

ACTION DES ORGANOMAGNESIENS ALLYLIQUES SUR QUELQUES THIOCÉTONES CYCLISATION DE THIOLS β,γ -ÉTHYLENIQUES

M. DAGONNEAU et J. VIALLE

Département de Chimie, Université de Caen, 14032 Caen Cedex, France

(Received in France 16 March 1973; Received in the UK for publication 8 May 1973)

Résumé— Les organomagnésiens allyliques réagissent sur les thiocétone $R_1R_2C=S$ (thiobenzophénone, thiopivalophénone, thiopinacolone, thiocamphre et thiofenchone) pour donner les thiols β,γ -éthyléniques $R_1R_2C(SH)-CHR-CH=CH_2$. Ces composés conduisent par cyclisation radicalaire aux thiolanes substitués correspondants. Les proportions de thiols diastéréoisomères (et d'isomères subséquents) ont été déterminées dans un cas (thiopinacolone + bromure de crotylmagnésium).

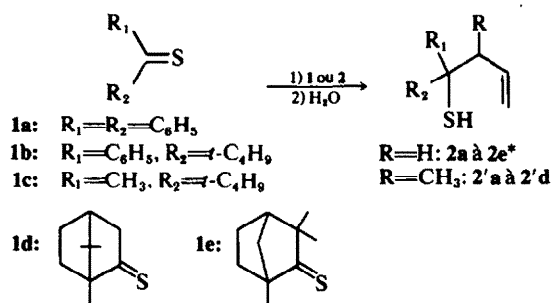
Abstract— Allylic Grignard reagents react with thioketones $R_1R_2C=S$ (thiobenzophenone, thiopivalophenone, thiopinacolone, thiocamphor and thiofenchone) giving β,γ -unsaturated thiols $R_1R_2C(SH)-CHR-CH=CH_2$. These compounds give substituted thiolanes through radical cyclization. The ratio of diastereoisomeric thiols (and of subsequent isomers) has been measured in one case (thiopinacolone + crotylmagnesium bromide).

Les organomagnésiens aliphatiques réagissent sur la thiobenzophénone,¹⁻³ les thiocétone aliphatiques,⁴ terpéniques,⁵ α,β -éthyléniques⁶ et sur les esters β -thiocétoniques,⁷ on observe généralement l'addition du radical organique du magnésien sur le soufre.

Dans ce travail nous étudions l'action des organomagnésiens allyliques sur le groupe thiocarbonyle des thiocétone suivantes: thiobenzophénone **1a**, thiopivalophénone **1b**, thiopinacolone **1c**, thiocamphre **1d** et thiofenchone **1e** ainsi que la cyclisation des thiols β,γ -éthyléniques **2** formés.

Deux réactifs ont été utilisés: le bromure d'allylmagnésium **1** le bromure de crotylmagnésium **2**. La réaction est rapide: lorsqu'on ajoute la thiocétone (colorée) à la solution magnésienne, la décoloration est immédiate et complète ce qui n'est pas le cas avec les magnésiens saturés ayant même squelette, en particulier avec les thiocétone **1a** et **1b** où l'on observe une coloration rouge intermédiaire; la différence de réactivité est encore plus marquée avec les thiocétone **1d** et **1e** qui réagissent difficilement avec les magnésiens saturés non réducteurs.⁸ Avec les organomagnésiens allyliques on obtient dans chaque cas un seul composé à 20°C résultant de l'addition du reste organique sur le carbone du groupe thiocarbonyle. Aucun produit de réduction n'a pu être décelé.

Les mercaptans β,γ -insaturés obtenus sont repérés par le chiffre **2** ($R=H$) ou **2'** ($R=CH_3$) suivi de la lettre désignant la thiocétone de départ. Le magnésien du bromure de crotyle **2**, condensé sur les thiocétone **1a** à **1d** conduit à un produit ramifié **2'a** à **2'd**; ce résultat est analogue à celui qui est généralement observé avec les cétones,⁸ les aldéhydes⁹ ou d'autres substrats électrophiles tels que les époxydes.¹⁰



Aucune addition du magnésien **2** n'est observée avec la thiofenchone **1e**, même en prolongeant la durée de contact des réactifs pendant 16 h au lieu de 30 m dans les autres cas. Ceci est probablement dû à l'effet stérique entre le méthyle en *3 exo* et le méthyle du magnésien, qui peut empêcher une approche suffisante du réactif au dessus du pont de la thiofenchone† (l'attaque du bromure d'allylmagnésium sur la fenchone se fait en position *exo*.¹¹)

La réaction d'addition des organomagnésiens allyliques sur les thiocétone ne se fait que dans l'éther, si on utilise le THF comme solvant on

* Le composé **2e** n'est pas observé et se cyclise probablement à température ambiante.

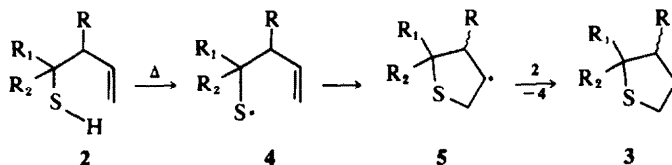
† Nous n'avons pu, dans les mêmes conditions, obtenir le produit d'addition du bromure de crotylmagnésium sur la fenchone.

récupère la thiocétone inchangée, même après 28 heures.* La solvataion plus grande du magnésien dans ce solvant¹² semble inhiber la réaction. Il est remarquable que le THF qui favorise l'addition sur le soufre dans le cas des magnésiens saturés³⁻⁵ inhibe l'addition des magnésiens allyliques sur le carbone. Au cours de la réaction des organomagnésiens saturés ou aromatiques sur la thio-benzophénone **1a** on observe un signal en RPE dû au radical alcoylthiodiphénylméthyle,¹³ aucun signal n'a pu être détecté à température ambiante au cours de l'action des organomagnésiens allyliques **1** et **2** sur cette thiocétone.

Les thiols β,γ -éthyléniques **2** obtenus peuvent être isolés par chromatographie sur colonne d'alumine ou de silice (**2a**, **2'a**) ou identifiés par CPV sur colonne capillaire où ils ne subissent pas de transformation. Au cours des chromatographies préparatives en phase vapeur une fraction plus ou moins importante du thiol est cyclisée.

Les thiols éthyléniques peuvent généralement subir une cyclisation pour conduire à des composés thiacyclaniques.¹⁴ Les mercaptans β,γ -éthyléniques obtenus précédemment se cyclisent avec un bon rendement par chauffage, soit en CPV, soit à reflux dans le xylène ou le benzène pour donner un thiolane substitué **3** ou **3'**. Les conditions de chauffage sont réunies dans le Table 1.

Cette réaction probablement radicalaire peut être schématisée par la séquence suivante:



Le radical thiyle **4**, formé par chauffage, est en bonne position pour attaquer le méthylène terminal de la double liaison.¹⁵ Le radical intermédiaire **5** ainsi formé n'est pas stabilisé et peut réagir sur le

thiol, fournissant un agent de transfert de chaîne efficace,¹⁶ en particulier en CPV, lorsque le produit est injecté pur. Nous n'avons observé aucune transformation d'alcools homologues soumis aux mêmes conditions. L'énergie nécessaire pour la scission homolytique de la liaison O-H (110.6 Kcal mole⁻¹) étant supérieure à celle de la liaison S-H (81.1 Kcal mole⁻¹), aux températures inférieures à celle requise pour cette coupure se produisent d'autres réactions; déshydratation conduisant à des diènes⁸ ou transfert 1,5 d'hydrogène de l'atome d'oxygène au carbone terminal.¹⁷

La plus ou moins grande facilité de cyclisation des différents thiols **2** peut s'expliquer par des considérations géométriques et stériques. Ainsi les composés **2d** et **2e** se cyclisent très facilement (le second ne peut même être observé par RMN du produit brut) par suite de la rigidité du système bicyclique dérivé du thiocampbre ou de la thiofenchone. Les composés obtenus par réaction du bromure de crotylmagnésium **2** sur les thiocétones **1** se cyclisent plus difficilement que ceux qui proviennent de la réaction du bromure d'allylmagnésium **1**, en raison de l'interaction du méthyle du reste α -méthylallyle avec le groupe R₁ ou R₂. En particulier le mercaptan **2c** est totalement cyclisé par chauffage pendant 27 h à reflux dans le benzène alors que le mercaptan **2'c** ne subit aucune cyclisation en 4 jours dans le même solvant.† La même différence de comportement est observée entre les

mercaptans **2b** et **2'b** et **2d** et **2'd** (Tableau 1).

Les thiols **2'b**, **2'c** et **2'd** peuvent présenter des diastéréoisomères dont les proportions relatives dépendent de la géométrie de l'état de transition. Nous n'avons pu les séparer de façon préparative mais nous avons pu les mettre en évidence, dans le cas de **2'c** et de **2'd**, par CPV sur colonne capillaire, par spectrométrie de RMN de leur mélange, et enfin par l'étude des isomères Z et E issus de leur cyclisation. Le thiol **2'b** présente dans ces conditions un seul diastéréoisomère. La séparation des mercaptans **2'd** est incomplète en CPV analytique,‡ de plus, les spectres de RMN des isomères **3'd** résultant de leur cyclisation sont trop confus pour établir leur structure. Seul, le *t*-butyl-1 diméthyl-1,2 butène-3 thiol-1 **2'c** nous a permis une certaine approche de la stéréochimie de la réaction.

L'analyse de ce produit sur colonne capillaire à phase stationnaire polaire fournit un chromatogramme présentant 2 pics proches dans les proportions 80-20%. Le diastéréoisomère le plus

*Aucun effet de solvant de ce genre n'a été relevé dans la littérature. Plusieurs essais effectués dans le THF avec les cétones homologues des thiocétones **1a** à **1e** et les magnésiens **1** ou **2** nous ont donné les alcools β,γ -insaturés attendus.

†Un tel transfert 1,5 est observé sur le méthyl-2 diphenyl-1,1 butène-3 thiol-1 **2'a**, qui en CPV se décompose partiellement en thio-benzophénone **1a**.

‡Un essai de cyclisation photochimique a été effectué sur le composé **2'c** en solution dans le benzène; en 24 h on obtient, à côté d'une quantité non négligeable de goudrons, une faible proportion de produit cyclisé **3'c**. La plus grande partie (80%) du produit de départ est récupérée.

§Le groupe SH des composés **2d** et **2'd** est probablement en position *exo*, ce qui est le cas du groupe OH des alcools résultant de la réaction des organomagnésiens β,γ -insaturés sur le campbre.¹⁸

Tableau 1

Thiol 2	Conditions de cyclisation			2	3
	Colonne CPV ou solvant	Température °C	Volume injecté (μ l) ^a		
2a	SE 30	250	250	0	100
2' a ^b	xylène 18 h	140	—	0	100 ^c
2b	SE 30	200	250	16	84
2'b	SE 30	200	250	50	50
2c	benzène 27 h	80	—	0	100 ^c
2'c	Carbowax	200	250	29	71 ^d
	benzène 4 j	80	—	100 ^c	0
2d ^e	Carbowax	200	10	0	100
2'd	xylène 5 j	140	—	46 ^c	54 ^{c,f}
2e ^g	Carbowax	200	10	0	100

^aLe volume indiqué correspond au meilleur pourcentage de produit cyclisé 3 obtenu pour le minimum de volume injecté, ce dernier pouvant varier de 10 à 250 μ l.

^bLe produit se décompose en CPV selon un transfert d'hydrogène 1, 5 pour donner la thiobenzophénone 1a.

^cPourcentage déterminé par CPV après reflux dans le solvant indiqué.

^dDeux isomères, Z (20%) et E(80%).

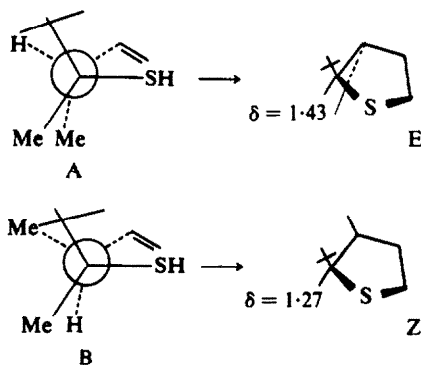
^eLe composé 2d est mis en évidence par RMN du produit brut.

^fDeux isomères: 25% et 75%.

^gLe composé 2e n'a pas pu être mis en évidence par RMN du produit brut.

abondant est élué en premier. Selon Felkin et Gault,¹⁹ dans le cas d'alcools β,γ -éthyléniques homologues, le diastéréoisomère le moins encombré est élué en premier sur colonne polaire. En effet, la chélation entre la double liaison et le proton de l'hydroxyle est alors favorisée et le groupe OH est moins disponible pour s'associer à la phase stationnaire. On peut appliquer le même raisonnement au thiol 2'e.

Le diastéréoisomère le plus abondant serait donc le composé A, moins encombré que B. Une confirmation de cette structure est apportée par l'étude des spectres de RMN des deux isomères issus de leur cyclisation (A \rightarrow E; B \rightarrow Z).



Lorsque l'encombrement du méthyle en 2 augmente (en passant de l'isomère Z à l'isomère E) la contribution paramagnétique de second ordre au déplacement chimique de ce méthyle augmente; en conséquence la résonance a lieu pour un champ

magnétique plus faible (1.43 ppm au lieu de 1.27 ppm) (ce phénomène a été particulièrement étudié en série stéroïde).²⁰ L'isomère le plus abondant est donc l'isomère E (80%).

PARTIE EXPERIMENTALE

Microanalyses. A l'exception des composés 2d et 2e qui n'ont pas été isolés, les composés 2,2' et 3,3' ont fourni des résultats analytiques (C, H) correspondant à leur formule à $\pm 0.3\%$ au plus. Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS à Caen.

Spectres de RMN. Enregistrés avec un appareil Varian A 60 D par Mme M.O. Bouet que nous remercions. Les produits sont en solution dans CCl_4 et le TMS est utilisé en référence interne. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS ($\delta = 0$) et les constantes de couplage J en hertz. Les spectres obtenus sont compatibles avec les structures 2 et 3. Nous indiquons uniquement les signaux les plus caractéristiques de ces composés.

Chromatographie en phase gazeuse. Les chromatographies analytiques ont été effectuées sur colonne capillaire à 5% de Carbowax 1540 (longueur 100', diamètre 0.02") à l'aide d'un appareil Varian 1200 à ionisation de flamme. Le gaz vecteur est l'azote. Les chromatographies préparatives ont été effectuées sur un appareil Varian 1800 équipé d'une colonne de 6 m remplie de 40% de méthyl-silicone SE 30 et d'une colonne de 6 m remplie de 20% de Carbowax 20 M, le gaz porteur étant l'hydrogène (Tableau 1). Différents essais ont montré que les composés 2 ne se cyclisent pas sur la colonne capillaire.

Polarimétrie. Micropolarimètre digital Roussel-Jouan. Les composés sont en solution dans l'éthanol.

Les cétones de départ sont des produits commerciaux à l'exception de la pivalophénone.²¹ Thiobenzophénone 1a, préparée selon.²² Thiopivalophénone 1b, thiocamphre 1d, préparés selon.²³ Le thiocamphre est

préparé à partir du (+)camphre ($[\alpha]_{436}^{20} = +109^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} = +46^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} = +38^\circ$, $[\alpha]_{589}^{20} = 36^\circ$). Le composé **1d** obtenu présente les pouvoirs rotatoires spécifiques suivants: $[\alpha]_{436}^{20} = -193^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} = +27^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} = -17^\circ$, $[\alpha]_{589}^{20} = -21^\circ$. Thiopinacolone **1c**, préparée par distillation de la pinacolone pure sur pentasulfure de phosphore, selon une méthode mise au point dans notre laboratoire.⁷ Le produit obtenu en queue de distillation est la thiopinacolone pure. Thiofenchone **1e**, on sulfure la (-)ofenchone ($[\alpha]_{436}^{20} = -137^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} = -71^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} = -59^\circ$, $[\alpha]_{589}^{20} = -55^\circ$) (8 g) à l'aide de 20 g de pentasulfure de phosphore dans 200 ml de toluène à reflux pendant 4 h. La solution rouge obtenue est filtrée, lavée à l'eau rapidement et la thiocétone est extraite à l'éther de pétrole. Rdt = 50%. La thiofenchone **1e** obtenue présente les pouvoirs rotatoires spécifiques suivants: $[\alpha]_{436}^{20} = +350^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} = -255^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} = -170^\circ$, $[\alpha]_{589}^{20} = -153^\circ$.

La purification des thiocétones **1b**, **1c**, **1e** est effectuée par CPV sur un appareil Carlo Erba Fractovap P équipé d'une colonne de 2 m de long et 2 cm de diamètre garnie de 25% de méthyl silicone SE 30. Le thiocamphe **1d** est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine neutre (éluant: éther de pétrole).

Condensation des thiocétones avec les magnésiens. 0.01 mole de solution étherée de thiocétone est ajoutée goutte à goutte à 0.04 mole environ de solution magnésienne²⁴ agitée sous azote. La décoloration est immédiate. L'agitation est poursuivie 30 min. Le mélange réactionnel est alors hydrolysé par une solution saturée de NH_4Cl , extrait 2 fois à l'éther et séché sur SO_2Na_2 . Le composé **2** brut obtenu est chromatographié soit sur alumine, soit en phase vapeur.

RMN. Le signal du proton porté par le soufre disparaît par addition de D_2O . Son déplacement chimique varie régulièrement des champs forts pour les composés aliphatiques (**2c**; $\delta = 1.25$) aux champs faibles pour les composés aromatiques (**2a**; $\delta = 2.37$). Les thiols **2'e** et **2'd** sont des mélanges de diastéréoisomères et présentent deux doublets ($J = 7$) correspondant au méthyle α allylique. Celui qui correspond au diastéréoisomère majoritaire est situé à champ plus faible que celui qui correspond au diastéréoisomère minoritaire (**2'e**; $\delta = 1.10$ et **1.16**; **2'd**; $\delta = 1.03$ et **1.10**).

Cyclisations. Le Tableau 1 résume les conditions de cyclisation.

RMN. *t*-butyl-2 diméthyl-2,3 thiolanne **3'e**: protons du *t*-butyle: $\delta = 1.05$ pour les deux isomères; protons du méthyle en 2: isomère E: $\delta = 1.43$, isomère Z: $\delta = 1.27$; protons du méthyle en 3: isomère E: $\delta = 1.10$, isomère Z: $\delta = 1.05$. Les thiolannes **3d**, **3d'** et **3e** présentent une activité optique: **3d**: $[\alpha]_{436}^{20} = -23^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} = -17^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} = -15^\circ$, $[\alpha]_{589}^{20} = -14^\circ$; **3'd** (isomère prépondérant): $[\alpha]_{436}^{20} = -107^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} = -67^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} = -56^\circ$, $[\alpha]_{589}^{20} = -53^\circ$; **3e**: $[\alpha]_{436}^{20} = +49^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} = +28^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} = +24^\circ$, $[\alpha]_{589}^{20} = +23^\circ$. Certains thiolannes **3** sont solides: **3a**: F = 68–70°; **3'c** (E): F = 30°; (Z): F = 75°; **3e**: F = 92–93°.

Les irradiations ont été effectuées dans un réacteur de 250 cm³ en quartz, éclairé par une lampe de 100 W Hanovia (moyenne pression).

REFERENCES

- ¹P. Beak et J. W. Worley, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4142 (1970)
- ²P. Beak et J. W. Worley, *Ibid.* **94**, 597 (1972)
- ³M. Dagonneau et J. Vialle, *Bull. Soc. chim. Fr* 2067 (1972)
- ⁴D. Paquer et J. Vialle, *C. R. Acad. Sci., Paris* **275**, 589 (1972)
- ⁵M. Dagonneau, D. Paquer et J. Vialle, *Bull. Soc. chim. Fr* 1699 (1973)
- ⁶P. Metzner et J. Vialle, *Bull. Soc. chim. Fr* 1649 (1973)
- ⁷D. Paquer et R. Pou, *Bull. Soc. chim. Fr* 3887 (1972)
- ⁸Ou Kiun-Houo, *Ann. chim.* **13**, 175 (1940); J. D. Roberts et W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 148 (1945); W. G. Young et J. D. Roberts, *Ibid.* **68**, 1472 (1946); K. W. Wilson, J. D. Roberts et W. G. Young, *Ibid.* **72**, 218 (1950); R. A. Benkeser, *Synthesis* 347 (1971) et réf. citées
- ⁹H. Felkin, Y. Gault et G. Roussi, *Tetrahedron* **26**, 3761, (1970)
- ¹⁰H. Felkin et G. Roussi, *Tetrahedron Letters* 4153 (1965) et réf. citées
- ¹¹W. Chodkiewicz, M. Capmau et Mme Boisard-Gerde, *C. R. Acad. Sci. Paris* **267**, 911 (1968)
- ¹²E. C. Ashby, *Quart. Rev.* **21**, 259 (1967)
- ¹³M. Dagonneau, J. F. Hemidy, D. Cornet et J. Vialle, *Tetrahedron Letters* 3003 (1972)
- ¹⁴J. M. Surzur, M. P. Crozet et C. Dupuy, *Tetrahedron Letters* 2025 (1971) et réf. citées
- ¹⁵E. S. Huyser, *Methods in Free Radical Chemistry*, **2**, Dekker, New York (1969)
- ¹⁶M. Julia et P. Dostert, *C. R. Acad. Sci., Paris* **259**, 2872, (1964)
- ¹⁷R. T. Arnold et G. Smolinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 4918 (1960); A. Viola, E. J. Toro, K. K. Chen, G. N. Glover, L. L. Noyak et P. J. Kovenski, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3462 (1967); J. A. Jaberson et M. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5019 (1964); P. Lriverend et J. M. Conia, *Bull. Soc. chim. Fr* 1040 (1970)
- ¹⁸M. L. Capmau, W. Chodkiewicz et P. Cadiot, *Tetrahedron Letters* 1619 (1965); M. L. Capmau, W. Chodkiewicz et P. Cadiot, *Bull. Soc. chim. Fr* 3233 (1968)
- ¹⁹H. Felkin et Y. Gault, *Bull. Soc. chim. Fr* 742 (1965)
- ²⁰N. S. Bhacca et D. H. Williams, *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, Illustration from the Steroid Field*, Holden Day, San Francisco (1964); G. Slomp et B. R. McGarvey, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2200 (1959)
- ²¹J. H. Ford, C. D. Thompson et C. S. Marvel, *J. Am. Chem. Soc.* **57**, 2619 (1935)
- ²²B. F. Gofton et E. A. Braude, *Org. Synth.* **35**, 97 (1955)
- ²³D. Paquer et J. Vialle, *Bull. Soc. chim. Fr* 3595 (1969)
- ²⁴R. A. Benkeser, W. G. Young, W. E. Broxterman, D. A. Jones et S. J. Piaseczynski, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 132 (1969)