

Mise au point

Réductions chimiques par le dithionite de sodium

O. LOUIS-ANDRÉ
G. GELBARD

Le dithionite de sodium, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, est un agent de réduction peu coûteux, largement utilisé dans l'industrie du papier et des textiles. Dans cette mise au point on a examiné d'abord les propriétés inorganiques : les aspects structuraux, le comportement en solution aqueuse et les propriétés redox. Le dithionite de sodium est utilisé en chimie organique dans la réduction de nombreuses fonctions azotées : nitro, nitroso, N-oxide, azo, azido, imine, oxime, pyridinium.

La réduction des aldéhydes et des cétones en alcools correspondants est également possible mais la réaction la plus intéressante est la réduction sélective d'étones en position 1-4.

Summary. — Sodium dithionite, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, is a low cost reducing agent widely used in the paper and textile industry. In this review the inorganic properties are examined first : structural aspects, behaviour of aqueous solutions and redox properties. The use of sodium dithionite in organic chemistry concerns the reduction of several nitrogen functions : nitro, nitroso, N-oxide, azo, azido, imine, oxime, pyridinium. The reduction of aldehydes and ketones into the corresponding alcohols is also possible but the most interesting reaction is the exclusive 1-4 reduction of enones.

I. Introduction

Le dithionite de sodium est connu depuis longtemps comme agent réducteur. En 1869, Schutzenberger (1) décrit les propriétés réductrices d'une solution de zinc et de bisulfite de sodium. Il réussit à isoler un composé cristallisé auquel il attribua la formule $\text{NaHSO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ et qu'il appela l'hydrosulfite de sodium. Plus tard, l'analyse élémentaire du produit pur a conduit à la formule $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$.

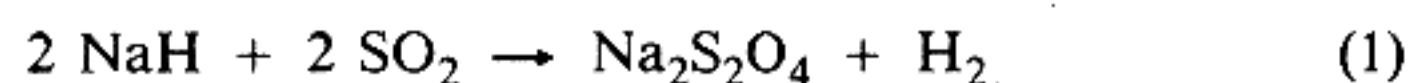
Sa principale utilisation industrielle est la réduction de certains colorants pour le textile et le blanchiment du papier. En biochimie, il permet d'obtenir les formes réduites d'enzymes, de coenzymes et de protéines. En chimie organique, c'est un réactif intéressant du fait de son potentiel redox voisin de celui du borohydrure. Son emploi a cependant été limité en raison de son insolubilité dans les solvants organiques.

Dans cette revue, ses propriétés minérales et physico-chimiques ainsi que ses applications en chimie organique seront successivement examinées.

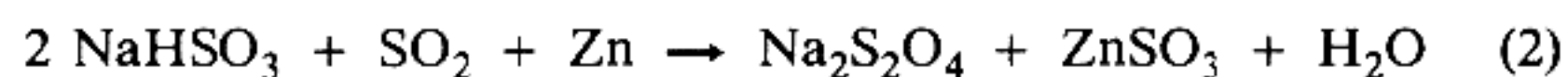
II. Propriétés minérales du dithionite de sodium (2)

1) PRÉPARATION ET PURIFICATION

Depuis les travaux de Schutzenberger en 1869 (1), plusieurs méthodes de préparation ont été mises au point. L'une des plus simples, proposée par Moissan (3), résulte de la réaction entre l'hydrure de sodium et l'anhydride sulfureux :



Mais généralement, le dithionite de sodium est obtenu par réaction de la poudre de zinc avec une solution concentrée de bisulfite de sodium en présence d'anhydride sulfureux (4) :



De nombreuses variantes de ce procédé existent. Il est possible de remplacer efficacement le zinc par d'autres métaux tels que le fer ou le manganèse, ou, d'utiliser du sodium amalgamé (2a). Une autre préparation industrielle consiste à réduire le bisulfite par le borohydrure de sodium en solution basique (5). Il est également possible de préparer le sel de sodium à partir du dithionite de zinc par traitement à la soude, au carbonate de sodium (6), ou au phosphate de sodium (7). D'autres méthodes existent, comme l'électrolyse d'une solution de bisulfite qui conduit à de bons rendements.

Par évaporation des solutions aqueuses en milieu basique, on isole le dithionite de sodium anhydre, forme sous laquelle il est le plus stable. La stabilité peut être améliorée par adjonction :

- de vanilline ou de benzoïne (8) ;
- d'acides succinique, glutarique ou adipique (9) ;
- d'alcools aliphatiques saturés ou insaturés (10) ;
- d'alumino-silicate (11).

Un produit de pureté supérieure à 90 % est obtenu par recristallisation dans le méthanol (12).

2) STRUCTURE

Par spectroscopie Raman, Simon et Kuchler (13b) ont montré l'équivalence entre les deux atomes de soufre et ont avancé l'hypothèse de la coplanéarité des deux groupes sulfinates donc d'une structure plane de type D_{2h} . L'étude aux rayons X réalisée par Dunitz (13c) établit une symétrie C_{2v} avec une liaison S—S de 0,239 nm. La liaison S—S est beaucoup plus longue que celles rencontrées couramment, afin de minimiser les répulsions existant dans la configuration éclipse C_{2v} (figure 1). Une étude en spectrométrie Raman plus récente (13) a révélé des différences dans la localisation, l'intensité et le nombre des bandes des spectres du dithionite de sodium à l'état solide et en solution aqueuse. Ce phénomène est expliqué par un changement de conformation entre ces deux états. En solution, l'ion aurait une structure non plane avec une symétrie C_{2h} (liaison S—S = 0,22 à 0,226 nm) ; à l'état solide ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$), il présente une symétrie C_{2v} (liaison S—S = 0,239 nm), ce qui est en accord avec les conclusions de Dunitz (figure 1).

Les caractéristiques spectrales (IR et Raman) du dithionite de sodium et d'autres composés soufrés décrites par Peter (13a) et par Sato (14) sont rassemblées dans le tableau 1.

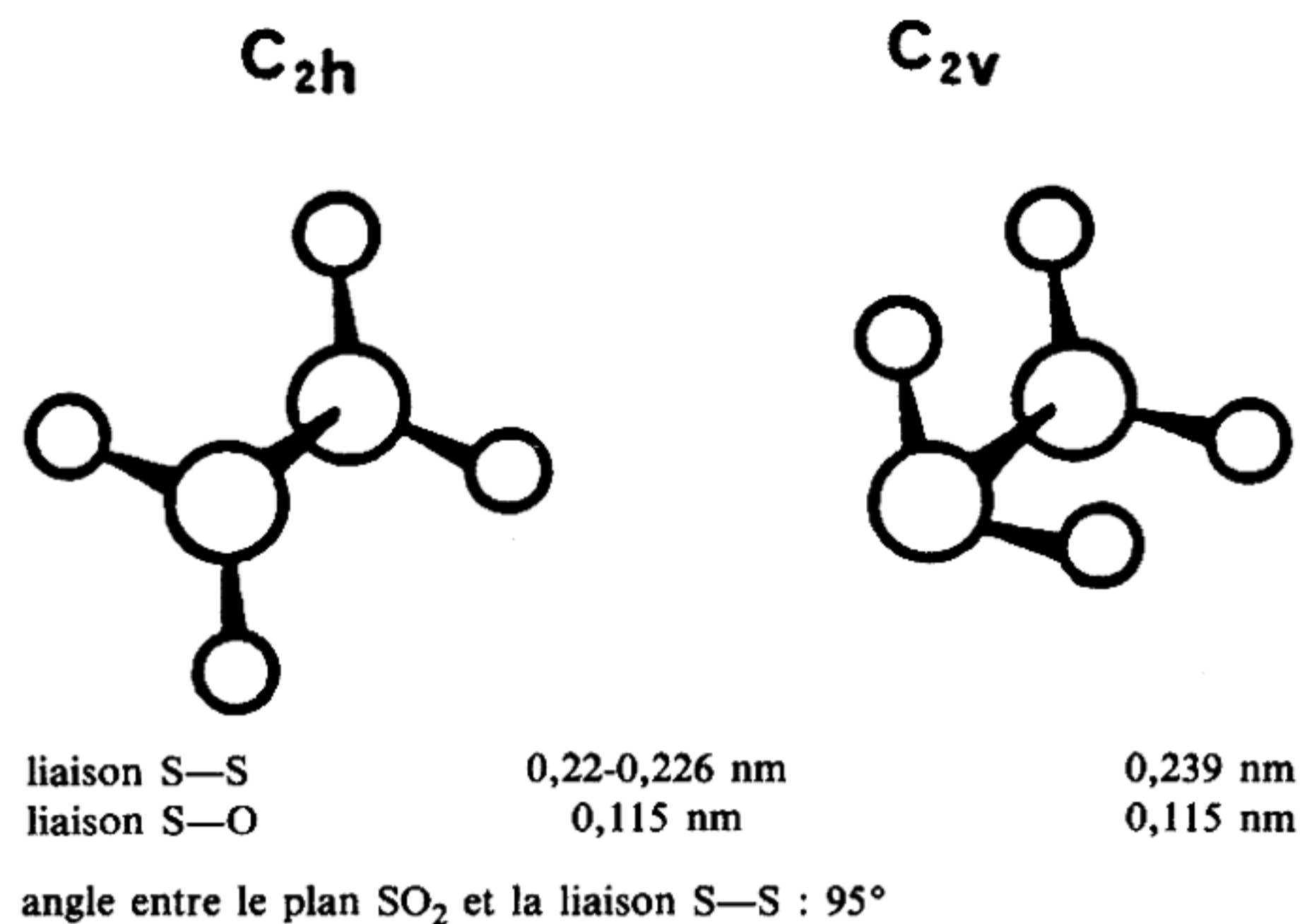


Figure 1. Structures possibles de l'ion dithionite.

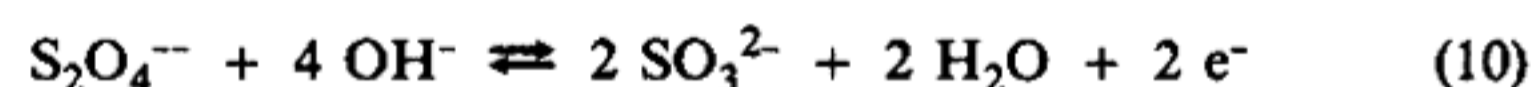
plus, le bilan en soufre entre le thiosulfate et le bisulfite formés d'une part, le dithionite initial d'autre part, fait apparaître un déficit de 9 %. L'activité catalytique de H₂S serait due à sa capacité d'accepter les électrons et sa présence faciliterait ainsi la réaction entre le dithionite et le sulfoxylate. Cette phase rapide s'interrompt quand tout le catalyseur a disparu. Celui-ci serait détruit par le bisulfite formé. Cette hypothèse a été corroborée par le fait qu'en ajoutant du bisulfite au milieu, on supprime cette phase rapide de décomposition (15). Le dithionite continue ensuite à se décomposer avec la même cinétique que pendant la phase autocatalytique (réaction lente).

Dans l'une de ces études cinétiques (15), la décomposition a été suivie par résonance paramagnétique électronique (RPE) grâce à la formation de l'anion radical SO₂^{-•} selon l'équilibre (9) (17).



4) PROPRIÉTÉS RÉDUCTRICES

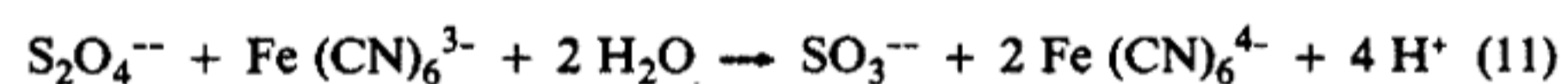
Dans le dithionite, le soufre est à l'état d'oxydation III.



La réaction d'oxydo-réduction (10) correspond à un potentiel redox de -1,12 volt à pH = 10 et de -0,66 volt à pH = 7 (18). Ceci explique l'emploi du dithionite comme agent réducteur.

Le dosage s'effectue par oxydo-réduction dans des conditions où les impuretés dues à sa décomposition n'interfèrent pas.

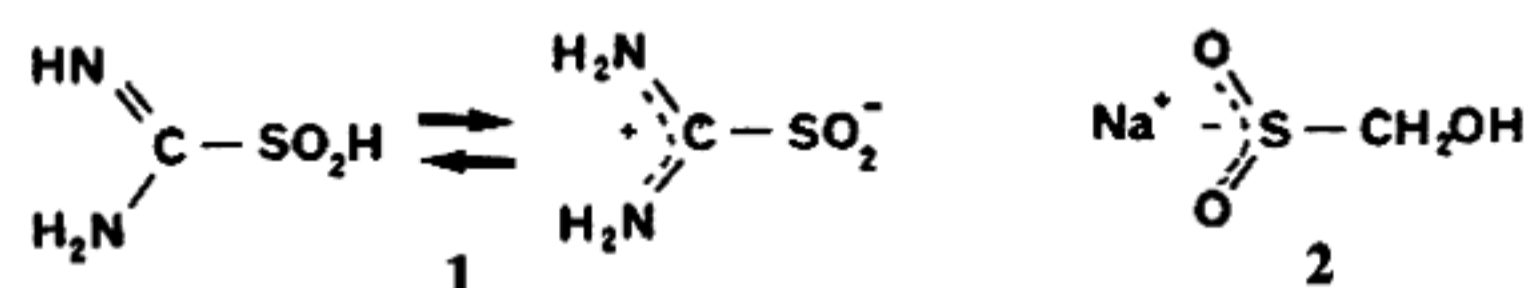
La méthode la plus fiable est l'oxydation du dithionite par le ferricyanure de potassium ; elle est complète en milieu ammoniacal (2, 19).



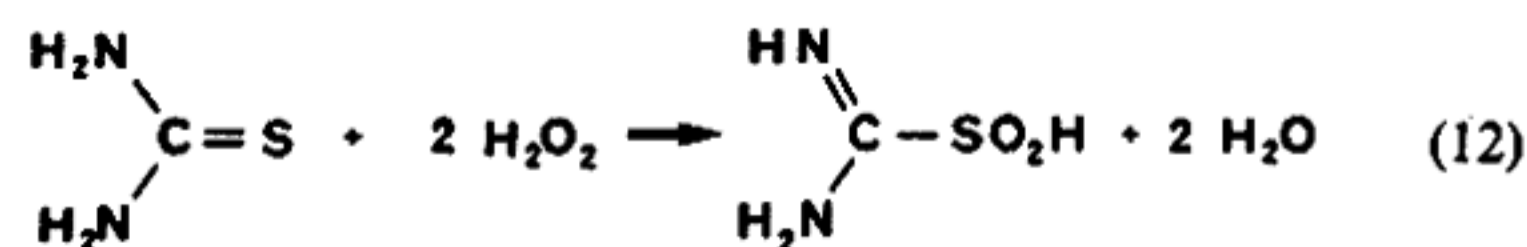
La réaction est suivie soit par potentiométrie soit à l'aide d'un indicateur coloré, le bleu de méthylène ou la diméthylglyoxime ferreuse oxydée en milieu ammoniacal.

5) ANALOGUES DU DITHIONITE (20)

La première étape de la réaction de décomposition du dithionite (équation 4) correspond à une dismutation conduisant à la formation simultanée de bisulfite (S_{IV}) et de sulfoxylate (S_{II}). Deux composés du S_{II}, dérivés de l'acide sulfoxylique, sont connus : l'acide formamidine sulfinique 1 et le sel de sodium de l'acide hydroxyméthylène sulfinique (rongalite) 2.



L'acide formamidine sulfinique est préparé par oxydation de la thiourée par l'eau oxygénée :



La rongalite est obtenue par réduction du formaldéhyde bisulfite de sodium par la poudre de zinc ou par hydrogénation en présence de catalyseur à base de nickel.

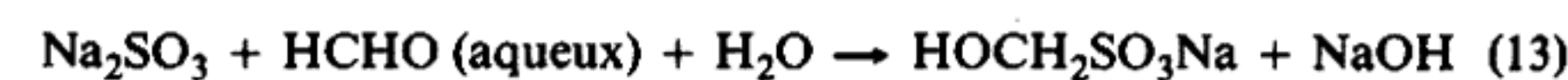


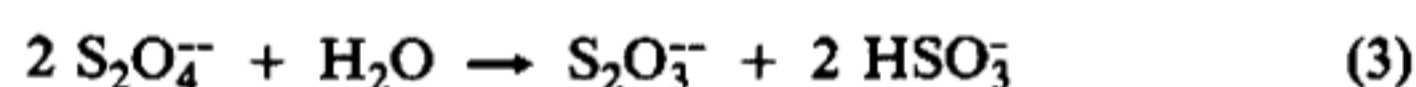
TABLEAU 1

Caractéristiques IR et Raman du dithionite de sodium

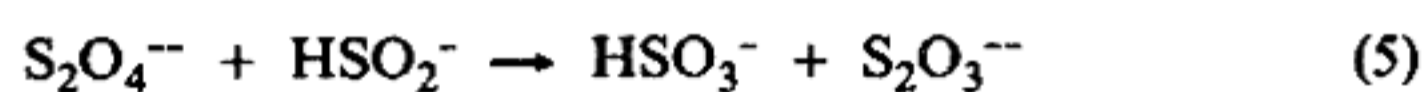
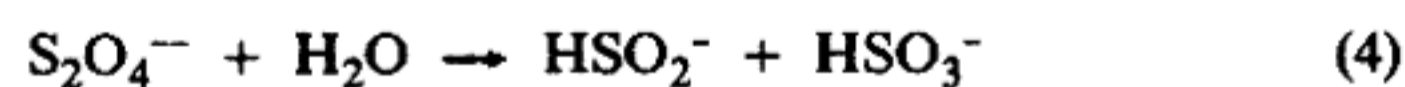
Attribution	ν SO (cm ⁻¹)	δ O—S—O	
		ν O—S—S (cm ⁻¹)	ν S—S (cm ⁻¹)
IR	1 060, 1 020	630, 420	330, 240
Raman	1 070, 1 020	650, 440	380, 270

3) STABILITÉ ET DISMUTATION

Le dithionite de sodium anhydre est très stable en atmosphère sèche, mais se décompose rapidement à l'humidité. En solution, il se transforme en thiosulfate et en bisulfite :



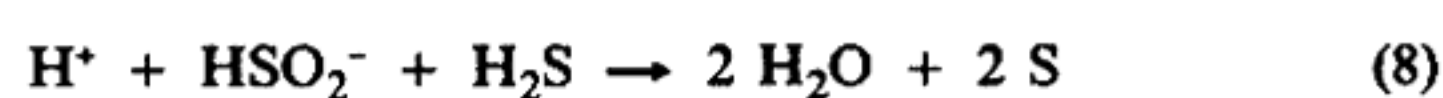
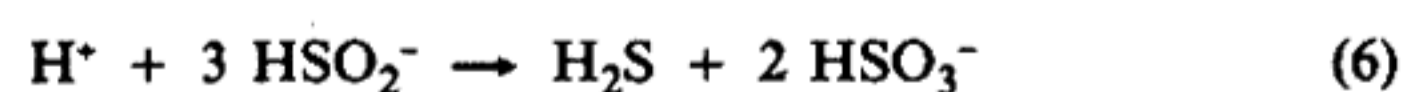
La réaction (3) correspond à la somme des deux réactions suivantes :



Les études cinétiques montrent qu'il y a bien deux étapes successives (15) :

— une étape lente qui débute après une période de latence et qui paraît être autocatalytique : le catalyseur serait le bisulfite formé ;

— la seconde étape est très rapide. Elle serait catalysée par H₂S ou par du soufre colloïdal. En effet, la réaction (5) est très lente en absence de ces deux composés. Ils peuvent être formés par décomposition acide du thiosulfate mais de façon plus probable à partir de l'anion sulfoxylate (16), ce qui peut s'écrire :



L'acidité du milieu est donc néfaste pour la stabilité du dithionite ; ce dernier doit être utilisé en milieu alcalin. La présence de soufre colloïdal est confirmée par l'apparition d'un trouble dans le milieu au début de la phase rapide ; de

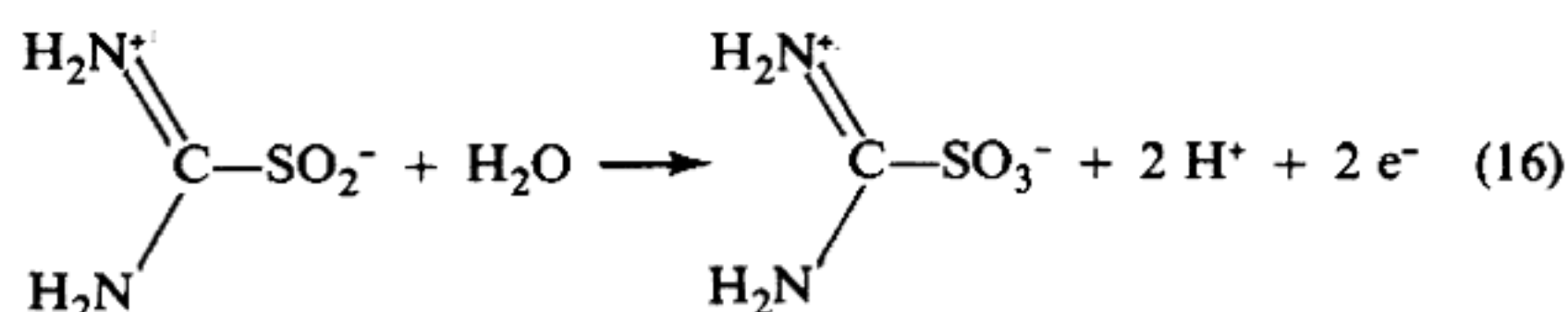


Elle peut également être formée à partir du dithionite :



Il existe par ailleurs un sel de zinc (hydroxyméthane sulfinat de zinc) commercialisé sous les noms de décroline (BASF) ou de parolite (Diamond-Shamrock).

Ces composés, comme le dithionite, sont employés pour leur pouvoir réducteur : par exemple, l'acide formamidine sulfonique a un potentiel redox de $-1,5$ volt à $\text{pH} = 4$ à 8 (21).



Ils sont également utilisés comme agents blanchissants dans l'industrie textile puisque présentant les mêmes propriétés que le dithionite de sodium. Mais, comme ce dernier, ils présentent l'inconvénient de se décomposer au cours d'un stockage prolongé à l'air.

Les relations entre le dithionite et ses analogues sont rassemblées dans la figure (2) (22).

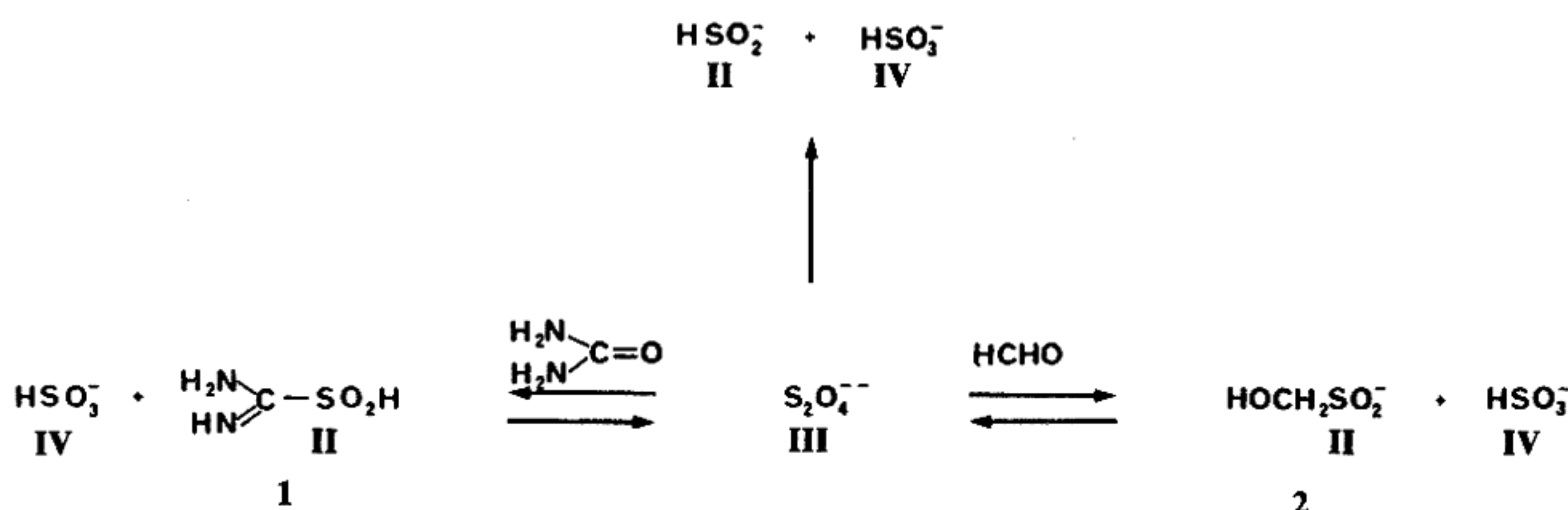


Figure 2. Relations entre le dithionite et ses analogues.

III. Réductions

1) UTILISATIONS EN BIOCHIMIE

La solubilité dans l'eau du dithionite de sodium rend son emploi aisé en biochimie ; il est donc très utilisé pour mettre sous leurs formes réduites certains enzymes, coenzymes et protéines. Il permet par exemple la réduction du NAD^+ en NADH . La protéine dont la réduction a été la plus étudiée est le cytochrome C (23). Mais d'autres protéines ayant un rôle actif dans le transport d'électrons ont été également réduites, par exemple l'hémoglobine, la myoglobine, les flavines... (24 à 26). De nombreuses études cinétiques ont été réalisées sur ces composés afin de comprendre le mode d'action du dithionite ; elles ont confirmé l'hypothèse que l'anion radical $\text{SO}_2^{\cdot-}$ est l'espèce réductrice dans les solutions de dithionite. L'anion radical étant plus fort réducteur que le dianion, la réduction se ferait donc plutôt par transfert successif d'un électron à partir de $\text{SO}_2^{\cdot-}$ plutôt que par un transfert de deux électrons à partir de $\text{S}_2\text{O}_4^{2-}$ (24-27). Pour étendre son emploi aux milieux organiques, la préparation de complexes de dithionite avec des éthers couronnes a été envisagée (28). Cette technique a été appliquée à la réduction d'hèmes.

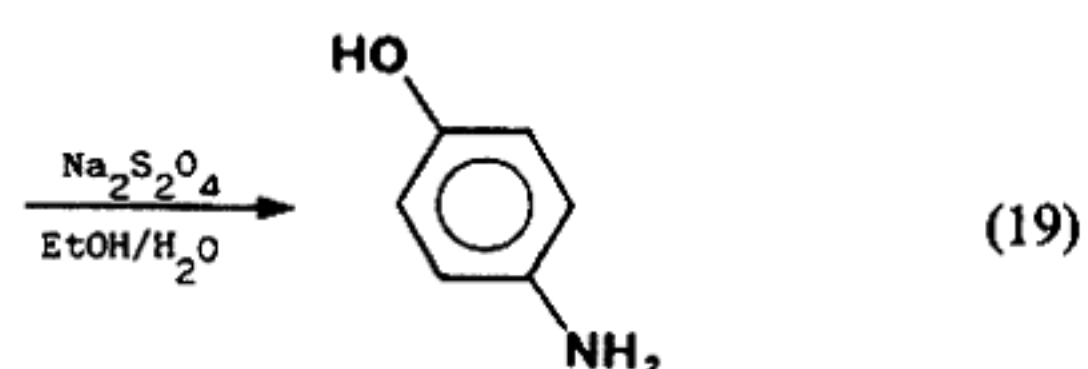
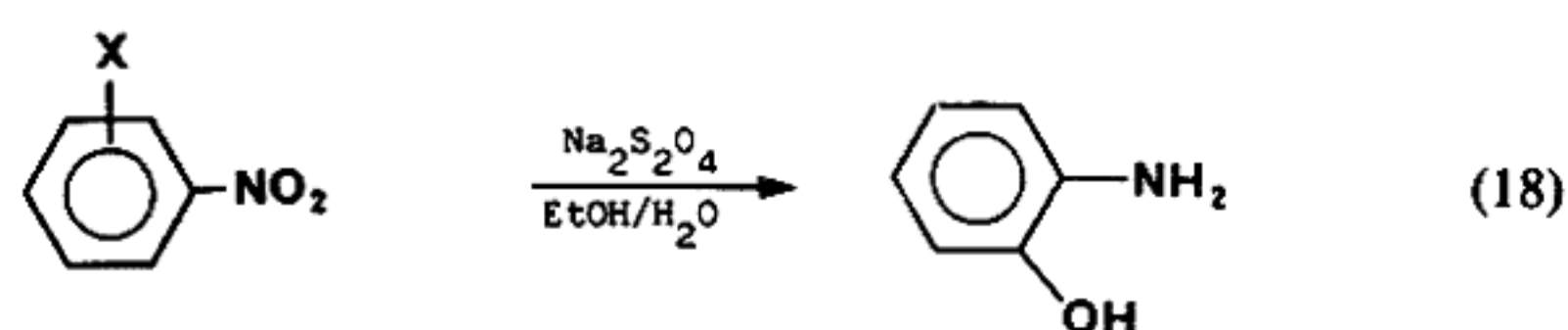
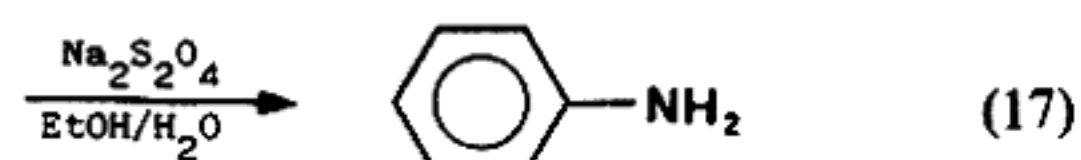
2) RÉDUCTIONS EN CHIMIE ORGANIQUE

L'insolubilité du dithionite de sodium dans les solvants organiques a longtemps limité son emploi comme réducteur en synthèse. Les solvants dipolaires aprotiques puis les techniques par transfert de phase ont permis une plus large application.

a) Réduction de fonctions azotées

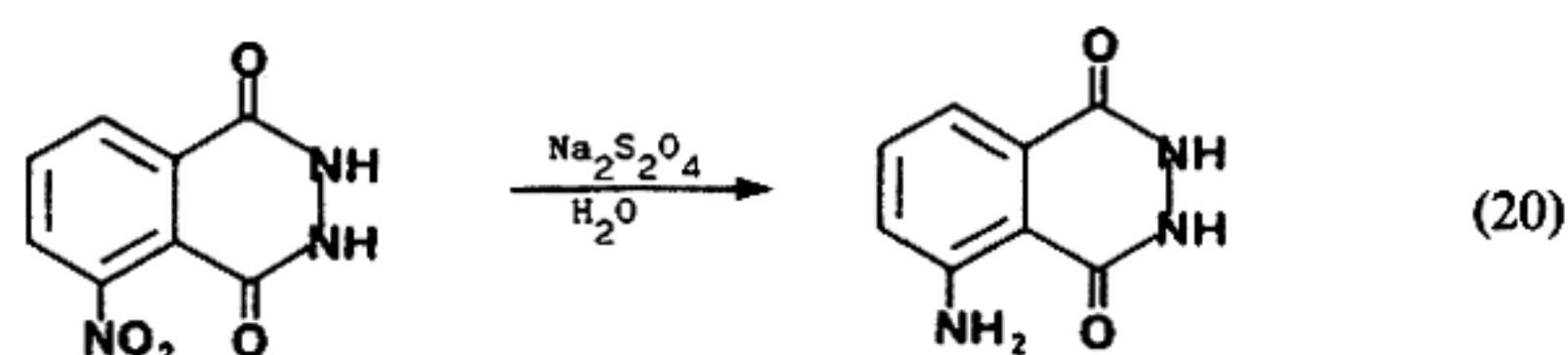
De nombreuses fonctions azotées portées par un noyau aromatique peuvent être réduites par le dithionite de sodium : nitro, nitroso et nitroxyde, diazonium, azo et azido, nitrile et imine, oxime, ainsi que le noyau pyridinium.

• *Dérivés nitrés* : dès 1907, E. Grandmougin (29-30) décrit la réduction de composés nitrés aromatiques en anilines :



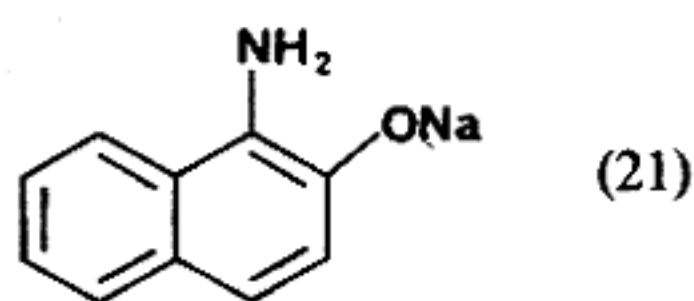
La réduction du nitrobenzène en aniline en solution alcoolique est une réaction très lente, alors que celle du nitrophénol est facile en milieu basique.

La réduction en milieu eau-alcool des halogéno-2 nitro-6 naphthalène donne quantitativement l' amino-naphthalène correspondant sans perte de l'halogène (31). Un autre exemple de réduction sélective du groupe nitro est la synthèse de l' amino-5 dihydro-2,3 phtalazinedione-1,4 (32).



La réduction complète du groupe nitro en amine est obtenue habituellement par hydrogénation catalytique.

• *Dérivés nitroso* : les composés nitroso-aromatiques ne sont pas faciles à obtenir et c'est une raison pour laquelle leur réduction n'a pas fait l'objet de beaucoup d'études. Mais il existe tout de même quelques exemples de réduction par le dithionite de sodium. Le nitroso β naphthol conduit à l'aminonaphthol (33).



Cette réduction se fait en milieu très basique à 60-65 °C.

Les dérivés N-nitrosés sont réduits soit en hydrazines, soit en amines par coupure de liaison N—N. Overberger (34a-b) a réalisé la réduction en milieu basique de plusieurs N-nitrosodialkylamines. A partir des N-nitrosodibenzylamines, on obtient des dibenzyles ; par contre, les dialkyl ou benzylalkyl sont réduits en hydrazines. La N-nitrosodiphénylamine qui donne la diphénylamine constitue une exception (tableau 2) (8, 21, 57, 69).

TABLEAU 2

Réduction de N-nitrosodialkylamines (34a-b)

Entrées	Substrats	Produits
1	$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{NO})-\text{CH}_2-\text{Ph}$	$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$
2	$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{NO})-\text{Ph}$	$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{NH}_2)-\text{Ph}$
3	$\text{Ph}-\text{N}(\text{NO})-\text{Ph}$	$\text{Ph}-\text{NH}-\text{Ph}$
4		
5		
6		$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}_2$,

La préparation des hydrazines à partir des dialkylnitrosamines est dans ces conditions une réaction plus facile qu'avec d'autres réactifs.

Les produits de réduction des nitrosamines (entrées 1 et 4) par le dithionite de sodium sont les mêmes que ceux isolés au cours de l'oxydation par l'oxyde de mercure des hydrazines substituées correspondantes. On peut donc supposer qu'il y a passage par un intermédiaire commun (figure 3).

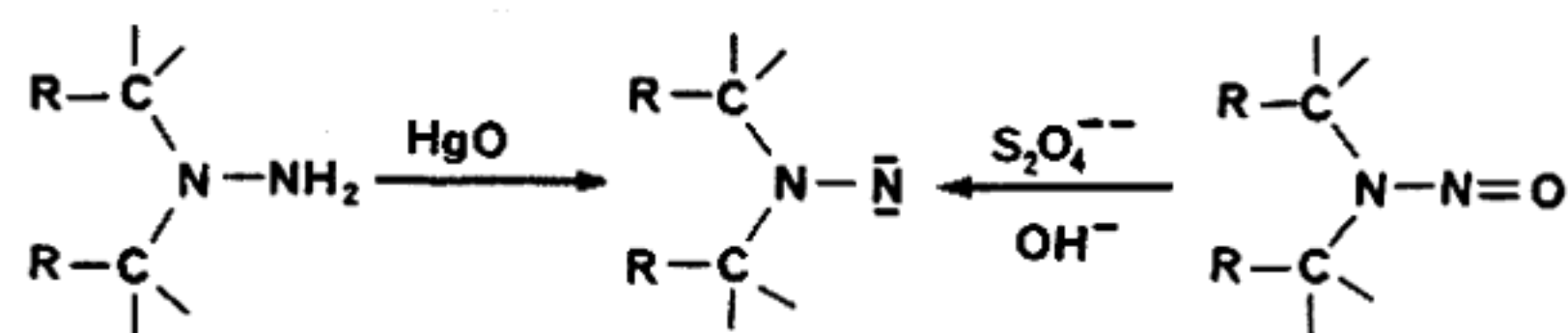


Figure 3

La formation de cet intermédiaire peut s'écrire de la façon suivante :

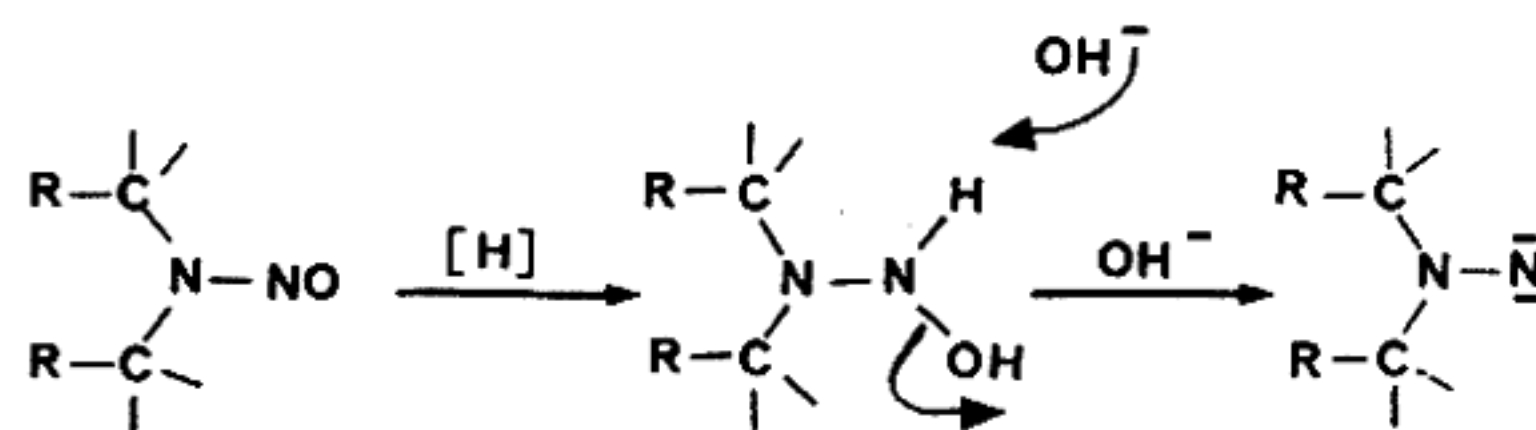
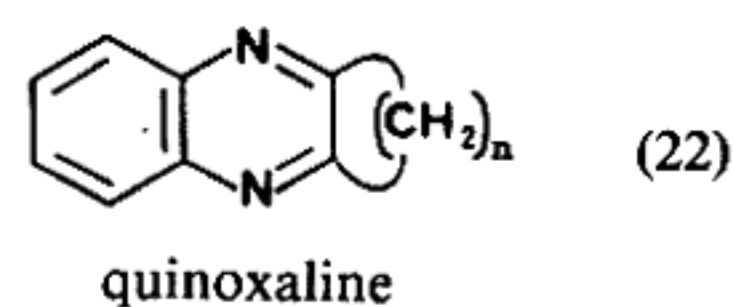


Figure 4

A partir de cet intermédiaire, la formation d'oléfine ou d'alcane s'accompagne d'une perte d'azote.

La N-nitroso diphényl 2,5 pyrrolidine (entrée 6), comme la N-nitroso diphényl 2,6 pipéridine (entrée 4), subit une réaction d'ouverture de cycle par perte d'azote qui aboutit à la formation de diphénylcyclobutane (34c).

• *Oxydes d'amines* : la réduction (ou déoxygénation) de quinoxaline N-oxyde en quinoxaline a été décrite par Haddadin, Alkaysi et Saheb (35).



Tandis que la réduction par le dithionite conduit à la quinoxaline, celle au borohydrure va jusqu'à la formation de tétrahydroquinoxaline. La réduction au dithionite s'effectue en milieu neutre dans l'éthanol à 60 %, le rapport molaire entre le réducteur et le substrat étant de 4. La réaction peut s'arrêter au composé monooxyde qui est probablement un intermédiaire réactionnel. Le mécanisme proposé par les auteurs fait appel à une attaque nucléophile du dithionite sur le centre le plus électrophile (figure 5). Il paraît plus vraisemblable de faire intervenir le radical anion $\text{SO}_2^{\cdot-}$ avec formation intermédiaire d'un radical nitroxyde :

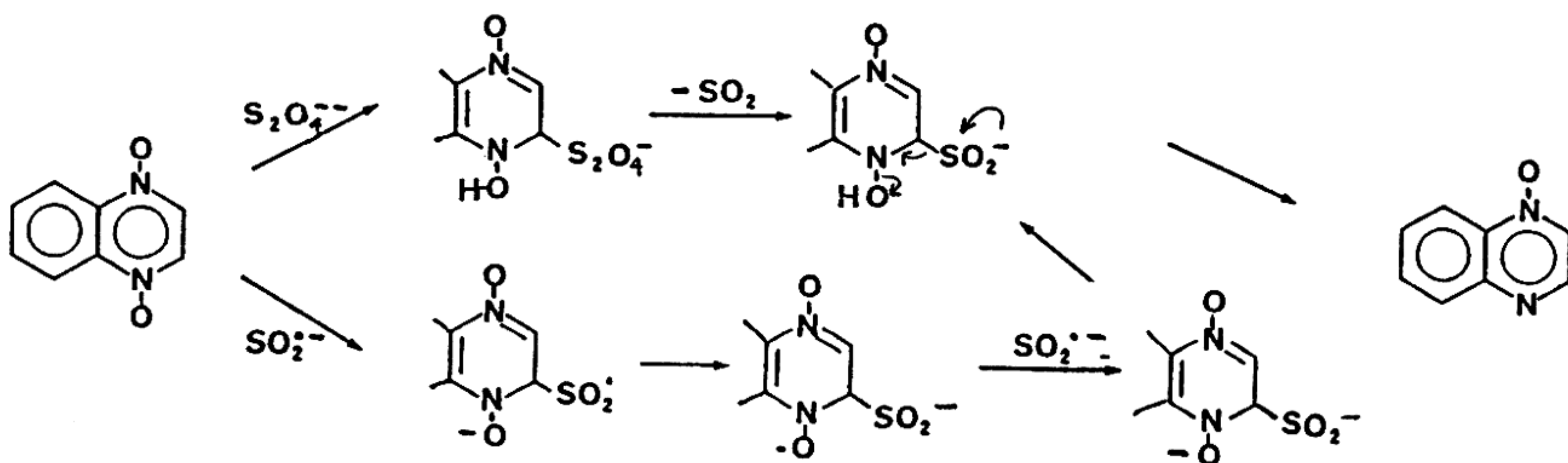
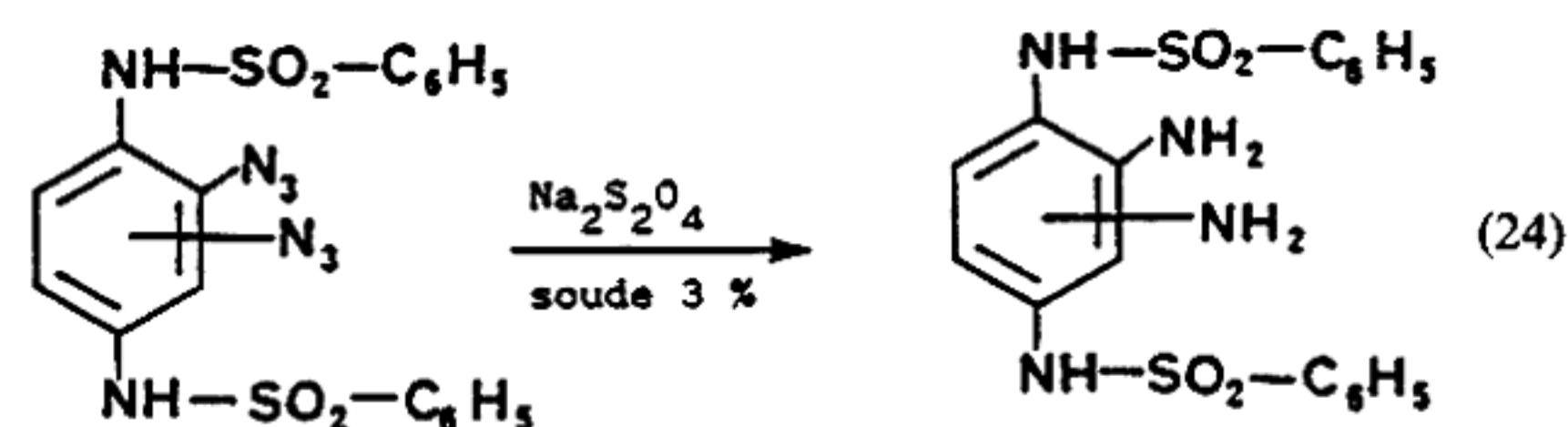
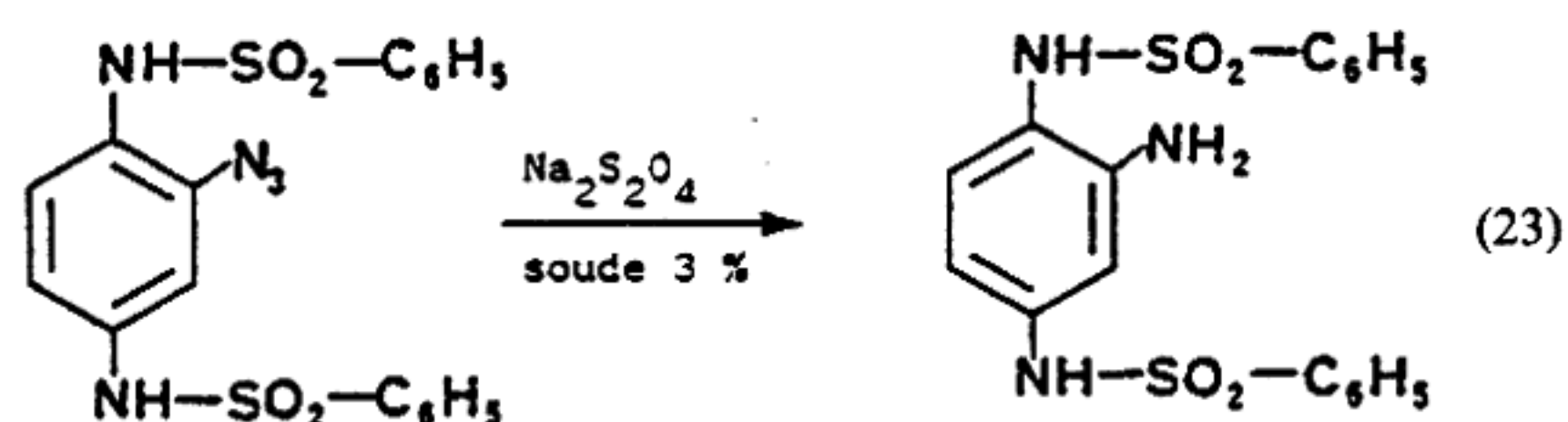
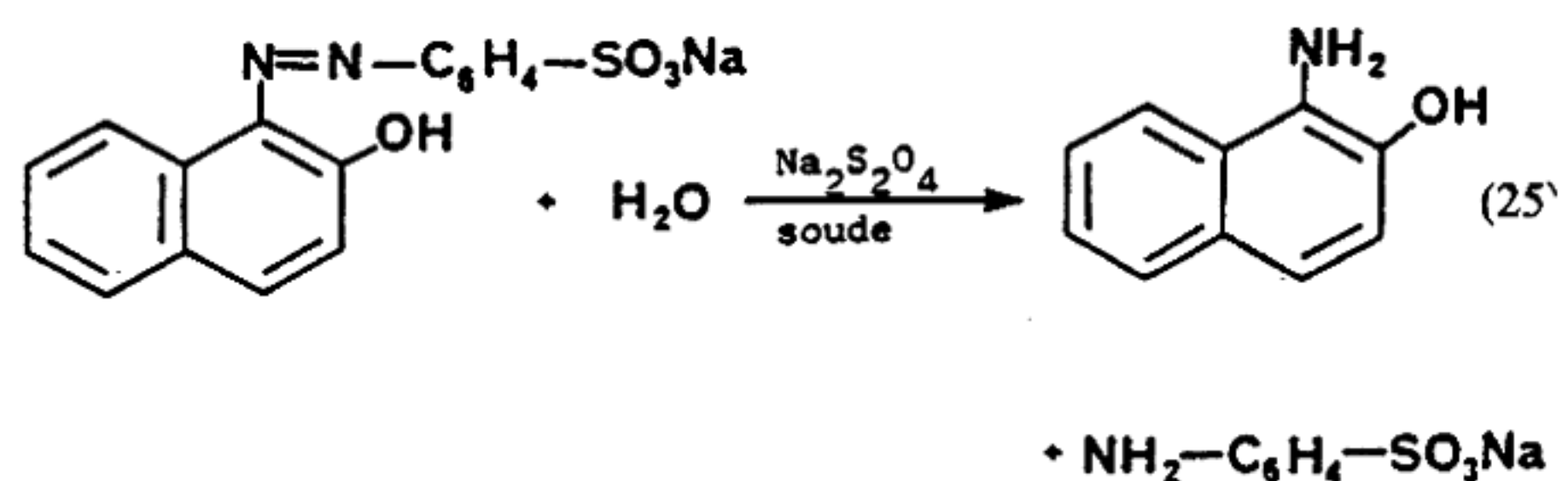


Figure 5

• *Dérivés azido, azo* : les groupements azido comme les groupements nitro et nitroso sont réduits en amines. Cette réduction très facile donne des résultats équivalents à ceux obtenus par hydrogénation catalytique (36).



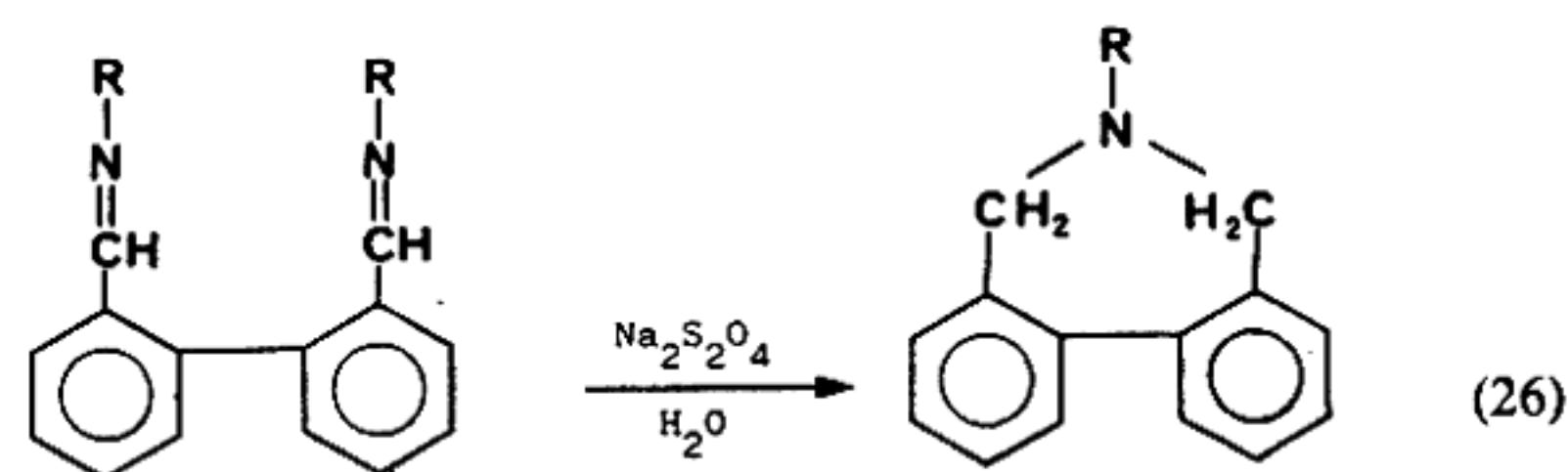
Les groupements azo ($R-N=N-R$) sont coupés au niveau de la double liaison $N=N$ pour donner l'amine primaire (37).



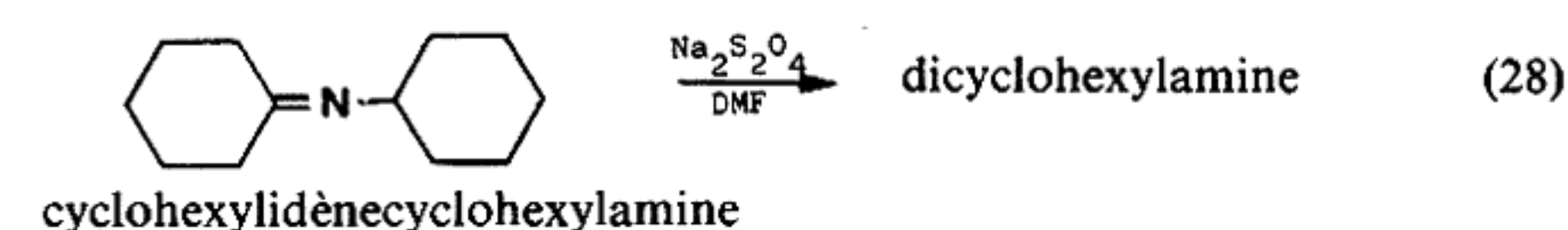
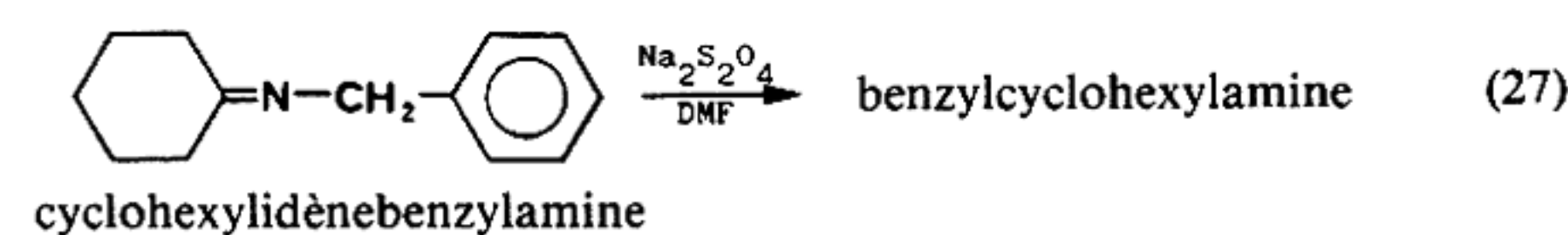
Cette transformation de composé azo en amine peut passer par l'intermédiaire d'une hydrazine qui donne l'amine par coupure de liaison $N-N$ (38).

• *Imines, nitriles* : il y a peu d'exemples sur l'utilisation du dithionite pour la réduction d'imines en amines ; les conditions opératoires sont sévères.

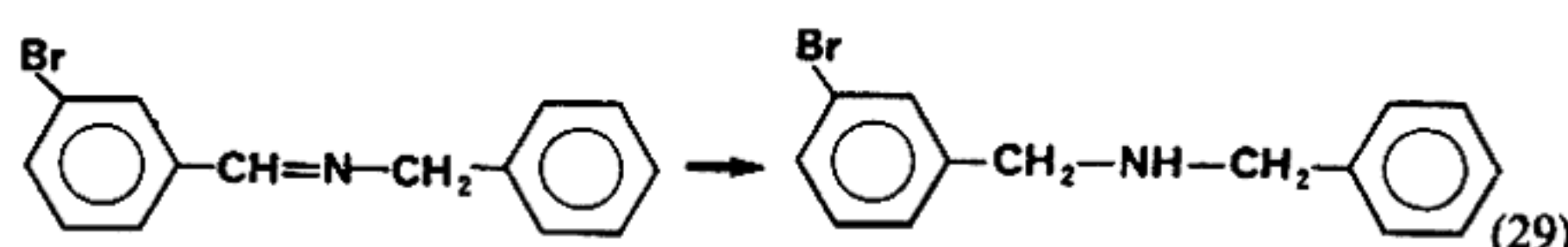
La réduction des diimines du biphenyl 2,2' dicarboxaldéhyde conduit aux dihydro 6,7-5H dibenzazépines substituées en 6 (39).



Les imines dérivant d'aldéhydes aliphatiques ou aromatiques sont réduites en milieu DMF (40).



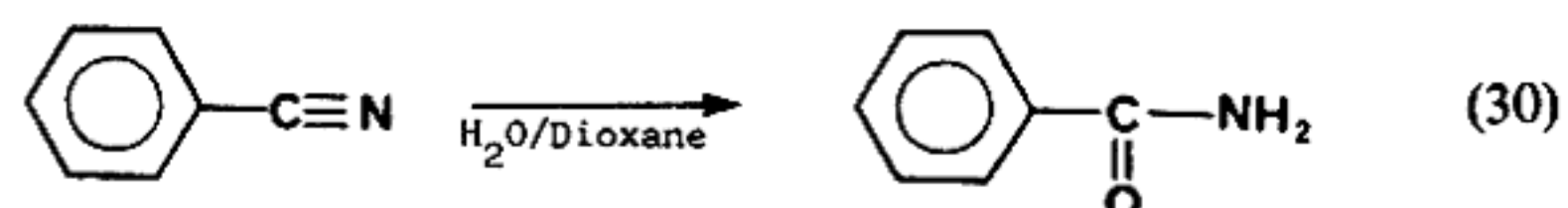
Le dithionite est le réducteur de choix pour la réduction d'imines porteuses d'un atome d'halogène.



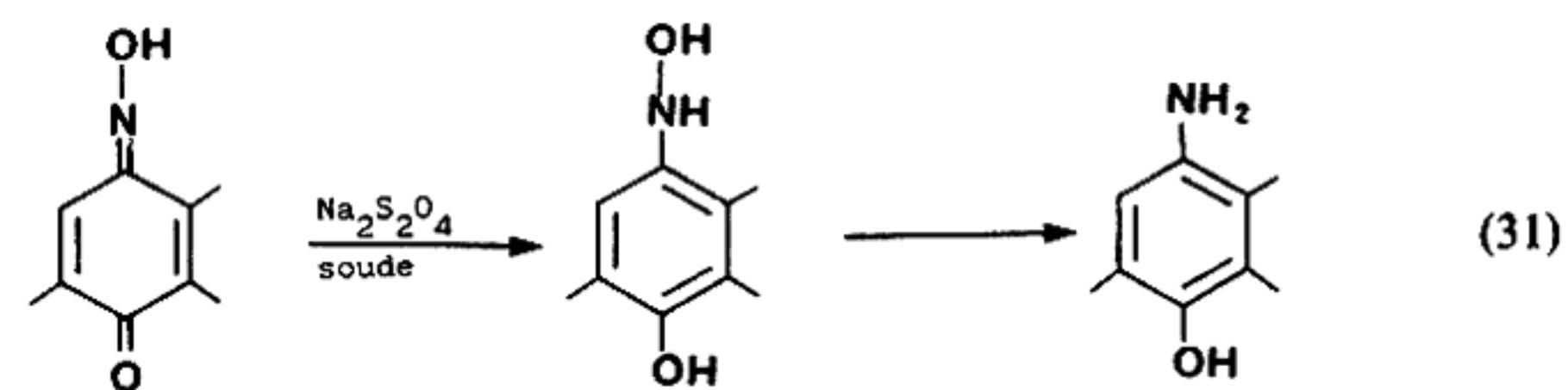
L'emploi du dithionite évite la déshalogénéation qui aurait lieu par réduction catalytique ou en utilisant $LiAlH_4$.

Cette méthode permet l'alkylation réductrice des amines en soumettant directement au dithionite un mélange d'amine et d'aldéhyde (40).

La triple liaison $C\equiv N$ réagit également avec le dithionite mais pour donner l'hydrolyse en amide. Le benzonitrile est ainsi transformé exclusivement en benzamide avec un rendement proche de 75 % (41).

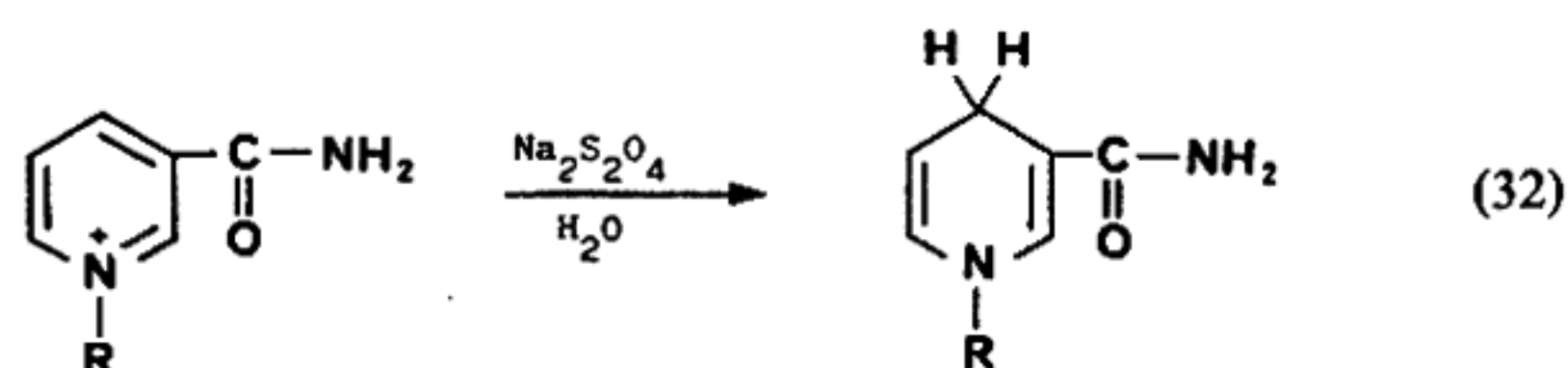


• *Oximes de quinones* : les oximes sont réduites en milieu basique en hydroxylamine et en amine (42).

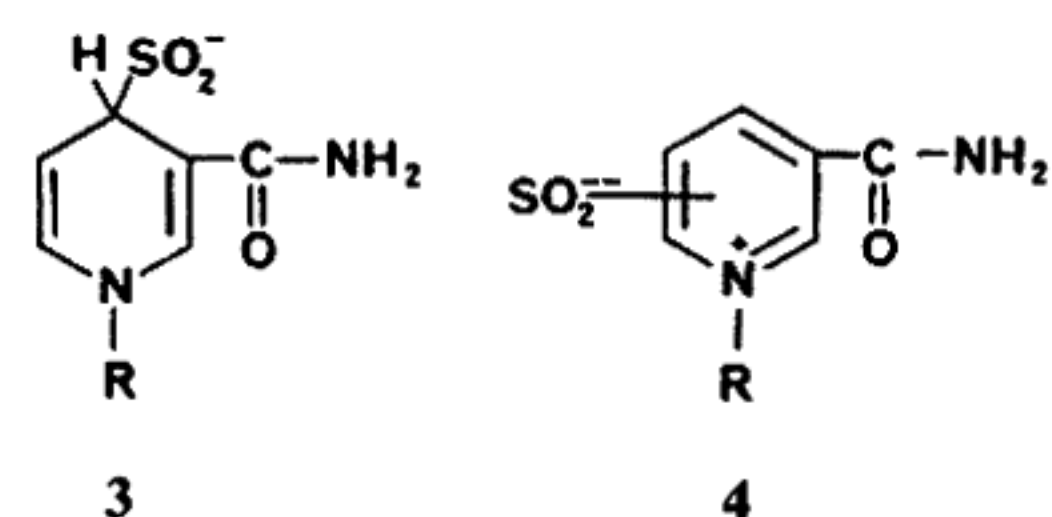


Il faut que le milieu soit suffisamment basique afin que l'intermédiaire hydroxylamine reste en solution et que la deuxième phase de la réaction ait lieu. Un excès en dithionite est nécessaire.

• *Pyridinium* : le dithionite est un réactif utilisé depuis longtemps pour réduire les systèmes biologiques et notamment les coenzymes tels que le NAD^+ (nicotinamide adénine dinucléotide en $NADH$). Le dithionite effectue cette réduction sélectivement en 1-4 (43) alors que le borohydrure donne majoritairement le composé dihydro 1-2.



Le mécanisme d'action du dithionite a été longtemps controversé. En 1956, Yarmolinsky et Colowick (44) proposent la structure 3 pour l'intermédiaire coloré qui apparaît au cours de la réaction.



En 1960, Kosower et Bauer (43b) proposent une structure par transfert de charge 4 entre le cation pyridinium et l'anion sulfoxylate. Plus tard, Caughey et Schellenberg (45) sur la base de données RMN, confirment la structure 3 à l'intermédiaire coloré isolé en série benzyl-1-nicotinamide. Biellmann et Callot (46) ont également isolé l'intermédiaire dans trois séries de sels

de nicotinamides substitués ; ils en ont déterminé la structure et la réactivité, et, ont montré que le produit résultait de l'attaque nucléophile du sulfoxylate sur la position 4 (figure 6).

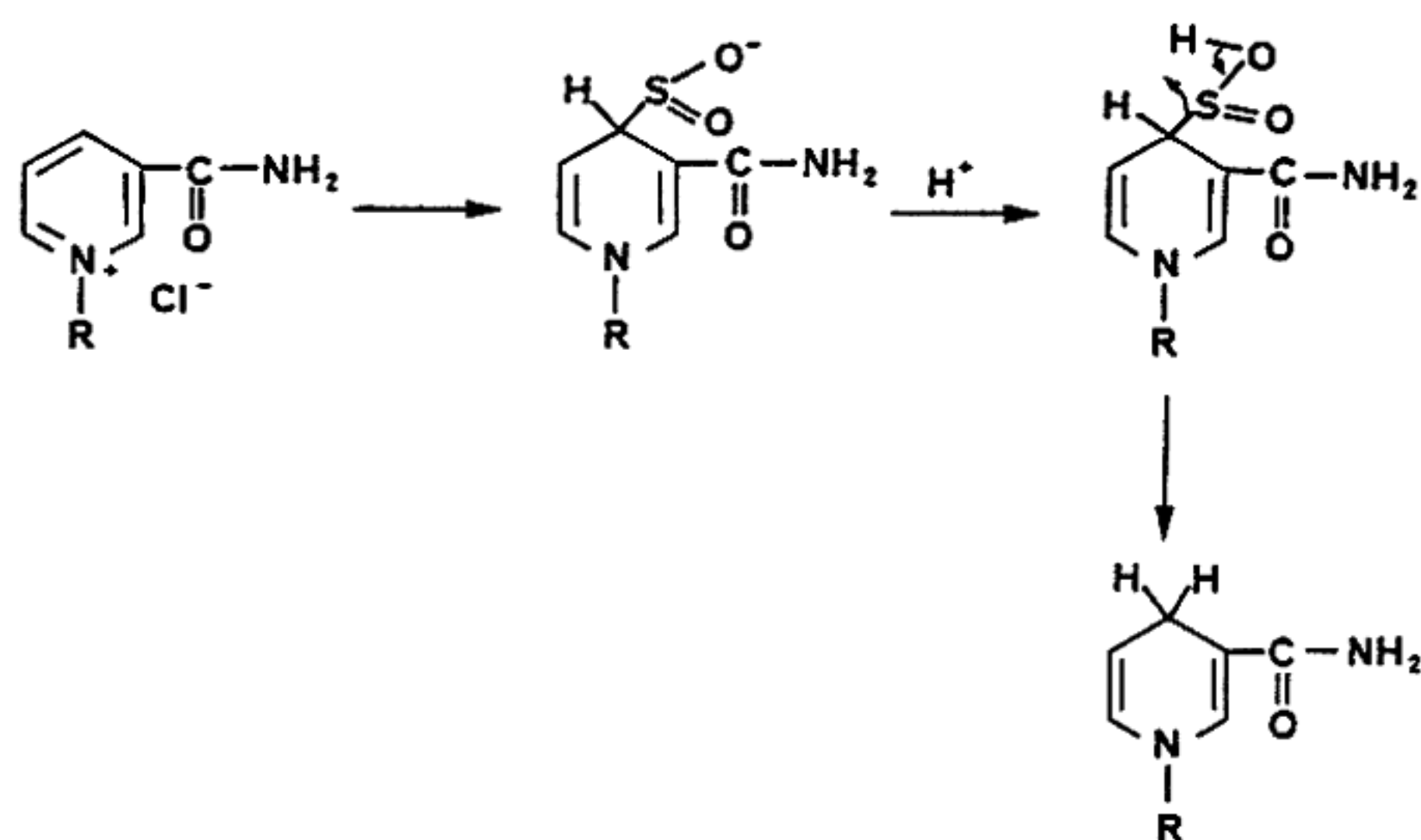
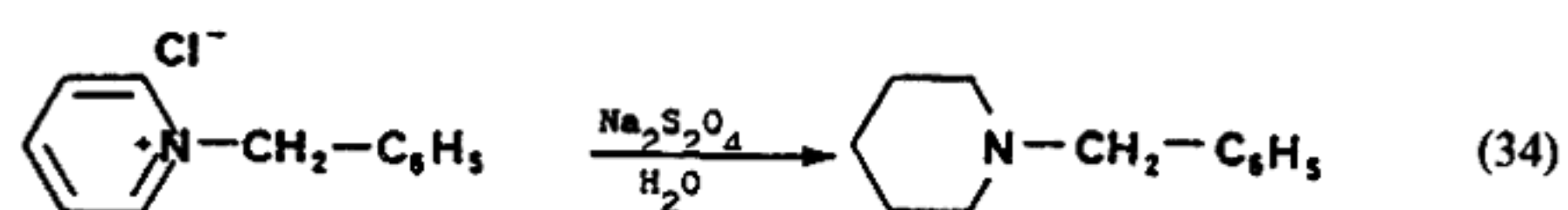
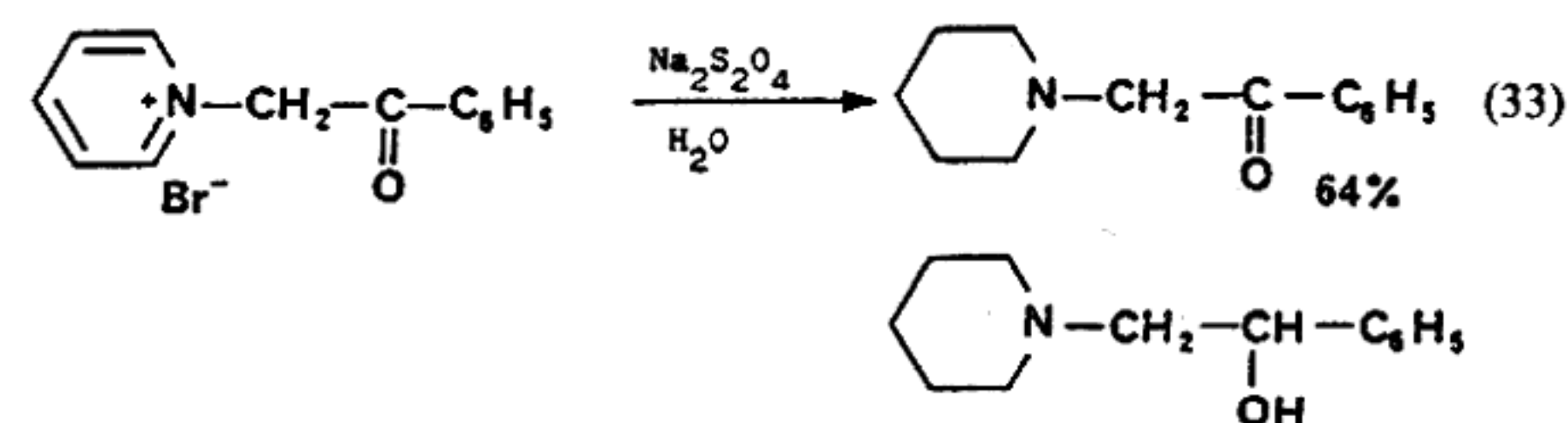
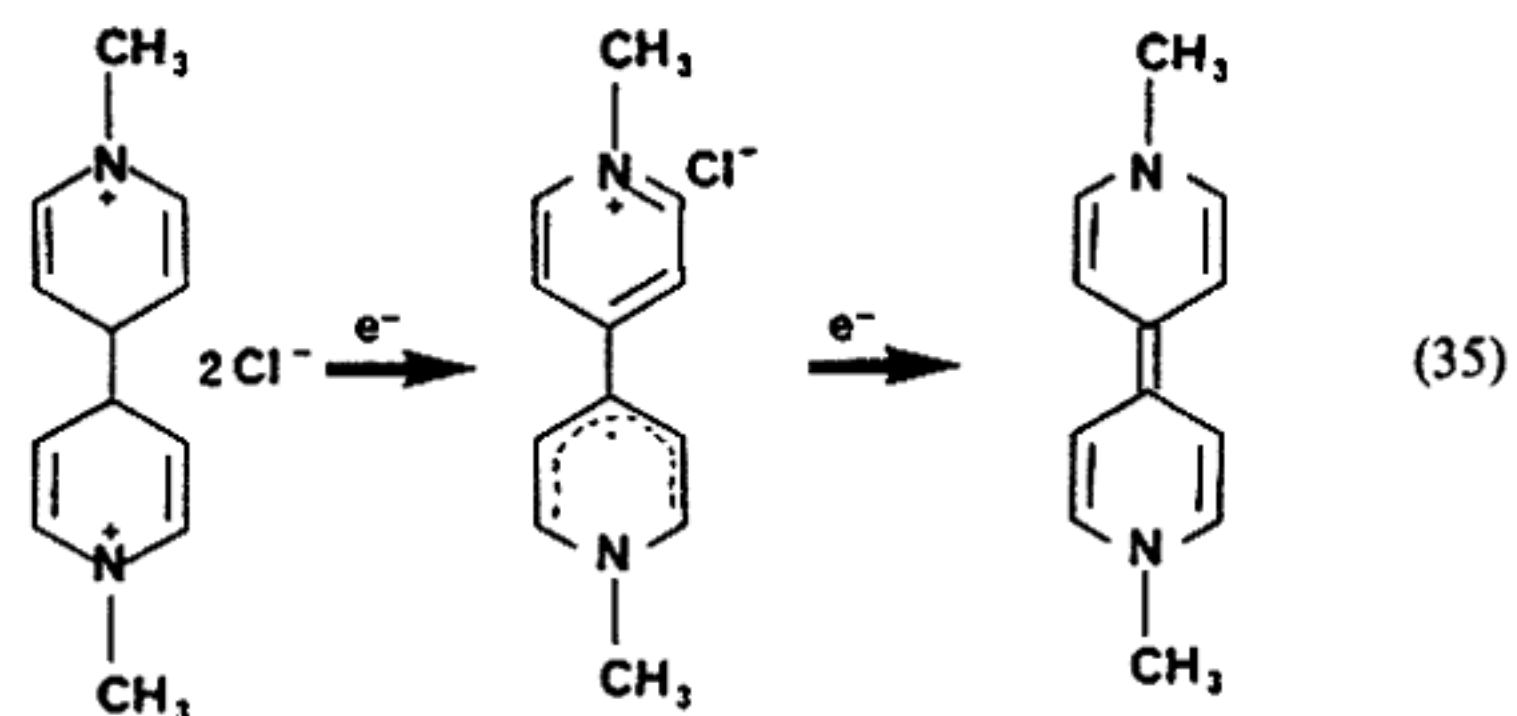


Figure 6

Cette réaction est sous contrôle thermodynamique (47). D'autres arguments ont été apportés pour confirmer et expliquer ce mécanisme (43c-48). Cette régiosélectivité est néanmoins modifiée lorsque des facteurs stériques interviennent (49). Par exemple, la réduction du N-benzylméthyl-4 nicotinamide conduit à 20 % de dihydro-1,6 et 80 % de dihydro-1,4 pyridine. Lorsque le noyau pyridinium n'est pas substitué, la réduction au dithionite se poursuit jusqu'à la formation de pipéridine (50).



Les bis 2,2' et 4,4' pyridinium constituent une famille importante de composés impliqués dans des réactions d'oxydo-réduction (51). Les formes réduites obtenues généralement par réduction au dithionite (équation 35) ont une forme quinonique et sont colorées en violet, d'où le nom de viologène donné à cette famille de bis pyridinium (52-53).



4,4' bipyridinium

b) Réduction de composés carbonylés

Dès la fin du siècle dernier, les réductions de l'acétone, du benzaldéhyde et du benzile ont été mentionnées (30). Mais ce n'est qu'au cours de ces dernières années que ces études ont été approfondies.

• *Réductions d'aldéhydes et de cétones* : le problème posé par l'emploi du dithionite de sodium est son manque de solubilité en milieu organique. Deux méthodes ont été envisagées pour pallier cet inconvénient :

- l'utilisation de solvants polaires ;
- la catalyse par transfert de phase.

De Vries et Kellogg (54) ont décrit la réduction d'aldéhydes et de cétones en alcool à reflux dans un milieu eau-dioxane. Les

TABLEAU 3

Réduction de fonctions azotées par le dithionite de sodium

Substrat	Produit	Conditions	Référence
Ar—NO ₂	Ar—NH ₂	Ethanol/eau à reflux	29-30
Ar—NO	Ar—NH ₂	Soude 2N 60-65°	33
RR'N—NO	RR'NHNH ₂	Ethanol/soude 20 % 60°	34
Ar—N ₃	Ar—NH ₂	Soude 3 % à reflux	36
R—N=N—R'	RNH ₂	Soude 45-50°	37
R—NH—NH—R'			
R—CH=N—R	R—CH ₂ NHR	DMF/H ₂ O à reflux	40
C ₆ H ₅ —C≡N	C ₆ H ₅ —C(=O)—NH ₂	Dioxane/H ₂ O à reflux	41
R—C=N—OH	R—CH ₂ —NH ₂	Soude 35°	42
		H ₂ O température ambiante	43

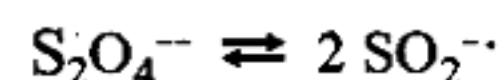
rendements obtenus sont bons, mais ils spécifient que dans ces conditions des additions successives de dithionite toutes les heures sont nécessaires. La réduction d'aldéhydes dans le milieu eau-dioxane ne présente aucune difficulté et est quantitative dans tous les cas. Pour quelques cétones (cyclohexanone, adamantone par exemple), il en est de même. Pour les autres, il est préférable de choisir le DMF comme cosolvant ce qui permet d'améliorer de façon notable les rendements de la réduction (tableau 4).

La réduction dans un milieu eau-méthanol ne donne pas de résultats aussi satisfaisants ; seule la benzophénone est réduite de façon quantitative en benzhydrol (50). Un système eau-DMF semblable à celui utilisé par Kellogg a été choisi pour l'étude de la stéréochimie de cétones cycliques, comparativement aux réductions par le borohydrure de sodium et par les métaux alcalins (55-56).

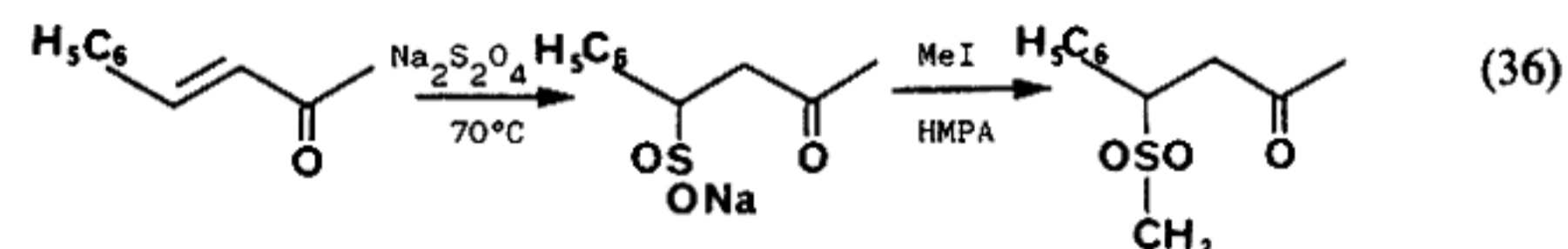
Les conditions de transfert de phase sont également un bon moyen pour amener le dithionite en phase organique. La réduction de méthylcyclohexanones a été réalisée dans un milieu eau-benzène en présence d'ammonium quaternaire lipophile, l'Adogène (chlorure de trioctylméthylammonium). Cette méthode permet d'obtenir pour ces composés de meilleurs rendements en alcool qu'en solution aqueuse et des stéréosélectivités comparables à celles observées avec les hydrures (tableau 4) (57).

Deux hypothèses ont été avancées pour expliquer le mécanisme de cette réaction (41-58). La première met en jeu un transfert d'électron, la deuxième une addition nucléophile sur le groupement carbonyle (figure 7). Le radical anion sulfoxylate

formé au cours de l'homolyse de la liaison S—S (17) est à l'origine du transfert d'électron (voie a).



La décomposition du dithionite en solution aqueuse produit l'anion sulfoxylate et l'anion bisulfite (équation 4). L'anion sulfoxylate peut ainsi réagir avec le groupement carbonyle (voie b). Les deux mécanismes passent par un même intermédiaire sulfoxylate 6 déjà isolé lors de la réduction des pyridiniums (47). Cet intermédiaire a été caractérisé par Chung (58) en traitant par le iodure de méthyle les produits d'addition 1-4 de cétones α,β insaturées (équation 36).



De même, la réduction de la phénylcyclopropylcétone 7 et de la nortricyclanone 8 respectivement en phénylcyclopropylcarbinol 9 et en exonortricyclalcolool 10 est en faveur du mécanisme ionique puisqu'un mécanisme radicalaire aurait entraîné un réarrangement des cycles (58).

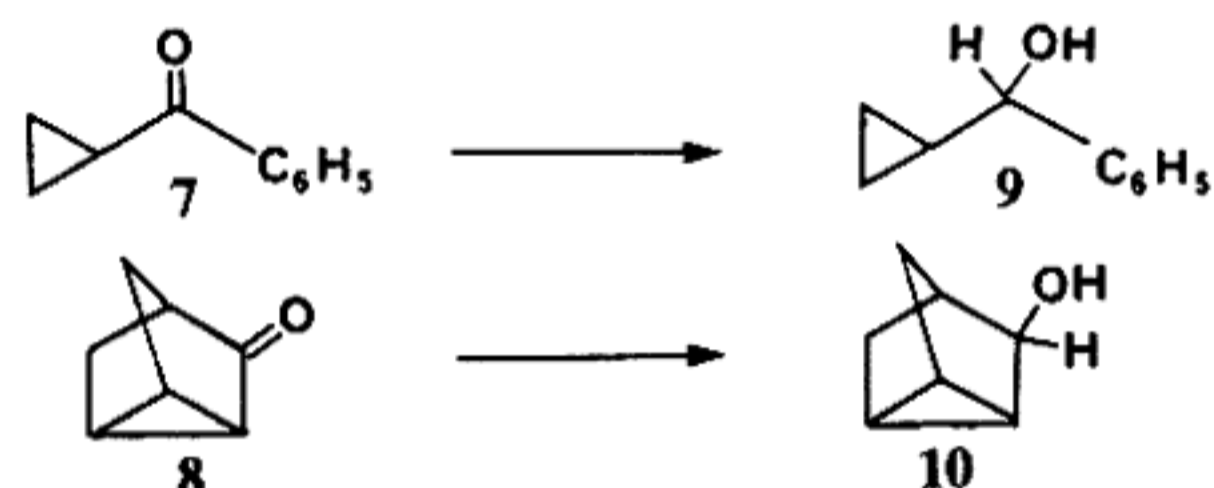


TABLEAU 4

Réduction d'aldéhydes et de cétones par le dithionite de sodium

Substrats	Produits	Conditions	Rdt	Références
		H ₂ O/dioxane à reflux	84	54
		H ₂ O, à reflux	90	54
		H ₂ O, à reflux	80	54
		H ₂ O/DMF, à reflux	94	54
		H ₂ O/DMF, à reflux	94	54
		H ₂ O/DMF, à reflux	60	55
		H ₂ O/DMF, à reflux	75	55
		C ₆ H ₆ /H ₂ O, à reflux (en présence d'Adogène)	81	57

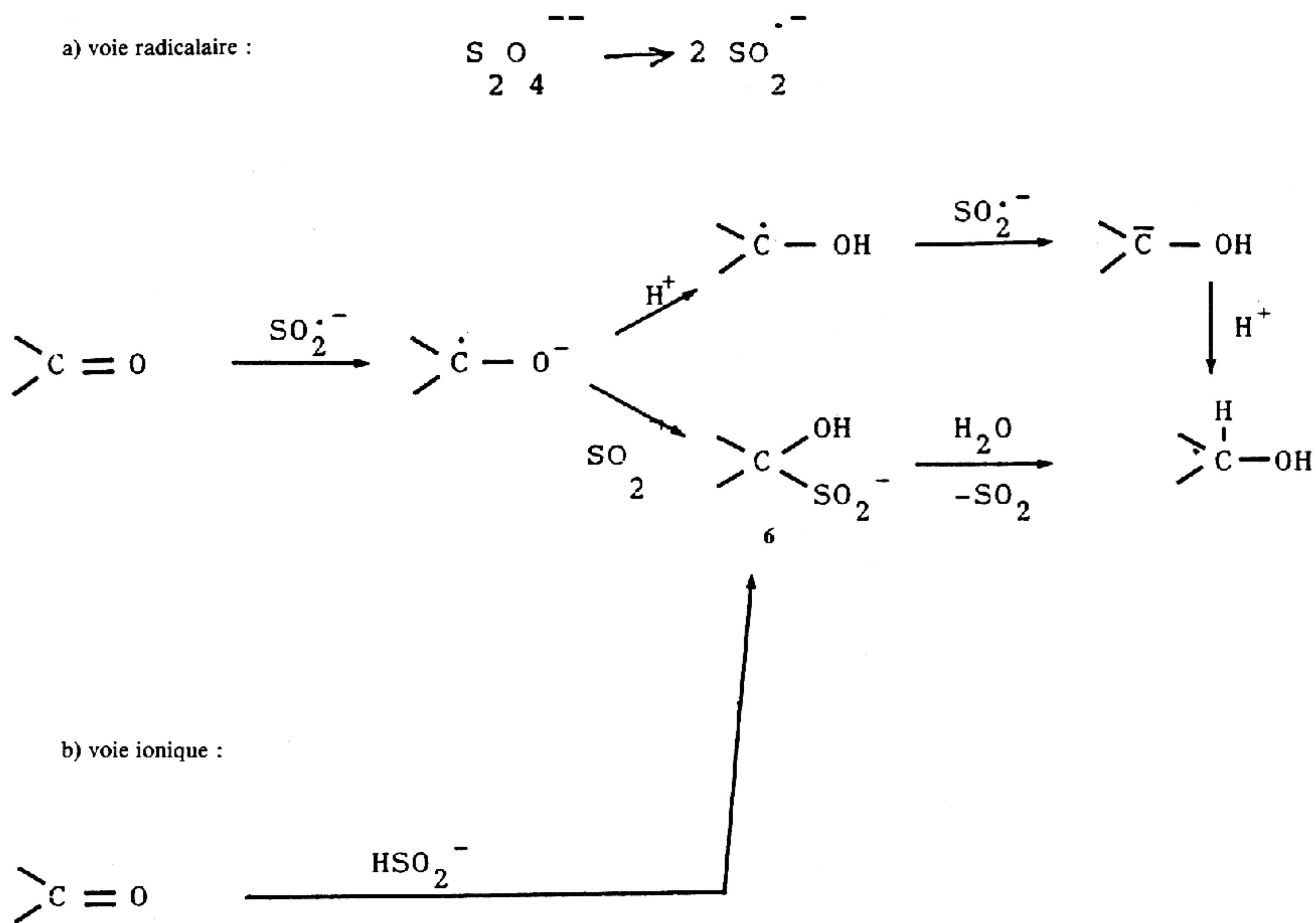
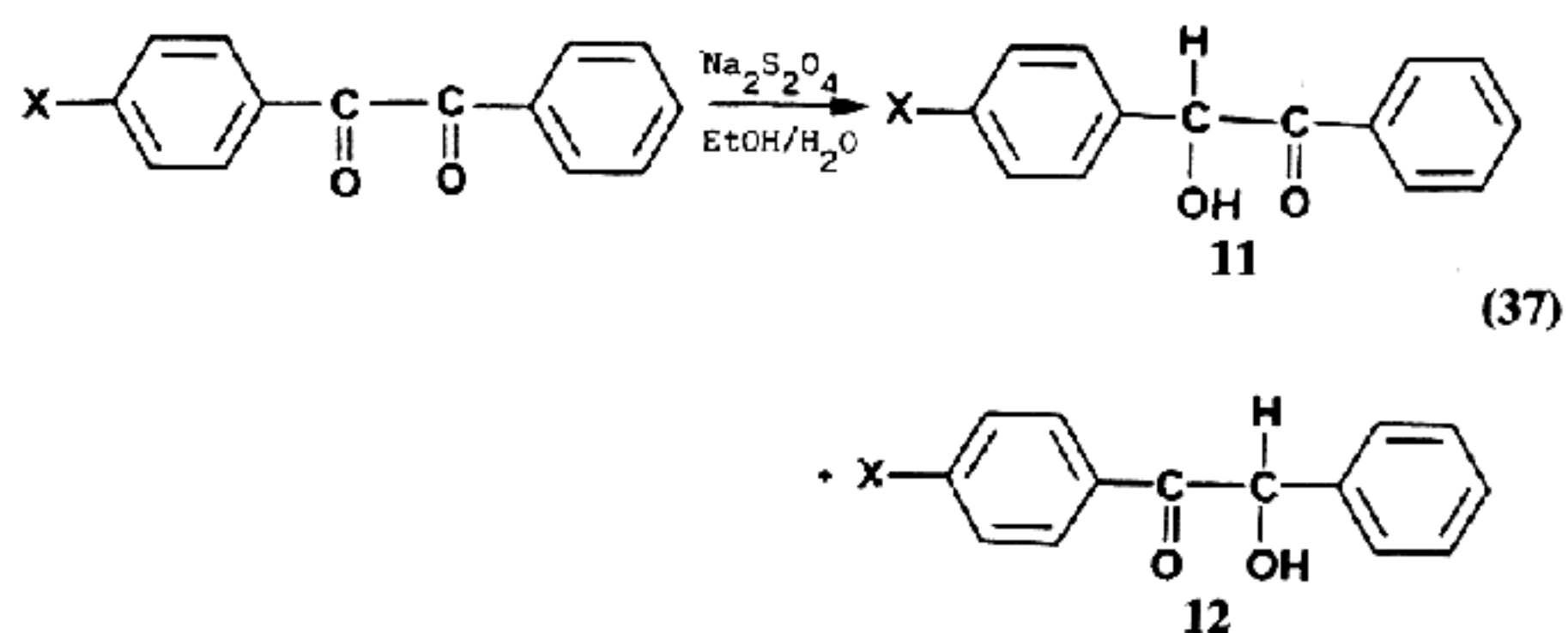


Figure 7. Mécanisme des réductions de groupements carbonyles par le dithionite de sodium.

• *Réduction de cétoester* : De Vries et Kellogg (54) indiquent la possibilité de réduire, dans l'eau, le phénylglyoxylate d'éthyle en mandélate d'éthyle (rendement : 24 %). Dans des conditions du transfert de phase liquide-liquide, cette réduction est quantitative si on utilise le chlorure d'hexadécyltributylphosphonium (78).

• *Réduction de benzile en benzoïne* : cette réduction est facile en milieu alcoolique. Des exemples sont rassemblés dans le tableau 5.

Van Es et Backeberg (60) ont montré que dans le cas de benziles dissymétriques, seul le carbonyle proche du groupement phényl porteur d'un substituant fortement électroattracteur est réduit en alcool.



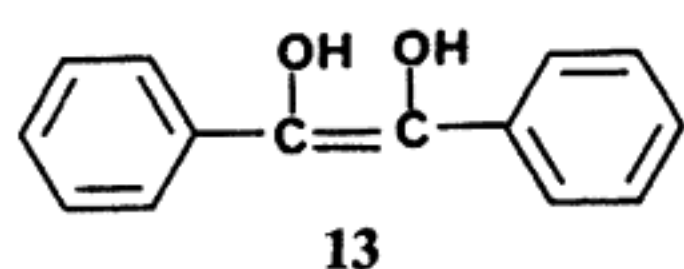
Le composé **11** est obtenu majoritairement quand X est attracteur d'électron et le composé **12** quand X est donneur d'électron. Heilman-Rasmussen et Smith (61) ont essayé de

TABLEAU 5

Réduction de benzile par le dithionite de sodium

Substrat	Produit	Conditions	Références
		éthanol 60 %, à reflux 3-4 heures	35-b
benzile	benzoïne	eau-benzène Cl ⁻ P ⁺ ; 30 mn	78
		solution aqueuse de soude	59
vanillyle	vanilloïne		

déterminer le mécanisme intervenant dans cette réaction. Par RMN, ils identifient le stilbènediol **13** comme intermédiaire dans la réduction du benzile.



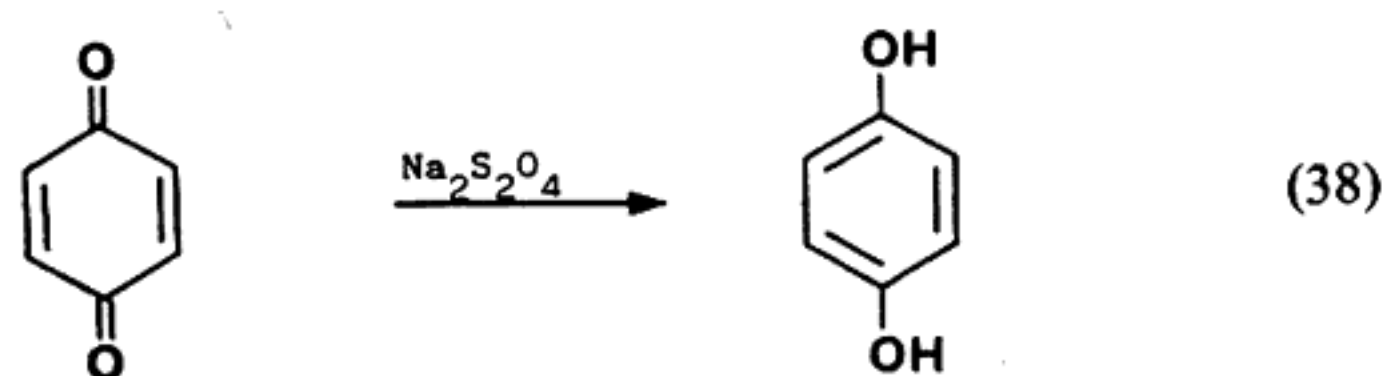
Ce dernier est également un intermédiaire dans la réduction électrochimique. Ils affirment donc, sur la base de ces résultats, que le mécanisme met en jeu un transfert d'électron et non une addition nucléophile. Ils avancent aussi les arguments suivants :

— le bisulfite, non réducteur du benzile et de même nucléophilie que le dithionite, ne s'additionne pas sur le benzile ; un mécanisme nucléophile paraît peu probable ;

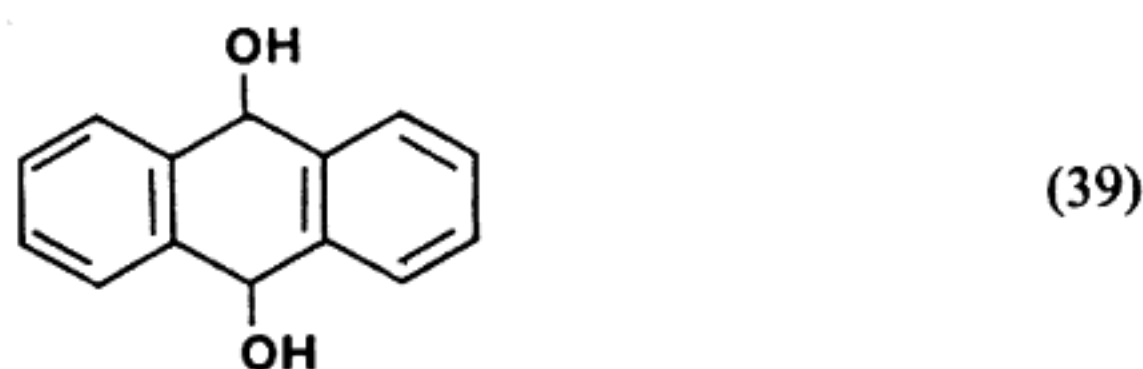
— on n'observe aucun des produits de coupure ou de réarrangement habituellement rencontrés au cours de réaction du benzile avec d'autres agents nucléophiles ;

— le radical $\text{SO}_2^{\cdot-}$ généré par acidification d'une solution aqueuse de rongalite réalise également la réduction.

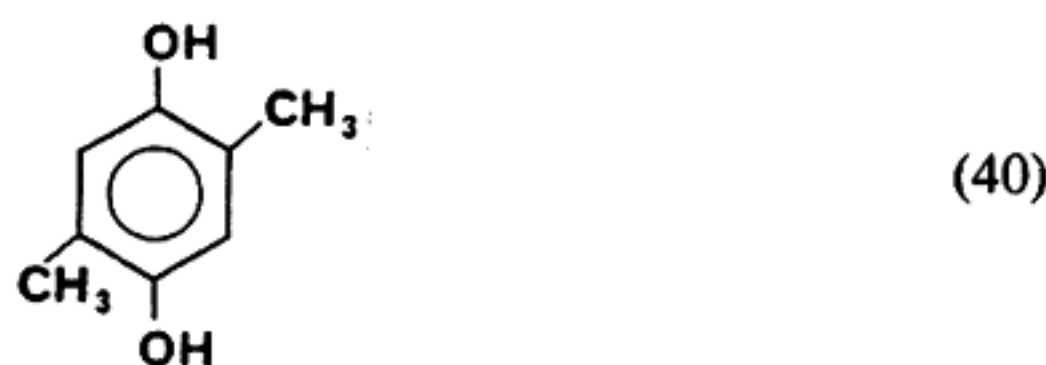
• *Réduction de quinones* : la réduction des quinones en hydroquinones est connue depuis les travaux de Grandmougin (30).



L'antraquinone conduit à l'antrahydroquinone (62).



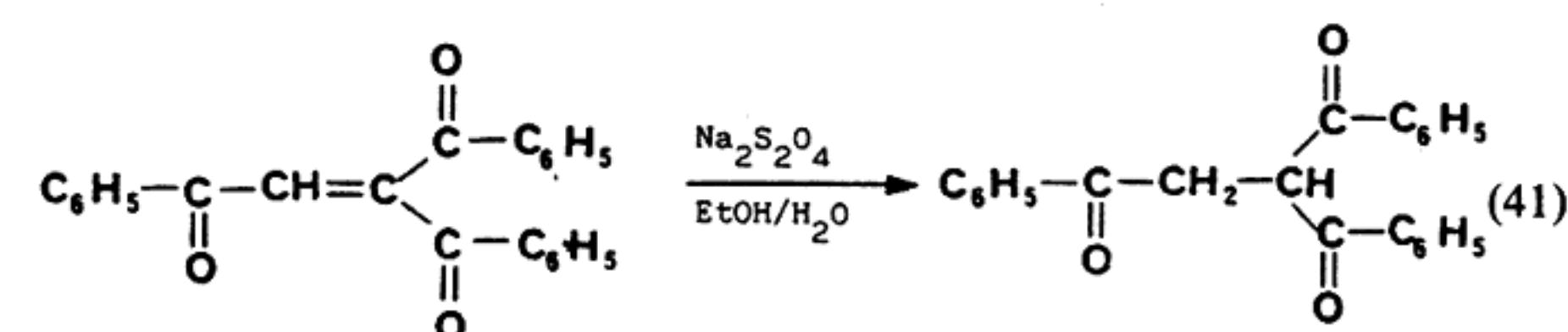
La réduction des quinones a été utilisée au cours de la synthèse de fongicides (63).



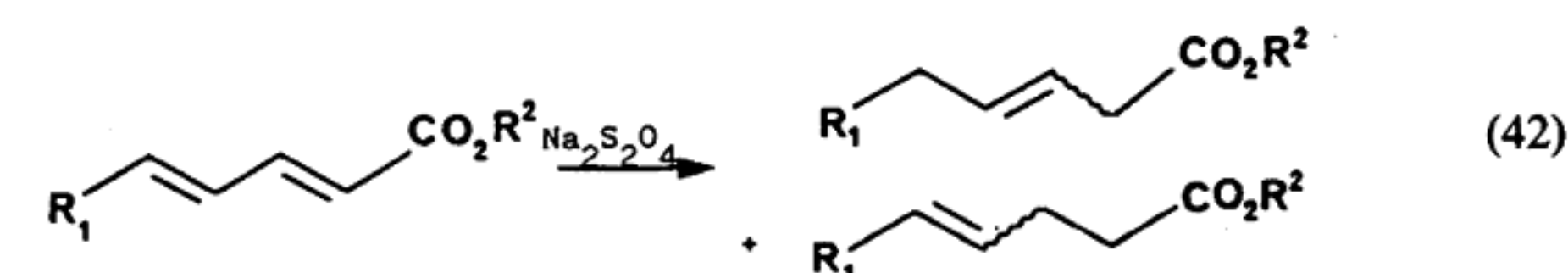
c) Réductions de doubles liaisons C=C activées

Les doubles liaisons C=C isolées ne sont pas réduites, par contre la présence d'un carbonyle en permet la réduction sélective de la double liaison C=C.

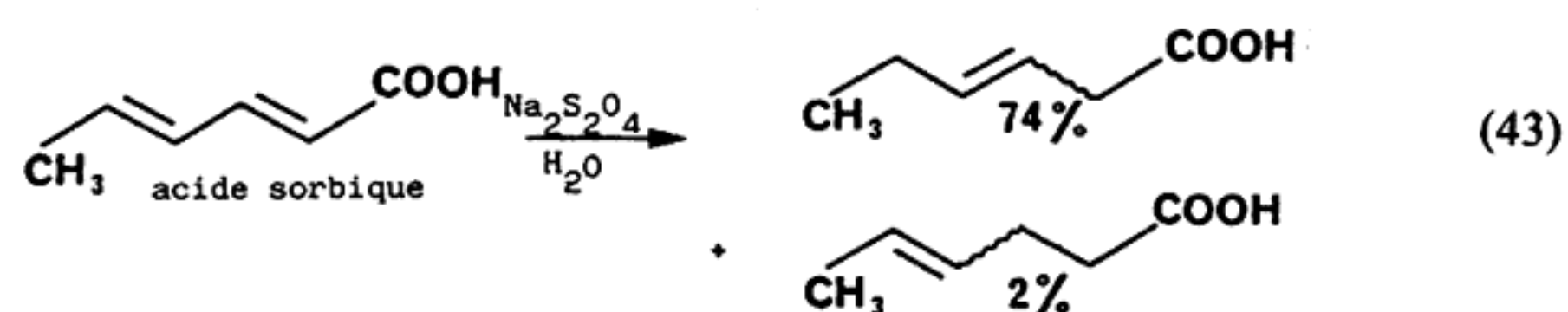
Le premier exemple de réduction de systèmes insaturés est la réduction du tribenzoyléthylène réalisée en solution éthanolique (64).



Camps a réduit des acides alcadiène 2-4 oïques et leurs esters en acides alkène 3 oïques et les esters correspondants (65).

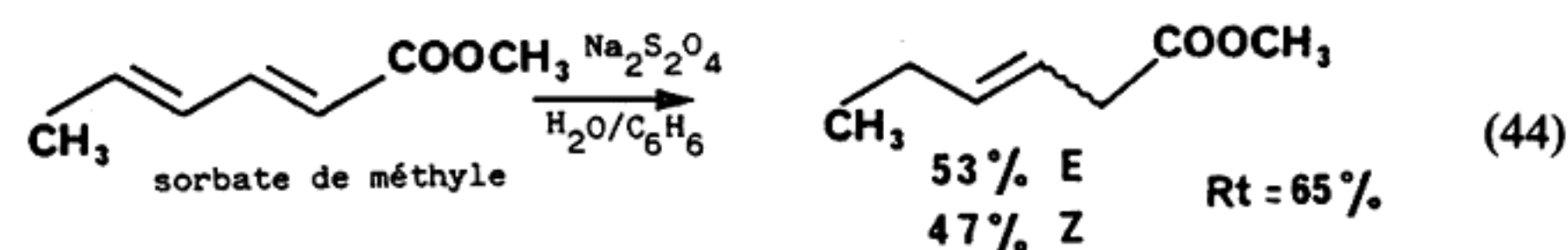


Pour les acides, la réaction est réalisée en solution aqueuse en présence de soude et de bicarbonate de sodium à 90 °C.

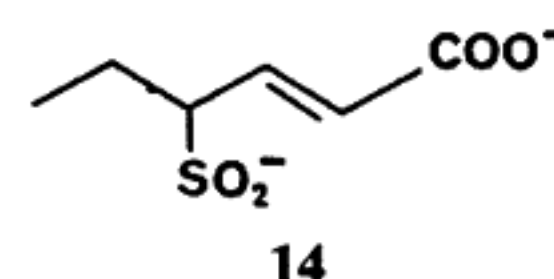


La double liaison résiduelle se situe presque exclusivement en position 3. On obtient un mélange de composés E et Z dans le rapport 72/28.

La réduction du sorbate de méthyle se fait dans des conditions de transfert de phase (milieu eau/benzène) avec l'Adogen comme agent de transfert.



Le mécanisme proposé fait intervenir l'intermédiaire sulfoxy-late **14**, déjà mentionné dans la réduction des cétones,



qui par prototropie et perte de SO_2 conduit à l'acide insaturé correspondant.

TABLEAU 6
Réduction de cétones et d'esters α,β insaturés (78)

Substrat	Produit	Rdt (%)
		84
isophorone	triméthylcyclohexanone	
		87
pulégone	menthone	
		88
carvone	déhydrocarvone	
		69
citral	citronellal	
		73
maléate	succinate	

Des cétones et des esters α,β insaturés ont également été réduits dans des conditions de transfert de phase en présence de chlorure de trioctylméthylammonium (66) ou d'hexadécyltributylphosphonium (78) (tableau 6).

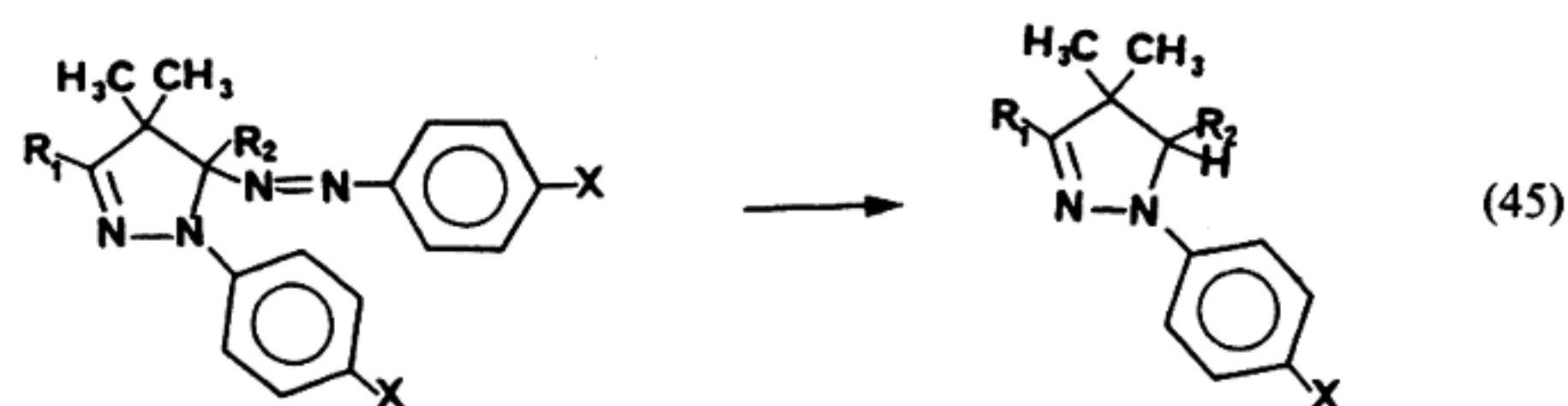
La réduction des cétones α,β insaturées se fait exclusivement en 1-4 pour conduire à la formation de cétones saturées sans aucune trace de produits de réduction 1-2 (alcools allyliques ou alcools saturés).

IV. Hydrogénolyses

Lors de la réduction de composés azo et N-nitroso, le dithionite était capable de couper les liaisons N—N et C—N. Les liaisons C—S et C—halogènes sont également hydrogénolysées dans certaines conditions.

1) HYDROGÉNOLYSE DE LIAISONS C—N ET C—S

Le dithionite est utilisé pour couper une liaison simple C—N dans la synthèse d'aryl-1 diméthyl-4,4' pyrazoline (67).



L'hydrogénolyse par le dithionite de sodium de liaisons C—S permet d'accéder, à partir de sulfones vinyliques Z ou E, à des oléfines de façon stéréospécifique (figure 8). L'amalgame de sodium dans le méthanol réalise également cette coupure mais avec un peu d'isomérisation.

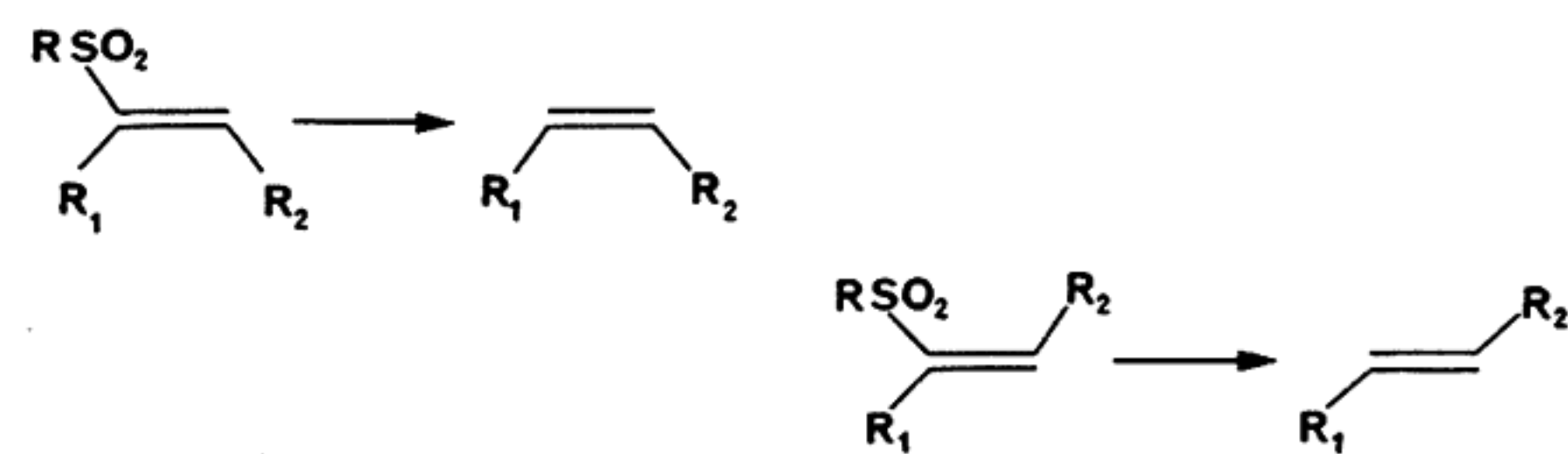


Figure 8

Cette réaction a été réalisée soit dans le DMF aqueux, soit dans l'éthanol aqueux, soit dans un milieu eau-benzène en présence d'Adogène. La pureté stéréochimique de l'oléfine a été évaluée par utilisation de D_2O : elle est de 98 à 100 %.

2) DÉSHALOGÉNATION

La coupure de liaison carbone-halogène peut également s'effectuer grâce au dithionite. De Vries (41) a décrit la réduction de deux composés phénacyl substitués en acétophénone. Il obtient exclusivement la cétone non réduite (figure 9).

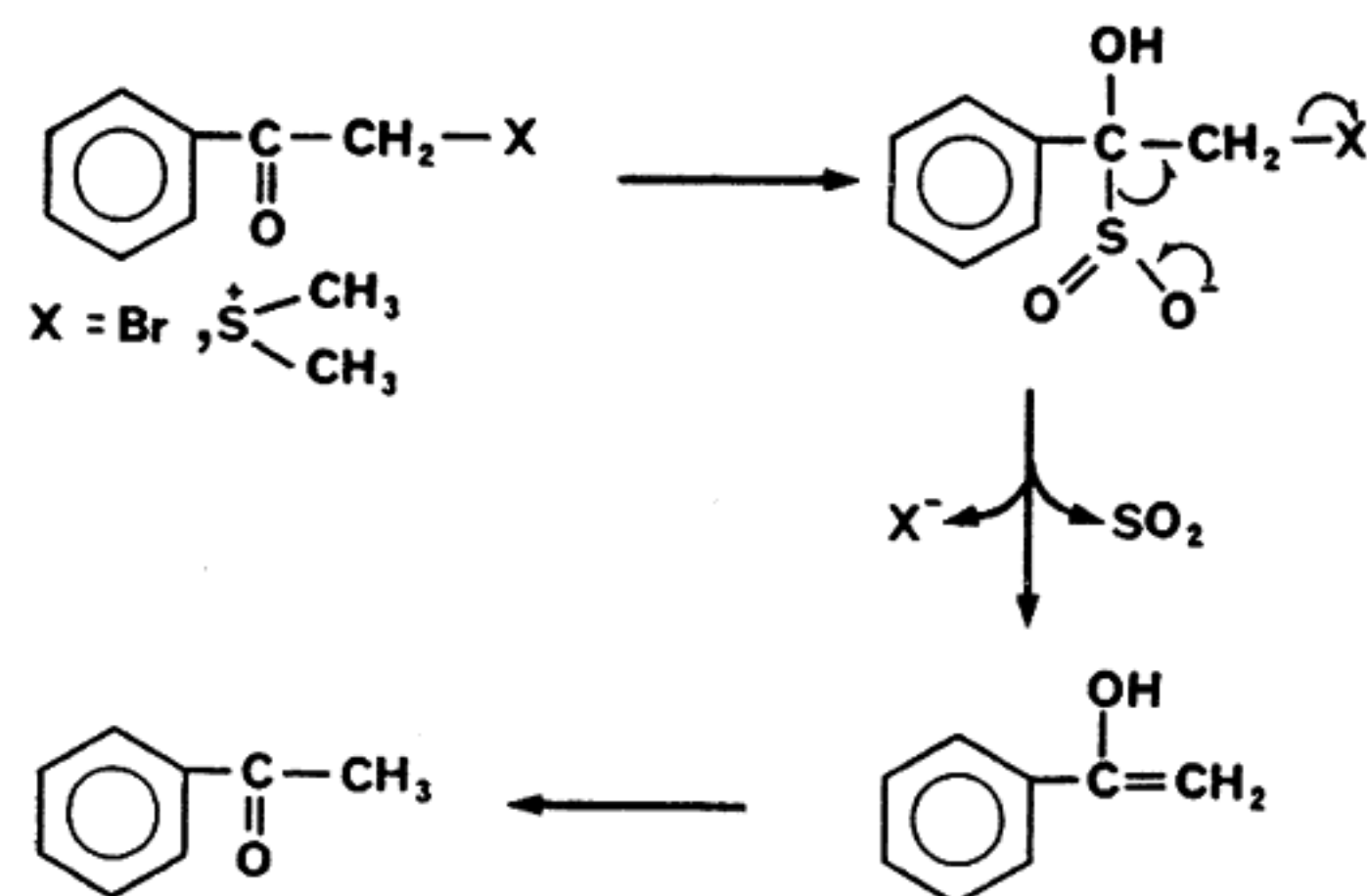
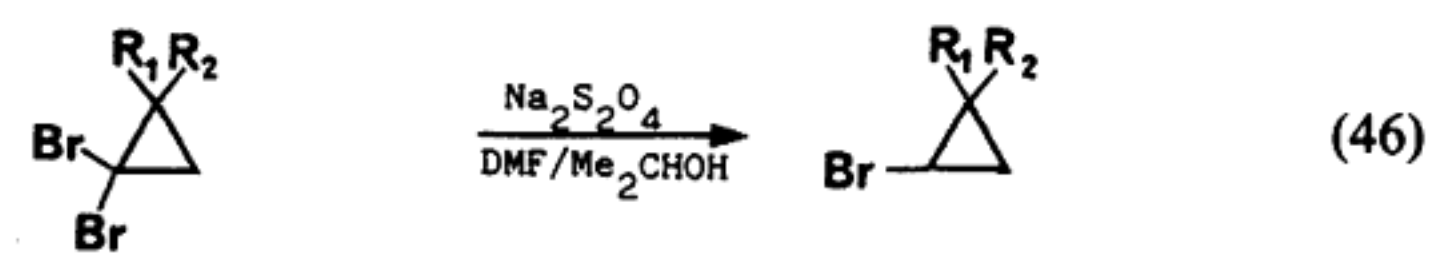


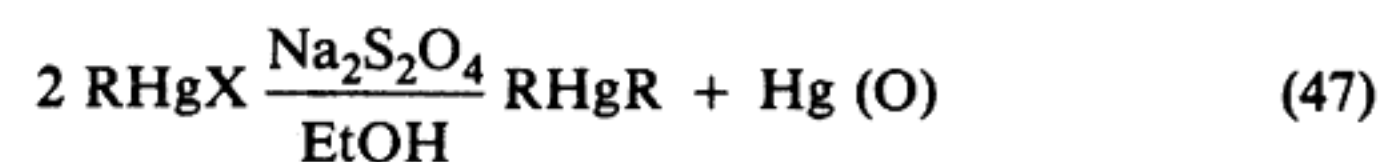
Figure 9

La déshalogénation de cétones halogénées a également été observée (69) (tableau 7).

Récemment, la synthèse de monobromocyclopropanes à partir de dibromocyclopropanes a été réalisée avec de bons rendements (70).



Le dithionite peut également réduire les composés organomercuriques (71).



V. Additions, substitutions et hydrolyses

1) ADDITIONS

Les réactions d'addition ou de substitution sont plutôt rares avec le dithionite.

TABLEAU 7

Déshalogénation de cétones par $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$

Substrats	Produits	Conditions	Rdt
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(=\text{O})-\text{CHBr}-\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{H}_2\text{O}/\text{DMF}/\text{NaHCO}_3$ température ambiante	94
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{Cl}$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	H_2O , 90°	90
		H_2O température ambiante	93
		H_2O température ambiante	90

Les produits d'addition sur les aldéhydes (72) résultent de l'addition de l'anion sulfoxylate ; c'est un des mécanismes de la réduction signalés précédemment. Les doubles liaisons C=C activées subissent dans certains cas une double addition de type Michaël pour conduire aux sulfones symétriques (73-74) (figure 10).

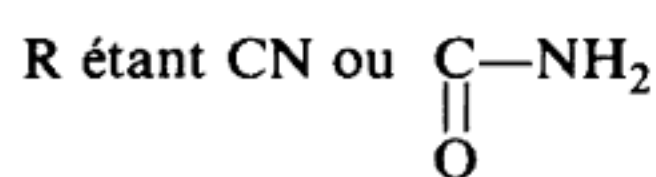
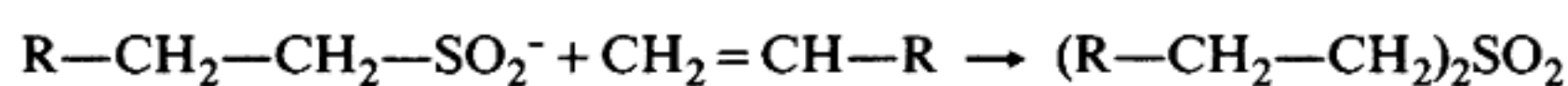
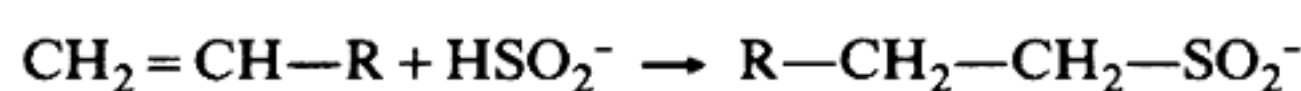
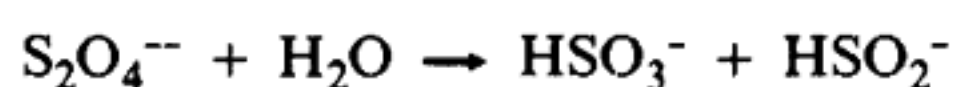


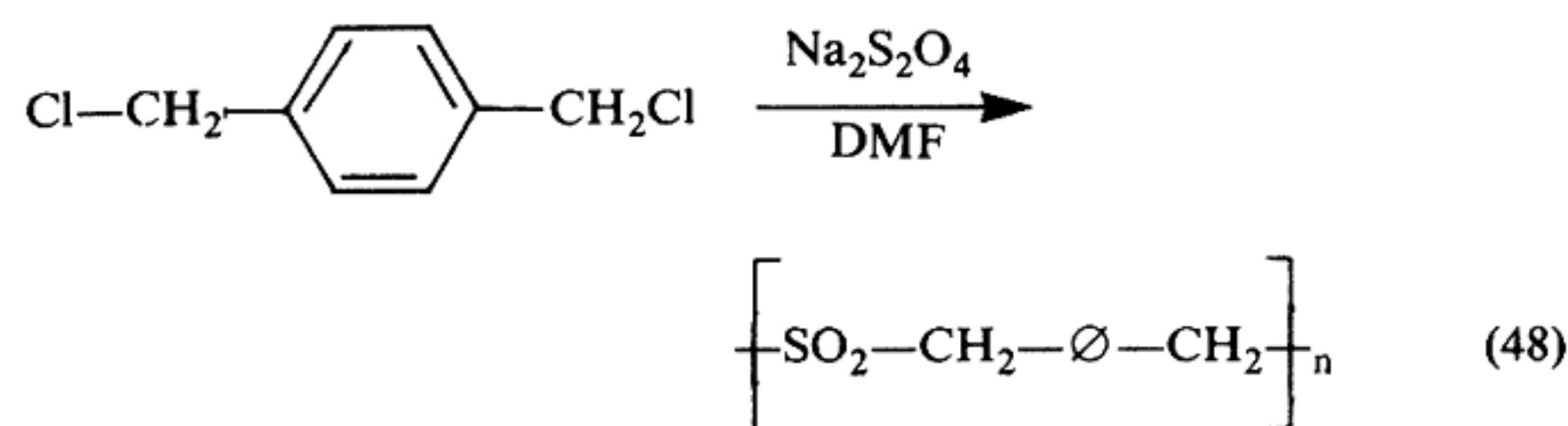
Figure 10

Cette réaction est également réalisable avec les analogues du dithionite, la rongalite et l'acide formamidine sulfinique.

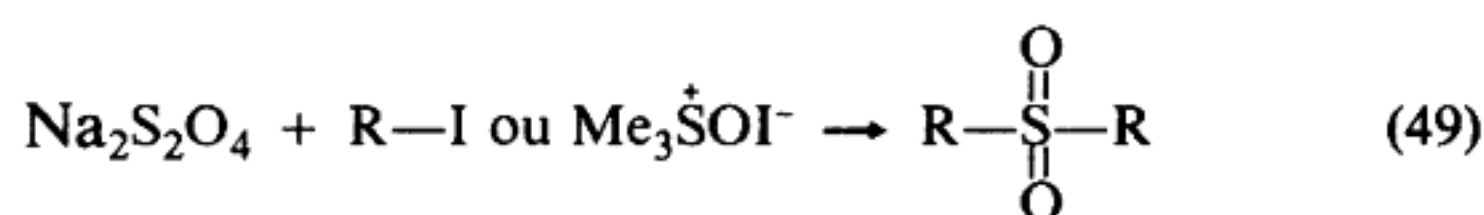
2) SUBSTITUTIONS

Les sulfones symétriques sont également obtenues par réaction de substitution sur un composé halogéné (75).

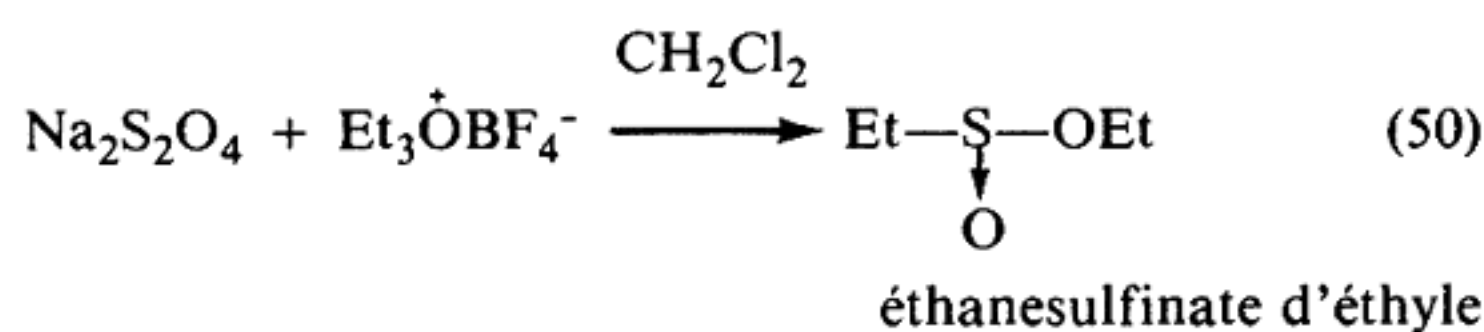
Par cette méthode, la dibenzylsufone est préparée à partir du chlorure de benzyle, et la poly p. xylylène sulfone à partir du dichlorure de p. xylylène ; les rendements sont peu élevés.



D'autres agents alkylants plus faibles réagissent sur l'atome de soufre et forment des sulfones :



Par contre, le fluoroborate de triéthylxonium, qui est un alkylant puissant, réagit également avec l'oxygène du dithionite pour former des sulfinates (76) ; ceci dénote le caractère ambident de l'anion dithionite (ou sulfoxylate).



3) HYDROLYSES

Les essais de réduction des nitriles conduisent (voir paragraphe III.2.a) au produit d'hydrolyse ; il en est de même avec les oximes aliphatiques et aromatiques qui donnent, au lieu de l'amine attendue, l'aldéhyde ou la cétone correspondant au produit d'hydrolyse (40) (tableau 8). Seules les oximes quinoniques donnent l'amine (cf. paragraphe III.2.a).

C'est une méthode simple de régénération de composés carbonylés ; deux mécanismes sont possibles :

— un processus hydrolytique analogue à celui proposé pour la réaction du bisulfite de sodium avec les oximes (77). Il est rendu possible par la décomposition du dithionite en bisulfite et en sulfinate :

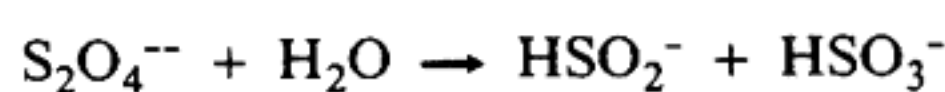
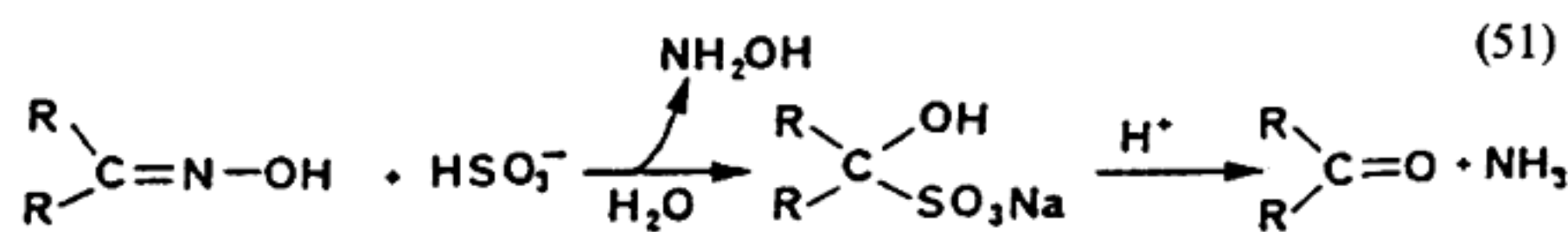


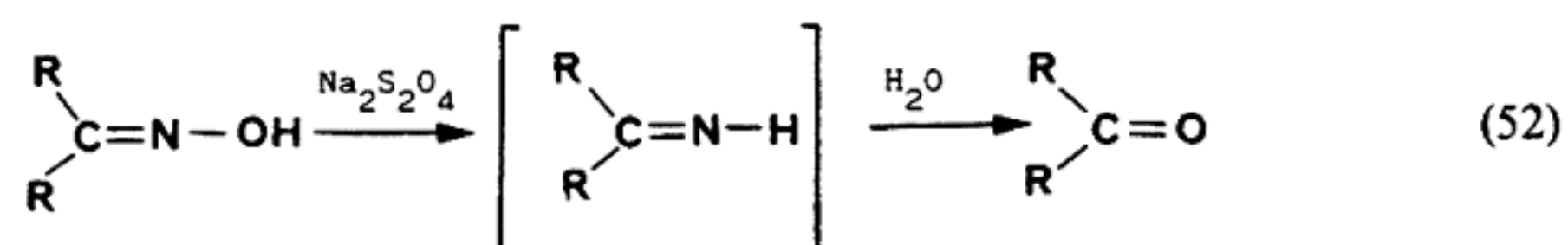
TABLEAU 8

Hydrolyse d'oximes par $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$

Substrats	Produits	Rdt (%)
		95
		93
		96



— une réduction de l'oxime en imine suivie par l'hydrolyse de cette dernière en carbonyle.

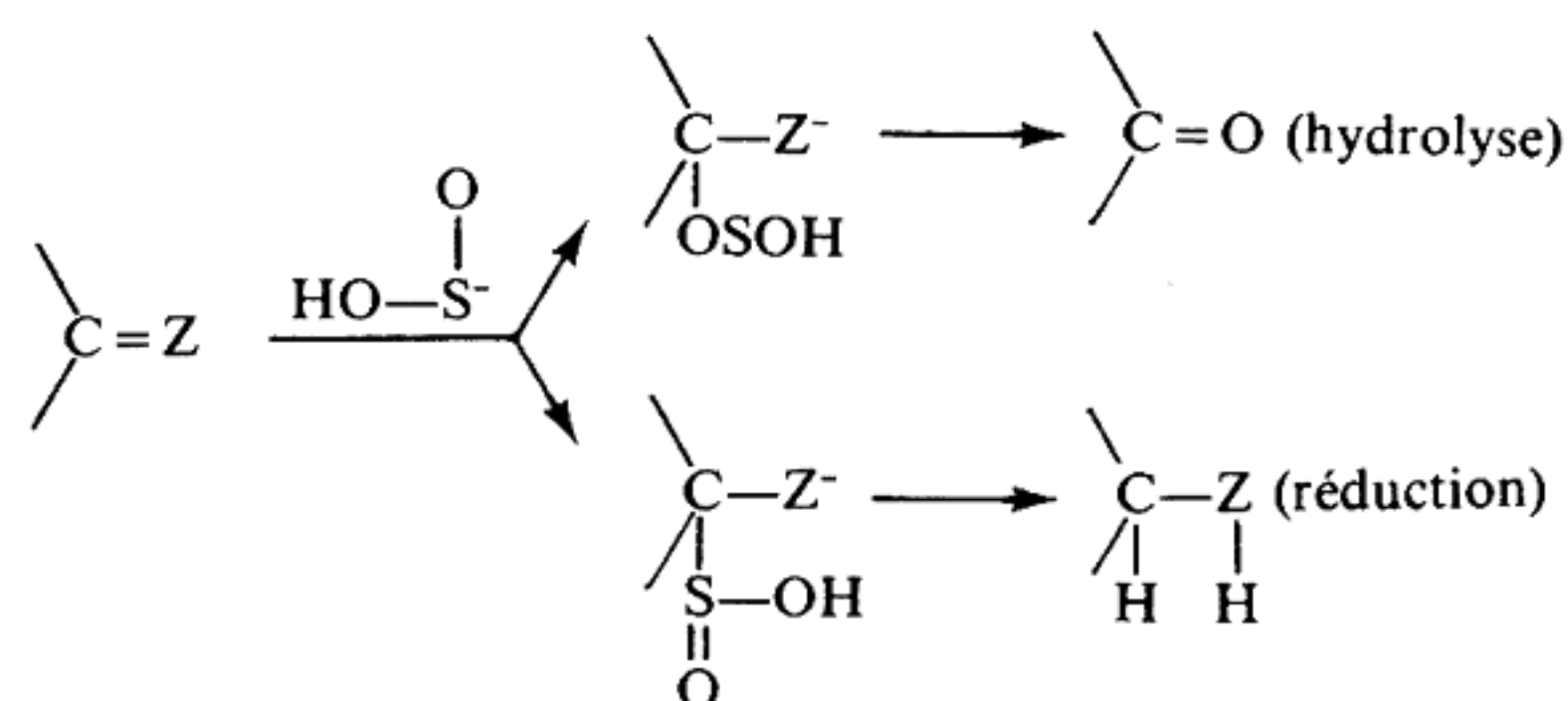


VI. Conclusion

Le dithionite de sodium est un agent réducteur peu coûteux dont le potentiel rédox (— 1,12 V) est voisin de celui du borohydrure (— 1,24 V) ; il apparaît comme un substitut possible de ce dernier pour des raisons économiques (79).

La mise en œuvre de l'anion dithionite en milieu organique nécessite parfois le recours à des systèmes biphasés mais ses propriétés réductrices sont bien établies pour réduire un certain nombre de fonctions azotées. La réduction des aldéhydes et des cétones en alcools est possible également, mais la réduction exclusive des doubles liaisons C=C en α d'un carbonyle confère au dithionite une supériorité remarquable par rapport au borohydrure.

Les réactions de réduction d'hydrolyse observées avec le dithionite résultent du caractère ambident de l'anion (ou du sulfoxylate HSO_2^- qui en dérive).



BIBLIOGRAPHIE

- (1) SCHÜTZENBERGER M. P., *Ann. Chim. Phys.*, 1870, **20**, 351.
- (2) a) PASCAL P., « *Nouveau traité de chimie minérale* », Tome XIII, Masson, Paris, 1959, p. 1184.
- b) BAILAR J. C. et EMELEUS H. J., « *Comprehensive Inorganic Chemistry* », vol. 2, Pergamon Press, Oxford, 1973, p. 881.

- (3) MOISSAN H., *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1902, **135**, 647.
- (4) KIRK et OTHMER, « *Encyclopedia of Chemical Technology* », 3rd edition, vol. 3, John Wiley, New York, 1978, p. 946.
- (5) a) KICHIZO O., KAZUO N. et MASAYUKI T., Koei Chemical, Brevet japonais n° 7892.399, 1978, *Chem. Abstr.*, 1979, **90**, 57355 g.
b) GUESS R., *Pulp. Pap.*, 1979, **53** (6), 74. *Chem. Abstr.*, 1979, **91**, 59029 y.
- (6) a) TELEPNEVA A. E., DURYMANOVA M. A. et NEGANOVA L. A., *Tr. Ural. Nauch., Issled. Khim. Inst.*, 1973, **24**, 3. *Chem. Abstr.*, 1974, **81**, 51719 w.
b) TELEPNEVA A. E., DURYMANOVA M. A. et KIREEVA M. V., *Zh. Prikl. Khim.*, 1975, **48** (1), 206. *Chem. Abstr.*, 1975, **82**, 105851 z.
- (7) SAMPSON F. (ISC Alloys), Brevet allemand n° 2.605.862, 1976. *Chem. Abstr.*, 1977, **86**, 57565 t.
- (8) LEIGH R. A. (BOC), Brevet anglais n° 1.469.234, 1977. *Chem. Abstr.*, 1977, **87**, 87158 a.
- (9) BITTLER K., Brevet allemand n° 2.847.687, 1980, *Chem. Abstr.*, 1980, **93**, 97808 a.
- (10) UEHARA N., Brevet japonais n° 7417.384, 1974. *Chem. Abstr.*, 1974, **81**, 15235 b.
- (11) YAGI K. et NAKAGAWA Y. (Kao Soap Co.), Brevet japonais n° 79.125.778, 1979. *Chem. Abstr.*, 1980, **92**, 131536 b.
- (12) a) NOGUCHI T. (Kureha Chemical Industry), Brevet japonais n° 7016.326, 1970. *Chem. Abstr.*, 1971, **74**, 33174 r.
b) KAZUO N. et MASAYUKI T. (Koei Chemical Co.), Brevet japonais n° 7880.391, 1978. *Chem. Abstr.*, 1979, **90**, 154241 z.
- (13) a) MEYER B., OSPINA M. et PETER L. B., *Anal. Chim. Acta*, 1980, **117**, 301.
b) PETER L. B. et MEYER B., *J. Mol. Struct.*, 1982, **95**, 131 (et les références citées).
c) DUNITZ J. D., *Acta Cryst.*, 1956, **9**, 579.
- (14) SATO S., HAYANO H. et HATCHO N., *Reports of Central Custom Laboratory*, 1983, **23**, 1.
- (15) BURLAMACCHI L., GUARINI G. et TIEZZ E., *Trans. Faraday Soc.*, 1969, **65**, 496.
- (16) WAYMAN M. et LEM W. J., *Can. J. Chem.*, 1970, **48**, 782.
- (17) a) RINKER R. G., MASSON D. M. et CORCORAN W. H., *J. Phys. Chim.*, 1959, **63**, 302.
b) LYNN S., RINKER R. G. et CORCORAN W. H., *J. Phys. Chim.*, 1964, **68**, 2363.
- (18) « *Electrochemical Series, CRC Handbook of Chemistry and Physics* », 58th edition, CRC Press, Cleveland, D-141.
- (19) CHARLOT G., « *Analyse Quantitative Minérale : Les Méthodes de la Chimie Analytique* », 4^e édition, Masson, Paris, 1961, p. 920.
- (20) a) « *Ullmanns Encyklopädie der Technischen Chemie* », Band 21, Verlag Chemie, Weinheim, p. 112, 1982.
b) « *Formaldehyde* », WALKER J. F., 3rd edit., American Chemical Society Monograph Series, Reinhold Publishing Corporation, New York, 1964.
- (21) SHASHOUA V. E., *Biochem.*, 1964, **11**, 1719.
- (22) STAMM H. et GOEHRING M., *Angew. Chem.*, 1945, **58**, 52.
- (23) a) WOOD F., POST C. B. et CUSANOVICH M. A., *Arch. Biochem. Biophys.*, 1977, **184**, 586. *Chem. Abstr.*, 1978, **88**, 33462 x.
b) CHIEN J. et DICKINSON L. C., *J. Biol. Chem.*, 1978, **253**, 696.
- (24) LAMBETH D. et PALMER G., *J. Biol. Chem.*, 1973, **17**, 6095.
- (25) JONES G., JONES M. G., WILSON M. T., BRUNORI H., COLOSIMO A. et SARTI P., *Biochem. J.*, 1983, **209**, 175.
- (26) OLIVAS E., WAAL D. et WILKINS R. G., *J. Biol. Chem.*, 1977, **252**, 4038.
- (27) a) CREUTZ C. et SUTIN N., *Inorg. Chem.*, 1974, **13**, 2041.
b) BRADIC Z. et WILKINS R. G., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 2236.
- (28) MINCEY T. et TRAYLOR T. G., *Bioinorg. Chem.*, 1978, **9**, 409.
- (29) GRANDMOUGIN E., *Chem. Ser.*, 1906, **39**, 3561 et 3929.
- (30) GRANDMOUGIN E., *J. Prakt. Chem.*, 1907, **76**, 124.
- (31) HODGSON H. H. et WARD E. R., *J. Chem. Soc.*, 1947, p. 327.
- (32) REDEMANN C. T. et REDEMANN C. E., *Org. Syn. Coll.*, vol. III, J. Wiley, New York, 1955, p. 69.
- (33) CONANT J. B. et CORSON B. B., *Org. Syn. Coll.*, vol. II, J. Wiley, New York, 1943, p. 33.
- (34) a) OVERBERGER C. G., LOMBARDINO J. G. et HISKEY R. G., *J. Org. Chem.*, 1957, **22**, 85.
b) OVERBERGER C. G., LOMBARDINO J. G. et HISKEY R. G., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 3009.
c) OVERBERGER C. G., VALENTINE M. et ANSELME J. P., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1969, **91**, 687.
- (35) a) HADDADIN M. J., ALKAYSI H. N. et SAHEB S. E., *Tetrahedron*, 1970, **26**, 1115.
b) HADDADIN M. J., Zahr G. E., RAWDAH T. N. CHELHOT N. C. et ISSIDORIDES C. H., *Tetrahedron*, 1974, **30**, 659.
- (36) ADAMS R. et BLOMSTROM D. C., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 3405.
- (37) FIESER L. F., *Org. Syn. Coll.*, vol. III, J. Wiley, New York, 1943, p. 35 et 39.
- (38) HUDLICKY M., « *Reduction in Organic Chemistry* », John Wiley, New York, 1984, p. 95.
- (39) HAWTHORNE J. O., MIHELIC E. L., MORGAN M. S. et WILT M. H., *J. Org. Chem.*, 1963, **28**, 2831.
- (40) POJER P. M., *Aust. J. Chem.*, 1979, **32**, 201.
- (41) DE VRIES J., Thèse, Amsterdam, 1979.
- (42) SMITH L. I. et SHUBERT W. H., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 2656.
- (43) a) MAUZERALL D. et WESTHIMER F. H., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 2261.
b) KOSOWER E. M. et BAUER S. W., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 2191.
c) ROBERT R. M. G., OSTOVIC D. et KREEVOY M., *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 2053.
- (44) YARMOLINSKY M. B. et COLOWIK S. P., *Biochim. Biophys. Acta.*, 1956, **20**, 177.
- (45) CAUCHEY W. S. et SCHELLENBERG K. A., *J. Org. Chem.*, 1966, **31**, 1978.
- (46) BIELLMANN J. F. et CALLOT H., *Tetrahedron Lett.*, 1966, **33**, 3991.
- (47) BIELLMANN J. F. et CALLOT H., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1968, **3**, 1154.
- (48) BLANKENHORN G. et MOORE E. G., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 1092.
- (49) BIELLMANN J. F. et CALLOT H., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1968, **3**, 1159.
- (50) MINATO H., FUJIE S., OKUHA K. et KOBAYASHI M., *Chem. Lett.*, 1977, p. 1091.
- (51) HUNIG S. et BERNETH H., « *Topics in Current Chemistry* », Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1980, p. 1.
- (52) CAREY G., CAIRNS J. F. et COLCHESTER J. E., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1969, p. 1280.
- (53) TSUKAHARA K. et WILKINS R. G., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 2632.
- (54) a) DE VRIES J. G., VAN BERGEN T. J. et KELLOGG R. M., *Synthesis*, 1977, p. 246.
b) DE VRIES J. G. et KELLOGG R. M., *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 4126.
- (55) KRAPCHO A. P. et SEIDMAN D. A., *Tetrahedron Lett.*, 1981, **22**, 179.
- (56) CASTALDI G., PERDONCIN G. et GIORDANO C., *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 2487.
- (57) CAMPS F., COLL J. et RIBA M., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1979, p. 1080.
- (58) CHUNG S. K., *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 5457.
- (59) PEARL I. A., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, 744593.
- (60) VAN ES T. et BACKEBERG O. G., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1963, p. 1371.
- (61) HEILMANN S. M., RASMUSSEN J. K. et SMITH H. K., *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 987.
- (62) FURUSAWA M., IWASAKI S. et MATSUURA Y., Nippon Kagaku Kaishi, 1974, **11**, 2228. *Chem. Abstr.*, 1975, **82**, 38271 v.
- (63) BASALKEVICH E. D. et CHEREPENKO T. I., *Fiziol. Aktiv. Veshchestva Respub. Mezhvedom*, 1971, **3**, 174. *Chem. Abstr.*, 1972, **77**, 61449 q.
- (64) DIEN C. K. et LUTZ R. E., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 1987.
- (65) CAMPS F., COLL J., GUERRERO A., GUITART J. et RIBA M., *Chem. Lett.*, 1982, p. 715.
- (66) LOUIS-ANDRÉ O. et GELBARD G., *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 831.

- (67) STEPHANIDO-STEPHANATOU J., *Synthesis*, 1985, p. 296.
- (68) BREMNER J., JULIA M., LAUNAY M. et STALINO J. P., *Tetrahedron Lett.*, 1982, p. 3265.
- (69) CHUNG S. K. et HU Q. Y., *Synth. Comm.*, 1982, 12, 261.
- (70) D'YACHENKO A. I., KORNEVA O. S., ABRAMOYA N. M. et NEFEDOV O. M., *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim.*, 1984, 12, 2818. *Chem. Abstr.*, 1985, 102, 166 343 p.
- (71) TODHUNTER J. A. et CURRELL D. L., *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 1362.
- (72) BAZLEN M., *Chem. Ber.*, 1909, 42, 4634.
- (73) KERBER R., Farbwerke Hoechst. A. G. :
a) Brevet allemand n° 1.097.434, 1961. *Chem. Abstr.*, 1961, 56, 1351 d.
b) Brevet allemand n° 1.122.941, 1960. *Chem. Abstr.*, 1961, 57, 8443 c.
- (74) KERBER R. et STARNICK J., *Chem. Ber.*, 1971, 104, 2035.
- (75) WELLISCH E., GIPSTEIN E. et SWEETING O. J., *Polym. Lett.*, 1964, 2, 35.
- (76) MATSUO K., KOBAYASHI M. et MINATO M., *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1970, 43, 260.
- (77) PINES S., CHEMERDA J. M. et KOZLOWSKI M. A., *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 3446.
- (78) LOUIS-ANDRÉ O. et GELBARD G., en préparation.
- (79) Prix à la mol : NaBH₄ 76 F ; Na₂S₂O₄ 28 F.