

Stichwörter: Chromophore • Dendrimere • Energieübertragung • Molekulare optische Geräte

- [1] a) D. A. Tomalia, A. M. Naylor, W. A. Goddard III, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 119–157; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 138–175; b) J. M. J. Fréchet, *Science* **1994**, *263*, 1710–1715; c) J. M. J. Fréchet, C. J. Hawker in *Synthesis and Properties of Dendrimers and Hyperbranched Polymers*, *Comprehensive Polym. Sci.*, 2nd Suppl. (Hrsg.: S. L. Aggarwal, S. Russo), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 140; d) G. R. Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendritic Molecules: Concepts, Syntheses, Perspectives*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [2] a) A. Bar-Haim, J. Klafter, R. Kopelman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6197–6198; b) A. Bar-Haim, J. Klafter, *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 1662–1664.
- [3] a) D. Ng, J. E. Guillet, *Macromolecules* **1982**, *15*, 724–727; b) L. Jullien, J. Canceill, B. Valeur, E. Bardez, J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2582–2584; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2438–2439; c) L. Jullien, J. Canceill, B. Valeur, E. Bardez, J.-P. Lefèvre, J.-M. Lehn, V. Marchi-Artzner, R. Pansu, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5432–5442; d) J. Seth, V. Palaniappan, T. E. Johnson, S. Prathapan, J. S. Lindsey, D. F. Bocian, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10578–10592; e) J.-S. Hsiao, B. P. Krueger, R. W. Wagner, T. E. Johnson, J. K. Delaney, D. C. Mauzerall, G. R. Fleming, J. S. Lindsey, D. F. Bocian, R. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11181–11193; M. S. Vollmer, F. Würthner, F. Effenberger, P. Emele, D. U. Meyer, T. Stimpfig, H. Port, H. C. Wolf, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 260–269.
- [4] a) G. Denti, S. Campagna, S. Serroni, M. Ciano, V. Balzani, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2944–2950; b) P. Belser, A. von Zelewsky, M. Frank, C. Seel, F. Vögtle, L. De Cola, F. Barigelli, V. Balzani, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4076–4086; c) V. Balzani, S. Campagna, G. Denti, A. Juris, S. Serroni, M. Venturi, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 26–34; d) Z. Xu, J. S. Moore, *Acta Polymer.* **1994**, *45*, 83–87; e) C. Devadoss, P. Bharati, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9635–9644; f) P.-W. Wang, Y.-J. Liu, C. Devadoss, P. Bharathi, J. S. Moore, *Adv. Mater.* **1996**, *3*, 237–241; g) G. M. Stewart, M. A. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4354–4360.
- [5] a) G. McDermott, S. M. Prince, A. A. Freer, A. M. Hawthornthwaite-Lawless, M. Z. Papiz, R. J. Cogdell, N. W. Isaacs, *Nature* **1995**, *374*, 517–521; b) W. Kühnbrandt, *Nature* **1995**, *374*, 497–498.
- [6] a) T. Förster, *Z. Naturforsch. A* **1949**, *4*, 319–327; b) T. Förster, *Discuss. Faraday Soc.* **1959**, *27*, 7–17; c) L. Stryer, *Ann. Rev. Biochem.* **1978**, *47*, 819–846; d) B. Wieb Van Der Meer, G. Coker III, S.-Y. Simon Chen, *Resonance Energy Transfer, Theory and Data*, VCH, Weinheim, **1994**.
- [7] a) J. Bourson, J. Mugnier, B. Valeur, *Chem. Phys. Lett.* **1982**, *92*, 430–432; b) J. Mugnier, J. Pouget, J. Bourson, B. Valeur, *J. Lumin.* **1985**, *33*, 273–300; c) B. Valeur in *Fluorescent Biomolecules, Methodologies and Applications* (Hrsg.: D. M. Jameson, G. D. Reinhart), Plenum, New York, **1989**, S. 269–303; d) B. Valeur in *Molecular Luminescence Spectroscopy, Part 3, Vol. 77* (Hrsg.: S. G. Schulman), Wiley, New York, **1993**, Kap. 2.
- [8] Für die optischen Eigenschaften kommerzieller Farbstoffe siehe die Kataloge von Kodak oder Molecular Probes.
- [9] a) C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1010–1013; b) C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638–7647.
- [10] T. L. Tyler, J. E. Hanson, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **1995**, *73*, 356–357.
- [11] Synthese, ausführliche Charakterisierung und quantitative photophysikalische Eigenschaften dieser Verbindungen: S. L. Gilat, A. Adronov, J. M. J. Fréchet, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [12] L. Stryer, R. P. Haugland, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1967**, *58*, 719–726.
- [13] M. Beggren, A. Dodabalapur, R. E. Slusher, Z. Bao, *Nature* **1997**, *389*, 466–469.

Regioselektive Reduktion von NAD⁺-Modellverbindungen mit [Cp*Rh(bipy)H]⁺: Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und mechanistische Aspekte der Bildung von 1,4-NADH-Derivaten**

H. Christine Lo, Olivier Buriez, John B. Kerr und Richard H. Fish*

Es besteht immer noch großes Interesse an praktikablen Methoden zur Regeneration des Coenzym 1,4-NADH, der reduzierten Form von Nicotinamidadenindinucleotid (NAD⁺), auf dem Gebiet der Biokatalyse, wo enzymatische Reduktionen zur Synthese chiraler organischer Verbindungen von Bedeutung sind.^[1a, b] Die Überführung von NAD⁺ in 1,4-NADH durch enzymatische, chemische, photochemische und elektrochemische Methoden ist intensiv untersucht worden, vor allem im Hinblick auf eine Erhöhung des Ausmaßes der Regeneration bei gleichbleibend hoher Regioselektivität. Häufig ist die Regeneration der begrenzende Schritt für den möglichen Einsatz von 1,4-NADH bei enzymatischen Synthesen, besonders bei Prozessen, die in großen Ansätzen durchgeführt werden, und bei energieintensiven Prozessen.^[1a, b]

Um höhere Reaktionsgeschwindigkeiten und einen ökonomischeren Regenerationsprozeß zu erreichen, ist die Eignung verschiedener Übergangsmetallhydride als Katalysator für die regioselektive Reduktion von NAD⁺ und NAD⁺-Modellverbindungen zu den entsprechenden 1,4-NADH-Derivaten untersucht worden.^[2a–g] Beim erfolgreichsten Beispiel, das Steckhan und Mitarbeiter beschrieben haben, wurde in situ gebildetes [Cp*Rh(bipy)(H)]⁺ (bipy = 2,2'-Bipyridin, Cp* = Pentamethylcyclopentadienyl) zur regioselektiven Reduktion von NAD⁺ zu 1,4-NADH verwendet.^[2b] Nachfolgend wurde dieser Regenerationsprozeß für den Cofaktor bei enzymatischen, enantioselektiven Reduktionsreaktionen eingesetzt.^[3, 4]

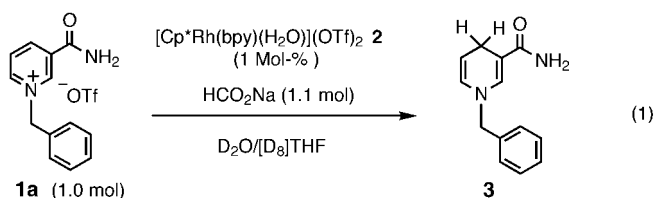
Während für die oben erwähnte Reduktion von NAD⁺ mit [Cp*Rh(bipy)H]⁺ gezeigt wurde,^[2b, 5a] daß dabei regiospezifisch 1,4-NADH gebildet wird, sind die mechanistischen Details dieser wichtigen Cofaktor-Umwandlung und die Rolle der Substituenten an der Nicotinamideinheit noch nicht geklärt. Wir haben daher versucht, die Ursache für die hohe Regioselektivität sowie andere mechanistische Aspekte durch Verwendung der NAD⁺-Modellverbindung 1-Benzylnicotinamidtriflat^[6] **1a** zu ermitteln. Dabei werden [Cp*Rh(bipy)-(H₂O)](OTf)₂ **2** (OTf = Trifluormethansulfonat = Triflat) als Katalysatorvorstufe und Natriumformiat als Hydridquelle eingesetzt.^[2b] Außerdem wurde eine Reihe von in 3-Stellung substituierten Derivaten von 1-Benzylpyridiniumtriflat

[*] Dr. R. H. Fish, Dr. H. C. Lo, Dr. O. Buriez, Dr. J. B. Kerr
Lawrence Berkeley National Laboratory
University of California
Berkeley, CA 94720 (USA)
Fax: (+1) 510-486-7303
E-mail: rhfish@lbl.gov

[**] Bioorganometallic Chemistry, 11. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Department of Energy, Advanced Energy Projects and Technology Research Division, Office of Computational and Technology Research, gefördert (DE AC03-76SF00098). – 10. Mitteilung: S. Ogo, S. Nakamura, H. Chen, K. Isobe, Y. Watanabe, R. H. Fish, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7151.

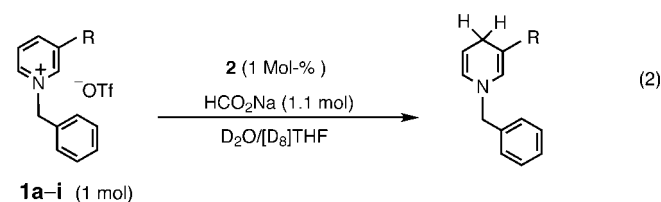
(**1b–i**) synthetisiert und zusammen mit **1a** untersucht, um zu ermitteln, wie andere Substituenten an Position 3 die Regioselektivität beeinflussen. Ferner waren wir daran interessiert herauszufinden, welchen Einfluß die elektronischen und sterischen Effekte der Substituenten in 3-Stellung auf die Geschwindigkeit des Hydridtransfers ausüben.

Erste ^1H -NMR-Experimente in $\text{D}_2\text{O}/[\text{D}_8]\text{THF}$ mit **1a** und **2** in Gegenwart von HCO_2Na als Hydridquelle ergaben, daß sowohl 1-Benzyl-1,4-dihydronicotinamid **3** (> 95 %) als auch dessen 1,6-Isomer (< 5 %) gebildet werden [Gl. (1)]. Aller-



dings wurde in einem separaten Experiment festgestellt, daß das 1,4-Dihydroprodukt **3** unter den gleichen Reaktionsbedingungen durch eine vom Komplex **2** katalysierte Umlagerung zu < 5 % (2 h) in das 1,6-Dihydroisomer überführt wird. Folglich wird, wie aus NAD^+ , bei Verwendung von $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{bipy})\text{H}]^+$ auch aus der Modellverbindung **1a** mit hoher Regioselektivität kinetisch kontrolliert das 1,4-Dihydroprodukt gebildet, das sich jedoch in sehr geringem Ausmaß unter Katalyse durch den Komplex **2** zum 1,6-Dihydroisomer umlagert. Für das Verhältnis von **3** zu seinem 1,6-Isomer wurde bei der Reaktion gemäß Gleichung (1) ein Wert von ca. 20:1 gefunden. Wichtiger war jedoch der Befund, daß bei Verwendung von DCO_2Na (98 % D) als Hydridquelle das Deuterium an Position C4 (> 95 %, ^1H -NMR-spektroskopisch bestimmt) und nicht an C6 eingebaut wird. Dies bestätigt nochmals, daß es sich bei dem zunächst unter kinetischer Kontrolle gebildeten Produkt um das 1,4-Isomer **3** handelt.

In Tabelle 1 sind die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten und TOF-Werte für **1a** und andere an Position 3 substituierte *N*-Benzylpyridinium-Verbindungen aufgeführt, die unter den gleichen Bedingungen wie oben beschrieben regioselektiv die 1,4-Dihydroprodukte ergeben (**1b** sowie **1d–g**; [Gl. (2)]).



Der Komplex **2** katalysiert außerdem die Umlagerung der 1,4-Dihydroderivate von **1b** und **1d–g** zu den entsprechenden 1,6-Dihydroverbindungen (ca. 5–15 %). Es ist bemerkenswert, daß die $\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ -Gruppe von **1d** die relative Reaktionsgeschwindigkeit um ca. 30 % im Vergleich zur $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ -Gruppe von **1a** erhöht, was darauf hinweist, daß das stärker polarisierbare, weiche S-Atom und damit der bessere σ -Donor einfacher an das Metallzentrum der Cp^*Rh -Einheit koordinieren kann und so den Hydridtransfer zum C4-Atom

Tabelle 1. Relative Reaktionsgeschwindigkeiten und TOF-Werte der regioselektiven Reduktion von NAD^+ -Modellverbindungen [siehe Gleichung (2)].^[a]

| Substrat | R | rel. Reaktionsgeschwindigkeit ^[b] | TOF ^[c] |
|-----------|---------------|--|--------------------|
| 1a | | 1.0 | 8 |
| 1b | | 0.9 | 8 |
| 1c | | 0.0 | 0 |
| 1d | | 1.3 | 11 |
| 1e | | 1.1 | 9 |
| 1f | | 1.3 | 11 |
| 1g | CN | 0.9 | 8 |
| 1h | CH_3 | 0.0 | 0 |
| 1i | H | 0.0 | 0 |

[a] Die Reaktionen wurden in silylierten NMR-Röhrchen (J. Young) durchgeführt und mit ^1H -NMR-Spektroskopie verfolgt. [b] Die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten wurden anhand der Abnahme des Pyridiniumsignals im Vergleich zum internen Standard $[(\text{CH}_3)_4\text{N}]\text{OTf}$ während der ersten 2 h ermittelt; dabei wurde die relative Reaktionsgeschwindigkeit für **1a** zu 1.0 angenommen. [c] Die Umsatzfrequenzen (TOFs = turnover frequencies) sind als Menge an Produkt [mmol] pro Menge an Katalysator [mmol] und pro Stunde angegeben.

erleichtert. Weiterhin erhöht auch ein $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ -Substituent an Position 3 (**1f**) die relative Reaktionsgeschwindigkeit um ca. 30 %, was vermutlich sowohl mit der Koordination zusammenhängt als auch durch den elektronenziehenden Effekt begünstigt wird. Im Unterschied dazu führt der Austausch des Substituenten an Position 3 gegen eine nicht-koordinierende, elektronenschiebende CH_3 -Gruppe (**1h**) oder ein H-Atom (**1i**) zur Zersetzung des $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{bipy})\text{H}]^+$ -Komplexes^[5b] und nicht zur Bildung der entsprechenden 1,4-Dihydroverbindung.

Wurde die $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ -Gruppe von **1a** ($E_p = -1.23$ V vs. Ag/AgCl) durch eine $\text{C}(\text{O})\text{NEt}_2$ -Gruppe ersetzt (**1c**; $E_p = -1.26$ V vs. Ag/AgCl), erhielten wir kein 1,4-Dihydroprodukt, sondern stellten die Zersetzung von $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{bipy})\text{H}]^+$ fest, obgleich beide Substituenten die gleichen σ -Donor-Eigenschaften und die gleichen elektronischen Effekte aufweisen. Eine mögliche Erklärung könnte darin liegen, daß sterische Wechselwirkungen zwischen den Methylgruppen des Cp^* -Liganden und den Ethylgruppen des Substituenten an Position 3 (NEt_2) die Koordination des Substrats an das Metallzentrum der Cp^*Rh -Einheit behindern und somit den Hydridtransfer erschweren. Viel interessanter ist jedoch, daß der gleiche Befund auch für die C6-Position von **1c** erhalten wird, die am elektrophilsten und sterisch wenig gehindert ist, was die Annahme bestärkt, daß die Carbonyleinheit des $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ -Substituenten von **1a** an das Metallzentrum der Cp^*Rh -Einheit koordiniert ist, was auch bei den äquivalenten Einheiten der Substrate **1b** und **1d–g** möglich ist.^[7]

Es wurden verschiedene Reduktionsexperimente mit konkurrierenden Substraten durchgeführt um zu ermitteln, ob die σ -Donor-Eigenschaft oder der elektronenziehende Effekt des Substituenten in Position 3 der wichtigere Parameter ist. Wir

fanden bei der Reduktion von **1a** in Anwesenheit von **1e** (kompetitive Geschwindigkeit = 0.9; $E_p = -1.08$ V vs. Ag/AgCl) oder **1g** (kompetitive Geschwindigkeit = 0.8; $E_p = -0.97$ V vs. Ag/AgCl), daß das Substrat **1a** mit seiner C(O)NH₂-Gruppe reaktiver ist als das C(O)CH₃- und das CN-Derivat (Geschwindigkeit um den Faktor 1.1 bzw. 1.3 größer). Wenn wir **1a** in Anwesenheit von **1d** oder **1f** reduzierten, reagierten das C(S)NH₂- und auch das C(O)OCH₃-Derivat schneller (1.3- bzw. 1.2mal schneller). Folglich nehmen wir an, daß für die Reduktionsreaktion insgesamt die σ -Donor-Eigenschaft des Substituenten in Position 3 (z.B. bei **1a**, **d**, **f**) wichtiger ist als ein schwacher elektronenziehender Effekt (z.B. bei **1e**, **g**).

Wir untersuchten auch mögliche elektronische Effekte von Substituenten am N-Atom des Nicotinamidgrundgerüsts. Zu diesem Zweck ersetzten wir die Benzylgruppe von **1a** durch eine Methylgruppe (**4**; $E_p = -1.31$ V vs. Ag/AgCl). Dieser Substituentenaustausch verringerte die relative Reaktionsgeschwindigkeit auf 0.5. Damit hat das Verhältnis der relativen Reaktionsgeschwindigkeiten für das 1-Benzyl- und das 1-Methylderivat einen Wert von 2.0, was darauf hindeutet, daß die 1-Benzylgruppe im Vergleich mit der elektronenschiebenden 1-Methylgruppe der besser elektronenziehende Substituent ist und somit den Hydridangriff an C4 erleichtert. Weiterhin erleichtert die Through-bond-Wechselwirkung des elektronenziehenden Substituenten am Stickstoffatom des Nicotinamidgerüsts die Umordnung des Elektronensystems nach dem Hydridtransfer auf C4.

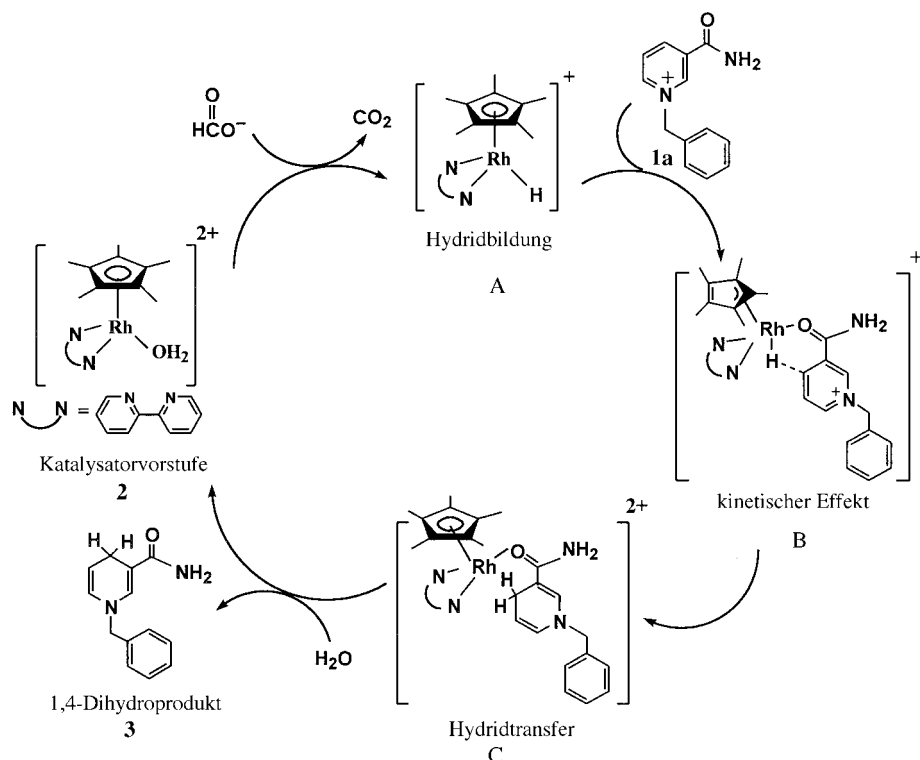
Aufgrund unserer ersten Ergebnisse können wir einen katalytischen Zyklus für die regioselektive Reduktion der NAD⁺-Modellverbindung **1a** unter Verwendung von **2** als

Katalysatorvorstufe und Natriumformiat als Hydridquelle vorschlagen (Schema 1). Die Umsetzung von **2** mit HCO₂Na liefert den Komplex [Cp*Rh(bipy)(H)]⁺ über eine β -Wasserstoffeliminierung, bei der CO₂ gebildet wird (A in Schema 1).^[2b, 5a] Die entscheidende Rolle der Amidfunktion ist es, die offene Koordinationsstelle am Metallzentrum der Cp*Rh-Einheit zu besetzen. Wir nehmen an, daß die Öffnung der Koordinationsstelle über einen gut untersuchten Gleitmechanismus („ring slippage“) des Cp*-Rings abläuft,^[8] bei dem ein Wechsel des Koordinationsmodus dieses Liganden von η^5 zu η^3 erfolgt. Der dabei durchlaufene, kinetisch begünstigte Sechsring-Übergangszustand (B in Schema 1) liefert die Triebkraft für den regioselektiven Hydridtransfer auf C4 (C in Schema 1; dieser Schritt schließt die Rückkehr von der η^3 - zur η^5 -Koordinationsstelle des Cp*-Liganden ein). Während des Koordinationsvorgangs bewirkt der durch die gebundene Carbonylgruppe induzierte elektronische Effekt möglicherweise auch, daß die C4-Position für den Hydridtransfer elektrophiler wird. Wir nehmen an, daß die anderen an Position 3 substituierten Pyridinium-NAD⁺-Modellverbindungen (**1b**, **d–g**) über einen ähnlichen Mechanismus am Metallzentrum der Cp*Rh-Einheit koordinieren und einen elektronenziehenden Effekt an C4 ausüben können, wie er für die NAD⁺-Modellverbindung **1a** in Schema 1 gezeigt ist.

Weiterhin ist von Interesse, daß auch die reduzierten Formen der beiden Komplexe [Rh{tris(2,2'-bipy)}]³⁺ und [Rh{bis(terpy)}]³⁺ (terpy = 2,2':6',2''-Terpyridin) NAD⁺ ähnlich regioselektiv reduzieren.^[2f–h] Jedoch ist die Geschwindigkeit der Reduktion von NAD⁺ mit **2** im Vergleich zur Umsetzung mit [Rh{tris(2,2'-bipy)}]³⁺ 20fach größer.^[4a] Da bei dem letztgenannten Komplex kein Gleitmechanismus eines

Rings stattfinden kann, geben die genannten Reaktionsgeschwindigkeiten einen weiteren Hinweis auf die Beteiligung dieses Mechanismus bei der Umsetzung von NAD⁺ mit **2**.

Wir haben hier zum ersten Mal gezeigt, daß der regioselektive Hydridtransfer von [Cp*Rh(bipy)H]⁺ auf NAD⁺, der zu 1,4-NADH führt, entscheidend von der Fähigkeit der Amidgruppe abhängt, an das durch den Gleitmechanismus des Rings zugängliche Metallzentrum der Cp*Rh-Einheit zu koordinieren. Die Reaktionsgeschwindigkeit dieses regioselektiven Hydridtransfers wird außerdem vom elektronenziehenden Effekt beeinflusst, den die koordinativ gebundene Amidgruppe auf das C4-Atom ausübt, und vom Substituenten an Position 1, d.h. von der 1-Ribosegruppe der Nicotinamideinheit von NAD⁺. Wichtiger ist jedoch, daß auch bei anderen regioselektiven Reaktionen von Übergangsmetallhydriden, die mit NAD⁺-Modellver-



Schema 1. Vorgeschlagener Mechanismus der regioselektiven, katalytischen Reduktion eines NAD⁺-Modellsubstrats in H₂O/THF (1:1).

bindungen die 1,4-Dihydroisomere liefern, die Amid-Carboxylgruppe oder andere koordinierende Gruppen an Position 3 eine entscheidende Rolle spielen können. Es ist weiterhin bemerkenswert, daß ein sterisch gehinderter Porphyrin-RuH-Komplex regioselektiv mit dem Substrat **1c** das 1,6-Dihydroisomer als einziges, unter kinetischer Kontrolle gebildetes Produkt liefert und es keinen Anhaltspunkt für die Bildung des 1,4-Dihydroisomers gibt.^[2d] Wir betonen nochmals, daß wir bei Verwendung von **1c** kein Reduktionsprodukt erhalten, obgleich die C6-Position frei zugänglich ist; folglich scheint die Koordination bei der von [Cp*Rh(bipy)H]⁺ katalysierten Bildung des 1,4-Dihydroisomers ein notwendiger Schritt zu sein. Außerdem wird bei Verwendung des nichtkoordinierenden Reduktionsmittels NaBH₄ als Hydridquelle nur eine Mischung der 1,2- und 1,6-Dihydroisomere mit den Substraten **1f** und **g** erhalten, und es gibt keinen Hinweis auf die Bildung des 1,4-Dihydroisomers.^[9] Demzufolge greift BH₄⁻ am elektrophilsten Kohlenstoffatom an, was wiederum genau entgegengesetzt zu unseren Befunden ist.

Wir werden die Untersuchungen zur regioselektiven Regeneration des Cofaktors fortsetzen, indem wir elektrochemische Techniken zur Bildung des Komplexes [Cp*Rh(bipy)H]⁺ anwenden, das Indenyl-substituierte Analogon^[8] von **2** synthetisieren, um weitere Informationen über den Gleitmechanismus des Rings zu erhalten, und schließlich eine neue, wasserlösliche NAD⁺-Modellverbindung synthetisieren, um den Einfluß des pH-Werts auf die Reaktionsgeschwindigkeiten und Umsatzfrequenzen vollständig zu verstehen und um zu ermitteln, ob Enzyme das 1,4-Dihydroderivat bei enantioselektiven Reduktionen erkennen.

Experimentelles

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von NAD⁺-Modells substraten: Die Chlorid- oder Bromidsalze von NAD⁺-Modells substraten wurden in Anlehnung an Literaturvorschriften hergestellt;^[6] allerdings wurde THF als Lösungsmittel für die Reaktionen verwendet, um den Reinigungsprozeß zu erleichtern. Der Anionenaustausch wurde entweder unter Verwendung von AgOTf (1.0 Äquiv. in MeOH) oder NaOTf (1.05 Äquiv. in Aceton) durchgeführt. Nach Entfernen des Lösungsmittels aus dem Filtrat wurden die Rohprodukte in Aceton/CH₂Cl₂ (1:1) aufgenommen und unter Zusatz von Et₂O durch Umkristallisieren und anschließendes Abkühlenlassen auf -15 °C gereinigt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden in einem Trichter mit Glasfritte gesammelt, mit Aceton (0 °C) gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet (Ausbeute 86–97 %).

1-Benzyl-N-methylnicotinamid (Triflatsalz) **1b**: ¹H-NMR (D₂O): δ = 9.20 (s, 1H, H2 von Py), 8.96 (d, J = 5.8 Hz, 1H, H6 von Py), 8.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (app. t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (app. s, 5H), 5.81 (s, 2H, -CH₂Ph), 2.88 (s, 3H); C₁₅H₁₅F₃N₂O₄S (376.39): ber.: C 47.86, H 4.03, N 7.44; gef.: C 47.66, H 4.35, N 7.08.

1-Benzylthionicotinamid (Triflatsalz) **1d**: ¹H-NMR (D₂O): δ = 9.31 (s, 1H, H2 von Py), 8.88 (d, J = 6.4 Hz, 1H, H6 von Py), 8.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 6.0, 8.1 Hz, 1H), 7.41 (app. s, 5H), 5.77 (s, 2H, -CH₂Ph); C₁₄H₁₃F₃N₂O₃S₂ (378.43): ber.: C 44.43, H 3.47, N 7.40; gef.: C 44.36, H 3.56, N 7.65.

3-Acetyl-1-benzylpyridiniumtriflat **1e**: ¹H-NMR (D₂O): δ = 9.35 (s, 1H, H2 von Py), 8.97 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H6 am Py), 8.93 (d, J = 8.0, 1H), 8.11 (app. t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (app. s, 5H), 5.81 (s, 2H, -CH₂Ph), 2.65 (s, 3H); C₁₅H₁₄F₃N₂O₄S (361.37): ber.: C 49.85, H 3.91, N 3.88; gef.: C 50.12, H 3.57, N 3.89.

1-Benzyl-3-methylpyridiniumtriflat **1h**: ¹H-NMR (D₂O): δ = 8.62 (s, 1H, H2 von Py), 8.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H6 von Py), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H),

7.81 (app. t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (app. s, 5H), 5.64 (s, 2H, -CH₂Ph), 2.40 (s, 3H); C₁₄H₁₄F₃N₂O₃S (333.36): ber.: C 50.44, H 4.24, N 4.20; gef.: C 50.01, H 4.56, N 4.64.

1-Benzylpyridiniumtriflat **1i**: ¹H-NMR (D₂O): δ = 8.82 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.48 (app. t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 7.42 (app. s, 5H), 5.73 (s, 2H, -CH₂Ph); C₁₃H₁₂F₃N₂O₃S (319.33): ber.: C 48.89, H 3.80, N 4.39; gef.: C 49.01, H 3.78, N 4.55.

1-Methylnicotinamid (Triflatsalz) **4**: ¹H-NMR (D₂O): δ = 9.19 (s, 1H, H2 von Py), 8.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H6 von Py), 8.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.10 (app. t, J = 7.1, 1H), 4.39 (s, 3H, CH₃); C₈H₉F₃N₂O₄S (286.26): ber.: C 33.56, H 3.18, N 9.79; gef.: C 33.80, H 3.23, N 10.02.

Elektrochemische Messungen: Die elektrochemischen Messungen wurden mit der Cyclovoltammetrie in einer üblichen Drei-Elektroden-Zelle unter Verwendung einer Glaskohlenstoffelektrode und einer Ag/AgCl-Referenzelektrode durchgeführt. Als Lösungsmittel wurde jeweils ein Wasser-THF-Gemisch mit einem geeigneten Puffersalz verwendet. In den Cyclovoltammogrammen der Verbindungen **1a–i** trat bei Vorschubgeschwindigkeiten von 20–50 mV s⁻¹ ein Peak für einen chemisch irreversiblen Prozeß auf.

Eingegangen am 4. November 1998 [Z 12617]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1429–1432

Stichwörter: Cofaktoren • Hydridokomplexe • Reduktionen • Regioselektivität • Rhodium

- [1] a) H. K. Chenault, G. M. Whitesides, *Appl. Biochem. Biotechnol.* **1987**, 14, 147; b) J. M. Fang, C. H. Lin, C. W. Bradshaw, C. H. Wong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 967.
- [2] a) R. Ruppert, S. Herrmann, E. Steckhan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1150; b) E. Steckhan, S. Herrmann, R. Ruppert, E. Dietz, M. Frede, E. Spika, *Organometallics* **1991**, 10, 1568, zit. Lit.; c) R. T. Hembre, S. McQueen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2141; d) J. P. Collman, P. S. Wagenknecht, N. S. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5665, zit. Lit.; e) J. P. Collman, *Nat. Struct. Biol.* **1996**, 3, 213, zit. Lit.; f) M. Beley, J.-P. Collin, *J. Mol. Catal.* **1993**, 79, 133; g) K. Umeda, H. Ikeda, A. Nakamura, F. Toda, *Chem. Lett.* **1992**, 353; h) K. Umeda, A. Nakamura, F. Toda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 2260, zit. Lit.
- [3] E. Steckhan, S. Herrmann, R. Ruppert, J. Thommes, C. Wandrey, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 445; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 388.
- [4] a) R. Ruppert, S. Herrmann, E. Steckhan, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6583; b) D. Westerhausen, S. Herrmann, W. Hummel, E. Steckhan, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1496; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1529.
- [5] a) Ein Analogon von [Cp*Rh(bipy)H]⁺, [Cp*Rh(6,6'-Dimethyl-2,2'-bipy)H]⁺, wurde durch ¹H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen;^[2b] b) für mögliche Wege der Hydridzersetzung siehe: U. Kölle, B.-S. Kang, P. Infelta, P. Compté, M. Grätzler, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 1869.
- [6] a) D. Mauzerall, F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2261; b) E. Kimura, M. Shionoya, A. Hoshino, T. Ikeda, Y. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10134.
- [7] Die Koordination des CN-Substituenten über π-Elektronen als 2e- oder 4e-Donor ist beschrieben worden: F. A. Cotton, G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, 5. Aufl., Wiley, New York, **1988**, S. 254, zit. Lit.
- [8] a) J. M. O'Connor, C. P. Casey, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 307; b) für ein Beispiel für den Gleitmechanismus des Cp*-Liganden siehe: W. D. Jones, V. L. Kuykendall, A. D. Selmecky, *Organometallics* **1991**, 10, 1577.
- [9] a) G. Büchi, D. L. Coffen, K. Kocsis, P. E. Sonnet, F. E. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3099, zit. Lit.; b) R. R. Schmidt, G. Berger, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 2936.