

- [6] Untersuchungen zu dieser Reaktion wurden bereits in einer früheren Arbeit veröffentlicht.^[10] Es zeigte sich jedoch, dass die Zuordnung der Moleküle zu den beobachteten Frequenzen nicht korrekt war.
- [7] H.-J. Himmel, W. Schmid, R. Burgard, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [8] Der erste angeregte Triplett-Zustand von FAIO_2 weist eine geringfügig höhere Energie auf (um 38.2 kJ mol^{-1}).^[9]
- [9] J. Bahlo, H.-J. Himmel, H. Schnöckel, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [10] R. Ahlrichs, L. Zhengyan, H. Schnöckel, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1984**, *519*, 155.
- [11] G. V. Girichev, A. N. Utkin, N. I. Giricheva, *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* **1983**, *26*, 634.
- [12] Der größere Abstand in **3** stimmt gut mit Werten überein, die für andere hoch koordinierte Al-Verbindungen gefunden werden. So beträgt die Al-O-Bindungslänge im oktaedrischen $[\text{Al}(\text{O}_2)(\text{acac})_3]$ 1.89 Å (N. Ya. Turova, V. A. Kozunov, A. I. Yanovskii, N. G. Bokii, Yu. T. Struschkov, B. L. Tarnopolskii, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1979**, *41*, 5).
- [13] Die Rechnungen für die anderen Isotopomere ergeben die folgenden Frequenzen für **3** (in cm^{-1} , Symmetrierassen und Intensitäten [in km mol^{-1} in Klammern]: 1074.0 (a_1 , 3), 898.9 (a_1 , 149), 486.0 (a_1 , 10), 178.9 (a_1 , 18), 380.6 (a_2 , 0), 65.9 (a_2 , 0), 467.2 (b_1 , 2), 238.3 (b_1 , 38), 166.9 (b_1 , 0.03), 1071.0 (b_2 , 9), 694.2 (b_2 , 175), 199.6 (b_2 , 24) für $\text{FAI}^{(18\text{O}_2)_2}$ und 1136.8 (a_1 , 5), 899.8 (a_1 , 150), 496.2 (a_1 , 10), 182.5 (a_1 , 19), 390.8 (a_2 , 0), 67.8 (a_2 , 0), 479.9 (b_1 , 1), 240.2 (b_1 , 49), 171.4 (b_1 , 0.03), 1072.5 (b_2 , 6), 701.5 (b_2 , 177), 201.8 (b_2 , 24) für $\text{FAI}^{(16\text{O})_2}(^{18\text{O}}_2)$.
- [14] Dieser Effekt spiegelt den Einfluss der Koordinationszahl wider. So nimmt beispielsweise $f(\text{Al}-\text{F})$ von 501 N m^{-1} in $\text{FAI}\text{O}_2^{[15]}$ auf 200 N m^{-1} in AlF_6^{3-} ab.^[16, 17]
- [15] H. Schnöckel, *J. Mol. Struct.* **1978**, *50*, 275.
- [16] M. J. Reisfeld, *Spectrochim. Acta Part A* **1973**, *29*, 1923.
- [17] E. J. Baran, A. E. Lavat, *Z. Naturforsch. A* **1981**, *36*, 677.
- [18] C. D. Cook, P.-T. Cheng, S. C. Nyburg, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2123.
- [19] N. Kitajima, K. Fujisawa, C. Fujimoto, Y. Moro-oka, S. Hashimoto, T. Kitagawa, K. Toriumi, K. Tatsumi, A. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1277.
- [20] R. R. Smardzewski, L. Andrews, *J. Chem. Phys.* **1972**, *57*, 1327.
- [21] L. Andrews, J. T. Yustein, *J. Phys. Chem.* **1993**, *93*, 12700.
- [22] L. Andrews, J. T. Yustein, C. A. Thompson, R. D. Hunt, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 6514.
- [23] L. Andrews, G. V. Chertihin, C. A. Thompson, J. Dillon, S. Byrne, C. W. Bauschlicher, Jr., *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 10088.
- [24] L. Andrews, G. P. Kushto, J. T. Yustein, E. Archibong, R. Sullivan, J. Leszczynski, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 9077.
- [25] L. V. Serebrennikov, S. B. Osin, A. A. Maltsev, *J. Mol. Struct.* **1982**, *81*, 25.
- [26] I. V. Ovchinnikov, L. V. Serebrennikov, A. A. Maltsev, *Khim. Fak. Mosk. Gos. Univ.*, Moscow, **1984**.
- [27] L. V. Serebrennikov, A. A. Mal'tsev, *Vestn. Mosk. Univ. Ser. 2: Khim.* **1985**, *26*, 137.
- [28] T. R. Burkholder, J. T. Yustein, L. Andrews, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 10189.
- [29] S. M. Sonchik, L. Andrews, K. D. Carlson, *J. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 2004.
- [30] B. Tremblay, P. Roy, L. Manceron, M. E. Alikhani, D. J. Roy, *Chem. Phys.* **1996**, *104*, 2773.
- [31] A. Patyk, W. Sander, J. Gauss, D. Cremer, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 920; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 898.
- [32] A. Patyk, W. Sander, J. Gauss, D. Cremer, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 89.
- [33] T. Mehner, H. J. Göcke, S. Schunck, H. Schnöckel, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1990**, *580*, 121.
- [34] H. Schnöckel, S. Schunck, *Chem. Unserer Zeit* **1987**, *21*, 73.
- [35] Gaussian 98 (Revision A.7), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1998**.
- [36] K. Eichhorn, O. Treutler, H. Öhm, M. Häser, R. Ahlrichs, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *240*, 283.
- [37] O. Treutler, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1995**, *102*, 346.

Biosynthese von Glycopeptid-Antibiotika vom Vancomycin-Typ: die Reihenfolge der Ringschlüsse**

Daniel Bischoff, Stefan Pelzer, Bojan Bister, Graeme J. Nicholson, Sigrid Stockert, Markus Schirle, Wolfgang Wohlleben, Günther Jung und Roderich D. Süßmuth*

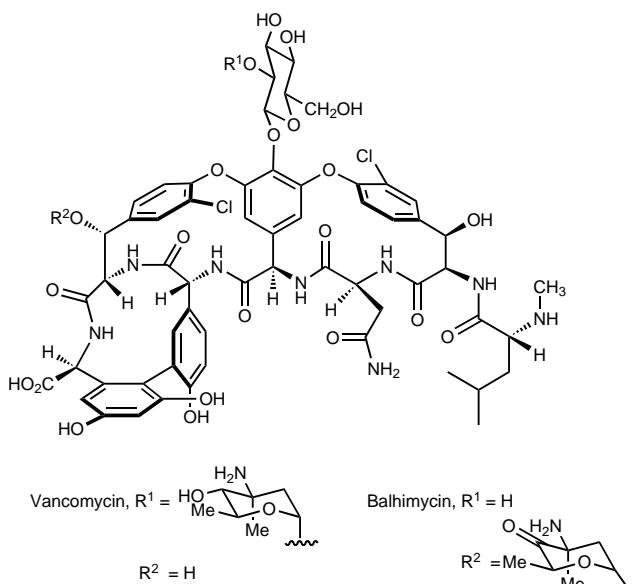
Professor K. Barry Sharpless zum 60. Geburtstag gewidmet

Vancomycin (Schema 1),^[1] ein Glycopeptid-Antibiotikum, das von *Amycolatopsis orientalis* produziert wird, ist die prominenteste Verbindung einer ganzen Strukturklasse, der mehrere hundert verwandte Naturstoffe angehören. Umfassende Arbeiten wurden zur Strukturaufklärung, zum Wirkmechanismus und zur Totalsynthese beigetragen.^[1, 2] Die Wirksamkeit von Vancomycin gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*(MRSA)-Stämme führte zu einer weit verbreiteten Anwendung als Notfallantibiotikum.^[3] Abgesehen von einigen biochemischen Arbeiten ist nur wenig

[*] Dr. R. D. Süßmuth,^[+] D. Bischoff, B. Bister, G. J. Nicholson, Prof. Dr. G. Jung
Institut für Organische Chemie
Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 18, 72076 Tübingen (Deutschland)
Fax: (+49) 7071-29-5560
E-mail: roderich.suessmuth@uni-tuebingen.de
Dr. S. Pelzer, S. Stockert, Prof. Dr. W. Wohlleben
Institut für Mikrobiologie/Biotechnologie
Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 28, 72076 Tübingen (Deutschland)
Dr. M. Schirle
Institut für Zellbiologie, Abtl. Immunologie
Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 15, 72076 Tübingen (Deutschland)

[+] Derzeitige Adresse:
Department of Molecular Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road
La Jolla, CA 92037 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 323) und von der Europäischen Union EU (MEGATOP, QLK3-1999-00650) gefördert. R.D.S. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Feodor-Lynen-Stipendium. Wir danken Corina Bihlmaier und Volker Pfeifer für die Hilfe bei der Transformation und der Southern-Hybridisierung, J. A. Moss (La Jolla (USA)) für kritische Anmerkungen zum Manuskript sowie Prof. Dr. M. E. Maier und Prof. Dr. H.-P. Fiedler (Tübingen) für ihre Unterstützung.



Schema 1. Die Glycopeptid-Antibiotika Vancomycin und Balthimycin.

über die Molekularbiologie der Glycopeptidbiosynthese bekannt geworden.^[4] Die Sequenzierung des Chloroeremomycin-Biosynthese-Genclusters von *A. orientalis* gewährte erste Einblicke in die Organisation der an der Biosynthese beteiligten Gene.^[5] Dennoch blieben wesentliche Biosyntheseschritte und ihre Reihenfolge ungeklärt. Die Identifizierung des Balthimycin-Genclusters von *A. mediterranei*^[6] und die Entwicklung eines Wirt-Vektor-Systems für diesen Produzentenstamm^[7] ermöglichte erstmals die Untersuchung der Biosynthese durch Mutageneseexperimente.

Eine Strukturbesonderheit ist das dreifach seitenkettenverbrückte Aglycon, welches diesen Glycopeptiden antibiotische Aktivität verleiht. Der Aufbau des tricyclischen Heptapeptids ausgehend von einem linearen Vorstufenpeptid ist somit ein Schlüsselschritt der Glycopeptid-Antibiotika-Biosynthese. Unsere Arbeiten befassen sich mit den drei Oxygenasen (*OxyA*, -*B*, -*C*) des Glycopeptid-Biosynthese-Genclusters des Balthimycin-Produzenten *A. mediterranei DSM5908*, von denen angenommen wird, dass sie an der oxidativen Umwandlung eines linearen Vorstufenpeptids in das seitenkettenverbrückte Aglycon beteiligt sind.

Von einer Genunterbrechungs-mutante in den Oxygenase-Genen wurden Hexa- und Heptapeptide isoliert, von denen wir annahmen, dass es lineare Intermediate des Aglycons sind.^[6, 8] In einer nachfolgenden Arbeit stellten wir erstmals monocyclische Peptide vor, die von einer Genaustauschmutan-

te in *oxyA* isoliert wurden und deren Ringschluss möglicherweise die erste Stufe der drei oxidativen Ringschlussreaktionen ist.^[9] Im Folgenden berichten wir über zweifach verbrückte Peptide. Diese Strukturen erlauben uns, die Abfolge der drei oxidativen Ringschlussreaktionen zum Aglycon abzuleiten.

Aus dem Kulturfiltrat der Genaustauschmutante SPoxyBcat (Abbildung 1) wurden zwei Verbindungen, SP-901 **1** und SP-1066 **2** (Schema 2), mit Molekulmassen von 901.3 bzw. 1066.4 Da isoliert. Die genauere Charakterisierung ergab, dass **1** und **2** die linearen, nichtchlorierten Analoga von bereits früher charakterisierten Verbindungen sind.^[8]

Aus dem Kulturfiltrat einer weiteren Genaustauschmutante, SPoxyCcat, von *A. mediterranei* (Abbildung 1) wurden drei Verbindungen, SP-911 **3**, SP-1073 **4** und SP-1238 **5** (Schema 3), mit Molekulmassen von 911.3, 1073.4 bzw. 1238.4 Da isoliert. Wie bei **1** und **2** zeigt die charakteristische Isotopenverteilung des $[M+\text{H}]^+$ -Pseudomoleküls der Verbindungen **3–5**, dass kein Chlor vorhanden ist. Durch chirale Aminosäurenanalytik wurden D-*N*-Methylleucin (MeLeu), L-Asx und D-4-Hydroxyphenylglycin (Hpg) als Bestandteile von **3–5** nachgewiesen. Für **5** wurde zusätzlich L-3,5-Dihydroxyphenylglycin (Dpg) detektiert. Der Edman-Abbau der Verbindungen **3–5** ergab die Aminosäuresequenz ¹MeLeu-²—³Asn-⁴—⁵Hpg-⁶—. Unerwarteterweise konnte für **5** die Aminosäure Dpg in Abbauzyklus 7 nicht nachgewiesen werden. Durch Vergleich mit früheren experimentellen Daten zum Edman-Abbau von SP-1134 (linear) und SP-1132 (monocyclisch)^[8, 9] wurden für **3–5** O-Verbrückungen zwischen den Arylringen C und D sowie D und E zu Makrocyclen (C-O-D- bzw. D-O-E-Ring) nachgewiesen (Tabelle 1). Die Zuckeranalytik mittels GC-MS ergab D-Glucose als Bestandteil von **4** und **5**. 2D-NMR-Experimente (COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, HMBC) von **5** (Tabelle 2) bestä-

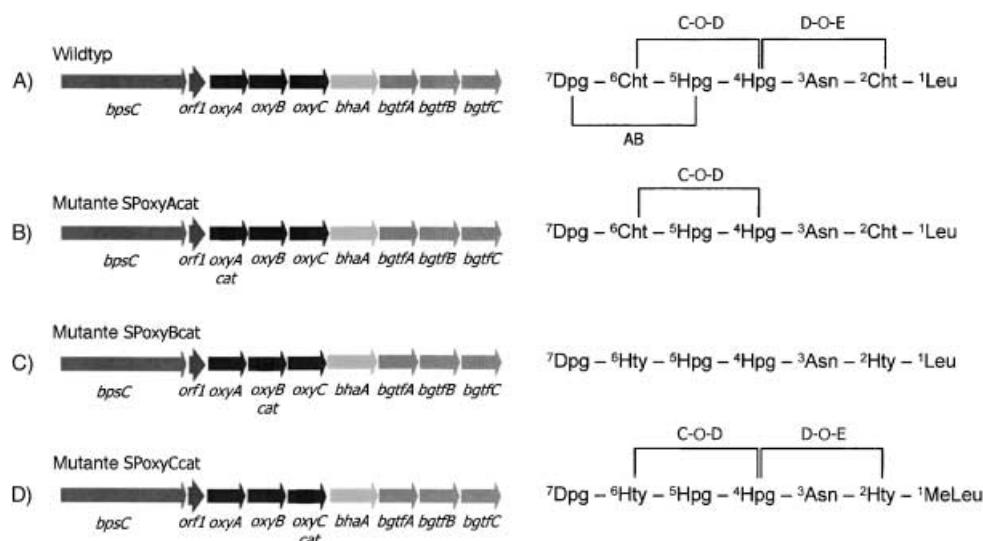
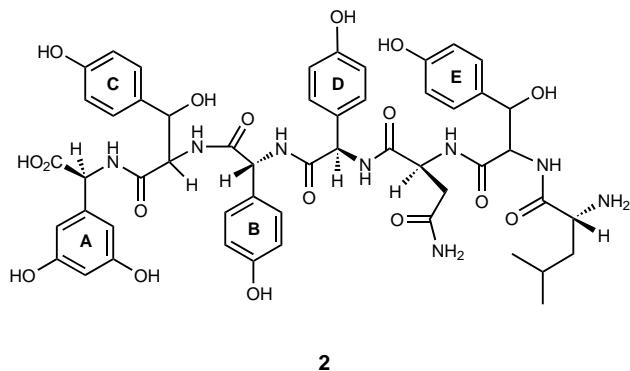
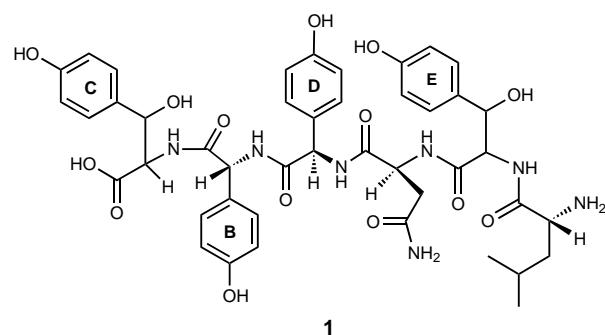


Abbildung 1. Genorganisation von *A.-mediterranei*-Wildtyp und -Mutanten. Gezeigt ist dazu schematisch der jeweilige Cyclisierungsgrad am Beispiel der ermittelten Strukturen der Heptapeptide. A) Genorganisation eines Teils des Balthimycin-Biosynthese-Genclusters vom *A.-mediterranei*-Wildtyp. B) *oxyA*-Genaustauschmutante SPoxyAcat. C) *oxyB*-Genaustauschmutante SPoxyBcat. D) *oxyC*-Genaustauschmutante SPoxyCcat. *bpsC*: Peptidsynthetase-Gen; *orf1*: Gen mit unbekannter Funktion; *oxyA–C*: Oxygenase-Gen; *bhaA*: Halogenase-Gen; *bgfA–C*: Glycosyltransferase-Gen. *cat*: Chloramphenicol-Resistenzgen; Hty = β -Hydroxytyrosin.



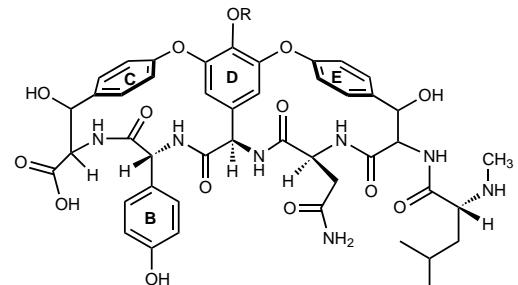
Schema 2. SP-901 **1** und SP-1066 **2**.

Tabelle 1. Ergebnisse des Edman-Abbaus von isolierten Intermediaten verschiedener *A.-mediterranei*-Mutanten.

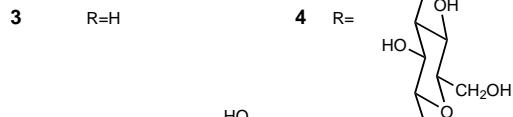
Peptid	Abbauzyklus ^[a]						
	1	2	3	4	5	6	7
SP-1134 ^[b]	Leu	Cht	Asn	Hpg	Hpg	Cht	Dpg
SP-1132 ^[c]	Leu	Cht	Asn	—	Hpg	—	Dpg
SP-1238 ^[d]	MeLeu	—	Asn	—	Hpg	—	n.d.
Aglycon	MeLeu	—	Asn	—	—	—	—

[a] — = keine Aminosäure identifiziert; n.d. = Zuordnung nicht eindeutig.

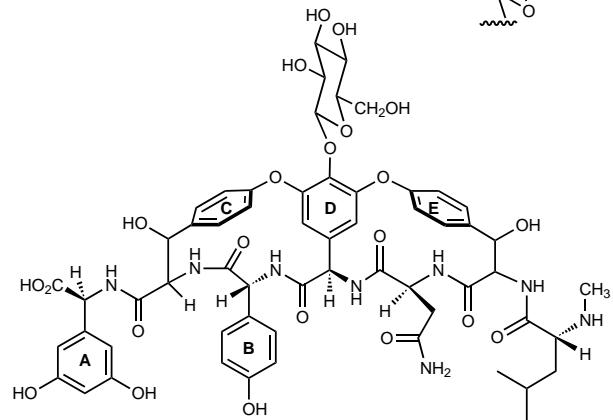
[b] Lineares Heptapeptid SP-1134.^[8] [c] Monocyclisches Heptapeptid SP-1132.^[9] [d] Bicyclisches Heptapeptid SP-1238 **5** (diese Studie).



3



4



5

Schema 3. SP-911 **3**, SP-1073 **4** und SP-1238 **5**.

tigten diese Untersuchungen und lieferten die in Schema 3 gezeigte Struktur von **5**^[10] mit β-glycosyliertem ⁴Hpg.

Die Verbindungen **1–5** sowie die bereits in früheren Arbeiten^[8, 9] charakterisierten Verbindungen weisen alle β-

Tabelle 2. ¹H- und ¹³C-NMR-Verschiebungen des Peptids SP-1238 **5** ([D₆]DMSO, 298 K).

	NH, CO	α	β	andere
¹ Leu	δ(¹ H) 8.93	4.00	1.68/1.57	1.64 (^γ), 0.86/0.90 (^δ), 2.63 (NCH ₂)
	δ(¹³ C) 167.6	59.2	38.7	23.6 (^γ), 22.5/22.2 (^δ), 31.0 (NCH ₃)
² Hty	δ(¹ H) 8.62	4.90	5.23	5.86 (OH ^γ), 7.60 (2), 7.22 (3), 7.06 (5), 7.25 (6)
	δ(¹³ C) — ^[a]	58.8	71.2	136.8 (1), 127.5 (2), 154.7 (4), 122.2 (3), 121.2 (5), 128.1 (6)
³ Asn	δ(¹ H) — ^[a]	4.34	2.58/2.19	7.53/7.07 (^δ)
	δ(¹³ C) 169.7	50.3	36.0	171.5 (^γ)
⁴ Hpg	δ(¹ H) 8.00	5.21	—	5.49 (2), 5.78 (6)
	δ(¹³ C) 166.8	54.7	—	106.3 (2), 132.1 (1), 152.9 (3), 156.4 (4), — ^[a] (5), 106.6 (6)
⁵ Hpg	δ(¹ H) 8.80	5.18	—	7.11 (2,6), 6.68 (3,5), 9.44 (OH ⁴)
	δ(¹³ C) 168.4	55.6	—	128.1 (2,6), 114.8 (3,5), 158.4 (4), — ^[a] (1)
⁶ Hty	δ(¹ H) — ^[a]	4.75	5.44	5.65 (OH ^γ), 7.37 (2), 7.06 (3), 7.16 (5), 7.55 (6)
	δ(¹³ C) 167.8	58.8	71.0	138.2 (1), 127.6 (2), 121.2 (3), 153.4 (4), 121.9 (5), 126.4 (6)
⁷ Dpg	δ(¹ H) 8.73	5.15	—	6.28 (2,6), 9.35 (OH ^{3,5}), 6.15 (4)
	δ(¹³ C) 171.7	55.9	—	105.2 (2,6), 158.1 (3,5), 101.9 (4), — ^[a] (1)
Glc	—	—	—	—
	δ(¹ H) 5.18	3.34	3.26	4' 3.16 3.18 3.72/3.46
	δ(¹³ C) 102.6	73.7	76.3	69.8 77.1 60.8
OH	δ(¹ H) —	—	—	— ^[a] — ^[a]

[a] Zuordnung nicht möglich. Hty = β-Hydroxytyrosin.

hydroxylierte Tyrosinreste in den Positionen 2 und 6 auf. Dies bestätigt unsere These, dass die β -Hydroxylierung bereits auf der Stufe eines linearen Vorstufenpeptids vorhanden ist. Im Unterschied zu linearen und monocyclischen Peptidintermediaten sind die zweifach verbrückten Derivate **3–5**, die aus dem Kulturfiltrat der SPoxyCcat-Mutante isoliert wurden, an ^1Leu N-methyliert. Das bedeutet, dass das schon früh gebildete bicyclische C-O-D-O-E-Intermediat von einer *N*-Methyltransferase als Substrat erkannt wird. Diese Daten sind in Einklang mit denen von Enzymassays mit überexprimierter *N*-Methyltransferase von *A. orientalis*, die zeigen, dass das nichtmetylierte Aglycon und ebenfalls nichtmetylierte Glycopeptide gegenüber linearen Peptiden bei der *N*-Methylierung bevorzugt werden.^[11] Weiterhin belegt die O-Glycosylierung von ^4Hpg in **4** und **5** (β -D-Glc), wie sie auch für Balhimycin gefunden wird, dass ein bicyclisches C-O-D-O-E-System bereits von einer Glycosyltransferase des Balhimycin-Biosynthese-Genclusters erkannt wird. Anders als die nachgewiesene Chlorierung bei Peptiden der SPoxyAcat-Mutante kann das unerwartete Fehlen der Chlorierung im Fall der Verbindungen **1–5**, die aus Kulturfiltraten der Mutanten SPoxyBcat und SPoxyCcat isoliert wurden, derzeit nicht erklärt werden. Es ist möglich, dass die Gen-austauschmutation in *oxyB* und *oxyC* auch die Expression von *bhaA* beeinflusst, welches stromabwärts zu den Oxygenase-Genen liegt und eine Halogenase kodiert.^[12] Darüber hinaus ist bisher ungeklärt, warum, wie im Fall der linearen, unverbrückten Peptide, Hexapeptide gefunden werden.^[8]

Schließlich erhält man durch die Inaktivierung der Oxygenase-Gene (*oxyA*, *oxyB* und *oxyC*) mittels Genau austauschmutagenese Peptide mit unterschiedlichem Verbrückungsgrad (Abbildung 1). Anhand der Ergebnisse dieser und früherer Arbeiten^[9] postulieren wir folgende Reihenfolge der Cyclisierungsschritte: 1. Bildung des C-O-D-Makrocyclus; 2. Bildung des D-O-E-Makrocyclus; 3. Bildung des Biarylringes AB. Somit kann von einer stufenweisen Cyclisierung in der Reihenfolge OxyB → OxyA → OxyC ausgegangen werden.

Die Strukturen der Verbindungen **3–5** belegen, dass die *N*-Methylierung von Leu sowie die Glycosylierung an ^4Hpg schon teilweise auf der Stufe des zweifach verbrückten Intermediates stattfinden kann. Da eine Glycosylierung in Position 6 ausbleibt, nehmen wir an, dass die Glycosylierung von ^4Hpg durch eine Glycosyltransferase der erste der Glycosylierungsschritte ist. Die Ergebnisse zeigen ferner eine erhöhte Substratflexibilität der entsprechenden Enzyme und stehen im Einklang zu den bereits bekannten Enzymfunktionen der Methyltransferase (Mtf)^[11] und der Glycosyltransferase (Gtf)^[13] im Chloreremomycin- und Vancomycin-Gencluster. Wir nehmen an, dass die hier aufgezeigte Abfolge der Aglycon-Biosyntheseschritte für Typ-I- und Typ-II-Glycopeptid-Antibiotika repräsentativ ist.

Experimentelles

Die Mutanten SPoxyBcat und SPoxyCcat von *Amycolatopsis mediterranei* DSM5908 wurden in Flüssigkultur fermentiert. Alle isolierten Peptide wurden analog zu bereits publizierten Vorschriften gereinigt (Ausbeuten: SPoxyBcat: 8.6 mg L^{-1} (**1**), 10.6 mg L^{-1} (**2**); SPoxyCcat: 1.2 mg L^{-1} (**3**), 0.8 mg L^{-1} (**4**) und 0.5 mg L^{-1} (**5**)) und charakterisiert.^[8, 9]

Eingegangen am 12. Juli 2001 [Z17490]

- [1] a) M. K. McCormick, W. M. Stark, G. E. Pittenger, R. C. Pittenger, G. M. McGuire, *Antibiot. Annu.* **1955–1956**, 606–611; b) G. M. Sheldrick, P. G. Jones, O. Kennard, D. H. Williams, G. A. Smith, *Nature* **1978**, 271, 223–225; c) P. J. Loll, A. E. Bevivino, B. D. Korty, P. H. Axelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1516–1522; d) C. M. Harris, H. Kopecka, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6915–6922; e) S. G. Grdadolnik, P. Pristovsek, D. F. Mierke, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 2090–2099.
- [2] a) D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1264–1286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1172–1193; b) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2230–2287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2096–2152.
- [3] R. C. Yao, L. W. Crandall in *Glycopeptide Antibiotics* (Hrsg.: R. Nagarajan), Marcel Dekker, New York, **1994**, S. 1–21.
- [4] a) S. J. Hammond, M. P. Williamson, D. H. Williams, L. D. Boeck, G. G. Marconi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 344–346; b) S. J. Hammond, D. H. Williams, R. V. Nielsen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 116–117.
- [5] A. M. A. van Wageningen, P. N. Kirkpatrick, D. H. Williams, B. R. Harris, J. K. Kershaw, N. J. Lennard, M. Jones, S. J. M. Jones, P. J. Solenberg, *Chem. Biol.* **1998**, 5, 155–162.
- [6] a) Die Sequenzen der Gene *oxyA*, *oxyB* und *oxyC* sind als Teil des Balhimycin-Biosynthese-Genclusters in der EMBL-GenBank unter der Zugangsnummer Y16952 hinterlegt. b) S. Pelzer, R. Süßmuth, D. Heckmann, J. Recktenwald, P. Huber, G. Jung, W. Wohlleben, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, 1565–1573.
- [7] S. Pelzer, W. Reichert, M. Huppert, D. Heckmann, W. Wohlleben, *J. Biotechnol.* **1997**, 56, 115–128.
- [8] R. D. Süßmuth, S. Pelzer, G. Nicholson, T. Walk, W. Wohlleben, G. Jung, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2096–2099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1976–1979.
- [9] D. Bischoff, S. Pelzer, A. Höltzel, G. J. Nicholson, S. Stockert, W. Wohlleben, G. Jung, R. D. Süßmuth, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1736–1739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1693–1696.
- [10] Die $^1\text{H-NMR}$ -Signale des C-O-D- und des D-O-E-Makrocyclus wurden auf der Grundlage diagnostischer NOE-Wechselwirkungen zugeordnet, wie in den Hintergrundinformationen zur folgenden Veröffentlichung beschrieben wurde: D. L. Boger, S. Miyazaki, O. Loiseleur, R. T. Beresis, S. L. Castle, J. H. Wu, Q. Jing, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8920–8926.
- [11] D. P. O'Brian, P. N. Kirkpatrick, S. W. O'Brian, T. Staroske, T. I. Richardson, D. A. Evans, A. Hopkinson, J. B. Spencer, D. H. Williams, *Chem. Commun.* **2000**, 103–104.
- [12] „Nucleic acid fragment and vector containing halogenase and method for the halogenation of chemical compounds“: S. Pelzer, P. Huber, R. Süßmuth, J. Recktenwald, D. Heckmann, W. Wohlleben, Patent Wo 00/77182A1, **2000**.
- [13] H. C. Losey, M. W. Peczu, Z. Cheng, U. S. Eggert, S. D. Dong, I. Pelczer, D. Kahne, C. T. Walsh, *Biochemistry* **2001**, 40, 4745–4755.