HAL
open science

Nouveaux accès aux ions sulfinates et sulfénates

Caroline Caupène

To cite this version:

Caroline Caupène. Nouveaux accès aux ions sulfinates et sulfénates. Autre. Université de Caen, 2005. Français. NNT : . tel-00195177

HAL Id: tel-00195177

https://theses.hal.science/tel-00195177v1

Submitted on 10 Dec 2007

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Présentée par

Caroline CAUPÈNE

Nouveaux accès aux ions sulfénates et sulfinates

Soutenue le 1er décembre 2005 en vue d'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE CAEN

UFR de SCIENCES

Spécialité : chimie organique, minérale et industrielle

(Arrêté du 25 avril 2002)

MEMBRES DU JURY

M. Stéphane Perrio, Maître de Conférences à l'Université de Caen (Directeur de Thèse)

M. Jean-Luc Décout, Professeur à l'Université de Grenoble (rapporteur)

M. Fabrice Chemla, Professeur à l'Université de Paris VI (rapporteur)

M. Emmanuel Magnier, Chargé de Recherche au CNRS, Université de Versailles-St Quentin

M. Patrick Metzner, Directeur de Recherche au CNRS, ENSICaen-Université de Caen

Remerciements

Je remercie Patrick Metzner pour m'avoir accueillie au sein du LCMT et de son équipe et pour tous les conseils qu'il m'a prodigué durant ces trois années de thèses.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Stéphane Perrio pour m'avoir donné la chance de faire cette thèse mais aussi pour sa très grande disponibilité, son efficacité et ses idées.

Je remercie Monsieur Jean-Luc Décout (professeur à l'Université de Grenoble) et Monsieur Fabrice Chemla (professeur à l'Université de Paris VI) d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie également Emmanuel Magnier, chargé de recherche au CNRS à l'Université de Versailles-St Quentin pour sa participation à ce jury de thèse. Je n'oublie pas non plus les 2 grammes de sulfoxyde fluoré…

Je remercie Vincent Levacher, chargé de recherche au CNRS à l'IRCOF de Rouen, de son accueil dans son laboratoire pour les expériences de suivi infra-rouge. Je remercie également très sincèrement Julia et Céline pour tous leurs conseils et leur aide, sans elles cette semaine n'aurait pas été aussi fructueuse.

Je remercie bien sûr tous les membres de mon équipe, Vincent Reboul, Jean-François Brière, Katarina Kadlecikovà, Jamjanam Srivardhana Rao, Marion Davoust, Guillaume Grach et Florian Foucoin : soyez rassurés, l'ère de la restriction des gâteaux est finie !

Ce travail n'aurait pas pu être effectué sans l'aide de l'ensemble du personnel du LCMT. Je tiens particulièrement à remercier Margareth Lemarié (électrophorèse capillaire et micro-analyse) pour son optimisme à toutes épreuves, Karine Jarsalé (masse et masse exacte) pour sa gentillesse, le service RMN : Yves Dat, Aurélie Garillon et bien sûr Rémi Legay pour toute son énergie et aussi parce qu'il rit à mes blagues.

J'ai une pensée particulière pour tous les stagiaires avec qui j'ai travaillé et qui ont largement contribué à la bonne humeur de mon petit labo : Florian Gourmel, Charlène Sagnes et Nicolas Cabrol ainsi que les élèves ingénieurs : Marie et Céline, Fabienne, Kristell et Tiphaine.

Je remercie tous les anciens thésards du labo qui m'ont transmis un peu de leur savoir : Virginie Blot, Cédric Boudou, Géraldine Maheut, Stéphanie Pican, Arnaud Julien et Nathalie Sibold. Je pense également à mes « collègues du mois d'août » Mathieu Hamel et Dorothée Duvelleroy…

Je tiens à remercier Stéphanie Minière pour nos soirées cocktails au café latin, nos séances à Moving, nos discussions et nos fou-rires avec les gens du moyen-âge !

Je pense aussi bien sûr à Lise Delain-Bioton (quand est-ce qu'on refait le monde ?) Laëtitia Jean-Baptiste (terminator de la raquette) et Nicolas Lejeune (nul au foot) : vous m'avez « adoptée » dès mon arrivée à Caen et c'est grâce à vous que j'ai pu m'intégrer au labo si vite.

Il y a aussi la relève : Benoît, Delphine, Hélène…

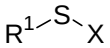
Enfin, je tiens tout particulièrement à remercier mes parents, Liliane et Alain, qui m'ont toujours poussée à aller de l'avant et qui savent toujours me remonter le moral ! J'ai aussi une pensée pour mes grand-parents et leur humour toujours aussi décapant ! Merci aussi à mon grand frère, David. Enfin, je tiens à remercier Ludo qui rend ma vie toujours plus belle…

Abréviations utilisées

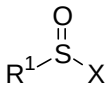
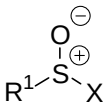
°C	degré(s) Celcius
Ar	aromatique
Bn	benzyle
CCl_4	tétrachlorométhane
CH_2Cl_2	dichlorométhane
IC	ionisation chimique
IE	impact électronique
DMF	*N*,*N*-diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
ee	excès énantiomérique
éq.	équivalent(s)
ESI	ionisation par électrospray
Et_2O	éther diéthylique
g	gramme(s)
Hz	hertz
IR	infrarouge
KHMDS	hexaméthyldisilyamidure de potassium
LDA	diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	hexaméthyldisilyamidure de lithium
M	$mole.L^{-1}$
MCPBA	acide *m*-chloroperbenzoïque
mg	milligramme(s)
min	minute(s)
mL	millilitre(s)
mmHg	millimètre(s) de mercure
NaHMDS	hexaméthyldisilyamidure de sodium
mp	point de fusion
ppm	partie par milion
rd	rapport diastéréoisomérique
RMN	résonance magnétique nucléaire
Rf	rapport frontal
RX	rayon X
s	seconde(s)
st	streching
sy	symétrique
ta	température ambiante
TBAF	fluorure de tétra-*n*-butylammonium
THF	tétrahydrofurane
UV	ultra violet

Principales fonctions chimiques soufrées

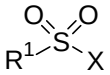
Composés avec un atome de soufre divalent

	X	Nom
	H	Thiol (sel : anion thiolate)
	R^2	Sulfure
	OH	Acide sulfénique (sel : anion sulfénate)
	OR^2	Ester sulfénique
	SR^2	Disulfure

Composés avec un atome de soufre tricoordiné

	X	Nom
	Alkyle, Aryle	Sulfoxyde
	OH	Acide sulfinique (sel : anion sulfinate)
= 	OR^2	Ester sulfinique
	SR^2	Thiosulfinate

Composés avec un atome de soufre tétracoordiné

	X	Nom
	Alkyle, Aryle	Sulfone
	OH	Acide sulfonique (sel : anion sulfonate)
	OR^2	Ester sulfonique
	SR^2	Thiosulfonate

Sommaire

REMERCIEMENTS 2

ABRÉVIATIONS UTILISÉES 5

PRINCIPALES FONCTIONS CHIMIQUES SOUFRÉES 6

SOMMAIRE 7

INTRODUCTION 13

CHAPITRE 1 : LES ANIONS SULFÉNATES - LITTÉRATURE 17

INTRODUCTION 17
I GÉNÉRALITÉS 18
II RÉACTIVITÉ 19
III FORMATION DES SULFÉNATES 22
III-1) A PARTIR DE DÉRIVÉS DE FORMULE GÉNÉRALE RSX 22
III-1.1) Les acides sulféniques 22
III-1.2) Les esters sulféniques 23
III-1.3) Les thiosulfinates 25
III-1.4) Les disulfures 26
III-2) A PARTIR DE SULFINES 27
III-3) A PARTIR DE SULFOXYDES CYCLIQUES 28
III-3.1) Les épisulfoxydes 28
III-3.2) Les oxydes de thiétanes 30
III-3.3) Les oxydes d'oxathiolanes 31
III-3.4) Conclusion 31
III-4) A PARTIR DE SULFOXYDES ACYCLIQUES 31
III-4.1) Le DMSO 31
III-4.2) Les sulfoxydes hétéroaromatiques 33

III-4.3) Les esters acryliques β-sulfinylés 33
III-4.4) Les sulfoxydes acétyléniques 34
III-4.5) Conclusion 36
III-5) A PARTIR D'ANIONS THIOLATES 36
III-5.1) Oxydation de thiolates aromatiques 37
III-5.2) Oxydation de thiolates vinyliques 38
III-5.3) Oxydation de thiolates acétyléniques 38
III-5.4) Oxydation de thiolates aliphatiques 39
III-5.5) Conclusion 40
CONCLUSION 40

CHAPITRE 2 : LES ANIONS SULFINATES - LITTÉRATURE 42

INTRODUCTION 42
I GÉNÉRALITÉS 43
II FORMATION DES ANIONS SULFINATES 45
II-1) A PARTIR DU DIOXYDE DE SOUFRE 46
II-1.1) Sur des dérivés organométalliques 46
II-1.2) Sur des composés insaturés 46
II-2) A PARTIR D'HALOGÉNURES DE SULFONYLES 47
II-3) A PARTIR D'ACIDES SULFINIQUES OU SULFONIQUES 48
II-4) A PARTIR DE SULFONES 49
II-4.1) Réduction 49
II-4.2) Attaque sur le carbone de la liaison C–S 49
II-4.3) Elimination 51
II-5) PAR OXYDATION D'IONS THIOLATES 54

CHAPITRE 3 : OXYDATION D'ALKANETHIOLATES EN SULFINATES - APPLICATION À LA SYNTHÈSE DE SULFONES 55

I ETAT DES LIEUX AU LABORATOIRE 55
II SYNTHÈSE DE L'OXYDANT 57
II-1) PREMIÈRE SYNTHÈSE DÉVELOPPÉE AU LABORATOIRE 57
II-1.1) L'imine **2** 57

II-1.2) L'oxaziridine **1a** 58
II-2) OPTIMISATION DE LA RÉACTION 58
II-2.1) Synthèse de l'imine en une étape : activation au $Ti(OEt)_4$ 58
II-2.2) Synthèse de l'imine en plusieurs étapes : méthode de Hudson 60
II-2.3) Synthèse de l'oxaziridine **1a** avec le complexe de Camps 62
II-3) CONCLUSION 63
III SYNTHÈSE DE SULFINATES ALIPHATIQUES 64
IV ALKYLATION DE SULFINATES LITHIÉS EN SULFONES 65
IV-1) RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES 65
IV-2) APPLICATION DES CONDITIONS OPTIMISÉES EN SÉRIE AROMATIQUE 66
IV-3) OPTIMISATION DE LA RÉACTION – INFLUENCE DU SOLVANT 67
IV-3.1) Dans l'acétonitrile 67
IV-3.2) Dans le DMF 68
IV-3.3) Dans le DMSO 70
IV-3.4) Etude par électrophorèse capillaire 72
IV-4) CONCLUSION 73

CHAPITRE 4 : PRÉPARATION D'IONS SULFÉNATES À PARTIR DE DÉRIVÉS SULFINYLÉS 75

I PRÉSENTATION 75
II PRÉPARATION DES ESTERS β-SULFINYLÉS 78
II-1) LES SULFURES **9** 78
II-1.1) Addition de Michael 78
II-1.2) Substitution nucléophile sur un dérivé halogéné 80
II-2) LES SULFOXYDES **8** 81
III ETUDE DES PARAMÈTRES DE LA RÉACTION 83
III-1) INFLUENCE DE LA BASE ET DU SOLVANT – OPTIMISATION DE LA RÉACTION 83
III-2) SÉLECTIVITÉ DE L'ALKYLATION 85
III-2.1) Influence du contre-ion 85
III-2.2) Influence de la température avec un sulfénate de potassium 86
III-3) A QUEL MOMENT DOIT-ON AJOUTER L'ÉLECTROPHILE ? 87
III-4) CONCLUSION 88
IV APPLICATION À LA FORMATION DE SULFÉNATES ALIPHATIQUES ET AROMATIQUES 88

IV-1) A PARTIR D'ESTERS β-SULFINYLÉS **8** 88
IV-2) A PARTIR D'UN PRÉCURSEUR FLUORÉ 91
IV-2.1) Préparation du précurseur 91
IV-2.2) Application de la méthodologie 92
V MODIFICATION DU GROUPEMENT ÉLECTROATTRACTEUR 93
V-1) SYNTHÈSE DES PRÉCURSEURS 94
V-1.1) Les sulfures **13** 94
V-1.2) Les sulfoxydes **12** 97
V-2) APPLICATION À LA FORMATION DE SULFÉNATES 98
V-3) ETUDE IR IN SITU 99
V-3.1) Présentation de l'étude 99
V-3.2) A partir d'un nitrile β-sulfinylé 101
V-3.3) A partir d'un ester β-sulfinylé 103
V-3.4) Conclusion sur l'étude infra-rouge 105
VI EQUIVALENTS DE L'ION SO^{2-} 105
VI-1) INTRODUCTION 105
VI-2) PRÉPARATION DES PRÉCURSEURS. 106
VI-3) VOIE A : RÉACTION 'EN UN POT' 107
VI-4) VOIE B : RÉACTION SÉQUENTIELLE 108
VII CONCLUSION ET PERSPECTIVES 109

CHAPITRE 5 : PRÉPARATION D'IONS SULFÉNATES À PARTIR DE SULFOXYDES SILYLÉS 111

I INTRODUCTION 111
I-1) GÉNÉRALITÉS 111
I-2) RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES 111
I-3) PRÉSENTATION DU CONCEPT 113
II PRÉPARATION DES PRÉCURSEURS 116
II-1) LES SULFURES **15** 116
II-2) LES SULFOXYDES **14** 118
III APPLICATION À LA SYNTHÈSE DE SULFÉNATES 118
III-1) EN SÉRIE AROMATIQUE 118
III-2) EN SÉRIE ALIPHATIQUE 120

IV CONCLUSION ET PERSPECTIVES **122**

CONCLUSION GÉNÉRALE **125**

EXPERIMENTAL SECTION **128**

MATERIAL AND GENERAL PROCEDURES **128**
SYNTHESIS OF OXAZIRIDINE 1A. **131**
ALKANETHIOLATE OXIDATION – FORMATION OF SULFONES **135**
OXIDATION OF LITHIUM ALKANETHIOLATES INTO SULFINATE SALTS. 135
ALKYLATION OF ALIPHATIC SULFINATE SALTS INTO SULFONES. 136
SULFENATE ANION FORMATION FROM β-SULFINYL DERIVATIVES **140**
SYNTHESIS OF β-SULFANYLESTERS **9** AND **13**. 140
Michael addition on ethyl acrylate 140
1,4–addition on other Michael acceptors 145
SN_2 reaction of 2-mercaptopropionic acid ethyl ester with brominated electrophiles. 149
Synthesis of acetic acid 2-nitroethyl ester 150
Michael addition of thiols on nitroethylene 151
SYNTHESIS OF β-SULFINYLESTERS **8** AND **12**. 152
Oxidation of β-sulfanylesters into β–sulfinylesters with $NaIO_4$. 152
Oxidation of β-sulfanylesters into β–sulfinylesters with MCPBA 159
PREPARATION OF SULFOXIDES WITH T-BUOK AS BASE 162
BASE AND SOLVENT EFFECTS ON SULFENATE FORMATION 169
IMPACT OF THE TEMPERATURE ON THE SELECTIVITY OF THE ALKYLATION 170
IMPACT OF THE COUNTER ANION ON THE SELECTIVITY OF THE ALKYLATION 171
IR IN SITU STUDY: VISUALISATION OF A SULFENATE ANION 172
SULFUR MONOXIDE DIANION EQUIVALENTS 172
Synthesis of the bis ester derivative **13k** 172
Typical procedure for the formation of sulfoxides starting from the bis ester derivative **12k** 173
SULFENATE ANION FORMATION FROM SILYLATED DERIVATIVES **175**
SYNTHESIS OF SILYLATED SULFIDES **15** 175
OXIDATION OF SILYLATED SULFIDES INTO SULFOXIDES 177
SULFENATE FORMATION STARTING FROM AROMATIC SYLILATED COMPOUNDS. 179

ANNEXE 1 : LISTE DES COMMUNICATIONS 181

ANNEXE 2 : PRÉSENTATION DE L'ÉLECTROPHORÈSE CAPILLAIRE 183

ANNEXE 3 : PUBLICATION 187

Introduction

Les travaux présentés ont été effectués au Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-Organique (LCMT, UMR CNRS 6507, ENSICaen – Université de Caen). Ils ont été réalisés dans le groupe de Patrick Metzner (DR CNRS), sous la direction de Stéphane Perrio (Maître de Conférences, HDR). Les sujets de recherche de cette équipe sont orientés vers la thiochimie et c'est dans cette thématique que s'inscrivent mes travaux dont l'intitulé est « nouveaux accès aux ions sulfénates et sulfinates » (Figure 1).

Figure 1

Ces ions sont des nucléophiles soufrés de formules générales respectives RSO^- et RSO_2^-. Au cours de recherches antérieures (thèses de Franck Sandrinelli et Cédric Boudou), le laboratoire a développé une méthodologie efficace et inédite pour accéder à ces espèces. Elle est basée sur l'oxydation des thiolates correspondants. En série aromatique (R = aryle), la *N*-sulfonyloxaziridine dérivée de la pinacolone s'est révélée être le réactif oxydant de choix. Selon le nombre d'équivalents utilisés, elle permet d'accéder sélectivement aux ions sulfénates (mono oxydation) ou sulfinates (double oxydation). En série aliphatique (R = alkyle), il est nécessaire d'utiliser la *N*-*t*-butyloxaziridine dérivée du benzaldéhyde pour accéder aux sulfénates. Aucune étude systématique pour l'accès aux ions alkanesulfinates n'a été effectuée jusqu'à présent (Schéma 1).

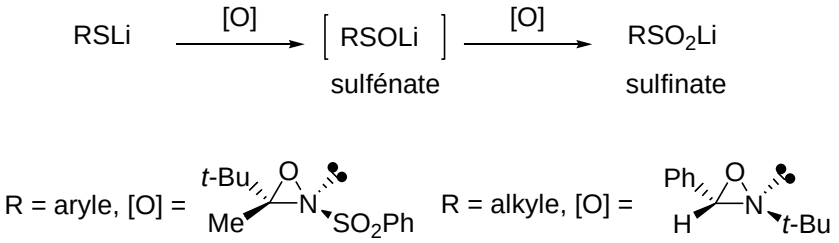


Schéma 1

L'objectif de ma thèse était de réaliser des travaux dans deux directions principales :

- Etudier l'accès aux sulfinates aliphatiques par oxydation des thiolates.

- Développer de nouveaux accès aux ions sulfénates. En effet, la méthodologie d'oxydation, bien que performante, présente des limites en terme de flexibilité des conditions opératoires.

Le plan de ce rapport est le suivant ; dans les deux premières parties, je replacerai ce travail dans son contexte bibliographique et détaillerai les méthodologies connues pour préparer des ions sulfénates et sulfinates. Bien qu'ayant travaillé sur ces deux espèces, je me suis plus particulièrement intéressée aux sulfénates ; ainsi le chapitre 2, consacré aux sulfinates, sera plus concis. Dans une troisième partie j'aborderai la formation de sulfinates aliphatiques par oxydation des thiolates, puis leur conversion en sulfones par alkylation avec des halogénures d'alkyle (Schéma 2).

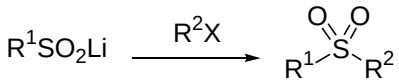


Schéma 2

Dans une quatrième partie, je présenterai un nouvel accès aux ions sulfénates à partir de sulfoxydes possédant un proton acide en position β. La méthodologie est basée sur une réaction de rétro-Michael initiée par une base (Schéma 3). Nous montrerons la flexibilité de la méthode, ainsi que ses limites. Un suivi par infra-rouge *in situ* de la de la réaction sera également exposé. Pour finir, nous décrirons une application de cette méthodologie à la préparation du dianion du monoxyde de soufre.

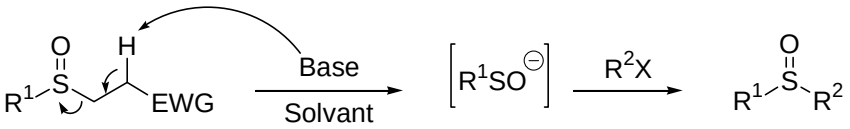


Schéma 3

Je présenterai dans une cinquième partie une méthode alternative pour former des ions sulfénates à partir de sulfoxydes silylés. La libération des sulfénates est alors obtenue par l'action d'un fluorure. (Schéma 4).

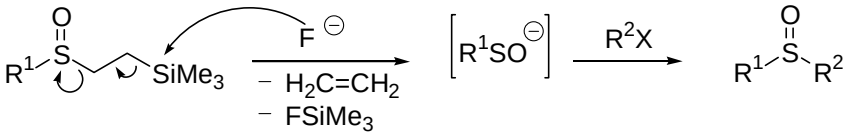


Schéma 4

Les sulfénates étant des espèces instables, ils seront systématiquement convertis en sulfoxydes par alkylation avec des halogénures d'alkyle.

Enfin, je terminerai par une conclusion et exposerai les perspectives engendrées par ce travail.

Cette thèse a fait l'objet d'une publication au « *Journal of Organic Chemistry* » dont un exemplaire figure à la fin du manuscrit (annexe **3**). Ces résultats ont également été présentés lors de 10 communications orales et posters au cours de manifestations nationales ou internationales (annexe **1**).

Chapitre 1 : Les anions sulfénates - Littérature

Introduction

Les anions sulfénates sont des nucléophiles soufrés de formule générale RSO^-. Ils correspondent à la base conjuguée des acides sulféniques (RSOH). Bien qu'isolés pour la première fois en 1912 par Fries[1], ils sont bien moins présents dans la littérature que leurs analogues de degré d'oxydation inférieur, les thiolates (RS^-), ou supérieur, les sulfinates (RSO_2^-). Ceci peut s'expliquer par leur faible stabilité relative en solution, mais surtout par le manque de méthodes générales et efficaces pour les préparer. En effet, jusqu'à la fin des années 90, aucune méthode performante d'accès n'était décrite. Très récemment, le travail de quelques équipes a fourni de réelles avancées dans la génération et l'utilisation de ces espèces en synthèse organique. Il faut noter que l'année dernière, Schwan a publié une revue qui leur est spécifiquement dédiée.[2]

Par ailleurs, il a été montré récemment que les ions sulfénates sont parfois engagés dans des processus biologiques, plutôt que les acides sulféniques correspondants. Un exemple est représenté ci-dessous avec la leinamycine, une molécule à activité anticancéreuse[3] (Schéma 5). Le mécanisme d'action élucidé par les auteurs est le suivant : activation par un thiolate pour libérer un ion sulfénate **I**, évolution vers un ion sulfonium **III** puis alkylation de l'ADN.

[1] Fries, K. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 2965-2973.
[2] O'Donnel, J. S.; Schwan, A. L. *J. Sulfur Chem.* **2004**, *25*, 183-211.
[3] a) Breydo, L.; Gates, K. S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9054-9060. b) Chatterji, T.; Kizil, M.; Keerthi, K.; Chowdhury, G.; Pospisil, T.; Gates, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4996-4997.

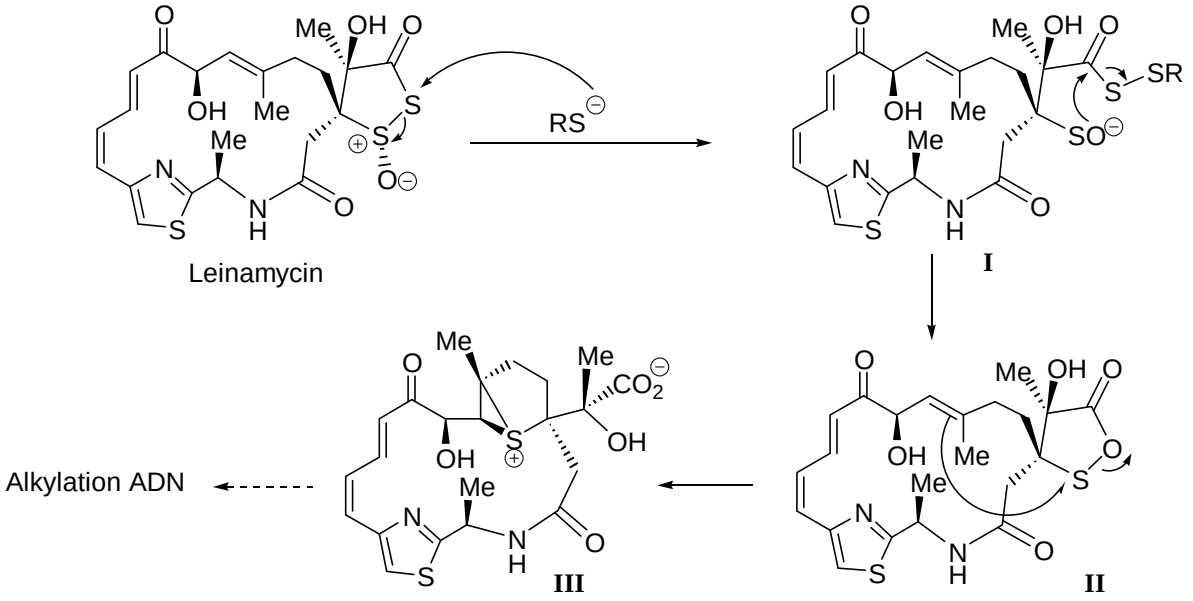


Schéma 5

I Généralités

Les ions sulfénates sont des espèces instables. Très peu ont été isolés jusqu'à présent et tous ont une structure particulière : dérivés de la pyridine, de l'anthraquinone ou d'une molécule très encombrée (Figure 2). Les méthodes utilisées pour les préparer sont l'*ipso*-substitution d'un sulfoxyde pour la structure hétérocyclique, la déprotonation de l'acide sulfénique correspondant ou l'hydrolyse de l'ester sulfénique méthylé analogue pour les autres exemples. Des informations supplémentaires seront fournies dans le § III de ce chapitre.

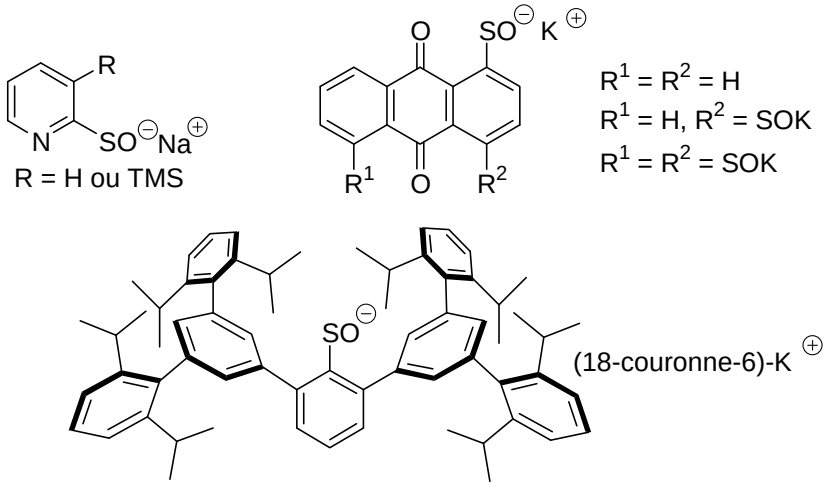


Figure 2

L'examen de la littérature permet de dégager les précautions à prendre pour la manipulation des sulfénates. La dismutation en thiolate (RS^-) et sulfinate (RSO_2^-) à haute température[4] (éq. 1, Schéma 6) ainsi que la suroxydation aisée en anion sulfinate (RSO_2^-) à l'air libre (éq. 2, Schéma 6) sont connues. En milieu protique, la conversion en acide sulfénique correspondant (RSOH) est observée. Celui-ci est instable et conduit au thiosulfinate[5,6] [RSS(O)R] par dimérisation et libération d'eau (éq. 3, Schéma 6). Pour éviter ces trois réactions, il est préférable de travailler sous atmosphère inerte, à basse température et dans un milieu aprotique.

$$RSO^{\ominus}\ M^{\oplus} \xrightarrow{O_2,\ air} RSO_2^{\ominus}\ M^{\oplus} \qquad \textbf{(1)}$$

$$2\ RSO^{\ominus}\ M^{\oplus} \longrightarrow RS^{\ominus}\ M^{\oplus} + RSO_2^{\ominus}\ M^{\oplus} \qquad \textbf{(2)}$$

$$2\ RSOH \longrightarrow RSS(O)R + H_2O \qquad \textbf{(3)}$$

Schéma 6

Afin de mettre en évidence leur formation intermédiaire, les sulfénates sont généralement piégés pour former des molécules plus stables et faciles de caractérisation. Cette réactivité est présentée dans le paragraphe suivant.

II Réactivité

Ces anions possèdent *a priori* un fort potentiel synthétique. Ils sont des réactifs ambidents, c'est-à-dire que la charge négative est délocalisée entre les atomes de soufre et d'oxygène (Schéma 7).

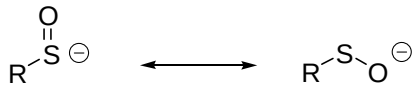


Schéma 7

En présence d'un électrophile, ils peuvent réagir par le centre oxygéné pour conduire à un ester sulfénique, ou par l'atome de soufre pour former un sulfoxyde (Schéma 8).

[4] Vinkler, E.; Klivényi, F. *Int. J. Sulfur Chem.* **1973**, *8*, 111-117.
[5] Drabowicz, J.; Kielbasinski, P.; Mikolajczyk, M. *The Chemistry of Sulfenic acids, Esters and their Derivatives*, Patai, S. Ed., John Wiley & Sons, **1990**, 351-429.
[6] Davis, F. A.; Jenkins, L. A.; Billmers, R. L. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1033-1040.

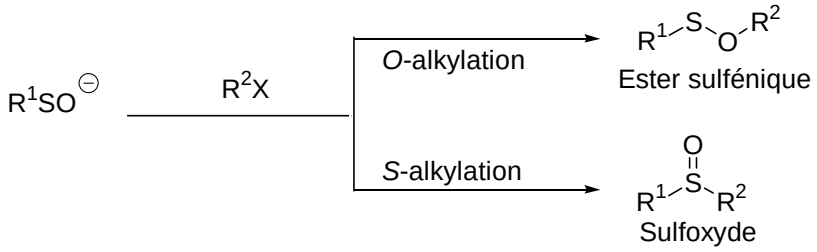


Schéma 8

La sélectivité dépend de la nature de l'électrophile et peut être rationalisée avec la théorie de Pearson (théorie HSAB).[7,8] En présence d'un électrophile dur (Me_2SO_4 ou TMSCl), seul l'ester sulfénique est formé. En revanche, avec des électrophiles mous, comme les halogénures d'alkyle, les sulfoxydes sont obtenus de façon majoritaire. Une réactivité sur l'atome de soufre a également été observée récemment lors de l'addition de sulfénates de zinc sur des alcynes activés. La formation de sulfoxydes par réaction avec ces électrophiles classiques est particulièrement attractive. En effet, cette fonction soufrée est présente dans de nombreuses molécules à intérêt biologique. On peut notamment citer l'Oméprazole (Figure 3), un anti-ulcéreux développé par Astra Zeneca. En 2003, il était le septième médicament le plus vendu dans le monde, générant un chiffre d'affaire de 3,8 milliards de dollars. En 2000, il était le premier avec 6,2 milliards de dollars.[9]

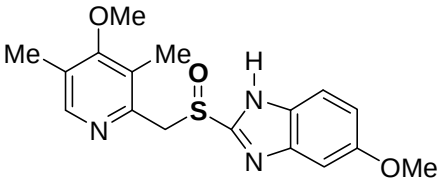


Figure 3

La réactivité des anions sulfénates peut également être exploitée en synthèse asymétrique. En effet, les sulfoxydes sont chiraux lorsque les deux substituants carbonés sont différents.[10] Pour obtenir un stéréoisomère majoritaire, il faut alors créer la liaison C–S de manière asymétrique. Quelques rares exemples sont décrits dans la littérature. D'excellents contrôles de la stéréochimie ont été observés dans des versions diastéréosélectives. Des résultats plus modestes sont obtenus en version énantiosélective.

---

[7] Kobayashi, M.; Toriyabe, K. *Sulfur Lett.* **1985**, *3*, 117-122.
[8] a) Hogg, D. R.; Robertson, A. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *43*, 3783-3784. b) Hogg, D. R.; Robertson, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1979**, 1125-1128.
[9] Legros, J.; Dehli, J. R.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *347*, 19-31.
[10] Fernandez, I.; Khiar, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651-3705.

Pour une alkylation diastéréosélective, le sulfénate précurseur possède déjà un centre stéréogène. Quatre groupes se sont intéressés à cette problématique et les structures concernées sont représentées ci-dessous. Les rapports diastéréoisomériques obtenus après alkylation sont bons à excellents (jusqu'à 98/2).[11] (Figure 4)

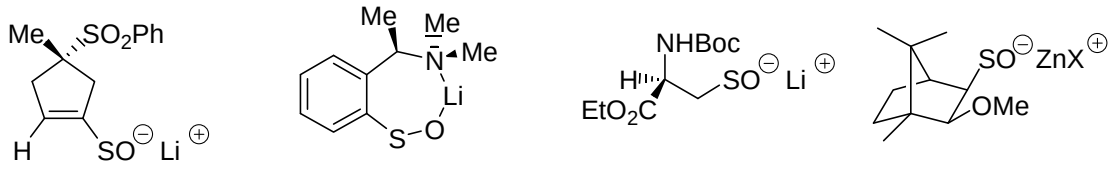


Figure 4

Un seul exemple d'alkylation énantiosélective est publié à ce jour.[12] Le sulfénate de potassium dérivé de l'anthraquinone est alkylé par un sel de sulfonium énantiopur pour former un sulfoxyde énantioenrichi. Le meilleur excès énantiomérique mesuré est de 24% en faveur de l'énantiomère (*S*) (Schéma 9).

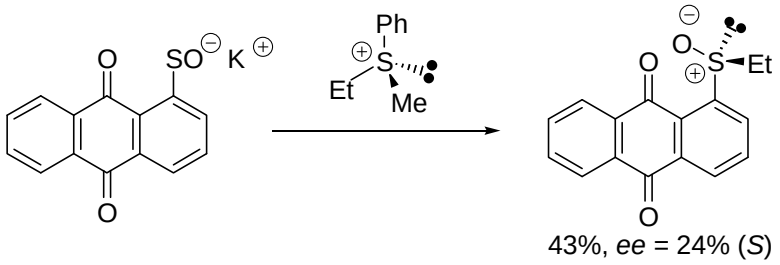


Schéma 9

Cependant, malgré toute la potentialité des sulfénates, leur alkylation reste encore très peu employée en synthèse. Elle ne sert dans la plupart des cas qu'à mettre en évidence leur formation intermédiaire.

Nous allons maintenant détailler les méthodes décrites dans la littérature pour générer des anions sulfénates. Elles seront classées selon le type de précurseurs. Nous présenterons tout d'abord la formation de sulfénates à partir de composés de formule générale RSX. Ceci inclut les acides sulféniques (X = OH), les esters sulféniques (X = OR'), les disulfures (X =

[11] a) Blake, A. J.; Westaway, S. M.; Simpkins, N. S. *Synlett* **1997**, 919-920. b) Blake, A. J.; Cooke, P. A.; Kendall, J. D.; Simpkins, N. S.; Westaway, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **2000**, 153-163. c) Sandrinelli, F.; Perrio, S.; Averbuch-Pouchot, M.-T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3619-3622. d) O'Donnell, J. S.; Schwan, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6293-6296. e) Maezaki, N.; Yagi, S.; Ohsawa, S.; Ohishi, H.; Tanaka, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1961-1964. f) Maezaki, N.; Yagi, S.; Ohsawa, S.; Ohishi, H.; Tanaka, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9895-9906.

[12] Kobayashi, M.; Manabe, K.; Umemura, K.; Matsuyama, H. *Sulfur Lett.* **1987**, *6*, 19-24.

SR) et les thiosulfinates [X = S(O)R']. Nous nous intéresserons ensuite aux sulfines puis aux sulfoxydes. Nous présenterons enfin notre contribution dans ce domaine avec l'oxydation des anions thiolates.

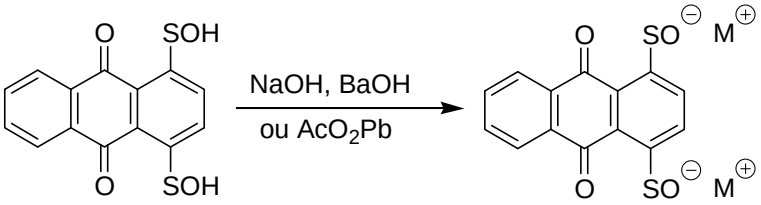
III Formation des sulfénates

III-1) A partir de dérivés de formule générale RSX

III-1.1) Les acides sulféniques

Les acides sulféniques pourraient être des précurseurs de choix d'anions sulfénates et la réaction mise en jeu serait une simple déprotonation. Malheureusement ces acides sont instables et généralement non-isolables. Très peu d'exemples sont donc décrits.

Le groupe de Bruice[13] a utilisé différentes bases comme la soude, l'acétate de plomb ou l'hydroxyde de baryum sur le 1,4-diacidesulfénique de l'anthraquinone pour obtenir les sels correspondants (Schéma 10).

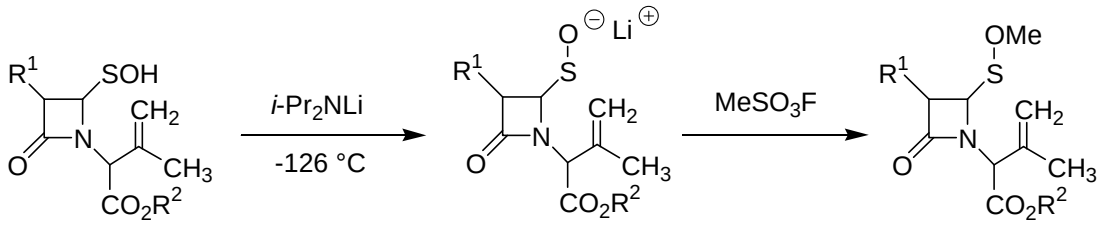


M = K, Na, Pb, Ba

Schéma 10

L'acide sulfénique dérivé de l'azétidine est également stable. Sur cette structure, Koppel et Kukolja[14] ont obtenu le sulfénate de lithium correspondant. Après *O*-alkylation avec du fluorosulfonate de méthyle, l'ester sulfénique est isolé avec un rendement de 60% (Schéma 11).

[13] Bruice, T. C.; Markiw, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3150-3153.
[14] Koppel, G. A.; Kukolja, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 57-58.



R^1 = phtalimido, R^2 = *p*-nitrobenzyl

Schéma 11

Plus récemment le groupe de Goto[15] a utilisé la potasse en présence d'éther couronne pour déprotoner l'acide sulfénique d'une structure très encombrée représentée ci-dessous. L'anion sulfénate est stabilisé par une protection stérique, à l'intérieur d'une cavité. Il a été isolé et une analyse RX a été réalisée. (Schéma 12).

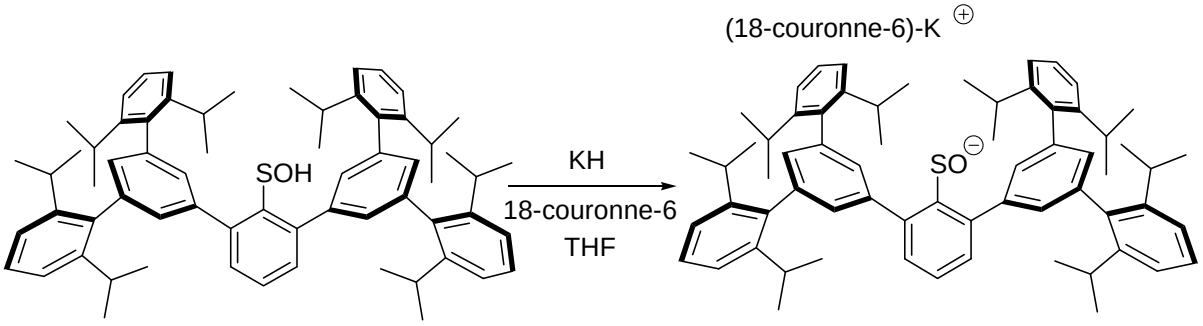
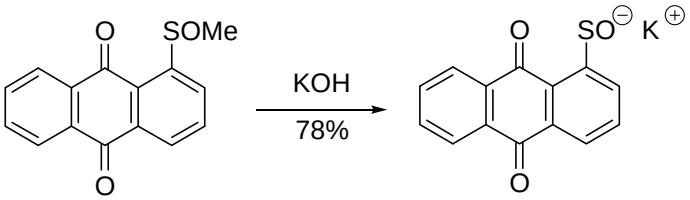


Schéma 12

III-1.2) Les esters sulféniques

L'hydrolyse des esters sulféniques (R^1SOR^2) a été la toute première méthode utilisée pour obtenir les anions sulfénates. En 1912, Fries[1] a réalisé l'hydrolyse alcaline par la potasse de l'ester sulfénique de méthyle dérivé de l'anthraquinone. Un des rares anions sulfénates stables a ainsi été isolé (Schéma 13). En 1989, Kice[16] a décrit un protocole détaillé pour cette réaction, avec un rendement de 78%.



[15] Goto, K.; Shimada, T., Communication orale, ISOCS-XXI, *Madrid, Espagne*, 4-9 juillet 2004.
[16] Kice, J. L.; Weclas-Henderson, L.; Kewan, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4198-4203.

Schéma 13

Les groupes de Bruice[13] et de Jenny[17] ont décrit la même réaction sur des structures disubstituées de l'anthraquinone, conduisant à l'isolement de disulfénates de potassium (Figure 5)

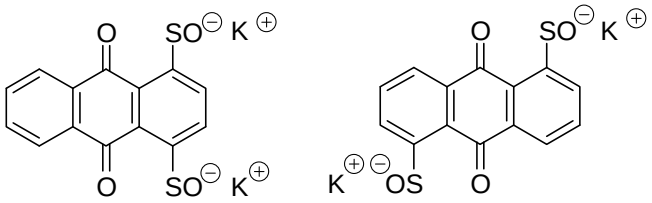


Figure 5

Davis et Friedman[18] ont réalisé l'hydrolyse d'un ester sulfénique de triméthylsilyle, possédant un noyau aromatique appauvri par groupement nitro, par traitement avec du méthanolate de sodium aqueux. Après alkylation avec de l'iodure de méthyle, le sulfoxyde correspondant est isolé avec un rendement faible de 19%. La sulfone et le disulfure sont également obtenus, avec des rendements respectifs de 20 et 30%. Lorsque la réaction est conduite en milieu anhydre (utilisation de *t*-BuOK au lieu de MeONa), le rendement en sulfoxyde atteint 45-50% (Schéma 14). Une application plus étendue de cette réaction est cependant limitée par la difficulté d'accès à une large variété de ces précurseurs silylés.[19]

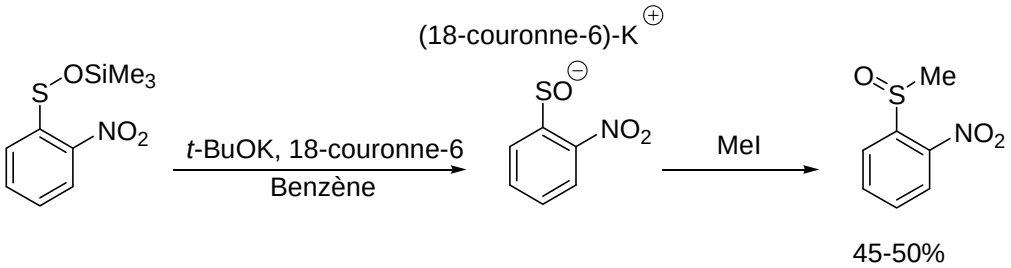


Schéma 14

Une approche différente de formation d'anions sulfénates a été décrite par Oida et ses collaborateurs[20] en partant d'esters sulféniques possédant une chaîne triméthylsilyléthyle

[17] Jenny, W. *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 897-898.
[18] Davis, F. A.; Friedman, A. J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 897-898.
[19] Davis, F. A.; Rizvi, S. Q. A.; Ardecky, R.; Gosciniak, D. J.; Friedman, A. J.; Yocklovich, S. G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1650-1653.
[20] a) Oida, T.; Ohnishi, A.; Shimamaki, T.; Hayashi, Y.; Tanimoto, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1991**, *64*, 702-704. b) Oida, T.; Nakamura, M.; Takashima, Y.; Hayashi, Y. *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.* **1992**, *70*, 295-301.

(Schéma 15). En présence d'ion fluorure, l'ester sulfénique est fragmenté pour libérer le fluorure de triméthylsilyle, l'éthylène et le sulfénate souhaité.

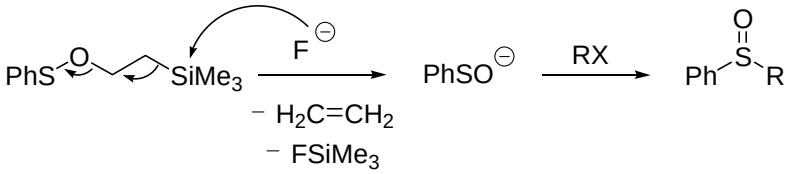


Schéma 15

Deux protocoles de déprotection avec des ions fluorures sont décrits. L'utilisation de TBAF dans le THF (solution commerciale contenant 5% d'eau) à température ambiante conduit après alkylation à des sulfoxydes avec des rendements compris entre 21 et 66% selon les électrophiles utilisés. Cependant le milieu réactionnel est dans tous les cas contaminé par la présence du sulfure correspondant. Les auteurs expliquent la présence de ce produit par le mécanisme suivant : le soufre de l'ester sulfénique est alkylé par l'électrophile pour conduire à un sulfonium. Le proton acide en α de l'oxygène est alors arraché par le TBAF, puis l'anion formé libère un aldéhyde silylé et le sulfure (Schéma 16).

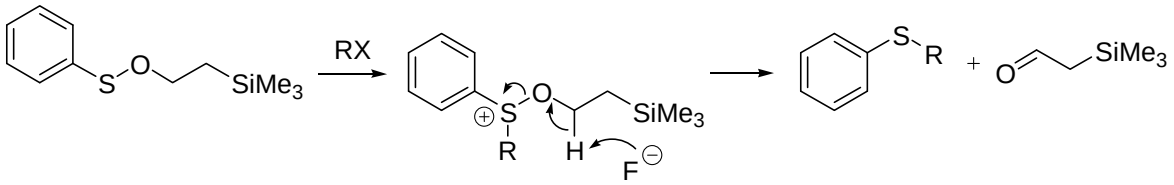


Schéma 16

Oida a alors développé une méthode de déprotection avec une source de fluorure moins basique. En utilisant un mélange KF/CaF_2 au reflux du 1,2-dichloroéthane, des rendements de 62 à 68% sont obtenus. Il faut toutefois noter que seul l'anion benzènesulfénate a été généré par cette méthode.

III-1.3) Les thiosulfinates

Le groupe de Vinkler a étudié la réactivité de lithiens[21] et magnésiens[22] aromatiques avec des thiosulfinates. L'attaque nucléophile sur l'atome de soufre le moins oxydé génère ainsi l'anion sulfénate (éq. 1, Schéma 17). Celui-ci est ensuite alkylé avec du chlorure de benzyle pour former les sulfoxydes avec des rendements respectifs de 16 et 65% (éq. 2, Schéma 17).

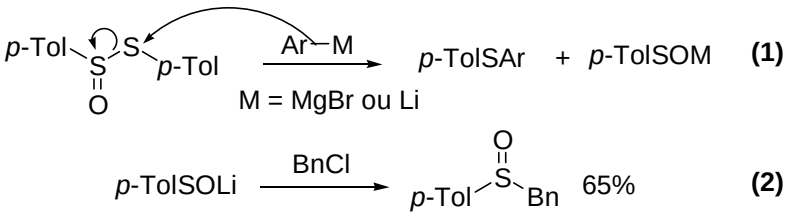


Schéma 17

III-1.4) Les disulfures

L'hydrolyse basique de disulfures permet également d'obtenir les sulfénates correspondants mais elle s'accompagne de la libération simultanée de thiolates. Les travaux de Pal et collaborateurs[23] décrivent l'isolement d'un sulfénate d'argent avec un rendement de 30% et aussi l'obtention du sel de sodium par passage sur une colonne Dowex 50 (Na^+) (Schéma 18).

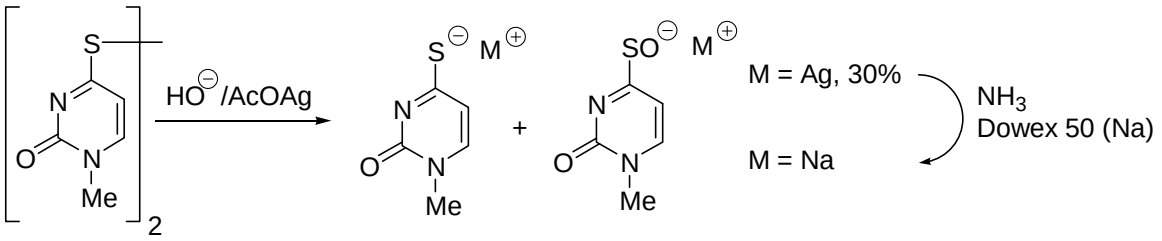


Schéma 18

De la même manière, Heckel et Pfleiderer[24] ont obtenu les sulfénates d'argent de différents dérivés de la lumazine (Schéma 19).

[21] Vinkler, E.; Klivényi, F.; Lazar, J.; Kozakiewicz, I. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1969**, 167-175.
[22] Vinkler, E.; Klivényi, F.; Pintye, J. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1970**, *64*, 333-341.
[23] Pal, B. C.; Uziel, M.; Doherty, D. G.; Cohn, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3634-3638.
[24] Heckel, A.; Pfleiderer, W. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5047-5050.

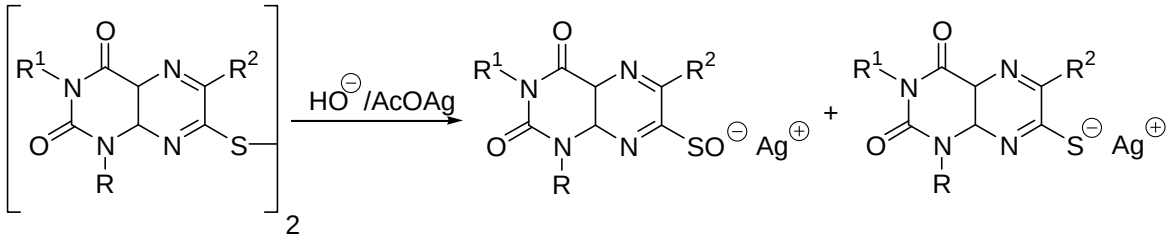


Schéma 19

Le groupe de Hogg[8] a réalisé l'hydrolyse d'un disulfure suivie de l'alkylation avec de l'iodure de méthyle. Dans le meilleur cas, le sulfoxyde est isolé avec un rendement de 32% (Schéma 20).

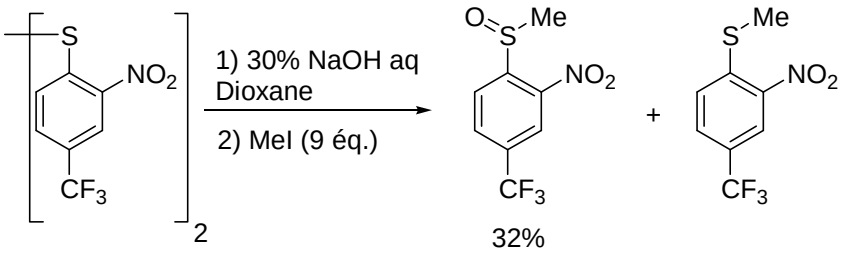


Schéma 20

III-2) A partir de sulfines

A notre connaissance Veenstra et Zwanenburg[25] sont les seuls à avoir utilisé les sulfines comme précurseurs d'anions sulfénates. Ceux-ci génèrent essentiellement des anions sulfénates vinyliques. Deux approches ont été employées.

La déprotonation en position α de sulfines conduit aux éthènesulfénates. Trois formes limites de résonance sont possibles dans lesquelles la charge négative est portée soit par l'atome de carbone, d'oxygène ou de soufre. Ainsi trois sites d'alkylation sont envisageables. Avec des bases classiques comme NaH, *t*-BuOK ou LDA, des mélanges complexes sont obtenus après alkylation avec des halogénures d'alkyle. En revanche, l'utilisation d'éthanolate de thallium permet d'obtenir le sulfoxyde. A partir de la sulfine du thiocamphre,[25a] des rendements de 50 à 69% sont obtenus en utilisant 7 électrophiles différents (éq. 1, Schéma 21). Un autre exemple a été décrit sur une sulfine de dithioester.[25b] Après alkylation, le

[25] a) Veenstra, G. E.; Zwanenburg, B. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1980**, *95*, 37-39. b) Veenstra, G. E.; Zwanenburg, B. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1976**, *95*, 202-205. c) VanDerLeij, M.; Zwanenburg, B. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1980**, *99*, 49-52.

dithioacétal de cétène *S*-oxydé est isolé avec un rendement de 80%, sous la forme de deux isomères géométriques (éq. 2, Schéma 21).

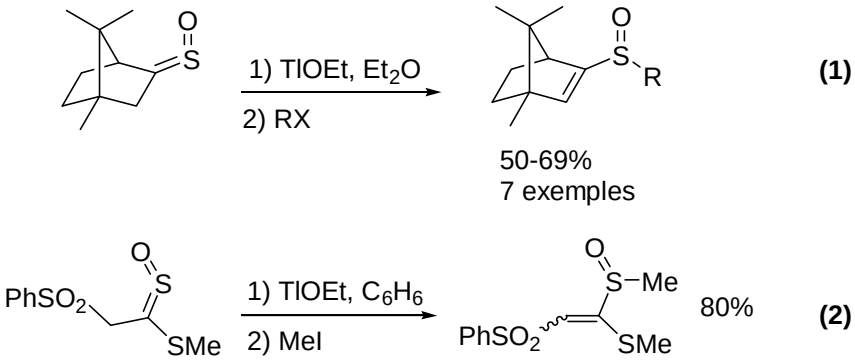


Schéma 21

La deuxième stratégie rencontrée met en jeu l'attaque nucléophile d'un énolate sur l'atome de carbone électrophile de la sulfine.[25c] Après alkylation, les sulfoxydes vinyliques sont obtenus avec des rendements de 25 à 70% (Schéma 22). Il faut cependant noter que ces méthodes sont limitées par l'instabilité des sulfines de départ.

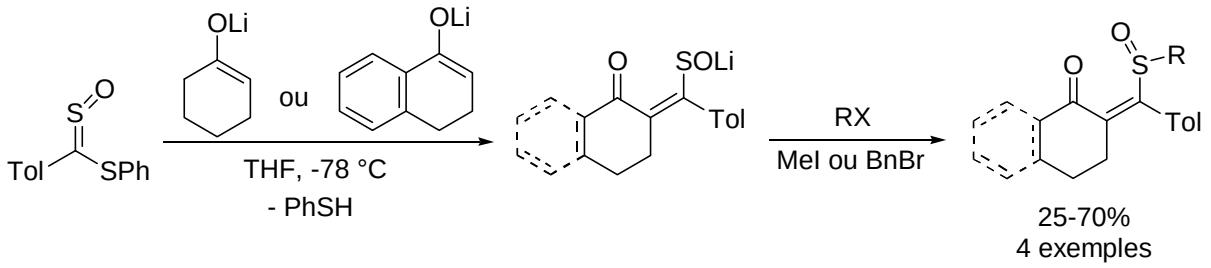


Schéma 22

III-3) A partir de sulfoxydes cycliques

III-3.1) Les épisulfoxydes

Plusieurs groupes ont étudié l'ouverture d'épisulfoxydes.[26,27] Une déprotonation en α de la fonction sulfoxyde initie la réaction. Le carbanion formé est instable et évolue par un mécanisme de β-élimination vers un anion sulfénate vinylique (Schéma 23).

[26] a) Bonini, B. F.; Maccagnani, G.; Piccinelli, P. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3987-3990. b) Bonini, B. F.; Maccagnani, G.; Mazzanti, G.; Zani, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1990**, *120*, 115-121.
[27] Refvik, M. D.; Froese, R. D. J.; Goddard, J. D.; Pham, H. H.; Pippert, M. F.; Schwan, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 184-192.

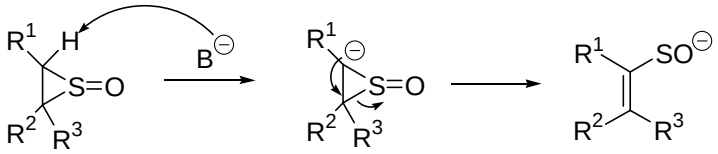


Schéma 23

Le groupe de Maccagnani[26] a démontré que la nature de la base était déterminante pour éviter une attaque nucléophile sur le soufre ou le carbone du cycle. La stéréochimie est conservée quand la déprotonation a lieu avec des bases lithiées sur l'hydrogène en position *syn* du sulfoxyde. Ceci est interprété par une coordination intramoléculaire du lithium avec la fonction sulfoxyde (Schéma 24). Par exemple, à partir de l'épisulfoxyde dérivé du *cis*-stilbène, le sulfoxyde vinylique de configuration *E* obtenu avec un rendement de 70% (Schéma 24).

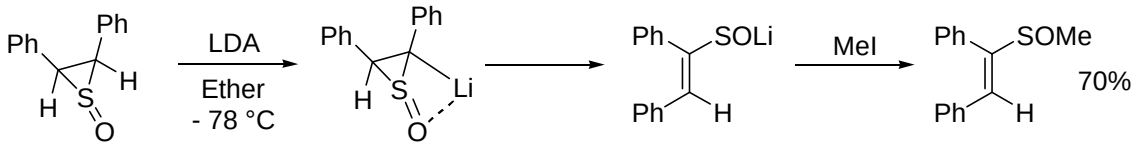
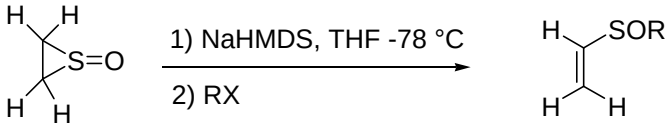


Schéma 24

Le groupe de Schwan[28] a également approfondi la réactivité des épisulfoxydes et des conditions opératoires efficaces mettant en jeu trois bases différentes ont été décrites. Après alkylation avec différents halogénures d'alkyle, les rendements en sulfoxyde varient de 31 à 67% avec le LDA, de 60 à 80% avec le NaHMDS ou LiHMDS et de 50 à 78% avec un mélange MeLi/LiBr (Schéma 25).



RX = MeI	71%
RX = $PhCH_2Br$	80%
RX = PhCH(Me)Br	75%
RX = *n*-BuI	72%

Schéma 25

La désymétrisation d'épisulfoxydes *méso* a été abordée par le groupe de Simpkins[29] (Schéma 26). L'utilisation d'amidures de lithium énantiopurs a permis d'isoler, après alkylation, les sulfoxydes vinyliques avec des rendements de 54 à 85%, sous la forme de deux

[28] a) Schwan, A. L.; Wilson, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5897-5900. b) Schwan, A. L.; Pippert, M. F.; Pham, H. H.; R., R. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, *17*, 1312-1314. c) Schwan, A. L.; Lear, Y. *Sulfur Lett.* **2000**, *23*, 111-119.

[29] a) Blake, A. J.; Westaway, S. M.; Simpkins, N. S. *Synlett* **1997**, 919-920. b) Blake, A. J.; Cooke, P. A.; Kendall, J. D.; Simpkins, N. S.; Westaway, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2000**, 153-163.

diastéréoisomères (épimères sur l'atome de soufre). Après oxydation en sulfone, supprimant ainsi un centre d'asymétrie, des excès énantiomériques variant de 43 à 75% sont obtenus.

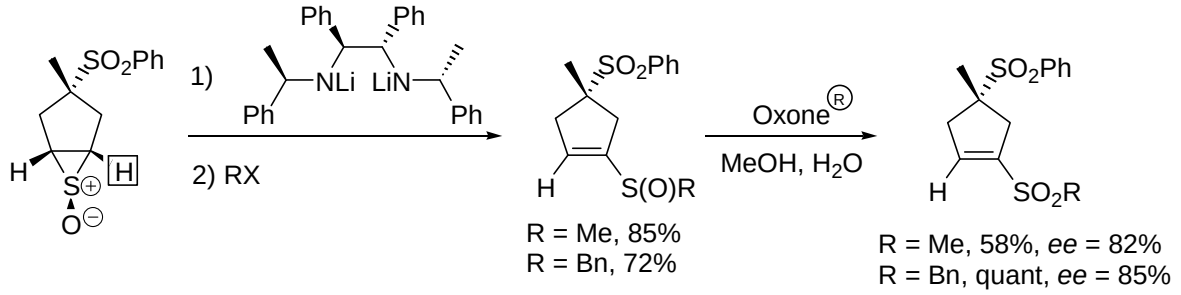


Schéma 26

III-3.2) Les oxydes de thiétanes

La déprotonation en α de sulfoxydes cycliques à quatre chaînons suivie par un réarrangement fournit des cyclopropanesulfénates (Schéma 27). Cette réaction a été initialement étudiée par le groupe de Dodson.[30] Cependant dans leurs conditions (déprotonation avec du *t*-BuOK dans le DMF à température ambiante), une dismutation des anions sulfénates intermédiaires en thiolates et sulfinates est observée. Ainsi après alkylation, seuls le sulfure et la sulfone sont obtenus, respectivement avec des rendements de 33 et 23%.

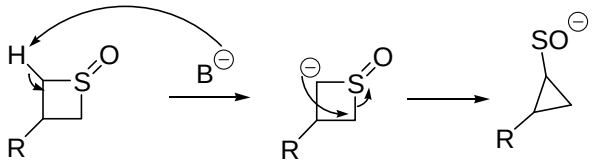


Schéma 27

Le groupe de Jones[31] a également réalisé cette réaction sur divers oxydes de thiétanes mono- et disubstitués. Avec une déprotonation par un amidure lithié dans le THF à –20 °C, la dismutation n'est pas observée. Après alkylation avec l'iodométhane, les sulfoxydes de cyclopropyle et de méthyle sont isolés avec des rendements de 63 à 98% (Schéma 28).

[30] Dodson, R. M.; Hammen, P. D.; Fan, J. Y. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2703-2708.
[31] Jones, D. N.; Kogan, T. P.; Newton, R. F.; Smith, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 589-591.

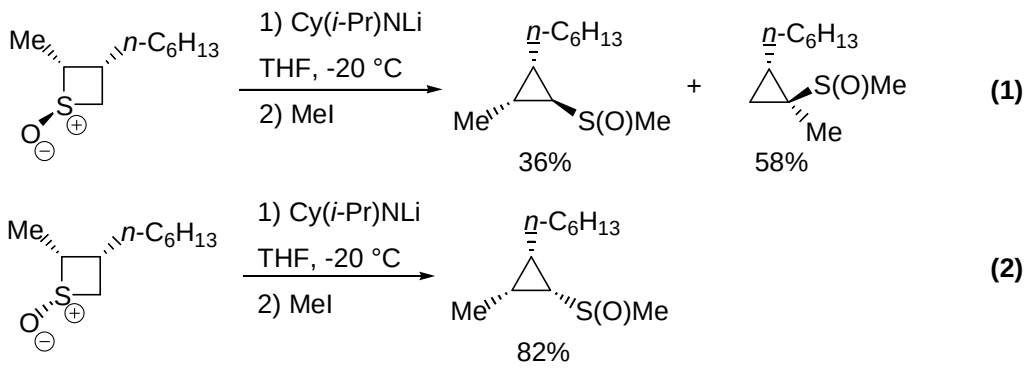


Schéma 28

III-3.3) Les oxydes d'oxathiolanes

A notre connaissance, un seul exemple décrit la réduction de cycle à cinq chaînons.[32] La déprotonation de l'oxyde du 1,3-oxathiolane par *t*-BuOK fournit un carbanion qui se fragmente, en libérant du formaldéhyde et un sulfénate vinylique de potassium. Après alkylation, le sulfoxyde est obtenu avec un rendement faible de 18% (Schéma 29).

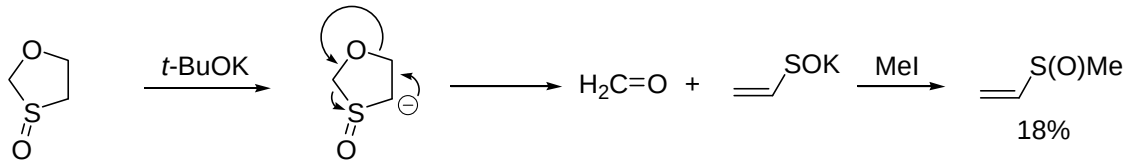


Schéma 29

III-3.4) Conclusion

A travers les différents travaux évoqués précédemment, l'ouverture de sulfoxydes cycliques a prouvé son efficacité. Toutefois ces méthodes restent limitées à la formation de sulfénates vinyliques et de cyclopropyle.

III-4) A partir de sulfoxydes acycliques

III-4.1) Le DMSO

O'Connor et Lyness[33] ont décrit la coupure de la liaison carbone–soufre du diméthylsulfoxyde avec du sodium ou potassium métallique. Les méthanesulfénates de

[32] Schank, K.; Wilmes, R.; Ferdinand, G. *Int. J. Sulfur Chem.* **1973**, *8*, 397-400.
[33] O'Connor, D. E.; Lyness, W. I. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1620-1623.

potassium et de sodium ont ainsi été obtenus et se sont révélés étonnamment stables à température ambiante dans le DMSO (éq. 1, Schéma 30). Néanmoins des réactions secondaires sont observées comme la formation de l'anion du DMSO et du sulfure de diméthyle (éq. 2 et 3, Schéma 30).

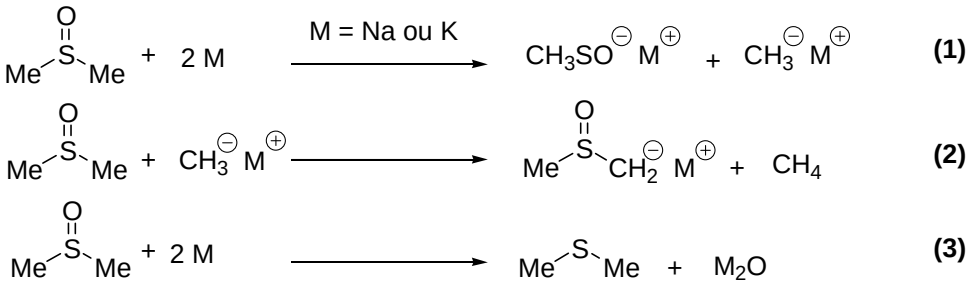


Schéma 30

Récemment, le groupe de Fokin[34] a décrit la formation de sulfénates allyliques par attaque du carbanion du DMSO sur des cétones. L'addition de cet anion sur le carbone électrophile de la cétone génère un hydroxysulfoxyde. Après déshydratation, le sulfoxyde allylique formé est déprotoné par un second carbanion du DMSO. L'anion résultant subit une sigmatropie [2,3] pour conduire au sulfénate allylique. Après réduction avec un hydrure ($LiAlH_4$), les thiols correspondants sont obtenus avec des rendements de 7 à 73% (Schéma 31).

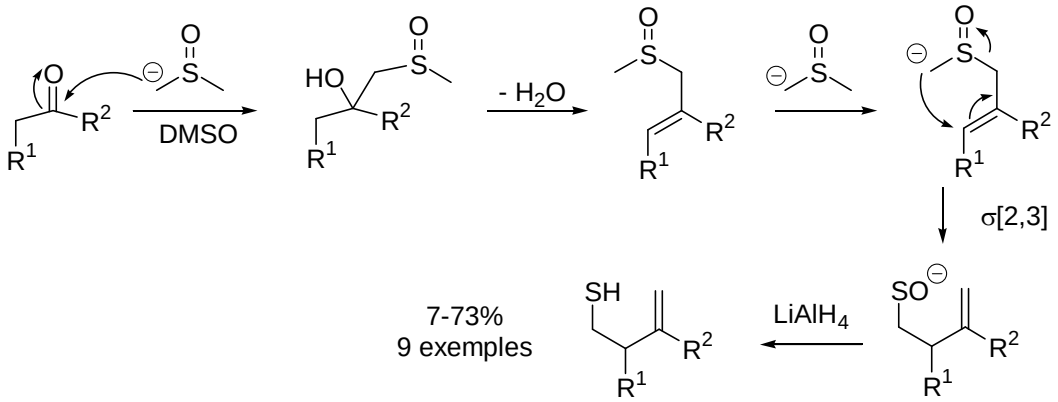


Schéma 31

[34] Fokin, A. A.; Kushko, A. O.; Kirij, A. V.; Yurchenko, A. G.; Schleyer, P. V. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2984-2995.

III-4.2) Les sulfoxydes hétéroaromatiques

Le groupe de Furukawa[35] a décrit la génération d'anions sulfénates par *ipso*-substitution de sulfoxydes hétéroaromatiques en présence de divers nucléophiles (éthanolate de sodium et thiolate de sodium ou de lithium). Après alkylation avec de l'iodure de méthyle, les sulfoxydes sont obtenus avec des rendements de 53 à 94% sur des structures aromatiques. Parmi les deux structures aliphatiques engagées dans la réaction, seul le sulfoxyde de méthyle et d'adamantyle a été obtenu, avec un rendement plus faible de 21% (Schéma 32).

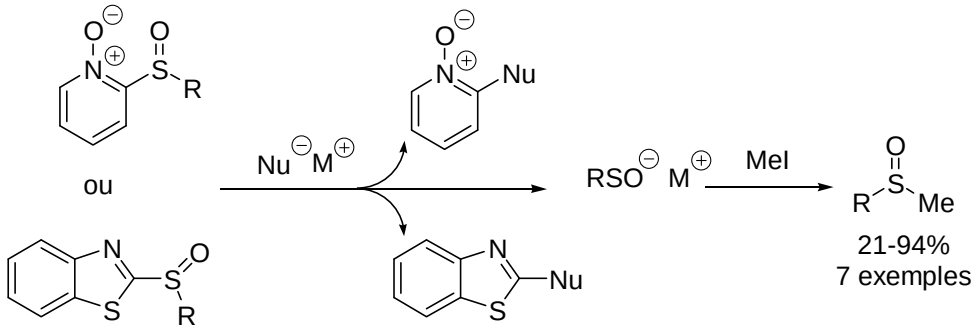


Schéma 32

Il est intéressant de noter par ailleurs que des anions sulfénates dérivés de la pyridine ont été isolés avec un rendement de 80 à 90% et analysés par spectroscopie infrarouge.

De nombreux autres exemples de libération de sulfénates par ce type de réaction sont décrits dans la littérature. Cependant les auteurs ont concentré leur travail sur la molécule neutre libérée et non pas sur l'anion soufré.

III-4.3) Les esters acryliques β-sulfinylés

Fin 2003, le groupe de Schwan[36] a introduit les esters acryliques β-sulfinylés comme précurseurs efficaces de sulfénates. La méthodologie met en jeu une addition de Michael de divers nucléophiles en β du carbonyle, suivie de l'élimination concomitante du sulfénate et de l'alcène. Après traitement avec de l'iodure de méthyle ou du bromure de benzyle, les sulfoxydes sont obtenus avec des rendements compris entre 50 et 88% (Schéma 33). Nous pouvons citer par exemple la préparation du sulfoxyde de benzyle et de *n*-hexyle avec un

[35] a) Furukawa, N.; Konno, Y.; Tsuruoka, M.; Fujihara, H.; Ogawa, S. *Chem. Lett.* **1989**, 1501-1504. b) Furukawa, N.; Konno, Y.; Tsuruoka, M.; Ogawa, S. *Heteroatom Chem.* **1992**, *3*, 495-503.
[36] O'Donnel, J. S.; Schwan, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6293-6296.

rendement de 77%. Par ailleurs, les auteurs décrivent la formation du méthanesulfénate ($MeSO^-$) et d'un sulfénate dérivé de la cystéine.

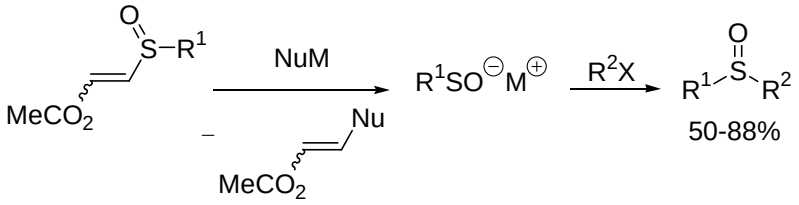


Schéma 33

La séquence réactionnelle est réalisée dans le THF à –78 °C et initiée par différents nucléophiles : alcoolate de sodium ou de lithium et thiolate de lithium. Il faut noter qu'en plus de son efficacité, cette méthode a l'avantage de permettre l'accès à une large variété de sulfénates aussi bien aromatiques qu'aliphatiques.

III-4.4) Les sulfoxydes acétyléniques

En 2001, le groupe de Tanaka[37] a publié une méthode organométallique permettant de générer divers sulfénates de zinc à partir de sulfoxydes acétyléniques. Le protocole consiste en un traitement avec un catalyseur au palladium (2% mol) et du diéthylzinc. Le cycle catalytique proposé met en jeu une addition oxydante avec rupture de la liaison carbone–soufre du sulfoxyde suivie d'une transmétallation avec le diéthylzinc. Le catalyseur est régénéré par un processus de β-élimination qui libère de l'éthylène et un alcyne vrai (Schéma 34).

[37] a) Maezaki, N.; Yoshigami, R.; Maeda, J.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3627-3629. b) Maezaki, N.; Yagi, S.; Yoshigami, R.; Maeda, J.; Suzuki, T.; Ohsawa, S.; Tsukamoto, K.; Tanaka, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5550-5558.

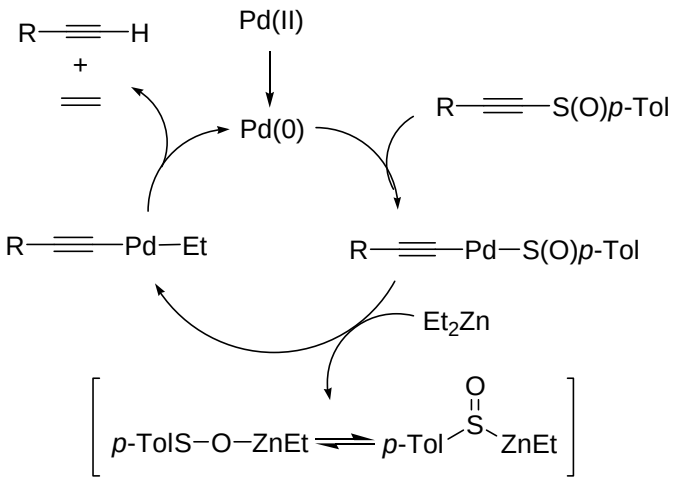


Schéma 34

Le sulfénate de zinc ainsi formé s'additionne ensuite sur un alcyne activé présent dans le milieu de manière *syn*-sélective. Cet alcyne peut être le sulfoxyde acétylénique de départ ou un alcyne conjugué rajouté au milieu réactionnel. (Schéma 35).

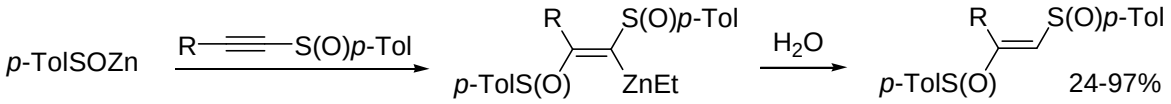


Schéma 35

L'addition finale sur le sulfoxyde acétylénique de départ est observée uniquement avec des groupements R peu encombrants et des rendements de 24 à 97% sont obtenus. En revanche avec un groupement encombrant comme le *tert*-butyle, cette réaction n'a pas lieu et l'ajout d'alcynes activés permet de piéger les sulfénates de zinc intermédiaires. Les sulfoxydes vinyliques formés sont isolés avec de bons rendements (48-100%, Schéma 36).

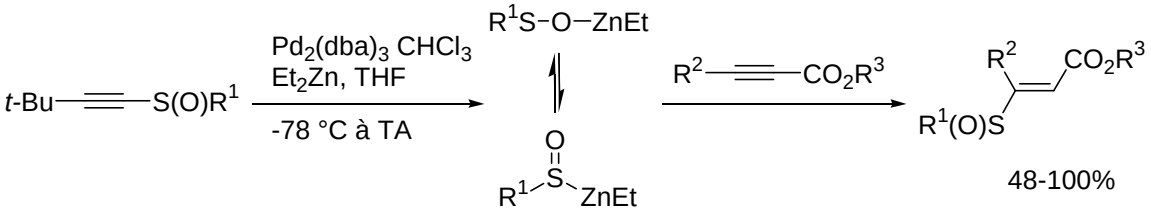


Schéma 36

Cette approche permet de générer des sulfénates aromatiques mais aussi aliphatiques [R^2 = $-CH_3$ ou $-(CH_2)_3C{\equiv}CH$]. Plus récemment, le même groupe a développé une version

intramoléculaire[38] pour former des sulfoxydes cycliques de 5 à 7 chaînons avec des rendements compris entre 31% et 92% (Schéma 37).

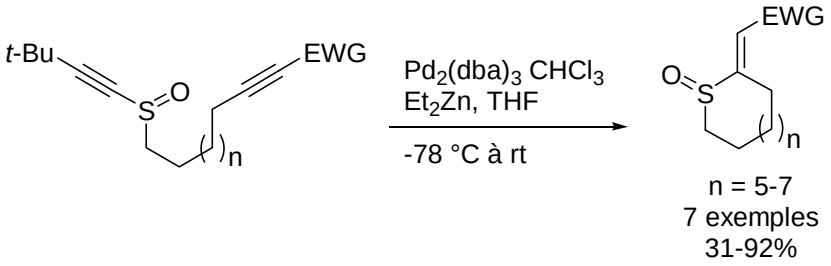


Schéma 37

III-4.5) Conclusion

La plupart des méthodes décrites ne permettent pas de générer une grande variété d'anions sulfénates. Seuls les travaux récents de Schwan[36] (addition-élimination sur des esters acryliques β-sulfinylés) et de Tanaka[37,38] (rupture de liaison carbone-soufre de sulfoxydes acétyléniques par catalyse au palladium) ont apporté une réelle avancée. Elles permettent en outre d'accéder efficacement à des sulfénates aussi bien aromatiques qu'aliphatiques.

III-5) A partir d'anions thiolates

En 1997, les travaux effectués par notre groupe[39,40] ont permis la formation simple et directe d'anions sulfénates lithiés par oxydation des anions thiolates correspondants. Cette réaction d'oxydation était auparavant quasi inédite dans la littérature. Le choix de l'oxydant a été primordial pour contrôler parfaitement le degré d'oxydation de l'espèce formée (mono-oxydation). La *N*-sulfonyloxaziridine **(±)-1a** dérivée de la pinacolone a été identifiée comme réactif de choix (Schéma 38).

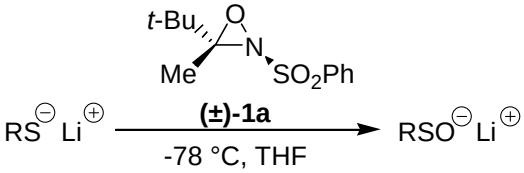


Schéma 38

[38] Maezaki, N.; Yagi, S.; Maeda, J.; Yoshigami, R.; Tanaka, T. *Heterocycles* **2004**, *62*, 263-277.
[39] a) Sandrinelli, F.; Perrio, S.; Beslin, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8626-8627. b) Sandrinelli, F. Thèse, *Université de Caen*, **1999**.
[40] Sandrinelli, F.; Fontaine, G.; Perrio, S.; Beslin, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6916-6919.

Les conditions qui ont été mises au point sont particulièrement douces : l'oxydation est rapide à basse température (–78 °C) et cette température est beaucoup plus basse que celle requise pour l'oxydation d'autres fonctions chimiques. Par exemple l'oxydation du thioanisole en sulfoxyde nécessite plus d'une journée à température ambiante avec ce réactif. Cette propriété est particulièrement attrayante dans le cas de molécules polyfonctionnelles (chimiosélectivité).

III-5.1) Oxydation de thiolates aromatiques

En série aromatique,[39] la synthèse s'effectue à partir de thiophénols qui sont des composés souvent commerciaux ou faciles d'accès. Les anions sulfénates générés ont été convertis en sulfoxydes par piégeage *in situ* avec des halogénures d'alkyle. La séquence réactionnelle développée est constituée de trois étapes consécutives réalisées dans le même ballon (Schéma 39) :

- Déprotonation du thiol en thiolate dans le THF par un organolithien,
- Oxydation du thiolate en anion sulfénate correspondant avec la *N*-sulfonyloxaziridine **(±)-1a**,
- *S*-alkylation par un halogénure d'alkyle.

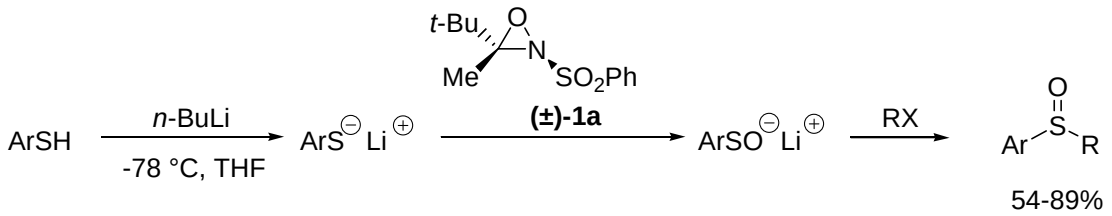


Schéma 39

Les rendements en sulfoxyde sont compris entre 54 et 89% pour différentes structures aromatiques et hétéroaromatiques. Il est intéressant de noter que des halogénures d'alkyle fonctionnalisés ont été employés avec succès (iodoacétonitrile, bromoacétate d'éthyle ou 1-chloro-4-iodobutane). Sur le schéma suivant sont représentés quatre sulfoxydes obtenus par notre méthodologie illustrant clairement la chimiosélectivité cette réaction : seul l'atome de soufre du thiolate est oxydé (Schéma 40).

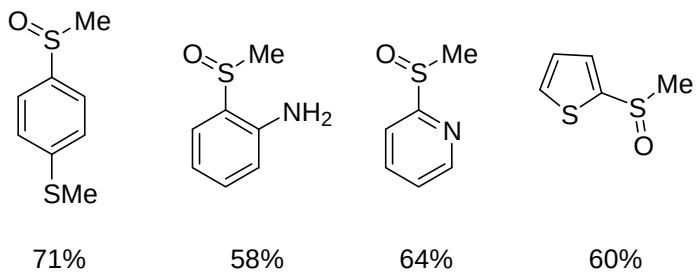


Schéma 40

L'utilisation de THF et d'un contre-ion lithié est primordial. Avec d'autres combinaisons solvant/contre-ion, la mono-oxydation n'est pas contrôlée et une suroxydation en sulfinate est observée.

III-5.2) Oxydation de thiolates vinyliques

Pour synthétiser des anions vinyliques,[39b,40] la méthodologie a été appliquée à des ènethiolates obtenus par déprotonation de dithioesters (Schéma 41). Dix dithioacétals de cétène *S*-oxydés ont ainsi été obtenus avec des rendements de 26 à 85%.

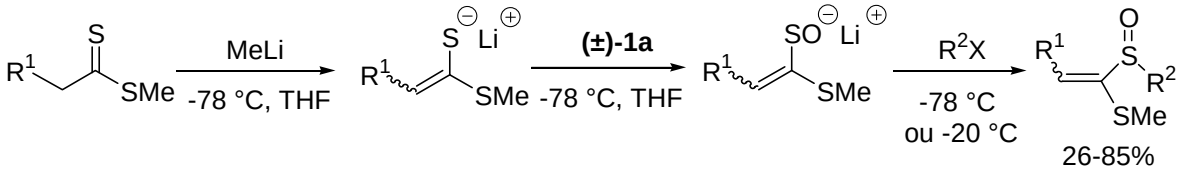


Schéma 41

Un aspect stéréochimique intéressant a été mis en évidence. Lorsque toute la séquence réactionnelle est réalisée à –78 °C, la stéréochimie des produits finaux reflète parfaitement la stéréochimie des ènethiolates précurseurs. La déprotonation des dithioesters étant *cis*-sélective, une configuration majoritaire *Z* est observée pour les dithioacétals de cétène. En revanche si la réaction est effectuée à température plus élevée, une configuration majoritaire *E* est obtenue. Ce résultat est interprété par une isomérisation des sulfénates vinyliques intermédiaires.

III-5.3) Oxydation de thiolates acétyléniques

La réaction est également applicable en série acétylénique.[39b] Cependant, les thiols acétyléniques ne sont pas stables. Les thiolates sont générés *in situ* par réarrangement de

thiadiazoles, composés facilement accessibles (réaction de Hurd et Mori[41]) et stables. La réaction précédemment décrite a donc été appliquée sur les thiolates acétyléniques ainsi générés. Les sulfoxydes correspondants sont obtenus en trois étapes avec des rendements de 17 à 85% à partir des thiadiazoles (Schéma 42). Cette méthode est la seule décrite à ce jour pour obtenir des anions sulfénates acétyléniques.

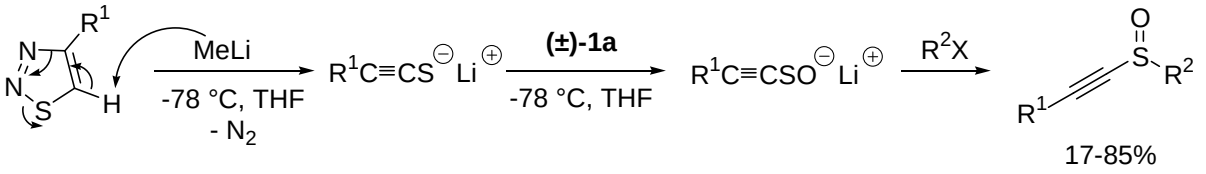


Schéma 42

III-5.4) Oxydation de thiolates aliphatiques

Le protocole opératoire utilisé précédemment avec une large variété de thiolates n'est pas adapté en série aliphatique. Dans ces conditions, l'ion sulfénate n'est plus du tout formé et seul le produit de double oxydation (sulfinate) est obtenu. Durant sa thèse, Cédric Boudou[42] a examiné la réactivité d'oxaziridines de structures variées (dérivés *N*-phosphinoyles et *N*-alkyles) et a identifié un nouvel oxydant adapté à cette famille. L'oxydation de thiolates aliphatiques en sulfénates est possible avec la *N*-*t*-butyloxaziridine dérivée du benzaldéhyde **1b** et a lieu à température ambiante. Après alkylation, les sulfoxydes sont isolés avec des rendements compris entre 31 et 59% (Schéma 43).

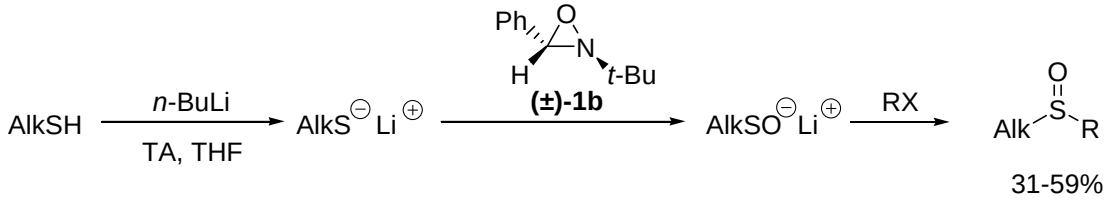


Schéma 43

[41] a) Hurd, C. D.; Mori, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5359-5364. b) Fujita, M.; Kobori, T.; Hiyama, T.; Kondo, K. *Heterocycles* **1993**, *36*, 33-36. c) Butler, R. N.; O'Donoghue, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1982**, 1223-1227.

[42] Boudou, C. Thèse de chimie organique, minérale et industrielle, Université de Caen, *Nouveaux développements dans la chimie des anions sulfénates : préparation et utilisation pour la synthèse de sulfoxydes énantioenrichis*, **2004**.

Il faut noter que cette oxaziridine possède un pouvoir oxydant extrêmement faible. Par exemple, l'oxydation du sulfure de phényle et de méthyle avec ce réactif nécessite un chauffage à 100 °C pendant 20 h, sous une pression de 8000 bars.[43]

III-5.5) Conclusion

La formation de sulfénates par oxydation de thiolates offre plusieurs avantages par rapport aux méthodes de Schwan[36] (addition 1,4 sur des β-sulfinylacrylates puis élimination) et de Tanaka[37,38] (clivage organométallique de sulfoxydes acétyléniques) :

1) Il s'agit de la méthode la plus directe pour accéder aux ions sulfénates car elle utilise directement des thiols et des thiolates (il n'y a pas de précurseurs à préparer, sauf dans la série acétylénique).

2) L'oxydation du soufre s'effectue dans des conditions douces à basse température permettant ainsi une excellente chimiosélectivité dans le cas de molécules complexes.

3) Elle permet l'accès à n'importe quel type de sulfénates, qu'ils soient aliphatiques, aromatiques, éthyléniques ou acétyléniques.

La seule limitation notable de cette réaction est l'impossibilité de modifier les conditions réactionnelles. Il faut une combinaison bien spécifique du solvant, du contre-ion et de l'agent d'oxydation. Ceci peut être un réel problème pour de futures applications en synthèse asymétrique.

Conclusion

Nous pouvons constater à travers les travaux présents dans la littérature que les anions sulfénates sont des nucléophiles sous exploités. Ils ont été essentiellement utilisés pour des réactions de substitution nucléophile avec des halogénures d'alkyle ou pour des réactions de Michael sur des d'alcynes activés.

Afin de développer l'utilisation de ces nucléophiles en synthèse et en synthèse asymétrique, il paraissait important de développer une nouvelle voie d'accès aux sulfénates qui soit simple à la fois dans l'accès aux précurseurs mais aussi dans la libération des ions. Notre cahier des charges impliquait donc de préparer en peu d'étapes, avec de bons rendements et un minimum de purifications une large gamme de substrats susceptibles de

[43] Shimizu, M.; Shibuya, I.; Hamakawa, S.; Suzuki, K.; Hayakawa, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3491-3492.

fournir de nombreux sulfénates de structures variées. Ce travail sera présenté dans les quatrième et cinquième chapitres.

Chapitre 2 : Les anions sulfinates - Littérature

Introduction

Les anions sulfinates sont des espèces de formule générale RSO_2^- qui correspondent à la base conjuguée des acides sulfiniques RSO_2H. Ces sels sont des espèces généralement isolables et stables dans le temps ; ils constituent un moyen de stockage efficace d'acides sulfiniques (régénération par simple réaction acido-basique). En effet, et surtout en série aliphatique, les acides sulfiniques se dégradent par réaction de disproportionation en acides sulfoniques et thiosulfonates correspondants (Schéma 44).[44,45]

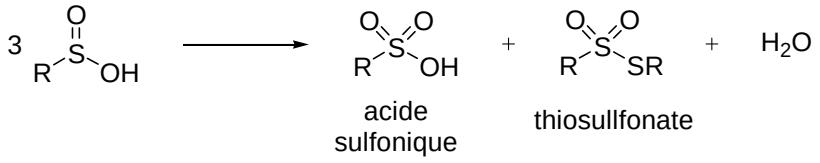


Schéma 44

Grâce à cette stabilité, les ions sulfinates ont été bien plus utilisés en synthèse organique que leurs homologues de degré d'oxydation inférieur présentés précédemment, les ions sulfénates. Quelques anions sulfinates sont commerciaux, mais avec peu de diversité structurale (un seul exemple en série aliphatique, Figure 6).

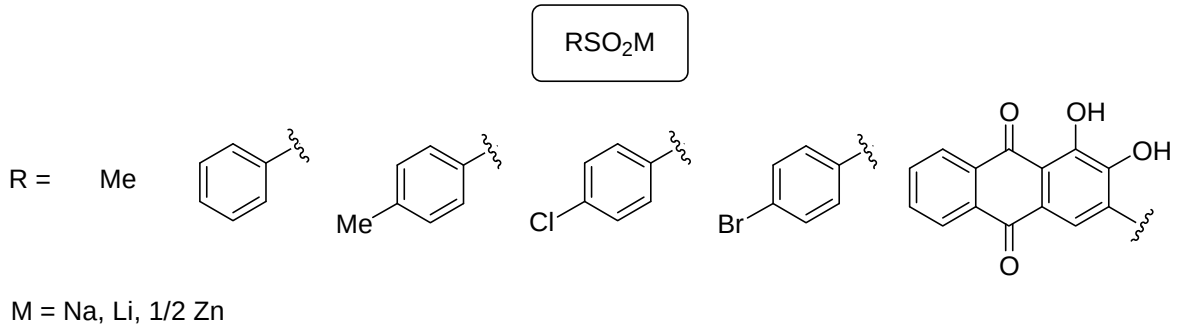


Figure 6

[44] Lindberg, B. *Acta Chem. Scand.* **1963**, *17*, 377-382.
[45] Lindberg, B. *Acta Chem. Scand.* **1963**, *17*, 383-392.

De nombreuses méthodes de préparation ont été décrites dans la littérature. Les plus anciennes sont rassemblées dans des revues.[46] Nous présenterons dans ce chapitre la réactivité des sulfinates, puis les méthodes d'accès les plus générales ou les plus récentes.

I Généralités

Les ions sulfinates présentent un caractère ambident.[47] Mis en présence d'un électrophile, ils peuvent réagir *a priori* par l'atome de soufre pour former des sulfones ou par l'oxygène pour conduire à des esters sulfiniques. Avec la plupart des électrophiles vraiment utiles, la réaction a lieu principalement sur l'atome de soufre (*S*-alkylation) (Schéma 45).

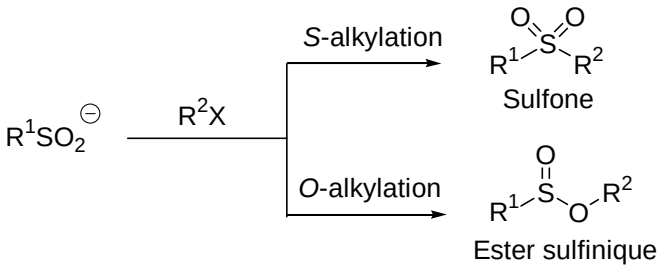


Schéma 45

Il faut noter que les sulfinates sont des nucléophiles bien moins réactifs que les thiolates (RS^-) et les sulfénates (RSO^-). L'efficacité de l'alkylation dépend à la fois de la nature de l'électrophile et du solvant mais aussi du contre-ion et du groupement carboné R^1. On rencontre souvent dans la littérature des conditions opératoires qui mettent en jeu un large excès d'électrophile ou de sulfinate (s'il est commercial) ou un chauffage au reflux du solvant. Par ailleurs, l'ajout d'un agent de transfert de phase permettant la formation intermédiaire d'un sulfinate d'ammonium augmente d'une manière notable la réactivité. Ainsi l'alkylation des sulfinates n'est pas vraiment une réaction triviale et de nombreuses publications récentes décrivent des conditions opératoires variées (activation par ultra-sons ou micro-ondes, introduction d'agents de transfert de phase divers). A titre d'exemple

[46] a) Krauthausen, E. *Methoden Der Organischen Chemie*, Klamann, D. Ed., Georg Thieme Verlag Stuttgart: New-York, **1985**, 614-644. b) Stirling, C. J. M. *Int. J. Sulfur Chem., Part B* **1971**, 277-320. c) Zoller, U. *The Chemistry of Sulfinic Acids, Esters and their Derivatives*, Patai S. Ed., John Wiley & Sons: New-York, **1990**, 185-215. d) Ward, R. S.; Diaper, R. L. *Sulfur Reports* **2001**, *22*, 251-275.
[47] a) Wu, J.-P.; Emeigh, J.; Su, X.-P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1223-1225. b) Srivastava, P. K.; Field, L. *Phosphorus & Sulfur* **1985**, *25*, 161-165. c) Hu, Y.; Chen, Z.-C.; Le, Z.-G.; Zheng, Q.-G. *J. Chem. Res.* **2004**, 267-269. d) Kielbasinski, P.; Zurawinski, R.; Drabowicz, J.; Mikolajczyk, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6687-6692.

l'alkylation d'arènesulfinates dans un liquide ionique a été décrite récemment par Zheng (Schéma 46).[48]

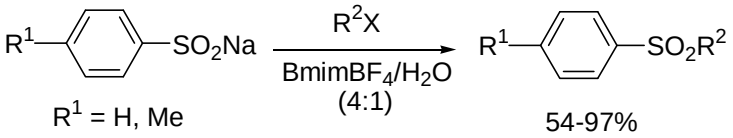
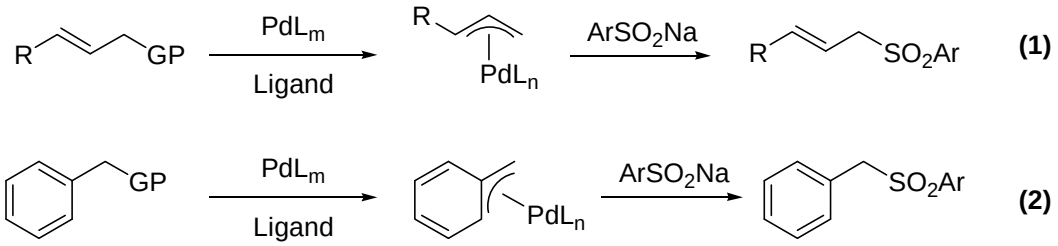


Schéma 46

Les sulfinates peuvent aussi être utilisés dans des réactions d'ouvertures d'époxydes,[49] d'addition sur des alcènes ou des alcynes,[50] d'addition de Michael[51] ou de Mannich.[52,53,54]

Plus récemment, les sulfinates ont également été employés efficacement en chimie organométallique. On peut citer par exemple des réactions de substitution allylique[55] ou benzylique[56] catalysées au palladium (Schéma 47).



GP : groupe partant

Schéma 47

Des arènesulfinates ont été engagés dans des réactions de couplage avec des halogénures aromatiques pour former des sulfones diaromatiques. Des systèmes catalytiques

---

[48] Hu, Y.; Chen, Z.-C.; Le, Z.-G.; Zheng, Q.-G. *J. Chem. Res.* **2004**, 267-269.
[49] a) Still, I. W. J.; Ablenas, F. J. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 1103-1110. b) Barnabeu, M. C.; Bonete, P.; Caturla, F.; Chinchilla, R.; Najera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2475-2478.
[50] Nair, V.; Augustine, A.; Suja, T. D. *Synthesis* **2002**, *15*, 2259-2265.
[51] Pinnick, H. W.; Reynolds, M. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 160-161.
[52] VanLeusen, A. M.; Strating, J. *Org. Synth.* **1977**, *57*, 95-102.
[53] Hirasawa, K.; Kawamata, M.; Hiroi, K. *Yakugaku Zasshi* **1994**, *114*, 111-118.
[54] Macke, J. D. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Paquette, L. A. Ed., John Wiley & Sons: New-York, **1995**, 4512-4515.
[55] a) Felpin, F.-X.; Landais, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6441-6446. b) Chandrasekhar, S.; Jagadeshwar, V.; Saritha, B.; Narsihmulu, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6506-6507. c) Gais, H.-J.; Spalthoff, N.; Jagusch, T.; Franck, M.; Raabe, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3809-3812. d) Gais, H.-J.; Eichelmann, H.; Spalthoff, N.; Gerhards, F.; Franck, M.; Raabe, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1235-248. e) Lüssem, B. J.; Gais, H.-J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4041-4052.
[56] Kuwano, R.; Kondo, Y.; Shirama, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2973-2975.

mettant en jeu du palladium[57] ou du cuivre[58] ont été décrits (Schéma 48). Un couplage efficace mis en évidence par Cacchi fait intervenir 5% molaire de $Pd_2(dba)_3$ avec du Xanthphos en présence de carbonate de césium et de chlorure de tétrabutylammonium dans le toluène à 80 °C.

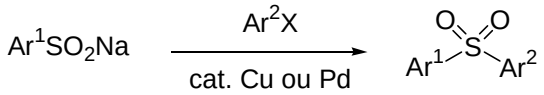


Schéma 48

En présence d'agents d'amination, les sulfinates sont de bons précurseurs de sulfonamides, par l'intermédiaire de chlorures de sulfonyles[59] (éq. 1, Schéma 49) ou de sulfonylhydrazides[60] (éq. 2, Schéma 49).

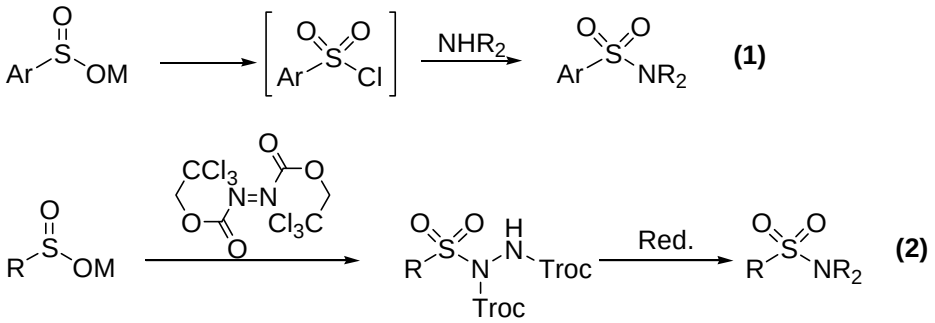


Schéma 49

II Formation des anions sulfinates

Nous allons maintenant résumer les méthodes de préparation des sulfinates. Elles seront classées selon le type de précurseur utilisé. Nous pouvons distinguer cinq grandes catégories : le dioxyde de soufre, les halogénures de sulfonyle (RSO_2X), les dérivés d'acides sulfiniques et sulfoniques (RSOX et RSO_2X), les sulfones et les thiolates.

---

[57] a) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Parisi, L. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4719-4721. b) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Parisi, L. M.; Bernini, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5608-5614.

[58] a) Beaulieu, C.; Guay, D.; Wang, Z.; Evans, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3233-3236. b) Suzuki, H.; Abe, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6239-6242. c) Baskin, J. M.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4423-4425. d) Campos, K. R.; Journet, M.; Lee, S.; Grabowski, J. J.; Tillyer, R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 268-274. e) Suzuki, H.; Abe, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3717-3720. f) Suzuki, H.; Abe, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6239-6242.

[59] a) Pandya, R.; Murashima, T.; Tedeschi, L.; Barret, A. G. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8274-8276. b) Katritzky, A. R.; Rodriguez-Garcia, V.; Nair, S. K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1849-1852.

[60] Chan, W. Y.; Berthelette, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4537-4540.

II-1) A partir du dioxyde de soufre

II-1.1) Sur des dérivés organométalliques

Une des réactions classiques pour former des sulfinates est de faire réagir un composé organométallique (réactif de Grignard ou lithien) sur le dioxyde de soufre (Schéma 50).[47a,59,61]

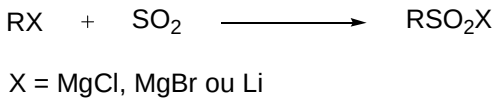


Schéma 50

Cette méthode est encore très utilisée si l'on en juge les publications très récentes qui la mentionnent.[47a] Toutefois elle ne permet pas d'accéder à des molécules fonctionnalisées comme des composés avec un groupement carbonylé.

II-1.2) Sur des composés insaturés

Depuis 1997, le groupe de Vogel a publié de nombreux articles concernant la formation de sulfinates à partir de dérivés insaturés et de dioxyde de soufre, en présence d'un acide de Lewis.

Il a tout d'abord été décrit la ène-réaction de dérivés d'éther d'énol sylilés sur le dioxyde de soufre, en présence de triflate de *t*-butyldiméthylsilyle. L'ajout de TBAF permet ensuite de générer des sulfinates d'ammonium particulièrement réactifs. Après alkylation, les sulfones sont obtenues, sans purification, avec de bons rendements compris entre 50 et 88% (Schéma 51).[62]

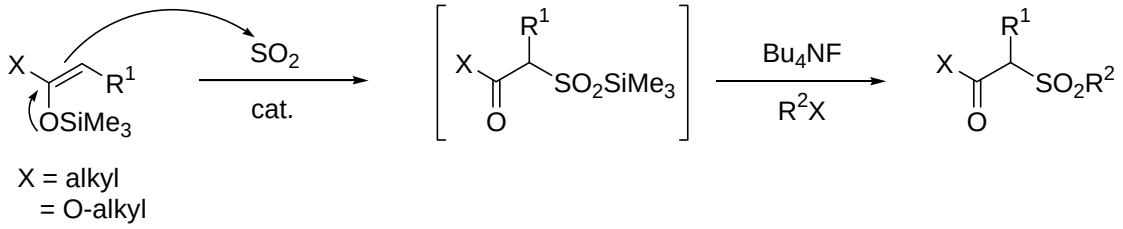


Schéma 51

[61] a) March, J. *Advanced Organic Chemistry, 4th ed.*, Wiley-Intersciences: Hoboken Ed. New-York, **1992**, 613-614. b) Truce, W. E.; Lyons, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 126-128. c) Halm, C.; Evarts, J.; Kurth, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7709-7712. d) Zhu, W.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2696-2700.
[62] Bouchez, L.; Vogel, P. *Synthesis* **2002**, *2*, 225-231.

Par ailleurs, la formation de 4-méthoxy-6-oxoalk-2-ènesulfinates par réaction d'un diène sur le dioxyde de soufre, suivie de l'ajout d'un dérivé d'éther d'énol a été présentée[63] (Schéma 52).

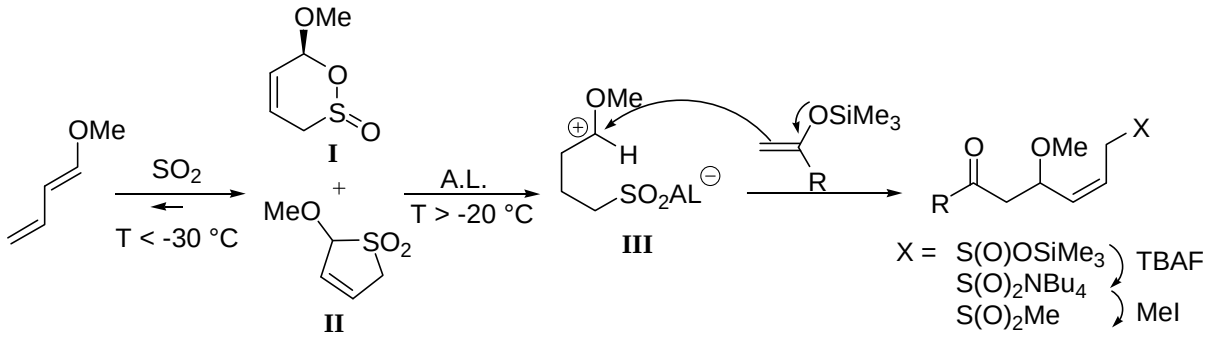


Schéma 52

A une température inférieure à –30 °C, le diène réagit avec le SO_2 et conduit à la formation des deux intermédiaires **I** et **II**. Une élévation de la température au delà de –20 °C conduit à la décomposition de ces espèces et la formation du zwitterion **III**, stabilisé par un acide de Lewis. L'ajout d'un alcène riche en électrons conduit à un anion sulfinate. A nouveau, le sulfinate silylé est transformé en sulfinate d'ammonium par action du TBAF, puis alkylé en sulfone par de l'iodure de méthyle.

II-2) A partir d'halogénures de sulfonyles

Les ions sulfinates sont aussi accessibles par réduction des chlorures de sulfonyle analogues (RSO_2Cl). Les conditions opératoires les plus courantes font intervenir de la poudre de zinc en milieu alcalin.[64] L'hydrure de lithium et d'aluminium peut aussi être utilisé, mais l'adition doit être lente et à basse température pour éviter la réduction du sulfinate formé.[65] Dans les deux cas, les meilleurs rendements sont obtenus en série aromatique. La réduction peut également être conduite dans l'eau en présence de bisulfite de sodium et de carbonate de sodium (Schéma 53).[66]

[63] Deguin, B.; Roulet, J.-M.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *35*, 6197-6200.
[64] Gilman, H.; Smith, E. W.; Oatfield, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1412-1414.
[65] Field, L.; Grunwald, F. A. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 946-953.
[66] a) Guan, H.; Laird, A. D.; Blake, R. A.; Tang, C.; Liang, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 187-190. b) Dorogov, M. V.; Filimonov, S. I.; Kobylinsky, D. B.; Ivanovsky, S. A.; Korikov, P. V.; Soloviev, M. Y.; Khahina, M. Y.; Shalygina, E. E.; Kravchenko, D. V.; Ivachtchenko, A. *Synthesis* **2004**, *18*, 2999-3004.

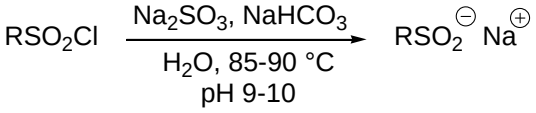


Schéma 53

II-3) A partir d'acides sulfiniques ou sulfoniques

L'attaque nucléophile de la soude sur le soufre trivalent d'un ester sulfinique (X = OR), d'une sulfinamide (X = NHR) ou d'un chlorure de sulfinyle (X = Cl) conduit aussi à la formation d'ions sulfinates (Schéma 54).[46a]

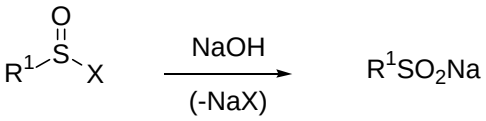


Schéma 54

A partir de dérivés d'acides sulfoniques, le pouvoir nucléofuge du groupement sulfonyle a été largement exploité. L'attaque de différents nucléophiles sur le soufre divalent des thiosulfonates ($R^1SO_2SR^2$), conduit à la libération de sulfinates. Les nucléophiles utilisés sont la soude, le dialkylphosphite de sodium, les ions thiolates, sulfinates et cyanures, les amidures, les amines et les réactifs de Grignard (Schéma 55).[46a,b]

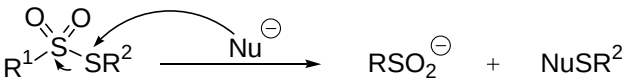


Schéma 55

L'élimination de sulfinates initiée par une base a également été explorée. Les précurseurs sont des arylsulfonylhydrazones (réaction de Bamford-Stevens, éq. 1, Schéma 56), des *N*-acyl-*N'*-sulfonylhydrazines (éq. 2, Schéma 56) et des arènesulfonates (éq. 3, Schéma 56).[46a,c]

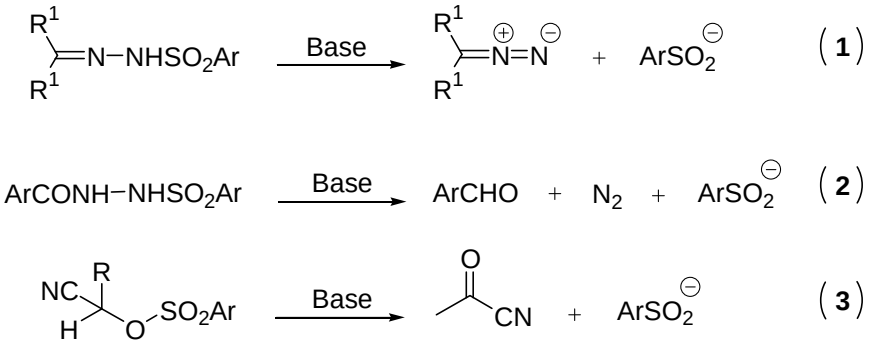


Schéma 56

II-4) A partir de sulfones

Les sulfones sont des précurseurs d'ions sulfinates. Les réactions utilisées impliquent la rupture de la liaison C–S par réduction, attaque sur le carbone adjacent ou par un processus d'élimination.

II-4.1) Réduction

La réduction de sulfones peut être réalisée par électrochimie en utilisant une cathode au mercure[67] ou d'une manière plus classique en employant du lithium dans la méthylamine ou du sodium dans l'ammoniac liquide.[68,69]

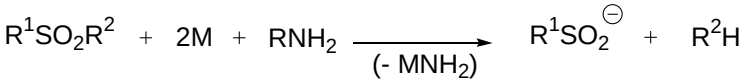
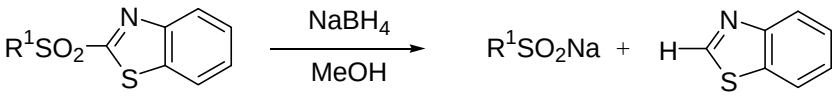


Schéma 57

II-4.2) Attaque sur le carbone de la liaison C–S

L'action du borohydrure de sodium sur des alkylbenzothiazolylsulfones conduit aux sulfinates de sodium et au benzothiazole (Schéma 58).[70]



[67] Horner, L.; Neumann, H. *Chem. Ber.* **1951**, *98*, 1715-1721.
[68] Truce, W. E.; Tate, D. P.; Burdge, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2872-2876.
[69] Hope, D. B.; Morgan, C. D.; Wälti, M. *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 270-273.
[70] Ueno, Y.; Kojima, A.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1984**, 2125-2128.

Schéma 58

Furukawa décrit la réaction d'*ipso*-substitution des 2-sulfonylpyridines et de leurs analogues *N*-oxydes **I**, avec un alcoolate ou un thiolate (Schéma 59).[71] Il est important de noter que lorsque le nucléophile est un ion thiolate, le sulfure **II** produit peut être ré-oxydé pour donner la sulfone de départ et effectuer cette réaction de façon cyclique.

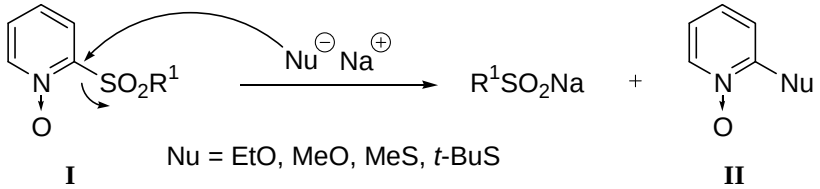


Schéma 59

Sur le même principe, une méthode a été décrite par Uchino[72] à partir de phtalimidométhylsulfones. La fonction sulfone est déplacée par un ion thiolate (nucléophile le mieux adapté) pour conduire à un ion sulfinate et au sulfure correspondant. Là encore, celui-ci peut être ré-oxydé pour donner la sulfone de départ (si R = R^1) afin de réaliser la réaction de façon cyclique (Schéma 60).

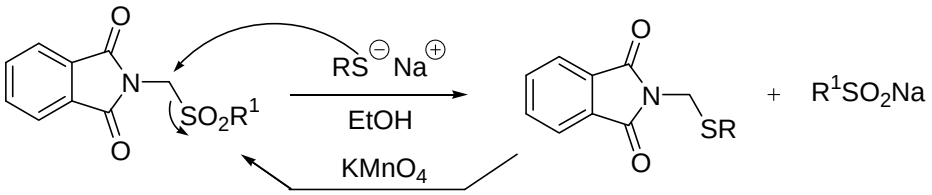


Schéma 60

Le réarrangement de Smiles met en jeu le même type de déplacements à partir de sulfones diaromatiques possédant un groupe nucléophile en *ortho* du groupe sulfonyle. Truce[73] a notamment développé la réaction avec un groupement méthyle. Après déprotonation par du butyllithium, le carbanion benzylique évolue alors vers un ion sulfinate aromatique (Schéma 61).

[71] Furukawa, N.; Tsuruoka, M.; Fujihara, H. *Heterocycles* **1986**, *24*, 3019-3022.
[72] Uchino, M.; Suzuki, K.; Sekyta, M. *Synthesis* **1977**, 794-796.
[73] Truce, W. B.; Ray, W. J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 481-487.

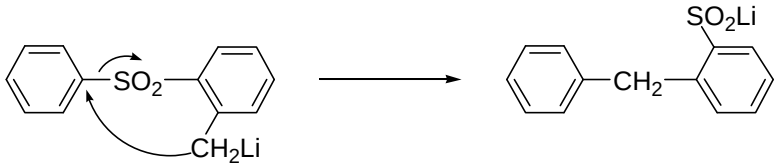


Schéma 61

L'action de nucléophiles sur les thiiranes *S*-dioxydes conduit à la formation de sulfinates, avec ouverture de la structure cyclique (Schéma 62).[74,75]

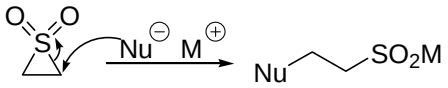


Schéma 62

II-4.3) Elimination

La β-élimination initiée par une base est une méthode simple et efficace pour former des ions sulfinates à partir d'alkylsulfones (Schéma 63).[46b,c]

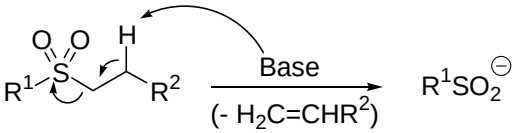


Schéma 63

Cette réaction est favorisée par des groupements R^2 électroattracteurs qui rendent le proton en position β acide, facilitant ainsi l'élimination du sulfinate souhaité. Plusieurs exemples sont décrits dans la littérature, nous présenterons ici le plus récent.

En 2002, le groupe de Wang a développé la préparation d'un sulfinate possédant une fonction ester à partir d'une sulfone possédant deux fonctions carbonylées distinctes (cétone et ester). Le proton le plus acide (en α de la cétone) est arraché par du méthanolate de sodium et l'énolate formé se fragmente pour donner la méthylvinylcétone et le sulfinate (Schéma 64).[76]

[74] Vilsmaier, E.; Tropitzsch, R.; Vostrowsky, O. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3987-3990.
[75] Vilsmaier, E.; Becker, G. *Synthesis* **1975**, 55-57.
[76] Baskin, J. M.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8379-8383.

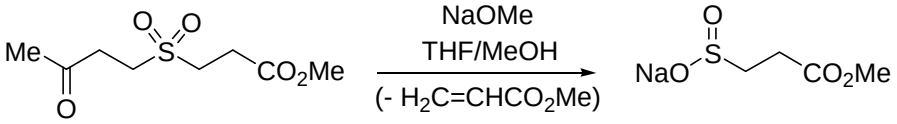


Schéma 64

Ce composé est un sulfinate de sodium qui peut être un précurseur de nombreux autres ions sulfinates. En effet, il peut être alkylé par des électrophiles aliphatiques dans le DMSO à température ambiante ou des électrophiles aromatiques en présence de 3 équivalents de CuI, dans le DMSO à 110 °C. Les sulfones ainsi formées sont déprotégées par du méthanolate de sodium ou du DBU pour conduire à de nouveaux ions sulfinates par un mécanisme analogue de rétro-Michael. Les auteurs décrivent aussi la transformation de ces sulfinates en sulfonamides par action de NH_2OSO_3H (Schéma 65).

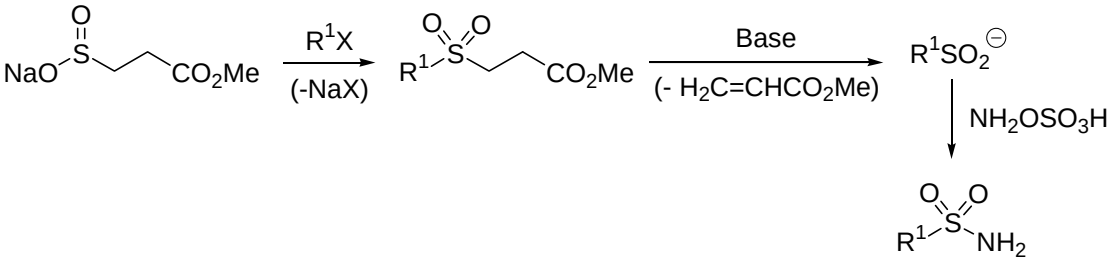


Schéma 65

En série aliphatique, les rendements sur trois étapes sont compris entre 41 et 85%. En série aromatique, les rendements sur les deux dernières étapes vont de 50 à 92%.

Ce sulfinate est un composé compatible avec de nombreux électrophiles fonctionnalisés ; c'est donc un précurseur de choix de nombreux sulfinates aliphatiques et aromatiques.

D'autres réactions d'élimination peuvent être envisagées pour préparer des sulfinates à partir de sulfones. Nous présentons ici quatre exemples.

Une synthèse simple et efficace d'arènesulfinates sodés a été développée à partir de sulfones avec une fonction ester en α, en milieu basique. Ces dernières sont facilement préparées à partir de thioanisoles[77] (Schéma 66).

[77] De Vleeschauwer, M.; Gauthier, J. Y. *Synlett* **1997**, 375-377.

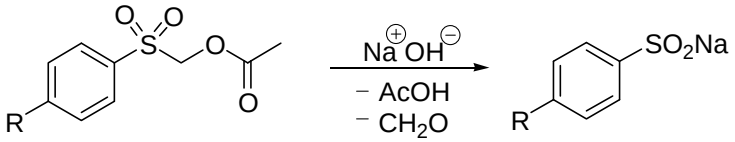


Schéma 66

La formation de sulfinates peut également être réalisée à partir de sulfones cycliques. Par analogie à la formation de sulfénates à partir d'épisulfoxydes (Chapitre I §-III.3), la déprotonation par une base lithiée en position alpha d'une épisulfone conduit à la formation d'un alcène sulfinate de lithium (Schéma 67).[78]

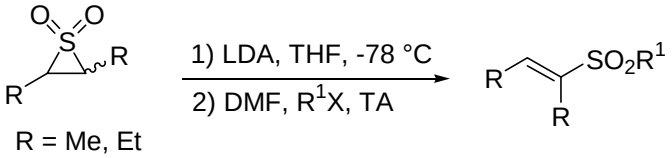


Schéma 67

La déprotonation avec un réactif de Grignard en α de la fonction sulfonyle du 2-méthyl-2,5-dihydrothiophène-1,1-dioxyde conduit à l'ion sulfinate diénique avec un excellent rendement de 98% (Schéma 68).[79,80]

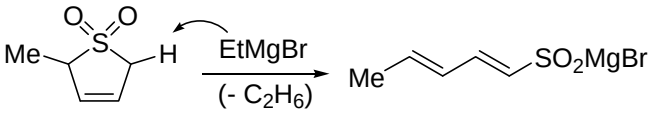


Schéma 68

De même, un sulfinate vinylique a été obtenu à partir du 1,3-oxathiolane *S*-oxyde avec un rendement de 80%.[81] La déprotonation est effectuée avec du *t*-BuOK (Schéma 69).

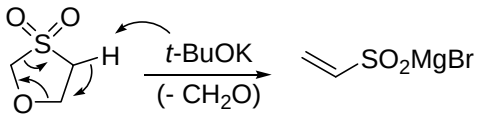


Schéma 69

[78] Dishington, A. P.; Muccioli, A. B.; Simpkins, N. S. *Synlett* **1996**, 27-28.
[79] Krug, R. C.; A., R. J.; R., T. G. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1305-1309.
[80] Crumbie, R. L.; Ridley, D. D. *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 1017-1026.
[81] Schank, K.; Wilmes, R.; Ferdinand, G. *Int. J. Sulfur Chem.* **1973**, *8*, 397-400.

II-5) Par oxydation d'ions thiolates

Des études précédemment effectuées dans notre laboratoire ont permis de mettre au point une méthode de formation de sulfinates lithiés aromatiques à partir de thiols. Ces derniers sont déprotonés à –78 °C par un lithien, puis les thiolates formés sont oxydés *in situ* en sulfinates par une oxaziridine. Les sulfinates obtenus sont convertis en sulfones par alkylation (Schéma 70).[82]

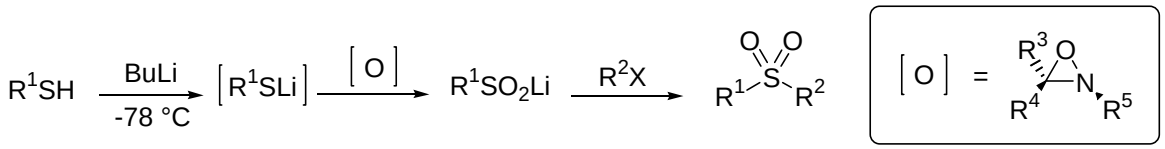


Schéma 70

Deux conditions opératoires permettent d'obtenir de manière efficace des sulfinates. La première met en jeu deux équivalents de la *N*-sulfonyloxaziridine **1c** de Davis dérivée du benzaldéhyde dans le THF. La seconde est conduite dans le toluène avec deux équivalents de la *N*-sulfonyloxaziridine **1a** dérivée de la pinacolone.

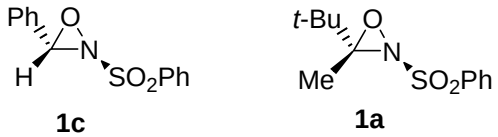


Figure 7

Les sulfinates aromatiques ainsi préparés sont isolés purs par simple extraction du milieu réactionnel avec de l'eau distillée. Cette méthode est la plus directe de toutes celles présentées. Elle ne nécessite aucune préparation préalable de précurseurs dans le cas de thiols commerciaux. En outre de nombreux de sulfinates sont ainsi obtenus.

De plus, il est important de noter que ces oxydants sont très doux, ce qui confère à la réaction une grande chimiosélectivité (oxydation immédiate du thiolate à –78 °C). L'extension de cette réaction à la série aliphatique (oxydation et alkylation) sera présentée dans le chapitre suivant.

[82] a) Sandrinelli, F.; Perrio, S.; Beslin, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8626-8627. b) Sandrinelli, F.; Perrio, S.; Beslin, P. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1177-1180. c) Sandrinelli, F.; Perrio, S.; Averbuch-Pouchot, M.-T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3619-3622.

Chapitre 3 : Oxydation d'alkanethiolates en sulfinates - Application à la synthèse de sulfones

I Etat des lieux au laboratoire

Au cours des travaux précédents du laboratoire (thèses de Franck Sandrinelli[83] et de Cédric Boudou[84]), une méthode de préparation de sulfénates aromatiques par oxydation des thiolates correspondants a été mise au point. La séquence réactionnelle est la suivante : le thiophénol est déprotoné dans le THF à basse température (–78 °C) par une base lithiée (BuLi), puis le thiolate formé est oxydé avec la *N*-sulfonyloxaziridine **1a** (1 éq.) dérivée de la pinacolone. Le sulfénate ainsi obtenu est piégé *in situ* par un halogénure d'alkyle pour conduire au sulfoxyde correspondant (Schéma 71). Cette méthodologie est également applicable à des thiolates acétyléniques et vinyliques.

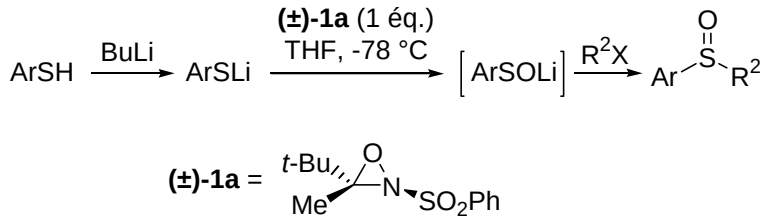


Schéma 71

En revanche, l'utilisation de ces conditions avec un substrat aliphatique (par exemple le thiol benzylique) ne conduit pas après alkylation à la formation de sulfoxyde. Un mélange constitué de sulfone (double oxydation, 27%), de sulfure (30%) et de disulfure (12%) est obtenu. On a donc une réactivité totalement différente des thiolates aliphatiques vis-à-vis de cet oxydant.

Une double oxydation sélective est également obtenue en utilisant le toluène comme solvant. Après alkylation avec un large excès d'électrophile et purification, un mélange de sulfone (41%) et de sulfure (46%) a été isolé. Par ailleurs, aucune trace de disulfure n'est détectée (Schéma 72).

---

[83] Sandrinelli, F. Thèse de chimie organique, minérale et industrielle, Université de Caen, *Oxydation d'ions thiolates en ions sulfénates et sulfinates avec des N-sulfonyloxaziridines : application à la synthèse de sulfoxydes, sulfones et dérivés d'acides sulfoniques.*, **1999**.

[84] Boudou, C. Thèse de chimie organique, minérale et industrielle, Université de Caen, *Nouveaux développements dans la chimie des anions sulfénates : préparation et utilisation pour la synthèse de sulfoxydes énantioenrichis*, **2004**.

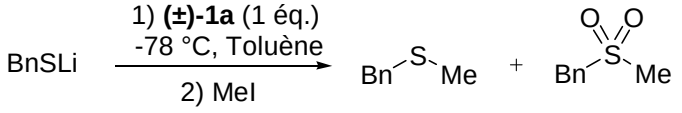


Schéma 72

Ce résultat est particulièrement intéressant, car un seul équivalent d'oxaziridine est utilisé. Le rendement maximum en sulfone ne peut dépasser 50% (41% obtenus) ; on peut donc envisager une formation quasi quantitative de sulfinate avec deux équivalents d'oxydant.

Le travail qui m'a été confié était de valider la synthèse des sulfinates aliphatiques. Puis, afin de quantifier la formation de ces ions, il fallait trouver des conditions d'alkylation en sulfones qui ne nécessitent pas l'utilisation d'un très large excès d'électrophile. Pour cette séquence réactionnelle, le cahier des charges impliquait d'obtenir de bons rendements en sulfones quelle que soit la nature du thiol de départ (primaire, secondaire ou tertiaire) et la nature de l'électrophile.

En série aromatique, l'alkylation des sulfinates en sulfones a été optimisée au laboratoire. Elle nécessite l'utilisation d'un milieu biphasique (toluène, acétone et eau) au reflux (85 °C) en présence d'un agent de transfert de phase. Les rendements en sulfones, calculés à partir des thiols de départ, sont supérieurs à 80%.

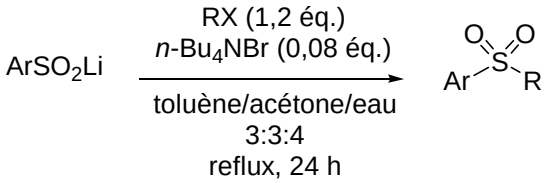


Schéma 73

Dans un second temps, je devais optimiser la synthèse de la *N*-sulfonyloxaziridine dérivée de la pinacolone. Cette oxaziridine a seulement été utilisée par le groupe de Shimizu[85] pour l'α-hydroxylation de β-lactames, mais sa préparation n'est pas décrite. Nous en utilisons une grande quantité au laboratoire, ainsi les contraintes étaient de préparer plusieurs grammes d'oxydant en une seule fois avec de bons rendements et de limiter au maximum le nombre d'étapes ainsi que les purifications intermédiaires.

[85] Shimizu, M.; Ishida, T.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1994**, 1403-1406.

Je présenterai tout d'abord la synthèse de l'oxaziridine, puis la préparation des sulfinates aliphatiques et leur alkylation en sulfones.

II Synthèse de l'oxydant

II-1) Première synthèse développée au laboratoire

La synthèse de cette oxaziridine a déjà été effectuée au laboratoire en deux étapes, à partir de la pinacolone, *via* la *N*-sulfonylimine **2** (Schéma 74). Les conditions opératoires utilisées sont précisées dans le paragraphe suivant.

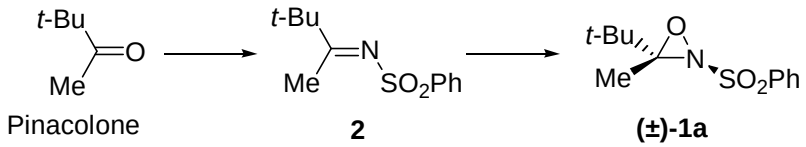


Schéma 74

*II-1.1) L'imine **2***

La conversion de la pinacolone en *N*-sulfonylimine **2** est réalisée par condensation avec le benzènesulfonamide au reflux d'un mélange de 1,1,2-trichloroétane et de dichlorométhane (proportions 1:5) en présence de $TiCl_4$ (Schéma 75). Un seul isomère est formé et une géométrie *E* lui a été attribuée en accord avec des données de la littérature.

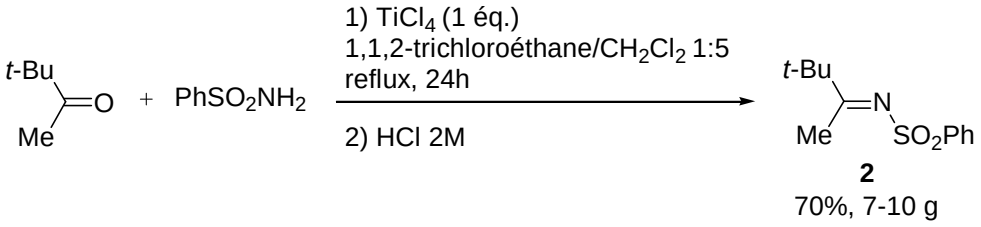


Schéma 75

Même si le rendement est satisfaisant (70%), cette voie de synthèse présente quelques limites, notamment pour la préparation de plusieurs grammes. On peut citer l'utilisation de 1,1,2-trichloroéthane (solvant coûteux), la nécessité de conditions diluées et l'élimination difficile des sels de titane en fin de réaction. Par ailleurs, nous avons rencontré des problèmes de reproductibilité.

*II-1.2) L'oxaziridine **1a***

L'oxydation de l'imine **2** en oxaziridine **1a** est effectuée avec du MCPBA commercial dans des conditions biphasiques tamponnées (CH_2Cl_2 / K_2CO_3 aqueux) en présence d'un agent de transfert de phase. Après 45 min de réaction à 0 °C, l'oxaziridine **1a** est obtenue avec des rendements variant de 80 à 90% (Schéma 76). Elle est racémique et diastéréomériquement pure. Une géométrie *trans* a pu être attribuée sans ambiguïté par comparaison avec des spectres RMN ^{1}H et ^{13}C d'autres oxaziridines décrites dans la littérature. Par ailleurs, cette géométrie a été confirmée par une analyse de mono-cristaux par diffraction de rayons X.

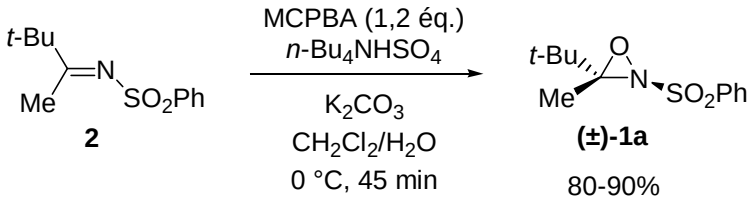


Schéma 76

45 grammes d'oxaziridine **1a** ont été obtenus en une seule fois. Cependant une quantité importante de solvant (3 litres) a été nécessaire. De plus, les différentes extractions pour éliminer l'acide carboxylique libéré sont fastidieuses.

II-2) Optimisation de la réaction

II-2.1) Synthèse de l'imine en une étape : activation au $Ti(OEt)_4$

Nous avons cherché à améliorer le mode opératoire de synthèse de l'imine en modifiant le solvant et l'acide de Lewis. Nous nous sommes orientés vers l'utilisation de $Ti(OEt)_4$ au reflux du toluène car ces conditions sont particulièrement efficaces pour la synthèse de sulfinylimines (Schéma 77).[86] Nous utilisons une solution de $Ti(OEt)_4$ commerciale de qualité technique (85% dans l'isopropanol).

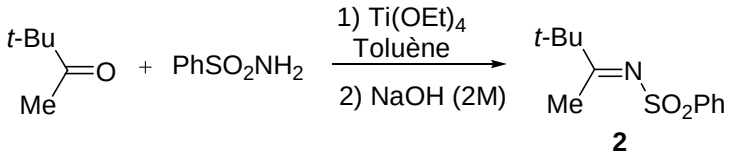


Schéma 77

[86] a) Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1403-1406. b) Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278-1284. c) Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 268-269.

La stœchiométrie des réactifs, la concentration ainsi que les temps de chauffage ont été étudiés. Les résultats sont présentés dans le Tableau 1.

Entrée	Pinacolone (éq.)	$Ti(OEt)_4$ (éq.)	C ($mol.L^{-1}$)	T (°C)	Durée	Rdt[a] (%)	Masse (g)
1	2	5	0,1	105	16 h	75	7,2
2	**2**	**3**	**0,1**	**105**	**20 h**	**75**	**6,5**
3	1	2	0,1	110	24 h	53	6,9
4	1	2	0,1	110	13 h	60	5,5
5	1	3	0,1	110	20 h	67	3,2
6	1	3	0,2	110	24 h	49	4,7
7	1,5	3,5	0,2	110	14 h	56	3,1

[a] Rendements bruts

Tableau 1

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec 1 équivalent de benzènesulfonamide, 2 équivalents de pinacolone et 3 équivalents d'acide de Lewis à 105 °C pendant 20 h (entrée 2). Le rendement est alors de 75% et 6,5 g de produit sont ainsi obtenus.

Il n'est pas judicieux de diminuer la quantité de pinacolone (entrées 3 à 7) car dans tous les cas le rendement est nettement inférieur. En comparant les entrées 4 et 5, on constate que 3 équivalents d'acide de Lewis sont nécessaires, mais qu'il n'est pas utile d'aller jusqu'à 5 équivalents (entrée 1). Enfin, en comparant les entrées 5 et 6, il apparaît que la meilleure concentration est de 0,1 $mol.L^{-1}$.

Les sels de titane sont hydrolysés en fin de réaction par une solution de soude 2M. Il se forme alors un gel qui est filtré sur un gâteau de célite. Cette filtration est efficace à l'échelle de 5 g environ, mais devient problématique au delà. Sur plus grande quantité, les sels de titane sont rincés au toluène et éliminés par centrifugation.

En conclusion, cette voie de synthèse permet d'obtenir en une étape une imine de très bonne qualité, qui ne requiert aucune purification. Cette réaction est par ailleurs rapide à mettre en œuvre, avec des produits de départ bon marché. La seule limitation reste un traitement un peu fastidieux.

II-2.2) Synthèse de l'imine en plusieurs étapes : méthode de Hudson

Parallèlement à nos travaux sur la condensation de la pinacolone avec le benzènesulfonamide, nous avons envisagé une synthèse un peu plus longue. Elle fait intervenir la condensation d'une oxime **3** sur un chlorure de sulfinyle **4** (réaction d'Hudson[87], Schéma 78).

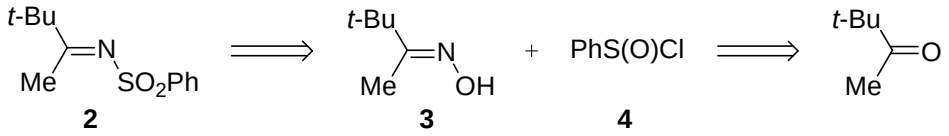


Schéma 78

L'oxime **3** est préparée à partir de la pinacolone et nous avons testé deux voies de synthèse du chlorure de benzènesulfinyle **4** : à partir du thiophénol et à partir du benzènesulfinate de sodium.

*Synthèse de l'oxime **3***

L'oxime **3** dérivée de la pinacolone est commerciale, mais son prix est élevé (Aldrich, 10 g = 103 €). Nous l'avons préparée[88] avec un rendement de plus de 90% par réaction de la pinacolone avec le chlorhydrate d'hydroxylamine dans l'eau pendant 18 h. L'ensemble du protocole est facilement adaptable sur une échelle d'une centaine de grammes. L'oxime **3** précipite au cours de la réaction et est isolée par une simple filtration (Schéma 79). L'excès d'eau est éliminé par séchage en présence de P_2O_5 jusqu'à masse constante. L'utilisation d'un vide supérieur à 15 mmHg doit être évité car l'oxime **3** est facilement sublimable. Un seul isomère de géométrie *E* est formé.

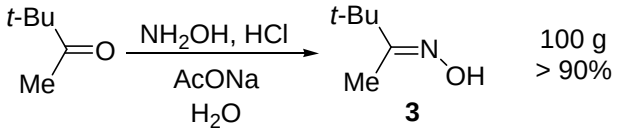


Schéma 79

*Synthèse de chlorure de benzènesulfinyle **4***

[87] Brown, C.; Hudson, R. F.; Record, K. A. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 822-828.
[88] Burk, M. J.; Casy, G.; Johnson, N. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6084-6085.

Plusieurs synthèses des chlorures de sulfinyle ont été décrites dans la littérature. Une revue récente leurs est consacrée.[89] Pour notre part nous avons réalisé deux synthèses différentes pour obtenir le chlorure de benzènesulfinyle **4**.

La première est réalisée à partir du thiophénol, de chlorure de sulfuryle et d'acide acétique selon le protocole décrit par Hermann.[90] Les produits volatils (HCl, SO_2 et CH_3COCl) sont éliminés par simple évaporation pour fournir le chlorure de sulfinyle **4** quantitativement (Schéma 80). Nous n'avons pas cherché à purifier ce chlorure car des risques d'explosion sont mentionnés dans la littérature. Par conséquent nous devons nous contenter de sa qualité brute.

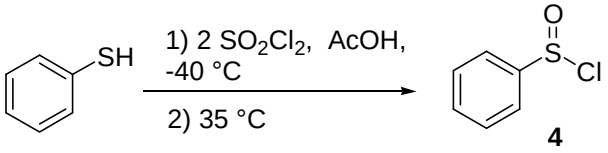


Schéma 80

Une deuxième méthode a été testée, inspirée du protocole décrit par le groupe de Weinreb.[91] L'acide sulfinique **5** est obtenu avec un rendement de 95% par acidification du benzènesulfinate de sodium avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2M suivi d'une extraction à l'éther diéthylique. L'acide **5** est ensuite mis en réaction avec du chlorure de thionyle à température ambiante pour fournir quantitativement le chlorure de sulfinyle **4** (Schéma 81).

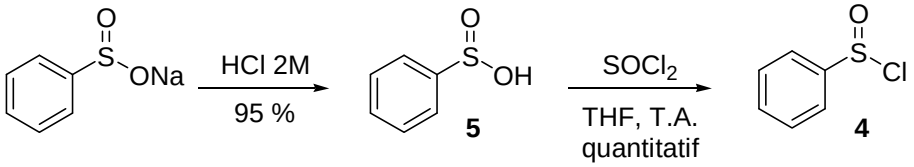


Schéma 81

Parmi les deux méthodes testées, cette dernière fournit des chlorures de sulfinyle bruts de meilleure qualité et est plus facilement reproductible, même sur 15 grammes.

Réarrangement d'Hudson[87]

[89] Schwan, A. L.; Stricker, R. R. *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, *31*, 579-615.
[90] Herrmann, R.; Youn, J.-H. *Synthesis* **1987**, 72-73.
[91] Weinreb, S. M.; Lin, X.; Artman, G. D.; Stien, D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8779-8791.

L'oxime **3** et le chlorure de sulfinyle **4** synthétisés précédemment sont ensuite mis en réaction dans l'éther diéthylique en présence de triéthylamine à température ambiante. Après filtration du chlorure de triéthylammonium libéré, l'imine **2** est isolée quantitativement. La substitution nucléophile de l'oxime sur le chlorure de sulfinyle conduit à une oxime *O*-sulfinylée. La rupture homolytique de la liaison N-O génère les radicaux RS(O)O$^{\bullet}$ et iminoyle. Le radical RS(O)O$^{\bullet}$ se réarrange ensuite avec migration de l'électron sur l'atome de soufre. La recombinaison entre le radical soufré formé et le radical iminoyle conduit à l'imine *N*-sulfonylée **2** (Schéma 82).

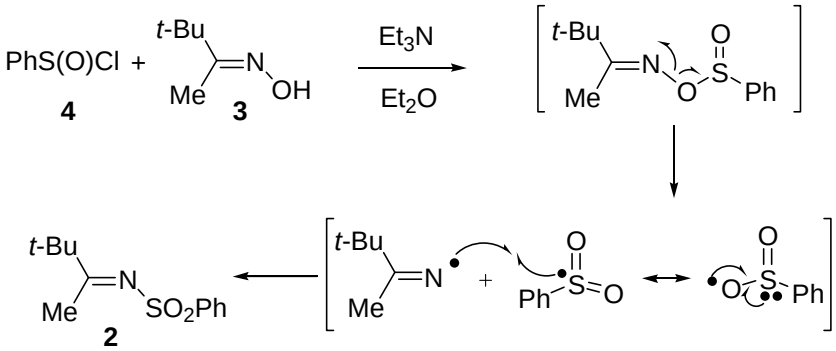


Schéma 82

Cette synthèse a été réalisée sur des quantités importantes : jusqu'à 39 grammes d'imine ont ainsi été préparés en une seule fois avec des rendements bruts supérieurs à 70 %. Toutefois la pureté de l'imine est dépendante de celle du chlorure de sulfinyle et cette pureté a une grande influence sur l'étape suivante d'oxydation. Ainsi une purification de l'imine par chromatographie sur gel de silice peut s'avérer nécessaire. A nouveau un seul isomère de configuration *E* est formé.

Nous disposons maintenant de deux nouvelles méthodes pour préparer l'imine **2**. La condensation d'Hudson nous a permis de préparer une grande quantité d'imine, mais la qualité du chlorure de sulfinyle intermédiaire reste encore aléatoire. La condensation directe avec du $Ti(OEt)_4$ est la plus efficace car l'imine obtenue ne nécessite pas de purification et les rendements sont bons.

*II-2.3) Synthèse de l'oxaziridine **1a** avec le complexe de Camps*

Pour éviter les problèmes rencontrés avec la méthode en milieu biphasique, nous avons décidé d'employer le complexe de Camps.[92] C'est un mélange de MCPBA et de KF dans les proportions 1:2. Son utilisation permet de travailler en absence d'eau et dans des conditions plus concentrées. De plus l'acide chlorobenzoïque libéré est complexé avec le KF en fin de réaction et une simple filtration est suffisante pour l'éliminer.

Le KF est tout d'abord activé par chauffage à 120 °C sous vide puis il est ajouté à une solution anhydre de MCPBA dans le CH_2Cl_2. Le complexe ainsi obtenu est mis en réaction avec l'imine **2**. Après filtration, l'oxaziridine **1a** est obtenue avec un rendement de 84% sur 10 grammes (Schéma 83).

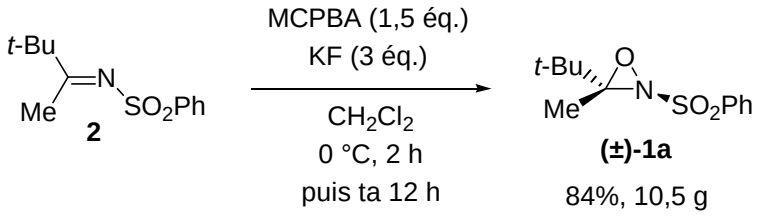
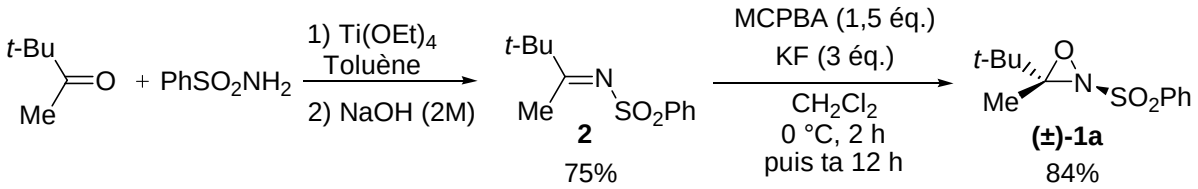


Schéma 83

Cette méthode permet donc d'obtenir des rendements similaires à la méthode précédente. Cependant la quantité de solvant utilisée est nettement réduite (400 mL contre plus d'un litre) et l'isolement de l'oxaziridine est simplifié. Les traitements aqueux fastidieux sur grande quantité sont remplacés par une simple filtration.

II-3) Conclusion

Nous sommes en mesure de préparer à l'échelle de plusieurs grammes l'oxaziridine **1a** en deux étapes seulement et sans purification intermédiaire (la voie passant par l'oxime est nettement moins intéressante). La synthèse de l'imine **2** est optimisée, les meilleurs conditions sont la condensation du benzènesulfonamide avec la pinacolone en présence de $Ti(OEt)_4$. L'oxydation en oxaziridine est conduite maintenant dans un volume de solvant raisonnable avec le complexe de Camps et le traitement est très simplifié (Schéma 84).



[92] Camps, F.; Coll, J.; Messeguer, A.; Pujol, F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5402-5404.

Schéma 84

III Synthèse de sulfinates aliphatiques

Nous avons vu dans le paragraphe I que l'oxydation d'un thiolate aliphatique avec un équivalent de *N*-sulfonyloxaziridine **1a** dans le toluène conduit, après alkylation, à la formation de 41% de sulfone. Nous avons soumis différents thiolates aliphatiques à deux équivalents d'oxydant pour préparer des ions sulfinates avec une bonne conversion. Le thiol est déprotoné à –78 °C dans le toluène par du BuLi, puis deux équivalents d'oxaziridine sont ajoutés. La température est maintenue pendant 30 minutes puis le bain froid est retiré. (Schéma 85).

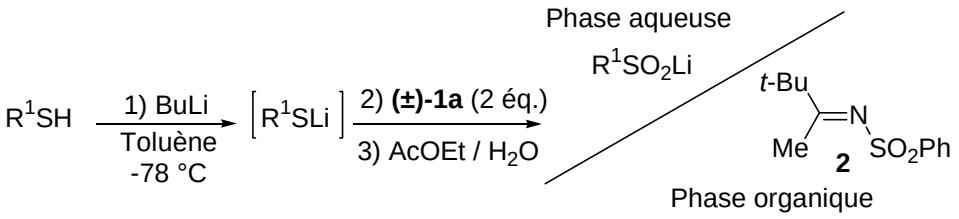


Schéma 85

Après 18 heures de réaction le sulfinate est séparé de l'imine **2** (sous-produit de l'oxydation) par extraction avec de l'eau pure. La phase aqueuse est ensuite lavée à l'acétate d'éthyle, seul solvant qui conduise à une bonne pureté de l'anion. Les cinq structures obtenues sont représentées ci-dessous (Tableau 2). Nous avons préparé trois sulfinates primaires, un sel secondaire et un tertiaire.

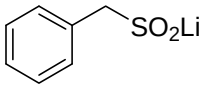
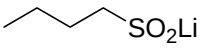
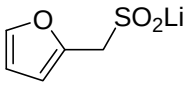
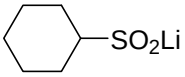
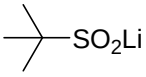
Primaires	 **6a**	 **6b**	 **6c**
Secondaire	 **6d**		
Tertiaire	 **6e**		

Tableau 2

Ces sels étant hydratés, nous voulions les alkyler en sulfones afin de donner un rendement précis. De plus, cela permettait de développer une voie d'accès aux sulfones aliphatiques qui soit simple, efficace et chimio-sélective (conditions d'oxydation très douces).

IV Alkylation de sulfinates lithiés en sulfones

IV-1) Rappels bibliographiques

Comme nous l'avons montré dans la partie bibliographique, les ions sulfinates sont des précurseurs de sulfones par alkylation sur l'atome de soufre. Dans la littérature, de nombreuses publications paraissent régulièrement mentionnant des conditions d'alkylation de sulfinates (généralement aromatiques) très différentes.[93] On peut citer par exemple l'utilisation de solvants aussi variés que l'acétonitrile, le THF, le DMF ou même un liquide ionique, le $BmimBF_4/H_2O$.[94] Pour illustrer l'influence prépondérante du solvant sur cette réaction, Chen[93e] a effectué la réaction d'alkylation du benzènesulfinate de sodium par la 1,3-dichloropropan-2-one (Schéma 86).

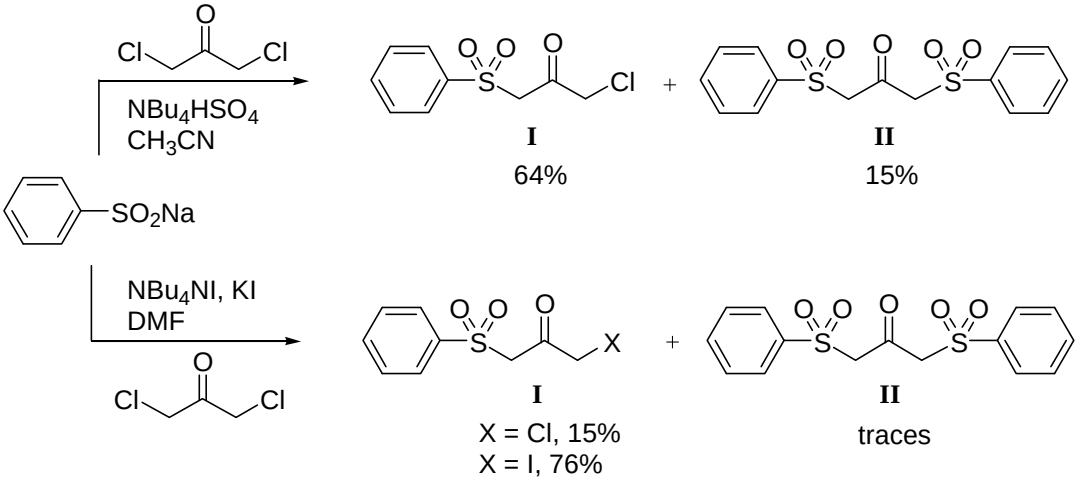


Schéma 86

Le remplacement de l'acétonitrile par le DMF, ainsi que l'utilisation d'iodure de tértrabutylammonium et de KI à la place de sulfate de tétrabutylammonium a conduit à la

[93] a) Ramaiah, K.; Dubey, P. K.; Ramanatham, J. *Indian J. Chem.* **1999**, *38B*, 297-301. b) Smith, A. B.; Wan, Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3738-3753. c) Murakami, T.; Furusawa, K. *Synthesis* **2002**, *4*, 479-482. d) Chen, Y.; Lai, Y.-H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1067-1069. f) Chen, J. J.; Nugent, T. C.; Lu, C. V.; Kondapally, S.; Giannousis, P.; Wang, Y.; Wilmot, J. T. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 313-317.
[94] Hu, Y.; Chen, Z.-C.; Le, Z.-G.; Zheng, Q.-G. *J. Chem. Res.* **2004**, 267-269.

formation quasi quantitative du produit de mono-substitution **I** et à la suppression de la formation du produit de double substitution **II**.

Tous ces travaux mettent en évidence que la réaction d'alkylation des sulfinates n'est pas triviale. Ces ions ont une réactivité très étroitement liée à leur structure, à leur contre-ion et aux conditions opératoires. Il fallait donc trouver les conditions qui seraient adaptées à des structures aliphatiques possédant un contre-ion lithium. Cette tâche est d'autant plus importante qu'il n'existe que très peu d'exemples dans la littérature. En effet, la majorité des articles rencontrés concernent uniquement des sulfinates commerciaux et surtout les benzène- et *p*-toluènesulfinates de sodium.

IV-2) Application des conditions optimisées en série aromatique

Pour débuter cette étude, nous avons tout simplement appliqué les conditions d'alkylation optimisées au laboratoire par Franck Sandrinelli en série aromatique (Schéma 87).

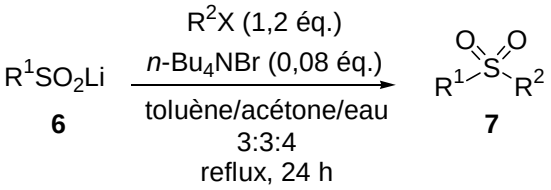


Schéma 87

La réaction est effectuée en milieu biphasique toluène/acétone/eau à 85 °C (reflux du mélange) en présence d'un halogénoalkane et d'une quantité catalytique de bromure de tétrabutylammonium comme agent de transfert de phase. Le temps de réaction est fixé arbitrairement à 24 h pour que la réaction soit complète. Les résultats obtenus sont décrits ci-dessous (Tableau 3).

Entrée	R^1	Electrophile	Temps (h)	Sulfone	Rendement (%)
1		MeI (1,5 éq.)	24	**7a**	94
2	Bn	EtI (1,5 éq.)	24	**7b**	44[a]
3		BnBr (3 éq.)	24	**7c**	67
4		MeI (1,5 éq.)	24	**7d**	46
5	*n*-Bu	BnBr (3 éq.)	24	**7e**	49
6		BnBr (3 éq.)	9	**7e**	55

[a] L'ester sulfénique (*O*-alkylation) est aussi isolé avec un rendement de 6%.

Tableau 3

Les rendements obtenus avec le bromure de benzyle sont décevants (< 67%, entrées 3, 5 et 6, alors qu'ils étaient > 80% en série aromatique). Les sulfinates aliphatiques étant moins réactifs que les sels aromatiques, l'électrophile est hydrolysé en alcool benzylique avant de réagir entièrement. De plus, avec un même électrophile (MeI, entrées 1 et 4), la conversion en sulfone varie du simple au double selon la structure du sulfinate de départ. Par ailleurs, il faut noter que lorsque l'alkykation est effectuée avec de l'iodure d'éthyle, 6% d'ester sulfinique (produit de *O*-alkylation) sont isolés.

En conclusion, les conditions précédemment décrites conduisent à des rendements en sulfones très disparates. Elles ne sont donc pas adaptées à la série aliphatique.

Les masses et analyses (RMN ^{1}H) des sulfinates intermédiaires sont bonnes quelle que soit la structure du thiol de départ, ce qui laisse penser que l'étape limitante n'est pas l'oxydation mais bien l'alkylation. Nous avons donc décidé d'étudier l'influence du solvant et des agents de transfert de phase sur cette réaction.

IV-3) Optimisation de la réaction – Influence du solvant

Comme nous l'avons vu précédemment, la présence d'eau dans le milieu est néfaste à la réaction. Il fallait donc trouver un mode opératoire en milieu anhydre et choisir le solvant adapté. Pour cela, nous nous sommes inspirés de condition de la littérature efficaces en série aromatique, et nous les avons appliquées à nos composés aliphatiques.

IV-3.1) Dans l'acétonitrile

Ramaiah[95] décrit l'alkylation à température ambiante du benzènesulfinate de sodium avec une α-chlorocétone, dans l'acétonitrile, en présence de chlorure

[95] Ramaiah, K.; Dubey, P. K.; Ramanatham, J. *Indian J. Chem.* **1999**, *38B*, 297-301.

triéthylbenzylammonium. Il obtient alors un rendement de 93% en 30 minutes seulement (Schéma 88).

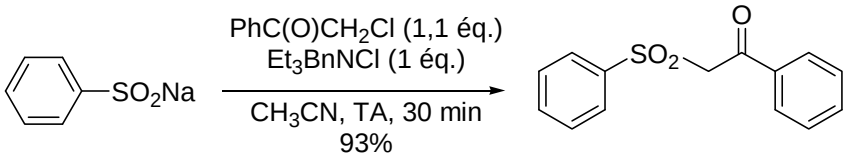


Schéma 88

Ces conditions reproduites avec le butanesulfinate de lithium **6b** et le bromure de benzyle conduisent après 14 jours de réaction à la sulfone **7e** correspondante avec un faible rendement de 13%. L'utilisation d'un autre agent de transfert de phase (le bromure de tétrabutylammonium) au reflux de l'acétonitrile a permis d'augmenter le rendement jusqu'à 30%, ce qui reste insuffisant. Cet exemple confirme que la réactivité des sulfinates dépend étroitement de leur nature.

IV-3.2) Dans le DMF

Nous avons émis l'hypothèse que la faible conversion en sulfone dans l'acétonitrile est due à un mauvais transfert de phase solide-liquide entre le sulfinate et l'électrophile. La modification de l'agent de transfert de phase n'étant pas suffisante, nous nous sommes orientés vers un solvant très polaire : le DMF. Chen[96] décrit l'alkylation d'un sulfinate de sodium aromatique, fixé sur un support solide, dans le DMF et en présence de KI et d'iodure de tétrabutylammonium à température ambiante. Le rendement obtenu est alors de 89% (Schéma 89).

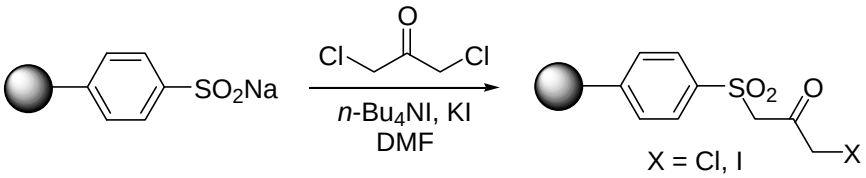


Schéma 89

Nous nous sommes inspirés de ce protocole pour alkyler une gamme de sulfinates aliphatiques lithiés préparés au laboratoire. Ceux-ci sont mis en suspension dans le DMF en présence d'un électrophile, le bromure de benzyle ou l'iodure de méthyle et d'une quantité

[96] Chen, Y.; Lai, Y.-H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1067-1069.

catalytique d'iodure de tétrabutylammonium comme agent de transfert de phase. Quand l'agent alkylant utilisé est le bromure de benzyle, 1,2 équivalent de KI est ajouté au milieu réactionnel pour former *in situ* de l'iodure de benzyle, plus réactif (Schéma 90). Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 4.

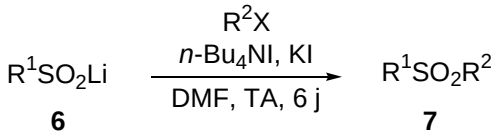
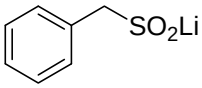
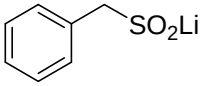
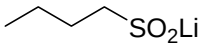
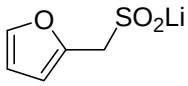
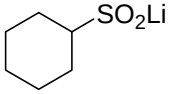
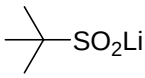


Schéma 90

Entrée	Sulfinate	N°	R^2X	Additifs	Sulfone	Rdt (%)[a]
1		**6a**	BnBr (1,2 éq.)	KI (1,2 éq.) *n*-Bu_4NI (0,1 éq.)	**7c**	70
2		**6a**	MeI (5 éq.)	*n*-Bu_4NI (0,1 éq.)	**7a**	63
3		**6b**	MeI (5 éq.)	*n*-Bu_4NI (0,1 éq.)	**7d**	68
4		**6c**	BnBr (1,2 éq.)	KI (1,2 éq.) *n*-Bu_4NI (0,1 éq.)	**7f**	70
5		**6d**	BnBr (1,2 éq.)	KI (1,2 éq.) *n*-Bu_4NI (0,1 éq.)	**7g**	52
6		**6e**	BnBr (1,2 éq.)	KI (1,2 éq.) *n*-Bu_4NI (0,1 éq.)	**7h**	35

[a] Rendements isolés après purification sur gel de silice et calculés à partir du thiol.

Tableau 4

Les rendements obtenus avec les structures primaires (entrées 1 à 4) sont bons et homogènes (compris entre 63 et 70%). Avec des structures plus encombrées, moins réactives, les rendements sont plus bas, respectivement 52% et 35% pour un sulfinate secondaire et tertiaire (entrées 5 et 6). Le milieu anhydre a permis de supprimer la présence d'alcool benzylique, mais l'utilisation du DMF conduit à la formation concurrente de formiate de benzyle[97] selon le mécanisme suivant (Schéma 91) :

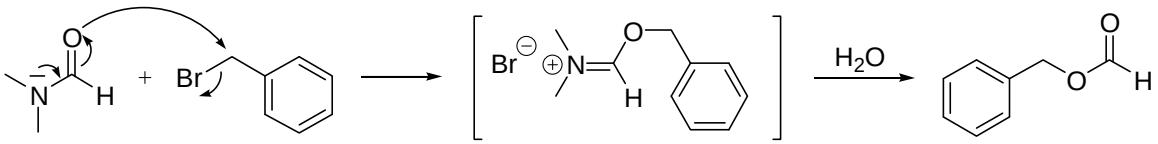


Schéma 91

[97] Suri, S. C.; Rodgers, S. L.; Radhakrishnan, K. V.; Nair, V. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1031-1039.

Le DMF attaque le bromure de benzyle par un mécanisme SN_2 pour former un iminium, qui est ensuite hydrolysé pour conduire au formiate de benzyle. La présence de ce produit complique la purification des sulfones et par ailleurs les temps de réaction sont relativement longs (6 jours). Ces conditions, bien que plus performantes que celles utilisées jusqu'à présent, ne sont donc pas totalement satisfaisantes. Le DMF doit donc être remplacé par un solvant permettant une bonne solubilité des sulfinates, mais ne réagissant pas avec l'électrophile.

IV-3.3) Dans le DMSO

Baskin[98] décrit la formation de sulfonamides à partir de sulfinates dans le DMSO (cf chapitre II § II-4), or ce solvant possède les qualités que nous recherchons : il est polaire et dans nos conditions, il ne réagit pas avec le bromure de benzyle. Nous avons donc appliqué les conditions efficaces dans le DMF avec une concentration un peu plus élevée (0,5 M au lieu de 0,2 M).

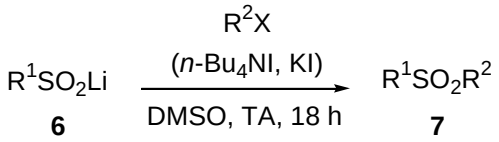


Schéma 92

Nous avons optimisé la réaction avec le phénylméthanesulfinate de lithium **6a** (R^1 = Bn). Le sel est mis en suspension dans le DMSO à température ambiante, en présence de l'électrophile, bromure de benzyle (1,2 éq.) ou iodure de méthyle (2,5 éq.) et selon les cas, d'une quantité stœchiométrique d'iodure de potassium et d'une quantité catalytique d'iodure de tétrabutylammonium comme agent de transfert de phase. Les additifs sont ensuite successivement supprimés afin d'évaluer leur impact sur la réaction. L'ensemble des résultats obtenus est décrit dans le Tableau 5.

Entrée	R^2X	Additifs	Temps (h)	Sulfone	Rdt (%)[a]
1	BnBr (1,2 éq.)	KI (1,2 éq.) *n*-Bu_4NI (0,1 éq.)	20	**7c**	68

[98] Baskin, J. M.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8379-8383.

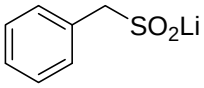
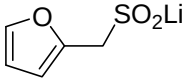
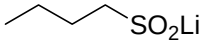
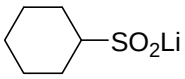
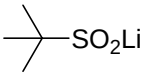
2	BnBr (1,2 éq.)	*n*-Bu_4NI (0,1 éq.)	18	**7c**	68
3	BnBr (1,2 éq.)	Non	18	**7c**	76
4	BnBr (1,2 éq.)	Non	3	**7c**	61
5	MeI (2,5 éq.)	Non	16	**7a**	76

[a] Rendements isolés après purification sur gel de silice et calculés à partir du thiol.

Tableau 5

Les rendements en sulfones sont bons (compris entre 61 et 76%). L'utilisation de KI et de *n*-Bu_4NI est inutile puisque les rendements ne sont pas améliorés (entrées 1, 2 et 3). Leur présence est même néfaste dans la mesure où les bruts réactionnels sont plus difficiles à purifier. De plus, en comparant les entrées 3 et 4, on constate que 3 h de réaction ne sont pas suffisantes pour que la réaction soit complète.

Les meilleures conditions sont donc de mélanger le sulfinate et l'électrophile dans du DMSO, à température ambiante pendant au moins 16 h. Le rendement en sulfone est alors de 76% (entrées 3 et 5). Ayant les conditions réactionnelles en main, nous les avons appliquées aux différents sulfinates aliphatiques précédemment synthétisés. Les résultats obtenus sont résumés ci-dessous (Tableau 6).

Entrée	Sulfinate	N°	R^2X	Additifs	Temps (h)	T (°C)	Sulfone	Rdt (%)[a]
1		**6a**	BnBr (1,2 éq.)	Non	18	20	**7c**	76%
2		**6c**	BnBr (1,2 éq.)	Non	20	20	**7f**	83%
3		**6b**	BnBr (1,2 éq.)	Non	24	20	**7e**	67%
4		**6d**	BnBr (1,2 éq.)	Non	18	20	**7g**	63%
5		**6e**	MeI (2,5 éq.)	Non	16	20	**7i**	22%

6	SO_2Li	**6e**	BnBr (1,2 éq.)	Non	38	60	**7h**	54%
7	SO_2Li	**6e**	BnBr (1,2 éq.)	KI (1,2 éq.) *n*-Bu_4NI (0,1 éq.)	48	60	**7h**	56%

[a] Rendements obtenus après purification sur gel de silice.

Tableau 6

Ces expériences montrent que la réactivité est liée à l'encombrement du sulfinate : le rendement est compris entre 67 et 83% pour les composés primaires (entrées 1-3), il diminue à 63% pour l'exemple secondaire (entrée 4) et enfin à 22% pour le sulfinate tertiaire (entrée 5). Dans ce dernier cas, l'augmentation de la température à 60 °C permet d'améliorer significativement l'efficacité de la réaction (rendement de 54% au lieu de 22%, entrées 5 et 6). Enfin, en comparant les entrées 6 et 7, on constate de nouveau que l'utilisation des additifs (KI et *n*-Bu_4NI) n'a aucun effet bénéfique sur la réaction puisque le rendement reste inchangé. Ainsi, l'étude de ce tableau montre bien que les rendements en sulfones sont bons quel que soit le thiol de départ.

En conclusion, l'utilisation de DMSO à la place de DMF permet de maintenir l'efficacité de l'alkylation et la formation de sous-produits est évitée. Les rendements sur trois étapes (déprotonation, oxydation puis alkylation) sont bons. En outre, l'emploi de ce solvant n'est pas un handicap dans le traitement des expériences car la faible quantité utilisée est facilement éliminée par des lavages aqueux.

IV-3.4) Etude par électrophorèse capillaire

Dans le but de mieux connaître la cinétique de cette réaction, nous avions envisagé de suivre l'alkylation du phénylméthanesulfinate **6a** par du bromure de benzyle en électrophorèse capillaire (Schéma 93). Cette technique est présentée dans l'annexe **2**.

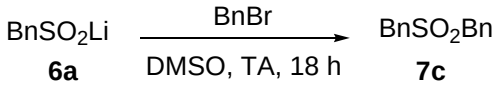


Schéma 93

L'électrophorèse capillaire est une méthode analytique basée sur les différences de mobilité de molécules chargées, en solution, sous l'influence d'un champ électrique. Pour nos analyses, le capillaire a une longueur utile de 50 cm et un diamètre interne de 75 µm. Le courant utilisé est de 30 kV (valeur maximale) et l'appareil est thermostaté à 25 °C. Pour étudier la réaction, nous devions séparer quatre espèces : le phénylméthanesulfinate de lithium, le bromure de benzyle, la sulfone formée et le DMSO (solvant de réaction). Tous sont détectables par UV. En utilisant des échantillons témoins, nous nous sommes aperçus que le bromure de benzyle précipitait dans la solution électrophorétique, il n'apparaissait donc pas sur les analyses. Nous avons obtenu une séparation complète des trois autres composés en moins de 15 minutes. Nous avons utilisé des micelles de SDS[99] à pH basique (tampon borate de sodium 30 mM/L). Ce travail d'optimisation a été effectué au Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique (Caen) par Margareth Lemarié. Un exemple d'électrophorégramme est représenté ci-dessous :

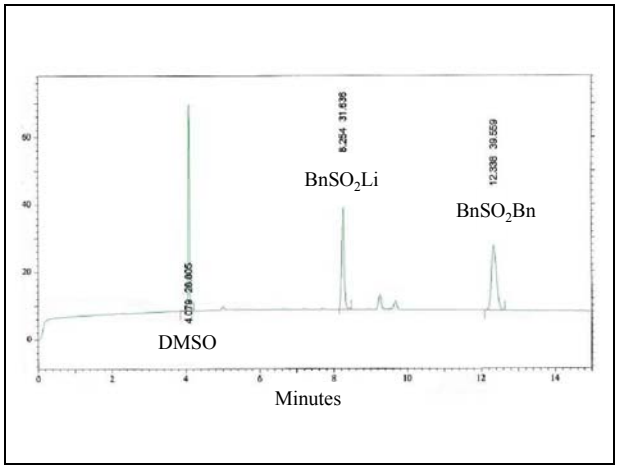


Figure 8

Malheureusement, l'utilisation de ces conditions sur des prélèvements de milieu réactionnel a conduit à des résultats non reproductibles et difficilement interprétables. Par exemple, le sulfinate n'est plus détecté après 30 minutes de réaction alors que la sulfone n'est formée qu'en très petite quantité. Une discussion avec Paul-Louis Desbene (Professeur à l'Université de Rouen) nous laisse penser que l'analyse est perturbée par la précipitation des sels de lithium. Le greffage des groupements silanols du capillaire pour changer le flux électrophorétique de sens (vers l'anode) est actuellement à l'étude.

IV-4) Conclusion

[99] Dodécylsulfate de sodium.

La réaction d'alkylation de sulfinates lithiés est maintenant optimisée pour une variété de structures. En série aromatique, les conditions les plus efficaces sont en milieu biphasique, au reflux du mélange. Les rendements obtenus sont alors supérieurs à 80%. En série aliphatique, la réactivité des sulfinates est moins importante. Toutefois, en utilisant du DMSO comme solvant les rendements obtenus sont corrects à bons.

Chapitre 4 : Préparation d'ions sulfénates à partir de dérivés sulfinylés

I Présentation

A mon arrivée, le laboratoire disposait d'une méthode particulièrement efficace de formation d'ions sulfénates lithiés par oxydation des thiolates correspondants. A l'époque aucune méthode réellement concurrente n'était décrite dans la littérature (travaux de Schwan et de Tanaka). Les sulfénates sont de très bons précurseurs de sulfoxydes par alkylation *in situ* avec des halogénures d'alkyle. Il nous a paru intéressant de développer une version énantiosélective de cette réaction ; pour créer la liaison C–S de manière asymétrique, nous avons envisagé une induction avec un ligand externe.

Une combinaison appropriée entre le métal et le ligand devrait rendre les deux doublets du soufre diastéréotopes et ainsi permettre l'alkylation sélective de l'un d'eux. Un sulfoxyde énantioenrichi (ou mieux énantiopur) serait alors formé. Ce concept est sans précédent dans la littérature.

Durant sa thèse, Cédric Boudou[42] a étudié cette réaction et sélectionné la spartéine comme ligand de choix. Cet alcaloïde naturel est généralement très efficace lorsqu'il est associé au cation lithium. Une illustration très schématique est représentée sur la Figure 9.

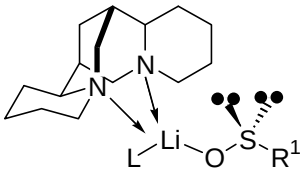


Figure 9

De nombreux essais ont été effectués mais aucun excès énantiomérique notable n'a été obtenu. Une des interprétation était la concurrence probable entre le THF (solvant de réaction) et la spartéine. Malheureusement il n'était pas possible de modifier ce solvant, car tout changement perturbe la réaction de mono-oxydation (seule la double oxydation en sulfinate est alors observée).

Il nous est paru indispensable de développer un nouvel accès aux ions sulfénates permettant une plus grande flexibilité opératoire. Notre cahier des charges impliquait un accès

facile aux ions sulfénates à partir de précurseurs simples à préparer, dans des conditions douces (basse température) et modulables (solvant et contre-ion).

Dans la littérature, deux exemples en série sulfurée ont attiré notre attention. Elles consistent en une réaction de rétro-Michael initiée par une base. Mioskowski[100] décrit la libération de thiolates aromatiques à partir d'esters β-sulfanylés. Après acidification, les thiophénols correspondants sont obtenus. (Schéma 94).

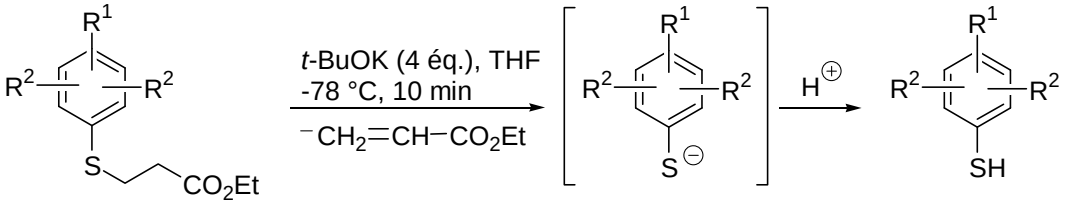


Schéma 94

En série sulfone, Baskin[101] a développé une méthodologie identique qui permet la formation d'ions sulfinates (Schéma 95, réaction déjà mentionnée dans le chapitre 2).

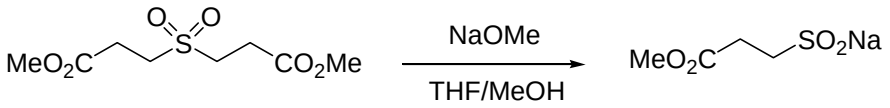


Schéma 95

Par analogie, nous avons pensé que les esters β-sulfinylés **8** pourraient libérer un sulfénate par simple traitement avec une base (Schéma 96).

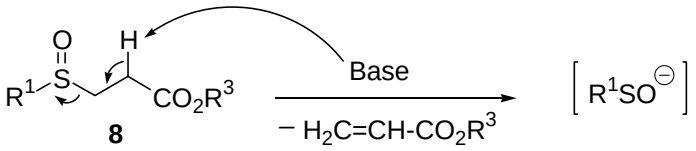


Schéma 96

La déprotonation devra être régiosélective ; en effet, les protons en α de la fonction sulfoxyde possèdent aussi un caractère acide, dépendant du groupe R^1. Pour comparer l'acidité des protons en α du sulfoxyde et du carbonyle, nous nous sommes reportés à la table des pKa d'Evans (Figure 10).

[100] a) Becht, J.-M.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5758-5761. b) Becht, J.-M.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7031-7033.
[101] Baskin, J. M.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8379-8383.

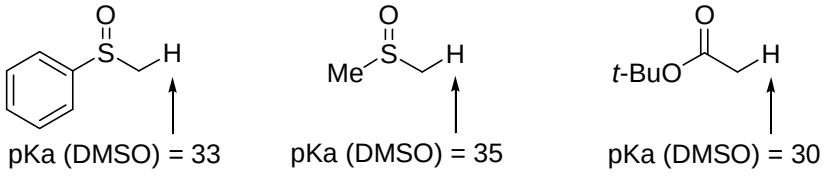


Figure 10

Le pKa du proton en α du sulfoxyde est compris entre 33 et 35 alors que celui du proton en α du carbonyle est de l'ordre de 30 (donc plus acide). En extrapolant sur nos composés **8**, il est raisonnable de penser que la déprotonation aura lieu en α du carbonyle favorisant ainsi l'élimination. De plus, les forces motrices de cette réaction sont l'augmentation de l'entropie du système par la formation de deux molécules au lieu d'une, et l'augmentation de l'enthalpie par la création d'une double liaison carbone-carbone.

Nous savons par ailleurs que la thermolyse d'esters β-sulfinylés conduit à la formation d'acides sulféniques qui sont piégés *in situ* par des alcènes ou des alcynes activés.[102] Toutefois la température requise pour la thermolyse est suffisamment élevée (environ 80 °C) pour que ces précurseurs soient isolables et stables dans le temps (Schéma 97).

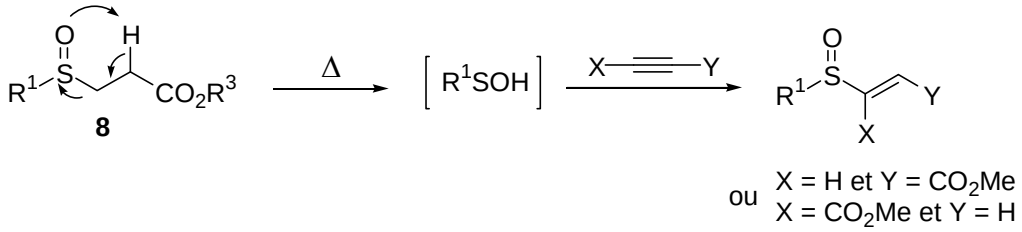


Schéma 97

L'ensemble de ces informations laisse donc envisager que les esters β-sulfinylés sont des précurseurs potentiels d'ions sulfénates. Dans ce chapitre, je présenterai la validation de cette méthodologie, l'étude des limites de la réaction, puis l'application de celle-ci à la préparation d'équivalents de l'ion SO^{2-}.

[102] Par exemple a) Bachi, M. D.; Gross, A.; Frolow, F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 765-767. b) Bachi, M. D.; Gross, A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 897-898. c) Bilokin, Y. V.; Melman, A.; Niddam, V.; Benhamu, B.; Bachi, M. D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2425-2437. d) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P., Communication orale, ISOCS-XXI, *Madrid, Espagne*, 4-9 juillet 2004.

II Préparation des esters β-sulfinylés

L'enjeu de la préparation des esters β-sulfinylés **8** est de trouver une séquence réactionnelle comportant peu d'étapes, avec des rendements élevés, et si possible sans purification. De nombreuses molécules stables sont déjà décrites dans la littérature, elles sont préparées en deux étapes à partir de thiols. Le schéma rétro-synthétique envisagé implique la formation intermédiaire d'un sulfure, puis une oxydation en sulfoxyde. Nous proposons deux voies différentes pour accéder aux esters β-sulfanylés **9**, l'addition-1,4 d'un thiol sur un acrylate (voie **a**, Schéma 98) ou la substitution nucléophile d'un 3-sulfanylester sur un halogénoalcane (voie **b**, Schéma 98).

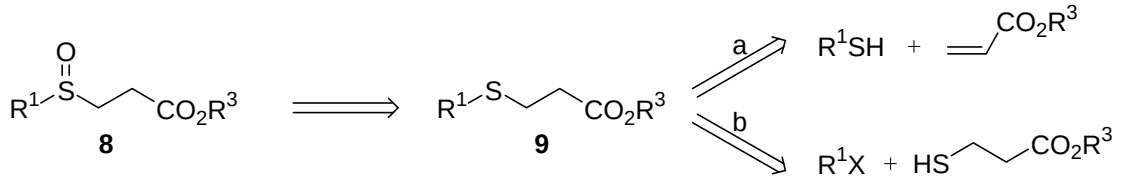


Schéma 98

La voie **a** permet d'obtenir rapidement, avec des conditions opératoires simples, une large gamme de sulfures. La voie **b** permet de s'affranchir de l'utilisation de thiols difficiles à manipuler. Ce schéma rétro-synthétique permet aussi éventuellement de moduler la nature du groupement électroattracteur afin de faire varier la réactivité de ces précurseurs. Nous pouvons par exemple envisager de préparer des nitriles, des cétones ou des sulfones en changeant l'accepteur de Michael.

*II-1) Les sulfures **9***

II-1.1) Addition de Michael

Selon la littérature, cette réaction d'addition-1,4 nécessite une catalyse acide ou basique. Dans un premier temps, nous avons choisi de tester une catalyse basique. Plusieurs bases peuvent être employées, comme des thiolates lithiés,[103] la triéthylamine,[104] le Triton B[105,106] ou le carbonate de potassium.[106] Un premier essai avec la triéthylamine dans le

[103] Kamimura, A.; Murakami, N.; Kawahara, F.; Yokota, K.; Omata, Y.; Matsuura, K.; Oishi, Y.; Morita, R.; Mitsudera, H.; Suzukawa, H.; Kakehi, A.; Shirai, M.; Okamoto, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9537-9546.
[104] Bakuzis, P.; Bakusis, M. L. F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 235-239.
[105] Shelton, J. R.; Davis, K. E. *Int. J. Sulfur Chem.* **1973**, *8*, 205-216.
[106] Szabo, J. L.; Stiller, E. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3667-3668.

dichlorométhane s'est avérée efficace pour le *p*-toluènethiol (rdt = 98%). En revanche des rendements plus faibles sont obtenus avec des structures aliphatiques (rdt = 66% à partir du *t*-butanethiol). Nous avons ensuite testé le K_2CO_3, une base minérale très bon marché et facile d'emploi. De meilleurs résultats ont alors été obtenus, avec en outre des conditions opératoires particulièrement simples : l'acrylate d'éthyle (1 éq.) est ajouté à un mélange de thiol (1 éq.) et de carbonate de potassium (5 à 25% selon les structures) dans le dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 h (Schéma 99).

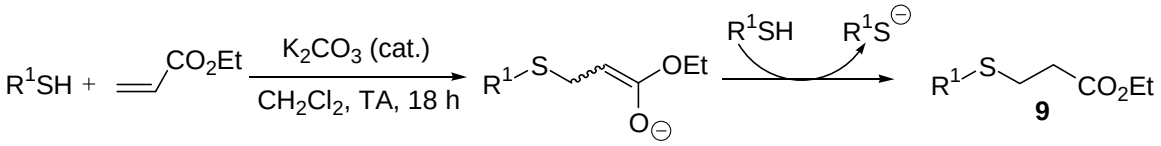


Schéma 99

Il faut noter qu'une quantité catalytique de base suffit. L'énolate formé après addition du thiolate sur l'accepteur de Michael est assez basique pour déprotoner le thiol de départ. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 7 :

Entrée	R^1	N°	% K_2CO_3	Rdt (%)[a]
1	4-MeC_6H_4	**9a**	5	92
2	2-(MeO)C_6H_4	**9b**	5	94
3	2,6-$(Me)_2C_6H_3$	**9c**	25	87
4	*n*-Bu	**9d**	5	93
5	Bn	**9e**	5	92
6	*c*-C_6H_{11}	**9f**	5	93
7	*t*-Bu	**9g**	20	66
8	$(C_6H_5)_3C$	**9h**	5	98
9	2-pyridyl	**9i**	5	quantitatif

[a] Rendements bruts

Tableau 7

Les rendements obtenus sont tous supérieurs à 66%. Une large gamme de structures sont ainsi accessibles à partir de thiols variés : aliphatiques primaires (entrées 4 et 5),

secondaire (entrée 6) et tertiaires (entrées 7 et 8), aromatiques riches ou pauvres en électrons (entrées 1-3) et hétéroaromatique (entrée 9).

Cette synthèse présente de nombreux atouts : le milieu réactionnel est concentré (4M) et le traitement de la réaction rapide. De plus, les sulfures bruts sont suffisamment purs pour être engagés dans l'étape d'oxydation sans purification. Il est donc facile d'augmenter l'échelle. Par exemple, le sulfure dérivé du *p*-toluènethiol **9a** a été obtenu avec la même efficacité sur 20 g.

Ayant obtenu de très bons résultats avec cette méthode, nous n'avons pas jugé utile de tester l'addition de Michael en milieu acide. Les catalyseurs qui peuvent être utilisés sont par exemple la résine Dowex 50 ou l'acide trifluoroacétique.

II-1.2) Substitution nucléophile sur un dérivé halogéné

Lorsque les thiols ne sont pas commerciaux ou difficiles à manipuler (comme le méthanethiol qui est gazeux), la réaction du 3-mercaptopropanoate d'éthyle avec un halogénure d'alkyle est une bonne alternative à l'addition de Michael (Schéma 100).

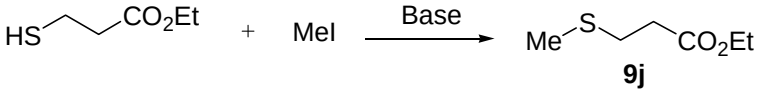


Schéma 100

Nous avons testé plusieurs bases (NaH, NaOH/Aliquat 336 et K_2CO_3 avec ou sans Aliquat 336) et utilisé l'iodure de méthyle comme électrophile. Le meilleur rendement en sulfure **9j** (47%) a été obtenu avec le NaH dans le THF à –78 °C. Ce résultat étant peu satisfaisant nous nous sommes orientés vers une réaction en milieu acide[107] (Schéma 101). Un protocole utilisant des sels de zinc et une quantité catalytique d'acide acétique est décrit dans la littérature avec l'utilisation de bromures allyliques ou propargyliques : le thiol et le diacétate de zinc sont solubilisés dans un mélange DMF/acétonitrile/acide acétique aqueux, puis le mélange est refroidi à 0 °C. Le dérivé bromé est alors ajouté goutte-à-goutte. Le temps de réaction est arbitrairement fixé à une nuit. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 8 :

[107] Xue, C.-B.; Becker, J. M.; Naider, F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1435-1438.

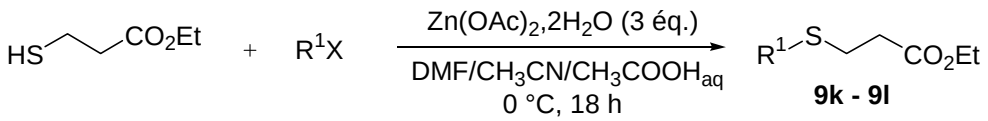


Schéma 101

Entrée	R^1	N°	DMF	Rdt (%)[a]
1	$H_2C{=}CHCH_2$	**9k**	Oui	79 (4.0 mmol)
2	$HC{\equiv}CCH_2$	**9l**	Oui	91 (0.9 mmol)
3			Non	82 (8.2 mmol)

[a] Rendements obtenus après purification sur gel de silice

Tableau 8

Les sulfures d'allyle **9k** ou de propargyle **9l** sont obtenus avec de bons rendements, respectivement de 79 et 91% (entrées 1 et 2). A l'échelle de 10 mmol, l'emploi du DMF est problématique : les sulfures sont très polaires et leur extraction devient difficile. Toutefois la réaction peut être effectuée sans ce solvant, avec une légère baisse d'efficacité (82% au lieu de 91% avec le bromure de propargyle entrées 2 et 3).

*II-2) Les sulfoxydes **8***

Dans un premier temps, nous avons choisi d'oxyder les sulfures en sulfoxydes avec du $NaIO_4$ dans un mélange méthanol/eau[108] (Schéma 102). Les esters β-sulfanylés **9** sont solubilisés dans du méthanol et une solution aqueuse de $NaIO_4$ est ajoutée goutte-à-goutte à 0 °C. Un bon contrôle de la température (< 0 °C) est impératif afin d'éviter une suroxydation en sulfone. Le temps de réaction est arbitrairement fixé à 18 h (le suivi de la réaction par CCM est difficile à cause de l'inhomogénéité du mélange réactionnel). Les résultats que nous avons obtenus sont présentés dans le Tableau 9.

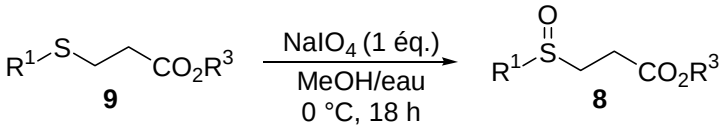


Schéma 102

[108] Raghavan, S.; Tony, K. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5002-5005.

Entrée	R^1	Sulfoxyde	Rdt (%)[a]
1	4-MeC_6H_4	**8a**	90
2	2-(MeO)C_6H_4	**8b**	98
3	2,6-$(Me)_2C_6H_3$	**8c**	69
4	*n*-Bu	**8d**	96
5	Bn	**8e**	99
6	*c*-C_6H_{11}	**8f**	84
7	*t*-Bu	**8g**	70
8	$H_2C{=}CHCH_2$	**8k**	82
9	$HC{\equiv}CCH_2$	**8l**	97

[a] Rendements obtenus après purification sur gel de silice.

Tableau 9

Les conditions utilisées sont très efficaces et conduisent sélectivement aux sulfoxydes avec de très bons rendements compris entre 69 et 99%. Les structures les plus encombrées conduisent logiquement aux rendements les plus faibles (entrées 3 et 7). L'oxydation des sulfures allylique ou propargylique est chimiosélective, la double et la triple liaison ne sont pas affectées. Par ailleurs il faut noter qu'une petite quantité d'allène isomère est détectée lors de l'oxydation du sulfure propargylique (moins de 2% d'après le spectre RMN du proton).

Cependant, avec les conditions précédentes, la conversion en sulfoxyde des sulfures de méthyle ou de pyridinyle n'est pas complète. Le spectre de RMN du proton montre la présence de sulfure de départ. Nous avons donc étudié l'oxydation de ces substrats avec le MCPBA. Les sulfures sont dissous dans du dichlorométhane et une solution de peracide dans le même solvant est additionnée goutte-à-goutte à 0 °C. La réaction est suivie par CCM : elle est complète en quelques minutes (Schéma 103). Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 10. Les deux sulfoxydes sont alors obtenus avec d'excellents rendements supérieurs à 79%.

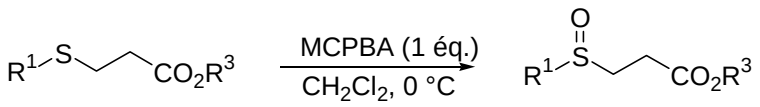


Schéma 103

Entrée	R^1	R^3	N°	Rdt (%)[a]
1[b]	Me	Me	**8j**	79
2	2-pyridinyl	Et	**8i**	82

[a] Rendements obtenus après purification sur gel de silice. [b] Le sulfure est commercial

Tableau 10

Le seul échec que nous ayons rencontré concerne le précurseur comportant un groupement trityle. Après traitement avec un oxydant, le sulfure est entièrement consommé et on isole le disulfure ci-dessous (Figure 11). Ce résultat est en accord avec la littérature, en effet le groupement trityle est un groupement protecteur de thiol.[109]

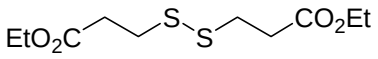


Figure 11

III Etude des paramètres de la réaction

Etant en mesure de préparer une large gamme d'esters β-sulfinylés **8**, nous devions ensuite aborder la réactivité de ceux-ci face à une base. Nous avons cherché à mettre en évidence la flexibilité de cette réaction en faisant varier de nombreux paramètres. Nous avons évalué dans un premier temps l'influence de la nature de la base et du solvant, puis nous nous sommes intéressés à la réactivité des sulfénates face à différents électrophiles, en fonction de la température et du contre-ion. Le précurseur possédant un groupe *p*-tolyle a été choisi pour cette étude.

III-1) Influence de la base et du solvant – Optimisation de la réaction

Nous avons vu précédemment que la réaction d'oxydation des thiolates en sulfénates nécessite des conditions opératoires bien spécifiques. La base (BuLi), le solvant (THF) et l'oxydant (l'oxaziridine **1a**) ont un rôle déterminant dans la formation du sulfénate. Si un de ces facteurs est modifié, on isole au mieux des traces de sulfoxyde après l'étape d'alkylation. Je me suis donc intéressée à l'influence de la base et du solvant dans notre réaction. Comme

[109] Cavelier, F.; Daunis, J.; Jacquier, R. *Bull. Chem. Soc. Fr.* **1990**, *127*, 210-225.

nos structures ont plusieurs protons acides, nous n'utilisons que 1,1 équivalent de base (Schéma 104).

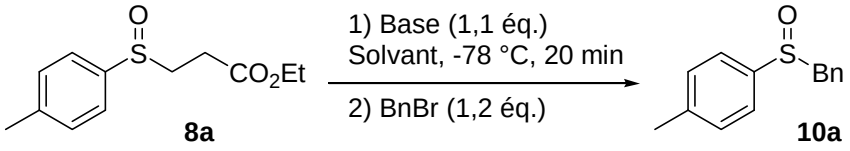


Schéma 104

L'ester β-sulfinylé **8a** est mis en solution dans le solvant (THF ou toluène) à –78 °C. La base est ensuite ajoutée goutte-à-goutte et l'agitation est maintenue pendant 20 minutes à basse température. Le sulfénate ainsi libéré est finalement piégé par un léger excès de bromure de benzyle. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 11 :

Entrée	Base	Solvant	Rdt (%)[b]
1	NaHMDS[a] (2M dans le THF)	THF	91
2	NaH	THF	77
3	*t*-BuOK[a] (1M dans le THF)	THF	77
4	KHMDS[a] (0,5M dans le toluène)	THF	82
5	KHMDS[a] (0,5M dans le toluène)	Toluène	79
6	LDA (fraîchement préparé)	THF	83

[a] Solutions commerciales non dosées. [b] Rendements obtenus après purification sur gel de silice

Tableau 11

L'étude des ces résultats montre que la base n'a pas d'influence car les rendements en sulfoxyde sont bons et homogènes (compris entre 77 et 91%). Le contre-ion (sodium, entrées 1 et 2 ; potassium, entrées 3 à 5 ; ou lithium, entrée 6) n'a pas non plus d'effet sur la réactivité. Le THF n'est plus indispensable comme le montre l'essai 5, effectué entièrement dans le toluène. Il est par ailleurs important de voir que les amines ou alcools libérés dans le milieu après déprotonation ne perturbent pas la réaction. Pour finir, on peut remarquer qu'il

n'y a pas de formation de produit de *O*-alkylation avec le bromure de benzyle comme électrophile.

Parallèlement nous avons observé la stabilité du sulfoxyde précurseur **8a** face à des lavages avec des solutions aqueuses basiques (soude 1M, solution saturée en K_2CO_3 ou $NaHCO_3$.)

III-2) Sélectivité de l'alkylation

III-2.1) Influence du contre-ion

Nous avons ensuite étudié la réaction d'alkylation du sulfénate précédent avec l'iodure de méthyle. Quand la déprotonation du sulfinylester précurseur est réalisée avec du *t*-BuOK dans le THF, le sulfoxyde de méthyle désiré est formé avec un rendement de 83%. On observe également la formation de l'ester sulfénique analogue (réaction de *O*-alkylation) avec un rendement de 15% (Schéma 105). Les deux composés sont facilement séparables et le rendement global d'alkylation (98%) confirme bien une formation quantitative du sulfénate.

Le pourcentage de *O*-alkylation dépend donc de la nature de l'électrophile (absence d'ester sulfénique avec le bromure de benzyle). La sélectivité de l'alkylation avec l'iodure de méthyle semble donc être particulièrement sensible aux conditions opératoires. Nous avons voulu examiner par la suite l'influence de la nature de la base utilisée (et par conséquent du contre-ion). Ceci est réalisable grâce à la flexibilité des conditions opératoires de notre méthode de formation de sulfénates.

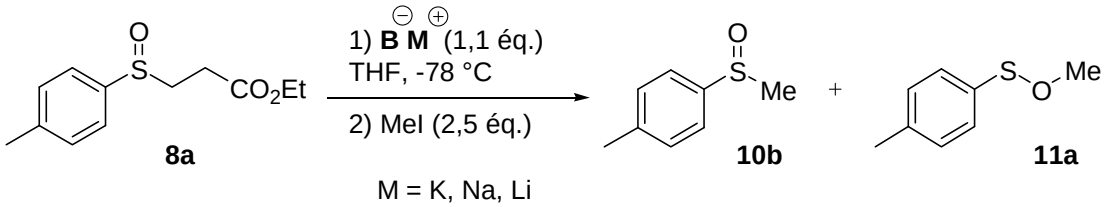
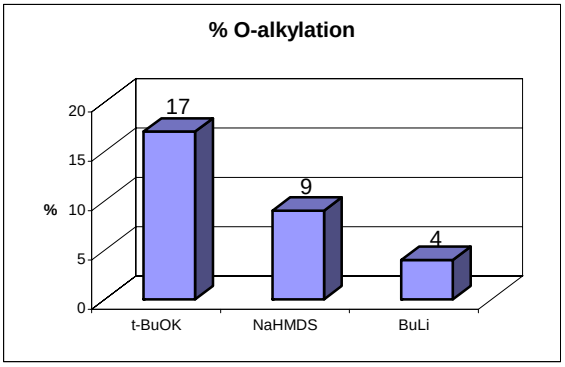


Schéma 105

En utilisant du NaHMDS, le sulfoxyde **10b** est toujours majoritaire (90%). L'ester sulfénique **11a** est à nouveau détecté et isolé avec un rendement de 9%. Avec le BuLi, la proportion d'ester sulfénique diminue sensiblement (4%). Dans toutes ces expériences, la température d'alkylation a été maintenue constante à –78 °C pendant 30 minutes, puis le bain froid a été retiré.



Il est important de noter qu'au laboratoire, l'alkylation des nombreux sulfénates issus de l'oxydation des thiolates n'avait jamais conduit à la formation des esters sulféniques, même à l'état de traces. Ceci met en évidence que cette étape est très sensible et fortement liée à chaque paramètre expérimental.

III-2.2) Influence de la température avec un sulfénate de potassium

Nous avons voulu étudier l'influence de la température sur le rapport *S*/*O*-alkylation avec l'iodure de méthyle. Un contrôle rigoureux de la température du milieu réactionnel est indispensable. (Schéma 106).

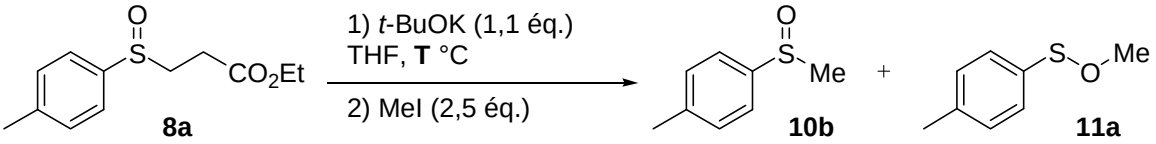
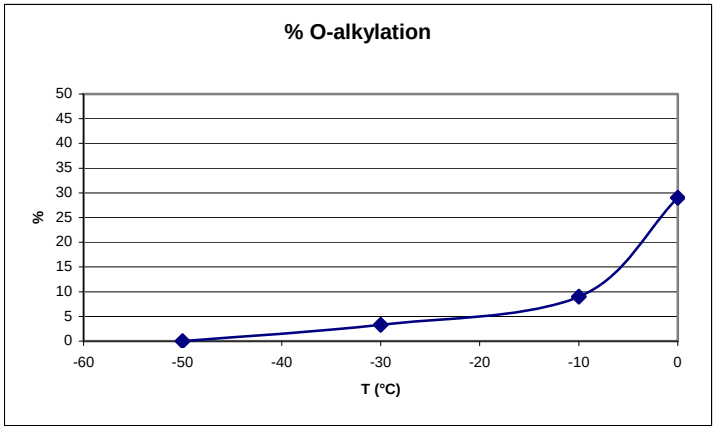


Schéma 106

Nous avons conservé les conditions utilisant le *t*-BuOK comme base et le THF comme solvant. Pour les températures de –50 °C et –30°C, nous utilisons un cryostat plongé dans un bain d'éthanol. Pour les températures supérieures à –20 °C, nous employons un tube de Schlenk à double enveloppe relié à un mini-schiller. Dans tous les cas, le temps d'alkylation a été fixé à 18 h. Le pourcentage de *O*-alkylation est estimé à partir de la RMN du proton du brut réactionnel par comparaison des signaux correspondant au méthyle non aromatique [groupement S(O)Me ou SOMe]. Nous avons ainsi obtenu la courbe suivante :



A –50 °C, on ne détecte que le sulfoxyde **10b**, qui est isolé après chromatographie avec un très bon rendement de 80%. La quantité d'ester sulfénique **11a** augmente significativement avec la température. En effet, il est présent à moins de 4% à –30 °C et à hauteur de 26% à 0 °C. Pour des températures supérieures, le spectre de RMN du produit brut est beaucoup moins propre. Le rapport sulfoxyde/ester sulfénique mesuré uniquement par RMN ne reflète pas le rendement de la réaction. Nous n'avons pas cherché à purifier le mélange par chromatographie.

Ce résultat illustre toutefois clairement que les ions sulfénates ne sont pas stables à des températures proche de 20 °C et qu'ils doivent être piégés rapidement à basse température.

III-3) A quel moment doit-on ajouter l'électrophile ?

Afin de réduire au maximum la possibilité de dégradation du sulfénate, nous avons introduit l'électrophile dès le début avec le sulfinylester. La base est ensuite ajoutée au mélange. Le sulfénate peut ainsi être alkylé instantanément. La température a été maintenue à –78 °C pendant 1 heure, puis le bain froid a été enlevé (Schéma 107).

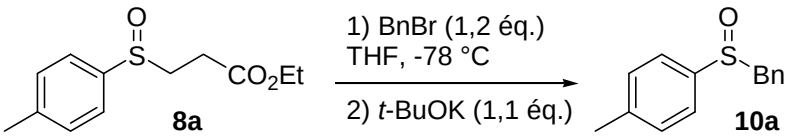


Schéma 107

Le sulfoxyde de benzyle attendu **10a** est obtenu après purification avec un excellent rendement de 83% (contre 77% quand l'électrophile est ajouté après déprotonation). A nouveau avec cet électrophile, aucun produit de *O*-alkylation n'est détecté.

III-4) Conclusion

Nous avons validé la méthode de formation de sulfénates, basée sur une réaction de rétro-Michael initiée par une base, à partir d'un exemple modèle. Nous avons respecté nos contraintes de départ : la réaction proposée est efficace, très flexible en termes de solvants et bases et s'opère dans des conditions douces (basse température). Par ailleurs, la conversion du sulfénate formé en sulfoxyde (*S*-alkylation avec un halogénure d'alkyle) donne de bons rendements. Avec l'iodure de méthyle, une contamination par une quantité minoritaire d'ester sulfénique (*O*-alkylation, rendement inférieur à 15%) est observée.

Nous avons voulu par la suite évaluer l'étendue de la méthodologie en utilisant des substrats variés, notamment aliphatiques.

IV Application à la formation de sulfénates aliphatiques et aromatiques

Pour la suite de notre étude, nous avons décidé d'utiliser une solution commerciale de *t*-BuOK dans le THF comme base (facilité de manipulation), à –78 °C et d'introduire l'électrophile dès le début de la séquence.

*IV-1) A partir d'esters β-sulfinylés **8***

Nous avons utilisé des sulfinylesters **8** de structures variées, les groupements R^1 sont aussi bien aromatiques qu'aliphatiques. Le mode opératoire utilisé peut être résumé de la façon suivante. Les esters β-sulfinylés **8** sont solubilisés dans le THF, puis l'agent alkylant est ajouté (iodure de méthyle ou bromure de benzyle). La solution est refroidie à –78 °C, puis la base est ajoutée lentement (Schéma 108). Après un traitement classique, le produit brut est analysé par RMN du proton et la présence éventuelle d'ester sulfénique **11** est vérifiée. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 12.

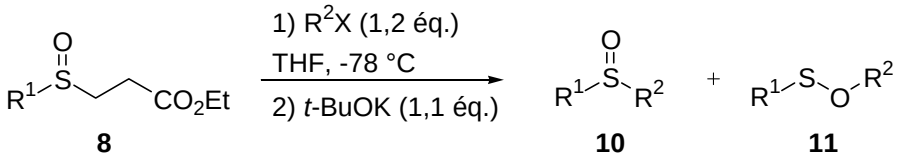


Schéma 108

Entrée	R^1	R^2X	Sulfoxyde	Rdt (%)[a]	Ester sulfénique	Rdt (%)[a]
1	4-MeC_6H_4	BnBr	**10a**	77		-
2	4-MeC_6H_4	MeI	**10b**	83	**11a**	15
3	4-MeC_6H_4	EtI	**10c**	88	**11b**	5
4	2-(OMe)C_6H_4	MeI	**10d**	80	**11c**	12
5	2,6-$(Me)_2C_6H_3$	BnBr	**10e**	68		-
6	*n*-Bu	BnBr	**10f**	95		-
7	Bn	BnBr	**10g**	57		-
8	*c*-C_6H_{11}	BnBr	**10h**	76		-
9	*t*-Bu	BnBr	**10i**	79		-
10	$HC{\equiv}CCH_2$	BnBr	**10j**	-		-
11	Me	BnBr	**10k**	68		-
12	2-pyridinyl	MeI	**10l**	57	**11d**	11

[a] Rendements obtenus après purification sur gel de silice.

Tableau 12

Notre méthode permet de préparer une large gamme de sulfénates avec de bons rendements après alkylation (57 à 98%). Des exemples supplémentaires en série aromatique (entrées 1-5) et même hétéroaromatique (entrée 12) ont été validés. Nous sommes également en mesure d'obtenir rapidement des sulfénates aliphatiques. Ils peuvent être primaires (entrées 6, 7 et 11), secondaires (entrée 8) ou tertiaires (entrée 9). Par ailleurs, nous avons généré le sulfénate de structure très simple $MeSO^-$ (entrée 11), dont Schwan mentionne la préparation difficile dans des conditions douces.[110]

Dans tous les cas l'utilisation de bromure de benzyle comme électrophile conduit à la formation unique du produit de *S*-alkylation. En revanche, avec les iodures de méthyle ou d'éthyle (entrées 2-4 et 12), le brut réactionnel est contaminé par la formation d'ester sulfénique (moins de 15%). Ces deux produits sont facilement séparables par chromatographie sur gel de silice, et dans tous les cas le rendement global d'alkylation atteste d'une formation quasi quantitative du sulfénate.

Un rendement plus faible a été obtenu avec l'ester possédant un groupe benzyle **8e** (57%, entrée 7). L'utilisation d'une autre base (NaHMDS) n'a pas permis d'améliorer ce

[110] O'Donnell, J. S.; Schwan, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6293-6296.

résultat (56%). Ce résultat peut être interprété par l'arrachement concurrent d'un proton benzylique. Toutefois le produit d'alkylation de cet anion n'a jamais été isolé.

A partir du précurseur **8k** possédant un groupe allyle, le seul produit isolé (avec un rendement de 64%) est un sulfoxyde vinylique **10m** issu de l'isomérisation de la double liaison et thermodynamiquement plus stable (Schéma 109).

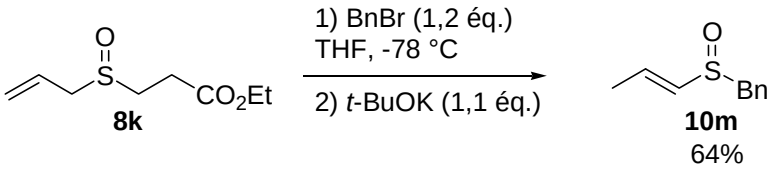


Schéma 109

En revanche cette séquence réactionnelle appliquée sur le précurseur propargylique analogue n'a pas permis d'obtenir le sulfoxyde attendu. Un mélange complexe est obtenu et aucun produit n'a été identifié (entrée 10).

A partir du précurseur aromatique **8m** possédant une fonction ester méthylique en position *ortho*, la réaction de rétro-Michael suivie de l'alkylation s'est bien déroulée. Cependant nous observons une trans-estérification parasite et les deux esters méthylé **10n** et éthylé **10o** sont obtenus dans un rapport 1:1 et avec un rendement global de 80% (Schéma 110). Les deux composés n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur gel de silice.

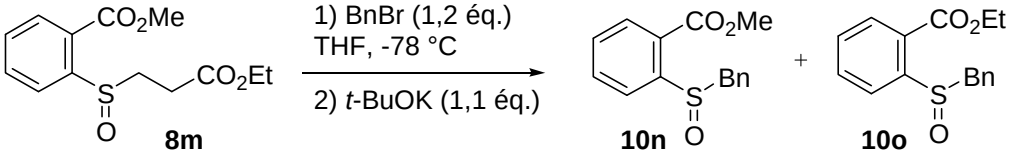


Schéma 110

Afin d'éviter cette réaction, nous avons modifié le groupement électroattracteur du précurseur et introduit une fonction ester de *t*-butyle. Cette étude sera présentée plus en détail dans le §-V.

IV-2) A partir d'un précurseur fluoré

IV-2.1) Préparation du précurseur

L'équipe d'Emmanuel Magnier (CR CNRS, Université de Versailles) nous a généreusement donné un β-sulfinylester, comportant un groupement trifluorométhyle, dont la synthèse est décrite ci-après.[111] Ce composé pourrait permettre la formation du sulfénate CF_3SO^-.

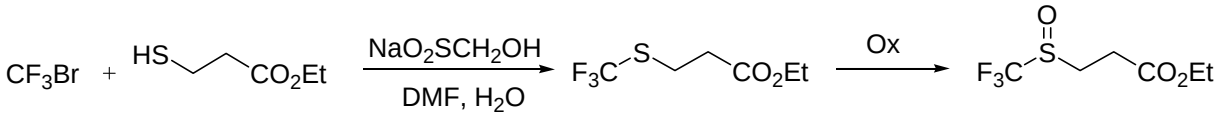


Schéma 111

Le 3-mercaptopropanoate d'éthyle est mis en réaction avec du bromure de trifluorométhane, en présence d'hydroxyméthanesulfinate de sodium (Rongalite) pour conduire au sulfure. Le mécanisme, en deux étapes, proposé par les auteurs est décrit ci-dessous (Schéma 112) :

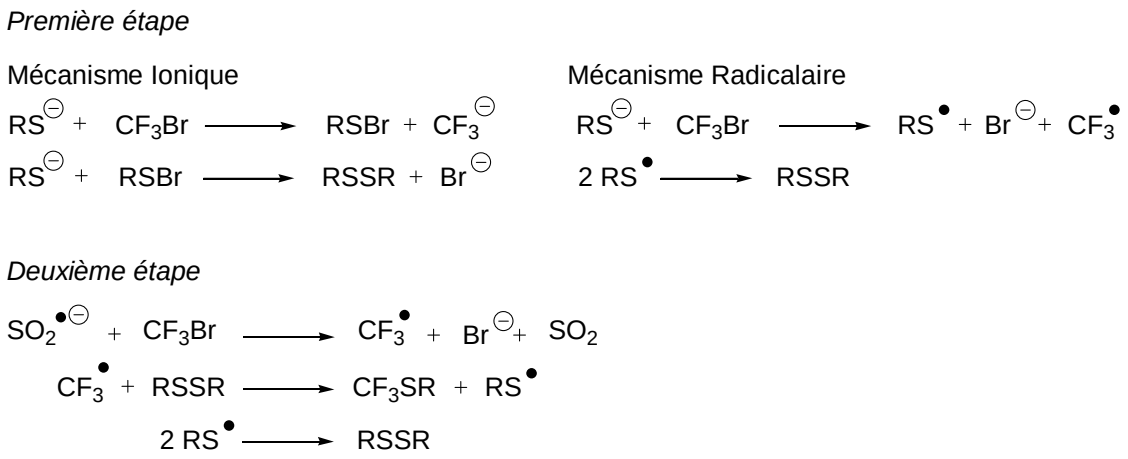


Schéma 112

La première étape fait intervenir un mécanisme ionique ou radicalaire et il est difficile de trancher entre les deux. Le thiolate peut réagir par un mécanisme SN_2 avec l'électrophile pour former un bromure d'acide sulfénique. Celui-ci réagit sur une deuxième molécule de thiolate pour conduire au disulfure (voie ionique). Une autre possibilité est la réaction du thiolate avec le bromure de trifluorométhane pour former un radical $RS^{\bullet}$ qui conduit par dimérisation au disulfure.

[111] Anselmi, E.; Blazejewski, J.-C.; Tordeux, M.; Wakselman, C. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 41-44.

Pour la deuxième étape, le bromure de trifluorométhane réagit avec le radical anion $SO_2^{-\bullet}$ pour former un radical trifluorométhyle. Celui-ci réagit ensuite avec le disulfure pour conduire au sulfure désiré.

Le sulfoxyde fluoré est ensuite obtenu par oxydation de l'atome de soufre.

IV-2.2) Application de la méthodologie

Nous avons appliqué la méthodologie de formation des sulfénates précédemment optimisée sur ce dérivé trifluorométhylé. Le précurseur est déprotoné à basse température puis un halogénoalkane est additionné pour piéger l'éventuel ion sulfénate formé (Schéma 113).

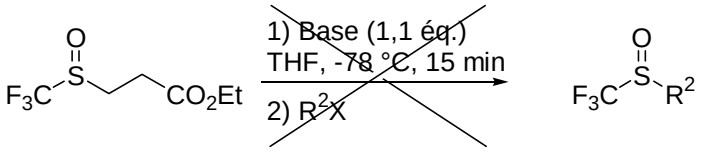


Schéma 113

Les essais effectués sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 13). Le sulfoxyde attendu n'a jamais été détecté quel que soit l'électrophile utilisé (bromure de benzyle, diméthylsulfate, ion tropylium BF_4 ou pentafluoropyridine). Aucun produit fluoré n'est d'ailleurs détectable dans la phase organique.

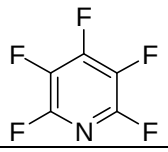
Entrée	Base	R^2X	Phase aqueuse	Phase organique
1	*t*-BuOK	BnBr (1,2 éq.)	$CF_3SO_2^-$	Acrylate d'éthyle
2	NaHMDS	BnBr (1,2 éq.)	$CF_3SO_2^-$	Produit de départ
3	*t*-BuOK	Me_2SO_4 (2,5 éq.)	$CF_3SO_2^-$	-
4	*t*-BuOK	HCl (2M, excès)	$CF_3SO_2^-$	-
5	*t*-BuOK	TropyliumBF_4 (1 éq.)	$CF_3SO_2^-$	-
6	*t*-BuOK		$CF_3SO_2^-$	-

Tableau 13

L'utilisation de *tert*-butylate de potassium (entrée 1) permet de consommer tout le précurseur contrairement au NaHMDS (entrée 2). Nous avons constaté que la réaction de rétro-Michael a bien lieu. En effet, des signaux caractéristiques de l'acrylate d'éthyle sont

observés sur le spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel (entrée 1). L'examen de la phase aqueuse révèle la présence d'un produit fluoré que nous avons identifié comme étant le trifluorométhanesulfinate d'après les données RMN ^{19}F de la littérature. Le déplacement chimique de l'acide et de sa base conjuguée sont distincts en RMN du fluor ce qui nous a permis de voir que ce sel est particulièrement inerte ; en effet même en présence d'acide chlorhydrique 2M, il ne conduit pas à l'acide sulfinique correspondant (entrée 4). Nous supposons que ce sulfinate provient de la disproportionation du sulfénate en sulfinate et thiolate (volatile après alkylation en sulfure).

En conclusion, nous pensons avoir réussi à former l'anion trifluorométhylsulfénate mais nous avons échoué dans sa conversion en sulfoxyde.

V Modification du groupement électroattracteur

La validation de la méthodologie de préparation de sulfénates par réaction de rétro-Michael a été menée jusqu'à présent à l'aide d'esters d'éthyle β-sulfinylés **8**. Nous avons envisagé l'extension de la méthodologie à des précurseurs possédant un autre groupement électroattracteur afin d'étudier la flexibilité de notre méthode. Ceci permettrait en outre d'éviter des réactions concurrentes, comme par exemple la trans-estérification observée avec une molécule possédant deux groupes esters différents. Nous pensons également que dans le développement d'une version asymétrique de l'alkylation des sulfénates en présence d'un ligand énantiopur, l'acrylate d'éthyle libéré pourrait avoir un rôle dans des phénomènes de chélation. Dans cette hypothèse, la modification de l'alcène libéré modifierait alors certainement l'énantiosélectivité.

La synthèse des esters β-sulfinylés **8** utilisée précédemment étant très efficace, nous l'avons adaptée aux nouveaux précurseurs **12** (Schéma 114) :

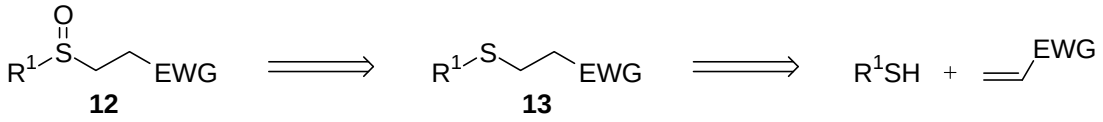


Schéma 114

Ceux-ci sont préparés par addition d'un thiol sur un accepteur de Michael en catalyse basique, suivie de l'oxydation en sulfoxyde. Je présenterai dans le paragraphe suivant les synthèses des composés de départ, puis leur utilisation pour la génération de sulfénates. Enfin je terminerai par une étude menée par infra-rouge *in situ*.

V-1) Synthèse des précurseurs

*V-1.1) Les sulfures **13***

Pour la préparation des sulfures précurseurs, le mode opératoire est le même que celui décrit dans le § II-1.1. Les différents accepteurs de Michael sont ajoutés goutte-à-goutte à une suspension de thiol et de K_2CO_3 dans le dichlorométhane (Schéma 115). Il faut noter que la réaction peut être très exothermique et une addition lente de l'alcène est nécessaire. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 14.

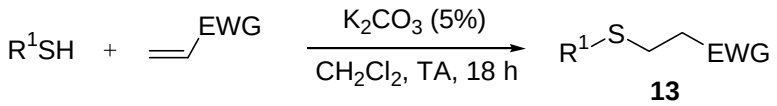
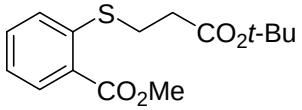
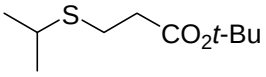
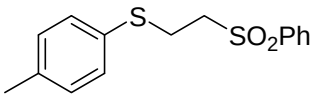
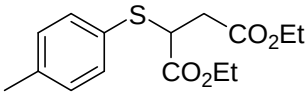
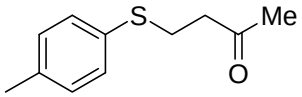
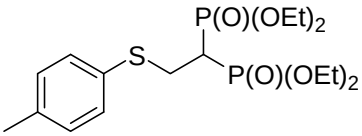
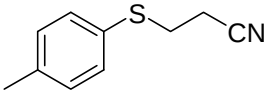
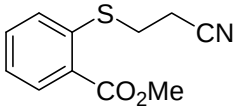


Schéma 115

Entrée	Sulfure	N°	Rdt (%)[a]
1		**13a**	68
2		**13b**	84
3		**13c**	86
4		**13d**	81
5		**13e**	93
6[b]		**13f**	58
7		**13g**	79
8		**13h**	92

[a] Rendements après purification sur gel de silice. Le vinylidène nous a généreusement été donné par Lise Delain-Bioton,[112] de l'équipe de Didier Villemin (LCMT, Caen).

Tableau 14

[112] Delain-Bioton, L.; Turner, A.; Lejeune, N.; Villemin, D.; Hix, G. B.; Jaffrès, P.-A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6602-6609.

Nous avons préparé des composés avec 6 nouveaux groupements électroattracteurs : deux esters de *t*-butyle (entrées 1 et 2), une sulfone (entrée 3), un bis-ester (entrée 4), une cétone (entrée 5), un bis-phosphonate (entrée 6) et deux nitriles (entrées 7 et 8). Les rendements sont corrects à bons, compris entre 58 et 93%.

La fonction nitro faisait aussi partie des groupements que nous souhaitions tester. Malheureusement, le nitroéthylène est un composé instable,[113] et il faut le générer *in situ*. L'acétate de 2-nitroéthyle est décrit dans la littérature comme un précurseur stable de cet alcène activé.[114] Cependant les protocoles opératoires sont succincts et les rendements obtenus moyens (inférieurs à 60%).[115] Nous avons cherché à optimiser la synthèse de ce composé, et finalement, les meilleures conditions sont les suivantes (Schéma 116) :

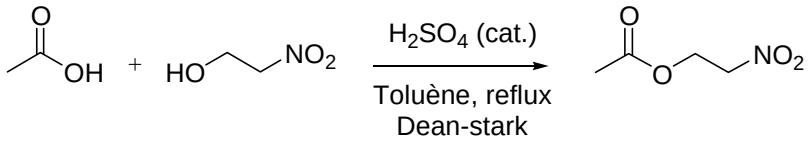


Schéma 116

Le 2-nitroéthanol est solubilisé dans du toluène en présence d'un excès d'acide acétique (5 équivalents) et d'une quantité catalytique d'acide sulfurique dans un montage avec Dean-stark. Le mélange est chauffé au reflux jusqu'à ce que le volume d'eau libéré soit constant (environ 4 h). L'acétate de 2-nitroéthyle est obtenu avec un rendement de 74% et est suffisamment pur pour être utilisé tel quel.

La RMN du proton de ce composé, non décrite dans la littérature est particulièrement intéressante. Le deux méthylènes sont accidentellement équivalents chimiquement. Ils apparaissent donc sous la forme d'un singulet à 4,61 ppm, pour une intégration de 4H (Figure 12).

[113] Wade, P. A.; Murray, J. K.; Shah-Patel, S.; Carroll, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2585-2588.
[114] Pollini, G. P.; Baricordi, N.; Benetti, S.; De Risi, C.; Zanirato, V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3699-3701.
[115] a) Cohen, S. G.; Elkind, J. L.; Chishti, S. B.; Giner, J.-L. P.; Reese, H.; Cohen, J. B. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1643-1647. b) Mukhina, E. S.; Pavlova, Z. F.; Nekrasova, G. V.; Lipina, E. S.; Perekhalin, V. V. *Zh. Org. Khim.* **1990**, *26*, 2285-2290.

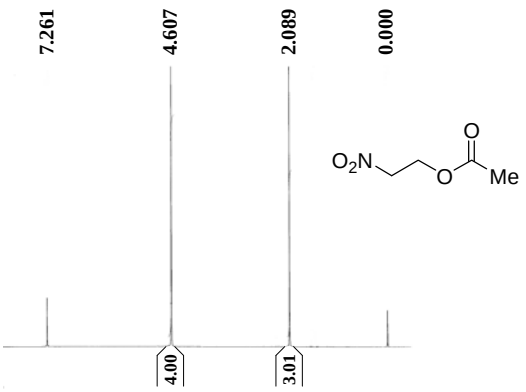


Figure 12

Cet ester nitré peut générer *in situ* le nitroéthylène par déprotonation en α du groupement nitro et β-fragmentation. La littérature mentionne que la triéthylamine est la base de choix (Schéma 117).[116]

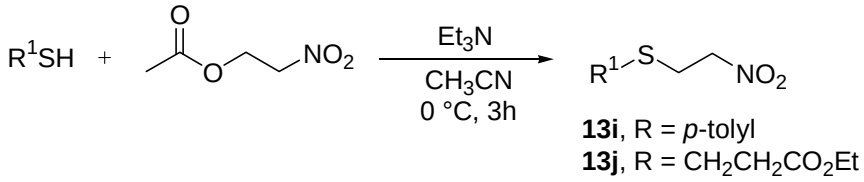
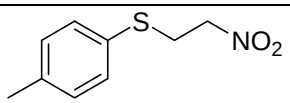
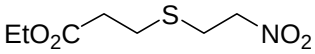


Schéma 117

Une solution diluée de triéthylamine est ajoutée goutte-à-goutte à un mélange de thiol et d'acétate de 2-nitroéthyle à 0 °C. Les sulfures **13i et 13j** sont isolés après 3 heures de réaction (Tableau 15). Nous avons ainsi préparé deux sulfures avec des rendements de 58 et 88% à partir du *p*-toluènethiol (entrée 1) et du 3-mercaptopropanoate d'éthyle (entrée 2).

Entrée	Sulfure	N°	Rdt (%)[a]
1		**13i**	58
2		**13j**	88

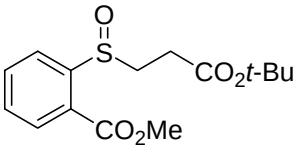
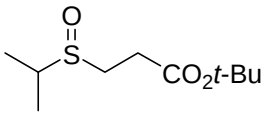
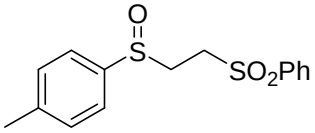
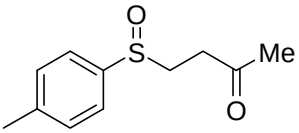
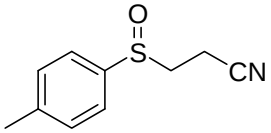
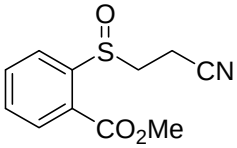
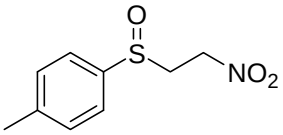
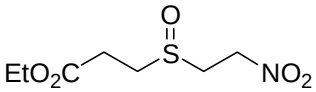
[a] Rendements après purification sur gel de silice

Tableau 15

[116] Ono, N.; Kamimura, A.; Kaji, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2139-2142.

*V-1.2) Les sulfoxydes **12***

Les sulfures synthétisés sont ensuite oxydés en sulfoxydes par du $NaIO_4$ ou du MCPBA. Les résultats obtenus sont reportés ci-dessous (Tableau 16) :

Entrée	Sulfoxyde	N°	Oxydant	Rdt (%) [a]
1		**12a**	$NaIO_4$	79
2		**12b**	$NaIO_4$	52
3		**12c**	$NaIO_4$	77
4		**12e**	$NaIO_4$	72
5		**12g**	$NaIO_4$	97
6		**12h**	MCPBA	62
7		**12i**	MCPBA	66
8		**12j**	MCPBA	42

[a] Rendements après purification sur gel de silice

Tableau 16

Dans la plupart des cas, les sulfoxydes désirés sont bien isolés, avec des rendements compris entre 42 et 97%. Il n'a pas été possible de préparer le sulfoxyde **12f**, avec un

groupement bis-phosphonate. La RMN du produit brut montre la présence de vinylidène bisphosphonate de diéthyle. Nous pensons donc que le sulfoxyde est bien formé mais comme il est particulièrement instable il subit une thermolyse spontanée à température ambiante. Une dégradation rapide a également été observée avec le sulfoxyde **12d** dérivé du fumarate de diéthyle. Le choix du groupement électroattracteur est important, il doit permettre une déprotonation rapide, mais ne doit pas conduire à une trop grande instabilité du précurseur.

V-2) Application à la formation de sulfénates

Ayant de nouveaux précurseurs en main, nous avons soumis un sulfoxyde de chaque famille aux conditions de réaction de rétro-Michael que nous avons mises au point (Schéma 118).

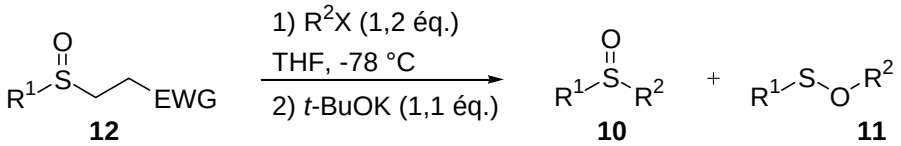


Schéma 118

La base est ajoutée lentement à une solution de sulfoxyde **12** et d'électrophile, dans le THF à –78 °C. Le bain froid est maintenu 30 minutes puis retiré. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant (Tableau 17) :

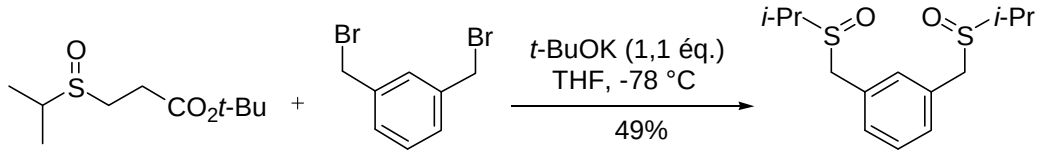
Entrée	R^1	EWG	R^2X	Sulfoxyde	
				Rdt (%)[a]	N°
1	2-(CO_2Me)C_6H_4	CO_2*t*-Bu	MeI	52[b]	**10p**
2	4-MeC_6H_4	SO_2Ph	BnBr	80	**10a**
3	4-MeC_6H_4	C(O)Me	BnBr	71	**10a**
4	4-MeC_6H_4	CN	BnBr	85	**10a**
5	4-MeC_6H_4	NO_2	BnBr	73	**10a**

[a] Rendements obtenus après purification sur gel de silice. [b] 31% d'ester sulfénique sont aussi isolés.

Tableau 17

Les rendements obtenus sont bons et homogènes. Avec le bromure de benzyle seul le sulfoxyde est formé. Avec l'iodure de méthyle, on observe à nouveau l'apparition de l'ester sulfénique avec un rendement notable de 31% (entrée 1). Dans ce dernier cas, le rendement global d'alkylation est excellent (83%). Le remplacement de l'éthyle par un *t*-butyle dans la fonction ester a permis de supprimer la réaction parasite de trans-estérification mentionnée précédemment.

Nous également préparé un bis-sulfoxyde **10q** avec un rendement de 49% par alkylation d'un équivalent d'ion sulfénate d'isopropyle avec 0,5 équivalent d'α,α'-dibromoxylène (Schéma 119). Nous obtenons un mélange de deux diastéréoisomères inséparables en proportion 1:1.



12b **10q**

Schéma 119

La fonction ester n'est pas indispensable et des fonctions électroattractrices variées peuvent être utilisées (sulfone, cétone, nitrile et nitro).

Parmi toutes ces fonctions les précurseurs cyano **12g** et **12h** sont particulièrement performants et faciles d'utilisation. Ils sont souvent solides et l'acrylonitrile libéré polymérise dans le milieu, le rendant très facile à éliminer par simple filtration.

La cétone **12e** et les deux composés nitrés **12i** et **12j** donnent de bons rendements, mais les précurseurs sont moins stables dans le temps. Sur le sulfoxyde **12e** avec une fonction cétone, la réaction de rétro-Michael devait être concurrencée par l'arrachement du proton le plus acide (sur le méthyle en α du carbonyle). Cependant par un jeu d'équilibre acido-basique, la réaction de rétro-Michael a bien lieu.

Pour finir, la sulfone **12c** donne aussi de bons résultats et le précurseur est stable à température ambiante.

V-3) Etude IR in situ

V-3.1) Présentation de l'étude

Le but de cette étude est double. Nous voulons tout d'abord connaître la cinétique de la réaction et savoir le rôle de l'électrophile dans la fragmentation de l'ester. En effet, nous

pensons que la déprotonation est rapide car l'ajout de la base conduit à l'augmentation nette de la température du milieu réactionnel, mais nous ne savons pas si l'anion formé est relativement stable ou s'il se décompose rapidement, et nous ne savons pas non plus si la présence de l'électrophile est nécessaire pour cette fragmentation : en résumé, libère-t-on un sulfénate libre (voie **b**, Schéma 120) ou alors forme-t-on directement un sulfoxyde (voie **a**, Schéma 120) ?

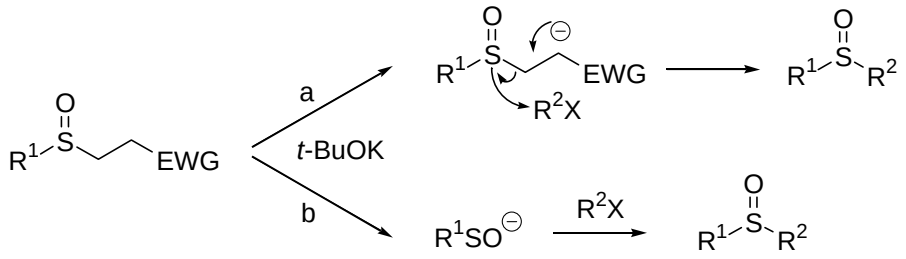


Schéma 120

Notre deuxième objectif est, le cas échéant, de caractériser les sulfénates en infra-rouge de façon générale, car les exemples de la littérature ne concernent que quelques structures.

Pour réaliser l'étude de suivi par infra-rouge *in situ*, nous avons utilisé le spectromètre présent à l'IRCOF de Rouen et travaillé avec l'équipe de Vincent Levacher (CR CNRS). Cet appareil possède une sonde qui, introduite dans un tube de Schlenk, permet de suivre la réaction par des acquisitions régulières. Nous avons choisi une résolution de 64 scans par spectre (27 secondes d'acquisition) et d'enregistrer au plus un spectre toutes les minutes. Les réactifs sont additionnés pendant le temps de repos entre les acquisitions. Le bruit de fond est enregistré dans le THF, sous azote et à –78 °C, ce qui permet d'observer uniquement les bandes correspondantes aux réactifs et aux produits de la réaction.

Les spectres infra-rouges enregistrés au cours du temps permettent d'obtenir un spectre en trois dimensions comme celui représenté sur la Figure 13. Des agrandissements des zones entre 700 et 1800 cm^{-1} ont ensuite été faites pour observer les bandes caractéristiques de nos produits.

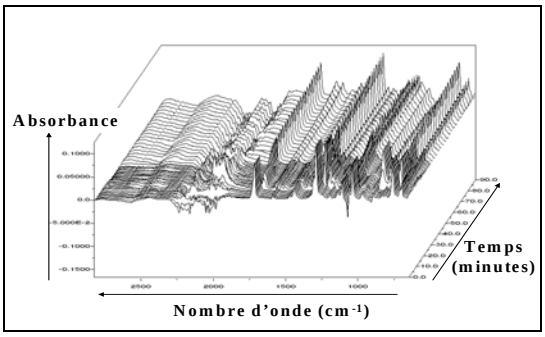


Figure 13

Nous avons utilisé plusieurs structures différentes mais dans tous les cas, l'expérience a été menée de la façon suivante : le précurseur choisi est introduit dans le tube de schlenk avec le solvant à –78 °C et quelques spectres sont enregistrés. La base est ensuite ajoutée sur quelques minutes afin de voir les évolutions dues à la déprotonation, puis quand l'allure du spectre enregistré ne change plus (quelques minutes), l'électrophile est introduit à son tour. La réaction est maintenue à –78 °C pour observer l'étape d'alkylation car le bruit de fond est enregistré cette température.

V-3.2) A partir d'un nitrile β-sulfinylé

La réaction que nous avons étudiée dans un premier temps est la suivante. (Schéma 121). Nous avons choisi comme précurseur de sulfénate le nitrile **12h**. Les conditions opératoires sont celles décrites ci-dessus, le nitrile **12h** est déprotoné à –78 °C par une solution de *t*-BuOK, puis après quelques minutes, l'électrophile (MeI) est ajouté.

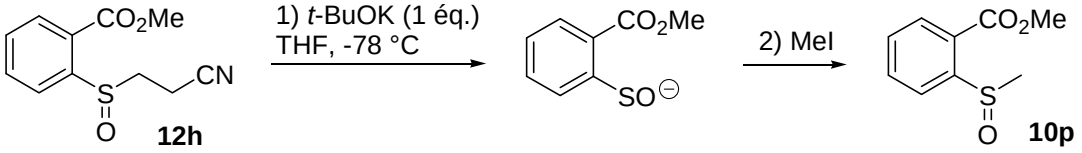


Schéma 121

Nous pensons que le nombre d'onde de la bande C=O du carbonyle du précurseur **12h** ne sera pas le même que celui de la bande C=O du sulfénate, à cause de la délocalisation de la charge dans le cycle. De même, nous espérons que cette bande sera déplacée lors de l'alkylation en sulfoxyde **10p**. Le spectre en 3D que nous avons obtenu dans la région des carbonyles (1600 à 1900 cm^{-1}) est le suivant (Figure 14).

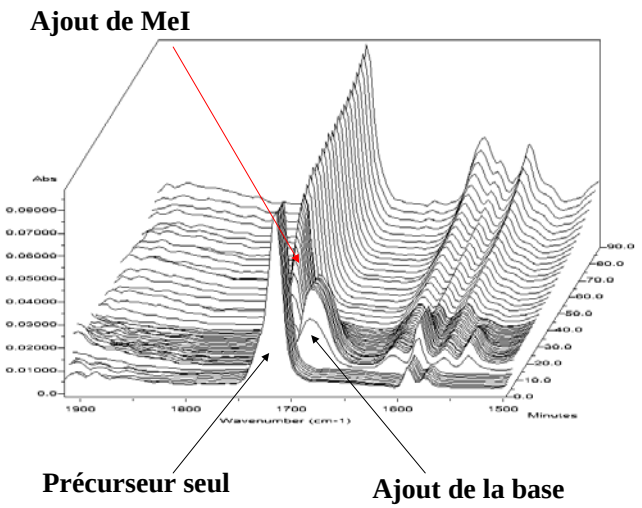


Figure 14

Au début de l'expérience, on voit une bande fine à 1714 cm^{-1} correspondant à la bande C=O du précurseur **12h**. Puis cette bande se déplace vers un nombre d'onde plus petit dès que la base est ajoutée et enfin revient presque au même endroit après l'introduction de l'iodure de méthyle.

Avec le logiciel de traitement des données ReactIR 2.2, nous pouvons extraire des spectres de la figure en 3D afin de les superposer en 2D et de mieux voir l'évolution des bandes. Par ailleurs, cela permet aussi de connaître précisément les valeurs des nombres d'onde par une fonction 'peak picking' (Figure 15).

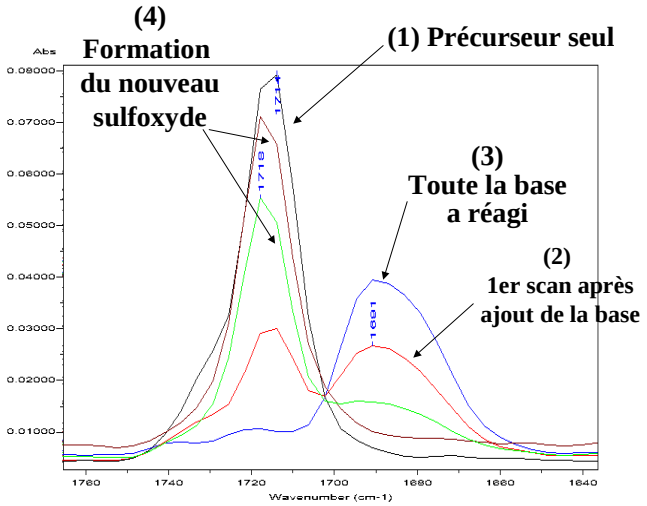


Figure 15

Le spectre du précurseur seul est en noir sur la Figure 15 (1714 cm^{-1}). Le premier spectre après l'ajout de la base est représenté en rouge, on voit que la bande du précurseur est nettement diminuée et qu'une bande à 1691 cm^{-1} (attribuée au sulfénate) apparaît. La courbe bleue est enregistrée 3 minutes après l'ajout de la base, tout le précurseur a réagi. Enfin, les courbes verte et marron ont été enregistrées respectivement 5 et 20 minutes après l'ajout de l'iodure de méthyle. Le sulfoxyde **10p** est donc entièrement formé en moins de 30 minutes à –78 °C. Cette information est importante car Cédric Boudou a montré par une précédente étude IR *in situ*, que l'alkylation d'un sulfénate lithié est très lente à cette température. Le contre-ion a donc un rôle primordial dans la réactivité des sulfénates.

Nous avons pu attribuer la bande à 1691 cm^{-1} au sulfénate libre car en observant une zone allant de 800 à 950 cm^{-1}, nous voyons une bande évoluer de la même façon, il s'agit de la bande de vibration correspondant à la liaison SO du sulfénate.

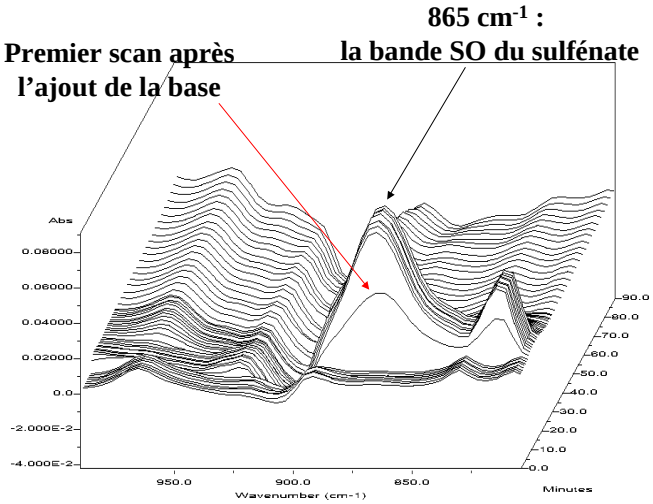


Figure 16

Afin de vérifier que cette fréquence de résonance est la même pour tous les sulfénates, nous avons décidé d'appliquer cette séquence réactionnelle à un autre précurseur.

V-3.3) A partir d'un ester β-sulfinylé

Le précurseur choisi est le (*p*-tolylsulfinyl)propanoate d'éthyle **8a**. Nous espérons voir une différence entre la bande C=O de l'ester de départ et celle de l'acrylate d'éthyle libéré. Par ailleurs, nous espérons que la bande SO du sulfénate sera au même endroit que précédemment, ce qui nous permettrait de proposer une nouvelle caractérisation des ions

sulfénates. Les conditions réactionnelles sont les même que celle décrites précédemment, mais l'alkylation est cette fois effectuée par du bromure de benzyle (Schéma 122).

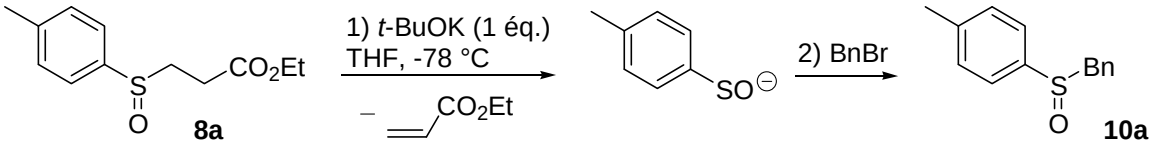


Schéma 122

Nous avons obtenu les résultats suivants (Figure 17) :

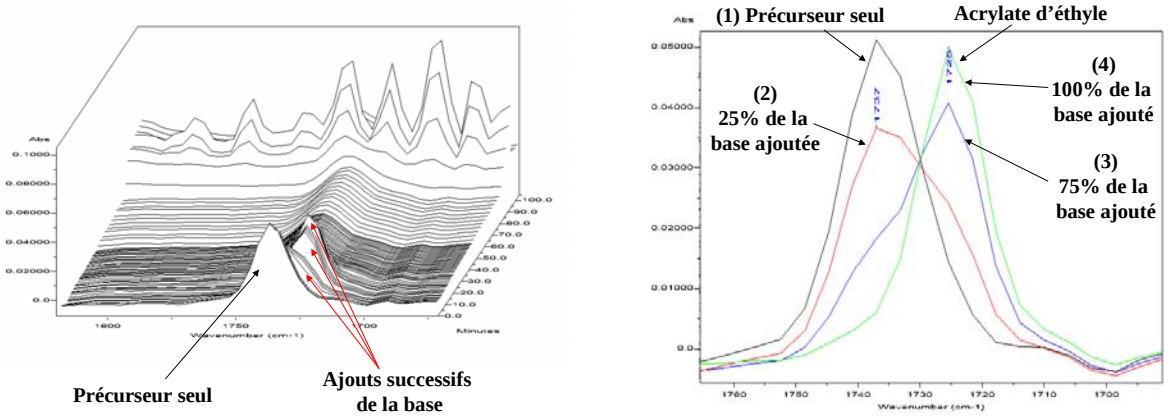


Figure 17

Nous voyons sur ces figures que lorsque l'on ajoute la base sur l'ester **8a**, la bande carbonyle est immédiatement déplacée de 1737 cm^{-1} à 1726 cm^{-1}, valeur correspondant à l'acrylate d'éthyle (dans le THF à –78 °C). Cette expérience confirme donc le résultat obtenu avec le nitrile **12h**, à savoir que le sulfénate est libéré instantanément dans le milieu réactionnel. Par ailleurs, on observe que l'ajout d'une quantité catalytique de base ne suffit pas à fragmenter tout le précurseur : un équivalent de base est nécessaire. Pour finir, la même expérience avec l'ajout rapide et en une seule fois de la base nous a permis d'observer très nettement la formation de la bande SO du sulfénate à 860 cm^{-1}, et l'alkylation rapide de celui-ci en sulfoxyde à –78 °C (Figure 18).

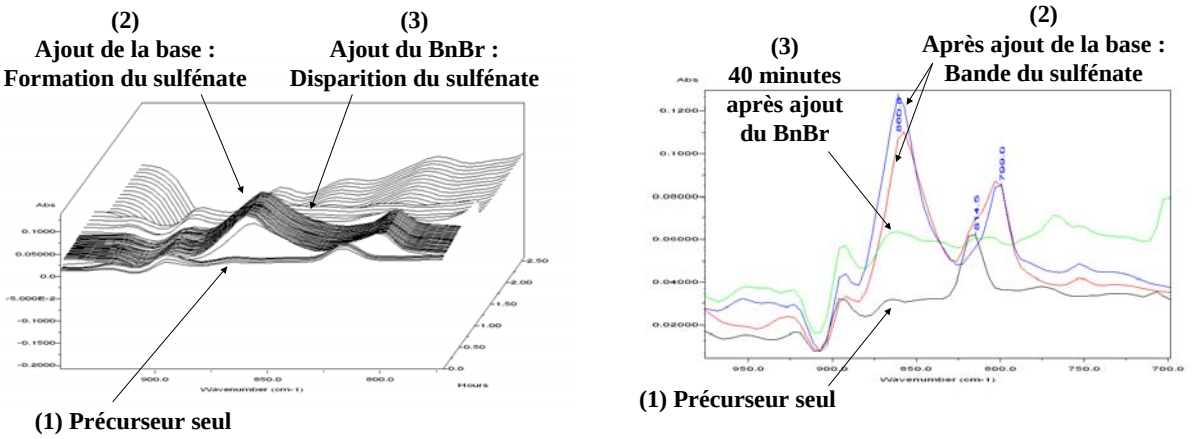


Figure 18

V-3.4) Conclusion sur l'étude infra-rouge

Cette étude a apporté de nombreuses réponses concernant la réaction de rétro-Michael. Nous avons d'abord montré que la libération du sulfénate libre est très rapide : dès que la déprotonation a lieu, l'anion formé se décompose et conduit au sulfénate et à l'accepteur de Michael. La présence de l'électrophile n'est donc pas nécessaire pour engager le processus. Par ailleurs, cette étude a montré que l'ajout d'une quantité stœchiométrique de base est nécessaire à la réaction. Enfin, cette technique a permis de visualiser deux ions sulfénates et donc d'attribuer une bande caractéristique de la liaison SO^{-} vers 860 cm^{-1}.

VI Equivalents de l'ion SO^{2-}

VI-1) Introduction

La réaction de rétro-Michael pour former des sulfénates est maintenant vraiment efficace. Nous pouvons faire varier toutes les conditions opératoires (solvant, base, température) et l'appliquer à de très nombreux substrats. En effet nous pouvons préparer des sulfénates aliphatiques, aromatiques et hétéroaromatiques à partir de sulfoxydes possédant un groupe électro-attracteur en β. Ce groupe peut être changé sans perte d'efficacité dans la mesure où le sulfoxyde précurseur est suffisamment stable.

La limite de cette méthode est qu'à chaque nouveau sulfénate formé, un nouveau précurseur doit au préalable être préparé. Même si cette synthèse reste très simple, nous avons envisagé de développer un précurseur unique qui permettrait d'accéder à de nombreux

sulfoxydes, *via* des ions sulfénates. Ce concept, sans aucun précédent dans la littérature, est présenté dans le Schéma 123.

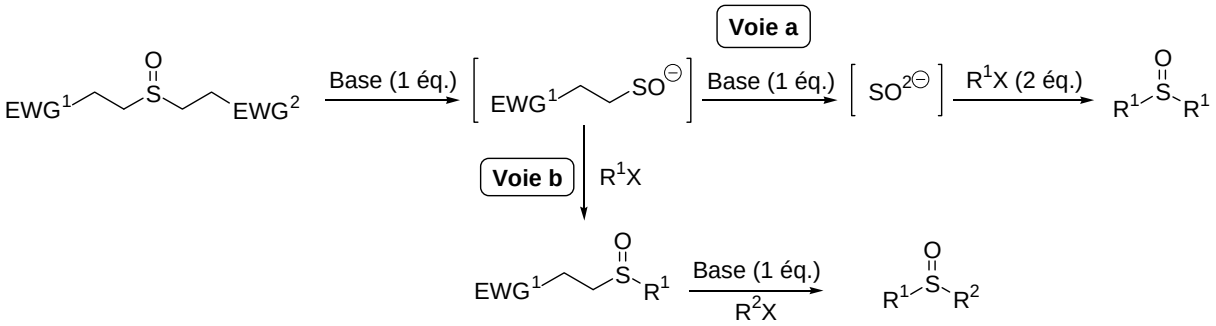


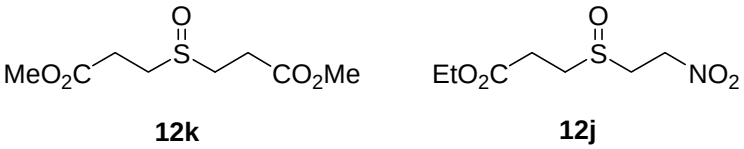
Schéma 123

Le précurseur est déprotoné par un équivalent de base pour conduire au sulfénate. Deux voies différentes sont alors possibles. Voie a, un deuxième équivalent de base agit sur le sulfénate pour conduire à l'ion SO^{2-}, celui-ci est ensuite alkylé pour former un sulfoxyde symétrique. Voie b, le sulfénate formé est alkylé pour donner un nouveau sulfoxyde précurseur de sulfénate. Celui-ci peut être isolé, puis par une autre séquence déprotonation-alkylation, conduire à un sulfoxyde disymétrique.

Nous avons effectué une étude préliminaire et je vais maintenant présenter les résultats que nous avons obtenus.

VI-2) Préparation des précurseurs.

Nous avons envisagé la synthèse de deux précurseurs **12k** et **12j** différents. Le premier est un sulfoxyde symétrique avec deux fonctions esters méthylique (pour la voie a), le deuxième est un sulfoxyde avec une fonction ester éthylique et une fonction nitro. Le proton en α du nitro est bien plus acide que celui en α de l'ester, ce qui faciliterait la voie b (Figure 19).



12k **12j**

Figure 19

La préparation du sulfoxyde **12j** a été décrite précédemment (§ V.1), elle fait intervenir l'addition de Michael du 3-mercaptopropanoate d'éthyle sur du nitroéthylène formé *in situ*, suivi de l'oxydation de l'atome de soufre en sulfoxyde.

La synthèse du sulfoxyde **12k** a été décrite en 2003 par Mioskowski.[100] Celui-ci est préparé par double addition du NaSH sur de l'acrylate de méthyle, puis le sulfure intermédiaire formé est oxydé en sulfoxyde (Schéma 124). Le rendement global donné par les auteurs est alors de 90%.

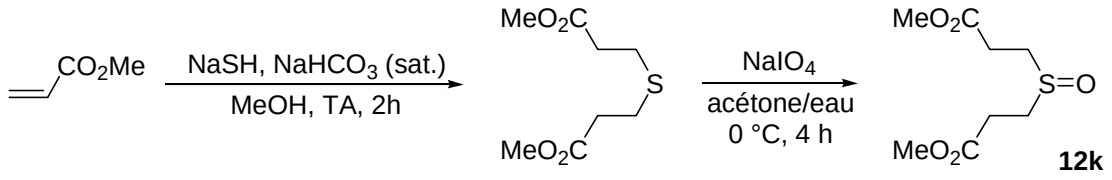


Schéma 124

VI-3) Voie a : réaction 'en un pot'

Dans un premier temps, nous avons testé la voie 'one-pot' pour former des sulfoxydes symétriques. La base (*t*-BuOK, 2,1 éq.) est additionnée lentement à une solution de précurseur **12k** (1 éq.) et d'électrophile dans le THF, à –78 °C (Schéma 125). Les résultats que nous avons obtenus avec différents électrophiles sont résumés dans le Tableau 18.

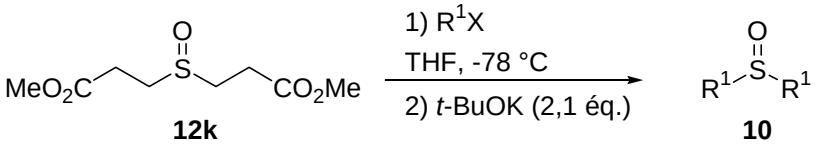
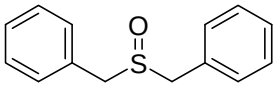
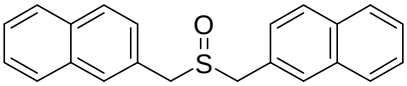
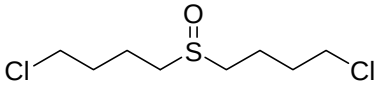
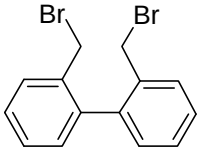
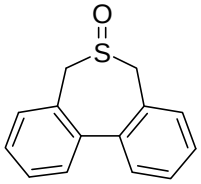


Schéma 125

Entrée	R^1X	Sulfoxyde	N°	Rdt (%)[a]
1	BnBr		**10g**	59
2	$NaphtCH_2Br$		**10r**	44
3	$I(CH_2)_4Cl$		**10s**	37
4			**10t**	57

[a] Rendements obtenus après purification sur gel de silice.

Tableau 18

Les rendements obtenus sont compris entre 37 et 59%. La voie 'en un pot' est donc validée. Elle nous a permis de préparer quatre sulfoxydes symétriques à partir d'un seul précurseur, et notamment un sulfoxyde cyclique à sept chaînons (entrée 4).

VI-4) Voie b : réaction séquentielle

Pour finir, nous avons testé la voie séquentielle. La base (1 éq.) est ajoutée lentement à la solution du précurseur et de bromure de benzyle à –78 °C, dans le THF (Schéma 126).

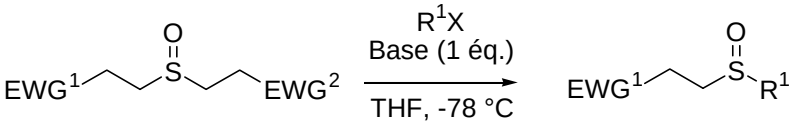


Schéma 126

Quand cette séquence réactionnelle est appliquée au sulfoxyde **12k** possédant les deux fonctions esters, alors on obtient le sulfoxyde de dibenzyle **10g** (produit de double déprotonation) et le sulfoxyde attendu **12l** dans un ratio 1:1 (Schéma 127).

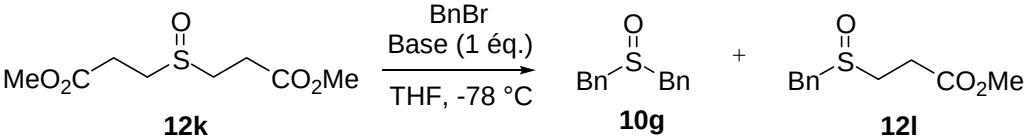


Schéma 127

Sur le second précurseur, le sulfoxyde **12j**, le proton en α de la position nitro est bien plus acide que celui en α de l'ester (les pKa respectifs dans le DMSO sont de l'ordre de 16 et de 30). Nous espérions alors que la réaction séquentielle serait possible et entièrement chimiosélective. Malheureusement deux essais effectués avec du *t*-BuOK et de la triéthylamine comme base ont conduit à la dégradation totale des produits.

VII Conclusion et perspectives

Nous avons développé une nouvelle voie de synthèse de sulfénates très simple (par réaction acido-basique) et extrêmement flexible. Nous pouvons préparer des sulfénates aliphatiques, aromatiques et hétéroaromatiques rapidement et dans des conditions douces (–78 °C).

Par ailleurs, nous avons également montré que la sélection de l'étape d'alkylation de l'anion ambident peut être corrélée à la théorie HSAB. La température et le contre-ion ont aussi une forte influence.

L'étude infra-rouge *in situ* effectuée à Rouen a permis de connaître plus précisément la cinétique de la réaction de rétro-Michael et de l'alkylation des sulfénates de potassium en sulfoxydes.

Et enfin, un précurseur d'ions SO^{2-} a permis de préparer plusieurs sulfoxydes symétriques, et notamment un sulfoxyde cyclique à 7 chaînons.

En perspective de ce travail, nous pouvons modifier les conditions de la déprotonation pour le précurseur d'ion SO_2^- **12j** avec une fonction ester et une fonction nitro. Nous pouvons envisager notamment de diminuer encore la température ou de changer la nature de la base.

Enfin, l'alkylation énantiosélective des sulfénates devra être étudiée. Une étude préliminaire menée par Cédric Boudou avec la spartéine a déjà permis de valider ce concept. L'utilisation de deux équivalents de (–)-spartéine dans le toluène à –45 °C a conduit à l'obtention du sulfoxyde **10b** avec un rendement de 73% et un excès énantiomérique de 40% en faveur de l'isomère *S* (Schéma 128).

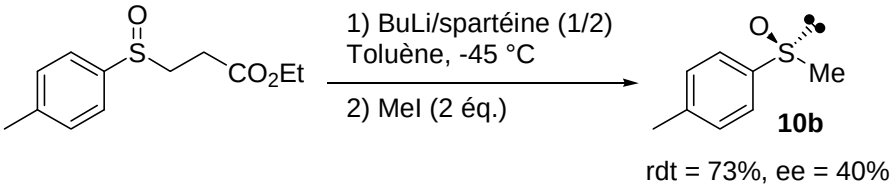


Schéma 128

Pour améliorer ce résultat, notre équipe envisage notamment d'utiliser des agents de transfert de phase chiraux.

Chapitre 5 : Préparation d'ions sulfénates à partir de sulfoxydes silylés

I Introduction

I-1) Généralités

Situé juste en dessous du carbone dans le tableau périodique, le silicium présente avec ce dernier des différences importantes de réactivité. Celles-ci sont notamment dues aux énergies de liaison, comme le montre le tableau ci-dessous (Tableau 19).

Liaison	C–C	C–O	C–Si	Si–O	Si–F
$E_{liaison}$ (KJ.mol^{-1})	356	336	290	368	582

Tableau 19

Le silicium a une grande affinité avec les atomes électronégatifs, ainsi les énergies des liaisons Si–F ou Si–O sont élevées. Une fonction chimique protégée par un groupement trialkylsilyle résistera à de nombreuses transformations chimiques, mais sera facilement libérée par action d'un fluorure ou d'un alcoolate.

I-2) Rappels bibliographiques

Le groupement trialkylsilyléthyle a été très récemment employé pour protéger des fonctions chimiques variées telles que des phénols,[117] des *N*-nitrosocarbamates,[118] des anions dinitramides,[119] des nitriles,[120] des phosphates,[121] ou des ions phosphinosélenothioates.[122] Des applications dans la chimie des sucres sont également mentionnées.[123] Par exemple, Décout décrit la réaction de la 2,2'-anhydrouridine **I** avec le 2-(triméthylsilyl)éthanethiol en présence

[117] a) Gerstenberger, B. S.; Konopelski, J. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1467-1470. b) Grecian, S. A.; Hadida, S.; Warren, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4683-4685.
[118] Thakkalapally, A.; Benin, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4939-4948.
[119] Bottaro, J. C.; Penwell, P. E.; Schmitt, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9405-9410.
[120] Jones, S. L.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1153-1154.
[121] Wada, T.; Sekine, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 757-760.
[122] Kimura, T.; Murai, T.; Miwa, A.; Kurachi, D.; Yoshikawa, H.; Kato, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5611-5617.
[123] Chambert, S.; Gautier-Luneaus, I.; Fontecave, M.; Décout, J.-L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 249-253.

de carbonate de potassium pour conduire au 2'-sulfure **II**. La déprotection directe par un ion fluorure pour conduire au thiol n'est cependant pas efficace. Le réactif initial est totalement consommé mais un mélange complexe est obtenu. Le constituant majoritaire est la base uracile. Une alternative avec le traitement par du tétrafluoroborate de diméthyl(méthylthio)sulfonium,[124] en présence d'un large excès de disulfure de méthyle permet d'obtenir le disulfure de méthyle correspondant **III**. Une réduction de ce composé pourrait alors conduire au thiol désiré (Schéma 129).

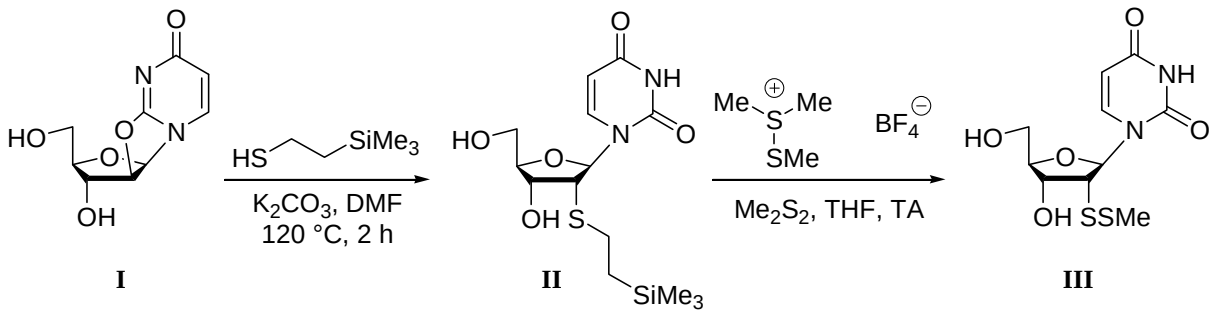


Schéma 129

En série sulfurée, le groupement trialkylsilyléthyle est très souvent associé à des sulfures, sulfoxydes ou sulfones, comme l'illustre la revue de Décout et coll.[125] Avec les sulfoxydes, la β-fragmentation induite par un fluorure ou par chauffage a attiré notre attention.

Le groupe de Toru[126] décrit la décomposition de sulfoxydes β-silylés par un excès de TBAF anhydre dans le THF à température ambiante ou à 0 °C. Cette réaction génère un alcène et un ion sulfénate (Schéma 130). Ce groupe a concentré son travail sur l'oléfine formée mais ne s'est jamais vraiment intéressé au sulfénate libéré.

Schéma 130

La thermolyse de 2-(triméthyl)éthylsulfoxydes est également connue. Deux cas sont à considérer. Si le précurseur ne possède pas de proton sur le carbone en β du sulfoxyde, la

[124] Anderson, M. B.; Ranasinghe, M. G.; Palmer, J. T.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3125-3127.
[125] Chambert, S.; Désiré, J.; Décout, J.-L. *Synthesis* **2002**, *16*, 2319-2334.
[126] a) Nakamura, S.; Kusuda, S.; Kawamura, M.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 640-647. b) Nakamura, S.; Uchiyama, Y.; Fukinbara, R.; Watanabe, Y.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2381-2383. c) Nakamura, S.; Nakayama, J.-I.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5766-5768.

réaction conduit à un dérivé insaturé (alcène ou alcyne) et un sulfénate silylé. Cette réactivité est illustrée sur le Schéma 131.[127]

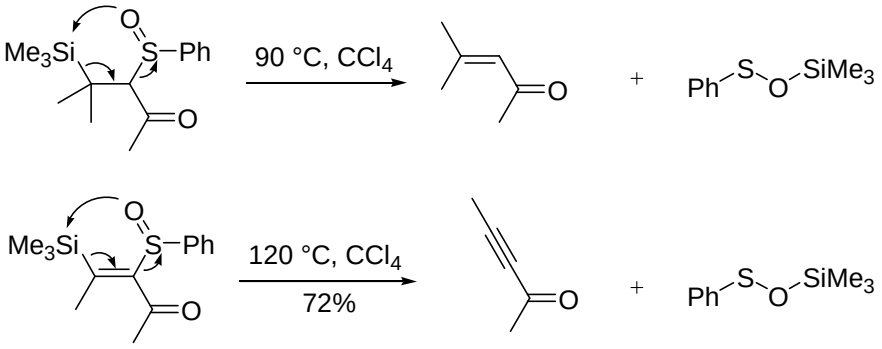


Schéma 131

En revanche, si le précurseur possède un proton sur le carbone en β, le doublet de l'oxygène du sulfoxyde n'attaque plus le silicium mais ce proton[128] (Schéma 132). La thermolyse conduit alors à la formation d'un acide sulfénique et d'oléfines silylées.

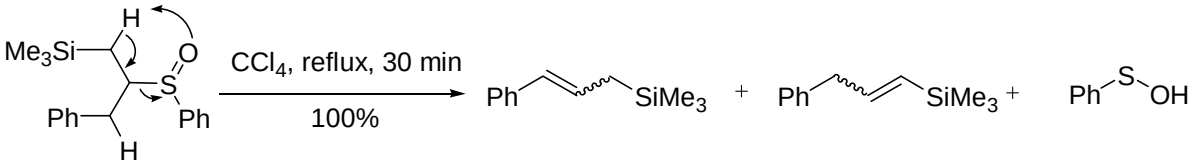


Schéma 132

I-3) Présentation du concept

L'idée de masquer un sulfénate par une fonction silylée est très attrayante car cela permettrait de préparer des sulfénates fonctionnalisés, qui seraient libérés dans des conditions douces (simple action d'un fluorure). Cette approche a été envisagée par Oida[129] au début des années 90. Il a proposé de déprotéger le benzènesulfénate de 2-(triméthylsilyl)éthane par du TBAF, puis de piéger l'ion benzènesulfénate formé avec des halogénures, pour conduire à des sulfoxydes (Schéma 133).

[127] Fleming, I.; Goldhill, J.; Perry, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1563-1569.
[128] Ochisi, M.; Tada, S.-I.; Sumi, K.; Fujita, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 281-282.
[129] a) Oida, T.; Ohnishi, A.; Shimamaki, T.; Hayashi, Y.; Tanimoto, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1991**, *64*, 702-704. b) Oida, T.; Nakamura, M.; Takashima, Y.; Hayashi, Y. *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.* **1992**, *70*, 295-301.

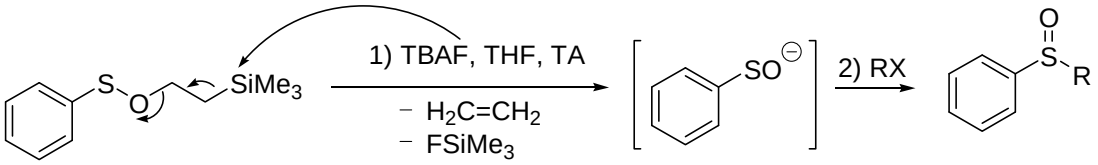


Schéma 133

Le mécanisme proposé par les auteurs implique l'attaque de l'ion fluorure sur le silicium, suivie de l'élimination de fluorure de triméthylsilane et d'éthylène pour donner l'ion benzènesulfénate.

Expérimentalement, la formation du sulfoxyde est bien la réaction majoritaire, mais le sulfure correspondant est aussi détecté dans les bruts réactionnels. Un autre mécanisme peut être envisagé pour expliquer la présence de ce produit (Schéma 134).

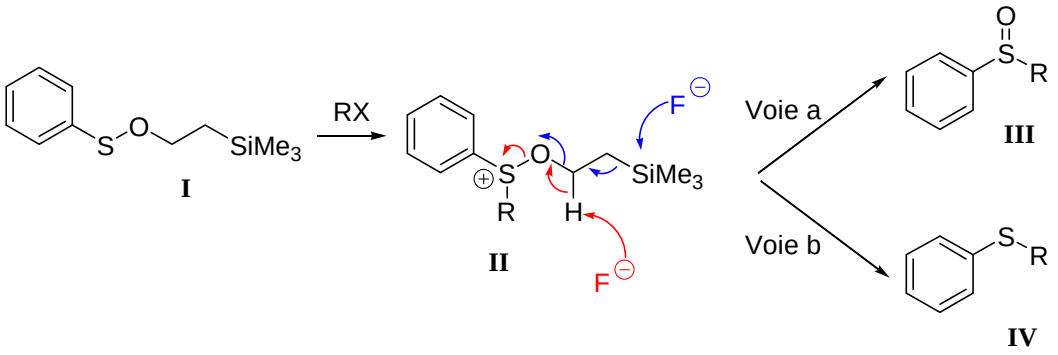


Schéma 134

L'électrophile s'additionne sur l'atome de soufre de l'ester sulfénique **I**, pour conduire à un ion sulfonium **II**. Deux réactions sont alors possibles : le fluorure attaque le silicium (voie **a**, Schéma 134) pour conduire au sulfoxyde **III**, ou alors l'ion F^- arrache le proton adjacent à l'oxygène pour conduire au sulfure **IV** (voie **b**, Schéma 134).

Cette méthode présente deux inconvénients majeurs. Elle ne conduit pas à la formation unique d'ions sulfénates et la préparation des précurseurs n'est pas flexible. En effet, l'ester sulfénique de départ est obtenu par réaction du 2-(triméthylsilyl)éthanol avec le chlorure de benzènesulfényle, en présence de *n*-butyllithium. Le rendement obtenu est alors de 81% après distillation (Schéma 135). Pour varier la nature des sulfénates formés, il faudrait disposer d'une large gamme de chlorures de sulfényle, or peu sont aisément accessibles.

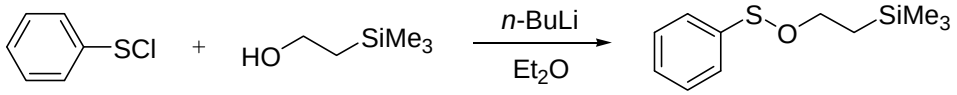


Schéma 135

Afin de pallier la difficulté de préparer ces esters sulféniques, nous proposons de développer cette même réaction en partant des sulfoxydes correspondants **14** (Schéma 136).

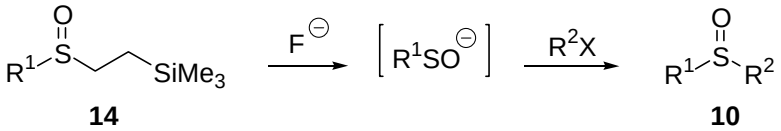


Schéma 136

Le deuxième avantage d'utiliser ces sulfoxydes est que le mécanisme qui conduit à la formation du sulfure n'est plus envisageable.

Cette voie de synthèse d'ions sulfénates serait tout à fait complémentaire de la réaction de rétro-Michael, notamment pour les substrats sensibles aux réactions acido-basiques. Par exemple, nous envisageons de préparer un sulfénate de ferrocène, composé inconnu dans la littérature. La synthèse du précurseur serait alors la suivante :

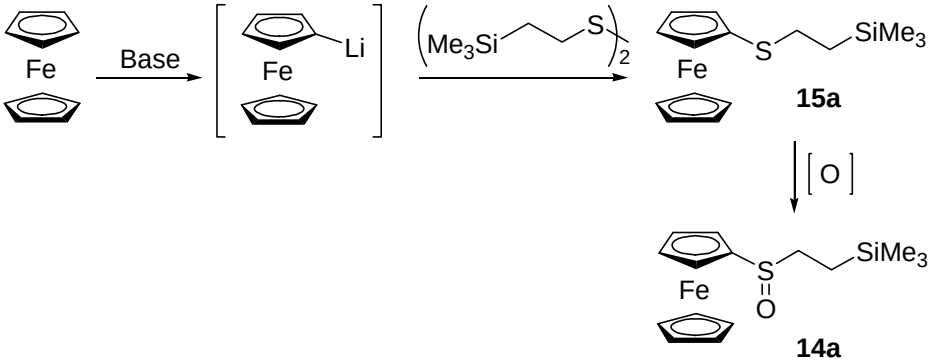


Schéma 137

Après mono-déprotonation, le ferrocène lithié réagirait avec le disulfure dérivé du 2-triméthylsilyléthanethiol pour former le sulfure ferrocénique **15a**. Ce dernier serait ensuite oxydé en sulfoxyde pour donner le précurseur d'ion sulfénate **14a**. Cette séquence réactionnelle n'était pas envisageable avec un disulfure possédant des protons acides.

Je présenterai dans ce chapitre la synthèse des précurseurs, puis les premiers essais de libération de sulfénates par action d'un ion fluorure. Ce travail n'est qu'une étude

préliminaire, qui sera poursuivie ultérieurement par notre équipe (Thèse de Florian Foucoin qui a débuté en octobre 2005).

II Préparation des précurseurs

La première étape avant de tester cette nouvelle famille de molécules comme précurseurs d'ions sulfénates est d'optimiser la synthèse des composés de départ. Nous proposons un schéma rétro-synthétique en deux étapes : addition radicalaire de thiols sur le vinyltriméthylsilane suivie de l'oxydation du sulfure obtenu en sulfoxyde. (Schéma 138).

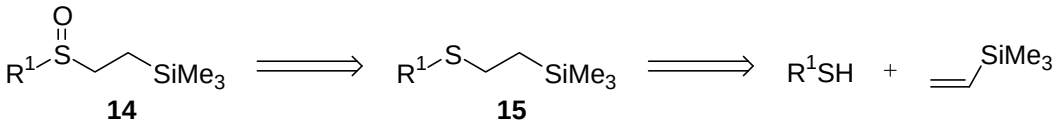


Schéma 138

*II-1) Les sulfures **15***

L'addition radicalaire de thiols sur le vinyltriméthylsilane est connue dans la littérature. Nous nous sommes inspirés des protocoles décrits pour préparer les sulfures silylés.

Schwan[130] décrit la préparation de ces thioéthers par chauffage au reflux du vinyltriméthylsilane (55 °C), d'un équivalent de chaque réactif, en présence d'une quantité catalytique d'AIBN. Les rendements obtenus par les auteurs sont supérieurs à 70% après distillation. Ces conditions appliquées au *p*-toluènethiol ne nous ont pas donné de résultat satisfaisant (Schéma 139). En effet, le brut réactionnel est contaminé par la présence de disulfure de *p*-tolyle **17** et du régioisomère **16**. La purification par distillation est fastidieuse et conduit à un rendement d'environ 30%. Nous avons donc abandonné ce mode opératoire.

[130] Schwan, A. L.; Stricker, R. R.; Dunn-Dufault, R.; Brillon, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1643-1654.

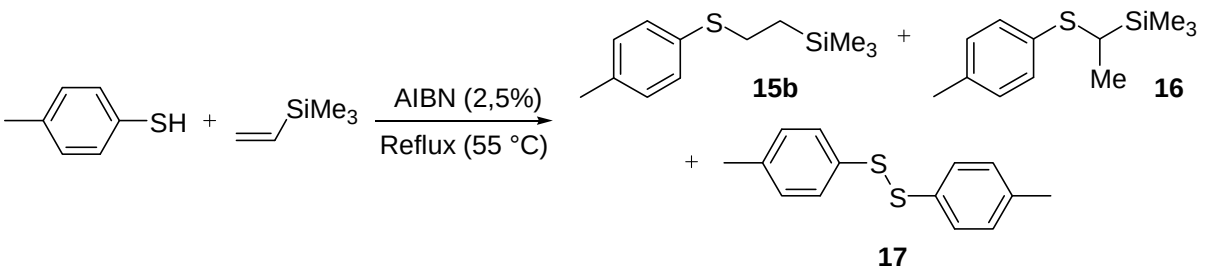


Schéma 139

Fuchs[131] décrit la synthèse de sulfures silylés par chauffage à 70 °C en tube scellé du thiol (1 éq.) avec le vinyltriméthylsilane (1,2 éq.), en présence d'une quantité catalytique d'AIBN (1%) (Schéma 140). L'utilisation de tube scellé a apporté une nette amélioration car la régiosélectivité est maintenant totale et seuls les sulfures attendus sont formés. Les résultats que nous avons alors obtenus sont présentés ci-dessous (Tableau 20). Dans tous les cas, l'excès de vinyltriméthylsilane est éliminé par simple évaporation sous pression réduite.

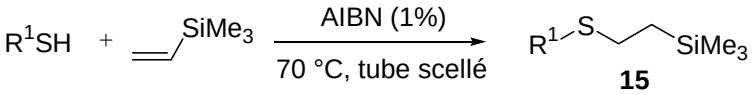


Schéma 140

Entrée	R^1	N°	Rdt (%)	δ RMN ^{29}Si (ppm)
1	*p*-Tolyl	**15b**	72[a]	1,4
2	*t*-Bu	**15c**	97[b]	1,4
3	*i*-Pr	**15d**	93[b]	1,3
4	*n*-Bu	**15e**	97[b]	1,2

[a] Rendements après distillation. [b] Rendement bruts.

Tableau 20

En série aliphatique, les rendements obtenus sont excellents (compris entre 93 et 97%, entrées 2–4). L'analyse des spectres RMN ^{1}H ne montre la présence d'aucune impureté. Les sulfures sont utilisés tel quels dans l'étape d'oxydation.

A partir du *p*-toluènethiol, le rendement est légèrement inférieur (72%, entrée 1). Ceci est dû à la formation concurrente de disulfure de *p*-tolyle que l'on élimine par distillation au Kügelrohr.

[131] Mahadevan, A.; Li, C.; Fuchs, P. L. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 3099-3107.

Chaque composé a été caractérisé en RMN du silicium 29. Les déplacements chimiques indiqués sont mesurés dans le $CDCl_3$, et calibrés en référence externe sur le signal du TMS. On constate que tous les sulfures ont un déplacement chimique homogène dans une région comprise entre 1,2 et 1,4 ppm.

*II-2) Les sulfoxydes **14***

Les sulfoxydes sont obtenus par oxydation de l'atome de soufre par du $NaIO_4$ dans un mélange méthanol/eau à 0 °C (Schéma 141). Les résultats d'oxydation sont réunis dans le Tableau 21.

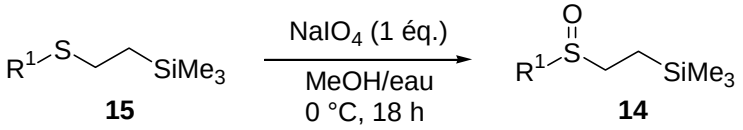


Schéma 141

Entrée	R^1	N°	Rdt (%)[a]	δ RMN ^{29}Si (ppm)
1	*p*-Tolyl	**14b**	62	2,8
2	*t*-Bu	**14c**	81	2,8
3	*i*-Pr	**14d**	37	3,0
4	*n*-Bu	**14e**	45	2,9

[a] Rendement obtenus après purification sur gel de silice

Tableau 21

Les rendements obtenus sont compris entre 37 et 81%. Les sulfoxydes ont également été caractérisés par RMN ^{29}Si. Le déplacement chimique de tous ces composés est de l'ordre de 2,9 ppm, valeur nettement différente de celle des sulfures analogues.

III Application à la synthèse de sulfénates

III-1) En série aromatique

Ayant les sulfoxydes silylés en main, nous voulions les utiliser en tant que source d'ions sulfénates. Nous avons testé plusieurs modes opératoires afin d'optimiser la réaction.

Nous avons choisi comme composé modèle le sulfoxyde silylé dérivé du *p*-toluènethiol **14b** (Schéma 142).

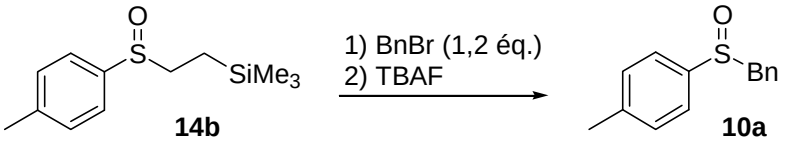


Schéma 142

La solution de TBAF est ajoutée lentement à un mélange de précurseur **14b** et de bromure de benzyle préalablement dissous. Nous avons fait varier la quantité de fluorure introduite, le solvant et le temps de réaction. Nous avons également testé une activation avec des ultra-sons. Les résultats obtenus sont consignés dans le Tableau 22 :

Entrée	TBAF[a] (éq.)	Solvant	T	Temps (h)	Tamis moléculaire	Rdt (%)[b]	Remarques
1	2 + 1	THF	TA	20 + 2,5	Oui	52%	Composé de départ
2	3	$BmimPF_6$	TA	20	-	-	Composé de départ
3	3	$BmimPF_6$ THF	TA	20	-	-	Composé de départ
4	**3**	**THF**	**TA**	**4**	**Oui**	**84%**	**-**
5	3	THF	TA à 50 °C	4	Oui	71%	Ultra-sons

[a] Solution commerciale dans le THF, contenant 5% d'eau. [b] Rendements obtenus après chromatographie.

Tableau 22

L'utilisation de 2 équivalents de TBAF (solution commerciale dans le THF contenant 5% d'eau) n'est pas suffisante car il reste du sulfoxyde de départ **14b**, même après 20 h de réaction (entrée 1). L'emploi d'un liquide ionique comme solvant ($BmimPF_6$) s'est révélé décevant, aucune réaction n'ayant lieu (entrée 2 et 3).

Les conditions optimisées sont l'utilisation de 3 équivalents de TBAF dans le THF, à température ambiante. Par précaution, du tamis moléculaire est ajouté au milieu réactionnel pour éviter que le sulfénate formé ne réagisse avec l'eau avant d'être piégé par l'électrophile. Le rendement en sulfoxyde **10a** est alors excellent (84%, entrée 4). Il faut par ailleurs noter que le seul produit de la réaction est le sulfoxyde attendu. Le sulfure correspondant n'est

jamais détecté sur le spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel. Enfin l'activation par des ultra-sons n'a pas d'effet bénéfique (71% au lieu de 84%, entrée 5).

III-2) En série aliphatique

Les conditions de déprotection étant maintenant optimisées sur un substrat aromatique, nous avons voulu les appliquer en série aliphatique. Nous avons choisi dans un premier temps d'utiliser le précurseur avec un groupement *t*-butyle **14c** (Schéma 143). Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 23.

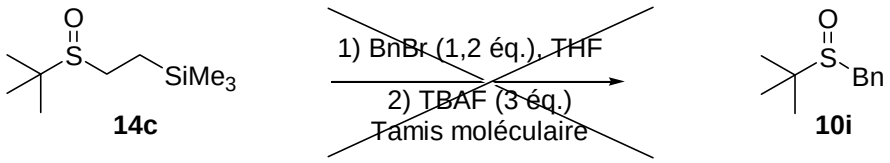


Schéma 143

Entrée	Nucléophile	(éq.)	Solvant	T	Temps (h)	Additif
1	TBAF[a]	(3)	THF	TA	4,5	Tamis moléculaire
2	TBAF[a]	(3)	THF	60 °C à reflux	4,5	Tamis moléculaire

[a] Solution commerciale avec 5% d'eau dans le THF.

Tableau 23

Malheureusement, la réactivité de ce précurseur silylé aliphatique est complètement différente de celle du dérivé aromatique. En effet, le sulfoxyde de départ reste totalement inerte dans les conditions optimisées précédemment (entrée 1). L'augmentation de la température au reflux du THF n'a pas permis d'améliorer ce résultat (entrée 2). Dans les deux cas le sulfoxyde de départ est entièrement récupéré en fin de réaction.

Nous avons modifié les conditions opératoires afin d'obtenir cette fragmentation. Nous nous sommes appuyés sur des exemples de la littérature, mais tous concernent l'élimination de molécules conjuguées. Nous avons changé le nucléophile, le solvant, la température et les temps de réaction. Les différents essais sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 24) :

Entrée	Nucléophile	(éq.)	Solvant	T	Temps (h)	Additif
1[a]	TBAF,$3H_2O$	(3)	DMF	TA	24	Tamis moléculaire
2[a]	*t*-BuOK	(1,5)	THF	TA à reflux	20	-
3	*t*-BuOK	(1,5)	Toluène	reflux	20	-
4	Me_3SiOK	(1,5)	THF	TA à reflux	20	-
5[b]	Me_3SiOK	(1,5)	Toluène	Reflux	20	-
6[a]	CaF_2/KF	(2/KF)	1,2 DCE	Reflux	20	-
7[a]	CsF	(3)	CH_3CN	Reflux	20	-
8	CsF	(2)	THF	Reflux	4	Ether couronne 18-6

[a] Une très petite quantité du sulfoxyde attendu est formé. [b] Produit dégradé.

Tableau 24

Benin[132] a montré récemment que le solvant pouvait jouer un rôle très prononcé, notamment quand la désilylation est difficile. Il indique alors que le DMF est le solvant de choix. Malheureusement, le changement du THF par du DMF n'a eu aucun effet notable dans notre cas (entrée 1).

La littérature rapporte des déprotections de la fonction triméthylsilyle avec des alcoolates.[133] Nous avons essayé le *tert*-butylate de potassium (entrées 2 et 3) et le triméthylsilanolate de potassium (entrées 4 et 5) dans le THF puis dans le toluène. Nous avons effectué ces réactions à température ambiante puis au reflux du solvant, mais sans réel succès.

Devant ces échecs, nous avons varié la source de fluor. Nous avons utilisé un mélange de 10% de KF avec du CaF_2 au reflux du 1,2-dichloroéthane[129b] (entrée 6), et aussi du fluorure de césium dans l'acétonitrile[134] ou dans le THF avec un éther couronne[135] (entrées 7 et 8).

En bilan, nous n'avons pas réussi à déterminer des conditions favorables à la libération d'un alkylsulfénate. Dans quatre cas le sulfoxyde désiré est détecté sur le spectre RMN du produit brut, mais les quantités formées sont très faibles (de l'ordre de quelques pourcents) :

[132] Thakkalapally, A.; Benin, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4939-4948.
[133] a) Gerstenberger, B. S.; Konopelski, J. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1467-1470. b) Jones, S. L.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1153-1154.
[134] Bottaro, J. C.; Penwell, P. E.; Schmitt, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9405-9410.
[135] Kimura, T.; Murai, T.; Miwa, A.; Kurachi, D.; Yoshikawa, H.; Kato, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5611-5617.

TBAF dans le DMF à température ambiante (entrée 1), Me_3SiOK au reflux du THF (entrée 2), KF/CaF2 au reflux du 1,2-dichloroéthane (entrée 6) et CsF au reflux de l'acétonitrile (entrée 7).

Nous pensons finalement que la source du fluorure n'est pas la cause de l'inefficacité de la réaction, mais plutôt que le groupe *t*-butylsulfinyle n'est pas un assez bon nucléofuge. La grande stabilité de la liaison C–S avait déjà été mise en évidence par Fuchs sur des sulfures aliphatiques analogues.[124] Bien qu'inefficace sur les thioéthers, nous espérions que l'ajout d'un acide de Lewis ou d'un sel activant le sulfoxyde pourrait permettre de libérer le sulfénate aliphatique. Deux premiers essais ont été menés avec l'ajout de 10 équivalents de LiF ou d'un équivalent de BF_3•Et_2O aux conditions de départ, mais sans succès pour l'instant (Tableau 25).

Entrée	Nucléophile	(éq.)	Solvant	T	Temps (h)	Additif
1	TBAF[a]	(3)	THF	TA à reflux	20 + 4	Tamis moléculaire LiF (10 éq.)
2	TBAF[a]	(3)	THF	TA à reflux	20 + 4	Tamis moléculaire BF_3•Et_2O (1 éq.)

[a] Solution commerciale avec 5% d'eau dans le THF.

Tableau 25

IV Conclusion et perspectives

Nous avons envisagé un nouveau concept pour libérer des ions sulfénates, inspiré des travaux de Oida. Les inconvénients majeurs de sa méthode étaient d'une part que la réaction qu'il proposait conduisait à la formation de plusieurs produits et d'autre part qu'il ne formait qu'un seul sulfénate dérivé du benzène. En utilisant un sulfoxyde à la place d'un ester sulfénique silylé, nous avons à la fois facilité la préparation des produits de départ, mais aussi éliminé les réactions concurrentes.

En série aromatique, nous avons réalisé avec succès un exemple et le rendement obtenu après piégeage du sulfénate est très bon (84%). Nous envisageons dans un futur proche d'étendre ce résultat à d'autres substrats aromatiques et hétéroaromatiques.

En série aliphatique, nous n'avons pour le moment pas réussi à libérer le sulfénate car le sulfoxyde de départ est trop stable. Cependant, nous espérons qu'en activant la fonction sulfoxyde par un acide de Lewis, la fragmentation pourrait avoir lieu et libérer le sulfénate désiré.

Conclusion générale

Ce travail de thèse a permis d'étudier un accès doux et direct aux ions sulfinates aliphatiques par double oxydation des thiolates précurseurs. L'oxydant utilisé est la *N*-sulfonyloxaziridine dérivée de la pinacolone. Il est préparé en deux étapes à partir du benzènesulfonamide et de la cétone, *via* une imine. A partir des thiols de départ, la séquence réactionnelle met en jeu une déprotonation, une oxydation et une extraction. Les sulfinates sont ainsi obtenus sous la forme de solides purs. La conversion de ces sels en sulfones est réalisée de manière efficace par traitement avec des halogénures d'alkyle dans le DMSO (Schéma 144).

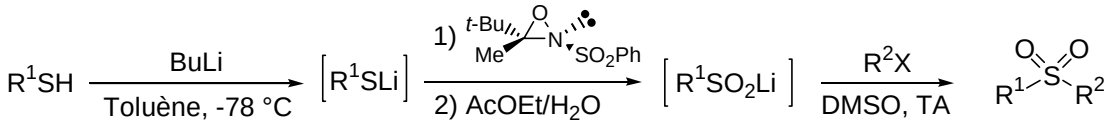


Schéma 144

Nous avons ensuite développé une voie de synthèse d'ions sulfénates à partir de β-sulfinylesters. La méthodologie est basée sur une réaction de rétro-Michael initiée par une base. A partir d'un précurseur aromatique modèle, nous avons validé le concept et montré une grande flexibilité des conditions opératoires. Des solvants et des bases variés peuvent être employés avec la même efficacité.

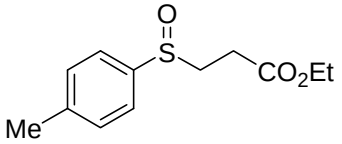


Figure 20

Nous avons ensuite étudié l'étendue de la méthode à partir de substrats divers. Il est possible d'accéder à des sulfénates aliphatiques (primaires, secondaires et tertiaires), aromatiques et hétéroaromatiques. Nous avons également montré que la nature du groupement électroattracteur en position β du sulfoxyde pouvait être modifiée (EWG = ester, sulfone, cétone, nitrile ou nitro). Au cours de ce travail, les sulfénates ont été systématiquement convertis en sulfoxydes par alkylation *in situ* avec des halogénures d'alkyle.

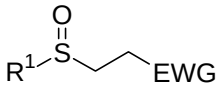


Figure 21

Afin d'étudier plus en détails cette réaction de rétro-Michael, une étude infra-rouge *in situ* a été effectuée. Elle a permis de montrer que la libération du sulfénate était extrêmement rapide à basse température (–78 °C). Par ailleurs, nous avons réussi à attribuer une bande caractéristique de la liaison SO^- vers 860 cm^{-1} dans le THF, à –78 °C. Cette étude a également montré que la cinétique de l'alkylation dépendait étroitement du contre-ion utilisé. Elle est très lente à –78 °C avec des sels lithiés dans le THF. En revanche, elle est complète en une dizaine de minutes avec un sulfénate de potassium.

Nous avons également montré que le sulfoxyde possédant deux fonctions esters identiques en β et β' était un équivalent synthétique du dianion du monoxyde de soufre. Nous avons ainsi préparé par traitement avec des halogénures d'alkyles, des sulfoxydes symétriques, et notamment un dérivé cyclique à 7 chaînons.

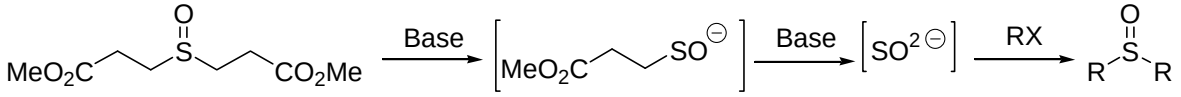


Schéma 145

Finalement nous avons préparé le sulfoxyde **14b** (R^1 = *p*-tolyle) avec un groupement triméthylsilyle en β. Le traitement par du TBAF (3 éq.) à température ambiante libère un sulfénate qui est piégé in situ par un halogénure d'alkyle. Le sulfoxyde attendu est formé un très bon rendement de 84%. En revanche, les dérivés aliphatiques analogues (R^1 = alkyle) sont inertes dans les conditions précédentes. Nous envisageons dans un futur proche d'étendre cette réaction à d'autres substrats aromatiques et hétéroaromatiques.

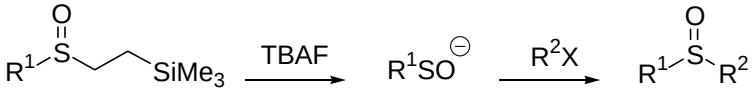


Schéma 146

Les prochains travaux du laboratoire seront orientés vers l'utilisation des ions sulfénates en synthèse asymétrique et principalement des versions énantiosélectives. Une étude préliminaire avec la création asymétrique de la liaison C–S par introduction d'un ligand

externe a été entreprise. En utilisant des sulfénates de lithium associés à la spartéine, des excès énantiomériques jusqu'à 40% ont été obtenus. Ce résultat est particulièrement prometteur.

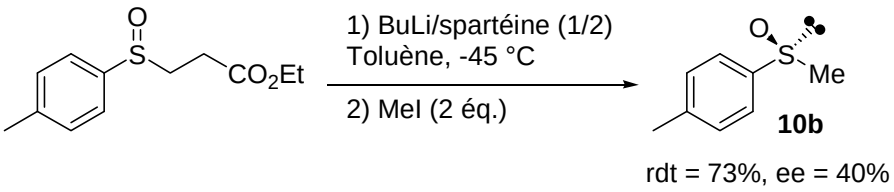


Schéma 147

Une approche alternative serait d'utiliser un agent de transfert de phase chiral pour échanger le contre-ion du sulfénate par un sel énantiopur. Les quelques essais réalisés avec des sels de cinchonidinium sont encourageants, des excès énantiomériques jusqu'à 21% ont été mesurés.

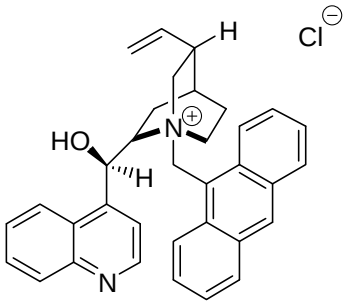


Figure 22

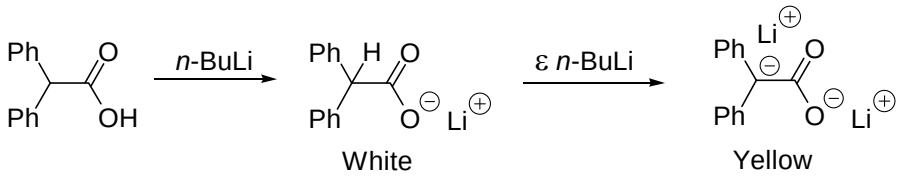
Experimental Section

Material and general procedures

THF and toluene were freshly distilled under a nitrogen atmosphere (respectively from sodium benzophenone ketyl and sodium) or displayed by a PURESOLV™ apparatus (Scheme 1) developed by Innovative Technology Inc. Dichloromethane, acetonitrile and diethyl ether were also displayed by this apparatus. Triethylamine and diisopropylamine were distilled from CaH_2. All other reagents and solvents were used as received from commercial sources.

Scheme 1

All reactions were performed under a nitrogen atmosphere unless stated otherwise. Concentrations of organolithium reagents were determined by titration against diphenylacetic acid using the procedure of Kofron and Baclawski[136]. The end point was indicated by the characteristic dianion yellow colour indicating the beginning of a second hydrogen abstraction (Scheme 2).



Scheme 2

Column chromatography was carried out on Merck silica gel Geduran Si 60 (0.040 – 0.063 nm) or with a Flashmaster Personal apparatus (Scheme 3) developed by Jones with

[136] Kofron, W. G.; Baclawski, L. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879-1880.

prepacked silica column (25 g, 0.040 – 0.060 nm). $\mathbf{R_f}$ are given for the eluent used for the purification of the compounds

Scheme 3

***In situ* IR** were recorded on a React IR 1000 from ASI Applied System fitted with an immersible DiComp ATR probe. The spectra were acquired using 64 scans (27 s) for each spectrum every 1 min using ReactIR 2.1 Software.

Melting points were obtained on an Electrothermal IA9000 capillary apparatus and are uncorrected.

NMR spectra were obtained in $CDCl_3$ on Bruker DPX 250 or Bruker DRX 400 instruments. Chemical shifts (δ) are quoted in parts per million (ppm) relative to TMS for ^{1}H, ^{13}C and ^{29}Si nuclei, $CFCl_3$ for ^{19}F spectra and H_3PO_4 for ^{31}P isotope. Coupling constants (*J*) are given in Hertz (Hz).

Nucleus	Frequency[a] (MHz)	Gyromagnetic factor	Abundance (%)	Sensitivity	Spin
^{1}H	400	1	99.9	1	½
^{13}C	101	4.0	1.1	0.0159	½
^{31}P	101.3	1.6	100	0.0663	½
^{19}F	376	3.7	100	0.83	½
^{29}Si	79.5	0.8	4.7	0.00784	½

[a] NMR observation frequencies for a 9.4 T magnetic field

IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer 16 PC FT-IR instrument. Wavenumbers are quoted in cm^{-1}.

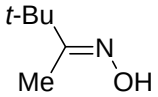
Mass spectra were recorded on a Varian GC/MS/MS instrument equipped with CP 3800 (GC) and Saturn 2000 (MS/MS) modules by Karine Jarsalé, Xavier Gaudu or Christelle Anquetil (LCMT, Caen) or on a JEOL AX500 instrument equipped with DA5000 and EI70cV modules by Albert Marcual (IRCOF, Rouen).

Exact Mass spectra were recorded on a Waters QTOF Micro instrument by Karine Jarsalé (LCMT, Caen) or on a JEOL AX500 instrument by Albert Marcual (IRCOF, Rouen).

Microanalysis were obtained using a ThermoQuest instrument by Margareth Lemarié (LCMT, Caen).

Synthesis of oxaziridine 1a.

***E*-3,3-Dimethyl-butan-2-one oxime 3.** Hydroxylamine hydrochloride (50.0 g, 0.72 mol, 1.2 eq) and sodium acetate (59.2 g, 0.72 mol, 1.2 eq) were added in water (650 mL). After complete dissolution, pinacolone (83.9 mL, 0.6 mol, 1.0 eq) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to stir vigorously for 18 h at room temperature. The resulting milky mixture was then filtered and the resulting solid was dried under reduced pressure in a dessicator containing diphosphorus pentaoxyde (P_2O_5) until constant weight was noticed. The vacuum must not be too high because of easy sublimation of the product. A single isomer is produced and a *trans* geometry was assigned according to the literature data. Yield 89% (61.7 g, 0.53 mol). White solid.



RN: 2475-93-6, 10341-64-7, 20259-50-1.

Mp: 76 °C, Lit.[137]: 75–76 °C.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 1.12 (s, 9H, 3 $Me_{t–Bu}$), 1.86 (s, 3H, Me), no signal for the OH proton in the $CDCl_3$ solvent. **^{1}H NMR** (250 MHz**,** DMSO–d6): δ 1.07 (s, 9H, 3 $Me_{t–Bu}$), 1.72 (s, 3H, Me), 10.3 (br s, 1H, OH).

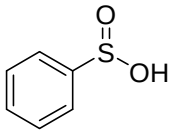
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 10.5 (Me), 27.8 (3 $Me_{t–Bu}$), 37.6 ($C_{q\ t–Bu}$), 164.6 (CN).

IR (KBr): ν 3316 (ν_{OH}), 3260 ($\nu_{C=C–H}$),. 2966 ($\nu_{C–H}$), 1662 ($\nu_{C=N}$).

MS (EI): *m/z* 116 (MH^+, 79), 100 (M^+ – Me, 53), 98 (M^+ – OH, 100), 83 (M^+ – OH – Me, 31), 73 (68), 57 (*t*–Bu^+, 79), 42 (CH_3CHN^+, 88), 41 (CH_3CN^+, 66).

Benzenesulfinic acid 5. To a solution of sodium benzenesulfinate (16.7 g, 100 mmol, 1.0 eq) in water (100 mL) was added a 2M aqueous HCl solution (55.0 mL, 110 mmol, 1.1 eq). The resulting white solution was extracted with diethyl ether (3 × 100 mL) and the combined organic extracts were washed with aqueous saturated NaCl solution (50 mL) and dried over $MgSO_4$. Filtration and concentration under reduced pressure led to benzenesulfinic acid **5** which must be used immediately in the next step (benzenesulfinyl chloride **4**, method B). Yield 92% (13.0 g, 0.92 mol). White solid.

[137] Smith, M. E.; Adkins, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 657-663.



RN: 618-41-7.

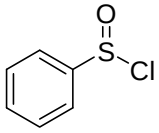
Mp: 73 °C, Lit.[138]: 74–76 °C.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 7.45–7.58 (m, 3H, H_{aro}), 7.70–7.97 (m, 2H, H_{aro}).

^{13}C NMR (100 MHz): δ 125.5 (2 C_{meta}), 129.6 (2 C_{ortho}), 132.7 (C_{para}), 145.4 (C_{ipso}).

IR (KBr): ν 846 ($\nu_{S–O}$ st), 1088 ($\nu_{S=O}$ st sy), 1286 ($\nu_{S=O}$ st as), 2736 ($\nu_{O–H}$), 3028 ($\nu_{C=C–H}$).

Benzenesulfinyl chloride 4. Method A. The experimental procedure is similar to that reported in the literature[139]. In a Schlenk tube, was placed thiophenol (18.5 mL, 180 mmol, 1.0 eq) and acetic acid (10.3 mL, 180 mmol, 1.0 eq). The mixture was cooled to –40 °C. When the solution froze, the magnetic stirrer was added. Sulfuryl chloride (30.8 mL, 378 mmol, 2.1 eq) was added dropwise for 30 min. Gas evolution was observed during the addition and trapped with aqueous 2M NaOH solution. Stirring was continued at –40 °C for 30 min and the solution was allowed to warm up to room temperature over a period of 2 h. The reaction mixture was warmed to 30 °C until the gas evolution ceased (3 h) and then concentred under reduced pressure without warming (danger of explosion) to afford sulfinyl chloride **4.** The product is used immediately without further purification. Yield: quantitative (28.9 g, 180 mmol). Brown oil. **Method B.** The experimental procedure is inspired by the literature[140]. To a solution of freshly prepared benzenesulfinic acid **5** (13.0 g, 91.5 mmol, 1.0 eq) in THF (50 mL) was added dropwise thionyl chloride (10.0 mL, 137.0 mmol, 1.5 eq). The resulting yellow solution was stirred at room temperature for 3 h. Gas evolution was observed during the addition and trapped with aqueous 2M NaOH solution. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure without warming (danger of explosion) to afford sulfinyl chloride **4.** Yield 99% (14.6 g, 90.9 mmol). Green oil.



RN: 4972-29-6.

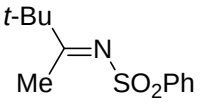
^{1}H NMR (400 MHz): δ 7.60–7.67 (m, 3H, H_{ar}), 7.88–7.92 (m, 2H, H_{ar}).

---

[138] Matsuda, I.; Akiyama, K.; Toyoshima, T.; Kato, S.; Mizuta, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 3675-3677.
[139] Herrmann, R.; Youn, J.-H. *Synthesis* **1987**, 72-73.
[140] Weinreb, S. M.; Lin, X.; Artman, G. D.; Stien, D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5402-5404.

^{13}C NMR (100 MHz): δ 124.2 (2 C_{meta}), 130.0 (2 C_{ortho}), 134.2 (C_{para}), 149.0 (C_{ipso}).

***N*-(3,3-Dimethylbut-2-ylidene)benzenesulfonamide 2**.[141] **Method A**. To a solution of oxime **3** (20.7 g, 180 mmol, 1.0 eq) and triethylamine (25.0 mL, 180 mmol, 1.0 eq) in diethyl ether (400 mL) was added dropwise at 0 °C a solution of benzenesulfinyl chloride **4** (28.9 g, 180 mmol, 1.0 eq). The reaction mixture was allowed to warm slowly to room temperature over 12 h. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated to afford crude imine **2**. Yield 90% (38.5 g, 161 mmol). Brown solid. The product **2** was used without further purification. **Method B**. To a solution of pinacolone (7.5 mL, 57.5 mmol, 2.0 eq) and benzenesulfonamide (4.51 g, 28.8 mmol, 1.0 eq) in toluene (290 mL), $Ti(OEt)_4$ (14.7 mL, 57.5 mmol, 2.0 eq) was added dropwise while stirring. The reaction mixture was then heated at 125 °C in an oil bath. After refluxing for 16 h, the yellow mixture was cooled to room temperature and an aqueous 2M NaOH solution (100 mL) was added slowly. The resulting white gel of titanium oxides was filtered through celite or centrifuged. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (3 × 150 mL). The combined organic extracts were washed with aqueous saturated NaCl solution (100 mL) and dried over $MgSO_4$. Filtration and concentration under reduced pressure led to the isolation of the imine **2**. The product can be used without further purification. A single isomer is produced and a *trans* geometry was assigned according to literature data. Yield 75% (6.5 g, 27.0 mmol). White solid.



RN: 199001-54-2.

TLC (petroleum ether/AcOEt, 70:10) R_f = 0.30.

Mp: 67 °C (hexane).[141]

^{1}H NMR (250 MHz): δ 1.16 (s, 9H, 3 $Me_{t\text{–}Bu}$), 2.56 (s, 3H, Me), 7.51–7.58 (m, 3H, H_{ar}), 7.95–7.99 (m, 2H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 19.7 (Me), 27.2 (3 $Me_{t\text{–}Bu}$), 43.2 ($C_{q\ t\text{–}Bu}$), 126.8 (2 C_{ortho}), 128.7 (2 C_{meta}), 132.5 (C_{para}), 141.8 (C_{ipso}), 195.8 (CN).

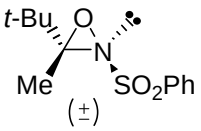
IR (KBr): ν 3082 ($\nu_{C=C\text{–}H}$), 2868 and 2972 ($\nu_{C\text{–}H}$), 1606 ($\nu_{C=N}$), 1306 and 1158 (ν_{SO2}).

MS (CI, acetonitrile): *m/z* 240 (MH^+, 100).

[141] Sandrinelli, F.; Perrio, S.; Beslin, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8626-8627.

MS (EI): *m/z* 240 (MH^+, 9), 182 (M^+ – *t*–Bu, 3), 141 ($PhSO_2^+$, 100), 98 (M^+ – $PhSO_2$, 29), 77 ($C_6H_5^+$, 56), 41 (CH_3CN^+, 23).

(±)-*Trans*-3-(1,1-Dimethylethyl)-3-methyl-2-(phenylsulfonyl)oxaziridine 1a.[141] **Method A.** In a two–necked, 2–L round–bottomed flask equipped with a magnetic stirrer and an addition funnel, K_2CO_3 (29.0 g, 210.0 mmol, 12.0 eq) and water (550 mL) were placed. After solubilisation of the salt, a solution of imine **2** (8.4 g, 35.1 mmol, 1.0 eq) in dichloromethane (340 mL) and *tetra*–butylammonium hydrogenosulfate (1.7 g, 20% weight of the imine **2**) were added. The reaction mixture was stirred vigorously at 0 °C while a solution of MCPBA (70%, 10.5 g, 42.1 mmol, 1.2 eq) in dichloromethane (100 mL) was added dropwise over 2 h. The progress of the reaction was monitored by TLC ($R_{f\ \mathrm{imine}}$ = 0.16 and $R_{f\ \mathrm{oxaziridine}}$ = 0.48, petroleum ether/ethyl acetate, 70:10). When the reaction was complete (1 h after the end of the addition), water was added (1 L) and the organic phase was separated from the aqueous phase, which was then extracted with dichloromethane (2 × 200 mL). The combined organic extracts were washed successively with aqueous saturated Na_2SO_3 (3 × 150 mL) and $NaHCO_3$ (3 × 150 mL) solutions, water (3 × 150 mL), dried over $MgSO_4$ and filtered to afford the crude oxaziridine **1a**. Yield 94% (8.4 g, 33.0 mmol). The brown solid was then filtered through silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90:10) as eluent. The white solid obtained was then recrystallized from hexane. Yield 73% (6.5 g, 25.6 mmol). **Method B.** Potassium fluoride (8.5 g, 146.8 mmol, 3.0 eq) was heated at 120 °C for 2 h under reduced pressure (1 Torr). The Camps' complex[142], MCPBA/KF (2:1) was prepared from a $MgSO_4$ dried solution of commercial MCPBA (70%, 18.0 g, 73.4 mmol, 1.5 eq) in CH_2Cl_2 (300 mL) added to the activated anhydrous KF. A solution of the crude imine **2** (11.7 g, 48.9 mmol, 1.0 eq) in CH_2Cl_2 (100 mL) was added to a suspension of Camps' complex. The white mixture was stirred at 0 °C for 3 h and at room temperature for 12 h. The mixture was filtered to remove the salts and the filtrate was concentrated to afford the crude oxaziridine **1a**. Yield 84% (10.5 g, 41.2 mmol). The brown solid was then filtered through silica gel with CH_2Cl_2 as eluent to afford the oxaziridine **1a**. A single isomer with a *trans* geometry is obtained. Yield 70% (8.8 g, 34.4 mmol). White solid.



[142] Camps, F.; Coll, J.; Messeguer, A.; Pujol, F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5402-5404.

RN: 199001-53-1.

Mp: 54 °C.[141]

TLC (petroleum ether/AcOEt, 70:10) R_f = 0.48.

^{1}H (250 MHz): δ 0.98 (s, 9H, 3 $Me_{t\text{-}Bu}$), 2.05 (s, 3H, Me), 7.55–7.71 (m, 3H, H_{ar}), 7.97–8.01 (m, 2H, H_{ar}).

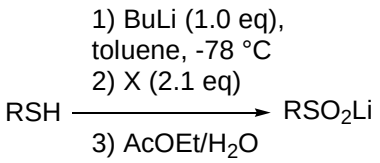
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 14.0 (Me), 25.4 (3 $Me_{t\text{–}Bu}$), 37.5 ($C_{q\ t\text{–}Bu}$), 93.4 (CN), 128.5 (2 C_{ortho}), 129.5 (2 C_{meta}), 134.3 (C_{para}), 139.1 (C_{ipso}).

IR (KBr): ν 3074 ($\nu_{C=C\text{–}H}$), 2868 and 2974 ($\nu_{C\text{–}H}$), 1348 and 1172 (ν_{SO2}).

MS (EI): *m/z* 256 (MH^+, 8), 141 ($PhSO_2^+$, 69), 98 (M^+ – $PhSO_2$, 68), 77 ($C_6H_5^+$, 78), 57 (*t*–Bu^+, 100).

Alkanethiolate oxidation – formation of sulfones

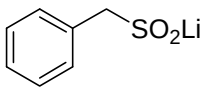
Oxidation of lithium alkanethiolates into sulfinate salts.



Scheme 4

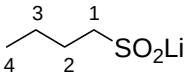
Typical procedure. To a solution of thiol (1 mmol) in dry toluene (5 mL) cooled to –78 °C, *n*–BuLi (769 µL of a 1.43 M solution in hexanes, 1.1 mmol, 1.1 eq) was added dropwise. The mixture was stirred for 15 min and a solution of oxaziridine **1a** (535 mg, 2.1 mmol) in dry toluene (2 mL) was added cautiously dropwise so as the temperature stay below –70 °C. After 30 min at –78 °C and 1 h 30 at room temperature, the mixture was diluted with ethyl acetate (10 mL) and extracted with distilled water (3 × 3 mL). The combined aqueous extracts were washed with EtOAc (2 × 20 mL) and then evaporated under reduced pressure to afford the sulfinate salts in a quantitative yield.

Phenylmethanesulfinic acid lithium salt 6a. Obtained from benzylmercaptan (117 µL, 1 mmol) as a white solid.



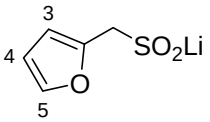
^{1}H NMR (250 MHz, D_2O): δ 3.61 (s, 2H, CH_2), 7.29–7.39 (m, 5H, H_{ar}).

Butanesulfinic acid lithium salt 6b. Obtained from *n*–butanethiol (106 μL, 1 mmol) as a white solid.



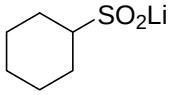
^{1}H NMR (250 MHz, D_2O): δ 0.86 (t, J = 7.7, 3H, H_4), 1.36 (sext, J = 7.7, 2H, H_3), 1.44–1.53 (m, 2H, H_2), 2.33 (t, J = 7.6, 2H, H_1).

2-Furylmethanesulfinic acid lithium salt 6c. Obtained from 2-furylmethanethiol (101 μL, 1 mmol) as an orange solid.



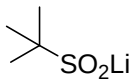
^{1}H NMR (250 MHz, D_2O): δ 3.53 (s, 2H, CH_2SO_2), 6.20–6.23 (m, 1H, H_3), 6.29–6.31 (m, 1H, H_4), 7.32–7.34 (m, 1H, H_5).

Cyclohexanesulfinic acid lithium salt 6d. Obtained from cyclohexylmercaptan (122 μL, 1 mmol) as a white solid.



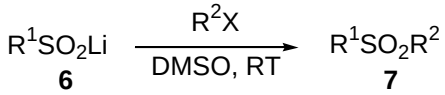
^{1}H NMR (250 MHz, D_2O): δ 1.09–2.08 (m, 10H, H_{cy}), 2.66–2.76 (m, 1H, $CHSO_2Li$).

***t*-Butanesulfinic acid lithium salt 6e.** Obtained from *t*-butanethiol (113 μL, 1 mmol) as a white solid.



^{1}H NMR (250 MHz, D_2O): δ 0.93 (s, 9H, 3 $Me_{t\text{–}Bu}$).

Alkylation of aliphatic sulfinate salts into sulfones.

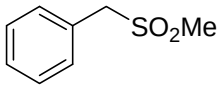


Scheme 5

Typical procedure. The electrophile, [benzyl bromide (144 μL, 1.2 mmol, 1.2 eq.), methyl iodide (94 μL, 1.5 mmol, 1.5 eq.) or ethyl iodide (120 μL, 1.5 mmol, 1.5 eq.)] was

added to a solution of freshly prepared lithium sulfinate salt (1 mmol) in DMSO (2 mL). The mixture was stirred for 18 h and then diluted with dichloromethane (25 mL). The organic layer was washed with water (5 × 20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was then purified on silica gel to afford the pure sulfones **7**.

(Methylsulfonyl)methylbenzene 7a. Obtained from sulfinate **6a** (R^1 = Bn, 1.00 mmol) and methyl iodide. Yield 76% (130 mg, 0.76 mmol). White solid.



RN: 3112-90-1

Mp: 125–127 °C (AcOEt/heptane), lit.[143]: 125 °C (benzene).

TLC (AcOEt/heptane, 50:50) R_f = 0.31.

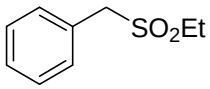
^{1}H NMR (250 MHz): δ 2.76 (s, 3H, Me), 4.26 (s, 2H, CH_2), 7.41 (s, 5H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 39.1 (Me), 61.5 (CH_2Ph), 128.5 (C_{ipso}), 129.3 (2 C_{meta} and C_{para}), 130.6 (2 C_{ortho}).

IR (KBr): ν 3012, 2976, 2930, 1496, 1460, 1416, 1302, 1116.

MS (CI): *m/z* 170 (M^+, 100), 91 ($C_7H_7^+$, 28), 65 ($C_5H_5^+$, 11).

(Ethylsulfonylmethyl)benzene 7b. Obtained from sulfinate **6a** (R^1 = Bn, 1.00 mmol) and ethyl iodide. Yield 48% (88 mg, 0.48 mmol). White solid.



RN: 772-47-4

Mp: 76–77 °C, lit.[144]: 84 °C (EtOH).

TLC (AcOEt/heptane, 50:50) R_f = 0.38.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 1.36 (t, J = 9.0, 3H, $\underline{CH_3}CH_2$), 2.85 (q, J = 9.0, 2H, $CH_3\underline{CH_2}$), 4.23 (s, 2H, CH_2Ph), 7.41 (s, 5H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 6.4 ($\underline{C}H_3CH_2$), 45.4 ($CH_3\underline{C}H_2$), 58.6 (CH_2Ph), 128.1 (C_{ispo}), 128.9 (C_{para}), 129.0 (2 C_{meta}), 131.5 (2 C_{ortho}).

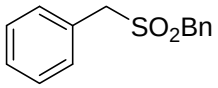
IR (KBr): ν 3032, 3000, 2978, 1494, 1454, 1422, 1406, 1308, 1116.

MS (CI): *m/z* 185 (MH^+, 100), 91 ($C_7H_7^+$, 26), 65 ($C_5H_5^+$, 18).

---

[143] Rothstein, E. *J. Chem. Soc.* **1934**, 684-687.
[144] Riley, F. L.; Rothstein, E. *J. Chem. Soc.* **1964**, 3860-3871.

(Benzylsulfonylmethyl)benzene 7c. Obtained from sulfinate **6a** (R^1 = Bn, 0.27 mmol) and benzylbromide (38 μL, 0.32 mmol). Yield 76% (50 mg, 0.46 mmol). White solid.



RN: 204137-65-5

Mp: 150–151 °C, Lit.[145]: 155–157.

TLC (CH_2Cl_2/heptane, 80:20) R_f = 0.15.

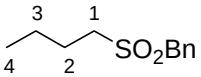
^{1}H NMR (250 MHz): δ 4.13 (s, 4H, CH_2Ph), 7.40 (br s, 10H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 57.2 (2 CH_2), 127.6 (2 C_{ipso}), 128.9 (4 C_{meta}), 129.0 (2 C_{para}), 130.9 (4 C_{ortho}).

IR (KBr): ν 3164, 3060, 3030, 2936, 1494, 1452, 1422, 1408, 1300, 1114.

MS (CI): *m/z* 247 (MH^+, 100), 229 ($M–OH^+$, 33), 181 ($M–SO_2H$, 24), 91 ($C_7H_7^+$, 13), 65 ($C_5H_5^+$, 17).

(*n*-Butylsulfonylmethyl)benzene 7e. Obtained from sulfinate **6b** (R^1 = *n*–Bu, 1.00 mmol) and benzylbromide. Yield 67% (143 mg, 0.67 mmol). White solid.



RN: 3112-93-4

Mp: 92–95 °C, lit.[146]: 96–97 °C.

TLC (CH_2Cl_2/pentane, 50:50) R_f = 0.15.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 0.92 (t, *J* = 11.7, 3H, H_4), 1.41 (sext, *J* = 11.7, 2H, H_3), 1.74–1.82 (m, 2H, H_2), 2.78–2.85 (m, 2H, H_1), 4.22 (s, 2H, CH_2Ph), 7.40 (s, 5H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 13.6 (C_4), 21.8 (C_3), 23.9 (C_2), 51.0 (C_1), 59.6 (CH_2Ph), 128.3 (C_{ipso}), 129.1 (C_{para}), 129.2 (2 C_{meta}), 130.6 (2 C_{ortho}).

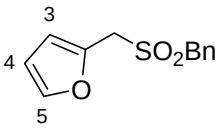
IR (KBr): ν 2982, 2952, 2938, 2870, 1496, 1466, 1456, 1404, 1318, 1118.

MS (CI): *m/z* 213 (MH^+, 100), 91 ($C_7H_7^+$, 8).

2-(Benzylsulfonylmethyl)furan 7f.[147] Obtained from sulfinate **6c** (R^1 = 2–furylmethyl, 1.00 mmol) and benzylbromide. Yield 83% (196 mg, 0.83 mmol). Orange solid.

---

[145] Harpp, D. N.; Gleason, J. G.; Ash, K. D. *J. Org. Chem.* **1970**, *36*, 322-326.
[146] Krug, R. C.; A., R. J.; R., T. G. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1305-1309.
[147] Barton, D. H. R.; Li, W.; Smith, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7055-7058.



RN: 214534-69-7

Mp: 84–86 °C.

TLC (CH_2Cl_2/heptane, 70:30) R_f = 0.18.

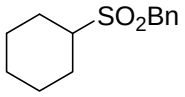
^{1}H NMR (250 MHz): δ 4.19 and 4.21 (2s, 2H each, CH_2SO_2), 6.46 (dd, J = 1.8 and 3.2, 1H, H_3), 6.54 (d_{app}, J = 3.2, 1H, H_4), 7.38–7.49 (m, 5H, H_{ar}) 7.52 (dd, J = 0.8 and 1.8, 1H, H_5).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 50.7 (CH_2), 58.4 (CH_2Ph), 111.5 and 112.5 (C_3 and C_4), 127.6 (C_{ipso}), 129.0 (2 C_{meta}), 129.1 (C_{para}), 130.9 (2 C_{ortho}), 142.4 (C_qO), 143.9 (C_5).

IR (KBr): ν 2988, 2938, 1494, 1456, 1410, 1304, 1126.

MS (EI): *m/z* 172 (M–SO_2^+, 18), 91 ($C_7H_7^+$, 23), 81 (M–$C_7H_7^+$, 100).

(Benzylsulfonyl)cyclohexane 7g. Obtained from sulfinate **6d** (R^1 = *c*–hexyl, 1.00 mmol) and benzylbromide. Yield 63% (151 mg, 0.63 mmol). White solid.



RN: 34009-02-4

Mp: 102–103 °C, lit.[148]: 104–105 °C (EtOH).

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.21.

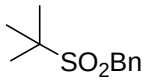
^{1}H NMR (250 MHz): δ 1.22–2.73 (m, 11H, H_{cy}), 4.20 (s, 2H, CH_2Ph), 7.40 (s, 5H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 23.8 (C_{cy}), 52.8 ($C_{q\ cy}$), 60.0 (CH_2Ph), 127.3 (C_{ipso}), 128.7 (C_{para} and 2 C_{meta}), 131.2 (2 C_{ortho}).

IR (KBr): ν 2932, 2852, 1492, 1452, 1412, 1296, 1124.

MS (EI): *m/z* 239 (MH^+, 9), 91 ($C_7H_7^+$, 100), 65 (22), 55 (40).

2-(Benzylsulfonyl)-2-methylpropane 7h.[149] Obtained from sulfinate **6e** (R^1 = *t*–Bu, 1.00 mmol) and benzylbromide. Yield 54% (115 mg, 0.54 mmol). White solid.



RN: 20282-89-7

Mp: 123–125 °C, lit.[149]: 123–125 °C.

---

[148] Truce, W. E.; Milionis, J. P. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1529-1533.
[149] Auret, B. J.; Boyd, D. R.; Henbest, H. B.; Ross, S. *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 2371-2374.

TLC (CH_2Cl_2/heptane, 80:20) R_f = 0.23.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 1.43 (s, 9H, 3 $Me_{t–Bu}$), 4.19 (s, 2H, CH_2Ph), 7.36–7.42 (m, 5H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 25.0 (3 $Me_{t–Bu}$), 56.1 (CH_2Ph), 59.1 ($C_{q\ t–Bu}$), 127.9 (C_{ipso}), 128.8 (C_{para}), 129.0 (2 C_{meta}), 130.6 (2 C_{ortho}).

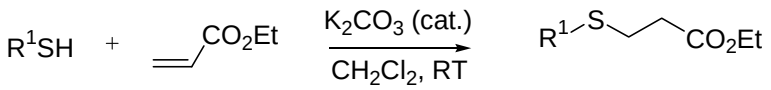
IR (KBr): ν 2054, 2876, 1494, 1480, 1458, 1282, 1112.

MS (EI): *m/z* 213 (MH^+, 6), 157 (22), 91 ($C_7H_7^+$, 100), 65 (43), 57 (*t*–Bu^+, 83), 41 (50).

Sulfenate anion formation from β-sulfinyl derivatives

*Synthesis of β-sulfanylesters **9** and **13**.*

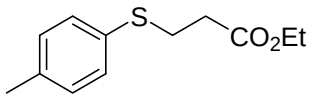
Michael addition on ethyl acrylate



Scheme 6

Typical procedure. The acrylate (20 mmol, 1.00 eq) was added dropwise (exothermic reaction) to a suspension of thiol (20 mmol, 1.00 eq) and potassium carbonate (1 mmol, 0.05 eq) in CH_2Cl_2 (5 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 h. After addition of CH_2Cl_2 (10 mL), the reaction mixture was washed successively with aqueous 1M NaOH solution (15 mL), water (4 × 15 mL) until the pH is neutral, saturated aqueous NaCl solution (15 mL) and dried over $MgSO_4$. Filtration and evaporation to dryness afforded the anticipated sulfide **9** or **13**, which was used in the next step without further purification.

3-(*p*-Tolylsulfanyl)propionic acid ethyl ester 9a.[150] Obtained from 4-methylthiophenol (R^1 = 4–MeC_6H_4, 2.48 g, 20.0 mmol). Yield 95% (4.25 g, 18.9 mmol). Orange oil.



RN: 85169-05-7

TLC (CH_2Cl_2/pentane, 30:70) R_f = 0.26.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 1.25 (t, *J* = 7.1, 3H, $\underline{CH_3}CH_2$), 2.32 (s, 3H, MePh), 2.58 (t, *J* = 7.5, 2H, CH_2CO), 3.11 (t, *J* = 7.5, 2H, CH_2S), 4.12 (q, *J* = 7.1, 2H, CH_2O), 7.10 (d_{app}, *J* = 8.1, 2H, H_{ar}), 7.26 (d_{app}, *J* = 8.1, 2H, H_{ar}).

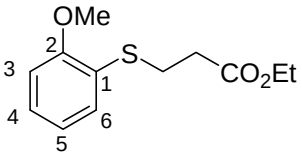
[150] Shi, D.; Lu, Z.; Mu, L.; Dai, G. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1073-1078.

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 14.6 ($\underline{C}H_3CH_2$), 21.4 (MePh), 30.2 ($\underline{C}H_2S$), 35.0 ($\underline{C}H_2CO$), 61.1 (CH_2O), 130.2 (2 C_{ortho}), 131.5 (2 C_{meta}), 131.8 (C_{ipso}), 137.2 (C_{para}), 171.9 (C=O).

IR (NaCl): ν 2978, 2926, 1734, 1242, 1178.

MS (EI): *m/z* 224 (M^+, 100), 179 (13), 123 (17), 91 (15).

3-(2-Methoxyphenylsulfanyl)propionic acid ethyl ester 9b.[151] Obtained from 2-methoxythiophenol (R^1 = 2–$MeOC_6H_4$, 1.40 g, 10.0 mmol). Yield 96% (2.31g, 9.6 mmol). Pale yellow oil.



RN: 164979-75-3

TLC (CH_2Cl_2/pentane, 40:60) R_f = 0.51.

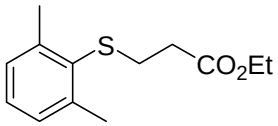
^{1}H NMR (400 MHz): δ 1.25 (t, *J* = 7.1, 3H, $\underline{CH_3}CH_2$), 2.61 (t, *J* = 7.6, 2H, CH_2CO), 3.14 (t, *J* = 7.6, 2H, CH_2S), 3.89 (s, 3H, MeO), 4.13 (q, *J* = 7.1, 2H, CH_2O), 6.86 (d_{app}, *J* = 8.1, 1H, H_3), 6.92 (dt, *J* = 7.6, *J* = 1.0, 1H, H_5), 7.22 (dt, *J* = 8.1, *J* = 1.5, 1H, H_4), 7.32 (dd, *J* = 7.6, *J* = 1.5, 1H, H_6).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 14.6 ($\underline{C}H_3CH_2$), 27.8 (CH_2S), 34.8 ($\underline{C}H_2CO$), 56.2 (MeO), 61.0 (CH_2O), 111.1 (C_3), 121.4 (C_5), 123.5 (C_1), 128.4 (C_4), 131.3 (C_6), 158.3 (C_2), 172.3 (C=O).

IR (NaCl): ν 3062, 2980, 1732, 1242.

MS (EI): *m/z* 240 (M^+, 100), 212 (1), 195 (10), 166 (20), 153 (14), 137 (11), 125 (5), 108 (9), 77 (5).

3-(2,6-Dimethylphenylsulfanyl)propionic acid ethyl ester 9c.[152] Obtained from 2,6-dimethylthiophenol (R^1 = 2,6–$Me_2C_6H_3$, 690 mg, 4.99 mmol). Yield 87% (1.04 g, 4.36 mmol). Colourless oil.



RN: 850175-21-2

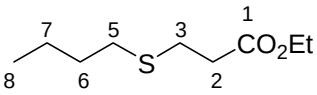
TLC (CH_2Cl_2/pentane, 20:80) R_f = 0.14.

---

[151] Montanari, S.; Cavalleri, P.; Santangelo, F. In *PCT Int. Appl.*; Zambon Group S.p.A.: Italy, 1995, p 55.
[152] Caupène, C.; Boudou, C.; Perrio, S.; Metzner, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2812-2815.

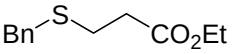
^{1}H NMR (250 MHz): δ 1.23 (t, *J* = 7.1, 3H, $\underline{CH_3}CH_2$), 2.49 (t, *J* = 7.4, 2H, CH_2CO), 2.53 (s, 6H, 2 MePh), 2.92 (t, *J* = 7.4, 2H, CH_2S), 4.09 (q, *J* = 7.1, 2H, CH_2O), 7.10 (broad s, 3H, H_{ar}).
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 14.3 ($\underline{C}H_3CH_2$), 22.1 (2 MePh), 30.1 (CH_2S), 35.0 (CH_2CO), 60.8 (CH_2O), 128.3 (2 C_{meta}), 128.6 (C_{para}), 132.7 (C_{ipso}), 143.4 (2 C_{ortho}), 172.0 (C=O).
IR (NaCl): ν 2978, 2930, 1734, 1242, 1178.
MS (EI): *m/z* 238 (M^+, 100), 137 (33), 105 (32).
HRMS (EI): calcd for $C_{13}H_{18}O_2S$ (M^+) 238.1028, found 238.1010.

3-(*n*-Butylsulfanyl)propionic acid ethyl ester 9d.[153] Obtained from *n*-butanethiol (R^1 = *n*–Bu, 2.12 mL, 20.0 mmol). Yield 93% (3.54 g, 18.6 mmol). Colourless oil.



RN: 68298-26-0
TLC (CH_2Cl_2/pentane, 40:60) R_f = 0.20.
^{1}H NMR (400 MHz): δ 0.91 (t, *J* = 7.3, 3H, H_8), 1.27 (t, *J* = 7.1, 3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 1.40 (sext, *J* = 7.3, 2H, H_7), 1.54 (quint, *J* = 7.3, 2H, H_6), 2.49 (t, *J* = 7.3, 2H, H_5), 2.55 (t, *J* = 7.3, 2H, H_2) 2.81 (t, *J* = 7.3, 2H, H_3), 4.16 (q, *J* = 7.1, 2H, CH_2O).
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 13.6 (C_8), 14.2 ($\underline{C}H_3CH_2$), 21.9 (C_7), 26.9 (C_3), 31.6 and 31.8 (C_5 and C_6), 34.9 (C_2), 60.5 (CH_2O), 171.9 (C=O).
IR (NaCl): ν 2958, 2870, 1738, 1244, 1178.
MS (EI): *m/z* 190 (M^+, 100), 145 (19), 117 (37), 101 (64).

3-(Benzylsulfanyl)propionic acid ethyl ester 9e.[154] Obtained from benzyl mercaptan (R^1 = Bn, 2.28 mL, 20.0 mmol). Yield 92% (4.14 g, 18.5 mmol). Colourless oil.



RN: 40620-06-2
TLC (CH_2Cl_2/pentane, 30:70) R_f = 0.19.
^{1}H NMR (250 MHz): δ 1.25 (t, *J* = 7.5, 3H, CH_3), 2.54 (t, *J* = 8.2, 2H, CH_2CO), 2.66 (t, *J* = 8.2, 2H, CH_2S), 3.73 (s, 2H, CH_2Ph), 4.13 (q, *J* = 7.5, 2H, CH_2O), 7.22–7.32 (m, 5H, H_{ar}).
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 14.3 (Me), 26.4 (CH_2S), 34.7 (CH_2CO), 36.4 (CH_2Ph), 60.7 (CH_2O), 127.2 (C_{para}), 128.6 (2 C_{meta}), 128.9 (2 C_{ortho}), 138.2 (C_{ipso}), 171.9 (C=O).

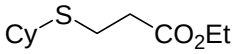
---

[153] Derzhinskii, A. R.; Konyushkin, L. D.; Prilezhaeva, E. N. *Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.* **1978**, *9*, 2070-2076.
[154] Tamura, Y.; Annoura, H.; Fuji, M.; Ishibashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 540-549.

IR (NaCl): ν 3060, 3028, 2980, 2928, 1734, 1242, 1180.

MS (EI): *m/z* 224 (M^+, 37), 123 (29), 91 (100).

3-(Cyclohexylsulfanyl)propionic acid ethyl ester 9f.[155] Obtained from cyclohexyl mercaptan (R^1 = cyclo–C_6H_{11}, 2.45 mL, 20.0 mmol). Yield 93% (4.01 g, 18.5 mmol). Colourless oil.



RN: 66087-21-6

TLC (CH_2Cl_2/pentane, 50:50) R_f = 0.36.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 1.27 (t, *J* = 7.2, 3H, CH_3), 1.29–1.33 (m, 5H, H_{cy}), 1.76–1.77 (m, 2H, H_{cy}), 1.95–1.99 (m, 2H, H_{cy}), 2.58 (t, *J* = 7.5, 2H, CH_2CO), 2.63–2.69 (m, 1H, CHS), 2.80 (t, *J* = 7.5, 2H, CH_2S), 4.18 (q, *J* = 7.2, 2H, CH_2O).

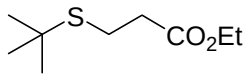
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 14.2 (Me), 25.3 (2 $C_{3'}$), 25.8 ($C_{4'}$), 26.1 (CH_2S), 33.6 (2 $C_{2'}$), 35.4 ($\underline{C}H_2CO$), 43.6 ($C_{1'}$), 60.6 (CH_2O), 172.0 (C=O).

IR (NaCl): ν 2980, 2928, 2852, 1736, 1242, 1176.

MS (EI): *m/z* 216 (M^+, 100), 115 (36).

HRMS (CI, isobutane) calcd for $C_{11}H_{21}O_3S$ (MH^+) 233.1211, found 233.1203.

3-(*t*-Butylsulfanyl)propionic acid ethyl ester 9g.[156] Obtained from *t*-butyl mercaptan (R^1 = *t*-Bu, 2.25 mL, 20.0 mmol). Yield 66% (2.52 g, 13.2 mmol). Pale yellow oil.



RN: 49833-33-2

TLC (CH_2Cl_2/pentane, 50:50) R_f = 0.27.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 1.26 (t, *J* = 7.2, 3H, Me), 1.33 (s, 9H, 3 $Me_{t\text{–}Bu}$), 2.56 (t, *J* = 7.8, 2H, CH_2CO), 2.79 (t, *J* = 7.8, 2H, CH_2S), 4.16 (q, *J* = 7.2, 2H, CH_2O).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 13.8 (Me), 23.0 (CH_2S), 30.5 (3 $Me_{t\text{–}Bu}$), 34.6 (CH_2CO), 42.0 ($C_{q\ t\text{–}Bu}$), 60.2 (CH_2O), 172.2 (C=O).

IR (NaCl): ν 2962, 2900, 2864, 1736, 1242, 1164.

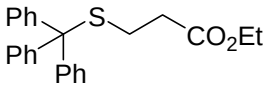
MS (EI): *m/z* 190 (M^+, 52), 134 (96), 101 (23), 57 (100).

---

[155] Brodin, R.; Boigegrain, R.; Bignon, E.; Molimard, J.-C.; Olliero, D. In *PCT Int. Appl.*; Sanofi, Fr.: France, 1999, p 121.

[156] Billard, T.; Roques, N.; Langlois, B. R. *J. Org. Chem.* **1999**, *11*, 3813-3820.

3-(Triphenylmethylsulfanyl)propionic acid ethyl ester 9h. Obtained from triphenylmethanethiol (R^1 = CPh_3), 5.53 g, 20 mmol). Yield 98% (7.36 g, 19 mmol). White solid.



RN: 500309-31-9

TLC (pentane/CH_2Cl_2, 60:40) R_f = 0.78.

Mp: 77–78°C (CH_2Cl_2).

^{1}H NMR (250 MHz): 1.22 (t, J = 7.2, 3H, CH_3), 2.23 (t, J = 7.1, 2H, CH_2CO), 2.42 (t, J = 7.1, 2H, CH_2S), 4.21 (q, J = 7.2, 2H, CH_2O), 7.20–7.44 (m, 15H, H_{ar}).

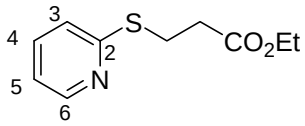
^{13}C NMR (62.9 MHz): 14.3 (CH_3), 27.1 (CH_2S), 33.7 (CH_2CO), 60.7 (CH_2O), 67.0 ($C_{q\ trityl}$), 126.8 (C_{para}), 128.1 (2 C_{ortho}), 129.7 (2 C_{meta}), 144.8 (C_{ipso}), 172.0 (C=O).

IR (KBr): 3058, 2979, 2933, 1731 (CO), 1592, 1485, 1138, 1055, 697.

MS (ESI): *m/z* 399 ($M+Na^+$, 100), 243 (CPh_3^+, 40).

HRMS (ESI): calcd for $C_{24}H_{24}O_2SNa$ ($M+Na^+$) 399.1395, found 399.1415.

3-(2-Pyridylsulfanyl)propionic acid ethyl ester 9i.[157] Obtained from 2-mercaptopyridine (R^1 = 2–pyridyl, 2.22 g, 20 mmol). Yield: quantitative (4.22 g, 20 mmol). Yellow oil.



RN: 89407-42-1

TLC (CH_2Cl_2/AcOEt, 80:20) R_f = 0.74.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 1.26 (t, J = 7.2, 3H, $\underline{CH_3}CH_2$), 2.77 (t, J = 7.1, 2H, CH_2CO), 3.43 (t, J = 7.1, 2H, CH_2S), 4.16 (q, J = 7.2, 2H, CH_2O), 6.97 (ddd, J = 1.0, 5.0 and 7.3, 1H, H_5), 7.16 (dt, J = 7.7 and 1.0, 1H, H_3), 7.46 (dt, J = 7.3 and 1.0, 1H, H_4), 8.41 (ddd, J = 0.9, 1.0 and 5.0, 1H, H_6)

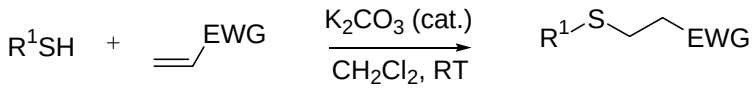
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 14.2 ($\underline{C}H_3CH_2$), 25.0 (CH_2S), 34.8 (CH_2CO), 60.6 (CH_2O), 119.5 ($C_{3'}$), 122.4 ($C_{5'}$), 135.9 ($C_{4'}$), 149.5 ($C_{6'}$), 158.3 ($C_{2'}$), 172.4 (C=O).

IR (KBr): ν 2980, 2937, 1731 (ν_{CO2}), 1578, 1455, 1454, 1414 (ν_{py}), 1371, 1344 ($\nu_{C–O}$), 1181 ($\nu_{C–C–O}$).

MS (EI): *m/z* 211 (M^+, 32), 182 (M^+–Et, 5), 166 (M^+–OEt, 21), 138 (M^+–CO_2Et, 100), 124 (13), 111 ($PySH^+$, 20), 91 (26), 84 (21), 78 ($C_5H_4N^+$, 10).

[157] Crich, D.; Lin, L. B. L. *J. Chem. Res.* **1987**, *11*, 2928-2924.

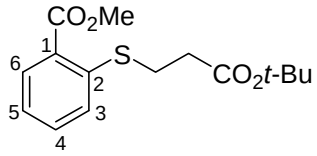
1,4–addition on other Michael acceptors



Scheme 7

Typical procedure. The Michael acceptor (20 mmol, 1.00 eq) was added dropwise (exothermic reaction) to a suspension of thiol (20 mmol, 1.00 eq) and potassium carbonate (1 mmol, 0.05 eq) in CH_2Cl_2 (5 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 h. After addition of CH_2Cl_2 (10 mL), the reaction mixture was washed successively with aqueous 1M NaOH solution (15 mL), water (4 × 15 mL) until the pH is neutral, saturated aqueous NaCl solution (15 mL) and dried over $MgSO_4$. Filtration and evaporation to dryness afforded the anticipated sulfide **13**.

[3-(2-Methoxycarbonylphenyl)sulfanyl]propionic acid *t*-butyl ester 13a. Obtained from 2–methylcarboxythiophenol (R^1 = 2–(CO_2Me)C_6H_4, 344 μL, 2.5 mmol) and *t*–butylacrylate (EWG = CO_2*t*–Bu, 363 μL, 2.5 mmol). Yield 68% (506 mg, 1.70 mmol). White solid.



Mp: 51 °C.

TLC (CH_2Cl_2/pentane, 1:1) R_f = 0.14.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 1.47 (s, 9H, 3 $Me_{t–Bu}$), 2.62 (t, *J* = 7.8, 2H, CH_2CO), 3.17 (t, *J* = 7.8, 2H, CH_2S), 3.90 (s, 3H, MeO), 7.13 (m, 1H, H_{ar}), 7.29 (m, 1H, H_{ar}), 7.37 (m, 1H, H_{ar}), 7.87 (dd, *J*= 5.1 and 8.0, 1H, H_{ar}).

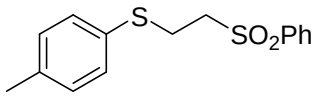
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 27.2 (CH_2S), 28.1 (3 $Me_{t–Bu}$), 34.4 ($\underline{C}H_2CO$), 52.2 (MeO), 81.1 ($C_{q\ t–Bu}$), 124.2 (C_5), 125.8 (C_3), 128.1 (C_1), 131.3 (C_6), 132.4 (C_4), 140.8 (C_2), 166.9 (ArC=O), 171.0 (CH_2C=O).

IR (NaCl): ν 2982, 2958, 2925, 1725, 1716 ($\nu_{C=O}$), 1245, 1144 ($\nu_{C–O}$).

MS (EI): 296 (M^+, 17), 240 (M^+–*t*–Bu, 100), 191 (49), 162 (64).

Anal. Calcd for $C_{15}H_{20}O_4S$: C 60.79, H 6.80, S 10.82, found: C 60.85, H 6.90, S 11.00.

1-(*p*-Tolylsulfanyl)-2-phenylsulfonylethane 13c.[158] Obtained from *p*-toluenethiol (R^1 = 4–MeC_6H_4, 310 mg, 2.5 mmol) and phenylvinylsulfone (EWG = SO_2Ph, 420 mg, 2.5 mmol). Yield 86% (627 mg, 2.14 mmol). White solid.



RN: 32018-21-6

Mp: 90–93 °C, Lit.[158]: 90–92 °C.

TLC (CH_2Cl_2/pentane) R_f = 0.46.

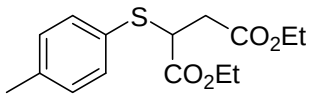
^{1}H NMR (250 MHz): δ 2.32 (s, 3H, MePh), 3.07–3.31 (m, 4H, 2 CH_2), 7.08 (d, *J* = 8.2, 2H, H_{ar}), 7.14 (d, *J* = 8.2, 2H, H_{ar}), 7.54–7.69 (m, 3H, H_{ar}), 7.85–7.89 (m, 2H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 21.2 (MePh), 27.2 (CH_2S), 56.0 (CH_2SO_2), 128.3, 129.6, 129.7, 130.2, 131.3, 134.1, 137.8, 138.8 (8 C_{ar}).

IR (KBr): ν 2924, 1492, 1305 (SO_2), 1149 (SO_2), 1084, 804.

MS (EI): *m/z* 292 (M^+, 29), 150 (M^+–$PhSO_2H$, 100), 135 (57), 123 ($C_7H_7S^+$, 59), 77 ($C_6H_5^+$, 42).

2-(*p*-Tolylsulfanyl)-2-(ethoxycarbonyl)propionic acid ethyl ester 13d. Obtained from *p*-toluenethiol (R^1 = 4–MeC_6H_4, 1.24 g, 10 mmol) and diethylfumarate (EWG = CO_2Et, 1.64 mL, 10 mmol). Yield 81% (2.39 g, 8 mmol). Colourless oil.



TLC (CH_2Cl_2/pentane, 50:50) R_f = 0.18.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 1.22 and 1.24 (2t, *J* = 7.1, 3H each, $\underline{CH_3}CH_2O$), 2.34 (s, 3H, MePh), 2.75 and 2.85 (AB from ABX, J_{AB} = 16.9, J_{AX} = 9.8 and J_{BX} = 5.6, 2H, CH_2), 3.93 (dd, *J* = 5.6 and 9.8, 1H, CH), 4.13 (q, *J* = 7.1, 2H, CH_2O), 4.15 (q, *J* = 7.1, 2H, CH_2O), 7.13 (dl, *J* = 8.1, 2H, H_{ortho}), 7.38 (dl, *J* = 8.1, 2H, H_{meta}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 14.18 and 14.26 (2 CH_3), 21.4 (MePh), 36.7 (CH_2CO), 46.1 (CH), 61.1 and 61.5 (2 CH_2O), 128.1 (C_{ipso}), 130.0 (2 C_{ortho}), 134.9 (2 C_{meta}), 139.3 (C_{para}), 170.8 and 171.3 (2 C=O).

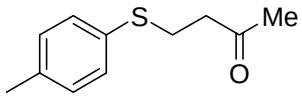
IR (NaCl): ν 2981, 1729, 1492, 1204, 1154, 1027, 809.

MS (EI): *m/z* 296 (M^+, 23), 250 (MH^+–EtO), 222 (100), 177 (15), 149 (84), 123 (*p*–tolylS^+, 22).

[158] Ford Moore, A. H.; Peters, R. A.; Wakelin, R. W. *J. Chem. Soc.* **1949**, 1754-1756.

HRMS (ESI): calcd for $C_{15}H_{20}O_4SNa$ ($M+Na^+$) 319.0980, found 319.0962.

4-(*p*-Tolylsulfanyl)butan-2-one 13e.[159] Obtained from *p*–toluenethiol (R^1 = 4–MeC_6H_4, 1.27 g, 10.2 mmol) and methylvinylketone (EWG = C(O)Me, 852 μL, 10.2 mmol). Yield 93% (1.85 g, 9.5 mmol). Yellow oil.



RN: 6110-02-7

TLC (CH_2Cl_2/pentane, 50:50) R_f = 0.23.

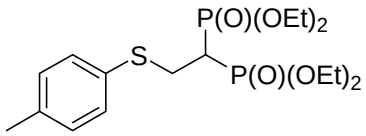
^{1}H NMR (250 MHz): δ 2.14 (s, 3H, MeCO), 2.32 (s, 3H, MePh), 2.73 (t, J = 7.3, 2H, CH_2CO), 3.08 (t, J = 7.3, 2H, CH_2S), 7.11 (d, J = 8.1, 2H, H_{ortho}), 7.26 (t, J = 8.1, 2H, H_{meta}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 21.2 (MePh), 28.4 (CH_2S), 30.2 (CH_3CO), 43.4 (CH_2CO), 129.9 (2 C_{ortho}), 130.6 (2 C_{meta}), 131.9 (C_{ipso}), 136.8 (C_{para}), 206.9 (C=O).

IR (NaCl): ν 2922, 1713, 1493, 1359, 1157, 803.

MS (EI): *m/z* 194 (M^+, 100), 151 (22), 137 (13), 124 (*p*–tolylS^+, 64), 91 ($C_7H_7^+$, 51), 77 ($C_6H_5^+$, 15), 43 (37).

[2-(*p*-Tolylsulfanyl)ethyl]diethylbisphosphonate 13f. Obtained from *p*-toluenethiol (R^1 = 4–MeC_6H_4, 311 mg, 2.5 mmol) and ethylidenediphosphonate (EWG = $(P(O)(OEt)_2)_2$, 667 mg, 2.2 mmol). Yield 58% (545 mg, 1.28 mmol). Colourless oil.



TLC (AcOEt) R_f = 0.16

^{1}H NMR (250 MHz): δ 1.28 (dt, $^3J_{H–H}$ = 3.4, $^4J_{H–P}$ = 7.1, 12H, 4 Me), 2.32 (s, 3H, MePh), 2.62 (tt, $^3J_{H–H}$ = 6.1 and $^3J_{H–P}$ = 23.6, 1H, CHP_2), 3.40 (dt, $^3J_{H–H}$ = 6.1 and $^3J_{H–P}$ = 15.7, 2H, CH_2S), 4.13 (m, 8H, 4 CH_2), 7.11 (d_{app}, $^3J_{H–H}$ = 8.0, 2H, H_{meta}), 7.30–7.34 (m, 2H, H_{ortho}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 16.2 and 16.3 ($\underline{C}H_3CH_2$), 21.0 (MePh), 30.9 (t, $^2J_{C–P}$ = 4.9, CH_2S), 37.8 (t, $^1J_{C–P}$ = 131.1, CH), 62.7 (d, $^2J_{C–P}$ = 6.8, $\underline{C}H_2CH_3$), 62.9 (d, $^2J_{C–P}$ = 6.6, $\underline{C}H_2CH_3$), 129.8 (2 C_{meta}), 130.9 (2 C_{ortho}), 131.7 (C_{para}), 136.9 (C_{ipso}).

^{31}P NMR (101.3 MHz): δ 21.5.

IR (NaCl): ν 2981, 2931, 2908, 2870, 1244 ($\nu_{P=O}$), 1015, 965 ($\nu_{P–O}$).

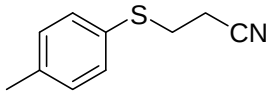
---

[159] Choudary, B. M.; Lakshmi kantam, M.; Venkat Reddy, C. R.; Koteswara Rao, K.; Figueras, F. *J. Mol. catal. A: Chem.* **1999**, *146*, 279-284.

MS (ESI): *m/z* 447 ($M+Na^+$, 100), 425 (MH^+, 93).

HRMS : calcd for MH^+ $C_{17}H_{31}P_2O_6S$: 425.1317 found: 425.1299.

3-(*p*-Tolylsulfanyl)propanenitrile 13g.[160] Obtained from *p*-toluenethiol (R^1 = 4–MeC_6H_4, 1.24 g, 10 mmol) and acrylonitrile (EWG = CN, 658 μL, 10 mmol). Yield 79% (1.41 g, 7.9 mmol). Yellow oil.



RN: 36832-63-0; 5331-06-6

TLC (CH_2Cl_2/pentane, 20:80) R_f = 0.10.

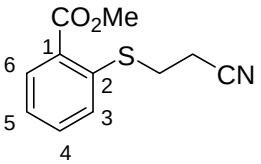
^{1}H NMR (250 MHz): δ 2.35 (s, 3H, MePh), 2.56 (t, *J* = 7.3, 2H, CH_2CN), 3.07 (t, *J* = 7.3, 2H, CH_2S), 7.15 (br d, *J* = 8.0, H_{ar}), 7.34 (br d, *J* = 8.0, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 18.2 (CH_2CN), 21.2 (MePh), 31.0 (CH_2S), 118.2 (CN), 129.5 (C_{ipso}), 130.3 (2 C_{ortho}), 132.4 (2 C_{meta}), 138.3 (C_{para}).

IR (NaCl): ν 3022, 2924,.2867, 1493, 1418, 805.

MS (EI): *m/z* 177 (M^+, 100), 137 (100), 91 ($C_7H_7^+$, 27), 77 ($C_6H_5^+$, 15), 65 ($C_5H_5^+$, 9), 45 (49).

[3-(2-methoxycarbonylphenyl)sulfanyl]propanenitrile 13h. Obtained from 2–carboxymethylthiophenol (R^1 = 2–(CO_2Me)C_6H_4, 1.38 mL, 1.0 mmol) and acrylonitrile (EWG = CN, 658 μL, 10.0 mmol). Yield 92% (2.04 g, 9.2 mmol). White solid.



RN: 41907-43-1

Mp: 59.5–60.5 °C (Et_2O/pentane) Lit.[161]: 61 °C

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.39.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 2.70 (t, *J* = 7.5, 2H, CH_2CN), 3.24 (t, *J* = 7.5, 2H, CH_2S), 3.92 (s, 3H, MeO), 7.23–7.34 (m, 2H, H_{ar}), 7.47–7.54 (m, 1H, H_{ar}), 7.97 (dd, *J* = 1.5 and 7.5, 1H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 17.5 (CH_2CN), 28.3 (CH_2S), 52.5 (MeO), 118.0 (CN), 125.6 (C_5), 127.0 (C_3), 129.7 (C_1), 131.6 (C_6), 132.7 (C_4), 137.9 (C_2), 167.0 (C=O).

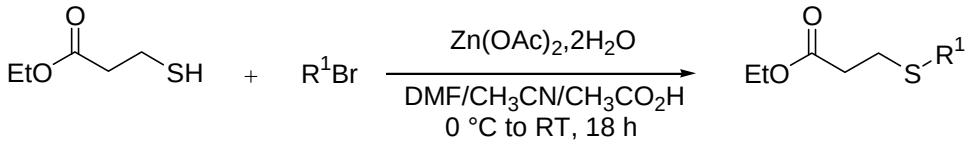
---

[160] Kresze, G.; Shramm, W.; Cleve, G. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2060-2072.
[161] Eiden, F.; Schmiz, E. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1978**, *311*, 867-873.

IR (KBr): ν 2952; 1705, 1433, 1251, 1063, 738.

MS (EI): *m/z* 221 (M^+, 100), 194 (41), 190 (41), 189 (37), 167 (19), 162 ($M–CO_2Me$, 24), 152 (15), 151 (16), 149 (31), 137 (23), 136 (29), 135 ($PhCO_2Me^+$, 38), 109 (19), 108 (18), 69 (14), 50 (11), 45 (28).

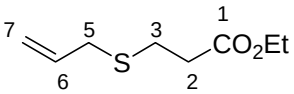
SN_2 reaction of 2-mercaptopropionic acid ethyl ester with brominated electrophiles.



Scheme 8

Typical procedure. The procedure is inspired to that reported in the literature.[162] A solution of 3-mercaptopropionic acid ethyl ester (130 μL, 1 mmol, 1 eq) and $Zn(OAc)_2,2(H_2O)$ (658 mg, 3 mmol, 3 eq) in a mixture of DMF/CH_3CN/0.025% aqueous CH_3CO_2H (2:2:1) was cooled to 0 °C. The brominated electrophile (1 mmol, 1 eq) was then added dropwise. The mixture was stirred at this temperature for 30 minutes and then allowed to warm to RT for 18 h. The solution was diluted with ethyl acetate (25 mL) and water (20 mL). The organic layer was washed with water (6 × 20 mL) and dried over $MgSO_4$. Filtration and evaporation to dryness afforded the anticipated sulfide **9**, which was used in the next step without further purification.

3-(Allylsulfanyl)propionic acid ethyl ester 9k.[163] Obtained from allylbromide (87 μL, 1 mmol, 1eq). Yield 80% (140 mg, 0.87 mmol). Colourless oil.



RN: 23246-24-4

TLC (CH_2Cl_2/pentane, 50:50) R_f = 0.33.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 1.25 (t, *J* = 7.1, 3H, $\underline{CH_3}CH_2$), 2.57 (t, *J* = 7.4, 2H, CH_2CO_2), 2.73 (t, *J* = 7.4, 2H, $\underline{CH_2}CH_2CO_2$), 3.15 (dt, *J* = 7.2 and 1.1, 2H, CH_2S), 4.15 (q, *J* = 7.1, 2H, $CH_3\underline{CH_2}$), 5.08–5.15 (m, 2H, $\underline{CH_2}$=CH), 5.78 (ddt, *J* = 10.0, 17.0, and 7.2, 1H, CH_2=$\underline{CH}$).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 14.2 ($\underline{C}H_3CH_2$), 25.6 (C_3), 34.6 et 34.8 (C_2et C_5), 60.4 ($CH_3\underline{C}H_2$), 117.6 (C_7), 134 (C_6), 172 (C=O).

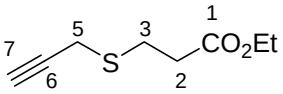
---

[162] Xue, C.-B.; Becker, J. M.; Naider, F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1435-1438.
[163] Singh, H.; Batra, M.; Manohar, S. *Indian J. Chem. Sect. B* **1987**, *26*, 1111-1112.

IR (NaCl): ν 2930, 1728 (CO), 1252 (C–O), 1090, 658.

MS (EI): *m/z* 175 (MH^+, 47), 174 (M^+, 100), 133 (M^+–allyl, 28), 129 (M^+–Oet, 23), 101 (M^+–CH_2CH, 27), 87 (allylSCH_2^+, 23), 73 (allylS^+, 17), 45 (EtO^+, 25).

3-(propargylsulfanyl)propionic acid ethyl ester 9l. Obtained from propargylbromide (108 mL, 1 mmol, 1eq). Yield 91% (157 mg, 0.91 mmol). Colourless oil.



TLC (CH_2Cl_2/pentane) R_f = 0.37.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 1.28 (t, *J* = 7.1, 3H, Me), 2.26 (t, *J* = 2.6, 1H, H_7), 2.66 (t, *J* = 7.3, 2H, H_2), 2.98 (t, *J* = 7.3, 2H, H_3), 3.28 (d, *J* = 2.6, 2H, H_5), 4.17 (q, *J* = 7.1, 2H, CH_2O).

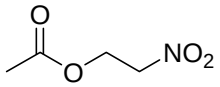
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 14.3 (Me), 19.4 (C_5), 26.7 (C_3), 34.5 (C_2), 60.9 (CH_2O), 71.5 (C_7), 79.8 (C_6), 171.9 (C=O).

IR: ν 3287 (ν_{CH}) ; 2980, 2933 (ν_{CH2} et ν_{CH2}) ; 2116 ($\nu_{C\equiv C}$) ; 1735 ($\nu_{C=O}$) ; 1250, 1182 (ν_{CO})

MS (CI): *m/z* 173 (MH^+, 100), 145 (27), 127 (46), 101 ($C_2H_4CO_2Et$, 19), 85 ($M–CH_2CO_2Et^+$, 38), 71 ($HCCCH_2S^+$, 34).

Synthesis of acetic acid 2-nitroethyl ester

Acetic acid 2-nitroethyl ester.[164] A solution of 2-nitroethanol (861 μL, 12 mmol, 1 eq), acetic acid (3.43 mL, 60 mmol, 5 eq) and sulfuric acid (few drops) in toluene (25 mL) was heated at reflux in a round-bottom flask, fitted with a Dean-Stark apparatus. After 4 h, the volume of liberate water didn't increase anymore. The solution was cooled and washed with a cold saturated solution of $NaHCO_3$ (2 × 20 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to dryness to afford the nitroester which was pure enough to be used in the next step without any purification. Yield 74 % (1.19 g, 8.9 mmol). Colourless liquid.



RN: 18942-89-7

TLC (Et_2O) R_f = 0.80.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 2.08 (s, 3H, CH_3), 4.61 (s, 4H, 2 CH_2).

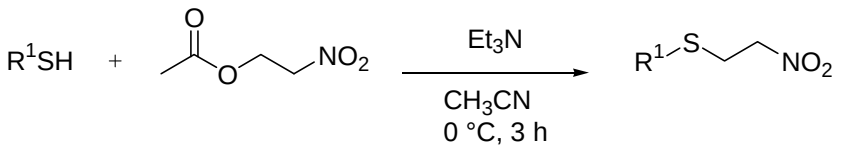
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 20.5 (Me), 59.5 (CH_2O), 73.7 (CH_2N), 170.5 (C=O).

[164] Cohen, S. G.; Elkind, J. L.; Chishti, S. B.; Giner, J.-L. P.; Reese, H.; Cohen, J. B. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1643-1647.

IR (NaCl): ν 1740, 1555, 1373, 1219, 1057.

MS (CI): 134 (MH^+, 100), 133 (M^+, 30), 87 ($M–NO_2$, 23).

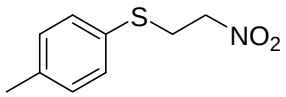
Michael addition of thiols on nitroethylene



Scheme 9

Typical procedure. A solution of acetic acid 2-nitroethyl ester (133 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq) and thiol (1.00 mmol, 1.00 eq) in acetonitrile (2.5 mL) was cooled to 0 °C. A solution of triethylamine (141 μL, 1.01 mmol, 1.01 eq) in acetonitrile (0.5 mL) was then added dropwise. The mixture is stirred at 0 °C for 3 h. A solution of 1M HCl was added (10 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to dryness to afford the desired sulfide **13**.

2-(*p*-Tolylsulfanyl)-1-nitroethane 13i.[165] Obtained from *p*-toluenethiol (R^1 = 4–MeC_6H_4, 124 mg, 1.00 mmol). Yield 58% (115 mg, 0.58 mmol). Colourless oil.



RN: 136399-24-1

TLC (CH_2Cl_2/pentane, 20:80) R_f = 0.40.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 2.35 (s, 3H, MePh), 3.37 (t, J = 7.2, 2H, CH_2S), 4.47 (t, J = 7.2, 2H, CH_2NO_2), 7.15 (d_{app}, J = 8.1, H_{ar}), 7.34 (d_{app}, J = 8.1, H_{ar}).

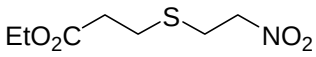
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 21.2 (MePh), 31.9 (CH_2S), 74.1 (CH_2NO_2), 129.3 (C_{para}), 130.4 (2 C_{ortho}), 132.6 (2 C_{meta}), 138.5 (C_{ipso}).

IR (NaCl): ν 2921, 1549, 1493, 1374, 806.

MS (EI): *m/z* 197 (M^+, 35), 151 ($M^+–NO_2$, 20), 139 (66), 124 ($C_7H_7SH^+$, 17), 123 ($C_7H_7S^+$, 100), 91 ($C_7H_7^+$, 24), 79 (21), 77 ($C_6H_5^+$, 22), 45 (36).

[165] Ustinov, A. V.; Dilman, A. D.; Loffe, S. L.; Strelenko, Y. A.; Smit, W. A.; Tartakovsky, V. A. *Mendeleev Commun.* **2003**, *2*, 74-76.

3-[(2-Nitroethyl)sulfanyl]propionic acid ethyl ester 13j. Obtained from 3-mercaptopropionic acid ethyl ester (R^1 = $CH_2CH_2CO_2Et$, 1.16 mL, 8.9 mmol, 1.0 eq). Yield 88% (1.63 g, 7.9 mmol). Colourless oil.



TLC (CH_2Cl_2/pentane, 50:50) R_f = 0.18.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 1.27 (t, *J* = 7.1, 3H, $\underline{CH_3}CH_2O$), 2.61 (t, *J* = 7.0, 2H, CH_2CO_2), 2.84 (t, *J* = 7.0, 2H, $\underline{CH_2}CH_2CO_2$), 3.12 (t, *J* = 7.1, 2H, $\underline{CH_2}CH_2NO_2$), 4.16 (q, *J* = 7.1, 2H, CH_2O), 4.56 (t, *J* = 7.1, 2H, CH_2NO_2).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 14.3 ($\underline{C}H_3CH_2O$), 27.4 ($\underline{C}H_2CH_2CO_2$), 28.8 ($\underline{C}H_2CH_2NO_2$), 34.9 ($\underline{C}H_2CO_2$), 61.1 (CH_2O), 74.7 (CH_2NO_2), 171.7 (CO).

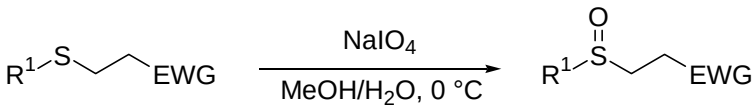
IR (NaCl): 2984, 1727, 1551, 1373, 1180, 1016.

MS (EI): *m/z* 208 (MH^+, 17), 160 (M^+–HNO_2, 75), 149 (21), 134 (MH^+–$CH_2CH_2NO_2$, 100), 117 (51), 105 (90), 87 ($CH_2CO_2Et^+$, 58), 73 (CO_2Et^+, 53), 59 (71), 45 (EtO^+, 83).

HRMS (ESI): calcd for $C_7H_{13}NO_4NaS$ ($M+Na^+$) 230.0463, found 230.0469.

*Synthesis of β-Sulfinylesters **8** and **12**.*

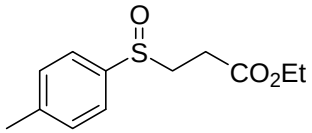
Oxidation of β-sulfanylesters into β–sulfinylesters with $NaIO_4$.



Scheme 10

Typical procedure. A solution of β-sulfanylester **9** or **13** (1 mmol, 1eq) in MeOH (10 mL) was cooled to 0 °C and a solution of $NaIO_4$ (1 mmol, 1eq) in water (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred overnight allowing the cold bath warm slowly to room temperature. Liberated sodium iodate was filtered and methanol was removed under vacuum and the residue extracted with EtOAc (2 × 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl solution (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to dryness. The crude product was then purified by column chromatography on silica gel to afford pure sulfinylesters **8** or **12**.

3-(*p*-Tolylsulfinyl)propionic acid ethyl ester 8a.[152] Obtained from β-sulfanylester **9a** (R^1 = 4–MeC_6H_4, EWG = CO_2Et, 224 mg, 1.00 mmol). Yield 90% (216 mg, 0.90 mmol). Colourless oil.



RN: 850175-18-7

TLC (CH_2Cl_2/AcOEt, 80:20) R_f = 0.30.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 1.24 (t, *J* = 7.2, 3H, $\underline{CH_3}CH_2$), 2.42 (s, 3H, MePh), 2.53 (ddd, *J* = 5.7, 8.6 and 17.1, 1H, CH_2CO), 2.79 (ddd, *J* = 6.6, 8.5 and 17.1, 1H, CH_2CO), 2.95 (ddd, *J* = 5.7, 8.5 and 13.4, 1H, CH_2S), 3.18 (ddd, *J* = 6.6, 8.6 and 13.4, 1H, CH_2S), 4.11 (q, *J* = 7.2, 2H, CH_2O), 7.32 (d_{app}, *J* = 8.1, 2H, H_{meta}), 7.50 (d_{app}, *J* = 8.1, 2H, H_{ortho}).

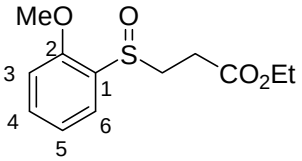
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 14.1 (Me), 21.4 (MePh), 26.7 ($\underline{C}H_2CO$), 51.2 (CH_2S), 61.1 (CH_2O), 124.1 (2 C_{ortho}), 130.0 (2 C_{meta}), 139.7 (C_{para}), 141.7 (C_{ipso}), 171.2 (C=O).

IR (NaCl): ν 2980, 2926, 1734, 1236, 1180, 1046.

MS (EI): *m/z* 240 (M^+, 43), 224 (19), 195 (11), 140 (40), 139 (100), 123 (40), 92 (35), 91 (36), 77 (14), 65 (20).

HRMS (EI) calcd for $C_{12}H_{16}O_3S$ (M^+) 240.0820, found 240.0818.

3-(2-Methoxyphenylsulfinyl)propionic acid ethyl ester 8b.[152] Obtained from β-sulfanylester **9b** (R^1 = 2–$MeOC_6H_4$, EWG = CO_2Et, 2.31 g, 9.6 mmol). Yield 98% (2.42 g, 9.5 mmol). Yellow oil.



RN: 850175-28-9

TLC (CH_2Cl_2/AcOEt, 90:10) R_f = 0.26.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 1.21 (t, *J* = 7.1, 3H, $\underline{CH_3}CH_2$), 2.47 (ddd, *J* = 6.0, 9.1 and 17.1, 1H, CH_2CO), 2.80 (ddd, *J* = 6.0, 9.1 and 17.1, 1H, CH_2CO), 3.12 (ddd, *J* = 6.0, 9.1 and 15.1, 1H, CH_2S), 3.36 (ddd, *J* = 6.0, 9.1 and 15.1, 1H, CH_2S), 3.88 (s, 3H, MeO), 4.03–4.07 (m, 2H, $\underline{CH_2}O$), 6.91 (d_{app}, *J* = 8.2, 1H, H_3), 7.17 (dt, *J* = 7.5 and 0.8, 1H, H_5), 7.43–7.47 (m, 1H, H_4), 7.74 (dd, *J* = 1.7 and 7.5, 1H, H_6).

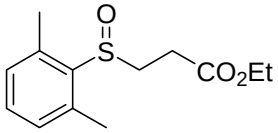
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 14.5 (CH_3), 26.0 (CH_2CO), 47.0 (CH_2S), 56.2 (MeO), 61.3 (CH_2O), 111.0 (C_3), 121.9 (C_5), 126.1 (C_6), 130.1 (C_1), 132.6 (C_4), 155.5 (C_2), 172.0 (C=O).

IR (NaCl): ν 3062, 2980, 1732, 1274, 1238, 1036.

MS (EI): *m/z* 256 (M^+, 40), 239 (82), 211 (17), 155 (100), 139 (36), 125 (67), 108 (33), 101 (45), 97 (36), 84 (19), 77 (18), 73 (34), 65 (12).

HRMS (EI) calcd for $C_{12}H_{16}O_4S$ (M^+) 256.0769, found 256.0776.

3-(2,6-Dimethylphenylsulfinyl)propionic acid ethyl ester 8c.[152] Obtained from β-sulfanylester **9c** (R^1 = 2,6–$Me_2C_6H_3$, EWG = CO_2Et, 892 mg, 3.74 mmol). Yield 69% (652 mg, 2.57 mmol). Pale yellow oil.



RN: 850175-30-3

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.11.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 1.24 (t, *J* = 7.1, 3H, $\underline{CH_3}CH_2$), 2.56 (s, 6H, 2 MePh), 2.76–3.82 (m, 2H, CH_2CO), 3.11 (dt, *J* = 13.2 and 7.8, 1H, CH_2S), 3.43 (ddd, *J* = 6.2, 6.9 and 13.2, 1H, CH_2SO), 4.12 (q, *J* = 7.1, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.6, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.6, 1H).

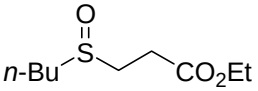
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 14.2 ($\underline{CH_3}CH_2$), 19.2 (2 MePh), 28.5 (CH_2CO), 47.2 (CH_2S), 61.3 (CH_2O), 130.4 (2 C_{meta}), 131.1 (C_{para}), 137.8 (C_{ipso}), 138.5 (2 C_{ortho}), 171.2 (C=O).

IR (NaCl): ν 3056, 2980, 2932, 1729, 1212, 1186, 1060.

MS (CI, isobutane): *m/z* 293 [($M+C_3H_3^+$), 6], 255 (MH^+, 100).

HRMS (CI, isobutane) calcd for $C_{13}H_{19}O_3S$ (MH^+) 255.1055, found 255.1060.

3-(*n*-Butylsulfinyl)propionic acid ethyl ester 8d.[152] Obtained from β-sulfanylester **9d** (R^1 = *n*-Bu, EWG = CO_2Et, 2.91 g, 15.3 mmol). Yield 96% (3.03 g, 14.7 mmol). Colourless oil.



RN: 850175-33-6

TLC (CH_2Cl_2/AcOEt, 90:10) R_f = 0.21.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 0.93 (t, *J* = 7.4, 3H, H_8), 1.26 (t, *J* = 7.1, 3H, $\underline{CH_3}CH_2$), 1.40–1.55 (m, 2H, H_7), 1.70–1.79 (m, 2H, H_6), 2.62–3.04 (m, 6H, H_2, H_3 and H_5), 4.16 (q, *J* = 7.1, 2H, CH_2O).

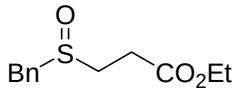
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 13.8 (C_8), 14.2 ($\underline{CH_3}CH_2$), 22.2 (C_7), 24.7 (C_6), 27.3 (C_2), 47.0 (C_3), 52.6 (C_5), 61.3 (CH_2O), 171.6 (C=O).

IR (NaCl): ν 2960, 2871, 1734, 1374, 1184, 1028.

MS (CI, isobutane): *m/z* 245 [($M+C_3H_3^+$), 4], 208 (12), 207 (MH^+, 100).

HRMS (CI, isobutane) calcd for $C_9H_{19}O_3S$ (MH^+) 207.1055, found 207.1058.

3-(Benzylsulfinyl)propionic acid ethyl ester 8e.[166] Obtained from β-sulfanylester **9e** (R^1 = Bn, EWG = CO_2Et, 224 mg, 1.00 mmol). Yield 99% (238 mg, 0.99 mmol). White solid.



RN: 72286-17-0

Mp: 64–65 °C (Lit.[166]: 62–63 °C).

TLC (CH_2Cl_2/AcOEt, 90:10) R_f = 0.15.

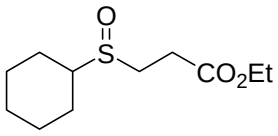
^{1}H NMR (400 MHz): δ 1.26 (t, J = 7.2, 3H, $\underline{CH_3}CH_2$), 2.74–2.80 (m, 3H, 2 CH_2CO and 1 CH_2S), 2.94–2.96 (m, 1H, CH_2S), 3.99 and 4.06 (AB, J = 12.9, 2H, CH_2Ph), 4.16 (q, J = 7.2, 2H, CH_2O) 7.30–7.40 (m, 5H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 14.2 ($\underline{CH_3}CH_2$), 27.0 ($\underline{CH_2}CO$), 45.6 (CH_2S), 58.7 (CH_2Ph), 61.2 (CH_2O), 128.6 (C_{para}), 129.1 (2 C_{meta}), 129.7 (2 C_{ortho}), 130.1 (C_{ipso}), 171.4 (C=O).

IR (KBr): ν 3084, 3060, 3028, 2966, 2914, 1722, 1246, 1184.

MS (EI): *m/z* 240 (M^+, 2), 224 (M^+–O, 2), 91 ($C_7H_7^+$, 100), 77 ($C_6H_5^+$, 2), 65 (10).

3-(Cyclohexylsulfinyl)propionic acid ethyl ester 8f.[152] Obtained from β-sulfanylester **9f** (R^1 = cyclo–C_6H_{11}, EWG = CO_2Et, 4.00 g, 18.5 mmol). Yield 84% (3.60 g, 15.5 mmol). Colourless oil.



RN: 850175-36-9

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.19.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 1.27 (t, J = 7.1, 3H, $\underline{CH_3}CH_2$), 1.30–2.16 (m, 10H, H_{cy}), 2.54–2.59 (m, 1H, $H_{1'}$), 2.80–3.04 (m, 4H, CH_2CH_2S), 4.18 (q, J = 7.1, 2H, CH_2O).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 14.2 ($\underline{C}H_3CH_2$), 25.0, 25.1, 25.3, 25.5, 26.3, 27.4 (CH_2CO), 43.8 (CH_2S), 59.5 ($C_{cy}S$), 61.1 (CH_2O), 171.5 (C=O).

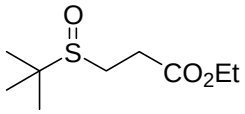
IR (NaCl): ν 2979, 2928, 2852, 1736, 1242, 1177.

MS (CI, isobutane): *m/z* 271 [($M+C_3H_3^+$), 4], 233 (MH^+, 100).

HRMS (CI, isobutane) calcd for $C_{11}H_{21}O_3S$ (MH^+) 233.1211, found 233.1203.

3-(*t*-Butylsulfinyl)propionic acid ethyl ester 8g.[167] Obtained from β-sulfanylester **9g** (R^1 = *t*-Bu, EWG = CO_2Et, 2.52 g, 13.2 mmol). Yield 70% (1.92 g, 9.3 mmol). Colourless oil.

[166] Wolfe S. et al. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 2412-2425.



RN: 49833-28-5

TLC (AcOEt/pentane, 50:50) $R_f = 0.14$.

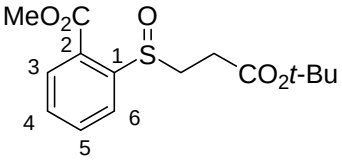
^{1}H NMR (250 MHz): δ 1.27 (s, 9H, 3 $Me_{t\text{–}Bu}$), 1.27 (t, J = 7.1, 3H, $\underline{CH_3}CH_2$), 2.64–2.90 (m, 4H, CH_2CH_2S), 4.18 (q, J = 7.1, 2H, CH_2O).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 14.3 ($\underline{CH_3}CH_2$), 22.9 (3 $Me_{t\text{–}Bu}$), 28.3 ($\underline{CH_2}CO$), 40.8 (CH_2S), 57.7 (C_qS), 61.1 (CH_2O), 171.6 (C=O).

IR (NaCl): ν 2976, 2938, 2906, 2872, 1734, 1234, 1182, 1038.

MS (EI): *m/z* 207 (MH^+, 34), 150 (59), 104 (100), 57 (82).

[3-(2-methoxycarbonyl)phenylsulfanyl]propionic acid *t*-butyl ester 12a. Obtained from β-sulfanyl ester **13a** (R^1 = 2–(CO_2Me)C_6H_4, EWG = CO_2t–Bu, 195 mg, 0.66 mmol). Yield 79% (162 mg, 0.50 mmol). White solid.



Mp: 89 °C (pentane/CH_2Cl_2)

TLC (Et_2O/AcOEt, 50:50) $R_f = 0.77$.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 1.47 (s, 9H, $Me_{t\text{–}Bu}$), 2.48 (ddd, J = 5.9, 9.7, 16.7, 1H, CH_2CO), 2.82 (ddd, J = 5.9, 9.7 and 16.7, 1H, CH_2CO), 3.05 (ddd, J = 5.9, 9.7 and 13.4, 1H, CH_2S), 3.45 (ddd, J = 5.9, 9.7 and 13.4, 1H, CH_2S), 7.58 (dt, J = 1.0 and 7.5, 1H, H_4), 7.80 (dt, J = 1.0 and 7.5, 1H, H_5), 8.12 (dd, J = 1.0 and 7.5, 1H, H_6), 8.22 (dd, J = 1.0 and 7.5, 1H, H_3).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 27.6 (CH_2CO), 28.1 (3 Me_{tBu}), 49.9 (CH_2S), 52.8 (MeO), 81.3 ($C_{\underline{q}\,t\text{–}Bu}$), 125.3 ($C_6$), 127.0 ($C_2$), 130.4 ($C_3$), 131.1 ($C_4$), 133.8 ($C_5$), 147.8 ($C_1$), 165.7 ($CO_2Me$), 170.8 ($CO_2t$–Bu).

IR (NaCl): ν 3062, 3005, 2976, 1726, 1714 ($\nu_{C=O}$), 1245, 1144 ($\nu_{C\text{–}O}$), 1029 ($\nu_{S=O}$), 752, 703 ($\nu_{CH\ ar}$).

MS (ESI): 335 ($M+Na^+$, 100), 313 (MH^+, 8), 279 (38, $MH+Na^+$ – *t*–Bu), 257 (92).

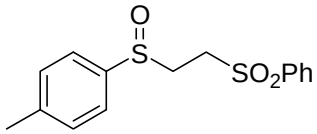
HRMS (ESI): calcd for $C_{15}H_{20}O_5NaS$ ($M+Na^+$) 335.0929, found 335.0921.

Anal. calcd for $C_{15}H_{20}O_5S$ C 57.67, H 6.45, S 10.26, found C 57.67, H 6.45, S 10.26.

---

[167] Shelton, J. R.; Davis, K. E. *Int. J. Sulfur Chem.* **1973**, *8*, 205-216.

1-(*p*-Tolylsulfinyl)-2-phenylsulfonylethane 12c. Obtained from sulfide **13c** (R^1 = 4–MeC_6H_4, EWG = SO_2Ph, 451 mg, 1.54 mmol). Yield 77% (373 mg, 1.21 mmol). White solid.



Mp: 137.5–138 °C.

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.10.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 2.42 (s, 3H, MePh), 2.95 (ddd, *J* = 4.6, 12.2 and 12.9, 1H, CH_2SO_2), 3.06 (ddd, *J* = 4.6, 12.0 and 13.7, 1H, CH_2SO_2), 3.30 (ddd, *J* = 4.0, 12.0 and 12.9, 1H, CH_2SO), 3.53 (ddd, *J* = 4.0, 12.2, 13.7), 7.33 (d_{app} = *J* = 8.1, 2H, H_{ar}), 7.41 (dt, *J* = 8.3 and 1.6, 2H, H_{ar}), 7.57 (tt, *J* = 1.6 and 7.8, 2H, H_{ar}), 7.67 (tt, *J* = 1.4 and 7.5, 1H, H_{ar}), 7.84–7.87 (m, 2H, H_{ar}).

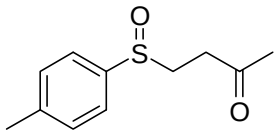
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 21.6 (MePh), 47.9 and 48.3 (2 CH_2), 124.0, 128.2, 129.7, 130.4, 134.4, 138.5, 138.7, 142.4 (C_{ar}).

IR (KBr): ν 2979, 2926, 1448, 1308 (SO_2), 1147 (SO_2), 1036 (SO), 736.

MS (ESI): *m/z* 331 ($M+Na^+$, 100), 309 (MH^+, 72).

HRMS (ESI): calcd for $C_{15}H_{16}O_3Na$ ($M+Na^+$) 331.0439, found 331.0445.

4-(*p*-Tolylsulfinyl)butan-2-one 12e.[168] Obtained from sulfide **13e** (R^1 = 4–MeC_6H_4, EWG = C(O)Me, 1.21 g, 6.2 mmol). Yield 72% (948 mg, 4.5 mmol). Colourless oil.



RN: 221101-10-6 (*R*)

TLC (CH_2Cl_2/AcOEt, 90:10) R_f = 0.09

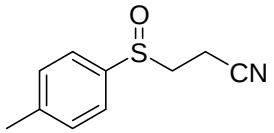
^{1}H NMR (400 MHz): δ 2.16 (s, 3H, MeCO), 2.41 (s, 3H, MePh), 2.63–2.71 (m, 1H, H_2), 2.83–2.90, m, 1H, H_2), 2.94–3.02 (m, 1H, H_3), 3.16–3.23 (m, 1H, H_3), 7.29–7.34 (m, 2H, H_{ar}), 7.48–7.51 (m, 2H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 21.6 (MePh), 30.1 (MeCO), 34.8 (CH_2CO), 50.2 (CH_2S), 124.1 (2 C_{ortho}), 130.1 (2 C_{meta}), 140.1 (C_{para}), 141.7 (C_{ipso}), 205.5 (C=O).

3-(*p*-Tolylsulfanyl)propanenitrile 12g. Obtained from sulfide **13g** (R^1 = 4–MeC_6H_4, EWG = CN, 177 mg, 1.00 mmol). Yield 97% (187 mg, 0.97 mmol). White solid.

---

[168] Solladie, G.; Colobert, F.; Somny, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1227-1228.



BRN: 6967802

Mp: 48–49 °C (CH_2Cl_2/pentane), Lit.[169]: 49–50 °C (Et_2O/MeOH).

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.12

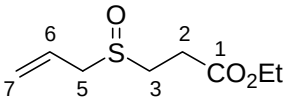
^{1}H NMR (400 MHz): δ 2.44 (s, 3H, MePh), 2.44–2.55 (m, 1H, CH_2CN), 2.83–2.96 (m, 2H), 3.16–3.24 (m, 1H, CH_2S), 7.37 (d_{app}, J = 8.2, 2H, H_{meta}), 7.49 (dt, J = 1.8 et 8.2, 2H, H_{ortho})

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 9.7 (CH_2CN), 21.6 (MePh), 50.5 (CH_2SO), 117.4 (CN), 124.1 (2 C_{ortho}), 130.5 (2 $C_{méta}$), 138.3 ($C_{para,}$), 142.6 (C_{ipso}).

IR (KBr): ν 3051, 2990, 2943, 2917, 2244 (ν_{CN}), 1494, 1418, 1045 (ν_{SO}), 819.

MS (ESI): *m/z* 216 ($M+Na^+$, 100), 194 (MH^+, 41), 123 ($C_7H_7S^+$, 52).

3-(Vinylsulfinyl)propionic acid ethyl ester 8k. Obtained from sulfide **9k** (R^1 = CH_2CHCH_2, EWG = CO_2Et, 204 mg, 1.17 mmol). Yield 82% (182 mg, 0.96 mmol). Colourless oil.



TLC (CH_2Cl_2/AcOEt, 90:10) R_f = 0.08.

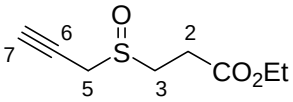
^{1}H NMR (400 MHz): δ 1.27 (t, J = 7.1, 3H, $\underline{CH_3}CH_2$), 2.79–2.87 (m, 2H, H_2), 2.87–2.90 (m, 1H, H_3), 3.00–3.05 (m, 1H, H_3), 3.51 and 3.54 (AB of ABX, J_{AB} = 6.8, J_{AX} = J_{BX} = 7.6, 2H, H_5), 4.16 (q, J = 7.1, 2H, CH_2O), 5.38–5.47 (m, 2H, H_7), 5.86–5.90 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 14.3 ($\underline{C}H_3CH_2$), 27.1 (C_2), 45.7 (C_3), 56.3 (C_5), 61.4 (CH_2O), 124.0 (C_7), 125.6 (C_6), 171.5 (C=O).

IR (NaCl): ν 2981 (ν_{CH2}), 1731 (ν_{CO}), 1636 ($\nu_{C=C}$), 1185 (ν_{C-O}), 1035 (ν_{SO}).

MS (CI): 191 (MH^+, 1), 167 (11), 151 (100).

3-(Propargylsulfinyl)propionic acid ethyl ester 8l. Obtained from sulfide **9l** (R^1 = HC≡C-CH_2, EWG = CO_2Et , 141 mg, 0.82 mmol). Yield 97% (149 mg, 0.79 mmol). Yellow oil.



TLC (CH_2Cl_2/AcOEt, 50:50) R_f = 0.45.

[169] Yoshimura, T.; Yoshizawa, M.; Tsukurimishi, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 2491-2496.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 1.27 (t, *J* = 7.1, 3H, $\underline{CH_3}CH_2$), 2.46 (d, *J* = 2.7, 1H, H_7), 2.81–2.88 (m, 2H, H_2), 3.01–3.26 (m, 2H, H_3), 3.60 (d, *J* = 2.7, 2H, H_5), 4.18 (q, *J* = 7.1, 2H, CH_2O).

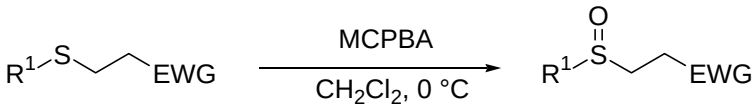
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 14.3 ($\underline{C}H_3CH_2$), 26.9 (C_2), 42.4 (C_5), 46.2 (C_3), 61.4 (CH_2O), 72.3 (C_7), 76.8 (C_6), 171.2 (C=O).

IR (NaCl): 3262 ($\nu_{\equiv CH}$), 2982 (ν_{CH2}), 1728 ($\nu_{C=O}$), 1188 (ν_{C-O}), 1050 (ν_{SO}).

MS (ESI):*m/z* 211 ($M+Na^+$, 18), 172 ($M–O^+$, 100), 123 (11).

HRMS (ESI): calcd for $C_8H_{12}O_3NaS$ ($M+Na^+$) 211.0398, found 211.0405.

Oxidation of β-sulfanylesters into β–sulfinylesters with MCPBA



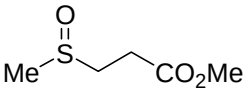
Scheme 11

Typical procedure. **Method A.** To freshly activated KF (3 h at 120 °C under reduced pressure, 174 mg, 3 mmol, 1.5 eq) was added a solution of MCPBA (492 mg, 2 mmol, 2 eq) in CH_2Cl_2 (8mL) previously dried over $MgSO_4$ to form the Camps' Complex.[170] The reaction mixture was cooled to 0 °C and a solution of 3-(methylsulfanyl)propionic acid methyl ester (251 μL, 2 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (4 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 3 h and at room temperature overnight. The suspension was filtered over celite and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford the pure sulfinyl ester **8j**. **Method B.** To a solution of β–sulfanylester (4.24 g, 19.7 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (50 mL), cooled at 0 °C, a solution of MCPBA (4.24 g, 19.7 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (80 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C. The solution was washed with a saturated solution of Na_2SO_3 (100 mL), a saturated solution of $NaHCO_3$ (100 mL) and water (100 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to dryness. The crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford the pure sulfinyl ester **8**.

3-(Methylsulfinyl)propionic acid methyl ester 8j.[152] **Method A.** Obtained from the commercial β-sulfanylester (R^1 = Me, EWG = CO_2Me, 627 μL, 5.00 mmol). A 41% yield (338 mg, 2.06 mmol) was obtained using the typical procedure with $NaIO_4$ as the oxidant.

[170] Camps, F.; Coll, J.; Messeguer, A.; Pujol, F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5402-5404.

Improvement has been achieved using the anhydrous oxidation protocol described by Camps. Yield 79% (256 mg, 1.57 mmol). Colourless oil.



RN: 107006-26-8

TLC ($AcOEt/CH_2Cl_2$, 40:60) R_f = 0.08.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 2.61 (s, 3H, MeS), 2.82–3.08 (m, 4H, CH_2CH_2S), 3.74 (s, 3H, MeO).

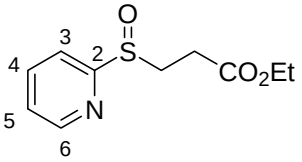
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 26.9 (MeCO), 39.0 (MeS), 49.1 (CH_2S), 52.4 (MeO), 171.9 (C=O).

IR (NaCl, cm^{-1}): ν 3001, 2955, 2920, 1731, 1439, 1365, 1303, 1247, 1028.

MS (EI): *m/z* 151 (MH^+, 30), 150 (M^+, 39), 135 (42), 119 (34), 103 (16), 87 (100), 79 (17), 64 (47), 63 (99), 61 (21).

HRMS (EI) calcd for $C_5H_{10}O_3S$ (M^+) 150.0351, found 150.0342.

3-(Pyridylsulfinyl)propionic acid ethyl ester 8i.[157] **Method B.** Obtained from β-sulfanyl ester **9i** (4.24 g, 19.7 mmol). (CH_2Cl_2/AcOEt, 80:20 to 40:60). Yield 82% (3.67 g, 16.2 mmol). Yellow oil.



RN: 164979-75-3.

TLC (CH_2Cl_2/AcOEt, 80:20) R_f = 0.16.

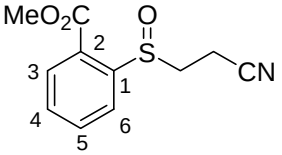
^{1}H NMR (400 MHz): 1.23 (dt, *J* = 7.1 and 0.8, 3H, $C\underline{H_3}CH_2$), 2.45 (ddd, *J* = 15.0, 9.0 and 6.0, 1H, CH_2CO), 2.85 (ddd, *J* = 6.0, 9.0 and 15.0, 1H, CH_2CO), 3.20 (ddd, *J* = 6.0, 9.0 and 14.0, 1H, CH_2S), 3.50 (ddd, *J* = 6.0, 9.0 and 14.0, 1H, CH_2S), 4.11 (q, *J* = 2.5 and 7.1, 2H, CH_2O), 7.40–7.43 (m, 1H, H_3), 7.94–7.98 (m, 2H, H_4 and H_5), 8.64–8.66 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (62.9 MHz**)**: 13.7 ($\underline{C}H_3CH_2$), 25.3 (CH_2CO), 47.7 (SCH_2), 60.6 (CH_2O), 119.8 (C_5), 124.4 (C_3), 137.6 (C_4), 149.4 (C_6), 163.4 (C_2), 170.7 (C=O).

IR (KBr): 1046 ($\nu_{S–O}$ st), 1183 ($\nu_{C–C–O}$st as), 1234 ($\nu_{C–O}$ st as), 1372, 1420, 1450 and 1571 (ν_{Py}), 1732 (ν_{CO2} st), 2932 and 2981 ($\nu_{C–H}$), 3051 ($\nu_{C=C–H}$).

MS (EI): *m/z* 227 (M^+, 17), 211 (M^+ – O, 9), 182 (M^+ – OEt, 21), 179 (20), 153 (M^+ – HCO_2Et, 14), 138 (46), 127 (M^+ – CH_2=$CHCO_2Et$), 111 ($PySH^+$, 12), 101 (37), 96 (30), 89 (18), 78 ($C_5H_4N^+$, 100), 67 ($C_4H_5N^+$, 15).

[3-(2-methoxycarbonyl)phenylsulfinyl]propanenitrile 12h. Method B. Obtained from sulfide **13h** (R^1 = 2–$CO_2MeC_6H_4$, EWG = CN, 2.66 g, 12.0 mmol). Yield 62% (1.76 g, 7.4 mmol).



TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.08.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 2.64 (ddd, *J* = 6.1, 9.1 and 17.0, 1H, CH_2CN), 2.87 (ddd, *J* = 6.2, 8.9 and 17.0, 1H, CH_2CN), 3.11 (ddd, *J* = 6.1, 8.9 and 13.2, 1H, CH_2S), 3.47 (ddd, *J* = 6.2, 9.1, 13.2, 1H, CH_2S), 3.98 (s, 3H, MeO), 7.65 (dt, *J* = 7.5 and 1.1, 1H, H_{ar}), 7.86 (dt, *J* = 7.7 and 1.3, 1H, H_{ar}), 8.15 (dd, *J* = 1.3 and 7.7, 1H, H_{ar}), 8.20 (dd, *J* = 1.3 and 7.7, 1H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 10.2 (CH_2CN), 49.4 (CH_2S), 53.1 (MeO), 117.8 (CN), 125.4 (C_6), 127.0 (C_2), 131.2 and 131.5 (C_3 and C_5), 134.1 (C_5), 146.0 (C_1), 165.9 (C=O).

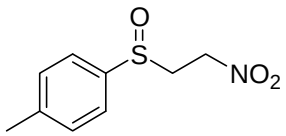
IR (KBr): ν 2855, 1706 (CO), 1587, 1435, 1282, 1105, 1065, 1031 (SO), 750.

MS (ESI): *m/z* 260 ($M+Na^+$, 100), 238 (MH^+, 12), 207 (31).

HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{11}NO_3Sna$ ($M+Na^+$) 238.0538, found 238.0537.

Anal calcd for $C_{11}H_{11}NO_3S$ C 55.68, H 4.67, N, 5.90, S 13.51, found C 55.98, H 4.82, N 5.91, S 13.76.

1-(*p*-Tolylsulfinyl)-2-nitroethane 12i. Method B. Obtained from sulfide **13i** (R^1 = 4–MeC_6H_4, EWG = NO_2, 423 mg, 2.14 mmol). Yield 66% (303 mg, 1.42 mmol). White solid.



TLC (AcOEt/CH_2Cl_2, 10/90) R_f = 0.39.

Mp: 79.5–80.5 °C (CH_2Cl_2/AcOEt).

^{1}H NMR (400 MHz): δ 2.44 (s, 3H, MePh), 3.42 (ddd, *J* = 5.9, 7.2 and 13.9, 1H, CH_2S), 3.58 (dt, *J* = 7.2 and 13.9, 1H, CH_2S), 4.53 (ddd, *J* = 5.9, 7.2 and 15.0, 1H, CH_2N), 4.85 (dt, *J* = 7.2 and 15.0, 1H, CH_2N), 7.36–7.38 (m, 2H, H_{ortho}), 7.51–7.53 (m, 2H, H_{meta}).

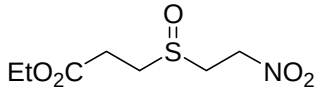
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 21.5 (MePh), 51.7 (CH_2S), 67.3 (CH_2N), 123.9 (2 C_{ortho}), 130.4 (2 C_{meta}), 138.7 (C_{para}), 142.6 (C_{ipso}).

IR (KBr): ν 2995, 2936, 1547 (NO_2), 1381 (NO_2), 1045 (SO), 843 (CN), 815.

MS (ESI): *m/z* 449 ($2M+Na^+$, 30), 236 ($M+Na^+$, 100), 214 (MH^+).

HRMS (ESI): calcd for $C_9H_{11}NO_3SNa$ 236.0357, found 236.0360.

3-[(2-Nitroethyl)sulfinyl]propionic acid ethyl ester 12j. Method B. Obtained from sulfide **13j** (R^1 = $CH_2CH_2CO_2Et$, EWG = NO_2, 1.04 g, 5.0 mmol). Yield 42% (465 mg, 2.1 mmol). Colourless oil.



TLC (CH_2Cl_2/EtOAc, 90:10) R_f = 0.13.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 1.26 (t, J = 7.1, 3H, $\underline{CH_3}CH_2$), 2.86 (dd, J = 6.6 and 7.5, 2H, H_2), 2.97–3.04, m, 1H, H_3), 3.13–3.24 (m, 2H, H_3 and H_5), 3.43–3.51, m, 1H, H_5), 4.19 (q, J = 7.1, 2H, CH_2O), 4.77–4.95 (m, 2H, H_6).

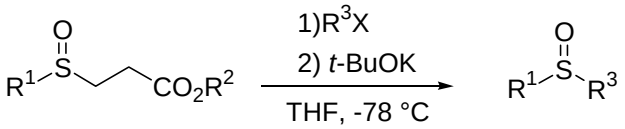
^{13}C NMR (100 MHz): 14.2 ($\underline{C}H_3CH_2$), 27.0 (C_2), 47.9 (C_3), 48.3 (C_5), 61.6 (CH_2O), 67.8 (C_6), 171.1 (C=O).

IR (NaCl): 2982, 1724 (CO), 1556 (NO_2), 1374 (NO_2), 1374, 1188, 1123, 1016 (SO).

MS (ESI): 246 ($M+Na^+$)

HRMS (ESI): cald for $C_7H_{13}NO_5SNa$ ($M+Na^+$) 246.0412, found 246.0402.

Preparation of sulfoxides with t-BuOK as base

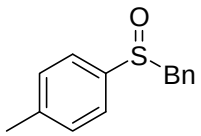


Scheme 12

Typical procedure. A solution of β-sulfinylester **8** or **12** (1.0 mmol, 1 eq) and alkyl halide (1.2 mmol, 1.2 eq) in dry THF (5 mL) was cooled to –78 °C and *t*-BuOK (1.1 mL of a 1M solution in THF, 1.1 mmol, 1.1 eq) was added. The reaction mixture was stirred at –78 °C for 1 h 30 and then allowed to warm to room temperature for 18 h. After concentration in vacuum, EtOAc (15 mL) was added and the organic layer was washed with water (15 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The organic layers were combined, washed with saturated aqueous NaCl (50 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to dryness. The resulting crude product was then purified by column

chromatography to afford anticipated sulfoxide **10**. Using methyl or ethyl iodides as the electrophile, sulfenate ester **11** (*O*–alkylation) was also formed and readily separated from the major sulfoxide product (*S*-alkylation).

1-Benzylsulfinyl-4-methylbenzene 10a.[171] Obtained from β-sulfinylester **8a** (R^1 = 4–MeC_6H_4, R^2 = Et, 240 mg, 1.00 mmol) with benzyl bromide as the electrophile. Yield 77% (176 mg, 0.77 mmol). White solid.



RN: 4820-07-9

Mp: 139–140 °C (Lit.[171]: 140–141 °C).

TLC (CH_2Cl_2/AcOEt, 80:20) R_f = 0.43.

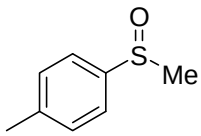
^{1}H NMR (250 MHz): δ 2.39 (s, 3H, MePh), 3.97 and 4.09 (AB, *J* = 12.5, 2H, CH_2Ph), 6.97–7.01 (m, 2H, H_{ar}), 7.20–7.89 (m, 7H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 21.4 (Me), 63.7 (CH_2Ph), 124.5 (2 C_{meta}, *p*–tolyl), 128.2 (C_{para}, benzyl), 128.4 (2 C_{ortho}, benzyl), 129.4 (C_{ipso}, benzyl), 129.6 and 130.4 (2 C_{ortho}, *p*–tolyl and 2 C_{meta}, benzyl), 139.7 (C_{ipso}, *p*–tolyl), 141.6 (C_{para}, *p*–tolyl).

IR (KBr): ν 3058, 3032, 2960, 2910, 1033.

MS (CI, isobutane) *m/z* 271 [($M+C_3H_5^+$), 2], 269 [($M+C_3H_3^+$), 2], 231 (MH^+, 100), 215 (6).

1-Methylsulfinyl-4-methylbenzene 10b.[172] Obtained as the major alkylation product from β-sulfinylester **8a** (R^1 = 4–MeC_6H_4, R^2 = Et, 245 mg, 1.02 mmol) and methyl iodide as the electrophile. Yield 83% (131 mg, 0.85 mmol). White solid.



RN: 934-72-5

Mp: 43–44°C, cyclohexane (Lit.:[171] 42–43°C).

TLC (heptane/AcOEt, 50:50) *Rf* = 0.08.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 2.42 (s, 3H, MePh), 2.70 (s, 3H, MeS), 7.26–7.31 (m, 2H, H_{ar}), 7.52–7.56 (m, 2H, H_{ar}).

---

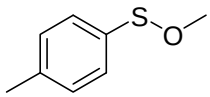
[171] Kise, M.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 1426-1430.
[172] Kim, S. S.; Nehru, K.; Kim, S. S.; Kim, D. W.; Jung, H. C. *Synthesis* **2002**, *17*, 2484-2486.

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 21.8 (MePh), 44.4 (MeS), 123.9 (2 C_{meta}), 130.4 (2 C_{ortho}), 141.9 (C_{para}), 142.9 (C_{ipso}).

IR (KBr): ν 2928, 1592, 1490, 1046 (SO).

MS (EI): *m/z* 154 (MH^+, 99), 139 (MH^+–Me, 100), 138 (M^+–Me, 42), 91 ($C_7H_7^+$, 29), 77 ($C_6H_5^+$, 46), 65 (27), 63 (19).

The corresponding sulfenic ester resulting of the competing *O*-alkylation of the intermediate sulfenate was also produced. **4–Methylbenzenesulfenic acid methyl ester 11a**.[173] Yield 15% (23 mg, 0,15 mmol). Colourless oil.



RN: 67764-21-0

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.32.

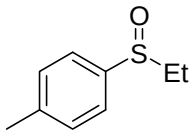
^{1}H NMR (250 MHz): δ 2.44 (s, 3H; MePh), 3.03 (s, 3H, MeO), 7.35 (d_{app}, J = 8.0 Hz, 2H, H_{ar}), 7.80–7.83 (m, 2H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 21.8 (MePh), 44.7 (MeO), 127.5, 130.1, 137.9, 144.8.

IR (NaCl): ν 3010, 2959, 2926, 2854, 1320, 1299, 1287, 1144, 1090.

MS (EI): *m/z* 155 (MH^+, 86), 154 (M^+, 33), 139 (11), 107 (75), 91 (100), 77 (4), 65 (28).

1-Ethylsulfinyl-4-methylbenzene 10c.[174] Obtained as the major alkylation product from β-sulfinylester **8a** (R^1 = 4–MeC_6H_4, R^2 = Et, 224 mg, 0.93 mmol) and ethyl iodide as the electrophile. Yield 88% (138 mg, 0.82 mmol). Yellow oil.



RN: 6378-07-0

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.09.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 1.19 (t, J = 7.5, 3H, $\underline{CH_3}CH_2$), 2.42 (s, 3H, MePh), 3.22 and 3.28 (AB part of ABX_3, J_{AB} = 13.2, J_{AX} = J_{BX} = 7.5, 2H, CH_2S), 7.32 (d_{app}, J = 8.2, 2H, H_{ar}), 7.50 (d_{app}, J = 8.2, 2H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 6.0 ($\underline{C}H_3CH_2$), 21.4 (MePh), 50.4 (CH_2S), 124.2 (2 C_{ortho}), 129.8 (2 C_{meta}), 140.1 (C_{para}), 141.4 (C_{ipso}).

---

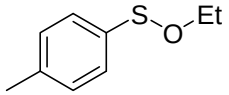
[173] Yoshimura, T.; Hamada, K.; Yamazaki, S.; Shimasaki, C.; Ono, S.; Tsukurimishi, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 211-218.

[174] Mohraz, M.; Jian-qi, W.; Heilbronner, E.; Solladie-Cavallo, A.; Matloubi-Moghadam, F. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 97-112.

IR (NaCl): ν 3036, 2976, 2932, 2872, 1046.

MS (EI): *m/z* 169 (MH^+, 55), 152 (25), 140 (100), 92 (45).

The corresponding sulfenic ester resulting of the competing *O*-alkylation of the intermediate sulfenate was also produced. **4-Methylbenzenesulfenic acid ethyl ester 11b**.[175] Yield 5% (8 mg, 0.05 mmol). Orange oil.



RN: 22230-32-6

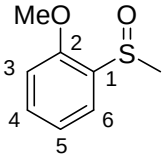
TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.46.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 0.83–0.88 (m, 3H, $\underline{CH_3}CH_2$), 2.46 (s, 3H, MePh), 3.10 (q, *J* = 7.4, 2H, CH_2O), 7.36 (d_{app}, *J* = 8.2, 2H, H_{ar}), 7.79 (d_{app}, *J* = 8.2, 2H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 7.6 ($\underline{C}H_3CH_2$), 21.8 (MePh), 50.8 (CH_2O), 128.4, 130.0, 135.8, 144.7.

IR (NaCl): ν 2924, 2853, 1313, 1302, 1274, 1142, 1086.

1-Methylsulfinyl-2-methoxybenzene 10d.[176] Obtained as the major alkylation product from β-sulfinylester **8b** (R^1 = 2–$MeOC_6H_4$, R^2 = Et, 256 mg, 1.00 mmol) and methyl iodide as the electrophile. Yield 80% (136 mg, 0.80 mmol). Pale yellow oil.



RN: 38452-13-0

TLC (CH_2Cl_2/AcOEt, 90:10) R_f = 0.18.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 2.78 (s, 3H, MeS), 3.89 (s, 3H, MeO), 6.92 (d_{app}, *J* = 8.2, 1H, H_6), 7.21 (dt, *J* = 0.9 and 7.5, 1H, H_4), 7.44 (dt, *J* = 1.7 and 7.8, 1H, H_5), 7.83 (dd, *J* = 1.7 and 7.8, 1H, H_3).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 41.3 (MeSO), 55.7 (MeO), 110.6 (C_6), 121.7 (C_4), 124.7 (C_3), 131.9 (C_5), 133.2 (C_2), 154.8 (C_1).

IR (NaCl): ν 3012, 2941, 2840, 1477, 1274, 1067, 1021.

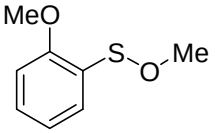
MS (EI): *m/z* 171 (MH^+, 69), 153 (100), 125 (11).

---

[175] Abbott, D. J.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 818-821.

[176] Benassi, R.; Folli, U.; Iarossi, D.; Mucci, A.; schenetti, L.; Taddei, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 517-522.

The corresponding sulfenic ester resulting of the competing *O*-alkylation of the intermediate sulfenate was also produced. **2-Methoxybenzenesulfenic acid methyl ester 11c**.[152] Yield 18% (31 mg, 0.18 mmol). White solid.



RN: 850175-50-7

Mp: 90–91 °C (CH_2Cl_2/pentane).

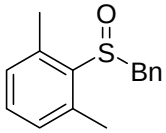
TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.18.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 3.22 (s, 3H, MeOS), 4.01 (s, 3H, MeO), 7.05 (d_{app}, J = 8.3, 1H, H_{ar}), 7.11 (t_{app}, J = 7.5, 1H, H_{ar}), 7.58–7.62 (m, 1H, H_{ar}), 7.98 (d_{app}, J = 7.8, 1H, H_{ar}) .

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 43.1 (MeOS), 56.5 (MeO), 112.5, 120.9, 128.6, 129.9, 135.7, 157.4 (6 C_{ar}).

IR (NaCl): ν 2999, 2953, 2925, 2852, 1590, 1481, 1288, 1132.

1-Benzylsulfinyl-2,6-dimethylbenzene 10e.[152] Obtained from β-sulfinylester **8c** (R^1 = 2,6-$Me_2C_6H_3$, R^2 = Et, 254 mg, 1.00 mmol) and benzyl bromide as the electrophile. Yield 68% (165 mg, 0.68 mmol). White solid.



RN: 850175-43-8

Mp: 82–84 °C.

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.39.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 2.34 (broad s, 6H, 2 Me), 4.37 (s, 2H, CH_2Ph), 6.96–7.04 (m, 4H, H_{ar}), 7.18–7.28 (m, 4H, H_{ar}).

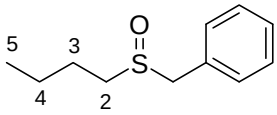
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 19.1 (2 Me), 58.7 (CH_2Ph), 128.2, 128.6, 130.0, 130.1, 130.3, 131.0, 136.8, 139.1 (12 C_{ar}).

IR (NaCl): ν 3057, 2925, 1729, 1456, 1055.

MS (EI): *m/z* 244 (M^+, 4), 228 (1), 196 (2), 92 (11), 91 (100), 77 (6), 65 (15).

HRMS (EI) calcd for $C_{15}H_{16}OS$ (M^+) 244.0922, found 244.0922.

[(*n*-Butylsulfinyl)methyl]benzene 10f.[177] Obtained from β-sulfinylester **8d** (R^1 = *n*–Bu, R^2 = Et, 206 mg, 1.00 mmol) and benzyl bromide as the electrophile. Yield 95% (187 mg, 0.95 mmol). Pale yellow solid.



RN: 2168-98-1

Mp: 61–63 °C, Lit.[177]: 62 °C (benzene/Et_2O).

TLC (CH_2Cl_2/pentane, 80:20) R_f = 0.42.

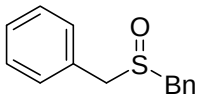
^{1}H NMR (400 MHz): δ 0.91 (t, *J* = 7.3, 3H, H_5), 1.22–1.27 (m, 2H, H_4), 1.35–1.49 (m, 2H, H_3), 1.66–1.79 (m, 2H, H_3), 2.56 (t, *J* = 7.8, 2H, H_2), 3.93 and 4.01 (AB, *J* = 12.9, 2H, CH_2Ph), 7.26–7.39 (m, 5H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 13.8 (C_5), 22.1 (C_4), 24.6 (C_3), 50.8 (C_2), 58.5 (CH_2Ph), 128.4 (C_{para}), 129.1 (2 C_{meta}), 130.1 (2 C_{otho}), 130.2 (C_{ipso}).

IR (KBr): ν 2980, 2936, 2872, 1731, 1631, 1446, 1371, 1260, 1180, 1029.

MS (EI): *m/z* 196 (M^+, 2), 92 (10), 91 (100), 65 (14).

[(Benzylsulfinyl)methyl]benzene 10g.[177] Obtained from β-sulfinylester **8e** (R^1 = Bn, R^2 = Et, 240 mg, 1.00 mmol) and benzyl bromide as the electrophile. Yield 57% (132 mg, 0.57 mmol). White solid.



RN: 621-08-9

Mp: 129–131 °C, CH_2Cl_2, Lit.[177]: 134 °C (benzene/Et_2O).

TLC (AcOEt/CH_2Cl_2, 8:92) R_f = 0.23.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 3.88 and 3.93 (AB, *J* = 13.0, 4H, 2 CH_2Ph), 7.27–7.41 (m, 10H, H_{ar}).

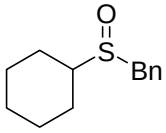
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 57.4 (2 CH_2Ph), 128.4 (2 C_{para}), 129.0 (4 C_{meta}), 130.23 (4 C_{ortho}), 130.25 (2 C_{ipso}).

IR (KBr): ν 3060, 3030, 2956, 2926, 1030.

MS (EI): *m/z* 230 (M^+, 3), 91 ($C_7H_7^+$, 100), 65 (21).

[177] Rajanikanth, B.; Ravindranath, B. *Indian J. Chem. Sect. B* **1984**, *23*, 877-878.

[(Cyclohexylsulfinyl)methyl]benzene 10h.[178] Obtained from β-sulfinylester **8f** (R^1 = cyclo–C_6H_{11}, R^2 = Et, 242 mg, 1.02 mmol) and benzyl bromide as the electrophile. Yield 76% (176 mg, 0.79 mmol). Orange solid.



RN: 159280-47-4

Mp: 82–84 °C (CH_2Cl_2/AcOEt), Lit.[178]: 84–85 °C (benzene/petroleum ether).

TLC (CH_2Cl_2/AcOEt, 90:10) R_f = 0.27.

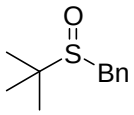
^{1}H NMR (400 MHz): δ 1.20–1.35 (m, 3H, H_{cy}), 1.46–1.59 (m, 2H, H_{cy}), 1.67–1.70 (m, 1H, H_{cy}), 1.79–1.95 (m, 4H, H_{cy}), 2.07–2.11 (m, 1H, H_{cy}), 2.45 (tt, *J* = 3.5 and 11.7, 1H, CHS), 3.90 and 3.98 (AB, *J* = 13.0, 2H, CH_2Ph), 7.28–7.39 (m, 5H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 24.1 (CH_2), 25.3 (CH_2), 25.6 (CH_2), 25.7 (CH_2), 27.1 (CH_2), 54.9 CHS), 57.1 (CH_2Ph), 128.3 (C_{para}), 129.1 (2 C_{meta}), 130.1 (2 C_{ortho}), 130.8 (C_{ipso}).

IR (KBr): ν 3063, 3029, 2930, 2915, 2852, 1732, 1495, 1447, 1022.

MS (EI): *m/z* 223 (MH^+, 36), 140 (24), 91 (100).

[(*t*-Butylsulfinyl)methyl]benzene 10i.[177] Obtained from β-sulfinylester **8g** (R^1 = *t*–Bu, R^2 = Et, 206 mg, 1.00 mmol) and benzyl bromide as the electrophile. Yield 79% (156 mg, 0.79 mmol). White solid.



RN: 26756-22-9

Mp: 74–75 °C, Lit.[177]: 71 °C.

TLC (CH_2Cl_2/AcOEt, 85:15) R_f = 0.25.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 1.33 (s, 9H, 3 $Me_{t–Bu}$) 3.63 and 3.83 (AB, *J* = 12.9, 2H, CH_2Ph), 7.33–7.37 (m, 5H, H_{ar}).

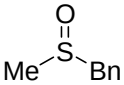
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 23.4 (3 $Me_{t–Bu}$), 53.4 (CH_2Ph), 54.1 (C_q), 128.4 (C_{para}), 129.2 (2 C_{ortho}), 130.4 (2 C_{meta}), 132.5 (C_{ipso}).

IR (KBr): ν 3032, 2964, 2926, 2866, 1034.

MS (CI, isobutane): *m/z* 235 [($M+C_3H_3^+$), 3], 197 (MH^+, 100), 181 (20), 154 (46).

[178] O'Donnell, J. S.; Schwan, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6293-6296.

[(Methylsulfinyl)methyl]benzene 10k.[172] Obtained from β-sulfinylester **8j** (R^1 = Me, R^2 = Me, 74 mg, 0.50 mmol) and benzyl bromide as the electrophile. Yield 68% (32 mg, 0.21 mmol). Pale yellow oil.



RN: 824-86-2

TLC (CH_2Cl_2/AcOEt, 60:40) R_f = 0.21.

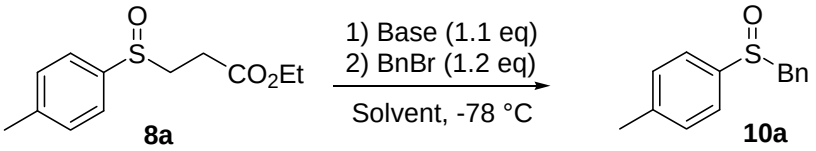
^{1}H NMR (250 MHz): δ 2.46 (s, 3H, MeS), 3.93 and 4.07 (AB, J = 12.8, 2H, CH_2Ph), 7.26–7.39 (m, 5H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 37.4 (MeS), 60.4 (CH_2Ph), 128.6 (C_{para}), 129.1 (2 C_{meta}), 129.8 (C_{ipso}), 130.1 (2 C_{ortho}).

IR (NaCl): ν 1724, 1454, 1026.

MS (EI) *m/z* 154 (M^+, 3), 137 (4), 91 (100), 77 (4), 65 (13).

Base and solvent effects on sulfenate formation



Scheme 13

Typical procedure. A solution of *p*-tolylsulfinylpropionic acid ethyl ester **8a** (240 mg, 1.0 mmol, 1 eq) in the appropriate solvent (5 mL, Entry 1–6, Table 1) was cooled to –78 °C and the base (1.1 mmol, 1.1 eq) was added dropwise so as the temperature stay below –70 °C. After 15 minutes, benzyl bromide (144 μL, 1.2 mmol, 1.2 eq) was added. The reaction mixture was stirred at –78 °C for 1 h 30 and then allowed to warm to room temperature for 18 h. After concentration in vacuum, EtOAc (15 mL) was added and the organic layer was washed with water (15 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (50 mL), dried over

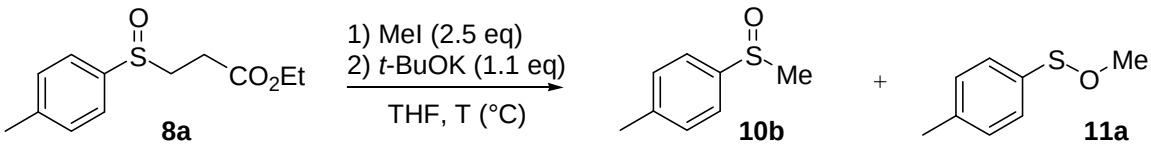
$MgSO_4$, filtered and evaporated to dryness. The resulting crude product was then purified by column chromatography to afford anticipated sulfoxide **10a**.

Entry	Base	Solvent	Yield[c]
1	NaHMDS (2M in THF)[a]	THF	91%
2	NaH	THF	77%
3	*t*-BuOK[a]	THF	70%
4	KHMDS (0.5M in toluene)[a]	THF	82%
5	KHMDS (0.5M in toluene)[a]	toluene	79%
6	LDA[b]	THF	83%

[a] Commercial solutions. [b] Freshly prepared. [c] Isolated yields after column chromatography.

Table 1

Impact of the temperature on the selectivity of the alkylation



Scheme 14

Typical procedure. A solution of *p*-tolylsulfinylpropionic acid ethyl ester **8a** (1.0 mmol, 1 eq) and methyl iodide (156 µL, 2.5 mmol, 2.5 eq) in dry THF (5 mL) was cooled to the appropriate temperature (Entry 1–5, Table 2) and *t*-BuOK (1.1 mL, 1.1 mmol, 1.1 eq) was added. The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h 30 and then allowed to warm to room temperature for 18 h. After concentration in vacuum, EtOAc (15 mL) was added and the organic layer was washed with water (15 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The organic layers were combined, washed with saturated aqueous NaCl (50 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to dryness. The ratio between the *S*

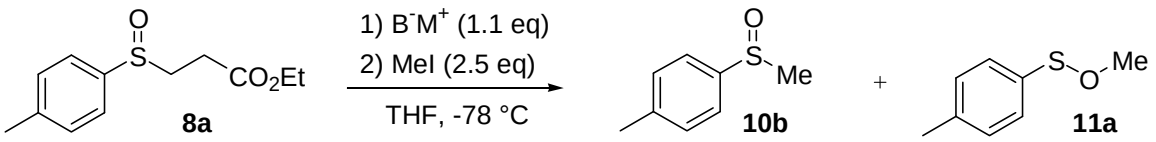
and the *O*-alkylation products was determined by ^{1}H NMR on the signal of the methyl substituant.

Entry	Temperature	*O*-alkylation product (%)[a]
1	–50 °C	0
2	–30 °C	3
3	–10 °C	9
4	0 °C	29

[a] Determined by ^{1}H NMR of the crude product

Table 2

Impact of the counter anion on the selectivity of the alkylation



Scheme 15

Typical procedure. A solution of *p*-tolylsulfanylpropionic acid ethyl ester **8a** (1.0 mmol, 1 eq) (156 µL, 2.5 mmol, 2.5 eq) in dry THF (5 mL) was cooled to –78 °C and the appropriate base (1.1 mmol, 1.1 eq, Entry 1–3, Table 3) was added. After 20 min, the iodomethane (2.5 mmol, 2.5 eq) was added. The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h 30 and then allowed to warm slowly to room temperature for 18 h. After concentration in vacuum, EtOAc (15 mL) was added and the organic layer was washed with water (15 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The organic layers were combined, washed with saturated aqueous NaCl (50 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to dryness. The ratio between the *S* and the *O*-alkylation products was determined by ^{1}H NMR on the signal of the methyl.

Entry	Base	*O*-alkylation product (%)
1	BuLi (1.43M in hexanes)[a]	4%
2	NaHMDS (2M in THF)[b]	9%
3	*t*-BuOK (1M in THF)[b]	17%

[a] Freshly titrated solution. [b] Commercial solutions

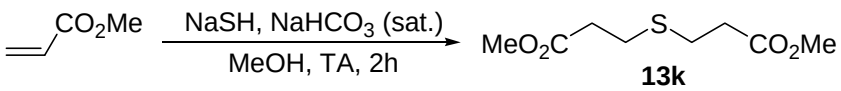
Table 3

IR in situ study: visualisation of a sulfenate anion

Typical procedure. The THF (4 mL) was cooled to –78 °C and the background was collected with an IR probe at this temperature. The starting sulfoxide (1 mmol, 1 eq) was dissolved in THF (1 mL) and added to the solvent. The acquisitions began and after 8 spectra, a 1M solution of *t*-BuOK in THF (1.1 mL, 1.1 mmol, 1.1 eq) was added. After 10 more spectra the electrophile, benzyl bromide (144 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq) or methyl iodide (156 µL, 2.5 mmol, 2.5 eq) was added. The reaction was stirred at –78 °C for 2 h.

Sulfur monoxide dianion equivalents

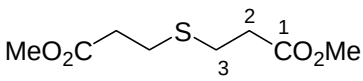
*Synthesis of the bis ester derivative **13k***



Scheme 16

To a solution of methyl acrylate (18.0 mL, 200 mmol) in methanol (200 mL) was added dropwise a solution of NaSH (12.4 g, 150 mmol) in water (100 mL). The resulting solution was stirred at room temperature and saturated aqueous $NaHCO_3$ (100 mL) was added slowly. The reaction is monitored by TLC (eluent: CH_2Cl_2, $R_{f\ \text{methyl acrylate}} = 0.55$, $R_{f\ \text{sulfide}\ \mathbf{13k}} = 0.15$) and stopped after 5 h. The methanol was removed under reduced pressure and water (400 mL) was added. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 250 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (200 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure to afford the anticipated sulfide **13k** which could be used without any purification.

3-[(2-carboxymethyl)ethylsulfanyl]propionic acid methyl ester 13k. Yield 33% (6.7 g, 33 mmol). Colourless oil.



RN: 4131-74-2

TLC (CH_2Cl_2) $R_f = 0.15$.

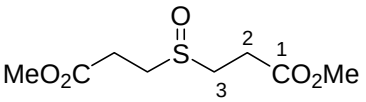
^{1}H NMR (250 MHz): δ 2.62 (t, $J = 7.0$, 4H, H_2)**,** 2.81 (t, $J = 7.0$ 4H, H_3), 3.70 (s, 6H, 2 Me).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 27.4 (C_2), 35.0 (C_3), 52.2 (2 Me), 172.6 (C=O).

IR (NaCl): ν 1738 ($\nu_{C=O}$), 2148 (ν_{C-O}).

MS (EI): *m/z* 206 (M^+), 175 (M^+–OMe), 146 (M^+–HCO_2Me), 59 ($C_2H_3O^+$), 45 (CO_2H^+).

3-[(2-carboxymethyl)ethylsulfinyl]propionic acid methyl ester 12k. Obtained from sulfide **13k** following the general procedure of oxidation using $NaIO_4$ described above. Yield 81 % (5.64 g, 25 mmol). Yellow solid.



RN: 33622-50-3

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.08.

Mp: 64–65°C (Et_2O/pentane), Lit.[179]: 64–65.

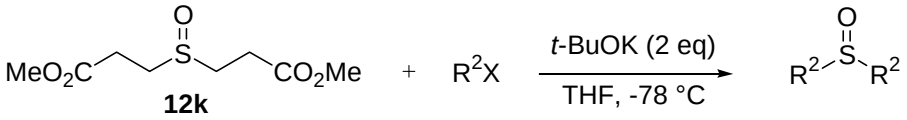
^{1}H NMR (250 MHz): δ 2.82–3.11 (m, 8H, H_2 and H_3**),** 3.74 (s, 6H, 2 Me).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 26.9 (C_2), 47.2 (C_3), 52.3 (2 Me), 171.6 (C=O).

IR (KBr): 2997, 2955 ($\nu_{CH2\ and\ CH3}$), 1734 ($\nu_{C=O}$), 1237, 1170 (ν_{C-O}), 1025 ($\nu_{S=O}$).

MS (CI): *m/z* 240 ($M+NH_4^+$, 100)

*Typical procedure for the formation of sulfoxides starting from the bis ester derivative **12k***



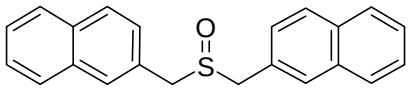
Scheme 17

A solution of sulfoxide **12k** (206 mg, 1 mmol, 1 eq) and electrophile in THF (5 mL) was cooled to –78 °C. A commercial 1M solution of *t*-BuOK in THF (2.2 mL, 2.2 mmol, 2.2 eq) was then added dropwise. The mixture was stirred at –78 °C for 30 minutes and at RT for 3 h. The THF was removed under vacuum and CH_2Cl_2 (15 mL) and water (15 mL) were added. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 × 15 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. Evaporation to dryness led to the desired sulfoxides.

Bis-(2-naphtylmethyl)sulfoxide 10r.[180] Obtained from 2-bromomethylnaphtalene (338 mg, 1.5 mmol, 2.0 eq). Yield 44% (109 mg, 0.33 mmol). White solid.

---

[179] Armstrong, S. *J. Chem. Soc. (B)* **1971**, 1747-1751.
[180] Ho, K. M.; Lam, C. H.; Luh, T.-Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4474-4476.



RN: 115465-00-4

Mp: 221 °C.

TLC (CH_2Cl_2) R_f = 0.24.

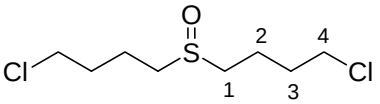
^{1}H NMR (250 MHz): δ 4.11 and 4.10 (AB, J = 13.1, 4H, 2 CH_2S), 7.39 (d, J = 8.4, 1H, H_{ar}), 7.40 (d, J = 8.4, 1H, H_{ar}), 7.47–7.54 (m, 4H, H_{ar}), 7.77–7.88 (m, 8H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 58.0 (CH_2SO), 126.6, 126.7, 127.6, 127.8, 127.9, 128.0, 128.9, 129.7, 133.2, 133.5 (C of naphtyl).

IR (KBr): ν 2915, 1733, 1480, 1440, 1040, 742.

MS (ESI) : *m/z* 353 ($M+Na^+$, 100), 331 (MH^+, 38), 141 ($napthCH_2^+$, 43).

Di(chlorobutyl)sulfoxide 10s. Obtained from 1-chloro-4-iodobutane (305 μL, 2.5 mmol, 2.5 eq). Yield 42%. Yellow oil.



TLC (CH_2Cl_2/AcOEt, 80:20) R_f = 0.18 .

^{1}H NMR (250 MHz): δ 1.88–2.03 (m, 8H, $4CH_2$), 2.61–2.79 (m, 4H, $2CH_2$), 3.54–3.60 (m, 4H, $2CH_2$).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 20.1 (C_2), 31.3 (C_3), 44.1 (C_4), 51.4 (C_1).

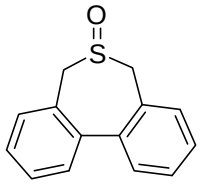
IR (KBr): ν 2957, 2869, 1450, 1294, 1000 (S=O), 729.

MS (ESI) : *m/z* 257 ($M+Na^+$, 16), 255 ($M+Na^+$, 72), 253 ($M+Na^+$, 100), 235 (MH^+, 9), 233 (MH^+, 40), 231 (MH^+, 56), 195($M–Cl^+$, 22). **MSMS** (ion 253, 2 × ^{35}Cl): 253 ($M+Na^+$, 100), 195 (M–^{35}Cl, 100). **MSMS** (ion 255, ^{35}Cl and ^{37}Cl): 255 ($M+Na^+$, 100), 197 (M–^{35}Cl, 56), 195 (M–^{37}Cl, 50). **MSMS** (ion 253, 2 × ^{37}Cl): 257 ($M+Na^+$, 100), 197 (M–^{37}Cl, 55).

HRMS calcd for $C_8H_{17}Cl_2SO$ (MH^+) 231.0377, found 231.0366.

5,7-Dihydrodibenzo [c, e] thielpin-6-oxide 10t.[181] Obtained from α,α'–dibromoxylene (676 mg, 2.00 mmol, 1 eq). Yield 57% (258 mg, 1.13 mmol). White solid.

[181] Sindelar, K.; Holubek, J.; Ryska, M.; Koruna, I.; Protiva, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1986**, *51*, 2848-2868.



RN: 69945-00-2

Mp: 209–211 Lit.[181]: 129–130 °C (Ethanol)

TLC (CH_2Cl_2/AcOEt, 80:20) R_f = 0.50.

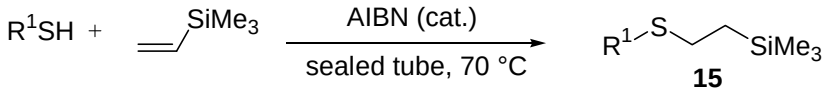
^{1}H NMR (250 MHz): δ 3.23 (d, *J* = 11.8, 1H), 3.44 and 3.75 (AB, *J* = 14.2, 2H), 4.18 (d, *J* = 11.6, 1H), 7.29–7.57 (m, 8H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 57.8 (2 CH_2), 126.6, 126.7, 127.6, 127.7, 127.9, 128.0, 128.9, 129.7, 133.2, 133.5 (C_{ar}).

IR (KBr): ν 2915, 1733, 1440, 1040 (S=O), 742.

Sulfenate anion formation from silylated derivatives

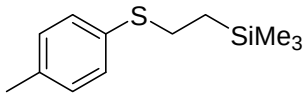
*Synthesis of silylated sulfides **15***



Scheme 18

Typical procedure. A mixture of the thiol (15 mmol, 1 eq), vinyltrimethylsilane (18 mmol, 1.2 eq) and AIBN (25 mg, 0.15 mmol, 0.01 eq) was stirred in a 20 mL sealed tube (Aldrich) at 70 °C for 8 h to 18 h. After a careful cooling, the tube was open and the reaction was concentrated under reduced pressure to remove the excess of vinyltrimethylsilane. The desired sulfide was either distilled or pure enough to be oxidized without any purification.

1-(*p*-Tolylsulfanyl)-2-trimethylsilylethane 15b.[182] Obtained from *p*-toluenethiol (R^1 = 4–MeC_6H_4, 1.86 g, 15.0 mmol). Yield 72% (2.42 g, 10.8 mmol). Colourless liquid.



BRN: 5424998

Bp: 140 °C (7 mmHg), lit.: 86–87 °C (0.3 mmHg)

TLC (pentane) R_f = 0.25

[182] Schwan, A. L.; Stricker, R. R.; Dunn-Dufault, R.; Brillon, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1643-1654.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 0.02 (s, 9H, Me_3Si), 0.88–0.93 (m, 2H, CH_2Si), 2.32 (s, 3H, MePh), 2.90–2.94 (m, 2H, CH_2S), 7.09–7.11 (m, 2H, H_{ar}), 7.23–7.29 (m, 2H, H_{ar}).

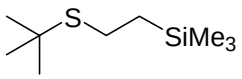
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ –1.6 (Me_3Si), 17.2 (CH_2Si), 21.2 (MePh), 30.5 (CH_2S), 129.7 (2 C_{ortho}), 130.0 (2 C_{meta}), 133.4 (C_{para}), 136.0 (C_{ipso}).

^{29}Si NMR (79.5 MHz): δ 1.4.

IR (KBr): ν 2954, 1491, 1248, 1091, 822, 801, 752.

MS (EI): *m/z* 224 (M^+, 22), 196 (60), 181 (44), 165 (22), 149 (19), 91 ($C_7H_7^+$, 12), 73 ($SiMe_3^+$, 100), 45 (25).

1-(*t*-Butylsulfanyl)-2-trimethylsilylethane 15c.[183] Obtained from *t*-butylmercaptan (R^1 = *t*–Bu, 1.15 mL, 10.0 mmol). Yield 97% (1.84 g, 9.7 mmol). Colourless oil.



RN: 66791-49-9

TLC (pentane) R_f = 0.22.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 0.02 (s, 9H, Me_3Si), 0.76–0.83 (m, 2H, CH_2Si), 1.32 (s, 9H, *t*–Bu), 2.51–2.58 (m, 2H, CH_2S).

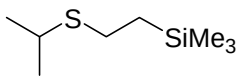
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ –1.6 (Me_3Si), 17.0 (CH_2Si), 22.5 (CH_2S), 31.1 (3 $Me_{t\text{–}Bu}$), 42.0 (C_qS).

^{29}Si NMR (79.5 MHz): δ 1.4.

IR (NaCl): ν 2955, 2898, 1459, 1363, 1248, 1161, 835, 691.

MS (EI): *m/z* 190 (M^+, 1), 162 (29), 107 (34), 91 (46), 75 (20), 73 (Me_3Si^+, 100), 57(*t*–Bu^+, 33), 41 (20),

1-(*i*-Propylsulfanyl)-2-trimethylsilylethane 15d.[183] Obtained from *i*-propylmercaptan (R^1 = *i*-pr, 930 μL, 10.0 mmol). Yield 92% (1.62 g, 9.2 mmol). Orange oil.



RN: 66785-21-5

TLC (AcOEt/CH_2Cl_2, 5:95) R_f = 0.07.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 0.02 (s, 9H, Me_3Si), 0.81–0.88 (m, 2H, CH_2Si), 1.26 (d, *J* = 6.7, 6H, 2 Me), 2.53–2.60 (m, 2H, CH_2S), 2.91 (sept, *J* = 6.7, 1H, CH).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ –1.6 (Me_3Si), 17.5 (CH_2Si), 23.5 (2 Me), 26.2 (CH_2S), 34.7 (CH).

---

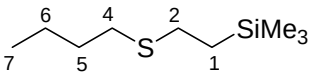
[183] Mahadevan, A.; Li, C.; Fuchs, P. L. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 3099-3107.

^{29}Si NMR (79.5 MHz): δ 1.3.

IR (NaCl): ν 2955**,** 1247, 835.

MS (ESI): *m/z* 43 (*i*–Pr$^+$, 17), 45 (19), 73 (Me_3Si^+, 100), 75 (*i*–PrS$^+$, 20), 91 (56), 133 (M^+ – *i*–Pr, 67), 148 (36).

1-(*n*-Butylsulfanyl)-2-trimethylsilylethane 15e.[184] Obtained from *n*-butylmercaptan (R^1 = *n*–Bu, 1.07 mL, 10.0 mmol). Yield 97% (1.85 g, 9.7 mmol). Yellow oil.



RN: 66785-20-4

TLC (heptane) R_f = 0.50.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 0.01 (s, 9H, Me_3Si), 0.82–0.89 (m, 2H, H_1), 0.92 (t, *J* =7.0, 3H, H_7) 1.35–145 (m, 2H, H_6), 1.50–1.59 (m, 2H, H_5), 2.49–2.58 (m, 4H, H_2 and H_4).

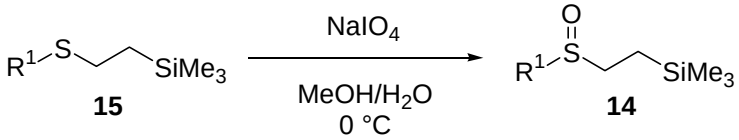
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ –1.8 (Me_3Si), 13.7 (C_7), 17.4 (C_1), 22.1 (C_6), 27.6 (C_2), 31.6 and 31.7 (C_4 and C_5).

^{29}Si NMR (79.5 MHz): δ 1.2.

IR (NaCl): ν 2955, 2933, 2873, 1248, 836.

MS (EI): 162 (24), 147 (52), 91 (40), 73 (Me_3Si^+, 100), 45 (18).

Oxidation of silylated sulfides into sulfoxides

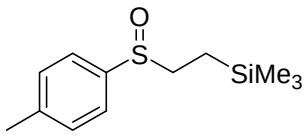


Scheme 19

Typical procedure. A solution of sulfide **15** (1 mmol, 1eq) in MeOH (10 mL) was cooled to 0 °C and a solution of $NaIO_4$ (1 mmol, 1eq) in water (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred overnight allowing the cold bath warm slowly to room temperature. Liberated sodium iodate was filtered and methanol was removed under vacuum and the residue extracted with EtOAc (2 × 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl solution (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to dryness. The crude product was then purified by column chromatography on silica gel to afford pure sulfinylsilanes **14**.

[184] Voronkov, M. G.; Rakhlin, V. I.; Khangazheev, S. K.; Tsetlina, E. O.; Mirskov, R. G. *Zh. Obs. Khim.* **1978**, *48*, 599-603.

1-(*p*-Tolylsulfinyl)-2-trimethylsilylethane 14b.[182] Obtained from sulfide **15b** (R^1 = 4–MeC_6H_4, 2.45 g, 10.9 mmol). Yield 62% (1.62 g, 6.7 mmol). Colourless oil.



RN: 143505-42-4

TLC (Et_2O/pentane, 6:4) R_f = 0.22.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 0.00 (s, 9H, Me_3Si), 0.78–0.83 (m, 2H, CH_2Si), 2.69–2.70 (m, AB part of ABX_2, 2H, CH_2SO)[185], 7.34 (br d, J = 8.0, 2H, H_{ar}), 7.51 (br d, J = 8.0, 2H, H_{ar}).

^{13}C NMR (62.9 MHz): δ 1.8 (Me_3Si), 8.2 (CH_2Si), 21.6 (MePh), 53.0 (CH_2SO), 124.4 (2 C_{ortho}), 130.0 (2 C_{meta}), 140.6 (C_{para}), 141.4 (C_{ipso}).

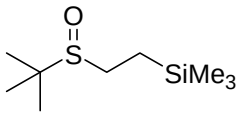
^{29}Si NMR (79.5 MHz): δ 2.8.

IR (NaCl): ν: 2952, 1494, 1248, 1041, 857.

MS (ESI): 503 (2M+Na^+, 100), 263 (M+Na^+, 82), 241 (MH^+, 10).

HRMS (ESI): calcd for $C_{12}H_{20}SiSNa$ (M+Na^+) 263.0902, found 263.0905.

1-(*t*-Butylsulfinyl)-2-trimethylsilylethane 14c.[186] Obtained from sulfide **15c** (R^1 = *t*–Bu, 381 mg, 2 mmol). Yield 81% (332 mg, 1.61 mmol). Pale yellow oil.



RN: 156090-86-7

TLC (CH_2Cl_2/AcOEt, 90:10) R_f = 0.25.

^{1}H NMR (250 MHz): δ 0.04 (s, 9H, Me_3Si), 2.30–2.51 (m, 2H, CH_2Si), 1.23 (s, 9H, $3Me_{t\text{–}Bu}$) 1.12–1.26 (m, 2H, CH_2SO) signal overlapping with *t*–Bu signal.

^{13}C NMR (62.9 MHz) δ 0.0 (Me_3Si), 12.2 (CH_2Si), 24.8 (3 $Me_{t\text{–}Bu}$), 42.7 ($\underline{C}H_2S$), 54.6 (C_q).

^{29}Si NMR (79.5 MHz): δ 2.8.

IR (NaCl): ν 2954, 1248, 1036, 858, 838.

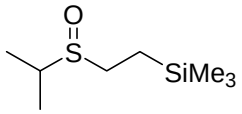
MS (ESI) : *m/z* 435 ($2M^+$ + Na, 45), 229 (M^+ + Na, 100), 207(MH^+, 10).

1-*i*-(Propylsulfinyl)-2-trimethylsilylethane 14d.[182] Obtained from sulfide **15d** (R^1 = *i*–Pr, 1.0 g, 5.7 mmol). Yield 37% (408 mg, 2.37 mmol).

---

[185] After irradiation of the signal at 0.80 ppm the signal is an AB quartet: 2.70 and 2.81 (AB of ABX_2, J = 13.4)

[186] Schwan, A. L.; Pippert, M. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *6*, 131-138.



RN: 143505-46-8

TLC (AcOEt/CH_2Cl_2, 5:95) R_f = 0.07.

^{1}H NMR (400 MHz): δ 0.05 (s, 9H, Me_3Si), 0.80 (ddd, *J* = 5.1, 13.2 and 14.0, 1H, CHSi), 1.02 (ddd, *J* = 4.6, 13.6 and 14.0, 1H, CHSi), 1.25 and 1.30 (2d, *J* = 6.9, 3H each, $Me_{i\text{–}Pr}$), 2.51–2.66 (m, 2H, CH_2SO), 2.78 (sept, *J* = 6.9, 1H, CH).

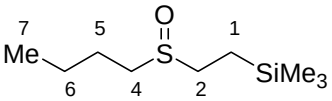
^{13}C NMR (62.9 MHz): δ –1.7 (Me_3Si), 9.0 (CH_2Si), 14.6 ($Me_{i\text{–}Pr}$), 16.5 ($Me_{i\text{–}Pr}$), 44.2 (CH_2S), 49.1 (CHS).

^{29}Si NMR (79.5 MHz): δ 3.0.

IR (NaCl): ν 2955, 1248, 1020 (S=O), 858, 837, 729.

MS (ESI): *m/z* 165 (5), 193 (MH^+, 41), 215 ($M+Na^+$, 100).

1-(*n*-Butylsulfinyl)-2-trimethylsilylethane 14e. Obtained from sulfide **15e** (R^1 = *n*–Bu, 380 mg, 2.00 mmol). Yield 45% (169 mg, 0.82 mmol). Pale yellow oil.



TLC (CH_2Cl_2/AcOEt, 80:20) R_f = 0.32.

^{1}H NMR: δ 0.56 (s, 9H, Me_3Si), 0.74–1.05 (m, 2H, H_1), 0.96 (t, *J* = 7.3, 3H, H_7), 1.40–1.57 (m, 2H, H_6), 1.68–1.84 (m, 2H, H_5), 2.56–2.72 (m, 4H, H_4 and H_2).

^{13}C NMR: δ –1.8 (3 MeSi), 8.8 (C_1), 13.8 (C_7), 22.2 (C_6), 24.8 (C_5), 47.8 (C_2), 51.2 (C_4).

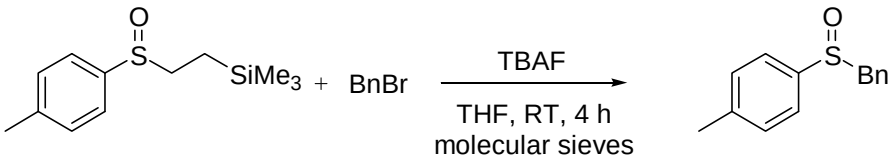
^{29}Si NMR: δ 2.9.

IR (NaCl): ν 2955, 2874, 1248, 1027 (S=O), 857, 830.

MS (ESI): *m/z* 181 (10), 207 (MH^+, 33), 229 ($M+Na^+$, 100).

HRMS (ESI) calcd for $C_9H_{22}OSSiNa^+$ ($M+Na^+$) 229.1041, found 229.1058.

Sulfenate formation starting from aromatic sylilated compounds.



Scheme 20

A solution of 2-*p*-tolylsulfanyl-1-trimethylsylilethane **14b** (120 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq) and benzyl bromide (72 μL, 0.6 mmol, 1.2 eq) in THF (2 mL) was dried on molecular sieves for a few minutes and cooled in an ice bath. A commercial 1 M solution of TBAF in THF (1.5 mL, 1.5 mmol, 3.0 eq) was then added dropwise to the mixture. The cold bath was removed at the end of the addition. The reaction was monitored by TLC (Rf_X = 0.79, Rf_X = 0.66, Et_2O) and stopped after 4 h. The THF was removed under vacuum and ethyl acetate was added (15 mL). The molecular sieves was filtered, the organic layer was washed with brine (2 × 15 mL) and dried over $MgSO_4$. Evaporation to dryness led to the desired sulfoxide **10a**, which was purified through silica gel, using Et_2O/pentane, 60:40 as the eluent. Yield 84% (97 mg, 0.42 mmol). White solid.

Annexe 1 : Liste des communications

Publication

1) Remarkably Mild and Simple Preparation of Sulfenate Anions from β-Sulfinylesters: A New Route to Enantioenriched Sulfoxides.
Caroline Caupène, Cédric Boudou, Stéphane Perrio et Patrick Metzner, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 2812–2815.

Communications orales

1) Elaboration d'une nouvelle synthèse énantiosélective de sulfoxydes.
C. Boudou, C. Caupène, S. Perrio et P. Metzner, *Journée de l'Ecole Doctorale Normande Chimie Biologie*, Caen, 19 mars 2004.

2) β-Sulfinylesters as a convenient source of sulfenate anions.
C. Caupène, C. Boudou, S. Perrio et P. Metzner, *ANORCQ-7 (7th Anglo Norman Organic Chemistry Colloquium)*, Cabourg, 2-4 mai 2004.

3) New developments in sulfenate salt chemistry.
C. Caupène, C. Boudou, S. Perrio et P. Metzner, *ISOCS-21 (21st International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur)*, Madrid (Espagne), 4-9 juillet 2004.

4) Les ions sulfénates : nouveaux développements.
C. Caupène, C. Boudou, S. Perrio et P. Metzner, *JCO 2004 (Journées de Chimie Organique)*, École Polytechnique-Palaiseau, 7-9 septembre 2004.

5) Les ions sulfénates : préparation et identification.
C. Caupène, C. Boudou, S. Perrio et P. Metzner, *Journée de l'Ecole Doctorale Normande Chimie Biologie*, Le Havre, 18 mars 2005.

6) β-Sulfinylesters as a convenient source of sulfenate salts. Applications in asymmetric synthesis.
C. Boudou, C. Caupène, S. Perrio et P. Metzner, *ESOC-14 (14th European Symposium on Organic Chemistry)*, Helsinki (Finlande), 4-8 juillet 2005.

Communications par affiches

1) Oxydation de thiolates avec une *N*-sulfonyloxaziridine : un accès direct et efficace aux ions sulfinates.
C. Caupène, C. Boudou, S. Perrio et P. Metzner, *SAJEC 2003 (Symposium Sigma-Aldrich Jeunes Chimistes)*, La Hume–Arcachon, 13-15 octobre 2003.

2) A mechanistic insight into the oxidation of thiolates with *N*-sulfonyloxaziridines.
C. Boudou, C. Caupène, S. Perrio et P. Metzner, *ANORCQ-7 (7th Anglo Norman Organic Chemistry Colloquium)*, Cabourg, 2-4 mai 2004.

3) Oxidation of thiolates with oxaziridines: a mechanistic insight.
C. Boudou, C. Caupène, F. Sandrinelli, S. Perrio et P. Metzner, *ISOCS-21 (21st International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur)*, Madrid (Espagne), 4-9 juillet 2004.

4) β-Sulfinylesters as a convenient source of sulfenate anions: applications in asymmetric synthesis.
C. Boudou, C. Caupène, S. Perrio et P. Metzner, *BOSS-10 (10th Belgian Organic Synthesis Symposium)*, Louvain-la-Neuve (Belgique), 12-16 juillet 2004.

Annexe 2 : Présentation de l'électrophorèse capillaire

L'électrophorèse capillaire est une méthode analytique basée sur les différences de mobilité de molécules chargées, en solution, sous l'influence d'un champ électrique. C'est une technique récente qui commence à se développer et qui offre les avantages de la rapidité, de la très grande résolution et de la très grande sensibilité de détection. L'électrophorèse utilise un capillaire de silice fondue. Le diamètre est de quelques dizaines de micromètres environ et la longueur peut aller jusqu'à 1 m. La tension appliquée aux extrémités du capillaire est élevée : de 15 à 30 kV. Ceci aboutit à des vitesses de migration très rapides des composés dans celui-ci. Les molécules sont détectées par absorption UV (notre cas), fluorimétrie ou conductimétrie directement sur le capillaire, donc dans un volume très faible (on injecte seulement quelques nanolitres de l'échantillon). La migration dans le tube capillaire dépend de deux facteurs :

Le flux électrophorétique : dans le champ électrique, chaque espèce chargée est attirée par l'électrode opposée à sa charge : les anions sont attirés par l'anode et les cations par la cathode. Chaque ion a donc une mobilité propre ou mobilité électrophorétique notée μep.

Le flux électro-osmotique : c'est un phénomène particulier à l'électrophorèse capillaire. Il se traduit par le déplacement relatif d'une couche ionique de liquide sous l'action d'un champ électrique, par rapport à une couche fixe d'ions de charges opposées. Les groupements silanols SiOH de la surface interne du capillaire s'hydrolysent au contact des ions OH^-, contenu dans le tampon, en groupements SiO^- (Schéma 148).

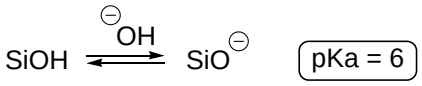


Schéma 148

A pH 9,3 (notre cas), tous les silanols sont hydrolysés et le flux électro-osmotique est maximum. Des contre-ions provenant de la solution d'électrolytes ont tendance à se plaquer contre la paroi du capillaire et à neutraliser ces charges. Sous l'action du champ électrique E, les cations solvatés les moins retenus de cette couche ionique migrent vers la cathode, entraînant avec eux les molécules de tampon. Le flux ainsi crée donne aux particules une

mobilité μeo qui s'ajoute à leur mobilité propre μep. La mobilité apparente des molécules est donc : μapp = μep + μeo. De manière générale, μeo est supérieure à μep, donc toutes les espèces se déplacent vers la cathode. (Figure 23)

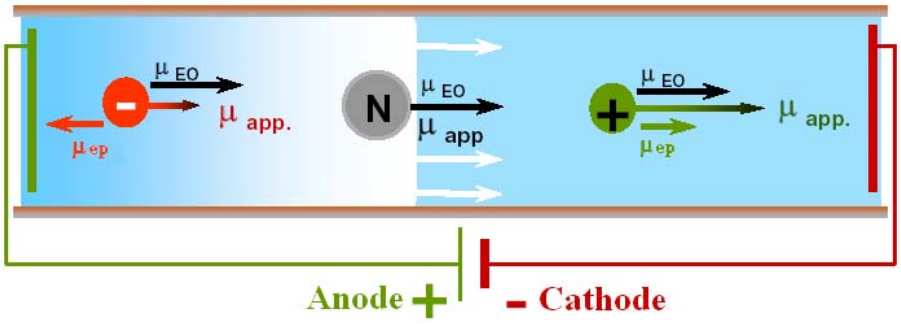


Figure 23

La mobilité propre des ions est donnée par la relation ci-dessous :

$\mu ep = \dfrac{q}{6.\pi.\eta.r}$	avec	q : charge de l'ion r : rayon de l'ion η : viscosité de la solution

Ainsi, les ions les plus petits et les plus chargés auront une mobilité propre plus importante. L'ordre de sortie des molécules est donc le suivant (Figure 24) :

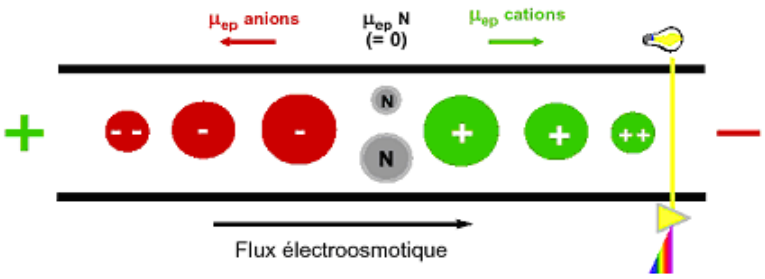


Figure 24

L'électrophorèse capillaire est une technique de séparation efficace pour les molécules chargées et solubles dans l'eau, mais elle n'est pas capable de séparer les molécules neutres insolubles dans l'eau. Ceci peut être résolu en présence d'un tensioactif (comme le SDS, Sodium Dodécyl Sulfate) ajouté à la solution tampon utilisée. On parle alors de chromatographie capillaire électrocinétique micellaire.

Lorsqu'un composé neutre est introduit dans la solution micellaire, une fraction est incorporée dans la micelle. Le composé initialement neutre est donc ionisé et migre alors à la même vélocité que la micelle. L'autre partie reste dans la phase aqueuse. Le temps de

migration du composé neutre dépend donc de sa distribution entre la micelle et la phase aqueuse. Plus le composé est hydrophobe, plus il sera en interaction avec la micelle, et plus il sera retardé (car les micelles sont des anions). L'analyte doit donc migrer à une vélocité comprise entre celle de la micelle et celle du flux électro-osmotique.

Annexe 3 : Publication