

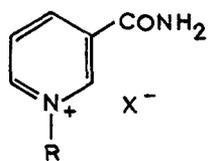
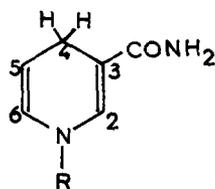
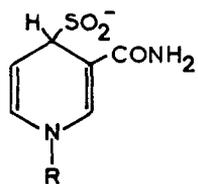
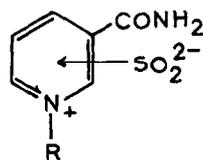
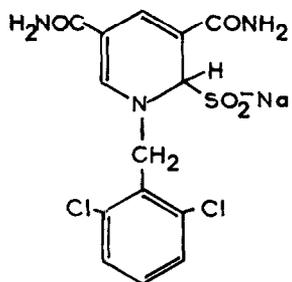
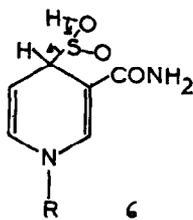
INTERMEDIAIRE DANS LA REDUCTION DE
SELS DE PYRIDINIUM PAR LE DITHIONITE

Jean-François Biellmann et Henry Callot
Laboratoire associé du CNRS, Institut de Chimie
rue Blaise Pascal, Strasbourg, France

(Received 26 April 1966; in revised form 9 June 1966)

La réduction du NAD^+ 1a et de sels de pyridinium du même type par le dithionite (anciennement hydrosulfite) donne les 1,4-dihydropyridines 2. Cette réduction passe par un intermédiaire coloré pour lequel différentes structures ont été proposées: addition en C-4 du groupe sulfoxyrate (SO_2^-) 3 (1), complexe de transfert de charge 4 (2) ou addition en C-2 du sulfoxyrate 5 (3). Dans ce travail, nous démontrons que l'intermédiaire de la réduction a la structure 3.

Le traitement des sels 1b, c et d ($\text{X}^- = \text{Cl}^-$) par le dithionite de sodium en milieu fortement alcalin nous a permis d'isoler les produits cristallisés de structure 3. Ces produits présentent en solution dans de la soude N, les deux maximums d'absorption dans l'UV à $368\text{m}\mu$ (ϵ_{max} 1500 à 2000) et à $258\text{m}\mu$ (ϵ_{max} 6000 à 6500), observés pour l'intermédiaire de la réduction. Il s'agit donc du même produit. De fait la décomposition de ces produits en milieu neutre conduit aux dihydropyridines correspondantes 2. Les spectres de résonance magnétique nuclé-

123456

- a -ribose-P-P-ribose-adénine
 b -benzyl
 c -p-chlorobenzyl
 d -o-chlorobenzyl

aire* de 3b dans de l'eau lourde, et de 3b, c et d dans le diméthylsulfoxyde deutéré basique (sans agent basique, on a décomposé le produit), sont différents de ceux des sels de pyridinium et voisins de ceux des dihydropyridines-1,4 (5). En particulier le proton en C-4 est à champ élevé ($\delta = 231\text{Hz}$): la différence de déplacement chimique de ce proton dans 2b et 3b est de l'ordre de 44Hz , attribué à l'effet du groupe sulfinato. On attendrait un plus grand déplacement pour une structure où l'oxygène serait lié au carbone 4. Pour prouver l'attribution des signaux, nous avons préparé 1c avec 0,5 atome de deutérium en C-4 (6). Dans le spectre de RMN de 3c préparé à partir de 1c, l'intensité du signal du proton en C-4 correspond bien à 0,5 H; le signal du proton en C-5 est la superposition d'un doublet (molécule deutérée) et d'un quartet (molécule non deutérée). Ceci prouve définitivement la structure 3 pour l'intermédiaire.

Dans le spectre de RMN des sulfinates 3b, c et d ($c=0,3\text{ M}$), les bandes correspondantes au noyau pyridinium sont totalement absentes, ce qui suggère une très grande stabilité du composé d'addition. Cette stabilité est également indiquée par le fait que les courbes d'absorption dans l'UV sont pratiquement insensibles aux variations de concentration (dans l'intervalle $c=0,05 - 1\text{mM}$). La stabilité du composé est plus grande que celle des composés d'addition avec l'ion cyanure. En effet, l'ion cyanure ne déplace pas l'ion

* Spectres de RMN mesurés sur Varian A-60 (60MHz). Dans une étude préliminaire (4), nous avons étudié les spectres de RMN d'une série de sels de pyridinium dans les solvants: D_2O , DMSO, DMF et CDCl_3 . On observe des déplacements des signaux des protons du cycle pyridinium (25 Hz au maximum) en fonction de la taille de l'anion. L'ordre des effets est Cl^- , Br^- , I^- , ClO_4^- , ce qui indique l'absence de tout effet attribuable à un complexe de transfert de charge, puisque le bromure et l'iodure seuls donnent en UV des spectres interprétables par un tel transfert de charge.

TABLEAU 1

Déplacements chimiques (Hz) *		Constantes de couplage (Hz)							Solv. Réf.			
HC-2	HC-6	HC-5	HC-4	Aro.	N-CH ₂	J ₅₋₈	J ₄₋₅	J ₂₋₆	J ₄₋₆	J ₂₋₄		
<u>3 b</u>	440	369	290	231	432	257	7,6	5,5	1,4	0	0,8	D ₂ O Acétone
<u>3 b</u>	°	365	289	205	428	260	7,5	5	1	-	-	+ DMSO-D ₅
<u>3 c</u>	425	364	289	201	435	263	8	5,5	1	-	-	+ DMSO-D ₅
<u>3 d</u>	424	363	290	203	426	268	8	5,2	1	-	-	+ DMSO-D ₅
<u>2 b</u>	427	343	283	187	436	254	7,9	3,4	1,6	1,6	0	CCl ₃ D TMS
<u>1 b</u>	553	538	485	526	440	346	6,0	6,0	1,6	1,2	1,6	D ₂ O Acétone

° masqué par les protons aromatiques

+ DMSO-D₆, NaOD

* Mesurés sur Varian A 60 (60 Mcs).

sulfoxylate dans le sulfinate (1).

La bande à 258mp ne peut donc plus être attribuée à l'absorption du chromophore pyridinium. Nous pensons qu'il s'agit d'une bande d'absorption par transfert de charge intramoléculaire entre le groupe sulfinate et le système dihydropyridine. Le groupe sulfoxyde, voisin du groupe sulfinate, donne bien des bandes de transfert de charge (7).

La décomposition des sulfinates 3b, c et d en dihydropyridines a lieu dans l'eau à la neutralité ou à un pH légèrement acide (pH 3). En milieu plus acide, on récupère le sel de pyridinium; ceci est dû à la décomposition de l'ion sulfoxylate en milieu acide (8). Les sulfinates 3b, c et d sont stables à pH 8. Nous avons pu montrer, par des réactions d'échange croisé, que les réactions de dissociation et de réaddition sont toutes deux rapides par rapport à la formation de dihydropyridine. La réaction d'addition est donc certainement soumise à un contrôle thermodynamique. L'échange du groupe sulfoxylate se fait certainement par dissociation en ions sulfoxylate et pyridinium, et réaddition sur l'ion pyridinium. Yarmolinsky et Colowick avaient noté l'incorporation de deutérium dans le produit formé par addition du sulfoxylate sur le NAD⁺ 1a en milieu alcalin et avaient proposé que l'hydrogène en C-4 s'échangeait comme dans le composé d'addition en C-4 de l'ion cyanure sur le pyridinium (1). Nous avons observé en RMN l'échange sur 3b, en solution dans de l'eau lourde à un pH voisin de 11. Le signal correspondant au proton en C-2 disparaît et les signaux des protons en C-4 et C-6 se simplifient par suite de la diminution de la constante de couplage avec le substituant en C-2. Dans ces conditions les hydrogènes de dihydropyridines ne s'échangent pas. L'échange de l'hydrogène en C-2 de 3b proviendrait de l'échange de l'hydrogène en C-2 de l'ion pyridinium 1b en équilibre rapide avec le sulfinate 3b.

Au cours de différents essais d'addition du dithionite, suivis dans le tube de RMN, nous n'avons pas observé de produits correspondant à l'addition du sulfoxylate en C-2 ou en

C-6. Lyle et Gauthier ont montré que l'addition de l'ion cyanure se faisait sous contrôle cinétique en C-6 et sous contrôle thermodynamique en C-4 (9). Dans le cas de l'addition du sulfoxylate, l'addition et le départ du sulfoxylate sont rapides et on observe le produit de contrôle thermodynamique, dont la décomposition donne la 1,4-dihydropyridine suivant le mécanisme 6 (concerté ou non).

Références.

- 1) M. B. Yarmolinsky et S. P. Colowick, Biochim. Biophys. Acta, **20**, 177 (1956).
- 2) E. M. Kosower et S. W. Bauer, J. Amer. Chem. Soc., **82**, 2191 (1960).
- 3) K. Wallenfels et H. Schüly, Ann., **621**, 178 (1959).
- 4) H. Callot, travaux non publiés; voir aussi R. J. Chuck et E. W. Randall, Spectroch. Acta, **22**, 221 (1966).
- 5) H. Diekmann, G. Englert et K. Wallenfels, Tet., **20**, 281 (1964).
- 6) G. W. Rafter et S. P. Colowick, J. Biol. Chem., **209**, 773 (1954).
- 7) E. A. Fehnel et M. Carmack, J. Amer. Chem. Soc., **71**, 84 (1949);
H. P. Koch, J. Chem. Soc., 1950, 2892; N. J. Leonard et C. R. Johnson,
J. Amer. Chem. Soc., **84**, 3701 (1962).
- 8) Gmelins Handbuch für anorganische Chemie-Schwefel Teil B
Lief. 2 system Nbr 9 p. 381. Verlag Chemie, Weinheim (1960).
- 9) R. E. Lyle et G. J. Gauthier, Tet. Let., **51**, 4615 (1965).