

STEREOCHIMIE DE LA METHYLATION ET DE LA DEUTERIATION
DES DERIVES LITHIÉS DE SULFOXYDES CYCLIQUES.

Sonia BORY, Andrée MARQUET

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

(Received in France 4 September 1973; received in UK for publication 10 September 1973)

Le problème de la stabilité des anions α sulfinyle et de la stéréochimie des substitutions dans lesquelles ils interviennent n'est pas encore clarifié malgré les nombreux travaux et discussions qui lui ont été consacrés (1). Les résultats de DURST et coll. (1a) et NISHIO et coll. (1b), montrant que les dérivés lithiés de benzylalkylsulfoxydes réagissent avec des stéréochimies différentes avec ICH_3 et D_2O , indiquent qu'il est risqué d'assimiler l'orientation stable du carbanion à celle du substituant introduit.

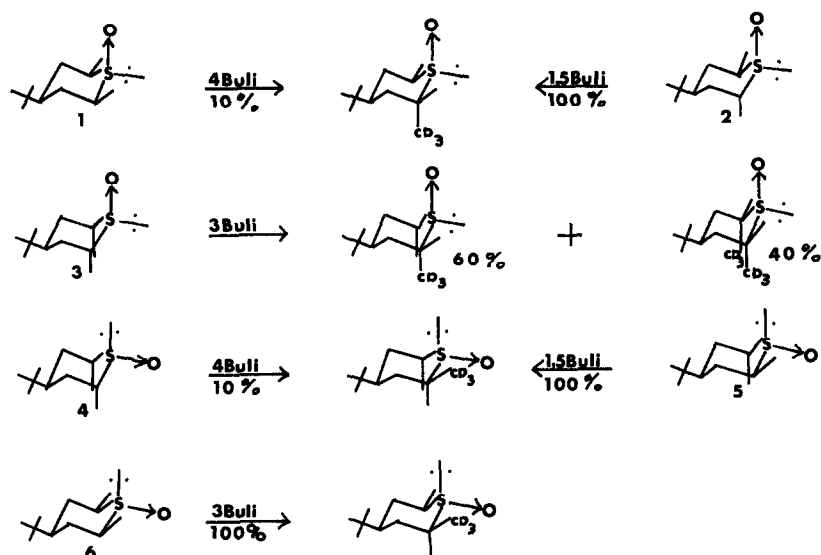
Ceci pose le problème très général du mode de réactivité des carbanions. Nos résultats dans ce domaine soulignent sa complexité et confirment le danger de généralisations hâtives.

Résultats.

Nous avons déjà déterminé la stéréochimie de la méthylation sur des sulfoxydes rigides, dérivés du tBu-4 thiacyclohexane, mais sans préciser quel était l'hydrogène échangé (1c). Nous avons complété cette étude en travaillant avec les sulfoxydes α' diméthylés où la stéréochimie de l'échange apparaît immédiatement et en comparant méthylation et deutériation.

1) Méthylation.

Les sulfoxydes sont traités par BuLi dans le THF à -78° , puis par ICD_3 et la structure des produits est déterminée par RMN (2). Les résultats sont rassemblés dans le schéma 1. On constate qu'ils présentent une grande cohérence. La réaction se déroule comme dans les cas déjà étudiés (1c): le méthyle est toujours introduit en trans par rapport à l'oxygène, équatorial dans les sulfoxydes équatoriaux et axial dans les sulfoxydes axiaux (3).



SCHEMA 1

2) Deutériation.

Les dérivés lithiés, préparés dans les mêmes conditions sont repris par D_2O et les produits analysés en CPV et RMN. Les résultats sont beaucoup plus complexes et très différents de ceux qu'ont obtenus DURST et NISHIO. Avec les composés 1, 2 et 4, la stéréochimie de la deutériation est *identique* à celle de la méthylation. Dans les trois autres cas, 3, 5, 6, les proportions de deutérium axial et équatorial sont voisines de 1/1. Nous avons également observé cette absence de sélectivité lors de la deutériation des carbanions secondaires formés à partir des isomères monométhylés.

Discussion.

L'ensemble des données stéréochimiques indique que la taille de l'électrophile a une influence secondaire et que c'est bien la structure des dérivés lithiés qui conditionne le déroulement de la réaction (relation stricte entre orientation du méthyle et configuration du sulfoxyde; méthylation plus sélective que deutériation même quand intervient une interaction CH_3-CH_3 1,3 diaxiale).

Le fait d'obtenir le même produit de méthylation en partant de 1 ou 2 et de 4 ou 5 montre qu'il y a équilibration des carbanions lithiés. Mais la relation entre leur structure et celle des produits formés n'est pas évidente. En effet à l'équilibre entre les sels de lithium axiaux et équatoriaux (4) peut

se superposer un équilibre entre diverses espèces lithiées (paires d'ions intimes ou séparées par le solvant) dont les réactivités vis à vis de l'électrophile peuvent être différentes (5). On ne sait pas si ces équilibres sont rapides ou lents par rapport aux réactions avec D_2O et ICH_3 et on ne peut actuellement formuler que des hypothèses.

Celle qui a été avancée par DURST (1a) et NISHIO (1e), à savoir que D_2O et ICH_3 réagiraient avec des stéréochimies opposées sur le même carbanion (6) ne rend pas compte de nos résultats.

Il est possible que la différence de stéréochimie qu'on observe dans certains cas, 3, 5, 6, entre méthylation et deutériation, reflète une différence de réactivité, D_2O piégeant une situation d'équilibre et ICH_3 réagissant préférentiellement avec une des espèces. (Ce type d'explication a été proposé pour interpréter des différences de stéréosélectivité analogues aux nôtres, dans la réaction de D_2O et ICH_3 avec des alkyl-9 dihydro-9-10 anthracényl-lithium (7).)

Dans les cas où les deux réactions se déroulent avec la même stéréochimie, il semble raisonnable de supposer que l'orientation du substituant est celle du carbanion le plus stable qui réagit avec rétention de configuration. Mais il apparaît alors une difficulté importante : dans le sulfoxyde trans 2, c'est l'hydrogène équatorial qui correspondrait au carbanion le moins stable qui est arraché exclusivement. Les composés 1 et 4 qui sont substitués avec rétention sont très peu réactifs. On n'obtient que 10 % de réaction (avec D_2O ou ICH_3) avec 4 eq. de BuLi dans les conditions où 2 et 5 sont transformés totalement avec 1,5 eq. Des différences entre l'acidité cinétique de deux H diastérotopiques et l'équilibre des dérivés lithiés correspondant, *supposé reflété par le produit de deutériation*, ont déjà été signalées (8, 1d, 1f) mais on n'a jamais observé un tel renversement complet (9).

Cette difficulté serait supprimée si les deux réactions se faisaient avec inversion de configuration (6) sur le carbanion le plus stable mais cette hypothèse est cependant difficile à admettre.

Nous poursuivrons ce travail et nous espérons que l'étude par RMN des dérivés lithiés et celle de l'influence de la température, du cation, et du solvant sur la stéréochimie des réactions (11) permettra de répondre aux questions posées. En l'absence de ces données, une discussion en terme d'orientation des carbanions par rapport au groupe sulfinyle est sans signification.

Nous nous bornerons à souligner les deux observations empiriques qui se dégagent de nos résultats : dans les conditions utilisées ici (1) BuLi/THF à -78° ; 2) ICH_3), *les hydrogènes en cis par rapport à la liaison S+O sont arrachés plus vite que les hydrogènes en trans,*

le méthyle est toujours introduit en trans par rapport à la liaison S+O.

Références et notes

- (1) a) T. DURST, R. VIAU, M.R. McCLORY, J.Amer.Chem.Soc., 1971, 93, 3077.
b) K. NISHIHATA, M. NISHIO, Chem.Comm., 1971, 958.
c) S. BORY, R. LETT, B. MOREAU, A. MARQUET, Tetrahedron Letters, 1972, 4921.
d) R. VIAU, T. DURST, J.Amer.Chem.Soc., 1973, 95, 1346.
e) K. NISHIHATA, M. NISHIO, J.C.S. Perkin Trans 2, 1972, 1730.
f) M.B. D'AMORE, J.I. BRAUMAN, J.C.S. Chem.Comm., 1973, 398, et références citées.
- (2) Les réactions ont été faites également avec ICH_3 . Les méthyles tertiaires, cis ou trans par rapport à S=O sont identifiés par RMN (effets du benzène et de $\text{Eu}(\text{dpm})_3$), ce qui permet de déterminer celui qui disparaît dans la réaction avec ICD_3 .
- (3) Certains sulfoxydes diméthylés 3, 4, 5, représentés ici sous forme chaise sont déformés (10). Leur analyse conformationnelle est en cours. Ses conclusions ne sont pas indispensables à la discussion présentée ici.
- (4) Nous nous plaçons dans l'hypothèse d'un carbanion sp^3 , très généralement admise bien que non démontrée.
- (5) a) T.E. HOGEN-ESCH, J. SMID, J.Amer.Chem.Soc., 1967, 89, 2764.
b) J. ALMY, D.C. GARWOOD et D.J. CRAM, J.Amer.Chem.Soc., 1970, 92, 4321.
c) S. BANK, B. BOCKRATH, J.Amer.Chem.Soc., 1971, 93, 430.
- (6) Des calculs de N.L. ALLINGER et al. J.Amer.Chem.Soc., 1970, 92, 579 suggèrent qu'une substitution SE_2 avec inversion de configuration pourrait être favorisée.
- (7) D.J. SCHAEFFER, H.E. ZIEGER, J.Org.Chem., 1969, 34, 3958.
- (8) E.L. ELIEL, A. ABATJOGLU, A.A. HARTMANN, J.Amer.Chem.Soc., 1972, 94, 4786.
- (9) Dans le cas du benzyl méthyl sulfoxyde des divergences sur les résultats expérimentaux rapportés en (1d), (1e), (1f) concernant l'effet isotopique et donc les acidités cinétiques relatives de H_C et H_R rendent les conclusions difficiles. Nos résultats ne font évidemment pas intervenir l'effet isotopique.
- (10) R. LETT, S. BORY, B. MOREAU et A. MARQUET, Bull.Soc.Chim., (sous presse).
- (11) Des résultats préliminaires indiquent que la stéréochimie de la méthylation des deux tBu-4 thiacyclohexane oxydes est inchangée si on opère à -10° au lieu de -78° ou si on remplace le THF par l'hexane ou un mélange THF-HMPT 2/1.