

Indirekte elektrochemische Regeneration von NADH mit einem Bipyridin-Rhodium(1)-Komplex als Elektronenüberträger**

Von Rainer Wienkamp und Eberhard Steckhan*

An einfachen und effektiven Methoden zur Regeneration von NADH aus NAD⁺ besteht wegen der Bedeutung für Enzym-katalysierte Synthesen großes Interesse. Wir berichten hier über vorläufige Ergebnisse zur indirekten elektrochemischen Rückgewinnung von NADH aus NAD⁺.

Die direkte elektrochemische Reduktion von NAD⁺ bei -1.1 V vs. SCE führt im wesentlichen zu inaktiven Dimeren, und auch bei -1.8 V wird aktives NADH in nur 50% Ausbeute gebildet^[1]. Uns gelang nun die Reduktion von NAD⁺ zu NADH mit dem elektrochemisch an der Kathode aus $[\text{Rh}(\text{bpy})_3]^{3+}$ erzeugten Zwei-Elektronen-Überträger $[\text{Rh}(\text{bpy})_2]^{0+}$ ^[5]. Dabei kann auf ein Enzym als Katalysator für die Übertragung von zwei Elektronen^[2] auf das Coenzym verzichtet werden. Das regenerierte NADH wird, durch Pferdeleber-Alkohol-Dehydrogenase („Horse Liver Alcohol Dehydrogenase“, HLAD) katalysiert, von Cyclohexanon oxidiert [Gl. (b)].

Wir führten die Umsetzungen in 40–60 mL Tris-HCl-Puffer (pH 9) in geteilter Zelle mit einer Graphit-Kathode, Platin-Anode und einer Glasfritte als Diaphragma bei –850 bis –950 mV vs. Ag/AgCl diskontinuierlich oder kontinuierlich [Gl. (b)] durch (Tabelle 1).

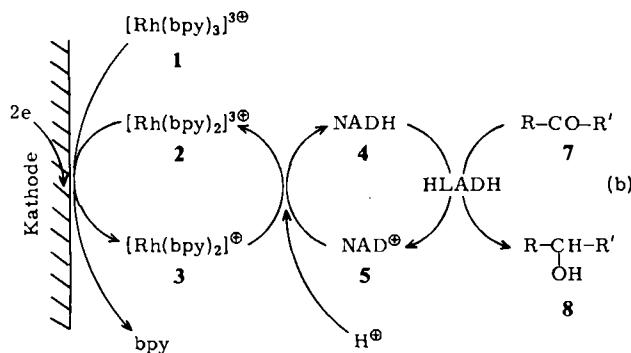


Tabelle 1. Regeneration von NADH aus NAD⁺ mit elektrochemisch erzeugtem $[\text{Rh}(\text{bpy})_3]^{2+}$ als Elektronenüberträger [Gl. (b)].

Ver- such	Edukte [mg] [a]			HLADH [mg]	Produkt [mg] 8 [b]	regenerative Cyclen	
	1	5	7			NAD ⁺ / NADH	Rh ^{1@/} Rh [@]
1 [c]	384 (0.5)	332 (0.5)	59 (0.6)	2.0	25 (0.25)	0.5	0.5
2 [c]	230 (0.3)	398 (0.6)	73.5 (0.75)	2.0	29 (0.29)	0.5	1.0
3 [d]	115 (0.15)	100 (0.15)	96 (0.98)	1.1	33 (0.33)	2.2	2.2
4 [d]	307 (0.4)	133 (0.2)	171 (1.74)	3.9	42 (0.42)	2.1	1.1
5 [d]	192 (0.25)	66.5 (0.1)	110 (1.12)	2.0	29 (0.29)	2.9	1.2

[a] In Klammern: mmol. [b] R, R' = $-(\text{CH}_2)_n-$; in Klammern: mmol. [c] Diskontinuierlicher Prozeß; HLADH und Cyclohexanon wurden als Substrat nach der Elektrolyse zugesetzt, Cyclohexanol wurde gaschromatographisch bestimmt. [d] Kontinuierlicher Prozeß; die Elektrolyse wurde in Gegenwart von Cyclohexanon und HLADH durchgeführt.

[*] Prof. Dr. E. Steckhan, R. Wienkamp
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn 1

[**] 13. Mitteilung über indirekte elektrochemische Prozesse. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. - 12. Mitteilung: S. Dapperheld, E. Steckhan, *Angew. Chem.* 94 (1982) 785; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) Nr. 10; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 1730.

In Versuch 3 entstanden $1.5 \cdot 10^{-3}$ mmol NAD-Dimer^[1b]; pro Cyclus dimerisieren also 0.9% NAD⁰. Bei niedrigerem Arbeitspotential dimerisiert weniger. Bei diskontinuierlicher Arbeitsweise kann NADH chromatographisch abgetrennt und über die Extinktion bestimmt werden^[1b].

Die geringe Zahl regenerativer Cyclen wird weder durch die Instabilität des Elektronenüberträgers noch durch die des Coenzyms oder des Enzyms hervorgerufen; sie ist lediglich darauf zurückzuführen, daß die Kathode passiviert wird und der Strom deshalb so stark sinkt, daß der Umsatz zu gering wird. Die Passivierung wird durch einen in Tris-HCl-Puffer nur langsam löslichen Belag hervorgerufen, bei dem es sich nach Elementaranalyse um $[\text{Rh}(\text{bpy})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}$ oder $[\text{Rh}(\text{bpy})_2(\text{OH})_2]\text{Cl}$ handelt. Mechanische Reinigung der Elektrode oder kurzes Pulsen zu positiveren Potentialen lässt den Strom wieder steigen. Eine Rh^{I} -Komplex-katalysierte Hydrierung des Ketons durch kathodisch erzeugten Wasserstoff findet – wie Kontrollexperimente zeigen – nicht statt.

Eingegangen am 17. Mai,
in veränderter Fassung am 30. Juli 1982 [Z 46]
Das vollständige Manuskript dieser Zuschrift erscheint in:
Angew. Chem. Suppl. 1982, 1739-1745

- [1] a) C. O. Schmakel, K. S. V. Santhanam, P. J. Elving, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 5083; b) H. Jaegfeldt, *Bioelectrochem. Bioenerg.* **8** (1981) 355.
 - [2] H. Simon, H. Günther, J. Bader, W. Tischer, *Angew. Chem.* **93** (1981) 897; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20** (1981) 861.
 - [5] M. Kirch, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Helv. Chim. Acta* **62** (1979) 1345.

ElektronendichteVerteilung in den Bindungen des verbrückten Bicyclo[1.1.0]butansystems 1,5-Dimethyltricyclo[2.1.0.0^{2,5}]pentan-3-on

Von *Hermann Irngartinger** und *Annette Goldmann*

Die Bindung zwischen den Brückenkopfatomen im Bicyclo[1.1.0]butansystem wird durch sterische Faktoren und Substituenteneffekte beeinflußt^[1]. Ihre Eigenschaften unterscheiden sich deutlich von denen einer normalen C—C-Bindung. Wir haben die Elektronendichtheverteilung in den Bindungen des verbrückten Bicyclo[1.1.0]butansystems 1,5-Dimethyltricyclo[2.1.0.0^{2,5}]pentan-3-on **1** nach der „X—X“-Methode^[2] experimentell aus Röntgen-Daten bestimmt, die bei -155°C gemessen wurden. Die Brückenbindung C3—C3' (1.417 Å; Fig. 1d) ist, wie auch bei Raumtemperatur gefunden wurde^[1a], auffallend kurz.

Sämtliche Elektronendichtemaxima der Bindungen des Tricyclopentangerüstes von **1** sind deutlich von den Bindungssachsen nach außen verschoben, so daß dieses System nur aus gebogenen Bindungen besteht. Im Gegensatz zu einem [3.1.1]Propellanderivat^[3], welches ebenfalls – allerdings mit invertierten C-Atomen – die Bicyclo[1.1.0]butan-einheit enthält, tritt die Elektronendichte in der Brückenbindung C3—C3' von **1** deutlich hervor. Sie ist um 0.40 Å von der Bindungssachse weg verschoben (in Fig. 1a nach oben). Im Schnitt senkrecht zur Bindungssachse (Fig. 1b) zeigt die Elektronendichte eine rotationssymmetrische Verteilung; unterhalb der Bindungssachse C3—C3' ist sie gleich Null. Demnach ergeben sich keine experimentellen Hinweise auf einen π -Charakter dieser Bindung; vielmehr ist sie am besten als gebogene σ -Bindung zu beschreiben.

[*] Prof. Dr. H. Irngartinger, A. Goldmann
Organisch-chemisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg 1

Alle drei Elektronendichtemaxima des Dreiringes C2, C3, C3' liegen *nicht* in der Ringebene. Die C-Atome befinden sich 0.04 Å (C2) oberhalb bzw. 0.19 (C3) und 0.18

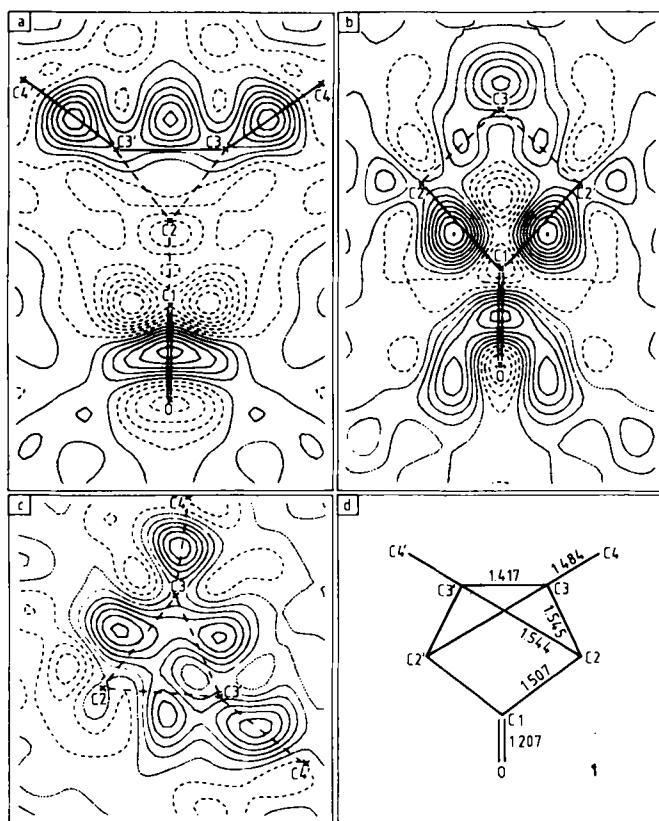


Fig. 1. Elektronendichtevertteilung in den Bindungen von 1 und Bindungslängen [Å] bei -155°C . Die Konturintervalle betragen $0.05 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$, die Standardabweichungen der Bindungslängen 0.001 Å. Die Numerierung der Atome entspricht nicht den IUPAC-Regeln. Kristallographische Daten von 1 ($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$): Bei Raumtemperatur siehe [1]; bei -155°C : a = 10.7598(7), b = 6.8256(4), c = 8.396(1) Å, $\beta = 110.999(5)^{\circ}$; $\text{C}2/\text{c}$; $Z = 4$. Bis zu $\sin\theta/\lambda = 1.15 \text{ \AA}^{-1}$ ($\text{Mo}_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung) 1968 unabhängige, mehrfach gemessene Reflexe (davon 248 unbekannt, $F_c < 2.5 \cdot \sigma(F_c)$); Verfeinerung für C- und O-Atome mit 1028 Reflexen hoher Ordnung ($0.70 < \sin\theta/\lambda < 1.15 \text{ \AA}^{-1}$, 27 Reflexe pro Variable); $R = 0.036$. Die Deformationsdichten basieren auf 753 ($F_o - F_c$)-Werten aus dem Bereich $\sin\theta/\lambda < 0.7 \text{ \AA}^{-1}$. Das Molekül befindet sich mit seiner Carbonylgruppe auf einer kristallographischen zweizähligen Drehachse. a) Schnitt durch die Ebene der Atome C1, C3, C3', C4, C4', O; b) Schnitt durch die Ebene der Atome C1, C2, C2', O; c) Schnitt durch die Ebene der drei Dichtemaxima der Bindungen C2—C3, C2—C3' und C3—C3'; d) Bindungslängen.

(C3') Å unterhalb der Ebene durch die drei Elektronendichtemaxima (Fig. 1c). Die Bindungen sind also nicht nur innerhalb der Dreiringebene gebogen, sondern auch aus dieser herausgedreht. Die Elektronendichten der exocyclischen Bindungen, der C=O-Bindung und am Sauerstoffatom zeigen keine Besonderheiten (Fig. 1).

Eingegangen am 28. Mai 1982 [Z 56]

[1] a) H. Irlgartinger, K. L. Lukas, *Angew. Chem.* 91 (1979) 750; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 694; b) H. Irlgartinger, A. Goldmann, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 455.

[2] P. Coppens, *Angew. Chem.* 89 (1977) 33; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 32.

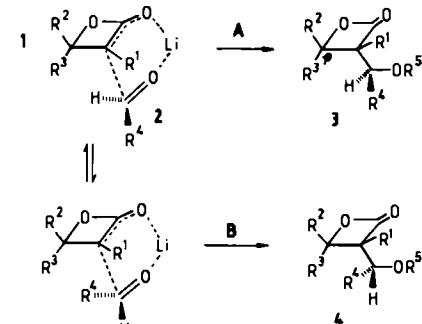
[3] P. Chakrabarti, P. Seiler, J. D. Dunitz, A.-D. Schlüter, G. Szeimies, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 7378.

Dreierdiastereoselektive Aldoladditionen von β -Lacton-enolaten an Aldehyde**

Von Johann Mulzer* und Alexander Chucholowski

Als „dreierdiastereoselektiv“ bezeichnen wir eine Aldoladdition, deren Verlauf durch ein bereits in der Enolat- oder Carbonylkomponente vorhandenes Chiralitätszentrum gesteuert wird. Dabei werden die relativen Konfigurationen dreier Chiralitätszentren in einem Additions schritt festgelegt. Von vier möglichen Diastereomeren bildet sich eines selektiv.

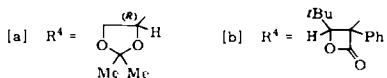
Die Addition der β -Lacton-Anionen 1 an die Aldehyde 2 verläuft mit besonders hoher Dreierdiastereoselektivität. Infolge der starren planaren Ringstruktur von 1 schirmt R^2 die *syn*-Ringebene gegenüber elektrophilen Angriffen nahezu vollständig ab^[1]. Es blieb zu klären, ob bei der Addition Weg A oder B eingeschlagen wird, d. h. welche der beiden enantiospezifischen Angriffsmöglichkeiten an 2 dominiert (Schema 1).



Schema 1.

Tabelle 1. Nach Schema 1 hergestellte Aldoladdukte 3. Alle Verbindungen sind durch Elementaranalyse sowie $^1\text{H-NMR}$ - und IR-Spektren charakterisiert. Die Ausbeuten liegen zwischen 85 und 95%. $\text{R}^1 = \text{Ph}$.

3	R^2	R^3	R^4	R^5	Fp [°C]	IR (KBr) $\nu(\text{CO})$ [cm $^{-1}$]
a	<i>t</i> Bu	H	Ph	SiMe_3	174–175	1800
b	<i>t</i> Bu	H	Me	H	144–145	1805
c	<i>t</i> Bu	H	[a]	SiMe_3	204–205	1806
d	<i>t</i> Bu	H	[b]	SiMe_3	180–185	1820 (Zers.)
e	<i>t</i> Bu	H	H	H	145–146	1806 (Zers.)
f	<i>i</i> Pr	H	Ph	SiMe_3	159.5–160	1805
g	<i>i</i> Pr	H	Me	H	131–132	1810
h	<i>i</i> Pr	H	H	H	110–111	1802
i	$-(\text{CH}_2)_4-$	Ph	SiMe_3		150–153	1792
j	$-(\text{CH}_2)_4-$	Me	H		141–145	1785 (Zers.)
k [c]	<i>t</i> Bu	H	Ph	SiMe_3	107–108	1807



Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, wird im allgemeinen zu >95% ($^1\text{H-NMR}$ -Analyse der Rohprodukte) Addukt 3 gebildet^[2]. Das Isomer 4 ist lediglich im Fall b nachweisbar; laut $^1\text{H-NMR}$ beträgt das Produktverhältnis 3b : 4b = 85 : 15. Bevor nicht eine Röntgen-Strukturanalyse durchgeführt wurde, kann lediglich eine hypothetische

[*] Dr. J. Mulzer, A. Chucholowski

Institut für Organische Chemie der Universität
Karlstraße 23, D-8000 München 2

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.