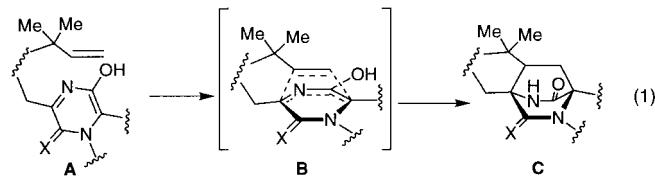


- Wong, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1607; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1524; b) L. L. Kiessling, N. L. Pohl, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 71; c) *Neoglycoconjugates, Preparation and Applications* (Hrsg.: Y. C. Lee, R. T. Lee), Academic Press, San Diego, **1994**; zum Einsatz von Polymeren bei der Kohlenhydratsynthese: d) O. Blixt, T. Norberg, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2705; e) K. Yamada, E. Fujita, S. Nishimura, *Carbohydr. Res.* **1998**, *305*, 443.
- [5] a) D. Zanini, R. Roy, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3486; b) P. R. Ashton, E. F. Hounsell, N. Jayaraman, T. M. Nilsen, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. Young, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3429, zit. Lit.
- [6] a) J. E. Kingery-Wood, K. W. Williams, G. B. Sigal, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7303; b) A. Reicher, J. O. Nagy, W. Spevak, D. Charych, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1146.
- [7] a) M. Mrksich, *Cell Mol. Life Sci.* **1998**, *54*, 653; b) M. Mrksich, G. M. Whitesides, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1996**, *25*, 55.
- [8] a) M. Mrksich, J. R. Grunwell, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12009; b) M. Rief, F. Oesterhelt, B. Heymann, H. E. Gaub, *Science* **1997**, *275*, 1295; c) J. Spinke, M. Liley, F. J. Schmitt, H. J. Guder, L. Angermaier, W. Knoll, *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 7012; d) J. Spinke, M. Liley, H. J. Guder, L. Angermaier, W. Knoll, *Langmuir* **1993**, *9*, 1821; e) D. J. Revell, J. R. Knight, D. J. Blyth, A. H. Haines, D. A. Russell, *Langmuir* **1998**, *14*, 4517; f) J. K. Whitesell, H. K. Chang, C. S. Whitesides, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 921; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 871.
- [9] 2 wurde synthetisiert nach: C. Pale-Grosdemange, E. S. Simon, K. L. Prime, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 12. Die Kohlenhydratkonjugate **1** und **4** wurden aus bekannten Verbindungen in acht bzw. drei Schritten synthetisiert. Das Disaccharid **3** wurde in zehn Schritten synthetisiert. Details hierzu werden an anderer Stelle beschrieben werden.
- [10] Die Substrate wurden durch die Verdampfung von Titan (1 nm) und anschließend Gold (12 oder 38 nm) auf Deckgläsern präpariert. Die Scheiben wurden in Stücke von ca 1 cm² geschnitten und in eine Ethanolösung (0.4 mL) gelegt, die **1** oder **3** und **2** in unterschiedlichen Verhältnissen (insgesamt 1 mm Thiol) enthielt. Nach 8 h wurden die Substrate aus der Lösung entfernt, mit wasserfreiem Ethanol gespült und im Stickstoffstrom getrocknet.
- [11] M. Mrksich, G. M. Whitesides, *Am. Chem. Soc. Symp. Ser.* **1997**, *680*, 361, zit. Lit.
- [12] W. M. Watkins, W. Z. Hassid, *J. Biol. Chem.* **1962**, *237*, 1432.
- [13] Die Beziehung zwischen der Kohlenhydratkonzentration in Lösung und der Kohlenhydratdichte auf dem Substrat wurde über den Einbau von ¹⁴C-markierter Galactose auf SAMs bestimmt, die aus Lösungen zubereitet wurden, die **1** und **2** in unterschiedlichen Verhältnissen enthielten. χ_{GlcNAc} ist der Anteil von Alkanthiolaten in der SAM, die GlcNAc-Gruppen präsentieren.
- [14] a) P. N. Shankar Iyer, K. D. Wilkinson, I. J. Goldstein, *Arch. Biochem. Biophys.* **1976**, *177*, 330; b) S. Ebisu, P. N. Shankar Iyer, I. J. Goldstein, *Carbohydr. Res.* **1978**, *61*, 129.
- [15] J. L. Iglesias, H. Lis, N. Sharon, *Eur. J. Biochem.* **1982**, *123*, 247.
- [16] H. Raether in *Physics of Thin Films*, Vol. 9 (Hrsg.: G. Hass, M. Francombe, R. Hoffman), Academic Press, New York, **1977**, S. 145–261.
- [17] Zum Einsatz der SPR-Spektroskopie zur Charakterisierung der Erkennungsvorgänge von Biomolekülen auf SAMs siehe Lit. [8a,c] sowie: M. Mrksich, G. B. Sigal, G. M. Whitesides, *Langmuir* **1995**, *11*, 4383.
- [18] Alle Substrate, einschließlich solcher, die ausschließlich GlcNAc oder LacNAc präsentierten, widerstanden selbst der unspezifischen Bindung von Fibrinogen (1 mg mL⁻¹ in PBS-Puffer).
- [19] Das *BS-II-Lectin* ist ein Tetramer aus vier identischen Untereinheiten (112 kDa), während das Lectin aus *Erythrina cristagalli* ein Homodimer ist (57 kDa).
- [20] Der niedrige Anteil an irreversibler Bindung, der nach dem Austausch des löslichen Kohlenhydrats gegen Meßpuffer verblieb, resultierte wahrscheinlich aus der unspezifischen Adsorption von Protein auf Fehlstellen auf der SAM.
- [21] Die in der Abbildung gezeigten Änderungen $\Delta\theta$ resultieren aus der Zunahme des Brechungsindex der Lectinlösung und der Kohlenhydratlösung relativ zu dem der Pufferlösung; dieselben Änderungen wurden auf Oberflächen beobachtet, die ausschließlich Triethyleneglycol-Einheiten präsentieren.

Reverse und „normale“ Prenyltransferasen haben unterschiedliche Seitenselektivitäten bei der Biosynthese von Paraherquamid**

Emily M. Stocking, Juan F. Sanz-Cervera* und Robert M. Williams*

Die Paraherquamide **1**–**10**^[1] sind eine Gruppe von Pilzmetaboliten, die ebenso wie die strukturell ähnlichen Verbindungen Sclerotamid **11**,^[2] Marcfortin A **12**,^[3] Asperparalin A (Aspergillimid VM55598) **14**, SB202327 **15**^[4] und die Brevianamide (Brevianamid A **16** und Brevianamid B **17**)^[5] viel Aufmerksamkeit erregt haben wegen ihrer vielfältigen (z.B. anthelmintischen, paralytischen und insektiziden) biologischen Wirkungen.^[1–5] Die Substanzen haben unterschiedliche biogenetische Herkunft und entstehen durch die oxidative Polycyclisierung von Aminosäuren und Isopreneinheiten. Besonders interessant sind die zunehmenden Hinweise darauf, daß das gemeinsame Bicyclo[2.2.2]-Strukturmotiv bei der Biosynthese durch eine intramolekulare [4+2]-Cycloaddition einer von Isopren abgeleiteten Olefineinheit an einen Azadienrest entsteht, der wiederum aus einer Piperazindioneinheit stammt [**A** → **B** → **C**, Gl. (1)].^[6,7]



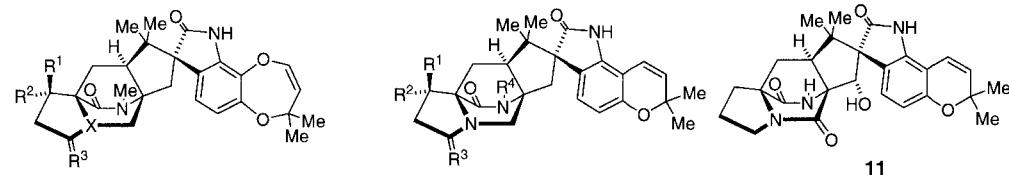
[4+2]-Cycloadditionen werden in der organischen Synthese vielfach eingesetzt, in der Natur sind pericyclische Reaktionen aber ziemlich selten, und nur in wenigen Fällen gab es experimentelle Hinweise darauf, daß Reaktionen über eine Diels-Alder-artige Cycloaddition als Zwischenschritt verlaufen.^[7,8] Bei unseren Untersuchungen haben wir uns auf die

[*] Prof. Dr. J. F. Sanz-Cervera
Departamento de Química Orgánica
Universidad de Valencia
E-46100 Burjassot, Valencia (Spanien)
Fax: (+34) 963864328
E-mail: Juan.F.Sanz@uv.es

Prof. Dr. R. M. Williams, E. M. Stocking
Department of Chemistry, Colorado State University
Fort Collins, CO 80523 (USA)
Fax: (+1) 970-491-5610
E-mail: rmw@chem.colostate.edu

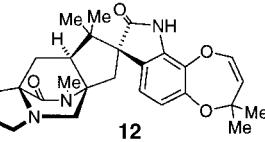
[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (Forschungsmittel für R.M.W., Nr. CA 70375, sowie Shared Instrumentation Grant Nr. GM49631 für die Massenspektrometer) und der Dirección General de Investigación Científica y Técnica des spanischen Ministeriums für Erziehung und Wissenschaft (Forschungsmittel für J.F.S.-C., Nr. PB95-1089) gefördert. Die NMR-Spektren wurden von Dr. Clifford J. Unkefer (Los Alamos Stable Isotope Resource) auf einem Bruker-AMX-500-MHz-Spektrometer aufgenommen. Die Autoren danken Professor Rodney Croteau und Professor J. Alberto Marco für hilfreiche Diskussionen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können bei den Autoren angefordert werden.

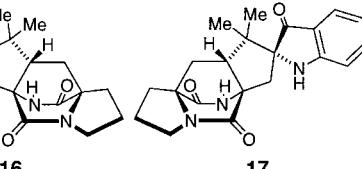


- 1 A:** $R^1 = OH, R^2 = Me, R^3 = H_2, X = N$
2 B: $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H_2, X = N$
3 C: $R^1 = R^2 = CH_2, R^3 = H_2, X = N$
4 D: $R^1 = O, R^2 = CH_2, R^3 = H_2, X = N$
5 E: $R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = H_2, X = N$
6 VM55596: $R^1 = OH, R^2 = Me, R^3 = H_2, X = N^{+}O^{-}$
7 VM55597: $R^1 = OH, R^2 = Me, R^3 = O, X = N$

- 8 F:** $R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = R^4 = Me$
9 G: $R^1 = OH, R^2 = Me, R^3 = R^4 = Me$
10 VM55595: $R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = H_2, R^4 = H$



- 13 VM55599**
14 (X = H₂)
15 (X = O)



Biogenese der Metaboliten der Paraherquamidfamilie konzentriert, mit Schwerpunkt auf der Cycloaddition als Schlüsselelement. Bei diesen Metaboliten wird die Dimethylallylgruppe, die an der Bildung des Bicyclo[2.2.2]-Gerüsts beteiligt ist, offensichtlich durch die Reaktion von Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP) mit der Tryptophaneinheit eingeführt, so daß es zur reversen Prenylierung an Position 2 des Indolrings kommt. In den Metaboliten **1–12** gibt es ein zweites Isoprenfragment, das oxidativ an eine phenolische Hydroxygruppe des Tryptophanrestes addiert wird. Bis vor kurzem war man sich sicher, daß die Isoprenoide über den Mevalonat-Weg synthetisiert werden. In den letzten Jahren wurde in einigen Arbeiten allerdings überzeugend nachgewiesen, daß die Isoprenoide in manchen Organismen stattdessen über den 1-Desoxy-D-Xylulose-Weg gebildet werden. Dies gilt nicht nur für Bakterien,^[9] sondern auch für die Grünalge *Scenedesmus obliquus*^[10] und – unerwarteterweise – für höhere Pflanzen wie *Taxus chinensis*,^[11] Gerste (*Hordeum vulgare L.*), Wasserlinsen (*Lemna gibba L.*), Karotte (*Daucus carota L.*)^[12] sowie *Ginkgo biloba*.^[13] In diesen Fällen wurde gezeigt, daß die Biosynthese verschiedener cytoplasmatischer Sterine über den Acetat/Mevalonat-Weg verläuft, während die plastidären Isoprenoide über den 1-Desoxy-D-Xylulose-Weg gebildet werden.

Bei Isotopenmarkierungsversuchen, mit denen die Herkunft der Isopreneinheiten in der Paraherquamidstruktur untersucht werden sollten, entdeckten wir eine unerwartete stereochemische Verteilung der Methylgruppen aus DMAPP. Wir führten Fütterungsexperimente mit [$U-^{13}C_6$]Glucose und [$^{13}C_2$]Acetat durch, um die genannten Stoffwechselwege ^{13}C -NMR-spektroskopisch unterscheiden zu können. Alle Signale des ^{13}C -NMR-Spektrums von Paraherquamid A sind nämlich eindeutig zugeordnet worden (mit Ausnahme der Signale für C27 und C28).^[1d] Die unterschiedlichen Markierungsmuster, die bei beiden Stoffwechselwegen erwartet werden, sind in Abbildung 1 gezeigt.

Ein erstes Experiment wurde mit [$U-^{13}C_6$]Glucose an *Penicillium fellutatum* durchgeführt. Das isolierte Paraherquamid A wies ein Markierungsmuster auf, bei dem die

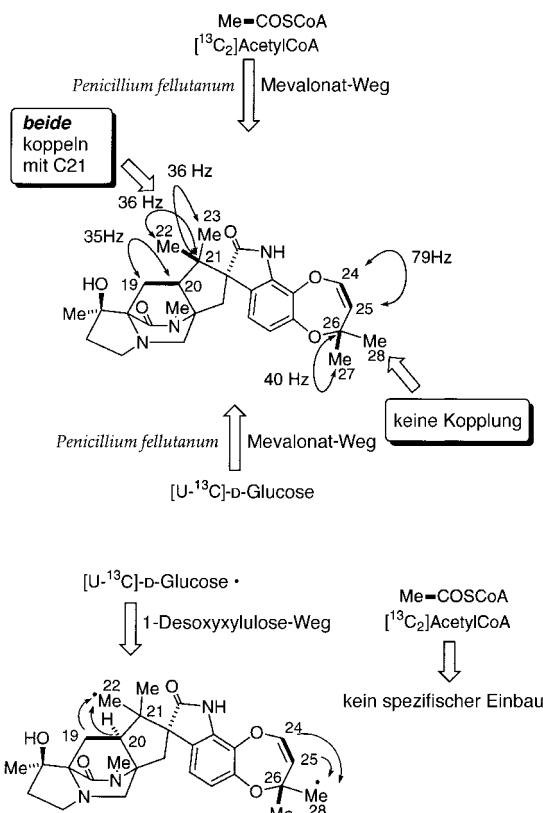


Abbildung 1. ^{13}C -Markierungsmuster in Paraherquamid A, die nach Fütterungsexperimenten mit [$U-^{13}C_6$]-D-Glucose oder [$^{13}C_2$]Acetat für den Mevalonat- (oben) und den 1-Desoxy-D-Xylulose-Weg (unten) zu erwarten sind. Die dicken Linien stellen intakte Acetateinheiten dar, die Pfeile deuten die Kopplungen an, die im ^{13}C -NMR-Spektrum erwartet und auch gefunden wurden.

meisten ^{13}C -NMR-Signale um das Singulett des nicht koppelnden Kohlenstoffatoms aufgespalten erschienen, wie man es für den Abbau von Glucose erwarten würde. Hier konzentrierten wir uns auf die Kohlenstoffatome, die die beiden C₅-Einheiten bilden, C19 bis C23 und C24 bis C28. Das ^{13}C -NMR-Spektrum von unmarkiertem Paraherquamid A,^[1d] das aus einem Kontrollexperiment stammte, diente zu Vergleichszwecken. Obwohl der spezifische Einbau niedrig war, waren die Kopplungen im ^{13}C -NMR-Spektrum des entstandenen Paraherquamids A deutlich erkennbar (Tabelle 1).

Tabelle 1. Spezifischer Einbau, chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der C₅-Kohlenstoffatome von Paraherquamid A nach dem Fütterungsexperiment mit [U- $^{13}\text{C}_6$]Glucose.

C	δ	$J_{\text{C,C}}$ [Hz]	% ^{13}C pro Position	% ^{13}C spezifisch als intakte C ₂ -Einheit eingebaut	% ^{13}C aus [U- $^{13}\text{C}_6$]Glucose, spezifisch eingebaut
19	22.17	34	1.4	41	0.0075
20	51.42	34	1.9	32	0.0052
21	46.40	36	1.5	36	0.0061
22	20.47	36	1.8	14	0.0018
23	23.71	36	1.9	21	0.0029
24	138.94	81	2.3	35	0.0059
25	115.05	79	2.0	37	0.0065
26	79.81	40	2.0	37	0.0064
27	29.93	40	2.2	40	0.0075
28	29.80	–	1.7	0	0.0037

Um zu bestätigen, daß Acetat und nicht 1-Desoxy-d-Xylulose-5-phosphat die Schlüsselverbindung bei der Biosynthese der beiden C₅-Einheiten ist, wurde ein zweites Fütterungsexperiment durchgeführt, diesmal mit [$^{13}\text{C}_2$]Acetat. Der beobachtete spezifische Einbau intakter C₂-Einheiten war im Einklang mit dem Mevalonat-Weg (Abbildung 1). Bei den Kohlenstoffatomen C19 bis C23 und C24 bis C28, die die beiden C₅-Einheiten bilden, sind die Ergebnisse des Fütterungsversuchs mit [$^{13}\text{C}_2$]Acetat im wesentlichen dieselben wie mit [U- $^{13}\text{C}_6$]Glucose. In beiden Fällen war das ^{13}C -NMR-Signal von C28 bei $\delta=29.80$ zwar intensiver als bei der Kontrollprobe, doch war es nicht aufgespalten. Beim ersten C₅-Fragment fanden wir, daß C19 mit C20 koppelt und C21 entweder mit C22 oder mit C23. Bei der zweiten C₅-Einheit ergibt sich aus den Kopplungskonstanten, daß C24 mit C25 koppelt und C26 mit C27. In diesem Fall besteht keine Kopplung zu C28.

Nach dem 1-Desoxy-d-Xylulose-Weg sollte [U- $^{13}\text{C}_6$]Glucose so eingebaut werden, daß es zur Fernkopplung zwischen C19 und einer der Methylgruppen (C22 oder C23) sowie zwischen C20 und derselben Methylgruppe (C22 bzw. C23) kommt, weil nämlich in diesem Fall drei Kohlenstoffatome aus einem Glucosemolekül

und die anderen beiden aus einem anderen stammen sollten. Nach unseren Fütterungsexperimenten mit [U- $^{13}\text{C}_6$]Glucose wurden allerdings keine Fernkopplungen zwischen C22 und C19/C20 oder C24 und C26/C27 beobachtet. Dies ist im Einklang mit dem Mevalonat-Weg, bei dem zwei Paare von Kohlenstoffatomen aus Glucosemolekülen stammen, während das dritte Kohlenstoffatom aus einem dritten Glucosemolekül stammt, so daß Fernkopplungen ausgeschlossen sind. Das Fehlen von nachweisbaren Fernkopplungen und der Einbau von [1,2- $^{13}\text{C}_2$]Acetat sprechen also dafür, daß der Mevalonat-Weg bei der Bildung beider C₅-Einheiten beschritten wird, da dies mit dem für beide Experimente erwarteten Markierungsmuster übereinstimmt (Abbildung 1). Die Elektrospray-Ionisations-Massenspektren von **1** stimmen für beide Experimente mit dem Einbau intakter C₂-Einheiten aus Acetat überein.^[14]

In dem C₅-Fragment, das von C24 bis C28 gebildet wird, besteht eindeutig keine Kopplung zwischen C28 und C26, wohl aber zwischen C27 und C26. Dies bedeutet, daß die DMAPP-Methylgruppen bei der Biosynthese dieses Strukturelements nicht äquivalent sind. In dem C₅-Fragment hingegen, das aus C19 bis C23 gebildet wird, koppeln beide Methyl-C-Atome mit C20, allerdings nicht gleichzeitig. Diesem unerwarteten Ergebnis zufolge muß die Reverse Prenyltransferase das olefinische π -Elektronensystem so ausrichten, daß beide Seiten für einen Angriff durch die Position 2 des Indolrestes zugänglich sind. Die einfachste Erklärung dafür ist, die Bindung von DMAPP in einer Orientierung anzunehmen, die einen seitenunabhängigen S_N'-Angriff auf das π -Elektronensystem ermöglicht, also in einer Orientierung, die gegenüber der bei der „normalen“ Prenyltransferase „umgedreht“ ist (Abbildung 2). Die Pyrophosphatgruppe ist hier wahrscheinlich im aktiven Zentrum des Enzyms so verankert, daß der hydrophobe Isopropenylrest gegenüber dem aus Tryptophan abgeleiteten Substrat in einer konformativ flexiblen **A** \rightleftharpoons **B**-Anordnung angeordnet ist. Im Unterschied dazu läuft bei der „normalen“ Prenylübertragung der nucleophile

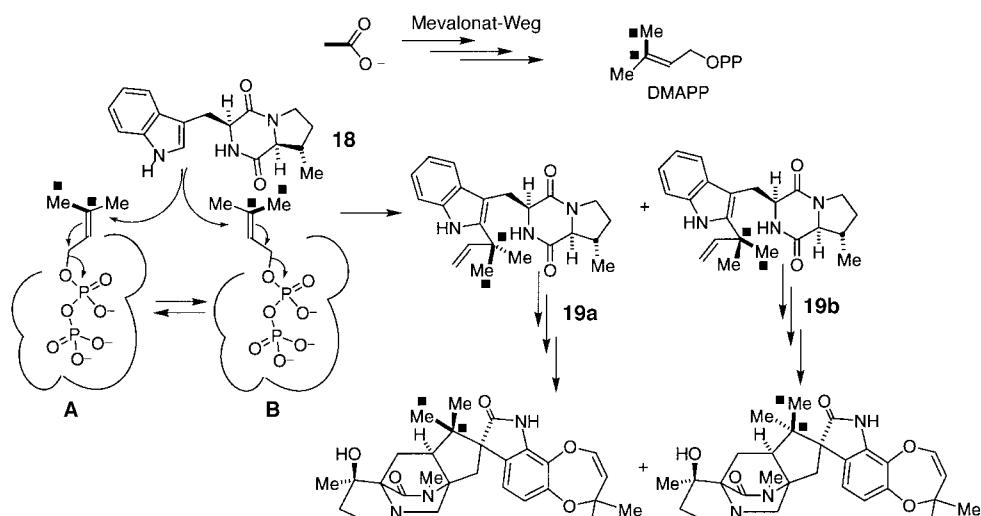


Abbildung 2. Ein möglicher Biosyntheseweg, der erklären kann, warum C22 und C23 bei der Biosynthese von Paraherquamid A gleich behandelt werden. Fett dargestellte und mit ■ gekennzeichnete Bindungen symbolisieren intakte C₂-Einheiten, die in C3/C5 der DMAPP-Moleküle und in C21, C22 und C23 von **1** eingebaut sind. Die übrigen Markierungen sind hier zur besseren Übersicht nicht hervorgehoben (siehe Abbildung 1).

Austausch am pyrophosphattragenden Methylenkohlenstoffatom unter Inversion der Konfiguration am Kohlenstoffatom ab, wobei das hydrophobe Ende von DMAPP im aktiven Zentrum des Enzyms eingebettet ist.^[15]

Dagegen sind die Methylgruppen in der anderen C₅-Einheit (im Dioxepinrest) eindeutig unterscheidbar. Es ist daher ziemlich wahrscheinlich, daß diese C₅-Gruppe (C24 bis C28) über eine direkte Alkylierung mit DMAPP durch eine normale Prenyltransferase in das Molekül eingeführt wird. Dem folgt eine stereospezifische oxidative Addition an das olefinische System. Ein plausibler Mechanismus – eine von mehreren Möglichkeiten – für die Bildung des Ringsystems ist die seitenspezifische Epoxidierung mit anschließender Ringöffnung und Wasserabspaltung. Da die Isopreneinheit ohne Veränderung der stereochemischen Integrität eingeführt wird, ist diese Annahme am vernünftigsten, und man braucht keinen „Scrambling“-Mechanismus zu postulieren, bei dem DMAPP über ein Dimethylvinylalkohol-Zwischenprodukt stereochemisch uneinheitlich eingebaut wird, wodurch notwendigerweise stereochemisch gemischte Isoprenäquivalente in den cytosolischen DMAPP-Pool der Zelle einfließen würden.

Aus diesen Ergebnissen folgt eindeutig, daß die C₅-Einheiten von **1** auf stereochemisch unterschiedliche Art eingeführt werden. Weil festgestellt wurde, daß die Prenylierung des Indolrestes bei der Biosynthese der verwandten Brevianamide analog zu der für die Zwischenprodukte **19** postulierten Weise^[7d] abläuft (Abbildung 2) und weil dies auch eine vernünftige Annahme für die Paraherquamid-Biosynthese ist, muß die Prenyltransferase, die diese C₅-Einheit einführt, das DMAPP relativ zur Position 2 des Indolrestes so orientieren, daß die beiden Seiten des π-Elektronensystems ununterscheidbar sind. Diese Arbeit beschreibt den ersten Fall, bei dem eine seitenselektive *und* eine nichtseitenselektive Addition an einen trisubstituierten, von DMAPP abgeleiteten Olefinteil innerhalb desselben Moleküls stattfindet.^[16]

Eingegangen am 7. September 1998 [Z12390]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 786–789

Stichwörter: Biosynthese • Isotopenmarkierung • Paraherquamid

- [1] a) M. Yamazaki, E. Okuyama, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 135; b) J. G. Ondeyka, R. T. Goegelman, J. M. Schaeffer, L. Kelemen, L. Zitano, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1375; c) J. M. Liesch, C. F. Wichmann, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1380; d) S. E. Blanchflower, R. M. Banks, J. R. Everett, B. R. Manger, C. Reading, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 492; d) S. E. Blanchflower, R. M. Banks, J. R. Everett, C. Reading, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1355.
- [2] A. C. Whyte, J. B. Gloer, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 1093.
- [3] a) J. Polonsky, M.-A. Merrien, T. Prange, C. Pascard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 601; b) T. Prange, M.-A. Buillion, M. Vuilhorgne, C. Pascard, J. Polonsky, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1977.
- [4] a) H. Hayashi, Y. Nishimoto, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5655; b) R. M. Banks, S. E. Blanchflower, J. R. Everett, B. R. Manger, C. Reading, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 840.
- [5] a) A. J. Birch, J. J. Wright, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 644; b) A. J. Birch, J. J. Wright, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 2329; c) A. J. Birch, R. A. Russell, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 2999; d) B. A. Bird, A. T. Remaley, I. M. Campbell, *Appl. Environ. Microbiol.* **1981**, *42*, 521; e) B. A. Bird, I. M. Campbell, *Appl. Environ. Microbiol.* **1982**, *43*, 345; f) J. E. Robbers, J. W. Straus, *Lloydia* **1975**, *38*, 355; g) R. R. M.

- Paterson, D. L. Hawksworth, *Trans. Br. Mycol. Soc.* **1985**, *85*, 95; h) B. J. Wilson, D. T. C. Yang, T. M. Harris, *Appl. Microbiol.* **1973**, *26*, 633; i) J. Coetzter, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1974**, *30*, 2254.

- [6] A. E. A. Porter, P. G. Sammes, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 1103.
- [7] a) R. M. Williams, E. Kwast, H. Coffman, T. Glinka, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3064; b) L. R. Domingo, J. F. Sanz-Cervera, R. M. Williams, M. T. Picher, J. A. Marco, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1662; c) J. F. Sanz-Cervera, T. Glinka, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 347; d) J. F. Sanz-Cervera, T. Glinka, R. M. Williams, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8471; e) R. M. Williams, J. F. Sanz-Cervera, F. Sancenon, J. A. Marco, K. Halligan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1090.
- [8] a) S. Laschat, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 313; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 289; b) Y. Yoshizawa, D. J. Witter, Y. Liu, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2693; c) H. Oikawa, Y. Suzuki, A. Naya, K. Katayama, A. Ichihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3605; d) D. Holscher, B. Schneider, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 525; e) S. L. Schreiber, L. L. Kiessling, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 631; f) K. Shindo, M. Sakakibara, H. Kawai, H. Seto, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 249; g) J. E. Baldwin, R. C. Whitehead, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2059; h) A. C. Bazan, J. M. Edwards, U. Weiss, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3005; i) D. E. Cane, W. Tan, W. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 527; j) Y. Hano, T. Nomura, S. Ueda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, *610*; k) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, J. Uenishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5555; siehe auch Lit. [7].
- [9] a) M. Rohmer, M. Knani, P. Simonin, B. Sutter, H. Sahm, *Biochem. J.* **1993**, *295*, 517; b) M. Rohmer, M. Seemann, S. Horbach, S. Bringer-Meyer, H. Sahm, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2564.
- [10] J. Schwender, M. Seemann, H. K. Lichtenhaller, M. Rohmer, *Biochem. J.* **1996**, *316*, 73.
- [11] W. Eisenreich, B. Menhard, P. J. Hylands, M. H. Zenk, A. Bacher, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 6431.
- [12] H. K. Lichtenhaller, J. Schwender, A. Disch, M. Rohmer, *FEBS Lett.* **1997**, *400*, 271.
- [13] A. Cartayrade, M. Schwarz, B. Jaun, D. Arigoni, *Abstr. Paper 2nd Symposium of the European Network on Plant Terpenoids*, (Strasbourg/Bischberg) **1994**, S. 1.
- [14] Bei dem als Kontrollprobe dienenden Paraherquamid A ($M_r = 493$) gibt es folgende Isotopensignale für das protonierte Molekül: m/z (%): 494.30 (100), 495.30 (32.65), 496.30 (6.49), 497.27 (1.13); für **1** nach dem [$U-^{13}C_6$]Glucose-Fütterungsexperiment: m/z (%): 494.27 (100), 495.27 (45.27), 496.27 (18.04), 497.27 (6.87), 498.26 (2.94), 499.25 (1.45), 500.22 (0.79); für **1** nach dem Fütterungsexperiment mit [$^{13}C_2$]Acetat: m/z (%): 494.25 (100), 495.24 (47.42), 496.24 (17.76), 497.23 (6.66), 498.19 (3.38). Die höheren Intensitäten der $M+2$ - und $M+4$ -Signale (m/z 496 bzw. 498) sind im Einklang mit dem Einbau der Acetateinheiten.
- [15] a) D. E. Cane, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1109; b) C. D. Poulter, H. C. Rilling in *Biosynthesis of Isoprenoid Compounds* (Hrsg.: J. W. Porter, S. L. Spurgeon), Wiley-Interscience, New York, **1981**, S. 161.
- [16] Bezuglich des Verlustes der stereochemischen Integrität ähnliche Beobachtungen bei den revers prenylierten Indolalkaloiden Echinulin und Roquefortin: a) D. M. Harrison, P. Quinn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 879; b) C. P. Gorst-Allman, P. S. Steyn, R. Vleegaar, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 652.