

CLIVAGE RÉDUCTEUR DES SULFONAMIDES ET DES SULFONATES PAR LES MÉTAUX ALCALINS DISSOUS DANS LE HMPT

THÉRÈSE CUVIGNY et MARC LARCHEVÊQUE

Laboratoire de Synthèse Organique, Equipe de Recherche associée au CNRS, Université de Paris VI, Tour 44–45, 4 Place Jussieu, 75230 Paris Cedex 05 (France)

(Reçu le 23 mai 1973)

Summary

Alkali metal solutions in hexamethylphosphotriamide effect the cleavage of various sulfonamides and sulfonates under mild conditions.

Sulfonamides give amines in good yields: the presence of a protic cosolvent is not necessary. Sulfonates of all types (e.g. tosylate, benzylate, mesylate) give the alcohol always contaminated with a little of the corresponding hydrocarbon.

Résumé

Les solutions de métaux alcalins dans le HMPT permettent d'obtenir dans des conditions douces le clivage de nombreux sulfonamides et sulfonates.

Les sulfonamides conduisent aux amines avec d'excellents rendements et la présence d'un cosolvant protique n'est pas indispensable. Les sulfonates fournissent principalement les alcools correspondants mais ils sont toujours accompagnés d'une faible quantité de carbure quelle que soit la nature du sulfonate (tosylate, benzylate ou mésylate).

Le blocage des fonctions amine ou alcool sous forme de sulfonamide ou de sulfonate est fréquemment utilisé en synthèse organique; l'intérêt présenté par cette méthode est néanmoins subordonné à l'efficacité des réactions de coupure qui permettent de récupérer le composé initial.

Il existe actuellement de nombreux procédés pour effectuer ces coupures mais ils ne sont pas toujours satisfaisants. Les sulfonamides sont fréquemment utilisés dans la chimie des peptides et on constate que seuls des réactifs très puissants peuvent les attaquer en milieu neutre ou basique. Ils sont stables vis à vis de la plupart des hydrures [la seule exception étant l'hydrure de sodium bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium] [1], et la méthode de régénération la plus

courante fait appel aux métaux dissous. On a utilisé successivement les métaux alcalins dans l'ammoniac liquide [2] et le naphthalènesodium dans le diméthoxy-éthane [3].

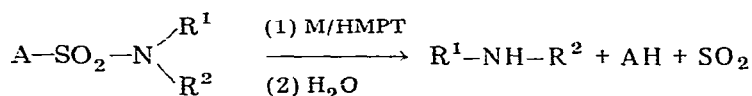
Le HMPT, solvant d'un emploi très aisé présentait un intérêt d'autant plus grand que le pouvoir réducteur des métaux alcalins est particulièrement élevé dans ce milieu [4].

Résultats et discussion

I. Sulfonamides

Les auteurs qui ont étudié la coupure des sulfonamides se sont en général limités au cas des *para*-toluènesulfonamides et surtout des méthanesulfonamides qui présentent souvent des réactivités très différentes.

Lorsqu'on fait réagir les sulfonamides sur des solutions de métaux alcalins dans le HMPT, on obtient en général la coupure avec d'excellents rendements; ils sont nettement supérieurs à ceux que l'on observe dans l'ammoniac liquide et on régénère facilement les amines de départ lorsqu'elles sont secondaires:



(avec A = CH₃-C₆H₅, C₆H₅ et CH₃)

Nous avons souvent opéré en présence d'un cosolvant protique (tert-butanol), mais celui-ci n'est pas indispensable; sa présence améliore cependant les rendements (expériences 4 et 5 du Tableau 1). Par contre, la nature du métal ne semble pas jouer un rôle important et les résultats obtenus avec le potassium, le sodium et le lithium sont comparables [il faut avec ce dernier commencer la réaction à basse température (-30°)].

La nature du sulfonamide a une influence assez nette sur le cours de la réaction: les *para*-toluènesulfonamides et les benzènesulfonamides conduisent sensiblement aux mêmes résultats: on récupère toujours une faible quantité du produit de départ même en présence d'un excès de métal (nous avons utilisé jusqu'à 6 équivalents de métal pour 1 équivalent de sulfonamide); au contraire, le clivage des méthanesulfonamides est presque quantitatif. Le résultat est d'autant plus remarquable que le naphthalènesodium, qui donne de très bons résultats avec les *para*-toluènesulfonamides ne réagit absolument pas avec les méthanesulfonamides [3].

Après disparition du métal, le milieu est hydrolysé. Nous avons cependant montré en distillant directement le mélange réactionnel que le HMPT ne jouait pas uniquement le rôle de solvant; les rendements sont comparables dans les deux cas (expérience 9 du Tableau 1). On pouvait espérer à la suite de cette expérience réussir la synthèse de l'azétidine à partir de son *para*-toluènesulfonamide (produit facilement accessible), la réaction sans cosolvant protique et sans hydrolyse éliminant les problèmes liés à la grande solubilité de ce composé. En fait, nous n'avons obtenu dans le meilleur des cas que 20% de ce produit par suite, semble-t-il, de l'ouverture prématurée du cycle.

TABLEAU 1

Expérience	Sulfonamide	Métal	Temp. (°C)	Amine	Rdt. (%) (en produit isolé)
1	TosNBu ₂	Li	-30	Bu ₂ NH	83
2	TosNBu ₂	Na	10	Bu ₂ NH	78
3	TosNBu ₂	K	0	Bu ₂ NH	71
				<i>a</i>	20
4	CH ₃ SO ₂ NBu ₂	Li	-30	Bu ₂ NH	90
5	CH ₃ SO ₂ NBu ₂	Li ^b	-30	Bu ₂ NH	69
6	CH ₃ SO ₂ NBu ₂	Na	0	Bu ₂ NH	96
7	CH ₃ SO ₂ NBu ₂	K	0	Bu ₂ NH	96
8	CH ₃ SO ₂ N(C ₂ H ₅)C ₆ H ₁₃	Li	-30	C ₆ H ₁₃ NHC ₂ H ₅	75
9	C ₆ H ₅ SO ₂ N C ₅ H ₁₀	Li ^c	-30	C ₅ H ₁₀ NH	77
10	TosN(CH ₃)C ₆ H ₅	Na	0	C ₆ H ₅ NHCH ₃	80
11	CH ₃ SO ₂ N(CH ₃)C ₆ H ₅	Na	0	C ₆ H ₅ NHCH ₃	92
12	CH ₃ SO ₂ N(C ₂ H ₅)C ₆ H ₅	Li	-20	C ₆ H ₅ NHC ₂ H ₅	69
13	CH ₃ SO ₂ NHC ₆ H ₁₃	K	0	<i>a</i>	100
14	CH ₃ SO ₂ NHC ₆ H ₅	K	0	C ₆ H ₅ NH ₂	26
				<i>a</i>	70
15	TosNHC ₆ H ₁₁	Li ^d	-30	C ₆ H ₁₁ NH ₂	20
				<i>a</i>	50
16	C ₆ H ₅ SO ₂ N(C ₆ H ₅)- CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	K	0	C ₆ H ₅ NHCH ₂ CH- (OC ₂ H ₅) ₂	82

^a Composé de départ. ^b Réaction effectuée en l'absence de cosolvant protique. ^c Réaction effectuée sans cosolvant protique et sans hydrolyse. ^d Réaction effectuée en présence de NH₄Cl.

Avant d'étudier l'évolution de la molécule soufrée obtenue après clivage des sulfonamides, il faut noter qu'on retrouve au cours de ces réactions un certain nombre de caractéristiques communes à toutes les réductions effectuées dans le HMPT: ainsi, la grande basicité du milieu réactionnel ne permet pas d'obtenir le clivage des sulfonamides dérivant d'amines primaires. Il y a formation de l'anion A-SO₂-N⁻-R, et l'addition d'un cosolvant protique ne déplace pas l'équilibre, contrairement à ce que nous avons observé lors des réductions des nitriles [5]. Seule l'utilisation de NH₄Cl conduit partiellement à la coupure.

Par contre, lorsqu'on opère sur un sulfonamide dérivant d'une amine secondaire, celle-ci se fait parfaitement: la légère amélioration de rendement due à la présence du cosolvant protique pourrait s'expliquer par la neutralisation de l'amidure qui se forme toujours au cours de ces réductions.

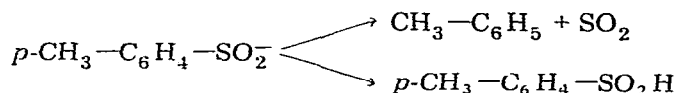
Les résultats observés sont donc supérieurs à ceux obtenus par les autres méthodes de coupure, (sodium dans l'ammoniac liquide, hydrures complexes) puisqu'ils sont, dans certains cas, quasi quantitatifs.

Par ailleurs, la coupure s'effectue aussi bien à partir des méthanesulfonamides qu'à partir des toluènesulfonamides ce qui n'est pas le cas lorsqu'on utilise le naphthalènesodium [3].

Enfin, on constate qu'il est possible d'effectuer ces réactions sans hydrolyse; ce résultat confirme le fait que le HMPT est susceptible de fournir des

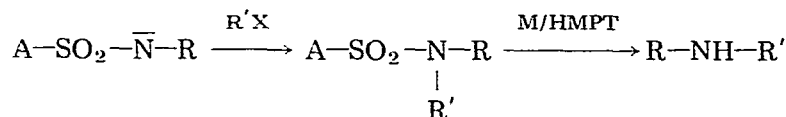
radicaux $H\cdot[5,6]$ et même, dans certains cas des protons $[5b]$ au milieu réactionnel.

Le traitement de la phase organique isolée après hydrolyse montre l'absence de thiols (sauf à l'état de traces lors des réductions par le lithium). L'extraction de la phase aqueuse au chloroforme fournit exclusivement du HMPT et le soufre se retrouve quantitativement sous forme de sulfite et de thiosulfate, dans des proportions qui varient légèrement suivant les expériences (environ $\frac{2}{3}$ de sulfite pour $\frac{1}{3}$ de thiosulfate). Nous n'avons pas isolé d'acides sulfiniques et on ne trouve l'ion sulfure qu'à l'état de traces. Une fois la rupture de la liaison soufre—azote effectuée l'anion (I) peut évoluer de deux manières:



Il semble que dans notre cas ce soit la première réaction qui se produise. On isole, en effet, du toluène et non l'acide sulfinique et on sait que la réduction ultérieure de cet acide conduit principalement au thiocrésol et non pas au toluène $[2c]$. La réduction partielle du SO_2 permet alors d'expliquer la formation de sulfite et de thiosulfate: après fixation d'un électron, il y a duplication de $\text{SO}_2\cdot^-$ en dithionate $\text{S}_2\text{O}_4^{2-}$; celui-ci, instable en milieu aqueux, se dismute en thiosulfate $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ et en sulfite SO_3^{2-} . Le SO_2 non réduit réagit directement à l'hydrolyse pour donner également du sulfite, ce qui explique la proportion sulfite/thiosulfate observée.

La grande facilité de coupure des sulfonamides en milieu HMPT permet de les utiliser lors de synthèse d'amines secondaires. L'arrachement de l'hydrogène porté par l'azote est aisé et on peut envisager de condenser sur le carbanion obtenu divers composés halogénés. Le HMPT favorise d'ailleurs, ce type de réaction, et il est ainsi possible de faire réagir des dérivés bromés peu réactifs

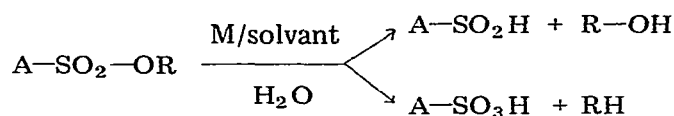


comme le bromacétal. Nous avons ainsi préparé quelques anilines substituées avec de bons rendements (Tableau 1: expériences 11, 12 et 16). Cette réaction est susceptible d'être étendue à de nombreuses autres amines.

II. Sulfonates

Les sulfonates qui sont fréquemment utilisés pour bloquer les alcools sont également difficiles à cliver. La réduction par l'amalgame de sodium dans l'éthanol $[7]$, l'hydrogénolyse par le nickel $[8]$ et la réduction dans l'ammoniac liquide $[9]$ conduisent à des résultats médiocres et il n'y a guère que la réduction par le naphthalènesodium dans le THF qui soit satisfaisante $[10]$.

Suivant la nature du sulfonate (mésylate ou tosylate), la rupture peut se produire suivant deux schémas et conduire à une plus ou moins grande proportion de carbure. Dans le HMPT, on obtient des rendements en coupure élevés (Tableau 2) mais contrairement à ce que l'on observe pour les sulfonamides, les réductions ne conduisent pas à un produit unique: on isole l'alcool toujours



accompagné d'une faible quantité de carbure. Il semble que celle-ci dépende relativement peu de la nature du sulfonate et nous n'avons pas réussi en modifiant les conditions expérimentales à orienter sélectivement la réaction vers la formation d'alcool ou de carbure. L'emploi de grandes quantités de métal ne modifie pas sensiblement les résultats. La réduction ne peut plus être effectuée comme précédemment en présence d'un cosolvant protique du type alcool. En effet, l'utilisation d'un tel solvant surtout lorsqu'il est relativement acide (butanol-1 par exemple) modifie le cours de la réaction. Il y a formation in situ d'alcoolate qui conduit par substitution nucléophile à un éther. Cette réaction bien connue [11] est nettement favorisée par le HMPT et se produit même avec des alcoolates aussi basiques que le tert-butylate de potassium (on isole dans ce cas 40% d'éther). Elle n'est cependant pas totale et vient se superposer aux réactions de coupure.

Par contre, si l'on opère en présence d'un donneur de proton tel que le chlorure d'ammonium, cette réaction n'est plus possible et les rendements en coupure deviennent presque quantitatifs. Le clivage est nettement plus rapide, mais les proportions d'alcool et de carbure isolés restent inchangées.

Il faut enfin noter que l'on ne retrouve pas entre les mésylates et les

TABLEAU 2

Expérience	Sulfonate	Métal	Temp. (°C)	Produits obtenus	Rdt. (%) (en produits isolés)
1	TosOC ₈ H ₁₇	K	0	Octanol	62
2	TosOC ₈ H ₁₇	Li	-30	Octane	15
3	TosOC ₁₂ H ₂₅	K	0	Octanol	44
4	TosOC ₁₂ H ₂₅	Li	-30	Octane	20
5	TosOMenthyle	Li	-30	Dodécanol	65
6	MeSO ₂ OC ₈ H ₁₇	K	0	Dodécane	10
7	MeSO ₂ OC ₁₂ H ₂₅	Li	-30	Dodécanol	56
8	C ₆ H ₅ SO ₂ OC ₈ H ₁₇	Li	-30	Dodécane	30
9	TosOC ₁₂ H ₂₅	K(n-BuOH)	0	Menthol	50
10	TosOC ₈ H ₁₇	K(t-BuOH)	0	Menthane	20
11	TosOC ₈ H ₁₇	Li(NH ₄ Cl)	-30	Octanol	70
12	MeSO ₂ OC ₁₂ H ₂₅	Li(NH ₄ Cl)	-30	Octane	15
13	TosOMenthyle	Li(NH ₄ Cl)	-30	Dodécanol	65
				Dodécane	18
				Octanol	50
				Octane	10
				Composé de départ	30
				n-BuOC ₁₂ H ₂₅	67
				Dodécanol	10
				Dodécane	8
				t-BuOC ₈ H ₁₇	43
				Octanol	33
				Octane	10
				Octanol	76
				Octane	12
				Dodécanol	68
				Dodécane	22
				Menthol	75
				Menthane	14

tosylates la différence de réactivité observée entre les méthanesulfonamides et les toluènesulfonamides.

Ainsi, les solutions de métaux alcalins dans le HMPT permettent d'obtenir le clivage de nombreux sulfonamides et sulfonates avec des rendements nettement supérieurs à ceux que l'on obtient dans l'ammoniac liquide.

Partie expérimentale

I. Sulfonamides

Les sulfonamides ont été préparés par action des chlorures d'acides sur les amines [12].

Le mode opératoire de la réduction est toujours le même. Additionner 0.05 mol de sulfonamide et 0.2 mol de tert-butanol diluées dans 20 ml de THF à la solution bleue métal-HMPT (0.2 mol de métal dans 40 ml de HMPT) en contrôlant la température (0° pour le sodium et le potassium, -30° pour le lithium). Au bout d'une heure, laisser revenir à température ordinaire. Hydrolyser lorsque le métal a disparu. Extraire à l'éther ou au benzène. Distiller.

On peut également distiller directement sans hydrolyse lorsque les amines attendues sont légères.

On a isolé successivement les amines suivantes: $(C_4H_9)_2NH$ (Eb. 60°/15 mmHg); $C_5H_{10}NH$ (Eb. 106°/760 mmHg); $C_6H_5NHCH_3$ (Eb. 90°/16 mmHg); $C_6H_5NHC_2H_5$ (Eb. 55°/15 mmHg). les spectres IR et RMN confirment les structures. La pureté est vérifiée par CPV (colonne de 3 m UCON chargée à 10%, traitée à la potasse). Dans le cas de l'azétidine, on opère dans du HMPT pur (sans THF, ni tert-butanol) et le milieu réactionnel est distillé directement après disparition du métal. On isole 0.6 g (18%) de produit bouillant à 65°/760 mmHg.

Alcoylation et coupure de sulfonamides dérivés de l'aniline. Additionner doucement 0.05 mol de tosylate à une suspension de 0.05 mol de NaH dans 40 ml de THF. Chauffer vers 50° une demi heure à la fin de l'addition. Additionner ensuite 70 ml de HMPT, puis 0.05 mol de dérivé halogéné [CH_3I , C_2H_5Br ou $CH_2BrCH(OC_2H_5)_2$]. Chauffer ensuite 3 h à 60° (15 h à 100° pour le bromacétal). Hydrolyser, extraire, chasser les solvants. Traiter le produit brut comme indiqué ci-dessus.

On isole les anilines substituées $C_6H_5NHCH_3$ et $C_6H_5NHC_2H_5$ ainsi que $C_6H_5NHCH_2CH(OC_2H_5)_2$ [Eb. 145 - 150°/11 mmHg; n_D^{21} : 1.4983 (littérature [13]: Eb. 92 - 94°/0.2 mmHg)]. RMN(CCl_4): δ [$CH(OR)_2$] triplet à 4.57 ppm; δ ($N-CH_2$) doublet à 3.13 ppm, $J(CH-CH_2)$ 10.3 Hz.

Identification des dérivés soufrés. Nous avons utilisé pour doser le sulfite et le thiosulfate en présence de sulfure la méthode décrite par Charlot [14]. Après avoir agité la solution en présence de carbonate de zinc, on dose par l'iode le mélange thiosulfate et sulfite, puis on complexe le sulfite par le formaldéhyde et on dose le thiosulfate seul.

II. Sulfonates

On opère comme dans le cas des sulfonamides, mais sans cosolvant protique. Après hydrolyse acide et extraction, le mélange est analysé par CPV (colonne de SE 30 de 3 m chargée à 10%). Si l'on utilise le chlorure d'am-

monium comme donneur de proton, on le mélange au HMPT avant d'additionner le métal. Cette addition est très exothermique et il faut la contrôler à l'aide d'un bain réfrigéré à -70° . On utilise 0.4 mol de NH_4Cl et 0.4 mol de métal pour 0.1 mol de sulfonate.

Lors des réactions effectuées en présence d'alcool, nous avons isolé deux éthers: (i) $\text{C}_4\text{H}_9-\text{O}-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ [Eb. $100-105^{\circ}/1$ mmHg, n_D^{21} 1.4332 (littérature [15]: Eb. $150-153^{\circ}/13$ mmHg, n_D^{25} 1.4305)]. RMN(CCl_4): $\delta(\text{CH}_2-\text{O})$ triplet à 3.13 ppm. (ii) $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}_8\text{H}_{17}$ [Eb. $95-98^{\circ}/17$ mmHg, n_D^{20} 1.4200 (littérature [16]: Eb. $83-85^{\circ}/9$ mmHg, n_D^{21} 1.4190)]. RMN(CCl_4): $\delta(\text{CH}_2-\text{O})$ triplet à 3.23 ppm; $\delta[(\text{CH}_3)_3\text{C}]$ singulet à 1.12 ppm.

Quant aux hydrocarbures et aux alcools, ils ont été isolés par distillation et identifiés par RMN, IR et CPV.

Bibliographie

- 1 E.H. Gold et E. Babad, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 2208.
- 2 (a) V. du Vigneaud et O.K. Behrens, *J. Biol. Chem.* 117 (1937) 27; (b) A.J. Birch et H. Smith, *Quart. Rev.* 12 (1958) 17; (c) J. Kovacs et U.R. Gatak, *J. Org. Chem.* 31 (1966) 119.
- 3 S.Ji, B. Gortler, A. Waring, A. Battisti, S. Bank, W.D. Closson et P. Wriede, *J. Amer. Chem. Soc.* 89 (1967) 5311.
- 4 H. Normant, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 6 (1967) 1046.
- 5 (a) T. Cuvigny et M. Larchevêque, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1973) 1445; (b) T. Cuvigny, M. Larchevêque et H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1973) 1174.
- 6 P. Angibeaud, M. Larchevêque, H. Normant et B. Tchoubar, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1968) 595.
- 7 K. Freudenberg et F. Brauns, *Chem. Ber.* 55 (1922) 3233.
- 8 G.W. Kenner et M.A. Murray, *J. Chem. Soc.*, (1949) 5178.
- 9 D.B. Denney et B. Goldstein, *J. Org. Chem.* 21 (1956) 479.
- 10 W.D. Closson, P. Wriede et S. Bank, *J. Amer. Chem. Soc.* 88 (1966) 1581.
- 11 P. Veeravagu, R.T. Arnold et G.W. Eigenmann, *J. Amer. Chem. Soc.* 86 (1964) 3072.
- 12 (a) C.S. Marvel, M.D. Helfrick et J.P. Belsley, *J. Amer. Chem. Soc.* 51 (1929) 1273; (b) J.H. Robson et J. Reinhart, *J. Amer. Chem. Soc.* 77 (1955) 2453.
- 13 A. Wohl et M. Lange, *Chem. Ber.* 40 (1907) 4728.
- 14 G. Charlot, *Les méthodes de la chimie analytique*, Masson, Paris, 3e éd., 1966, p. 293.
- 15 E.M. Van Duzee et H. Adkins, *J. Amer. Chem. Soc.* 57 (1935) 149.
- 16 S.O. Lawesson et N.C. Yang, *J. Amer. Chem. Soc.* 81 (1959) 4230.