

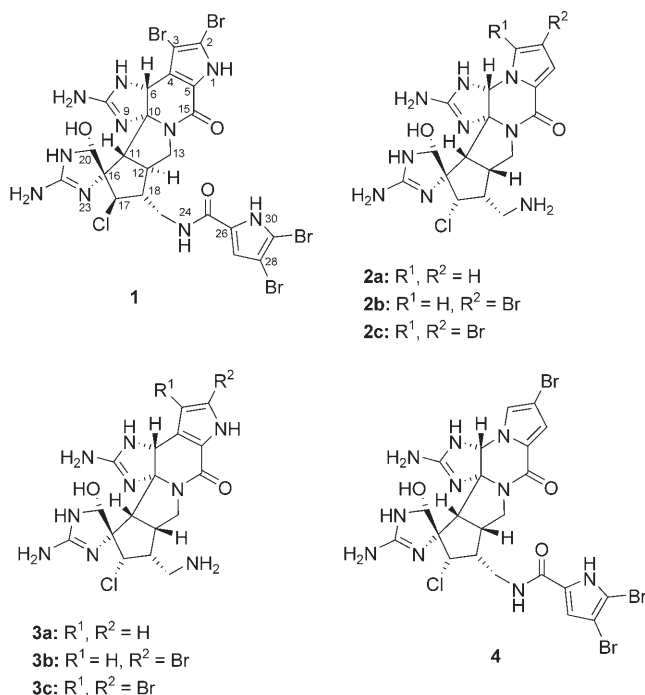
# Strukturaufklärung des Tetrabromstyloguanidins: Muss die relative Konfiguration der Palau'amine revidiert werden?\*

Achim Grube und Matthias Köck\*

Die Totalsynthese von Palau'amin und verwandten Verbindungen ist zurzeit ein wichtiges Thema in der organischen Naturstoffchemie.<sup>[1]</sup> Bisher gelang es jedoch keiner der beteiligten Arbeitsgruppen, die vollständige Struktur von Palau'amin zu synthetisieren. Hier beschreiben wir eine neue Verbindung aus der Strukturklasse der Palau'amine, das Tetrabromstyloguanidin (**1**; Schema 1), das aus dem Schwamm *Stylissa caribica* isoliert wurde. Unsere Untersuchungen an **1** haben eine von den publizierten relativen Konfiguration der Palau'amine abweichende relative Konfiguration ergeben. Dibrompalau'amin (**2c**) wurde ebenfalls aus dem selben Organismus isoliert.

Schwämme der Familien Axinellidae und Dictyonellidae gehören zu den am besten untersuchten marinen Evertrebraten.<sup>[2]</sup> Aus diesen Schwämmen wurden viele Sekundärmetabolite, hauptsächlich Pyrrolimidazol-Alkaloide, isoliert und beschrieben. Die ungefähr 100 Verbindungen dieser Strukturklasse leiten sich biosynthetisch vom Oroidin ab.<sup>[3,4]</sup> Der Schwamm *Stylissa caribica*<sup>[5]</sup> wurde in einem Massenspektrometrie(MS)-Screening untersucht, und es konnten mehrere neue Pyrrolimidazol-Alkaloide isoliert werden: 4-Brompyrrol-2-carboxy-*N*( $\epsilon$ )-lysin,<sup>[6]</sup> 4-Brompyrrol-2-carboxyarginin,<sup>[6]</sup> Oxocyclostylidol<sup>[7]</sup> und die Stylissadine A und B.<sup>[8]</sup> Im Verlauf dieser Untersuchungen wurde ein Metabolit mit bis dahin unbekannter Masse und einem Br<sub>4</sub>Cl-Isotopenmuster detektiert. Hier berichten wir über die Isolierung und Strukturaufklärung dieser neuen Verbindung **1** (Schema 1) mit Schwerpunkt auf der relativen Konfiguration der Azabicyclo[3.3.0]octan-Teilstruktur.

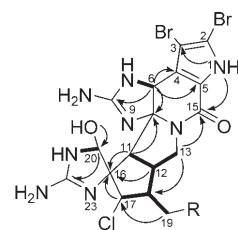
Aus der Molekülmasse von Tetrabromstyloguanidin (**1**,  $m/z$  824.8242) und dem Isotopenmuster wurde die Summenformel C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>Br<sub>4</sub>Cl ([ $M+H$ ]<sup>+</sup>) errechnet. In ESI-MS/MS-Messungen (API-CID-MS/MS, CID-MS/MS; ESI: Elektrosprayionisation; API: Atmosphärendruckionisation, CID: kollisionsinduzierter Zerfall) wurde eine Fragmentierung beobachtet, die typisch für nichtcyclisierte Pyrrolimidazol-



**Schema 1.** Strukturformeln von Tetrabromstyloguanidin (**1**), Palau'amin (**2a**), Dibromstyloguanidin (**3c**) und Konbu'acidin A (**4**).

Alkaloide ist. Der Verlust von 18 amu deutete auf eine Hydroxygruppe hin, während das Fragment  $m/z$  577.5 (das einem Verlust von 251 amu entspricht) ein Hinweis auf eine 4,5-Dibrompyrrol-2-carbamid-Gruppe ist.<sup>[9]</sup> Das Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst von **1** wurde anhand von <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-COSY-, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C- und <sup>1</sup>H, <sup>15</sup>N-HMBC-Daten identifiziert; die wichtigsten Korrelationen sind in Schema 2 dargestellt. Tetrabromstyloguanidin (**1**) hat eine hexacyclische Grundstruktur, die mit der von Dibromstyloguanidin (**3c**)<sup>[10]</sup> identisch und mit der von Konbu'acidin A (**4**)<sup>[11]</sup> verwandt ist.

Die Tatsache, dass die <sup>13</sup>C-Verschiebungen der acht stereogenen Zentren von **1** mit den Werten für **3c**<sup>[10]</sup> und **4**<sup>[11]</sup> praktisch übereinstimmen, deutet auf eine identische relative Konfiguration in allen drei Molekülen hin (Abbildung 1). Die Isolierung von Dibrompalau'amin (**2c**)<sup>[12]</sup> aus dem gleichen Organismus ermöglichte den direkten Ver-

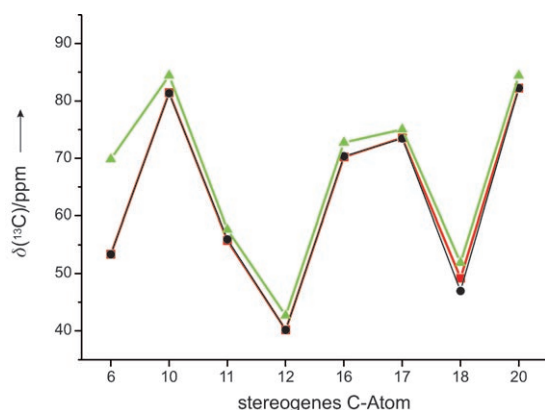


**Schema 2.** Teilstruktur von Tetrabromstyloguanidin (**1**). Fett dargestellte Bindungen markieren <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-COSY-Korrelationen, Pfeile markieren <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-HMBC-Korrelationen.

[\*] A. Grube, Priv.-Doz. Dr. M. Köck  
Alfred-Wegener-Institut für Polar- und Meeresforschung in der  
Helmholtz-Gemeinschaft  
Am Handelshafen 12, 27570 Bremerhaven (Deutschland)  
Fax: (+49) 471-4831-1425  
E-Mail: mkoeck@awi.de

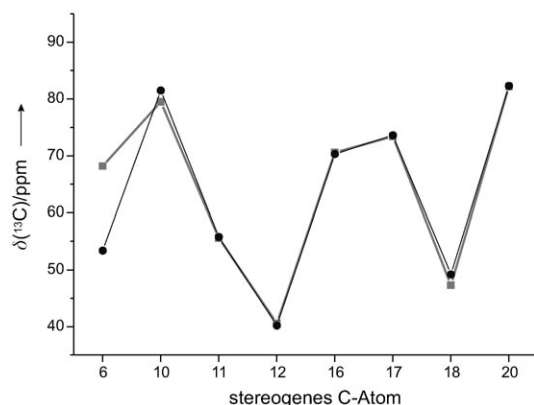
[\*\*] Wir danken Prof. P. S. Baran (Scripps Research Institute), Prof. M. Reggeli (TU Darmstadt) und Prof. V. Wittmann (Universität Konstanz) für die zahlreichen Diskussionen zu diesem Thema, Dr. S. Immel (TU Darmstadt) für die Bereitstellung seines Programms MolArch<sup>+</sup> und E. Lichte für die präparativen HPLC-Experimente.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



**Abbildung 1.**  $\delta(^{13}\text{C})$ -Werte der acht stereogenen Zentren von **1** (schwarze Kreise), **3c** (rote Quadrate) und **4** (grüne Dreiecke) in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ . **4** unterscheidet sich von **1** und **3c** in der Anordnung des Pyrrolrings.<sup>[14]</sup>

gleich der relativen Konfiguration von **1** mit einem Palau'-amin-Derivat.<sup>[13]</sup> Die  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen des aus *Stylissa caribica* isolierten **2c** in  $\text{D}_2\text{O}$  waren identisch zu den bekannten Literaturwerten von **2c**,<sup>[12]</sup> was auf eine übereinstimmende relative Konfiguration hindeutete. Im nächsten Schritt wurden die  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen von **2c** und **1** in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  miteinander verglichen (Abbildung 2). Die  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen von C10, C11, C12, C16, C17, C18 und C20 sind annähernd identisch, während die unterschiedliche  $^{13}\text{C}$ -



**Abbildung 2.**  $\delta(^{13}\text{C})$ -Werte der acht stereogenen Zentren von **1** (schwarze Kreise) und **2c** (graue Quadrate). **2c** und **1** unterscheiden sich in der Anordnung des Pyrrolrings.<sup>[14]</sup>

Verschiebung von C6 durch den Austausch einer Phakellin- gegen eine Isophakellinstruktur erklärt werden kann. Die nahezu identischen  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen der stereogenen Zentren sind ein eindeutiger Hinweis, dass Tetrabromstyloguanidin (**1**) und Dibrompalau'amin (**2c**) die gleiche relative Konfiguration haben.

Die qualitative Auswertung der ROESY-Spektren von **1** ergab ein schwaches Signal für H11/H17 und ein starkes Signal für H12/H17. Diese Ergebnisse sowie die große  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -Kopplungskonstante zwischen H11 und H12 für die *cis*-ständigen Fünfringe (Tabelle 1) waren der erste Hinweis auf eine andere relative Konfiguration von Tetrabromstyloguanidin

**Tabelle 1:**  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten [Hz] für **1** und **2c**.<sup>[a]</sup>

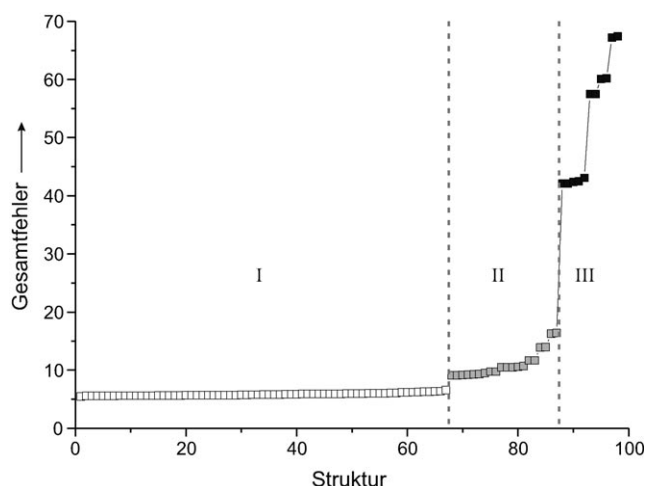
Protonen		<b>1</b>	<b>2c</b>
H11	H12	14.4	14.5
H12	H13	7.6	7.6
H12	H13'	10.6	10.3
H12	H18	10.1 <sup>[b]</sup>	–
H17	H18	9.9	8.4
H18	H19	4.1 <sup>[b]</sup>	–
H18	H19'	6.5 <sup>[b]</sup>	–

[a]  $1\text{D}$ - $^1\text{H}$ -Spektrum gemessen in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  (400 MHz). [b] Aus Homonentkopplungs(HD)-Spektren (siehe Hintergrundinformationen); der Wert für H12/H13' aus dem HD-Spektrum beträgt zum Vergleich 10.1 Hz.

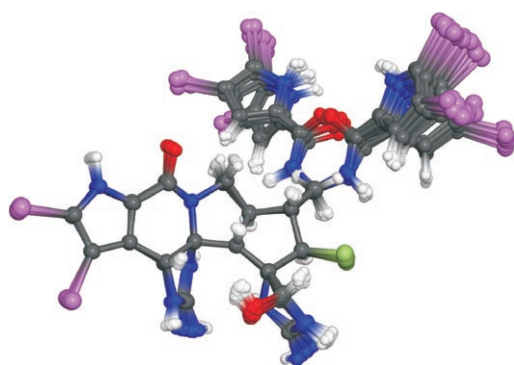
(**1**) im Vergleich zur bisher akzeptierten Konfiguration von Dibromstyloguanidin (**3c**).<sup>[10]</sup> Um diesen Sachverhalt zu überprüfen, wurden die ROESY-Daten quantitativ ausgewertet, wobei zur Konfigurationsbestimmung von **1** Proton-Proton-Abstände aus ROESY-Spektren mit unterschiedlichen Mischzeiten (100, 150 und 200 ms) herangezogen wurden.<sup>[15]</sup>

Die Konfigurationen der acht stereogenen Zentren wurden durch eine computergestützte Methode bestimmt. Die Kombination von Distance-Geometry(DG)-<sup>[16]</sup> und Distance-Bounds-Driven-Dynamics(DDD)-Rechnungen<sup>[17]</sup> mit von NOE-Werten abgeleiteten Abstandsgrenzen ( $r$ , distance restraints) wurde schon erfolgreich zur Aufklärung der relativen Konfiguration anderer organischer Moleküle eingesetzt.<sup>[18]</sup> Bei diesen Berechnungen kam die Floating-Chirality(fc)-Methode zum Einsatz, die eine Änderung der Konfiguration an den einzelnen stereogenen Zentren während der Rechnung zulässt.<sup>[19,20]</sup> Im Prinzip können mit der DG/DDD-Methode alle 256 möglichen Stereoisomere von **1** berechnet werden. Da die NMR-Spektroskopie nicht zwischen Enantiomeren unterscheiden kann, wurde das Zentrum C6 als Referenz festgelegt. Mit diesem Ansatz besteht immer noch die Möglichkeit, 128 Diastereomere zu berechnen.<sup>[21,22]</sup>

Aus einer fc-rDG/DDD-Rechnung mit 27 vorgegebenen Proton-Proton-Abständen (ohne H11/H12)<sup>[23]</sup> resultierten drei Strukturfamilien (I, II und III) mit unterschiedlichen Bereichen für den Gesamtfehler (Abbildung 3).<sup>[24]</sup> Die Strukturfamilie I (Strukturen 1–67) hat den kleinsten Gesamtfehler mit Werten zwischen 5.50 und 6.62. Alle 67 Strukturen dieser Familie haben die gleiche relative Konfiguration, wie in Abbildung 4 für **1** gezeigt ist. Die Strukturfamilie II setzt sich aus den Strukturen 68–87 zusammen, die einen Gesamtfehler von 9.09 bis 16.4 aufweisen. Diese Strukturen haben die gleiche relative Konfiguration wie **1** und unterscheiden sich nur in der Zuordnung der diastereotopen Protonen der beiden Methylengruppen (C13 und C19).<sup>[25]</sup> Die verbleibenden 11 Strukturen (88–98, Familie III) haben den höchsten Gesamtfehler von 42.1 bis 67.4. Dies ist dadurch begründet, dass zwei oder drei stereogenen Zentren gegenüber **1** invertiert sind. Bezogen auf das Gesamtergebnis wurden nur 5 von 128 möglichen Diastereomeren mit fc-DG/DDD-Methoden unter Verwendung der vorgegebenen Abstände errechnet. Die 87 besten Strukturen haben alle die gleiche relative Konfiguration wie für **1** angegeben.



**Abbildung 3.** Ergebnisse der fc-rDG/DDD-Rechnungen zu **1**. Die 98 Strukturen wurden nach ihrem Gesamtfehler sortiert und in die drei Familien I (leere Quadrate), II (graue Quadrate) und III (schwarze Quadrate) eingeteilt.



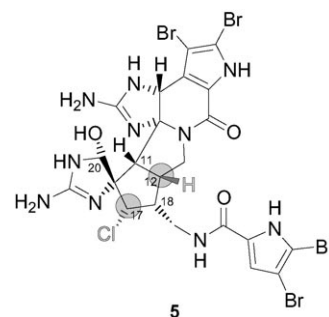
**Abbildung 4.** Darstellung der 67 überlagerten Strukturen der Familie I aus den fc-rDG/DDD-Rechnungen zu **1**. Die Strukturen unterscheiden sich in der Orientierung der Brompyrrol-Seitenketten. Farbcodierung: C schwarz, H weiß, O rot, N blau, Br rosa, Cl grün.<sup>[26]</sup>

Um die Ergebnisse der fc-rDG/DDD-Untersuchung abzusichern, wurden die Berechnungen auch für mehrere ausgewählte relative Konfigurationen mit festgelegten stereogenen Zentren durchgeführt (Tabelle 2). Die ebenfalls verwendete hypothetische Struktur **5** stellt Tetrabromstyloguanidin (**1**) in der relativen Konfiguration dar, wie sie für Palau'amin (**2a**) publiziert wurde. In dieser Struktur ist die Konfiguration an C12 und C17 invertiert (graue Kreise).

**Tabelle 2:** Ergebnisse der rDG/DDD-Rechnungen zu **1** und **5**.<sup>[a]</sup>

Konfiguration	Gesamtfehler	Konfiguration	Gesamtfehler
H11,H12 <i>trans</i>		H11,H12 <i>cis</i>	
<b>1</b>	2.3	<b>5</b>	55.8
11- <i>epi</i> - <b>1</b> + 12- <i>epi</i> - <b>1</b>	113.0	11- <i>epi</i> - <b>5</b> + 12- <i>epi</i> - <b>5</b>	64.2
17- <i>epi</i> - <b>1</b>	15.2	17- <i>epi</i> - <b>5</b>	50.7
20- <i>epi</i> - <b>1</b>	14.9	18- <i>epi</i> - <b>5</b>	55.8
17- <i>epi</i> - <b>1</b> + 20- <i>epi</i> - <b>1</b>	21.6	17- <i>epi</i> - <b>5</b> + 18- <i>epi</i> - <b>5</b>	50.7

[a] Die Berechnungen wurden mit 27 experimentellen ROEs für **1** durchgeführt.



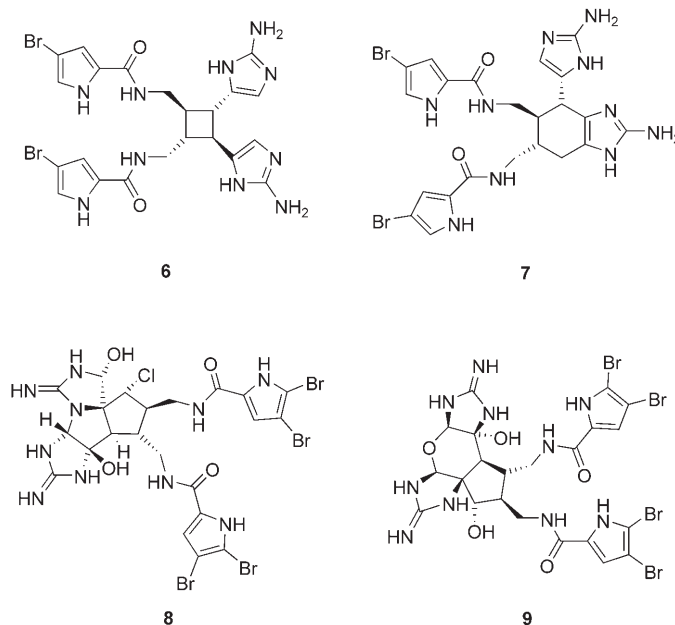
Wenn in der Startstruktur die *trans*-verknüpften Fünfringe zu *cis*-verknüpften Fünfringen verändert wurden, stieg der Gesamtfehler stark an. Deutlicher werden die Ergebnisse beim Vergleich der Gesamtfehler von vier Diastereomeren (C11 und C12). Für die relative Konfiguration von **1** wird ein Gesamtfehler von 2.3 erhalten, während für das *cis*-Diastereomer (in dem die Konfiguration von C11 oder C12 invertiert ist) Gesamtfehler von ungefähr 60 errechnet werden. Für das zweite *trans*-Diastereomer (in dem die Konfigurationen von C11 und C12 invertiert sind) erreicht der Gesamtfehler den Wert 113. Diese Ergebnisse belegen abermals, dass die Konfiguration von **1** die experimentellen Proton-Proton-Abstände am besten wiedergibt.

Weil die relative Konfiguration von **1** im Widerspruch zu den publizierten Konfigurationen von **2a**, **3c** und **4** ist (unterschiedliche Konfiguration an den Zentren C12 und C17 im Cyclopentanring), müssen die Ergebnisse aus den ROESY-Spektren in Kombination mit den Kopplungskonstanten diskutiert werden. Die publizierten Konfigurationen von **2a**, **3c** und **4** zeigen, dass die Protonen H11, H12, H17 und H18 des Cyclopentanrings auf einer Seite der Molekülebene liegen und folgerichtig einen kleinen Abstand zueinander haben.<sup>[10–12]</sup> Kinnel et al. beobachteten aber eine schwache ROESY-Korrelation von H11 zu H17.<sup>[12]</sup>

In **1** ist der Proton-Proton-Abstand für H11/H17 groß (330 pm), während er für H12/H17 klein ist (240 pm). Dies ist nicht mit den publizierten relativen Konfigurationen an den stereogenen Zentren C11, C12, C17 und C18 in **2a**, **3c** und **4** in Einklang. Auch die Proton-Proton-Abstände H11/H18 (235 pm) und H17/H18 (280 pm) deuten auf eine andere relative Konfiguration hin. Kinnel et al. schlugen für das Azabicyclo[3.3.0]octan-System eine *cis*-Verknüpfung vor,<sup>[12]</sup> was unter anderem aus der Kopplungskonstanten von 14.1 Hz zwischen H11 und H12 abgeleitet wurde. Obwohl eine Kopplungskonstante dieser Größenordnung eine *cis*-Verknüpfung nicht ausschließt, ist eine *trans*-Verknüpfung viel wahrscheinlicher.<sup>[27]</sup> Für **1** haben wir eine ähnliche Kopplungskonstante gemessen (14.4 Hz), die aber, zusammen mit den anderen gemessenen Kopplungskonstanten (Tabelle 1) und den ROESY-Ergebnissen, für eine *trans*-Verknüpfung des Azabicyclo[3.3.0]octan-Systems (Inversion an C12) und eine invertierte Konfiguration an C17 spricht. Dies weicht von den publizierten Strukturen der Verbindung **2**, **3** und **4** ab. Es gibt zwar nur wenige Beispiele für *trans*-verknüpfte Bicyclo[3.3.0]octan-Derivate in der Literatur, doch diese bestätigen deren Existenz und Stabilität unter Standardbedingungen.<sup>[27a,28]</sup>

Die Berechnung des Proton-Proton-Abstands H11/H12 in **1** würde einen direkteren Zugang zur Bestimmung der Konfiguration (*cis* oder *trans*) des Azabicyclo[3.3.0]octan-Systems bieten. Unabhängig von der relativen Konfiguration des Bicyclus würde ein ROESY-Kreuzpeak auftreten (wie er für **4** beobachtet wurde).<sup>[9]</sup> Eine quantitative Auswertung müsste für eine *cis*-Verknüpfung einen Abstand im Bereich von 220 bis 240 pm und für eine *trans*-Verknüpfung einen Abstand im Bereich von 280 bis 300 pm ergeben. Unglücklicherweise konnten wir aber in unserer Untersuchung an **1** den ROESY-Kreuzpeak für H11/H12 wegen überlagernder TOCSY-Artefakte nicht quantifizieren. Dennoch standen wegen deren Interaktion mit anderen Protonen genug Informationen zu H11, H12, H17 und H18 zur Verfügung, um die relative Konfiguration des Azabicyclo[3.3.0]octan-Systems eindeutig zu bestimmen.

Bezüglich der Biosynthese könnten die Grundstrukturen von Tetrabromstyloguanidin (**1**), Axinellamin A (**8**) und Massadin (**9**)<sup>[29]</sup> (Schema 3) aus dem gleichen Syntheseweg



**Schema 3.** Strukturformeln der dimeren Pyrrolimidazol-Alkaloide Sceptrin (**6**), Ageliferin (**7**), Axinellamin A (**8**) und Massadin (**9**).

stammen,<sup>[30]</sup> was eine identische Konfiguration an C17 sehr wahrscheinlich macht. Baran et al. vermuten Sceptrin (**6**) als biosynthetische Vorstufe von Axinellamin A (**8**) und der Palau'amine **2**.<sup>[31]</sup> Dies stützt die Hypothese *trans*-verknüpfter Fünfringe, da die beiden Brompyrrol-Seitenketten in *anti*-Anordnung auftreten, wie es für dimere Pyrrolimidazol-Alkaloide wie Sceptrin (**6**), Ageliferin (**7**), Axinellamin A (**8**) und Massadin (**9**) typisch ist. Eine *trans*-Verknüpfung wäre auch mit der von Al Mourabit und Potier für die Verbindungen **1–4** und **6–9** beschriebenen, zweistufigen Cyclisierung in Einklang.<sup>[3]</sup>

Die Struktur des Palau'-amin-Derivats Tetrabromstyloguanidin (**1**) wurde durch spektroskopische und computerge-

stützte Methoden aufgeklärt. An den stereogenen Zentren C12 und C17 wurde eine andere relative Konfiguration gefunden, als sie für die Strukturen von Palau'-amin (**2**), Styloguanidin (**3**) und Konbu'-acidin A (**4**) beschrieben wurde. DG/DDD-Rechnungen unter Verwendung von Proton-Proton-Abständen aus ROE-Daten und der Vergleich der <sup>13</sup>C-NMR-Daten der erwähnten Verbindungen machen sehr wahrscheinlich, dass den Palau'-aminen (**2a–c**), Styloguanidinen (**3a–c**) und Konbu'-acidin A (**4**) eine andere relative Konfiguration zukommt, als bisher angenommen wurde. Obwohl ein endgültiger Beweis durch eine Totalsynthese und Kristallstrukturbestimmung noch aussteht, deuten unsere Daten sehr stark darauf hin, dass die relative Konfiguration der Palau'-amine revidiert werden muss.

## Experimentelles

Die Sammlung der Schwämme sowie die Extraktions- und Isolierungsexperimente wurden wie beschrieben durchgeführt.<sup>[6,7]</sup> Der Rohextrakt und die mit Sephadex-LH20-Chromatographie erhaltenen Fraktionen wurden mit HPLC-MS analysiert. Die Sekundärmetabolite wurden durch RP<sub>18</sub>-HPLC gereinigt (MeCN/H<sub>2</sub>O/Trifluoressigsäure-Gradient): **1** (47.6 mg, 0.05 % vom Trockengewicht) und **2c** (68.4 mg, 0.07 % vom Trockengewicht).

Die <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden bei 25 °C gemessen (Bruker AV400). Die <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-DQF-COSY-, <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-HSQC-, <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-HMBC-, <sup>1</sup>H,<sup>15</sup>N-HSQC-, <sup>1</sup>H,<sup>15</sup>N-HMBC- und <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-ROESY-Experimente wurden unter Standardbedingungen ausgeführt. HPLC-MS: Agilent 1100 HPLC und Bruker Daltonics microTOF<sub>LC</sub>; Chromatographie: Säule Waters XTerra RP<sub>18</sub> (3.0 × 150 mm, 3.5 μm) mit MeCN/H<sub>2</sub>O/HCOOH-Gradient (0 min: 10 % MeCN/90 % HCOOH (0.01 %); 30 min: 60 % MeCN/40 % HCOOH (0.01 %)) bei einer Flussgeschwindigkeit von 0.4 mL min<sup>-1</sup>. UV-Spektren wurden während der HPLC-Analyse mit einem DAD-Gerät (Agilent) aufgenommen. API-CID-MS/MS und CID-MS/MS: Bruker Daltonics microTOF<sub>LC</sub> und Esquire 3000plus.

**1:** Hellgelbes Pulver; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -42 (*c* = 1.26, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400.14 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO, 25 °C):  $\delta$  = 13.36 (s, 1 H, H1), 12.73 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H, H30), 9.41 (s, 1 H, H21), 9.25 (s, 1 H, H9), 9.00 (s, 1 H, H7), 8.79 (s, 1 H, H23), 8.38 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H24), 8.17 (s, 2 H, 8-NH<sub>2</sub>), 7.66 (s, 2 H, 22-NH<sub>2</sub>), 7.65 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H, 20-OH), 6.95 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H, H27), 5.72 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H, H20), 5.52 (s, 1 H, H6), 4.30 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H, H17), 3.77 (m, 1 H, H13), 3.55 (m, 1 H, H19), 3.35 (m, 1 H, H19), 3.00 (m, 1 H, H13), 2.85 (d, *J* = 14.6 Hz, 1 H, H11), 2.43 (m, 1 H, H12), 2.11 ppm (m, 1 H, H18); <sup>13</sup>C-NMR (100.61 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO, 25 °C):  $\delta$  = 159.1 (C25), 157.3 (C8), 157.3 (C22), 154.9 (C15), 127.9 (C26), 123.0 (C4), 122.0 (C5), 112.8 (C27), 108.7 (C2), 104.8 (C29), 97.9 (C28), 96.1 (C3), 82.3 (C20), 81.5 (C10), 73.6 (C17), 70.3 (C16), 55.8 (C11), 53.4 (C6), 49.2 (C18), 44.8 (C13), 40.2 (C12), 38.5 ppm (C19); <sup>15</sup>N-NMR (40.56 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO, 25 °C):  $\delta$  = 166 (N30), 161 (N1), 130 (N14), 104 (N21), 103 (N24), 102 (N9), 93 (N23), 89 (N7), 74 (8-NH<sub>2</sub>), 73 ppm (22-NH<sub>2</sub>); NMR-Daten siehe auch Hintergrundinformationen; UV (DAD):  $\lambda_{\text{max}}$  = 280 nm; HPLC/HR(+)-ESI-MS: *R*<sub>t</sub> = 25.2 min, *m/z* 824.8242 [*M*+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>22</sub>H<sub>22</sub><sup>79</sup>Br<sub>4</sub><sup>35</sup>ClN<sub>10</sub>O<sub>4</sub>, *m/z* 824.8293,  $\Delta m$  = 6.1 ppm.

**2c:** Hellgelbes Pulver; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -60 (*c* = 0.49, MeOH); NMR-Daten ([D<sub>6</sub>]DMSO) siehe Hintergrundinformationen; UV (DAD):  $\lambda_{\text{max}}$  = 280 nm; HPLC/HR(+)-ESI-MS: *R*<sub>t</sub> = 2.5 min, *m/z* 575.9852 [*M*+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>17</sub>H<sub>22</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub><sup>35</sup>ClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>, *m/z* 575.9868,  $\Delta m$  = 2.7 ppm.

Eingegangen am 4. Oktober 2006,  
veränderte Fassung am 20. Dezember 2006  
Online veröffentlicht am 26. Februar 2007



**Stichwörter:** Konfigurationsbestimmung · Naturstoffe · NMR-Spektroskopie · Palau'amine · Strukturaufklärung

- [1] D. E. N. Jacquot, T. Lindel, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1551–1565.
- [2] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 1–48.
- [3] A. Al Mourabit, P. Potier, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 237–243.
- [4] H. Hoffmann, T. Lindel, *Synthesis* **2003**, 1753–1783.
- [5] Die Schwämme wurden von Dr. Michael Assmann während einer Expedition auf die Bahamas im Jahr 2000 gesammelt. Während dieser Zeit wurde das Projekt von der DFG unterstützt (Ko1314/3-1 bis 3-4). Wir danken Prof. Joseph R. Pawlik für die Möglichkeit der Teilnahme an den Expeditionen.
- [6] A. Grube, E. Lichte, M. Köck, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 125–127.
- [7] A. Grube, M. Köck, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1212–1214.
- [8] A. Grube, M. Köck, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4675–4678.
- [9] Dieses Strukturfragment wurde bei allen Pyrrolimidazol-Alkaloiden mit einer nichtcyclisierten 4,5-Dibrompyrrol-2-carbamid-Struktur, wie Oroidin, Sceptrin (**6**) und Ageliferin (**7**), beobachtet.
- [10] T. Kato, Y. Shizuri, H. Izumida, A. Yokoyama, M. Endo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2133–2136.
- [11] J. Kobayashi, M. Suzuki, M. Tsuda, *Tetrahedron* **1997**, 53, 15681–15684.
- [12] a) R. B. Kinnel, H. P. Gehrken, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3376–3377; b) R. B. Kinnel, R. Swali, G. Skoropowski, H.-P. Gehrken, P. J. Scheuer, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3281–3286.
- [13] Eine Bestimmung der relativen Konfiguration von **2c** anhand der integrierten ROESY-Spektren war aufgrund von Überlagerungen der <sup>1</sup>H-Verschiebungen von H11 und H19 nicht möglich, sodass stattdessen ein Vergleich der <sup>13</sup>C-Verschiebungen von **2c** und **1** angestellt wurde.
- [14] Die Linienzüge geben keine mathematische Funktion wieder, sondern dienen lediglich als Hilfestellung für den Betrachter.
- [15] Nach der Volumenintegration aller ROESY-Kreuzpeaks wurden die Intensitäten gegen den Abstand (178 pm) der geminalen Protonen an C13 kalibriert. Jedes ROESY-Spektrum wurde einzeln ausgewertet (lineare Approximation). Da die Abstände bei unterschiedlichen Mischzeiten nahezu gleich waren, ist die Annahme der linearen Approximation gerechtfertigt (siehe Hintergrundinformationen).
- [16] a) T. F. Havel, I. D. Kuntz, G. M. Crippen, *Bull. Math. Biol.* **1983**, 45, 665–720; b) T. F. Havel, *DISGEO*, Quantum Chemistry Exchange Program Exchange No. 507, **1986**, Indiana University; c) G. M. Crippen, T. F. Havel, *Distance Geometry and Molecular Conformation*, Research Studies Press, Somerset, **1988**; d) I. D. Kuntz, J. F. Thomason, C. M. Oshiro, *Methods Enzymol.* **1989**, 177, 159–204; e) T. F. Havel, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **1991**, 56, 43–78.
- [17] a) R. Kaptein, R. Boelens, R. M. Scheek, W. F. van Gunsteren, *Biochemistry* **1988**, 27, 5389–5395; b) R. M. Scheek, W. F. van Gunsteren, R. Kaptein, *Methods Enzymol.* **1989**, 177, 204–218.
- [18] a) D. F. Mierke, M. Reggelin, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6365–6367; b) M. Reggelin, M. Köck, K. Conde-Frieboes, D. F. Mierke, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 822–824; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 753–755; c) M. Köck, J. Junker, *J. Mol. Model.* **1997**, 3, 403–407; d) M. Köck, J. Junker, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8614–8615; e) J. Junker, B. Reif, H. Steinhagen, B. Junker, I. C. Felli, M. Reggelin, C. Griesinger, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3281–3286.
- [19] a) P. L. Weber, R. Morrison, D. Hare, *J. Mol. Biol.* **1988**, 204, 483–487; b) T. A. Holak, D. Gondol, J. Otlewski, T. Wilusz, *J. Mol. Biol.* **1989**, 210, 635–648.
- [20] „Floating chirality“ bedeutet, dass keine Chiralitäts-Restraints für die stereogenen Zentren angenommen werden. Dies wird einfach dadurch erreicht, dass die Chiralitäts-Restraints der stereogenen Zentren aus der Liste gelöscht werden.
- [21] Die DG- und DDD-Rechnungen wurden mit dem Programmpaket dg90 (R. Scheek, Universität Groningen) durchgeführt.
- [22] Die Visualisierung und Nachbearbeitung der Strukturen wurde mit dem Programm MolArch<sup>+</sup> (S. Immel, MolArch<sup>+</sup>, Molecular Architecture Modeling Program V9.02, TU Darmstadt, 2006) durchgeführt.
- [23] Die aus den ROESY-Spektren abgeleiteten Proton-Proton-Abstände wurden als Abstands-Restraints in den DDD-Rechnungen verwendet. Um experimentelle Fehler zu berücksichtigen, wurden die Abstände mit ±10% in den DDD-Rechnungen angesetzt.
- [24] Der Gesamtfehler (auch als Pseudoenergie  $E_{\text{pseudo}}$  bezeichnet) ist keine reale Energie, sondern ein Qualitätsfaktor, der die Übereinstimmung der Abstände und „chiralen“ Volumina anzeigt. Der Abstandsterm besteht aus experimentellen und holonomischen Restraints. Letztere sind durch die Geometrie des Moleküls gegeben:
- $$E_{\text{pseudo}} = 0.5 k_{\text{dr}} \sum_i (r_i - r_i^{\text{exp}})^2 + 0.5 k_{\text{chir}} \sum (V_{\text{chir}} - V_{\text{chir}}^{\text{exp}})^2$$
- [25] In der Familie II sind die diastereotopen Protonen der Methylengruppen C13 (10:10) und C19 (8:12) nahezu gleichmäßig zwischen *pro-S* und *pro-R* verteilt.
- [26] Die Zuordnung der diastereotopen Protonen an der Methylengruppe C19 ist nicht eindeutig. Die Verteilung ist 23:44.
- [27] a) M. Mori, F. Saitoh, N. Uesaka, K. Okamura, T. Date, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4993–4998; b) C. J. Lovely, H. Du, Y. He, H. V. R. Dias, *Org. Lett.* **2004**, 6, 735–738; Erratum C. J. Lovely, H. Du, Y. He, H. V. R. Dias, *Org. Lett.* **2005**, 7, 749; c) P. A. Wender, M. P. Croatt, N. M. Deschamps, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2519–2522; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2459–2462.
- [28] a) L. A. Paquette, T. M. Morwick, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1230–1241; b) L. A. Paquette, A. T. Hamme II, L. H. Kuo, J. Doyon, R. Kreuzholz, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1242–1253; c) L. A. Paquette, L. H. Kuo, J. Tae, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2010–2021; d) G. A. Molander, P. J. Nichols, B. C. Noll, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2292–2306.
- [29] S. Nishimura, S. Matsunaga, N. Fusetani, M. Shibasaki, K. Suzuki, K. Furihata, R. W. M. van Soest, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2255–2257.
- [30] S. Wang, A. S. Dilley, K. G. Poullennec, D. Romo, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7155–7161.
- [31] a) P. S. Baran, D. P. O'Malley, A. L. Zografos, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2728–2731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2674–2677; b) B. H. Northrop, D. P. O'Malley, A. L. Zografos, P. S. Baran, K. N. Houk, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4232–4236; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4126–4130.