

DETERMINATION DE LA CONFIGURATION ABSOLUE
DES ENANTIOMERES DE SULFOXYDES RACEMIQES PAR DEDOUBLEMENT CINETIQUE

S. JUGE et H.B.KAGAN*

Laboratoire de Synthèse Asymétrique (1), Université de Paris-Sud, 91405-ORSAY

(Received in France 16 June 1975; received in UK for publication 23 June 1975)

La détermination de la configuration absolue de sulfoxydes chiraux a été réalisée par diverses méthodes (2, 3, 4, 5).

L'addition d'un organomagnésien sur un sulfinate de menthyle (4) a été la méthode essentielle et la plus sûre qui a permis à Mislow (2) de synthétiser des sulfoxydes optiquement actifs et de leur attribuer une configuration absolue.

Nous décrivons une nouvelle méthode très simple qui permet de déterminer la configuration des énantiomères d'un sulfoxyde racémique.

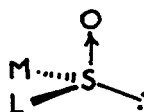
Il est connu que les chlorures d'acide (6a) ou les anhydrides (6b) réagissent sur les sulfoxydes en donnant des produits divers ; la réaction de Pummerer est un exemple de cette réactivité. Nous avons pensé utiliser un chlorure d'acide chiral pour effectuer le dédoublement partiel d'un sulfoxyde racémique, avec l'idée d'établir une corrélation entre la configuration absolue de l'agent acylant optiquement actif et celle du sulfoxyde qui a réagi.

Après plusieurs essais notre choix s'est porté sur le chlorure de l'acide α -phényl butyrique, acide utilisé par Horeau (7) dans sa méthode de détermination de configuration absolue d'alcools. Ce chlorure réagit rapidement sur les sulfoxydes en présence d'une amine tertiaire. Parmi celles-ci c'est la N,N-diméthyl aniline qui nous a donné les meilleurs résultats et que nous avons retenue. Le mode opératoire standard est décrit ci-après, dans le cas du méthyl p-tolyl sulfoxyde.

A 5ml d'éther contenant 329,4 mg (1,8 mmoles) de chlorure de l'acide α -phénylbutyrique S(+) (8) de pureté optique 57%, on ajoute 2,5 ml de solution étherée contenant 228 mg (1,9mM) de N,N-diméthylaniline. On laisse à 0°C sous agitation. Cinq minutes après on rajoute 307mg (2mmoles) de méthyl p-tolyl sulfoxyde racémique en solution dans 2,5 ml d'éther. Une heure après on hydrolyse par 10ml de NaOH 1N. La phase étherée est évaporée et le résidu chromatographié en couche mince (silice, éther). On récupère 65,6 mg (20%) de R(+) méthyl p-tolyl sulfoxyde $[\alpha]_D = + 61,9^\circ$ (c = 3 EtOH) (9) ce qui correspond à une pureté optique de 39,5%. Celle-ci

corrigée de la pureté optique du chlorure d'acide serait environ 70 %. En fait cette correction n'est pas rigoureuse le calcul étant plus complexe (10); il est toutefois évident que la pureté optique du sulfoxyde récupéré doit être largement supérieure à 40 % si on met en jeu un chlorure d'acide optiquement pur. De la phase aqueuse on extrait 265 mg d'acide α -phényl butyrique (95 % de récupération) ayant une pureté optique de 52 %. Une étude des produits de la réaction a permis de montrer qu'il se formait 75 % de p-tolyl méthyl sulfure et 65 % d'ortho et para chloro N,N-diméthylaniline (par rapport à l'amine engagée).

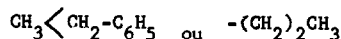
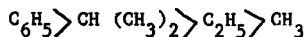
Tous les sulfoxydes étudiés conduisent à des rendements optiques relativement élevés, même non corrigés pour la pureté optique du chlorure de l'acide α -phényl butyrique mis en jeu. Les avancements de réaction sont voisins de 80 % dans la mesure du possible, et ils sont obtenus par disparition totale du chlorure d'acide. Les résultats figurent dans le tableau. La règle de prévision de configuration absolue qui en découle est la suivante: Si le chlorure d'acide phénylbutyrique employé est S(+), le sulfoxyde récupéré a la configuration du schéma 1



L plus encombrant que M

Schéma 1.

Cette règle permet de retrouver pratiquement les configurations de tous les sulfoxydes que nous avons examinés, si on prend une séquence "stérique" de classement des groupes:



Le mécanisme de la réaction est sans doute proche des réactions décrites entre chlorure d'acides et sulfoxydes (6), avec la nuance que nous opérons en présence d'une amine tertiaire.

La réaction est décrite dans le schéma 2 avec les divers produits formés. Il est vraisemblable (6) que l'attaque du sulfoxyde a lieu sur l'oxygène.

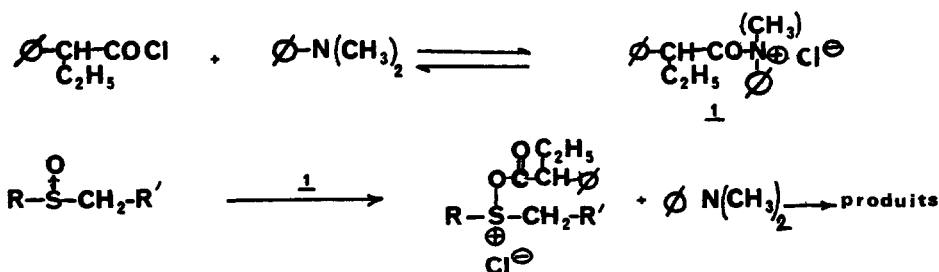
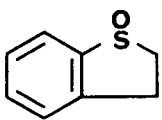


Schéma 2.

Comme on pouvait s'y attendre (11) il y a une augmentation importante de la pureté optique avec l'avancement de réaction. En supposant une réaction du deuxième ordre on peut estimer à 2,5 le rapport des deux constantes de vitesse pour les deux réactions compétitives du dédoublement cinétique du méthyl p-tolyl sulfoxyde.

Dédoublement partiel de sulfoxyde racémique par le chlorure de l'acide α -phényl butyrique
S(+) en présence de N,N-diméthylamine

Sulfoxyde étudié	Pureté opt. du chlorure d'acide employé	avancement de la réaction	du sulfoxyde récupéré	Pureté opt. du sulfoxyde retrouvé*	conf. absolue littérature.
$\text{CH}_3 \text{S}^{\oplus} \text{C}_6\text{H}_4 \text{CH}_3$	57 %	80 %	+ 61,9°	39,5 %	R (+)
$\text{C}_2\text{H}_5 \text{S}^{\oplus} \text{C}_6\text{H}_4 \text{CH}_3$	83 %	75 %	+ 70°	39,5 %	R (+)
$\text{CH}_3 \text{CH} \text{S}^{\oplus} \text{C}_6\text{H}_4 \text{CH}_3$	83 %	75 %	+ 57,8°	32 %	R (+)
$\text{CH}_3 \text{S}^{\oplus} \text{C}_6\text{H}_5$	57 %	65 %	+ 41°	27 %	R (+)
$\text{CH}_3 \text{S}^{\oplus} \text{C}_6\text{H}_4 \text{Br}$	83 %	75 %	+ 41,2°	39,5 %	R (+)
$\text{CH}_3 \text{S}^{\oplus} \text{CH}_2 \text{C}_6\text{H}_5$	83 %	75 %	- 14,3°	13,5 %	R (-)
$\text{CH}_3 \text{S}^{\oplus} (\text{CH}_2)_{\frac{1}{2}} \text{CH}_3$	57 %	-	- 12,3°	9,5 %	R (-)
	83 %	65 %	+ 15,1°	5 %	S (+)

* non corrigé de la pureté optique du chlorure de l'acide α -phénylbutyrique.

On remarque une analogie certaine entre cette méthode et la méthode d'Horeau (7) de détermination de la configuration absolue des alcools $\begin{matrix} R \\ \diagup \\ CH-OH \\ \diagdown \\ R \end{matrix}$. Dans notre cas, l'attaque de l'agent acylant a lieu sur l'oxygène (6) le soufre asymétrique joue le rôle du carbone asymétrique de l'alcool. Il est intéressant de voir que le doublet du soufre doit être pris comme le groupe le plus petit stériquement, il correspond à l'hydrogène lié au centre asymétrique de l'alcool.

Seul, le dihydro 2,3-benzothiophène 1-oxyde donne un très faible rendement optique et se comporte comme si le méthylène lié au soufre était plus encombrant que le noyau aromatique. Ce comportement est à rapprocher des anomalies observées dans la méthode d'Horeau avec certains tétralols (12).

En conclusion, la nouvelle réaction asymétrique que nous décrivons, permet grâce à des rendements optiques élevés de préparer de nombreux sulfoxydes optiquement actifs, et de déterminer sans ambiguïté leur configuration absolue en partant du racémique.

REFERENCES

1. Equipe de recherche associée au CNRS n° 070559.
2. K.MISLOW, M.M.GREEN, P.LAUR, J.T.MELILLO, T.S.SIMMONS et A.L.TERNAY, Jr., *J. Amer. Chem. Soc.*, 87, 1958 (1965).
3. A.MACCIONI, F.MONTANARI, M.SECCI et L.TRAMOTINI, *Tetrahedron Lett.*, 607 (1961).
K.MISLOW, M.M.GREEN et M.RABAN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 87, 2761 (1965).
F.MONTANARI, *Tetrahedron Lett.*, 3367 (1965).
4. K.K.ANDERSEN, *Tetrahedron Lett.*, 93 (1962).
5. M.MIKOLAJCZYK et M.PARA, *J. Chem. Soc., Chem., Commun.*, 1192 (1969)
U.FOLLI, D.IAROSSE et F.MONTANARI, *J. Chem. Soc., C*, 1372 (1968).
N.BREGANT, K.BALENOVIC, V.POLAK, *Bull. Sci. Cons. Acad. Sci. RSF. Yougosl.*, 17, 289 (1972).
- 6a. E.H.AMONOO-NEIZER, S.K.RAY, R.A.SHAW et B.C.SMITH, *J. Chem. Soc.*, 6250, (1965).
T.NUMATA et SHIGERO OAC, *Chem. and Ind.*, 277 (1973).
b. *Advances in Org. Chemistry*, E.C.TAYLOR, H.WYNBERG, Vol. G (1969) p. 356
Interscience, J. Wiley and Sons. New York.
7. A.HOREAU, *Tetrahedron Lett.*, 506 (1961).
A.HOREAU et H.B.KAGAN, *Tetrahedron Lett.*, 2431 (1964).
8. R.WEIDMANN et A.HOREAU, *Bull. Soc. Chim. France*, 117 (1967).
9. K.MISLOW, M.AXELROD, D.R.RAYNER, H.GOTTHARDT, L.M.COYNE, G.S.HAMMOND,
J. Amer. Chem. Soc., 87, 4958 (1965).
10. G.BALAVOINE, S.JUGE¹ et H.B.KAGAN, à paraître.
11. G.BALAVOINE, A.MORADPOUR et H.B.KAGAN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 96, 5152 (1974).
12. P.BRIAUCOURT, A.HOREAU, J.P.GUETTE, C.R. Acad. Sciences Paris, 274, 1203 (1972).