

Journal of Organometallic Chemistry, 139 (1977) 283–291
© Elsevier Sequoia S.A., Lausanne — Printed in The Netherlands

DERIVES SOUFRES DU METHYLCYMANTRÈNE

CHRISTIAN SERGHERAERT, PIERRE MARCINCAL et ETIENNE CUINGNET *

*Laboratoire de Chimie Générale, Faculté de Pharmacie, 3, rue du Professeur Laguesse,
59045 Lille Cédex (France)*

(Reçu le 4 mars 1977)

Summary

Our previous determination of the structures of 2-methyl- and 3-methyl-cymantrene sulfonic acids by NMR and chromatographic methods is now confirmed by an unambiguous chemical method.

The influence of the methylthio group on the electrophilic substitution of 2-methyl- and 3-methyl-methylthiocymantrene is studied by acylation. Each sulphur gives three ketonic isomers whose structures and relative yields are discussed with reference to the NMR spectra.

Résumé

La configuration vraisemblable des isomères obtenus par sulfonation du méthylcymantène ayant été établie précédemment sur la base des données de RMN, il appartenait de la confirmer par voie chimique univoque.

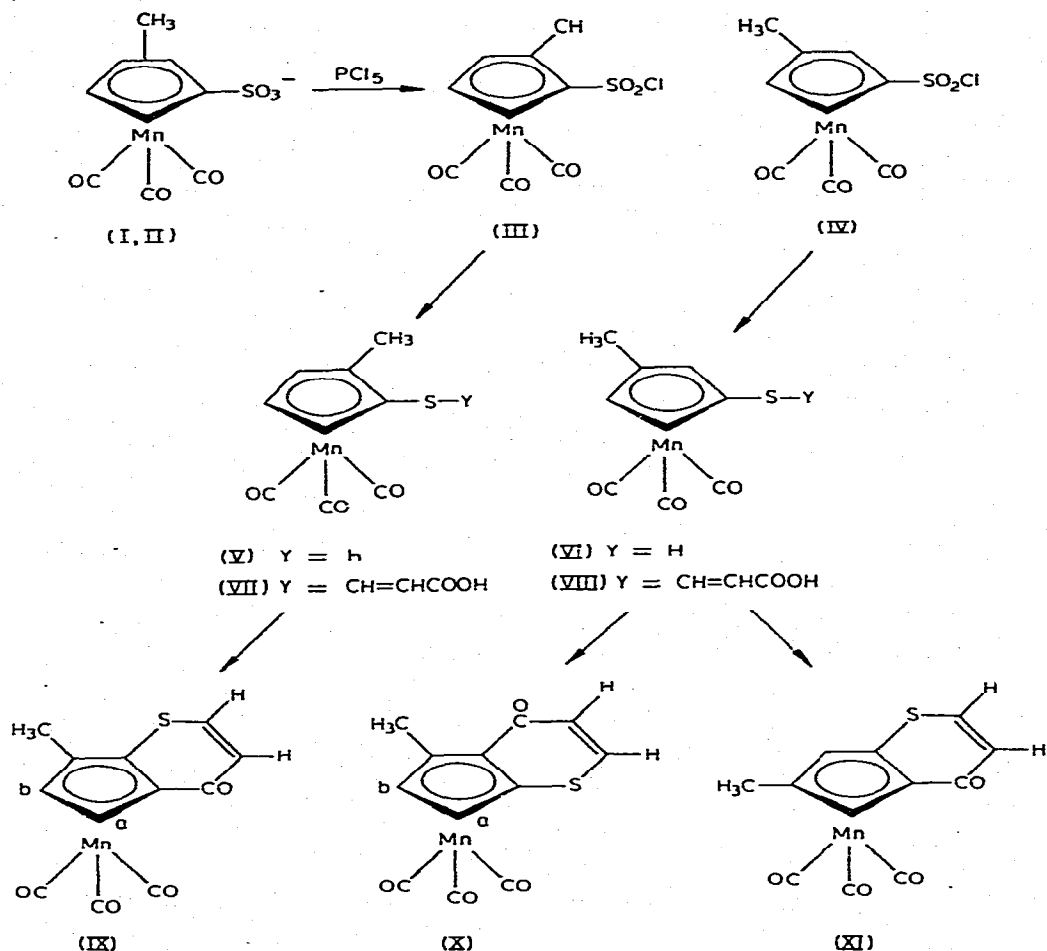
L'étude de l'influence du groupement sulfure dans l'orientation d'une substitution électrophile sur le cycle a été étudiée. L'acylation des méthyl-2 et méthyl-3 méthylthio cymantène conduit à 6 cétones isomères dont la structure et les pourcentages relatifs ont été déterminés par RMN.

Introduction

Dans une précédente note [1] les caractères spécifiques des isomères 1,2 et 1,3 des acides méthyl-cymantène-sulfoniques ont été développés en RMN. Sur cette base nous avons établi leur structures, assimilant le groupement $-\text{SO}_3\text{H}$ à un groupement électroattracteur de comportement identique à celui d'une fonction carbonylée. Cette approximation peut être levée par voie chimique.

Tirouflet ayant montré en série ferrocénique [2] qu'il était possible de distinguer les isomères disubstitués 1,2 et 1,3 sur le cycle lorsqu'un substituant est porteur en position favorable, d'une fonction capable de former par cyclisa-

SCHEMA 1



tion monomoléculaire, une cyclanone, nous avons appliqué cette méthode et formé par cyclisation les "thiochromones" IX, X et XI.

Résultats et discussion

La stabilité qu'entraîne la présence du groupement SO_3^- sur le cycle du cymantène permet la formation des méthyl-2 et méthyl-3 chlorosulfonylcymantènes (III, IV) par action directe du pentachlorure de phosphore sur les sels de *p*-chloraniline I et II (Schéma 1). L'action du zinc divisé sur les sulfochlorures en suspension dans l'acide sulfurique à 50% à basse température puis à chaud [3] conduit avec un excellent rendement aux méthyl cymantène thiols V, VI.

Les acides méthyl *S*-cymantrényl thioglycoliques préparés par action des thiols V et VI sodés sur le chloracétate de sodium en solution aqueuse et leurs homologues obtenus à partir de l'acide 3-bromopropionique ont été soumis,

ainsi que les chlorures correspondants, aux agents classiques de cyclisation: chauffage dans l'acide polyphosphorique, ébullition en présence d'anhydride trifluoroacétique, action du chlorure d'aluminium. Ces différentes méthodes ne se sont pas révélées significatives, la fraction cyclisée étant très faible ou nulle.

Nous avons alors étudié la cyclisation des acides méthyl-2 et méthyl-3 *S*-cymantrényl thioacrylique (VII, VIII), composés obtenus avec d'excellents rendements par *trans*-addition des méthyl-2 et méthyl-3 cymantrène-thiol, sodés, sur l'acide propiolique et dont la configuration "*cis*" apparaissait comme un élément favorable à la réaction de cyclisation. Celle-ci se développe effectivement par chauffage modéré des chlorures d'acides dans l'acide polyphosphorique.

Dans ces conditions le chlorure de l'acide VII fournit une seule cétone cyclique IX. Le taux de transformation nous permet d'établir la relation entre la cyclanone formée et la structure 1,2 de l'acide méthyl cymantrène sulfonique dont elle est issue. Le chlorure de l'acide VIII fournit deux cétones X et XI avec un rendement global identique. Ces dernières sont préparées par chromatographie sur colonne (silice/benzène); leurs proportions relatives évaluées par RMN du mélange brut sont similaires.

La structure de X et XI est proposée en fonction de leur spectre RMN. Il est établi [5-8] que sous l'influence d'une fonction carbonyle, les signaux des protons d'un groupement méthyle en α , subissent un déplacement vers les champs faibles et que l'hydrogène du cycle en α de cette fonction subit également un glissement similaire. Ces deux éléments apparaissent dans les valeurs groupées dans le Tableau 1.

Ces résultats confirment les structures proposées pour les isomères sulfonés du méthyl cymantrène sur la base des données RMN et l'influence du groupement sulfonique qui entraîne un déblindage sensible des protons cymantréniques situés en α et exerce vis-à-vis du glissement du méthyle sur le cycle un effet de même nature que celui attribué à une fonction carbonyle.

Les thiols V et VI (voir Schéma 2) après méthylation par le diazométhane ont été acylés sur le cycle, réaction qui en théorie devrait permettre l'accès à d'autres structures trisubstituées du cymantrène et en autoriser une étude plus complète en RMN.

SCHEMA 2

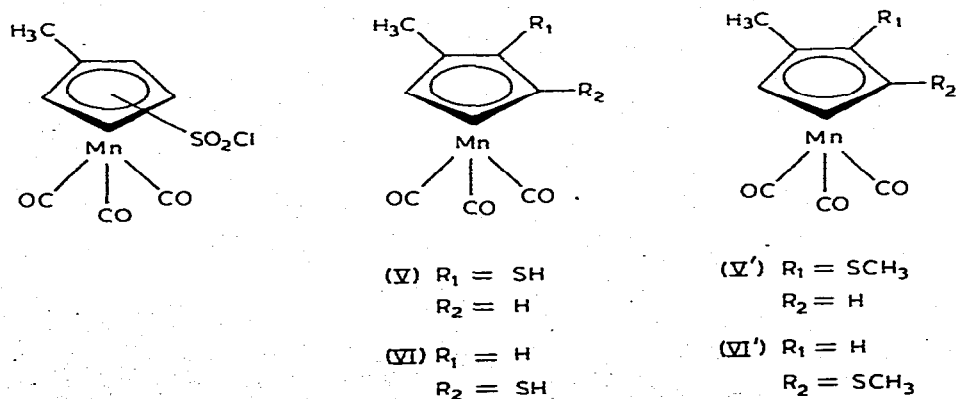


TABLEAU 1

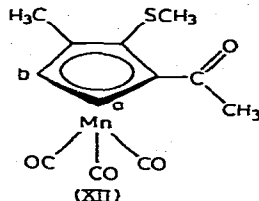
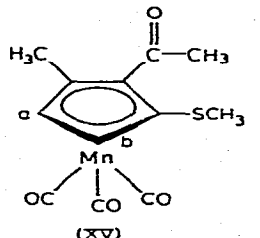
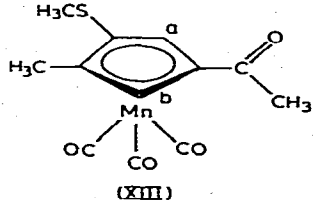
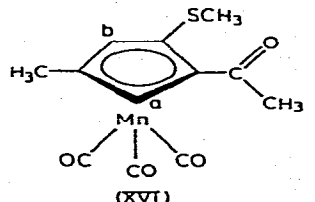
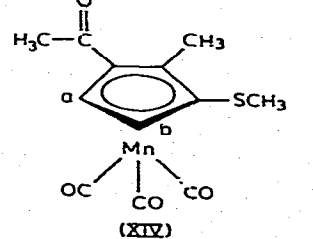
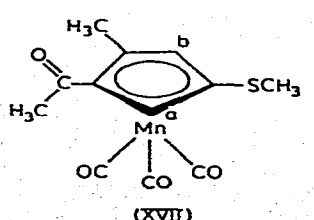
DONNEES RMN ¹H DES CETONES IX—XI δ , ppm; solvant CDCl₃; concentration constante

	H _a	H _b	CH ₃ du cycle
cétone IX	5.50	4.95	2.21
cétone X	5.09	4.88	2.50
cétone XI	5.35	5.05	2.10

Les méthyl-2 et méthyl-3 méthylthio cymantènes (respectivement V' et VI') réagissent facilement dans les conditions de la réaction de Friedel et Crafts avec formation de méthyl, méthylthio, acétyl-cymantène. Les réactifs CH₃COCl/AlCl₃ ou (CH₃CO)₂O/BF₃ fournissent avec un taux de transformation voisin de 95% un mélange de trois cétones isomères dans des proportions que n'affecte pas la nature de l'agent utilisé. Le Tableau 2 groupe les formules des 6 cétones obtenues.

TABLEAU 2

FORMULES, POURCENTAGES RELATIFS ET R_f DES CETONES XII—XVII

Cétone	%	R _f	Cétone	%	R _f
 (XII)	21	moyen	 (XV)	14	élevé
 (XIII)	67	bas	 (XVI)	61	bas
 (XIV)	12	élevé	 (XVII)	25	élevé

Le mélange obtenu par acylation du méthyl-2 méthylthiocymantrène donne par CCM (silice, benzène) trois taches de nature cétonique. La cétone de R_f bas cristallise de l'hexane après distillation du mélange brut d'acylation et les eaux mères chromatographiées sur colonne (silice, benzène) fournissent les échantillons de R_f moyen et élevé.

Pour l'attribution des structures XII, XIII et XIV nous avons utilisé les données de RMN. La cétone de R_f moyen se différencie de la cétone de R_f élevé par le seul déplacement du signal méthyl cymantrénique: peu déplacé pour la première, beaucoup plus pour la seconde d'où les structures respectives attribuées, XII et XIV.

L'estimation quantitative par intégration des signaux sur le mélange brut donne: 21% de XII, 67% de XIII et 12% de XIV.

L'acétylation du méthyl-3-méthylthio-cymantrène fournit après séparation chromatographique (SiO_2 , benzène) une cétone de R_f bas et un mélange cétonique de R_f élevé cristallisant de l'hexane vers -15°C en 2 types de cristaux séparables par tri manuel. La cétone de R_f bas présente un spectre de RMN en accord avec la structure XVI. La cétone dont le spectre fait apparaître 2 signaux distincts d'intensités relatives identiques pour les protons du cycle a été identifiée à la structure XVII. Quant au 2ème constituant dont le signal méthyle est également déplacé, il présente un signal unique d'intensité 2 pour les protons du cycle s'accordant avec la structure XV. Les taux d'isomères dans le mélange sont respectivement pour XV, XVI et XVII de 14, 61 et 25%.

Si qualitativement les spectres de RMN correspondent aux prévisions de structure, la valeur respective des taux d'isomères formés et la comparaison des glissements chimiques des protons cymantréniques font apparaître certaines différences et nous avons cherché à confronter les résultats expérimentaux aux prévisions permises par la règle d'additivité établie par Schlögl [7] en série cymantrénique et vérifiée par Dabard et Le Plouzennec [5,9], où les glissements chimiques des protons du cycle peuvent être calculés à partir de la contribution de chaque substituant considéré comme s'il agissait seul.

Le spectre RMN du S-méthyl-2 acétyl cymantrène pris en référence présente pour les signaux des protons cymantréniques les déplacements suivants: δ 5.26 (intensité 1) et 4.71 ppm (intensité 2); celui du S-méthyl-3 acétyl cymantrène: 5.32 (intensité 2) et 4.90 ppm (intensité 1) dans le deutérochloroforme. Il apparaît qu'un seul résultat expérimental diffère de ceux obtenus par le calcul en additionnant la contribution d'un signal méthyle et concerne le déplacement du proton situé en α du groupement acétyle dans la cétone XII où les trois substituants sont vicinaux, supérieurs au déplacement prévu d'environ 0.20 ppm (Tableau 3).

Cet effet devant disparaître par réduction du groupement carbonyle, nous avons en conséquence réduit la cétone XII et également les cétones XIII et XIV dans les conditions de la réaction de Clemmensen, qui respecte le groupe méthyl-sulfure (Tableau 4).

L'étude comparée des spectres des cétones réduites vérifie cette hypothèse et restitue l'effet spécifique du groupement soufré sur le glissement des protons cymantréniques α et β .

Les résultats de l'acylation du méthyl-3 méthylthio cymantrène s'accordent avec ceux de Egger [10] pour le méthylthio cymantrène et font apparaître une

TABLEAU 3
DONNEES RMN ¹H DES CETONES XII—XVII (δ, ppm)

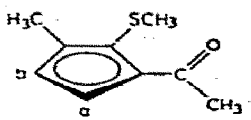
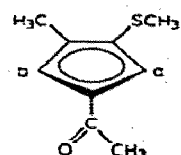
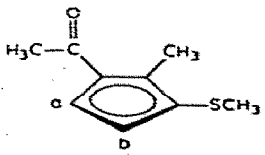
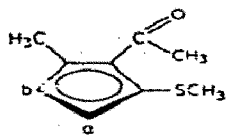
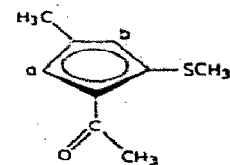
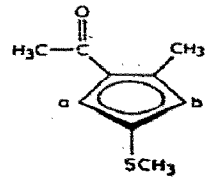
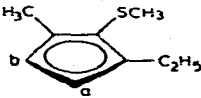
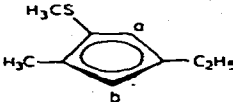
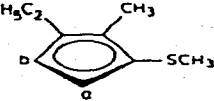
Cétone	H _a		H _b	
	<i>d</i> _{cal}	<i>d</i> _{mes}	<i>d</i> _{cal}	<i>d</i> _{mes}
 <p>(XII)</p>	5.16	5.33	4.60	4.66
 <p>(XIII)</p>	5.22	5.29	5.22	5.24
 <p>(XIV)</p>	5.21	5.18	4.80	4.85
 <p>(XV)</p>	4.60	4.57	4.60	4.57
 <p>(XVI)</p>	5.15	5.10	4.62	4.64
 <p>(XVII)</p>	5.22	5.17	4.80	4.82

TABLEAU 4
DONNEES RMN ¹H DES COMPOSES XVIII-XX

	H _a		H _b	
	d _{cal}	d _{mes}	d _{cal}	d _{mes}
 <p>(XVIII)</p>	4.49	4.48	4.49	4.48
 <p>(XIX)</p>	4.59	4.66	4.49	4.49
 <p>(XX)</p>	4.59	4.64	4.49	4.49

acylation préférentielle en α du groupement méthylsulfure qui, conjuguée à l'orientation β du groupement méthyle concourent à un taux élevé de cétone XVI. Il convient d'invoquer un élément d'encombrement pour justifier les taux respectifs des cétones XV et XVII où l'influence sur l'orientation qu'exerce le groupement *S*-méthyle est beaucoup moins sensible.

L'acylation du méthyl-2, méthylthio cymantène n'obéit pas aux mêmes règles et si les proportions respectives des cétones XII et XIV reproduisent assez fidèlement l'effet du groupement *S*-méthyle, il convient d'admettre que le facteur stérique joue un rôle beaucoup plus important dans ce cas, 67% de cétone XIII se formant au cours de la réaction.

Partie expérimentale

Les analyses élémentaires quantitatives ont été effectuées au service central de microanalyse du C.N.R.S. Les résultats analytiques correspondent à la formule moléculaire à $\pm 0.30\%$ au plus.

Méthyl-2 et méthyl-3 chlorosulfonyl-cymantène (III, IV)

Triturer à température ordinaire 32 g de méthyl-2 ou méthyl-3 cymantène sulfonate de *p*-chloraniline (0.075 mol de I ou II) et 34 g de PCl_5 (0.16 mol). Chromatographier l'extrait benzénique sur colonne (silice, benzène). Méthyl-2 chlorosulfonyl-cymantène: solide jaune pâle; F. 67.5°C; rdt. 90%. Méthyl-3 chlorosulfonyl-cymantène: solide jaune vif, F. 76°C; rdt. 90%.

Méthyl-2 et méthyl-3 cymantrène thiol (V, VI)

A un mélange de 10 g de glace pilée, 24 g d'acide sulfurique à 97% (0.23 mol) et 9.5 g de méthyl-2 ou méthyl-3 chlorosulfonyl cymantrène (0.01 mol) refroidi dans le mélange glace/sel, ajouter peu à peu 12 g de zinc en poudre. Après extraction par l'hexane et traitement d'usage on obtient un résidu huileux qui distille: à 89°C/0.1 mmHg pour le méthyl-2 cymantrène thiol, à 78°C/0.1 mmHg pour le méthyl-3 cymantrène thiol.

Acide méthyl-2 et méthyl-3 cymantrényl thioacrylique (VII, VIII)

Sous atmosphère d'azote, dissoudre 2.5 g de méthyl-2 ou méthyl-3 cymantrène thiol (0.01 mol de V ou VI) dans 200 ml de soude 0.2 N et ajouter 1.4 g (0.02 mol) d'acide propiolique. Acidifier à l'acide chlorhydrique. Recrystalliser du cyclohexane pour l'acide méthyl-2 S-cymantrényl thioacrylique (F. 167.5°C) ou du tétrachlorure de carbone pour l'acide méthyl-3 S-cymantrényl thioacrylique (F. 147.5°C).

Méthyl-5' cymantro (b) thia-1 pyrannone-4 (thiochromone IX)

Mettre en contact 3 h, 1 g d'acide méthyl-2 S-cymantrényl thioacrylique (0.003 mol de VII) et 10 ml de chlorure d'oxalyle. Evaporer et chauffer progressivement le résidu cristallin avec 30 g d'acide polyphosphorique. Recrystalliser du cyclohexane: cristaux oranges sublimables (F. 122.5°C).

Méthyl-3' cymantro (b) thia-1 pyrannone-4 (thiochromone X)**Méthyl-4' cymantro (b) thia-1 pyrannone-4 (thiochromone XI)**

Le procédé précédent, appliqué à VIII, fournit 2 cétones X et XI séparées par chromatographie sur colonne (SiO₂, benzène). La cétone X de R_f le plus élevé est recrystallisée du cyclohexane: F. 85.5°C, celle de R_f inférieur recrystallise du même solvant: thiochromone XI, F. 136°C.

La proportion de chaque cétone est calculable par intégration des signaux méthyle du spectre RMN réalisé avant séparation: le rapport est voisin de l'unité.

Méthyl-2 et méthyl-3 méthylthio-cymantrène (V', VI')

A 3.75 g de méthyl-2 ou méthyl-3 cymantrène thiol (0.015 mol) dans l'éther, ajouter peu à peu sous atmosphère d'azote une solution étherée de diazométhane. L'évaporation donne un résidu huileux distillant à 90°C/0.1 mmHg: méthyl-2 méthylthio-cymantrène, huile jaune ou à 84°C/0.1 mmHg: méthyl-3 méthylthio-cymantrène, huile jaune.

Acylation des méthyl-2 et méthyl-3 méthylthio-cymantrènes

L'acylation est réalisée dans les conditions de la réaction de Friedel et Crafts (CH₂Cl₂, AlCl₃). La phase organique obtenue après réaction est distillée (120°C/0.1 mmHg). La recrystallisation dans l'hexane fournit la cétone XIII F. 78.5°C.

Les eaux mères sont chromatographiées sur colonne (silice, benzène). La fraction de tête fournit la cétone XIV F. 70.5°C.

La fraction suivante est chromatographiée sur couche épaisse (silice, benzène) à front perdu. Après extraction la cétone de R_f intermédiaire distille vers 114°C/0.1 mmHg: cétone XII.

La phase organique obtenue par acylation du méthyl-3 méthylthiocyantrène fournit en chromatographie sur couche épaisse (silice, benzène) à front perdu 2 fractions: celle de R_f bas constitue la cétone XVI F. 96.5°C, celle de R_f élevé fournit 2 types de cristaux séparables par tri manuel.

Bibliographie

- 1 C. Sergheraert, P. Marcincal et E. Cuingnet, *J. Organometal. Chem.*, 120 (1976) 329.
- 2 J. Tirouflet, G. Tainturer et R. Dabard, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1963) 2403.
- 3 *Organic Syntheses I*, Masson, p. 456.
- 4 E. Cuingnet et M. Adalberon, *C.R., Acad. Sci. Paris*, 258 (1964) 3053.
- 5 R. Dabard et M. Le Plouzennec, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1972) 3594.
- 6 L.M.C. Shen, G.G. Long et C.G. Moreland, *J. Organometal. Chem.*, 5 (1966) 362.
- 7 K. Schlögl, H. Falk et G. Haller, *Monatsh. Chem.*, 98 (1967) 8294.
- 8 J.P. Gorlier, Doctorat d'Etat en Pharmacie, Lille, octobre 1967.
- 9 M. Le Plouzennec, Doctorat d'Etat Sciences Physiques, Rennes, décembre 1971.
- 10 H. Egger et A. Nikiforov, *Monatsh. Chem.*, 100 (1969) 1069.