

SYNTHESE A L'AIDE DE SULFONE—XXV†

SUBSTITUTION SUR DES SULFONES: L'ANION PHENYLSULFINATE COMME GROUPE PARTANT DANS LA SUBSTITUTION DES SULFONES ALLYLIQUES PAR DES REACTIFS DE GRIGNARD EN PRESENCE DE SELS DE CUIVRE

MARC JULIA,* ANNE RIGHINI-TAPIE et JEAN-NOËL VERPEAUX

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

(Received in France 29 July 1982)

Abstract—Displacement reactions of the sulphinate anion from sulfones by Grignard reagents with copper catalysis take place readily with allylic sulphones. The regio chemistry and stereochemistry of the reaction are discussed.

La réaction de substitution de divers nucléofuges situés en position allylique par des organométalliques en présence de cuivre (catalytique ou stoechiométrique) est bien connue. La régio et la stéréosélectivité de cette réaction ont été largement étudiées, et trois revues récentes ont porté sur ce sujet.¹

Jusqu'alors, le groupement phénylsulfonyl a principalement été utilisé pour inverser la polarité de l'atome de carbone situé en α et sur lequel va venir se greffer un synthon. On peut alors se débarrasser du groupement phénylsulfonyl par réduction (création d'une simple liaison C-C entre les deux chaînes carbonées) ou par élimination (création d'une double liaison).²

Nous avons annoncé, dans une communication préliminaire, que les sulfones allyliques conduisaient au

produit de couplage mixte avec un réactif de Grignard en présence d'une quantité catalytique de cuivre;³ c'était le premier exemple d'une réaction de substitution du groupe phénylsulfonyl par un nucléophile. Trost a utilisé le palladium pour catalyser l'alkylation des carbanions de type malonate par des sulfones allyliques.²⁴ Il a été montré, un peu plus tard, que ce même groupement situé en position vinylique pouvait également être substitué par un réactif de Grignard en présence de métal de transition.⁴

Le présent mémoire décrit le couplage mixte entre les sulfones allyliques et les réactifs de Grignard. Cette réaction, très générale, peut se faire avec ou sans transposition allylique (Tableau 1).

Le rendement global en produit de couplage mixte dépend très fortement de la structure (substituants, stéréochimie) du système allylique; il peut être très élevé

†Partie XXIV: *Tetrahedron Letters* 23, 3265 (1982).

Tableau 1. Carbures obtenus par réaction de n-HexMgBr (1.8 éq) sur diverses sulfones allyliques en présence de Cu(acac)₂ (0.01 mol) dans le THF, 20 hr à 20°

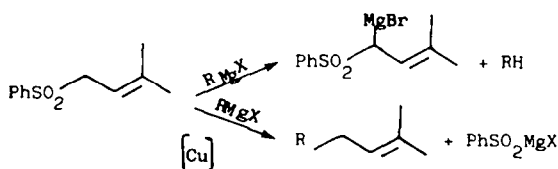
$$\text{ArSO}_2 - \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}_2 \end{array} - \begin{array}{c} \text{R}_5 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}_4 \end{array} = \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ | \\ \text{C} \end{array} + \text{RMgX} \xrightarrow{[\text{Cu}]} \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ \text{R} - \text{C} \\ | \\ \text{R}_2 \end{array} - \begin{array}{c} \text{R}_5 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}_4 \end{array} = \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ | \\ \text{C} \end{array} + \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ \text{C} = \text{C} \\ | \\ \text{R}_2 \end{array} - \begin{array}{c} \text{R}_5 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}_4 \end{array} = \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ | \\ \text{C} - \text{R} \end{array}$$

produit α produit δ

essai	sulfone	Couplage %	α(E/Z)	δ(E/Z)
1		85		
2		92		
3		69	98 (100/0)	2
4		40	74 (11/89)	26
5		65	16	84 (40/60)
6		2	100	0
7		90	0	100

* Z/E = 97/3

(essais 1, 2, 7) ou très faible (essai 6). Les substituants en γ diminuent considérablement la réactivité. Ce phénomène semble être particulier aux sulfones puisqu'il n'a pas été observé avec les acétates,⁵ éthers⁶ thioéthers ou sels de sulfonium,⁷ ou phosphates⁸ allyliques. Il est sans doute lié à une compétition, dans le milieu réactionnel entre la réaction de couplage mixte et la métallation de la sulfone par le réactif de Grignard:



Les sulfones allyliques sont des substrats relativement acides: on peut estimer leur pK_a dans le DMSO à 25–26 d'après les valeurs mesurées par Bordwell⁹ pour la phénylméthylsulfone ($pK_a = 29$) et la phénylbenzylsulfone ($pK_a = 23.4$). Le rendement en produit de couplage mixte est alors fonction du rapport des vitesses des

deux réactions concurrentes. On peut obtenir un rendement acceptable en produit de couplage en utilisant un magnésien chloré, plus réactif que son analogue bromé comme l'avait déjà remarqué Normant⁶ et une plus grande quantité de catalyseur (Tableau 2).

Dans le cas de substrats disubstitués en γ (essais 6, 8, 9, 10) la réaction est toujours régiosélective avec attaque α , alors que dans le cas de substrats disubstitués en α (essais 7 et 11) elle est régiosélective avec attaque en γ . Remarquons que ces sulfones tertiaires sont particulièrement réactives.

Dans les autres cas, la réaction conduit à un mélange d'isomères. Les résultats de la littérature décrits pour d'autres dérivés allyliques^{5–7} nous ont conduit à étudier l'influence de l'halogène du Grignard et du solvant sur la régio et la stéréosélectivité de la réaction dans le cas de sulfones allyliques monosubstituées en α ou en γ (Tableau 3).

Le système magnésien chloré-THF substitue très proprement et avec un excellent rendement la *p*-tolyl crotyl sulfone E (essai 12). C'est là un accès facile aux oléfines 1,2 disubstituées E, les sulfones allyliques

Tableau 2. Carbures obtenus obtenus par réaction d'un Grignard (1.8 éq.) sur les prényl, géranyl et linalyl arylsulfones en présence de $\text{Cu}(\text{acac})_2$ THF, 20°

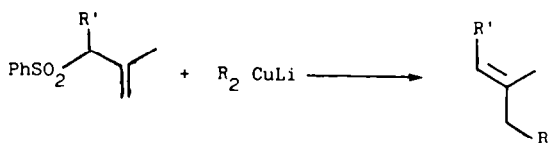
essai	Sulfone	Grignard	%Cu	Couplage	$\alpha(E/Z)$	$\delta(E/Z)$
6		n-HexMgBr	1	2	100	0
8		n-Hex MgCl	1	16	100	0
9		n-HexMgCl	10	65	100	0
10		n-BuMgCl	10	40	100(100/0)	
7		n-Hex MgCl	1	90	0	100
11		n-BuMgCl	10	80	0	100
						(43/57)

Tableau 3. Influence du solvant et de l'halogène du Grignard sur la sélectivité. n-HexMgX 1.8 équiv. 1% $\text{Cu}(\text{acac})_2$. 20°

essai	Sulfone	X	Solvant	Couplage	$\alpha(E/Z)$	$\delta(E/Z)$
3		Br	THF	69	98(100/0)	2
12		Cl	THF	91	100(100/0)	0
13		Cl	éther	10	90(100/0)	10
4		Br	THF	40	74(11/89)	26
14		Cl	THF	42	75(13/87)	25
5		Br	THF	65	16	84(40/60)
15		Br	éther	20	2	98(50/50)
16		Cl	éther	51	6	94(61/39)

* Z/E = 97/3

$\text{ArSO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHR}$ de stéréochimie pure E étant aisément préparées.¹⁰ Dans le cas des p-tolyl crotyl Z et p-tolyl α -méthylallyl sulfones la réaction n'est jamais entièrement sélective. Peu après la parution de nos premiers résultats concernant cette réaction,⁴ Masaki décrit la substitution par les dialkylcuprates de lithium de phényl méthallylsulfones α -substitués; il observe dans certains cas une grande sélectivité en faveur de l'isomère γ E.¹¹



Nous avons donc cherché à comparer, dans le cas de la crotylsulfone E et d'une méthallylsulfone α -substituée (substrat très proche de ceux utilisés par Masaki) la réactivité des cuprates lithiés et des Grignard en présence de cuivre (Tableau 4). Il s'avère que les cuprates sont peu réactifs dans le premier cas (essai 17) et pratiquement équivalents au système magnésien chloré éther dans le second cas (essais 18 et 19).

Nous avons enfin voulu situer la réactivité du groupement phénylsulfonyl dans ces réactions, en comparaison avec divers nucléofuges.

Nous constatons que le groupement phénylsulfonyl, réputé plutôt inerte est au moins aussi réactif que l'acétate ou le chlorure. Certes, cette comparaison a été effectuée sur les composés méthallyliques et les chiffres seraient différents en série prénylique. En conclusion, il convient de souligner que lorsque la réaction de couplage mixte n'est pas concurrencée par une métallation du substrat plus rapide que le couplage, le groupe phényl-sulfonyl est un excellent nucléofuge. Dans le cas contraire, une augmentation du taux de catalyseur (5–10% de cuivre) permet d'observer encore une bonne réactivité.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les solvants éther et THF sont distillés sur radical anion sodium, benzophénone. Les réactifs de Grignard sont préparés selon le procédé classique, en solution approximativement molaire. Ils sont dosés à l'aide d'une solution molaire d'alcool benzylique dans le toluène en présence de 2-2' biquinoline ou de phénanthroline 1, 10.¹² Toutes les réactions décrites sont effectuées sous azote. Les spectres de masse sont enregistrés sur appareil Varian CH7 ou Riber R-10-10. Les spectres RMN sont enregistrés dans le chloroforme deutérié sur Brüker WH 80 MHz ou Cameca 250 MHz pour la RMN du proton et Brüker WH 90 pour la RMN du carbone 13.

Préparation des sulfones

Les phénylallyl, méthallyl et prénylsulfones sont préparées par condensation du phénylsulfinate de sodium sur les dérivés

Tableau 4. Comparaison cuprates—Grignard + Cuivre catalytique

essai	Sulfone	Réactif	Solvant	Couplage	α (E/Z)	δ (E/Z)
12	p.TolSO ₂	n-HexMgCl ^{a)}	THF	91	100(100/0)	
17	p.TolSO ₂	n-Hex ₂ CuLi ^{b)}	éther	19	100(100/0)	
18	PhSO ₂	n-BuMgCl ^{a)}	éther	68	4	96(80/20)
19	PhSO ₂	n-Bu ₂ CuLi ^{b)}	éther	65	2	98(80/20)

a) RMgX 1,8 éq. 1% $\text{Cu}(\text{acac})_2$, 20°C.

b) conditions de Masaki (11) : R_2CuLi 5 éq., -25°C $\rightarrow$ + 20°C.

Tableau 5. Rendement en méthyl-2 undécène-1 obtenu en traitant divers dérivés méthallyliques par n-OctMgBr (1.8 équiv) en présence de $\text{Cu}(\text{acac})_2$ 0.01 mole

X	20°C, 2 mn	-8°C, 30 mn	
PhSO ₂	80	88	
Cl	67	73	
OAc	76	82	
OEt	trace	trace	

chlorés correspondants dans le DMF à 20°C. Phényllallyl sulfone $\text{eb}_{0.02}$ 98°; lit.¹³ $\text{eb}_{0.5}$ 110–113°. Phényl méthallyl sulfone $F = 44^\circ\text{C}$ (éther-pentane); $^1\text{H RMN}$ (80 MHz): δ (1.86 s large, 3H); 3.78 (s, 2H); 4.71 (s, 1H); 5.05 (m, 1H); 7.5–8.06 (m, 5H), m/e 196. Phénylprényl sulfone, $F = 54^\circ$ (éther-pentane) lit.¹⁴ $F = 54^\circ$. p-Tolylcrotyl sulfones E et Z. La condensation, dans le DMF, du p-toluène sulfinate de sodium sur le chlorure de crotyle (commercialement mélange E et Z) conduit aux crotyl sulfones E et Z en proportion E/Z = 88/12. Par trituration dans un mélange éther-pentane on obtient une cristallisation de l'isomère E qui est recristallisé dans un mélange éther-pentane. $F = 55^\circ$; lit.¹⁵ $F = 52^\circ$, $^1\text{HRMN}$ (80 MHz): δ 1.67 (d, $J = 5\text{Hz}$, 3H); 2.45 (s, 3H); 3.71 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H); 5.15–5.82 (m, 2H); 7.34 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H); 7.75 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H). Les eaux-mères de cristallisation sont évaporées. Après une nouvelle cristallisation de sulfone E, le filtrat contient environ 40% de crotyl sulfone Z. Une HPLC (colonne de silice Dupont éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5) permet de séparer les deux isomères. Isomère Z: $F = 48^\circ$ (éther-pentane), $^1\text{HRMN}$ (80 MHz): δ 1.37 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H); 2.45 (s, 3H); 3.84 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H); 5.20–5.87 (m, 2H); 7.34 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H); 7.77 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H).

p-Tolyl α méthylallyl et p-Tolyl $\alpha\alpha$ diméthylallyl sulfones. On dissout 20 mmol (3.92 g) de p-tolylallyl sulfone ($F = 51^\circ\text{C}$) dans 40 ml de THF. On ajoute à -78° 20 mmol de n-butyllithium en solution (1.6 M) dans l'hexane. On laisse remonter la température jusqu'à -30° et on ajoute 20 mmol (1.25 ml) d'iode de méthyle. Après 30 min à -30° , on hydrolyse à cette température avec une solution saturée en chlorure d'ammonium. Après extraction à l'éther, séchage de la phase organique et évaporation des solvants, on obtient 5.2 g de produit brut contenant un mélange de p-tolylallyl sulfone et les dérivés mono et dialkylés. Ces trois sulfones sont séparées par chromatographie liquide à haute pression (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 85/15). p-Tolyl $\alpha\alpha$ diméthylallyl sulfone (1.30 g, 29%), $F = 51$ – 52° (cyclohexane); lit.¹⁵ $F = 51$ – 52° , p-Tolyl α méthylallylsulfone (1.68 g, 40%), $F = 70^\circ$ (cyclohexane); lit.¹⁵ $F = 70^\circ$, p-Tolyl géranyl sulfone. $F = 46^\circ$ (pentane); lit.¹⁷ $F = 44^\circ$, p-Tolyl linalyl sulfone. $F = 70^\circ$ (éther-pentane); lit.¹⁵ $F = 70^\circ$.

Phénylsulfonyl-3 méthyl-2 heptène-1. On dissout 20 mmol (3.92 g) de phénylméthallyl sulfone dans 40 ml de THF. On ajoute à -78° 20 mmol de n-butyllithium en solution 1.6M dans l'hexane. On laisse remonter la température jusqu'à -30° et on ajoute 21 mmol (2.4 ml) d'iode de butyle. Après 4 hr d'agitation à -30° , le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution saturée en chlorure d'ammonium, extrait à l'éther. Après évaporation des solvants, on obtient 4.38 g de produit brut qui cristallise dans le pentane. On obtient ainsi 3.8 g (rendement 75%) de produit attendu. $F = 55^\circ$ (éther-pentane). $^1\text{HRMN}$ 80 MHz: δ 0.87 (t, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H); 1.05–1.50 (m, 4H); 1.80 (s large, 3H) 1.78–2.25 (m, 2H); 3.57 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, d, $J = 4\text{Hz}$, 1H); 4.74 (s large, 1H); 5.05 (m, 1H); 7.40–8.0 (m, 5H). Analyse $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$.

Mode opératoire général pour les réactions de couplage entre un réactif de Grignard et une sulfone allylique

On dissout 1 mmol de sulfone allylique et 0.01 mmol (2.6 g) d'acétylacétonate de cuivre(II) dans 2 ml de THF. On ajoute alors le réactif de Grignard (1.8 mmol) en solution approximativement molaire. La solution est agitée à température ambiante pendant quelques heures. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution saturée en chlorure d'ammonium et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à la saumure, séchée et évaporée. Le carbure de couplage est obtenu par filtration du brut sur silice (élue au pentane).

Description des hydrocarbures obtenus

Nonène-1, comparé à l'échantillon commercial. Méthyl-2 nonène-1, $m/e = 140$, $^{13}\text{C RMN}$ en accord avec la lit.¹⁸. Méthyl-3 nonène-1, $m/e = 140$, $^1\text{HRMN}$ en accord avec la lit.¹⁹. Décène-2 E, $m/e = 140$, $^{13}\text{C RMN}$ en accord avec la lit.¹⁸. Décène-2 Z, $m/e = 140$, $^{13}\text{C RMN}$ en accord avec la lit.¹⁸. Méthyl-2 décène-2, $m/e = 154$, $^1\text{H RMN}$ en accord avec la lit.²⁰. Diméthyl-2,6 dodécadiène-2,6 E, $^1\text{H RMN}$ en accord avec la lit.²¹. Diméthyl-2,6 dodécadiène-2,6 Z, $^1\text{H RMN}$ (250 MHz) en accord avec la lit.²¹

Mode opératoire pour le couplage mixte entre une sulfone allylique et un dialkylcuprate de lithium

On opère dans les conditions décrites par Masaki. Le cuprate est préparé de façon habituelle¹ dans l'éther à -30° solution approximativement 0.25M. A 1 mmol de sulfone allylique dissoute dans 3 ml d'éther, on a ajouté à -20° 5 mmol de cuprate. Le milieu réactionnel est agité à -20° pendant une demie heure et réchauffé progressivement jusqu'à température ambiante. Il est alors hydrolysé avec une solution saturée en chlorure d'ammonium et traité comme précédemment décrit pour les réactions avec les réactifs de Grignard. Méthyl-6 undécène-5 E, $^1\text{H RMN}$ en accord avec la lit.²². Méthyl-6 undécène-5 Z, $^1\text{H RMN}$ en accord avec la lit.²². $^{13}\text{C RMN}$: δ Méthyl-2 butyl-3 heptène-1, $m/e = 168$, $^1\text{H RMN}$ (250 MHz): 0.89 (t, $J = 7\text{Hz}$, 6H); 1.09 à 1.41 (m, 12H); 1.59 (s, 3H); 1.99 (quintuplet, $J = 7\text{Hz}$, 1H); 4.67 (s, 1H); 4.74 (s, 1H). $^{13}\text{C RMN}$: δ 14.3 (2CH₃); 18.1 (CH₃); 23.0 (2CH₂); 30.0 (2CH₂); 33.4 (2CH₂); 47.5 (CH); 110.8 (CH₂); 147.9 (C). structure attribuée par analogie avec le spectre $^{13}\text{C RMN}$ du méthyl-2 éthyl-3 pentène-1.¹⁸

Comparaison de la réactivité des divers composés méthallyliques

On dissout 1 mmol de substrat dans 2 ml de THF en présence de 0.01 mmol de $\text{Cu}(\text{acac})_2$. On ajoute à température ambiante (conditions A) ou à -8° (conditions B) 1.5 mmol de bromure d'octylmagnésium en solution approximativement molaire. Après 2 min d'agitation à 20° (conditions A) ou 30 min à -8° (conditions B) on hydrolyse à l'aide d'une solution saturée en chlorure d'ammonium et extrait au pentane. Le rendement en produit de couplage mixte est déterminé par CPV (colonne SE 30 5% à 140°) par étalonnage interne. Méthyl-2 undécène-1, eb_{28} 105–107° lit.²³ eb_{20} 101°, m/e 168.

Remerciements—Les auteurs remercient M. Alain Sierra-Escudero pour sa précieuse collaboration technique et le CNRS pour son aide financière (LA32).

REFERENCES

- G. H. Posner, *Organic Reactions*, Vol. 22, p. 253. Wiley, New York (1975); J. F. Normant, *Pure Appl. Chem.* **50**, 709 (1978); R. M. Magid, *Tetrahedron* **36**, 1901 (1980).
- P. D. Magnus, *Tetrahedron* **33**, 2019 (1977).
- M. Julia, A. Righini et J. N. Verpeaux, *Tetrahedron Letters* **2393** (1979).
- J. L. Fabre, M. Julia et J. N. Verpeaux, *Ibid.* **2469** (1982).
- R. J. Anderson, C. A. Henrick et J. B. Siddall, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 735 (1970).
- A. Commerçon, M. Bourgain, M. Delaume, J. F. Normant et J. Villieras, *Tetrahedron Letters* **3837** (1975).
- Y. Gendreau, J. F. Normant et J. Villieras, *J. Organomet. Chem.* **142**, 1 (1977).
- M. Bourgain-Commerçon, J. F. Normant et J. Villieras, *J. Chem. Res. (S)* **183**; (M) **2201** (1977).
- W. S. Matthews, J. E. Bares, J. E. Bartmess, F. G. Bordwell, F. J. Cornforth, G. E. Drucker, Z. Margolin, R. J. MacCallum, G. J. MacCallum et N. R. Varrier, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 7006 (1975).
- T. Cuvigny, C. Hervé du Penhoat et M. Julia, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **II** **43** (1982).
- Y. Masaki, K. Sakuma et K. Kaji, *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **434** (1980).
- S. C. Watson et J. F. Eastham, *J. Organomet. Chem.* **9**, 165 (1967).
- A. C. Cope, D. E. Morrison et L. Field, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 59 (1950).
- M. Julia et D. Uguen, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **513** (1976).
- M. Julia, M. Nel et L. Saussine, *J. Organomet. Chem.* **181**, C17 (1979).
- R. E. Ireland, *Organic Syntheses*, Vol. 54. Wiley, New York (1974).
- S. Terao, K. Kato, M. Shiraishi et H. Morimoto, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1101** (1978).
- P. A. Couperus, A. D. H. Clague et J. P. C. M. van Dongen, *Org. Magn. Res.* **8**, 426 (1976).

- ¹⁹D. Seyferth et R. A. Mammarella, *J. Organomet. Chem.* **177**, 53 (1979).
- ²⁰D. Uguen, Thèse de Doctorat d'Etat, Université Pierre et Marie Curie (1977).
- ²¹J. Normant, A. Commerçon, Y. Gendreau, M. Bourgain et J. Villieras, *Bull. Soc. Chim. Fr. II* 309 (1979).
- ²²S. Tanaka, H. Yamamoto, H. Nozaki, K. B. Sharpless, R. C. Michaelson et J. D. Cutting, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5254 (1974).
- ²³J. P. Schuhmacher et J. P. Wibaut, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas* **72**, 1037 (1953).
- ²⁴B. M. Trost, N. R. Schmuff et M. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 5979 (1980).