

DIÉNOPHILIE DES OLÉFINES CAPTODATIVES-VII¹ :
CYCLOADDITIONS DE DIÉLS-ALDER DE L' α -MÉTHYLTHIO-ACRYLATE DE MÉTHYLE,
REACTIONS THERMIQUES, REACTIONS CATALYSEES PAR UN ACIDE DE LEWIS
ET TRANSFORMATIONS DES ADDUITS

Jean-Luc Boucher et Lucien Stella*

Laboratoire de Chimie organique B, Université d'Aix-Marseille III,
Avenue Escadrille Normandie-Niemen, 13397 Marseille Cedex 13, France

(Received in Belgium 21 March 1988)

Résumé - Nous rapportons les résultats concernant les réactions de Diels-Alder et de l' α -méthylthio-acrylate de méthyle avec des diènes simples. Les réactions thermiques non catalysées sont très efficaces et se produisent avec les diènes cycliques de façon stéréosélective pour conduire majoritairement aux cycloadduits portant le groupement méthoxycarbonyl en position exo. Dans le cas de la réaction avec le cyclopentadiène nous avons montré que la stéréosélectivité diminue fortement lorsque l'on augmente la température. La présence d'un acide de Lewis exalte la régiosélectivité et inverse radicalement la stéréosélectivité. Les transformations des adduits de cycloaddition illustrent que l' α -méthylthio-acrylate de méthyle peut être considéré soit comme un cétène masqué, soit comme un équivalent de méthoxycarbonyl-acétylène.

Abstract - The Diels-Alder reactions of the α -methylthio methyl acrylate with simple dienes are investigated. The uncatalysed thermal reactions proceed in high yield. With cyclic dienes they give adducts in which the carbonyl containing substituent of the major product occupied the exo position. We have shown that with cyclopentadiene the stereoselectivity decreases with increasing temperature. In the presence of a Lewis acid catalyst, the regioselectivity is enhanced and the stereoselectivity is radically reversed. The cycloadducts are amenable to further useful transformations which illustrate that the α -methylthio methyl acrylate can be used as a synthetic equivalent of either ketene or methoxycarbonyl-acetylene.

Nous avons pu montrer précédemment que les réactions de Diels-Alder qui utilisent comme partenaires diénophiles les oléfines captodatives telles que les α -cyanoénamines² ou les α -alkylthio-acrylonitriles³ sont utiles pour préparer une grande variété de cyclohexènes polyfonctionnels éventuellement pontés. Les possibilités de transformations ultérieures du motif captodatif porté par les cycloadduits font de ces substrats des intermédiaires intéressants pour la réalisation de synthèses complexes.

Jusqu'alors les groupements alkylthio n'avaient jamais été associés aux groupements ester pour activer la réactivité diénophile des oléfines⁴. Dans la poursuite de notre étude de la réactivité des oléfines captodatives, nous avons porté notre attention sur les α -alkylthio-acrylates d'alkyle⁵ en raison d'une part de leur facilité d'accès^{1a}, de conservation et d'emploi et d'autre part des possibilités synthétiques offertes par la présence de la fonction sulfure. On peut envisager, en effet, de s'en débarrasser, après cycloaddition, soit par réduction (pour former une liaison C-H), soit par oxydation suivie d'élimination (pour former une double liaison éthylénique)⁶.

Nous avons annoncé dans une communication préliminaire⁷ que l' α -méthylthio-acrylate de méthyle 1 pouvait donner lieu à la réaction de Diels-Alder lorsqu'on l'oppose aux diènes conjugués en présence d'acides de Lewis. Cette réaction avait été pressentie par Gundermann en 1961^{5a} et Frost avait suggéré, sans le montrer, que l'acide acrylique substitué en α par un groupement méthylthio pouvait être considéré comme un équivalent de cétène⁸. Dans le mémoire précédent^{1a}, nous avons examiné l'influence de facteurs stériques et électroniques sur la réactivité et la stéréosélectivité de divers α -alkylthio-acrylates d'alkyle opposés au cyclopentadiène. Dans le présent mémoire nous soulignons davantage l'intérêt synthétique qui

résulte de la bonne diénophilie de l' α -méthylthio-acrylate de méthyle⁹ 1 opposé aux diènes simples. Nous décrivons les transformations des adduits qui permettent de considérer l' α -méthylthio-acrylate de méthyle 1 soit comme un équivalent du cétène 2, soit comme un équivalent du méthoxycarbonyl-acétylène 3 (schéma 1).

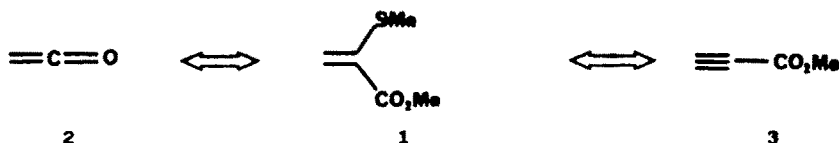


Schéma 1 - Equivalence synthétique entre l' α -méthylthio-acrylate de méthyle 1 et soit le cétène 2, soit le méthoxycarbonyl-acétylène 3.

RESULTATS ET DISCUSSIONS

1) Cycloadditions thermiques de l' α -méthylthio-acrylate de méthyle

a - Avec le cyclopentadiène. Nous avons montré^{1a} que la réaction de l' α -méthylthio-acrylate de méthyle avec un excès de cyclopentadiène 4 (6 équiv.) s'effectue dès la température ambiante. Au bout de 12h on isole avec un rendement de 94% un mélange d'adduits 8X (69%) et 8N (31%) dans lequel l'isomère majoritaire 8X est celui qui porte le groupement méthoxycarbonyl en position *exo*. L'attribution de la stéréochimie effectuée sur la base des données de résonance magnétique nucléaire a été confirmée par des réactions de transformation d'adduits^{1a}. On peut accélérer la réaction de cycloaddition par chauffage au reflux d'un excès de cyclopentadiène (60°C) ou en tubes scellés à 100° ou à 140°C. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 1. Il apparaît que la stéréosélectivité de la réaction varie peu entre 20 et 100°C mais au-delà on observe que les adduits 8X et 8N sont formés en quantités presque égales. Il se forme également au-delà de 100°C et en présence d'un large excès de cyclopentadiène de faibles quantités d'adduits 8D qui résulte de la cycloaddition entre une mole de cyclopentadiène et une mole d'adduits 8X ou 8N. La présence de solvant ou d'hydroquinone ainsi que le dégazage des solutions ne modifient guère les rendements et les proportions d'adduits isomères. Nous avons vérifié par ailleurs que le chauffage à 165°C pendant 12h d'un mélange d'adduits 8X + 8N dans le rapport 2/98 (obtenu par cycloaddition catalysée par $AlCl_3$ - Cf. paragraphe 2) ou d'un mélange 8X.8N dans le rapport 69/31 est sans effet sur les proportions d'adduits. Ces résultats indiquent qu'aucun adduit ne subit l'isomérisation *endo-exo* dans les conditions de la cycloaddition, ou n'est consommé par réaction préférentielle avec l'excès de cyclopentadiène. Il faut souligner l'importance de ce résultat qui montre que la stéréosélectivité de la réaction dépend de la température, car il permet de mettre en garde contre toute interprétation hâtive des résultats de stéréosélectivité qui ne sont obtenus qu'à une seule température.

b - Avec le cyclohexadiène-1,3. La cycloaddition s'effectue lentement dès la température ambiante. Les meilleurs rendements sont obtenus en portant au reflux (80°C) le mélange de diène 5 et d'oléfine 1. Dans ces conditions l'absence de dimérisation du diène facilite la purification des cycloadduits 9X.9N et le rendement atteint 88%. La stéréosélectivité de la réaction (73%) est en faveur de l'adduit 9X qui porte le groupement ester en position *exo* (RMN ¹H : SMe *endo* = 2.00 ppm, CO₂Me *exo* = 3,72 ppm ; SMe *exo* = 2.02 ppm, CO₂Me *endo* = 3,63 ppm). Effectuée à 60°C en présence d'un excès de cyclohexadiène-1,3 (3 équiv.) et de quantités équimoléculaires d'acrylate de méthyle et d'oléfine 1, la comparaison des vitesses de réaction fait apparaître une meilleure réactivité diénophile de l'acrylate de méthyle (3,4 fois plus réactive que l'oléfine 1). En fait, la différence entre les deux vitesses de réaction apparaît très faible en comparaison des différences d'effets stérique et électronique lorsque l'on remplace un atome d'hydrogène par le groupement méthylthio, en a de la fonction ester. Bien que ce résultat soit moins spectaculaire que dans le cas de l' α -méthylthio-acrylonitrile^{3a}, il souligne néanmoins la bonne activation diénophile apportée aux oléfines par le couple méthylthio/méthoxycarbonyl.

Tableau 1 - Réactions de cycloadditions thermiques de l' α -méthylthio-acrylate de méthyle 1^a

Diène ^b	Diène ^c Oléfine	Solvant ^d	Temps (°C)	Durée (h)	Adduits ^e	Rdts (%)	Proportion des adduits ^f
4	6	-	20	12	8X + 8N	94	69/31
4	6	-	60	4	8X + 8N	84	68/32
4	6	20% T	100	4	8X + 8N	83 ^g	66/34
4	6	20% T	140	4	8X + 8N	58 ^h	52/48
5	3	-	80	20	9X + 9N	88	73/27
6	8	-	70	48	10P + 10N	66	72/28
7	1.1	20% T	100	8	11X + 11N	63	79/21

a - les réactions sont réalisées sous atmosphère inerte. b - 4 = cyclopentadiène ; 5 = cyclohexadiène ; 6 = isoprène ; 7 = N-(E,E-pentadiényl-1,3) carbonate d'éthyle. c - rapport molaire. d - sans solvant ou T = toluène. e - en produits isolés sous forme de mélange de régio ou stéréoisomères. f - déterminé par RMN du proton. g - à côté de 6% de 8D. h - à côté de 18% de 8D.



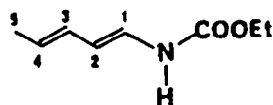
4



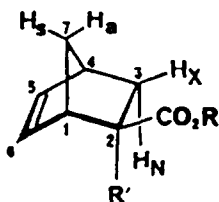
5



6



7



8X R=Me, R'=SMe

12X R=H, R'=SMe

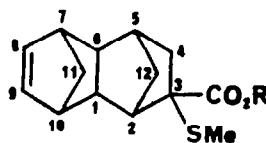
15X R=Me, R'=SOMe



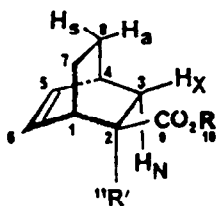
8N R=Me, R'=SMe

12N R=H, R'=SMe

15N R=Me, R'=SOMe



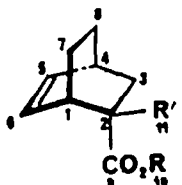
8D



9X R=Me, R'=SMe

13X R=H, R'=SMe

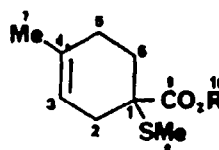
16X R=Me, R'=SOMe



9N R=Me, R'=SMe

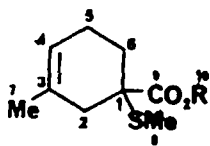
13N R=H, R'=SMe

16N R=H, R'=SOMe



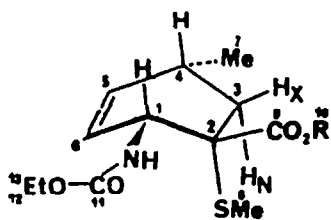
10P R=Me

14P R=H

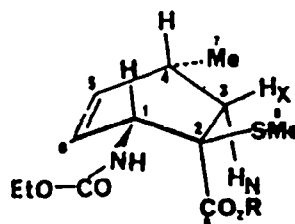


10N R=Me

14N R=H



11X



11N

c - avec l'*isoprène*: Les meilleurs rendements sont obtenus en portant le mélange d'oléfine 1 et d'*isoprène* 6 en excès, au reflux pendant 48h. On isole ainsi, avec un rendement de 66%, le mélange d'adduits 10 contenant majoritairement l'isomère "*para*" 10P (72%) dont le spectre de RMN du proton se différencie de celui de l'isomère "*meta*" (28%) notamment par les massifs correspondant aux protons éthyléniques, respectivement à 5,28 ppm et à 5,13 ppm¹⁰. A plus haute température, la réaction réalisée en tube scellé, conduit à des rapports 10P/10M qui sont du même ordre de grandeur.

d - Avec le *N*-(*E,E*-pentadiényl-1,3) *o*arbanate d'éthyle¹¹. La réaction est effectuée en présence de toluène et après 8h de chauffage à 100°C, on isole les cycloadduits avec un rendement de 63%. Il s'agit d'un mélange des deux stéréoisomères 11X et 11N dans le rapport 79/21 du seul régioisomère "*ortho*". Le spectre de RMN du proton du mélange fait apparaître deux singulets correspondant aux groupements CO₂CH₃ respectivement à 3,74 ppm (80%) et 3,72 ppm (20%), deux doublets correspondant au groupement CH₃ situé sur le carbone 4 respectivement centrés à 1,03 ppm (78%) et 1,07 ppm (22%) et enfin quatre multiplets éthyléniques (5,81 et 5,66 ppm, 78%, ainsi que 5,86 et 5,61 ppm, 22%). Les attributions des déplacements chimiques des autres protons s'accordent également avec les données de la littérature¹². Il est intéressant de comparer ces résultats à ceux obtenus lors de la cycloaddition du carbamate 7 avec l' α -méthylthio-acrylonitrile^{3c}. La régiosélectivité *ortho* et la réactivité observées s'expliquent également dans l'hypothèse d'un mécanisme concerté asynchrone où l'approche des réactifs s'effectue par interaction de la plus haute orbitale moléculaire occupée du diène 7 avec la plus basse orbitale moléculaire vacante de l'oléfine 1. Le recouvrement favorable des orbitales aux niveaux des atomes portant les coefficients les plus élevés (carbone substitué par le groupement méthyle du diène 7 avec le carbone terminal, non substitué, de l'oléfine) conduit à la régiosélectivité observée. La stéréospécificité *cis* conserve la stéréochimie du diène de départ (*E-E*) et les substituants CH₃ et NHCO₂Et se retrouvent tous deux en positions pseudo-équatoriales ; ceci indique que la réaction est concertée et la stéréochimie du carbone 2 indique une stéréosélectivité pour l'état de transition de la cycloaddition qui place le groupement SME dans l'orientation "pseudo-endo", ce qui est en accord avec les résultats des cycloadditions avec le cyclopentadiène et le cyclohexadiène.

2) Cycloadditions de l' α -méthylthio-acrylate de méthyle catalysées par un acide de Lewis.

Les cycloadditions sont réalisées par addition à 0°C du mélange de diène et d'oléfine à une suspension, ou solution, du catalyseur dans le solvant de réaction. On poursuit alors la réaction pendant le temps et à la température indiqués au tableau 2.

Avec le cyclopentadiène, les meilleurs résultats sont obtenus avec le trichlorure d'aluminium dans le benzène. L'état de pureté du catalyseur influe beaucoup sur la réaction et des traces d'humidité provoquent la formation de polymères. L'ordre d'addition des réactifs joue également un rôle déterminant. Les cycloadditions s'effectuent à température ambiante, ou à 0°C, dans des temps compris entre 2 et 4 heures et avec des rendements qui atteignent 75% mais sont plus faibles que dans le cas des cycloadditions thermiques. Divers essais montrent que le rapport molaire diène/oléfine peut être abaissé à 3,0 et que le rapport molaire catalyseur/oléfine peut être réduit à 0,05. Enfin, l'utilisation du catalyseur proposé par Bauld¹³ (BrC₆H₄)₃N⁺, SbCl₆⁻ dans la réaction de l'oléfine 1 avec le cyclopentadiène conduit uniquement au dimère du cyclopentadiène. Avec le cyclohexadiène-1,3 et l'*isoprène*, les rendements en cycloadduits sont du même ordre de grandeur qu'avec le cyclopentadiène mais l'on utilise davantage de catalyseur.

Dans tous les cas, régio et stéréosélectivités sont largement exaltées de sorte que les isomères *EN* avec le cyclopentadiène, *SN* avec le cyclohexadiène-1,3 et 10P avec l'*isoprène* sont obtenus pratiquement purs. Ainsi ces isomères *EN* et *SN* qui placent le groupement ester CO₂Me en position *endo* sont formés sélectivement alors qu'ils sont minoritaires dans les cycloadditions thermiques.

3) Transformations des adduits

Afin d'illustrer les possibilités synthétiques offertes par les réactions de Diels-Alder de l'oléfine 1, nous réalisons diverses transformations des adduits α -méthylthio-

Tableau 2 - Cycloadditions de l' α -méthylthio acrylate de méthyle 1 catalysées par les acides de Lewis

Diène ^b	Diène ^c oléfine	Catalyseur	Catalyseur ^c oléfine	temp. (°C)	Durée (h)	Adduits	Rdts ^d (%)	Proportions des adduits
4	3,5	AlCl ₃ ^f	0,10	20	4	8X+8N	59	2/98
4	3,5	AlCl ₃	0,05	60	2	8X+8N	76	2/98
4	4	Cu(BF ₄) ₂	0,10	0	4	8X+8N	42	5/95
4	3	TiCl ₄	0,05	0	2	8X+8N	54	2/98
5	3	AlCl ₃	0,25	20	4	9X+9N	71	2/98
5	3	Cu(BF ₄) ₂	0,25	20	4	9X+9N	48	3/97
5	3	TiCl ₄	0,10	0	4	9X+9N	44	3/97
6	4	AlCl ₃	0,30	20	4	10P+10M	71	98/2
6	3	ZnCl ₂	0,30	20	4	10P+10M	65	95/5
6	4	Cu(BF ₄) ₂	0,25	20	4	10P+10M	52	95/5

a) les réactions sont réalisées dans le benzène, sous atmosphère d'azote. b) 4 : cyclopentadiène ; 5 : cyclohexadiène-1,3 ; 6 : isoprène. c) rapports molaires. d) en produits isolés sous forme de mélanges de régio ou stéréoisomères. e) déterminées par RMN du proton. f) réaction dans CH₂Cl₂.

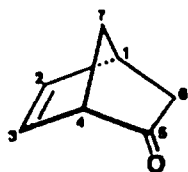
esters obtenus : hydrolyse alcaline du groupement ester en α -méthylthio-acide précurseur de la fonction carbonyle^{6a-b,8} et oxydation des sulfures en sulfoxydes suivie d'une élimination d'acide sulfénique pour créer une double liaison.

a) *Transformation en composés carbonylés.* Traités par 2,5 equiv. de soude dans le méthanol aqueux au reflux pendant 4 heures, les adduits 8, 9 et 10 conduisent quantitativement aux α -méthylthio-acides correspondants. Traités par la N-chlorosuccinimide dans le tertio-butanol selon la méthode de Trost⁸, les α -méthylthio-acides 12, 13 et 14 conduisent respectivement aux cétones 17, 18 et 19 (tableau 3).

Tableau 3 - Transformations des adduits α -méthylthio-esters en composés carbonylés.

α -méthylthio ester ^a	α -méthylthio acides	Rdts (%)	Cétones	Rdts (%)
8X + 8N	12X + 12N	95	17	66 ^b
9X + 9N	13X + 13N	94	18	63 ^b
10X + 10N	14P + 14M	97	19/19'	14 ^c

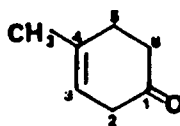
a) mélanges d'isomères X+N issus de cycloadditions thermiques. b) produits isolés purs. c) produit isolé sous forme de dinitro-2,4 phénylhydrazone de la cétone 19.



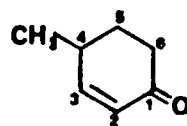
17



18



19



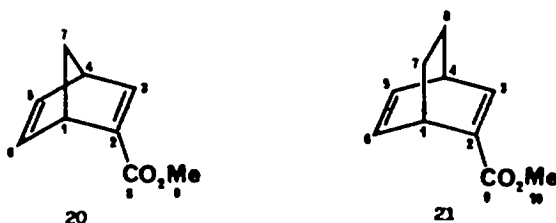
19'

La méthode de Trost⁸ conduit avec des rendements supérieurs à 60% à la norbornénone 17 et à la bicyclo (2,2,2) octénone 18 à partir des α -méthylthio acides 12 et 13. Il n'a pas été possible d'obtenir avec un bon rendement la méthyl-4 cyclohexène-3 one 19 à partir de l' α -méthylthio-acide 14 (contenant 3% de 14M). A côté de la cétone 19, attendue, il se forme la cétone conjuguée méthyl-4 cyclohexène-2 one 19' et des produits d'aromatization par déshydrogénation (phénols) ; la fragilité de la cétone 19 dans les conditions de la réaction explique ce résultat.

La transformation qui conduit du cyclopentadiène à la norbornénone s'effectue avec un rendement global de 55% sans qu'aucune des étapes n'ait été optimisée. L' α -méthylthio-acrylate de méthyle peut donc être considéré comme un équivalent du cétène 21⁴ ; il est d'accès aisé, réagit

dans des conditions douces avec les diènes conjugués et ses adduits peuvent être facilement transformés en composés carbonylés.

b) *Oxydation des cycloadduits et élimination des sulfoxydes.* Les adduits **8X-8N** et **9X-9N** traités par un léger excès (1,05 equiv.) de périodate de sodium en solution dans le méthanol aqueux et à température ambiante, conduisent aux sulfoxydes **15** et **16** avec des rendements respectifs de 90 et 97%¹⁵. Ces sulfoxydes subissent l'élimination d'acide sulfénique dès la température ambiante au point que les sulfoxydes **15X+15N** n'ont pu être isolés purs. Par chauffage au reflux du benzène en présence de 0,12 equiv. de triphénylphosphine¹⁵ on n'obtient que des résines. L'instabilité du diène **20**¹⁶ attendu à partir des sulfoxydes **15** semble être à l'origine d'une telle évolution. En revanche, dans les mêmes conditions, les sulfoxydes **16N** et **16X** subissent l'élimination d'acide sulfénique pour conduire au diène **21** avec un bon rendement (75%). Cette transformation permet d'illustrer l'équivalence synthétique entre l' α -méthylthio-acrylate de méthyle **1** et le propiolate de méthyle **3**¹⁷ (schéma 1).



En conclusion, la simplicité d'utilisation de l' α -méthylthio-acrylate de méthyle **1**, son excellente réactivité diéophile, les régio et stéréosélectivités de ses cycloadditions avec les diènes conjugués ainsi que l'efficacité des transformations que l'on peut faire subir à ces adduits font de cette oléfine un synthon fort utile en synthèse organique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Pour les indications générales, voir le précédent mémoire. L'isoprène, dont le degré de pureté a une grande influence sur le rendement de la cycloaddition, est distillé avant usage. le N-(E,E-pentadiényl-1,3) carbanate d'éthyle **7** est préparé avec un rendement de 80% à partir de l'acide sorbique suivant une séquence de Curtius modifiée (réf. 11).

Cycloadditions thermiques de l' α -méthylthio-acrylate de méthyle **1**

Avec l'isoprène :

Dans un ballon de 25 ml, on mélange 10 mmoles (1,32 g) d'oléfine **1** et 80 mmoles (5,45 g) d'isoprène redistillé. On porte 48 h au reflux (70°C) sous atmosphère d'argon. La CPG ne permet alors plus d'observer l'oléfine **1**. Le mélange est évaporé au four à boules (35°C sous 0,03 mmHg) et le résidu chromatographié sur colonne de silice (50 g) en éluant tout d'abord avec 100 ml d'éther de pétrole puis avec du chlorure de méthylène. On obtient 1,32 g (66,4 %) du mélange d'adduits isomères **10P** + **10N** dans les proportions 72/28 (déterminées par RMN 1H). Eb(0,03) = 55-60°C (four à boules). rf : 0,68 (CH₂Cl₂/SiO₂). IR (film) : 3060, 2990, 2960, 2930, 2870, 1730, 1590, 1440, 1260, 1220, 1160, 1130, 1050, 830, 790, 720, 710. Anal. : C₁₀H₁₆SO₂. Calc. % : C 59,96 H 8,05 S 16,00. Tr. % : C 59,69 H 8,11 S 15,88.

Méthyl-4 méthylthio-1 cyclohexène-3 carboxylate de méthyle-1 10P :

RMN 1H : 5,28 (m, H3), 3,67 (s, 3H10), 2,70 (m), 2,58 (m) et 2,20 (m) : total : 6H, 2,03 (s, 3H8), 1,61 (s, large, 3H7). RMN 13C : 170,79 (C9), 132,82 (C4), 117,77 (C3), 51,69 (C10), 47,98 (C1), 34,18 (C2), 32,56 (C6 ou C5), 28,64 (C5 ou C6), 22,62 (C7), 13,02 (C8). SM-CPG m/e = 201 (0,3), 200 (2,1), 153 (20,3), 152 (68,2), 151 (12,2), 137 (50,0), 121 (7,0), 105 (4,4), 100 (16,4), 93 (100), 77 (26,2).

Méthyl-3 méthylthio-1 cyclohexène-3 carboxylate de méthyle-1 10N :

RMN 1H : 5,13 (m, H4), 3,65 (s, 3H10), 2,65 (m), 2,40 (m) et 2,20 (m) : total 6H, 2,00 (s, 3H8), 1,61 (s, large, 3H7). RMN 13C : 172,06 (C9), 130,56 (C3), 119,82 (C4), 52,66 (C10), 48,62 (C1), 37,13 (C2), 28,12 (C6 ou C5), 27,07 (C5 ou C6), 22,90 (C7), 14,98 (C8). SM-CPG m/e = 200 (3,7), 152 (39,9), 151 (10,3), 137 (7,6), 93 (100), 92 (16,6), 91 (25,3), 77 (15,3).

Avec le cyclohexadiène-1,3 :

Dans un ballon de 10 ml, on mélange 10 mmoles (1,325 g) d'oléfine **1** et 30 mmoles (2,450 g) de cyclohexadiène-1,3. On porte 20 h au reflux (80°C) sous atmosphère d'azote. La CPG indique la disparition complète de l'oléfine. On évapore l'excès de diène et purifie l'adduit par CPL sur colonne de silice (50 g) en éluant tout d'abord à l'éther de pétrole, puis au chlorure de méthylène. On obtient 1,879 g (88,2 %) du mélange d'adduits isomères **9X** + **9N** dans les proportions 73/27 (déterminées par RMN 1H). Eb(0,02) = 82-85°C (four à boules). rf : 0,65 (CH₂Cl₂/SiO₂). IR (film) : 3050, 2960, 2930, 2870, 1730, 1590, 1440, 1280, 1260, 1220, 1200, 1090, 1070, 800, 710. Anal. : C₁₁H₁₆SO₂ (212,3102). Calc. % : C 62,23 H 7,59 S 15,10. Tr. % : C 62,11 H 7,62 S 14,95.

Endo-méthylthio-2 bicyclo (2,2,2) octène-5 endo-carboxylate de méthyle-2 IX :

RMN 1H : 6,24 (m, 6 lignes, H5 + H6 ; J5-6 = J1-6 = J4-5 = 6,1), 3,72 (s, 3H10), 2,96 (m, H1), 2,56 (m, H4), 2,45 (dd, H3X, J3X-3N = 12,8 et J3X-4 = 2,8), 2,11 (m, H7a), 2,00 (s, 3H11), 1,40 et 1,25 (m, total : 4H). RMN 13C : 173,96 (C9); 133,93 (C6 ou C5), 131,44 (C5 ou C6), 54,23 (C2), 52,36 (C10), 36,16 (C3), 34,80 (C1), 30,04 (C4), 23,82 (C7), 22,55 (C8), 13,01 (C11). SM-CPG m/e = 212 (27,2), 133 (61,6), 125 (4,5), 105 (10,5), 101 (12,3), 80 (100), 79 (22,8).

Exo-méthylthio-2 bicyclo (2,2,2) octène-5 endo-carboxylate de méthyle-2 9N :

RMN 1H : 6,17 (m, 6 lignes, H5 + H6, J5-6 = J1-6 = J4-5 = 6,2), 3,63 (s, 3H10), 2,95 (m, H1), 2,59 (m, H4), 2,08 (dd, H3X, J3X-3N = 12,8 et J3X-4 = 2,6), 2,02 (s, 3H11), 1,65 à 1,10 (m, total 5H). RMN 13C : 173,81 (C9), 135,99 (C6 ou C5), 132,94 (C5 ou C6), 53,83 (C2), 52,20 (C10), 37,99 (C3), 33,60 (C1), 30,04 (C4), 25,15 (C7), 19,36 (C8), 13,25 (C11). SM-CPG m/e = 214 (0,8), 213 (4,6), 212 (31,9), 164 (2,6), 153 (3,1), 133 (72,7), 125 (6,4), 105 (10,4) ; 101 (14,6), 80 (100), 79 (24,1).

Avec le cyclopentadiène :

Dans une ampoule de verre, on mélange 2,5 mmoles (0,330 g) d'oléfine 1, 15,0 mmoles (1,0 g, 6 eq.) de cyclopentadiène redistillé et 0,33 g (20%) de toluène. L'ampoule est dégazée 3 fois puis scellée sous vide. On la place dans un bain d'huile thermostaté à la température et pendant le temps choisis (Tableau 1). Le mélange obtenu est concentré au four à boules, par chauffage à 30°C sous 0,02 mm de Hg, on élimine le dicyclopentadiène et l'oléfine non transformée. Entre 60 et 70°C, on obtient les mélanges d'adduits isomères 8X + 8N. Le résidu est dissout dans l'éther et filtré. Le filtrat est concentré et chromatographié sur colonne de silice (chlorure de méthylène). On obtient (rf : 0,68, CH₂Cl₂/SiO₂) 130 mg d'un mélange dont l'analyse par CPG/SM montre qu'il est constitué d'un composé de masse 198 (trimère du cyclopentadiène) et d'un composé de masse 264 (2 moles de cyclopentadiène + 1 mole d'oléfine 1). D'autres essais de purification n'ont permis d'obtenir cet adduit 10D pur. CPG-SM m/e = 265 (2,7), 264 (18,8), 198 (22,6), 133 (21,7), 132 (100), 91 (14,5), 66 (42,5). Les caractéristiques analytiques et spectrales des isomères 8X et 8N sont décrites dans le mémoire précédent.

Avec le N-(E,E-pentadiényl-1,3) carbamate d'éthyle (réf. 11) :

Dans un ballon de 5 ml, on mélange 10 mmoles (1,32 g) d'oléfine 1, 11 mmoles (1,70 g) de N-(E,E-pentadiényl-1,3) carbamate d'éthyle 7 et 0,70 g (20%) de toluène. On porte 8h à 100°C, sous atmosphère d'azote. Le mélange est concentré au four à boules (40°C sous 0,05 mmHg) puis chromatographié sur une colonne de silice (60 g). On élue tout d'abord avec le mélange éther-hexane 1/6 (80 ml) puis avec 80 ml de mélange éther-hexane 1/3 et enfin avec 200 ml de chlorure de méthylène. On obtient 1,81 g (63,4%) d'adduits isomères 11N+11X, dans les proportions 79/21 (déterminées par RMN du proton). rf = 0,34 (CH₂Cl₂/SiO₂). IR (film) : 3350 (large) ; 3030, 2970, 2940, 2880, 1740, 1530, 1440, 1270, 1230, 1160, 1110, 1050, 840, 820, 780, 740. Anal. : C₁₇H₂₂N₂O₂S (287,3772). Calc. % : C 54,34 H 7,36 N 4,87 S 11,15. Tr. % : C 54,12 H 7,07 N 4,74 S 11,30.

L'analyse des spectres de RMN du proton du produit obtenu montre qu'il s'agit d'un mélange de deux stéréoisomères 11X + 11N ("exo-ester"/ "endo-ester" = 80/20) du seul régioisomère "ortho". La faible quantité du composé "endo-ester" 11N ne nous permet pas une attribution complète des carbones chimiques de tous les protons et carbones de ce composé.

Carboéthoxyamide-1 méthyl-4 méthylthio-2 cyclohexène-5 carboxylate de méthyle-2 :

11X (composé majoritaire) : RMN 1H : 5,81 (m, H5), 5,66 (m, H6), 4,85 (m, H1), 4,80 (m, NH), 4,14 (q, 2H12, J12-13 = 7,1), 3,74 (s, 3H10), 2,41 (m, H4), 2,28 (dd, H3X, J3X-3N = 12,9 et J3X-4 = 6,0), 2,06 (s, 3H8), 1,26 (t, 3H13, J12-13 = 7,1), 1,24 (dd, H3N, J3N-3X = 12,9 et J3N-4 = 12,7) ; 1,03 (d, 3H7, J4-7 = 6,9). RMN 13C : 171,10 (C9), 156,04 (C11), 135,41 (C5), 125,66 (C6), 61,12 (C12), 54,97 (C2), 52,40 (C10), 46,34 (C1), 34,14 (C3), 29,23 (C4), 21,03 (C7), 14,64 (C13), 12,27 (C8).

11N (composé minoritaire) : RMN 1H : seuls les éléments suivants du spectre du mélange ont été interprétés : 5,86 (m, H5), 5,61 (m, H6), 3,72 (s, 3H10, OCH3 endo), 2,11 (s, 3H8) (SCH3 exo) ; 1,07 (d, 3H7, J4-7 = 6,9). 13C RMN : 171,10 (C9), 155,32 (C11), 135,11 (C5), 123,78 (C8), 61,12 (C12), 53,46 (C2), 52,06 (C10), 49,26 (C1), 32,19 (C3), 27,83 (C4), 23,06 (C7), 14,64 (C13), 12,27 (C8).

Cycloadditions catalysées de l'α-méthylthio-acrylate de méthyle 1 :**Avec l'isoprène :**

Dans un ballon de 10 ml, on introduit 2,0 mmoles (0,270 g) de trichlorure d'aluminium sublimé, broyé en poudre fine et 1,0 ml de benzène anhydre. On refroidit à 0°C et additionne goutte à goutte une solution de 4,0 mmoles (0,528 g) d'oléfine 1 et de 14 mmoles (0,96 g) d'isoprène distillé dans 1 ml de benzène anhydre. On agite 4h à 20°C sous atmosphère d'azote. On ajoute alors 5 ml d'éther humide, 1 ml de solution saturée de chlorure d'ammonium, filtre sur laine de verre et lave le filtrat (2 fois avec 5ml de la solution de chlorure d'ammonium puis avec 5 ml d'eau). On sèche l'éther sur sulfate de sodium, filtre et concentre. Le produit brut est distillé au four à boules. On obtient 0,568 g (71,0%) du mélange d'adduits 10P + 10N, dans les proportions 98/2 (déterminées par RMN du proton).

Avec le cyclohexadiène-1,3 :

2,5 mmoles (0,333 g) de trichlorure d'aluminium dans 1,0 ml de benzène, conduisent, après addition de 15 mmoles (1,20 g) de cyclohexadiène et 5,0 mmoles d'oléfine 1 (0,66 g) dans 1,0 ml de benzène puis traitement dans les conditions précédentes, à 755 mg (71,3%) du mélange des adduits 9X + 9N dans les proportions 2,5/97,5 (déterminées par RMN du proton).

Avec le cyclopentadiène :

Dans un ballon de 50 ml, on dissout 2 mmoles de tétrachlorure de titane (0,380 g) dans 3,0 ml de dichlorométhane. On refroidit à -10°C et additionne goutte à goutte un mélange contenant 10,0 mmoles d'oléfine 1 (1,320 g), 30,0 mmoles de cyclopentadiène (2,0 g) et 2,0 ml de dichlorométhane. On agite 2h à -10°C, sous atmosphère d'azote. On ajoute alors 20 ml d'éther

humide et lave la phase organique 2 fois avec 10 ml de bicarbonate de sodium à 5%, puis avec 10 ml d'eau. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre. Le produit brut est distillé au four à boules. On obtient 1,225 g (62,0%) d'adduit 8X + 8N, dans les proportions 2/98 (déterminées par RMN du Proton).

Hydrolyse des adduits en α -méthylthio-acides :

Conditions générales :

On dissout 5 mmoles d'adduit α -méthylthio-ester dans 10 ml de méthanol et ajoute 12,5 mmoles de soude (0,50 g) dans 4 ml d'eau. On porte 4h au reflux. On évapore le méthanol, et ajoute 10 ml d'eau. On extrait 2 fois avec 10 ml d'éther afin de séparer les composés non saponifiés. La phase aqueuse est alors saturée par du chlorure de sodium, acidifiée par l'acide chlorhydrique concentré et extraite 5 fois avec 20 ml d'éther. Les extraits étherés sont réunis, séchés sur sulfate de sodium, filtrés et évaporés. L'acide brut est purifié par recristallisation dans l'hexane ou par distillation au four à boules.

Acide *exo*-méthylthio-2 bicyclo(2,2,1) heptène-5 *endo*-carboxylique-3 12N :

992 mg d'ester 8X + 8N (3/97) conduisent à 876 mg (95,0%) d' α -méthylthio-acide 12X + 12N (3/97). Par recristallisation dans l'hexane, on obtient l'acide 12N pur. F = 82°C (hexane). Pour les caractéristiques analytiques et spectrales voir réf. 3c.

Acide *exo*-thiométhyl-2 bicyclo(2,2,2) octène-6 *endo*-carboxylique-3 13N :

1,042 g d'ester 9X + 9N (2,5/97,5) conduisent à 913 mg (93,8 %) d' α -méthylthio-acide 13X + 13N (2,5/97,5). Par recristallisation dans l'hexane, on obtient l'acide 13N pur. F = 104°C. Pour les caractéristiques analytiques et spectrales voir réf. 3c.

Acide méthyl-4 méthylthio-1 cyclohexène-3 carboxylique-1 14P :

996 mg d'ester 10P + 10N (72/28) conduisent à 903 mg (97%) d' α -méthylthio-acide 14P + 14N (72/28). A partir de 1,005 g d'esters 10P + 10N (98/2) on obtient 905 mg (96,8%) d'acides méthyl-4 méthylthio-1 cyclohexène-3 carboxylique-1 10P pur après recristallisation dans l'hexane. F = 90°C. Pour les caractéristiques analytiques et spectrales de 10P et de 10N voir réf. 3c.

Transformation des α -méthylthio-acides en composés carbonyles :

Mode opératoire général (réf. 8) :

On dissout 3,6 mmoles d' α -méthylthio-acide dans 25 ml de tertibutanol anhydre et ajoute 8,0 mmoles (675 mg) de bicarbonate de sodium. On ajoute ensuite 8,0 mmoles (1,07 g) de N-chlorosuccinimide et agite 21h à température ambiante, sous atmosphère d'azote. On ajoute alors 4 ml d'une solution 1N d'hydrogènesulfite de sodium, laisse agiter 5 mn, additionne 15 ml d'eau et extrait 5 fois avec 15 ml de pentane. Les fractions organiques sont réunies et lavées 3 fois avec 10 ml d'eau. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le pentane. La cétone est distillée au four à boules.

Bicyclo(2,2,1) heptène-2 one-5 (norbornénone) 17 :

660 mg d' α -méthylthio-acide 12 (proportions N/X : 70/30) conduisent à 245 mg de norbornénone 17 (63,5%). Eb(20) = 68-70°C (four à boules). 2,4-dinitro-phénylhydrazone : F = 170°C (éthanol) - Litt. (réf. 18) F = 172°C. Caractéristiques analytiques et spectrales voir réf. 2.

Bicyclo(2,2,2) octénone 18

708 mg (d' α -méthylthio-acides 13X + 13N (proportions 73/27) conduisent à 272 mg (62,4%) de bicyclo(2,2,2) octénone 18. Eb(5) = 70-75°C (four à boules) Litt. (réf. 19) Eb(13) = 84-85°C. Dinitro-2,4 phénylhydrazone : F = 149-150°C (éthanol). Caractéristiques analytiques et spectrales voir réf. 2.

Méthyl-4 cyclohexène-2 one 19 :

668 mg d' α -méthylthio acides 10 (P/N : 98,5/1,5) conduisent après distillation au four à boules à 55 mg (13,9%) d'un mélange des 2 cétones 19 et 19' (proportions : 80/20 par CPG). On prépare la 2,4-dinitrophényl-hydrazone du mélange. Après 3 recristallisations, on obtient 46 mg de 2,4-dinitrophényl hydrazone de la cétone 19. L'analyse par CPG-SM du mélange brut montre qu'il se forme également du para-crésol, ainsi que du méta-crésol (provenant de l'acide 10N). 19 Eb(10) : 58-62°C (four à boules). Dinitro-2,4 phénylhydrazone : F = 130°C (éthanol) Litt. (ref. 20) F : 131-134°C. Caractéristiques analytiques et spectrales voir réf. 2.

Oxydation des adduits en sulfoxydes et transformations des sulfoxydes :

Procédure générale d'oxydation des sulfures :

Dans un ballon de 50 ml, on dissout 5 mmoles d'adduit dans un mélange de 30 ml de méthanol et de 8 ml d'eau. On ajoute, à 0°C, 5,25 mmoles (1,120 g, 1,05 eq.) de périodate de sodium en poudre fine. On agite 15h à température ambiante. Le précipité d'iodate de sodium est filtré et lavé au méthanol. Le filtrat est concentré sous vide. Le résidu est dissout dans 30 ml de chlorure de méthylène, lavé 2 fois avec 10 ml d'eau, séché sur sulfate de sodium, filtré et concentré. Le produit brut est purifié par CPL sur colonne de silice (25 g). On élue avec un mélange éther-hexane 1-1 (80 ml) pour séparer les sulfures non transformés puis à l'acétate d'éthyle ou au chlorure de méthylène.

Oxydations des adduits 8X + 8N :

627 mg d'adduits 8X + 8N conduisent à 608 mg (90,8%) du mélange de sulfoxydes 15X + 15N. Ces sulfoxydes se décomposent dès la température de 40°C et n'ont pu être obtenus purs. rf = 0,34 (acétate d'éthyle/SiO₂). IR (film) : 3040, 2960, 2940, 1740, 1640, 1440, 1270, 1210, 1060 (SOMe), 820, 840, 820, 780, 750, 730, 660.

Oxydation des adduits 9X + 9N :

1,048g d'adduits 9X + 9N (proportions 73/27) conduisent à 1,092 g (96,9%) des sulfoxydes 16X + 16N (proportions = 73/27). Ces sulfoxydes se décomposent par chauffage dès 50°C et le produit brut est mélangé avec le diène résultant de l'élimination thermique des sulfoxydes. rf = 0,40 (acétate d'éthyle/SiO₂). IR (film) : 3060, 2960, 2680, 1740, 1640, 1440, 1250, 1220,

1100, 1060 (SOMe), 950, 850, 820, 740, 720, 690.

Endo-méthylsulfonyl-2 bicyclo (2,2,2) octane-6 exo-carboxylate de méthyle-2 16X (72%) :

RMN 1H : 6,35 (m, 6 lignes, H5 + H6, J5-6 = 6,2 et J1-6 = J4-5 = 7,2), 3,80 (s, 3H10), 3,12 (m, H1), 2,77 (m, H4), 2,38 (s, 3H11), 2,50 (dd, H3X, J3X-3N = 12,2 et J3X-4 = 2,4), 2,14 (dd, H3N, J3X-3N = 12,2, J3N-4 = 1,8), 1,55 et 1,31 (m, total 4H).

Exo-méthylsulfonyl-2 bicyclo (2,2,2) octane-6 endo-carboxylate de méthyle-2 16N (27%) :

RMN 1H : 6,16 (m, 6 lignes, H5 + H6, J5-6 = 6,2 et J1-6 = J4-5 = 7,0), 3,70 (s, 3H10), 3,22 (m, H1), 2,79 (m, H4), 2,40 (s, 3H11), 2,33 (dd, H3X, J3X-3N = 12,2 et J3X-4 = 2,4), 2,16 (dd, H3N, J3X-3N = 12,2 et J3N-4 = 1,8, 1,59 et 1,22 (m, total 4H).

Bicyclo(2,2,2) octadiène-2,5 carboxylate de méthyle-2 21 :

On dissout 2,7 mmoles (612 mg) des sulfoxydes 16X + 16N dans 15 ml de benzène, ajoute 85 mg (0,32 mmole ; 0,12 eq.) de triphénylphosphine et porte 10h au reflux. On évapore le benzène puis purifie le diène 21 par chromatographie sur colonne de silice (15 g) en éluant avec le mélange éther-hexane 1/3. Le produit obtenu est enfin repurifié par distillation au four à boules. On obtient ainsi 333 mg (75,7%) de diène 21. $r_f = 0,46$ (SiO₂ ; éther-hexane : 1/3). Eb(0,05) : 45°C (four à boules). IR (film) : 3070, 2960, 2930, 2890, 1740, 1640, 1600, 1450, 1370, 1350, 1260, 1230, 1120, 1100, 860, 830, 760, 720, 690. Anal. : C₁₀H₁₂O₂ (164,2036). Calc. % : C 73,14 H 7,36. Tr. % : C 73,50 H 7,34.

RMN 1H : 7,28 (dd, H3, J3-4 = 6,4 et J1-3 = 1,6), 6,38 (m, H6, J5-6 = 6,5 et J1-6 = 6,0, 6,28 (m, H5, J5-6 = 6,5, J4-5 = 6,0 et J3-5 = 1,6), 4,21 (m, H1), 3,77 (m, H4), 3,75 (s, 3H10), 1,32 (m, 2H7 + 2H8). RMN 13C : 165,38 (C9), 145,89 (C3) 138,70 (C2), 134,71 (C6 ou C5), 132,94 (C5 ou C6), 51,44 (C10), 37,88 (C1), 36,49 (C4), 24,64 (C7 ou C8), 24,27 (C8 ou C7).

Remerciements : Les auteurs remercient les Professeurs H.G. Viehe et P. Vogel pour de fructueuses discussions et le C.N.R.S. pour son aide financière.

REFERENCES ET NOTES

- 1 - a) Partie VI : Boucher, J.L. ; Stella, L. Tetrahedron, mémoire précédent. b) Pour une revue générale sur l'effet captodatif voir : Viehe, H.G. ; Janousek, Z. ; Merényi, R. ; Stella, L. Acc. Chem. Res. **1985**, 18, 148.
- 2 - Boucher, J.L. ; Stella, L. Tetrahedron **1985**, 41, 875.
- 3 - a) Boucher, J.L. ; Stella, L. Tetrahedron Lett. **1985**, 26, 5041. b) Boucher, J.L. ; Stella, L. Bull. Soc. Chim. Fr. **1986**, 276. c) Boucher, J.L. ; Stella, L. Tetrahedron **1986**, 42, 3871.
- 4 - On peut citer quelques rares exemples de diétophiles où le groupement alkythio est associé soit au groupement cyano (réf. 3) soit au groupement carbonyle : Knapp, S. ; Lis, R. ; Michna, P. J. Org. Chem. **1981**, 46, 624.
- 5 - a) Gundermann, K.D. ; Schulze, H. Chem. Ber. **1981**, 94, 3254. b) Pour d'autres applications de ces composés voir Cregge, R.J. ; Herrmann, J.L. ; Schlessinger, R.H. Tetrahedron Lett. **1977**, 33, 2603.
- 6 - a) Trost, B. Chem. Rev. **1978**, 78, 363. b) Trost, B. Acc. Chem. Res. **1978**, 11, 453. c) Magnus, P.D. Tetrahedron, **1977**, 33, 2019.
- 7 - Stella, L. ; Boucher, J.L. Tetrahedron Lett. **1982**, 23, 953.
- 8 - Trost, B.M. ; Tamaru, Y. J. Am. Chem. Soc. **1977**, 99, 3101.
- 9 - Ce composé est préparé selon la méthode décrite dans la littérature (réf. 1a et 5a).
- 10 - Dilling, W.L. ; Kroening, R.D. ; Little, J.C. J. Am. Chem. Soc. **1970**, 92, 928.
- 11 - a) Overman, L.E. ; Taylor, G.F. ; Jessup, P.J. Tetrahedron Lett. **1976**, 3089 ; b) Jessup, P.J. ; Petty, C.B. ; Ross, J. ; Overman, L.E. Org. Synth. **1979**, 59, 1.
- 12 - Overman, L.E. ; Freerka, R.L. ; Petty, C.B. ; Clizbe, L.A. ; Ono, R.K. ; Taylor, G.F. ; Jessup, P.J. J. Am. Chem. Soc. **1981**, 103, 2816.
- 13 - Bellville, D.J. ; Wirth, D.D. ; Bauld, N.L. J. Am. Chem. Soc. **1981**, 103, 718.
- 14 - Ranganathan, S. ; Ranganathan, D. ; Mehrotra, A.K. Synthesis **1977**, 289.
- 15 - a) Leonard, N.J. ; Johnson, C.J. J. Org. Chem. **1962**, 27, 282. b) Hiskey, R.G. ; Harpold, M.A. J. Org. Chem. **1967**, 32, 3191.
- 16 - a) Alder, K. ; Wirtz, H. ; Koppelberg, H. Ann. **1956**, 601, 138. b) Corey, E.J. ; Shibasaki, M. ; Nicolaou, K.C. ; Molmsten, C.L. ; Samuelson, B. Tetrahedron Lett. **1976**, 737.
- 17 - De Lucchi O. ; Modena, G. Tetrahedron **1984**, 40, 2585.
- 18 - a) Cristol, S.J. ; Freeman, P.K. J. Am. Chem. Soc. **1961**, 83, 4427. b) Bartlett, P.D. ; Tate, B.E. J. Am. Chem. Soc. **1956**, 78, 2473.
- 19 - a) Wildman, W.C. ; Sanders, D.R. J. Org. Chem. **1954**, 19, 381. b) Mislow, K. ; Berger, J.G. J. Am. Chem. Soc. **1962**, 84, 1956. c) Freeman, P.K. ; Balls, D.M. ; Brown, D.J. J. Org. Chem. **1968**, 33, 2211.
- 20 - a) Millward, B.B. J. Chem. Soc. **1960**, 26. b) Birch, A.J. J. Chem. Soc. **1946**, 593.