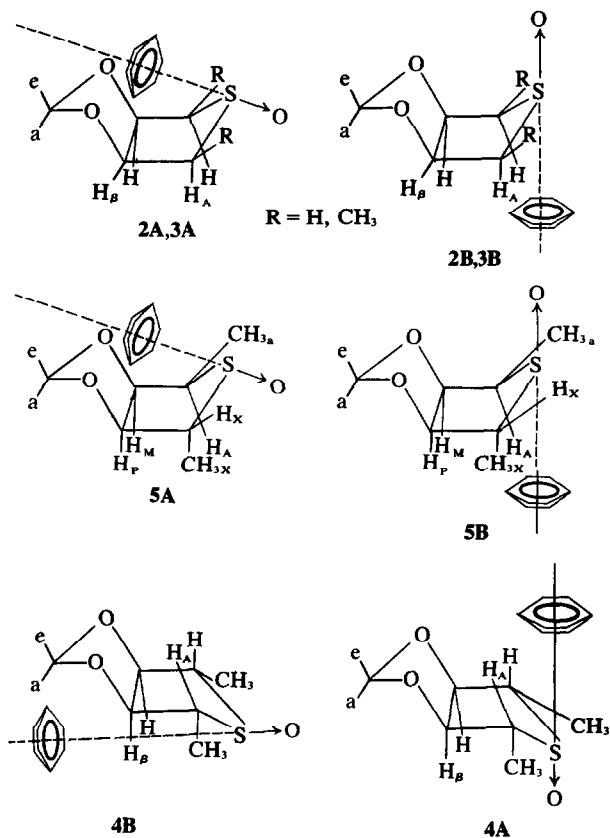
Les effets de solvant du benzène ont été souvent utilisés pour établir les configurations de sulfoxydes cycliques^{1,5,8,13,29-31,33b,36c,44-46} en supposant une solvation spécifique dans laquelle le solvant interagit avec l'extrémité positive du dipôle S-O, en utilisant souvent la représentation plus précise de Ledaal⁴⁷ qui suppose l'axe C₆ du benzène colinéaire avec la liaison S→O. Quelle que soit la formulation, on aboutit aux mêmes prévisions qualitatives: dans un sulfoxyde cyclique, ce sont les protons situés sur la face de la molécule opposée à la liaison S→O qui doivent être les plus blindés. Cette règle, qui souffre quelques exceptions souvent liées à un encombrement stérique important^{30b,31} rend généralement assez bien compte des effets observés. Il est intéressant de voir ce qu'il en est avec nos composés.

Pour les sulfoxydes des séries 2 à 5, ces effets de solvant ont été déterminés par rapport à CCl₄ et CDCl₃. Les effets globaux étant désignés par Δ₁ = δ_{CCl₄} - δ_{C₆D₆} et Δ₂ = δ_{CDCl₃} - δ_{C₆D₆}, les effets relatifs au groupe sulfinyle sont exprimés par Δ̄ = Δ (sulfoxyde) - Δ (sulfure) de manière à éliminer au mieux ceux qui sont dus à la solvation du dioxolanne.‡ Les valeurs de Δ̄₁ et Δ̄₂ sont rassemblées dans le Tableau 5. Elles sont très

Tableau 5. Sulfoxydes des séries 2 à 5—Effets de solvant du benzène relatifs au groupe sulfinyle^a

	2 _A	2 _B	3 _A	3 _B	4 _A	4 _B	5 _A	5 _B
H _A	{ Δ̄ ₁ + 0.14 Δ̄ ₂ + 0.05	+ 0.54 + 0.50	+ 0.01 + 0.01	+ 0.35 + 0.42	+ 0.46 + 0.50	+ 0.10 + 0.20	+ 0.13	+ 0.54
H _B , H _X	{ Δ̄ ₁ + 0.21 Δ̄ ₂ + 0.42	+ 0.15 + 0.27					+ 0.33	+ 0.19
CH ₃ , α	{ Δ̄ ₁ Δ̄ ₂		+ 0.10 + 0.11	+ 0.05 + 0.10	+ 0.03 + 0.09	+ 0.05 + 0.17	{ + 0.22(a) + 0.07(x)	{ + 0.02(a) + 0.59(x)
H _β	{ Δ̄ ₁ + 0.30 Δ̄ ₂ + 0.23	+ 0.21 + 0.24	+ 0.26 + 0.25	+ 0.11 + 0.13	+ 0.06 + 0.05	+ 0.39 + 0.41	{ + 0.36(m) + 0.31(p)	{ + 2.28(m) + 0.19(p)
CH ₃ -a	{ Δ̄ ₁ + 0.22 Δ̄ ₂ + 0.19	+ 0.05 + 0.06	+ 0.19 + 0.16	+ 0.01 + 0.02	+ 0.14	+ 0.11		
CH ₃ -e	{ Δ̄ ₁ + 0.25 Δ̄ ₂ + 0.23	- 0.06 + 0.06	+ 0.21 + 0.20	- 0.05 - 0.03	+ 0.10	+ 0.08		

^a Δ̄₁ = (δ_{CCl₄} - δ_{C₆D₆})_{S→O} - (δ_{CCl₄} - δ_{C₆D₆})_S; Δ̄₂ = (δ_{CDCl₃} - δ_{C₆D₆})_{S→O} - (δ_{CDCl₃} - δ_{C₆D₆})_S



SCHEMA 1

voisines pour un proton donné, ce qui montre que le choix du solvant de référence— CCl_4 ou CDCl_3 —n'a pas une importance primordiale.

Les résultats sont en très bon accord les prévisions ci-dessus, visualisées sur le schéma 1 dans lequel nous utilisons le modèle de Ledaal pour la commodité de l'écriture.*

Les protons H_A de **2B**, **3B**, **5B** et **4A** sont beaucoup plus blindés que les H_B ou CH_3 sur le même carbone. Il en est de même pour H_A et CH_{3x} dans **5B**. Les protons en β sont également blindés, mais plus faiblement que H_A dans **2B**, **3B** et **5B**. Ils sont par contre très peu affectés dans **4A**. Les effets sur les méthyles de l'acétonide sont faibles dans tous les cas.

Dans les sulfoxydes isomères, on observe comme prévu, des effets inversés sur les protons en α ; H_B dans **2A**, H_X dans **5A** sont plus blindés que l'autre proton en α . L'effet s'atténue si le proton est remplacé par un méthyle (**3A**, CH_{3a} dans **5A**). Les

méthyles de l'acétonide sont blindés de manière significative.

Enfin, dans l'isomère **4B**, l'effet est relativement faible sur les protons en α , H_A ou CH_3 . Les protons les plus affectés sont les H_B , ce qui est tout à fait compatible avec la représentation du Schéma 1.

Nous avons déjà analysé les effets de solvant dans la cas de sulfoxydes dérivés du t-Bu-4 thiacyclohexane.³ Nous rappelons quelques données dans le Tableau 6, afin de faciliter la comparaison entre les deux ensembles de composés. Nous ne disposons généralement ici que des valeurs de Δ_2 car nous n'avons jamais préparé les sulfures correspondants, sauf le t-Bu-4 thiacyclohexane. Dans ce cas, nous accédons à $\bar{\Delta}_2$ et il est intéressant de constater que les valeurs de Δ_2 et $\bar{\Delta}_2$ sont très proches.

On note une différence importante entre les deux ensembles (**2** à **5**, **6** à **11**) concernant le blindage des protons en α . Les effets sur les protons axiaux et équatoriaux sont beaucoup plus différenciés dans les composés bicycliques (**2A**, **2B**, **5A**, **5B**) que dans les dérivés du t-Bu-4 thiacyclohexane, ce qui montre l'influence de faibles variations de géométrie.

Mais il se dégage par ailleurs un certain nombre d'analogies. Les effets sur un proton ou un méthyle

*Ceci n'implique pas qu'il s'agisse d'un complexe 1-1 ayant une réalité physique, c'est-à-dire correspondant à un équilibre thermodynamique $>\text{S} \rightarrow \text{O} + \text{benzène} \rightleftharpoons (\text{S} \rightarrow \text{O}, \text{benzène})$, mais simplement que ce peut être une bonne image de la moyenne des configurations d'interactions privilégiées sulfoxyde-benzène.

Tableau 6. Sulfoxydes dérivés du t-butyl-4 thiacyclohexane. Effets de solvant du benzène^a

		H _a ax	H _a eq	CH ₃ _a	H _β ax	H _β eq
6	Δ	+0.37	+0.46		+0.63	+0.68
	$\bar{\Delta}$	+0.06	+0.25		+0.48	+0.35
	FG ^b	-0.42	-0.31		+0.43	-0.05
7	Δ	+0.6	+0.5		+0.2	+0.5
	$\bar{\Delta}$	+0.3	+0.2		+0.05	+0.17
8	Δ	+0.37	-0.31		+0.44	-0.15
	FG ^b	+0.37	-0.31		+0.44	-0.15
9	Δ	+0.41	+0.41	+0.21		+0.42
10	Δ	+0.54	+0.50	+0.23		
11	Δ	+0.36		+0.17	+0.38	+0.39
11	Δ	+0.53		+0.21		

^a Δ = δ_{CDCl₃} - δ_{C₆D₆}; $\bar{\Delta}$ = Δ_{SO} - Δ_S.

^b FG × 10 Å⁻³ (voir texte). Les angles et les distances sont mesurés sur un modèle de Dreiding. Nous avons considéré les centres des cercles des cercles décrits par les hydrogènes pour le méthyle et les carbones des méthyles pour le t-butyle.

équatoriaux sont assez voisins pour deux sulfoxydes isomères. Les H_β axiaux dans les sulfoxydes équatoriaux de la série thiacyclohexane et les protons en β de 4_B qui sont dans une situation voisine sont fortement blindés. Par contre les H_β équatoriaux des composés 6 à 11 ou les H_β bissecteurs des séries 2 à 5 sont moins affectés et les différences entre deux sulfoxydes isomères sont faibles. L'effet est beaucoup plus faible sur un méthyle équatorial que sur un proton dans la même situation, quelle que soit la configuration du sulfoxyde, ce qu'on peut attribuer à une gêne stérique à la solvation.

De manière générale, quand les effets sont

*Les valeurs de FG calculées en situant l'origine aux 2/3 de la liaison S → O à partir du soufre sont peu différentes.

†En considérant les $\bar{\Delta}$, on élimine l'effet de solvant sur la référence interne.

‡Le désaccord qualitatif est tout aussi total avec les sulfoxydes de la séries 2 à 5 pour lesquels nous avons répété ce même calcul.

§Arnett et McKelvey ont mis en évidence une interaction DMSO-benzène par calorimétrie.⁵²

importants, ils sont bien interprétés par le modèle de solvation spécifique qui constitue un bon outil pour établir la configuration d'un sulfoxyde ou attribuer les protons dans une molécule donnée.

La nature exacte des effets de solvant du benzène fait toujours l'objet de nombreuses controverses. Divers auteurs ont critiqué les modèles de solvation spécifique et montré qu'il n'était pas nécessaire, dans le cas d'interactions faibles, d'invoquer une orientation préférentielle de la molécule de benzène mais qu'il était préférable de considérer l'existence d'une cage de solvant autour du site polaire.⁴⁸⁻⁵¹ Récemment, Engler et Laszlo ont montré qu'on pouvait rendre compte quantitativement des effets observés en supposant qu'ils sont égaux au produit d'un paramètre constant caractéristique du solvant et d'un facteur géométrique, FG = (3 cos²θ - 1/R³), R étant le rayon vecteur du proton à l'origine choisie pour la cage de solvant et θ l'angle de la direction R avec l'axe du dipôle.⁵¹

Nous avons calculé ces facteurs géométriques pour les deux sulfoxydes du t-Bu-4 thiacyclohexane, en situant arbitrairement l'origine au milieu de la liaison S → O* (Tableau 6). On constate qu'il n'y a aucun accord entre les effets prévus par ce calcul et les valeurs expérimentales de Δ ou $\bar{\Delta}$.†‡

En fait, comme le soulignent Engler et Laszlo, la nature des associations doit dépendre de la polarité du soluté. La plupart des discussions sur les effets de solvant considèrent des cétones comme solutés. L'association du benzène avec un sulfoxyde doit être plus forte et il est possible que dans ce cas, on ait effectivement une solvation spécifique, comme tendrait à le montrer l'influence importante de l'encombrement stérique.^{1,8,30b,31,33b,46}

La nature de nos expériences ne nous permet pas d'approfondir cette discussion et nous soulignerons seulement le caractère opérationnel de la règle empirique déduite du modèle de solvation spécifique.

Déplacements Chimiques induits par Eu (DPM)₃.

Les déplacements induits par Eu (dpm)₃, mesurés dans CDCl₃, sont donnés dans le Tableau 7 pour les composés des séries 2 à 5.

Tableau 7. Composés des séries 2 à 5. Déplacements chimiques induits par Eu (dpm)₃.

ΔEu ^a	2	2 _A	2 _B	2 _C	3 _A	3 _B	4 _A	4 _B	5 _A	5 _B
H _A	0.25	2.58	1.08	0.7	2.34	1.19	1.69	2.18	4.50	2.44
H _B , H _X	0.39	1.54	2.33	0.7					2.34	5.01
CH ₃ -α	$\begin{cases} a \\ X \end{cases}$				1.04	1.47	1.85	0.81	1.60	3.68
									3.37	1.44
H _β	$\begin{cases} H_M \\ H_P \end{cases}$	0.55	1.18	1.19	0.38	0.78	1.25	2.32	0.96	1.83
										2.25
CH ₃ -a	0.43	0.30	0.65	0.22	0.37	0.64	0.46	0.37	0.56	
CH ₃ -e	0.42	0.44	1.40	0.29	0.55	1.23	0.54	0.47	0.57	

^a Valeurs de ΔEu = δ_{CDCl₃+Eu(dpm)₃} - δ_{CDCl₃}, à 30°. Rapport molaire Eu (dpm)₃/sulfoxyde = 0.27 ± 0.02; concentration en sulfoxyde ~ 0.2 M.

Tous ces composés possèdent plusieurs sites de coordination à l'euporium. Divers auteurs ont montré que les sulfures^{34b,53,54} et les sulfones^{34b} sont faiblement complexés par Eu (dpm)₃, mais les déplacements induits sur les cétales peuvent être importants.⁵³ En fait, les valeurs de ΔE_u pour le sulfure 2 et la sulfone 2_c sont beaucoup plus faibles que dans les sulfoxydes correspondants 2_A et 2_B. Nous en concluons que les effets observés sur les sulfoxydes sont essentiellement dûs à la complexation du groupe sulfynyle.* Les valeurs de ΔE_u sont d'ailleurs du même ordre de grandeur pour des protons dans des situations analogues dans les sulfoxydes 2 à 5 et dans les dérivés du t-butyl-4 thiacyclohexane où le groupe sulfynyle est le seul site d'association.⁸

La coordination d'un sulfoxyde à l'euporium se fait par l'oxygène qui est le site dur. Généralement, les protons qui subissent les effets de déblindage les plus importants sont ceux qui sont les plus proches de l'oxygène.^{1,8,34b,55,56}

Les résultats sont tout à fait cohérents avec les configurations et conformations† que nous avons établies;^{4,5} on voit aisément en examinant le Tableau 7 que les protons en α (H _{α} ou CH₃- α) cis avec la liaison S→O sont plus déblindés que les protons trans. On remarque que les protons en β sont faiblement affectés et de manière presque identique dans 2_A et 2_B, 3, et 3_B. Ils sont par contre beaucoup plus déblindés dans 4_A que dans 4_B. Comme on peut le prévoir, on observe également le déblindage d'un des méthyles de l'acétone dans 2_B et 3_B.

Nous nous limiterons à ces commentaires qualitatifs. En effet, un essai de corrélation entre ΔE_u et la distance proton-Eu en négligeant le facteur angulaire tenté par Fraser et coll¹ et par nous-mêmes⁸ sur des molécules rigides où le sulfoxyde est le seul site de complexation n'a pas donné de résultats très satisfaisants. Il est donc tout à fait superflu de reprendre ce type de calcul dans les molécules plus complexes que nous considérons ici. Il est d'ailleurs certain que pour avoir une bonne concordance entre valeurs calculées et trouvées, il faut utiliser l'équation de McConnell comme l'ont fait Wilcott et coll,⁵⁹ en optimisant la position du lanthanide par rapport au donneur, ou Uebel et coll qui considèrent de plus l'équilibre conformationnel autour de la liaison O-Eu.^{56b}

Cette approche reste cependant empirique, ces modèles ne pouvant rendre compte à la fois de la stoechiométrie des complexes en solution et de la

géométrie privilégiée des interactions. (Dans le complexe avec le diméthyl-3,3 thiétane-1 oxyde, dont la structure vient d'être établie par RX, le sulfoxyde est un ligand *équatorial* du complexe *heptacoordiné*. Dans le cas du DMSO, un complexe *octacoordiné* (DMSO₂, Eu(fod)₃) a été mis en évidence en solution.⁶⁰

Il reste que *lorsque les effets sont importants et bien différenciés*, et a fortiori si on possède les deux sulfoxydes isomères, l'utilisation qualitative des déplacements induits par Eu (dpm)₃ est extrêmement utile pour déterminer les configurations ou attribuer les protons dans des sulfoxydes cycliques rigides.

Conclusion

Nous avons examiné dans cet article les différentes règles empiriques utilisées pour déterminer les configurations de sulfoxydes par RMN, en les confrontant aux données expérimentales correspondant à un grand nombre de sulfoxydes, de configuration établie par RX et corrélation chimique.

Les remarques que nous avons faites sur l'origine des divers effets ou la nature des modèles n'utilisent que de gros phénomènes qualitatifs car ce travail n'a pas été conduit dans la perspective d'une étude physico-chimique approfondie.

Cette approche qualitative permet cependant de tirer un certain nombre de conclusions: (1) la constante Jgem d'un méthylène en α d'un sulfoxyde est un bon critère de configuration; (2) il en est de même de "l'effet syn axial"; (3) la règle du $\Delta \nu_{H\alpha}$ n'est pas générale et peut conduire à des attributions erronées. On ne peut proposer une interprétation globale simple de l'influence du groupe sulfynyle sur les déplacements chimiques. Il ne s'agit certainement pas d'une anisotropie de type acétylénique, mais de l'effet superposé du doublet et de S→O considéré comme une liaison σ polaire; (4) les effets de solvant du benzène, interprétés en termes de solvation spécifique avec le benzène associé à l'extrémité positive du dipôle S-O, constituent également un très bon outil pour déterminer les configurations ou attribuer les protons. Nous avons cependant repéré quelques situations ambiguës où ils sont inutilisables; (5) ce sont les déplacements induits par Eu (dpm)₃ qui fournissent les arguments les plus nets, en considérant que les protons sont d'autant plus déblindés qu'ils sont plus proches de l'oxygène.

L'approche qualitative se révèle généralement suffisante pour résoudre les problèmes de configuration et dans tous les cas discutés ici, l'utilisation de la RMN seule aurait permis d'attribuer les configurations exactes.

Remerciements—Nous remercions Mme L. Lacombe pour l'enregistrement de nombreux spectres, ainsi que Mme E. Casadevall et M. M. Bovisset pour la communication de leurs résultats et Melle C. Stora pour les déterminations de structure par rayons X.

*Les études faites avec divers composés bifonctionnels montrent que l'on peut avoir une complexation très préférentielle d'un site.^{54,57,58}

†Lors de l'addition progressive de Eu (dpm)₃ et tant que la résolution est suffisante, on n'observe pas de variation significative des couplages, ce qui montre que les conformations privilégiées ne sont pas modifiées de façon sensible par la complexation.

Nous remercions également les Professeurs D. Gagnaire et P. Laszlo pour la lecture critique de ce manuscrit.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés au banc de Köfler. Les échantillons d'analyse des sulfoxydes ont été désolvatés, sublimés et conservés sous vide en tube scellé. Les analyses ont été faites par le service central de microanalyse du CNRS et sont correctes pour tous les composés.

Les spectres de RMN ont été enregistrés à 100 MHz avec un spectromètre Varian HA-100. La stabilisation champ-fréquence est réalisée sur le TMS pris comme référence interne, sauf dans D₂O/NaOD où elle est faite sur le TSS. Les déplacements chimiques sont donnés à 30°, pour des solutions 0.1-0.2 M, sauf indication contraire. Les spectres de solutions très diluées (0.01 à 0.05 M) dans CCl₄ ont été enregistrés avec un accumulateur Varian C-1024 par étalements de largeur 100 Hz ou 250 Hz, en lecture et accumulation simultanées, les déplacements chimiques étant lus au fréquencesmètre. Pour les valeurs des δ dans les différents solvants, voir.⁶¹ Pour l'étude des effets de Eu (dpm)₃, les composés et le complexe anhydres ont été sublimés sous vide et mis en solution dans CDCl₃, sec (sur tamis 4 Å) juste avant d'enregistrer les spectres. Les déplacements chimiques des protons ont été suivis en ajoutant à la solution une quantité donnée de Eu (dpm)₃ par petites fractions, les protons étant attribués par double irradiation.

Les spectres IR ont été enregistrés avec un Perkin-Elmer 125 et les pouvoirs rotatoires ont été pris avec un polarimètre Perkin-Elmer 141.

Les chromatographies en phase vapeur ont été effectuées soit avec un Aerograph 200, soit avec un Girdel 3000, équipés d'un détecteur à ionisation de flamme-XE-GE-60 (10%)/chromosorb W 60/80 (HMDS) (10'; 1/8").

ANNEXE

Constantes physiques

(a) *Série de la biotine* 1. Les sulfoxydes de la biotine sont préparés suivant Melville⁶² ou McCormick et coll.⁶⁹ Les esters méthyliques sont obtenus commodément par oxydation de l'ester méthylique de la biotine par NaIO₄ (1,1 eq) dans MeOH-H₂O (1/1)—ce qui évite la formation de la sulfone—puis séparation sur plaques préparatives (Silice Merck; agent fluorescent: purpurine; mélange éluant: nBuOH2/MeOH1/H₂O1/ Benzène 1).

Ester méthylique biotine 1: F = 163° (MeOH); $[\alpha]_D^{22} = +69^\circ$ (c = 1.00; EtOH).

d-sulfoxyde 1_A: F = 204-208° (AcOH/EtOH) (point de transformation: 178-180°); $[\alpha]_D^{20} = +144^\circ$ (c = 1.00; NaOH 0.12 N).

Ester méthylique: F = 179-180° (MeOH); $[\alpha]_D^{22} = +133^\circ$ (c = 1.00; EtOH); $\nu_{S-O} = 1043 \text{ cm}^{-1}$ (CH₂Cl₂).

l-sulfoxyde 1_B: F = 257-260° (AcOH).

Ester méthylique: F = 195-198° (MeOH); $[\alpha]_D^{22} = -53^\circ$ (c = 0.50; EtOH); $\nu_{S-O} = 1040 \text{ cm}^{-1}$ (CH₂Cl₂).

Rf: biotine > d-sulfoxyde \geq sulfone > l-sulfoxyde.

(b) *Séries 2 à 5*. Nous avons décrit la préparation des sulfures 2 à 5.² Les sulfoxydes A sont ceux obtenus de façon très prépondérante (~95%) par oxydation du sulfure par NaIO₄/MeOH-H₂O (1/1) selon.⁶⁴

Les sulfoxydes B sont préparés par inversion de leur isomère A par le sel de Meerwein suivant.³ La neutralisation par la soude du produit brut de réaction avec [Et₃O⁺ BF₄⁻] conduit souvent à un mélange des isomères A et B, avec parfois des traces de sulfone, qui doit être séparé sur plaques de silice. L'isolement du sel de sulfoxonium intermédiaire permet d'obtenir quantitativement le sulfoxyde inversé propre.

Série 5: 5_A F = 105-106°; 5_B F = 84-86° (Cyclohexylidenedioxy); 5_A F = 87° (isopropylidenedioxy).

On voit que les règles précédemment utilisées—F^o_{S-Oax} > F^o_{S-Oeq}; sulfoxyde axial (ou celui dans lequel le dipôle S-O est le plus encombré) élué le premier en chromatographie; $\nu_{S-Oax} < \nu_{S-Oeq}$ en IR—ne sont pas vérifiées.

Même avec une série de composés aussi voisins, aucune cohérence interne n'apparaît dans toutes ces données.

Stereochimie de l'oxydation

Les sulfures ont été oxydés suivant les méthodes générales de Johnson et coll.⁶⁴ Le brut d'oxydation de l'ester méthylique de la biotine a été dosé par plaque préparative sur silice, en vérifiant la pureté des sulfoxydes séparés et sur un bilan quasi-quantitatif. Les bruts d'oxydation des sulfures 2, 3 et 4 ont été dosés par RMN et chromatographie en phase vapeur.

On constate donc que, dans chaque série et quel que soit l'agent oxydant, on obtient toujours le sulfoxyde A très nettement prépondérant—dans lequel l'oxygène est trans par rapport au cycle urée ou dioxolanne—on peut remarquer également que dans le cas de la biotine ou de son ester méthylique, le produit d'oxydation par NaIO₄ ne correspond pas au sulfoxyde le plus stable.⁶³

Ceci montre que les arguments pour attribuer une configuration aux sulfoxydes, basés sur la stéréochimie de l'oxydation, doivent être utilisés avec prudence.

Tableau 8. Caractéristiques des composés des séries 2 à 4

	2 _A	2 _B	3 _A	3 _B	4 _A *
F _K	125°	87°	132°	148-149°	86°
IR { CH ₂ Cl ₂	1051	1078	1026	1068	
ν_{S-O} { CCl ₄	1055	1055			
(cm ⁻¹)					
Rf-CCM					
> = 0 l/MeOH1/PhH3	2 _B < 2 _A		3 _A < 3 _B		4 _A < 4 _B
T _R -CPV					
(XE-GE-60)	2 _A < sulfone < 2 _B		3 _B < 3 _A < sulfone		4 _A < sulfone < 4 _B

*Le sulfoxyde 4_B n'a pu être obtenu pur. Il a été caractérisé par les données de RMN et l'oxydation en sulfone.

Tableau 9. Dosage des bruts d'oxydation des sulfures 1 à 4^c

	1 A/B	2 A/B/C	3 A/B/C	4 A/B/C
H ₂ O ₂ /AcOH ^b	~ 9/1	94/6/0	99-100/ traces/0	75/25/0
pNO ₂ -C ₆ H ₄ -CO ₂ H/CH ₂ Cl ₂	~ 9/1	89/5/6	89/5/6	69/26/5
NaIO ₄ /MeOH-H ₂ O	~ 3/1	95/5/0	98/2/0	95/5/0
tBuOCl/MeOH	^c	77/23/0	61/39/0	^c

^aC = sulfone.^bon n'observe pas d'ouverture du cycle urée ou dioxolanne à température ambiante.^créaction complexe.

BIBLIOGRAPHIE

¹R. R. Fraser, T. Durst, M. R. McClory, R. Viau et Y. Y. Wigfield *Int. J. Sulfur Chem. A*, **1**, 133 (1971)²R. Lett, S. Bory, B. Moreau et A. Marquet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2299 (1972)³C. R. Johnson et D. McCants, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5404 (1965)⁴R. Lett et A. Marquet, *Tetrahedron* **30**, 3365 (1974)⁵R. Lett et A. Marquet, *Tetrahedron Letters* 2855 (1971)⁶C. Stora, communication personnelle; ^bC. Stora et A. Marquet, *C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. C*, **277**, 97 (1973)⁷R. Lett, S. Bory, B. Moreau et A. Marquet, *Tetrahedron Letters* 3255 (1971)⁸R. Lett, S. Bory, B. Moreau et A. Marquet *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2851 (1973)⁹D. Martin, A. Weise et H. J. Niclas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **6**, 318 (1967) et références citées¹⁰J. B. Lambert et R. G. Keske, *J. Org. Chem.* **31**, 3429 (1966)¹¹K. Mislow, M. M. Green, P. Laur et D. R. Chisholm, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 665 (1965); ^bK. Mislow, M. M. Green, P. Laur, J. T. Melillo, T. Simmons et A. L. Ternay, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1958 (1965)¹²R. F. Watson et J. F. Eastham, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 664 (1965)¹³W. Amann et G. Kreske, *Tetrahedron Letters*, 4909 (1968)¹⁴J. R. Goates, J. B. Ott, J. Reeder et J. D. Lamb, J. C. S. Faraday I, 2171 (1972); ^bR. Phillippe et P. Clechet *J. Chem. Thermodynamics* **5**, 452 (1973)¹⁵K. W. Buck, A. B. Foster, W. D. Pardoe, M. H. Qadir et J. M. Webber, *Chem. Comm.* 759 (1966); ^aA. B. Foster, T. D. Inch, M. H. Qadir et J. M. Webber, *Chem. Comm.* 1086 (1968).¹⁶J. F. Carson, L. M. Boggs et R. E. Lundin, *J. Org. Chem.* **35**, 1594 (1970)¹⁷R. R. Fraser et F. J. Schuber, *Canad. J. Chem.* **48**, 633 (1970)¹⁸B. J. Hutchinson, K. K. Andersen et A. R. Katritzky, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 3839 (1969)¹⁹Y. Allingham, R. C. Cookson et T. A. Crabb, *Tetrahedron* **24**, 1989 (1968)²⁰P. J. Chivers et T. A. Crabb, *Tetrahedron*, **26**, 3389 (1970); ^bR. C. Cookson et T. A. Crabb, *Tetrahedron* **28**, 2139 (1972) et références antérieures citées²¹M. Anteunis, *Bull. Soc. Chim. Belges* **75**, 413 (1966); ^aM. Anteunis, G. Swaelens et J. Gelan, *Tetrahedron* **27**, 1917 (1971)²²J. B. Lambert, C. E. Mixan et D. S. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 208 (1972); ^bJ. B. Lambert, D. S. Bailey et C. E. Mixan, *J. Org. Chem.* **37**, 377 (1972)²³H. H. Szmant, The Sulfur-Oxygen bond in A. Senning, *Sulfur in Organic and Inorganic Chemistry*, Vol. I, Dekker, New York, 1971, p. 107 et références citées²⁴M. Barfield et D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1899 (1963)²⁵P. S. Portoghese et V. G. Telang, *Tetrahedron*, **27**, 1823 (1971)²⁶A. B. Foster, J. M. Duxbury, T. D. Inch et J. M. Webber, *Chem. Comm.* 881 (1967)²⁷R. S. Edmundson, *Tetrahedron Letters*, 1649 (1965)²⁸S. Wolfe et A. Rauk, *Chem. Comm.* 778 (1966)²⁹P. B. Sollman, R. Nagarajan et R. M. Dodson, *Chem. Comm.* 552 (1967)³⁰R. D. G. Cooper, P. V. de Marco J. C. Cheng et N. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 1408 (1969); ^bR. D. G. Cooper, P. V. de Marco et D. O. Spry, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 1528 (1969); ^cR. A. Archer et P. V. de Marco, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 1531 (1969)³¹D. H. R. Barton, F. Comer et P. G. Sammes, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 1529 (1969)³²R. Lett et A. Marquet, résultats non publiés³³C. R. Johnson et W. O. Siegl, *Tetrahedron Letters* 1879 (1969); ^bW. O. Siegl et C. R. Johnson, *Tetrahedron* **27**, 341 (1971)³⁴M. Kishi et T. Komeno, *Tetrahedron Letters* 2641 (1971); ^bM. Kishi, K. Tori, T. Komeno et T. Shingu, *Tetrahedron Letters* 3525 (1971); ^cT. Komeno, M. Kishi, H. Watanabe et K. Tori, *Tetrahedron* **28**, 2767 (1972)³⁵E. Casadevall et M. Bouisset, *Tetrahedron Letters* 2975 (1973), et communication personnelle³⁶K. Kondo, A. Negishi et M. Fukuyama, *Tetrahedron Letters* 2461 (1969); ^bM. Ohtsuru, K. Tori et M. Fukuyama, *Tetrahedron Letters* 2877 (1970); ^cK. Kondo et A. Negishi, *Tetrahedron* **27**, 4821 (1971)³⁷W. Wucherpfennig, *Tetrahedron Letters* 765 (1970)³⁸F. Taddei et C. Zauli in B. Pesce, *Nuclear Magnetic Resonance in Chemistry*, p. 179 Academic Press, (1965)³⁹D. H. Williams et N. S. Bhacca, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2742 (1964) ^bH. Booth, *Tetrahedron Letters*, 411 (1965)⁴⁰P. Laszlo et P. J. Stang, *Spectroscopie Organique*, Hermann, Paris, 1972, pp. 73-76; ^bS. Winstein, P. Carter, F. A. L. Anet et A. J. R. Bourn, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5247 (1965)⁴¹R. P. Taylor et I. D. Kuntz, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4813 (1970)⁴²F. G. Riddell et J. M. Lehn, *J. Chem. Soc. (B)*, 1224 (1968); ^bJ. B. Lambert et R. G. Keske, *Tetrahedron Letters* 2023 (1969)

- ⁴³C. F. Fay, J. B. Grutzner, L. F. Johnson, S. Sternhell et P. W. Westerman, *J. Org. Chem.* **38**, 3122 (1973)
- ⁴⁴E. T. Strom, B. S. Snowden, et P. A. Toldan, *Chem. Comm.* 50 (1969)
- ⁴⁵R. D. G. Cooper, P. V. de Marco, C. F. Murphy et L. A. Spangle, *J. Chem. Soc. (C)*, 340 (1970)
- ⁴⁶R. M. Dodson, E. H. Jancis et G. Klose, *J. Org. Chem.* **35**, 2520 (1970)
- ⁴⁷T. Ledaal, *Tetrahedron Letters* 1683 (1968)
- ⁴⁸T. L. Brown et K. Stark, *J. Phys. Chem.* **69**, 2479 (1965)
- ^{49a}Y. Ichikawa et T. Matsuo, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **40**, 2030 (1967) ^bT. Matsuo, *J. Phys. Chem.* **72**, 1819 (1968)
- ⁵⁰R. D. Bertrand, R. D. Compton et J. G. Verkade, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2702 (1970)
- ⁵¹E. M. Engler et P. Laszlo, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1317 (1971)
- ⁵²E. M. Arnett et D. R. McKelvey, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2598 (1966)
- ⁵³J. E. Herz, V. M. Rodríguez et P. Joseph-Nathan, *Tetrahedron Letters* 2949 (1971)
- ^{54a}H. Hart et G. M. Love, *Tetrahedron Letters* 625 (1971);
- ^bA. Van Bruijnsvoort, C. Kruk, E. R. de Waard et H. O. Huisman *Tetrahedron Letters*, 1737 (1972)
- ⁵⁵K. K. Andersen et J. J. Uebel, *Tetrahedron Letters* 5253 (1970)
- ^{56a}J. J. Uebel et R. M. Wing, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 8910 (1972) ^bR. M. Wing, J. J. Uebel et K. K. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6046 (1973)
- ⁵⁷B. C. Mayo, *Chem. Soc. Rev.* **2**, 49 (1973)
- ⁵⁸A. K. Bose, B. Dayal, H. P. S. Chawla et M. S. Manhas, *Tetrahedron* **28**, 5977 (1972)
- ^{59a}M. R. Willcott III, R. E. Lenkinski et R. E. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 1742 (1972) ^bR. E. Davis et M. R. Willcott, III, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 1744 (1972)
- ⁶⁰D. F. Evans et M. Wyatt, *J. C. S. Chem. Comm.* 312 (1972)
- ⁶¹R. Lett, *Thèse*, Paris 1973
- ⁶²D. B. Melville, *J. Biol. Chem.* **208**, 495 (1954)
- ⁶³H. Ruis, D. B. McCormick et L. D. Wright, *J. Org. Chem.* **32**, 2010 (1967)
- ⁶⁴C. R. Johnson et D. McCants, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1109 (1965)