

Totalsynthese von Albicidin – eine Leitstruktur aus *Xanthomonas albilineans* für potente antibakterielle Gyrase-Inhibitoren **

Julian Kretz, Dennis Kerwat, Vivien Schubert, Stefan Grätz, Alexander Pesic, Siamak Semsary, Stéphane Cociancich, Monique Royer und Roderich D. Süssmuth*

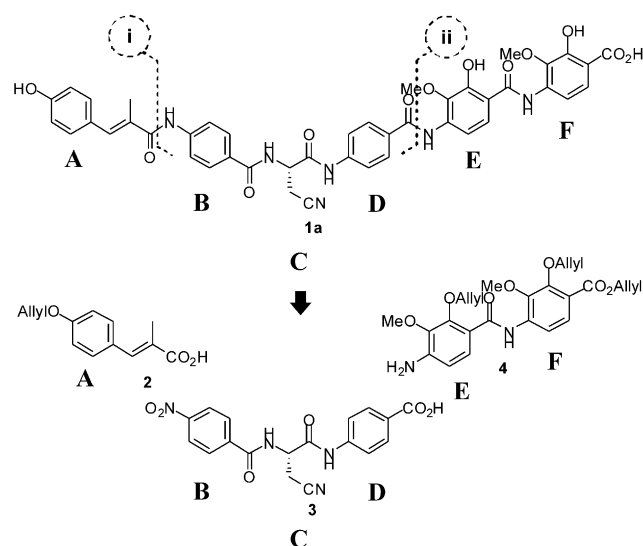
Professor Klaus Grohe gewidmet

Abstract: Das Antibiotikum Albicidin wird von dem pflanzenpathogenen Bakterium *Xanthomonas albilineans* synthetisiert. Es zeigt eine bemerkenswerte Aktivität gegen Gram-positive und Gram-negative Mikroorganismen. Der Wildtypstamm wie auch der heterologe Expressionsstamm produziert Albicidin bislang in äußerst geringen Mengen, was die Untersuchung des biologischen Profils und die Ausarbeitung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen erschwert. Aus diesem Grund entwickelten wir eine konvergente Syntheseroute für Albicidin. Die unerwartet schwierige Knüpfung der Peptidbindungen zwischen aromatischen Aminosäuren konnte durch die Verwendung von Triphosgen als Kupplungsreagens ermöglicht werden. Die vorhergehende Strukturaufklärung und die außergewöhnliche antibakterielle Aktivität von Albicidin werden zudem durch die Totalsynthese bestätigt. Zudem ist es erstmals möglich, Albicidin im Multigramm-Maßstab herzustellen, um das Potential einer kommerziellen Wirkstoffentwicklung eingehender zu untersuchen.

Die zunehmende Bedrohung durch die Resistenzentwicklung pathogener Bakterien erfordert dringend das Auffinden neuer Leitstrukturen. Besondere Aufmerksamkeit erfordern Gram-negative Bakterien, die zusätzlich durch eine äußere Membran geschützt sind,^[1] welche eine Behandlung von Infektionen zunehmend erschwert.^[2] Bekannte Vertreter von Gram-negativen Pathogenen sind *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter* (ESKAPE-Gruppe der Bakterien),^[3–5] welche multi- oder panresistente Stämme hervorgebracht haben.^[6,7] Ebenso bedeutend sind Gram-positive Vertreter, beispielsweise *Clo-*

stridium difficile, denen besonders in Krankenhäusern die Verursachung von ernstzunehmenden Infektionen zuzuschreiben sind.^[8] In der Vergangenheit identifizierten wir bereits neuartige Antibiotika aus pathogenen Bakterien.^[9] Hierzu zählt auch das pflanzenpathogene Bakterium *Xanthomonas albilineans*, das die sogenannte Blattstreifigkeit der Zuckerrohrpflanze auslöst^[10,11] und dadurch hohen wirtschaftlichen Schaden durch Ernteausfälle verursacht.^[12] Albicidin wird von *X. albilineans* produziert und wurde erstmals in den frühen 80er Jahren beschrieben.^[13,14] Es zeigt bereits bei Konzentrationen im nanomolaren Bereich antibakterielle Aktivität gegenüber Gram-positiven und -negativen Bakterien und wirkt als Inhibitor der DNA-Gyrase.^[15] Die Strukturaufklärung von Albicidin (**1a**) beanspruchte mehr als 30 Jahre.^[16] Grund hierfür war die extrem geringe Produktion des Wildtypstamms *X. albilineans*, aber auch der oligoaromatische Charakter erschwerte die Strukturaufklärung erheblich (Schema 1).

Ein heterologes Expressionssystem für Albicidin in *X. axonopodis* pv. *vesicatoria* ermöglichte im Vergleich zum Wildtyp-Produzenten die Isolierung des Naturstoffs in etwas größeren Mengen^[17] sowie die ¹⁵N- und ¹³C-Markierung des



Schema 1. Retrosyntheseschema von Albicidin (**1a**) mit den strategisch gesetzten Schnittstellen (i) und (ii), die eine konvergente Totalsynthese aus den drei Fragmenten **2**, **3** und **4**, bestehend aus den einzelnen Bausteinen **A–F**, ermöglichen.

[*] J. Kretz, D. Kerwat, V. Schubert, S. Grätz, A. Pesic, S. Semsary, Prof. Dr. R. D. Süssmuth
Institut für Organische Chemie, Technische Universität Berlin
Straße des 17. Juni 124, 10623 Berlin (Deutschland)
E-Mail: suessmuth@chem.tu-berlin.de
Homepage: <http://www.biochemie.tu-berlin.de>
S. Cociancich, M. Royer
CIRAD, UMR BGPI
34398 Montpellier Cedex5 (Frankreich)

[**] Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG; SU239/11-1 und SU239/18-1, Exzellenzcluster UniCat), den Fonds der Chemischen Industrie (J.K.) und die Stadt Berlin (Elsa-Neumann-Stipendium an D.K.) unterstützt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201409584> zu finden.

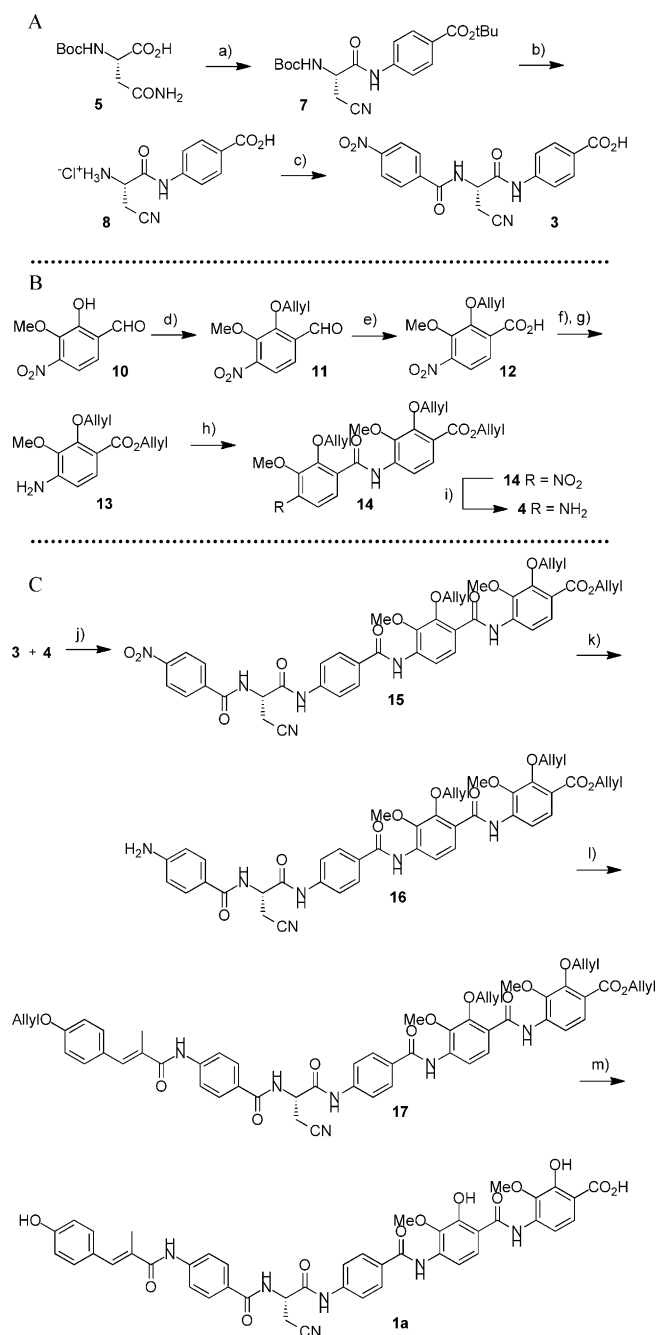
Naturstoffs. Nach eingehenden Studien mittels Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie (ESI-MS) und NMR-Spektroskopie konnte die Struktur von Albicidin aufgeklärt werden.^[16] Wie in Schema 1 dargestellt, handelt es sich bei Albicidin um ein Acylpentapeptid, das sich aus sechs Bausteinen zusammensetzt. Am N-Terminus des Pentapeptids befindet sich eine *para*-Hydroxycumarinsäure, die zusätzlich in 3-Position des Michael-Akzeptorsystems eine Methylgruppe trägt (MCA, **A**). Der Hauptteil des Peptids besteht aus aromatischen δ -Aminosäuren: zwei *para*-Aminobenzoensäuren (*p*ABA^{2/4}, **B** und **D**), welche über die ungewöhnliche Aminosäure β -L-Cyanoalanin (L-Cy³, **C**) miteinander verknüpft sind, und ein C-terminales Dipeptid, bestehend aus zwei 4-Amino-2-hydroxy-3-methoxybenzoensäuren (*p*MBA^{5/6}, **E** und **F**).

Hier präsentieren wir die erste Totalsynthese von Albicidin, in der Triphosgen (BTC) als Kupplungsreagens für die vergleichsweise inerten *p*-Aminobenzoensäuren zum Einsatz kommt. Unsere Arbeiten bestätigen die Strukturaufklärung^[16] und ebnen den Weg für die Ausarbeitung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SARs).

Wir strebten eine konvergente Synthese an (Schema 1), weshalb Albicidin formal in drei Fragmente zerlegt wurde: die N-terminale Cumarinsäure **A**, ein zentrales Tripeptid **B-C-D** und ein C-terminales Dipeptid **E-F**. Zu Beginn unserer Studien stellten wir fest, dass die Einführung von Baustein **A** die Löslichkeit der Intermediate drastisch reduzierte, weshalb die Synthese von Albicidin mit dem C-terminalen Dipeptid **E-F** beginnt.

Bezüglich der Schutzgruppen von Carbonsäure- und Alkoholfunktionalitäten erarbeiteten wir eine Strategie, die eine globale Abspaltung in einem Schritt ermöglicht. Reduktive Bedingungen, wie H₂/Pd-vermittelte Hydrogenolyse, waren aufgrund der zu erwartenden Reaktivität der Doppelbindung der N-terminalen Cumarinsäure nicht möglich. Weiterhin stellten wir fest, dass die Nitrilfunktion des β -Cyanoalanins unter basischen Bedingungen, wie z. B. LiOH, hydrolysiert. Die Einführung von bekannten säurelabilen Schutzgruppen, wie *tert*-Butylether bzw. -ester, war kaum oder nicht möglich. Grund hierfür war vermutlich der sterische Anspruch der vierfach substituierten *p*MBA. Letztendlich entschieden wir uns für Allylschutzgruppen. Es stellte sich heraus, dass diese leicht und in hohen Ausbeuten einzuführen und abzuspalten sind (Schema 2). Während Fmoc- oder Boc-Schutzgruppen für Amine in der klassischen Peptidchemie außerordentlich nützlich sind, entschieden wir uns dafür, die aromatischen Amine als Nitrofunktion zu maskieren. Diese Funktionalitäten lassen sich unter äußerst milden Bedingungen mit SnCl₂·2H₂O reduzieren, was der ausgearbeiteten Schutzgruppenstrategie zugutekommt.^[18]

Die Albicidinstruktur erinnert in ihren Grundzügen an oligoaromatische Foldamere,^[19] bei denen gewöhnlich starke Kupplungsreagentien, wie Hydroxybenzotriazol (HOBt), *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), *N,N,N',N'*-Tetramethylfluorformamidiniumhexafluorophosphat (TFFH) oder Säurechloride eingesetzt werden, um die Peptidbindung zwischen Carbonsäuren und den schwach nukleophilen aromatischen Aminen zu knüpfen.^[20–24] In einer systematischen Studie untersuchten wir verschiedene Kupplungsbedingun-



Schema 2. Reaktionsbedingungen: A) a) H-*p*ABA-O^tBu (**6**), DCC, DMF, RT, 64%, *ee* 96% b) HCl/Dioxan (4 M), RT, quant.; c) O₂N-*p*ABA-OSu (**9**), NEt₃, DMF, RT, 89%; B) d) Allylbromid, K₂CO₃, DMF, RT, 88%; e) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, *t*BuOH, H₂O, RT, 92%; f) Allylbromid, K₂CO₃, DMF, RT, 93%; g) SnCl₂·2H₂O, EtOH, 60°C, 1 h, 86%; h) **12**, BTC, 2,4,6-Collidin, DIPEA, THF, RT, 19 h, 91%; C) i) **14**, SnCl₂·2H₂O, EtOH, 60°C, 79%; j) BTC, 2,4,6-Collidin, DIPEA, THF, RT, 91%; k) SnCl₂·2H₂O, EtOH, 60°C, 73%; l) **2**, BTC, 2,4,6-Collidin, DIPEA, THF, RT, quant.; m) [Pd(PPh₃)₄], Phenylsilan, THF, 26%.

gen für *para*-Cumarinsäure und *p*ABA und stellten fest, dass mit Ausnahme von Säurechloriden eine Vielzahl an Standardkupplungsreagentien (HATU, Cl-HOBt/EDAC, DCC/4-DMAP) in Kombination mit verschiedenen Lösungsmitteln (DMF, NMP, THF, DMF) zu keiner oder nur wenig Produktbildung führten (HPLC-MS-Kontrolle).

Unter den Kupplungsreagentien, die eine Carbonsäure in das zugehörige Säurechlorid überführen, identifizierten wir Triphosgen (BTC), welches von Jung et al.^[25,26] etabliert wurde. BTC war vor allem hinsichtlich der Reaktionszeit anderen Methoden wie der Verwendung von Thionylchlorid oder Cyanurchlorid (> 7 Tage) überlegen.

Unter Berücksichtigung der obigen Überlegungen starteten wir die Synthese von Albicidin: Die Cumarinsäure **A** (**2**) wurde in zwei Synthesestufen in Anlehnung an die Literatur^[27] in 89 % Ausbeute synthetisiert. Um das zentrale Tripeptid **3** (Schema 2A) herzustellen, musste vorerst das Dipeptid Boc- β -Cya-*p*ABA-*Or*Bu (**7**) synthetisiert werden. In ersten Versuchen wurde die Aminosäure Boc- β -Cyanoalanin hergestellt und mit *H-p*ABA-*Or*Bu verknüpft. Hierzu waren zwei Synthesestufen nötig,^[28] und das Dipeptid **7** konnte nur in moderaten Ausbeuten isoliert werden. Eine Verkürzung der Synthese gelang unter Ausnutzung einer bekannten Nebenreaktion aus der Peptidchemie: die Nitrilbildung der Aminosäure Asparagin, wenn diese ohne Schutzgruppe in der Seitenkette für die Peptidbindungsknüpfung eingesetzt wird.^[29] Bei dieser Reaktion bilden sich cyclische Intermediate, die racemisierungsempfindlich sind,^[30,31] weshalb wir unser Augenmerk verstärkt darauf lenkten. Die Untersuchung von verschiedenen Kupplungsreagentien ergab, dass HATU/DIPEA zu einer starken Racemisierung führte. Im Gegensatz dazu wurde bei Verwendung von Carbodiimiden (EDC, DIC und DCC) ohne Einsatz einer Base^[32] kaum Racemisierung (*ee* = 96 %) beobachtet, jedoch konnten nur geringe Ausbeuten (13 %) erzielt werden. Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde die Ausbeute schließlich auf 64 % gesteigert. Die Racemisierung in dieser Eintopfreaktion ist nahezu vernachlässigbar (< 4 %). Nachdem das Dipeptid **7** auf einfachem Wege zugänglich war, wurden die säurelabilen Schutzgruppen unter Verwendung von HCl/Dioxan (4M) in quantitativen Ausbeuten entfernt. Wichtig ist hierbei, dass diese Bedingungen die Hydrolyse der Nitrilfunktionalität des β -Cyanoalanins verhindern.^[29] Anschließend wurde das Dipeptid **8** in das zentrale Tripeptid **3** überführt, indem der aktivierte Succinimidester von 4-Nitrobenzoesäure mit **8** zur Reaktion gebracht wurde. Hierbei wurden Ausbeuten von 89 % erzielt.^[33]

Die Syntheseroute für das C-terminale Fragment **E-F** (**4**) ist in Schema 2B dargestellt. Das essentielle Edukt **10** ist aus *ortho*-Vanillin zugänglich.^[34,35] Um die Bausteine **12** und **13** zu synthetisieren, wurde zuerst eine Allylschutzgruppe in 88 % Ausbeute unter Verwendung von K₂CO₃/Allylbromid eingeführt. Das daraus resultierende Produkt **11** wurde an der Aldehydfunktion zur Carbonsäure **12** oxidiert. Hierbei wurden sehr milde Bedingungen gewählt, um Nebenreaktionen der oxidationsempfindlichen Doppelbindung der Allylschutzgruppe zu vermeiden. Verbindung **12** wurde in einer Ausbeute von 92 % nach Kristallisation in reiner Form erhalten. Der C-Terminus von Verbindung **12** wurde mit einem Allylester geschützt und die Nitrofunktion mit SnCl₂·2H₂O (EtOH/60 °C, 86 %) reduziert.^[18] Das resultierende Amin **13** wurde mit der Carbonsäure **12** unter Einsatz von BTC zum letzten Fragment **E-F** (**4**) für die Totalsynthese von Albicidin gekuppelt. Wie oben bereits erwähnt führten gewöhnlich verwendete Kupplungsreagentien, wie z. B. auch T3P, nicht

zum Erfolg oder ergaben unzureichende Ausbeuten. Grund hierfür könnte der sterische Anspruch der eingesetzten aromatischen Aminosäuren sein. Die Methode nach Jung et al.^[25,26] ergab zufriedenstellende bis exzellente Ausbeuten und es resultierten häufig geringere Reaktionszeiten. Das Dipeptid **14** wurde in einer Ausbeute von 91 % (BTC, 2,4,6-Collidin, DIPEA, THF) hergestellt. Nach Reduktion der Nitrofunktion mit SnCl₂·2H₂O erhielten wir das letzte Fragment **4** für die Totalsynthese von Albicidin in einer Ausbeute von 79 %.

Schließlich konnte das vollgeschützte Albicidin durch die Verknüpfung der drei Fragmente (**2**, **3** und **4**) hergestellt werden. Bei der Peptidbindungsknüpfung zwischen dem zentralen Tripeptid **3** und dem C-terminalen Dipeptid **4** konnten durch die Verwendung von BTC Ausbeuten von 91 % erzielt werden (Schema 2C).^[25] Das resultierende Pentapeptid **15** wurde an der Nitrofunktion reduziert, um das Amin **16** zu erhalten. Dieses wurde mit dem Cumarinsäurederivat **2** unter Einsatz von BTC in quantitativen Ausbeuten zum vollgeschützten Albicidin **17** umgesetzt. Die globale Entfernung der Allylschutzgruppen von Verbindung **17** gelang mit [Pd(PPh₃)₄] und Phenylsilan als Scavenger. Albicidin konnte schließlich nach präparativer HPLC in reiner Form isoliert werden. Der Vergleich der analytischen Daten von Syntheseprodukt mit dem Naturstoff ergab eine exzellente Übereinstimmung, was die Strukturaufklärung zweifelsfrei bestätigte (siehe Hintergrundinformationen).^[16]

Da Albicidin nur ein Stereozentrum (L-Cya) aufweist, wollten wir den Einfluss der Stereokonfiguration auf die antibakterielle Aktivität untersuchen und synthetisierten *enantio*-Albicidin **1b**. Das Zirkulardichroismus(CD)-Spektrum des Naturstoffs zeigte hierbei den gleichen Cotton-Effekt wie (*S*)-konfiguriertes Albicidin (siehe Hintergrundinformationen).^[36,37] Demgegenüber weist *enantio*-Albicidin wie erwartet einen nahezu exakt gespiegelten Kurvenverlauf auf.

Anschließend untersuchten wir die Aktivität hinsichtlich der Inhibierung des Zielmoleküls, der DNA-Gyrase aus *E. coli*, mit beiden Enantiomeren des Albicidins. Die Gyrase ist auch das Zielmolekül einer Vielzahl von Chinolonantibiotika, wie z. B. Ciprofloxacin,^[38] welches noch immer als Goldstandard hinsichtlich der Gyraseinhibierung angesehen wird.^[39] Es wurde ein zuvor entwickeltes Experiment durchgeführt, woraus die mittlere inhibitorische Konzentration (IC₅₀)^[15,40] bestimmt und mit den Literaturwerten verglichen werden kann. Wie in Abbildung 1A dargestellt, kann der IC₅₀-Wert des synthetischen Albicidins zu ca. 40 nM bestimmt werden, was exzellent mit dem Literaturwert des Naturstoffs übereinstimmt.^[15] Interessanterweise wurde der IC₅₀-Wert von *enantio*-Albicidin ebenfalls mit ca. 40 nM bestimmt (Abbildung 1B). Zum Vergleich wurde zusätzlich der IC₅₀-Wert von Ciprofloxacin (ca. 200 nM) (siehe Hintergrundinformationen) bestimmt, was das Wirkpotential von Albicidin vor Augen führt.

Zuletzt wurde die antibakterielle Aktivität von Albicidin als auch von *enantio*-Albicidin gegenüber einer Auswahl an überwiegend Gram-negativen Bakterien untersucht (Tabelle 1). Albicidin weist in den meisten Fällen eine außerordentlich geringe minimale Hemmkonzentration (MIC) auf, die zwischen 1 und 0.031 $\mu\text{g mL}^{-1}$ liegt und mit Ciprofloxacin

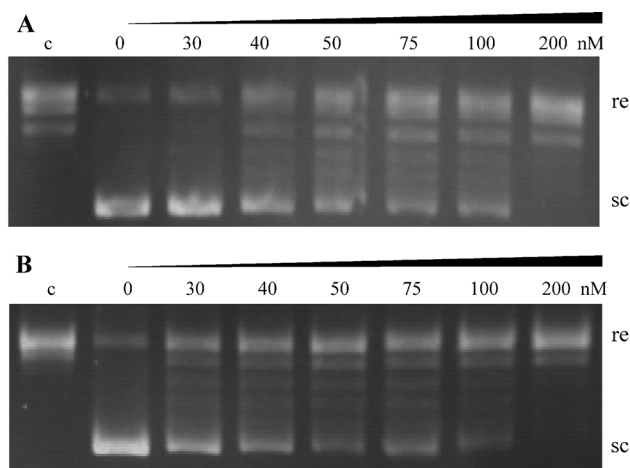


Abbildung 1. Inhibierung der DNA-Gyraseaktivität (*E. coli*), um die mittlere inhibitorische Konzentration (IC_{50}) von Albicidin (A) und *enantio*-Albicidin (B) zu bestimmen. Das Kontrollexperiment ohne Enzym und Wirkstoff (Spur c) zeigt relaxierte DNA (re) und die Zugabe von Enzym (Spur 0) resultiert in superspiralierter DNA (sc). Die anderen Spuren zeigen die Reaktion mit Enzym und steigender Wirkstoffkonzentration (30–200 nM).

Tabelle 1: Antibakterielle Aktivität von Albicidin (1a), *enantio*-Albicidin (1b) und Ciprofloxacin gegen verschiedene Bakterienstämme.

Stamm ^[a]	Albicidin	MIC-Wert [$\mu\text{g mL}^{-1}$] ^[b] <i>enantio</i> -Albicidin	Ciprofloxacin
<i>E. coli</i> ^[c]	0.031	0.063	0.015
<i>E. coli</i> ^[d]	0.063	0.5	32
<i>E. coli</i> ^[e]	0.5	> 64	> 64
<i>S. enteritidis</i> ^[c]	0.5	> 64	0.031
<i>P. aeruginosa</i> ^[c]	1	> 64	0.5
<i>S. aureus</i> ^[c]	16	> 64	0.5
<i>M. luteus</i> ^[c]	1	8	n.b. ^[f]

[a] Stammnummer siehe Hintergrundinformationen. [b] MIC = minimale inhibitorische Konzentration. [c] Fluorchinolone-sensitiv. [d] Fluorchinolone-resistent (*qnrA1*).^[41] [e] Fluorchinolone-resistent (*gyrA*-Mutation). [f] n.b. = nicht bestimmt.

vergleichbar ist. Interessanterweise ist Albicidin auch bei Ciprofloxacin-resistenten Stämmen aktiv, beispielsweise *E. coli qnrA1* mit einer Mutation in *qnrA1*, einem Mitglied der Pentapeptid-Repeat-Protein (PRP)-Familie,^[41] oder *E. coli gyrA* mit einer Mutation in der GyrA-Untereinheit. *enantio*-Albicidin zeigt gegenüber einigen Stämmen eine vergleichbare Aktivität. Dies weist darauf hin, dass die Stereochemie von Albicidin einen weniger prägnanten, jedoch detektierbaren Einfluss auf die antibakterielle Aktivität hat, was in Zukunft von uns im Detail untersucht werden wird.

Zusammenfassend gelang uns die erste Totalsynthese des neuartigen Antibiotikums Albicidin. Das Kupplungsreagens BTC erwies sich gegenüber den üblicherweise verwendeten, aber auch gegenüber spezielleren starken Kupplungsreagentien als deutlich überlegen. Die Syntheseroute basiert auf einem konvergenten Ansatz und gelingt racemisierungsfrei. Zudem ermöglicht das Syntheseprotokoll erstmals die Herstellung von Albicidin in einem größeren Maßstab. Die Totalsynthese ermöglicht es somit, weitere pharmakologische

Untersuchungen von Albicidin vorzunehmen und ebnet den Weg, detaillierte Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SARs) dieses potentiellen Wirkstoffs auszuarbeiten. Die mikrobiologischen Daten bestätigen die außerordentlich starke antibakterielle Aktivität von Albicidin. Besonders hervorzuheben ist die Aktivität gegenüber Chinolon-resistenten Bakterienstämmen. Diese vielversprechenden Ergebnisse könnten die Grundlage für eine neue Klasse an antibakteriellen Wirkstoffen bilden, in der Albicidin die Rolle einer neuen Leitstruktur einnimmt.

Eingegangen am 29. September 2014

Online veröffentlicht am 12. Dezember 2014

Stichwörter: Albicidin · Gyrase · *para*-Aminobenzoesäure · Peptide · Totalsynthese

- [1] T. J. Beveridge, *J. Bacteriol.* **1999**, *181*, 4725–4733.
- [2] P. D. Tamma, S. E. Cosgrove, L. L. Maragakis, *Clin. Microbiol. Rev.* **2012**, *25*, 450–470.
- [3] H. W. Boucher, G. H. Talbot, D. K. Benjamin, J. Bradley, R. J. Guidos, R. N. Jones, B. E. Murray, R. A. Bonomo, D. Gilbert, *Clin. Infect. Dis.* **2013**, *56*, 1685–1694.
- [4] L. B. Rice, *J. Infect. Dis.* **2008**, *197*, 1079–1081.
- [5] H. W. Boucher, G. H. Talbot, J. S. Bradley, J. E. Edwards, D. Gilbert, L. B. Rice, M. Scheld, B. Spellberg, J. Bartlett, *Clin. Infect. Dis.* **2009**, *48*, 1–12.
- [6] M. E. Falagas, P. K. Koletsis, I. A. Bliziotis, *J. Med. Microbiol.* **2006**, *55*, 1619–1629.
- [7] M. E. Falagas, I. A. Bliziotis, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2007**, *29*, 630–636.
- [8] L. R. Peterson, *Clin. Infect. Dis.* **2009**, *49*, 992–993.
- [9] S. Müller, E. Garcia-Gonzalez, A. Mainz, G. Hertlein, N. C. Heid, E. Mösker, H. van den Elst, H. S. Overkleeft, E. Genersch, R. D. Süssmuth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10821–10825; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10998–11002.
- [10] R. G. Birch, S. S. Patil, *Physiol. Mol. Plant Pathol.* **1987**, *30*, 199–206.
- [11] R. G. Birch, S. S. Patil, *Physiol. Mol. Plant Pathol.* **1987**, *30*, 207–214.
- [12] P. Rott, D. Soupa, Y. Brunet, P. Feldmann, P. Letourmy, *Plant Pathol.* **1995**, *44*, 1075–1084.
- [13] R. G. Birch, S. S. Patil, *J. Gen. Microbiol.* **1985**, *131*, 1069–1075.
- [14] „Antibiotic and Process for the Production Thereof“: R. G. Birch, S. S. Patil, US4525354 (A), **1985**.
- [15] S. M. Hashimi, M. K. Wall, A. B. Smith, A. Maxwell, R. G. Birch, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 181–187.
- [16] S. Cociancich, A. Pesic, D. Petras, S. Uhlmann, J. Kretz, V. Schubert, L. Vieweg, S. Duplan, M. Marguerettaz, J. Noëll, I. Pieretti, M. Hügelland, S. Kemper, A. Mainz, P. Rott, M. Royer, R. D. Süssmuth, *Nat. Chem. Biol.*, DOI: 10.1038/nchembio.1734, im Druck.
- [17] E. Vivien, D. Pitorre, S. Cociancich, I. Pieretti, D. W. Gabriel, P. C. Rott, M. Royer, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 1549–1552.
- [18] F. D. Bellamy, K. Ou, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 839–842.
- [19] I. Huc, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 17–29.
- [20] D.-W. Zhang, X. Zhao, J.-L. Hou, Z.-T. Li, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5271–5316.
- [21] B. Gong, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4336–4342.
- [22] J. Zhu, R. D. Parra, H. Zeng, E. Skrzypczak-Jankun, X. C. Zeng, B. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4219–4220.

- [23] J. T. Ernst, J. Becerril, H. S. Park, H. Yin, A. D. Hamilton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 535–539; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 553–557.
- [24] Y. Hamuro, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7529–7541.
- [25] B. Thern, J. Rudolph, G. Jung, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5013–5016.
- [26] B. Thern, J. Rudolph, G. Jung, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2307–2309; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2401–2403.
- [27] A. Yamamoto, K. Nakamura, K. Furukawa, Y. Konishi, T. Ogino, K. Higashiura, H. Yago, K. Okamoto, M. Otsuka, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 47–52.
- [28] D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, R. T. Beresis, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4721–4736.
- [29] S. Mojsos, A. R. Mitchell, R. B. Merrifield, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 555–560.
- [30] R. Paul, A. S. Kende, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4162–4166.
- [31] J. L. Radkiewicz, H. Zipse, S. Clarke, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9148–9155.
- [32] A. Dutt Konar, *J. Mol. Struct.* **2013**, *1036*, 350–360.
- [33] M. Adamczyk, J. R. Fino, *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28*, 470–474.
- [34] S. Kato, T. Morie, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1171–1178.
- [35] M. S. Tichenor, D. B. Kastrinsky, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8396–8398.
- [36] N. S. Simmons, C. Cohen, A. G. Szent-Gyorgyi, D. B. Wetlaufer, E. R. Blout, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4766–4769.
- [37] J. A. Schellman, P. Oriel, *J. Chem. Phys.* **1962**, *37*, 2114–2124.
- [38] A. Mustaev, M. Malik, X. Zhao, N. Kurepina, G. Luan, L. M. Oppergard, H. Hiasa, K. R. Marks, R. J. Kerns, J. M. Berger, et al., *J. Biol. Chem.* **2014**, *289*, 12300–12312.
- [39] C. C. Sanders, *Rev. Infect. Dis.* **1988**, *10*, 516–527.
- [40] R. H. Flatman, A. J. Howells, L. Heide, H.-P. Fiedler, A. Maxwell, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 1093–1100.
- [41] P. Nordmann, L. Poirer, *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *56*, 463–469.