

Die Totalsynthese des ribosomal synthetisierten Peptids Plantazolicin A, eines linearen Azolpeptids von *Bacillus amyloliquefaciens***

Srinivas Banala, Paul Ensle und Roderich D. Süssmuth*

Der Firma Bayer zum 150. Jubiläum gewidmet

Das Fehlen neuer Leitstrukturen ist ein grundlegendes Problem bei der Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten. Eine potenzielle Quelle solcher Leitstrukturen sind die zunehmend beachteten ribosomal synthetisierten, posttranslational modifizierten Peptide (RiPPs), eine schnell wachsende Familie mikrobieller Peptide.^[1] Neben den cyclischen Azolpeptiden des Cyanobactin-Typs (Patellamide, Ulithiacyclamide)^[2-4] oder den Thiopeptiden (Thiostrepton, Noshiheptide)^[5-8] sind die sogenannten „linear azole-containing peptides“ (LAPs), zu der so bekannte Naturstoffe wie Microcin B17 oder Goadsporin gehören,^[9,10] eine wichtige Untergruppe der RiPPs. Das charakteristische Merkmal der LAPs sind Thiazole und Oxazole.^[11] Diese heterocyclischen Aminosäuren werden dabei enzymatisch durch Cyclodehydratisierung mit anschließender Dehydrogenierung aus Cys und Ser/Thr gebildet.^[12] Kürzlich wurden von unserer Arbeitsgruppe zwei neue Mitglieder der LAP-Familie beschrieben, Plantazolicin A (**1a**) und B (**1b**) (Abbildung 1 und 2).^[13,14] Diese werden von dem Gram-positiven Bodenbakterium *Bacillus amyloliquefaciens* FZB42 produziert, welches bei der industriellen Produktion von α -Amylase und Serinproteasen eingesetzt wird.^[15] In Studien zeigte Plantazolicin A eine Aktivität gegen neun *Bacillus*-Arten, jedoch nicht gegen *Staphylokokken* und *Enterokokken*.^[13,16] Daher kann Plantazolicin besonders als Leitstruktur für die Bekämpfung des Milzbranderreger *Bacillus anthracis* angesehen werden.

Die Strukturaufklärung von Plantazolicin A gelang erst mit Markierungsexperimenten durch Einsatz eines ¹⁵N-anreicherten Nährmediums, da mithilfe der zusätzlichen Signale der ¹⁵N-Kerne die Struktur zweifelsfrei durch 2D-NMR-Spektroskopie (¹H-¹⁵N-HSQC, ¹H-¹⁵N-HMBC) bestimmt werden konnte. Mit dem Vorliegen der Struktur konnten Rückschlüsse über die Funktion der einzelnen Enzyme des Biosynthese-Genclusters (*pzn*-Cluster) gezogen

werden (Abbildung 1). So kodiert *PznA* für ein ribosomal synthetisiertes 41-meren Vorläuferpeptid, in dem das 14-mere Strukturpeptid („core peptide“) RCTCTTIISSSSTF enthalten ist. Der trimere Proteinkomplex PznBCD (Cyclodehy-

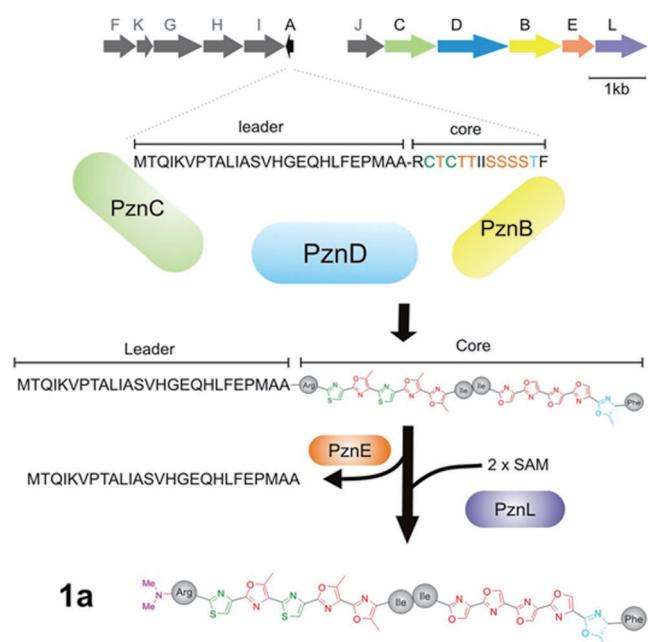


Abbildung 1. Struktur von Plantazolicin A (**1a**) und die postulierte Biosynthese ausgehend von einem ribosomal synthetisierten Präpeptid: multiple Cyclodehydratisierungen (PznB/C/D), Entfernung des Leaderpeptids (PznE) und *N,N*-Bismethylierung (PznL).^[12,13]

dratase, Dehydrogenase, Gerüstprotein) führt die posttranslationalen Modifikationen ein, wobei 10 Cyclodehydratisierungen und 9 Dehydrierungen stattfinden.^[13] Nach Abspaltung des Leaderpeptids durch die Zinkprotease PznE entsteht Desmethylplantazolicin **1b**, welches mittels *N,N*-Bismethylierung durch die Methyltransferase PznL in Plantazolicin A (**1a**) umgewandelt wird.

Strukturell fallen sofort die zwei ausgedehnten Heterocyclensysteme auf, die bisher einzigartig sind. Die Konfiguration des nichtoxidierten Methyloxazolins (5-MeOxH¹³) wurde entsprechend der Biosynthese aus L-Thr als (4S,5R) bestimmt.^[12] Da die Fermentation nur geringe Mengen von **1a** liefert, sind genaue Studien des Moleküls und seines Wirkmechanismus nicht möglich. Überdies stellt die komplexe Struktur von **1a** ein reizvolles Ziel für Totalsynthesen dar. Hier präsentieren wir nun die erste Totalsynthese von

[*] Dr. S. Banala,^[+] Dipl.-Chem. P. Ensle,^[+] Prof. Dr. R. D. Süssmuth
Institut für Chemie, Technische Universität Berlin
Straße des 17. Juni 124, 10623 Berlin (Deutschland)
E-Mail: suessmuth@chem.tu-berlin.de

[+] Beide Autoren haben zu gleichen Teilen zu dieser Arbeit beigetragen.

[**] S.B. bedankt sich für die Unterstützung durch die Alexander von Humboldt-Stiftung. Diese Arbeit wurde gefördert durch den Excellencecluster „Unifying Concepts in Catalysis“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), koordiniert durch die TU Berlin.

WWW Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201302266> zu finden.

Plantazolicin A (**1a**). Unsere Syntheseroute wurde derart entwickelt, dass auch Derivate, z.B. für Studien von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR), aus einfachen Bausteinen rasch zugänglich sind.

Für unsere Retrosynthesestrategie (Abbildung 2) haben wir uns an den enzymatischen Cyclodehydratisierungen orientiert, die die Schlüsselschritte der Biosynthese von **1** darstellen. Die Synthese der beiden Heterocyclensysteme mit dem säurelabilen Oxazolin sowie die selektive *N,N*-Bismethylierung eines Arg-Restes erschien uns als größte Herausforderungen dieser Totalsynthese. Zum Aufbau der Heterocyclen mittels Cyclodehydratisierung wählten wir Dimethylaminoschwefeltrifluorid (DAST). Dabei erhält man die entsprechenden Oxazoline ausgehend von Aminoacyl-Ser/Thr-Vorläuferpeptiden.^[17] Alternativ sind Cyclodehydratisierungen mit katalytischen Mengen Molybdänoxid (MoO₂) unter azeotroper Wasserabscheidung in der Literatur beschrieben.^[18]

Das säurelabile 5-MeOxH¹³ (Methyloxazolin) sollte vor der die Synthese abschließenden Schutzgruppenabspaltung ausgehend vom 14-meren Vorläufer von **1** mithilfe von DAST eingeführt werden. Als Schutzgruppen der Arg-Seitenkette sowie der C-terminalen Säurefunktion entschieden wir uns für den 2-(Trimethylsilyl)ethylester (TMSE)^[19] sowie das 2-

(Trimethylsilyl)ethylcarbamat (Teoc),^[20] da diese in einem Schritt mit Fluoridquellen abgespalten werden können und orthogonal zu säure- und baselabilen Schutzgruppen sind. Außerdem ist bekannt, dass der TMSE-Ester die Diketopiperazinbildung von entsprechenden Dipeptiden bei Peptidkupplungen unterdrücken kann (z.B. **6** mit **5**).^[21] Die *N,N*-Bismethylierung sollte möglichst gegen Ende der Syntheseroute eingeführt werden, da die Aufreinigung der Boc-geschützten Peptide deutlich einfacher ist.

In der weiteren Retrosynthese wurde Verbindung **1** an der Amidbindung zwischen Ile⁷ und 5-MeOxz⁶ in ein N-terminales Fragment **2** und ein C-terminales Fragment **3** zerlegt, da es bei der Fragmentkupplung nicht zu Racemisierung von 5-MeOxz⁶ kommen kann. Aus den Fragmenten **2** und **3** erhält man durch Öffnung der (Methyl)oxazole 5-MeOxz³, 5-MeOxz⁵, Oxz⁹ und Oxz¹¹ die entsprechenden heterocyclischen Thr/Ser-Peptide **4** und **5**. Durch die anschließende Öffnung der Amidbindungen erhält man die Dipeptidbausteine Thr-Phe **6**, Ile-Ile **11** sowie die heterocyclischen Aminosäuren **7**, **8**, **9** und **10**. Zu Beginn der Totalsynthese wurden die Dipeptidbausteine aus geschütztem Ser und Thr mithilfe von TBTU/DIPEA aufgebaut (siehe Hintergrundinformationen).^[22] Die Cyclodehydratisierungen sollten mit DAST durchgeführt werden, da mit diesem Reagens einige Beispiele

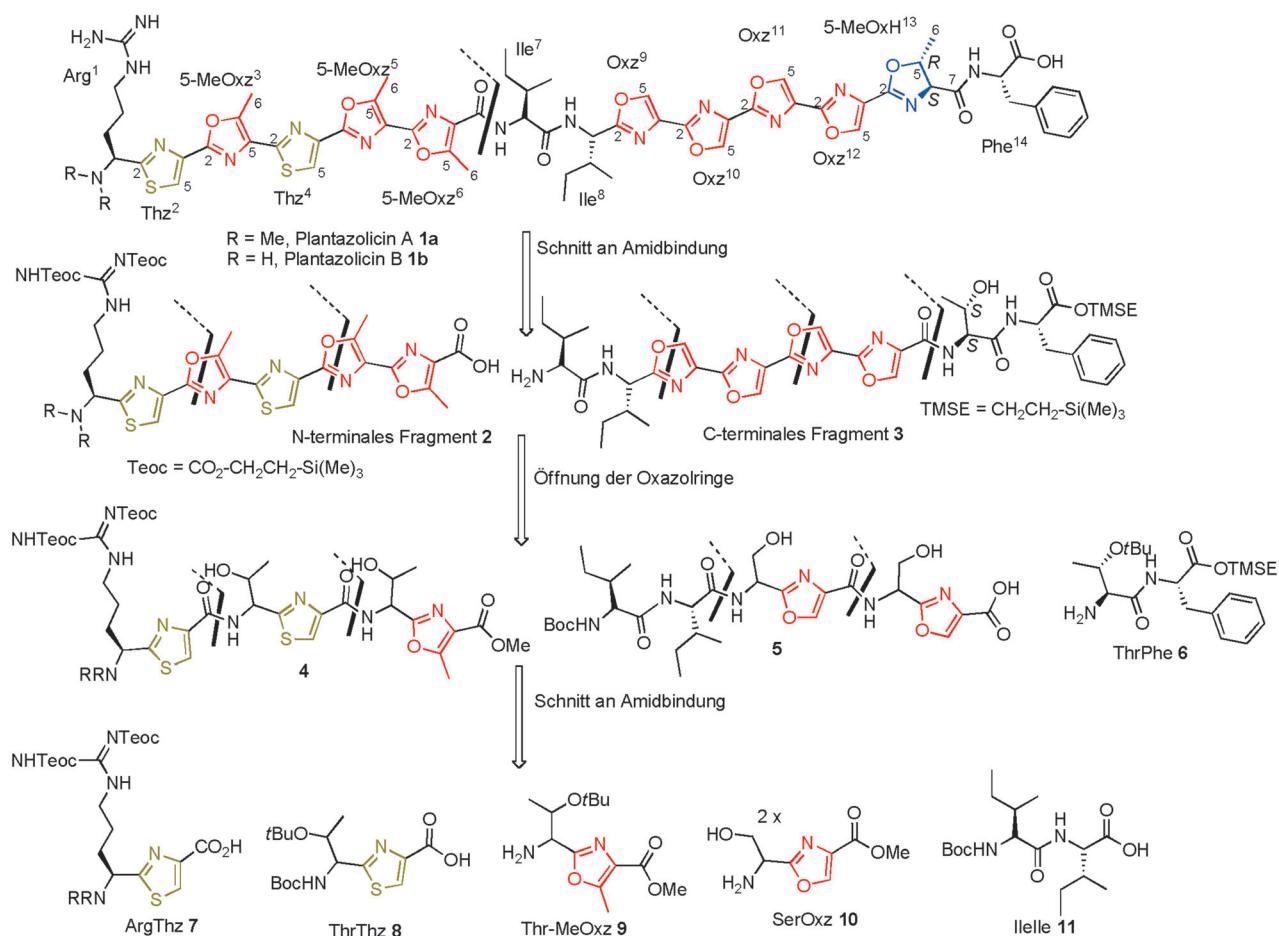
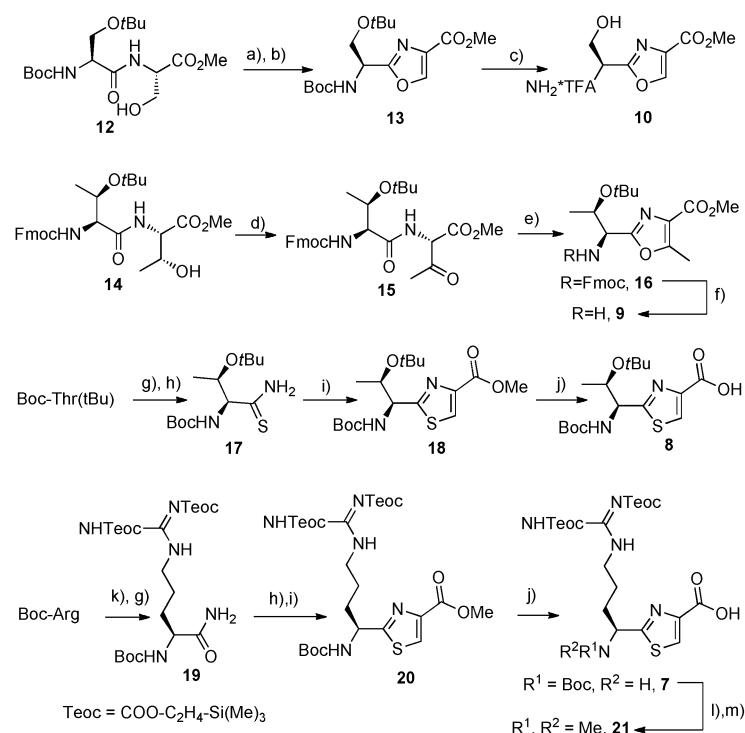


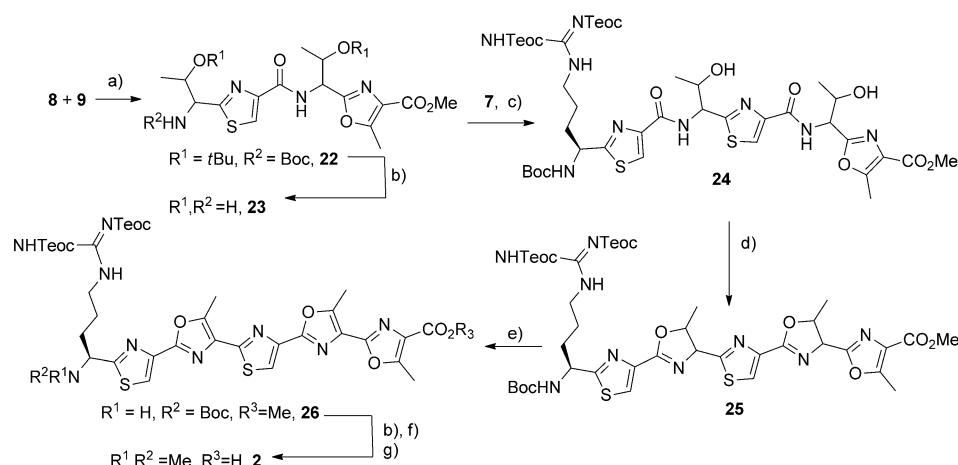
Abbildung 2. Struktur von Plantazolicin A (**1a**) und die retrosynthetische Analyse durch Teilung in zwei Hauptfragmente sowie weitere Zerlegung in einzelne heterocyclische Aminosäurenbausteine.

für Cyclodehydratisierungen unter Inversion der Konfiguration des β -C bekannt sind.^[17] Tatsächlich lieferte die Reaktion des Dipeptids Boc-Ser(*t*Bu)-Ser-OMe (**12**) mit DAST bei -78°C in CH_2Cl_2 das entsprechende Oxazolin in $> 95\%$ Ausbeute. Die anschließende Dehydrierung mit $\text{CBrCl}_3/\text{DBU}$ führte zum geschützten Oxazol **13** in einer Ausbeute von 70% (Schema 1).^[23] Analog dazu gelang die quantitative Umwandlung von Boc-Thr(*t*Bu)-Thr-OMe (**14**) in das entsprechende 5-Methyloxazolin. Da jedoch die folgende Dehydrierung zu **16** weder mit der oben genannten $\text{CBrCl}_3/\text{DBU}$ -Methode noch unter verschiedenen anderen Reaktionsbedingungen ($\text{CCl}_4/\text{DBU}/\text{Pyridin}$,^[24] MnO_2 ,^[25] $\text{CuBr}/\text{Cu(OAc)}_2/\text{tButylperoxybenzoësäure}$,^[26] oder DDQ) gelang, entschieden wir uns für Wipfs Variante der Gabriel-Robinson-Oxazolsynthese.^[27] Danach führte die Oxidation von **14** mit Dess-Martin-Periodinan zu Keton **15**, welches mit $\text{PMe}_3/\text{I}_2/\text{NEt}_3$ direkt in das 5-Methyloxazol **16** umgewandelt werden konnte (68% Ausbeute). Die Thiazolbausteine **7** und **8** wurden mit einem modifizierten Protokoll der Hantz'schen Thiazolsynthese hergestellt.^[28,29] Dabei führte die Thionierung der Säureamide von Boc-Thr(*t*Bu) bzw. **19** mit Lawessons Reagens und anschließende Umsetzung mit Methylbrompyruvat und KHCO_3 in 1,2-DME sowie Behandlung mit TFAA/2,6-Lutidin zu den Thiazolen **18** und **20**, beides in Gesamtausbeuten von 60%. Die *N,N*-Bismethylierung von **7** mithilfe der reduktiven Aminierung schien uns anfangs ein triviales Unterfangen, jedoch war einiges an Optimierungsarbeit zu leisten. Letztendlich führte die selektive Boc-Entschützung von **7** mit HCl, gefolgt von der Iminbildung mit 37% wässriger HCHO in Gegenwart von NaOAc bei 0°C und Reduktion mit NaCNBH_3 bei 0°C zu dem gewünschten Produkt **21** in einer guten Gesamtausbeute.^[30]

Nachdem wir nun alle heterocyclischen Aminosäurebausteine hergestellt hatten, wurden diese durch iterative Peptidkupplungen verknüpft (Schema 2). Beim Aufbau des N-terminalen Fragments **4** konnte **22** durch HATU/DIPEA-vermittelte Kupplung in 60% Ausbeute aus **8** und **9** gewonnen werden. Die anschließende Abspaltung der Boc- und *t*Bu-Gruppen mit HCl lieferte die bis-heterocyclische Verbindung **23**, welche durch weitere HATU/DIPEA-vermittelte Kupplung mit Boc-



Schema 1. Synthese der heterocyclischen Aminosäuren (**7**, **8**, **9** und **10**): Reagenzien und Bedingungen: a) DAST, DCM, -78°C , 2 h, 95%. b) DBU, CBrCl_3 , DCM, -10°C , 1 h bis 25°C , 2 h, 79%. c) TFA, Et_3SiH , DCM, 25°C , 40 h, 99%. d) Dess-Martin-Periodinan, DCM, 25°C , 0,5 h, 95%. e) $\text{PMe}_3/\text{I}_2/\text{NEt}_3$, DCM, -40°C , 2 h, 68%. f) Piperidin, EtOAc (1:5, v/v), 25°C , 0,5 h, 99%. g) CICO_2Et , NET_3 , THF, 0°C , 0,5 h, dann 30% wässr. NH_3 , 25°C , 3 h, 99%. h) Lawessons Reagens, DCM, 40°C , 3 h, 72%. i) $\text{BrCH}_2\text{COCO}_2\text{Me}$, KHCO_3 , DME, -40°C , 0,5 h bis -17°C , 14 h; dann TFAA, 2,6-Lutidin, 0°C , 14 h, 86%. j) LiOH , THF, MeOH , H_2O (1:1:1), 25°C , 3 h, 99%. k) SiMe_3Cl , NET_3 , DCM, 0°C , 0,5 h, 40°C , 0,5 h, dann $(\text{CH}_3)_3\text{Si-C}_2\text{H}_4\text{-OCO-Suc}$ (Teoc-OSu), NET_3 , 25°C , 3 d, 99%. l) 4 M HCl in Dioxan, 25°C , 0,5 h. m) 37% HCHO (in H_2O), THF, H_2O (2:1), NaOAc 0°C , 10 min, dann NaCNBH_3 , 0°C , 1 h, 99%.



Schema 2. Synthese des N-terminalen Fragments **2**: Reagenzien und Bedingungen: a) HATU, DIPEA, DCM, 0°C bis 25°C , 14 h, dann MeOH , 90% (60% of **22**, 30% of **18**). b) 4 M HCl in Dioxan, 25°C , 6 h, 99%. c) HATU, DIPEA, DMF, 25°C , 14 h, dann MeOH , 56% (45% of **24**, 11% of **20**). d) DAST, DCM, -78°C , 14 h, 86%. e) DBU, CBrCl_3 , DCM, 0°C auf 25°C , 3 d, 60% (45% von **26**, 15% von **26-H₂**). f) 37% wässr. HCHO, $\text{THF/H}_2\text{O}$ (2:1), NaOAc , 0°C , 10 min, dann NaCNBH_3 , 0°C , 1 h. g) Me_3SnOH , 1,2-DCE, 85°C , 18 h, 97% (3 Stufen).

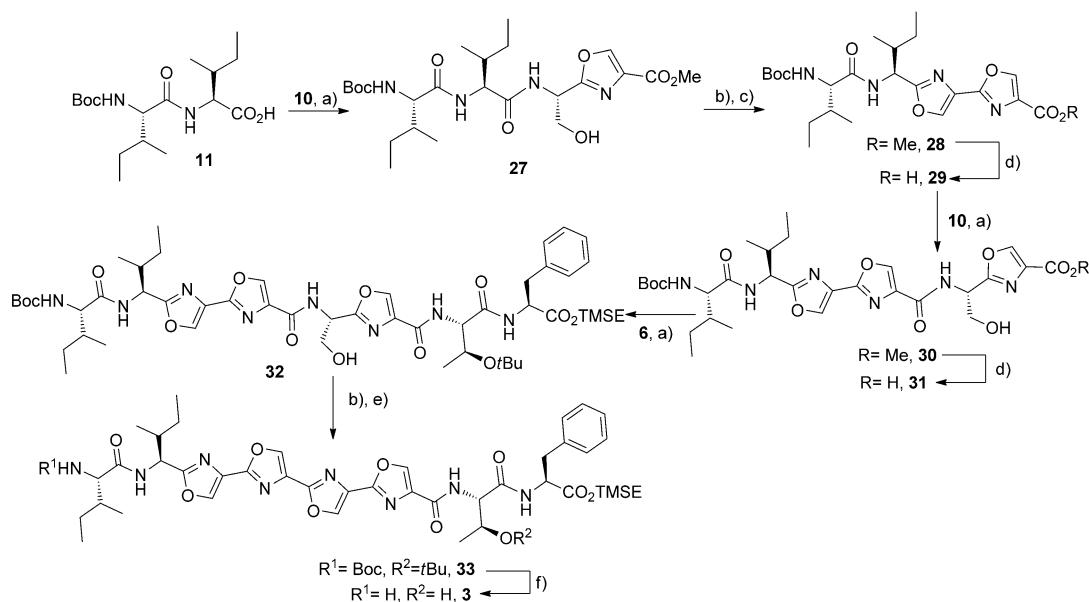
Arg(Teoc_2)-Thz-OH **7** in 45 % Ausbeute zu Peptid **24** umgesetzt wurde.

Die Cyclodehydratisierung von Peptid **24** mit DAST lieferte **25** in 86 % Ausbeute, jedoch war die anschließende Dehydrierung der 5-Methyloxazoline mit $\text{CBrCl}_3/\text{DBU}$ schwierig. So wurde eines der Methyloxazoline bereits nach 6 h bei 0°C vollständig oxidiert (**26-H₂**, LC-MS-Analytik), während die zweite Dehydrierung zu **26** kaum stattfand. Erst ein Überschuss von $\text{CBrCl}_3/\text{DBU}$ bei Reaktionszeiten von drei Tagen führte zur Dehydrierung des zweiten Methyloxazolins, wenn auch mit unvollständigem Umsatz. Glücklicherweise ließen sich mono- und bisoxidiertes Produkt mittels Flashchromatographie trennen (Ausbeute 15 % **26-H₂** bzw. 50 % **26**). Die *N,N*-Bismethylierung am N-terminalen Fragment **26** wurde unter den für **7** optimierten Bedingungen mittels reduktiver Aminierung eingeführt. Im letzten Schritt lieferte die Hydrolyse des Methylesters mit Me_3SnOH das N-terminalen Fragment **2** in 97 % Ausbeute.

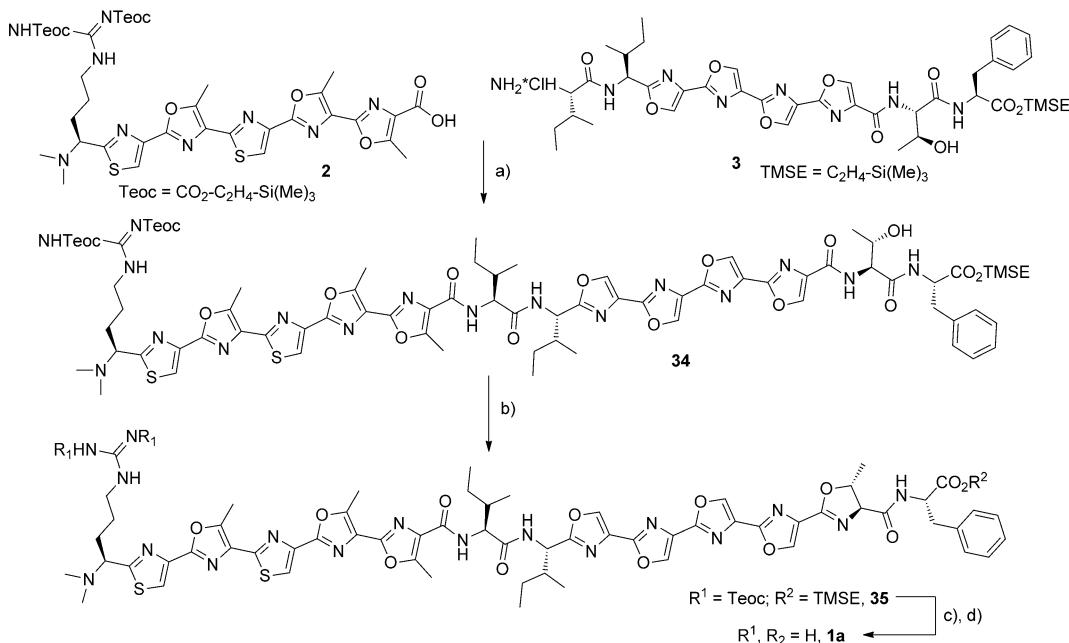
Der Aufbau des C-terminalen Fragments (Schema 3) begann mit der Kupplung von Boc-Ile-Ile-OH (**11**) an Oxazol **10** mit HATU/DIPEA zu Peptid **27** in 64 % Ausbeute. Die Cyclodehydratisierung mit DAST verlief quantitativ, die Dehydrierung mit MnO_2 in heißem Toluol zu **28** jedoch nur mit 26 % Ausbeute. Hier war die Dehydrierung mit $\text{CBrCl}_3/\text{DBU}$ selbst nach langen Reaktionszeiten erfolglos, vermutlich aus sterischen Gründen. Nach Verseifung des Methylesters mit LiOH lieferte eine weitere Peptidkupplung mit **10** das Peptid **30** in 57 % Ausbeute. Nach erneuter Hydrolyse des Methylesters mit LiOH konnte die dritte Kupplung mit Dipeptid **6** durchgeführt werden. Erfreulicherweise lieferte die HATU-vermittelte Kupplung das 8-mere Fragment **32** in 81 % Ausbeute. Die DAST-vermittelte Oxazolinbildung sowie Dehydrierung mit $\text{CBrCl}_3/\text{DBU}$ verliefen glatt und lieferten das Tetraoxazol-Produkt **33** in 75 % Ausbeute. Die

Entfernung der Boc- und *t*Bu-Gruppen mit HCl führte zum C-terminalen Fragment **3**, welches nun mit Fragment **2** verknüpft werden konnte. Die Syntheseroute mittels Fragmentkupplung wurde so optimiert, dass auch die Synthese von Plantazolicin-Derivaten möglich ist, z. B. die Einführung verschiedener Markergruppen in Fragment **6**.

An dieser Stelle möchten wir auf andere Syntheseansätze sowie Schwierigkeiten hinweisen, die während der Synthese auftraten. Dabei handelt es sich größtenteils um Probleme mit den Heterocyclensynthesen sowie den Dehydrierungsreaktionen. Zu Beginn versuchten wir an linearen geschützten Peptiden, die mittels Fmoc-Festphasensynthese hergestellt wurden, mehrere Cyclodehydratisierungen in einem Schritt, ähnlich einem Reißverschlussverfahren, einzuführen. So führte die Reaktion eines N-terminalen Fragments Boc-Arg(Z_2)-Cys-Thr(Bn)-Cys-Thr(Bn)-Thr(Bn)-OMe mit MoO_2 zu zwei Thiazolinen, wobei jedoch vielfach Eliminierungen der Benzylschutzgruppen auftraten, die zu Dehydroalanin-Nebenprodukten führten.^[31] Ähnlich dazu lieferte der Einsatz von $\text{Tf}_2\text{O}/\text{OPPh}_3$ ein unbrauchbares Produktgemisch.^[32] Gleichermassen ergab die Reaktion des C-terminalen Fragments Boc-Ile-Ile-Ser-Ser-Ser-Thr(*t*Bu)-Phe-OMe mit DAST zwar vier Cyclodehydratisierungen, allerdings führten die Oxidation mit $\text{CBrCl}_3/\text{DBU}$, MnO_2 sowie andere Oxidationsmethoden aus der Synthese von **16** zu untrennbaren Produktgemischen. Bei der schrittweisen Synthese des konjugierten Tetraoxazolsystems Boc-Ile-Ile-Oxz⁹-Oxz¹⁰-Oxz¹¹-Oxz¹²-OMe aus Boc-Ile-Ile-Oxz⁹-Oxz¹⁰-Ser¹¹-Oxz¹²-OMe mit DAST und $\text{CBrCl}_3/\text{DBU}$ entstand zwar das gewünschte Produkt, jedoch war die Löslichkeit in einer Vielzahl von organischen Lösungsmitteln zu gering, um diese Route weiter zu verfolgen. Generell führte das Löslichkeitsverhalten der Azole zu einigen Problemen, insbesondere bei der chromatographischen Aufreinigung.



Schema 3. Synthese des C-terminalen Fragments **3**: Reagentien und Bedingungen: a) HATU, DIPEA, DMF, -30°C bis 25°C , 20 h, 64 %. b) DAST, DCM, -78°C bis -20°C , 4 h. c) MnO_2 , Toluol, 70°C , 3 d, 26 %. d) LiOH, THF, H_2O , 25°C , 2 h. e) DBU, CBrCl_3 , DCM, -20°C bis 25°C , 3 d, 75 %. f) 4 M HCl, Dioxan, 25°C , 5 h.



Schema 4. Die finalen Stufen der Totalsynthese von Plantazolicin A (**1a**): Kupplung des N-terminalen und C-terminalen Fragments, Oxazolinbildung und Entschützung. Reagentien und Bedingungen: a) HATU, DIPEA, DMF, 25 °C, 14 h, 30%. b) DAST, DCM, -78 °C, 12–16 h, 81%. c) TBAF, DMF, 25 °C, 1.5 h. d) $(CF_3)_2CHOH$, 25 °C, 48 h, 91% (2 Stufen).

Nachdem es uns gelang, die heterocyclischen Fragmente **2** und **3** herzustellen, lieferte deren Kupplung mit HATU/DIPEA das 14-mere Peptid **34** in 30 % Ausbeute (Schema 4). Wie geplant gelang die DAST-vermittelte Cyclodehydratisierung zu 5-Methyloxazolin **35** in einer guten Ausbeute von 81 %. Leider führte die Reaktion mit TBAF-Trihydrat in DMF nur zur Abspaltung des TMSE-Esters sowie einer der Guanidin-Teoc-Gruppen, während sich die zweite Teoc-Gruppe unter verschiedenen Abspaltbedingungen als außerordentlich stabil erwies. Selbst ein Überschuss an Reagens und lange Reaktionszeiten lieferten nicht das gewünschte Produkt. Der Einsatz von TFA, TFA/NET₃ und NET₃·3HF entfernte zwar alle Schutzgruppen, führte aber auch zur Öffnung des säurelabilen 5-MeOxH¹³. Schließlich war das milde Reagens Hexafluoroisopropylalkohol (HFIP) dazu in der Lage, die verbliebene Teoc-Gruppe abzuspalten, was die Titelverbindung Plantazolicin **1a** in 91 % Ausbeute lieferte.

Zusammenfassend gelang uns die erste Totalsynthese von Plantazolicin A (**1a**). Unsere Synthesestrategie, die auf iterativen Kupplungen von Dipeptidbausteinen aufbaut, lässt sich auch hervorragend für die Synthese von Derivaten verwenden. Ein besonderes Merkmal unserer Syntheseroute ist die breite Verwendungsmöglichkeit von DAST in Cyclodehydratisierungsreaktionen, die selbst bei verhältnismäßig großen Molekülen wie dem 14-meren Peptid sehr gute Ausbeuten erreicht. Weitere Studien bezüglich der Biosynthese und des Targets von Plantazolicin werden momentan durchgeführt und werden in Kürze veröffentlicht.

Eingegangen am 17. März 2013
Online veröffentlicht am 11. Juni 2013

Stichwörter: Antibiotika · *Bacillus anthracis* · Cyclodehydratisierung · Lineare Azol-haltige Peptide (LAPs) · Thiazole

- [1] P. G. Arnison, M. J. Bibb, G. Bierbaum, A. A. Bowers, T. S. Bugni, G. Bulaj, J. A. Camarero, D. J. Campopiano, G. L. Challis, J. Clardy, P. D. Cotter, D. J. Craik, M. Dawson, E. Dittmann, S. Donadio, P. C. Dorrestein, K.-D. Entian, M. A. Fischbach, J. S. Garavelli, U. Goransson, C. W. Gruber, D. H. Haft, T. K. Hemscheidt, C. Hertweck, C. Hill, A. R. Horswill, M. Jaspars, W. L. Kelly, J. P. Klinman, O. P. Kuipers, A. J. Link, W. Liu, M. A. Marahiel, D. A. Mitchell, G. N. Moll, B. S. Moore, R. Muller, S. K. Nair, I. F. Nes, G. E. Norris, B. M. Olivera, H. Onaka, M. L. Patchett, J. Piel, M. J. T. Reaney, S. Rebuffat, R. P. Ross, H.-G. Sahl, E. W. Schmidt, M. E. Selsted, K. Severinov, B. Shen, K. Sivonen, L. Smith, T. Stein, R. D. Süssmuth, J. R. Tagg, G.-L. Tang, A. W. Truman, J. C. Vedera, C. T. Walsh, J. D. Walton, S. C. Wenzel, J. M. Willey, W. A. van der Donk, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 108–160.
- [2] C. M. Ireland, A. R. Durso, R. A. Newman, M. P. Hacker, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1807–1811.
- [3] C. Ireland, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5688–5691.
- [4] X. Fu, T. Do, F. J. Schmitz, V. Andrusevich, M. H. Engel, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1547–1551.
- [5] F. Benazet, M. Cartier, J. Florent, C. Godard, G. Jung, J. Lunel, D. Mancy, C. Pascal, J. Renaut, P. Tarridec, J. Theilleux, R. Tissier, M. Dubost, L. Ninet, *Experientia* **1980**, *36*, 414–416.
- [6] J. D. Dutcher, J. Vandeputte, *Antibiot. Annu.* **1955**, *3*, 560–561.
- [7] M. C. Bagley, J. W. Dale, E. A. Merritt, X. Xiong, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 685–714.
- [8] R. A. Hughes, C. J. Moody, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8076–8101; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7930–7954.
- [9] A. Bayer, S. Freund, G. Nicholson, G. Jung, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1410–1413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1336–1339.

- [10] Y. Igarashi, Y. Kan, K. Fujii, T. Fujita, K.-I. Harada, H. Naoki, H. Tabata, H. Onaka, T. Furumai, *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 1045–1053.
- [11] C. T. Walsh, M. G. Acker, A. A. Bowers, *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 27525–27531.
- [12] K. L. Dunbar, J. O. Melby, D. A. Mitchell, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 569–575.
- [13] R. Scholz, K. J. Molohon, J. Nachtigall, J. Vater, A. L. Markley, R. D. Süssmuth, D. A. Mitchell, R. Borri, *J. Bacteriol.* **2011**, *193*, 215–224.
- [14] B. Kalyon, S. E. Helaly, R. Scholz, J. Nachtigall, J. Vater, R. Borri, R. D. Süssmuth, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2996–2999.
- [15] M. Schallmey, A. Singh, O. P. Ward, *Can. J. Microbiol.* **2004**, *50*, 1–17.
- [16] K. J. Molohon, J. O. Melby, J. Lee, B. S. Evans, K. L. Dunbar, S. B. Bumpus, N. L. Kelleher, D. A. Mitchell, *ACS Chem. Biol.* **2011**, *6*, 1307–1313.
- [17] A. J. Phillips, Y. Uto, P. Wipf, M. J. Reno, D. R. Williams, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165–1168.
- [18] A. Sakakura, R. Kondo, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1971–1974.
- [19] H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 3039–3044.
- [20] L. A. Carpino, J. H. Tsao, H. Ringsdorf, E. Fell, G. Hettrich, *Chem. Commun.* **1978**, 358–359.
- [21] K. Borsuk, F. L. van Delft, I. F. Eggen, P. B. W. ten Kortenaar, A. Petersen, F. P. J. T. Rutjes, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3585–3588.
- [22] A. El-Faham, F. Albericio, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557–6602.
- [23] D. R. Williams, P. D. Lowder, Y.-G. Gu, D. A. Brooks, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 331–334.
- [24] J. C. Muir, G. Pattenden, R. M. Thomas, *Synthesis* **1998**, 613–618.
- [25] E. Aguilar, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2477–2480.
- [26] A. I. Meyers, F. X. Tavares, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8207–8215.
- [27] P. Wipf, C. P. Miller, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3604–3606.
- [28] M. W. Bredenkamp, C. W. Holzapfel, W. J. van Zyl, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2235–2249.
- [29] R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, C. J. Moody, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15644–15651.
- [30] K. Guo, C. Ji, L. Li, *Anal. Chem.* **2007**, *79*, 8631–8638.
- [31] A. Sakakura, R. Kondo, S. Umemura, K. Ishihara, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1641–1646.
- [32] S.-L. You, H. Razavi, J. W. Kelly, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 87–89; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 83–85.