

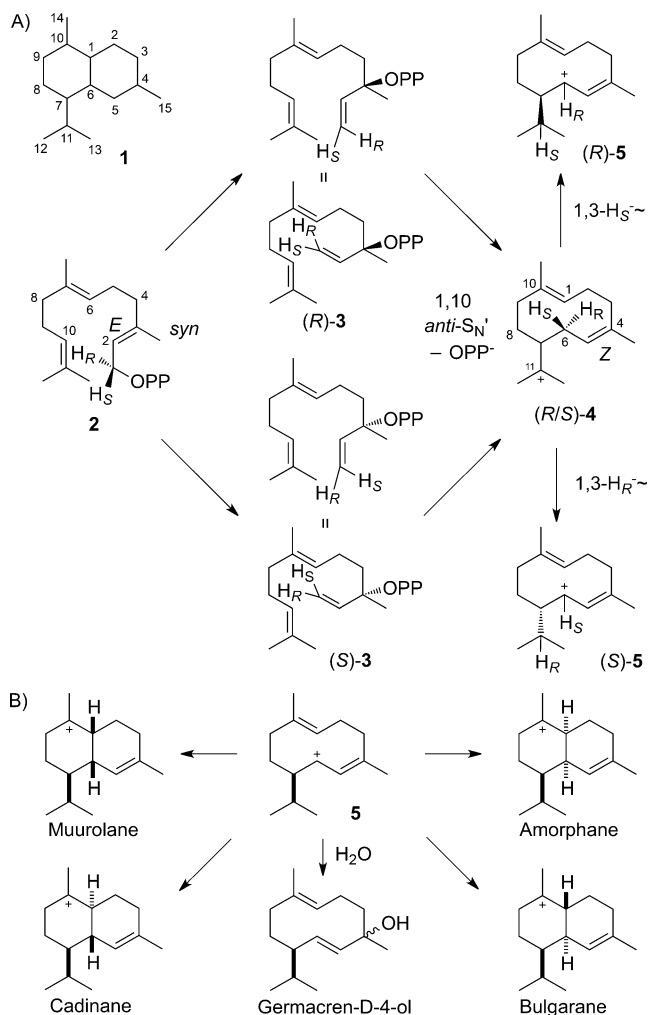
Über 1,3-Hydridverschiebungen in Sesquiterpen-Cyclisierungen

Jan Rinkel, Patrick Rabe, Paolina Garbeva und Jeroen S. Dickschat*

Abstract: Stereospezifisch markierte Vorstufen wurden mit sieben bakteriellen Sesquiterpencyclasen konvertiert, um den stereochemischen Verlauf ihrer initialen Kaskaden aus 1,10-Cyclisierung und 1,3-Hydridverschiebung zu untersuchen. Enzyme mit Produkten bekannter absoluter Konfiguration zeigten einen kohärenten stereochemischen Kurs, mit Ausnahme der (–)- α -Amorphen-Synthase, für die die erhaltenen Ergebnisse besser durch initiale 1,6-Cyclisierung erklärbar sind. Der Zusammenhang zwischen der absoluten Konfiguration des Produktes und dem stereochemischen Verlauf der 1,3-Hydridverschiebung ermöglichte die Zuordnung der absoluten Konfigurationen für drei Enzymprodukte, die unabhängig über die absolute Konfiguration des gemeinsamen Nebenproduktes Germacren-D-4-ol bestimmt wurden.

Die wohl komplexesten Kohlenstoffgerüste werden in der Natur von Terpencyclasen synthetisiert. Die mechanistischen Details der Reaktionen, die von dieser faszinierenden Klasse von Enzymen katalysiert werden, die simple Oligoprenyldiphosphate in (poly)cyclische Kohlenwasserstoffe oder Alkohole konvertieren, haben seit mehreren Jahrzehnten die wissenschaftliche Diskussion beflügelt.^[1] Mit dem Aufkommen quantenchemischer Rechnungen werden sogar lange akzeptierte Mechanismen neu debattiert, wodurch unser Verständnis der Carbokationenchemie erweitert wird.^[2] Klassische Isotopenmarkierungsexperimente erfahren zugleich einen neuerlichen Aufschwung und bieten einen komplementären Zugang zur Entdeckung überraschender Biosyntheseprozesse.^[3] Eines der ersten Beispiele für detaillierte Einblicke in Terpencyclisierungsmechanismen ist mit den Arbeiten an Cadalan-Sesquiterpenen gegeben. Diese verbreitet auftretende Gruppe von Naturstoffen wird durch das Kohlenstoffgerüst **1** aus zwei sechsgliedrigen Ringen definiert, die eine Biosynthese über eine initiale Isomerisierung von Farnesyldiphosphat (FPP, **2**) zu Nerolidyldiphosphat (NPP, **3**) gefolgt von einer 1,10-Cyclisierung zum Helminthogermacrenyl-Kation **4** gemein haben (Schema 1 A). Durch diesen Prozess geht die (2E)-Doppelbindung in FPP in eine (4Z)-Doppelbindung in **4** über. Nach Arigonis Überlegungen über den Verbleib der C1-gebundenen Wasserstoffatome^[4]

wurde der stereochemische Verlauf zu diversen Terpenoiden einschließlich (+)-1-*epi*-Cubenol aus *Streptomyces* sp. LL-B7,^[5] den Cadalanen aus *Medicago truncatula*^[6] sowie (–)- δ -Cadinen und (+)-T-Muurolool aus *S. clavuligerus*^[7] in einer Reihe gut geplanter Experimente untersucht. In diesen Beispielen deuteten Inkubationsexperimente mit stereospezifisch deuterierten FPPs auf eine Kombination aus *syn*-allylischer Umlagerung zu NPP und *anti*-S_N'-Ringschluss zum Kation **4**. Diese stereochemischen Erfordernisse resultieren in einer definierten absoluten Konfiguration an C6, unabhängig von der Natur des Intermediates (R)- oder (S)-NPP, dessen Identität alleine auf Basis dieser Experimente nicht



Scheme 1. A) Initiale 1,10-Cyclisierung von FPP über (S)- oder (R)-NPP zu Kation **5**. Dessen absolute Konfiguration ist mit den (in **2**) enantiopoten Wasserstoffen verknüpft, von denen nur eines stereospezifisch eine 1,3-Verschiebung eingeht. Dabei wandert H_S im Fall von (R)-**5** wohingegen H_R für die Reaktion zu (S)-**5** springt. B) Reaktionen von **5** zu Cadalanen und zu Germacren-D-4-ol.

[*] J. Rinkel, 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

Dr. P. Garbeva, Prof. Dr. J. S. Dickschat
Nederlands Instituut voor Ecologie
Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
Droevendaalsesteeg 10, 6708 PB Wageningen (Niederlande)

Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors sind unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201608042> zu finden.

geklärt werden kann. Berücksichtigt man die räumliche Nähe des wandernden Wasserstoffatoms zu seinem Zielatom, so kann die folgende 1,3-Hydridverschiebung eines der beiden stereochemisch unterschiedlichen Wasserstoffatome H_S und H_R an C6 genutzt werden, um die Konfiguration an C7 abzuleiten. Die Bedeutung von Kation **5** als Vorstufe einer großen Diversität von Sesquiterpenen (Schema 1B) motiviert zu einer gründlichen Untersuchung des stereochemischen Verlaufes seiner Bildung – nicht nur aus mechanistischem Interesse, sondern auch, um die absoluten Konfigurationen von Terpenen ableiten zu können. Diese Information ist ansonsten insbesondere für im allgemeinen nicht gut kristallisierbare Kohlenwasserstoffe schlecht zugänglich.

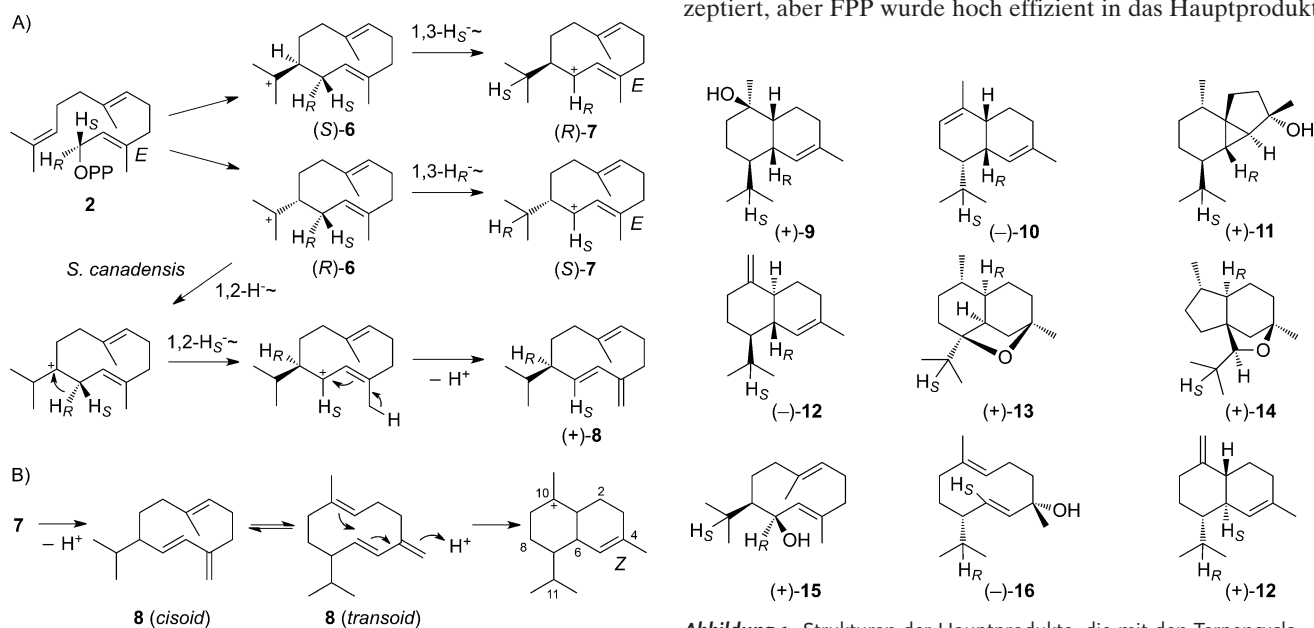
Neben den Cadalanen ist das Modell auch auf Germacrane anwendbar, mit dem wichtigen Unterschied einer (4E)- anstelle einer (4Z)-konfigurierten Doppelbindung (Schema 2A). Daher muss NPP formal für die Cyclisierung nicht berücksichtigt werden. Nach S_N2 -artigem direktem Ringchluss zu Kation **6** führt eine 1,3-Hydridverschiebung zum Allylkation **7**, wobei H_S spezifisch in der Reaktion zu (R)-**7** wandert und eine Verschiebung von H_R zu (S)-**7** führt. Germacren D (**8**) wird als neutrales Intermediat diskutiert, das die Notwendigkeit von NPP zur Bildung einer (4Z)-Doppelbindung durch ein Gleichgewicht zwischen seinem cisoiden und transoiden Konformer und nachfolgende durch Protonierung induzierte Cyclisierung obsolet macht (Schema 2B).^[4] Interessanterweise folgt die (–)-Germacren-D-Synthase aus *Solidago canadensis* dem üblichen Mechanismus über eine 1,3-Hydridverschiebung von (R)-**6** zu (S)-**7** mit

Tabelle 1: Untersuchte Sesquiterpencyclasen.

Nr.	Hauptprodukt(e)	Quellorganismus	Zugangscode
<i>Cadalane</i>			
1	(+)-T-Muurolool (9)	<i>Roseiflexus castenholzii</i>	WP_012119179
2	(–)- α -Amorphen (10)	<i>Streptomyces viridochromogenes</i>	WP_039931950
3	(+)-4- <i>epi</i> -Cubebol (11)	<i>Streptosporangium roseum</i>	WP_012893303
4	(–)- γ -Cadinen (12)	<i>Chitinophaga pinensis</i>	WP_012792334
5	(+)-Corvolether A (13) und B (14)	<i>Kitasatospora setae</i>	BAJ27126
<i>Germacrane</i>			
6	(+)-Germacradien-6-ol (15)	<i>Streptomyces pratensis</i>	ADW03055
7	(–)-Germacren-D-4-ol (16)	<i>Collimonas pratensis</i>	AMP04969

einer Verschiebung von H_R , während die Synthese für das Enantiomer (+)-Germacren D (**8**) aus derselben Pflanze die Transformation ebenfalls ausgehend von (R)-**6** über zwei konsekutive 1,2-Hydridverschiebungen katalysiert.^[8] Weiterhin zeigt die Geosmin-Synthase aus *Streptomyces coelicolor* A3(2) einen umgekehrten stereochemischen Kurs für die 1,3-Hydridverschiebung unter Wanderung von H_S durch Reaktion von (R)-**6** aus einer unterschiedlichen Konformation zum Intermediat (S)-**7** auf dem Weg zum Nebenprodukt (–)-**8**.^[9] Diese unterschiedlichen Ergebnisse veranlassten uns, die diskutierten Prinzipien auf einer breiteren Basis von Terpen cyclasen zu studieren.

Zu diesem Zweck wurden die in Tabelle 1 gelisteten Enzyme verwendet. Die Terpensynthasen 1–6 wurden funktional exprimiert, und die Strukturen ihrer Produkte **9–15** (Abbildung 1) wurden mit ihren jeweiligen vollständigen NMR-Datensätzen in vorherigen Arbeiten publiziert,^[10–12] lediglich die absoluten Konfigurationen von (+)-4-*epi*-Cubebol und der Corvolether blieben unbekannt. Darüber hinaus wurde das Gen einer Terpen cyclase aus *Collimonas pratensis*, das in den Expressionsvektor pACYCDuet-1 kloniert wurde, exprimiert.^[13] Weder Geranyldiphosphat (GPP) noch Geranylgeranyldiphosphat (GGPP) wurden vom Enzym akzeptiert, aber FPP wurde hoch effizient in das Hauptprodukt



Schema 2. A) Stereochemisches Modell für Germacrane. B) Alternative Cyclisierung zu Cadalanen über Germacren D (**8**).

Abbildung 1. Strukturen der Hauptprodukte, die mit den Terpen cyclasen 1–7 (Tabelle 1) erhalten wurden, und Ergebnisse der Inkubationsexperimente mit (1R)- und (1S)-(1^2 -H)FPP.

Germacren-D-4-ol (**16**) überführt, das isoliert wurde und zu einem synthetischen Standard^[14] und der aus *Pinus sylvestris* isolierten Verbindung identische NMR-Spektren zeigte.^[15] Der Drehwert wies weiterhin dasselbe Vorzeichen wie die Verbindung aus *Pinus sylvestris* auf ($[\alpha]_D^{20} = -93$, $c = 0.20$, ($^2\text{H}_6$)Benzol; Lit.: $[\alpha]_D^{25} = -181$, $c = 0.61$, CHCl_3),^[15] wodurch der Naturstoff aus *C. pratensis* als $(-)-(4S,7S)$ -Germacren-D-4-ol etabliert wurde. Einige Nebenprodukte der Germacren-D-4-ol-Synthese wurden per GC/MS identifiziert (siehe Abbildung S1 in den Hintergrundinformationen), von denen eines (γ -Cadinen, **12**) für die weitere Diskussion von Belang ist. Um eine mögliche Rolle des neutralen Intermediates Germacren D (Schema 2B) für die sieben Cyclasen zu erkennen, wurden Inkubationsexperimente mit FPP in $^2\text{H}_2\text{O}$ -Puffer durchgeführt.^[6] Abgesehen vom Fall der Corvolether, die bekanntlich durch Reprotonierung des neutralen Intermediates **16** gebildet werden,^[11] konnte kein Einbau von Deuterium per GC/MS beobachtet werden, was eine vernachlässigbare Rolle von Germacren D für die Cyclisierungsmechanismen aller sieben Enzyme anzeigt.

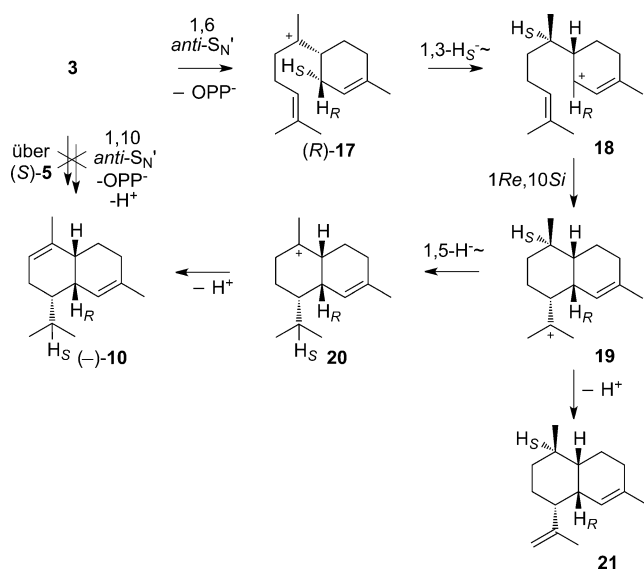
Für einen schnellen und empfindlichen ^{13}C -NMR-basierenden Test der auftretenden 1,3-Hydridverschiebungen wurde $(11\text{-}^{13}\text{C}, 1,1\text{-}^2\text{H}_2)\text{FPP}$ in vier Schritten aus $(10\text{-}^{13}\text{C})$ Geranylacetone synthetisiert, das selbst über eine zuvor berichtete Route aus Geraniol zugänglich ist^[16] (Schema S1). Dessen Inkubation mit allen sieben Enzymen gefolgt von Extraktion mit ($^2\text{H}_6$)Benzol und direkter ^{13}C -NMR-Analyse resultierte in der Beobachtung stark erhöhter Triplets für C11 der Hauptprodukte, die sich aufgrund einer ^{13}C - ^1H -Spin-Spin-Kopplung ergeben und für die 1,3-Hydridwanderung indikativ sind (Abbildung S2). In den Fällen der Synthesen für 4-*epi*-Cubebol, die Corvolether, γ -Cadinen und Germacradien-6-ol erschien ein zusätzliches Triplett in den Spektren, dessen chemische Verschiebung auf C11 von **16** passte, das aus Kation **5** durch den Angriff von Wasser hervorgehen kann.

Um die stereochemischen Verläufe der beobachteten Hydridverschiebungen zu studieren, wurden $(1R)$ - und $(1S)$ - $(1\text{-}^2\text{H})\text{FPP}$ unter Verwendung einer Reduktion von $(1\text{-}^2\text{H})$ Farnesal mit Alpine-Boran^[17] als Schlüsselschritt synthetisiert (Schema S2). Die beiden Enantiomere $(1R)$ - und $(1S)$ - $(1\text{-}^2\text{H})$ Farnesol wurden mit $> 95\%$ *ee* erhalten, wie durch eine Analyse von Mosher-Estern nachgewiesen wurde (Abbildung S3). Die EI-Massenspektren aller Enzymprodukte **9–16** zeigen eine starke Abspaltung der Isopropylgruppe. Somit kann Deuterium innerhalb dieser Isopropylgruppe (m/z 161) oder im anderen Teil des Analyten (m/z 162) für jede Verbindung lokalisiert werden, die aus $(1R)$ - oder $(1S)$ - $(1\text{-}^2\text{H})\text{FPP}$ erhalten wurde (Abbildung S4). Für die Hauptprodukte **9** und **12** der Enzyme 1 und 4, für die die absoluten Konfigurationen bekannt sind, wurde der erwartete stereochemische Kurs beobachtet, d.h. Wanderung von H_5 in der Bildung von (R) -**5** aus (S) -**4**. Bemerkenswerterweise wurde ein gegensätzlicher stereochemischer Verlauf für **12** in Abhängigkeit von seiner enzymatischen Quelle beobachtet. Während für die γ -Cadinen-Synthase aus *Chitinophaga pinensis* H_5 wandert, wird Gegenteiliges (Wanderung von H_R) für das Nebenprodukt **12** der Germacren-D-4-ol-Synthase aus *C. pratensis* gefunden. Auf Basis des Modells führt diese Beobachtung auf die Zuordnung unterschiedlicher absoluter

Konfigurationen für **12**, was durch eine Trennung der Produkte durch GC an einer homochiralen stationären Phase bestätigt wurde (Abbildung S5). Die abgeleitete absolute Konfiguration von $(+)$ -**12** für das Nebenprodukt der Terpensynthase aus *Collimonas* ist in Übereinstimmung mit der absoluten Konfiguration des Hauptproduktes $(4S,7S)$ -**16**. Die Bildung von **12** durch die Germacren-D-4-ol-Synthase aus *C. pratensis* weist ebenfalls darauf hin, dass **16** über NPP und Kation **4**, aber nicht über direkte Cyclisierung von FPP zu **6** gebildet wird. Die Bildung von **15**, einer Verbindung mit bekannter absoluter Konfiguration, durch die Germacradien-6-ol-Synthase aus *Streptomyces pratensis* muss hingegen einem direkten Cyclisierungsmechanismus von FPP folgen. Inkubationen von $(1R)$ - und $(1S)$ - $(1\text{-}^2\text{H})\text{FPP}$ mit Enzym 6 zeigten den erwarteten stereochemischen Verlauf mit Wanderung von H_5 an. Die absoluten Konfigurationen von $(+)$ -4-*epi*-Cubebol, $(+)$ -Corvolether A und $(+)$ -Corvolether B sind unbekannt, konnten aber aus der beobachteten Verschiebung von H_5 abgeleitet werden, die auf eine Biosynthese über (R) -**5** hinweist (Cyclisierungsmechanismen für **11**, **13** und **14** sind in Schema S3 gezeigt). Die absoluten Konfigurationen aller drei Verbindungen wurden unabhängig auf Grundlage des Nebenproduktes $(4R,7R)$ -**16** bestätigt, das per GC an homochiraler stationärer Phase klar von seinem Enantiomer getrennt werden konnte, das mithilfe der Terpen cyclase aus *Collimonas* erhalten wurde. Entsprechendes galt für das Nebenprodukt $(4R,7R)$ -**16** der Enzyme 1, 4 und 6 (Abbildung S6).

Die $(-)$ - α -Amorphen-Synthase lieferte auf den ersten Blick schlecht erklärbare Ergebnisse. Trotz der bekannten absoluten Konfiguration von **10** wie in Abbildung 1 gezeigt wurde die Wanderung von H_5 beobachtet. Darüber hinaus konnten im Unterschied zu den anderen untersuchten Systemen keine Spuren von Germacren-D-4-ol in den Extrakten gefunden werden (für die T-Murolol-Synthase war die Menge an Germacren-D-4-ol per NMR nicht detektierbar, Abbildung S2, aber per GC/MS konnten Spuren detektiert werden, Abbildung S6). Für Amorpha-4,11-dien und die Amorphene wurden Cyclisierungsmechanismen über eine initiale 1,10-Cyclisierung vorgeschlagen,^[18] aber für Amorpha-4,11-dien wurde auch ein Mechanismus über initiale 1,6-Cyclisierung ins Spiel gebracht.^[18a,19] Dieser Mechanismus startet von NPP (**3**) über eine *anti*- S_N' -Cyclisierung zum (R) -Bisabolykation (**17**) (Schema 3). Induziert durch das benachbarte Stereozentrum wandert spezifisch H_5 in einer 1,3-Hydridverschiebung zur Bildung von Kation **18**. Eine folgende $1R_e,10\text{Si}$ -Cyclisierung führt zu Kation **19**, der Vorstufe von Amorpha-4,11-dien (**21**) per Deprotonierung. Das ursprüngliche H_5 kann nun in einer 1,5-Wasserstoffverschiebung zum Amorphenyl-Kation **20** reagieren, das zu $(-)$ - α -Amorphen (**10**) deprotoniert wird.

Jüngst haben Hong und Tantillo durch quantenchemische Rechnungen gezeigt, dass 1) in der initialen 1,3-Hydridverschiebung spezifisch H_5 wandern sollte, 2) die 1,5-Hydridverschiebung von **19** zu **20** eine niedrige Barriere aufweist, wodurch die Pfade zu Amorpha-4,11-dien und zu den Amorphenen verbunden sind, und 3) der Weg über eine initiale 1,6-Cyclisierung energetisch gegenüber dem mit initialer 1,10-Cyclisierung bevorzugt ist.^[20] Der Weg in Schema 3 erklärt unsere experimentelle Beobachtung der Wanderung



Schema 3. Stereochemisches Modell der vorgeschlagenen 1,6-Cyclisierung in der (–)- α -Amorphen-Biosynthese, verglichen mit dem erwarteten Verlauf in der 1,10-Cyclisierung.

von H_5 nach C11 von **10**, wodurch ein erster experimenteller Nachweis für das Modell von Hong und Tantillo gegeben ist. Weiterhin erklärt die Verwendung eines anderen Weges zu **10** als zu den übrigen Cadalan-Sesquiterpenen, die in dieser Studie diskutiert werden, die Abwesenheit von Germacren-D-4-ol in den Enzymreaktionen mit der α -Amorphen-Synthase.

In Summe haben wir eine neue bakterielle Terpen cyclase aus *Collimonas pratensis* als (–)-Germacren-D-4-ol-Synthase charakterisiert. Inkubationsexperimente mit ($11\text{-}^{13}\text{C}, 1,1\text{-}^2\text{H}_2$)FPP offenbarten einen Deuteriumtransfer von C1 nach C11 für sieben bakterielle Terpen cyclasen, während die Verwendung von stereospezifisch markiertem (1*R*)- und (1*S*)-(1- ^2H)FPP zeigte, dass das Schicksal der enantiotopen Wasserstoffatome an C1 mit der absoluten Konfiguration des Produktes verknüpft ist. Dieses Wissen konnte genutzt werden, um die zuvor unbekannten absoluten Konfigurationen von drei Terpenen abzuleiten. Die Zuordnungen wurden unabhängig durch Analyse des gemeinsamen Nebenproduktes Germacren-D-4-ol per GC an homochiraler stationärer Phase bestätigt. Nur für die α -Amorphen-Synthase ergaben die Experimente mit (1*R*)- und (1*S*)-(1- ^2H)FPP Unstimmigkeiten gegenüber dem Modell, die Ergebnisse sind jedoch mithilfe eines jüngst auf Basis von quantenchemischen Rechnungen entwickelten Mechanismus über initiale 1,6-Cyclisierung erklärbar,^[20] sodass hier ein erster experimenteller Nachweis erfolgt.

Danksagung

Diese Arbeiten wurden durch die DFG (DI1536/7-1) und durch den Fonds der Chemischen Industrie mit einem Doktorandenstipendium an J.R. unterstützt. Dies ist Publikation Nr. 6159 des Niederländischen Institutes für Ökologie (NIOO-KNAW).

Stichwörter: Biosynthese · Hydridverschiebungen · Isotope · Stereochemie · Terpene

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 13593–13596
Angew. Chem. **2016**, 128, 13791–13794

- [1] a) J. S. Dickschat, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, 33, 87; b) D. W. Christianson, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3412; c) D. E. Cane, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 1089.
- [2] D. J. Tantillo, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 1035.
- [3] a) J. Rinkel, J. S. Dickschat, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 2493; b) 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; c) Y. Matsuda, T. Mitsuhashi, S. Lee, N. Hoshino, T. Mori, M. Okada, H. Zhang, F. Hayashi, M. Fujita, I. Abe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 5785; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 5879; d) 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; e) I. Burkhardt, T. Siemon, M. Henrot, L. Studt, S. Rösler, B. Tudzynski, M. Christmann, J. S. Dickschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 8748; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 8890; f) P. Rabe, A. Janusko, B. Goldfuss, J. S. Dickschat, *ChemBioChem* **2016**, 17, 146; g) P. Rabe, J. Rinkel, T. A. Klapschinski, L. Barra, J. S. Dickschat, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 158.
- [4] D. Arigoni, *Pure Appl. Chem.* **1975**, 41, 219.
- [5] D. E. Cane, M. Tandon, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5602.
- [6] S. Garms, T. G. Köllner, W. Boland, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5590.
- [7] Y. Hu, W. K. Chou, R. Hopson, D. E. Cane, *Chem. Biol.* **2011**, 18, 32.
- [8] a) C. O. Schmidt, H. J. Bouwmeester, S. Franke, W. A. König, *Chirality* **1999**, 11, 353; b) M. Niwa, M. Iguchi, S. Yamamura, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 997.
- [9] X. He, D. E. Cane, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2678.
- [10] a) P. Rabe, J. S. Dickschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1810; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 1855; b) J. S. Dickschat, K. A. K. Pahirulzaman, P. Rabe, T. A. Klapschinski, *ChemBioChem* **2014**, 15, 810; c) P. Rabe, T. Schmitz, J. S. Dickschat, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 1839.
- [11] P. Rabe, K. A. K. Pahirulzaman, J. S. Dickschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6041; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 6139.
- [12] 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.
- [13] C. Song, R. Schmidt, V. de Jager, D. Krzyzanowska, E. Jongedijk, K. Cankar, J. Beekwilder, A. van Veen, W. de Boer, J. A. van Veen, P. Garbeva, *BMC Genomics* **2015**, 16, 1103.
- [14] O. Smitt, H.-E. Högberg, *Synlett* **2002**, 1273.
- [15] O. Nordin, E. Hedenström, H. E. Högberg, *Acta Chem. Scand.* **1999**, 53, 124.
- [16] a) N. S. George, K. E. Anderson, A. G. M. Barrett, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7604; b) C. A. Citron, P. Rabe, L. Barra, C. Nakano, T. Hoshino, J. S. Dickschat, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7684.
- [17] R. L. Edelstein, V. A. Weller, M. D. Distefano, J. S. Tung, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5298.
- [18] a) S.-H. Kim, K. Heo, Y.-J. Chang, S.-H. Park, S.-K. Rhee, S.-U. Kim, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 758; b) C. L. Steele, J. Crock, J. Bohlmann, R. Croteau, *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 2078.
- [19] a) F. Lopez-Gallego, S. A. Agger, D. Abate-Pella, M. D. Distefano, C. Schmidt-Dannert, *ChemBioChem* **2010**, 11, 1093; b) S. Picard, P. Mercke, X. He, O. Sterner, M. Brodelius, D. E. Cane, P. E. Brodelius, *Arch. Biochem. Biophys.* **2006**, 448, 150.
- [20] Y. J. Hong, D. J. Tantillo, *Chem. Sci.* **2010**, 1, 609.

Eingegangen am 17. August 2016

Online veröffentlicht am 26. September 2016