

HYDROLYSE ACIDO-CATALYSEE D' UN SULFURE DE DIENYLE
APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE LA γ -DAMASCOÏNE

PASCAL GOSSELIN

Laboratoire de synthèse organique, U.A. CNRS 482,
Faculté des Sciences, B.P. 535 72017 LE MANS Cedex - FRANCE

(Received in Belgium 22 January 1988)

Abstract: A new synthetic route to γ -Damascone 1 starting with methyl γ -dithiocyclohexanate 2 is described. Addition of BNPT was found necessary to perform the carbophilic addition of allylmagnesium bromide on dithioester 2. A dienylnulfide, 6,6-dimethyl-2-methylene-(1-methylthio-1,3-butadiene)-1-yl cyclohexane 3, resulted from this addition, and not the expected dithioether. Following a number of described conditions, hydrolysis of 3 to γ -damascone 1 proved to be unsatisfactory. These initial attempts but showed the necessity for an acidic medium. This finding allowed the development of a new, very mild method of hydrolysis of dienylnulfides to unsaturated ketones.

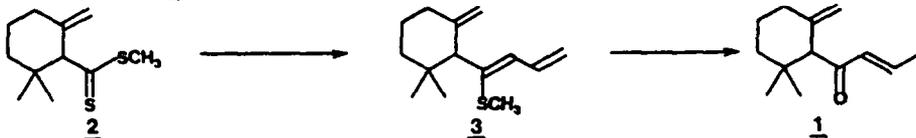
Résumé: Une nouvelle méthode de synthèse de la γ -damascone 1 à partir du γ -dithiocyclohexanate de méthyle 2 est décrite. L'addition carbophile du bromure d'allylmagnésium sur ce dithioester n'est observée qu'en présence d'BNPT et ne conduit pas au dithioacétal attendu mais à un sulfure de diényle, le diméthyl-6,6 méthylène-2 (méthylthio-1 butadiène-1,3)-yl-1 cyclohexane 3. L'hydrolyse de 3 en γ -damascone 1 s'est avérée peu satisfaisante selon les nombreuses méthodes décrites que nous avons testées. Les essais effectués montrent cependant la nécessité d'un milieu acide pour effectuer cette transformation. Cette observation a permis la mise au point d'une nouvelle méthode d'hydrolyse particulièrement douce.

Suivant les travaux de Thuillier et coll.^{1a,b}, la réactivité des magnésiens vis-à-vis des dithioesters peut être mise à profit pour la synthèse de dithioacétals; en particulier, les dithioacétals de cétones β -éthyléniques peuvent être obtenus selon les trois voies suivantes:

- addition carbophile de magnésiens allyliques sur les dithioesters d'alkyle (Voie I).
- addition thiophile de magnésiens d'alkyle sur les dithioesters S-allyliques suivie d'un réarrangement sigmatropique [2,3] (Voie II).
- addition thiophile de magnésiens d'alkyle suivie d'une alkylation du carbanion magnésié par un halogénure allylique (Voie III).

Dans une communication préliminaire², nous avons rapporté une application de cette méthodologie à la synthèse de la γ -damascone 1 à partir du γ -dithiocyclohexanate de méthyle 2, récemment décrit³.

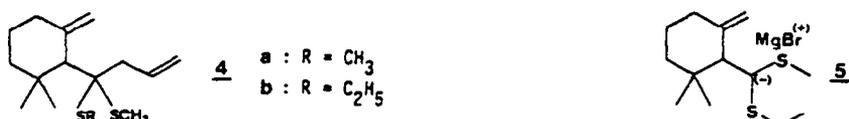
A cette occasion, nous avons évoqué les difficultés rencontrées pour hydrolyser en γ -damascone le produit 3 de la réaction du magnésien du bromure d'allyle sur le dithioester 2.



Nous rapportons ici les résultats complets de ce travail en mettant particulièrement l'accent sur l'étude de l'hydrolyse du sulfure de diényle 3.

I-Action des organomagnésiens sur le dithioester 2

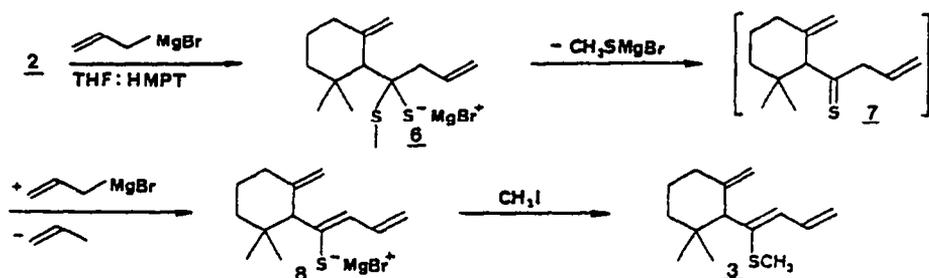
Selon les conditions décrites (THF, -60°C , Voie I)^{1a}, l'addition du bromure d'allylmagnésium sur le dithioester 2 n'est pas observée. De même, dans aucun des trois essais supplémentaires effectués respectivement à -20°C , 0°C et 20°C , la formation du dithioacétal 4a qui résulterait d'une addition carbophile n'a pu être obtenue. Par ailleurs, le dithioester 2 s'est avéré inerte vis-à-vis du bromure d'éthylmagnésium (THF, -20°C) dont l'addition thiophile suivie d'une alkylation par le bromure d'allyle (Voie III) devait conduire au dithioacétal 4b. (Une température supérieure à -20°C n'est pas envisageable du fait de la décomposition en carbène des sels du type 5').



Nous avons repris finalement la voie I en ajoutant 30% v/v d'hexaméthylphosphorotriamide au tétrahydrofuranne. Aucune réaction n'est observée à une température inférieure à -15°C .

Pour une température comprise entre -10 et -5°C , on observe la décoloration des premières gouttes de dithioester ajoutées. L'addition goutte à goutte du dithioester restant provoque une réaction exothermique (température maintenue inférieure à -5°C). Après deux heures à -5°C , on procède à l'alkylation par l'iodure de méthyle à -50°C (exothermique).

L'analyse spectroscopique du produit obtenu montre que l'on n'obtient pas le dithioacétal attendu 4a mais le vinylsulfure 3 qui résulterait des réactions suivantes:

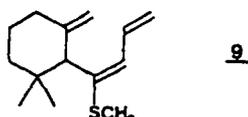


Du fait de la température relativement élevée à laquelle réagit le magnésien du bromure d'allyle, le sel magnésié 6, instable, évoluerait en thioacétone 7.

Le milieu réactionnel serait alors suffisamment basique pour entraîner l'énethiolisation de 7 en 8 dont l'alkylation par l'iodure de méthyle conduit au sulfure 3. De telles réactions d'élimination en thioacétone et d'énethiolisation ont déjà été décrites.²

Le vinylsulfure 3 est relativement instable et sa polymérisation a été observée dans certaines des premières expériences. L'addition d'une faible quantité de di-*t*-butyl-2,4 phénol permet d'isoler 3 sans problème.

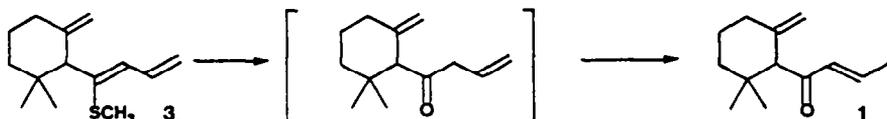
Le rendement de la réaction est de 94% après chromatographie liquide. L'analyse en CPG du produit ainsi purifié montre cependant la présence de 5% d'un produit 9, ayant le même R_f en chromatographie sur couche mince que 3 et identifié ultérieurement (cf § II-B-a-1) comme étant l'isomère E du vinylsulfure.



II-Étude de l'hydrolyse du vinylsulfure **3**

A-Introduction

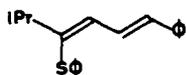
Plusieurs essais ont été nécessaires pour finalement mettre au point des conditions satisfaisantes pour l'hydrolyse du vinylsulfure **3**.



Cet écueil a d'ailleurs été rencontré par de nombreux auteurs⁶ comme en témoigne la quantité de réactifs testés dans la littérature pour hydrolyser ces vinylsulfures.⁷

De plus, l'expérience a montré que du fait de sa structure diénique conjuguée, le sulfure **3** est relativement sensible à la polymérisation.

A notre connaissance, le seul cas mentionné dans la littérature, d'essai d'hydrolyse d'un sulfure de diényle aliphatique s'est d'ailleurs soldé par un échec.⁸



Le tableau ci-joint (Tableau I) résume les différents essais effectués; les références indiquées se rapportent aux méthodes utilisées.

B-Résultats et discussion

a-Hydrolyse induite par les métaux de transition

L'équation générale d'hydrolyse d'un vinylsulfure par les sels de mercure s'écrit:⁹



Une molécule d'hydracide est donc libérée par la réaction. Cet acide pouvant éventuellement induire la polymérisation du produit de départ, nous avons effectué nos premiers essais en présence d'une base.

1-Chlorure mercurique en présence de carbonate

Dans tous les essais faisant intervenir le chlorure mercurique (n° 1 à 11, Tableau I), le premier stade de la réaction se traduit par l'apparition en CPG d'un second pic de temps de rétention légèrement supérieur à celui du produit de départ. Un équilibre tend alors à s'établir à \approx 50:50 entre ce composé et le vinylsulfure de départ, au bout d'un temps qui dépend de la température. (Par exemple, dans le méthanol aqueux $t = 30$ min au reflux contre 3h à 20°C).

Isolé à ce stade et analysé par couplage CPG-spectrométrie de masse, ce mélange conduit à des spectres identiques pour les deux produits. Il semblerait donc qu'on ait fixation réversible du mercure sur la double liaison médiane ce qui permet l'équilibration entre les isomères Z et E du vinylsulfure.

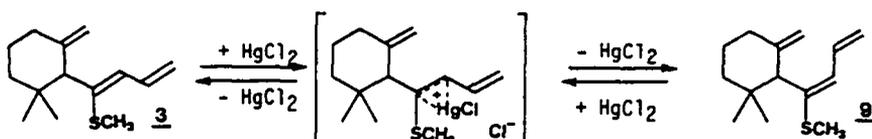
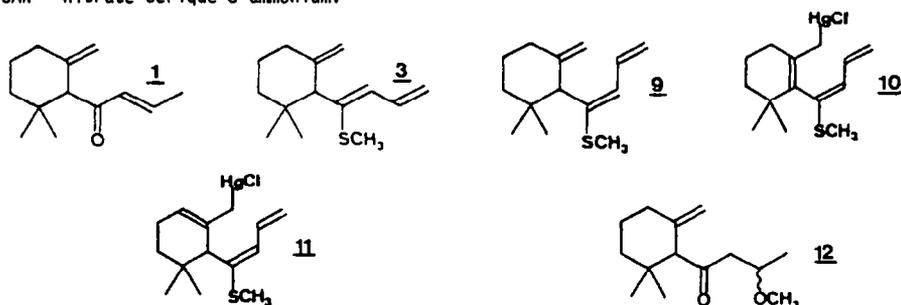


Tableau I : ESSAIS D'HYDROLYSE DU VINYL-SULFURE 3

Essai n°	Réactif (nbre équival.)	Base (nbre équival.)	Solvant	Température	Durée	Produits obtenus	Référence
1	HgCl ₂ (3)	CdCO ₃ (3)	CH ₃ CN:H ₂ O 3:1	refl.	41 h	<u>10</u> + <u>11</u>	8
2	HgCl (3)	CdCO ₃ (3)	MeOH:H ₂ O 7:1	refl.	46 h	<u>10</u> + <u>11</u>	1d
3	HgCl ₂ (2+2)	non	CH ₃ CN:H ₂ O 3:1	20°C	48 h	<u>3</u> + <u>9</u> + <u>10</u> (1:1:1)	9
4	HgCl ₂ (1,1)	non	MeOH:H ₂ O 4:1	20°C	5 h	<u>3</u> (50%) + <u>9</u> (50%)	1d
5	HgCl ₂ (2)	non	CH ₃ CN:H ₂ O 5:1	refl.	5 h	<u>1</u> (20%) + décomposition	1d
6	HgCl ₂ (1,05)	non	CH ₃ CN:H ₂ O 4:1	refl.	23 h	<u>1</u> (45%) + <u>3</u> (15%) + <u>9</u> (15%)	1d
7	HgCl ₂ (1,1)	non	MeOH:H ₂ O 4:1	refl.	19 h	<u>1</u> (31%) + <u>12</u> (25%) + <u>3</u> (8%)	1d
8	HgCl ₂ (1,1)	non	MeOH:H ₂ O 4:1	refl.	7 h	<u>1</u> (46%) + <u>12</u> (12%) + <u>3</u> (15%)	1d
9	HgCl ₂ (1,1)	non	tBuOH:H ₂ O 1:1	refl.	24 h	décomposition	
10	HgCl ₂ (1,1)	non	AcOH:H ₂ O 4:1	50°C	19 h	décomposition	
11	HgCl ₂ (1,1)	non	THF:H ₂ O 8:3	60°C	65 h	<u>3</u> (50%) + <u>9</u> (50%)	10
12	Hg(OAc) ₂ (1,1)	non	THF:H ₂ O 2:1	20°C	2 h	décomposition	
13	AgNO ₃ (2)	CdCO ₃ (2,2)	MeOH:H ₂ O 10:1	refl.	23 h	<u>3</u> (100%)	11
14	AgNO ₃ (2)	non	MeOH:H ₂ O 4:1	refl.	24 h	<u>3</u> (100%)	1d
15	CuCl ₂ (2)	CuO (2)	Acétone+1% H ₂ O	refl.	1 h	<u>3</u> (100%)	12
16	CAN* (2)	non	CH ₃ CN:H ₂ O 4:1	20°C	2 h	décomposition	13
17	TiCl ₄ (2)	non	CH ₂ Cl ₂ +4éq.H ₂ O	20°C	5h30	polymérisé	14
18	TiCl ₄ (2)	non	AcOH+4éq.H ₂ O	20°C	4 h	polymérisé	1d
19	BF ₃ Et ₂ O (2)	HgO (2)	THF + 15% H ₂ O	20°C	60 h	polymérisé	15
20	CH ₃ I (25)	non	Acétone:H ₂ O 5:1	refl.	48 h	<u>1</u> (34%) + <u>3</u> (11%)	16
21	CH ₃ I (25)	CdCO ₃ (3)	CH ₃ CN:H ₂ O 5:1	refl.	48 h	<u>3</u> (100%)	1d
22	HCl (3+3 après 2 h)	non	MeOH:H ₂ O 4:1	refl.	5 h	<u>1</u> (20%) + <u>12</u> (42%)	
23	HCl (3)	non	Dioxanne:H ₂ O 4:1	80°C	5 h	<u>1</u> (17%) + autres	

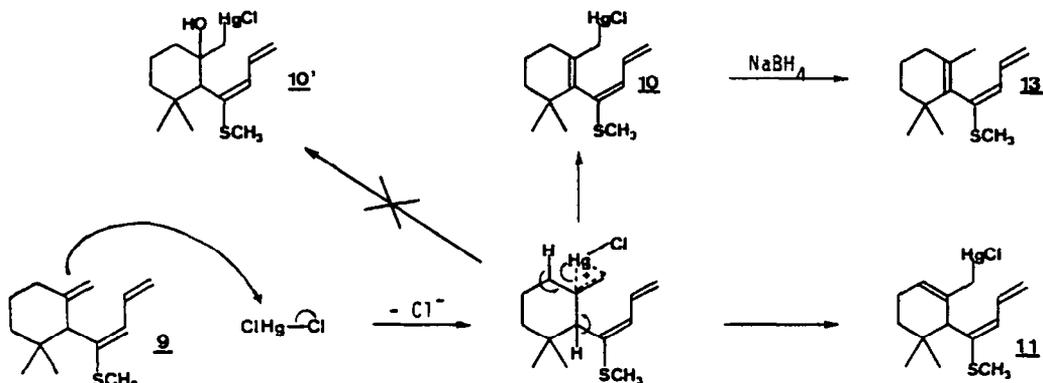
* CAN = nitrate cérique d'ammonium.



La RMN du ^{13}C permet d'attribuer sans ambiguïté les structures **2** à l'isomère **3** et **E** à l'isomère **9**. (Voir § III, Analyse RMN ^{13}C)

La disparition simultanée du produit de départ et de son isomère, que l'on peut observer en CPG, ne se produit qu'après un chauffage prolongé. Aucune trace de γ -damascone n'est détectée dans le produit brut et on obtient majoritairement l'organomercurique **10** accompagné d'une faible quantité de son isomère **11**.

On ne détecte qu'un seul isomère géométrique de **10** et **11** et l'analyse par RMN ^{13}C indique dans chaque cas l'obtention de l'isomère **E**. (Voir § III, Analyse RMN ^{13}C)

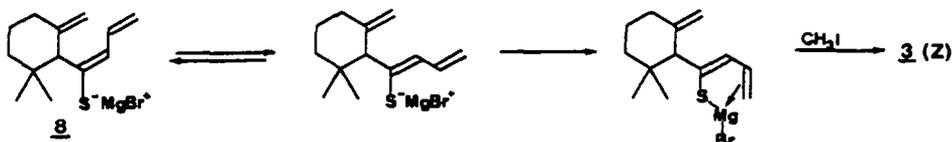


L'ion mercurinium engendré par addition du mercure sur la double liaison se stabilise par perte d'un proton.

Par analogie avec le processus d'oxymercuration mis au point par Brown et Geoghegan¹⁷, l'obtention de l'alcool **10'** aurait du résulter de l'évolution de l'ion mercurinium intermédiaire en milieu aqueux. La littérature comporte cependant quelques exemples de telles évolutions "anormales" de mercurinium.^{18,19}

La structure de **10** a par ailleurs été confirmée par sa réduction par le borohydrure de sodium qui conduit au vinylsulfure **13** (Masse, RMN ^1H , IR).

Pour expliquer la formation de l'unique isomère **3** (**Z**) dans la réaction du bromure d'allylmagnésium sur le dithioester **2**, on peut envisager qu'une interaction entre le magnésium et la double liaison de l'intermédiaire **8**, uniquement possible dans la configuration **Z**, déplace l'équilibre vers le sel **Z** dont la méthylation fournit l'isomère **3**.

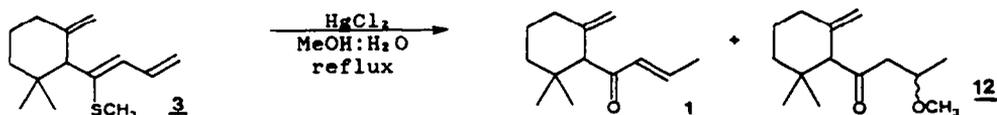


Ce type d'interaction métal-double liaison a déjà été invoqué pour expliquer la stabilité inhabituelle de certains carbanions magnésiés dérivés de dithioacétals.⁵

2-Chlorure mercurique sans addition de base

En l'absence de carbonate de cadmium, mais effectuée à température ordinaire, la réaction n'évolue pas vers la formation de γ -damascone mais reste bloquée à l'équilibre entre les isomères **Z** et **E** du vinylsulfure sur lesquels le chlorure mercurique finit par s'additionner lentement pour conduire à **10** (n° 3,4).

Les essais effectués au reflux du méthanol aqueux (n° 7,8) ou de l'acétonitrile aqueux (n° 5,6) ont finalement permis l'obtention de la γ -damascone.



Pour orienter la réaction vers l'hydrolyse du vinylsulfure plutôt que la formation de **10**, les essais effectués montrent donc qu'il faut opérer à la fois à température élevée (reflux) et en milieu acide.

En particulier, l'essai n°9 effectué avec le *t*-butanol comme solvant montre que l'absence de base ne suffit pas et que le milieu doit bien être acide. En effet, le *t*-butanol "consomme" l'acide chlorhydrique libéré par la complexation du mercure, dans la réaction bien connue de synthèse du chlorure de *t*-butyle et l'hydrolyse du vinylsulfure n'est pas observée.

En ce qui concerne le choix du solvant, le méthanol permet une hydrolyse plus rapide (n° 8, 7h) que l'acétonitrile (n° 6, 23h). De plus, la réaction de l'acétonitrile avec l'acétate mercurique étant décrite²⁰, on peut craindre la formation de produits secondaires dans ce solvant.

Le méthanol présente cependant l'inconvénient de s'additionner sur la double liaison conjuguée de la γ -damascone. Un traitement du produit brut par une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique au reflux du benzène permet cependant de régénérer quantitativement la γ -damascone (*vide infra*).

Le tétrahydrofurane (n° 11) ne permet pas l'hydrolyse du vinylsulfure: la réaction reste bloquée au niveau de l'équilibre entre les isomères **3** et **9**. Lorsque la température s'élève au dessus de 60°C, on observe la démixtion de la solution THF:H₂O 8:3. En maintenant une température de 55°C environ, la solution reste homogène mais n'évolue pas pour autant, même après 65 h de chauffage.

Les rendements modestes obtenus (* 40% en γ -damascone) ainsi que les difficultés rencontrées dans la purification du produit, nous ont incités à tester d'autres réactifs que le chlorure mercurique.

3-Autres métaux de transition

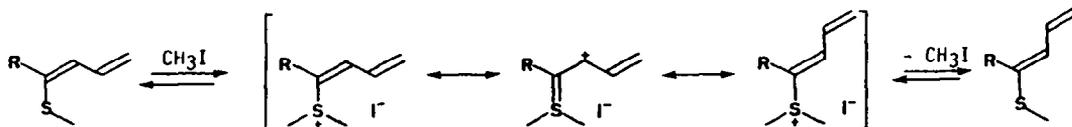
Le nitrate d'argent (n° 13 et 14) ainsi que le couple CuCl₂-CuO (n° 15), réactifs utilisés principalement pour l'hydrolyse des dithioacétals et des dithiannes, se sont avérés totalement inefficaces dans le cas du vinylsulfure **3** qui est récupéré inchangé.

Le nitrate cérique d'ammonium (n° 16), également utilisé pour hydrolyser les dithiannes, décompose le produit de départ.

Les acides de Lewis (TiCl₄, n° 17,18; BF₃/Et₂O, n° 19), utilisés avec succès par ailleurs^{14,15}, provoquent la polymérisation du vinylsulfure **3**.

b-Hydrolyse alkylante (iodure de méthyle)

La réaction avec l'iodure de méthyle (n° 20) donne bien naissance à la γ -damascone, mais est très lente. De nombreux produits secondaires sont formés. Le milieu devient acide (libération d'acide iodhydrique) et on observe à nouveau en CPG, dans un premier temps, l'apparition de l'isomère E (**9**) du vinylsulfure. Par analogie avec ce que l'on observe avec le chlorure mercurique, nous suggérons la possibilité d'une fixation réversible de l'iodure de méthyle sur l'atome de soufre (le mécanisme proposé dans la littérature pour cette hydrolyse commence par cette addition).^{16,21}



L'addition de carbonate (n° 21) inhibe la réaction d'hydrolyse. Comme dans le cas du chlorure mercurique le véritable "agent d'hydrolyse" du sulfure **3** semble donc être l'hydracide, présent à l'état de traces en début de réaction puis libéré par cette dernière.

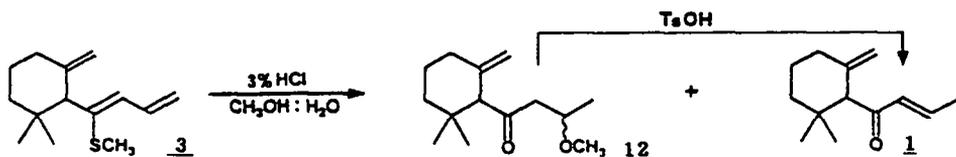
c-Hydrolyse acide

Nous venons de mentionner à nouveau le rôle primordial joué par l'hydracide dans la réaction d'hydrolyse cherchée.

Une série d'essais a donc été effectuée (n°22) en traitant simplement le vinylsulfure 3 par trois équivalents d'acide chlorhydrique dans le méthanol aqueux au reflux.

La disparition du produit de départ est observée (CPG) après cinq heures de chauffage et addition intermédiaire de trois équivalents supplémentaires d'acide chlorhydrique. On obtient alors un mélange composé majoritairement de γ -damascone 1 et du produit d'addition du méthanol 12 dans le rapport 33:67 (CPG).

Ce mélange brut, traité par une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique dans le benzène au reflux²², permet de régénérer quantitativement la γ -damascone 1 qui est alors isolée par chromatographie sur colonne de silice avec un rendement de 63%.

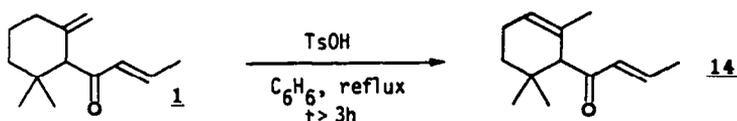
Remarques

a) Comparativement aux essais effectués avec le chlorure mercurique, cette réaction présente de nombreux avantages:

- pas d'utilisation de sels mercuriques toxiques.
- pureté de la γ -damascone obtenue: les échantillons obtenus par HgCl_2 continuent de déposer un solide blanc (sels de mercure) même après chromatographie liquide sur colonne.
- grande simplicité de mise en oeuvre et d'extraction.

B) On n'observe pas l'apparition en CPG du pic correspondant à l'isomère 9 (E) du vinylsulfure ce qui vient renforcer l'hypothèse formulée précédemment selon laquelle le mercure permettait cette isomérisation.

γ) La durée de la régénération de la γ -damascone par l'acide *p*-toluènesulfonique doit être soigneusement contrôlée par des prélèvements rapprochés analysés en CPG. En effet, une exposition prolongée de la γ -damascone au TsOH provoque un début d'isomérisation en α -damascone 14. Cette isomérisation demeure cependant suffisamment lente pour être négligeable au bout des 2h30 nécessaires à l'élimination du méthanol.

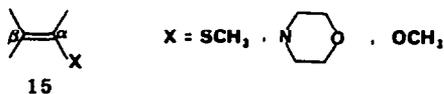


δ) Néanmoins, pour supprimer cette réaction parasite, un essai (n° 23) a été effectué en remplaçant le méthanol par le dioxane. On n'obtient alors qu'une faible quantité de γ -damascone. Le composé majoritaire, non identifié, a un temps de rétention en CPG très supérieur à celui de la γ -damascone.

III-Détermination par RMN des structures Z et E des composés obtenus

A-RMN du Carbone 13 (cf. Tableau II)

L'étude d'un nombre important de spectres de RMN ^{13}C de dérivés vinyliques du type 15 a permis à Paquer et Coll.²³ de dégager des règles permettant la détermination de la stéréochimie (Z) ou (E) de ces composés.



Ces auteurs ont noté une différence importante entre le déplacement chimique du carbone β de la forme Z et celui de la forme E; On note dans tous les cas un $\delta\text{C}_\beta(\text{Z})$ supérieur au $\delta\text{C}_\beta(\text{E})$. Moins significatifs mais permettant cependant une confirmation, les déplacements chimiques des carbones α sont trouvés tels que $\delta\text{C}_\alpha(\text{E}) > \delta\text{C}_\alpha(\text{Z})$.

Dans le cas des vinylsulfures 3 et 9, les valeurs des couples α (C_7) et β (C_8) permettent d'attribuer sans ambiguïté la structure E à l'isomère 9 et la structure Z à l'isomère 3 :

Composé n°	Carbone β (C_8)	Carbone α (C_7)
<u>3</u>	134,46	137,87
<u>9</u>	122,21	142,77
	$\delta\text{C}_\beta(\underline{3}) > \delta\text{C}_\beta(\underline{9})$ d'où <u>3</u> \rightarrow Z et <u>9</u> \rightarrow E	$\delta\text{C}_\alpha(\underline{9}) > \delta\text{C}_\alpha(\underline{3})$ confirme <u>3</u> \rightarrow Z et <u>9</u> \rightarrow E

L'obtention d'un unique isomère pour le composé 10 ne permet pas une attribution aussi directe; cependant la valeur relevée pour le déplacement chimique du carbone β ($\delta\text{C}_\beta = 122,78$ ppm), très voisine de celle du vinylsulfure 9 ($\delta = 122,21$ ppm), permet d'attribuer la structure E à ce composé.

L'ensemble de ces résultats est par ailleurs confirmé par l'analyse des spectres de RMN du proton.

B-RMN du proton (cf. Tableau III)

L'application des règles de Pascual et coll.²⁴ au calcul du déplacement chimique du proton porté par le carbone n° 8 (cf Tableau III), utilisées avec succès dans l'étude de la configuration d'autres vinylsulfures⁹, permet de confirmer les résultats de l'étude en RMN du ^{13}C .

En partant des vinylsulfures 3 et 9, le calcul prévoit un déplacement chimique de 6,17 ppm pour l'isomère Z et de 5,95 ppm pour l'isomère E, alors que les valeurs mesurées sont de 6,45 et 5,87 ppm.

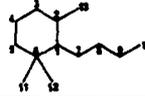
On attribue en conséquence la structure E à l'isomère 9 et la structure Z à l'isomère 3, ce qui corrobore les résultats des observations faites en RMN du ^{13}C .

Une configuration E est également attribuée aux composés 13, 10 et 11 sur la base du déplacement chimique des protons éthyléniques portés par les carbones 8, dont les valeurs (5,97; 5,95; 6,05 respectivement) sont bien plus proches de celles du vinylsulfure E (9; 5,87 ppm) que de celle du vinylsulfure Z (3; 6,45 ppm).

CONCLUSION

Cette synthèse de la γ -damascone est une nouvelle illustration des potentialités des réactions de Grignard sur les dithioesters et en particulier sur le γ -dithiocyclogéranate de méthyle, synthon terpénique nouvellement décrit.^a

L'étude approfondie de l'hydrolyse du sulfure de diényle aliphatique **3**, a permis à la fois d'éclairer les mécanismes d'action des divers réactifs testés, et de mettre au point une nouvelle méthode d'hydrolyse particulièrement douce. Nous avons montré en particulier que quelques équivalents d'acide chlorhydrique suffisent à hydrolyser complètement le vinylsulfure **3** en γ -damascone après cinq heures de reflux dans le méthanol.

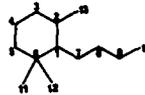
Table II : Spectres de RMN ^{13}C des composés obtenus ^a

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	SCH ₃ ou OCH ₃
3	61,24 (d)	147,73 (s)	34,87 (t)	23,09 (t)	41,24 (t)	36,71 (s)	137,87 (s)	(134,46) (d)	(134,67) (d)	117,50 (t)	(24,18) (q)	(29,89) (q)	110,02 (t)	17,38 (q)
9^b	55,07 (d)	147,82 (s)	34,37 (t)	22,46 (t)	38,73 (t)	35,18 (s)	142,77 (s)	122,21 (d)	132,44 (d)	114,25 (t)	(26,44) (q)	(29,26) (q)	111,59 (t)	15,43 (q)
10	137,06 (s)	134,21 (s)	34,52 (t)	32,19 (t)	39,36 (t)	34,92 (s)	139,76 (s)	122,78 (d)	133,89 (d)	115,41 (t)	(28,99) (q)	(29,58) (q)	18,97 (t)	15,64 (q)
12^c	66,74 67,29 (d)	144,71 144,89 (s)	31,79 (t)	23,05 (t)	35,43 (t)	35,01 35,06 (s)	208,79 208,89 (s)	50,75 51,07 (d)	72,78 73,38 (d)	19,18 19,43 (q)	(26,87) (q)	(27,71) (q)	112,15 112,26 (t)	56,17 (q)
1	63,91 (d)	145,29 (s)	32,05 (t)	23,05 (t)	35,87 (t)	35,05 (s)	199,21 (s)	132,91 (d)	141,39 (d)	17,99 (q)	(26,75) (q)	(27,89) (q)	111,84 (t)	

^a Les assignements entre parenthèses sont interchangeables

^b mesuré sur un mélange 1:1 **9**:**3**

^c deux diastéréoisomères

Table III: Spectres de RMN ^1H des composés obtenus.

	1	3	4	5	8	9	10	11	12	13	SCH ₃ ou OCH ₃
3	2,98 (s)		1,19 à 1,87 (m)		6,45 (d) J=10,5Hz	7,12 (dt) J=10,5 et 17Hz	5,30 (m)	0,98 (s)		4,80 ; 4,87 (2xs) large	2,21 (s)
9[*]	3,58 (s)		1,19 à 1,90 (m)		5,87 (d) J=10,5Hz	6,81 (dt) J=10,5 et 17Hz	5,11 (m)	0,98 (s)		4,91 s large	2,29 (s)
13			1,37 à 2,20 (m)		5,97 (d) J=10,5Hz	6,34 (dt) J=10,5 et 17Hz	4,98 (m)	0,95 ; 1,20 (2xs)		1,55 (s)	2,25 (s)
10		2,18 (m)	1,43 à 1,90 (m)		5,95 (d) J=10,5Hz	6,37 (dt) J=10,5 et 17Hz	5,13 (m)	0,97 ; 1,15 (2xs)		2,43 (dd) J _{AB} =10,5Hz	2,33 (s)
11	3,11 s large	5,75 s large	1,85 à 2,42 (+1H 13) (m)		6,05 (d) J=10,5Hz	6,80 (dt) J=10,5 et 17Hz	5,24 (m)	0,90 ; 0,98 (2xs)		2,83 1H 13 (d) J _{AB} =10,5Hz	2,32 (s)
12^{**}	3,11 s large		1,43 à 2,32 (m)		2,28 à 3,04 (m)	3,81 sext. J=6 Hz	1,12 ; 1,15 (d) J=6 Hz	0,89 ; 0,96 ; 0,98 (3xs)		4,83 ; 4,96 (2xs) large	3,31 ; 3,33
1	3,25 (s)		1,07 à 2,40 (m)		6,25 (dq) J=16 et 1,5Hz	6,92 (dq) J=16 et 7Hz	1,87 (dd) J=7 et 1,5 Hz	0,92 ; 0,97 (2xs)		4,77 ; 4,93 (2xs) large	

^{*} mesuré sur un mélange 1:1 **9**:**3**

^{**} deux diastéréoisomères

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés sur des films liquides au moyen d'un spectromètre à transformée de Fourier Nicolet 50X. Cet appareil permet notamment de soustraire le spectre d'un composé connu contenu dans un mélange. Cette possibilité a été utilisée pour obtenir le spectre du vinylsulfure **2** (R) à partir du mélange contenant également l'isomère **3** (Z), obtenu par ailleurs.

Les spectres de RMN ¹H ont été enregistrés à 90 MHz sur un appareil Varian RM 390, le TMS servant de référence interne et le deutérochloroforme de solvant.

Les spectres de RMN ¹³C ont été obtenus à 20 MHz à l'aide d'un appareil Varian FT 80A, les échantillons étant en solution dans le deutérochloroforme et le TMS servant de référence interne.

Les spectres de masse ont été effectués par le Service Central d'Analyse du CNRS de Lyon-Vernaison sur un appareil VG 30P, en impact électronique à 70 eV ou par ionisation chimique positive (CH₄). Les analyses par couplage CPG-SM ont été effectuées par ce même service sur des colonnes CPSIL 5 ou PPAP de 50 m. Les principaux pics (m/e) sont indiqués avec leur abondance relative en %.

Les chromatographies en phase vapeur (CPG) analytiques ont été réalisées sur un chromatographe Intersmat IGC 120 à catharomètre. Les aires des pics sont mesurées, après calibration, par un intégrateur Intersmat Minigrator. Le gaz vecteur est l'hélium; les colonnes utilisées sont les suivantes: Silicone SE30 (5%) et Carbowax 20M (10%) sur Chromosorb WAW 45/60, 2m x 1/8".

Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) ont été faites sur plaques Merck (Réf. 5735). Les chromatographies préparatives sur colonne ont été effectuées sur silice Merck (40-63 μm). L'éluant est injecté en tête de colonne, sous moyenne pression (1 à 3 bars) par une pompe PNI-BPD.

I-Action des organomagnésiens sur le dithioester **2**Bromure d'allylmagnésium dans un mélange THF:HMPT 2:1

A 150 mL (75 mmol, 3 équivalents) d'une solution 0,5 M de bromure d'allylmagnésium dans le THF, refroidie à 0°C, agitée magnétiquement et maintenue sous une légère surpression d'argon, on ajoute successivement 75 mL d'HMPT puis une solution de 5,35 g (25 mmol) de dithioester **2** dans 10 mL d'HMPT, sur une période de 10 mn. Après 2 h d'agitation entre -10 et -5°C, la suspension légèrement colorée en jaune est refroidie à -60°C et on ajoute goutte à goutte 14,2 g (100 mmol, 4 équivalents) d'iodure de méthyle. La réaction est exothermique et entraîne la décoloration complète de la suspension. On hydrolyse à -40°C en ajoutant de l'eau permutée. L'extraction est effectuée avec du pentane après addition d'un petit cristal de di-*t*-butyl-2,4 phénol. Après lavages par une solution saturée de chlorure de sodium et séchage sur sulfate de magnésium, l'évaporation du solvant laisse 5,55 g de liquide légèrement coloré en jaune. Ce produit brut est chromatographié sur 230 g de silice en éluant avec du cyclohexane. On isole 5,22 g de vinylsulfure **3** sous forme de liquide incolore. Rendement 94%.

(Méthylthio-1 butadiène-1(2),3)-yl-1 diméthyl-6,6 méthylène-2 cyclohexane **3***

RMN ¹H (cf. Tableau III); RMN ¹³C (cf. Tableau II). IR : ν = 3085,3071,2926,2867,1809,1641, 1618,1384,1364,1279,999,970,900,860,851 cm⁻¹. SM (70eV) m/e(%rel.) = 224[(M+2)*; 0,3], 222[M*, 10], 207(100), 151(12), 137(20), 123(20), 111(12), 105(17), 97(30), 91(22), 69(31), 41(24).

Bien que le produit ne montre qu'une seule tache en CCM (cyclohexane:acétate d'éthyle 9:1), l'analyse par CPG indique la présence de 4% d'isomère E, analysé ultérieurement.

Selon le même mode opératoire mais dans le THF comme unique solvant, le dithioester **2** est récupéré inchangé à -60°C comme à -20, 0 ou +20°C.

II-Etude de l'hydrolyse du vinylsulfure **3**a-Hydrolyse induite par les métaux de transition1-Chlorure mercurique en présence de carbonate (Tableau I, n°1)

A une solution de 0,444 g (2 mmol) de vinylsulfure **3** dans 15 mL de mélange CH₂CN:H₂O 3:1, on ajoute successivement, en agitant, 1,034 g (6 mmol, 3 équivalents) de carbonate de cadmium puis 1,629 g (6 mmol, 3 équivalents) de chlorure mercurique. Après 41 h de chauffage à 50°C (bain d'huile), la suspension est filtrée sur célite. Le filtrat est extrait avec du pentane. La phase organique est lavée successivement avec des solutions aqueuses saturées de bicarbonate de sodium puis de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, l'évaporation du solvant fournit 0,466 g d'une huile visqueuse qui est chromatographiée sur 40 g de silice en éluant avec du cyclohexane. On recueille successivement 0,053 g de **11** puis 0,153 g de **10**.

Chloromercuriméthyl-1 diméthyl-6,6 (méthylthio-1 butadiène-1,3)-yl-1 cyclohexène-1 **10**

RMN ¹H (cf. Tableau III); RMN ¹³C (cf. Tableau II). IR : ν = 3083,3019,1794,1615,1563,1383, 1359,1185,1006,894,870, 653 cm⁻¹. SM : Ionisation chimique positive (CH₄): L'ionisation chimique (CH₄) permet d'observer les ions moléculaires MH⁺ correspondants aux différentes combinaisons des isotopes du mercure et du chlore: m/e(%relatifs)=461(0,4),460(0,3),459(0,8),458(0,7),457(0,9),456(0,6),455(0,5). On relève par ailleurs: 223(17),222(22),221[100,(M-HgCl)*], 207(27),175(23),173(12),85(11),49(32). Impact électronique (70eV): Contrairement à l'isomère **11** (vide infra), l'amas des ions moléculaires a pu être détecté: m/e(%relatifs)=460(0,7),459(0,6),458(1,5),457(1,0),456(1,1),455(0,7),454(0,4). On relève également: 223(9,5),222(18), 221[100,(M-HgCl)*],174(24),173(21),159(33),131(30),117(27),105(28),91(32),69(37),41(31).

*Probablement du fait de sa structure diénique conjuguée, le produit est particulièrement sensible à la polymérisation, le sulfure **3** n'a pas donné d'analyse élémentaire correcte. Tous les composés nouveaux obtenus présentant ce même motif structural, nous avons été amenés à établir les spectres de masse plutôt que l'analyse centésimale.

Chloromercuriméthyl-1 diméthyl-6,6 (méthylthio-1 butadiène-1,3)-yl-1 cyclohexène-2 11
 RMN ^1H (cf. Tableau III); RMN ^{13}C (cf. Tableau II). IR: $\nu = 3082, 3018, 1655, 1614, 1565, 1385, 1363, 1187, 983, 913, 900, 875, 832, 734, 649 \text{ cm}^{-1}$. SM : Ionisation chimique positive (CH_4) : On observe à nouveau les ions MH^+ correspondants aux isotopes du mercure et du chlore: m/e (% relatifs) = 461(0,4), 460(0,3), 459(0,9), 458(0,6), 457(0,7), 456(0,5), 455(0,3). On observe par ailleurs les ions: 223(15), 222(16), 221(73, $(\text{M}-\text{HgCl})^+$), 207(14), 121(21), 86(76), 84(100). Impact électronique (70eV): m/e (% relatifs) = 221(54, $(\text{M}-\text{HgCl})^+$), 121(35), 117(35), 105(37), 93(37), 91(75), 79(45), 77(48), 69(44), 57(38), 55(52), 43(42), 41(100), 39(56).

Réduction de l'organomercurique 10

La réduction est effectuée selon les conditions "douces" mises au point par Brown et Lynch.²³ Une solution hétérogène de 0,2 g (0,44 mmol) de 10 dans 3 mL de mélange THF:éther: H_2O 1:1:1 est refroidie à 0°C dans un bain d'eau glacée. A cette solution agitée énergiquement, on ajoute successivement 0,37 mL d'une solution aqueuse 3M de soude (1,1 mmol; 2,5 équivalents) préalablement refroidie, puis 0,55 mL d'une solution aqueuse 0,5 M de borohydrure de sodium (0,275 mmol; 2,5 "équivalents H") fraîchement préparée. Après 10 min d'agitation à 0°C, on enlève le bain glacé et agite pendant 5 min supplémentaires. Après décantation du mercure, on extrait à l'éther (3x5 mL) et lave à l'eau saturée de NaCl (3x10 mL). Après séchage sur sulfate de magnésium, le solvant est évaporé. On recueille 0,116 g d'huile qui est chromatographiée sur 4 g de silice en éluant au cyclohexane contenant 2% d'éther sulfurique. On recueille 0,052 g de sulfure 13 pur.
 Rendement = 54%.

Triméthyl-1,6,6(méthylthio-1 butadiène-1(E),3)yl-1 cyclohexane 13

RMN ^1H (cf. Tableau III); RMN ^{13}C (cf. Tableau II). IR: $\nu = 3082, 3046, 3029, 1782, 1616, 1561, 1382, 1359, 1184, 998, 888, 652 \text{ cm}^{-1}$. SM (70 eV) m/e (% rel.) = 224($\text{M}+2$)⁺; 0,61, 222(M); 12,3, 207(100), 151(11), 137(30), 123(35), 117(19), 105(27), 91(41), 81(40), 77(27), 41(41), 39(22). (Spectre obtenu par couplage CPG-SM).

2-Chlorure mercurique sans addition de base (Tableau I, n° 3 à 11)

α -A température ambiante (Tableau I, n° 4)

A une solution agitée magnétiquement de 0,395 g (1,78 mmol) de vinylsulfure 3 dans 40 mL de mélange MeOH: H_2O 4:1, on ajoute 0,534 g (1,1 équivalent) de chlorure mercurique. Le déroulement de la réaction est suivi par CPG. L'équilibre entre les formes Z et E du vinylsulfure est atteint au bout de 2h30 d'agitation à température ambiante. La solution homogène est versée sur une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. L'extraction au pentane entraîne la précipitation d'un solide jaune, éliminé avec la phase aqueuse. La phase organique est lavée successivement avec des solutions saturées de bicarbonate de sodium puis de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, l'évaporation du solvant conduit à 0,34 g de liquide incolore, constitué d'un mélange des isomères Z(3) et E(9) du vinylsulfure, dans les proportions 53:47.

Les données spectrales suivantes ont été obtenues à partir de ce mélange.

(Méthylthio-1 butadiène-1(E),3)yl-1 diméthyl-6,6 méthylène-2 cyclohexane 9

RMN ^1H (cf. Tableau III); RMN ^{13}C (cf. Tableau II). IR: $\nu = 3081, 3069, 3051, 2929, 2865, 1800, 1641, 1614, 1563, 1385, 1365, 1183, 979, 892, 866 \text{ cm}^{-1}$. (Relevé après soustraction du spectre de l'isomère 3 sur le spectromètre Nicolet 5DX). SM (70 eV) : Le spectre de masse de 9 (E), obtenu par couplage CPG-SM, est identique à celui de l'isomère Z 3.

β -Au reflux du méthanol aqueux (Tableau I, n° 8)

A une solution agitée magnétiquement sous argon, de 2,98 g (13,4 mmol) du vinylsulfure 3 dans 250 mL d'un mélange méthanol:eau 4:1, on ajoute une solution de 4,02 g (1,1 équivalent) de chlorure mercurique dans 50 mL de méthanol absolu. On chauffe au reflux pendant 7 h. Après refroidissement, le précipité formé est filtré sur célite et rincé au méthanol (75 mL) puis au pentane (300 mL). Le filtrat est lavé par une solution saturée de bicarbonate de sodium (2x100 mL) puis de chlorure de sodium (3x100 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient 2,57 g d'huile légèrement colorée en jaune. Ce produit est chromatographié sur 200 g de silice en éluant successivement avec du cyclohexane contenant 0,2 puis 1 et enfin 10 % d'éther sulfurique. On recueille ainsi 1,019 g (Rdt \approx 40 %) de γ -damascone imparfaitement pure (pureté estimée à 80 % en CPG) et 0,612 g de méthoxy- γ -damascone 12 (Rdt \approx 20 %). Des échantillons analytiques de ces produits sont obtenus par CPG préparative sur une colonne de 2 m (ϕ 1/8") de Carbowax 20M (10 %) sur chromosorb W.AW 45/60.

γ -damascone 1

Les spectres de masse, d'infrarouge et de RMN du proton de l'échantillon préparé sont en parfait accord avec ceux reportés dans la littérature.²⁴ RMN ^{13}C (cf. Tableau II).

Méthoxy-3 (diméthyl-6,6 méthylène-2 cyclohexane)yl-1 butanone-1 12

RMN ^1H (cf. Tableau III); RMN ^{13}C (cf. Tableau II). IR: $\nu = 3072, 2925, 2867, 2820, 1709, 1642, 1373, 1365, 1350, 1137, 1090, 892 \text{ cm}^{-1}$. SM (70 eV) m/e (% rel.) = 224(M); 2,5, 150(3), 135(2,2), 123(4,2), 109(2,3), 101(10), 81(5,4), 69(3,9), 59(100).

γ -Autres solvants (Tableau I)

Les essais d'hydrolyse par le chlorure mercurique dans différents solvants suivent tous le mode opératoire général décrit ci-dessus. Les températures et durées des réactions sont reportées dans le Tableau I ainsi que les résultats de l'analyse en CPG des produits bruts obtenus.

3-Autres métaux de transition

Ces essais (n° 13 à 19), ont été effectués selon les modes opératoires décrits dont les références sont rappelées dans le Tableau I. L'analyse en CPG des produits bruts obtenus n'indique en aucun cas la présence de γ -damascone.

b-Hydrolyse alkylante (iodure de méthyle) (n° 20, Tableau I)

A une solution agitée de 0,055 g (0,25 mmol) de vinylsulfure 3 dans 5 mL d'un mélange acétone:eau 5:1, on ajoute 385 μ L (6,18 mmol, 25 équivalents) d'iodure de méthyle. On chauffe à reflux (bain d'huile à 65°C) et suit le déroulement de la réaction par CPG. Après 48 h de reflux, la solution est diluée à l'éther (10 mL), lavée par une solution saturée de bicarbonate de sodium (2x5 mL) puis par une solution saturée de chlorure de sodium (5 mL). Après séchage sur sulfate de magnésium, l'évaporation du solvant fournit 0,06 g d'huile brute (excès). L'analyse en CPG montre une faible proportion de γ -damascone (34 %), un reste de produit de départ (11 %) et de nombreux produits secondaires.

c-Hydrolyse acide (n° 22, Tableau I)

On prépare selon Fieser²⁷ une solution 0,7 N d'acide chlorhydrique dans le méthanol en ajoutant goutte à goutte 1 mL (14 mmol) de chlorure d'acétyle à 20 mL de méthanol absolu. A une solution agitée de 0,555 g (2,5 mmol) de vinylsulfure 3 dans 40 mL de mélange méthanol:eau 4:1, on ajoute, sous un léger balayage d'argon, 10 mL (3 équivalents) de solution 0,7 N d'acide chlorhydrique dans le méthanol. On chauffe à reflux (bain d'huile à 80°C) et suit le déroulement de la réaction par CPG. Après 2 h de chauffage, on rajoute 10 mL de solution d'HCl dans le méthanol et le chauffage est poursuivi pendant 2 h supplémentaires. Après refroidissement, on ajoute de l'éther (20 mL) et une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (20 mL). On réextrait à l'éther (2x20 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (20 mL) puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (2x20 mL). Après séchage sur sulfate de magnésium, le solvant est évaporé sous pression réduite et on obtient 0,445 g d'huile brute dont l'analyse en CPG montre un mélange de γ -damascone 1 et de méthoxy- γ -damascone 12 dans les proportions respectives 1:2.

Régénération de la γ -damascone 1²²

Une solution de l'huile brute précédente (0,445 g) dans 150 mL de benzène est chauffée au reflux en présence d'acide *p*-toluènesulfonique (\approx 50 mg). L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG. Après 2h30 de reflux, la solution refroidie est lavée par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (2x125 mL) puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (2x100 mL). Après séchage sur MgSO₄, l'évaporation du benzène sous pression réduite fournit 0,43 g d'huile colorée en rouge que l'on chromatographie sur 40 g de silice, en éluant par du cyclohexane contenant 0,2 % d'éther sulfurique. On recueille 0,302 g de γ -damascone pure à 98 % (CPG). Rendement = 63 %.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- a) S. Masson, M. Saquet et A. Thuillier, TETRAHEDRON, 33, 2949, (1977)
- b) A. Thuillier, PHOSPHORUS SULFUR 23, 253, (1985)
- 2- P. Gosselin, TETRAHEDRON LETT., 5495, (1986)
- 3- P. Gosselin, SYNTHESIS, 267, (1987)
- 4- L. Léger et M. Saquet, BULL.SOC.CHIM.FR., 657, (1975)
- 5- P. Gosselin, Thèse de Docteur-Ingénieur, CAEN, (1979)
- 6- a) J.I. Grayson et S. Warren, J.C.S. PERKIN I, 2263, (1977)
- b) R.J. Pariza et P.L. Fuchs, J.ORG.CHEM., 50, 4252, (1985)
- 7- B.T. Gröbel et D. Seebach, SYNTHESIS, 357, (1977)
- 8- M.L. Wolfrom, J.AMER.CHEM.SOC., 51, 2188, (1929)
- 9- E.J. Corey et J.L. Shulman, J.ORG.CHEM., 35, 777, (1970)
- 10- E.J. Corey, B.W. Erickson et R. Noyori, J.AMER.CHEM.SOC., 93, 1724, (1971)
- 11- C.A. Reece, J.O. Rodin, R.G. Brownlee, W.G. Duncan et R.M. Silverstein, TETRAHEDRON, 24, 4249, (1968)
- 12- K. Narazaka, T. Sakashita et T. Mukaiyama, BULL.CHEM.SOC.JPN., 45, 3724, (1972)
- 13- T.L. Ho, H.C. Ho et C.M. Wong, J.CHEM.SOC.CHEM.COMM., 791, (1972)
- 14- T. Mukaiyama, K. Kamio, S. Kobayashi et H. Takei, BULL.CHEM.SOC.JPN., 45, 3723, (1972)
- 15- E. Vedejs, P.L. Fuchs, J.ORG.CHEM., 36, 366, (1971)
- 16- M. Fetizon et M. Jurion, J.CHEM.SOC.CHEM.COMM., 382, (1972)
- 17- H.C. Brown et P.J. Geoghegan, J.ORG.CHEM., 35, 1844, (1970)
- 18- J.M. Coxon, M.P. Hartshorn et A.J. Lewis, TETRAHEDRON, 26, 3755, (1970)
- 19- H.C. Brown, P.J. Geoghegan et J.T. Kurck, J.ORG.CHEM., 46, 3810, (1981)
- 20- H.C. Brown et M.H. Rei, J.AMER.CHEM.SOC., 91, 5647, (1969)
- 21- H.L. Wang Chang, TETRAHEDRON LETT., 1989, (1972)
- 22- T. Mandai, K. Mizobuchi, M. Kawada et J. Otera, J.ORG.CHEM., 49, 3403, (1984)
- 23- D. Barillier, M.P. Strobel, L. Morin et D. Paquer, TETRAHEDRON, 39, 767, (1983)
- 24- U.E. Matter, C. Pascual, E. Pretsch, A. Pross, W. Simson et S. Sternhell, TETRAHEDRON, 25, 691, (1969)
- 25- H.C. Brown et G.J. Lynch, J.ORG.CHEM., 46, 531, (1981)
- 26- K.H. Schulte-Elte, V. Rautenstrauch et G. Ohloff, HELV.CHEM.ACT., 54, 1805, (1971)
- 27- L.F. Fieser et M. Fieser in " Reagents for Organic Synthesis " VOL.I, p. 11, WILEY (1967)