

O-ALKYLATION D'AMIDES A L'AIDE DE SELS D'ALKYLDIPHENYLSULFONIUM

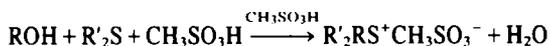
M. JULIA* et H. MESTDAGH

Laboratoire de Chimie de l'Ecole Normale Supérieure, 24 rue Lhomond, 75231 Paris 05, France

(Received in France 6 October 1981)

Abstract—O-Alkylation of amides and ureas was easily accomplished with alkyldiphenylsulphonium salts. These alkylating agents are readily available, often crystalline, and non-hygroscopic. They are somewhat less powerful than oxonium salts but are not limited to methyl and ethyl groups. The following order of reactivities was observed: $\text{PhCH}_2\text{S}^+\text{Ph}_2 \gg \text{EtS}^+\text{Ph}_2 \approx \text{Et}_2\text{SO}_4 > \text{MeS}^+\text{Ph}_2$. Benzoylation proceeded under very mild conditions (room temperature). The counterion and solvent have no significant influence on the reaction rate. Sulphonium salts where the leaving group is a dialkyl sulphide are much less active as alkylating agents. New alkoxymethyleneiminium salts have been prepared in this way in yields above 70%.

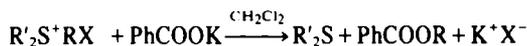
Une méthode efficace pour préparer des sels de sulfonium variés a été récemment mise au point au laboratoire (Refs. 1, 2 et Refs. citées). Cette méthode consiste à alkyler un sulfure par un alcool en milieu acide fort (acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, ou complexe acide tétrafluoroborique-éther):



On peut remplacer le sulfure par un thiol.

Cette nouvelle facilité d'accès aux sels de sulfonium a conduit à étudier leur pouvoir alkylant vis-à-vis de différents nucléophiles. Ce pouvoir alkylant est d'ailleurs utilisé par les êtres vivants: le principal agent de méthylation biologique est un sel de sulfonium, la S-adénosylméthionine.

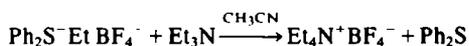
Les sels de sulfonium permettent en particulier le passage d'un carboxylate à un ester dans des conditions très douces, à une température ne dépassant pas 50°.^{2,3}



L'alkylation d'autres nucléophiles: halogénures, phénates, amines, etc. a aussi été réalisée.^{2,3}

Cette étude a montré que la nature du sulfure partant a une influence considérable sur le pouvoir alkylant du sel de sulfonium; les alkylations les plus rapides sont obtenues quant le groupe partant est le diphenylsulfure. Un autre avantage des sels de diphenylsulfonium $\text{Ph}_2\text{S}^+\text{RX}$ est le fait qu'ils transfèrent sélectivement le groupement R, l'alkylation par le groupe phényl n'ayant jamais lieu.

Nous avons étudié la réactivité du tétrafluoroborate de diphenyléthylsulfonium vis-à-vis de la triéthylamine dans les conditions utilisées par Alder *et al.*⁴ pour comparer différents alkylants.

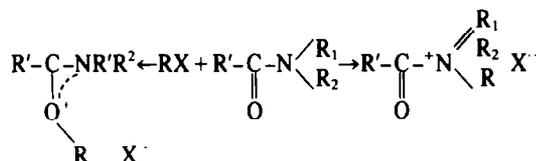


La vitesse de réaction obtenue est du même ordre que celle qui a été mesurée par Alder dans le cas où le diéthylsulfate est l'alkylant.

Or le sulfate de diéthyle est capable de réaliser la O-alkylation des amides⁵ et des urées.⁶ On pouvait donc espérer que les sels de diphenylsulfonium pourraient réagir de même sur des nucléophiles non chargés tels que amides, urées et sulfures, ce qui s'est trouvé confirmé par des expériences préliminaires.

LES METHODES CLASSIQUES DE O-ALKYLATION DES AMIDES ET UREES

Les amides et urées sont des nucléophiles ambidents pour lesquels on peut envisager deux modes d'alkylation par un agent alkylant RX^7



Si $\text{R}_1=\text{H}$, le produit de N-alkylation peut être stabilisé par perte d'un proton pour donner l'amide N-substitué $\text{R}'\text{-CO-NRR}''$.

Les sels d'alkoxyméthylèneiminium ainsi obtenus, qui ont un grand intérêt synthétique, ont fait l'objet d'une revue récente de Kantlehner.⁸ Si $\text{R}_1=\text{H}$, ils peuvent être déprotonés en imidates, dont la chimie a été décrite par Neilson.^{9,10}

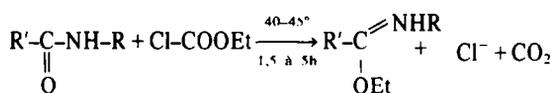
En milieu neutre, l'alkylation d'un amide nécessite soit un alkylant puissant, soit une température élevée. Si l'on se trouve dans des conditions de contrôle cinétique elle a lieu sur l'oxygène, mais à haute température des amides primaires ou secondaires peuvent aussi donner de la N-alkylation.⁷ En milieu basique par contre, si $\text{R}_1=\text{H}$ il se forme l'anion $\text{R}'\text{-C}\begin{array}{l} \text{O} \\ \text{O} \end{array}\text{-N-R}_2$ qui est alkylé beaucoup

plus facilement que l'amide, et uniquement sur l'azote⁷ (sauf en présence de sels d'argent), ce qui permet l'obtention d'amides N-substitués.

Pour réaliser la O-alkylation des amides on peut utiliser les réactifs suivants, par ordre d'efficacité croissante. **Halogénures d'alkyle**: ils ne donnent de bons résultats que dans le cas où la réaction souhaitée est intramoléculaire, et forme un cycle à 5 ou 6 éléments.¹¹⁻¹⁴

La réaction d'un halogénure d'alkyle sur le formamide, étudiée par Brederick *et al.*, conduit soit au formamide N-substitué soit à un formiate d'alkyle provenant vraisemblablement de la décomposition du formamide O-alkylé intermédiaire.^{8,15} Les tosylates d'alkyle réagissent de même¹⁶ mais sont par contre utilisables pour effectuer la O-alkylation de l'urée.¹⁷ Avec un amide N,N-disubstitué comme le DMF les halogénures d'alkyle peuvent réagir par élimination¹⁸ ou par décomposition lente du DMF.¹⁹ En utilisant un iode en présence d'oxyde d'argent on peut cependant obtenir des imidates à partir d'amides où R₁=H et R₂=H ou Ar (Ref. 9 et Réfs. citées, voir aussi Ref. 10). Le manque d'efficacité des halogénures d'alkyle en l'absence d'argent a été expliqué par la trop grande nucléophilie de l'ion halogénure, qui catalyse le réarrangement du produit cinétique O-alkylé.²¹

Chlorocarbonate d'éthyle. C'est un réactif efficace de O-éthylation de certains amides:²²



R' = H ou alkyl, R = H, Me, Et.

Dans le cas du DMF le chlorure obtenu n'est pas stable, on peut toutefois isoler le sel attendu sous forme de tétrafluoroborate.²³

Sulfates de dialkyle. La O-alkylation des amides, lactames et urées par les sulfates de diméthyle et de diéthyle, étudiée par Brederick *et al.*^{5,6,24} donne des méthyl (éthyl) sulfates plus stables que les halogénures correspondants, et est applicable à des substrats assez variés.

Sels de trialkyloxonium. Le tétrafluoroborate de triéthylxonium, alkylant extrêmement puissant synthétisé par Meerwein, réagit presque instantanément à température ambiante sur des amides variés^{25,26,8} sur les lactames et les urées,^{27,8} pour donner des tétrafluoroborates souvent cristallisés. Comme la précédente cette méthode est limitée à l'alkylation par les groupements éthyle et méthyle.

Fluorosulfonates d'alkyle. Les fluorosulfonates de méthyle et d'éthyle alkylent instantanément à température ambiante amides et urées.^{4,28} Ces réactifs, très toxiques, sont si puissants que dans le cas du DMF et de la tétraméthylurée ils ne sont pas totalement sélectifs (5% de N-alkylation⁴).

On ne dispose donc d'aucune méthode générale pour réaliser la O-alkylation des amides par un groupement quelconque. Quelques méthodes indirectes sont possibles: trans-estérification d'un imidate d'éthyle par un alcool plus lourd (Ref. 10 et Réfs. citées), ou préparation d'un chlorure d'amide, que l'on traite ensuite par un alcool.²⁹⁻³²

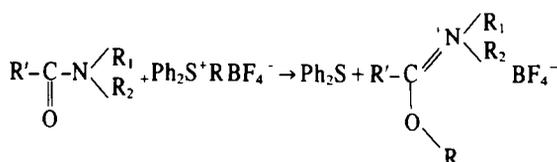
Intérêt synthétique de ces produits de O-alkylation

Les imidates, par condensation sur des composés bifonctionnels, permettent d'accéder à des hétérocycles variés.¹⁰ Les sels obtenus à partir des amides N,N-disubstitués, traités par un alcoolate, conduisent aux acétals d'amide (Ref. 33 et Réfs. citées). D'autre part l'hydrolyse de ces sels, dont le mécanisme a donné lieu à des études approfondies, se produit en général par coupure C-O en milieu basique et par coupure C-N en milieu acide (Ref. 8 et Réfs. citées); la O-alkylation d'un

amide, suivie d'hydrolyse acide, peut donc constituer un moyen intéressant de passer d'un amide à un ester³⁴ surtout si l'on sait O-alkyler par des groupements variés. La O-alkylation d'une urée non tétrasubstituée conduit aux isourées, agents alkylants intéressants.³⁵

RESULTATS DES ALKYLATIONS AVEC LES SELS DE DIPHENYLSULFONIUM

Préparation des sels 1 à 18. Ces alkylations ont été réalisées sur le diméthylformamide (DMF) le diméthylacétamide (DMA) le caprolactame et la tétraméthylurée:



Les conditions qui ont permis d'isoler les sels O-alkylés sont résumées dans le Tableau 1, ainsi que les données de la littérature sur ces mêmes sels.

Les sels de diphenylsulfonium utilisés sont préparés par alkylation du diphenylsulfure dans l'acide méthanesulfonique puis passage au tétrafluoroborate ou au perchlorate.^{1,2} On constate sur le Tableau 1 que seules les benzylations peuvent avoir lieu à température ambiante. Les autres alkylations nécessitent des températures assez élevées; il vaut mieux utiliser un excès de substrat (2 équivalents) pour obtenir la transformation totale du sulfonium sans allonger excessivement le temps de réaction: il serait en effet difficile de séparer du produit le sulfonium n'ayant pas réagi. Un excès de substrat plus important (5 à 8 équivalents) permet de diminuer notablement la température et la durée de réaction.

Quand l'alkylation fournit des sels solides, ceux-ci sont purifiés par recristallisation. Par contre, dans le cas des sels huileux obtenus avec le DMF, nous n'avons pas réussi à éliminer toutes les impuretés: la principale est le tétrafluoroborate de diméthylammonium, qui provient vraisemblablement de la décomposition du DMF. Cette impureté n'est en général pas gênante lors de transformations ultérieures (hydrolyse acide, passage à l'acétal d'amide).

A cause de la nécessité d'utiliser une température élevée ces alkylations (sauf les benzylations) sont donc un peu moins propres que celles que l'on peut réaliser avec les sels d'oxonium ou le sulfate de diméthyle. Mais il faut souligner trois avantages importants des sels de diphenylsulfonium, (a) la facilité de leur préparation et de leur manipulation du fait qu'ils sont en général solides et insensibles à l'humidité; (b) la possibilité de récupération facile et quantitative du diphenylsulfure produit par la réaction, par lavage à l'éther du mélange réactionnel; ce diphenylsulfure peut donc être recyclé pour la préparation des sulfoniums; (c) la possibilité d'introduction de groupements R variés, avec éventuellement des anions variés; nous avons en général utilisé l'anion tétrafluoroborate car il n'est pas nucléophile et donne souvent des sels cristallisés.

L'alkylation du DMF par le tétrafluoroborate de n-propyl et par le perchlorate de n-hexyldiphenylsulfonium, a lieu dans des conditions analogues: après chauffage pendant 1 h à 100° de la solution du sel de sulfonium dans 8 équivalents de DMF, le spectre RMN du mélange montre la formation quantitative de

diphénysulfure et des sels 3 et 5 respectivement, que nous n'avons pas cherché à isoler.

Nous avons vérifié que l'hydrolyse acide (HCl 0,1N) des sels 7, 11, et 6 fournit respectivement le formiate de benzyle, l'acétate de benzyle et le formiate de lauryle. L'hydrolyse de 7 ne doit pas être prolongée car le formiate de benzyle est lui-même hydrolysé par HCl 0,1N au bout de quelques heures.

Comparaison entre le pouvoir alkylant des sels de diphénysulfonium et celui des alkylants classiques des amides. Les fluorosulfonates d'alkyle et les sels de trialkyloxonium qui réagissent rapidement à température ambiante, sont manifestement beaucoup plus puissants que les sels de diphénysulfonium. La comparaison entre $\text{Ph}_2\text{S}^+\text{R}$ et R_2SO_4 , avec $\text{R}=\text{Me}$ ou Et , est intéressante; nous avons donc réalisé quelques alkylations par

$\text{Ph}_2\text{S}^+\text{RBF}_4^-$ dans des conditions utilisées avec R_2SO_4 dans la littérature. La réaction a lieu sans solvant avec un équivalent de substrat. Les températures et durées de réaction ainsi que les résultats, sont donnés dans le Tableau 2. Les rendements en alkylation par $\text{Ph}_2\text{S}^+\text{RBF}_4^-$ ont été déterminés par RMN. Dans tous les cas le complément à 100 est constitué de sulfonium de départ.

On constate que le sulfate de diméthyle est nettement plus réactif que le tétrafluoroborate de diphenylméthylsulfonium. Par contre le sulfate de diéthyle et le tétrafluoroborate de diphenyléthylsulfonium ont des réactivités voisines, ce qui rejoint les résultats, exposés dans l'introduction, de la réaction d'éthylation de la triéthylamine dans les conditions utilisées par Alder.⁴

Influence de la nature de R sur la réactivité. Le Tableau

Tableau 1. Alkylations avec $\text{Ph}_2\text{S}^+\text{RBF}_4^-$

Substrat	R	Produit	Nombre éq substrat	Solvant	T °C	Durée	F (°C) (solvant recrystall.)	Rendement isolé	Littérature F, Rendement, Réf.
DMF	Me	<u>1</u>	2 8	sans sans	120° 100°	19 1	Huile	98 brut (a) 100 brut (b)	Huile, 100% (8)
	Et	<u>2</u>	2	sans	120°	19	Huile	91 brut (c)	-10°, 90% (26,27)
	Bu	<u>4</u> ^(d)	2	sans	120°	14	Huile	90	
	Lauryl	<u>6</u>	2	sans	120°	17	34 (pentane CH_2Cl_2)	95	
	Benzyl	<u>7</u>	1	CH_2Cl_2 ou CH_3CN	ambi- ante	48	Huile	92 brut (e)	
DMA	Me	<u>8</u>	2	sans	120°	14	134-135 (MeOH)	90	134-138°, 97,5% (8)
	Et	<u>9</u>	2	sans	120°	14	20 (Et_2O)	70 (f)	35-37°, 100% (27)
	Bu	<u>10</u>	2	sans	120°	15	45-47	84	
	Benzyl	<u>11</u>	1,2	CH_2Cl_2 ou CH_3CN	ambi- ante	72	71-75 (CH_2Cl_2 - Et_2O)	95	
CAPROLACTAME	Me	<u>12</u>	2	sans	120°	2,25	60-63 (MeOH- Et_2O)	95	
	Et	<u>13</u>	2	sans	120°	2	62-64 (CH_2Cl_2 Et_2O)	76	61-63°, 88% (36)
	Benzyl	<u>14</u>	1	CH_3CN	ambi- ante	43	115	76	
TETRAMETHYL- UREE	Et	<u>16</u>	1,5	sans	120°	17	77-78 ^(g) (EtOH)	85	82-83°, 95% (27)
	Bu	<u>17</u>	2	sans	120°	15	Huile	95 brut ^(h)	
	Benzyl	<u>18</u>	1	CH_3CN	ambi- ante	24	72-74 (CH_2Cl_2 Et_2O)	93	

(a) Contient les impuretés : $\text{Ph}_2\text{S}^+\text{MeBF}_4^-$ 5%, et $\text{Me}_2\text{NH}_2^+\text{BF}_4^-$ 6% (en moles)

(b) $\text{Ph}_2\text{S}^+\text{MeBF}_4^-$ 4%, $\text{Me}_2\text{NH}_2^+\text{BF}_4^-$ 6%

(c) $\text{Me}_2\text{NH}_2^+\text{BF}_4^-$ 15% (d) Anion correspondant :

ClO_4^- et non BF_4^- (e) $\text{Me}_2\text{NH}_2^+\text{BF}_4^-$ 7%

(f) pur d'après le spectre RMN (g) point de fusion in-

changé après plusieurs recrystallisations

(h) $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{C}^+\text{OHBF}_4^-$ 8%

3 permet la comparaison des réactivités de quelques tétrafluoroborates de diphenylalkylsulfonium dans l'alkylation du DMF sans solvant. Le tétrafluoroborate de diphenylbenzylsulfonium est remarquablement réactif: il alkyle le DMF au moins 10^4 fois plus rapidement que le tétrafluoroborate de diphenylméthylsulfonium. D'autre part on constate que l'alkylation est nettement plus rapide avec $R=Et$ qu'avec $R=Me$. Or c'est l'ordre inverse qui est observé dans le cas des dialkylsulfates⁵ et plus généralement lors d'une réaction S_N2 sur un alkylant. En ce qui concerne l'alkylation du benzoate de potassium par les sels de diphenylsulfonium, l'ordre de réactivité trouvé entre $R=Et$ et $R=Me$ dépend des conditions de réaction, les pouvoirs alkylants des deux sels restant assez voisins.²

Comparaison des réactivités des substrats sur le tétrafluoroborate de diphenylméthylsulfonium. Le tétrafluoroborate de diphenylméthylsulfonium et 1 équivalent de substrat sont portés 1 h à 100° , sans sol-

vant. Les rendements en alkylation mesurés par RMN, sont consignés dans le Tableau 4.

Le DMF et le lactame sont les plus facilement alkylables, ce qui avait déjà été observé avec les alkylants habituels des amides.⁵

Influence de l'anion sur la réactivité. Cette influence a été étudiée dans le cas de la méthylation du DMF: $Ph_2S^+ CH_3X^-$, avec $X^- = BF_4^-, ClO_4^-$ ou PF_6^- , et 5 équivalents de DMF sont portés à 60° pendant 7 h, puis le rendement en alkylation est déterminé par RMN. On trouve dans les trois cas 25% d'alkylation: l'anion est donc sans influence sur la vitesse de réaction. Ce résultat doit être comparé avec la méthylation du benzoate de potassium par les sels de diphenylméthylsulfonium, où l'anion joue un rôle déterminant: dans des conditions données (7 h à température ambiante dans l'acétonitrile), le rendement en benzoate de méthyle est respectivement de 9%, 11%, 65,5%, 90% avec $PF_6^-, ClO_4^-, BF_4^-, CH_3SO_3^-$.³

Tableau 2. Comparaison de l'efficacité des sels de diphenylsulfonium et des sulfates de dialkyle

R	Substrat	Température	Durée	R_2SO_4			Ph_2S^+R	
				Produit	Rdt (isolé) (%)	Référence	Produit	Rdt (RMN) (%)
Me	DMF	70°	2 h	<u>1a</u>	100	(5)	<u>1</u>	12
Et	DMF	80°	18 h	<u>2a</u>	90	(5)	<u>2</u>	81
Et	Tétraméthylurée	100°	4 h	<u>16a</u>	50	(6)	<u>16</u>	69

Tableau 3. Influence de la nature de R sur la réactivité de $Ph_2S^+RBF_4^-$ sur la DMF

Nbre éq. DMF	Température	Durée	R	Produit	Rendement (RMN) (%)
1	$100^\circ C$	1 h	Me	<u>1</u>	44
			Et	<u>2</u>	73
			Lauryl	<u>6</u>	62
6	ambiante	5 jours 15 mn	Me	<u>1</u>	10
			Benzyl	<u>7</u>	100

Tableau 4. Comparaison de la réactivité des différents substrats sur le tétrafluoroborate de diphenylméthylsulfonium (sans solvant, 100° , 1 h)

Substrat	DMF	DMA	Caprolactame	Tétraméthylurée
Produit	<u>1</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>15</u>
Rendement (%)	44	29	51	23

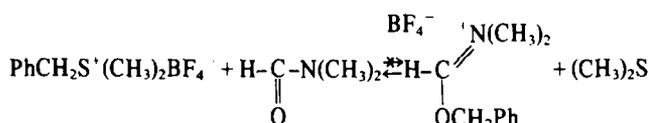
Influence du solvant sur la réactivité. Parmi les alkylations que nous avons décrites, les benzylations sont les seules à être suffisamment rapides pour qu'il soit possible de les effectuer dans un solvant. Le choix de celui-ci est limité par la faible solubilité du tétrafluoroborate de benzyldiphénylesulfonium dans les solvants peu polaires. La réaction de benzylation du DMF a été suivie dans 3 solvants, à température ambiante, avec des concentrations identiques (10^{-3} mole de sulfonium et 10^{-3} mole de DMF pour 1 ml de solvant). On détermine le pourcentage d'alkylation en dosant par CPV le diphénylesulfure produit par la réaction. Les résultats sont donnés dans le Tableau 5.

On constate que la nature du solvant est pratiquement sans influence sur la vitesse de réaction: le dichlorométhane n'est que très légèrement supérieur à l'acétone et à l'acétonitrile.

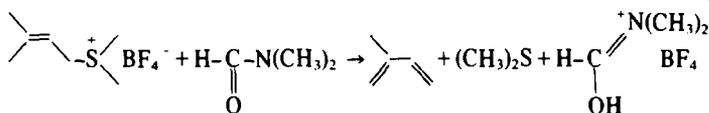
Là encore les sels de diphénylesulfonium se comportent de manière complètement différente dans l'alkylation des amides et dans celle des carboxylates: la butylation du benzoate de potassium par le perchlorate de butyldiphénylesulfonium a lieu beaucoup plus rapidement dans le dichlorométhane (100% en 7 h à température ambiante) que dans l'acétonitrile (14% dans les mêmes conditions).³

3. ESSAIS AVEC D'AUTRES ALKYLANTS

Autres sels de sulfonium. Nous avons tenté, pour alkiler le DMF, d'utiliser des sulfoniums dont le groupe partant ne soit pas le diphénylesulfure. Une solution de tétrafluoroborate de diméthylbenzylsulfonium **19** dans le DMF, après un chauffage de 20 h à 120°, reste inchangée; aucune trace de sel **7** n'est visible d'après la RMN. En fait c'est la réaction inverse qui se produit: en effet le sel **7** en présence de diméthylsulfure, fournit quantitativement **19**:

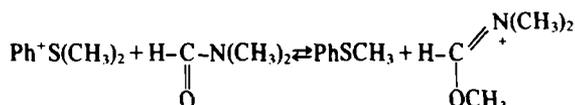


Il aurait été intéressant de pouvoir transférer sur le DMF un groupement prényl, ou les sels de diphénylprénylsulfonium instables au-dessus de -30° ,² sont d'emploi difficile. Le tétrafluoroborate de diméthylprénylsulfonium a été essayé: il ne réagit pas sur le DMF à température ambiante, et par chauffage de la solution la seule réaction obtenue est la formation d'isoprène:



Il était intéressant d'essayer des sels de phénylméthylsulfonium, le phénylméthyl sulfure étant un groupe partant intermédiaire entre le diphénylesulfure et le diméthylsulfure.

En faisant réagir sur le DMF un sel de diméthylphénylsulfonium **20**, où seul un groupe méthyle est transférable, on assiste à une réaction équilibrée:



Cet équilibre a été atteint soit à partir de **20**, soit à partir de **1**. Les proportions à l'équilibre, déterminées par RMN, sont consignées dans le Tableau 6. Elles permettent de calculer la constante d'équilibre, que l'on trouve, dans les trois cas, de l'ordre de 10^{-2} . Ce tableau montre que dans la pratique on ne peut pas employer les sels de phénylméthylsulfonium pour alkiler le DMF. Les sels de diphénylesulfonium semblent donc bien être les seuls utilisables à la O-alkylation d'amides et d'urées.

Alcool ou éther dans l'acide méthanesulfonique. On sait qu'un alcool ou un éther, en solution dans l'acide méthanesulfonique, alkyle le diphénylesulfure pour donner un sel de diphénylesulfonium.^{1,2} Puisque ces sels de sulfonium alkylent les amides, on pouvait supposer que, "par transitivité", le milieu alcool-acide méthanesulfonique serait capable à plus forte raison d'alkiler les amides.

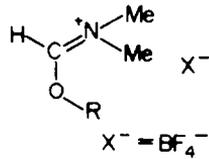
Or une solution de DMF (1 équivalent) et de méthanol (1 équivalent) dans l'acide méthanesulfonique (5 équivalents) demeure inchangée au bout de 18 h à température ambiante, puis de 2 h à 65°. Au bout de 20 h à 65°, on observe sur le spectre RMN des signaux attribuables à du formiate de méthyle et au cation diméthylammonium (triplet à 2,7 ppm), chacun dans une proportion d'environ 20%. En remplaçant le méthanol par l'anisole (1 équivalent) on obtient des résultats analogues: le mélange est inchangé au bout de 15 h à température ambiante, et après 20 h à 140° le cation diméthylammonium est présent à environ 60%. Ces essais n'ayant pas eu lieu dans ces conditions strictement anhydres, il est possible que l'alkylation du DMF ait partiellement eu lieu, et que le sel **1** intermédiaire ait immédiatement subi une hydrolyse acide en formiate de méthyle et sel de diméthylammonium. Mais il faut remarquer l'extrême lenteur de la réaction; à titre de comparaison, il suffit de

17 h à 55° pour que le diphénylesulfure soit méthylé à 67% par 2 équivalents d'anisole dans 10 équivalents d'acide méthanesulfonique.¹

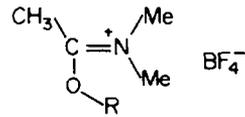
Un essai de benzylation du DMF par l'alcool benzylique dans l'acide méthanesulfonique a également été un échec: au bout de 3 h à température ambiante, conditions dans lesquelles le diphénylesulfure est pratique-

ment totalement benzylé, la solution est inchangée. Une durée de réaction plus longue (24 h) entraîne la polymérisation de l'alcool benzylique.

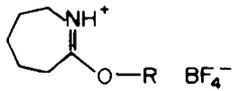
Ces résultats négatifs sont facilement interprétables si l'on considère la basicité du DMF: $\text{pK}_a \approx -0,3$.³⁷ Le *Ho* de Hammett de l'acide méthanesulfonique étant de $-7,86$, le DMF est totalement protoné dans ce milieu; la



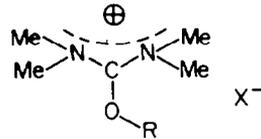
R = Me **1** **1a** ($X^- = CH_3SO_4^-$)
 Et **2** **2a** ($X^- = EtSO_4^-$)
 n-Pr **3**
 nBu **4** ($X^- = ClO_4^-$)
 n-Hex **5** ($X^- = ClO_4^-$)
 Lauryl **6**
 Benzyl **7**



R = Me : **8**
 Et : **9**
 nBu : **10**
 Benzyl : **11**

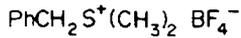


R = Me : **12**
 Et : **13**
 Benzyl : **14**



$X^- = BF_4^-$

R = Me **15**
 Et **16** **16a** ($X^- = EtSO_4^-$)
 n-Bu **17**
 Benzyl **18**



19

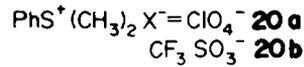


Tableau 5. Influence du solvant sur la benzilylation du DMF (1 mmol DMF et 1 mmol tétrafluoroborate de benzyldiphényl sulfonium dans 1 ml de solvant, température ambiante)

Solvant	CH ₂ Cl ₂	Acétone	Acétonitrile
Rendement après 1h10 (1)	53	51	49
Rendement après 4h (2)	77	70	73

Tableau 6. Etude de la réaction équilibrée d'un sel de diméthylphénylsulfonium sur le DMF, à 120°

Produit de départ	Durée (h)	Rendement en 1 (a)	$K = \frac{(1)(PhSCH_3)}{(20)(DMF)}$
20a + DMF (7,8 éq.)	2,5	24	$1,0 \cdot 10^{-2}$
20b + DMF (1 éq.)	19 } 90,5 }	10	$1,0 \cdot 10^{-2}$
1 + PhSCH ₃ (2,8 éq.) + DMF (7,8 éq.) (+ Ph ₂ S (1 éq.))	2,5	11	$1,1 \cdot 10^{-2}$

(a) soit $\frac{1}{(1) + (20)}$

concentration de DMF libre est trop infime pour que cet équilibre de protonation puisse être déplacé par l'alkylation. Le milieu alcool-acide méthanesulfonique ne peut donc être alkylant que vis-à-vis de nucléophiles assez peu basiques pour ne pas être complètement protonés, ce qui est le cas des sulfures (pKa -4,5), mais non des amides.

Pour cette raison les sels de sulfonium, alkylants aprotiques, ont vis-à-vis d'un nucléophile basique un pouvoir alkylant très supérieur à celui du milieu protique qui a servi à les synthétiser. Ceci est à rapprocher de certaines réactions enzymatiques, où l'un des rôles de l'enzyme est d'éloigner un proton du substrat pour mettre celui-ci sous une forme basique plus réactive.³⁸

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN ¹H sont enregistrés sur un appareil Varian EM 390 90 MHz, les spectres RMN ¹³C sur un appareil Brücker

WH90 22,63 MHz, dans le solvant indiqué, avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (δTMS = 0) et les constantes de couplage en Hz. Les chromatographies en phase vapeur sont réalisées sur un appareil Girdel 3000 (ionisation de flamme). Les points de fusion sont pris dans des tubes capillaires sur un appareil Büchi et ne sont pas corrigés.

Produits de départ

Le DMF et le diméthylacétamide, après séchage sur sulfate de magnésium, sont distillés sur anhydride phosphorique sous pression réduite. Le caprolactame commercial est utilisé tel quel. La tétraméthylurée est séchée sur potasse puis distillée sous pression réduite. Les sels de diphenylsulfonium sont préparés par la méthode décrite par Badet.²

Méthode générale pour les alkylations

Elles sont effectuées sous atmosphère inerte. 2 mmol de sel de sulfonium sont agitées avec la quantité convenable de substrat (Tableau 1) et 1 ml de solvant dans le cas des benzylations. Les

Tableau 7. Spectres RMN ¹H et ¹³C des sels obtenus par O-alkylation du DMF: $\text{H}-\text{C} \begin{matrix} \text{NMe}_2 \\ \text{O-R} \end{matrix} \text{BF}_4^-$

R	N° prod (solv RMN)	¹ H			¹³ C		
		H-C ^O _H s, 1H	N(CH ₃) ₂ s, 3H - s, 3H	R	HC ^O _N	N(CH ₃) ₂	R
Me	1 (CDCl ₃ CD ₃ CN)	8,30	3,21 - 3,38	4,37 (s, 3H)	167,0	35,7 - 41,0	64,3 (OCH ₃)
Et	2 (CDCl ₃ CD ₃ CN)	8,40	3,23 - 3,42	4,73 (q, 7,2Hz, 2H, OCH ₂) 1,49 (t, 7,2Hz, 3H, CH ₃)	165,8	35,5 - 40,8	75,0 (OCH ₂) 14,1 (CH ₃)
Pr	3 (DMF +Ph ₂ S)	8,86	3,27 - 3,45	4,67 (t, 6,5Hz, 2H, OCH ₂) 1,85 (m, 2H, CH ₂ -CH ₂ O) 0,97 (t, 3H, CH ₃)			
Bu (anion ClO ₄ ⁻)	4 (CDCl ₃)	8,58	3,32 - 3,53	4,73 (t, 6,5Hz, 2H, OCH ₂) 1,23-2,03 (m, 4H, (CH ₂) ₂ CH ₃) 0,97 (t, 3H, CH ₃)	166,3	36,1 - 41,4	78,9 (OCH ₂) 30,6-18,1 (CH ₂) ₂ CH ₃) 13,2 (CH ₃)
Hexyl	5 (DMF +CDCl ₃ +Ph ₂ S)	8,75	3,27 - 3,48	4,71 (t, 6,5Hz, 2H, OCH ₂) 1,81 (m, 2H, CH ₂ -CH ₂ O) 1,33 (m, 6H, (CH ₂) ₃ CH ₃) 0,88 (t grossier, 3H, CH ₃)			
Lauryl	6 (CDCl ₃)	8,64	3,30 - 3,52	4,73 (t, 6,7Hz, 2H, OCH ₂) 1,83 (m, 2H, CH ₂ -CH ₂ O) 1,29 (s large, 18H, (CH ₂) ₁₀ CH ₃) 0,90 (t grossier, 3H, CH ₃)	166,8	36,2 - 41,6	79,8 (OCH ₂) 36,9 29,1 à 29,7 (nombreux pics) 25,2 22,8 14,2 (CH ₃)
Benzyl	7 (CDCl ₃)	8,62	3,17 - 3,40	5,63 (s, 2H, OCH ₂) 7,43 (s, 5H, Ph)	166,1	36,2 - 41,5	80,0 (OCH ₂) 131,8 (CH ₂ -C) 128,6 } CH ortho 128,9 } CH méta 129,6 (CH para)

températures et durées de réaction sont indiquées dans le Tableau 1. Dans le cas des méthylations et éthylations, le mélange homogène au début, se sépare en deux phases au cours de la réaction.

On ajoute ensuite environ 10 ml d'éther anhydre pour dissoudre le diphenylsulfure et l'excès de substrat, et éventuellement faire cristalliser le sel obtenu. Après agitation puis décantation on prélève la phase supérieure, et on effectue de même trois autres lavages à l'éther. Le sel 6, soluble dans l'éther, est lavé à l'hexane et non à l'éther.

Le solvant résiduel est éliminé sous pression réduite et le sel brut obtenu, s'il est solide, est purifié par recristallisation. Les rendements, points de fusion et solvants de recristallisation des

produits sont indiqués dans le Tableau 1. Leurs spectres RMN ^1H et ^{13}C sont rassemblés dans les Tableaux 7-10. En raison de leur caractère souvent très hygroscopique, leurs analyses centésimales n'ont pas été effectuées.

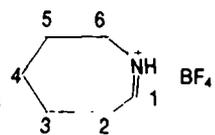
Les impuretés présentes dans les sels obtenus sous forme d'huile (Tableau 1) ont été identifiées et dosées par RMN ^1H : tétrafluoroborate de diméthylammonium, 2,8 (t, 6 Hz, 6H); tétrafluoroborate de tétraméthyluronium, 3,10 (s, 12H, CH_3), 6,6 (s large, OH, 1H); tétrafluoroborate de diphenylméthylsulfonium, 3,63 (s, 3H, CH_3), 7,6-8,0 (m, 10H, Ph).

Le diphenylsulfure contenu dans l'éther de lavage est facilement récupérable par distillation. Dans le cas des alkylations du DMF il suffit de laver à l'eau pour éliminer l'excès de DMF et

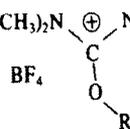
Tableau 8. Spectres RMN ^1H et ^{13}C des sels obtenus par O-alkylation du diméthylacétamide: $\text{CH}_3-\text{C}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-\text{O}-\text{R}$ BF_4

R	N° produit (solvant RMN)	^1H			^{13}C			
		$\text{CH}_3-\text{C}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-\text{O}-\text{R}$ s, 3H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$ s, 3H - s, 3H	R	$\text{C}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-\text{O}-\text{R}$	$\text{CH}_3-\text{C}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-\text{O}-\text{R}$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	R
Me	<u>8</u> (CDCl_3 + CD_3CN)	2,51	3,27-3,40	4,25 (s, 3H)	175,4	13,8	38,2-40,6	50,8 (OCH_3)
Et	<u>9</u> (CDCl_3 + CD_3CN)	2,55	3,30 - 3,42	4,58 (q, 7Hz, 2H, OCH_2) 1,49 (t, 7Hz, 3H, CH_3)	175,1	14,8	38,8-41,0	70,8 (OCH_2) 14,1 (CH_3)
Bu	<u>10</u> (CDCl_3)	2,57	3,30-3,47	4,48 (t, 6Hz, 2H, OCH_2) 1,27-2,0 (m, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) 0,97 (t, 3H, CH_3)	175,3	15,0	38,9-41,1	74,3 (OCH_2) 30,5-18,6 ($(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) 13,6 (CH_3)
Benzyl	<u>11</u> (CDCl_3)	2,61	3,23-3,40	5,49 (s, 2H, OCH_2) 7,47 (s, 5H, Ph)	174,9	14,9	38,7-40,9	75,2 (OCH_2) 132,2 (CH_2-C) 128,1 CH ortho 128,3 CH méta 128,8 (CH para)

Tableau 9. Spectres RMN ^1H et ^{13}C des sels obtenus par O-alkylation du caprolactame: l'attribution des carbones 2 à 6 du spectre ^{13}C est faite par analogie avec le spectre du caprolactame³⁹



R	N° produit (solvant RMN)	^1H				R	^{13}C						R
		$\text{CH}_2-\text{C}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-\text{O}-\text{R}$ m, 2H	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ s large, 6H	CH_2-N m, 2H	NH s large, 1H		C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6	
Me	<u>12</u> (CDCl_3)	2,88	1,85	3,77	9,58	4,17 (s, 3H)	181,9	32,9	21,6	25,8	29,3	45,9	58,6 (OCH_3)
Et	<u>13</u> (CDCl_3)	2,83	1,82	3,72	9,89	4,49 (q, 7Hz, 2H, OCH_2) 1,45 (t, 7Hz, 3H, CH_3)	181,0	33,0	21,7	25,9	29,2	45,8	68,7 (OCH_2) 13,4 (CH_3)
Benzyl	<u>14</u> (CDCl_3)	2,83	1,80	3,77	9,75	5,39 (s, 2H, OCH_2) 7,39 (s, 5H, Ph)	181,0	33,2	21,7	25,8	29,4	46,2	74,1 (OCH_2) 130,9 (CH_2-C) 128,5 } CH ortho 129,0 } CH méta 129,4 (CH para)
Caprolactame		2,46	1,77	3,23	7,68		179,5	36,8	23,2	29,7	30,6	42,6	

Tableau 10. Spectres RMN ¹H et ¹³C des sels obtenus par O-alkylation de la tetraméthyluree: (CH₃)₂N[⊕]C(=O)N(CH₃)

R	N° prod. (solvant RMN)	¹ H		¹³ C		
		N(CH ₃) ₂ s, 12H	R	C(=O)N	N(CH ₃) ₂	R
Me	15 (CDCl ₃ + Ph ₂ S)	3,10	4,05 (s, 3H)			
Et	16 (CDCl ₃)	3,13	4,43 (q, 7, 2Hz, 2H, CH ₂ O)	163,4	40,0	72,0 (CH ₂ O) 15,1 (CH ₃)
Bu	17 (CDCl ₃)	3,15	4,36 (t, 6, 3Hz, 2H, CH ₂ O) 1,23-1,97 (m, 4H, (CH ₂) ₂ CH ₃) 0,95 (t, 3H, CH ₃)	163,2	39,7	75,1 (OCH ₂) 31,1 18,4 } (CH ₂) ₂ CH ₃ 13,4 (CH ₃)
Benzyl	18 (CDCl ₃)	3,13	5,33 (s, 2H, CH ₂ O) 7,46 (s, 5H, Ph)	163,2	40,2	76,9 (OCH ₂) 133,1 (CH ₂ -C) 128,9 (CH ortho et CH méta) 129,5 (CH para)

obtenir le diphenylsulfure propre. On peut sans inconvénient augmenter les quantités de produits mises en jeu, ainsi on a préparé 0,1 mol de sel 1.

Hydrolyse acide des sels 7, 11, 6

Une solution de 1 mmol de sel dans quelques ml de dichlorométhane est agitée 10 mn avec quelques ml d'une solution de HCl 0,1N. Après extraction au dichlorométhane la phase organique est lavée à l'eau et séchée (Mg SO₄). L'évaporation du solvant fournit quantitativement l'ester attendu 7: formiate de benzyle; 11: acétate de benzyle; 6: formiate de lauryle. Ces esters, purs en CPV, sont identifiés par comparaison (CPV, RMN) avec les esters authentiques.

Détermination par RMN du rendement en alkylation dans différentes conditions

Sur le spectre RMN du mélange réactionnel on utilise principalement l'intégration des signaux des protons en α de l'oxygène du sel formé entre 4 et 5 ppm, et l'intégration des signaux des groupes phényle du sel de sulfonium restant, entre 7,5 et 8,0 ppm. On vérifie que le diphenylsulfure (7,32, s, 10H) est produit en quantité égale au sel.

Etude de l'influence du solvant sur la vitesse de benzoylation du DMF

A une solution de 364 mg (1 mmol) de tétrafluoroborate de benzyldiphenyl-sulfonium dans 1 ml de solvant choisi on ajoute 80 μl (1,04 éq) de DMF. Au bout de la durée indiquée (Tableau 5) le mélange est versé dans 10 ml d'une solution de HCl à 5% et extrait à l'éther. La phase organique est séchée (Mg SO₄) et le diphenylsulfure est dosé par CPV sur colonne OVI 5% à 160°C (étalon interne: diphenyl-1,2 éthane, coefficient de réponse = 1,23). On a vérifié qu'en milieu acide l'hydrolyse du tétrafluoroborate de benzyldiphenylsulfonium, qui donne du diphenylsulfure et de l'alcool benzylique, n'est pas suffisamment rapide pour fausser le dosage précédent: en 20 h dans HCl 10%, elle ne se produit qu'à 23%.

Etude de l'équilibre. PhS⁺(CH₃)₂ + DMF ⇌ PhSCH₃ + H-C(=O)N(CH₃)₂. Spectres RMN ¹H des quatre constituants.

OCH₃
Tétrafluoroborate de diméthylphénylsulfonium, 3,33 (s, 6H, (CH₃)₂S⁺), 7,5-7,8 et 7,9-8,1 (m, 5H, Ph); DMF: 2,85 (s, 3H) et

3,00 (3, 3H) (N(CH₃)₂), 8,00 (s, 1H, H-C=O); Méthylphénylsulfure:

2,43 (s, 3H, CH₃), 7,24 (s, 5H, Ph). Sel 1: cf Tableau 7.

Même quand le DMF est en gros excès la mesure du rendement en sel 1 ne pose pas de problème: on utilise l'intégration du signal du groupe méthoxy à 4,4 ppm du sel 1, et celle des groupes méthyle à 3,33 ppm du sel de sulfonium. Dans le cas de la 3ème ligne du Tableau 6, on a fait réagir directement sans l'isoler le sel 1 préparé par chauffage (100°C, 2h) d'une solution de tétrafluoroborate de diphenylméthylsulfonium (5-10⁻⁴ mol) dans 0,3 ml de DMF.

BIBLIOGRAPHIE

- B. Badet et M. Julia, *Tetrahedron Letters* 1101 (1979).
- B. Badet, Thèse, Paris (1980).
- B. Badet, M. Julia et M. Ramirez, *Synthesis* 926 (1980).
- M. G. Ahmed, R. W. Alder, G. H. James, M. L. Sinnott et M. C. Whiting, *Chem. Comm.* 1533 (1968).
- H. Brederick, F. Effenberger et G. Simchen, *Chem. Ber.* **96**, 1350 (1963).
- H. Brederick, F. Effenberger et H. P. Beyerlin, *Ibid.* **97**, 1834 (1964).
- B. C. Challis et J. A. Challis, Reactions of the Carboxamide Group. In *The Chemistry of Amides* (Edited by J. Zabicky). Interscience, New York (1970).
- W. Kantlehner, *Adv. Org. Chem.* **9**, 181 (1979).
- R. Rogers et D. G. Neilson, *Chem. Rev.* 179 (1961).
- D. G. Neilson, Imidates including Cyclic Imidates. In *The Chemistry of Amidines and Imidates* (Edited by S. Patai). Wiley, New York (1975).
- C. J. M. Stirling, *J. Chem. Soc.* 255 (1960).
- P. Rehländer, *Chem. Ber.* **27**, 2157 (1894).
- W. Betz et J. Daub, *Ibid.* **107**, 2095 (1974).
- D. A. Tomalia et J. N. Paige, *J. Org. Chem.* **38**, 422 (1973).
- H. Brederick, R. Gompper et G. Theilig, *Chem. Ber.* **87**, 537 (1954).
- H. Brederick, R. Gompper, H. Rempfer, K. Klemm et H. Keck, *Ibid.* **92**, 329 (1959).
- J. W. Janus, *J. Chem. Soc.* 3551 (1955).
- N. Kornblum et R. K. Blackwood, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 4037 (1956).
- J. L. Neumeyer et J. G. Cannon, *J. Org. Chem.* **26**, 4681 (1961).

- ²⁰G. C. Hopkins, J. P. Jonak, H. G. Minnemeyer et H. Tieckelmann, *Ibid.* **32**, 4040 (1967).
- ²¹B. C. Challis et A. D. Frenkel, *J. Chem. Soc. Perkin II* 192 (1978).
- ²²F. H. Suydam, W. E.-Greth et N. R. Langerman, *J. Org. Chem.* **34**, 292 (1969).
- ²³K. Ikawa, F. Takami, Y. Fukui et K. Tokuyama, *Tetrahedron Letters* 3279 (1969).
- ²⁴H. Bredereck, F. Effenberger et H. P. Beyerlin, *Chem. Ber.* **97**, 3076 (1964).
- ²⁵H. Meerwein, E. Battenberg, H. Gold, E. Pfeil et G. Willfang, *J. Prakt. Chem.* **154**, 83 (1939).
- ²⁶H. Meerwein, P. Borner, O. Fuchs, H. J. Sasse, H. Schrodtt et J. Spille, *Chem. Ber.* **89**, 2060 (1956).
- ²⁷H. Meerwein, W. Florian, N. Schön et G. Stopp, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **641**, 1 (1961).
- ²⁸P. Beak, J. K. Lee et B. G. McKinnie, *J. Org. Chem.* **43**, 1367 (1978).
- ²⁹H. Eilingsfeld, M. Seefelder et H. Weidinger, *Chem. Ber.* **96**, 2671 (1963).
- ³⁰H. Krimm, A. Botta et H. Schnell, *Ger. Offen.* 1, 912,739; *Chem. Abstr.* **74**, 41944 g (1971).
- ³¹Z. Arnold et A. Holy, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **27**, 2886 (1962).
- ³²Z. Arnold, *Ibid.* **26**, 1723 (1961).
- ³³W. Kantelehner, The chemistry of orthoamides of carboxylic acids and carbonic acid. *The Chemistry of Acid Derivatives* (Edited by S. Patai), Vol. 2, p. 533. Wiley, New York (1979).
- ³⁴P. R. Jenkins, R. Gut, H. Wetter et A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **62**, 1922 (1979).
- ³⁵L. J. Mathias, *Synthesis* 561 (1979).
- ³⁶A. Pilotti, A. Reuterhäll et K. Torssell, *Acta Chem. Scand.* **23**, 818 (1969).
- ³⁷I.U.P.A.C., Dissociation constants of organic bases in aqueous solution. Supplement 1972.
- ³⁸M. Akhtar et C. Jones, *Tetrahedron* 813 (1978).
- ³⁹L. F. Johnson et W. C. Jankowski, *Carbon 13 NMR Spectra*. Wiley, New York (1972).