

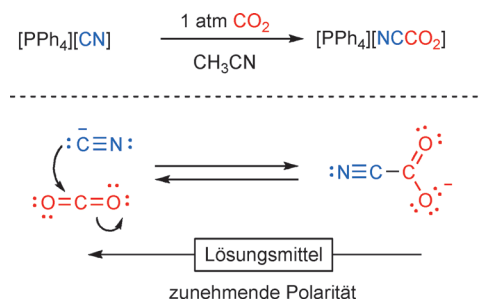
Das schwer fassbare Cyanformiat: ein ungewöhnlicher Cyanidtransporter

Christian Hering, Jan von Langermann und Axel Schulz*

Cyanformiat · Enzyme · Nitrylcyanid ·
Pseudohalogenide · Reaktive Spezies

CO₂ macht nur 0.04 % der Erdatmosphäre aus und ist essentiell für alles Leben auf der Erde, nichtsdestotrotz ist es eines der wesentlichen anthropogenen Treibhausgase. Aus diesem Grund widmen sich wissenschaftliche Arbeiten vermehrt der Aufgabe, CO₂ als billige und leicht zugängliche Kohlenstoffquelle nutzbar zu machen. In der katalytischen Reduktion zu Formiaten entweder durch Enzyme,^[1] wohldefinierte Metallkomplexe oder Metalloxide^[2] wird die elektrophile Natur des CO₂ ausgenutzt. Nanoporöse Materialien wie z. B. Amin-funktionalisierte Metall-organische Gerüstverbindungen (MOFs) können CO₂ reversibel binden, und das Sorbens kann so regeneriert werden.^[3] Überraschenderweise wurden CO₂-Komplexe mit kleinen, nukleophilen Anionen wie Halogeniden oder Pseudohalogeniden (z. B. OH⁻, CN⁻, OCN⁻, SCN⁻ und N₃⁻) bisher nicht hinreichend untersucht. Die einzigen gut charakterisierten Beispiele für Halogenid/Pseudohalogenid-CO₂-Spezies sind auf der einen Seite das Hydrogencarbonat (alt: Bicarbonat) [HO-CO₂]⁻ und auf der anderen Seite das Fluorcarbonat [FCO₂]⁻.^[4] In diesem Zusammenhang gebührt einem aktuellen Bericht von Clybourne, Tuononen und Mitarbeitern über die Herstellung des schwer fassbaren Cyanformiatanions besondere Aufmerksamkeit (Schema 1).^[5]

Die Synthese von [NC-CO₂]⁻ wurde realisiert, indem eine konzentrierte Lösung von [PPh₄][CN] in CH₃CN einer CO₂-Atmosphäre ausgesetzt wurde. [PPh₄][NC-CO₂] fällt als farbloser kristalliner Feststoff aus, und die Bildung wurde durch kombinierte kristallographische, spektroskopische und theoretische Methoden belegt. Der C_{CN}-C_{CO₂}-Abstand von 1.480(9) Å liegt im erwarteten Bereich für ein Lewis-Säure-Base-Addukt, wohingegen der C-N-Abstand mit 1.06(1) Å relativ kurz ist und im typischen Bereich einer Dreifachbindung liegt. Diese Bindungssituation wird durch computergestützte Studien untermauert, welche aufzeigen, dass die C-C-Bindung überwiegend eine σ-artige Donor-Akzeptor-Wechselwirkung ist und das Cyanid demzufolge als Zweielektronen-



Schema 1. Synthese des labilen Cyanformiats nach Clyburne et al. (oben) und dessen Zerfall in CO₂ und CN⁻ in Abhängigkeit der Polarität des Reaktionsmediums (unten).

nen-Donor zum CO₂ agiert. Anders als CO₂ reagieren Ketone freiwillig mit Cyaniden unter der Bildung von Cyanhydrinen, was bereits in einer wegweisende Arbeit von Strecker 1850 beschrieben wurde.^[6] Allerdings ist die Reaktion von CO₂ mit CN⁻ aus verschiedenen Gründen deutlich weniger bevorzugt: 1) Die Verzerrung des linearen CO₂-Moleküls ist energetisch nicht begünstigt (310 kJ mol⁻¹);^[7a] 2) die π-Bindungen in CO₂ sind erheblich stärker als π-Bindungen an sp²-hybridisierten Kohlenstoffatomen;^[7b] 3) der Entropieverlust wird nicht durch die geringe enthalpische Präferenz für die Cyanformiatbildung kompensiert. Diese Situation wird sehr gut durch den relativ großen O-C-O-Winkel von 133° veranschaulicht, welcher darauf hindeutet, dass CO₂ versucht, aus dieser ungünstigen Situation zu entkommen. Die Stabilität von [NC-CO₂]⁻ wird mit abnehmender Polarität des Lösungsmittels (Toluol) größer. Dementsprechend ist die Fragmentierung in CO₂ und CN⁻ in polaren Reaktionsmedien bevorzugt. Jedoch bewahrt die Kinetik das Anion vor einem sofortigen Zerfall, da die C-C-Bindungsspaltung eine relative hohe Aktivierungsbarriere von ca. 40 kJ mol⁻¹ aufweist. Die Autoren führten Zersetzungsstudien durch, bei denen sie in situ generiertes [Bu₄N][NCCO₂] in einer ionischen Flüssigkeit einsetzten. Diese Mischung wurde jeweils zu wasserfreiem Toluol, Tetrahydrofuran und Acetonitril gegeben, um die Abnahme der ν_{as}(CO₂)-Schwingung in [NC-CO₂]⁻ zu verfolgen und so dessen Halbwertszeiten zu bestimmen (Toluol: 110 min; Acetonitril: 17 min). Spuren von Wasser führten zur augenblicklichen Zersetzung, da OH⁻ ein exzellentes Nukleophil ist und folglich Hydrogencarbonat gebildet wird.

Neben Hydrogencarbonat (**A**) ist Fluorcarbonat das einzige Beispiel eines stabilen Halogenid/Pseudohalogenid-Ad-

*] C. Hering, Dr. J. von Langermann, Prof. Dr. A. Schulz
Universität Rostock, Institut für Chemie
Albert-Einstein-Straße 3a, 18059 Rostock (Deutschland)
und
Leibniz-Institut für Katalyse e.V. an der Universität Rostock
Albert-Einstein-Straße 29a, 18059 Rostock (Deutschland)
E-Mail: axel.schulz@uni-rostock.de
Homepage: <http://www.chemie.uni-rostock.de/ac/schulz>

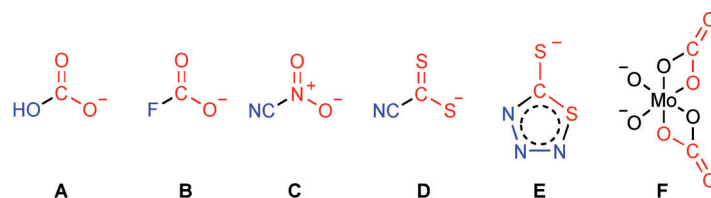


Abbildung 1. Strukturen von bekannten Addukten aus Halogenid/Pseudohalogenid (blau) und CO₂/CS₂ (rot) (A–E) und Aufnahme von zwei CO₂-Molekülen durch MoO₄²⁻ (F).

duktes von CO₂ (Abbildung 1). Seppelt et al. beschrieben die einfache Synthese von [FCO₂][−] (B), in der sie wasserfreie Ammoniumfluoridlösungen CO₂ aussetzten.^[4] Diese Salze sind in gewöhnlichen Lösungsmitteln kaum löslich und zersetzen sich in der Gegenwart von Spuren von Wasser. Die Haupthürde für die Herstellung scheint die niedrige F[−]-Affinität von CO₂ zu sein, welche nur −133 kJ mol^{−1} beträgt. [FCO₂][−] ist isoelektronisch zu [NO₃][−], demzufolge stellt das neutrale [NC-NO₂] (C) die isoelektronische, verwandte Stickstoff-Verbindung des Cyanformiatanions dar. In einem aktuellen Bericht beschreiben Christie et al. die schwer realisierbare Synthese und vollständige Charakterisierung des Nitrylcyanids ausgehend von NO₂BF₄ und *t*BuMe₂SiCN in Nitromethan bei −30 °C.^[8] Durch fraktionierte Kondensation wurde reines [NCNO₂] erhalten, das bei −85 °C schmilzt (Siedepunkt 7 °C), und eine vollständige Zersetzung wurde beim Erhitzen auf 140 °C für mehrere Stunden beobachtet. Der C_{CN}-N_{NO₂}-Abstand beträgt 1.42 Å und ist kürzer im Vergleich zum Cyanformiatanion. Bereits 1955 zeigten Bähr und Schleitzer, dass der schwerere Verwandte des CO₂, CS₂, definiert mit NaCN reagiert, wobei das Cyandithioformiat Na[NC-CS₂] (D) gebildet wird.^[9] Im Gegensatz zu [NC-CO₂][−] ist Cyandithioformiat sogar in wässrigen Medien stabil und wird in polaren Lösungsmitteln (CHCl₃) bei erhöhten Temperaturen zum Tetracyandithiin oxidiert. In diesem Sinne gilt es zu erwähnen, dass Sommer bereits 1915 das erste cyclische Azidodithiocarbonat beschrieb, das durch die Behandlung von CS₂ mit NaN₃ erhalten wurde.^[10a] Im Gegensatz zum [NC-CO₂][−], in welchem die negative Ladung auf den Sauerstoffatomen lokalisiert ist, offenbart die Molekülstruktur von [CS₂N₃][−] (E) einen planaren fünfgliedrigen Heterocyclus, in dem die negative Ladung delokalisiert ist. Folglich kann dieses Anion als Pseudohalogenid angesehen werden. Das entsprechende Dipseudohalogen wurde von Klapötke und Mitarbeitern durch die oxidative Kupplung des Anions mit XeF₂ hergestellt.^[10b] Auf der anderen Seite gibt es keine Studien, die sich mit der Synthese von acyclischem Azidocarbonat oder cyclischen Azidocarbonatanionen befassen. In Analogie zur reversiblen Bindung von CO₂ und CN[−] konnte die Gruppe um Cummins kürzlich zeigen, dass Molybdatanionen bis zu zwei CO₂-Moleküle binden können (F), wobei das zweite Molekül reversibel gebunden ist. Diese Ergebnisse verdeutlichen das Potential von Anionen, als CO₂-Transporter zu fungieren.^[11] Die elektrophile Natur von CO₂ wird zudem ausgenutzt, um durch einen Polaritätswechsel schaltbare Lösungsmittelsysteme zugänglich zu machen, in welchen CO₂ mit Alkoholen oder Aminen Addukte hoher Polarität bildet und ein Umschalten zu einer niedrigen Polarität durch das Entfernen von CO₂ erreicht wird.^[12]

Clybourne, Tuononen und Mitarbeiter schlagen vor, dass die Natur CO₂ als Lewis-saures Maskierungsmolekül nutzt, um CN[−] von der aktiven Stelle des Enzyms ACC-Oxidase wegzutransportieren (E C 1.14.17.4). ACC-Oxidase katalysiert die Synthese von Ethen ausgehend von 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure, wobei mutmaßlich auch Cyanformiat gebildet wird.^[13,14] Interessanterweise findet der katalytische Schlüsselschritt in Abwesenheit von Wasser an der Bindungsstelle des Enzyms statt, woraus eine sehr niedrige Dielektrizitätskonstante an der Substratbindungsstelle resultiert. Dieser Effekt bewirkt eine erheblich höhere Stabilität des Cyanformiat innerhalb der Bindungstasche und schützt so den Eisen-Cofaktor im Enzym vor einer sofortigen Komplexierung durch das Cyanidanion. Das Cyanformiat wird im Anschluss von der Substratbindungsstelle entfernt und ist dann dem umgebenden wässrigen Medium ausgesetzt, welches eine höhere Dielektrizitätskonstante besitzt, was einen sofortigen Zerfall in CN[−] und CO₂ bewirkt. Das gebildete CN[−] bewirkt zwar noch eine Enzyminhibierung, jedoch in einem bedeutend geringeren Umfang. Neben diesem Maskierungskonzept von CN[−] durch CO₂ ist auch die Enzymfamilie der Hydroxynitril-Lyasen (HNLs; E.C. 4.1.2.X) dafür bekannt, kontrolliert Cyanid freizusetzen.^[15] Diese Pflanzenenzyme katalysieren die Spaltung von Cyanhydrinen zu den entsprechenden Carbonylverbindungen und giftigem Cyanwasserstoff (HCN), welches dann wiederum gegen Herbivore (Pflanzenfresser) und Mikroorganismen wirkt. Dennoch wird das Cyanhydrin innerhalb dieses Verteidigungsmechanismus ursprünglich in Form eines nicht giftigen cyanogenen Glycosids stabilisiert, welches unter normalen Bedingungen eine Schädigung der Pflanze verhindert. Bei einem Angriff setzt die Pflanze dieses cyanogene Glycosid frei, das dann von einer Glycosidase zum entsprechenden Cyanhydrin umgewandelt und anschließend von den HNLs unter Bildung von Cyanwasserstoff gespalten wird. Interessanterweise können HNLs auch in umgekehrter Weise für die hoch enantioselektive Synthese von Cyanhydrinen verwendet werden. Sowohl *R*- als auch *S*-selektive HNLs sind kommerziell erhältlich und finden eine breite Anwendung für eine Reihe sehr wichtiger Intermediate für Pharmazeutika und Agrochemikalien, z.B. (*S*)-3-Phenoxybenzaldehydcyanhydrin, das eine wichtige Vorstufe von synthetischen Pyrethroiden darstellt, und (*R*)-2-Hydroxy-4-phenylbutyronitril für die Synthese verschiedener ACE-Inhibitoren.^[16] Wichtige Vertreter dieser Enzymklasse sind die *R*-selektive HNL aus *Prunus amygdalus* (PaHNL, Bittermandel) und die *S*-selektive HNL aus *Hevea brasiliensis* (HbHNL, Gummibaum). Glücklicherweise besitzen diese Enzyme kein Eisen an der

Bindungsstelle und sind demzufolge nicht empfindlich gegenüber hohen Cyanidkonzentrationen.

Letztendlich stellen die hier hervorgehobenen Resultate Meilensteine in der Chemie kleiner Moleküle und der Enzymchemie dar und werden als Inspiration sowohl in der Synthese als auch im Design und Verständnis von Enzymen und biokatalytischen Prozessen dienen. Natürlich kann dieses Konzept auch ausgeweitet werden; so kann das Essen von Süßigkeiten Menschen vor einer Cyanidvergiftung beschützen, wie es einst Grigori Rasputin^[17] unfreiwillig demonstrierte.

Eingegangen am 16. Mai 2014

Online veröffentlicht am 2. Juli 2014

-
- [1] K. Schuchmann, V. Müller, *Science* **2013**, 342, 1382.
 - [2] M. S. Jeletic, M. T. Mock, A. M. Appel, J. C. Linehan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11533.
 - [3] Z. Zhang, Y. Zhao, Q. Gong, Z. Lib, J. Li, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 653.
 - [4] X. Zhang, U. Gross, K. Seppelt, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2019; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1858.
 - [5] L. J. Murphy, K. N. Robertson, S. G. Harroun, C. L. Brosseau, U. Werner-Zwanziger, J. Moilanen, H. M. Tuononen, J. A. C. Clyburne, *Science* **2014**, 344, 75.
 - [6] A. Strecker, *Chem. Pharm.* **1850**, 27, 75.
 - [7] a) I. V. Alabugin, B. Gold, M. Shatruk, K. Kovnir, *Science* **2010**, 330, 1047; b) A. Nicolaides, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6750.
 - [8] M. Rahm, G. Bélanger-Chabot, R. Haiges, K. O. Christe, *Angew. Chem.* **2014**, DOI: 10.1002/ange.201404209; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, DOI: 10.1002/anie.201404209.
 - [9] a) G. Bähr, G. Schleitzer, *Chem. Ber.* **1955**, 88, 1771; b) M. Becker, J. Harloff, T. Jantz, A. Schulz, A. Villinger, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 5658.
 - [10] a) F. Sommer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, 48, 1833; b) M.-J. Crawford, T. M. Klapötke, P. Klüfers, P. Mayer, P. S. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9052.
 - [11] I. Knopf, T. Ono, M. Temprado, D. Tofan, C. C. Cummins, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 1772.
 - [12] P. G. Jessop, S. M. Mercer, D. J. Heldebrant, *Energy Environ. Sci.* **2012**, 5, 7240.
 - [13] D. O. Adams, S. F. Yang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1979**, 76, 170.
 - [14] a) D. R. Dilley, Z. Wang, D. K. Kadirjan-Kalbach, F. Ververidis, R. Beaudry, K. Padmanabhan, *AoB Plants* **2013**, 5, plt031; b) L. M. Mirica, J. P. Klinman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, 105, 1814.
 - [15] J. N. Andexer, J. V. Langermann, U. Kragl, M. Pohl, *Trends Biotechnol.* **2009**, 27, 599.
 - [16] M. Dadashipour, Y. Asano, *ACS Catal.* **2011**, 1, 1121.
 - [17] I. Alabugin, R. K. Mohamed, *Science* **2014**, 344, 45.
-