

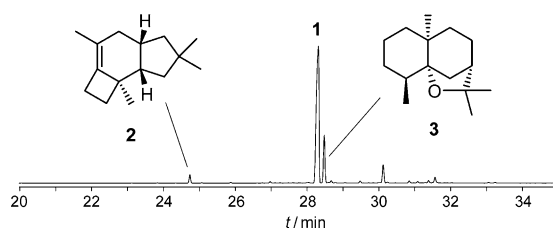
# Strukturrevision und Aufklärung der Biosynthese von Hypodoratoxid durch ein $^{13}\text{C}$ , $^{13}\text{C}$ -COSY-NMR-Experiment

Lena Barra, Kerstin Ibrom und Jeroen S. Dickschat\*

**Abstract:** Die Fütterung von (2,3,4,5,6- $^{13}\text{C}_5$ )Mevalonolacton an den Pilz *Hypomyces odoratus* lieferte einen komplett markierten Sesquiterpenether. Die Konnektivität der Kohlenstoffatome wurde aus einem  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ -COSY-Spektrum erschlossen und ergab eine Struktur, die sich von der für Hypodoratoxid zuvor berichteten unterschied, obwohl die  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopischen Daten übereinstimmten. Die Strukturrevision für Hypodoratoxid wird präsentiert. Dessen absolute Konfiguration wurde vorläufig aus derjenigen des Cometaboliten *cis*-Dihydroagarofuran abgeleitet. Die Biosynthese wurde durch Fütterung von (3- $^{13}\text{C}$ )- und (4,6- $^{13}\text{C}_2$ )Mevalonolacton untersucht, die Einblicke in komplexe Gerüstumlagerungen während der Terpencyclisierung durch  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Kopplungen gaben.

Ein Höhepunkt der molekularen Diversität unter den Sekundärmetaboliten wird durch mehr als 50000 bekannte Terpene aus allen Reichen des Lebens repräsentiert. Die Biosynthese der Terpene verläuft über komplexe Reaktionen, die meist von nur einer Terpencyclase katalysiert werden, die lineare Vorstufen wie Geranyldiphosphat (GPP), Farnesyldiphosphat (FPP) oder Geranylgeranyldiphosphat (GGPP) in Terpenkohlenwasserstoffe oder -alkohole umsetzt. Diese Konversion verläuft in einer Dominoreaktion über kationische Intermediate, die mehrere Elementarschritte wie Cyclisierungen, Hydrid- oder Protonenwanderungen, Wagner-Meerwein-Umlagerungen und Fragmentierungen umfasst und letztlich ein polycyclisches Gerüst mit mehreren Stereozentren liefert.<sup>[1]</sup> Das ursprüngliche Produkt kann durch Oxygenasen, Acyltransferasen usw. modifiziert werden, sodass ein hochfunktionalisiertes Terpen entsteht. Die Komplexität der Terpenstruktur macht deren Aufklärung schwierig, und obwohl die Strukturen von Terpencyclasen viel zum Verständnis der Terpenbiosynthese beigetragen haben,<sup>[2–9]</sup> ist es eine anspruchsvolle Aufgabe, Einblicke in die komplizierten Mechanismen von Terpencyclisierungen zu erlangen. Wir berichten hier über einen Ansatz, beide Probleme durch Fütterung von  $^{13}\text{C}$ -markierten Vorstufen und  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Korrelationsspektroskopie (COSY) anzugehen.

In unserer Forschung zur Biosynthese bakterieller und pilzlicher Terpene bemerkten wir die Bildung eines Sesquiterpens **1** durch den Pilz *Hypomyces odoratus* DSM 11934, das von Spuren anderer Terpene begleitet war (Abbildung 1). Zwei dieser Cometaboliten wurden per GC/MS als Protoillud-6-en (**2**) und *cis*-Dihydroagarofuran (**3**) identifiziert



**Abbildung 1.** Totalionenstromchromatogramm eines Duftstoffextraktes von *Hypomyces odoratus* DSM 11934.

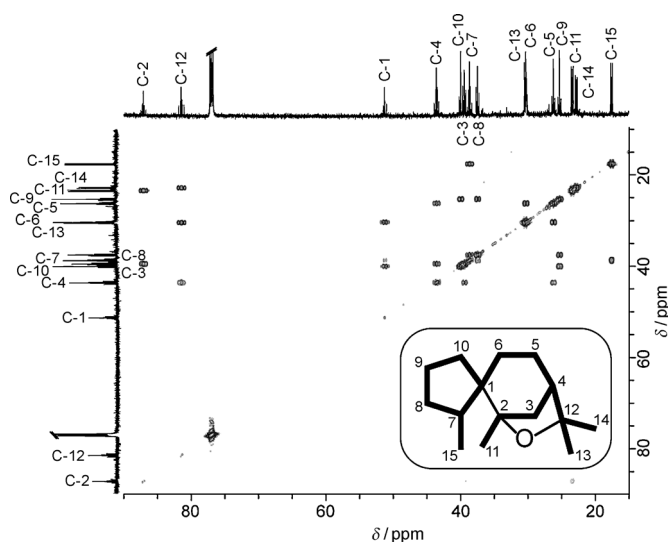
(Massenspektren von **1–3** siehe Abbildung 1 der Hintergrundinformationen).<sup>[10,11]</sup> Zur Strukturaufklärung von **1** wurde (2,3,4,5,6- $^{13}\text{C}_5$ )Mevalonolacton über eine bekannte Route synthetisiert (Schema 1 der Hintergrundinformationen).<sup>[12,13]</sup> In diesem Isotopologen des Mevalonolactons sind alle fünf Kohlenstoffatome, die in Terpene eingebaut werden, markiert. Die Verbindung wurde an *H. odoratus* verfüttert, und anschließend wurde [ $^{13}\text{C}_{15}$ ]-**1** isoliert (16 % Einbaurate; das Material war eine Mischung hauptsächlich aus unmarkiertem und komplett markiertem **1**; siehe Abbildung 2 A der Hintergrundinformationen). Dies ermöglichte eine Strukturaufklärung von **1** durch ein  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ -COSY-Experiment, wodurch sich seine Planarstruktur ergab (Abbildung 2).

Für die Aufklärung der relativen Konfiguration wurde unmarkiertes **1** in einer Ausbeute von  $15\text{ mg L}^{-1}$  isoliert, und der volle Satz NMR-spektroskopischer Daten inklusive  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -,  $^{13}\text{C}$ -DEPT-135-,  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY-, HSQC-, HMBC- und NOESY-Spektren wurde aufgenommen. Ein Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen von **1** (in  $\text{CDCl}_3$ ) mit den zuvor berichteten von Hypodoratoxid (in  $\text{C}_6\text{D}_6$ )<sup>[14]</sup> legte ihre Identität nahe, was durch erneute Aufnahme des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums von **1** in  $\text{C}_6\text{D}_6$  (Tabelle 1) und Vergleich der Massenspektren bestätigt wurde. Da die  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ -COSY-Daten mit der berichteten Struktur **4** von Hypodoratoxid im Widerspruch lagen,<sup>[14]</sup> war eine Strukturrevision erforderlich. Die detektierten HMBC-Korrelationen waren in Einklang mit der aus dem  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ -COSY-Spektrum abgeleiteten Struktur (Abbildung 3), wobei die Überlagerung von Signalen mehrerer Protonen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ihre Fehlinterpretation begünstigt haben mag. Da dies ein generelles Problem bei der Strukturaufklärung komplexer Naturstoffe

[\*] L. Barra, Prof. Dr. J. S. Dickschat  
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie  
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53121 Bonn (Deutschland)  
E-Mail: dickschat@uni-bonn.de

Dr. K. Ibrom  
Institut für Organische Chemie, TU Braunschweig  
Hagenring 30, 38106 Braunschweig (Deutschland)

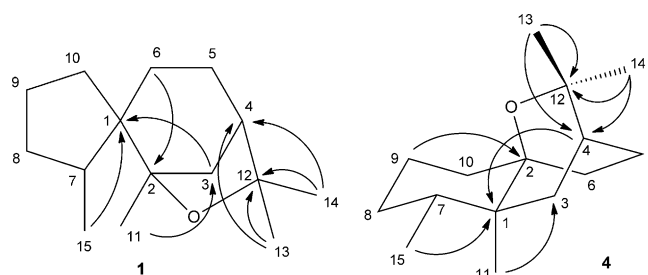
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201501765> zu finden.



**Abbildung 2.**  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ -COSY-Spektrum von  $[\text{C}_{15}^{13}]\text{-1}$  in  $\text{CDCl}_3$ . Alle benachbarten Kohlenstoffatome entlang den fett gezeichneten Linien von **1** zeigen Kreuzpeaks, mit Ausnahme der beiden quartären Kohlenstoffatome. Der Grund für dieses fehlende Signal ist die langsamere Spinrelaxation gegenüber derjenigen anderer Kohlenstoffatome. Die C1-C2-Bindung wurde stattdessen aus Signalmultiplizitäten erschlossen (Abbildung 3 der Hintergrundinformationen). Eine vergrößerte Version dieser Abbildung findet sich als Abbildung 4 der Hintergrundinformationen.

ist, demonstrieren unsere Erkenntnisse die Vorteile einer  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ -COSY-basierten Strukturaufklärung.

Die relative Konfiguration von **1** wurde durch ein NOESY-Experiment bestimmt (Abbildung 4). Schlüsselkor-



**Abbildung 3.** Schlüsselkorrelationen beim HMBC-Experiment von Hypodoratoxid und ihre Interpretation für die revidierte (**1**) und berichtete Struktur (**4**). Die Nummerierung der Kohlenstoffatome von **1** folgt der systematischen Nomenklatur nach IUPAC, diejenige von **4** der berichteten Zuordnung der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale (Tabelle 1). Man beachte, dass einige der Interpretationen der HMBC-Korrelationen in der Originalarbeit andere Wasserstoffatome als in dieser Arbeit betreffen (z. B. wird die Korrelation H-9/C-2 hier als H-6/C-2-Korrelation interpretiert; die  $^1\text{H}$ -NMR-Signale von H-9 und H-6 überlappen).

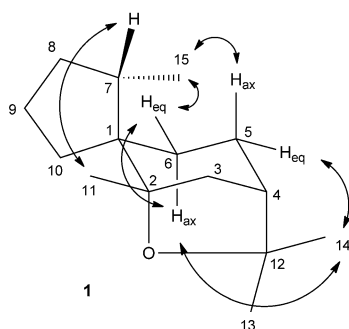
relationen wurden zwischen H-7 ( $\delta = 1.57$  ppm) und H-11 ( $\delta = 1.25$  ppm) gefunden, was diese auf derselben Seite von **1** platziert. Dies wurde durch eine Korrelation zwischen  $\text{H}_{\text{eq}}\text{-6}$  ( $\delta = 1.47$  ppm) und H-15 ( $\delta = 1.03$  ppm) bestätigt, die sich in ähnlichen Positionen der gegenüberliegenden Seite befinden. Die äquatoriale Position von  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-6}$  ( $\delta = 1.65$  ppm) und H-14 ( $\delta = 1.29$  ppm) erschlossen. Die Konfiguration des Spirozentrums, d. h. die Anordnung der Kohlenstoffatome C-1, C-7, C-8, C-9 und C-10 entgegen dem Uhrzeigersinn bei Sicht auf **1** wie in Abbildung 4, war durch eine Korrelation zwischen dem axialen  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-5}$  ( $\delta = 1.43$  ppm) und H-15 erwiesen (die äquatoriale Orientierung  $\text{H}_{\text{eq}}\text{-5}$  ( $\delta = 1.55$  ppm) wurde aufgrund einer Korrelation zu H-14 ermittelt).

Schema 1 zeigt einen vorgeschlagenen Mechanismus für die enzymatische Umsetzung von FPP zu **1**. Die Reaktion startet mit der Cyclisierung von FPP zum (*E,E*)-Germacradienyl-Kation (**A**), das unter Angriff von Wasser zu Hedy-caryol (**5**) reagiert. Dessen Protonierung initiiert eine Cyclisierung zum Kation **B**, der sich eine 1,2-Hydridwanderung zu **C** anschließt. Eine nachfolgende 1,2-Methylwanderung resultiert in **D**, das durch Wagner-Meerwein-Umlagerung mit Ringkontraktion zu **E** und intramolekularen Angriff der Hydroxygruppe am kationischen Zentrum mit Inversion der Konfiguration **1** liefert. Die Bildung des Nebenproduktes **3** (Abbildung 1) erklärt sich durch intramolekularen Angriff der Hydroxygruppe am kationischen Zentrum in **C** unter Retention der Konfiguration. Die relative Konfiguration von **3** ist in

**Tabelle 1:**  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopische Daten von **1** sowie Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopischen Daten von **1** und Hypodoratoxid in  $\text{C}_6\text{D}_6$ .

$\text{C}^{[a]}$	$^1\text{H}$ ( $\delta$ , m, $J$ ) <sup>[b]</sup>	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ ) <sup>[c]</sup>	$^{13}\text{C}$ ( $\delta$ ) <sup>[c]</sup>
<b>1</b>		<b>1</b>	Hypodoratoxid <sup>[14]</sup>
2		86.7 ( $\text{C}_q$ )	86.7 ( $\text{C}_q$ )
12		81.3 ( $\text{C}_q$ )	81.3 ( $\text{C}_q$ )
1		51.7 ( $\text{C}_q$ )	51.8 ( $\text{C}_q$ )
4	1.64, m	44.0 ( $\text{CH}$ )	44.0 ( $\text{CH}$ )
10	2.34, dddd, $^2J = 13.6$ , $^3J = 7.0$ , $^1J = 1.9$ , $^4J = 1.9$ 1.05, m	40.5 ( $\text{CH}_2$ )	40.5 ( $\text{CH}_2$ )
3	1.75, ddd, $^2J = 11.7$ , $^3J = 4.6$ , $^4J = 2.5$ 1.62, d, $^2J = 11.8$	39.8 ( $\text{CH}_2$ )	39.9 ( $\text{CH}_2$ )
7	1.57, m	38.9 ( $\text{CH}$ )	38.9 ( $\text{CH}$ )
8	1.73, m	38.0 ( $\text{CH}_2$ )	37.9 ( $\text{CH}_2$ )
	1.08, m		
6	1.65, m	30.9 ( $\text{CH}_2$ )	30.9 ( $\text{CH}_2$ )
	1.47, m		
13	1.18, s	30.8 ( $\text{CH}_3$ )	30.7 ( $\text{CH}_3$ )
5	1.55, m	26.8 ( $\text{CH}_2$ )	26.8 ( $\text{CH}_2$ )
	1.43, m		
9	1.47, m	25.9 ( $\text{CH}_2$ )	25.8 ( $\text{CH}_2$ )
	1.23, dddd, $^2J = 12.0$ , $^3J = 12.0$ , $^1J = 7.1$ , $^6J = 6.1$		
11	1.25, s	23.9 ( $\text{CH}_3$ )	23.9 ( $\text{CH}_3$ )
14	1.29, s	23.2 ( $\text{CH}_3$ )	23.1 ( $\text{CH}_3$ )
15	1.03, d, $^3J = 6.8$	17.8 ( $\text{CH}_3$ )	17.8 ( $\text{CH}_3$ )

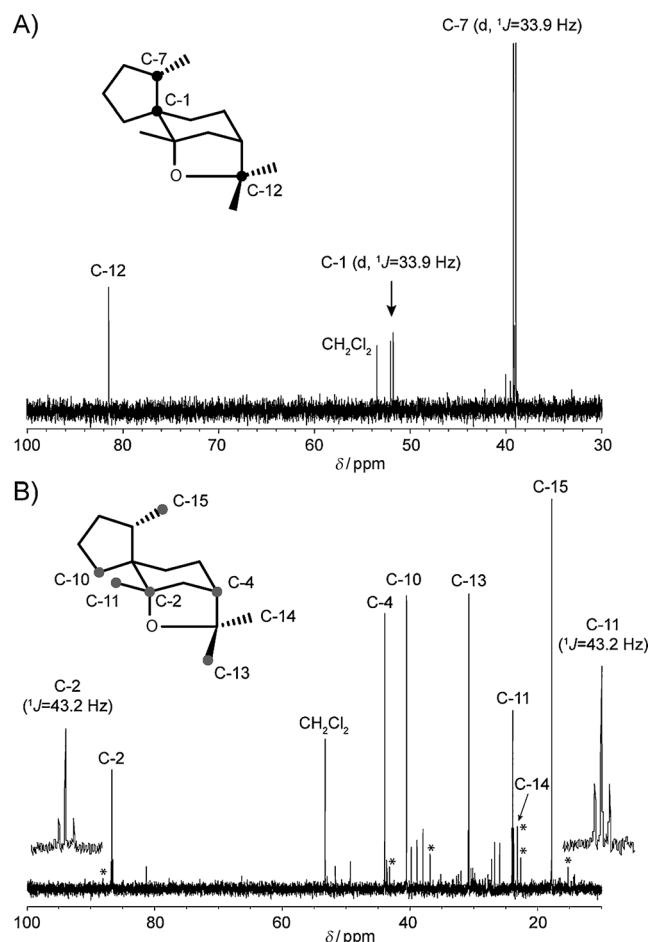
[a] Kohlenstoff-Nummerierung wie in Abbildung 3. [b] Chemische Verschiebungen  $\delta$  in ppm, Multiplizitäten m: s = Singulett, d = Dublett, m = Multipllett; Kopplungskonstanten  $^nJ$  sind über  $n$  Bindungen und in Hertz. [c] Zuordnung der Kohlenstoffatome ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$  und  $\text{C}_q$ ) wurde aus dem DEPT-Spektrum ermittelt.



**Abbildung 4.** Schlüsselkorrelationen beim NOESY-Experiment von Hypodoratoxid (**1**).

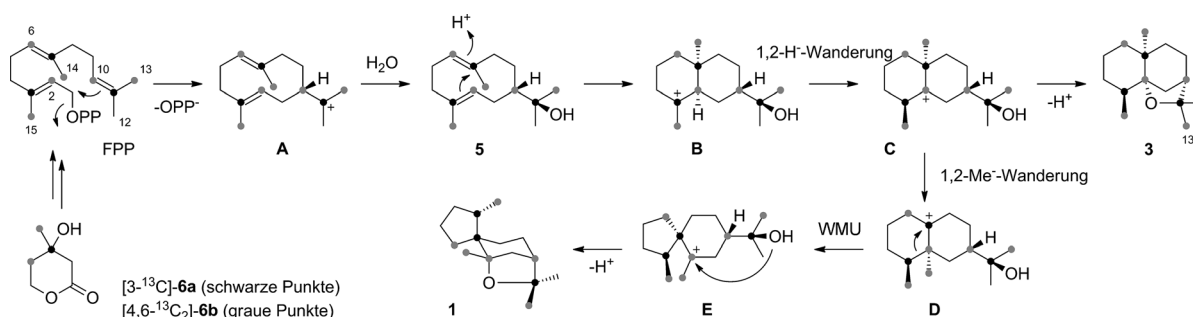
Einklang mit derjenigen von **1**. Kenntnis über die absolute Konfiguration von **3** gäbe einen Hinweis auf die absolute Konfiguration von **C**, aus der die absolute Konfiguration von **1** erschlossen werden könnte. Daher wurden 18 mg von **3** aus *H. odoratus* in einer Ausbeute von 3 mg L<sup>-1</sup> isoliert. Die <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopischen Daten stimmten mit den für *cis*-Dihydroagarofuran (**3**) berichteten überein,<sup>[15]</sup> was die GC/MS-basierte Identifizierung verifiziert. Die optische Aktivität des isolierten (+)-**3** ließ auf die in Schema 1 gezeigte absolute Konfiguration schließen, die derjenigen von (–)-**3** aus *Prostanthera ovalifolia* (Lamiaceae) entgegensteht,<sup>[16]</sup> während dies der erste Bericht über (+)-**3** aus einer natürlichen Quelle ist. In der Konsequenz ist die absolute Konfiguration von Hypodoratoxid (1*R*,2*S*,4*S*,7*S*)-**1**. Diese Zuordnung ist vorläufig, da die Biosynthese von **1** und **3** durch zwei verschiedene Terpencyclasen nicht ausgeschlossen werden kann.

Der vorgeschlagene Cyclisierungsmechanismus für **1** wurde in zwei Fütterungsexperimenten mit den Isotopologen (3-<sup>13</sup>C)-**6a** und (4,6-<sup>13</sup>C<sub>2</sub>)-**6b** des Mevalonolactons untersucht.<sup>[12]</sup> Fütterung von **6a** resultierte im Einbau der Markierung in C-3, C-7 und C-11 von FPP (68% Einbaureate, Abbildung 2B der Hintergrundinformationen) und lieferte interessante Einblicke in die Terpencyclisierung. Die vorgeschlagene Ringverengung von **D** zu **E** wurde direkt aus zwei Dubletts für die benachbarten markierten Kohlenstoffatome C-1 und C-7 im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum ersichtlich (Abbildung 5A). Die Fütterung von **6b** ergab einen Einbau der Markierung in C-2, C-6, C-10, C-13, C-14 und C-15 von FPP (10% Einbaureate; Abbildung 2C der Hintergrundinfor-



**Abbildung 5.** Untersuchung von Terpencyclase-Mechanismen durch Fütterungsexperimente. A) <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von [1,7,12-<sup>13</sup>C<sub>3</sub>]-**1**, erhalten nach Fütterung von (3-<sup>13</sup>C)-**6a**. B) <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von [2,4,10,11,13,15-<sup>13</sup>C<sub>6</sub>]-**1**, erhalten nach Fütterung von (4,6-<sup>13</sup>C<sub>2</sub>)-**6b**. Die Signale für C-2 und C-11 sind auch expandiert dargestellt (Weite: 800%). Einige der zusätzlichen <sup>13</sup>C-Signale entspringen dem Einbau in das Nebenprodukt **3** der Hypodoratoxid-Synthese (markiert durch Sternchen). Das Signal bei δ = 23.1 ppm, das dem geringfügigen Einbau in C-14 von **1** zugeordnet werden kann, kann zum Teil auch aus dem Einbau in C-13 von **3** resultieren.

tionen; die Nummerierung der Kohlenstoffatome von FPP ist in Schema 1 gezeigt). Das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum des Cyclisierungsproduktes wies Dubletts für die benachbarten markier-



**Schema 1.** Biosynthese von Hypodoratoxid (**1**). Graue und schwarze Punkte zeigen <sup>13</sup>C-Markierungen aus zwei Fütterungsexperimenten. PP = Diphosphat, WMU = Wagner-Meerwein-Umlagerung.

ten Kohlenstoffatome C-2 und C-11 auf, die mit der 1,2-Methylwanderung von Intermediat **C** zu **D** in Einklang sind (Abbildung 5B). Der Einbau der Markierung weitgehend nur in C-13 (ca. 90% der Markierung in C-13 von FPP) und nur in geringem Umfang in C-14 von **1** (ca. 10%) verwies auf einen strikten stereochemischen Verlauf des Angriffs von Wasser an Kation **A**. Eine ähnliche Kontrolle über den stereochemischen Verlauf von Terpencyclisierungen in Bezug auf das Schicksal der geminalen Methylgruppen der linearen Terpenvorstufen wurde zuvor auch in anderen Terpenyclase-katalysierten Reaktionen beobachtet.<sup>[1,12,17–19]</sup>

Die Strategie, einen Naturstoff durch Fütterung <sup>13</sup>C-markierter Vorstufen für die Strukturaufklärung durch fortschrittliche NMR-spektroskopische Methoden zu markieren, ist zuvor in den Fällen des Diterpens Miltiradien aus dem Lycophyten *Selaginella moellendorffii*,<sup>[20]</sup> der Solwarinsäuren A und B aus dem marinen Actinomyceten *Solwaraspora* sp. WMMB-329<sup>[21]</sup> und des Polyketids Forazolin A aus der marinen *Actinomadura* sp. WMMB-499 angewendet worden.<sup>[22]</sup> Wir steuern hier ein Beispiel bei, das zeigt, dass diese Technik nicht nur Strukturaufklärungen einfacher macht, sondern auch zuverlässiger sein kann, da Fehlinterpretationen von HMBC-Korrelationen vermieden werden können.

Gründlich geplante Fütterungsexperimente mit <sup>13</sup>C-markierten Vorstufen können detaillierte Einblicke in die Gerüstumlagerungen während der Biosynthese eines Naturstoffes liefern. Während durch Umlagerung induzierte <sup>13</sup>C, <sup>13</sup>C-Kopplungen nur selten als Nachweis von Gerüstumlagerungen verwendet worden sind,<sup>[23]</sup> haben die Fütterung mehrfach <sup>13</sup>C-markierter Vorstufen, gewöhnlich (1,2-<sup>13</sup>C<sub>2</sub>)Acetat, und der Verlust von <sup>13</sup>C, <sup>13</sup>C-Kopplungen aufgrund von Bindungsspaltungen durch Umlagerungen in der Vergangenheit häufig Verwendung gefunden.<sup>[24]</sup> Ein interessanter, komplementärer Ansatz, um Mechanismen der Naturstoffbiosynthese zu studieren, ist der Einsatz von Deuteriummarkierungen, wie jüngst verwendet, um Epimerisierungsreaktionen in der Biosynthese nichtribosomaler Peptide zu verfolgen.<sup>[25,26]</sup> Eine weitere Studie, die die Verwendung von <sup>13</sup>C- und Deuteriummarkierungen kombinierte, ist jüngst in unseren Laboratorien durchgeführt worden, um mechanistische Aspekte der Terpenbiosynthese zu beleuchten.<sup>[27]</sup> Diese und viele frühere Beispiele zeigen auf, wie Isotope zur Lösung spezieller Probleme in der Naturstoffchemie eingesetzt werden können.

**Stichwörter:** Biosynthese · Isotopenmarkierung · NMR-Spektroskopie · Strukturaufklärung · Terpenoide

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6637–6640  
*Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6737–6740

[1] J. S. Dickschat, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1917–1936.

[2] C. M. Starks, K. Back, J. Chappell, J. P. Noel, *Science* **1997**, *277*, 1815–1820.

- [3] C. A. Lesburg, G. Zhai, D. E. Cane, D. W. Christianson, *Science* **1997**, *277*, 1820–1824.
- [4] M. J. Rynkiewicz, D. E. Cane, D. W. Christianson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 13543–13548.
- [5] E. Y. Shishova, L. Di Constanzo, D. E. Cane, D. W. Christianson, *Biochemistry* **2007**, *46*, 1941–1951.
- [6] J. A. Aaron, X. Lin, D. E. Cane, D. W. Christianson, *Biochemistry* **2010**, *49*, 1787–1797.
- [7] M. Köksal, Y. Jin, R. M. Coates, R. Croteau, D. W. Christianson, *Nature* **2011**, *469*, 116–120.
- [8] P. Baer, P. Rabe, C. A. Citron, C. C. de Oliveira Mann, N. Kaufmann, M. Groll, J. S. Dickschat, *ChemBioChem* **2014**, *15*, 213–216.
- [9] P. Baer, P. Rabe, K. Fischer, C. A. Citron, T. A. Klapschinski, M. Groll, J. S. Dickschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7652–7656; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7783–7787.
- [10] H. Utsunomiya, J. Kawata, W. Chanoki, N. Shirakawa, M. Miyazawa, *J. Oleo Sci.* **2005**, *54*, 609–612.
- [11] R. P. Adams, *Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography/Mass Spectrometry*, Allured Books, Carol Stream, **2009**.
- [12] L. Barra, B. Schulz, J. S. Dickschat, *ChemBioChem* **2014**, *15*, 2379–2383.
- [13] L. O. Zamir, C.-D. Nguyen, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1988**, *25*, 1189–1196.
- [14] B. Kühne, H.-P. Hanssen, W.-R. Abraham, V. Wray, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1463–1465.
- [15] J.-F. Cavalli, F. Tomi, A.-F. Bernardini, J. Casanova, *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, 709–711.
- [16] I. A. Southwell, D. J. Tucker, *Phytochemistry* **1993**, *33*, 857–862.
- [17] X. Lin, D. E. Cane, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6332–6333.
- [18] N. L. Brock, S. R. Ravella, S. Schulz, J. S. Dickschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2100–2104; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2154–2158.
- [19] C. A. Citron, N. L. Brock, B. Tudzynski, J. S. Dickschat, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5224–5226.
- [20] Y. Sugai, Y. Ueno, K. Hayashi, S. Oogami, T. Toyomasu, S. Matsumoto, M. Natsume, H. Nozaki, H. Kawaide, *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 42840–42847.
- [21] G. A. Ellis, T. P. Wyche, C. G. Fry, D. R. Braun, T. S. Bugni, *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 1013–1022.
- [22] T. P. Wyche, J. S. Piotrowski, Y. Hou, D. Braun, R. Deshpande, S. McIlwain, I. M. Ong, C. L. Myers, I. A. Guzei, W. M. Westler, D. R. Andes, T. S. Bugni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11583–11586; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11767–11770.
- [23] A. P. W. Bradshaw, J. R. Hanson, M. Sivers, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 819a.
- [24] T. J. Simpson, *Top. Curr. Chem.* **1998**, *195*, 1–48.
- [25] H. B. Bode, D. Reimer, S. W. Fuchs, F. Kirchner, C. Dauth, C. Kegler, W. Lorenzen, A. O. Brachmann, P. Grün, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2342–2348.
- [26] B. Morinaka, A. L. Vagstad, M. J. Helf, M. Gugger, C. Kegler, M. F. Freeman, H. B. Bode, J. Piel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8503–8507; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8643–8647.
- [27] P. Rabe, K. A. K. Pahirulzaman, J. S. Dickschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, DOI: 10.1002/anie.201501119; *Angew. Chem.* **2015**, DOI: 10.1002/ange.201501119.

Eingegangen am 24. Februar 2015

Online veröffentlicht am 15. April 2015