

# Metallvermittelte Deformylierungen in Synthese und Biologie\*\*

Tuhin Patra, Srimanta Manna und Debabrata Maiti\*

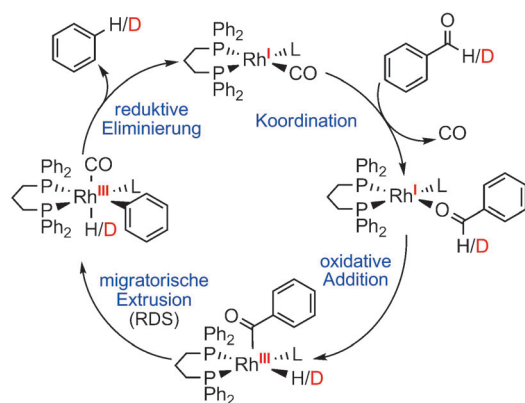
Aldehyde · Cytochrome · Oxygenierungen · Rhodium · Synthesemethoden

Methoden zum Entfernen funktioneller Gruppen aus organischen Verbindungen sind in Synthese und Biologie von enormer Bedeutung. In der Synthese werden funktionelle Gruppen vielfach genutzt, um den Reaktionsverlauf zu steuern und hoch selektive Umsetzungen zu ermöglichen. In dieser Hinsicht sind metallvermittelte Deformylierungen schon seit Jahrzehnten von Interesse, weil durch sie CHO-Funktionalitäten entfernt werden können, von denen zuvor noch Gebrauch gemacht wurde.<sup>[1]</sup> Auch bei der Mehrheit der C-C-Bindungsspaltungen, die von natürlichem Cytochrom P450 (CYP)<sup>[2]</sup> katalysiert werden, handelt es sich um Deformylierungen.<sup>[3]</sup> Interessant ist auch, dass eine Deformylierung vor kurzem als einer der Schlüsselschritte in der Biosynthese von Alkanen und Alkenen durch Cyanobakterien postuliert wurde.<sup>[4]</sup>

2008 berichteten Madsen und Mitarbeiter über detaillierte mechanistische Studien zur Decarbonylierung von Aldehyden mit dem Rhodiumkomplex eines zweizähligen Phosphanliganden als Katalysator (Schema 1).<sup>[1a]</sup> Lineare Hammett-Auftragungen mit positiven Steigungen wurden für

die Benzaldehydderivate (+0.79) und die Phenylacetaldehydderivate erhalten (+0.43); diese Werte sprechen für eine Ansammlung von negativer Ladung im selektivitätsbestimmenden Schritt. Die gemessenen kinetischen Isotopeneffekte von 1.73 für Benzaldehyd und 1.77 für Phenylacetaldehyd deuten auf ähnliche Reaktionsmechanismen hin. Eine detaillierte dichtefunktionaltheoretische Studie (DFT; mit B3LYP) zum Katalysezyklus ergab eine schnelle oxidative Addition der C(O)-H-Bindung und eine anschließende geschwindigkeitsbestimmende CO-Eliminierung auf dem Weg zum Produkt. Auch berechnete Werte für die kinetischen Isotopeneffekte stimmten für Benzaldehyd wie Phenylacetaldehyd gut mit den Messwerten überein, wenn die Abspaltung von Kohlenmonoxid als geschwindigkeitsbestimmender Schritt angenommen wurde. Auf dieser Grundlage wird für die rhodiumkatalysierte Deformylierung der folgende Reaktionsmechanismus vorgeschlagen: 1) Koordination des Aldehyds an den Metallkomplex, 2) oxidative Addition der Aldehyd-C-H-Bindung unter Bildung eines Metallacylkomplexes ( $\text{Rh}^{\text{I}} \rightarrow \text{Rh}^{\text{III}}$ ), 3) migratorische Extrusion von Kohlenmonoxid und 4) reduktive Eliminierung des Produkts ( $\text{Rh}^{\text{III}} \rightarrow \text{Rh}^{\text{I}}$ ).

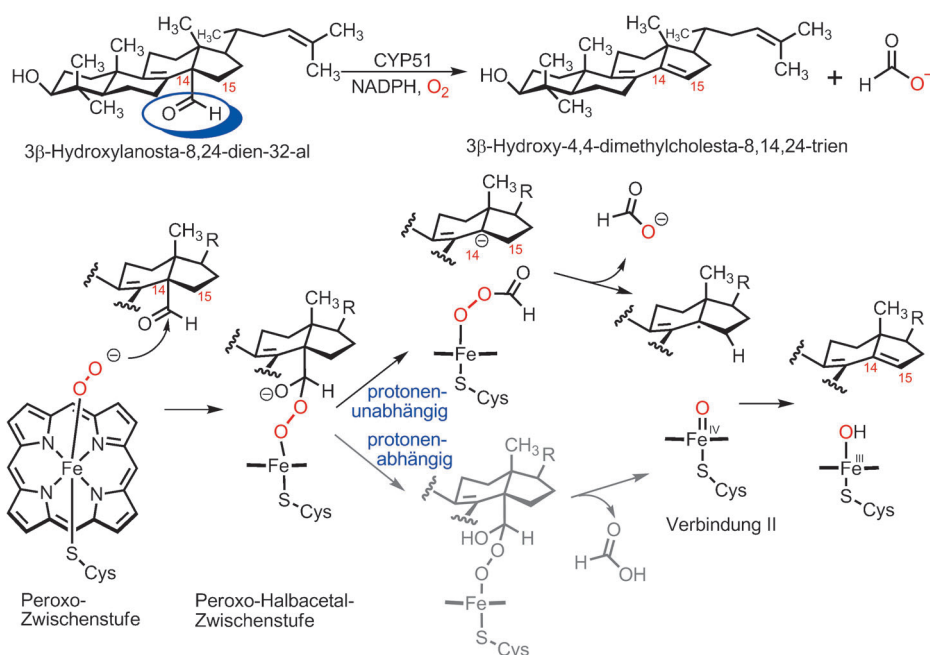
Im Fall der Cytochrom-P450-katalysierten Deformylierung wird zunächst eine Methylgruppe hydroxyliert, wobei erst ein Alkohol und anschließend ein geminales Diol entsteht.<sup>[3a,b]</sup> Die Dehydratisierung dieses Diols führt dann zur Aldehydfunktion, die durch das Enzym abgespalten wird. Sen und Hackett untersuchten den Mechanismus der Deformylierung für die Sterol-14 $\alpha$ -Demethylase (CYP51) aus *Mycobacterium tuberculosis* mithilfe von Moleküldynamiksimulationen, DFT-Rechnungen und Quantenmechanik-Molekülmechanik-Hybridmethoden.<sup>[5]</sup> Eine Häm-Peroxo-Zwischenstufe wurde dabei als wichtige aktive Spezies in der CYP-katalysierten Deformylierung identifiziert (Schema 2). Den Moleküldynamiksimulationen zufolge ist die wasserstoffbrückenvermittelte Protonenübertragung in diesem Enzym von der Peroxo-Zwischenstufe auf das Sauerstoffatom des Aldehyds umgeleitet, sodass sich die Peroxospezies anreichern kann. Die Peroxo-Zwischenstufe wird wiederum durch das präorganisierte Aldehydsupstrat unter Bildung eines Peroxo-Halbacetals scheinbar barriereelos abgefangen. Für die konzentrierte Umlagerung unter Bildung von Formiat und dem Steroid-Trien konnte ein Übergangszustand gefunden werden, allerdings ist der stufenweise Mechanismus über eine C-C-Heterolyse energetisch begünstigt, und somit wird eine



**Schema 1.** Katalysezyklus der rhodiumkatalysierten Decarbonylierung von Aldehyden.<sup>[1a]</sup>

[\*] T. Patra, S. Manna, Dr. D. Maiti  
Department of Chemistry, Indian Institute of Technology Bombay  
Powai, Mumbai 400076 (Indien)  
E-Mail: dmaiti@chem.iitb.ac.in  
Homepage:  
<http://www.chem.iitb.ac.in/people/Faculty/prof/dmaiti.htm>

[\*\*] Wir danken für Unterstützung durch einen IIT Bombay Seed Grant. D.M. dankt einem Gutachter für aufschlussreiche Diskussionen.



**Schema 2.** Mechanismen der Peroxo-vermittelten Deformylierung in Sterol-14α-Demethylase.<sup>[5a]</sup>

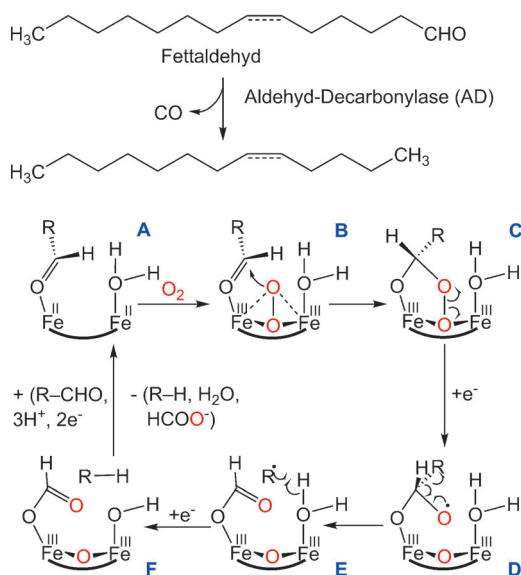
carbanionische Spezies mit negativer Ladung an C14 durchlaufen. Die Forscher zeigten auch, dass ohne die elektrostatische Umgebung des Proteins eine C-C-Homolyse begünstigt ist, was nach ihrer Ansicht die Bedeutung des aktiven Zentrums für die elektronische Struktur der Peroxo-Halbacetal-Zwischenstufe einschränkt. Weil der Protonenkanal direkt auf das Sauerstoffatom des Peroxo-Halbacetals hin weist, wurde die Protonierung des Peroxo-Halbacetals vor der C-C-Bindungsspaltung auch als Möglichkeit erwogen. Dieser Weg verläuft über höhere Energiebarrieren, führt aber ebenfalls zur Verbindung II, die für die Abstrahierung des 15α-Wasserstoffatoms ausgerichtet ist. Sowohl der protonenunabhängige als auch der protonenabhängige Weg können also zur Bildung der Doppelbindung zwischen C14 und C15 des Steroidgerüsts führen.

Die alternative nucleophile Addition einer Hydroperoxo-Zwischenstufe (Verbindung 0) an den Aldehyd verläuft über hohe Energiebarrieren. Nam und Mitarbeiter entdeckten in experimentellen Studien, dass Eisen(III)-Peroxo-Komplexe Aldehyde über eine nucleophile Reaktion deformylieren können; Nicht-Häm-Eisen(III)-Komplexe als Oxidationsmittel führten aber nur zu schleppenden Reaktionen.<sup>[6]</sup> Der Mechanismus, in dem eine hochvalente Oxospezies (Verbindung I) die Deformylierung des geminalen Diols vermittelt, wurde auch in einer Proteinumgebung studiert; anders als in Gasphasenrechnungen<sup>[7]</sup> löste die Verbindung I dabei aber keine konzertierte Deformylierung aus. Experimentelle Untersuchungen durch Valentine und Mitarbeiter zeigten, dass der synthetische Peroxo-Porphyrinkomplex [Fe<sup>III</sup>-(TMP)(O<sub>2</sub>)]<sup>-</sup> den direkten nucleophilen Angriff auf einen Aldehyd vermitteln kann.<sup>[8]</sup> Somit sind die Ergebnisse von Sen und Hackett<sup>[5]</sup> in Einklang mit den experimentellen Beobachtungen der Gruppen um Nam<sup>[6]</sup> und Valentine.<sup>[8]</sup>

Biologisch synthetisierte Alkane sind wichtige Bestandteile von Benzin, Diesel und Kerosin, die Synthesewege von Alkanen in der Natur sind im Großen und Ganzen aber noch unbekannt. Folglich ist die effiziente Erzeugung von Kohlenwasserstoffen aus erneuerbaren Quellen eine Herausforderung. Ein großer Fortschritt auf diesem Gebiet gelang kürzlich der Gruppe von Schirmer.<sup>[4]</sup> Sie wiesen nach, dass die Biosynthese von Alkanen und Alkenen über die Erzeugung von Fetaldehyden aus gesättigten und ungesättigten Fettsäuren verlaufen kann. Der entscheidende Schritt dabei schließt die katalytische Abspaltung der Carbonylgruppe aus dem Aldehyd (R-CHO) durch eine Aldehyd-Decarbonylase (AD) ein.

Die Gruppe um Schirmer zeigte, dass die Aldehyd-Decarbonylasen von Cyanobakterien zu den Ferritin-artigen oder Ribonucleotid-Reduktase-artigen Nicht-Häm-Dieisen-enzymen zu rechnen sind. Ein carboxylatverbrücktes zweikerniges Zentrum, ähnlich dem in Dieisen-Oxidase- und -Oxygenasen, wurde als aktive Spezies in der Aldehyd-Decarbonylase vorgeschlagen. In-vitro-Deformylierungen gelangen auch mit gereinigter Aldehyd-Decarbonylase in Gegenwart reduzierender Äquivalente von Ferredoxinen, Ferredoxin-Reduktase und NADPH.<sup>[4]</sup>

Booker, Krebs, Bollinger und Mitarbeiter zeigten in diesem Zusammenhang, dass Disauerstoff für die enzymatische Aldehydspaltung benötigt wird; bei Verwendung von <sup>18</sup>O<sub>2</sub> wurde <sup>18</sup>O in das produzierte Formiat eingebaut.<sup>[9]</sup> Der vorgeschlagene Mechanismus (Schema 3) umfasst 1) die O<sub>2</sub>-Addition an den reduzierten Cofaktor **A** zur Bildung einer Dieisen(III)-Peroxo-Spezies **B**, 2) einen Angriff des metallgebundenen Peroxids auf die Carbonylgruppe des Substrats zur Bildung der Peroxyhalbacetal-Dieisen(III)-Spezies **C**, 3) die reduktive Spaltung der O-O-Bindung unter Bildung



**Schema 3.** Vorgeschlagene Wirkungsweise der Aldehyd-Decarbonylase von Cyanobakterien.<sup>[9b]</sup>

des *gem*-Diolyl-Radikals (**D**), das die radikalische Spaltung der C-CHO-Bindung auslösen kann, die 4) zu metallgebundenem Formiat und einem Alkylradikal in **E** führt; dieses Radikal abstrahiert dann ein Wasserstoffatom vom Cofaktor. 5) Schließlich wird das Alkan oder Alken freigesetzt (**F**), und eine Zweielektronenreduktion des oxidierten Dimetallzentrums regeneriert das reduzierte Zentrum **A**, das erneut mit  $O_2$  reagieren kann. Das in **E** erzeugte Alkylradikal kann auch Alkane bilden, ohne dass der Dieisen-Tyrosylradikal-Cofaktor entsteht; dies deutet darauf hin, dass die Deformylierung über einen anderen Mechanismus verläuft als bei Ribonucleotid-Reduktase. Interessant ist auch, dass  $O_2$  und das reduzierende System während des gesamten Katalysezyklus verfügbar sein müssen.

Zusammenfassend führt die Oxygenierung von Aldehyden zur Bildung von Formiat und Alkanen oder Alkenen. In Synthesen genutzte Deformylierungen beruhen dagegen auf einer schnellen oxidativen Addition der C(O)-H-Bindung mit anschließender geschwindigkeitsbestimmender CO-Extrusion. Die selektive Umwandlung von Kohlenhydraten in Alkane für Brennstoffe könnte daher eine attraktive Alternative zu den bestehenden teuren Hydrierungsverfahren bieten.

Eingegangen am 7. Juni 2011,  
veränderte Fassung am 21. September 2011  
Online veröffentlicht am 24. Oktober 2011

- [1] a) P. Fristrup, M. Kreis, A. Palmelund, P. O. Norrby, R. Madsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5206–5215; b) J. Tsuji, T. Ohno, *Synthesis* **1969**, 157.
- [2] K. M. Henry, C. A. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3724–3733.
- [3] a) E. S. Roberts, A. D. N. Vaz, M. J. Coon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 8963–8966; b) M. Akhtar, M. R. Calder, D. L. Corina, J. N. Wright, *Biochem. J.* **1982**, *201*, 569–580; c) A. D. N. Vaz, E. A. Roberts, M. J. Coon, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5886–5887.
- [4] A. Schirmer, M. A. Rude, X. Z. Li, E. Popova, S. B. del Cardayre, *Science* **2010**, *329*, 559–562.
- [5] a) K. Sen, J. C. Hackett, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10293–10305; b) K. Sen, J. C. Hackett, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 8170–8182.
- [6] M. J. Park, J. Lee, Y. Suh, J. Kim, W. Nam, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2630–2634.
- [7] J. C. Hackett, R. W. Brueggemeier, C. M. Hadad, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5224–5237.
- [8] D. L. Wertz, M. F. Sisemore, M. Selke, J. Driscoll, J. S. Valentine, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5331–5332.
- [9] a) D. M. Warui, N. Li, H. Norgaard, C. Krebs, J. M. Bollinger, S. J. Booker, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3316–3319; b) N. Li, H. Norgaard, D. M. Warui, S. J. Booker, C. Krebs, J. M. Bollinger, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6158–6161; c) C. Krebs, J. M. Bollinger, S. J. Booker, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2011**, *15*, 291–303.