

## ETUDE DE LA REACTIVITE D'YLURES DE SULFONIUM ET DE PYRIDINIUM STABILISES PAR UN GROUPEMENT CYANOFORMYLE.

M BAUDY-FLOC'H et A ROBERT \*

Groupe de Recherches de Chimie Structurale, equipe associee au C N R S,  
Universite de Rennes, 35042 RENNES, FRANCE

(Received in France 21 December 1984)

**Résumé** - Les ylures de sulfonium et de pyridinium stabilises par un groupement cyanoformyle conduisent en milieu acide a des sels de sulfonium ou pyridinium qui sont des equivalents des sels de cetenes pyridinium ou cetenes sulfonium. Cette originalite a ete mise a profit pour preparer de nouveaux ylures stabilises ou des derives d'acides arylacetiques substitues ou des hydroxy-4 thiazoles.

**Abstract** - The sulfonium and pyridinium ylides stabilized by a cyanoformyl group, in an acidic medium, lead to sulfonium and pyridinium salts which are equivalents of pyridinium or sulfonium ketene salts. This originality has been used to prepare new stabilized ylides, or derivatives of substituted arylacetic acids or 4-hydroxy thiazoles.

Nous avons montre que la reaction de la pyridine ou des sulfures avec les gem dicyano epoxydes conduit dans de bonnes conditions a des ylures originaux stabilises par un groupement cyanoformyle. Nous avons egalement observe que le compose **1** ( $Z = SMe_2$ ,  $X = NO_2$ ) en solution dans un melange methanol-acide trifluoroacetique conduit apres passage en milieu basique a un nouvel ylu-  
re **2** stabilise par un groupement ester **2** ( $Z = SMe_2$ ,  $X = NO_2$ ,  $R = Me$ )<sup>(1)</sup>. Comme les ylures **1** sont des composés facilement accessibles, il nous paraissait interessant d'examiner la generalite de ce type de reaction et d'en etudier le mecanisme.

### Réaction des alcools avec les ylures **1**

Le methanol ou l'ethanol ne reagit pas avec les ylures **1** même apres 24 h d'ebullition. En presence d'une quantite stoechiometrique d'acide trifluoroacetique une reaction rapide est observee avec l'un ou l'autre de ces reactifs et apres avoir rendu le milieu basique par NaOH on isole les ylures **2** avec de bons rendements.

Ces composés existent preferentiellement sous une forme enolate. En effet, ils se caracterisent en IR (Nujol) par une bande de moyenne intensite vers  $1640 - 1620\text{ cm}^{-1}$ . De plus, un equilibre lent entre les formes isomeres **2a** (70 %) et **2b** (30 %) a pu être mis en evidence par RMN ( $CD_3COCD_3$ ) a basse temperature pour les enolates **2** ( $X = NO_2$ ,  $Z = SMe_2$ ). La forme **2a** stabilisee par interaction electrostatique correspond probablement a l'isomere le plus abondant<sup>(2)</sup>. La temperature de coalescence observee a  $-70^\circ\text{C}$  pour le compose **2** ( $X = NO_2$ ,  $Z = SMe_2$ ) traduit un equilibre relativement aise des enolates **2a** et **2b** relativement aux enolates analogues **1** ( $X = NO_2$ ,  $Z = SMe_2$ ) (temperature de coalescence  $+130^\circ\text{C}$ )<sup>(1)</sup> (schema 1).

### Mécanisme de la réaction

Il a été montré que des ylures de pyridinium stabilisés par un groupe ester se protonnent en milieu acide et un sel de cétène pyridinium intermédiaire a été proposé pour rendre compte de leur évolution en présence de méthanol ou d'eau (3)(4). Des sels de cétènes phosphonium sont également postulés comme intermédiaires de réaction lorsqu'un réactif de type E1-Nu (électrophile nucléophile) réagit avec un ylure de phosphacumulène. De tels composés sont des intermédiaires de synthèse particulièrement intéressants qui ont fait l'objet d'une mise au point (5). À notre connaissance les sels de cétènes sulfonium n'ont pas encore été décrits. On remarquera que la protonation de 1 conduit à un sel 3 substitué par un groupement cyanoformyle. On sait que le groupement cyano dans de tels composés peut facilement être substitué par des réactifs nucléophiles (6). En ce sens, les sels 3 peuvent être considérés comme des équivalents des sels de cétènes pyridinium ou sulfonium 4. Les sels 3 peuvent également perdre une molécule d'acide cyanhydrique et générer dans le milieu les sels de cétènes pyridinium ou sulfonium 4 (schéma 1).

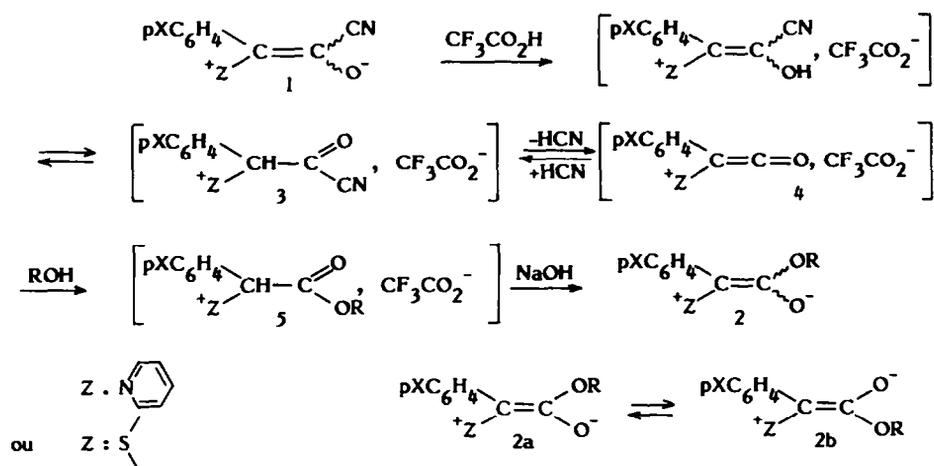


Schéma 1

Nous ne sommes pas parvenus à isoler des trifluoroacétates ou des trifluoroborates de cétènes pyridinium ou sulfonium 4. Cependant, leur formation probable a pu être mise en évidence par IR. En effet, une suspension solide des ylures 2 dans de l'acide trifluoroacétique fait apparaître une bande située vers  $2075 - 2085 \text{ cm}^{-1}$  caractéristique d'un groupement cétène et qui augmente en fonction du temps pour passer par un maximum après 0,5 h de réaction. La formation d'un sel de cétène pyridinium ou sulfonium 4 doit cependant être une réaction réversible puisque l'ylure 1 traité par de l'acide trifluoroacétique pendant 0,5 h est récupéré de façon quasi quantitative par addition de  $\text{NEt}_3$ .

Dans la mesure où les ylures 1 conduisent après protonation à un sel 3 formellement équivalent à 4 vis à vis des réactifs du type NuH, il est possible d'envisager que les ylures 1 puissent donner en milieu acide des réactions analogues à celles observées à partir des sels de cétènes phosphonium (5). On remarquera de plus que le sel 5 obtenu par réaction du nucléophile avec 4 (ou 3) possède encore un groupe partant  $\text{Z}^+$  et les composés de ce type peuvent donc additionner une seconde molécule du réactif nucléophile. La réaction des réactifs binucléophiles avec 4 (ou 3) pourraient par suite conduire à des réactions d'hétérocyclisation. Nous avons voulu vérifier ces possibilités de synthèse à partir des ylures 1.

Lorsque les ylures 1 en suspension dans du toluène, sont traités par des quantités stœchiométriques d'acide trifluoroacétique et que du phénol ou de l'aniline est ajoutée, les ylures 2 (R = Ph) et 6 sont obtenus après que le milieu soit rendu basique par NaOH (schéma 2). La structure de ces composés est établie à partir des données spectrales présentées dans la partie expérimentale.

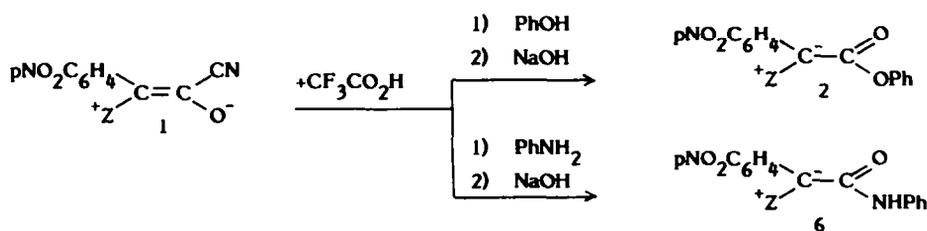


Schéma 2

Lorsque les ylures **1**, placés en milieu acide trifluoroacétique, sont opposés à au moins deux fois la stoechiométrie en réactif nucléophile, on substitue à la fois le groupement CN et Z<sup>+</sup> de **1** par ce réactif nucléophile. La réaction de l'aniline ou de l'ammoniac permet ainsi de préparer des dérivés des aryglycines **7** (schéma 3)

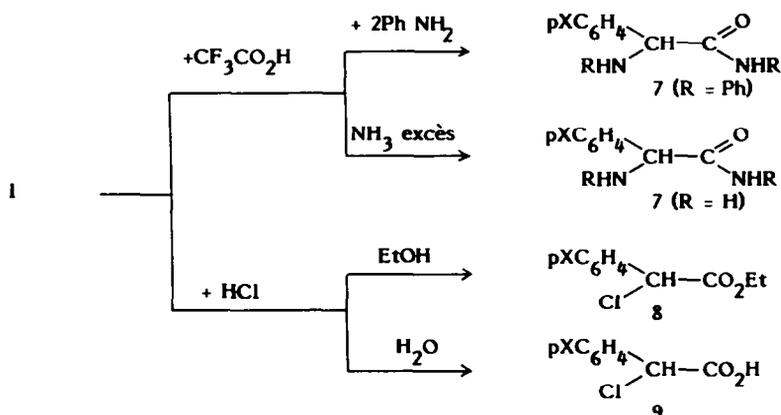


Schéma 3

Lorsque l'on substitue l'acide chlorhydrique à l'acide trifluoroacétique les ylures **1** conduisent aux esters arylics α-chlorés **8** en présence d'alcool, et aux acides arylics α-chlorés **9** en présence d'eau (schéma 3)

On sait que les imines peuvent réagir avec les cétones pour donner des β-lactames (7-9). Il nous semblait donc intéressant d'examiner la réaction des imines avec les sels de cétones sulfonium ou pyridinium \*

Lorsque les ylures **1** en suspension dans l'acétonitrile sec sont traités par des quantités stoechiométriques d'acide trifluoroacétique et que la benzilidène aniline est ajoutée dans le milieu, après évaporation du solvant, le précipité formé est le trifluoroacétate **10**, l'ylure de départ **1** est récupéré inchangé (schéma 4)

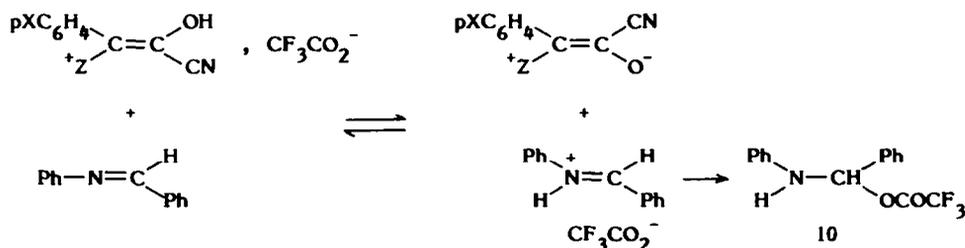
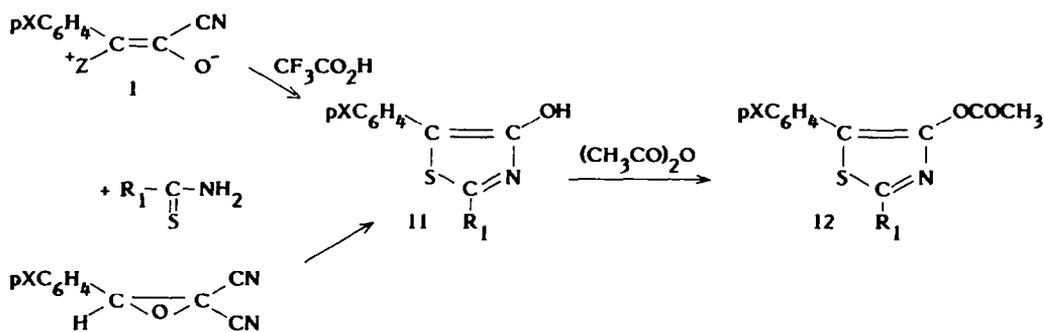


Schéma 4

Lorsque les ylures **1** en suspension dans l'acétonitrile sec sont traités par des quantités stoechiométriques d'acide trifluoroacétique et en présence de thioamide, les hydroxy-4 thiazoles **11** sont obtenus (schéma 5). La structure de ces composés est établie à partir des données spectrales et par comparaison avec un échantillon du composé **12** préparé selon une autre méthode <sup>(10)</sup> (schéma 5)



### Conclusion

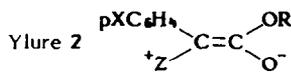
Les sels de sulfonium ou de pyridinium obtenus à partir des ylures correspondants, stabilisés par un groupement cyanoformyle, sont des équivalents des sels de cétènes sulfonium ou cétènes pyridinium qui réagissent avec des réactifs nucléophiles de type NuH. Comme les ylures de sulfonium ou de pyridinium sont des composés facilement accessibles, la réaction constitue une voie d'accès intéressante à de nouveaux ylures stabilisés par un groupement ester ou amide, à des dérivés des acides arylacétiques  $\alpha$ -halogénés, à des dérivés des arylglycines ou encore à des hydroxy-4 thiazoles.

### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN ( $^1\text{H}$ ) sont enregistrés à 80 MHz avec un spectrographe BRUKER WP 80. Les résultats sont donnés en  $10^{-6}$  (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (référence interne). Les spectres de masse sont enregistrés avec un spectromètre de masse VARIAN MAT 311, les spectres IR avec un spectromètre PERKIN ELMER n° 225. Les points de fusion sont pris à l'aide d'un banc KOFLER. Les produits nouveaux présentent une analyse centésimale correcte.

#### Synthèse des ylures 2 (R = Me, Et)

A une suspension de 1 g d'ylure 1 dans 20 ml de méthanol ou d'éthanol, on ajoute 2 ml d'acide trifluoroacétique et on maintient l'agitation durant 2 h à la température ambiante. Par addition de soude N, l'ylure ester 2 précipite et est recristallisé dans le méthanol ou l'éthanol (tableau).



X	Z	R	F°C <sup>a</sup>	Rdt %	IR Nujol	$\delta_{\text{R}}$	RMN ( $\text{CDCl}_3$ )		Masse		
							$\delta_{\text{Z}}$	$\delta_{\text{C}_6\text{H}_4}$	Formule brute	calc	M <sup>+</sup> tr
NO <sub>2</sub>	S(Me) <sub>2</sub>	Me	170	98	1642	3,72(s,3H) <sup>b</sup>	2,90(s,6H)	7,82(m,4H)	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S	255,0565	255,057
NO <sub>2</sub>	S(Me) <sub>2</sub>	Et	160	84	1617	1,38(t,3H) 4,28(q,2H)	2,94(s,6H)	7,80(m,4H)	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> S	269,0722	269,072
NO <sub>2</sub>	SC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	Me	148	89	1621	3,76(s,3H)	2,04(m,2H) 2,60(m,2H) 3,36(m,4H)	7,85(m,4H)	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> S	281,0722	281,072
NO <sub>2</sub>	SC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	Et	128	76	1649	1,34(t,3H) 4,24(q,2H)	2,04(m,2H) 2,68(m,2H) 3,36(m,4H)	7,81(m,4H)	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> S	295,0878	295,087
NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N	Me	252	70	1639	3,52(s,3H) <sup>b</sup>	7,80(m,9H)		C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	272,0797	272,080
NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N	Et	216	75	1628	1,27(t,3H) 4,20(q,2H)	7,87(m,9H)		C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	286,0953	286,095
Cl	SC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	Et	134	64	1618	1,10(t,3H) <sup>c</sup> 4,26(q,2H)	1,84(m,2H) 2,44(m,2H) 3,36(m,4H)	7,42(m,4H)	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> ClO <sub>2</sub> S	265,0328	265,033

a - Recristallisés dans l'éthanol    b - Solvant de RMN  $\text{CD}_3\text{CN}$     c - Solvant de RMN  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$

Mise en évidence de l'équilibre entre les formes isomères 2a et 2b

Un spectre de RMN de l'ylure 2 (X = NO<sub>2</sub>, Z = SMe<sub>2</sub>, R = Me) enregistré dans l'acéto-  
ne deutériée à -90°C met en évidence la présence des enolates 2a et 2b

2a, 70 %,  $\delta_{\text{SMe}}$  3,16,  $\delta_{\text{OMe}}$  3,78

2b, 30 %,  $\delta_{\text{SMe}}$  3,21,  $\delta_{\text{OMe}}$  3,72

**Action de CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H sur les ylures 1**

A 10<sup>-3</sup> mole d'ylure 1 (X = NO<sub>2</sub>, Z = SC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>) en suspension dans 20 ml de THF anhydre  
et sous atmosphère d'azote, on ajoute la stoechiométrie en acide trifluoroacétique. Après 0,5 h d'agi-  
tation par addition de NEt<sub>3</sub>, l'ylure 1 reprecipite et est récupéré à 98 % (même caractéristiques  
physiques et spectrales que le produit de départ)

**Synthèse des ylures 2 (R = Ph)**

A 10<sup>-3</sup> mole d'ylure 1 et 2 10<sup>-3</sup> moles de phénol sous agitation dans 5 ml de toluène  
anhydre, on ajoute, sous atmosphère d'azote, 0,30 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique. Après 1 h 30 d'agi-  
tation on rend la solution basique par addition de soude N. Après extraction à l'éther la phase organi-  
que, séchée sur sulfate de sodium et évaporée, conduit à l'ylure 2

2 (X = NO<sub>2</sub>, Z = SMe<sub>2</sub>) Rdt % 62, F°C 197, IR (Nujol) 1648 cm<sup>-1</sup>, RMN (CDCl<sub>3</sub>)  
3 02 (s, 6H), 7 50 (m, 9H) Détermination de masse précise (calc pour C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S 317 0722,  
tr 317 073)

2 (X = NO<sub>2</sub>, Z = SC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>) Rdt % 75, F°C 172, IR (Nujol) 1643 cm<sup>-1</sup>, RMN (CDCl<sub>3</sub>)  
1 97 (m, 2H), 2 62 (m, 2H), 3 47 (m, 4H), 7 50 (m, 9H) Détermination de masse précise (calc pour  
C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S 343 0878, tr 343 085)

**Synthèse des ylures 6**

A 10<sup>-3</sup> mole d'ylure 1 sous atmosphère d'azote on ajoute 10<sup>-3</sup> mole d'acide trifluo-  
roacétique puis 10<sup>-3</sup> mole d'aniline dans 10 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile distillé sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Après 40 h d'agitation  
on évapore le solvant, par addition de soude N un précipité rouge se forme et est filtré

6 (X = NO<sub>2</sub>, Z = SC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>) Rdt % 74, F°C 124, IR (Nujol) 3329, 1608 cm<sup>-1</sup>,  
RMN (CDCl<sub>3</sub>) 2 (m, 2H), 2 77 (m, 2H), 3 22 (m, 2H), 3 70 (m, 2H), 7 50 (m, 9H) Détermination  
de masse précise (calc pour C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 342 1038, tr 342 1034)

**Synthèse des composés 7**

A 2,5 mmoles d'ylure 1 sous atmosphère d'azote, on ajoute 2,5 mmoles d'acide trifluo-  
roacétique et 2 cm<sup>3</sup> d'aniline dans 10 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile distillé sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Après 24 h d'agitation  
à température ambiante, on évapore le solvant, on rend le milieu basique par addition de soude N  
puis on fait une extraction à l'éther. Après évaporation de l'éther on obtient une huile qui reprise  
par de l'éther précipite

7 (X = Cl, R = Ph), Rdt % 72, F°C 180, IR (Nujol)  $\nu_{\text{NH}}$  3279,  $\nu_{\text{CO}}$  1652  
RMN (CDCl<sub>3</sub>) 4 78 (s, 1H), 6 95 (m, 14H), 8 62 (l, 1H) Détermination de masse précise (calc pour  
C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O 336 1029, tr 336 1028)

A 2,5 mmoles d'ylure 1 sous atmosphère d'azote on ajoute 2,5 mmoles d'acide trifluo-  
roacétique et 10 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile distillé sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, puis on fait barbotter de l'ammoniac dans cette  
solution pendant 2 min et à 5 reprises durant les 5 heures de réaction. On évapore le solvant, on  
obtient une huile qui est purifiée au four tubulaire de Büchi (100°C sous 2 10<sup>-2</sup> mm de Hg)

7 (X = Cl, R = H), Rdt % 58, F°C 128, IR (Nujol)  $\nu_{\text{NH}}$  3300,  $\nu_{\text{CO}}$  1700,  
RMN (CDCl<sub>3</sub>) 5 42 (s, 1H), 7 40 (m, 4H) Détermination de masse précise (calc pour  
C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>2</sub>O 184,0403, tr 184,041)

7 (X = H, R = H), Rdt % 48, F°C 127 (litt<sup>(11)</sup>) 130

**Synthèse des esters aryl acétiques  $\alpha$ -chlorés 8**

10<sup>-2</sup> mole d'ylure 1 est portée à ébullition dans 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu dans lequel  
on fait barbotter de l'acide chlorhydrique. Après 8 h de réaction on évapore le solvant, l'huile obtenue  
est reprise par de l'éther. La solution étherée est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium.  
L'huile obtenue après évaporation du solvant est purifiée à l'aide du four tubulaire de Büchi. Les  
esters  $\alpha$ -chlorés 8 obtenus présentent les mêmes caractéristiques spectrales que celles observées dans  
la littérature (12)(13)

8 (X = Cl), Rdt % 98, Eb°C/mbar 100 2 10<sup>-2</sup>

8 (X = NO<sub>2</sub>), Rdt % 99, Eb°C/mbar 140 2 10<sup>-2</sup>

**Synthèse des acides arylacétiques  $\alpha$ -chlorés 9**

2,5 mmoles d'ylure 1 sont dissoutes dans 20 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile auquel on ajoute  
5 cm<sup>3</sup> d'HCl au 1/3. Après 24 h d'agitation on évapore le solvant, l'huile obtenue est purifiée à l'aide  
d'un four tubulaire de Büchi

9 (X = Cl), Rdt % 80, F°C 128, IR (Nujol)  $\nu_{\text{OH}}$  3400-3000,  $\nu_{\text{CO}}$  1720,  
RMN (CDCl<sub>3</sub>) 5 35 (s, 1H), 7 40 (m, 4H), 12 40 (s, 1H) Détermination de masse précise (calc

pour  $C_8H_6Cl_2O_2$  204,9745, tr 204,975)

#### Synthèse du trifluoroacétate 10

A  $10^{-3}$  mole d'ylure 1, sous atmosphère d'azote, on ajoute la quantité stoechiométrique d'acide trifluoroacétique et sous agitation  $10^{-3}$  mole de benzylidène aniline en solution dans 10 cm<sup>3</sup> de toluène sec. La solution qui était alors homogène, se trouble. Le précipité qui se forme est caractérisé comme étant l'ylure de départ. Après filtration de ce précipité, on évapore le solvant, l'huile obtenue précipite au dessiccateur, ce précipité, repris par du toluène et lavé est le trifluoroacétate 10. F(°C) 115, IR (Nujol) 3155, 1782 cm<sup>-1</sup>, RMN (CD<sub>3</sub>CN) 8.86 (s, 1H), 7.75 (m, 10H). Masse M<sup>+</sup> calc 181.0891, tr 181.0876. (Le trifluoroacétate 10 est instable thermiquement, on n'observe pas le pic moléculaire mais les ions fragments correspondant à l'imine et à l'acide).

Le composé 10 est également obtenu par simple addition d'acide trifluoroacétique sur le benzylidène aniline en solution dans le chloroforme.

#### Synthèse des hydroxy-4 thiazoles 11

A  $10^{-3}$  mole d'ylure 1 et  $10^{-3}$  mole de thioamide dans 10 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile distillé sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> et sous atmosphère d'azote on ajoute 0.16 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique. Après 48 h d'agitation à la température ambiante un précipité s'est formé et est filtré. Les caractéristiques spectrales de 11 sont identiques à celles observées dans la littérature (10).

11 (X = NO<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = Ph), Rdt % 72, F(°C) 260, 11 (X = NO<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>), Rdt % 86, F(°C) > 270, 11 (X = Cl, R<sub>1</sub> = Ph), Rdt % 92, F(°C) 264, 11 (X = Cl, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>), Rdt % 88, F(°C) 234.

#### Synthèse de l'acétate 12

On porte à reflux  $2 \cdot 10^{-4}$  mole d'hydroxy-4 thiazole 11 dans 2 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique. Après 20 h, on évapore le solvant. Le précipité formé est repris par de l'éther et filtré. Les caractéristiques spectrales de ce composé sont identiques à celles observées dans la littérature (10). 12 (X = NO<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>), Rdt % 99, F(°C) 120.

### Références

- (1) A ROBERT, M T THOMAS et A FOUCAUD, J Chem Soc Chem Comm, 1048, (1979)
- (2) B M TROST, J Am Chem Soc, 89, 138 (1967)
- (3) J P CATTEAU, P KARAFILOGLÖU, A LABLACHE-COMBIER, NGA LETHAN et G SURPATEANU, Tetrahedron, 32, 461 (1976)
- (4) G SURPATEANU, M CONSTANTINESCU et I ZUGRAVESCU, Rev Roum de Chimie, 23, 1449, (1978)
- (5) H J BESTMANN, Angew Chem Int Ed, 16, 349 (1977)
- (6) S HUNIG and R SCHALLER, Angew Chem Int Ed, 21, 36 (1982)
- (7) D A NELSON, Tetrahedron Lett, 2543, (1971)
- (8) F DURAN and L GHOSEZ, Tetrahedron Lett, 245, (1970)
- (9) J P LUTTRINGER, Tetrahedron Lett, 4163, (1973)
- (10) M FERREY, A ROBERT et A FOUCAUD, Synthesis, 261, (1976)
- (11) D G NEILSON, D F EWING, J Chem Soc, 4, 393, (1966)
- (12) J L GUINAMANT, These de 3eme Cycle, 1984
- (13) S JAGUELIN, These de 3eme Cycle, 1984