

ADDITION THIOPHILE EXCLUSIVE D'ORGANOMAGNESIENS SATURES ET INSATURES SUR UN α -THIOXOESTER

P. METZNER, J. VIALLE* et A. VIBET

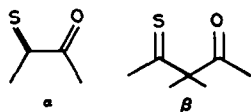
Laboratoire de Chimie des Composés Thioorganiques,† Université, 14032 Caen, France

(Received in France 28 November 1977; received in the UK for publication 19 January 1978)

Abstract—Ethyl 3,3-dimethyl-2-thioxobutanoate **4**, a thioketone bearing an α -carbonyl group, has been synthesized and isolated. It undergoes selective thiophilic addition with alkyl, vinyl and benzyl-magnesium bromides at room temperature to give, after hydrolysis, α -alkylthio esters **7**. Reaction of the thioxoester **4** with 2-buten-1-yl-magnesium bromide was investigated. At -70°C , thiophilic addition with "inversion" of the allylic chain, giving product **8**, is demonstrated, in contrast with previous observations of carbophilic addition with thiocarbonyl compounds. When the reaction mixture is warmed to 20° , the intermediate sulphur carbanion undergoes a [2.3] sigmatropic shift to afford compound **10**, bearing a linear allylic chain. A mechanism, involving 1,4-conjugate addition, is discussed.

Le remplacement de l'atome d'oxygène du carbonyle par un atome de soufre, d'électronégativité moindre, peut permettre l'"inversion" des polarités relatives du carbone et de l'hétéroatome¹ et l'attaque d'un réactif nucléophile sur l'hétéroatome. Plusieurs laboratoires, dont le nôtre, ont mis en évidence l'addition thiophile du reste organique des organomagnésiens et lithiens sur des composés thiocarbonylés (voir la bibliographie citée dans notre précédente publication²). Ce résultat est un cas particulier^{3a} d'une méthode générale d'"inversion" du dipôle de la fonction carbonyle qui, notamment par l'utilisation de formes masquées du carbonyle, a permis d'importantes innovations dans le domaine de la synthèse organique.³

Parmi les divers composés thiocarbonylés étudiés, les thiocétones donnent lieu avec les organomagnésiens à une addition thiophile peu sélective. Aussi avons nous tenté de favoriser ce mode d'addition par un choix approprié de la thiocétone. Nous avons utilisé des composés thiocétoniques comportant un groupe carbonyle voisin. La réaction de β -thioxocétones a été étudiée: l'addition thiophile est générale et conduit à des alcoylthio cyclopropanols, selon un mécanisme d'homo addition-1,4 *cis* concertée.^{2,4}



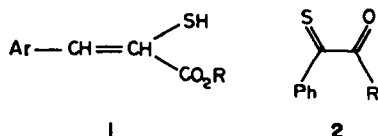
Le présent travail concerne la réactivité d'un composé thiocarbonylé comportant un groupe ester en α : le diméthyl-3,3 thioxo-2 butanoate d'éthyle **4**. Des résultats préliminaires ont été publiés.⁵ Ce mémoire comporte leur description détaillée ainsi que des nouveaux résultats en faveur du mécanisme que nous avons proposé précédemment pour l'addition d'un organomagnésien allylique.

Préparation

Quelques exemples de composés thiocétoniques comportant un groupement carbonyle en position α sont décrits dans la littérature mais ne conviennent pas pour notre étude:

—les produits décrits comme des α -thioxoacides⁶ et des α -thioxoesters⁷ et qui sont d'accès facile existent en réalité sous la forme énethiolique **1** ($R = \text{H, Et}$).

—deux composés,^{8,9} le monothiobenzyl **2** ($R = \text{Ph}$)⁸ et le phényl-2 thioxoéthanoate d'éthyle **2** ($R = \text{OEt}$)⁹ ont été récemment préparés mais n'ont pu être isolés avec une pureté analytique en raison de leur instabilité.



Ceci nous a conduits à préparer le thioxoester **4** qui comporte un groupe *tertio*-butyle, évitant ainsi l'énethiolisation des composés **1** et l'altérabilité des composés **2** substitués par un groupe phényle. Par traitement d'une solution éthanolique d'oxo ester **3** avec l'hydrogène sulfuré en présence d'acide chlorhydrique, nous isolons par distillation le diméthyl-3,3 thioxo-2 butanoate d'éthyle **4**, de couleur violette intense et d'odeur très désagréable, avec un rendement de 40 à 50% (Schéma 1). Ce produit peut être conservé à l'abri de l'air et à une température de -20°C sans altération notable pendant deux semaines.

Par chromatographie liquide-solide du résidu de distillation, nous isolons le dithiétanne⁹ **5** ($Rdt = 5\%$), résultant d'une réaction de dimérisation du thioxoester **4** (un seul isomère d'après le spectre de RMN du ^{13}C), et le disulfure **6** ($Rdt = 30\%$). Le composé **6**, obtenu par ailleurs par réduction du thioxoester **4** avec le borohydrure de sodium, résulte vraisemblablement d'une formation par voie radicalaire en milieu protique.

Propriétés physiques du thioxoester 4. La présence du thiocarbonyle est attestée par le spectre UV-Visible (cyclohexane); $\lambda_{\text{max}} = 539 \text{ nm}$ ($\epsilon = 11$)[†] et le signal à 254 ppm en résonance magnétique nucléaire du carbone **13** (dans CDCl_3). Des valeurs compatibles avec la

*Équipe associée au CNRS.

†Valeur en meilleur accord avec l'intensité prévisible¹⁰ que celle de $\epsilon = 2.8$ décrite⁹ pour le composé analogue **2** ($R = \text{OEt}$).

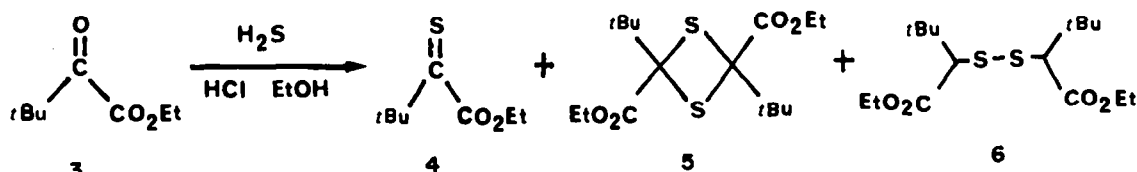


Schéma 1.

présence d'une fonction ester sont observées: IR: $\nu_{C=O}$ (CCl_4) = 1727 cm^{-1} et RMN du ^{13}C : $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 169 ppm.

La conjugaison du thiocarbonyl avec le groupe ester est mise en évidence par le maximum d'absorption dans le visible $\lambda_{\text{max}} = 539\text{ nm}$ du thiooxoester 4 qui est déplacé vers les fortes longueurs d'onde par rapport à celui des thiocétones aliphatiques¹⁰ (λ_{max} compris entre 500 et 515 nm). De plus, en résonance magnétique nucléaire le signal du carbone 13 du thiocarbonyl à $\delta = 254.5\text{ ppm}$ est déplacé vers les champs forts par rapport à celui des thiocétones aliphatiques^{11,12} (δ compris entre 265 ppm et 280 ppm). Cette conjugaison est cependant moins grande que pour les thiocétones α -éthyléniques^{12,13} et les thiocétones aromatiques.^{14,15} On peut noter, d'autre part, que le signal du carbone du carbonyl du thiooxoester 4, $\delta = 168.5\text{ ppm}$, est légèrement déplacé vers les champs faibles par rapport à celui observé dans le cas de l'oxoester 3, $\delta = 164.1\text{ ppm}$. La densité électronique de ce carbone est donc relativement affaiblie, ce qui renforce la polarisation C^+-O^- , par opposition au cas de l'oxoester 3 (*cf.* Réf. 16 pour une comparaison analogue). Ce résultat associé à une polarisation inverse du thiocarbonyl¹ suggère pour le thiooxoester 4 une réactivité faisant intervenir une addition conjuguée-1,4, l'atome de soufre portant une charge partielle positive et l'oxygène une charge négative.

Le moment dipolaire du composé 4 a été déterminé: $\mu = 2.38\text{ D} \pm 0.04\text{ D}$. Cette valeur est inférieure à celle du composé carbonylé correspondant,¹⁷ $\mu = 2.92\text{ D}$, comme dans le cas des thiocétones conjuguées.^{13,18}

Réaction avec les organomagnésiens saturés

Nous faisons réagir le thiooxoester 4 avec trois bromures d'alcoyl-magnésium RMgBr ($\text{R} = \text{Me}$, Et , $t\text{-Bu}$) en solution (2.5 équivalents) dans l'éther à température ambiante. La couleur violette du composé 4 disparaît instantanément, ce qui dénote une réactivité importante malgré un groupe encombrant. Après hydrolyse un alcoylthio-2 diméthyl-3,3 butanoate d'éthyle 7 est isolé par chromatographie gaz-liquide préparative. Dans deux cas, nous avons isolé le produit par distillation pour évaluer le rendement de cette réaction: $\text{R} = \text{Et}$ Rdt = 70% et $\text{R} = t\text{-Bu}$ Rdt = 50%. La formation des produits 7 résulte d'une addition thiophile suivie

d'une hydrolyse du carbanion sulfuré (Schéma 2). On remarque la présence de la fonction ester dans le composé 7.

Il est connu que, dans certains cas, la nature de l'addition peut-être modifiée en changeant de solvant.^{19,20} Aussi avons nous soumis la thiocétone 4 à la réaction des trois réactifs de Grignard précédents en solution dans le tétrahydrofurane au lieu de l'éther. Nous obtenons les mêmes composés uniques 7 (a, b, c): la réaction est inchangée.

L'iodure de méthyl-magnésium est connu pour favoriser l'addition carbophile.¹⁹ Toutefois par réaction avec le thiooxoester 4, nous observons de nouveau l'attaque nucléophile du soufre conduisant au composé 7a.

Une telle addition thiophile exclusive n'est pas connue dans le cas des thiocétones. Pour l'expliquer, on peut invoquer la participation du groupe carbonyl électroattracteur en α . Le mécanisme fait vraisemblablement intervenir une addition-1,4 conjuguée, comme le suggérerait l'étude physique précédente (Schéma 2). Une telle conjugaison est favorisée par les polarisations inverses des groupes carbonyl et thiocarbonyl.

Nous avons proposé un mécanisme analogue d'*homo* addition-1,4 *cis* pour expliquer l'addition thiophile d'organomagnésiens avec des β -thioxocétones.^{2,4} La présence d'un groupe carbonyl en α ou β , oriente donc bien cette réaction vers une addition thiophile sélective.

Réaction avec les organomagnésiens insaturés

La réactivité des composés thiocarbonylés avec trois types d'organométalliques insaturés est décrite: les organométalliques vinyliques et benzyliques donnent lieu à des additions thiophile^{21,22,24} ou carbophile^{21,23} alors que les organomagnésiens allyliques réagissent uniquement par addition carbophile.²⁴⁻²⁷

Par réaction du thiooxoester 4 avec les bromures de vinyl- et de benzyl-magnésium dans le tétrahydrofurane, nous obtenons les produits 7d et 7e, résultant à nouveau d'une addition thiophile sélective.

Cas du bromure de butène-2 yl-1 magnésium. La réactivité des organomagnésiens et lithiens allyliques avec les composés carbonylés a fait l'objet d'études extensives (par exemple Réf. 28). La structure non ramifiée des

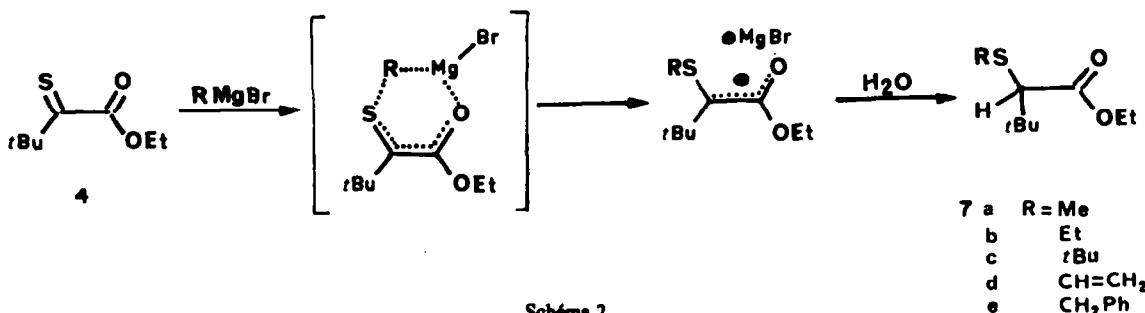


Schéma 2.

organomagnésiens de butène-2 yle-1 (crotyle) est maintenant bien établie. Leur réaction avec le groupe carbonyle²⁹ se fait selon un mécanisme S_E2' , faisant intervenir un retournement de la chaîne, pour conduire à des alcools comportant un reste ramifié [(méthyl-1 propène-2)yle-1].

La réaction des composés thiocarbonylés avec les magnésiens allyliques conduit à des produits qui comportent une chaîne insaturée liée au carbone et non au soufre.²⁴⁻²⁷ Dans le cas des magnésiens de crotyle la chaîne insaturée est ramifiée. Pour interpréter ces résultats on peut, à priori, envisager deux mécanismes différents:

voie (a) addition carbophile directe avec retournement de la chaîne insaturée (attaque par le carbone C-3).

voie (b) addition thiophile initiale sans retournement de la chaîne insaturée (attaque par le carbone C-1) puis réarrangement sigmatropique [2.3] du carbanion sulfuré.

Bien que la voie (a) soit en accord avec la réactivité des magnésiens allyliques avec les composés carbonylés, elle comporte un sens d'addition (carbophile) surprenant au vu des résultats observés avec les composés thiocarbonylés et divers magnésiens (cf. Réf. 2). Il n'était donc pas possible d'exclure la voie (b) d'autant que des réarrangements sigmatropiques [2.3] de carbanions sulfurés analogues sont connus.^{30,31}

L'intérêt mécanistique de cette réaction nous a conduits à étudier en détail le comportement du thioester 4 avec le bromure de butène-2 yl-1 magnésium

(crotyle), espérant, sur la base de nos résultats précédents, observer une addition thiophile.

Par réaction de ce magnésien dans l'éther ou le tétrahydrofurane à -70°C , nous obtenons un mélange de deux produits 8 et 9 (Schéma 3 et Tableau 1). La résonance magnétique nucléaire montre que ceux-ci ont une chaîne insaturée liée au soufre. Nous isolons donc, pour la première fois, des produits résultant d'une addition thiophile avec des organomagnésiens allyliques. Le produit 8 comporte une chaîne ramifiée. Il est majoritaire et sa concentration varie peu en fonction du solvant. Le produit 9, minoritaire, comporte une chaîne linéaire.

Nous avons répété ces réactions à -70° en les faisant suivre d'un chauffage du mélange réactionnel à 20° . De plus, afin d'éviter la réaction ultérieure de cyclisation du thiol γ -éthylénique, ce mélange n'est pas soumis à l'hydrolyse classique mais à une alkylation du thiolate magnésien par l'iodure de méthyle en présence d'hexaméthylphosphoramide, solvant qui favorise la dissociation de la paire d'ions.³² Dans ces conditions, nous avons obtenu un mélange des composés 9, isolé précédemment, et 10 qui comporte une chaîne insaturée linéaire reliée au carbone (Schéma 3 et Tableau 1).

Pour interpréter ces résultats, nous pouvons considérer que le carbanion, dont est issu 8, a subi un réarrangement sigmatropique [2.3] lors du chauffage à 20° et a ensuite été alkylé au niveau du soufre pour conduire à l'ester 10. Par contre, sans doute à cause de l'encombrement

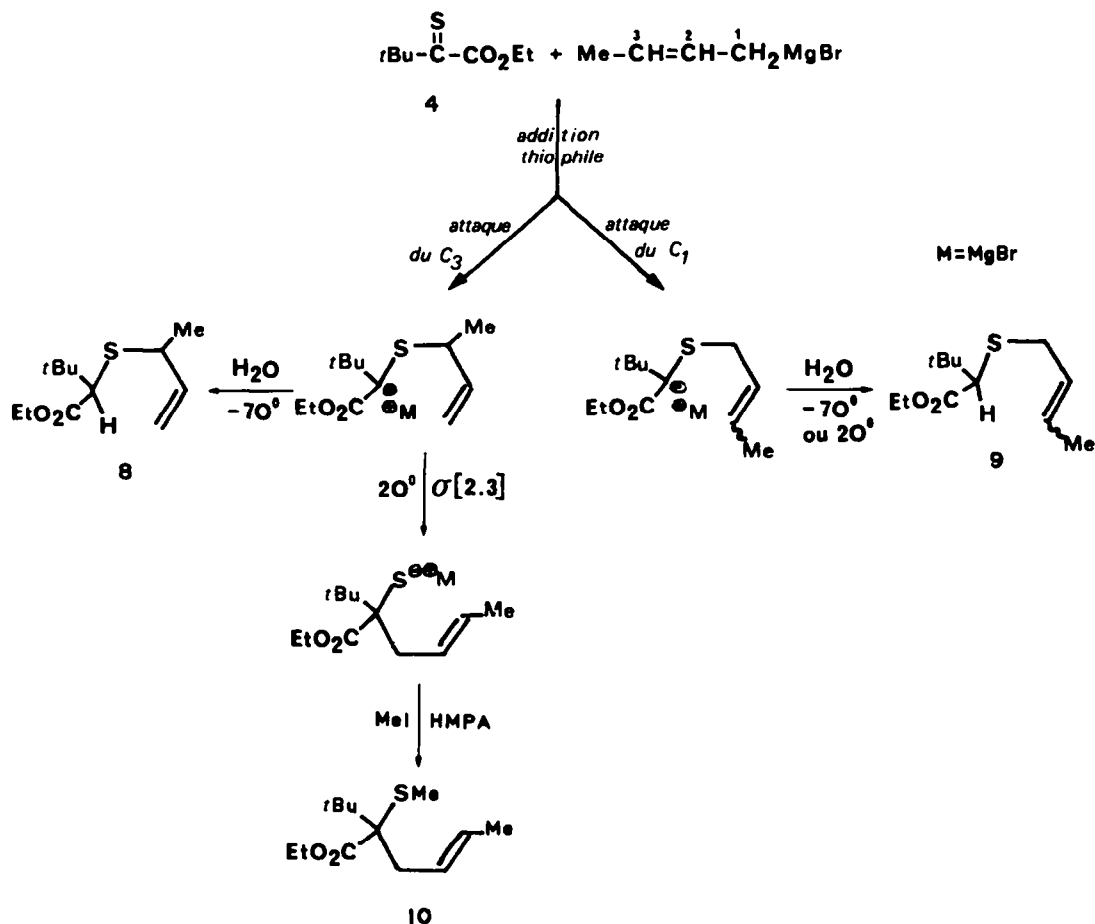


Schéma 3.

Tableau 1. Réaction du thioxoester 4 avec le bromure de butène-2 yl-1 magnésium

Solvant	Température		Produits (compositions relatives) ^{a)}		
			8	9	10
	-70°C	b)	80%	20%	-
Ether	-70° puis 20°	d)e)	-	15	85
	20°	e)f)	-	-	100
Tétrahydro- furanne	-70°	b)	96	4	-
	-70° puis 20°	d)e)	-	-	100
	20°	e)f)	-	-	100

- a) - Pour la réaction à 20° dans le THF, nous avons déterminé le rendement en produit 10 isolé par chromatographie liquide : rdt = 65 %.
- b) - Temps de réaction : 15 mn.
- c) - Le composé 8 se présente sous deux formes diastéréoisomères 8A et 8B séparés par chromatographie gaz-liquide. Les proportions relatives sont les suivantes : dans Et₂O 60/40 et dans THF 50/50.
- d) - Temps de réaction à -70° : 15 mn puis à 20° : 30 mn.
- e) - Dix minutes avant la fin de la réaction, on ajoute de l'hexaméthylphosphoramide (25 %) et de l'iodure de méthyle pour alcoyler le composé 3-magnésié.
- f) - Temps de réaction 20 mn.

stérique, le carbanion, dont est issu 9, n'a pas subi un tel réarrangement. On constate rarement à 20° cette absence de transposition,³¹ d'autres cas³³ ayant été observés à -65°C.

Enfin en opérant dans les conditions classiques de l'utilisation des organomagnésiens, c'est à dire à la température de 20°C, un produit unique 10 est obtenu au sein des deux solvants. Il résulte vraisemblablement comme précédemment d'une addition thiophile initiale avec retournement, suivie d'un réarrangement sigmatropique. Nous constatons donc que l'abaissement de la température favorise l'attaque (thiophile) par le carbone C-1 au détriment du carbone C-3. L'argument stérique peut être invoqué: à basse température l'encombrement devient concurrent des facteurs orbitaux ou de charge.

Mécanisme. Le mécanisme proposé précédemment fait intervenir principalement une addition thiophile avec attaque par le carbone C-3 de la chaîne allylique. Le mécanisme d'addition des magnésiens allyliques avec les thiocétones^{25,26} et les dithioesters^{24,27} est donc différent de celui mis en jeu avec le thioxoester 4 quant au site attaqué du thiocarbonyle, mais analogue quant au site attaquant de l'organométallique.

Ceci est confirmé pour les dithioesters par une démonstration due à Masson, Saquet et Thuillier.^{24,27} Ils font réagir des dithioesters allyliques avec des magnésiens allyliques et montrent que le carbanion sulfuré, qui résulterait d'une addition thiophile, ne s'est pas formé: le produit de réaction est bien dû à une addition carbophile avec retournement.

Pour expliquer la différence de réactivité entre les magnésiens saturés et les magnésiens allyliques vis à vis des composés thiocarbonylés, les considérations récentes de Fukui *et al.*³⁴ et aussi de Beak *et al.*²³ apportent quelque lumière. La réaction des organomagnésiens saturés se ferait, selon un contrôle orbitalaire, dans le

sens thiophile.³⁴ Dans le cas des organomagnésiens insaturés, l'anion allylique est relativement stable. Aussi le réactif organométallique peut se dissocier et peut permettre la coordination du cation métallique avec l'atome de soufre, avant l'attaque du carbanion qui se ferait donc sur le carbone.^{23,34}

Si l'on retient cette hypothèse pour expliquer l'attaque nucléophile du soufre du thioxoester 4, il est raisonnable d'envisager une addition-1,4: le site coordonné par le métal serait l'atome d'oxygène et le site attaqué par le carbanion serait l'atome de soufre.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les séparations analytiques et préparatives par chromatographie gaz-liquide (CGL) ont été effectuées sur un appareil Varian Aerograph 1800 équipé d'une colonne de 6 m de long et 3/8" de diamètre remplie de Chromosorb WAW 45/60 imprégné de SE 30 à 25% (abrégée SE 30) ou d'une colonne de 5 m de long et 3/8" de diamètre remplie de Chromosorb WAW 45/60 imprégné de Carbowax 20 M à 25% (C 20 M). Le gaz éluant est l'hydrogène. La température du four varie de 110 à 200°C. Les spectres d'absorption dans l'IR ont été enregistrés sur spectromètre Perkin-Elmer 221 ou 225 pour les échantillons en solution dans le tétrachlorure de carbone ou mélangés avec du bromure de potassium, et sur spectromètre Perkin-Elmer 257 pour les échantillons liquides purs. Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés sur un appareil Varian A 60 D ou EM 360. Le solvant utilisé est le tétrachlorure de carbone, le TMS étant employé en référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, les couplages en hertz (s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet) et le nombre de protons correspondant à un signal est indiqué à la suite. Les spectres de RMN du carbone 13 ont été enregistrés sur un appareil Bruker WP 60. Le solvant utilisé est le chloroforme deutérié, le TMS étant employé en référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Les spectres sont tous enregistrés en irradiant à la fréquence des protons en bande large. Les spectres d'absorption dans l'UV-Vis ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Beckmann Acta M VI.

l'échantillon étudié étant dilué le cyclohexane ou l'acétonitrile. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectrographe Varian Mat CH 5, avec un bombardement électronique d'énergie 70 eV. Le moment dipolaire a été déterminé par la méthode de Guggenheim. Les mesures ont été effectuées en solution dans le benzène à 20°C. Les mesures de constantes diélectriques sont effectuées au moyen d'un diplo-mètre DMOI, et les mesures d'indices de réfraction par un réfractomètre de précision Bausch et Lomb. Les analyses des éléments C, H et S de tous les produits décrits, ont été effectuées au service de Microanalyse du CNRS de Caen, et ont fourni des résultats correspondant aux valeurs théoriques à $\pm 0.3\%$ au plus.

Sulfuration du diméthyl-3,3 oxo-2 butanoate d'éthyle 3. Dans un ballon tricol, on fait dégager de l'hydrogène sulfuré et de l'acide chlorhydrique pendant 1 h dans 60 cm³ d'éthanol maintenu à 0°C. Ensuite on ajoute 10 g (0.0625 mole) de diméthyl-3,3 oxo-2 butanoate d'éthyle 3, préparé selon la méthode décrite,³⁵ et on continue le dégagement d'hydrogène sulfuré et d'acide chlorhydrique pendant environ 6 h dans la solution maintenue à 20°C. La solution rouge-violette obtenue est jetée dans une ampoule à décanter contenant de l'eau glacée et de l'éther de pétrole. La phase organique est lavée, séchée et concentrée. Le produit brut est séparé par distillation rapide sous pression réduite. Un échantillon analytique de composé 4 peut-être obtenu par chromatographie gaz-liquide à 100°C (SE 30). Par chromatographie liquide-solide sur silice Merck 60 du résidu de distillation du composé 4 en éluant avec un mélange 20/80 d'éther de pétrole/éther on obtient successivement les composés 5 et 6.

Diméthyl-3,3 thio-2 butanoate d'éthyle 4: liquide rouge-violet; $E_b = 52-56^\circ\text{C}$; Rdt = 40 à 50% (CGL: 4 = 90%, 3 = 10%); RMN ¹H: 1.35 (t, J = 7.3, Me de Et), 1.36 (s, 9, t-Bu), 4.33 (q, J = 7.2, CH₂); RMN ¹³C: 14.21 (Me de Et), 29.27 (3 Me de t-Bu), 50.88 (C 3), 61.92 (CH₂), 168.53 (C=O), 254.50 (C=S); IR: (C Cl₄): 1727 cm⁻¹ (C=O); UV-Vis (cyclohexane): $\lambda = 539\text{ nm}$ ($\epsilon = 11$); (acétonitrile): $\lambda = 527\text{ nm}$ ($\epsilon = 11$); SM *m/e*: 174 (13%), 101 (17%), 97 (12%), 96 (14%), 85 (21%), 69 (12%), 67 (17%), 59 (15%), 57 (100%), 55 (10%), 44 (10%), 43 (10%), 41 (47%). **Bis (éthoxycarbonyl)-2,4 (di)tertiobutyl-2,4 dithiétane-1,3,5 F = 96-100° (pentane):** Rdt = 6%; RMN ¹H: 1.10 (s, 18,2 t-Bu), 1.37 (t, J = 7.6, 2 Me des Et), 4.30 (q, J = 7.4, 2 Me des Et), 4.30 (q, J = 7.4, 2 CH₂); RMN ¹³C: 14.21 (2 Me des Et), 25.80 (6 Me des t-Bu), 38.01 (2 C (Me)₂), 53.18 (C 2 et C 4), 62.29 (2 CH₂), 173.21 (2 C=O); IR (KBr): 1715 cm⁻¹ (C=O). SM: 348 (4%), 292 (100%), 275 (18%), 259 (43%), 235 (41%), 207 (19%), 143 (35%), 101 (53%), 57 (43%). **Di-tertobutyl-2,5 dithia-3,4 hexanedioate d'éthyle 6:** Rdt = 30%; deux diastéréoisomères A et B non séparés (RMN: A/B = 2/1); RMN ¹H: 1.08 (s, 9, t-Bu de A), 1.23 (s, 9, t-Bu de B), 1.30 (t, J = 7.6, 2 Me des Et), 3.33 (s, 1, SCH de A), 3.38 (s, 1, SCH de A), 4.18 (q, J = 7.2, CH₂ d'Et de A), 4.26 (q, J = 7, CH₂ de B); RMN ¹³C: 14.27 (4 Me des Et), 27.68 (12 Me des C (Me)₂), 34.79 (4C (Me)₂), 60.89 (4 CH₂ des Et), 67.21, 68.00 (4 SCH), 171.51, 171.75 (C=O); IR (film): 1730 cm⁻¹ (C=O). Ce composé 6 a aussi été obtenu par réaction du thioester 4 avec le borohydride de sodium dans l'éthanol: Rdt = 60%.

Réaction avec les organomagnésiens saturés

Mode opératoire. Sous atmosphère d'azote, on ajoute 0.005 mole de thioester 4 dissous dans l'éther sulfurique (distillé fraîchement sur LiAlH₄) ou dans le tétrahydrofurane (distillé sur sodium en présence de benzophénone) à 0.012 mole de solution de bromure d'alcoyl-magnésium, dans le même solvant, maintenue à 20°C. La décoloration de la thiocétone est très rapide. La réaction est poursuivie durant une heure. Le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium puis extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. Les liquides 7 sont isolés par CGL (SE 30) ou par distillation afin d'évaluer le rendement. **Diméthyl-3,3 méthylthio-2 butanoate d'éthyle 7a** RMN ¹H: 1.04 (s, 9, t-Bu), 1.29 (t, J = 7.3, Me de Et), 2.12 (s, 3, S Me), 2.96 (s, 1, CH), 4.19 (q, J = 7.2, CH₂ de Et); RMN ¹³C: 14.33, 16.45 (Me de Et et S Me), 27.68 (3 Me de t-Bu), 34.36 (C 3), 60.65, 61.50 (CH₂ de Et et C 2), 172.42 (C=O); IR (film): 1730 cm⁻¹ (C=O). **Diméthyl-3,3 éthylthio-2 butanoate d'éthyle 7b:** $E_b = 54$ à 62°C ; Rdt = 70%; RMN ¹H: 1.03 (s, 9,

t-Bu), 1.25 (t, J = 7.3, Me de S Et) 1.27 (t, J = 7.3, Me de OEt), 2.57 (q, J = 7.2, CH₂ de S Et) 2.98 (s, 1, CH), 4.16 (q, J = 7.2, CH₂ de OEt); RMN ¹³C: 14.33, 14.63 (Me de SEt et de OEt) 27.20 (CH₂ de SEt), 27.62 (3 Me de t-Bu), 34.12 (C 3), 59.13, 60.59 (C 2 et CH₂ de OEt), 172.97 (C=O); IR (film): 1725 cm⁻¹ (C=O). **Diméthyl-3,3 tertibutylthio-2 butanoate d'éthyle 7c:** $E_b = 50-60^\circ\text{C}$; Rdt = 50%; RMN ¹H: 1.04 (s, 9, t-Bu), 1.30 (t, J = 7.3, Me de OEt), 1.31 (s, 9, S t-Bu), 3.02 (s, 1, CH), 4.18 (q, J = 7.2, CH₂ de Et); RMN ¹³C: 14.21 (Me de Et), 27.63 (3 Me de t-Bu), 31.14 (3 Me de S t-Bu), 34.18 (C 3), 43.23 (—S—C—(Me)₃), 55.61, 60.47 (CH₂ de Et et C₂); IR (film) 1730 cm⁻¹ (C=O).

Réaction avec les organomagnésiens insaturés

Avec le bromure de vinyl-magnésium. Mode opératoire identique au précédent en utilisant le tétrahydrofurane comme solvant. **Diméthyl-3,3 vinylthio-2 butanoate d'éthyle 7d:** RMN ¹H: 1.08 (s, 9, t-Bu), 1.30 (t, J = 7.3, Me de OEt), 3.26 (s, 1, CH), 4.18 (q, J = 7.2, CH₂ de OEt), 5.1 à 5.4 (m, 2, CH₂ du S—CH=CH₂), 6.2 à 6.6 (m, 1, CH du S—CH=CH₂); RMN ¹³C: 14.33 (Me de OEt), 27.74 (3 Me de t-Bu), 34.48 (C 3), 59.86, 60.95 (C 2, CH₂ de OEt), 113.53 (CH₂ du S—CH=CH₂), 131.99 (CH du S—CH=CH₂) 171.87 (C=O); IR (film): 1740 cm⁻¹ (C=O).

Avec le bromure de benzyl-magnésium. Dans un ballon tricol, maintenu sous azote, on introduit 0.05 mole de magnésium, que l'on recouvre de THF anhydre. Après initiation, on ajoute dans la solution maintenue à 20°C, et bien agitée, une solution de 0.017 mole de bromure de benzyle dans 20 cm³ de THF anhydre, à raison d'une goutte toutes les dix secondes. Après la fin de l'addition, qui dure environ deux heures, on porte le mélange pendant 30 min à ébullition pour compléter la réaction. La solution magnésienne est transvasée rapidement sous azote dans un autre ballon en éliminant le magnésium en excès par décantation. Puis la réaction est conduite selon le mode opératoire précédent. **Benzylthio-2 diméthyl-3,3 butanoate d'éthyle 7e:** RMN ¹H: 0.98 (s, 9, t-Bu), 1.28 (t, J = 7.3, Me de OEt), 2.86 (s, 1, CH), 3.73 (s, 2, CH₂ du CH₂Ph), 4.15 (q, J = 7.2, CH₂ de OEt), 7.32 (s, 5, Ph); RMN ¹³C: 14.33 (Me du OEt), 27.62 (3 Me du t-Bu), 34.00 (C 3), 37.28 (CH₂ du S—CH₂—Ph), 58.10, 60.59 (C 2 et CH₂ de OEt), 128.25, 128.52, 129.25 (5 CH de Ph), 137.87 (1C de Ph), 172.66 (C=O); IR (CCl₄): 1730 cm⁻¹ (C=O).

Avec le bromure de butène-2 yl-1-magnésium. Le mode de préparation de la solution magnésienne, dans l'éther ou le THF, est identique à celui du bromure de benzyl-magnésium.

Mode opératoire à -70°C

A la solution magnésienne refroidie à -70°C, on ajoute 0.0034 mole de thioester 4 en solution dans l'éther ou le tétrahydrofurane anhydres. La décoloration est immédiate. On laisse réagir durant 15 min. Le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'éthanol et d'eau refroidi à -70°, puis extrait avec de l'éther de pétrole. Après le traitement classique, le produit est analysé et séparé par chromatographie gaz-liquide (C 20 M). Composition, après réaction dans l'éther: 8A = 50%, 8B = 30%, 9 = 20%; dans le THF: 8A = 48%, 8B = 48%, 9 = 4%. **Diméthyl-3,3 (méthyl-1 allylthio)-2 butanoate d'éthyle isomères 8A et 8B.** **Diastéréoisomère 8A:** RMN ¹H: 1.03 (s, 9, t-Bu), 1.28 (t, J = 7.3, Me de Et), 1.30 (d, J = 7.3, Me en 1 de l'allylthio), 2.87 (s, 1, CH en 2), 3.0 à 3.5 (m, 1, CH en 1 de l'allylthio), 4.15 (q, J = 7.2, CH₂ de Et), 4.8 à 5.8 (m, 3, H éthyléniques); IR (film): 1740 cm⁻¹ (C=O), 990 cm⁻¹ (=CH-), 915 cm⁻¹ (=CH₂). **Diastéréoisomère 8B:** RMN ¹H: 1.02 (s, 9, t-Bu), 1.26 (t, J = 7.3, Me de Et), 1.33 (d, J = 7.3, Me en 1 de l'allylthio), 2.92 (s, 1, CH en 2), 3.2 à 3.7 (m, 1, CH en 1 de l'allylthio), 4.10 (q, J = 7.2, CH₂ de Et), 4.8 à 5.9 (m, 3, H éthyléniques); IR (film): 1740 cm⁻¹ (C=O), 990 cm⁻¹ (=CH-), 915 cm⁻¹ (=CH₂). **(Butène-2 yl-1) thio-2 diméthyl-3,3 butanoate d'éthyle cis et trans 9:** RMN ¹H: 1.03 (s, 9, t-Bu), 1.28 (t, J = 7.3, Me de Et), 1.6 à 1.8 (m, Me du butène), 2.90 (s, 1, CH₂), 3.0 à 3.3 (m, 2, —CH₂ du butène), 4.12 (q, J = 7.2, CH₂ de Et), 5.3 à 5.6 (m, 2, 2 H éthyléniques); IR (film): 1740 cm⁻¹ (C=O), 965 cm⁻¹ (=CH- du trans), 750 cm⁻¹ (idem cis).

Mode opératoire à -70° puis 20°

La réaction est conduite comme précédemment à -70°. Après 15 min, le mélange réactionnel est plongé dans un bain d'eau à 20°. On agite durant 10 min, puis on ajoute un excès (4 équivalents) d'iodure de méthyle et ensuite de l'hexaméthyl-

phosphoramidate pour obtenir une concentration de 25% en volume dans le milieu réactionnel. Après 10 min le mélange est hydrolysé puis traité de façon habituelle. Composition, après réaction dans l'éther: 9 = 15%, 10 = 85%; dans le THF: 10 = 100%. *Tertiobutyl-2 méthylthio-2 hexène-4 oate d'éthyle trans* 10: RMN ^1H : 1.05 (s, 9, *t*-Bu), 1.30 (t, $J = 7.3$, Me de OEt), 1.6 à 1.8 (m, 3, Me en 6), 1.98 (s, 3, SMe), 2.5 à 2.8 (m, 2, CH_2 en 3), 4.15 (q, $J = 7.2$, CH_2 et Et), 5.3 à 5.6 (m, 2, CH en 4 et 5); RMN ^{13}C : 14.27, 14.69, 18.09 (Me de OEt, SMe, Me du butène), 27.44 (3 Me du *t*-Bu), 28.05 (CH_2 du butène), 39.22 (C (Me_2)), 60.95 (CH_2 de OEt), 64.9 (C 2), 127.55, 128.28 (2 C éthyléniques), 172.06 (C=O); IR (film): 1720 cm^{-1} (C=O), 960 cm^{-1} (=CH).

Mode opératoire à 20°

Après addition du thioester 4 à la solution magnésienne, on agite durant 10 min, puis on ajoute un excès (4 équivalents) d'iodure de méthyle et de l'hexaméthylphosphoramidate pour obtenir une concentration de 25% en volume dans le milieu réactionnel. On laisse agir 10 min, avant d'hydrolyser. On obtient uniquement le composé 10 (CGL 20 M). Une séparation par chromatographie liquide-solide en éluant avec un mélange éther de pétrole-éther sulfurique 99/1, a permis d'isoler le produit 10 avec un rendement de 65%.

Remerciements—Nous remercions M. le Professeur A. Thuillier pour ses pertinentes suggestions, ainsi que Mesdames Osmont et Mabilais et Messieurs Racine, Mergy et Payen pour les déterminations spectroscopiques qu'ils ont effectuées.

REFERENCES

- ¹H. Lumbroso et C. Andrieu, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3201 (1966); A. Julg, M. Bonnet et Y. Ozias, *Theoret. Chim. Acta (Berlin)* 17, 49 (1970); N. C. Baird et J. R. Swenson, *J. Phys. Chem.* 77, 277 (1973); O. Eisenstein, J. M. Lefour et C. Minot, *Tetrahedron Letters* 1681 (1976).
- ²J. Masson, P. Metzner et J. Vialle, *Tetrahedron* 33, 3089 (1977).
- ³Par exemple: ^aD. Seebach et M. Kolb, *Chem. and Ind.* 687 (1974); ^bD. A. Evans et G. C. Andrews, *Acc. Chem. Res.* 7, 147 (1974); O. W. Lever, Jr., *Tetrahedron* 32, 1943 (1976); B. T. Groebel et D. Seebach, *Synthesis* 357 (1977).
- ⁴J.-L. Burgot, J. Masson, P. Metzner et J. Vialle, *Tetrahedron Letters* 4297 (1976); J.-L. Burgot, J. Masson et J. Vialle, *Tetrahedron Letters* 4775 (1976).
- ⁵P. Metzner, J. Vialle et A. Vibet, *Tetrahedron Letters* 4295 (1976).
- ⁶Par exemple: C. Granacher, *Helv. Chim. Acta* 5, 610 (1922); D. Libermann, J. Himbert et L. Hengl, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1120 (1948); V. I. Maimind et A. Ya. Berlin, *J. Gen. Chem. (USSR)* 20, 1687 (1950); E. Campaigne et R. E. Cline, *J. Org. Chem.* 21, 32 (1956); T. Ito, T. Ishii et M. Nishio, *Agr. Biol. Chem.* 29, 728 (1965).
- ⁷T. Hayashi et H. Midorikawa, *Tetrahedron Letters* 2461 (1973).
- ⁸D. C. Dittmer, G. E. Kuhlmann et G. C. Levy, *J. Org. Chem.* 35, 3676 (1970); B. Saville et M. Steer, *J.C.S. Chem. Comm.* 616 (1972).
- ⁹K. Thimm et J. Voss, *Tetrahedron Letters* 537 (1975).
- ¹⁰D. Paquer, *Internat. J. Sulphur Chem. B* 7, 269 (1972).
- ¹¹P. V. Demarco, D. Doddrell et E. Wenkert, *Chem. Comm.* 1418 (1969).
- ¹²C. G. Andrieu, D. Debruyne et D. Paquer, *Org. Magn. Resonance*, sous presse.
- ¹³P. Metzner et J. Vialle, *Bull. Soc. Chim.* 3138 (1972).
- ¹⁴D. Paquer, *Internat. J. Sulphur Chem.* 8, 173 (1973).
- ¹⁵H.-O. Kalinowski et H. Kessler, *Angew. Chem. Internat. Edn* 13, 90 (1974).
- ¹⁶J. B. Stothers et P. C. Lautherbur, *Can. J. Chem.* 42, 1563 (1964).
- ¹⁷G. Oehme et A. Schellenberger, *Chem. Ber.* 101, 1499 (1968).
- ¹⁸C. G. Andrieu, P. Metzner, D. Debruyne, D. M. Bertin et H. Lumbroso, *J. Mol. Struct.* 39, 263 (1977).
- ¹⁹D. Paquer et J. Vialle, *C.R. Acad. Sci. Paris, Série C* 275, 589 (1972).
- ²⁰M. Dagonneau, *Ibid.* 276, 1683 (1973).
- ²¹M. Dagonneau, *J. Organomet. Chem.* 80, 1 (1974).
- ²²M. Dagonneau et J. Vialle, *Tetrahedron* 30, 3119 (1974).
- ²³P. Beak, J. Yamamoto et C. J. Upton, *J. Org. Chem.* 40, 3052 (1975).
- ²⁴S. Masson, M. Saquet et A. Thuillier, *Tetrahedron* 33, 2949 (1977).
- ²⁵M. Dagonneau et J. Vialle, *Ibid.* 30, 415 (1974).
- ²⁶V. Rautenstrauch, *Helv. Chim. Acta* 57, 496 (1974).
- ²⁷S. Masson, M. Saquet et A. Thuillier, *Tetrahedron Letters* 4179 (1976).
- ²⁸R. A. Benkeser, *Synthesis* 347 (1971).
- ²⁹H. Felkin, C. Frajerma et G. Roussi, *Ann. Chim.* 6, 17 (1971).
- ³⁰J. F. Biellmann et J. B. Ducep, *Tetrahedron Letters* 33 (1971); V. Rautenstrauch, *Helv. Chim. Acta* 54, 739 (1971); S. Julia, V. Ratovelomanana et C. Huynh, *C.R. Acad. Sci. Paris, Série C* 278, 371 (1974); L. Leger, M. Saquet, A. Thuillier et S. Julia, *J. Organomet. Chem.* 96, 313 (1975); J. E. Baldwin et N. R. Tzodikov, *J. Org. Chem.* 42, 1878 (1977).
- ³¹B. B. Snider, N. J. Hrib et L. Fuzesi, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 7115 (1976).
- ³²H. Normant, *Angew. Chem.* 6, 1046 (1967).
- ³³C. Huynh, V. Ratovelomanana et S. Julia, *C.R. Acad. Sci. Paris, Série C* 280, 1231 (1975); V. Ratovelomanana, C. Huynh et S. Julia, *Ibid.* 280, 1327 (1975).
- ³⁴S. Inagaki, H. Fujimoto et K. Fukui, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 4054 (1976).
- ³⁵A. Richard, *Annales Chim. Phys.* 21, 360 (1910).
- ³⁶Note ajoutée à la correction des épreuves. La préparation d'une série d' α -thioacetamides 2 ($R = \text{NR}'\text{R}''$) a été décrite très récemment: K. Thimm, W. Schmöser et J. Voss, *J. Chem. Res. (S)* 244 (1977); *J. Chem. Res. (M)* 2837 (1977).