

# Die Jagd auf Palau'amin

Matthias Köck,\* Achim Grube, Ian B. Seiple und Phil S. Baran\*

**Stichwörter:**

Naturstoffe · Palau'amin · Strukturrevision ·

Totalsynthesen

**S**ein der Entdeckung im Jahr 1993 hat Palau'amin die Naturstoffchemiker fasziniert. Seine ungewöhnliche Molekülstruktur und die beschriebene biologische Aktivität machen diesen marinen Naturstoff zu einem lohnenden Ziel für die organische Synthese. Im Laufe der Jahre und im Zusammenhang mit der Isolierung verwandter mariner Alkaloide wurde die postulierte chemische Struktur von Palau'amin angezweifelt, und vor kurzem wurde die relative Konfiguration von Palau'amin schließlich revidiert. Dieser Kurzaufsatz gibt eine sorgfältige Übersicht über die Strukturrevision und deren Bedeutung für die Biosynthese sowie die Totalsynthese.

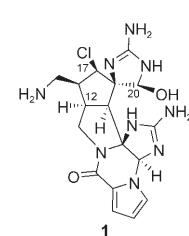
## 1. Einführung

Isolierung, Synthese und biologische Untersuchung von marinen Naturstoffen führen oft zu bedeutenden wissenschaftlichen Erkenntnissen.<sup>[1]</sup> Als Beispiele sind in diesem Zusammenhang etwa Brevetoxin,<sup>[2]</sup> Palytoxin,<sup>[3]</sup> Ecteinascidin<sup>[4]</sup> und Salinosporamid<sup>[5]</sup> zu nennen. Im Jahr 1981 beschrieben Faulkner und Clardy die Struktur des ersten dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloids, Sceptrin (**2**, Schema 2).<sup>[6]</sup> Die Isolierung von Brevetoxin B<sup>[2a]</sup> im gleichen Zeitraum führte möglicherweise dazu, dass dieses einmalige Alkaloid, dessen Struktur um einen zentralen Cyclobutanring aufgebaut ist, zwei Jahrzehnte lang praktisch ignoriert wurde. Im Jahr 1993 stellten Scheuer et al. die eindrucksvolle Struktur des Pyrrol-Imidazol-Alkaloids Palau'amin (**1**, Schema 1) vor.<sup>[7]</sup> Seit dieser Zeit ist die Familie der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide (Schema 2) mit der Isolierung der Sceptrine (**3–7**),<sup>[8]</sup> Ageliferine (**8–10**),<sup>[9]</sup> Nagelamide (**11–13**),<sup>[10]</sup> Axinellamine (**14–17**),<sup>[11]</sup> Massadin (**18**),<sup>[12]</sup> der Styloguanidine (**19–**

**22**),<sup>[13]</sup> Konbu'acidine (**23, 24**),<sup>[14]</sup> bromierten Palau'amine (**26, 27**)<sup>[7b]</sup> und der tetrameren Styliissadine (**28, 29**)<sup>[15]</sup> ständig gewachsen. Vor kurzem wurden die Struktur oder die relative Konfiguration von Palau'amin infrage gestellt und auf der Grundlage von Ergebnissen moderner spektroskopischer Methoden und Rechenverfahren sowie biosynthetischer Überlegungen revidiert.<sup>[15b, 16]</sup>

## 2. Die Entdeckung der Styloguanidine und die Strukturrevision der Palau'amine

Die Geschichte der Strukturrevision begann mit einem Merkmal der ursprünglichen Palau'amin-Struktur: der relativen Konfiguration der beiden Brückenkopfatome der zentralen 3-Azabicyclo[3.3.0]octan-Einheit. Die Kopplungskonstante der beiden Protonen H11 und H12 deutete stark auf eine *cis*-Verknüpfung der beiden Zentren hin.<sup>[7]</sup> Als Vergleichsverbindung nutzten die Autoren damals das Spirolacton Leucodrin (**30**,<sup>[17]</sup> Schema 3): „Das Bicyclo[3.3.0]jazaoctan muss *cis*-verknüpft sein, was durch die Kopplungskonstante (14.1 Hz) zwischen H11 und H12 unterstützt wird. Dieser Wert ist zwar groß für ein *cis*-verknüpftes Bicyclo[3.3.0]system, doch in ebenso starren, spiroanellierten Fünfringen wurden ähnliche Werte beobachtet.“ Die Kopplungskonstanten für Leucodrin (**30**) wurden mit 8.3 Hz für H8/H9 und mit 12.4 und 7.8 Hz für H4/H3 + H3' zugewiesen. Weil H8 und H9 *trans*-verknüpft sind, wurde die relativ große Kopplungskonstante für H4/H3 einer *cis*-Verknüpfung zugeordnet. Da sich die Strukturen von **30** und Palau'amin (**1**) kaum ähnlich sind und die relevanten Kopplungskonstanten um fast 2 Hz differieren,



**Schema 1.** Die ursprünglich von Scheuer<sup>[7a]</sup> angegebene Struktur für Palau'amin (1993).

[\*] Priv.-Doz. Dr. M. Köck, Dr. A. Grube  
Alfred-Wegener-Institut für Polar- und Meeresforschung  
in der Helmholtz-Gemeinschaft  
Am Handelshafen 12, 27570 Bremerhaven (Deutschland)  
Fax: (+49) 471-4831-1425  
E-Mail: mkoek@awi.de  
I. B. Seiple, Prof. Dr. P. S. Baran  
Department of Chemistry  
The Scripps Research Institute  
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
Fax: (+1) 858-784-7375  
E-Mail: pbaran@scripps.edu  
Homepage: <http://www.scripps.edu/chem/baran/html/home>

ren, sind die beiden Verbindungen schlecht vergleichbar. Trotzdem wurde die *cis*-verknüpfte Struktur über ein Jahrzehnt anerkannt und erst kürzlich durch drei Veröffentlichungen zu zwei verwandten Verbindungen infrage gestellt: Tetrabromstyloguanidin<sup>[16a]</sup> (**22**, auch Carteramin A<sup>[16b]</sup>) und Konbu'acidin B (**24**).<sup>[15b]</sup> Alle Publikationen berichteten über die Inversion der Konfiguration an C17 (mit dem Chlorsubstituenten) und C12 und die sich daraus ableitende *trans*-verknüpfte 3-Azabicyclo[3.3.0]octan-Struktur für Palau'amin (**1**). Die Unterschiede zwischen der alten und neuen Konfiguration der Palau'amine werden im Folgenden anhand von Tetrabromstyloguanidin (**22**) als Modellstruktur aufgezeigt.

Die in den letzten Jahren eingeführten leistungsfähigen Rechenverfahren ergänzen die NMR-Spektroskopie bei der eindeutigen Ermittlung der Strukturen nicht kristallisierbarer Verbindungen. Mehrere dieser Techniken<sup>[18]</sup> wurden zur Strukturbestimmung von Tetrabromstyloguanidin (**22**) kombiniert.<sup>[16a]</sup> Ein möglicher Grund dafür, dass die falsche Palau'amin-Struktur lange anerkannt wurde, ist die intuitive Annahme, dass *cis*-verknüpfte 5,5-Bicyclen thermodynamisch stabiler sind. Rechnungen zeigten, dass das *cis*-verknüpfte System in **22** energetisch um 27 kJ mol<sup>-1</sup> gegenüber dem *trans*-verknüpften bevorzugt ist.<sup>[19]</sup> Hinzu kommt, dass nur sehr wenige *trans*-verknüpfte anellierte Fünfringe in der Literatur beschrieben wurden.<sup>[20]</sup> In Abbildung 1 sind die Abstände zwischen den beiden Brückenkopfprotonen in Bicyclo[3.3.0]octan- (oben) und 3-Azabicyclo[3.3.0]octan-Einheiten (unten) gegen die jeweiligen Diederwinkel aufgetragen. Nur zehn von über 2000 Bicyclo[3.3.0]octan-Teilstrukturen

haben eine *trans*-Verknüpfung, und nur in einer von 109 Teilstrukturen ist das 3-Azabicyclo[3.3.0]octan-Gerüst *trans*-verknüpft. Für diese Verbindung, (1*R*<sup>\*</sup>,4*S*<sup>\*</sup>,8*R*<sup>\*</sup>,11*S*<sup>\*</sup>)-3-(*p*-Nitrobenzolsulfonyl)-3-azatricyclo-[6.2.1.0<sup>4,11</sup>]undecan-9-on (Abbildung 2), wurde jedoch keine genaue Zuordnung der <sup>1</sup>H-NMR-Kopplungskonstanten angegeben.<sup>[22]</sup>

Für beide relativen Konfigurationen von **22** wurden die Strukturen berechnet,<sup>[16a]</sup> und die H11/H12-Kopplungskonstanten wurden ermittelt, indem der Diederwinkel H11-C11-C12-H12 nach der empirischen Gleichung von Hassnot, de Leeuw und Altona<sup>[23]</sup> in 5°-Schritten von -180° bis +180° geändert wurde (Abbildung 3). Die beiden Maxima in dieser Funktion sprechen für einen Diederwinkel von 180°, der in einem *trans*-verknüpften 3-Azabicyclo[3.3.0]octan-System gegeben ist.<sup>[24]</sup> Zusätzlich zeigen die Rechnungen, dass sich die *trans*- und *cis*-Kopplungskonstanten um 1.5 Hz unterscheiden. Die berechnete Kopplungskonstante von 13.1 Hz ist immer noch um 1.3 Hz kleiner als der gemessene Wert. Weil die experimentell ermittelten H11/H12-Kopplungskonstanten der Palau'amin-Derivate zwischen 14.1 und 14.5 Hz liegen (nahe der maximal möglichen Kopplungskonstante in organischen Molekülen), ist es sehr unwahrscheinlich, dass es sich um eine *cis*-Verknüpfung handelt. Unglücklicherweise wurden nur sehr wenige Kopplungskonstanten für *cis*- oder *trans*-verknüpfte Bicyclo[3.3.0]octane publiziert, da die Protonen nicht zugeordnet wurden oder die Kopplungskonstanten nicht aus den Multipletts abgelesen werden konnten.

Um die relative Konfiguration von **22** zu bestimmen, nutzten Grube und Köck<sup>[16a]</sup> Protonenabstände, die aus



Phil S. Baran erhielt den B.S. in Chemie an der NYU und wechselte 1997 in die Arbeitsgruppe von Prof. K. C. Nicolaou am Scripps Research Institute, um als NSF-Doktorand Naturstoffsynthesen zu studieren. 2001–2003 war er NIH-Postdoktorand in Harvard bei Prof. E. J. Corey. Unter seinen Auszeichnungen sind der ACS Nobel Laureate Signature Award (2003), der ACS Fresenius Award (2007) und der Beckman Young Investigator Award (2006) sowie zahlreiche Nachwuchspreise von Industriesponsoren. Er ist seit 2006 Associate Professor am Scripps Research Institute. Seine Arbeitsgruppe entwickelt Reaktionen für die Naturstoffsynthese.



Achim Grube studierte Pharmazie an der Technischen Universität Braunschweig. Anschließend begann er seine Doktorarbeit in der Gruppe von M. Köck am Alfred-Wegener-Institut für Polar- und Meeresforschung. Seit seiner Promotion im März 2007 ist er als Postdoktorand in der Abteilung Ökologische Chemie des AWI tätig.

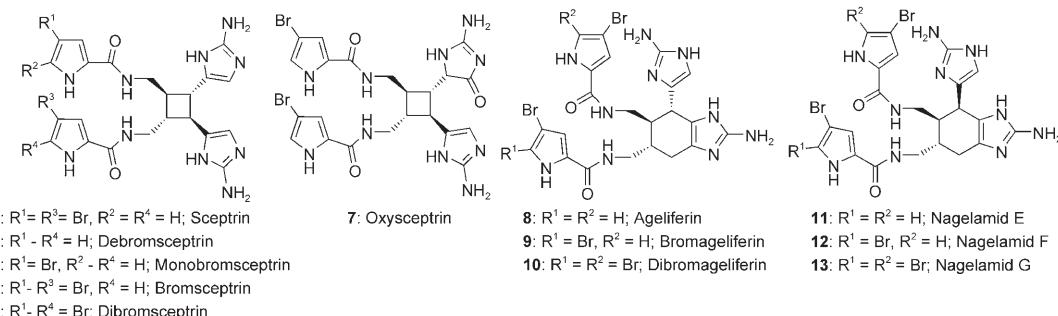


Matthias Köck studierte Chemie an der Universität Frankfurt. Nach Abschluss seiner Diplomarbeit wechselte er zur Promotion mit der Gruppe von Prof. H. Kessler an die TU München. Anschließend arbeitete er als Postdoktorand für Prof. C. Griesinger (Universität Frankfurt) und Prof. W. Fenical (Scripps Institution of Oceanography). Er schloss seine Habilitation über die Isolierung und Strukturaufklärung mariner Naturstoffe in der Arbeitsgruppe von Prof. C. Griesinger an der Universität Frankfurt im Jahr 2000 ab und wurde noch im selben Jahr Leiter der Gruppe Chemie mariner Naturstoffe am Alfred-Wegener-Institut (AWI) in Bremerhaven.

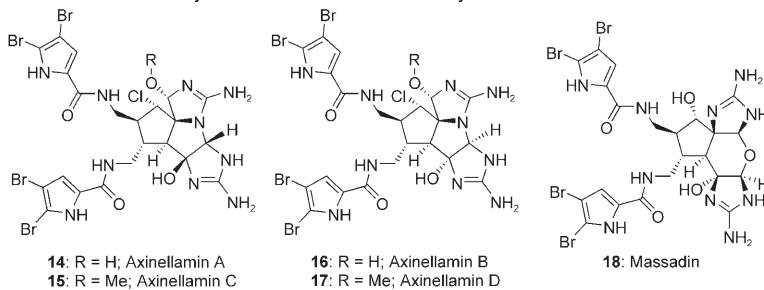


Ian B. Seiple studierte Chemie an der University of California, Berkeley (BSc 2006). Hier untersuchte er unter der Anleitung von Prof. D. Trauner die Totalsynthese von Aurothrin- und Taiwaniachinoid-Naturstoffen. In der Gruppe von Prof. P. Baran am Scripps Research Institute beschäftigt er sich zurzeit mit der Totalsynthese biologisch aktiver mariner Naturstoffe mit komplexen Strukturen.

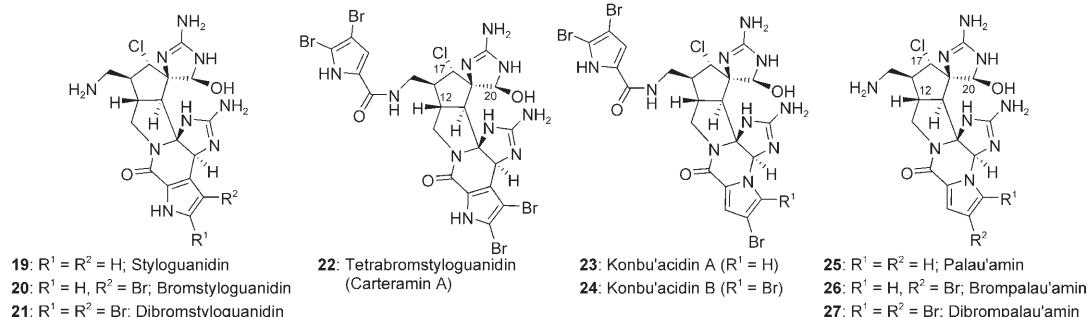
## Dimere Pyrrol-Imidazol-Alkaloide mit mono- und bicyclischen Gerüsten



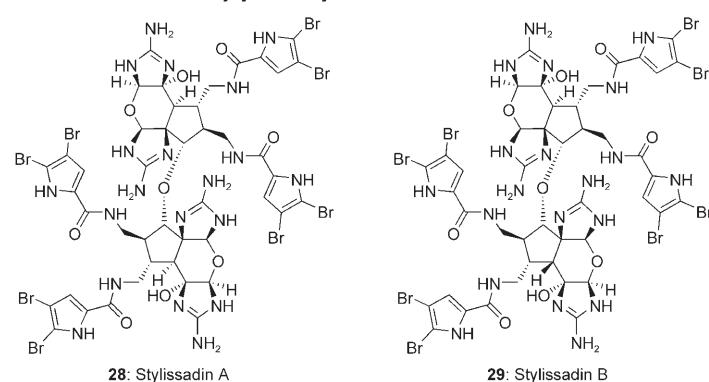
## Pyrrol-Imidazol-Alkaloide mit tetracyclischen Gerüsten



## Dimere Pyrrol-Imidazol-Alkaloide mit hexacyclischen Gerüsten



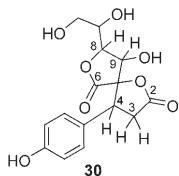
## Polycyclische Pyrrol-Imidazol-Tetramere



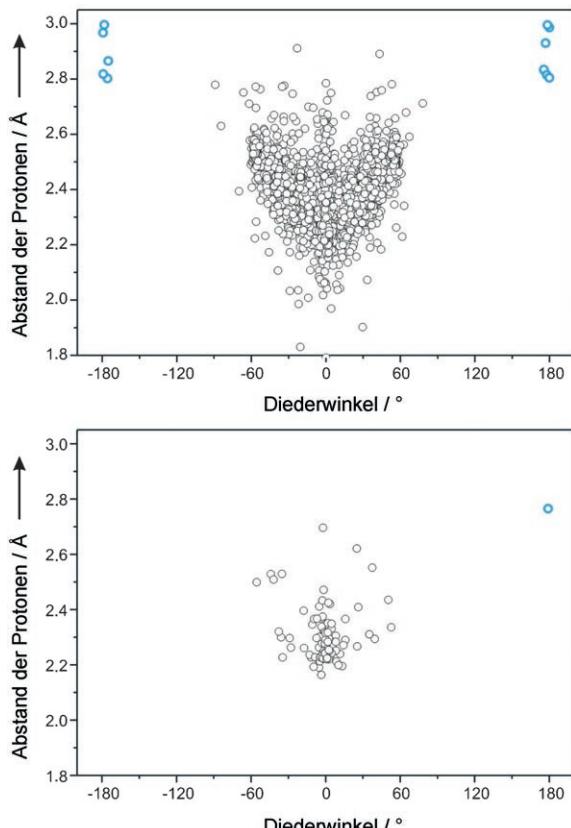
**Schema 2.** Strukturformeln von dimeren (2-27) und tetrameren (28, 29) Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden.

ROESY-Spektren berechnet wurden. Die theoretischen Protonenabstände für beide relativen Konfigurationen des Cyclopentanrings von Tetrabromstyloguanidin (22) müssen verglichen werden, um entscheiden zu können, ob eine qualitative NOE- oder ROE-Analyse ausreicht. Zur Vermeidung von Komplikationen wurden nur die 1,3- (H11/H17, H11/H18 und H12/H17) und nicht die 1,2-Wechselwirkungen (H11/

H12, H12/H18 und H17/H18) berücksichtigt.<sup>[25]</sup> Alle sechs Abstände für beide relative Konfigurationen liegen zwischen 2.2 und 4.0 Å und können prinzipiell in NOESY- wie auch in ROESY-Experimenten beobachtet werden. Deshalb wurde ein quantitativer Ansatz benötigt, um die beiden – oder auch weitere – Diastereomere zu unterscheiden. Abbildung 4 vergleicht die 1,3-Protonenabstände im zentralen Fünfring für



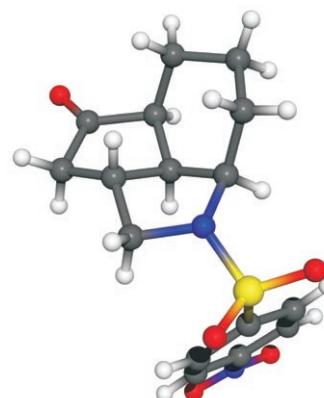
**Schema 3.** Leucodrin (30) wurde in der Originalpublikation zu Palau'amin<sup>[7a]</sup> als Vergleichsverbindung für die Zuordnung der Kopplungskonstanten der Brückenkopfprotonen H11 und H12 von Palau'amin genutzt. Die beschriebenen Kopplungskonstanten für Leucodrin sind 8.3 Hz für H8/H9 sowie 12.4 und 7.8 Hz für H4/H3 + H3'.



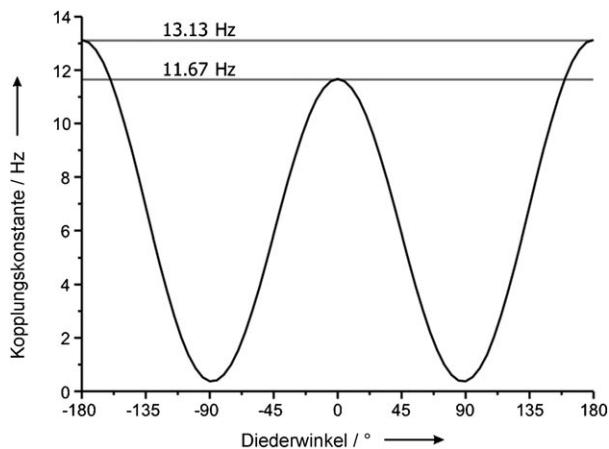
**Abbildung 1.** Parameter aus den Kristallstrukturen von Bicyclo[3.3.0]octanen (oben) und 3-Azabicyclo[3.3.0]octanen (unten).<sup>[21]</sup> Die Abstände zwischen den beiden Brückenkopfprotonen (H11/H12 für Tetrabromstyloguanidin (22)) sind gegen die zugehörigen Diederwinkel aufgetragen.

beide relative Konfigurationen mit den experimentellen Werten. Diese Ergebnisse bestätigen eindeutig die revidierte Struktur.

In Anbetracht der Protonenabstände müssen die unterschiedlichen Konformationen des Cyclopantanrings für die beiden relativen Konfigurationen von **22** genauer betrachtet werden. Bei einem derart komplexen Molekül wäre es zu stark vereinfacht, anzunehmen, dass eine Änderung beider Zentren in einer 1,3-Verknüpfung nicht zu einer Abstandsänderung führen würde. Der Cyclopantanring nimmt in der neuen relativen Konfiguration eine „Envelope“-Form ein, während in der alten Konfiguration eine „Twist“-Form vor-



**Abbildung 2.** Graphische Darstellung von (1R\*,4S\*,8R\*,11S\*)-3-(p-Nitrobenzolsulfonyl)-3-azatricyclo-[6.2.1.0^4,11]-undecan-9-on, der einzigen Verbindung in der Cambridge Structural Database (CSD) mit einem trans-verknüpften 3-Azabicyclo[3.3.0]undecan-Strukturelement. C schwarz, H weiß, O rot, N blau, S gelb.

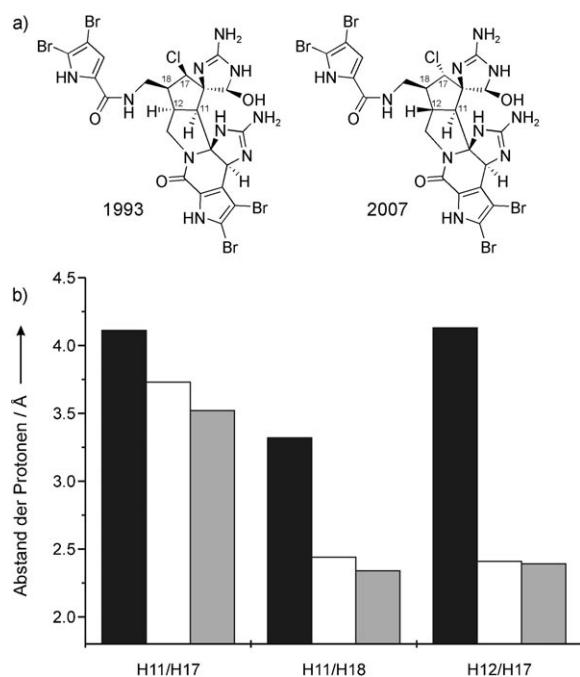


**Abbildung 3.** Abhängigkeit der H11/H12-Kopplungskonstante vom Diederwinkel H11-C11-C12-H12 in Tetrabromstyloguanidin (22). Der Diederwinkel wurde in 5°-Schritten von -180° bis +180° geändert, und die Kopplungskonstante wurde nach der empirischen Gleichung in Lit. [23] berechnet.

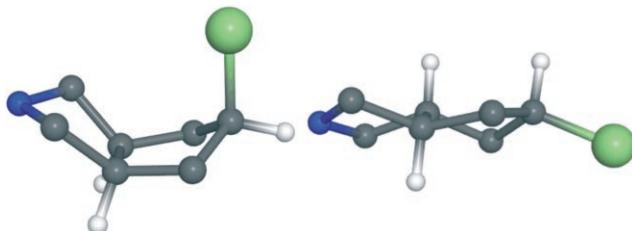
liegt (Abbildung 5). Dies erklärt die Differenz zwischen den erwarteten und tatsächlichen Werten für die 1,3-Protonenabstände (Tabelle 1). Für das Protonenpaar H12/H17, in dem die Konfiguration für beide Zentren getauscht ist, würde man keinen Unterschied zwischen den beiden relativen Konfigurationen erwarten – sofern die Konformation des zentralen Cyclopantanrings erhalten bleibt. In Wirklichkeit beträgt diese Differenz aber ungefähr 1.7 Å.

Unter den Publikationen zu diesem Thema<sup>[15b,16]</sup> enthält nur der Beitrag zu Tetrabromstyloguanidin<sup>[16a]</sup> eine quantitative Analyse der ROESY-Spektren. Die Übereinstimmung von Protonenabständen und rechnerischen Ergebnissen bestätigt eindeutig die neue relative Konfiguration.

In der Literatur herrscht Uneinigkeit über die Konfiguration am Hemiaminal-Kohlenstoff C20. Die Angaben zur relativen Konfiguration der Palau'amin-Derivate an diesem Zentrum unterscheiden sich in den ersten vier Publikatio-



**Abbildung 4.** Vergleich der 1,3-Protonenabstände in Tetrabromstyloguanidin (**22**) für beide relativen Konfigurationen (Palau'amin von 1993 und die 2007 revidierte Struktur). Schwarze Balken: alte Palau'amin-Konfiguration; weiße Balken: revidierte Konfiguration; graue Balken: experimentelle Werte.



**Abbildung 5.** Konformationen der zentralen 3-Azabicyclo[3.3.0]undecan-Einheit in der originalen Palau'amin-Konfiguration (links) und der revidierten Konfiguration (rechts). C schwarz, H weiß, N blau, Cl grün.

**Tabelle 1:** Vergleich der möglichen 1,3-Protonenabstände [Å] für Tetrabromstyloguanidin (**22**).

| Protonenpaar | <b>22</b><br>(relative Konfiguration von Palau'amin, 1993) | <b>22</b><br>Erwartete Werte ohne Konformationsänderung |
|--------------|--|---|
| H11/H17      | 4.11   | 3.73 Wechsel erwartet                                   |
| H11/H18      | 3.32   | 2.44 Kein Wechsel erwartet                              |
| H12/H17      | 4.13   | 2.41 Kein Wechsel erwartet                              |

nen.<sup>[7,13,14]</sup> In den Originalpublikationen zu Palau'amin (**1**, 1993), Styloguanidin (**19**, 1995) und Konbu'acidin A (**23**, 1997) ist die *R*-Konfiguration für C20 angegeben (das Referenzzentrum C6 ist *R*-konfiguriert). Die Konfiguration an

C20 wurde in der zweiten Publikation zu Palau'amin (**1**, 1998) invertiert. Diese Änderung wurde ausschließlich mit dem Auftreten eines kleinen NOEs begründet.<sup>[26]</sup> Durch den Einsatz von quantitativen NMR-spektroskopischen Verfahren und Computerrechnungen konnte jedoch gezeigt werden, dass die erste Zuordnung von C20 korrekt ist.<sup>[16a]</sup>

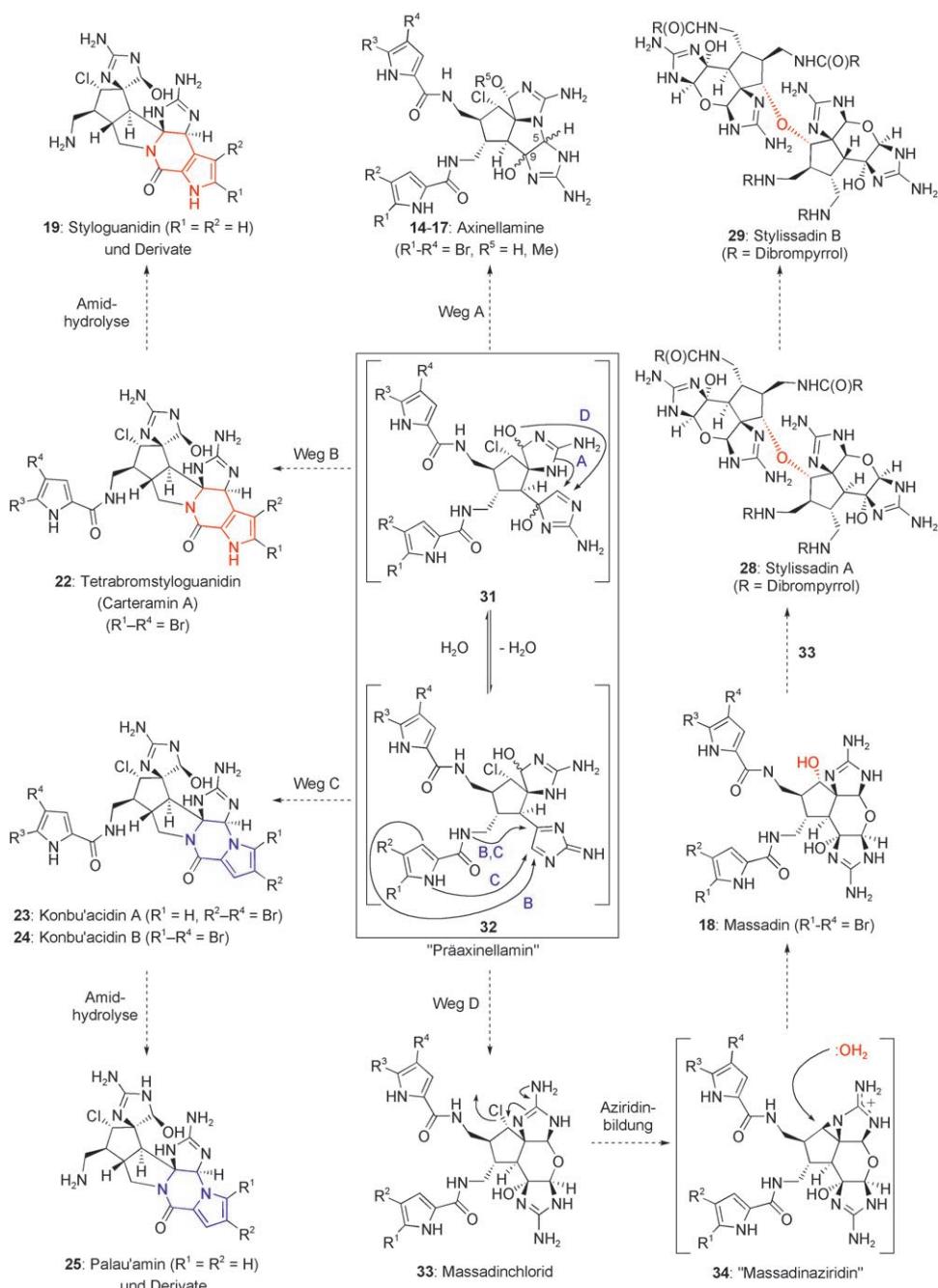
Die nochmalige Überprüfung der Palau'amin-Struktur nach der Isolierung von Tetrabromstyloguanidin (**22**) führte zu einer Revision der relativen Konfiguration aller Palau'amin-Derivate (**19–27**):<sup>[16a]</sup> zwei weitere Arbeitsgruppen kamen zu dem gleichen Ergebnis.<sup>[15b,16b]</sup> Damit kommt man von der Strukturbestimmung aus dem Jahr 1993 mit den relativen Konfigurationen 6*R*, 10*S*, 11*R*, 12*S*, 16*S*, 17*S*, 18*R*, 20*R* nun zu 6*R*, 10*S*, 11*R*, 12*R*, 16*S*, 17*R*, 18*R*, 20*R*.<sup>[27]</sup> Es sollte beachtet werden, dass die absolute Konfiguration vieler komplexer Pyrrol-Imidazol-Alkaloide nicht bekannt ist. Fusetani et al. nutzten die CD-Spektroskopie zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Massadin (**18**),<sup>[12]</sup> und die absoluten Konfigurationen von Sceptripin (**2**) und Ageliferin (**8**) wurden bereits bestätigt (zunächst durch Röntgenstrukturanalyse<sup>[6]</sup> und danach durch Synthese<sup>[28]</sup>).

### 3. Biosynthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide

Die Revision der Palau'amin-Struktur hat große Auswirkungen auf Überlegungen zur Biosynthese von cyclisierten dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden. Wie in Schema 4 dargestellt ist, liegt die Vermutung nahe, dass alle Mitglieder der Strukturfamilie auf eine einzige Vorstufe zurückgeführt werden können. Obwohl Gemeinsamkeiten mit der bisher postulierten Biosynthese bestehen,<sup>[29]</sup> bringt diese Neuerung signifikante Veränderungen mit sich. Die hypothetischen zentralen Zwischenstufen, hier als „Präaxinellamin“ (**31** und **32**) bezeichnet, können vier unterschiedliche Reaktionswege beschreiben.

Im Reaktionsweg A führt die Bindung des Stickstoffatoms der Spiroaminoimidazolin-Einheit an den Aminoimidazolring zu den Axinellaminen (**14–17**). Da die Kohlenstoffatome C5 und C9 Bestandteil eines Aminals bzw. eines Hemiaminals sind, werden beide *syn*-Diastereomere beobachtet. (Sie weisen Molecular-Modeling-Rechnungen zufolge ähnliche Energien auf.) Die Reaktionswege B und C beschreiben direkte Reaktionen des benachbarten Pyrrolrings mit dem oxidierten, elektrophilen Aminoimidazolring. Der Angriff durch das Kohlenstoff- oder Stickstoffatom des Pyrrols führt zu der Phakellinstruktur der Styloguanidine (**19–22**) bzw. zu der Isophakellinstruktur in den Konbu'acidinen (**23**, **24**) und Palau'aminen (**25–27**).

Der Reaktionsweg D sieht schließlich die Bildung von Massadinchlorid (**33**) durch Verknüpfung des Hemiaminal-Sauerstoffatoms mit dem benachbarten Aminoimidazolring vor. Molekülmodelle zeigen, dass dieses Alkylchlorid leicht intermolekular zum „Massadinaziridin“ (**34**) reagieren könnte. Aus dieser Verbindung könnten Massadin (**18**) und die Styliissadine (**28, 29**) durch eine Ringöffnung mit H<sub>2</sub>O (zu **18**) oder mit Massadin selbst (zu **28**) entstehen. Kürzlich wurde **33** charakterisiert, und es wurden eindeutige Beweise für die Existenz des instabilen Aziridins **34** erhalten.<sup>[30]</sup>



Ageliferin (**8**)<sup>[8e,32]</sup> enthalten. (**2** wurde auch aus Organismen isoliert, die Palau'amin (**1**) enthalten.<sup>[7b]</sup>) Kationen-induzierte Erweiterungen von Cyclobutan- zu Cyclopentanringen<sup>[33]</sup> wurden schon zur Erklärung der Biosynthese von Hirsuten-Terpene aus Illudanen angeführt.<sup>[34]</sup> Daher ist es naheliegend, dass die Oxidation von **2** zu dem Kation **37** führen kann. Der Angriff eines Chloridions, möglicherweise über eine Aziridin-Zwischenstufe (**40**), würde dann **43** ergeben.

Der dritte Reaktionsweg, die Ringverengung, bezieht sich auf den ursprünglichen Vorschlag zur Biosynthese von Palau'amin (**1**).<sup>[7b]</sup> Obwohl Ageliferin (**8**) dort nicht als Vorstufe erwähnt wurde (möglicherweise wegen der *cis*-Verknüpfung der alten Palau'amin-Struktur (**1**)), bleiben die Schlussfolgerungen von Scheuer et al. gültig. Demnach führt die Tautomerisierung von **8**, gefolgt von einer Reaktion mit dem elektrophilen Chlorkation, einer Ringverengung und einer Hydroxylierung zu **31**. Es wurde kürzlich gezeigt, dass der Reaktionsweg ausgehend von **8** über eine Ringverengung zu einer Axinellamin-ähnlichen Struktur führen kann.<sup>[35]</sup>

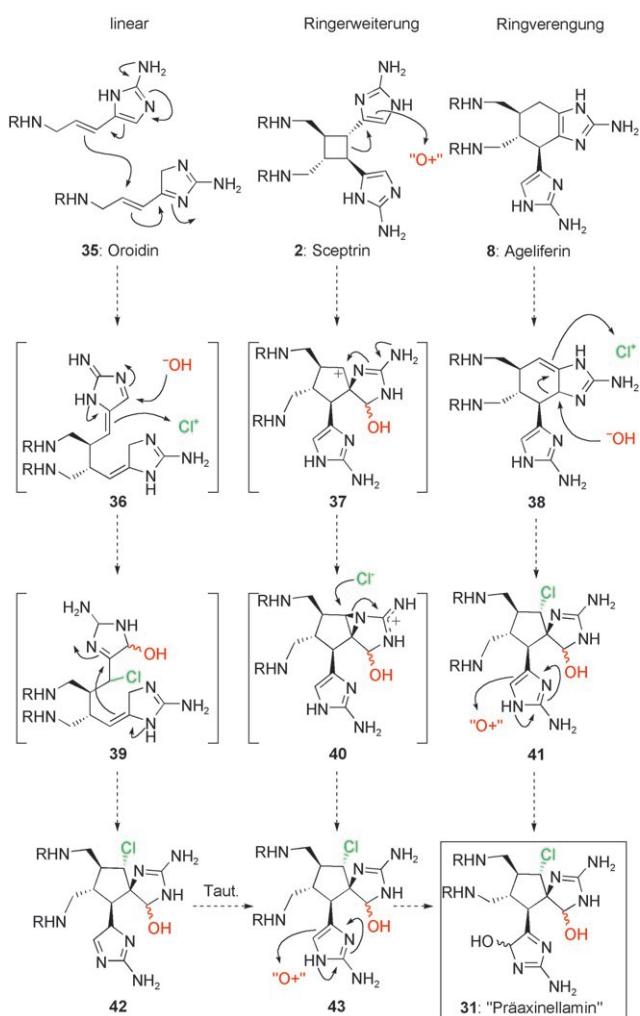
Obwohl es gewagt sein kann, Biosynthesewege ohne biochemische Beweise zu postulieren, haben solche Vorschläge oft zu innovativen Synthesearbeiten geführt.

Ein klassisches Beispiel hierfür ist Woodwards Strychnin-synthese,<sup>[36]</sup> die einem brillanten Vorschlag zur Biosynthese (der Woodward-Spaltung) folgte, der sich dann aber als falsch herausstellte.

Es ist interessant, eine Parallele zwischen den marinen Alkaloiden und den terrestrischen Terpenen zu ziehen. Die Natur erzeugt ganze Terpen-Bibliotheken durch den Aufbau bevorzugter Kohlenstoffgerüste, die Oxidationsreaktionen und Umlagerungen unterliegen.<sup>[37]</sup> Die letzten Schritte verlaufen meistens nicht chemoselektiv, sondern sie führen zu einer großen Molekülfamilie. In der gleichen Weise hat die Natur durch enantioselektive Dimerisierung einer einfachen

**Schema 4.** „Präaxinellamin“ als direkte Vorstufe in der Biosynthese von verschiedenen Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden.

Schema 5 zeigt drei mögliche Biosynthesewege für „Präaxinellamin“ (**31**). Im ersten Vorschlag (linear), dimerisieren Oroidin-Derivate (**35**) enantio- und diastereoselektiv zu **36**.<sup>[29]</sup> Eine Hydroxylierung, gefolgt von einer Reaktion mit einem elektrophilen Chlorkation und anschließender Cyclisierung führt über **39** zu **42**. Nach einer Tautomerisierung und der Oxidation des Aminoimidazols **43** entsteht „Präaxinellamin“ **31**. Ein alternativer Vorschlag beruht auf einer Ringerweiterung der Cyclobutanstruktur in Sceptryn (**2**).<sup>[31]</sup> Die Vermutung, dass **2** eine Vorstufe in der Biosynthese anderer komplexer Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden ist, wird durch die hohen Konzentrationen von **2** in Organismen unterstützt, die auch



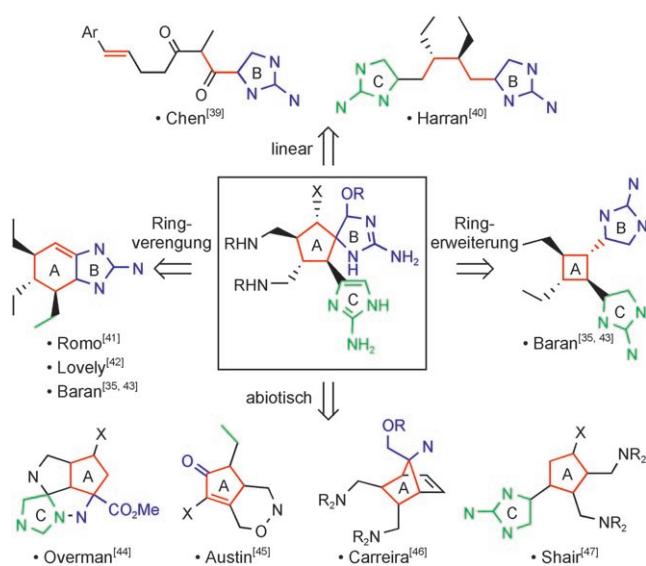
**Schema 5.** Drei Hypothesen für die Entstehung von „Präaxinellamin“ 31.

Grundstruktur (Oroidin), gefolgt von einer Reihe scheinbar zufälliger und doch selektiver Oxidations- und Umlagerungskaskaden, eine beeindruckende Alkaloidfamilie geschaffen.

#### 4. Auf dem Weg zur Synthese von Palau’amin und verwandten Strukturen

Mehrere Ansätze zur Synthese dieser Naturstoffe auf der Grundlage von biosynthetischen Überlegungen sind bekannt (Schema 6).

Die meisten der bisher präsentierten Strategien wurden schon anderweitig zusammengefasst.<sup>[38]</sup> Sie sind flexibel genug, um sie auch auf die neue relative Konfiguration von Palau’amin (25) abzustimmen. Faktisch sind jetzt die Arbeitsgruppen, die sich mit der Struktur der Axinellamine (14–17) beschäftigen, viel näher an der Struktur von Palau’amin (25). Entlang abiotischer Reaktionswege warten sicherlich interessante neue Entdeckungen, doch die direkten Syntheserouten zu diesen Naturstoffen umfassen vermutlich Aspekte der postulierten Biosynthese. Die korrigierte Struktur



**Schema 6.** Bisher beschriebene Syntheseansätze für cyclisierte Pyrrol-Imidazol-Alkaloide.

von Palau’amin (25) bringt eine erfreuliche Symmetrie in die Familie der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide (Angleichung der Grundstrukturen der dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloide), die zu zukünftigen Totalsynthesen führen könnte. Daher sollte es möglich sein, einen Reaktionsweg zu finden, der nicht nur die Palau’amine (25–27) einschließt, sondern auch die Axinellamine (14–17), Styloguanidine (19–22), Massadin (18) und nicht zuletzt die Styllissadine (28, 29).

#### 5. Schlussfolgerungen

Wegen des sehr hohen Stickstoffgehalts ( $N/C \approx 1:2$ ), der ungewöhnlichen Molekülstrukturen und der hoch oxidierten Grundgerüste stellen die Isolierung und Synthese der dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloide eine Herausforderung dar. Als Ergebnis von Strukturuntersuchungen konnte die relative Konfiguration der Palau’amine (25–27) und verwandter Verbindungen revidiert werden. Aufgrund der schlechten Kristallisierbarkeit war hierzu der Einsatz von quantitativen NMR-Experimenten und Rechenverfahren notwendig.

Nach der Strukturrevision ist es möglich, eine einheitliche Hypothese für die Biosynthese aufzustellen. Dies hilft nicht nur bei der Erklärung der Strukturen auf der Grundlage chemischer Prozesse, sondern vereinfacht auch die Totalsynthese. Kürzlich haben wir Massadinchlorid (33) isoliert und somit die Existenz von „Massadinaziridin“ (34) indirekt bewiesen.<sup>[30]</sup>

Die fesselnde Geschichte der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide wurde kürzlich um die Revision der relativen Konfiguration erweitert. Die Versuche zur Isolierung, Biosynthese und Synthese von Palau’amin (25) und seinen Derivaten werden auch weiterhin überraschende Entdeckungen mit sich bringen.

P.S.B. und I.B.S. danken den NIH für Unterstützung (GM-073949). Wir danken PD Dr. Stefan Immel (TU Darmstadt)

für die Hilfe mit seinem Programm MolArch<sup>+</sup> und den DFT-Rechnungen.

Eingegangen am 24. April 2007

- [1] W. Fenical, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1673–1683.
- [2] Isolierung: a) Y.-Y. Lin, M. Risk, S. M. Ray, D. Van Engen, J. Clardy, J. Golik, J. C. James, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6773–6775; b) J. Golik, J. C. James, K. Nakanishi, Y.-Y. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2535–2538; c) Y. Shimizu, H. N. Chou, H. Bando, G. Van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 514–515; Totalsynthese: d) K. C. Nicolaou, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, X.-Y. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1171–1172; e) K. C. Nicolaou, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1173–1174; f) K. C. Nicolaou, Z. Yang, G.-Q. Shi, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, P. Gartner, *Nature* **1998**, *392*, 264–269; g) G. Matsuo, K. Kawamura, N. Hori, H. Matsukura, T. Nakata, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14374–14376; h) I. Kadota, H. Takamura, H. Nishii, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9246–9250; Übersicht zu Brevetoxin B: i) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, S. 731–786.
- [3] Isolierung: a) R. E. Moore, G. J. Bartolini, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2491–2494; b) D. Uemura, K. Ueda, Y. Hirata, H. Naoki, T. Iwashita, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2781–2784; Totalsynthese: c) R. W. Armstrong, J.-M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, W. W. McWhorter, Jr., M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7525–7530; d) R. W. Armstrong, J.-M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, W. W. McWhorter, Jr., M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7530–7533; e) E. M. Sue, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205–11206. Übersichten: f) R. E. Moore, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 81–202; g) Y. Hirata, D. Uemura, Y. Ohizumi, *Handbook of Natural Toxins*, Bd. 3 (Hrsg.: A. T. Tu), Dekker, New York, **1988**, S. 241; h) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, S. 731–786.
- [4] Isolierung: a) M. M. Sigel, L. L. Wellham, W. Licher, L. E. Dudeck, J. L. Gargus, L. H. Lucas in *Food-Drugs from the Sea, Proceedings, 1969* (Hrsg.: H. W. Youngken), Marine Technology Society, Washington, **1970**, S. 281–295; Totalsynthese: b) E. J. Corey, D. Y. Gin, R. S. Kania, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202–9203; c) E. J. Martinez, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 993–996; d) A. Endo, A. Yanagisawa, M. Abe, S. Tohma, T. Kan, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552–6554; e) J. Chen, X. Chen, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 87–89; Übersicht zu Ecteinascidin 743: f) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 109–136.
- [5] Isolierung: a) R. H. Feling, G. O. Buchanan, T. J. Mincer, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 369–371; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 355–357; Totalsynthese: b) L. R. Reddy, P. Saravanan, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6230–6231; c) A. Endo, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8298–8299; d) L. R. Reddy, J.-F. Fournier, B. V. S. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2699–2701; e) N. P. Mulholland, G. Pattenden, I. A. S. Walters, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2845–2846.
- [6] R. P. Walker, D. J. Faulkner, D. Van Engen, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6772–6773.
- [7] a) R. B. Kinnel, H.-P. Gehrken, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3376–3377; b) R. B. Kinnel, H.-P. Gehrken, R. Swali, G. Skoropowski, P. J. Scheuer, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3281–3286. Das Originalzitat lautet: „The bicyclo[3.3.0]azaoctane must be *cis*-fused, which is supported by the coupling constant (14.1 Hz) between H11 and H12. Although this seems large for a *cis*-fused bicyclo[3.3.0] system, comparable values are observed in similarly rigid, spiro-annulated five-membered rings.“
- [8] a) J. Kobayashi, M. Tsuda, Y. Ohizumi, *Experientia* **1991**, *47*, 301–304; b) P. A. Keifer, R. E. Schwartz, M. E. S. Koker, R. J. Hughes, Jr., D. Rittschof, K. L. Rinehart, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2965–2975; Errata: P. A. Keifer, R. E. Schwartz, M. E. S. Koker, R. J. Hughes, Jr., D. Rittschof, K. L. Rinehart, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5736; P. A. Keifer, R. E. Schwartz, M. E. S. Koker, R. J. Hughes, Jr., D. Rittschof, K. L. Rinehart, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6728; c) X. Shen, T. L. Perry, C. D. Dunbar, M. Kelly-Borges, M. T. Hamann, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1302–1303; d) C. Eder, P. Proksch, V. Wray, R. W. M. van Soest, E. Ferdinandus, L. A. Pattisina, Sudarsono, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1295–1297; e) M. Assmann, M. Köck, *Z. Naturforsch.* **2002**, *57c*, 157–160.
- [9] a) J. Kobayashi, M. Tsuda, T. Murayama, H. Nakamura, Y. Ohizumi, M. Ishibashi, M. Iwamura, T. Ohta, S. Nozoe, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5579–5586; b) siehe Lit. [8b].
- [10] T. Endo, M. Tsuda, T. Okada, S. Mitsuhashi, H. Shima, K. Kikuchi, Y. Mikami, J. Fromont, J. Kobayashi, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1262–1267.
- [11] a) K. C. Bascombe, S. R. Peter, W. F. Tinto, S. M. Bissada, S. McLean, W. F. Reynolds, *Heterocycles* **1998**, *48*, 1461–1464; b) S. Urban, P. de A. Leone, A. R. Carroll, G. A. Fechner, J. Smith, J. N. A. Hooper, R. J. Quinn, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 731–735.
- [12] S. Nishimura, S. Matsunaga, M. Shibasaki, K. Suzuki, K. Furukata, R. W. M. van Soest, N. Fusetani, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2255–2257.
- [13] T. Kato, Y. Shizuri, H. Izumida, A. Yokoyama, M. Endo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2133–2136.
- [14] J. Kobayashi, M. Suzuki, M. Tsuda, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15681–15684.
- [15] a) A. Grube, M. Köck, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4675–4678; b) M. S. Buchanan, A. R. Carroll, R. Addepalli, V. M. Avery, J. N. A. Hooper, R. J. Quinn, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2309–2317.
- [16] a) A. Grube, M. Köck, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2372–2376; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2320–2324; b) H. Kobayashi, K. Kitamura, K. Nagai, Y. Nakao, N. Fusetani, R. W. M. van Soest, S. Matsunaga, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2127–2129.
- [17] J. B. Lowry, N. V. Riggs, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2911–2917.
- [18] Überblick zu Distance-Geometry(DG)-Rechnungen: 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, Indiana University, **1986**; c) G. M. Crippen, T. F. Havel, *Distance Geometry und 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; zum Hintergrund von Distance-Bound-Driven-Dynamic(DDD)-Rechnungen: f) R. Kaptein, R. Boelens, R. M. Scheek, W. F. van Gunsteren, *Biochemistry* **1988**, *27*, 5389–5395; g) R. M. Scheek, W. F. van Gunsteren, R. Kaptein, *Methods Enzymol.* **1989**, *177*, 204–218; Übersicht zu Floating-Chirality(fc)-Rechnungen: h) P. L. Weber, R. Morrison, D. Hare, *J. Mol. Biol.* **1988**, *204*, 483–487; i) T. A. Holak, D. Gondol, J. Otlewski, T. Wilusz, *J. Mol. Biol.* **1989**, *210*, 635–648; Übersicht zur Anwendung von fc-DG/DDD-Rechnungen auf kleine organische Moleküle: j) D. F. Mierke, M. Reggelin, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6365–6367; k) M. Reggelin, M. Köck, K. Conde-Friboes, D. F. Mierke, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 822–824; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 753–755; l) M. Köck, J. Junker, J.

- Mol. Model.* **1997**, *3*, 403–407; m) M. Köck, J. Junker, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8614–8615.
- [19] Die Rechnungen wurden mit dem Programm Gaussian 03 (DFT B3LYP) unter Verwendung des Basissatzes 6-31G(d) ausgeführt. Die Seitenketten und die beiden Bromatome wurden nicht berücksichtigt.
- [20] a) T. Yamada, H. Uekusa, Y. Ohashi, S. Yamago, X. Q. Wang, E. Nakamura, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1995**, *51*, 1137–1139; b) L. A. Paquette, T. M. Morwick, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1230–1241; c) L. A. Paquette, A. T. Hamme II, L. H. Kuo, J. Doyon, R. Kreuzholz, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1242–1253; d) L. A. Paquette, L. H. Kuo, J. Tae, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2010–2021; e) G. A. Molander, P. J. Nichols, B. C. Noll, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2292–2306.
- [21] Quelle: Cambridge Structural Database (CSD), Version 5.28 (November 2006).
- [22] M. Mori, F. Saitoh, N. Uesaka, K. Okamura, T. Date, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4993–4998.
- [23] C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783–2792.
- [24] a) M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11; b) M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870–2871.
- [25] Der Vorteil der 1,3-Protonenabstände ist, dass keine COSY- oder TOCSY-Artefakte die Analyse der NOESY- oder ROESY-Signale stören.
- [26] In Lit. [7b] ist zu lesen: „Furthermore, H6 also shows a small NOE to H2O, which confirms the configuration at C20 as shown.“ und „This is a correction of that suggested in our earlier communications. (this sentence referred to the 1993 publication und a conference contribution of 1992)“. Aber auch die Strukturdarstellungen in der Publikation von 1998 wurden zum Enantiomer der Struktur in der Originalpublikation geändert (das Referenzzentrum C6 war nun *S*-konfiguriert). Styloguanidin (1995) und Konbu'acidin A (1997) wurden ursprünglich in der identischen absoluten Konfiguration wie Palau'amin (1993) gezeichnet. Quinn et al.<sup>[15b]</sup> beschrieben die Konfigurationsänderung an drei stereogenen Zentren, weil sie die Struktur aus dem Jahr 1998 als Referenz verwendeten. Die beiden anderen Arbeiten (Matsunaga et al. sowie Grube und Köck)<sup>[16]</sup> berichten lediglich über die Konfigurationsänderung an zwei stereogenen Zentren.
- [27] Somit sollten Konbu'acidin B und Carteramin A die folgenden relativen Konfigurationen haben (nach Cahn-Ingold-Prelog (CIP)): 6*S*, 10*R*, 11*S*, 12*S*, 16*R*, 17*S*, 18*S*, 20*S*. Die fraglichen stereogenen Zentren wurden jedoch von beiden Gruppen unterschiedlich angegeben – Matsunaga et al.:<sup>[16b]</sup> 12*S*, 17*S*, 20*S* und Quinn et al.:<sup>[15b]</sup> 12*R*, 17*S*, 20*S*. Im zweiten Fall verstieß die Zuordnung für C12 gegen die CIP-Konvention.
- [28] P. S. Baran, K. Li, D. P. O'Malley, C. Mistos, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 225–258; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 249–252.
- [29] A. Al Mourabit, P. Potier, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 237–243.
- [30] A. Grube, S. Immel, P. S. Baran, M. Köck, *Angew. Chem.*, DOI: 10.1002/ange.200701935; *Angew. Chem. Int. Ed.*, DOI: 10.1002/anie.200701935.
- [31] P. S. Baran, D. P. O'Malley, A. L. Zografas, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2728–2731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2674–2677.
- [32] M. Assmann, E. Lichte, M. Köck, *Bull. Mus. Ist. Biol. Univ. Genova* **2004**, *68*, 187–193.
- [33] J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485–1537.
- [34] N. Morisaki, J. Furukawa, H. Kobayashi, S. Iwasaki, S. Nozoe, S. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2678–2685.
- [35] D. P. O'Malley, K. Li, M. Maue, A. L. Zografas, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4762–4775.
- [36] a) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749–4751; b) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 247–288.
- [37] T. J. Maimone, P. S. Baran, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 396–407.
- [38] a) H. Hoffmann, T. Lindel, *Synthesis* **2003**, 1753–1783; b) D. E. N. Jacquot, T. Lindel, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1551–1565; c) S. M. Weinreb, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, DOI: 10.1039/b700206h.
- [39] X. Tan, C. Chen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4451–4454; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4345–4358.
- [40] H. Garrido-Hernandez, M. Nakadai, M. Vimolratana, Q. Li, T. Doundoulakis, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 775–779; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 765–769.
- [41] a) A. S. Dilley, D. Romo, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1535–1538; b) K. G. Poullennec, D. Romo, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6344–6345; c) P. J. Dransfield, S. Wang, A. Dilley, D. Romo, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1679–1682; d) P. J. Dransfield, A. S. Dilley, S. Wang, D. Romo, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5223–5247; e) S. Wang, A. S. Dilley, K. G. Poullennec, D. Romo, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7155–7161.
- [42] H. Du, Y. He, R. Sivappa, C. J. Lovely, *Synlett* **2006**, 965–992.
- [43] a) P. S. Baran, A. L. Zografas, D. P. O'Malley, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3726–3727; b) B. H. Northrop, D. P. O'Malley, A. L. Zografas, P. S. Baran, K. N. Houk, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4232–4236; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4126–4130.
- [44] a) L. E. Overman, B. N. Rogers, J. E. Tellew, W. C. Trenkle, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7159–7160; b) G. Belanger, F.-T. Hong, L. E. Overman, B. N. Rogers, J. E. Tellew, W. C. Trenkle, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7880–7883; c) J. D. Katz, L. E. Overman, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9559–9568; d) B. A. Lanman, L. E. Overman, *Heterocycles* **2006**, *70*, 557–570.
- [45] S. G. Koenig, S. M. Miller, K. A. Leonard, R. S. Lowe, B. C. Chen, D. J. Austin, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2203–2206.
- [46] J. T. Starr, G. Koch, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8793–8794.
- [47] R. M. Spoering, Dissertation, Harvard University, **2005**.