

Das Boratom an der Spitze von **3u** ist von seinen vier Nachbarn planar umgeben. In **3a**, **3b**, **3c** und **3d** bildet die Ebene des B₃-Dreiecks mit der Ebene C,B1,B4 an der Spitze des Dreiecks Winkel von 22, 26, 14.6 bzw. 2.1°, die Boratome B1 sind also z. T. nahezu planar-tetrakoordiniert. Vollständige Planarität wird in **3a** und **3c** durch den Elektronenmangel des Boratoms im Sechsring^[12] verhindert: Im Modell **3e** mit tetraedrisch-koordiniertem B4 beträgt der genannte Interplanarwinkel nur 3.2°, in **3d** mit doppelt gebundenem, trikoordiniertem B4 nur 2.1°. Die um 24° stärkere Abweichung von der Planarität in **3b** gegenüber der in **3d** ist auf sterische Hinderung durch die Trimethylsilylgruppe an B4 zurückzuführen. Im Modell **3f** ohne Methylenbrücken ist B1 exakt planar-tetrakoordiniert. Die ersten Triboracyclopropionate zeigen also im Wesentlichen die vorhergesagten Strukturen.

Eingegangen am 11. April 2002 [Z19072]

- [1] T. Clark, R. Weiss, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1790; M. W. Wong, L. Radom, *J. Mol. Struct.* **1989**, *198*, 391; K. Lammertsma, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7935.
- [2] K. Sorger, P. von R. Schleyer, *THEOCHEM* **1995**, *338*, 317 zit. Lit.; S. Fau, G. Frenking, *THEOCHEM* **1995**, *338*, 117.
- [3] a) M. Kremp, R. Damrauer, C. H. DePuy, Y. Keheyian, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3629; b) A. A. Korkin, P. von R. Schleyer, M. L. McKee, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 961.
- [4] A. Berndt, D. Steiner, D. Schweikart, C. Balzereit, M. Menzel, H.-J. Winkler, S. Mehle, M. Unverzagt, T. Happel, P. von R. Schleyer, G. Subramanian, M. Hofmann, *Adv. Boron Chem.* **1997**, *61*.
- [5] Alle Geometrien wurden mit dem B3LYP-Hybridfunktional unter Verwendung des 6-31G(d)-Basisatzes optimiert und durch Frequenzrechnungen charakterisiert. a) Gaussian 98 (Revision A.7), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1998**; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372; A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; c) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
- [6] C. Präsang, M. Hofmann, G. Geiseler, W. Massa, A. Berndt, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1597; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1526.
- [7] Der weitgehend gesicherte Mechanismus der Bildung von **3b** aus **5** wird gesondert beschrieben.
- [8] Beim Versuch, ein Monomethylierungsprodukt herzustellen, wurde eine Mischung aus **6** und unverändertem **3b** erhalten: Die zweite Methylierung verläuft also schneller als die erste.
- [9] Kristallstrukturuntersuchungen: **3a**:Li(THF)₂: Ein gelblicher Kristall (0.40 × 0.35 × 0.25 mm) wurde bei 193 K auf einem IPDS-Flächendetektorsystem (Stoe) mit Mo_{Kα}-Strahlung vermessen. C₃₆H₈₇B₄-LiO₂Si₃ monoklin, Raumgruppe P2₁/n, Z = 4, a = 1274.9(1), b = 1956.8(1), c = 2135.1(1) pm, β = 96.08(1)°, V = 5296.5(6) × 10⁻³⁰ m³, ρ_{ber.} = 1.002 Mg m⁻³, 41 406 Reflexe bis θ = 25.94°, 10047 unabhängige (R_{int} = 0.0993), 5787 mit I > 2σ(I). Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und gegen alle F²-Daten mit voller Matrix verfeinert. H-Atome der SiMe₃-Gruppen und THF-Moleküle wurden auf berechneten Lagen „reitend“, die übrigen frei mit isotropen Auslenkungsfaktoren verfeinert. Eines der beiden THF-Moleküle zeigt Fehlordnung; wR₂ = 0.1361 für alle Reflexe, R = 0.0489 für die beobachteten. **3b**:Li(THF)-Li(THP): Unter ähnlichen Bedingungen wurde ein gelblicher Kristall (0.25 × 0.15 × 0.05 mm) vermessen.

C₃₃H₇₇B₄Li₂O₂Si₆, orthorhombisch, Raumgruppe Pca2₁, Z = 4, a = 2021.4(1), b = 1226.0(1), c = 1979.3(2) pm, V = 4905.2(7) × 10⁻³⁰ m³, ρ_{ber.} = 0.991 Mg m⁻³. 19940 Reflexe bis θ = 25.96°, 6927 unabhängige (R_{int} = 0.0981), 3491 mit I > 2σ(I). Die Struktur wurde analog zu **3a**:Li(THF)₂ behandelt. Da nur recht dünne Kristallblättchen erhalten werden konnten, ist die Genauigkeit der Verfeinerungsergebnisse angesichts einer nicht-zentrosymmetrischen Raumgruppe deutlich geringer als bei **3a**:Li(THF)₂. Trotzdem konnten auch hier die H-Atome H1–H6 frei verfeinert werden, wobei wR₂ = 0.1028 für alle Reflexe und R = 0.0519 für die beobachteten resultierte. Die Strukturbestimmung von **6** ist wegen eines sehr schwachen Datensatzes noch nicht von ausreichender Qualität, belegt aber zweifelsfrei die Konstitution von **6**. CCDC-183545 (**3a**:Li(THF)₂) und -183544 (**3b**:Li(THF)-Li(THP)) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB21EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [10] B-B-Abstände von 152.4(3) und 151.1(3) pm wurden kürzlich in Derivaten von **5** beobachtet.^[6]
- [11] M. Unverzagt, G. Subramanian, M. Hofmann, P. von R. Schleyer, S. Berger, K. Harms, W. Massa, A. Berndt, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1567; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1469.
- [12] Eine NBO-Analyse für **3c** ergibt folgende Besetzung der p-Orbitale: B1 0.67, B2 0.53, B3 0.68, B4 0.26. Konjugation mit B4 vermindert die π-Bindungsordnung zwischen B1 und B2 und zwischen B1 und B3. Das erleichtert eine Verdrillung der C-B1-B4- gegen die B1-B2-B3-Ebene, da diese die 3c2e-σ-Bindung nicht beeinflusst.

Fluorbalhimycin – Ein neues Kapitel in der Glycopeptid-Antibiotika-Forschung**

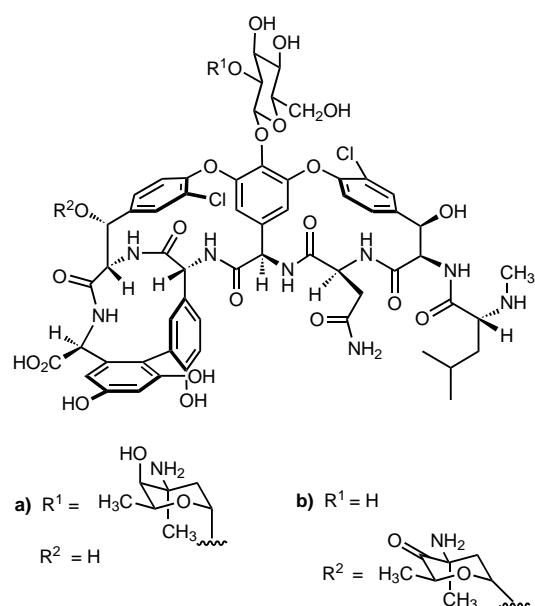
Stefan Weist, Bojan Bister, Oliver Puk, Daniel Bischoff, Stefan Pelzer, Graeme J. Nicholson, Wolfgang Wohlleben, Günther Jung und Roderich D. Süßmuth*

Professor Anton Rieker zum 70. Geburtstag gewidmet

Das Glycopeptid-Antibiotikum Vancomycin (Schema 1) wird seit mehr als 30 Jahren bei Enterokokken- und Staphylokokken-Infektionen eingesetzt und hat den Status eines

[*] Dr. R. D. Süßmuth, S. Weist, B. Bister, D. Bischoff, G. J. Nicholson, Prof. Dr. G. Jung
Institut für Organische Chemie
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 18, 72076 Tübingen (Deutschland)
Fax: (+49) 7071-29-5560
E-mail: roderich.suessmuth@uni-tuebingen.de
O. Puk, Dr. S. Pelzer, Prof. Dr. W. Wohlleben
Institut für Mikrobiologie/Biotechnologie
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 28, 72076 Tübingen (Deutschland)

[**] Die Arbeiten von R. D. Süßmuth werden durch das Emmy-Noether-Programm für Nachwuchswissenschaftler von der DFG (SU-239/2-1) gefördert. Weitere finanzielle Förderung erfolgt durch die EU (MEGA-TOP, QLK3-CT-1990-00650) und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG; WO 485/3-1 und JU 103/12-1). D. Bischoff ist Stipendiat des DFG-Graduiertenkollegs „Analytische Chemie“. Wir danken S. Berger (Leipzig) für zweidimensionale NMR-Messungen und A. Ehmann/H. Mayer (Tübingen) für ¹⁹F-NMR-Messungen. Diese Arbeit wurde unterstützt durch eine Chemikalienspende der Firma ORPEGEN (Heidelberg).



Schema 1. Strukturformeln der Glycopeptid-Antibiotika a) Vancomycin und b) Balhimycin.

Notfallantibiotikums.^[1] Seine Bedeutung und interessanten Eigenschaften haben wissenschaftliche Arbeiten in der Chemie, Biologie und Medizin angeregt.^[2] Die wachsende Zahl von Vancomycin-resistenten Mikroorganismen im letzten Jahrzehnt des vorigen Jahrhunderts hat zu einer verstärkten Untersuchung der Resistenzmechanismen und einer intensiven Suche nach neuen Ansätzen zur Bekämpfung von Resistzenzen geführt.^[2,3] Dies hatte zur Folge, dass viele natürliche und semisynthetische Glycopeptid-derivate charakterisiert und ihre antibiotische Wirkung untersucht wurde. Ein beachtlicher Erfolg wurde mit dem semisynthetischen Derivat LY333328 erzielt, einem vielversprechenden Glycopeptid-Antibiotikum, das antibiotische Wirkung gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) zeigt und mittlerweile klinisch getestet wird.^[4] Die bisher bekannten strukturellen Variationen an Glycopeptiden beziehen sich hauptsächlich auf chemisch leicht zugängliche funktionelle Gruppen, während die charakteristische Struktur des Aglycons praktisch unverändert blieb, da Letzteres sowohl biochemisch als auch chemisch schwer zugänglich ist.

In dieser Zuschrift stellen wir erstmals neuartige *in vivo* modifizierte Glycopeptid-Antibiotika vor, die nicht natürlich vorkommende Fluorosubstituenten tragen. In früheren Untersuchungen^[5,6] verwendeten wir den Balhimycin produzierenden Bakterienstamm *Amycolatopsis mediterranei* (Schema 1),^[7] um durch Genunterbrechungs-Mutagenese Einblicke in die Biosynthese zu erhalten. Auf der Basis dieser Ergebnisse konzentrierten wir unsere Überlegungen zur Herstellung von neuen Glycopep-

tid-Antibiotika auf die zwei diastereomeren 3-Chlor-β-hydroxytyrosin-Teilstrukturen (Schema 1), die ein wesentliches Element des tricyclischen Aglycons sind. Der Chlorsubstituent in jedem der beiden β-Hydroxytyrosine ist von besonderer Bedeutung für die antibiotische Wirkung der Glycopeptid-Antibiotika vom Vancomycin-Typ.^[8] Vom Wildtyp-Stamm *A. mediterranei* stellten wir im *bhp*-Gen die Deletions-Nullmutante Δbhp OP696 her (Abbildung 1),^[6] bei welcher die β-Hydroxytyrosin-Biosynthese blockiert ist. Diese Mutante ist nicht mehr zur Balhimycin-Produktion befähigt. In Mutasynthese-Experimenten^[9] supplementierten wir die Mutante OP696 mit einigen synthetischen Analoga dieser Aminosäure. Die Aminosäure β-Hydroxytyrosin und deren Derivate wurden als racemische Mischung von vier Stereoisomeren durch eine dreistufige Synthese in guten Ausbeuten erhalten.^[10]

Nach der Zufütterung von 3-Fluor-β-hydroxytyrosin (3-Fht) zum Medium einer Kultur von OP696 zeigte das Kulturfiltrat antibiotische Wirkung gegen den Indikatorstamm *Bacillus subtilis* (Abbildung 1). Die Aminosäure 3-Fht selbst zeigte keine antibiotische Wirkung. Nach Isolierung der antibiotisch aktiven Substanz wurde diese durch ESI-FTICR-Massenspektrometrie analysiert und ein Massen von $[M+2\text{H}]^{2+} = 707.7439 \text{ Da}$ ($\Delta m = 0.3 \text{ ppm}$; Abbildung 2) bestimmt. Die daraus resultierende Molekülmasse von 1413.4878 Da entspricht der Summenformel $C_{66}H_{73}F_2N_9O_{24}$, einem zweifach fluoruierten Balhimycin, das wir Fluorbalhimycin nannten (Abbildung 1).

Die Auswertung ein- und zweidimensionaler NMR-Spektren (TOCSY, NOESY, HSQC, HMBC; Tabellen 1 und 2) führte zu dem in Abbildung 1 dargestellten Strukturvor-

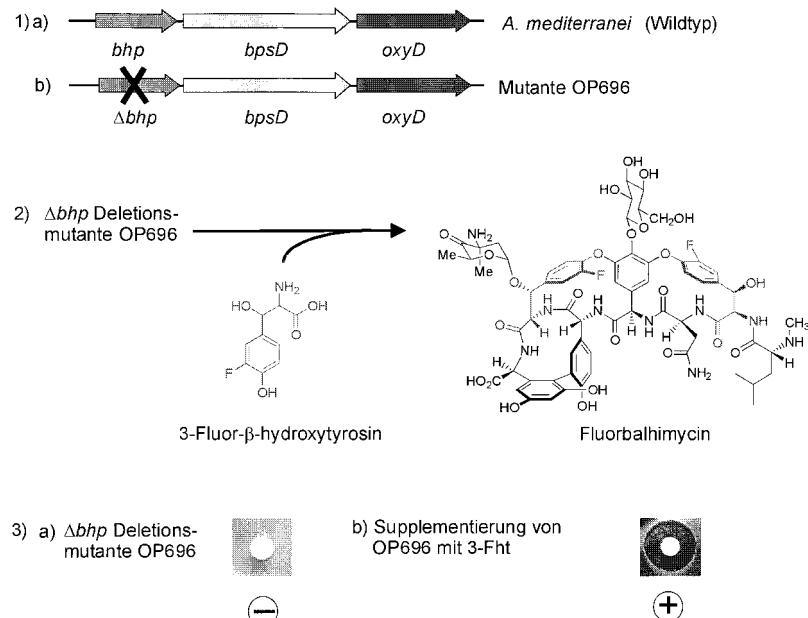


Abbildung 1. 1) Schematische Darstellung eines Teils des Biosynthese-Genclusters, der an der β-Hydroxytyrosin-Synthese von *A. mediterranei* beteiligt ist: a) Wildtyp, b) Mutante OP696. *bhp* = Balhimycin Perhydrolase, *bpsD* = Balhimycin Peptidsynthetase D, *oxyD* = Oxygenase D.^[6] 2) Mutasynthese von Fluorbalhimycin durch Supplementierung der Mutante OP696. 3) Bioassays der Kulturfiltrate gegen *B. subtilis*: a) Mutante OP696 (zeigt keine antibiotische Wirkung), b) Mutante OP696 nach Supplementierung mit 3-Fluor-β-hydroxytyrosin (zeigt antibiotische Wirkung).

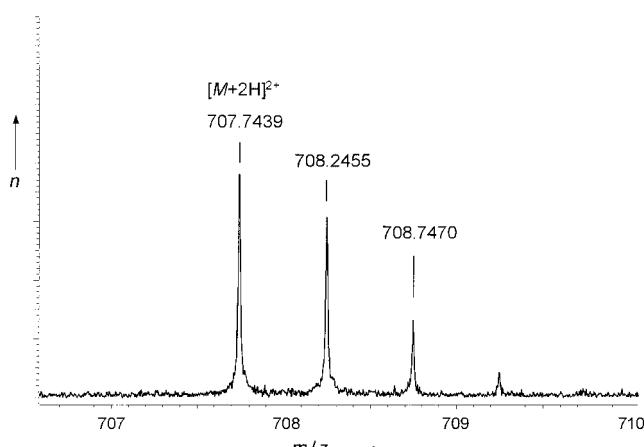


Abbildung 2. ESI-FTICR-Massenspektrum von Fluorbalhimycin. $[M+2H]^{2+} = 707.7439$ Da.

Tabelle 1. ^1H - und ^{13}C -chemische Verschiebungen der Aminosäurereste von Fluorbalhimycin^[a].

Aminosäure	N	α	β	andere
Leu	^[b]	3.14	1.45/1.39	γ : 1.69; δ : 0.84/0.88, N-CH ₃ : 2.32
		62.1	40.3	γ : 24.1; δ : 22.4/22.9, N-CH ₃ : 33.3
3-Fht	7.92	4.79	5.14	OH ⁺ : 5.83; 2: 7.17;
		58.3	71.3	1: 137.4; 2: 115.4; 3: 140.9; 4: 154.0; 5: 7.34; 6: 6.92
				5: 124.3; 6: 115.3
Asn	^[b]	4.34	2.13/2.13	δ : 7.36/6.96
		51.1	37.0	
Hpg ^[c]	8.29	5.79	—	2: 5.76;
		54.6	—	1: 132.6; 2: 107.8; 3: 151.7; 4: ^[b] ; 6: 5.39
				5: 151.9; 6: 104.6
Hpg ^[c]	8.83	4.59	—	2: 7.15; OH ⁴⁻ : 9.45
		53.7	—	1: 135.8; 2: 136.9; 3: 122.1; 4: 155.4
				5: 6.70; 6: 6.76
3-Fht	6.63	4.34	5.26	5: 116.4; 6: 125.9
		60.6	74.7	2: 7.63;
				1: 134.7; 2: 115.6; 3: 140.7; 4: 154.2; 5: 6.67; 6: 7.32
Dpg ^[d]	8.52	4.42	—	5: 125.8; 6: 124.3
		56.7	—	4: 6.39; OH ^{3,5-} : 9.14
				1: 136.3; 2: 117.9; 3: 157.4; 4: 102.5; 6: 6.22; 5: 157.2; 6: 105.9

[a] In ppm, $c = 1.2 \text{ mg mL}^{-1}$, $[\text{D}]_6\text{DMSO}$, 298 K. [b] Zuordnung nicht bestimmt. [c] Hpg = 4-Hydroxyphenylglycin. [d] Dpg = 3,5-Dihydroxyphenylglycin.

Tabelle 2. ^1H - und ^{13}C -chemische Verschiebungen der Zuckerreste von Fluorbalhimycin.^[a]

Zucker	1'	2'	3'	4'	5'	6'	3'-Me
Glc ^[b]	5.32	3.33	3.26	3.20	3.22	3.65/3.47	—
	102.7	74.3	76.8	70.1	77.8	61.2	—
Ovn ^[c]	4.95	2.24/2.34	—	4.43	—	1.23	1.18
	93.3	39.3	57.8	68.7	208.7	14.9	20.6

[a] In ppm, $c = 1.2 \text{ mg mL}^{-1}$, $[\text{D}]_6\text{DMSO}$, 298 K. [b] Glucose. [c] 4-Oxavancosamin.

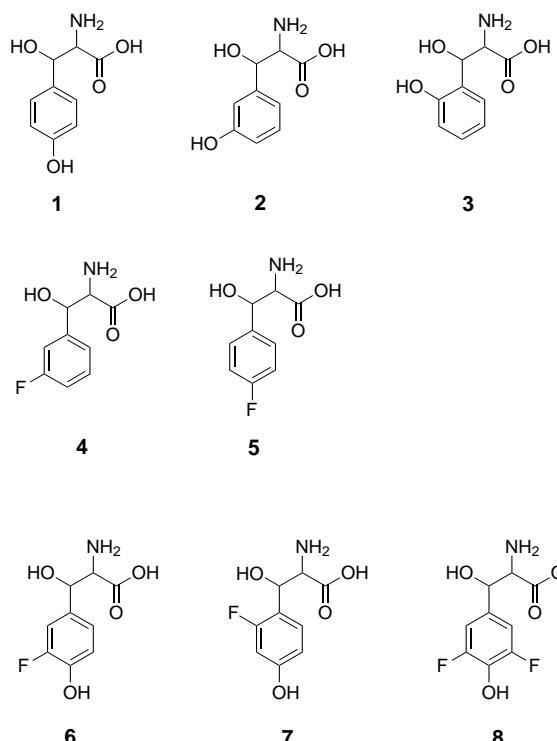
schlag. Die Anwesenheit von zwei Fluorsubstituenten in Fluorbalhimycin wurde unabhängig durch ^{19}F -NMR mit $\delta(^{19}\text{F}) = -131$ und -134 ppm gegenüber $\delta(^{19}\text{F}) = -139$ ppm bei der Aminosäure 3-Fht bestätigt. Wie NOE-Experimente zeigen, entspricht die Lage der Fluorsubstituenten in den Biarylether-Ringsystemen derjenigen der Chloratome im natürlich vorkommenden Balhimycin.^[8,11]

In weiteren Experimenten untersuchten wir die Substratspezifität der Mutante OP696. Wir synthetisierten drei Gruppen von β -Hydroxytyrosinen (Schema 2). Die erste Gruppe besteht aus β -Hydroxytyrosinen mit einer Hydroxygruppe in 2-, 3-, oder 4-Position des Phenylrings (Hydroxyphenylserine **1–3**). Die zweite und dritte Gruppe setzt sich aus Fluorphenylserinen (**4–5**) und fluorsubstituierten β -Hydroxytyrosinen (**6–8**) zusammen (Schema 2). Von den getesteten Derivaten **1–3** wurde nur bei der Fütterung mit **1** eine antibiotische Wirkung des Kulturfiltrats beobachtet.^[6] Das Verschieben der Hydroxygruppe in die 2- oder 3-Position des Phenylrings (**2** und **3**) hatte keine antibiotische Wirkung der supplementierten Kulturfiltrate zur Folge. Darüber hinaus wurden keine Metabolite im Balhimycin-Massenbereich durch LC-ESI-MS detektiert. Supplementierungsexperimente mit **4** oder **5** sowie mit D- oder L-Tyrosin brachten ebenso negative Ergebnisse wie mit **2** und **3**.

Interessanterweise wurde bei der Supplementierung der Mutante OP696 mit den Aminosäuren **7** und **8** ebenfalls eine antibiotische Wirkung der Kulturfiltrate gegen *B. subtilis* beobachtet und die Molekülmassen der Balhimycin-Derivate mit LC-ESI-MS nachgewiesen (Daten nicht gezeigt).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass **1** essenziell für die Akzeptanz als Substrat im Zusammenspiel der verschiedenen an der Glycopeptid-Biosynthese beteiligten Enzyme ist, z. B. den direkt betroffenen Peptidsynthetasen und den Oxygenasen.^[12] Diese Kaskade der interagierenden Enzyme unterscheidet auf der einen Seite zwischen β -hydroxylierten (**1–8**) und nicht- β -hydroxylierten Tyrosinen (D- und L-Tyr), auf der anderen Seite zwischen Derivaten mit (**1, 6–8**) oder ohne phenolische Hydroxygruppe (**2–5**) in *p*-Position der Arene. Der Austausch von Wasserstoff- gegen Fluoratome in den Positionen 3 oder 2 am Aren (**6** und **7**) und das Hinzufügen eines weiteren Fluorsubstituenten in der 5-Position des Arens (**8**) scheint hingegen toleriert zu werden.

Das Ziel unserer derzeitigen Untersuchungen ist die Strukturaufklärung aller bisher nachgewiesenen Fluorbalhimycine und die Konfigurationsbestimmung der als Substrate akzeptierten β -Hydroxytyrosin-Stereoisomere. Ferner untersuchen wir die Substrattoleranz der Mutante *A. mediterranei* OP696 gegenüber anderen, verschiedenen substituierten β -Hydroxytyrosinen und Fluor- β -hydroxytyrosinen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Mutasynthese unter Verwendung von relativ einfach durch chemische Synthese



Schema 2. Strukturformeln der β -Hydroxyaminoäuren, die in den Supplementationsassays eingesetzt wurden: β -Hydroxytyrosin **1**, (3-Hydroxyphenyl)serin **2**, (2-Hydroxyphenyl)serin **3**, (3-Fluorophenyl)serin **4**, (4-Fluorophenyl)serin **5**, 3-Fluor- β -hydroxytyrosin **6**, 2-Fluor- β -hydroxytyrosin **7**, 3,5-Difluor- β -hydroxytyrosin **8**.

erhältlichen Aminosäure-Bausteinen in Kombination mit geeigneten Mutanten aus molekulargenetischen Verfahren zur Herstellung neuer Glycopeptid-Antibiotika geeignet ist. Dieser Ansatz wird möglicherweise ebenso erfolgreich zum Variieren anderer Strukturelemente des Glycopeptid-Moleküls eingesetzt werden können, wie bei den zwei anderen aromatischen Aminosäuren 4-Hydroxyphenylglycin und 3,5-Dihydroxyphenylglycin. Zusammenfassend betrachten wir diese Methode als ein Hilfsmittel zur Herstellung bisher unbekannter Glycopeptid-Antibiotika, die auch Perspektiven im Hinblick auf Vancomycin-resistente Mikroorganismen eröffnen.

Experimentelles

Die Mutante OP696 von *Amycolatopsis mediterranei* DSM5908 wurde nach bereits beschriebenen Vorschriften kultiviert.^[5,6] Die OP696-Kultur wurde mit einem Medium angeimpft, das die Aminosäuren in einer Konzentration von 0.4 g L^{-1} enthielt. Fluorbalhimycin wurde durch präparative LC-MS aus 6 L des mit 3-Fht supplementierten Kulturfiltrats isoliert (Ausbeute: 0.7 mg; HTP-MS-System von Merck-Hitachi) und nach bereits beschriebenen Methoden untersucht.^[8,6] NMR-Messungen wurden auf einem Avance-600-NMR-Spektrometer (Bruker) mit einem 2.5 mm Z-GRAD-Mikroprobenkopf (DUAL- ^{13}C - ^1H -D) und einem AMX-600-NMR-Spektrometer (Bruker) mit einem 5 mm Z-GRAD-Tripleresonanz-Probenkopf gemessen. ^{19}F -NMR-Messungen ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, ^1H - ^{19}F entkoppelt) wurden auf einem Avance-DRX-250-NMR-Spektrometer (Bruker) gemessen. Die Mutasyntheseexperimente mit Aminosäuren wurden dreimal wiederholt. Die resultierenden Kulturfiltrate wurden auf ihre antibiotische Wirkung gegen *B. subtilis* getestet^[6] und mit LC-ESI-MS auf einem Agilent-1100-HPLC-System (Hewlett-Packard) gekoppelt an ein Esquire-3000plus-ESI-Ionenfallen-Massenspektrometer (Bruker Daltonics) unter-

sucht. FTICR-ESI-Massenspektren wurden auf einem APEX-II-FTICR-Massenspektrometer (Bruker-Franzen) aufgenommen.

Eingegangen am 17. April 2002 [Z19106]

- [1] M. K. McCormick, W. M. Stark, G. E. Pittenger, R. C. Pittenger, G. M. McGuire, *Antibiot. Annu.* **1955–1956**, 606–611; a) Strukturaufklärung: G. M. Sheldrick, P. G. Jones, O. Kennard, D. H. Williams, G. A. Smith, *Nature* **1978**, 271, 223–225; b) P. J. Loll, A. E. Bevivino, B. D. Korty, P. H. Axelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1516–1522; c) C. M. Harris, H. Kopecka, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6915–6922; d) S. G. Grdadolnik, P. Pristovsek, D. F. Mierke, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 2090–2099.
- [2] a) D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1264–1286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1172–1193; b) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2230–2287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2096–2152.
- [3] R. D. Süssmuth, *ChemBioChem* **2002**, 4, 295–298, zit. Lit.
- [4] V. J. Lee, G. H. Miller, M. Yagisawa, *Curr. Opin. Microbiol.* **1999**, 2, 475–482.
- [5] R. D. Süssmuth, S. Pelzer, G. Nicholson, T. Walk, W. Wohlleben, G. Jung, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2096–2099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1976–1979; D. Bischoff, S. Pelzer, A. Höltzel, G. J. Nicholson, S. Stockert, W. Wohlleben, G. Jung, R. D. Süssmuth, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1736–1739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1693–1696; D. Bischoff, S. Pelzer, A. Höltzel, G. J. Nicholson, S. Stockert, W. Wohlleben, G. Jung, R. D. Süssmuth, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1736–1739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1693–1696.
- [6] O. Puk, P. Huber, D. Bischoff, J. Recktenwald, G. Jung, R. D. Süssmuth, K.-H. van Pee, W. Wohlleben, S. Pelzer, *Chem. Biol.* **2002**, 9, 225–235.
- [7] S. Chatterjee, E. K. S. Vijayakumar, S. R. Nadakarni, M. V. Paterl, J. Blumbach, B. N. Ganguli, H.-W. Fehlhaber, H. Kogler, L. Vértesy, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3480–3484.
- [8] C. M. Harris, R. Kannan, H. Kopecka, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6652–6658; U. Gerhard, J. P. Mackay, R. A. Maplestone, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 232–237.
- [9] K. L. Rinehart, *Pure Appl. Chem.* **1977**, 49, 1361–1384.
- [10] G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, C. Scolastico, *Tetrahedron* **1988**, 44, 3671–3684.
- [11] D. L. Boger, S. Miyazaki, O. Loiseleur, R. T. Beresis, S. L. Castle, J. H. Wu, Q. Jing, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8920–8926.
- [12] S. Pelzer, R. Süssmuth, D. Heckmann, J. Recktenwald, P. Huber, G. Jung, W. Wohlleben, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, 43, 1565–1573.