

Synthèse d' α -Hydroxysulfonates

Michel MULLIEZ et Carole NAUDY

Unité de Recherche Associée au CNRS, n° 454,
Université Paul Sabatier, 118, Route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex, France.

Dédié au Dr. R. WOLF, à l'occasion de son départ à la retraite

(Received in Belgium 19 November 1992)

Abstract : α -hydroxysulfonates **1** (table 1) are synthesized (path (b), Fig. 1), by slowly adding aldehydes **3** to the mixture sodium dithionite **4** - sodium hydroxide. Owing to their limited stability the products **1** are rapidly separated from sodium sulfite **5** and isolated. They are easily distinguished (table 2) from their oxydation counterparts **2**.

INTRODUCTION

Pour la continuation de nos recherches devant aboutir à la synthèse de sulfonopeptides ¹⁻³, nous avons besoin d'une série d' α -hydroxysulfonates **1** diversement substitués en α . Parmi ceux-ci, seul le terme le plus simple **1a** (R=H), la rongalite, est disponible dans le commerce ⁴. Le dérivé **1b** (R=Ph) est décrit par Balzen ⁵, mais son existence a été mise en doute par Fromm et Erfurt ⁶. Celui, **1c** (R=Me) est indiqué sans précision dans des brevets ^{5a, 7}. Ces travaux remontent au début du siècle, la rongalite **1a** étant alors utilisée comme décolorant industriel notamment dans la fabrication de la pâte à papier ⁸.

Pour obtenir ces sulfonates **1a-c** deux voies de synthèse (a) et (b) ont été alors utilisées :

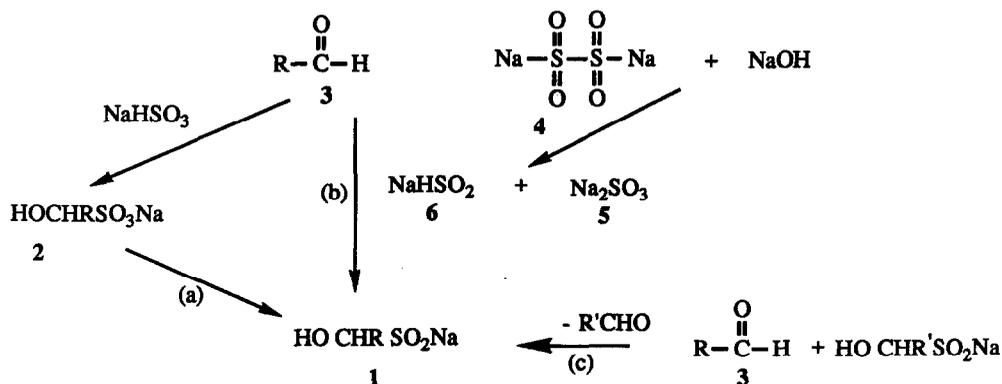


Figure 1

La première 7,9, 10, (a) est la réduction des α -hydroxysulfonates 2 (combinaison bisulfite) ; la seconde 5, 11, (b), est la réaction d'un aldéhyde 3 avec le mélange dithionite de sodium 4 - soude. Cette dernière (b) est plus directe et potentiellement moins dangereuse que la première (a) (en employant de l'hydrogène). En outre des travaux récents ¹² décrivent l'utilisation du dithionite 4 pour la synthèse d'acides sulfiniques.

Nous avons donc repris la voie b en définissant plus précisément les conditions de sa mise en oeuvre et en caractérisant les produits 1 formés. Nous avons de plus abordé l'étude d'une troisième voie de synthèse (c) (Fig. 1) par échange d'aldéhyde. L'ensemble fait l'objet de la présente publication.

RESULTATS ET DISCUSSION

Il est nécessaire d'effectuer la synthèse b dans des conditions rigoureusement contrôlées : 1) l'addition de l'aldéhyde 3 au mélange 4 + soude doit être graduelle de façon à défavoriser la formation de 2 résultant de l'addition de l'aldéhyde sur le sulfite 5 bien que le soufre, lié alors à trois atomes d'oxygène, soit moins nucléophile que dans l'hydrosulfite 6 (2 oxygènes) ; 2) pour éviter l'oxydation des sulfinates 1 en sulfonates 2 il faut opérer sous atmosphère inerte et utiliser des solvants dégazés ; 3) Les acides sulfiniques étant instables ¹³, il convient de maintenir le milieu toujours alcalin, pour isoler finalement les sels correspondants 1 stables.

La séparation des sulfinates 1 (tableau 1) du sulfite 5 est aisée avec les dérivés des aldéhydes aromatiques 1 b,d,e qui précipitent dans l'eau. Par contre avec les dérivés 1c,f plus solubles, on précipite d'abord le sulfite 5 par addition d'alcool, puis on isole les sulfinates par concentration à sec du filtrat. On peut éventuellement moduler la solubilité du sulfinate 1 isolé en jouant sur le cation associé : ainsi on prépare le sel de dicyclohexylammonium 1f' nettement moins soluble dans l'eau que le sel de sodium 1f. Dans le cas de 1f on utilise l'aldéhyde 3 sous forme d'hémiacétal ou d'hydrate.

N°	R	M	% Rdt	°C F (solvant de recristallisation)
a	H	Na	commercial ⁴	60-64 (H ₂ O)
b	Ph	Na	86	> 250 (H ₂ O)
c	Me	Na	78	> 200 (H ₂ O)
d	(p)HOC ₆ H ₄	Na	40	dec > 215 (H ₂ O)
e	(p)CF ₃ C ₆ H ₄	Na	80	> 270 (H ₂ O)
f	CF ₃	Na	80	> 250 (H ₂ O)
f'	CF ₃	H ₂ +N(C ₆ H ₁₁) ₂	20	113-115 (EtOH 50%)

Tableau 1

 α hydroxysulfonates HOCHRSO₂M **1** synthétisés

Les spectres de RMN du ¹³C et ¹H en particulier au niveau du C α et de (s) l'hydrogène(s) porté(s) par celui-ci peuvent être comparés à ceux des sels **7** des α hydroxyacides carboxyliques et des α hydroxy-sulfonates **2** (tableau 2). D'une famille à l'autre on observe la même régularité dans les effets des substituants en α sur les déplacements chimiques. Surtout **1** et **2** sont facilement distingués l'un de l'autre. En outre il est intéressant de noter que les signaux du composé **1f'** sont notablement blindés lorsque celui-ci est dissous dans le DMSO d₆ plutôt que dans D₂O. Ce phénomène a été également observé avec des sulfonates ¹. Il est sans doute lié à la solvation importante du cation de ces sels par ce solvant possédant, comme ceux-ci un groupe SO : il en résulterait une plus grande séparation de la charge de l'anion de celle du cation.

R	RMN	7	1	2
H	¹³ C	63,50	82,22	76,80
	¹ H	3,91	3,86	4,40
Me	¹³ C	71,15	89,95	83,01
	¹ H	4,08	3,71	4,78
Ph	¹³ C	77,63	97,47	88,34
	¹ H	4,96	4,57	5,55
CF ₃	¹³ C	—	90,33 ; 86,6 a,b	82,44
	¹ H	—	3,91 ; 3,88 a ; 3,29 a,b	5,03
	¹⁹ Fc	—	3 ; 3,16 ^{a,b}	1,6

a : **1f'** ; b : dans CD₃SOCD₃ d₆ ; c : CF₃

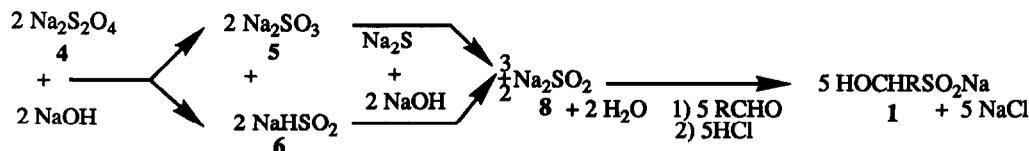
Tableau 2 : RMN ¹³C et ¹H

Déplacements chimiques en ppm par rapport au T.M.S.
dans D₂O + H₂O des C α et H-C α d' α hydroxyacides HOC α HR-X
X = COONa : **7** ; X = SO₂Na : **1** ; X = SO₃Na : **2**

Les spectres IR des dérivés (en dispersion dans le KBr) montrent en général une intense absorption à $\sim 3150 \text{ cm}^{-1}$ que l'on peut raisonnablement attribuer au groupe OH, le déplacement par rapport à l'absorption à $\sim 3400 \text{ cm}^{-1}$ d'un alcool pouvant résulter de l'acidité plus importante de l'a OH dans les sulfinates **1**, comme observé avec les sulfonates **2**¹⁴. Bien que la bande $\nu\text{C-S}$, faible, attendue¹⁵ à $600\text{-}700 \text{ cm}^{-1}$, ne puisse être attribuée avec certitude parmi les autres bandes présentes dans cette région, on observe à $\sim 1030\text{-}1080 \text{ cm}^{-1}$ une intense absorption qui d'après la littérature¹⁵ (attendue à $\sim 1100 \text{ cm}^{-1}$) peut être attribuée au vibreur S=O : la structure sulfinatée $\text{>C}_\alpha\text{-S(O)O}^-$ et non sulfénate $\text{>C}_\alpha\text{-O-S-O}^-$ doit être retenue. Elle est d'ailleurs corroborée par le fait que par oxydation de **1** ne sont pas formés les sulfates $\text{>C}_\alpha\text{-OSO}_3^-$ avec fixation double d'oxygène mais, avec fixation d'un seul oxygène, les sulfonates **2**, pour lesquels la structure a été bien établie¹⁶.

Les analyses élémentaires des produits confirment la très grande fragilité de certains de ceux-ci : en particulier si l'on ne prend pas des précautions drastiques pour éviter l'oxydation, on obtient des valeurs correspondant non pas aux sulfinates **1** mais aux sulfonates **2**. Il est intéressant de noter que l'oxydation complète se traduit simplement par la perte de la décoloration de l'indigo carmin caractéristique des sulfinates **1**, notée par Balzen^{5b}.

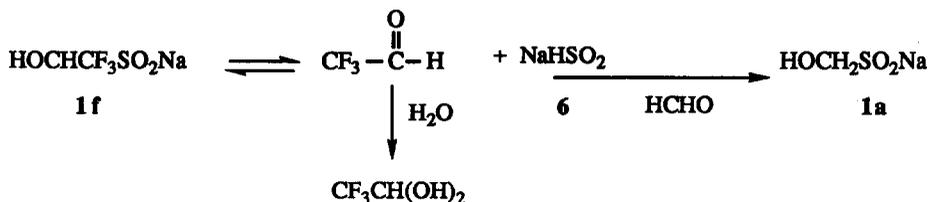
Méthode d'échange La séparation des sulfinates **1** sous forme de sel de sodium pouvant être pratiquement impossible lorsque ceux-ci sont, en fonction de R, de solubilité très proche de celle du sulfite **5** nous avons suivant J. Mueller¹⁷ cherché à convertir le bisulfite **5** en dérivé sodé **8** de l'hydrosulfite **6**, par addition de Na_2S , de façon à n'obtenir que le sulfinatée **1** recherché :



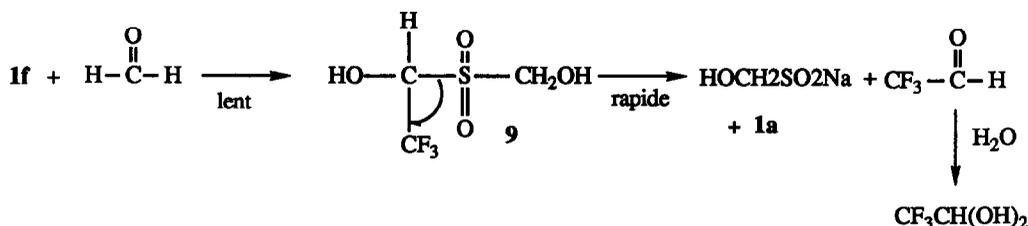
En fait on n'observe pas de différence avec la réaction b (Fig. 1) en absence de Na_2S : apparemment le Na_2SO_3 **5** est formé et ne réagit pas avec Na_2S .

Nous avons donc abordé la méthode (c) (Fig. 1) postulée (nous n'en avons pas trouvé mention dans la littérature) de façon à n'avoir à séparer facilement (par extraction) que l'aldéhyde de départ du nouvel hydroxysulfinate formé. En fait on observe bien l'échange mais celui-ci n'est en général pas total sauf dans le cas de la conversion de **1f** en **1a**.

Il est possible que ceci résulte de la dissociation de **1f** en fluoral et hydrosulfite **6** suivie de la recombinaison de ce dernier avec le formol :



Toutefois le spectre de ^{19}F à basse température ($-80\text{ }^\circ\text{C}$) de **1f** dans CD_3COCD_3 n'est pas différent de celui à $32\text{ }^\circ\text{C}$: on ne peut donc exclure qu'il y ait formation d'une di α hydroxysulfone instable, telle que **9** :



Quoiqu'il en soit il faut retenir que la liaison $\text{>C}_\alpha\text{-SO}_2^-$ des α hydroxysulfonates **1** est très labile, ce qui est important pour comprendre la réactivité de ces sulfonates **18**.

PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les opérations sont effectuées sous argon et avec des solvants dégazés par aspiration sous vide de la trompe à eau, avec agitation magnétique, jusque cessation (environ 10 mn) du bouillonnement. Le pH est maintenu alcalin par addition de soude. Les produits sont séchés sous vide (~ 15 mm de mercure) résiduel d'argon en présence de KOH et P_2O_5 . Les points de fusion sont déterminés en tubes capillaires et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN sont enregistrés à l'aide d'un appareil Bruker AC 80. Pour la RMN de ^{19}F le deutérium utilisé pour maintenir le champ fixe provient d'un capillaire externe de C_6D_6 et les déplacements chimiques sont exprimés par rapport à CF_3COOH 5%. Pour la RMN de ^{13}C les spectres sont obtenus en séquence J. Mod. Les spectres IR (pastille de KBr) sont enregistrés à l'aide d'un appareil Perkin Elmer 257. Les microanalyses sont effectuées soit au service interuniversitaire d'analyse de l'Université Paul Sabatier (C, H, N), soit au service central d'analyse du CNRS. (C, H, N, Na, S). Les α -hydroxyacides **7** utilisés proviennent du commerce (Fluka) et les α hydroxysulfonates **2** sont obtenus par addition de 10 mmol de bisulfite de sodium (Janssen) à une solution ou suspension de l'aldéhyde (11 mmol) dans 5 ml d'eau. Après agitation 30 mn, filtration éventuelle, concentration, les produits sont cristallisés après addition de quantités variables d'alcool à 95.

(*p*) $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OH})\text{SO}_2\text{Na}$ **1d**. Dans un pot de centrifugation de 100 ml, à 11,55 g (55 mmol) de dithionite 4 dihydrate (Aldrich) conservé sous argon on ajoute une solution de 2,4 g (60 mmol) de soude dans 50 ml d'eau, en agitant immédiatement (dissolution en ~ 2 mn). Après 15 mn on ajoute 6,1 g (50 mmol) de $\text{pHOC}_6\text{H}_4\text{CHO}$ (Janssen) et on laisse sous agitation magnétique la suspension qui s'éclaircit progressivement, pour donner finalement, après 40 mn, une solution limpide. Après 2 h à température ambiante on laisse la nuit à $0\text{ }^\circ\text{C}$. Le

produit **1d** cristallise après quelques heures. On centrifuge 10 mn à 6000 tours/mn. Le surnageant est éliminé et le culot est suspendu pendant 30 mn dans 10 ml d'eau. On centrifuge, décante et sèche (Rdt). A l'état solide le produit est extrêmement instable. Il est stable en solution.

IR : 3545 faible (ν OH phénolique), 3142 intense, 2900, 2600 faible (ν OH associé), 1048-1027 intense (ν S=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (D_2O) δ : 4,42 (s, 1H, CH) ; (6,99 qAB $^3\text{J} = 8,5$ Hz, 4H, C_6H_4) ppm.

RMN ^{13}C (^1H) ($\text{H}_2\text{O} + \text{D}_2\text{O}$) : 96,38 (C α) ; 118,24 et 131,4 (2 CH arom.) ; 129,79 et 158,82 (2 C quaternaires) ppm.

(*p*) $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OH})\text{SO}_2\text{Na}$ **1e**. On procède comme pour la préparation de **1d**. Le produit est nettement moins soluble dans l'eau. Bien que gardé à l'état solide sous argon le produit est totalement décomposé en moins d'un mois, avec libération de l'aldéhyde (^1H , IR). Le produit est stable à l'état de pâte humide.

IR : 3167 intense (ν OH) ; 1040-1010 (ν S=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (D_2O) δ : 4,62 (s, 1H, CH) ; 7,63 (qAB, $^3\text{J} = 8,4$ Hz, 4H, C_6H_4) ppm.

RMN ^{19}F (H_2O) δ : 13,60 (s) ppm.

RMN ^{13}C (^1H) ($\text{H}_2\text{O} + \text{D}_2\text{O}$) : 96,47 (C α) ; 126,8 (q, $^1\text{J} = 271,14$ Hz, CF_3) ; 127,6 (q, $^3\text{J} = 4$ Hz, C méta) ; 130,1 (s, C ortho) ; 133,4 (q, $^2\text{J} = 32,14$ Hz, C para) ; 142,41 (s, C ipso) ppm.

Analyse (oxydation) : $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{NaO}_4\text{S}$ M = 278,182

calculé : C 34,54 ; H 2,18 ; trouvé : C 34,8 ; H 2,2

*PhCH}(\text{OH})\text{SO}_2\text{Na} **1b** (cf. ref. 5b). On procède comme pour la préparation de **1d**. Le produit est peu soluble dans l'eau.*

IR : 3142 intense (ν OH) ; 1045-1030 intense (ν S=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (D_2O) δ : 4,75 (s, 1H, CH) ; 7,35 (s, 5H, C_6H_5) ppm.

RMN ^{13}C (^1H) ($\text{H}_2\text{O} + \text{D}_2\text{O}$) : 97,16 (C α) ; 129,6 ; 131,61 (CH arom.) ; 136,26 (C ipso) ppm.

Analyse (oxydation) : $\text{C}_7\text{H}_9\text{NaO}_4\text{S}$ M = 210,18

Calculé : C 40,00 ; H 3,36. Trouvé : 39,3 ; 3,1.

$\text{CF}_3\text{CH}(\text{OH})\text{SO}_2\text{Na}$ **1f**. On procède comme pour la préparation **1d**, le trifluoroacétaldéhyde éthylhémiacétal (Aldrich, 90%), 6,44 ml (50 mmol) étant ajouté goutte à goutte en 5 mn (léger échauffement). Après 2h on ajoute 35 cm^3 d'alcool à 95 : immédiatement le sulfite de sodium **5** précipite. Après avoir laissé la nuit à 0 °C, on essore, concentre au maximum le filtrat, sèche (Rdt) et recristallise dans quelques cm^3 d'eau. Le produit gardé sous argon ne montre aucune décomposition après 1 mois.

IR : 3143 intense (ν OH) ; 1041 intense (ν S=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (D_2O) δ : 3,93 (q, $^3\text{J} = 8,2$ Hz) ppm.

RMN ^{19}F (H_2O) δ : 3,0 (d, $^3\text{J} = 8,2$ Hz) ppm .

RMN ^{13}C (^1H) δ : 90,33 (q, $^2\text{J} = 27$ Hz, C α) ; 126,04 (q, $^1\text{J} = 281,1$ Hz, CF_3) ppm .

Analyse : $\text{C}_2\text{H}_2\text{F}_3\text{NaO}_3\text{S}$ M = 186,09

calculé : C 12,91 ; H 1,08 ; Na 12,35 ; S 17,23 ; trouvé : C 12,6 ; H 1,1 ; H 2,2 ; Na 11,8 ; S 17,7.

$CF_3CH(OH)SO_2H_2 + N(C_6H_{11})_2$ **1f** 1,86 g (10 mmol) de **1f** sont dissous dans une solution de 5,44 g (30 mmol) de dicyclohexylamine et 2,10 g (10 mmol) d'acide citrique dans 15 cm³ d'eau. On rajoute 15 cm³ d'alcool à 95 et laisse à 0 °C la solution. Après 2 jours on observe le début de la cristallisation. Après 10 jours on récupère les cristaux translucides, les rince plusieurs fois avec quelques ml d'alcool à 50% et les sèche en présence de P₂O₅. Le produit, gardé sous argon, a toujours le même point de fusion après 2 mois.

IR : 3154 moyen (νOH) ; 2926, 2853 intense (νCH) ; 2700-2300 intense (νNH⁺) ; 1080-1030 intense (νS=O) cm⁻¹.

RMN ¹H (CD₃SOCD₃) δ : 1,27-1,94 (mf, 20 H, 2x5 CH₂) ; 2,95 (mf, 2H, 2 CH cycle) ; 3,29 (q, ³J = 8,32 Hz, CH) ; 5,66 (s, 1H, OH) ; 8,2 (s large, 2H, NH⁺₂) ppm.

RMN ¹H (D₂O) δ : 1,3-2,04 ; 3,88 ppm .

RMN ¹³C {¹H} δ : 24,53, 25,83 et 33,72 (3 CH₂ cycle) ; 52,18 (CH cycle) ; 86,6 (q, ²J = 28,8 Hz, Cα) ; 124,39 (q, ¹J = 281,8 Hz, CF₃) ppm.

Analyse : C₁₄H₂₆F₃NO₃S M = 345, 425

calculé : C 48,68 ; H 7,58 ; N 4,05 ; trouvé C 47,9 ; H 7,4 ; N 3,9 .

$CH_3CH(OH)SO_2Na$ **1c**. On procède comme pour la préparation de **1f**, avec 2,2 g (50 mmol) d'acétaldéhyde fraîchement distillée. Le produit est très soluble dans l'eau. Bien que gardé sous argon, il montre (RMN ¹H) après 2 mois = 30% d'oxydation.

IR : 3141 intense (νOH) ; 2900 moyen, (νCH) ; 1094 intense (νS=O) cm⁻¹.

RMN ¹H (D₂O) δ : 1,28 (d, ³J = 6,5 Hz, 3H, CH₃) ; 3,71 (q, ³J = 6,5 Hz, 1H, CH) ppm.

RMN ¹³C {¹H} δ : 16,13, (CH₃) ; 89,95 (Cα) ppm .

Analyse (oxydation) : C₂H₅NaO₄S M = 148,14

calculé : C 16,21 ; H 3,40 ; Na 15,52 ; S 21,64 ; trouvé C 16,4 ; H 3,8 ; Na 15,7 ; S 21,40.

Expériences d'échange. Dans un tube de RMN de 5 mm de diamètre on pèse 0,2 mmol d'aldéhyde et 0,2 mmol d'hydroxysulfinate **1** que l'on dissout par addition de 0,5 ml de D₂O. On suit la réaction, terminée en moins d'une heure, en RMN du ¹H et éventuellement ¹⁹F :

1f + solution de formol : conversion totale en **1a** et CF₃CH(OH)₂ (RMN ¹⁹F δ : -9,1 (³J = 4,1 Hz) ppm.

RMN ¹H δ : 5,3 (q, ³J = 4,1 Hz) ppm).

1f + solution d'acétaldéhyde : conversion en **1b** et CF₃CH(OH)₂ à 75% avant et 60% après concentration.

1f + benzaldéhyde : **1c** précipite après 10 mn : il est isolé et identifié (RMN ¹H). La RMN du filtrat montre qu'il reste toujours du sulfinate **1f**.

1a + benzaldéhyde : pas de conversion.

REFERENCES ET NOTES

- 1 Garrigues B.; Mulliez M., *Synthesis* **1988**, 810.
- 2 Garrigues B.; Mulliez M., *Phosphorus Sulfur and Silicon* **1991**, *57*, 203.
- 3 Garrigues B. ; Lopez L. ; Mulliez M., *Phosphorus Sulfur and Silicon* **1991**, *57*, 195.
- 4 En particulier : Prolabo, Fluka.
- 5 (a) Balzen M., brevet allemand n° 180529 du 29-10-1904, pour B.A.S.F.
(b) Balzen M., *Ber. Dtsh. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 4634.
- 6 Fromm E. ; Erfurt F., *Ber. Dtsh. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 3812.
- 7 Schumann C. ; Münch E. ; Schlichting O. ; Christ B., brevet americain n° 1, 714, 637 du 28-5-1929, pour Graselli Dyestyff Corporation.
- 8 Wood H., *Chem. Age* **1938**, *38*, 85.
- 9 Reinking K. ; Dehnel E. ; Labhardt H., *Ber. Dtsh Chem. Ges.* **1905**, *38*, 1069.
La réduction est atypique pour un acide sulfonique : ce fut un argument pour attribuer aux combinaisons bisulfoniques 2 la structure d'ester sulfureux (voir ref. 16).
- 10 Raschig F., *Ber. Dtsh. Chem. Ges.* **1926**, *59*, 859.
- 11 Balzen M., *Ber. Dtsh. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 1057.
- 12 voir notamment dans le domaine des dérivés fluorocarbonés :
(a) Su D. ; Cen. W. ; Kirchmeier R.L. ; Shreeve J.M., *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 1795.
(b) Su D., Guo CY. ; Willett R.D. ; Scott B. ; Kirchmeier R.L. ; Shreeve J.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3152.
- 13 *The chemistry of sulphinic acids, esters and their derivatives* dans *The Chemistry of Functional Groups*, Patai S. Ed., John Wiley and Sons Inc., Interscience, New York 1990.
- 14 Green L.R. ; Hine J., *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3896.
- 15 Bellamy L.J., *The infra-red spectra of complex molecules*, Wiley and Sons Inc., New-York 1980.
- 16 voir notamment :
(a) Caughlan C.N. ; Tartar H.V., *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1265.
(b) Gilbert E.E., *Sulfonation and Related Reactions*, Wiley and Sons Inc., Interscience, New York 1965.
- 17 Mueller J., *Melliand Textilber.* **1949**, *30*, 588.
- 18 Naudy C., *Rapport de stage D.E.A. des biomolécules*, Université Paul Sabatier, Toulouse, 1992.