

- Die Strukturen wurden mit Direkten Methoden^[16a] gelöst und mit voller Matrix nach dem Verfahren der kleinsten Fehlerquadrate gegen F^2 verfeinert.^[16b] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-100758“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [11] K. M. Waggoner, H. Hope, P. P. Power, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1765; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1699.
- [12] L. V. Interrante, G. A. Sigel, M. Garbauskas, C. Hejna, G. A. Slack, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 252.
- [13] a) J. L. Faure, R. Réau, M. W. Wong, R. Koch, C. Wentrup, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2819; b) M. W. Wong, C. Wentrup, *ibid.* **1993**, *115*, 7743; c) G. Maier, J. Eckwert, H. P. Reisenauer, A. Bothur, C. Schmidt, *Liebigs Ann.* **1996**, 1041.
- [14] a) A. Heine, D. Stalke, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 90; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 121; b) M. T. Reetz, B. M. Johnson, K. Harms, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2525.
- [15] a) N. Emig, R. Réau, H. Krautscheid, D. Fenske, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5822; b) N. Emig, H. Nguyen, H. Krautscheid, R. Réau, G. Bertrand, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [16] a) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, 467; b) SHELXL-97, Programm zur Kristallstrukturverfeinerung, Universität Göttingen, **1997**.

Direkte Beobachtung radikalischer Zwischenstufen bei Untersuchungen zum Redoxverhalten von Modellen des Coenzyms Thiamin**

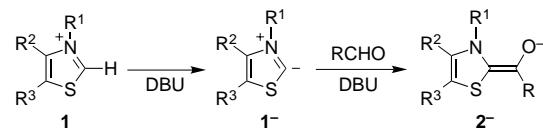
Ikuo Nakanishi, Shinobu Itoh, Tomoyoshi Suenobu und Shunichi Fukuzumi*

Thiamindiphosphat (ThDP) ist das Coenzym für eine Reihe wichtiger biochemischer Reaktionen, so auch für die Decarboxylierung von Pyruvat zu Acetaldehyd. Die konjugierte Base von 2-Hydroxyethyl-ThDP, ein Acylcarbanion-Äquivalent und als „aktiver Aldehyd“ bekannt, spielt eine Schlüsselrolle in der Katalyse ThDP-abhängiger Enzyme.^[1] Der aktive Aldehyd kann verschiedene physiologische Elektronenacceptoren reduzieren, z.B. das Liponamid im Pyruvat-Dehydrogenase-Multienzymkomplex,^[2] das Flavinadenindinucleotid (FAD) in der Pyruvat-Oxidase,^[3] den Fe₄S₄-Cluster in der Pyruvat-Ferrodoxin-Oxidoreduktase^[4] etc. Einfache Thiazoliumionen wurden als Modellverbindungen für das Thiamin-Coenzym ausgiebig untersucht. Dabei gewann man wertvolle Informationen über den entscheidenden Schritt der ThDP-abhängigen enzymatischen Reaktionen.^[5-10] Der aktive Aldehyd reagiert jedoch, sofern keine Oxidationsmittel

[*] Prof. Dr. S. Fukuzumi, I. Nakanishi, Dr. S. Itoh, Dr. T. Suenobu
Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering
Osaka University
2-1 Yamada-oka Suita Osaka 565-0871 (Japan)
Fax: (+81) 6-879-7370
E-mail: fukuzumi@chem.eng.osaka-u.ac.jp

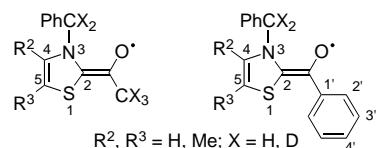
[**] Diese Arbeit wurde teilweise durch das japanische Ministerium für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur gefördert.

zugegen sind, mit einem zweiten Pyruvat- oder Aldehydmolekül leicht nach Art einer Acyloin-Kondensation.^[1,11] Diese Reaktivität der aktiven Aldehyde verhinderte bisher die direkte Bestimmung der wichtigsten Eigenschaften dieser Zwischenstufen, so auch die ihrer Oxidationspotentiale.^[12] Darum konnte auch bis jetzt noch keine direkte Beobachtung radikalischer Zwischenstufen bei Reaktionen mit Thiamin-Coenzymmodellverbindungen beschrieben werden. Wir berichten hier über die direkte Beobachtung radikalischer Zwischenstufen der „aktiven Aldehyde“ **2⁻** mit der Cyclovoltammetrie bei tiefen Temperaturen und mit der ESR-Spektroskopie. Die „aktiven Aldehyde“ **2⁻** bilden sich aus den 3-Benzylthiazoliumsalzen **1** und einfachen Aldehyden wie Acetaldehyd und Benzaldehyd in Gegenwart von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU).



- a** R¹ = PhCH₂, R² = Me, R³ = H, R = Me
- b** R¹ = PhCH₂, R² = R³ = Me, R = Me
- c** R¹ = PhCH₂, R² = R³ = H, R = Me
- d** R¹ = PhCH₂, R² = Me, R³ = H, R = Ph
- e** R¹ = PhCH₂, R² = R³ = Me, R = Ph
- f** R¹ = PhCH₂, R² = R³ = H, R = Ph
- g** R¹ = PhCD₂, R² = Me, R³ = H, R = Me
- h** R¹ = PhCH₂, R² = Me, R³ = H, R = CD₃
- i** R¹ = PhCD₂, R² = Me, R³ = H, R = Ph

Ein Cyclovoltammogramm (CV) des aktiven Aldehyds **2a⁻**, der in situ entsteht, wenn man reines DBU (1.0 × 10⁻² M) zu einer entgasten Lösung von 3-Benzylthiazolium-Ion **1a** (5.0 × 10⁻³ M), Acetaldehyd (0.25 M) und 0.10 M Tetrabutylammoniumperchlorat (TBAP) in Acetonitril (MeCN) gibt, zeigt bei 233 K zwei reversible Einelektronenoxidationswellen bei $E_{\text{ox}}^0 = -0.95$ und -0.74 V gegen die gesättigte Kalomelelektrode (SCE).^[13] Bei 298 K lassen sich wegen der schnellen Acyloinkondensation von **2a⁻** mit einem zweiten Aldehydmolekül keine reversiblen Peaks beobachten. Bei 233 K lässt sich solch ein reversibles CV nur in Gegenwart aller Komponenten messen, d.h. mit **1a**, DBU und dem Aldehyd. Dies deutet darauf hin, daß die elektrochemische Redoxreaktion am aktiven Aldehyd **2a⁻** und nicht am ursprünglichen Aldehyd stattfindet. Die beiden Einelektronenoxidationspotentiale ($E_{\text{ox}(1)}$ und $E_{\text{ox}(2)}$) wurden auch für zahlreiche andere aktive Aldehyde bestimmt (Tabelle 1). Die



$E_{\text{ox}(1)}$ - und $E_{\text{ox}(2)}$ -Werte von **2a⁻–2c⁻**, die man mit Acetaldehyd erhält, sind um 200–300 mV negativer als die der aktiven Aldehyde **2d⁻–2f⁻**, die sich mit Benzaldehyd bilden. Die Substituenten am Thiazoliumring beeinflussen das Oxida-

Tabelle 1. Einelektronenoxidationspotentiale $E_{\text{ox}(1)}^0$ und $E_{\text{ox}(2)}^0$ vs. SCE der aktiven Aldehyde **2**^{-[a]}, g-Werte und Hyperfeinkopplungskonstanten (hfs)-Werte von **2**[·].

2 ^{-[2]}	$E_{\text{ox}(1)}^0$	$E_{\text{ox}(2)}^0$	g [G]	hfs [G]						
	[V] ^[b]	[V] ^[b]	$a_N(\text{N})$	$a_H(\text{PhCH}_2)$	$a_H(\text{C}-4)$	$a_H(\text{C}-5)$	$a_H(\text{CH}_3\text{CO})$	$a_H(\text{C}-2')$	$a_H(\text{C}-4')$	
a	-0.98	-0.74	2.0052	4.74	2.34	0.64	3.12	3.46	-	-
b	-0.96	-0.73	2.0052	5.02	2.24	0.50	2.85	3.54	-	-
c	-0.93	-0.73	2.0055	4.87	2.65	0.38	3.00	3.45	-	-
d	-0.78	-0.44	2.0057	4.53	2.40	0.42	3.10	-	0.24	0.48
e	-0.79	-0.45	2.0051	4.70	2.20	0.45	2.64	-	0.24	0.48
f	-0.77	-0.42	2.0057	4.66	2.48	0.42	2.83	-	0.21	0.43
g	-0.95	-0.74	2.0052	4.74	0.33 ^[c]	0.64	3.12	3.46	-	-
h	-0.95	-0.74	2.0052	4.74	2.34	0.64	3.12	0.51 ^[c]	-	-
i	-0.78	-0.44	2.0057	4.71	0.35 ^[c]	0.22	2.89	-	0.44	0.22

[a] Die aktiven Aldehyde **2**⁻ wurden aus **1** (5.0×10^{-3} M), RCHO (0.25 M) und DBU (1.0×10^{-2} M) bei 233 K in entgastem MeCN dargestellt, das 0.10 M TBAP enthielt. [b] Arbeitselektrode: Pt, Vorschubgeschwindigkeit: 0.10 Vs⁻¹. [c] Deuteriumkopplungskonstante.

tionspotential nur wenig. Die $E_{\text{ox}(1)}^0$ -Werte in Tabelle 1 unterstützen den Vorschlag von Jordan et al., daß das Einelektronenoxidationspotential des aktiven Aldehyds, der ein Flavin-Analogon zu reduzieren vermag, negativer als -0.67 V vs. SCE sein muß.^[5c]

Die Beobachtung klar ausgeprägter Einelektronen-Redoxschritte spricht dafür, daß bei der ersten Einelektronenoxidation des aktiven Aldehyds eine radikalische Zwischenstufe entsteht. Daraufhin wurde das ESR-Spektrum einer radikalischen Zwischenstufe (**2**[·]), die in einer potentialkontrollierten Elektrolyse in entgastem MeCN (0.1 M TBAP) erzeugt wurde, bei 233 K aufgenommen. Wurde die Lösung mit **2c**⁻ bei -1.20 V oder bei -0.50 V vs. SCE elektrolysiert, trat kein ESR-Signal auf. Wurde sie hingegen bei -0.80 V vs. SCE elektrolysiert, ließ sich bei 233 K ein Radikal mit einem g-Wert von 2.0055 beobachten (Abb. 1 a). Dieses Spektrum läßt sich mit den ESR-Parametern aus Tabelle 1 similieren (Abb. 1 b).

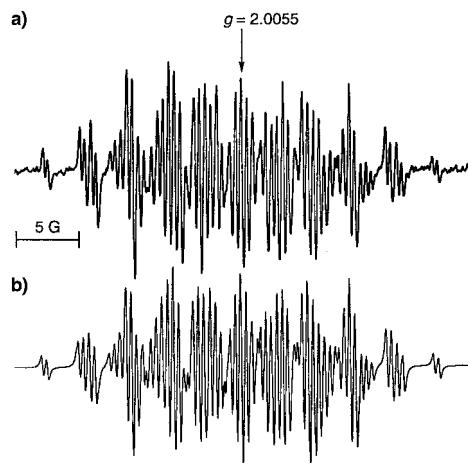


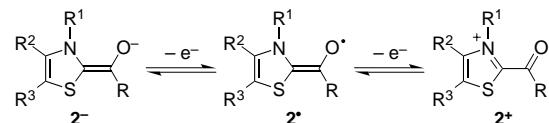
Abb. 1. a) ESR-Spektrum von **2c**[·] in MeCN bei 233 K. b) Computersimuliertes Spektrum; die für die Simulation verwendeten hfs-Werte sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Die Hyperfeinkopplungskonstanten (hfs-Werte) der Radikale aus den anderen aktiven Aldehyden lassen sich analog bestimmen (Tabelle 1). Die Zuordnung der hfs-Werte deutet

darauf hin, daß es sich bei den beobachteten Radikalen um Neutralradikale (**2**[·]) handelt. In Gegenwart einer starken Base wie DBU liegt der aktive Aldehyd als Anion **2**⁻ vor, da seine OH-Gruppe deprotoniert ist. Der erste Einelektronenoxidationschritt von **2**⁻ führt zum entsprechenden Neutralradikal **2**[·] mit einer ähnlichen Struktur wie die, die für den oxidierten aktiven Aldehyd in der Pyruvat-Ferrodoxin-Oxidoreduktase von Kerscher und Oesterhelt vorgeschlagen wurde.^[4b] Im zweiten Oxidationschritt verliert das Radikal **2**[·] ein weiteres Elektron

unter Bildung des 2-Acylthiazoliumions **2**⁺. Die Zuordnungen von **2**[·] in Tabelle 1 sind durch Deuteriumsubstitution an geeigneten Stellen im Molekül abgesichert. So ergibt sich z. B. bei der Substitution der beiden benzylischen H-Atome von **1a** durch Deuterium eine drastische Änderung des Aufspaltungsmusters, ebenso bei der Substitution der drei acetylischen H-Atome in **2a**[·]. Die hfs-Werte von 2.34 und 3.46 G für die PhCH₂- und CH₃CO-Protonen in **2a**[·] sind in den entsprechend deuterierten Radikalen **2g**[·] und **2h**[·] um den Faktor 0.143, der dem gyromagnetischen Verhältnis von Proton zu Deuteron entspricht, kleiner, d. h., die hfs-Werte für die PhCD₂- und CD₃CO-Deuteronen sind 0.33 bzw. 0.51 G, die anderen hfs-Werte ändern sich hingegen nicht.^[14]

Aus den hfs-Werten ist zu schließen, daß das ungepaarte Elektron in hohem Maße über den aktiven Aldehyd delokalisiert ist; lediglich an C-4 ist die Spindichte gering. Nennenswerte Änderungen in Abhängigkeit der Substituenten am Thiazoliumring ließen sich auch für die Spindichteverteilung nicht beobachten. Somit läßt sich der oxidative Elektronentransferprozeß wie in Schema 1 gezeigt beschreiben. Die stark



Schema 1. Oxidation der aktiven Aldehyde **2**⁻ durch zwei Einelektronentransferschritte.

negativen Oxidationspotentiale der aktiven Aldehyde und die Spindichteverteilung ihrer radikalischen Zwischenstufen, die in der vorliegenden Arbeit zum ersten Mal untersucht wurden, liefern die energetische Grundlage für die ThDP-abhängigen Elektronentransportsysteme. Damit hat man einen wertvollen Einblick in den Mechanismus dieser enzymatischen Reaktionen gewonnen.

Experimentelles

Thiazole, Benzylbromid, Acetaldehyd und Benzaldehyd wurden von Tokyo Chemical Industry gekauft und ohne weitere Reinigung eingesetzt. MeCN wurde nach der Standardmethode gereinigt und mit CaH₂

getrocknet.^[15] TBAP wurde vor Gebrauch aus Ethanol umkristallisiert und im Vakuum bei 40 °C getrocknet. 3-Benzylthiazoliumbromid wurde durch Reaktion des entsprechenden Thiazols mit Benzylbromid bei 80 °C dargestellt und durch Umkristallisation aus Aceton gereinigt. Cyclovoltammetriemessungen wurden mit einem elektrochemischen BAS 100B Analyzer in entgastem MeCN ausgeführt mit 0.10 M Tetra-n-butylammoniumperchlorat (TBAP) als Leitelektrolyt. Die Pt-Arbeitselektrode (BAS) wurde mit einer BAS-Aluminiumoxid-Poliersuspension poliert und vor Gebrauch mit Aceton gespült. Als Gegenelektrode diente ein Platinendraht. Die Referenzelektrode war Ag/AgNO₃ (0.01 M), die gemessenen Potentialwerte wurden durch Addition von 0.29 V in Werte vs. SCE umgerechnet.^[16] Alle elektrochemischen Messungen wurden unter Argon bei Atmosphärendruck ausgeführt. ESR-Spektren wurden mit einem JEOL-JES-RE1-XE-Gerät bei einer Mikrowellenleistung unterhalb der Sättigungsgrenze aufgenommen. Der Modulationsgrad war so gewählt, daß ein Optimum zwischen Auflösung und Signal-Rausch(S/N)-Verhältnis des gemessenen ESR-Spektrums gegeben war. Die g-Werte und Hyperfeinkopplungskonstanten wurden mit einem Mn²⁺-Marker geeicht. Die Computersimulation der ESR-Spektren wurde mit einer Calleo-ESR-Version 1.2 (Calleo Scientific) auf einem Macintosh-PC ausgeführt.

Eingegangen am 18. September,
veränderte Fassung am 13. November 1997 [Z 10944]

Stichwörter: Coenzyme • Cyclovoltammetrie • ESR-Spektroskopie • Radikale • Thiamin

- [1] a) R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719–3726; b) L. O. Krampitz, *Annu. Rev. Biochem.* **1969**, *38*, 213–240; c) R. Kluger, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 863–876.
- [2] L. J. Reed, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 40–46.
- [3] a) L. P. Hager, *J. Biol. Chem.* **1957**, *229*, 251–263; b) G. E. Schulz, Y. A. Müller, *Science* **1993**, *259*, 965–967.
- [4] a) K. Uyeda, J. C. Rabinowitz, *J. Biol. Chem.* **1971**, *246*, 3120–3125; b) L. Kerscher, D. Oesterhelt, *Eur. J. Biochem.* **1981**, *116*, 595–600.
- [5] a) F. Jordan, Z. H. Kudzin, C. B. Rios, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4415–4416; b) F. G. Bordwell, A. Y. Satish, F. Jordan, C. B. Rios, A. C. Chung, *ibid.* **1990**, *112*, 792–797; c) X. Zeng, A. Chung, M. Haran, F. Jordan, *ibid.* **1991**, *113*, 5842–5849; d) G. Barletta, W. P. Huskey, F. Jordan, *ibid.* **1992**, *114*, 7607–7608; e) C. C. Chiu, K. Pan, F. Jordan, *ibid.* **1995**, *117*, 7027–7028; f) C. C. Chiu, A. Chung, G. Barletta, F. Jordan, *ibid.* **1996**, *118*, 11026–11029; g) G. L. Barletta, Y. Zou, W. P. Huskey, F. Jordan, *ibid.* **1997**, *119*, 2356–2369.
- [6] D. Hilvert, R. Breslow, *Bioorg. Chem.* **1984**, *12*, 206–220.
- [7] a) S. Shinkai, T. Yamashita, T. Kusano, O. Manabe, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 2543–2546; b) *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4947–4952; c) *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 563–568.
- [8] a) S. Ohshima, N. Tamura, T. Nabeshima, Y. Yano, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 712–713; b) A. Takaki, K. Utsumi, T. Kajiki, T. Kuroi, T. Nabeshima, Y. Yano, *Chem. Lett.* **1997**, 75–76.
- [9] a) H. Inoue, K. Higashiura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 549–550; b) H. Inoue, S. Tamura, *ibid.* **1985**, 141–142; c) *ibid.* **1986**, 858–859.
- [10] a) S.-W. Tam-Chang, L. Jimenez, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2616–2639; b) P. Mattei, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1434–1437; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1341–1344; c) *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1555–1588.
- [11] a) T. Ugai, S. Tanaka, S. Dokawa, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1943**, *63*, 296–300; b) W. Tagaki, H. Hara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 891; c) J. A. Zoltewicz, J. K. O'Halloran, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1713–1718; d) R. Breslow, E. Kool, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1635–1638; e) F. Diederich, H.-D. Lutter, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8438–8446; f) Y.-T. Chen, G. L. Barletta, K. Haghjoo, J. T. Cheng, F. Jordan, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7714–7722.
- [12] Die positiveren Oxidationspotentiale O-methylierter aktiver Aldehyd-Analoga sind bekannt. Die Bildung einer radikalischen Zwischenstufe bei der elektrochemischen Oxidation wurde aufgrund der chemisch nachgewiesenen Bildung eines Dimers am C2α-Atom vorgeschlagen; siehe: G. Barletta, A. C. Chung, C. B. Rios, F. Jordan, J. M. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8144–8149.

- [13] Die Bildung aktiver Aldehyde aus o-Tolylaldehyd ($\lambda_{\max} = 380$ nm) wurde durch UV/Vis-Spektroskopie nachgewiesen.^[5e]
- [14] S. Fukuzumi, Y. Tokuda, T. Kitano, T. Okamoto, J. Otera, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8960–8968; J. E. Wertz, J. R. Bolton, *Electron Spin Resonance Elementary Theory and Practical Applications*, McGraw-Hill, New York, **1972**.
- [15] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon, Elmsford, **1966**.
- [16] C. K. Mann, K. K. Barnes, *Electrochemical Reactions in Non-aqueous Systems*, Marcel Dekker, New York, **1990**.

Erzeugung „nackter“ Fluoridionen in unerreicht hohen Konzentrationen aus einem Fluorpalladium-Komplex**

Vladimir V. Grushin*

Nachdem vor einiger Zeit erste zuverlässige Quellen für schwach solvatisierte („nackte“) Fluoridionen gefunden wurden, erschienen auch schon Berichte über eine Reihe von interessanten Reaktionsmustern und Anwendungen des F⁻-Ions, die auf seine außergewöhnlich starke Basizität und Nucleophilie in schwach polaren Medien hinweisen.^[1–8] Die Zahl der bislang bekannten Quellen für „wirklich nackte“ F⁻-Ionen beschränkt sich allerdings auf fünf „onium“-Verbindungen, die keine β-Wasserstoffatome enthalten, da so die Hofmann-Eliminierung vermieden wird.^[1, 2, 6–8] Diese Salze sind allesamt sehr hygrokopisch und zum Teil nur schlecht löslich. Hier wird ein neuer, völlig anderer Weg zur Gewinnung von hochreaktiven nackten Fluoridionen in bisher unerreicht hohen Konzentrationen beschrieben. Wir untersuchten eine leicht zugängliche metallorganische Fluorverbindung, die stabil, unempfindlich gegen Luft und Feuchtigkeit und zugleich nicht hygrokopisch ist, und fanden, daß sie wirkungsvoll als Träger für nackte Fluoridionen eingesetzt werden kann, die sich durch Chloridionen leicht freisetzen lassen. Unsere kürzlich durchgeföhrte Untersuchung ergab, daß im Komplex [(Ph₃P)₂Pd(X)Ph] die Halogenidionen in wasserfreiem CH₂Cl₂ in der Reihenfolge F⁻ > Cl⁻ > Br⁻ > I⁻ schwächer gebunden werden [Gl. (1)].^[9] Sobald sich nach Zusammengeben der Komponenten bei Raumtemperatur das Gleichgewicht nach Gleichung (1) eingestellt hat, bleibt das



X = I, Br, Cl; X' = I, Br, Cl

[*] Prof. Dr. V. V. Grushin^[+]
Department of Chemistry,
Wilfrid Laurier University
Waterloo, Ontario N2L 3C5 (Kanada)

[+] Gegenwärtige Anschrift:
DuPont CR&D, E328/306,
Experimental Station
Wilmington, DE 19880-0328 (USA)
Fax: (+1) 302-695-8281
E-mail: vlad.grushin-1@usa.dupont.com

[+++] Diese Arbeit wurde von der Firma DuPont und der Wilfrid Laurier University unterstützt. Ich danke Dr. V. A. Petrov (DuPont) für Diskussionen.