

SYNTHESE DE SYSTEMES THIA-6 BICYCLO(3.2.1)OCTANIQUES PAR PHOTOLYSE DE METHYLTHIO-1 CYCLOHEXENE-3

R. NOUGUIER et J.-M. SURZUR*

Laboratoire de Chimie Organique B, associé au CNRS, Faculté des Sciences et Techniques de St Jérôme, 13397
Marseille Cedex 4, France

(Received in France 27 February 1976; Received in the UK for publication 23 March 1976)

Abstract—A general and selective pathway leading with good yields to variously substituted 6-thia bicyclo(3.2.1)octanes is proposed.

Résumé—Une méthode générale et sélective permettant d'obtenir avec de très bons rendements des composés thia-6 bicyclo(3.2.1)octaniques différemment substitués est proposée.

Nous avons précédemment montré que les réactions d'addition radicalaire intramoléculaire de radicaux alkoxyle ($X = O$) ou aminyle ($X = N-R$)^{1,2} de type méthylène cyclohexéniques conduisaient sélectivement à un système bicyclique de structure (3.2.1) par l'intermédiaire d'un radical carboné bicyclique (Schéma 1).

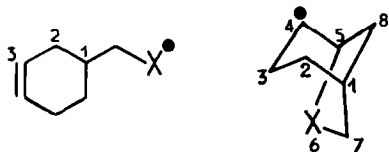


Schéma 1.

Nous décrivons ici la généralisation de cette réaction aux radicaux thyle ($X = S$). Nous montrerons en complétant et en corrigeant les conclusions d'une publication préliminaire³ que cette réaction conduit également de façon exclusive aux systèmes bicycliques de structure (3.2.1). Malgré l'intérêt souligné à plusieurs reprises des systèmes thia-bicycliques les voies d'accès à ces composés sont encore peu nombreuses; les systèmes thia-6 bicyclo (3.2.1) octane^{4,5} et thia-2 bicyclo (2.2.2) octane^{4,6,7} ont été synthétisés par des réactions ioniques souvent peu générales et sauf exception donnant des rendements faibles. Pour étudier l'influence éventuelle des substituants sur la sélectivité de la réaction d'addition radicalaire intramoléculaire, et pour montrer la généralité de ce type de réaction, nous avons soumis à la réaction de photolyse les six thiols cyclohexéniques 1-6 (Schéma 2).

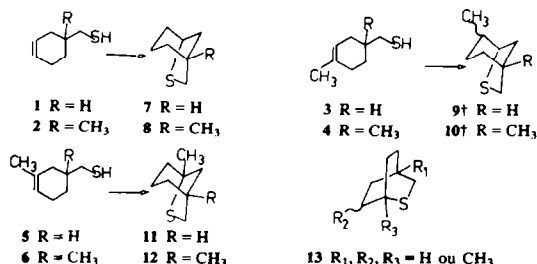


Schéma 2.

†La stéréochimie endo exo du groupement méthyl-4 des composés 9 et 10 n'a pu être déterminée en particulier par RMN.

La première étape de préparation des thiols cyclohexéniques fait intervenir une réaction de Diels-Alder entre le butadiène ou l'isoprène et l'acrylate ou le méthacrylate de méthyle. Les esters sont ensuite réduits en alcools ($AlLiH_4$, 70-86%), eux mêmes transformés en bromures (PBr_3 , 40-86%) et ces derniers en sels de thiouronium (thiourée, 70%) qui sont hydrolysés en thiols (NH_4OH , 50-60%).

On obtient ainsi les thiols 1 et 2 purs. Les composés 3 et 4 ont une pureté supérieure à 95% (5% de 5 ou 6 respectivement), lorsque la réaction de Diels-Alder est catalysée par $AlCl_3$ et effectuée à température ambiante.⁸

Quant aux thiols 5 et 6 ils n'ont pu être obtenus purs, ils résultent d'une réaction secondaire lorsque la réaction de Diels-Alder conduisant aux esters précurseurs de 3 et 4 est effectuée thermiquement, 5 et 6 représentent alors 25% du mélange 3 + 5 ou 4 + 6. Dans ce cas la cyclisation est effectuée sur le mélange; 11 ou 12 représente 25% du mélange des produits bicycliques et ont pu être obtenus purs par CPV préparative (Carbowax 20 M, 150°) du mélange. Divers modes d'irradiation des thiols ont été étudiés. Les meilleurs résultats sont obtenus en irradiant, par deux lampes Hanau Q 81 placées extérieurement, une solution de thiol ($\approx 2g$) dans du pentane (250 cm³), contenue dans un ballon pyrex; le tout (lampe plus ballon) étant plongé dans un bain thermostaté à 30°C.

Le temps d'irradiation est d'environ 10 h. On isole dans chaque cas un produit bicyclique unique avec un rendement de 90 à 96% (quand il s'agit d'un mélange de deux thiols isomères, à chacun des thiols correspond un seul produit de cyclisation). Le produit bicyclique obtenu par photolyse de 1 présente un spectre IR identique à celui du thia-6 bicyclo (3.2.1) octane 7 obtenu par d'autres voies;^{4,9} il présente de plus un spectre de RMN différent de celui du composé de structure (2.2.2) 13 $R_1, R_2, R_3 = H$ synthétisé par Reich.⁷

Enfin en spectrométrie de masse, on observe un pic de base caractéristique d'un fragment soufré à cinq chaînons $m/e = 85$ pour 7 et 9, $m/e = 99$ pour 8, 10 et 11, et $m/e = 113$ pour 12. Ce type de fragmentation (Schéma 3)

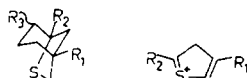


Schéma 3.

est très caractéristique des systèmes bicycliques (3.2.1) et a déjà été observé en série oxygénée¹ et azotée.¹⁰ Il a également été déjà utilisé comme preuve de structure (3.2.1) en série soufrée.⁵ En revanche la fragmentation conduisant à un cycle à 6 chaînons a été utilisée comme preuve de structure de l'oxa-2 bicyclo (2.2.2) octane.¹¹

Cette observation, jointe à l'analyse des spectres de RMN des composés 7 à 12, permet de conclure que, dans tous les cas, le produit unique de la cyclisation des thiols 1 à 6 est un composé thia-6 bicyclo (3.2.1) octanique (Schéma 2).

On ne peut pas toutefois exclure totalement la formation de traces de composés thia-2 bicyclo (2.2.2) octane 13 lors de la photolyse des thiols 1 à 6. C'est ainsi que le produit de la photolyse de 1 soumis à la technique de couplage chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (Varian MAT 111) permet de mettre en évidence un pic $m/e = 99$ attribuable à un fragment cyclique soufré à six chaînons pouvant résulter de la fragmentation du thia-2 bicyclo (2.2.2) octane 13 $R_1, R_2, R_3 = H$. Mais d'une façon générale il n'a jamais été possible d'isoler ou de mettre en évidence la présence de ces composés par d'autres méthodes. S'ils se forment dans les autres cas, ils ne peuvent donc être également qu'à l'état de traces.

L'obtention très sélective de composés bicycliques (3.2.1) à l'exclusion de composés (2.2.2) lors de la photolyse des thiols 1-6 est surprenante compte tenu des résultats obtenus lors de la photolyse de thiols éthyléniques aliphatiques.^{12,13}

Il a été montré que la cyclisation radicalaire des thiols éthyléniques aliphatiques n'était pas sélective et conduisait à un mélange de cycles résultants de l'addition sur les positions terminales et non terminales de la double liaison. L'obtention d'un mélange des deux composés cycliques en proportion variable suivant les conditions expérimentales a été attribué au caractère réversible de l'addition radicalaire intramoléculaire du radical thyle.¹⁴

Dans ces conditions on pouvait s'attendre à une évolution suivant le Schéma 4, c'est à dire obtenir un mélange de composés de structure (3.2.1) et (2.2.2)

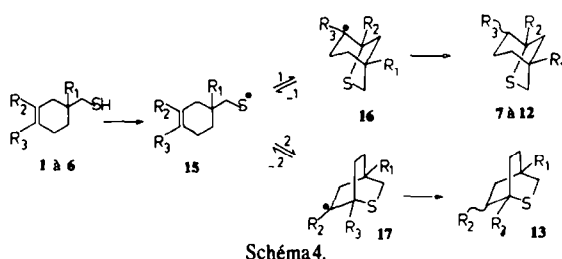


Schéma 4.

Pour rendre compte de cette sélectivité on peut envisager deux possibilités. La première est que la réaction de cyclisation du radical thyle 15 est irréversible; on observerait alors la sélectivité classique vers la formation d'un cycle à cinq chaînons plutôt qu'à six chaînons rencontrée dans des réactions d'addition radicalaire intramoléculaire irréversible.

L'origine de cette sélectivité a fait l'objet de nombreuses études plus spécialement à partir de radicaux carbonés et serait liée à des facteurs stériques ou stéréoélectroniques¹⁵⁻¹⁸ mais elle se rencontre également chez les radicaux alkoxyle¹⁹ et aminyle²⁰ et tout particulièrement dans le cas de système analogue.¹²

La deuxième possibilité est que la réaction d'addition intramoléculaire du radical thyle 15 est effectivement

réversible mais que le radical carboné bicyclique (3.2.1) 16 est thermodynamiquement favorisé par rapport au radical bicyclique (2.2.2) 17 ou alors que 16 subit plus rapidement la réaction de transfert d'hydrogène que 17.

Nous étudions actuellement la possibilité des réactions (1) et (2) en synthétisant des composés pouvant conduire de façon authentique aux radicaux carbonés 16 et 17 et ce dans des conditions que nous avons montrées être favorables à des réactions de fission des radicaux thioalkyle.

Conclusion

La photolyse de divers méthyl thio-1 cyclohexène-3 conduit donc par addition intramoléculaire sélective en position 3 du radical thyle intermédiaire aux systèmes thia-6 bicyclo (3.2.1) octane.

En raison du rendement élevé 90 à 96% et de la possibilité de modifier à volonté la nature et le nombre des substituants sur les composés bicycliques grâce à la grande variété des diènes et diénophiles qui, par réaction de Diels-Alder permet d'obtenir de nombreux composés cyclohexéniques,²¹ il s'agit d'une méthode générale très commode et très sélective d'obtention de composés thia-6 bicyclo (3.2.1) octaniques.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ne sont pas corrigés. Les spectres IR sont enregistrés à partir des produits purs pour les liquides et en solution dans CCl_4 pour les solides sur appareil Perkin Elmer 337. Les chromatographies en phase vapeur (CPV) préparatives sont faites sur appareil Varian Autoprep 90 P (Carbowax 20 M 20% 2 m $\frac{1}{8}$ "), les analytiques sur appareil Intersmat ICG 12 (OV 17 5% $\frac{1}{8}$ " 2 m). Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont enregistrés sur appareil Varian A 60 pour les produits de départ et Varian HA 100 pour les thiols et produits cyclisés. Les spectres de masse (SM) sont enregistrés sur appareil AEI MS 9. Les couplages CPV-masse sont effectués avec un appareil Varian MAT 111.

Synthèse des alcools. La réaction de Diels-Alder thermique permettant d'obtenir les esters précurseurs des thiols 1 et 2 et du mélange des thiols 3+5 et 4+6 a déjà été décrite.¹

Réaction de Diels-Alder catalysée par $AlCl_3$ ⁸

0.1 moles de $AlCl_3$ sont mises en suspension dans 500 cm³ de benzène anhydre en présence d'acrylate ou de méthacrylate de méthyle; le mélange est agité à 30°C jusqu'à dissolution de $AlCl_3$, puis une mole d'isoprène diluée dans 100 cm³ de benzène est ajoutée lentement; l'agitation est poursuivie 0.5 h. Après hydrolyse et décantation le benzène est distillé. Après distillation sous vide des esters le rendement est de 98%. Cette méthode permet d'obtenir les esters précurseurs de 3 et 4 avec une pureté de 95% (+5% d'ester précurseur de 5 ou 6). La même réaction conduite thermiquement¹ permet d'obtenir les esters précurseurs de 3 et 4 avec une pureté de 75% (+25% d'ester précurseur de 5 ou 6). Les caractéristiques physiques de ces esters et des alcools obtenus par réduction ont déjà été décrites.¹ Les caractéristiques physiques des esters ou alcools précurseurs de 3 ou 4 ne sont pas sensiblement modifiées par la présence des précurseurs de 5 ou 6 qu'ils peuvent contenir; il en sera de même des propriétés physiques des bromures, sels de thiuronium et thiols.

Synthèse des bromures

Le passage de l'alcool au bromure se fait par addition de 0.1 moles de PBr_3 à 0.3 moles d'alcool et 5 cm³ de pyridine séchée sur potasse à -60°C pendant 1 h. Le mélange est ensuite chauffé à 200°C sous un vide de 15 mm Hg, le bromure ainsi formé distille rapidement, après lavage à l'eau et séchage sur $CaCl_2$ le bromure est redistillé. Précurseur de 1 (Eb/10: 72°C, $n_D^{25} = 1.5100$, Rdt = 65%) de 2 (Eb/10: 66°C, $n_D^{25} = 1.5050$, Rdt = 56%), de 3 (Eb/10: 77°C, $n_D^{25} = 1.5056$, Rdt = 71%) de 4 (Eb/14: 88°C, $n_D^{25} = 1.5065$, Rdt = 40%).

Synthèse des thiols

Un mélange équimoléculaire de bromure et de thiourée est mis à reflux de l'éthanol anhydre pendant 24 h; après avoir chassé l'éthanol, le sel de thiouronium est précipité puis lavé à l'éther anhydre. Précurseur de 1 (F: 115°C) de 2 (F: 121°C) de 3 (F: 124°C) de 4 (F: 127°C). 20 g de ce sel placés sous atmosphère d'azote sont hydrolysés par 20 cm³ d'ammoniaque à 30%. Le mélange est agité 1 h à 50°C en présence d'hydroquinone et à l'abri de la lumière. Après décantation, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, distillée rapidement sous vide. 1 (Eb/0,2: 47°C) 2 (Eb/0,1: 37°C) 3 (Eb/0,1: 40°C) 4 (Eb/0,1: 39°C). Les points d'ébullition des thiols sont très approximatifs la distillation devant être rapide pour éviter la polymérisation. Les thiols sont caractérisés par spectroscopie IR $\nu_{S-H} = 2550 \text{ cm}^{-1}$ et RMN δ_{ppm} : 1.1-1.2 triplet J = 7 Hz (-CH₂SH) 5.3-5.5 singulet (éthylénique).

Cyclisation des thiols

Après dissolution dans le pentane et avant irradiation la pureté du thiol est contrôlée par CPV (sur colonne analytique 4^e O.V.17.110°) elle est toujours supérieure à 98%, 2% de produit de cyclisation pouvant être présent dans le mélange ou se former pendant l'analyse CPV.

Exemple de cyclisation de 3

2.86 g de thiol fraîchement distillé dissous dans 200 cm³ de pentane contenus dans un ballon Pyrex sont irradiés extérieurement par deux lampes Hanau Q 81, l'ensemble plongeant dans un bain thermostaté à 30-35°C. Les temps d'irradiation sont compris entre 9 h et 12 h (disparition totale du thiol contrôlée par CPV). Les polymères (0.02 g, 0.5%) insolubles dans le pentane sont séparés, le pentane est chassé à température ambiante par un bullage vigoureux d'azote. On récupère un liquide très clair (2.73 g, 95.6%) qui est composé de deux produits 9 98% et 11 2% (analysés et séparés par CPV Carbowax 20 M^{3e} 10 pieds à 150°C). Les composés 8, 9, 10, 11 et 12 ont été analysés et purifiés si nécessaire de la même façon. Le composé 7 a été purifié par sublimation sous vide F = 157°C.

Caractéristique des produits obtenus

Les atomes sont identifiés comme sur le Schéma 5.

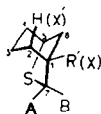


Schéma 5.

Lorsque R' = H on observe un spectre ABX pour les protons H₇, H₁ avec un couplage AB toujours égal à 10 Hz et un couplage AX (X = H₁) = 0 (angle dièdre de 90°). Lorsque R' = CH₃ on

observe un spectre ABX' avec un couplage BX' = 1-2 Hz à longue distance avec H₂ axial.† Les déplacements chimiques δ sont donnés en ppm; les constantes de couplage J en Hz. Thia-6 bicyclo(3.3.1)octane 7 δ 3.45 (H5) singulet large (W1/2 8 Hz), δ 2.5-3 (H7) ABX JAB = 10 JBX = 6 JAX = 0, SM *m/e* 85 (100%) 94 (40%) 128 (43%). Méthyl-1-thia-6 bicyclo(3.2.1)octane 8 δ 3.55 (H5) singulet large, (W1/2 10 Hz), δ 2.8 (H7) singulet large, (W1/2 5 Hz), δ 1.13 (CH₂-1) singulet. SM† 95 (100%) 99 (70%) 142 (35%). Méthyl-4 thia-6 bicyclo(3.2.1)octane 9 δ 3.13 (H5) singulet large, (W1/2 = 9 Hz), δ 2.35-2.95 (H7) ABX JAB = 10, JBX = 6 JAX = 0; δ 0.75 (CH₃-4) doublet J = 6, SM 85 (100%) 95 (13%) 142 (36%). Diméthyl-1,4 thia-6 bicyclo(3.2.1) octane 10 δ 3.18 (H5) singulet large, W1/2 = 10 Hz, δ 2.37-2.65 (H7) ABX' JAB = 10 Hz, JA X' = 0, JBX' = 1, δ 1.12 (CH₃-1) singulet, δ 0.83 (CH₃-4) doublet J = 6. SM 99 (100%) 109 (19%) 156 (30%). Méthyl-5 thia-6 bicyclo(3.2.1) octane 11 δ 2.5-3.2 (H7) ABX = 10 JBX = 6,5, JAX = 0, δ 1.38 (CH₃-5) singulet, SM 95 (30%) 99 (100%) 142 (26%). Diméthyl-1,5 thia-6 bicyclo(3.2.1) octane 12, δ 2.57-2.87 (H7) ABX' JAB = 10, JBX' = 1.8 JAX' = 0, δ 1.4 (CH₃-5) singulet, δ 1.1 (CH₃-1) singulet, SM 109 (30%) 113 (100%) 156 (23%).

REFERENCES

- †R. Nougier et J.-M. Surzur, *Bull. Soc. chim. Fr.* 2399 (1973).
- †J.-M. Surzur, L. Stella et R. Nougier, *Tetrahedron Letters* 903 (1971).
- †J.-M. Surzur, R. Nougier, M. P. Crozet et C. Dupuy, *Ibid.* 2035 (1971)
- †S. F. Birch, R. A. Dean, N. J. Hunter et E. V. Whitehead, *J. Org. Chem.*, **22**, 1590 (1957).
- †C. R. Johnson et E. L. Billman, *J. Org. Chem.* **36**, 855 (1971).
- †J. Plešek, S. Hermanek et B. Stibr, *Coll. Czech Chem. Comm.* **33**, 2336 (1968).
- †H. J. Reich et J. E. Trend, *J. Org. Chem.* **38**, 2637 (1973).
- †J. Inukai et T. Kojima, *Ibid.* **31**, 1121 (1966).
- †A. P. I. research project 44 Catalog No. 1861.
- †R. Furstoss, A. Heumann, B. Waegell et J. Gore, *Organic Mass. Spectrometry* **6**, 1207 (1972).
- †J. A. Guidici et J. C. Bruice, *J. Org. Chem.* **35**, 2386 (1970).
- †J.-M. Surzur, M. P. Crozet et C. Dupuy, *C.R. Acad. Sci.* 610 (1967).
- †J.-M. Surzur, M. P. Crozet et C. Dupuy, *Tetrahedron Letters* 2025 (1971).
- †M. P. Crozet, J.-M. Surzur et C. Dupuy, *ibid.* 2031 (1971).
- †M. Julia, *Acc. Chem. Res.* **4**, 386 (1971).
- †A. L. J. Beckwith, G. E. Gream et D. S. Struble, *Aust. J. Chem.* **25**, 1081 (1972).
- †A. L. J. Beckwith, I. Blair et G. Philippou, *J. Amer. Chem. Soc.*, **96**, 1613 (1974).
- †M. Julia et B. Malassine, *Tetrahedron* **30**, 695 (1975).
- †J.-M. Surzur, M. P. Bertrand et R. Nougier, *Tetrahedron Letters* 4197 (1969).
- †J.-M. Surzur, L. Stella et P. Tordo, *Bull. Soc. chim. France* 115 (1970).
- †I. N. Nazarov, A. I. Kuznetsova et N. V. Kuznetsov, *J. Gen. Chem. USSR*, **25**, 75 (1955).

†Sauf pour 8 où le spectre AB des protons H₇ est à la limite du A₂.

‡Pour ce composé le fragment cyclique soufré à cinq chaînons *m/e* = 99 n'est pas le pic de base (70%). Le pic de base *m/e* = 95 correspond à un fragment que l'on retrouve dans la plupart des autres composés bicycliques mais en pourcentage moins important.