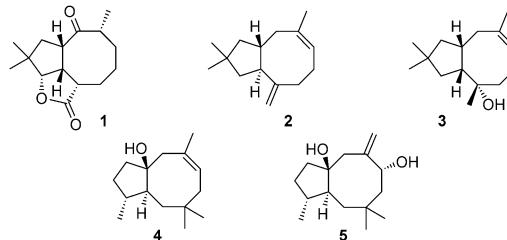


Pristinol, ein Sesquiterpen-Alkohol mit ungewöhnlichem Gerüst aus *Streptomyces pristinaespiralis*

Tim A. Klapschinski, Patrick Rabe und Jeroen S. Dickschat*

Abstract: Eine Terpencyclase aus *Streptomyces pristinaespiralis* wurde als (+)-(2S,3S,9R)-Pristinol-Synthase charakterisiert. Die Struktur dieses Sesquiterpenalkohols mit einem neuen Gerüst wurde durch NMR-Spektroskopie und monochromatische anomale Röntgendiffusion aufgeklärt. Isotopenmarkierungsexperimente ermöglichen es, zwischen verschiedenen Cyclisierungsmechanismen der Terpencyclase zu unterscheiden und den EI-MS-Fragmentierungsmechanismus des Pristinols zu studieren.

Tausende natürlich vorkommende Terpene sind allesamt von einer kleinen Zahl linearer und achiraler Vorstufen abgeleitet, die durch Terpencyklasen in (poly)cyclische homochirale Verbindungen mit meist mehreren Stereozentren überführt werden.^[1] Mindestens 121 verschiedene Kohlenstoffgerüste sind ausgehend von der Sesquiterpenvorstufe Farnesyldiphosphat (FPP) durch Umsetzung mit Sesquiterpencyklasen realisierbar (siehe Abbildung S1 in den Hintergrundinformationen). Die meisten dieser Strukturen (75 %) enthalten wenigstens einen Sechsring (Tabelle S1). Fünfringe sind ebenfalls sehr verbreitet (69 %), während Drei- (21 %) und Siebenringe (24 %) seltener auftreten. Cyclobutan- (10 %) und Cyclooctansysteme (7 %) sind selten, und noch größere Ringe finden sich nur in Einzelfällen. Cyclooctane sind in den 5-8-bicyclischen Asteriscan-Sesquiterpenen Asteriscanolid (**1**), der ersten isolierten Verbindung dieser Familie,^[2] Asteriscadien (**2**)^[3] und 3α-Hydroxyasterisc-6-en (**3**),^[4] sowie in den wegen ihres umgelagerten Gerüstes als „nicht-isoprenoïd“ klassifizierten Dactylan-Sesquiterpenen Dactykol (**4**) und Poitediol (**5**) einfach erkennbar (Schema 1).^[5] In einigen anderen Sesquiterpenen wie den Clovanen, Isopatchoulanen, Longibornanen, Longicyclanen, Longifolanen, Prenopsanen und Seychellanen ist die Präsenz eines Achtringes weniger offensichtlich (fett in Abbildung S1). Während das Cyclooctansystem ein seltenes Strukturelement von Sesquiterpenen ist, tritt dieses Motiv recht häufig in einigen wichtigen Di- und Sesterterpenen wie den Fusicoccadienen,^[6] den Ophiobolinen,^[7] Sesterfisherol,^[8] Taxa-4,11-dien,^[9] Cyclooctat-9-en-7-ol^[10] und Odyverdien A auf.^[11] Wir berichten hier über die Charakterisierung einer bakteriellen Terpencyclase aus *Streptomyces pristinaespiralis* ATCC 25486, die ein 5-8-bicy-



Schema 1. Sesquiterpene mit einem 5-8-bicyclischen Kohlenstoffgerüst.

clisches Sesquiterpen mit bislang unbekanntem Gerüst produziert.

S. pristinaespiralis codiert drei Typ-I-Terpencyklasen in seinem Genom, von denen eine (WP_005317515) jüngst als Selina-4(15),7(11)-dien-Synthase identifiziert wurde.^[12] Für eine weitere Terpencyclase (WP_005321403) kann aufgrund der Homologie zu einem charakterisierten Enzym aus *Streptomyces coelicolor*^[13] und auf Basis der beschriebenen Geosmin-Produktion des Organismus die Funktion einer Geosmin-Synthase zugeordnet werden.^[14]

Das Gen einer dritten Terpencyclase (WP_005320742, dies ist ein alleinstehendes Gen, das nicht Teil eines Biosynthesegenclusters ist) wurde in den Vektor pYE-Express kloniert und in *Escherichia coli* exprimiert.^[15] Translation der Gensequenz zeigte, dass alle hochkonservierten Motive für die Enzymfunktionalität wie das Aspartat-reiche Motiv (¹⁰⁰DDQFD), der Pyrophosphatsensor (Arg-197), die NSE-Triade (²⁴³NDIVSLVKE) und das ³³⁷RY-Dimer ausgebildet sind.^[1] Das gereinigte Protein konvertierte FPP (60 mg) effizient in einen einzigen Sesquiterpenalkohol (10 mg, 33 % Ausbeute; Abbildung S2), wohingegen Geranylgeranyldiphosphat (GPP) und Geranylgeranyldiphosphat (GGPP) nicht akzeptiert wurden. Der Sesquiterpenalkohol wurde gereinigt, und seine Struktur wurde per NMR-Spektroskopie etabliert (Abbildungen S3–S9). Die ¹³C-NMR- und DEPT-Spektren wiesen Signale für vier Me-Gruppen, vier aliphatische CH₂-Gruppen, vier CH-Gruppen (einschließlich einer mit Sauerstoff verbundenen) sowie ein aliphatisches und zwei olefinische quartäre Kohlenstoffatome auf, sodass die Struktur eines bicyclischen Sesquiterpenalkohols abgeleitet werden konnte (Tabelle 1). HSQC ermöglichte die Zuordnung der Signale direkt angebundener Wasserstoffatome. Das ¹H,¹H-COSY-Spektrum offenbarte zwei kontinuierliche Spinsysteme C1-2-3(-15)-4-5 und C8-9-10 (Schema 2). HMBC-Korrelationen von H12 und H13 zu C1, C11 und C10 ermöglichen die Platzierung von C11 zwischen C1 und C10. Weitere HMBC-Korrelationen wurden von H4 zu C6, von H2 und H5 zu C6 und C7 sowie von H14 zu C6, C7 und C8 beobachtet, wodurch

[*] T. A. Klapschinski, Dr. P. Rabe, 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

Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors sind unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201605425> zu finden.

Tabelle 1: NMR-Daten des Enzymproduktes **6**, aufgenommen in C₆D₆.

C ^[a]	¹³ C	¹ H ^[b]
1	47.8 (CH ₂)	1.35 (dd, ² J = 13.9, ³ J = 11.5) 1.27 (dd, ² J = 13.9, ³ J = 3.0)
2	48.7 (CH)	2.14 (m)
3	41.7 (CH)	1.53 (m)
4	31.9 (CH ₂)	1.83 (ddd, ² J = 12.4, ³ J = 9.1, ³ J = 6.2, ³ J = 6.2) 1.18 (ddd, ² J = 12.4, ³ J = 8.9, ³ J = 6.2, ³ J = 6.1)
5	28.8 (CH ₂)	2.25 (m) 2.09 (m)
6	141.9 (C _q)	—
7	123.0 (C _q)	—
8	42.4 (CH ₂)	2.44 (dd, ² J = 13.2, ³ J = 9.5) 2.30 (dd, ² J = 13.3, ³ J = 4.3)
9	71.1 (CH)	3.82 (ddd, ³ J = 9.4, ³ J = 6.5, ³ J = 4.4, ³ J = 4.4)
10	46.4 (CH)	1.51 (m)
11	33.3 (C _q)	—
12	30.0 (CH ₃)	1.07 (s)
13	32.8 (CH ₃)	0.86 (s)
14	22.1 (CH ₃)	1.64 (s)
15	20.0 (CH ₃)	0.90 (d, ³ J = 6.8)

[a] Kohlenstoffnummerierung wie in Schema 2. [b] Multiplizitäten: s = Singulett, d = Dublett, t = Tripplett, m = Multiplett; Kopplungskonstanten J sind in Hz angegeben.

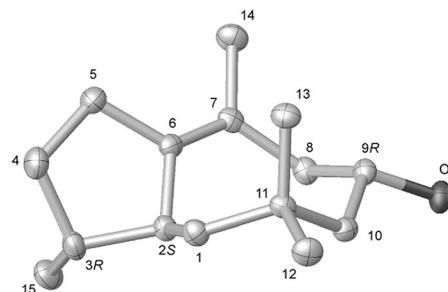
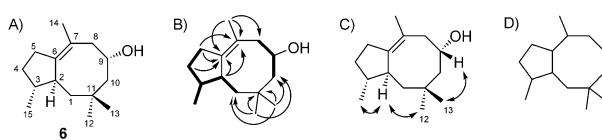


Abbildung 1. ORTEP-Darstellung von (2S,3S,9R)-6 (Flack-Parameter: -0.02(6), weitere kristallographische Parameter in Tabelle S2).

reste) und URHA0041 (72 % Identität) gefunden (Abbildung S11).

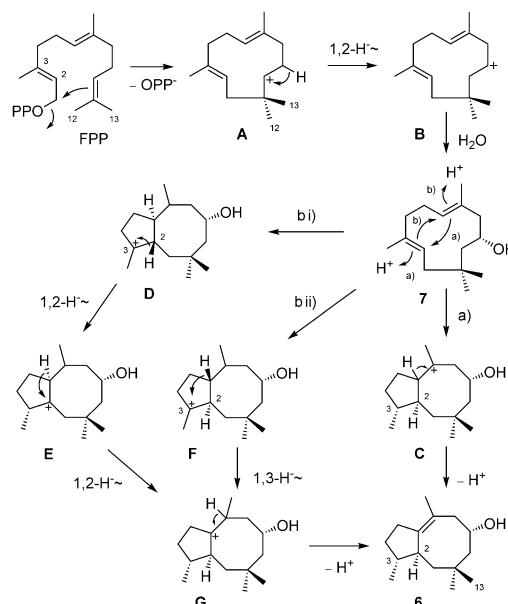
Für die enzymatische Umwandlung von FPP zu **6** durch die Pristinol-Synthase sind drei Cyclisierungsmechanismen möglich (Schema 3). Alle drei Mechanismen starten mit der Cyclisierung von FPP zum Humulylkation (**A**), einer 1,2-Hydridverschiebung zu **B** und Abfangen mit Wasser zu (*R*)-Hyemalol (**7**). Dieser Sesquiterpenalkohol wurde zuerst aus *Zanthoxylum hyemale* (Rutaceae) isoliert^[18] und wird ebenfalls von einer Terpencyclase aus *Vitis vinifera* produziert,^[19] hier allerdings mit unbekannter absoluter Konfiguration. Der direkte Mechanismus für die Bildung von **6** sieht eine Protonierung von **7** an C3 vor, gefolgt von einer Cyclisierung zu **C** und Deprotonierung (Weg a). Alternativen liegen in der Protonierung an C7, Cyclisierung zu **D** und zwei sequenziellen 1,2-Hydridverschiebungen über **E** zu **G**, aus dem **6** durch Deprotonierung hervorgeht (Weg b i). Ferner kann die Protonierung an C7 eine Cyclisierung zu **F**, einem Stereoisomer von **D**, auslösen, das in der Folge durch einen 1,3-Hydridtransfer zu **G** reagiert (Weg b ii).

Die Beteiligung von Weg a, dem kürzesten und daher vermeintlich wahrscheinlichsten Mechanismus für die Cyli-



Schema 2. A) Struktur und Kohlenstoffnummerierung von Pristinol (**6**) (dieselbe wie für FPP, um eine bessere Verfolgbarkeit in den Markierungsexperimenten zu gewährleisten). B) Kontinuierliche Spinsysteme per ¹H, ¹H-COSY (fett) und diagnostische HMBC-Korrelationen (Pfeile). C) Diagnostische NOESY-Korrelationen (Doppelpfeile). D) Pristinan-Gerüst.

die Positionierung der Einheit C6-7-14 zwischen C2, C5 und C8 etabliert wurde. Die relative Konfiguration wurde aus NOESY-Korrelationen von H₂ zu H₁₂ und H₁₅ abgeleitet, die ihre Ausrichtung zu einer Seite des Moleküls nachwies, während die NOESY-Korrelation zwischen H₉ und H₁₃ ihre Orientierung zur anderen Seite anzeigen. Durch eine Kristallisation aus Pentan erhaltene Einkristalle ermöglichen die Aufklärung der absoluten Konfiguration mittels monochromatischer anomaler Röntgendiffraktion (Abbildung 1, Tabelle S2), woraus die Struktur des (2S,3S,9R)-**6** ermittelt wurde. Wir schlagen für **6**, das ein neues 5-8-bicyclisches Gerüst (Pristinan) repräsentiert, den Trivialnamen Pristinol vor. Die Struktur dieser Verbindung wurde durch ¹³C, ¹³C-COSY-NMR an komplett markiertem (¹³C₁₅)-**6** nochmals bestätigt, das aus synthetischem (¹³C₁₅)FPP^[16] enzymatisch zugänglich war (Abbildung S10). Die Methode der ¹³C, ¹³C-COSY-NMR wurde zuvor angewendet, um die Strukturen einiger anderer Naturstoffe zu belegen, die zu diesem Zweck vollständig markiert wurden.^[17] Pristinol hat einen optischen Drehwert von $[\alpha]_D^{21} = +12.9$ (c 0.23, CH₂Cl₂). Nah verwandte Enzyme, die vermutlich ebenfalls **6** bilden, werden in *Streptomyces* spp. NRRL F-5123 (70 % identische Aminosäure-



Schema 3. Mögliche Mechanismen für die enzymatische Cyclisierung von FPP zu **6**.

sierung von **7** zu **6**, wurde durch eine Inkubation von ($3\text{-}^{13}\text{C}$)FPP^[16] mit der Pristinol-Synthase in Deuteriumoxid ausgeschlossen. Wäre dieser Weg relevant, sollte Deuterium an C3 von FPP durch die Reprotonierung von **7** eingeführt werden, wodurch ($3\text{-}^{13}\text{C}, 3\text{-}^2\text{H}$)-**6** entstünde, das wegen einer ^{13}C - ^2H -Spinkopplung ein Triplett für C3 im ^{13}C -NMR-Spektrum aufweisen müsste. Experimentell zeigt sich aber ein klares Singulett für C3 (Abbildung 2A). Ein ähnliches Ex-

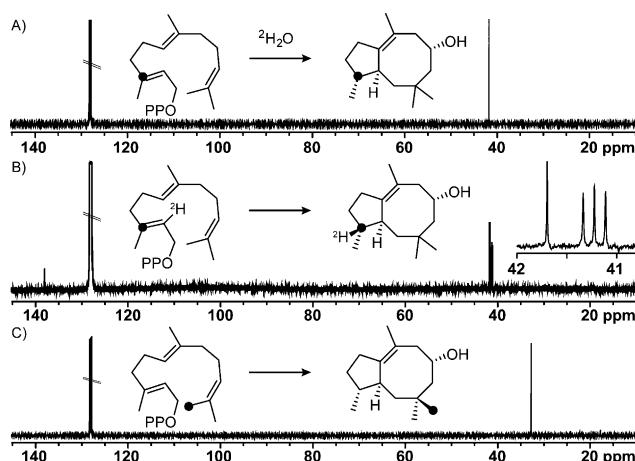
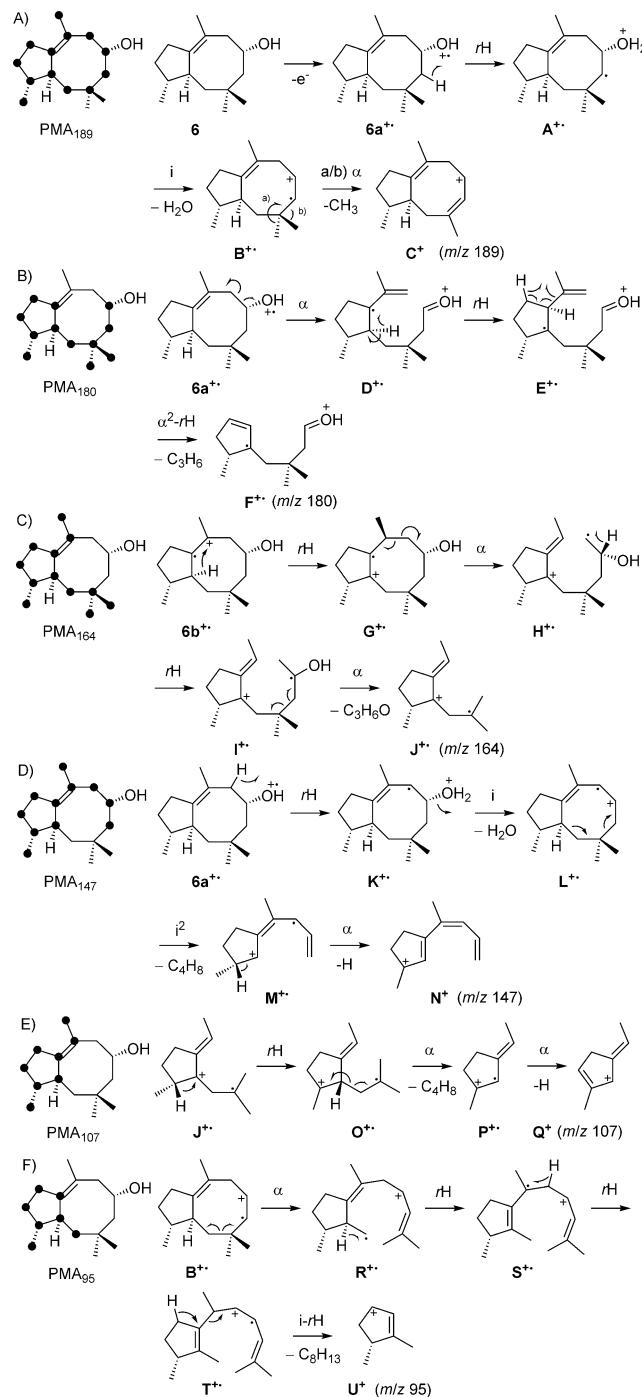


Abbildung 2. Mechanistische Untersuchungen für die Cyclisierung von FPP zu **6**. Schwarze Punkte zeigen ^{13}C -markierte Positionen an.

periment mit ($7\text{-}^{13}\text{C}$)FPP in D_2O zur Untersuchung der alternativen Reprotonierung von **7** an C7, wie sie für beide Wege b relevant ist, wurde nicht durchgeführt, da dasselbe Deuteriumatom, das durch Protonierung von **7** eingeführt würde, in der finalen Deprotonierung von **G** verloren ginge. Entsprechend zeigte die Umsetzung von ($3\text{-}^{13}\text{C}$)FPP in D_2O keine Deuteriumaufnahme (GC/MS-Analyse; Abbildung S12). Eine Inkubation von ($2\text{-}^2\text{H}, 3\text{-}^{13}\text{C}$)FPP (zur Synthese siehe Schema S1) ergab ($3\text{-}^{13}\text{C}, 3\text{-}^2\text{H}$)-**6**, das ein Triplett für C3 im ^{13}C -NMR-Spektrum aufweist (Abbildung 2B, das zusätzliche Singulett wird wegen des Deuterierungsgrades des Substrates von 89 % beobachtet). Dieses Experiment verweist auf die 1,2-Hydridverschiebung von **D** zu **E** und bestätigt somit Weg b*i*, während Weg b*ii* ausgeschlossen werden kann. Letztlich resultiert die Inkubation von ($13\text{-}^{13}\text{C}$)FPP^[16] in einem Einbau der Markierung ausschließlich in C13 von **6**, was den strikten stereochemischen Verlauf der Cyclisierung von FPP zu **A** unter Angriff von C11 von der *Si*-Seite belegt (Abbildung 2C). Über eine ähnlich strenge Kontrolle des Schicksals der geminalen Methylgruppen wurde zuvor für eine Reihe anderer Terpencyclasen berichtet.^[20] Zusammengefasst zeigen diese Experimente eine klare Cyclisierung von FPP zu **6** über Weg b*i*, der überraschenderweise nicht die direkte Route repräsentiert. Dies demonstriert eindrucksvoll, dass die Mechanismen von Terpencyclasen nur durch experimentelle Arbeiten mit isotopenmarkierten Vorstufen sicher belegt werden können, wie sie jüngst für andere Terpencyclasen durchgeführt wurden.^[8, 10, 21] Auch in einigen anderen Fällen wie für Cyclooctat-9-en-7-ol

wurden durch Markierungsexperimente überraschende mechanistische Einblicke erhalten.^[10]

Der EI-MS-Fragmentierungsmechanismus von **6** wurde mittels eines Ansatzes untersucht, den wir vor kurzem für Studien an *epi*-Isozaen entwickelt haben.^[22] Die Methode beinhaltet die enzymatische Umwandlung von allen 15 Isotopomeren des ($^{13}\text{C}_1$)FPP^[16] und Analyse der erhaltenen Produkte per GC/EI-MS (Abbildung S13). Eine positions-



Schema 4. EI-MS-Fragmentierung von **6**. α : α -Spaltung, *i*: induktive Spaltung, $r\text{H}$: Wasserstoffumlagerung. Schwarze und graue Punkte verweisen auf Kohlenstoffatome, die vollständig bzw. teilweise zur Bildung eines Fragmentions beitragen.

spezifische Massenverschiebungsanalyse ($\text{PMA}_{m/z}$) fasst für ein bestimmtes Fragmention m/z zusammen, ob die Markierung eines Kohlenstoffatoms zu einer Erhöhung des Werts für das Fragmention um +1 führt oder nicht (schwarz markiert in Schema 4, partiell erhöhte Fragmentionen sind grau dargestellt und verweisen auf multiple Mechanismen zur Bildung dieses Fragmentions, das verschiedene Molekülteile des Analyten repräsentiert). Die aus den Markierungsexperimenten erhaltenen Daten konnten verwendet werden, um die Bildung von sechs prominenten Fragmentionen im Massenspektrum des Pristinols über die in Schema 4 gezeigten Mechanismen zu erklären, die gut etablierte Elementarschritte wie α - und induktive Spaltungen, Wasserstoffumlagerungen und deren Kombinationen beinhalten. Eine detaillierte Beschreibung der in Schema 4 gezeigten Mechanismen findet sich in den Hintergrundinformationen.

Zusammenfassend haben wir eine Terpencyclase aus *S. pristinaespiralis* als (+)-(2S,3S,9R)-Pristinol-Synthase charakterisiert. Ihr Produkt ist ein Sesquiterpenalkohol mit neuem Gerüst, das einen für die Substanzklasse seltenen Achtring aufweist. Erwähnenswert ist außerdem, dass weder eine Produktion dieses Sesquiterpens noch des Intermediates Hyemalol durch Laborkulturen von *S. pristinaespiralis* nachgewiesen werden konnte (Abbildung S2). Isotopenmarkierungsexperimente offenbarten einen Cyclisierungsmechanismus, der nicht der direkten Cyclisierung entspricht, wodurch explizit demonstriert wird, dass mechanistische Untersuchungen durch Isotopenmarkierungsexperimente für jede einzelne Terpencyclase durchgeführt werden müssen, um einen klaren Nachweis zu erbringen. Außerdem haben wir auf Basis von Markierungsexperimenten detaillierte Einblicke in den EI-MS-Fragmentierungsmechanismus von Pristinol erhalten. Wir werden unsere Untersuchungen an anderen interessanten Terpencyclasen und ihren Produkten weiterführen.

Danksagung

Diese Arbeit wurde durch die DFG gefördert (DI1536/7-1). Wir danken Dr. Gregor Schnakenburg für die Röntgenstrukturanalyse und Prof. Dr. Alexander C. Filippou für die Überlassung der Instrumente für diese Analyse.

Stichwörter: Enzymmechanismen · Isotopenmarkierungen · Massenpektrometrie · NMR-Spektroskopie · Terpene

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10141–10144
Angew. Chem. **2016**, *128*, 10296–10299

- [1] J. S. Dickschat, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 87.
- [2] A. San Feliciano, A. F. Barrero, M. Medarde, J. M. Miguel del Corral, A. Aramburu, A. Perales, J. Fayos, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2369.
- [3] a) C. Fricke, I. H. Hardt, W. A. König, D. Joulain, J. A. Zygadlo, C. A. Guzman, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 694; b) G. Mehta, J. D. Umare, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8101.
- [4] C. A. N. Catalán, M. E. P. de Lampasona, C. M. Cerdá-García-Rojas, P. Joseph-Nathan, *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1713.
- [5] a) W. Fenical, G. R. Schulte, J. Finer, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3628; b) F. J. Schmitz, K. H. Hollenbeck, D. J. Vandrova, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2719.
- [6] N. Kato, C.-S. Zhang, T. Matsui, H. Iwabuchi, A. Mori, A. Ballio, T. Sassa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2473.
- [7] R. Chiba, A. Minami, K. Gomi, H. Oikawa, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 594.
- [8] Y. Ye, A. Minami, A. Mandi, C. Liu, T. Taniguchi, T. Kuzuyama, K. Monde, K. Gomi, H. Oikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11846.
- [9] A. E. Koepp, M. Hezari, J. Zajicek, B. S. Vogel, R. E. LaFever, N. G. Lewis, R. Croteau, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 8686.
- [10] A. Meguro, Y. Motoyoshi, K. Teramoto, S. Ueda, Y. Totsuka, Y. Ando, T. Tomita, S.-Y. Kim, T. Kimura, M. Igarashi, R. Sawa, T. Shinada, M. Nishiyama, T. Kuzuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4353; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4427.
- [11] Y. Yamada, S. Arima, T. Nagamitsu, K. Johmoto, H. Uekusa, T. Eguchi, K. Shin-ya, D. E. Cane, H. Ikeda, *J. Antibiot.* **2015**, *68*, 385.
- [12] a) P. Rabe, J. S. Dickschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1810; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1855; b) P. Baer, P. Rabe, K. Fischer, C. A. Citron, T. A. Klapschinski, M. Groll, J. S. Dickschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7652; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7783.
- [13] J. Jiang, X. He, D. E. Cane, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 711.
- [14] C. A. Citron, J. Gleitzmann, G. Laurenzano, R. Pukall, J. S. Dickschat, *ChemBioChem* **2012**, *13*, 202.
- [15] J. S. Dickschat, K. A. K. Pahirulzaman, P. Rabe, T. A. Klapschinski, *ChemBioChem* **2014**, *15*, 810.
- [16] P. Rabe, L. Barra, J. Rinkel, R. Riclea, C. A. Citron, T. A. Klapschinski, A. Janusko, J. S. Dickschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13448; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 13649.
- [17] a) L. Barra, K. Ibrom, J. S. Dickschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6637; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6737; b) T. P. Wyche, J. S. Piotrowski, Y. Hou, D. Braun, R. Deshpande, S. McIlwaine, 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; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11767.
- [18] E. Simionatto, C. Porto, I. I. Dalcol, U. F. da Silva, A. F. Morel, *Planta Med.* **2005**, *71*, 759.
- [19] D. M. Martin, S. Aubourg, M. B. Schouwey, L. Daviet, M. Schalk, O. Toub, S. T. Lund, J. Bohlmann, *BMC Plant Biol.* **2010**, *10*, 226.
- [20] a) D. E. Cane, P. C. Prabhakaran, J. S. Oliver, D. B. McIlwaine, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3209; b) C.-M. Wang, R. Hopson, X. Lin, D. E. Cane, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8360; c) N. L. Brock, S. R. Ravella, S. Schulz, J. S. Dickschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2100; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2154.
- [21] a) J. Rinkel, J. S. Dickschat, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2493; b) Y. Matsuda, T. Mitsuhashi, S. Lee, M. Hoshino, T. Mori, M. Okada, H. Zhang, F. Hayashi, M. Fujita, I. Abe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5785; c) B. Qin, Y. Matsuda, T. Mori, M. Okada, Z. Quan, T. Mitsuhashi, T. Wakimoto, I. Abe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1658; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 1690; d) I. Burkhardt, T. Siemon, M. Henrot, L. Stuett, S. Rösler, B. Tuzdzynski, M. Christmann, J. S. Dickschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, DOI: 10.1002/anie.201603782; e) P. Rabe, K. A. K. Pahirulzaman, J. S. Dickschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6041; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6139; f) P. Rabe, J. Rinkel, T. A. Klapschinski, L. Barra, J. S. Dickschat, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 158; g) P. Rabe, A. Janusko, B. Goldfuss, J. S. Dickschat, *ChemBioChem* **2016**, *17*, 146.
- [22] P. Rabe, T. A. Klapschinski, J. S. Dickschat, *ChemBioChem* **2016**, DOI: 10.1002/cbic.201600237.

Eingegangen am 3. Juni 2016
 Online veröffentlicht am 12. Juli 2016