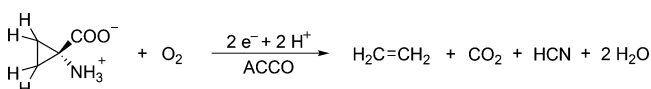


Ein funktionelles Strukturmodell für die 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure-Oxidase**

Madleen Sallmann, Fabio Oldenburg, Beatrice Braun, Marius Réglie, A. Jalila Simaan* und Christian Limberg*

Abstract: Das bislang realistischste niedermolekulare Analogon für die 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure-Oxidase (ACCO) wird beschrieben. Das aktive Zentrum der ACCO, bestehend aus einer 2-His-1-Carboxylateisen(II)-Spezies, wurde durch eine Tp-Eisen-Einheit nachgeahmt, welche in der Lage ist, ACC zu binden. Der resultierende Komplex $[Tp^{Me,Ph}FeACC]$ (**1**) stellt entsprechend einer für das Nickelderivat durchgeführten Röntgenstrukturanalyse ein hervorragendes Strukturmodell dar, da es, wie für das Enzym vorgeschlagen, das ACC zweizählig koordiniert und eine freie Koordinationsstelle verbleibt. Letztere ermöglichte erstmalig auch die Nachahmung der Funktion: **1** ist der erste bekannte ACC-Komplex, der in der Reaktion mit Sauerstoff Ethylen produziert. Da als Teil des katalytischen Zyklus unter anderem ein FeOOH-Intermediat vorgeschlagen worden war, wurde auch H_2O_2 als Oxidationsmittel geprüft. Tatsächlich konnte eine noch schnellere Ethylen-Entwicklung mit einer Ausbeute von 65 % nachgewiesen werden.

Ethylen ist ein gasförmiges Hormon für Pflanzen, das die Fruchtreifung induziert.^[1] Es wird durch Oxidation der Aminosäure 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure mit O_2 als Oxidationsmittel und Ascorbat als Koreduktionsmittel produziert, vermittelt durch das Enzym 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure-Oxidase (ACCO).^[2] Gleichzeitig werden CO_2 und HCN gebildet (Schema 1). Aus bislang nicht vollständig



Schema 1. Der letzte Schritt der Biosynthese von Ethylen.

[*] Dr. M. Sallmann, B. Sc. F. Oldenburg, Dr. B. Braun, Prof. Dr. C. Limberg
Humboldt-Universität zu Berlin, Institut für Chemie
Brook-Taylor-Straße 2, 12489 Berlin (Deutschland)
E-Mail: Christian.limberg@chemie.hu-berlin.de
Homepage: <http://www.chemie.hu-berlin.de/aglimberg>

Dr. M. Réglie, Dr. A. J. Simaan
Aix Marseille Université, Centrale Marseille, CNRS, iSm2 UMR
7313, 13397, Marseille (Frankreich)
E-Mail: jalila.simaan@univ-amu.fr
Homepage: <http://ism2.univ-amu.fr/pages-bleues/index2.htm>

[**] Wir danken der Humboldt-Universität zu Berlin für die finanzielle Unterstützung, dem Exzellenzcluster „Unifying Concepts in Catalysis“ finanziert von der DFG für hilfreiche Diskussionen und dem EU-COST-Netzwerk, Projekt CM1305.

Ⓜ Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201502529> zu finden.

verstandenen Gründen benötigt das Enzym darüber hinaus CO_2 (oder Bicarbonat-Ionen), um seine Reaktivität zu entfalten.

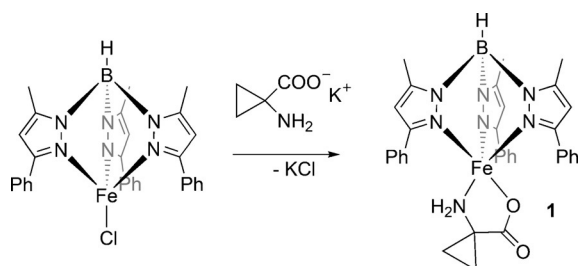
Schofield und Mitarbeiter veröffentlichten 2004 die Kristallstruktur der ACCO aus *Petunia hybrida*.^[3] Demnach gehört das Enzym zur Familie der Nicht-Häm-Eisen-Enzyme, die die sogenannte faciale 2-His-1-Carboxylat-Triade als Strukturmerkmal aufweisen: Das aktive Zentrum enthält ein Eisen(II)-Ion, das facial von zwei Histidinen und einem Aspartat koordiniert wird, sodass drei freie Koordinationsstellen für die ACC- und O_2 -Bindung zur Verfügung stehen. Der Reaktionsmechanismus, der der Umsetzung in Schema 1 zugrundeliegt, wird noch immer kontrovers diskutiert, allgemein akzeptiert ist allerdings, dass die Oxidation von ACC radikalisch mit zwei sukzessiven Eielektronenübertragungsschritten verläuft.^[4] Spektroskopische Studien haben gezeigt, dass ACC im ersten Schritt zweizählig an das Fe^{II} -Ion bindet. Anschließend erfolgt vermutlich die O_2 -Aktivierung unter Bildung eines Fe^{III} -Superoxo-Intermediats.^[5] Für den weiteren Verlauf wurden verschiedene Vorschläge gemacht, die allesamt ein $Fe^{IV}=O$ -Intermediat umfassen, sich jedoch in der Abfolge der Elektronentransferschritte mit Ascorbat sowie in der Natur der Intermediate unterscheiden, welche die sukzessive ACC-Oxidation bewirken. Rocklin et al. schlagen vor, dass nach ACC- und O_2 -Bindung eine Eielektronenreduktion erfolgt, die zu einem Eisen(III)-hydroperoxid-Intermediat führt. Dieses vollzieht den ersten ACC-Oxidationsschritt, im Zuge dessen die $Fe^{IV}=O$ -Spezies gebildet wird, die für den zweiten Oxidationsschritt verantwortlich ist.^[6] Ein von Ascorbat bereitgestelltes Elektron vervollständigt dann den katalytischen Zyklus. Alternativ schlugen Mirica et al. eine Ascorbat-abhängige Bildung des $Fe^{IV}=O$ -Intermediats vor, welches dann als erste oxidierende Spezies fungiert.^[7]

Nach wie vor bleiben also viele Fragen zur Substratwechselwirkung, zur Rolle verschiedener Kofaktoren/Kosubstrate (Ascorbinsäure, Disauerstoff und Kohlendioxid) und zum Katalysemechanismus unbeantwortet.

Bioanorganische Modellstudien können wertvolle Informationen über strukturelle Parameter sowie auch über Voraussetzungen für die enzymatische Reaktivität liefern. Dennoch sind bislang kaum Verbindungen bekannt, die man – unter der Minimalvoraussetzung, dass sie ACC enthalten und eine nennenswerte ACCO-ähnliche Reaktivität besitzen – als ACCO-Modelle betrachten könnte.^[8,9] Ein Eisen-Komplex ist bekannt, der jedoch zweikernig ist, Eisen(III)-Ionen enthält und zwei verbrückende ACC-Liganden aufweist.^[8] Während Eisen(II)-Komplexe lange unbekannt blieben, konnten ein-kernige 1:1-Metall-ACC-Komplexe für Kupfer(II) zugänglich

gemacht werden. Ein Fe^{II}-ACC-Komplex wurde erst kürzlich veröffentlicht, doch er kann schwerlich als funktionelles Modell der ACCO gesehen werden: Das Eisenzentrum wird oktaedrisch von sechs Donoratomen koordiniert, sodass keine Bindungsmöglichkeit für Oxidantien zur Verfügung steht. Dies erklärt auch, dass die Verbindung keine Reaktivität gegenüber O₂ zeigt und eine nur geringfügig höhere Ethylenausbeute (7%) bei der Umsetzung mit H₂O₂ erreicht wird als im Blindexperiment.^[10]

Um Nicht-Häm-Eisen-Dioxygenasen mit einem 3-His-Strukturmotiv nachzuahmen, haben wir in vergangenen Jahren den Tris(pyrazolyl)borato(Tp)-Liganden eingesetzt,^[11] der in der Vergangenheit auch schon erfolgreich verwendet wurde, um Vertreter basierend auf dem 2-His-1-Carboxylatmotiv nachzuahmen.^[12] Demnach erschien uns der Tp-Ligand auch zur Entwicklung von niedermolekularen Analoga der ACCO vielversprechend. Die Tendenz von ACC, zwei Metallzentren zu verbrücken, hat in der Vergangenheit immer wieder zu Problemen geführt, da Mehrkern-Komplexe mit verbrückenden ACC-Koordinationsmodi nur bedingt Modellcharakter besitzen (siehe oben). Demzufolge wurden Phenylsubstituenten in 3-Position der Pyrazoldonoren von Tp gewählt, um eine abgeschirmte Reaktivitätstasche analog zum Enzym zu erzeugen. [Tp^{Me,Ph}FeCl]^[13] (Tp^{Me,Ph} = 3-Phenyl-5-methylhydridotrispyrazol-1-yl-borato) stellte daher eine geeignete Ausgangsverbindung dar, die gelöst in Dichlormethan mit dem Kaliumsalz der Aminosäure 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure umgesetzt wurde (Schema 2).



Schema 2. Synthese von [Tp^{Me,Ph}FeACC] (**1**).

Nach Aufarbeitung konnte ein schwach gelber Feststoff isoliert werden, der mittels Elementaranalyse, IR- und ¹H-NMR-Spektroskopie (siehe Hintergrundinformationen) charakterisiert wurde. Das IR-Spektrum zeigte charakteristische Banden für die NH₂-Strettschwingungen sowie für die Carboxylat-Absorption, und die ν(BH)-Schwingung, die für Tp-Komplexe typisch und umgebungssensitiv ist, absorbierte bei 2549 cm⁻¹. Wenngleich alle ermittelten analytischen und spektroskopischen Daten auf den Komplex [Tp^{Me,Ph}FeACC] (**1**) hinwiesen, ergaben alle Ansätze, die Verbindung **1** zu kristallisieren, Kristalle der Verbindung [Tp^{Me,Ph}₂Fe].^[20] Um herauszufinden, ob letztere eine Verunreinigung mit günstigem Kristallisationsverhalten ist, oder über einen Ligandenaustausch während des Kristallisationsprozesses von **1** entsteht, wurde [Tp^{Me,Ph}₂Fe] separat hergestellt und mittels ¹H-NMR-Spektroskopie charakterisiert. Ein Vergleich zeigte, dass [Tp^{Me,Ph}₂Fe] in frisch bereiteten Lösungen von **1** nicht

vorhanden war, und auch nach 7 h traten noch keine Signale auf. Nach über 5 Tagen Lagerung konnten jedoch signifikante Mengen [Tp^{Me,Ph}₂Fe] nachgewiesen werden. Dies zeigte deutlich, dass **1** in Lösung zwar stabil genug für Reaktivitätsstudien ist, aber nicht für die Kristallisation: Da **1** schlecht kristallisiert, wird mehr Zeit benötigt als der Ligandenaustausch zulässt.

Zur weiteren Charakterisierung des Komplexes **1** wurde ein Mößbauer-Spektrum aufgenommen. Dieses zeigte ein für Eisen(II)-High-Spin-Komplexe typisches Dublettsignal mit einer Isomerenverschiebung von δ = 1.0906 mm s⁻¹ und einer elektronischen Quadrupolaufspaltung von ΔE_q = 2.7 mm s⁻¹.

Um darüber hinaus auch strukturelle Informationen zu erhalten, wurde nach der gleichen Synthesestrategie ausgehend von [Tp^{Me,Ph}NiBr] auch der Nickelkomplex [Tp^{Me,Ph}NiACC] (**2**) hergestellt (siehe Hintergrundinformationen). Nach dem Aufarbeiten der blau-grünen Reaktionslösung wurde ein schwach-grüner Feststoff gewonnen, dessen IR-Spektrum bezüglich Bandenform, -muster und -intensitäten nahezu identisch zum IR-Spektrum von **1** war (Abbildung 1). Dies deutete auf eine ähnliche Struktur wie die von Komplex **1** hin, sodass die Strukturbestimmung von **2** von großem Interesse war.

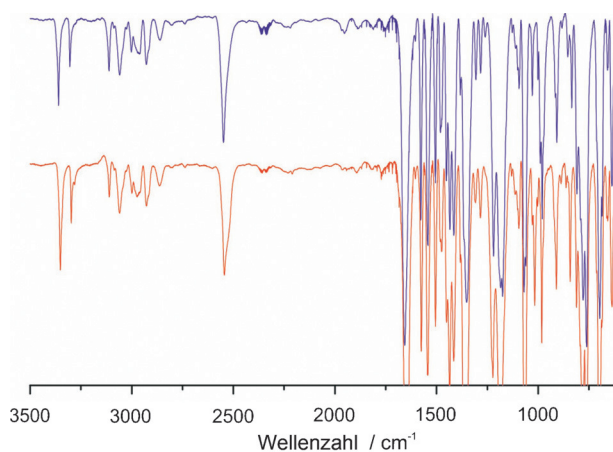


Abbildung 1. Vergleich der IR-Spektren von **1** (blau) und **2** (rot), aufgenommen von KBr-Presslingen.

Kristalle von **2**·THF konnten durch Übersichten einer THF-Lösung mit Hexan gezüchtet werden. Abbildung 2 zeigt die mittels Einkristallstrukturanalyse ermittelte Molekülstruktur. Wie erwartet bindet der ACC-Ligand chelatisierend. Somit wird das Nickel(II)-Zentrum von drei N-Atomen des Tp^{Me,Ph}-Liganden sowie von der Amin- und Carboxylatfunktion der O-deprotonierten ACC koordiniert. Die Geometrie der resultierenden Ligandensphäre liegt zwischen einer trigonalen Bipyramide und einer quadratischen Pyramide (τ = 0.48). Im Gegensatz zu vorherigen Modellsystemen, in denen die C-C-Bindung der Cyclopropaneinheit verkürzt war,^[9] ist die C3-C4-Bindung von **2** (1.496(3) Å) nahezu identisch mit der von freiem ACC (1.490–1.497 Å).^[14]

Basierend auf der hervorragenden Übereinstimmung der IR-Spektren von **1** und **2** wird für **1** eine analoge Struktur angenommen, in der folglich eine freie Koordinationsstelle

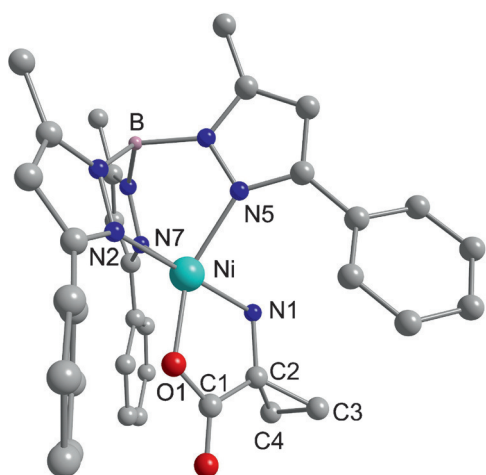


Abbildung 2. Molekülstruktur von **2** THF (H-Atome zur besseren Übersicht nicht gezeigt). Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: Ni–O1 1.9585(11), Ni–N1 2.0859(14), Ni–N2 2.0993(13), Ni–N5 2.0698(13), Ni–N7 2.0510(13); O1–Ni–N1 82.19(5), N2–Ni–N5 87.29(5), N2–Ni–N7 90.03(5), N5–Ni–N7 95.17(5), O1–Ni–N2 95.59(5), O1–Ni–N5 146.53(5), O1–Ni–N7 118.12(5), N1–Ni–N2 175.66(5), N1–Ni–N5 92.51(5), N1–Ni–N7 94.31(5).

für eine potentielle Bindung und Aktivierung von O_2 oder anderen Oxidantien vorliegt;^[18] dies gab Anlass für Reaktivitätsstudien mit **1**. Es ist postuliert worden, dass ein Potential von $E_{1/2}(Fe^{III/II}) < -0.1$ V gegen Fc^+/Fc eine Voraussetzung für eine Reaktivität von O_2 mit Eisen(II)-Komplexen ist.^[16] Eine cyclovoltammetrische Analyse von **1** gelöst in Dichlormethan ergab ein reversibles Redoxereignis, allerdings sind die Oxidations- und Reduktionspeaks um 410 mV versetzt, was mit reversiblen strukturellen Veränderungen während der Oxidation/Reduktion erklärt werden könnte (siehe Hintergrundinformationen). Der Oxidationspeak trat bei 0.03 V auf und erschien damit für die O_2 -Reaktivität nicht negativ genug. Allerdings waren auch zuvor beobachtete Reaktivitätstrends TpFe-basierter Dke1-Modelle auf Grundlage der Redoxpotentiale nicht zu verstehen gewesen,^[17] und tatsächlich reagierte auch die Verbindung **1** mit O_2 .

Zu O_2 -gesättigtem DMF wurde in hermetisch abgeschlossenen Gefäßen eine Lösung aus **1** in DMF (Dimethylformamid) gegeben. Die gaschromatographische Analyse der Gasphase bestätigte die Ethylenproduktion, und die maximale Ausbeute der Umsetzung von 17% war nach wenigen Minuten bei 70 °C erreicht. Es ist wichtig zu erwähnen, dass bei der Umsetzung von ACC allein (in Form des NBu_4^+ -Salzes) mit O_2 -gesättigtem DMF selbst nach einer Stunde kein Ethylen nachzuweisen war. Dies belegt, dass die beobachtete Aktivität nicht auf freies ACC (nach eventueller Abspaltung aus dem Komplex) zurückzuführen ist. Darüber hinaus war die Ethylenproduktion dreimal niedriger (Ausbeute von ca. 6%), wenn $Fe(ClO_4)_2 \cdot xH_2O$ zusammen mit $(NBu_4)ACC$ anstelle von Komplex **1** bei gleichen Reaktionsbedingungen eingesetzt wurde. Bemerkenswerterweise reagiert der analoge Nickelkomplex **2** nicht mit O_2 , was auf eine O_2 -Anbindung am Eisenzentrum im einleitenden Schritt der Katalyse hindeutet.

Rocklin et al. zeigten, dass unter Single-Turnover-Bedingungen und in Abwesenheit von Ascorbat nur 0.35 mol Ethylen pro Mol ACCO gebildet wurden, woraus die Vermutung abgeleitet wurde, dass die für die Katalyse benötigten Elektronen von einem Teil des ursprünglichen ACCO-Enzyms stammten.^[6] Auch im Falle unserer Experimente ist denkbar, dass die Elektronen einem Teil des eingesetzten Komplex **1** entzogen wurden, sodass die erreichbare Ausbeute wie im Falle des Enzyms limitiert ist. Leider blieben Bemühungen, die Elektronen durch Zusatz verschiedener Reduktionsmittel (Ascorbat oder Benzoin) bereitzustellen, erfolglos.

Um Informationen über das Schicksal des verbleibenden Strukturgerüsts von **1** zu erhalten, wurde die Gasphase nach der Reaktion mittels GC/MS untersucht. Wie erwartet konnte CO_2 als weiteres Produkt nachgewiesen werden.^[19] Durch Verfolgung des UV/Vis-Spektrums einer Lösung von **1** in DMF bei Raumtemperatur und bei 70 °C zeigte sich, dass nach O_2 -Zusatz auch bei Raumtemperatur die größten Veränderungen (Zunahme der Absorption bei 300–500 nm) zwischen 0–5 min auftreten (siehe Hintergrundinformationen). Nach Ablauf dieser Zeit blieb das Spektrum nahezu unverändert, während die Ethylenausbeute innerhalb der nächsten 2 h weiter stieg. Folglich gibt es vermutlich einen schnellen ersten Reaktionsschritt (eventuell nur partiell als Teil eines Gleichgewichts), gefolgt von einer deutlich langsameren Reaktion, in der Ethylen gebildet wird. Bei Raumtemperatur erreicht die Ethylenproduktion ein Maximum bei ca. 7%, was auf eine Zersetzungsreaktion hindeutet, die mit der produktiven Route konkurriert. Letztere kann aber offenbar durch Erwärmen auf 70 °C signifikant beschleunigt werden, wodurch sich die Maximalausbeute auf 17% steigern lässt.

Für viele O_2 -aktivierenden Nicht-Häm-Enzyme und ihre Modelle haben theoretische Untersuchungen gezeigt, dass der initiierte O_2 -Bindungsschritt unter Bildung eines Eisen(III)-superoxo-Intermediats endotherm abläuft. Die darauf folgenden Reaktionsschritte sind üblicherweise exotherm, allerdings bei niedermolekularen Analoga durch erhebliche Energiebarrieren charakterisiert, was zusammen mit der endothermen O_2 -Bindung die Reaktionsgeschwindigkeit absenkt. Bei der Modellierung von Enzymen, die, wie die ACCO, parallel zum O_2 -Umsatz Elektronen benötigen, um ihre jeweiligen Substrate oxidieren zu können, und über $Fe^{IV}=O$ - oder Peroxid-Intermediate reagieren, kann dieses Problem mitunter durch Verwendung reduzierter Disauerstoffformen (z. B. H_2O_2) oder O-Atom-Transferreagentien umgangen werden kann. Tatsächlich wurde eine signifikante Ethylenproduktion bei Umsetzung von Komplex **1** mit PhIO oder mCPBA (*meta*-Chlorperbenzoesäure) beobachtet, allerdings sind die Reagentien auch in Abwesenheit des Eisenkomplexes in der Lage, ACC zu oxidieren (ca. 75% bzw. 35% Ausbeute nach 2–3 h), sodass ihr Einsatz keine weiteren Informationen über den Mechanismus zugänglich macht (siehe Hintergrundinformationen). Infolgedessen wurden H_2O_2 -Lösungen in unterschiedlichen Konzentrationen getestet. Interessanterweise erreichte die Ethylenausbeute ausgehend von einer 0.5 mM Lösung des Komplexes **1** bei Verwendung einer 10–20 mM H_2O_2 -Lösung nach 20 min einen

Wert von 65%. ACC alleine wurde unter gleichen Bedingungen kaum oxidiert (mit weniger als 2% Umsatz), was belegt, dass die beobachtete Aktivität nicht auf freies ACC zurückzuführen ist. Auch die Reaktivität von **2** gegenüber H₂O₂ war sehr gering (weniger als 2% Ausbeute), was die Bedeutung der Natur des Metallzentrums verdeutlicht. Schlussendlich wurde auch die Ethylenproduktion von Fe-(ClO₄)₂·xH₂O/(NBu₄)ACC in DMF in Gegenwart von 10–20 mM H₂O₂ untersucht, und auch hier war der Umsatz mit 10–12% sechsmal geringer im Vergleich zur Verwendung von Komplex **1**, was auch die Rolle des Kolidanden bei der Steuerung der Reaktivität unterstreicht.

Die vorliegenden Ergebnisse implizieren, dass die erfolgreiche Ethylenproduktion bei der Umsetzung von Komplex **1** mit O₂ bzw. Wasserstoffperoxid maßgeblich auf der sehr guten Eignung der Tp^{Me,Ph}Fe-Einheit als Modell für die 2-His-1-Carboxylateisen-Einheit der ACCO basiert. H₂O₂ reagiert bekannterweise mit Fe^{II}- oder Fe^{III}-Komplexen zu den entsprechenden Fe^{III}-OOH-Intermediaten.^[15] Es kann daher angenommen werden, dass die Umsetzung von Komplex **1** mit H₂O₂ zunächst zur Oxidation von Fe^{II} zu Fe^{III} und anschließend zur Bildung des Fe^{III}-OOH-Intermediats führt. Bei Einsatz von Disauerstoff könnte ein Fe^{III}-OO-Intermediat im Zuge einer Einelektronenreduktion durch ein weiteres Äquivalent von **1** und Protonierung (z. B. durch Restwasser im DMF) ebenfalls zu einem Fe-OOH-Intermediat führen. Unsere Ergebnisse deuten daher darauf hin, dass tatsächlich eine Fe^{III}-OOH-Spezies im katalytischen Zyklus der ACCO involviert ist und dass dessen Bildung wahrscheinlich der Oxidation des gebundenen Substrats vorausgeht. Dies ist im Einklang mit den beiden vorgeschlagenen Mechanismen der enzymatischen Aktivität.

Zusammenfassend haben wir das erste Fe^{II}-basierte niedermolekulare Modellsystem beschrieben, das die Struktur des aktiven Zentrums der ACCO naturgetreu nachahmt und zudem auch seine Funktion simuliert. Die Oxidaseaktivität des Fe^{II}-Komplexes in Kontakt mit O₂ ist bemerkenswert (17%), denn unter Single-Turnover-Bedingungen erreicht auch das Enzym lediglich 35% Umsatz. Weiterführende Studien mit alternativen Oxidationsmitteln, Elektronen- und Protonendonoren sowie kinetische und theoretische Untersuchungen werden auf die weitere Aufklärung des biomimetischen Oxidationsmechanismus abzielen.

Stichwörter: Aminocyclopropan-1-carbonsäure · Eisen · Enzymmodelle · Oxidasen · Sauerstoff

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12325–12328
Angew. Chem. **2015**, *127*, 12501–12505

- [1] F. Abeles, *Ethylene in Plant Biology*, Academic Press, New York, **1992**.
[2] D. O. Adams, S. F. Yang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1979**, *76*, 170–174.
[3] Z. Zhang, J.-S. Ren, I. J. Clifton, C. J. Schofield, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1383–1394.
[4] M. C. Pirrung, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 711–718.
[5] a) A. M. Rocklin, D. L. Tierney, V. Kofman, N. M. W. Brunhuber, B. M. Hoffman, R. E. Christoffersen, N. O. Reich, J. D. Lipscomb, L. Que, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*,

- 7905–7909; b) D. L. Tierney, A. M. Rocklin, J. D. Lipscomb, L. Que, Jr., B. M. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7005–7013; c) J. Zhou, A. M. Rocklin, J. D. Lipscomb, L. Que, Jr., E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4602–4609.
[6] A. M. Rocklin, K. Kato, H. W. Liu, L. Que, Jr., J. D. Lipscomb, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2004**, *9*, 171–182.
[7] L. M. Mirica, J. P. Klinman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 1814–1819.
[8] W. Ghattas, Z. Serhan, N. El Bakkali-Taheri, M. Réglie, M. Kodera, Y. Hitomi, A. J. Simaan, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 3910–3912.
[9] W. Ghattas, C. Gaudin, M. Giorgi, A. Rockenbauer, A. J. Simaan, M. Réglie, *Chem. Commun.* **2006**, 1027–1029.
[10] Y. Roux, W. Ghattas, F. Avenier, R. Guillot, A. J. Simaan, J.-P. Mahy, *Dalton Trans.* **2015**, DOI: 10.1039/c5dt00347d.
[11] a) I. Siewert, C. Limberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7953–7956; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8071–8074; b) M. Sallmann, I. Siewert, L. Fohlmeister, C. Limberg, C. Knispel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2234–2237; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2277–2280; c) M. Sallmann, S. Kumar, P. Chernev, J. Nehrkorn, A. Schnegg, D. Kumar, H. Dau, C. Limberg, S. P. de Visser, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7470–7479; d) M. Sallmann, B. Braun, C. Limberg, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6785–6787.
[12] a) W. H. Armstrong, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4837–4838; b) W. H. Armstrong, A. Spool, G. C. Papaefthymiou, R. B. Frankel, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3653–3667; c) E. H. Ha, R. Y. N. Ho, J. F. Kisiel, J. S. Valentine, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2265–2266; d) S. Hikichi, T. Ogihara, K. Fujisawa, N. Kitajima, M. Akita, Y. Moro-oka, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 4539–4547; e) E. L. Hegg, R. Y. N. Ho, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1972–1973; f) M. P. Mehn, K. Fujisawa, E. L. Hegg, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7828–7842; g) T. K. Paine, H. Zheng, L. Que, Jr., *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 474–476; h) N. Burzlaff, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5580–5582; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5688–5690; i) A. Mukherjee, M. Martinho, E. L. Bominaar, E. Münck, L. Que, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1780–1783; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1812–1815.
[13] T. Tietz, C. Limberg, R. Stöber, B. Ziemer, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10010–10020.
[14] a) M. C. Pirrung, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4179–4184; b) G. Valle, M. Crisma, C. Toniolo, E. M. Holt, M. Tamura, J. Bland, C. H. Stammer, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1989**, *34*, 56–65.
[15] a) J. J. Girerd, F. Banse, A. J. Simaan, *Struct. Bonding (Berlin)* **2000**, *97*, 145–177; b) M. Costas, M. P. Mehn, M. P. Jensen, L. Que, Jr., *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 939–986; c) M. R. Bukowski, P. Comba, A. Lienke, C. Limberg, C. L. de Laorden, R. Mas-Baltesté, M. Merz, L. Que, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3446–3449; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3524–3528; d) M. R. Bukowski, P. Comba, C. Limberg, M. Merz, L. Que, Jr., T. Wistuba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1283–1287; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1303–1307; e) Y. M. Kim, K.-B. Cho, J. Cho, B. Wang, C. Li, S. Shaik, W. Nam, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8838–8841; f) L. V. Liu, S. Hong, J. Cho, W. Nam, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3286–3299; g) J. Cho, S. Jeon, S. A. Wilson, L. V. Liu, E. A. Kang, J. J. Braymer, M. H. Lim, B. Hedman, K. O. Hodgson, J. S. Valentine, E. I. Solomon, W. Nam, *Nature* **2011**, *478*, 502–505.
[16] Y. M. Badii, M. A. Siegler, D. P. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1274–1277.
[17] H. Park, M. M. Bittner, J. S. Baus, S. V. Lindeman, A. T. Fiedler, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 10279–10289.
[18] Zu postulierten/detektierten Eisen(III)-superoxo-Intermediaten siehe: a) Y.-M. Lee, S. Hong, Y. Morimoto, W. Shin, S. Fukuzumi, W. Nam, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10668–10670; b) S. Hong, K. D. Sutherlin, J. Park, E. Kwon, M. A. Siegler, E. I. Solomon, W. Nam, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5440–5447; F.

Oddon, Y. Chiba, J. Nakazawa, T. Ohta, T. Ogura, S. Hikichi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7336–7339; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7444–7447.

- [19] Die Bildung von Cyanid, einem weiteren Produkt des natürlichen Prozesses, wurde IR-spektroskopisch untersucht. Es konnten jedoch keine charakteristischen Banden in Spektren detektiert werden, die nach Entfernen aller flüchtige Bestandteile vom erhaltenen Feststoff aufgenommen wurden, ebenso nicht in Spektren der nach der Reaktion erhaltenen Lösung.

[20] A. L. Rheingold, R. L. Ostrander, B. S. Haggerty, S. Trofimenko, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3666–3676.

Eingegangen am 18. März 2015,
veränderte Fassung am 22. Mai 2015
Online veröffentlicht am 17. Juli 2015