

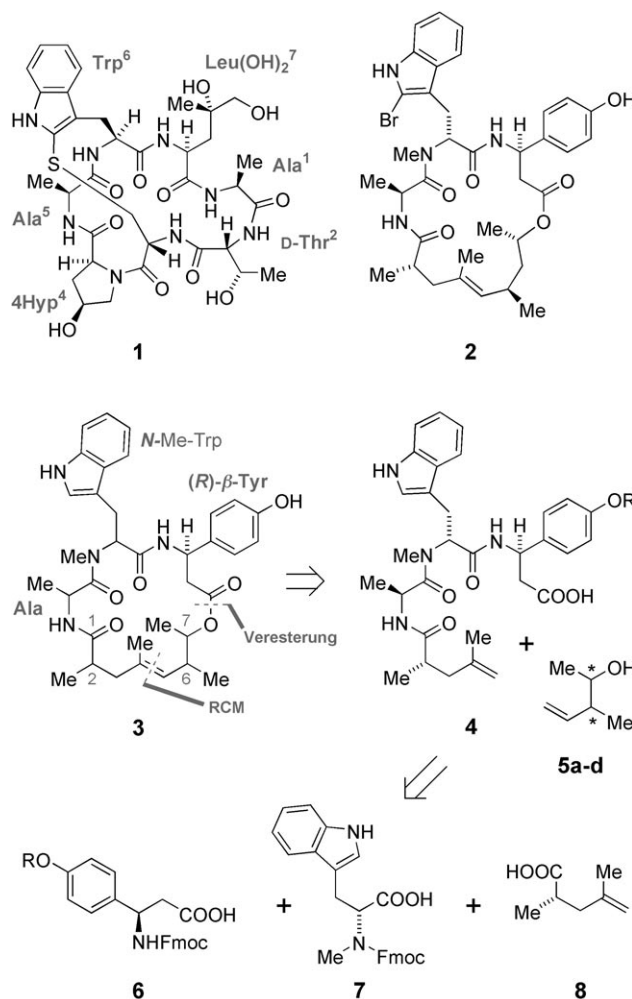
Totalsynthese von Chondramid C und Bindung an F-Aktin**

Herbert Waldmann,* Tai-Shan Hu, Steffen Renner, Sascha Menninger, René Tannert, Toshiro Oda und Hans-Dieter Arndt*

Professor Reinhard W. Hoffmann zum 75. Geburtstag gewidmet

Das Aktinzytoskelett erhält die Zellform aufrecht und ist für die Zellbeweglichkeit, die Phagozytose, und die Zytokinese von entscheidender Bedeutung.^[1] Kleine Moleküle, die mit dem dynamischen Auf- und Abbau von Aktin wechselwirken, haben sich daher als unschätzbare Werkzeuge für die Forschung in der chemischen Biologie und der medizinischen Chemie erwiesen.^[1a,2] Insbesondere wurden Naturstoffe entdeckt, die entweder die Bildung von polymerem F-Aktin aus monomerem G-Aktin unterbinden oder auch induzieren und dadurch die Aufrechterhaltung des Zytoskeletts modulieren.^[1a,2]

Phalloidin (**1**),^[3] Jasplakinolid (**2**)^[4] und Chondramid C (**3**)^[5] (Schema 1) stabilisieren F-Aktin über jeweils ähnliche Wirkmechanismen.^[6] Im Unterschied zu **1**^[7] sind Jasplakinolid (**2**) und Chondramid C (**3**) zellgängig und zeigen Aktivität gegen Tumorzelllinien, was sie zu interessanten Zielstrukturen in der Wirkstofffindung macht. Während einige Totalsynthesen von **2** beschrieben wurden,^[8] war das im Handel nicht erhältliche 18-gliedrige Cyclodepsipeptid **3** noch nicht hergestellt worden, und seine Stereochemie war noch ungeklärt. Wir stellen hier eine erfolgreiche Synthese von Chondramid C vor, die es uns ermöglicht hat, auch Diastereomere leicht zu erhalten und die Konfiguration aller stereogenen Zentren von **3** sicher zuzuordnen.^[9] Weiterhin wird von ersten biologischen Untersuchungen und den Ergebnissen compu-



Schema 1. Strukturen von Phalloidin (**1**), Jasplakinolid (**2**) und Chondramid C (**3**) und retrosynthetische Analyse von Chondramid C. Wichtige Aminosäuren sind benannt. R = TIPS (Triisopropylsilyl); Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl.

tergestützter Dockingexperimente von Phalloidin (**1**) und Chondramid C (**3**) an ihre molekulare Zielbindungsstelle auf F-Aktin berichtet.^[6]

Im retrosynthetischen Sinn war geplant, **3** über die Peptidsäure **4** aus den Carbonsäuren **6–8**, Fmoc-Ala-OH (**9**) und den Homoallylalkoholen **5a–d** zu synthetisieren (Schema 1). Zur Vereinfachung der Synthese und aus Gründen der präparativen Flexibilität hatten wir uns vorgenommen, das *N*-acylierte Tripeptid **4** an der festen Phase aufzubauen. Nach

[*] Prof. Dr. H. Waldmann, Dr. T.-S. Hu, Dr. S. Renner, S. Menninger, R. Tannert, Dr. H.-D. Arndt
Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie
Abteilung Chemische Biologie
Otto-Hahn-Straße 11, 44227 Dortmund (Deutschland)
Fax: (+49) 231-133-2499
E-Mail: herbert.waldmann@mpi-dortmund.mpg.de
hans-dieter.arndt@mpi-dortmund.mpg.de

und
Technische Universität Dortmund, Fakultät Chemie
Otto-Hahn-Straße 6, 44221 Dortmund (Deutschland)

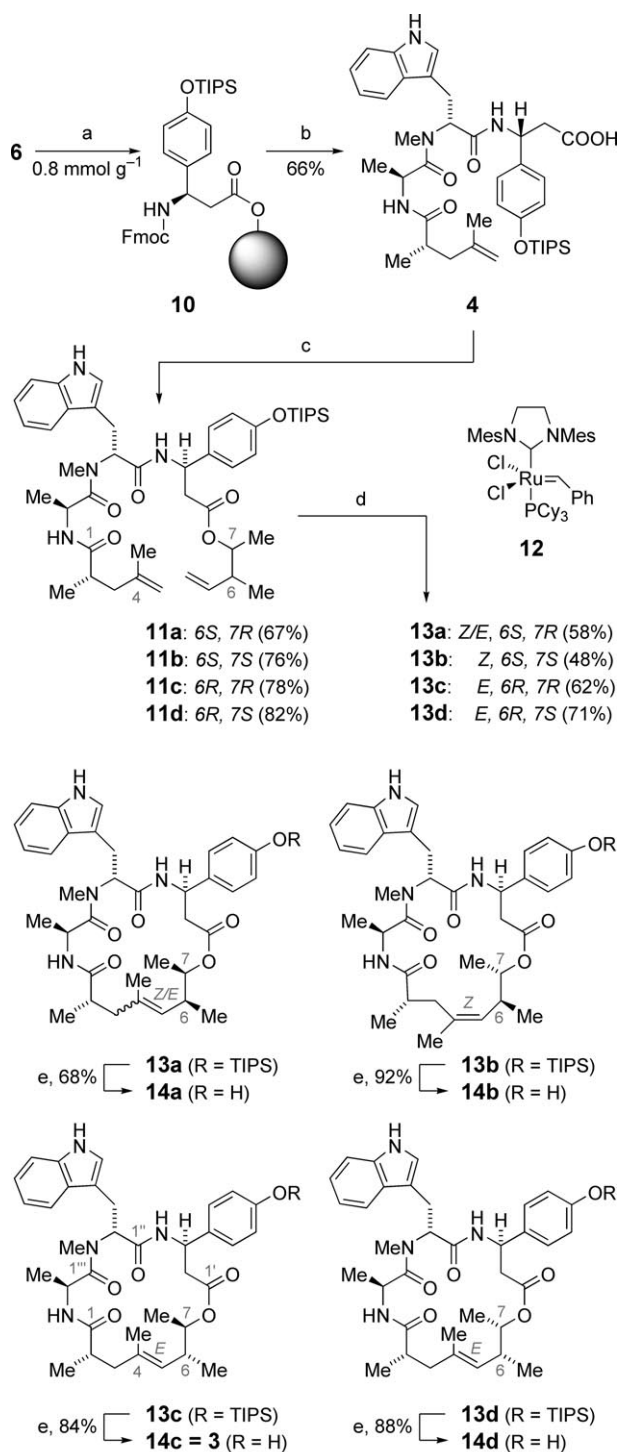
Dr. T. Oda
RIKEN, SPring-8 Center, Structural Physiology Research Group
Kouto 1-1-1, Sayo (Japan)

[**] Diese Arbeit wurde von der Max-Planck-Gesellschaft (H.W.), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Emmy-Noether-Stipendium an H.D.A.), dem Land Nordrhein-Westfalen und der Europäischen Union (ZACG Dortmund) gefördert. T.S.H. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Forschungsstipendium. Wir danken Prof. Dr. M. Kalesse für Diskussionen und die Bereitstellung einer Probe von natürlichem Chondramid C.

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

Veresterung der freigesetzten Peptidsäure **4** mit den Alkoholen **5a–d** könnte eine Ringschlussmetathese (RCM) als Schlüsselschritt den 18-gliedrigen Cyclodepsipeptidring ergeben. Eine derartige Strategie würde es erlauben, alle Bausteine zu variieren und so eine diversifizierte Kollektion von Chondramid-C-Analoga zugänglich machen.^[10] Die strukturelle Ähnlichkeit von **3** und **2** sowie Überlegungen zur Bionthese^[11] legten nahe, dass die stereogenen Zentren im Peptidfragment und an C2 möglicherweise dieselbe absolute Konfiguration aufweisen. Folglich wurden (*R*)- β -Tyrosin,^[11] D-*N*-Methyltryptophan (D-Abrin) und L-Alanin sowie die *S*-konfigurierte Säure **8** ausgewählt, wohingegen die Konfiguration der beiden stereogenen Zentren des sekundären Alkohols **5** unklar war. Unsere präparative Arbeit begann daher mit der Herstellung aller vier Stereoisomere **5a–d** mithilfe der asymmetrischen Crotylborierungsmethode nach Brown.^[12] *O*-TIPS-geschütztes (*R*)-Fmoc- β -tyrosin **6** wurde durch eine diastereoselektive Addition von (*S*)-*N*-Benzyl-1-phenylethylamin^[13] an den entsprechenden Zimtsäurebenzylester und anschließende Hydrogenolyse und Fmoc-Einführung synthetisiert (Hintergrundinformationen).^[8c] Fmoc-D-Abrin **7** wurde aus D-Tryptophan über zwei reduktive Aminierungen (PhCHO, HCHO)^[14] und Schutzgruppenaustausch erhalten (Hintergrundinformationen). Die Säure **8** wurde durch stereoselektive Alkylierung mit Seebachs Oxazolidinon hergestellt.^[15] Die *S*-Konfiguration des neu gebildeten stereogenen Zentrums von **8** konnte zweifelsfrei aus einer Röntgenstrukturanalyse abgeleitet werden.^[16] Alle benötigten Bausteine waren nun verfügbar, und die Säure **6** wurde auf 2-Cl-Trityl-Harz aufgebracht, was den festphasengebundenen Ester **10** lieferte, der durch abwechselnde Fmoc-Entschützungs- und Peptidkupplungsschritte verlängert wurde (Schema 2). Die Freisetzung von **4** unter schwach sauren Bedingungen und eine Steglich-Veresterung mit den Alkoholen **5a–d** in Lösung ergab die reinen Diastereomere **11a–d** in exzellenten Gesamtausbeuten (44–54% von **10**).

In früheren Studien war immer wieder festgestellt worden, dass die Bildung von α -verzweigten, trisubstituierten Olefinen in Makrocyclen mithilfe der Ringschlussmetathese anspruchsvoll sein kann und stark von den strukturellen Eigenschaften der Substrate abhängt.^[17] Nach sorgfältigem Experimentieren konnten wir finden, dass die Behandlung von **11** mit 25–30 Mol-% **12** in Toluol am Rückfluss reproduzierbare Ergebnisse erbrachte und die Makrocyclen **13** in 48–71% Ausbeute lieferte, wenn die ganze Zeit ein konstant spülender Ar-Strom angelegt wurde.^[18] Die Cyclodepsipeptide **13** konnten in Folge problemlos entschützt werden, um die erwünschten Endprodukte **14a–d** zu erhalten (Schema 2). Die Stereoselektivität der Metathesereaktion hing signifikant von der Konfiguration der Ausgangsmaterialien ab. Zum Beispiel cyclisierte **11a** zu einem untrennbaren 1.4:1-Gemisch von (*Z*)- und (*E*)-**13a**, wohingegen der Makrocyclus **13b** ausschließlich als *Z*-Isomer anfiel. Die Makrocyclen **13c** und **13d** wurden als reine *E*-Isomere gebildet (NOE-Daten). Die Gründe für die beob-



Chondramid C

Scheme 2. Synthese der Vorstufen **11a–d** der Ringschlussmetathese und von Chondramid C und seiner Stereoisomere. a) 2-Chlortritylchlorid-Harz (1.4 mmol g⁻¹), EtN(*i*Pr)₂ (4 Äquiv.), CH₂Cl₂, RT, 2 h. b) 1. 20% Piperidin, DMF (2 × 20 min); 2. **7** (2.6 Äquiv.), DIC (2.6 Äquiv.), HOBT (2.6 Äquiv.), DMF, 2.5 h; 3. 20% Piperidin, DMF (2 × 20 min); 4. **9** (2.3 Äquiv.), HATU (2.3 Äquiv.), HOAt (2.3 Äquiv.), EtN(*i*Pr)₂ (4.6 Äquiv.), DMF (2 × 2.5 h); 5. 20% Piperidin, DMF (2 × 20 min); 6. **8** (2.3 Äquiv.), HATU (2.3 Äquiv.), HOAt (2.3 Äquiv.), EtN(*i*Pr)₂ (4.6 Äquiv.), DMF, 2.5 h; 7. HOAc/Trifluorethanol/CH₂Cl₂ (1:1:8), 2 × 1.5 h. c) **5** (3 Äquiv.), EDC (2 Äquiv.), DMAP (2 Äquiv.), EtN(*i*Pr)₂ (2 Äquiv.), CH₂Cl₂/DMF (20:1), 14 h. d) Katalysator **12** (25–30 Mol-%), Ar-Strom, Toluol, 110 °C, 2 h. e) TBAF (2 Äquiv.), THF, 0 °C, 1 h. DIC = Diisopropylcarbodiimid; DMF = Dimethylformamid; HATU = *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-tetramethyluroniumhexafluorophosphat; EDC = *N*′-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid; DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

achtete Stereoselektivität sind zurzeit noch nicht klar, wir merken aber an, dass sich die Isomerenverhältnisse während des Reaktionsverlaufs anscheinend nicht änderten. Daher nehmen wir an, dass die jeweilige Doppelbindung unter kinetischer Kontrolle gebildet wird und sich ihre individuelle Geometrie aus der spezifischen Konformation der Ruthenacyclobutan-Zwischenstufe ergibt.^[19]

Die sorgfältige Analyse der NMR-Spektren sowie der HPLC-Spuren der Ringschlussprodukte **14a–d** und der Vergleich mit Daten, die von einer authentischen Probe erhalten wurden,^[20] ergab eindeutig, dass (*E*)-**14c** dem natürlich vorkommenden Chondramid C entspricht (Tabelle 1 und Hin-

Tabelle 1: Charakteristische ¹H-NMR-Verschiebungen (600 MHz, in ppm) der Verbindungen **3** und **14a–d** und ihre Effektivkonzentration gegen Aktin.

Verb.	5-H	7-H	3'-H	2''-H	2'''-H	<i>c</i> _{eff} [μM] ^[a]
3 ^[b]	4.71	4.34	5.23	5.50	4.61	0.2
(<i>Z/E</i>)- 14a	5.00 ^[c]	4.56 ^[c]	5.17 ^[c]	5.46 ^[c]	4.69 ^[c]	10 ^[e]
	4.56 ^[d]	4.89 ^[d]	5.11 ^[d]	5.56 ^[d]	4.56 ^[d]	
(<i>Z</i>)- 14b	4.96	4.56	5.12	5.32	4.69	5
(<i>E</i>)- 14c	4.72	4.35	5.23	5.51	4.61	0.2
(<i>E</i>)- 14d	4.67	4.19	5.20	5.48	4.59	10

[a] Konzentration, bei der der Aktin-stabilisierende Phänotyp voll ausgeprägt war. [b] Werte aus Lit. [5]; zur Nummerierung siehe Schema 2. [c] Werte beziehen sich auf das *Z*-Olefin. [d] Werte beziehen sich auf das *E*-Olefin. [e] Scheinbarer *c*_{eff}-Wert der *Z/E*-Mischung.

tergrundinformationen).^[9] Des Weiteren wurde die Übereinstimmung von authentischem **3** und **14c** durch gleiche biologische Aktivitätsprofile belegt, wohingegen die anderen Polyketid-Stereoisomere deutlich weniger aktiv waren. Daher enthält der Naturstoff **3** die Bestandteile (*R*)-β-Tyrosin, *D*-*N*-Methyltryptophan und *L*-Alanin, und die Konfigurationen des Polyketids sind *2S*, *6R* und *7R*.^[21]

Ganzzellmikroskopie von BSC-1-Zellen mit Jasplakinolid (**2**) als Kontrolle wurde verwendet, um F-Aktin-stabilisierende Eigenschaften zu untersuchen (Abbildung 1 und Hintergrundinformationen). Schrumpfende Zellen, Abnehmen oder Verschwinden der F-Aktin-Fasern, Bildung von großen F-Aktin-Klumpen (vor allem in der perinuklearen Region) und Zellkernverdopplung traten sowohl mit synthetischem Chondramid C (**14c**) als auch mit einer authentischen Probe (**3**, Daten nicht gezeigt)^[20] schon bei *c* = 200 nM markant auf. Dieser Phänotyp ist in voller Übereinstimmung mit früheren Studien über Aktin-stabilisierende Verbindungen^[4,5] und war von dem mit **2** bei *c* = 100 nM erhaltenen Phänotyp (Abbildung 1 B und E) nicht zu unterscheiden. Demgegenüber induzierten die anderen untersuchten Isomere (**14a**, **14b**, **14d**) erst bei *c* = 5–10 μM einen vergleichbaren Phänotyp (Abbildung 1 C, D, und F), wodurch gezeigt werden konnte, dass die Konfiguration an C7 einen wesentlichen Einfluss auf die F-Aktin-stabilisierende Aktivität von **3** hat und von ähnlicher Bedeutung wie die Doppelbindungsgeometrie ist.

Diese Ergebnisse bestätigen, dass Chondramid C (**3** = **14c**) ein zu Phalloidin (**1**) kompetitiver Ligand für F-Aktin ist.^[4,5] **1** bindet an eine Tasche, die sich am Kontaktpunkt von

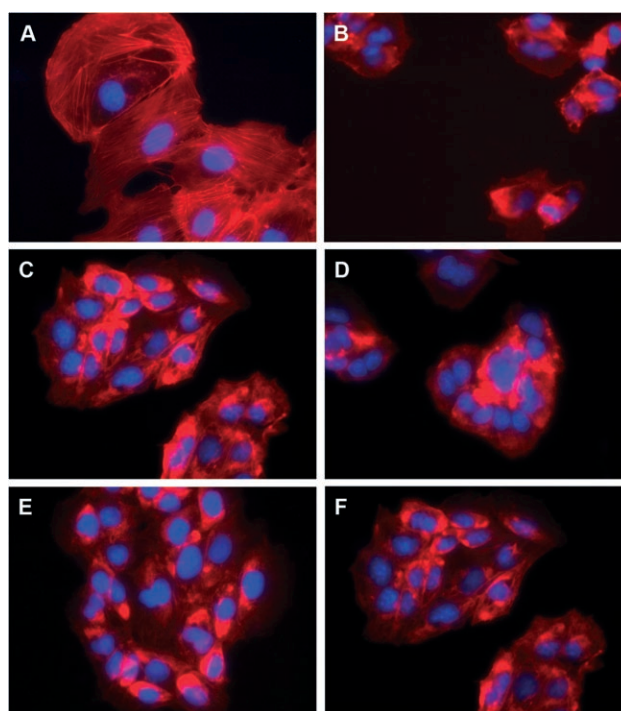


Abbildung 1. Beobachtung von Aktinstabilisierungsphänotypen in BSC-1-Zellen durch Ganzzell-Fluoreszenzmikroskopie (40fache Vergrößerung) nach Anfärben von F-Aktin (rot, TRITC-Phalloidin, Sigma) und Chromatin (blau, DAPI, Sigma). A) Nur Dimethylsulfoxid (DMSO) (Negativkontrolle); B) 100 nM Jasplakinolid (**2**, Positivkontrolle); C) 10 μM (*Z/E*)-**14a**; D) 5 μM (*Z*)-**14b**; E) 200 nM (*E*)-**14c** (= **3**); F) 10 μM (*E*)-**14d**. TRITC = Tetramethylrhodaminisothiocyanat; DAPI = 4',6-Diamidino-2-phenylindol.

drei Aktinproteinmonomeren im polymeren Filament ausbildet.^[6,22] Wir führten daher Dockingstudien mit den besten zurzeit zugänglichen Daten durch,^[6c] um genaueren Einblick in mögliche Bindemodi zu gewinnen. Zunächst wurde die Bindung von Phalloidin (**1**) an seine Zielstruktur re-evaluert.^[6a,c,23] Die Kristallstruktur von [Ala⁷]-Phalloidin^[24] wurde als Startpunkt einer Konformationssuche in MOE^[25] genutzt und das so erhaltene Konformerensemble dann ohne weitere Annahmen einer Dockingstudie an die F-Aktinpolymerstruktur^[6c] mit GOLD^[26] unterworfen.

Die am besten einzuschätzenden Ergebnisse legten einen Bindungsmodus für [Ala⁷]-**1** nahe (Abbildung 2 A), der durch enge Kontakte des Indols mit aromatischen Aminosäuren (Y198, F200) und durch eine Ausrichtung von *cis*-Pro(OH)⁴ hin zur R177/D179-Salzbrücke des Aktins gekennzeichnet ist. 4Hyp⁴ interagiert dabei mit S199 über eine H-Brücke, und T202 bildet eine H-Brücke mit der Rückgrat-Carbonylgruppe von Ala¹. Dieses Modell präzisiert frühere Vorschläge^[6a,c,23] und ordnet Phalloidin ähnlich zu der Bindungsweise an, die Lorenz et al. vorausgesagt haben.^[6a] Insbesondere sind alle für **1** verfügbaren SAR-Daten ebenfalls im Einklang mit dem hier durch annahmefreies Andocken identifizierten Bindungsmodus.^[6c,23,24,27,28] Interessanterweise beeinflusst das Anknüpfen von Farbstoffen an Leu(OH)₂⁷ in **1** die Affinität nicht.^[7] Dies ist in guter Übereinstimmung mit unserem

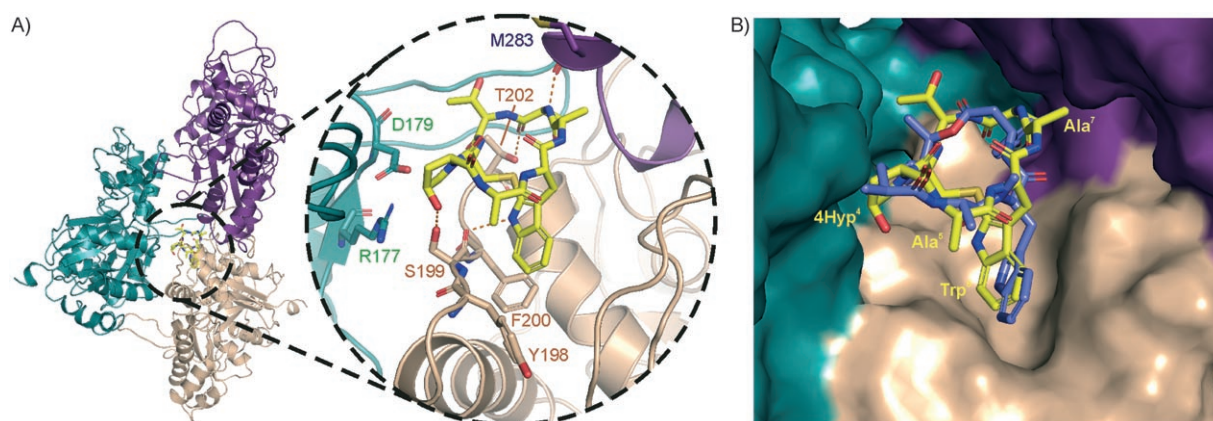


Abbildung 2. Bindungsmodi von [Ala⁷]-Phalloidin und Chondramid C (**3**) auf F-Aktin. A) Dreidimensionale Orientierung der drei Aktinmonomere im F-Aktin-Filament mit dem identifizierten Bindungsmodus von [Ala⁷]-Phalloidin, abgeleitet aus annahmefreien Dockingexperimenten. Vorge-schlagene Wasserstoffbrücken sind gestrichelt hervorgehoben. B) Oberfläche der Bindestelle von F-Aktin mit den überlagerten Bindungsmodi von Chondramid C (blau) und [Ala⁷]-Phalloidin (gelb).

Bindungsmodell, demzufolge die Seitenkette von Ala⁷ in eine zugängliche Vertiefung weist (Abbildung 1 B), in deren Bereich auch ein phalloidingebundener Farbstoff experimentell lokalisiert werden konnte.^[6c]

Die Bindung von Chondramid C (**3** = **14c**) wurde auf die gleiche Art untersucht. Wegen der höheren konformativen Freiheit von **14c**, der Größe der Bindungstasche und Limitierungen durch die vorhandenen Daten (Auflösung 8 Å),^[6c] wurden Bindungsmodi bevorzugt, die Schlüsselwechselwirkungen ähnlich zum Phalloidinpharmakophor zeigten.^[29] In unserer besten Lösung (Abbildung 1 B) interagiert die Trp-Seitenkette von **14c** ähnlich mit den aromatischen Aminosäuren, und das Ala in **14c** überlagert mit dem entsprechenden Ala⁵ von **1**. Das Polyketidsegment richtet sich aus wie das 4Hyp⁴ und Cys³ von **1**, und die Tyr-OH-Gruppe interagiert mit T202, für das vorhergesagt wurde, dass es zur Bindung von **1** beiträgt. In diesem Bindungsmodell von **14c** stimmt die Anordnung der Untereinheiten mit **1** überein, trotz der unterschiedlichen Konfiguration am Trp in Phalloidin (l) und Chondramid C (d). Hervorzuheben ist, dass dieses Modell den Einfluss der stereogenen Zentren im Polyketidrückgrat von **3** gut beschreibt. Eine Inversion der Konfiguration an C7 reduzierte die Aktivität 100fach, vermutlich durch Zunahme von ungünstigen Konformationen^[30] im Peptidsegment von Chondramid C.

Zusammenfassend wurde eine Totalsynthese von Chondramid C (**3**) abgeschlossen, die sich durch eine lohnende E-selektive Ringschlussmetathese als Schlüsselschritt auszeichnet. Die exzellente Gesamtausbeute (34% von **10**) illustriert die Vorteile unserer kurzen, festphasengestützten Synthesestrategie, und Analoga von Chondramid C konnten so zügig aufgebaut werden (19–38% von **10**). Ein phänotypgestützter Aktinassay ergab, dass C7 und die Doppelbindung in **3** die entscheidenden stereogenen Elemente für die Bestimmung der F-Aktin-Stabilisierungsaktivität sind. Computergestützte Dockingstudien erhärten ein Pharmakophormodell für Phalloidin (**1**) und erklären die Bindungsweise von Chondramid C (**3** = **14c**). Man kann annehmen, dass diese Ergeb-

nisse in Zukunft die weitere Entwicklung von Aktin-stabilisierenden Agentien leiten werden.

Eingegangen am 2. März 2008

Online veröffentlicht am 15. Juli 2008

Stichwörter: Metathesen · Naturstoffe · Totalsynthesen · Tumortheraeutika · Wirkstoff-Design

- [1] a) J. R. Peterson, T. J. Mitchison, *Chem. Biol.* **2002**, 9, 1275–1285; b) A. Disanza, A. Steffen, M. Hertzog, E. Frittoli, K. Rottner, G. Scita, *Cell. Mol. Life Sci.* **2005**, 62, 955–970.
- [2] a) K.-S. Yeung, I. Paterson, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4826–4847; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4632–4653; b) G. Fentany, S. T. Zhu, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, 3, 593–616; c) A. Fürstner, C. Nevado, M. Waser, M. Tremblay, C. Chevrier, F. Teply, C. Aissa, E. Moulin, O. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9150–9161, und zit. Lit.
- [3] A. M. Lengsfeld, I. Low, T. Wieland, P. Dancker, W. Hasselbach, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1974**, 71, 2803–2807.
- [4] a) M. R. Bubb, I. Spector, B. B. Beyer, K. M. Fosen, *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 5163–5170; b) I. Spector, F. Braet, N. R. Shochet, M. R. Bubb, *Microsc. Res. Tech.* **1999**, 47, 18–37.
- [5] a) B. Kunze, R. Jansen, F. Sasse, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 1262–1266; b) F. Sasse, B. Kunze, T. M. A. Gronewold, H. Reichenbach, *J. Natl. Cancer Inst.* **1998**, 90, 1559–1563.
- [6] a) M. Lorenz, D. Popp, K. C. Holmes, *J. Mol. Biol.* **1993**, 234, 826–836; b) M. O. Steinmetz, D. Stoffler, S. A. Müller, W. Jahn, B. Wolpensinger, K. N. Goldie, A. Engel, H. Faulstich, U. Aebi, *J. Mol. Biol.* **1998**, 276, 1–6; c) T. Oda, K. Namba, Y. Maéda, *Biophys. J.* **2005**, 88, 2727–2736.
- [7] An Leu⁷ fluoreszenzmarkiertes Phalloidin wird zum Studium der Biologie des Aktins vielfältig eingesetzt: E. Wulf, A. Deboben, F. A. Bautz, H. Faulstich, T. Wieland, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1979**, 76, 4498–4502.
- [8] a) P. A. Grieco, Y. S. Hon, A. Perez-Medrano, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1630–1631; b) K. S. Chu, G. R. Negrete, J. P. Konopelski, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5196–5202; c) T. Imaeda, Y. Hamada, T. Shiori, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 591–594; d) Y.

- Hirai, K. Yokota, T. A. Momose, *Heterocycles* **1994**, 39, 603–612; e) A. K. Ghosh, D. K. Moon, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2425–2427.
- [9] Unabhängig von unseren Forschungen haben Kalesse et al. kürzlich eine Totalsynthese von Chondramid C abgeschlossen (U. Eggert, R. Diestel, F. Sasse, R. Jansen, B. Kunze, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6578–6582; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6478–6482).
- [10] T.-S. Hu, R. Tannert, H.-D. Arndt, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2007**, 3942–3944.
- [11] S. Rachid, D. Krug, K. J. Weissman, R. Müller, *J. Biol. Chem.* **2007**, 282, 21810–21817.
- [12] H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 293–294.
- [13] a) S. G. Davies, O. Ichihara, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 183–186; b) S. G. Davies, N. M. Garrido, D. Kruchinin, O. Ichihara, L. J. Kotchie, P. D. Price, A. J. P. Mortimer, A. J. Russell, A. D. Smith, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1793–1811.
- [14] a) Y. Ohfune, N. Kurokawa, N. Higuchi, M. Saito, M. Hashimoto, T. Tanaka, *Chem. Lett.* **1984**, 441–444; b) K. N. White, J. P. Konopelski, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4111–4112.
- [15] T. Hintermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 2093–2126.
- [16] R. Tannert, M. Schürmann, H. Preut, H.-D. Arndt, H. Waldmann, *Acta Crystallogr. Sect. E* **2007**, 63, o4381.
- [17] a) M. D. Alexander, S. D. Fontaine, J. J. la Claire, A. G. di Pasquale, A. L. Rheingold, M. D. Burkhardt, *Chem. Commun.* **2006**, 4602–4604; b) A. B. Smith III, E. F. Mesaros, E. A. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5292–5299; c) F. Feyen, A. Jantsch, K.-H. Altmann, *Synlett* **2007**, 415–418; d) J. Jin, Y. L. Chen, Y. N. Li, J. L. Wu, W.-M. Dai, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2585–2588; ein neuerer Übersichtsartikel: e) A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6232–6247; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6086–6101.
- [18] a) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, 1, 953–956; b) B. Nosse, A. Schall, W. B. Jeoung, O. Reiser, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1869–1874.
- [19] Ein verwandter Fall: D. Castoldi, L. Caggiano, L. Panigada, O. Sharon, A. M. Costa, C. Gennari, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 594–597; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 588–591.
- [20] Authentisches **3** wurde freundlicherweise vom HZI Braunschweig zur Verfügung gestellt (Prof. Dr. M. Kalesse).
- [21] R. L. Bai, D. G. Covell, C. F. Liu, A. K. Ghosh, E. Hamel, *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 32165–32171.
- [22] K. C. Holmes, D. Popp, W. Gebhardt, W. Kabsch, *Nature* **1990**, 347, 44–49.
- [23] L. Falcigno, S. Constantini, G. D'Auria, B. M. Bruno, S. Zobeley, G. Zanolli, L. Paolillo, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4665–4673.
- [24] G. Zanolli, L. Falcigno, M. Saviano, G. D'Auria, B. M. Bruno, T. Campanile, L. Paolillo, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1479–1485.
- [25] Molecular Operating Environment, Chemical Computing Group Inc., Montréal, Kanada.
- [26] a) G. Jones, P. Willett, R. C. Glen, A. R. Leach, R. Taylor, *J. Mol. Biol.* **1997**, 267, 727–748. b) CCDC Software Ltd., Cambridge, Großbritannien.
- [27] T. Wieland, *Peptides of Poisonous Amanita Mushrooms*, Springer, Heidelberg, **2000**.
- [28] D. A. Holtzman, K. F. Wertman, D. G. Drubin, *J. Cell Biol.* **1994**, 126, 423–432.
- [29] Jasplakinolid (**2**) induzierte eine zu Phalloidin ununterscheidbare Aktinstruktur (T. Oda, unveröffentlichte Ergebnisse).
- [30] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2134–2150; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2054–2070.