

Synthèse de vinylsulfones à partir d'aldéhydes et de cétones hétérocycliques.

Houda Fillion, Marie-Hélène Péra, Jean-Luc Rappa et Cuong Luu-Duc

Groupe d'Etude et de Recherche du Médicament (G.E.R.M.), U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Grenoble, Domaine de la Merci, F-38700 La Tronche, France

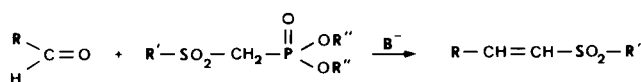
Reçu le 29 Juin 1977

Des vinylsulfones ont été obtenues par réaction de Horner et Wittig entre le carbanion d'un diéthylméthyl-sulfonométhyl-phosphonate et un aldéhyde ou une cétone hétérocyclique dans le tétrahydrofurane. La réactivité des cétones dépend de leur structure et en particulier de la nature des substituants de l'hétérocycle. Les sulfones α , β éthyléniques obtenues à partir des aldéhydes sont des stéréoisomères E; ceux obtenus à partir des cétones sont soit de configuration E, soit des mélanges d'isomères E et Z. Leur structure a été déterminée par spectroscopie en rmn.

J. Heterocyclic Chem., 15, 753 (1978)

Les voies d'accès aux sulfones α,β éthyléniques sont multiples. Parmi les plus importantes nous pouvons citer: l'oxydation de thioéthers ou de sulfoxydes α,β éthyléniques (1 à 8), la déshydratation d'hydroxy-2-sulfones (4,7 à 13); la désamination d'amino-2 sulfones (14,15) ou la déshydrohalogénéation de chloro-2 sulfones (9,13, 16,19). La condensation d'un aldéhyde avec un acide aryl sulfonyl acétique (1,15,20,21) selon une réaction de type Knoevenagel donne de moins bons résultats.

Une méthode plus récente consiste à condenser un aldéhyde ou une cétone avec le carbanion d'un dialkyl sulfonométhylphosphonate selon une réaction d'Horner-Wittig (22 à 26).



L'utilisation des bases suivantes: hydrure de sodium/éther (22), méthylate/méthanol (23 ou 24) hydroxyde de sodium/eau/chlorure de méthylène/chlorure de triéthyl benzyl ammonium (26) à la température ambiante pour préparer l'anion phosphonate limite la réaction aux seuls aldéhydes aromatiques. Les cétones telles que la benzophénone ou l'acétophénone ne réagissent pas avec l'anion phosphonate (23), (24), (26). Ce dernier se décompose trop vite en présence d'hydrure de sodium ou méthylate (23). Par contre, en présence de butyllithium, un anion phosphonate existe sous la forme d'un dérivé lithié plus stable que le carbanion classique (27,28), ce qui permet sa condensation avec les cétones:

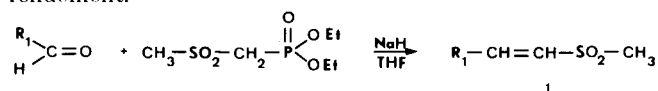


x = H, Me, SMe

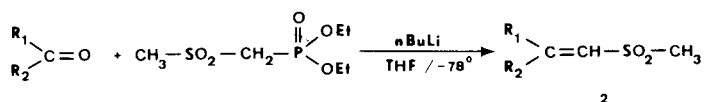
Dans le cas de X = SO₂Me, l'utilisation du butyllithium dans les mêmes conditions a permis à Posner et Brunelle (25) d'obtenir des sulfones α,β éthyléniques non seulement à partir d'aldéhydes aromatiques, mais également à partir d'aldéhydes aliphatiques et de cétones telles que la cyclohexanone et l'heptanone-2.

Dans le but de préparer des sulfones α,β éthyléniques de formules 1 et 2, nous avons appliqué la réaction d'Horner-Wittig à différents aldéhydes et nous avons essayé de l'étendre à des méthylarylcétones et à des diarylcétones.

Nous avons condensé le carbanion du diéthylméthyl-sulfonométhylphosphonate avec le composé carbonyle correspondant. Pour les molécules 1, l'anion phosphonate est préparé par action de l'hydrure de sodium dans le tétrahydrofurane à la température ambiante et les sulfones α,β éthyléniques 1 sont obtenues avec un excellent rendement.



Par contre, pour les composés 2, l'anion phosphonate a été préparé selon la méthode de Posner et Brunelle (25): action du butyllithium au sein du tétrahydrofurane à -78° sur diéthylméthylsulfonométhylphosphonate:



Nous avons remarqué au cours de la synthèse des composés de type 2 que la réactivité des cétones vis à vis de l'anion phosphonate dépendait de plusieurs facteurs.

L'encombrement stérique des diarylcétones empêche ou diminue leur condensation avec l'anion phosphonate. Ainsi, la benzophénone et le benzoylthiophène ne donnent pas les vinylsulfones attendues.

Par contre, lorsque la benzophénone porte en para un groupement très fortement électroattracteur comme le groupement nitro, la molécule 2d est obtenue avec un rendement de 61%. Avec des groupements électronégatifs mais mésomères donneurs comme le chlore et le fluor, la réactivité est bien moindre et nous avons obtenu des vinylsulfones qui sont précédemment décrites (7,8) avec des rendements très faibles. La condensation des benzoylpyridines avec l'anion phosphonate s'explique également

Tableau I

Vinylsulfones **1** et **2** (a)

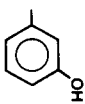







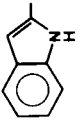







No.	R ₁	R ₂	R%	Isomères	F° C	C	Analyse % Calculé/Trouvé		N	-SO ₂ -CH ₃	δ (ppm) -CH=CH-	aromatiques
						H	S					
1a		H	80,8	E	131	54.52 54.51	5.08 5.02	16.17 15.92		s 3.04	q 6,6 7,54 (J = 15 Hz)	m 6,2 à 7,3
1b		H	82	E	90	52.44 51.68	4.78 4.78	17.50 17.47	7.64 7.66	s 3,15		m 7,4 à 9
1c		H	76,8	E	90	52.44 52.17	4.95 4.99	17.50 17.70	7.64 7.87	s 3.05	q 6,98 7,63 (J = 15 Hz)	m 7,2 à 8,8
1d		H	87,4	E	136	52.44 52.39	4.95 4.99	17.50 17.43	7.64 7.70	s 3.08	q 7,17 7,69 (J = 15 Hz)	m 7,2 à 8,8
1e		H	85	E	77	44.66 44.61	4.28 4.21	34.06 34.23		s 3.05	q 6,84 7,88 (J = 15 Hz)	m 7 à 7,8
1f		H	58	E	71	48.82 48.98	4.68 4.65	18.62 18.68		s 3.07	q 6,86 7,48 (J = 15 Hz)	m 6,5 à 7,7
1g		H	93,5	E	149	49.10 49.69	5.29 5.45	18.72 18.80	8.18 7.78	s 3.25	q 7,02 8,01 (J = 16 Hz)	m 6,5 à 7,8
1h		H	67,5	E	86	51.89 51.63	5.94 6.00	17.29 17.27	7.50 7.67	s 2.98	q 6,61 7,44 (J = 15 Hz)	m 6,10 à 6,8
1i		H	90,4	E	184	59.70 59.45	5.01 4.93	6.33 6.12	14.49 14.69	s 3.03		m 6,95 à 8,15

Tableau I (de page précédent)

No.	R ₁	R ₂	R%	Isomères	F° C	Analyse %			N	-SO ₂ -CH ₃	δ (ppm) -CH=CH-	aromatiques
						Calculé/Trouvé	H	S				
2a		CH ₃	41,5	E	99	49.78 49.68	4.59 4.49	13.29 13.38	5.80 6.04	s 3,13	s 6,74	m 7,6 à 8,5
2b		CH ₃	12,6	E	94	54.80 54.69	5.62 5.53	16.25 16.50	7.10 7.11	s 3,07	s 6,58	m 7,2 à 8,8
2c		CH ₃	38	E	68	54.80 54.58	5.62 5.63	16.25 16.28	7.10 7.12	s 3,05	s 6,65	m 7,1 à 8,77
2d		C ₆ H ₅	61	E Z	207 110	59.31 59.02	4.65 4.69	10.56 9.52	4.61 4.60	s 2,88 s 2,74	s 6,9 s 6,86	m 7 à 8,3 m 7 -8,3 s 7,33
2e		C ₆ H ₅	71	E 50% Z 50%	85	64.84 64.68	5.05 5.00	12.37 12.21	5.40 5.38	{ s 3,1 s 2,74	s 6,8 s 6,8	m 6,8 à 8,8
2f		C ₆ H ₅	41	E 50% Z 50%	100	64.84 64.70	5.05 5.12	12.37 12.44	5.40 5.31	{ s 2,84 s 2,78	s 6,88 s 6,83	m 7 et 8,7
2g		C ₆ H ₅	53	E Z	180 140	64.84 64.92	5.05 4.92	12.37 12.52	5.40 5.18	s 2,86 s 2,73	s 6,95 s 6,9	m 7,15 et 8,8 m 7 et 8,7 s 7,3

(a) Pour les molécules 2, les déplacements chimiques représentés par des singulets entre 6,65 et 6,95 ppm correspondent aux protons vinyliques -C=CH-

par l'électronégativité du noyau pyridinique.

Par ailleurs, le fait que les méthylarylcétones réagissent moins bien que les diarylcétones peut être attribué d'une part à l'effet répulsif du méthyle et d'autre part à l'énolisation des méthylarylcétones. Un phénomène semblable ayant été remarqué par Corey (28) lors de synthèse de vinyl sulfures.

Les rendements obtenus et les propriétés des vinyl-sulfones **1** et **2** préparés sont groupés dans le tableau I.

En accord avec les publications antérieures (22 à 25) nous avons obtenu les vinylsulfones **1** uniquement sous la forme E ou trans comme l'indique la constante de couplage élevée ($J = 15$ à 16 Hz).

Les vinylsulfones **2** pour lesquelles $R_2 = C_6H_5$ ont été obtenues sous forme d'un mélange de stéréoisomères Z et E. La non stéréo-spécificité de la réaction s'explique par le fait que les groupements R_1 et R_2 possèdent un encombrement très voisin:



$R_1 =$ nitro-4' phényl, pyridyl-2', 3', 4'

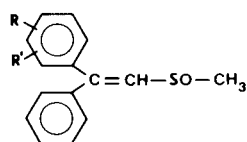
$R_2 = C_6H_5$

La séparation des stéréoisomères par cristallisation fractionnée n'a pas toujours été possible. Ainsi, lorsque $R_1 =$ pyridyl-2' (**2e**) ou pyridyl-3' (**2f**) nous avons obtenu un mélange à parties égales des isomères Z et E comme cela a été confirmé par le spectre de rmn.

Par contre, lorsque $R_1 =$ pyridyl-4' (**2g**) ou *p*-nitro-phényl **2d** nous avons isolé deux fractions. Nous avons appelé fraction I celle qui est la moins soluble dans le mélange benzène-hexane et qui possède le point de fusion le plus élevé; la fraction II étant la plus soluble.

D'après les spectres de rmn, la fraction I est constituée par l'un des deux stéréoisomères soit pur ($R_1 =$ pyridyl-4') (**2g**) soit accompagné d'un faible pourcentage de l'autre stéréoisomère ($R_1 =$ *p*-nitrophényl) **2d**. De plus, pour cette fraction I on observe dans la région des protons aromatiques un multiplet pour les cinq protons du groupement C_6H_5 qui indique que ces cinq protons ne sont pas équivalents.

Nous avons observé un phénomène semblable pour les vinyl-sulfoxydes de formule suivante (7,8):



L'isomère E dont la configuration a été déterminée par une étude cristallographique au moyen des RX (29,30) montre en rmn un multiplet pour les cinq protons du groupement phényle.

Par analogie, nous pouvons attribuer la configuration

E à la vinylsulfone qui constituent la majeure partie de la fraction I.

La fraction II montre en rmn un singulet pour les protons aromatiques. Elle est constituée en majeure partie par l'isomère Z (**29**).

Il est à remarquer que dans les isomères E, les protons de CH_3-SO_2- possèdent un déplacement chimique élevé ($\delta = 2,84$ à $3,1$ ppm). Pour les produits dont $R_2 = CH_3$ (**2a**, **2b**, et **2c**) les déplacements de ces mêmes protons sont de l'ordre de 3 ppm; par analogie, ils ont donc la configuration E.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés au banc de Köfler. Les spectres de rmn ont été enregistrés dans le chloroforme deutérié avec le tétraméthylsilane comme référence interne sur un appareil Hitachi de Perkin-Elmer R24 à 60 MHz. Les spectres ir ont été réalisés en solution dans le chloroforme sur un appareil Beckman Aculab IV. Les analyses ont été réalisées au Laboratoire de Microanalyse du C.N.R.S. à Thiais et sont conformes aux formules brutes.

Le diéthylméthylthiométhylphosphonate a été préparé en chauffant à 110° pendant 6 heures un mélange de 126 g (1,3 mole) de chlorure de diméthylsulfure et de 216 g (1,3 mole) de triéthylphosphite selon Green (31). Il est purifié par distillation fractionnée. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 154 g (60%) $Eb_{0,3mm} = 75-76^\circ$, Litt. (27), rendement = 45%, $Eb_{0,2mm} = 70-72^\circ$.

Le diéthylméthylsulfonométhylphosphonate est obtenu par oxydation de 90 g (0,45 mole) de diéthylméthylsulfonométhylphosphonate au moyen du permanganate de potassium en milieu neutre selon la technique de Shahag et Almog (23). Ce composé a été obtenu avec un rendement de 80 g (76,9), $F = 96^\circ$, Litt. (25) rendement = 71%.

Préparation des méthyl (aryl-2) vinylsulfone (**1**).

Méthode A.

Appliquée aux composés pour lesquels $R_2 = H$ selon la technique modifiée de Popoff (22): 1 g d'hydrure de sodium (0,22 mole d'une dispersion minérale à 55%) est lavée 3 fois avec 5 cm^3 d'hexane et introduit sous azote dans un ballon tricol avec 10 cm^3 d'hexane. L'hexane est évaporé sous vide et 25 cm^3 de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés d'un seul coup. La suspension est agitée et additionnée en 5 à 10 minutes d'une solution de 4,83 g (0,02 mole) de diéthylméthylsulfonométhylphosphonate dissous dans 100 cm^3 de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange est encore agité et chauffé au bain-marie à 25° jusqu'à cessation de dégagement d'hydrogène (30 minutes environ). Au bout de ce temps, une solution contenant 0,02 mole d'aldéhyde dissous dans 25 cm^3 de tétrahydrofurane est ajoutée goutte à goutte pendant 10 minutes. Le mélange réactionnel s'éclaircit, puis il se forme un produit pâteux brun constitué par les sels minéraux. Le contenu du ballon est maintenu sous azote et chauffé à $30-35^\circ$ au bain-marie pendant 2 heures environ.

Le produit est ensuite hydrolysé en versant le mélange réactionnel dans 200 cm^3 d'eau froide tout en agitant. On extrait 3 fois avec 50 cm^3 de chloroforme, puis les extraits chloroformiques sont réunis, séchés sur sulfate de sodium anhydre et évaporés sous vide. Le résidu huileux cristallise par trituration avec quelques cm^3 d'un mélange d'éther éthylique et d'hexane. On filtre, on lave au mélange éther-hexane et on recristallise dans un solvant approprié (benzène-hexane ou benzène-acétone).

Préparation des méthyl (aryl-2, méthyl-2) vinylsulfone (**2**) ($R_2 = CH_3$) et des méthyl (diaryl-2,2) vinylsulfones ($R_2 = C_6H_5$).

Méthode B.

Selon Posner et Brunelle (25): 4,83 (0,02 mole) de diéthyl-méthylthiométhylphosphonate dissous dans 100 cm³ de tétrahydrofurane anhydre sont introduits sous azote dans un ballon tricol. La solution est agitée et refroidie à -78° dans un bain d'acétone et de carboglace. Douze cm³ de butyllithium à 20-25% dans l'hexane sont ajoutés goutte à goutte, puis le mélange est maintenu à -78° pendant 30 minutes à 1 heure. Au bout de ce temps on ajoute goutte à goutte une solution de 0,02 mole de cétone dissoute dans 20 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange est de nouveau maintenu à -78° pendant une heure, puis laissé se réchauffer à la température ambiante et ensuite chauffé au bain-marie à 40-50° pendant 3 heures puis agité sous azote et à la température ambiante pendant la nuit. La solution jaune ou brune est versée dans 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et extraite trois fois avec 50 cm³ d'éther éthylique. Les fractions éthérées sont réunies et lavées successivement avec des solutions saturées de carbonate acide de sodium puis de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de sodium sec et évaporées sous vide. Le résidu huileux précipite après trituration avec quelques cm³ d'éther éthylique anhydre. Le précipité est filtré, lavé avec quelques cm³ d'éther et recristallisé un mélange de benzène-hexane.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) E. P. Kohler et H. Potter, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 1316 (1935).
- (2) A. C. Cope, D. E. Morrison et L. Field, *ibid.*, **72**, 59 (1950).
- (3) C. C. Price et R. Gillis, *ibid.*, **75**, 4750 (1953).
- (4) G. A. Russel, E. Sabourin et G. J. Mikol, *J. Org. Chem.*, **31**, 2854 (1966).
- (5) E. N. Prilezhaeva, V. V. Lukin, V. I. Snegotskii, N. N. Novitskaya, V. I. Laba, L. I. Shmonina, A. A. Petunova, G. F. Lebedeva, *Dokl. Acad. Nauk, SSSR*, **194**, 727 (1970); *Chem. Abstr.*, **74**, 12068u (1971).
- (6) V. Baliah et T. K. Rathinasamy, *Indian J. Chem.*, **9**, 220 (1971).
- (7) H. Fillion et A. Boucherle, *Bull. Soc. Chim. France*, 2699 (1972).
- (8) H. Fillion, Thèse d'Etat en Pharmacie, (1973), Grenoble.
- (9) L. Fiel, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3919 (1952).
- (10) W. E. Truce et K. R. Buser, *ibid.*, **76**, 3577 (1954).
- (11) E. M. Kaiser et C. R. Hauser, *ibid.*, **89**, 4566 (1967).
- (12) E. M. Kaiser et C. R. Hauser, *Tetrahedron Letters*, **34**, 3341 (1967).
- (13) W. E. Truce et T. C. Klinger, *J. Org. Chem.*, **35**, 1834 (1970).
- (14) M. Balasubramanian et V. Baliah, *J. Chem. Soc.*, 1844 (1954).
- (15) M. Balasubramanian, V. Baliah et T. Rangarajan, *ibid.*, 3296 (1955).
- (16) A. E. Kretov, *J. Russ. Phys. Chem.*, **62**, 1 (1930); *Chem. Abstr.*, **24**, 4257 (1930).
- (17) E. Rothstein, *J. Chem. Soc.*, 684 (1934).
- (18) G. D. Buckley, J. L. Charlish et J. D. Rose, *ibid.*, 1514 (1947).
- (19) W. E. Truce, C. T. Goralski, L. W. Christensen et R. H. Bavry, *J. Org. Chem.*, **35**, 4217 (1970).
- (20) G. A. Russel, H. D. Becker et J. Schoeb, *ibid.*, **28**, 3584 (1963).
- (21) S. Chodroff et W. F. Whitmore, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1073 (1950).
- (22) I. C. Popoff, J. L. Dever et G. R. Leader, *J. Org. Chem.*, **34**, 1128 (1969).
- (23) I. Shahak et J. Almog, *Synthesis*, 170 (1969).
- (24) I. Shahak et J. Almog, *ibid.*, 145 (1970).
- (25) G. H. Posner et D. J. Brunelle, *J. Org. Chem.*, **37**, 3547 (1972).
- (26) M. Mikolajczyk, S. Grzejszczak, W. Midura et A. Zatorski, *Synthesis*, 278 (1975).
- (27) E. J. Corey et G. T. Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 5654 (1966).
- (28) E. J. Corey et J. I. Shulman, *J. Org. Chem.*, **35**, 777 (1970).
- (29) H. Fillion et D. Tranqui, *Bull. Soc. Chim. France*, 2665 (1972).
- (30) D. Tranqui et H. Fillion, *Acta Cryst.*, **B28**, 3006 (1972).
- (31) M. Green, *J. Chem. Soc.*, 1324 (1963).