

Katalytische Phenolhydroxylierung mit Sauerstoff: Substratvielfalt jenseits der Proteinmatrix von Tyrosinase**

Alexander Hoffmann, Cooper Citek, Stephan Binder, Arne Goos, Michael Rübhausen, Oliver Troeppner, Ivana Ivanović-Burmazović, Erik C. Wasinger, T. Daniel P. Stack* und Sonja Herres-Pawlis*

Der Gipfel der bioanorganischen Chemie ist die Fähigkeit, Erkenntnisse aus dem Studium von Metalloenzymen auf die Entwicklung von kleinen chemischen Analoga zu übertragen, die katalytische Aktivität außerhalb ihres biologischen Kontextes zeigen.^[1,2] Die strukturelle Nachahmung der aktiven Zentren ist ein Versuch, einen synthetischen Katalysator nach einem enzymatischen Mechanismus funktionieren zu lassen. Solche Mechanismen wurden anhand ihrer Effizienz im Laufe der Evolution selektiert und entlang eines idealen energetischen Pfades mit nicht zu hohen oder niedrigen Barrieren und Senken abgebildet – ein entscheidender Faktor für katalytischen Umsatz.^[3] Vorteile der Metalloenzyme gegenüber kleinen Metallkomplexen sind die räumliche Isolation der Metallzentren in der Proteinmatrix und die Verringerung des Auftretens von Zerfallsprozessen (thermodynamischen Senken). Dieser Schutz ermöglicht den Zugang zu thermodynamischen Bereichen, die den Reaktionsverlauf energetisch begünstigen und es ermöglichen, Barrieren und Senken zu überqueren. Synthetische Komplexe müssen ebenfalls störende Nebenreaktionen vermeiden, was häufig die gezielte Einführung einer schützenden Überstruktur notwendig macht.^[4,5] Solche Begrenzungen machen die Nachahmung enzymatischer katalytischer Aktivität in einem synthetischen Komplex unter Verwendung nativer organischer Substrate sehr anspruchsvoll, wie anhand des Mangels an guten Beispielen (trotz jahrzehntelanger Bemühungen) ersichtlich ist.

Angeht die Geschicklichkeit der Natur bei der Ausführung katalytischer Monooxygenase-Reaktionen mit Disauerstoff^[6–9] ist der intellektuelle Aufwand einer Übertragung des katalytischen Mechanismus vom aktiven Zentrum auf ein synthetisches System allerdings gerechtfertigt. Des Weiteren sind Syntheschemiker bisher auf eher exotische Reagentien für Sauerstoffatom-Insertionen angewiesen. Tyrosinase ist ein ubiquitäres zweikerniges Kupferenzym, das die Hydroxylierung von Phenolen zu Catecholen und die nachfolgende Oxidation der Catechole zu Chinonen katalysiert. Die Aktivierung des Disauerstoffs verläuft über eine side-on gebundene Peroxido-Dikupfer(II)-Spezies, die kristallographisch^[10] und spektroskopisch identifiziert wurde.^[11,12] Die scheinbar einfache, regiospezifische, durch Tyrosinase vermittelte Transformation kann nicht leicht mit präparativen Methoden reproduziert werden, wenngleich ihre Wichtigkeit bei aktuellen Studien jenseits stöchiometrischer Oxidationsreaktionen deutlich wird.^[13] Diese Reaktionen sind häufig eher unselektive Mehrstufensynthesen mit geringen Ausbeuten.^[14–17] Wenige Beispiele stöchiometrischer Phenolhydroxylierung wurden mit synthetischen, Tyrosinase-artigen Side-on-Peroxido-Komplexen^[18–22] nach der Oxygenierung von Kupfer(I)-Komplexen beobachtet. Nur zwei Komplexe erreichen signifikante katalytische Phenolhydroxylierung mit Disauerstoff in Gegenwart von Triethylamin: ein zweikerniger mehrzähliger Iminkomplex von Réglier et al. mit 16 katalytischen Zyklen^[23] und ein einkerniges System von Tuczek

[*] Dr. A. Hoffmann, Prof. Dr. S. Herres-Pawlis
Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München
81377 München (Deutschland)
und
Fakultät Chemie, Technische Universität Dortmund
44227 Dortmund (Deutschland)
E-Mail: sonja.herres-pawlis@cup.uni-muenchen.de
C. Citek, Prof. Dr. T. D. P. Stack
Department of Chemistry, Stanford University
Stanford, CA 94305 (USA)
E-Mail: stack@stanford.edu
Dr. S. Binder, A. Goos, Prof. Dr. M. Rübhausen
Institut für Angewandte Physik und Center for Free Electron Laser
Science, Universität Hamburg (Deutschland)
O. Troeppner, Prof. Dr. I. Ivanović-Burmazović
Department Chemie und Pharmazie,
Universität Erlangen-Nürnberg (Deutschland)
Prof. Dr. E. C. Wasinger
Department of Chemistry and Biochemistry,
California State University (USA)

[**] A.H., S.B., A.G., M.R. und S.H.-P. danken der DFG (FOR 1405) für finanzielle Unterstützung. S.H.-P. dankt dem FCI für ein Liebig-Stipendium, dem BMBF mit der MoSGrid-Initiative (01IG09006) und Prof. K. Jurkschat für Unterstützung. I.I.-B. und O.T. danken der „Solar Technologies Go Hybrid“-Initiative des Freistaats Bayern. Finanzielle Unterstützung wurde gewährt von den NIH (GM50730) für T.D.P.S. sowie durch ein William R. and Sara Hart Kimball Stanford Graduierten-Stipendium für C.C. E.C.W. dankt dem CSU Chico College of Natural Sciences für finanzielle Unterstützung und die Freigabe für diese Studie. Teile dieser Studie wurden am Stanford Synchrotron Radiation Laboratory durchgeführt, einer nationalen Einrichtung, die von der Stanford University im Namen des US Department of Energy, Office of Basic Energy Sciences betrieben wird.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (Materialien und Methoden, Synthesevorschriften, Raman-spektroskopische Messungen, XAS-Spektroskopie, Details zu den TD-DFT-Rechnungen, optimierte Koordinaten von 1) sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201301249> zu finden.

et al. mit vergleichbarem Umsatz.^[24] Beide Studien konnten nicht die katalytisch aktive oxygenierte Kupferspezies identifizieren, was vermutlich eine detailliertere mechanistische Betrachtung des Schlüsselschritts der Hydroxylierung verhinderte. Casella et al. diskutieren mit einem zweikernigen Kupfer-Benzimidazol-Komplex die Möglichkeit eines synthetischen Side-on-Peroxids als katalytisches Oxidationsmittel, das 1.2 Zyklen mit leicht oxidierbaren Phenolen erreicht.^[21,25]

Hier berichten wir über die Synthese eines Katalysators, der eine große Vielzahl von Phenolen mit Sauerstoff hydroxyliert. Die Reaktion erfolgt über einen raumtemperaturstabilen Side-on-Peroxido-Komplex, analog der oxo-Form der Tyrosinase, der eine ähnliche Ligandenumgebung und spektroskopische Eigenschaften wie das aktive Zentrum des Enzyms aufweist. Es gelangen eine effiziente stöchiometrische Oxidation der Phenolate zu Catecholen bei -78°C und zudem die katalytische Oxidation der Phenole zu Chinonen bei Raumtemperatur in Gegenwart von Triethylamin. Die katalytische Reaktion verläuft im Einklang mit dem allgemein akzeptierten enzymatischen Mechanismus.^[11] Es werden Bedingungen aufgezeigt, bei denen der Zyklus auf der Stufe eines Komplex-Produkt-Addukts angehalten wird. Diese Untersuchung belegt, dass die einfache strukturelle Nachahmung nicht nur ausreicht, um die inhärente katalytische Reaktivität auf einen synthetischen Komplex zu übertragen, sondern auch, dass das Abschauen bei der Natur zu einer strategischen Methode für selektive Transformationen ausgedehnt werden kann. So kann diese *ortho*-Hydroxylierungschemie auf Substrate jenseits des enzymatischen Substratspektrums übertragen werden.^[26]

Die Oxygenierung von $[\text{Cu}^{\text{I}}\{\text{bis}(3\text{-tert-butylpyrazol})\text{pyridylmethan}\}]\text{SbF}_6$ in Dichlormethan bei -78°C resultiert in der fast vollständigen Bildung von $[\text{Cu}_2\text{O}_2(\text{HC}(3\text{-tBuPz})_2(\text{Py}))_2](\text{SbF}_6)_2$ (**1**), einem Side-on-Peroxido-Dikupfer(II)-Komplex (Abbildung 1 A), wie durch die charakteristische O-O-Streckschwingung bei 750 cm^{-1} im Resonanz-Raman-Spektrum angezeigt wird (Abbildung 1 C).^[27,28] Diese Streckschwingung verschiebt sich um 39 cm^{-1} bei $^{18}\text{O}_2$ -Substitution. Die erwartete Massensignatur und das Isotopenmuster, das mithilfe von Kryo-ESI-TOF-Massenspektrometrie bestimmt wurde, verschiebt sich ebenfalls passend bei Oxygenierung mit $^{18}\text{O}_2$ (Abbildung S3 der Hintergrundinformationen). Die Ligand-zu-Metall-Charge-Transfer(LMCT)-Banden bei 350 nm ($20\text{ mm}^{-1}\text{ cm}^{-1}$) und 550 nm ($1\text{ mm}^{-1}\text{ cm}^{-1}$) haben ein Intensitätsverhältnis von 20:1,^[22,27] ähnlich demjenigen für Oxy-Tyrosinase und Oxy-Hämocyanin.^[29] Die Bande nahe 412 nm ($0.9\text{ mm}^{-1}\text{ cm}^{-1}$) wird anhand einer Natural-Transition-Orbital-Analyse eines TD-DFT-berechneten Spektrums (Abbildung 1 B; TD-DFT = zeitabhängige Dichtefunktionaltheorie) einem Pyrazol/Pyridin- $\pi^* \rightarrow d_{xy}$ -Charge-Transfer-Übergang zugeordnet.^[22,30] Die mit DFT berechnete Struktur von **1** sagt einen planaren Cu_2O_2 -Kern mit einem Cu-Cu-Abstand von 3.57 \AA voraus, was in guter Übereinstim-

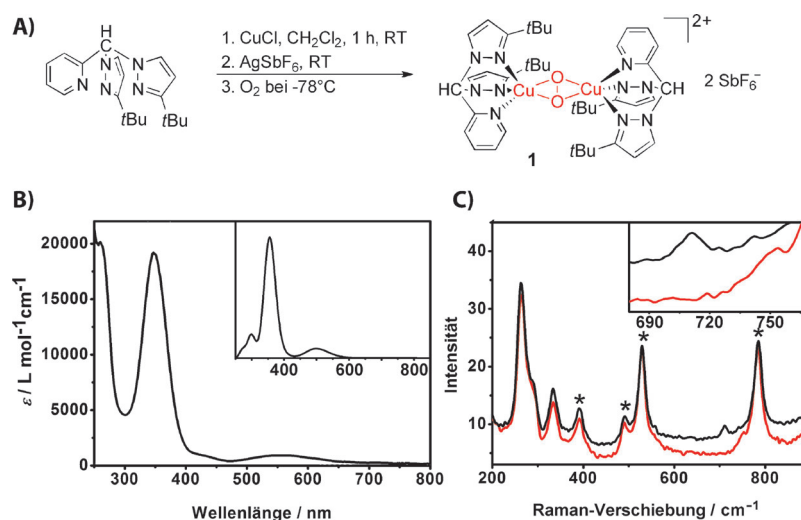


Abbildung 1. A) Synthese der Side-on-Peroxido-Spezies **1**. B) Absorptionsspektrum von **1**; Einschub: TD-DFT-Berechnung des optischen Spektrums von **1**. C) Resonanz-Raman-Spektren von **1** in Aceton bei Anregung bei 412 nm (rot: $^{16}\text{O}_2$, schwarz: $^{18}\text{O}_2$, Sternchen (*): Lösungsmittelsignale); Einschub: Isotopenverschiebung des Signals bei 750 cm^{-1} .

mung mit dem Abstand von 3.51 \AA ist, der mit Kupfer-Kanten-Röntgenabsorptionsspektroskopie bestimmt wurde (Tabelle S2 und Abbildung S5 der Hintergrundinformationen).^[27,28] Insgesamt bestätigen diese Daten vollständig die strukturelle Homologie zwischen Tyrosinase und **1**.

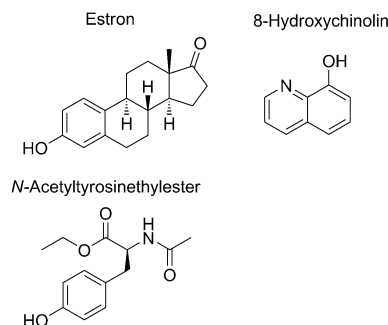
Die Bildung von **1** ist fast quantitativ ($>95\%$) in einer Vielzahl an Lösungsmitteln bei -78°C , wie durch iodometrische Titration des freigesetzten Peroxids nach Umsetzung mit Trifluoressigsäure bestimmt werden konnte.^[22,31] Der Komplex ist wochenlang stabil in CH_2Cl_2 bei -78°C , zerfällt dagegen innerhalb eines Tages in Tetrahydrofuran oder Aceton. Der Komplex **1** reagiert innerhalb von 60 min mit einer großen Vielzahl von Natriumphenolaten (5 Äquiv.), sowohl elektronenreichen als auch elektronenarmen, wobei das Side-on-Peroxid-Oxidationsmittel effizient verbraucht wird und Catecholate gebildet werden (Tabelle 1 A). Unter Verwendung einer 1:1-Oxidationsmittel/Phenolat-Stöchiometrie können bei -78°C hervorragende Catecholatausbeuten erhalten werden ($>90\%$), wenn auch Reaktionszeiten von nahezu einer Woche benötigt werden. Wie erwartet verschiebt sich die Masse des *p*-Methoxy-1,2-catecholprodukts um 2 a.u., wenn **1** mit $^{18}\text{O}_2$ gebildet wird, was belegt, dass Disauerstoff als Sauerstoffatomquelle wirkt.^[32]

Die Hydroxylierung der Phenolate zu Catecholaten durch **1** kann am besten als Prozess zweiter Ordnung verstanden werden: erster Ordnung in [**1**] und erster Ordnung in [Phenolat] mit einem Substratbindungsschritt und einem geschwindigkeitsbestimmenden Oxidationsschritt, wahrscheinlich der C-O-Bindungsbildung. Der intramolekular kompetitive kinetische Isotopeneffekt von 1.2(2) bei -78°C mit 2-D-4-*tert*-Butylphenolat schließt eine geschwindigkeitsbestimmende C-H-Bindungsspaltung aus. Die beobachteten Geschwindigkeitskonstanten k_{obs} zeigen ein Sättigungsverhalten in Abhängigkeit von der Menge des zugesetzten Phenolats (Abbildung 2), in Übereinstimmung mit einem Phenolat-Bindungsgleichgewicht K_{eq} zu Beginn, gefolgt von einem in-

Tabelle 1: A) Reaktion von Phenolsubstraten und **1** unter N₂ bei –78 °C.^[a] B) Katalytische Oxidation von Phenolen zu Chinonen.^[b]

A)	R	X ⁺	Äquiv. ^[c]	Zeit	% Catechol ^[d]	B)	Substrat	Zeit	Zyklen ^[e]
	OMe	Na ⁺	5	5 min	>95		<i>p</i> -Methoxyphenol	1 h	10
	Me	Na ⁺	5	5 min	>95		<i>N</i> -Acetyltyrosinethylester	16 h	15
	Cl	Na ⁺	5	5 min	>95		Estron	6 h	4
	H	Na ⁺	5	5 min	>95		8-Hydroxychinolin	16 h	8
	F	Na ⁺	5	5 min	>95	[b] Alle Reaktionen werden in CH ₂ Cl ₂ bei 25 °C bei 1 atm O ₂ und 25 Äquiv. Substrat, 50 Äquiv. NEt ₃ und 1.0 mm [Cu] durchgeführt. [e] Turnover-Zahl basiert auf der Konzentration von 1 .			
	COOMe	Na ⁺	5	60 min	>95				
	CN	Na ⁺	5	60 min	>95				
	NO ₂	Na ⁺	5	60 min	>90				
	Estron	Na ⁺	5	5 min	>90				
	8-Hydroxychinolin	Na ⁺	5	5 min	>90				
	<i>N</i> -Acetyltyrosinethylester	Na ⁺	5	5 min	>90				
	OMe	HNEt ₃ ⁺	5	10 min	>95				
	Me	HNEt ₃ ⁺	5	10 min	>95				
	OMe	Na ⁺	1	7 Tage	>90				
	OMe	HNEt ₃ ⁺	1	10 Tage	>90				
	Estron	Na ⁺	1	8 Tage	>90				
	8-Hydroxychinolin	Na ⁺	1	8 Tage	>90				
	<i>N</i> -Acetyltyrosinethylester	Na ⁺	1	5 Tage	>90				

[a] Alle Reaktionen werden in CH₂Cl₂ mit 1 mM [Cu] durchgeführt und durch Zugabe von Säure nach gegebener Reaktionszeit bei –78 °C beendet. [c] Äquiv. relativ zu **1**. [d] Ausbeuten, basierend auf der Konzentration von **1**. Es wird kein Chinon oder Biphenol als Produkt beobachtet.



tramolekularen geschwindigkeitsbestimmenden Oxidationschritt k_{ox} des Substrat-Komplex-Addukts (Tabelle S1 der Hintergrundinformationen).^[18,32,33] Elektronenarme Phenolate reagieren deutlich langsamer, im Einklang mit einem elektrophilen aromatischen Substitutionsmechanismus. Eine Auftragung von $\ln(k_{\text{ox}})$ gegen σ_p^+ für verschiedene Phenolate ergibt einen Hammett-Parameter $\rho = -0.99$ (Abbildung 2), was konsistent mit dem Trend für Tyrosinase ist ($\rho = -1.8$ bis -2.2).^[34,35]

1 wird bei Raumtemperatur in CH₂Cl₂ quantitativ gebildet, zerfällt aber irreversibel mit einer Halbwertszeit von 30 min. Dennoch ermöglicht diese seltene Stabilität die katalytische Hydroxylierung von Phenolen zu Chinonprodukten bei Raumtemperatur. Nur zwei weitere synthetische Side-on-Peroxido-Spezies sind thermisch stabiler, allerdings wurde für diese Komplexe keine exogene Substratreaktivität berich-

tet.^[36,37] Bei Verwendung von 25 Äquivalenten *p*-Methoxyphenol und 50 Äquivalenten Triethylamin unter 1 atm O₂^[23,24,38] werden 10 Äquivalente Chinon in einer Stunde oder 15 Äquivalente in 24 Stunden gebildet (Tabelle 1B), wie durch die charakteristische Chinonbande bei 400 nm quantifiziert werden konnte (Abbildung S1 der Hintergrundinformationen). Mit elektronenärmeren Phenolen werden langsamere katalytische Reaktionen beobachtet. Wir vermuten, dass bei diesen höheren Temperaturen die Oxidation des Catechols zum Chinon und dessen nachfolgende Freisetzung die Reduktion des Cu^{II}-Zentrums zurück zum Cu^I-Zustand sowie die Reoxygenierung zu **1** ermöglichen (Schema 1).

Drei Bedingungen sind anscheinend für die katalytische Umsetzung nach dem Vorbild des Tyrosinasemechanismus notwendig: Raumtemperatur (25 °C), ein Protonenspeicher und ein Überschuss an Sauerstoff. Unter katalytischen Re-

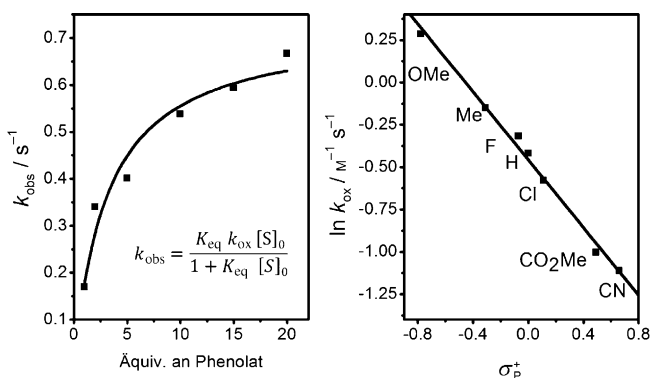
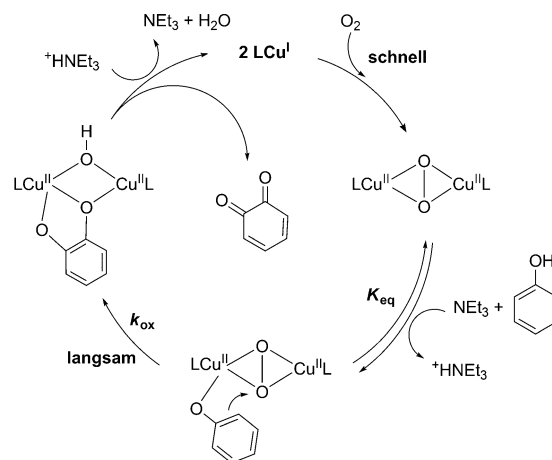


Abbildung 2. Reaktivität von **1** bei –78 °C in CH₂Cl₂. Links: Substratbindungskinetik der stöchiometrischen Hydroxylierung von 4-Fluorphenolat. Rechts: Hammett-Auftragung für die stöchiometrische Hydroxylierungsreaktion mit 1–20 Äquiv. verschiedener *p*-substituierter Phenolate.



Schema 1. Vorgeschlagener katalytischer Mechanismus der Phenoloxidation durch **1** in der Gegenwart von Triethylamin.

aktionsbedingungen bei -78°C (eher als bei 25°C) beobachten wir die schnelle Bildung einer grünen Spezies, wahrscheinlich eines Cu^{II} -Catechol-Komplexes (Schema 1), da ein Äquivalent *p*-Methoxy-1,2-catechol als einziges Produkt nach Reaktionsstopp durch Versetzen mit Säure bei tiefen Temperaturen und Aufarbeitung gebildet wird. Bei Aufwärmen auf 25°C ergibt diese grüne Spezies ein Chinonprodukt, was eine Produktinhibierung bei tiefen Temperaturen denkbar macht (Schema 1). Phenoldeprotonierung und -anbindung an ein Kupferion sind essenziell für den katalytischen Oxidationsprozess, da der Ausschluss von Triethylamin bei -78°C nicht umgesetztes Phenol ergibt. Nach der Phenoldeprotonierung stellt das resultierende Triethylammoniumkation höchstwahrscheinlich das notwendige Proton für die Hydroxidprotonierung zu Wasser zur Verfügung, wobei das Catechol Kupfer(II) zu Kupfer(I) reduziert.

Über die Fähigkeit zur Hydroxylierung des natürlichen Tyrosinsubstrats *N*-Acetyltyrosin^[39] zu seiner Dopachinonform hinaus kann die oxidative Reaktivität von **1** auch auf komplizierte Phenole ausgedehnt werden, die außerhalb des typischen Substratspektrums von Tyrosinase liegen (Tabelle 1B). Estron, ein Östrogenhormon, wird regioselektiv zu 3,4-Estron-*o*-catechol bei -78°C in weniger als 5 min mit einem Umsatz $> 90\%$ in *ortho*-Position hydroxyliert, wobei 5 Äquivalente an Phenolat relativ zu **1** eingesetzt werden (Tabelle 1A). Das 3,4-Estron-*o*-chinon wird mit vier Zyklen unter katalytischen Bedingungen bei 25°C gebildet.^[32] Während Pilztyrosinase selbst auch Estron oxidieren kann,^[40] ist 8-Hydroxychinolin für sie kein geeignetes Substrat.^[32] Wahrscheinlich wird dies durch den großen sterischen Anspruch der anellierten Ringstruktur in *ortho*-Position zum Phenolsauerstoffatom verursacht (Tabelle 1B).^[26] **1** oxidiert 8-Hydroxychinolin sowohl stöchiometrisch bei -78°C zum Catechol (7,8-Dihydroxychinolin) als auch katalytisch zum Chinon bei 25°C (Chinolin-7,8-dion; acht Zyklen; Tabelle 1B), was das Substratspektrum deutlich gegenüber dem des enzymatischen Systems erweitert.^[2] Die Substratflexibilität von **1** macht es zu einem potenziell nützlichen Reagens für effiziente stöchiometrische Umsetzungen einer großen Vielfalt von Phenolaten zu Catecholen oder auch zu einem effektiven Katalysator für die Oxidation von Phenolen zu Chinonen mit Disauerstoff; diese Chinone können anschließend leicht zu Catecholen reduziert werden.^[17]

Sauerstoffinsertionsreaktionen, die Disauerstoff direkt nutzen, sind trotz der unbestreitbaren Vorteile eines Einsatzes atmosphärischen Sauerstoffs sehr selten. Die Schwierigkeit liegt darin, die oxidative Kraft des Disauerstoffs zu kontrollieren und sicherzustellen, dass die Reaktion nicht über thermodynamisch überstabilisierte Intermediate oder unüberwindbare Barrieren verläuft. Hier konnten wir zeigen, dass wir die Essenz des Tyrosinasemechanismus, die auf der oxidativen Kraft des Disauerstoffs basiert, durch strukturelle Nachahmung des oxygenierten aktiven Zentrums von ihrer Proteinumgebung auf ein kleines chemisches Modell übertragen und auf diese Weise sehr effiziente katalytische *ortho*-Hydroxylierungen erhalten können. Diese Strategie, eine bereits vorhandene Reaktivität der Natur zu kopieren, ebnet neue Wege zu interessanten organischen Transformationen

sowie zur Entwicklung nützlicher präparativer Hilfsmittel mit Substratbandbreiten jenseits derer der biologischen Systeme.

Eingegangen am 12. Februar 2013

Online veröffentlicht am 22. April 2013

Stichwörter: Bioanorganische Chemie · Disauerstoff · Homogene Katalyse · Kupfer · Tyrosinase

- [1] L. Que, Jr., W. B. Tolman, *Nature* **2008**, *455*, 333–340.
- [2] V. Mahadevan, R. J. M. Gebbink, T. D. P. Stack, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 228–234.
- [3] S. Kozuch, S. Shaik, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 101–110.
- [4] J. P. Collmann, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 265–272.
- [5] M. Momenteau, C. A. Reed, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 659–698.
- [6] S. Itoh, S. Fukuzumi, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 592–600.
- [7] *Copper-Oxygen Chemistry* (Hrsg.: K. D. Karlin, S. Itoh, S. Rokita), Wiley, Hoboken, **2011**.
- [8] „Metal-Oxo and Metal-Peroxo Species in Catalytic Oxidations“: *Structure and Bonding* (Hrsg.: B. Meunier), Springer, Berlin, **2000**.
- [9] L. Q. Hatcher, K. D. Karlin, *Adv. Inorg. Chem.* **2006**, *58*, 131–184.
- [10] Y. Matoba, T. Kumagai, A. Yamamoto, H. Yoshitsu, M. Sugiyama, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 8981–8990.
- [11] E. I. Solomon, U. M. Sundaram, T. E. Machonkin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2563–2605.
- [12] M. Rolff, J. Schottenheim, H. Decker, F. Tuzcek, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4077–4098.
- [13] C. Huang, N. Ghavtadze, B. Chattopadhyay, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17630–17633.
- [14] T. V. Hansen, L. Skattebøl, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3357–3358.
- [15] B. Gigante, C. Santos, A. M. Silva, M. J. M. Curto, M. S. J. Nascimento, E. Pinto, M. Pedro, F. Cerqueira, M. M. Pinto, M. P. Duarte, A. Laires, J. Rueff, J. Goncalves, M. I. Pegadod, M. L. Valdeirad, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1631–1638.
- [16] S. Itoh, M. Ogino, S. Haranou, T. Terasaka, T. Ando, M. Komatsu, Y. Ohshiro, S. Fukuzumi, K. Kano, K. Takagi, T. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1485–1493.
- [17] A. Pezzella, L. Lista, A. Napolitano, M. d’Ischia, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3541–3544.
- [18] S. Itoh, H. Kumei, M. Taki, S. Nagatomo, T. Kitagawa, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6708–6709.
- [19] L. Santagostini, M. Gullotti, E. Monzani, L. Casella, R. Dillinger, F. Tuzcek, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 519–522.
- [20] L. M. Mirica, M. Vance, D. Jackson Rudd, B. Hedman, K. O. Hodgson, E. I. Solomon, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9332–9333.
- [21] S. Palavicini, A. Granata, E. Monzani, L. Casella, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18031–18036.
- [22] C. Citek, C. T. Lyons, E. C. Wasinger, T. D. P. Stack, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 317–322.
- [23] M. Réglie, C. Jorand, B. Waegell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1752–1755.
- [24] M. Rolff, J. Schottenheim, G. Peters, F. Tuzcek, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6583–6587; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6438–6442.
- [25] L. Casella, M. Gullotti, R. Radaelli, P. Di Gennaro, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1611–1612.
- [26] M. del Mar Garcia-Molina, F. Muñoz-Muñoz, F. Garcia-Molina, P. A. García-Ruiz, F. Garcia-Canovas, *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 6447–6453.
- [27] L. M. Mirica, X. Ottenwaelder, T. D. P. Stack, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1013–1045.

- [28] E. A. Lewis, W. B. Tolman, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1047–1076.
- [29] R. S. Himmelwright, N. C. Eickman, C. D. LuBien, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5378–5388.
- [30] R. L. Martin, *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 4775–4777.
- [31] I. Sanyal, K. D. Karlin, R. W. Strange, N. J. Blackburn, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11259–11270.
- [32] Materialien und Methoden finden sich in den Hintergrundinformationen.
- [33] S. Herres-Pawlis, P. Verma, R. Haase, P. Kang, C. T. Lyons, E. C. Wasinger, U. Flörke, G. Henkel, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1154–1169.
- [34] S.-I. Yamazaki, S. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13034–13035.
- [35] J. L. Muñoz-Muñoz, J. Berna, M. del Mar Garcia-Molina, F. Garcia-Molina, P. Antonio García-Ruiz, R. Varon, J. N. Rodriguez-Lopez, F. Garcia-Canovas, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2012**, *424*, 228–233.
- [36] Z. Hu, R. D. Williams, D. Tran, T. G. Spiro, S. M. Gorun, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3556–3557.
- [37] M. Kodera, K. Katayama, Y. Tachi, K. Kano, S. Hirota, S. Fujinami, M. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11006–11007.
- [38] J. E. Bulkowski, US patent 4545937, **1984**.
- [39] V. Kahn, N. Ben-Shalom, *Pigm. Cell Res.* **1998**, *11*, 24–33.
- [40] W. W. Westerfeld, *Biochem. J.* **1940**, *34*, 51–58.