

Sigillin A, eine einzigartige polychlorierte Wehrsubstanz gegen Arthropoden aus dem Schneefloh *Ceratophysella sigillata***

Witali Schmidt, Thies M. Schulze, Gregor Brasse, Edyta Nagrodzka, Michael Maczka, Jürg Zettel, Peter G. Jones, Jörg Grunenberg, Monika Hilker, Ute Trauer-Kizilelma, Ute Braun und Stefan Schulz*

Abstract: Der winteraktive Springschwanz *Ceratophysella sigillata* produziert einzigartige polychlorierte Octahydroisocumarine um Fressfeinde abzuschrecken. Die Struktur der Hauptverbindung Sigillin A wurde durch Isolierung, spektroskopische Untersuchungen und Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt. Sigillin A zeigte in einem Biotest mit räuberischen Ameisen eine hohe abschreckende Wirkung. Ein vielversprechender Syntheseansatz für diese neue Klasse von Naturstoffen wurde entwickelt.

C*eratophysella sigillata* (Hypogastruridae), flügellose, bodenbewohnende Hexapoden, gehört zum Taxon Collembola. In ihrer Nahrung aufnehmenden Form sind sie von Dezember bis März nördlich der Alpen anzutreffen, wo sie sich bei Temperaturen bis -2°C von verschiedenen Mikroorganismen ernähren, vorzugsweise kokkalen Algen.^[1] Im Februar und März können diese Springschwänze große, mehrere Millionen Individuen umfassende Kolonien bilden, die sich wie ein Superorganismus über den Schnee oder Waldboden fortbewegen.^[2,3] Während *C. sigillata*, wie für Collembolen typisch, ihre Sprunggabel einsetzen kann, um Fressfeinden zu entkommen, existiert eine zweite Verteidigungslinie, die chemische Substanzen verwendet. Verschiedene Arthropoden, zum Beispiel Spinnen (*Neriene peltata*), Pseudoskorpione (*Nebisium muscorum*), Hundertfüßer (*Lithobius forficatus*), räuberische Insekten (*Stenus* sp., *Microvelia reticulata*) und Milben (*Pergamasus barbarus*), werden abgeschreckt. Andere dagegen fressen *C. sigillata* problemlos.^[2] Wir waren daran interessiert, die chemischen Grundlagen dieses Ver-

meidungsverhaltens aufzuklären. Frühere Arbeiten zeigten, dass andere Collembolen ebenfalls eine chemische Verteidigung gegen Fressfeinde entwickelt haben. *Ceratophysella denticulata* produziert Syringa- und 3-Hydroxy-4,5-dimethoxybenzoesäure,^[4] um Angriffe abzuwehren. Andere bekannte Abwehrsubstanzen aus Collembolen sind 2-Aminophenol aus *Neanura muscorum*^[5] sowie einzigartige Pyrido[2,3-*b*]pyrazine, die in der pseudozellulären Flüssigkeit von *Tetrodontophora bielanensis*^[6] gefunden wurden und auch in *Onychiurus scotarius* und *O. circulans* vorkommen.^[7]

Um den Wirkmechanismus der Abschreckung durch *C. sigillata* zu untersuchen, wurden die Collembolen während ihrer Hauptaktivitätszeit im Winter gesammelt, extrahiert und analysiert. Die bereits bekannten Verbindungen mit abschreckender Wirkung konnten nicht nachgewiesen werden. Der ausgeprägte Geruch, der von den Collembolen freigesetzt wird, konnte durch Dampfraum-Untersuchungen als (–)-Geosmin identifiziert werden. Geosmin ist ein bekanntes Sesquiterpen, das von verschiedenen Actino-, Cyano- und Myxobakterien gebildet wird,^[8] sich aber als ineffektiv in der Abschreckung gegen Fressfeinde erwies.

Daraufhin wurden Methylacetat-Abwaschungen des ganzen Körpers mittels GC/MS untersucht. Neben weit verbreiteten Verbindungen, wie Fettsäuren, Cholesterol und kutikularen Kohlenwasserstoffen fand sich die Hauptverbindung **A** mit einem ungewöhnlichen Massenspektrum (Abbildung 1). GC/HR-MS Untersuchungen lieferten die Summenformel $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_5\text{O}_6$ (m/z gef. 453.9315, ber. 453.9311), aus der sich fünf Doppelbindungsäquivalente ergaben. Das ansonsten uncharakteristische Massenspektrum weist ein Isotopenmuster mit fünf Cl-Atomen auf. Der Basispeak bei m/z 43 und das Ion $[M-60]$ sprechen für die Anwesenheit einer Acetoxygruppe. Die sorgfältige Vermeidung von chlorhaltigen Materialien während der Aufarbeitung schloss die Möglichkeit aus, dass Verbindung **A** ein Aufarbeitungsartefakt ist.

Mithilfe präparativer HPLC konnte ein Milligramm der Verbindung **A** aus 10 g Springschwänzen in einer Reinheit von 78 % gewonnen werden. Das Gasphasen-Infrarotspektrum zeigte signifikante Absorptionen bei 3554 cm^{-1} und bei 3465 cm^{-1} , was auf die Anwesenheit von zwei Hydroxygruppen schließen lässt. Absorptionen bei 1764 cm^{-1} und 1220 cm^{-1} deuten auf eine Ester- oder Lactoneinheit hin. Verschiedene Derivatisierungsreaktionen wurden im Mikromaßstab durchgeführt, um weitere funktionelle Gruppen in **A** zu identifizieren. Mit Diazomethan wurde keine Reaktion beobachtet, sodass eine Säurefunktion ausgeschlossen werden konnte. Die Reaktion mit *N*-Methyl-*N*-(trimethylsilyl)trifluoracetamid (MSTFA) lieferte ein monosilyliertes

[*] Dr. W. Schmidt, Dr. T. M. Schulze, Dr. G. Brasse, Dr. E. Nagrodzka, M. Maczka, Prof. Dr. J. Grunenberg, Prof. Dr. S. Schulz
Institut für Organische Chemie, TU Braunschweig
Hagenring 30, 38106 Braunschweig (Deutschland)
E-Mail: stefan.schulz@tu-bs.de
Homepage: <http://www.oc.tu-bs.de/schulz/index.html>

Prof. Dr. P. G. Jones
Institut für Analytische und Anorganische Chemie
TU Braunschweig
Hagenring 30, 38106 Braunschweig (Deutschland)

Prof. Dr. J. Zettel
Speichergasse 8, 3150 Schwarzenburg (Schweiz)
Prof. Dr. M. Hilker, U. Trauer-Kizilelma, U. Braun
Institut für Biologie, Freie Universität Berlin
Haderslebener Straße 9, 12163 Berlin (Deutschland)

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung durch eine Sachbeihilfe, DFG Schu984/8-1.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201501719> zu finden.

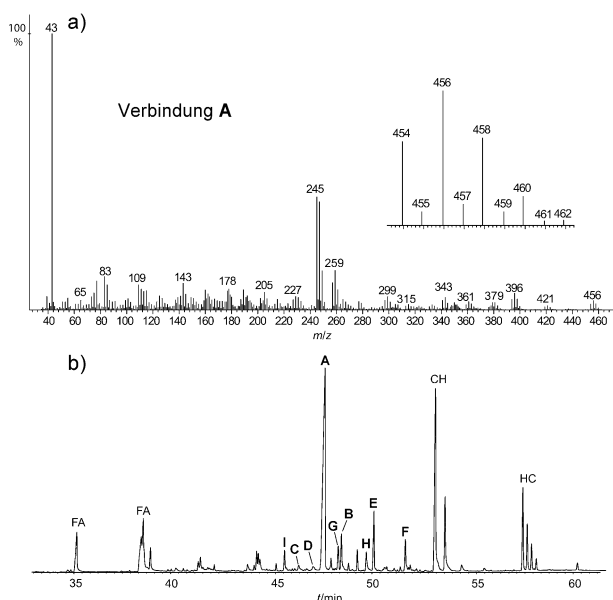


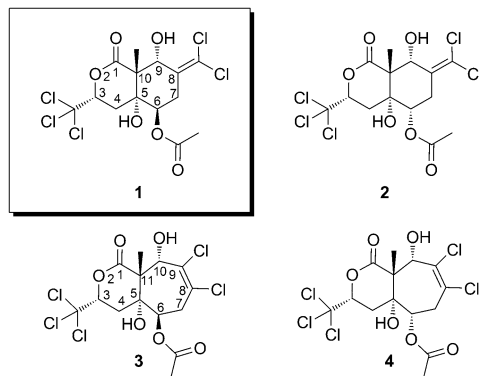
Abbildung 1. a) EI-Massenspektrum der unbekannten Verbindung **A**, als Sigillin A (**1**) identifiziert. b) Totalionenstrom-Chromatogramm eines Methylacetatextraktes von *C. sigillata*. Fettsäuren (FA), Cholesterol (CH), Kohlenwasserstoffe (HC) und Sigillin-Derivate (**B–I**) der Hauptverbindung **A** (**1**, Sigillin A) sind im Extrakt enthalten. Die Strukturen von Sigillin B bis I (**B–I**) sind in Schema 2 dargestellt (Verbindungen 5–12).

Produkt. IR-Untersuchungen zeigten, dass nur eine der beiden Hydroxygruppen silyliert wurde, woraus auf eine sterisch gehinderte Hydroxygruppe geschlossen wurde. Die Verseifung der Naturprobe mit Natriummethanolat, gefolgt von einer Silylierung mit MSTFA führte zu zwei Hauptprodukten mit molekularen Massen von 660 und 588. Diese Werte können nur durch Lactonringöffnung zum Methyl-ester, Abspaltung der Acetatgruppe und anschließende Silylierung von zwei oder allen drei jetzt vorliegenden OH-Gruppen erklärt werden. Daraus folgt, dass Verbindung **A** ein Lacton mit drei OH-Gruppen, von denen eine acetyliert ist, fünf Cl-Atomen und zwei verbleibenden Doppelbindungsäquivalenten ist. Eine solche Verbindung ist aus der Literatur nicht bekannt.

^{13}C -NMR- und ^1H -NMR-Spektren offenbarten 14 Kohlenstoff- und 15 Wasserstoffatome in Übereinstimmung mit der Summenformel (siehe Tabelle S1 in den Hintergrundinformationen). Die ^{13}C -NMR-Signale wurden zwei Carbonylgruppen (δ 170.9, 168.4 ppm), zwei quartären sp^2 -Kohlenstoffatomen (δ 130.5, 121.0 ppm), drei quartären sp^3 -Kohlenstoffatomen (δ 99.3, 73.4, 50.0 ppm), einem sp^3 -Methin- (δ 82.7 ppm), zwei sp^3 -Oxomethin- (δ 74.5, 73.0 ppm), zwei sp^3 -Methylen- (δ 31.9, 27.0 ppm) und zwei sp^3 -Methyl-Kohlenstoffatomen (δ 20.3, 14.9 ppm) zugeordnet.

Zweidimensionale NMR-Experimente (^1H , ^1H -COSY, ^1H , ^1H -COSY mit langer Reichweite, ^1H , ^{13}C -HMBC und ^1H , ^{13}C -HSQC) wurden durchgeführt, um die Konnektivität zu bestimmen. Ein $\text{CCl}_3\text{-CH}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{C})(\text{O})\text{-CH}_2\text{-C}\equiv$ -Spinsystem konnte abgeleitet werden, jedoch blieb es unklar, ob die benachbarte, offensichtlich Cl-substituierte Doppelbindung endo- oder exocyclisch ist. Verlässliche ^{13}C -NMR-Daten

ähnlicher Verbindungen lagen nicht vor, da diese nur selten synthetisiert oder isoliert wurden. Weiterhin konnte durch NOE-NMR-Untersuchungen bewiesen werden, dass sich die Trichlormethyl- und beide Hydroxygruppen auf einer Seite befinden müssen, wohingegen die relative Position der Acetoxygruppe nicht bestimmt werden konnte. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Strukturen **1–4** (relative Konfiguration, Schema 1) in Einklang mit den spektroskopischen Daten sind.



Schema 1. Mögliche, mit den NMR- und MS-Daten konsistente, Strukturen des Naturstoffes **A**. Die korrekte Struktur ist hervorgehoben.

Anschließend wurden Dichtefunktionalrechnungen für IR-Spektren der Verbindungen **1–4** in der Gasphase durchgeführt, wobei das B3LYP-Hybridfunktional mit dem 6-31(d)-Basissatz zum Einsatz kam (siehe Abbildung S16). Die Summe der Differenzen der neun wichtigen Banden der berechneten und gemessenen Spektren war für Verbindung **1** deutlich geringer als für alle anderen, was darauf hinweist, dass **1** die Struktur des Naturstoffs am wahrscheinlichsten repräsentiert.

An dieser Stelle wurde eine neue Methode der Isolierung erarbeitet, welche die Extraktion einer noch lebenden Kolonie und sofortige Aufreinigung beinhaltet (siehe die Hintergrundinformationen). Dies führte zu einer gesteigerten Ausbeute von **A** und Derivaten von ungefähr 20 mg pro 10 g Lebendgewicht. Offensichtlich ist die Konzentration von **A** in *C. sigillata* sehr hoch (0.2 % des Lebendgewichtes und höher). Aus diesem Material wurde ein für die Röntgenstrukturanalyse geeigneter Kristall erhalten, dessen Untersuchung die vorgeschlagene Struktur bestätigte und die absolute Konfiguration als $3R,5R,6R,9S,10R$ offenbarte. Die große Trichlormethylgruppe nimmt eine quasi-äquatoriale Position ein und verankert den Lactonring in einer für δ -Lactone typischen^[9] Twist-Boot-Konformation, während der Cyclohexanring die erwartete Sessel-Konformation einnimmt (Abbildung 2). Wir schlagen den Namen Sigillin A für den Naturstoff **A** vor.

Sorgfältige Untersuchungen des Naturextraktes zeigten die Anwesenheit von acht weiteren Sigillin-Derivaten, die Sigillin B–I genannt wurden (Abbildung 1 und Schema 2). Die Strukturen wurden dabei aus den entsprechenden Massenspektren abgeleitet (siehe die Hintergrundinformationen). Der Grad der Chlorierung, gut anhand des charakte-

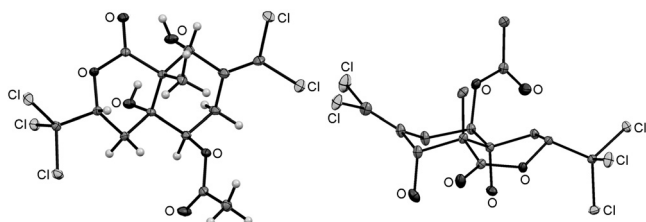
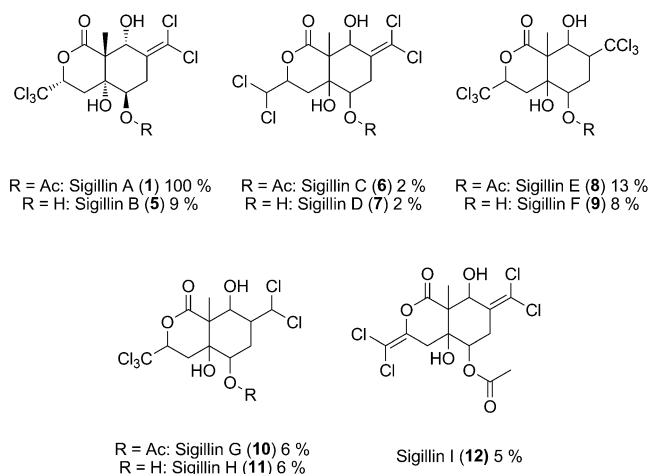


Abbildung 2. Struktur von Sigillin A bestimmt durch Röntgenstrukturanalyse. Die H-Atome sind in der rechten Darstellung zur besseren Übersicht nicht gezeigt.



Schema 2. Die Sigilline A–I (**1**, **5**–**12**). Der Prozentsatz bezeichnet den Peakflächeninhalt relativ zu **1**.

ristischen Isotopenmusters von Chlor erkennbar, beträgt je nach Derivat zwischen vier und sechs. Die deacetylierten Verbindungen begleiten die acetylierten in meist geringeren Konzentrationen. Ungeachtet der relativ großen Zahl an Hydroxygruppen können die Sigilline gut mittels GC untersucht werden. Die Anwesenheit von weiteren polaren Derivaten konnte durch HPLC/UV/MS-Analysen im ESI-Negativionen-Modus ausgeschlossen werden (siehe die Hintergrundinformationen). Es wurden keine weiteren Verbindungen detektiert, fast alle bekannten allerdings nachgewiesen. Derivate mit einer Dichlormethylengruppe waren UV-aktiv, während alle anderen keine Aktivität zeigten, was die Strukturvorschläge weiter stützt. Proben aus unterschiedlichen Jahren und Standorten wiesen immer Sigillin auf, obwohl der Gehalt schwankte.

Die Biosynthese der Sigilline ist unbekannt. Bei den Verbindungen handelt es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um Polyketide, da sie eine entsprechende Anordnung der Methyl- und Hydroxygruppen aufweisen (siehe Abbildung S17). Das Octahydrobenzopyranon-Ringsystem kann durch Ringschluss aus zwei Malonat- und drei Methylmalonat-Einheiten gebildet werden. Die C6-Acetoxygruppe benötigt einen zusätzlichen Oxidationsschritt. Die Chloratome werden wahrscheinlich durch eine radikalische Chlorierung eingeführt. Wenn die vorliegenden chlorierten Strukturelemente in den Sigillinen betrachtet werden ist anzunehmen, dass ausgehend von einer Dichlormethylgruppe durch Halo-

genierung eine Trichlormethylgruppe entsteht, die durch HCl-Eliminierung eine Dichlormethylengruppe bilden. Für radikalische Biosynthesen von Trichlormethylgruppen sind Beispiele bekannt. Es wurde gezeigt, dass nichtaktivierte Methylgruppen radikalisch von Nicht-Häm-Eisen-Halogenasen mit α -Ketoglutarat und Sauerstoff als Kofaktoren chloriert werden.^[10] Die Enzyme wurden im Zusammenhang mit der Biosynthese von Barbamid,^[11] Armentomycin und 2-Amino-4,4-dichlorbuttersäure im Detail untersucht.^[12] Ein ähnliches Enzym könnte möglicherweise für die radikalische Chlorierung der Sigilline verantwortlich sein. Da keine Polyketidsynthasen aus Insekten oder anderen Arthropoden bekannt sind, ist es wahrscheinlich, dass Sigillin von symbiotischen Bakterien produziert oder über die algenreiche Nahrung aufgenommen wird. Die Freisetzung von Geosmin stützt die Annahme der Insekt-Bakterien-Symbiose. Gleichwohl sind die großen Mengen von Sigillin in *C. sigillata* bemerkenswert und deuten eher auf die Biosynthese durch die Collembolen selbst hin.

Die ökologische Bedeutung von Sigillin A wurde in einem Biotest mit der Ameise *Myrmica rubra* untersucht. Diese Ameise dient als ein Modell für Raubinsekten. Sie wurde schon oft für Biotests herangezogen, um die abschreckende Wirkung von Naturstoffen aus Hexapoden zu untersuchen.^[13,14] Collembolen sind eine potenzielle Beute von *M. rubra*,^[15] die sich sowohl im Erdboden als auch in der Vegetation auf Nahrungssuche begibt. Eine wässrige Suspension zerdrückter Larven von *Drosophila melanogaster* wurde so zubereitet, dass die Konzentration von Sigillin 0.2% betrug, entsprechend der natürlichen Konzentration von **1** in *C. sigillata*. Die Testprobe und eine Kontrollprobe wurden 15 Ameisen gleichzeitig angeboten, und ihr Fraßverhalten an beiden Proben wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten beobachtet. Die erste Begegnung der Tiere mit beiden Proben erfolgte zufällig. Sobald sich eine Ameise der Testprobe näherte, probierte sie zunächst davon und fraß kurzzeitig. Infolgedessen konnte eine abschreckende Wirkung beider Proben über die Gasphase ausgeschlossen werden. Bei der Testprobe war zu beobachten, dass die Tiere nach dem ersten Kontakt zurückwichen. Signifikant weniger Ameisen fraßen über den gesamten Zeitraum des Versuchs von der Testprobe (Abbildung 3). Einzelne Individuen begannen zu unterschiedlichen Zeiten mit der Nahrungsaufnahme. Der Biotest zeigte, dass Sigillin A eine starke fraßhemmende Wirkung auf ein räuberisches Insekt hat. Daher werden die von Zettel et al.^[2] beschriebenen abschreckenden Reaktionen der Fressfeinde höchstwahrscheinlich durch Sigillin ausgelöst.

Die einzigartige Struktur von Sigillin A macht es zu einer Herausforderung für eine Totalsynthese. Wir waren daran interessiert, Derivate zu erhalten, die in verschiedenen biologischen Tests die Aktivitäten solcher halogenierten Octahydroisocumarine näher beleuchten sollten. Zu Beginn sollte das Didesoxy-Derivat **20** von Sigillin A als Syntheseziel dienen, das bereits das Isocumarin-Grundgerüst und beide polychlorierten Gruppen beinhaltet.

Die Synthese startete von dem Schlüssel-Lacton **13**, das entweder ausgehend von Chloral in Anlehnung an eine von Shimizu et al.^[16] vorgestellte Strategie aufgebaut werden konnte (siehe die Hintergrundinformationen), oder auch

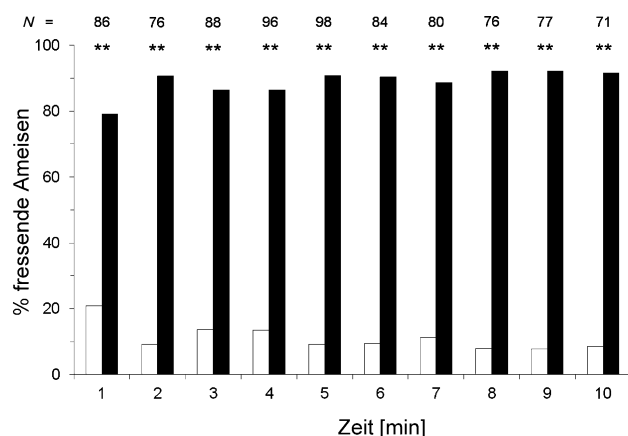
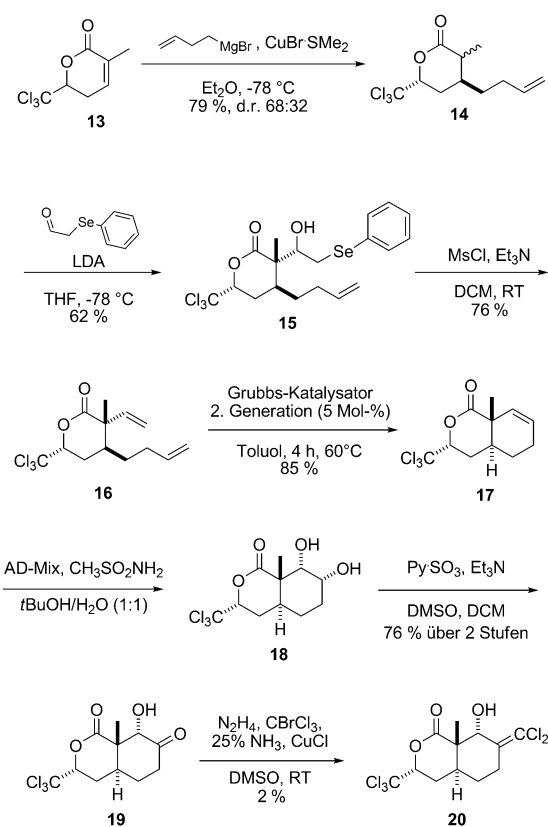


Abbildung 3. Biotest mit der Ameise *Myrmica rubra*, die von einer Probe zerdrückter Larven von *Drosophila melanogaster* ohne Sigillin (schwarzer Balken) und mit 0.2% Sigillin A (1) (weißer Balken) frisst. Die Anzahl der Ameisen an den beiden Proben wurde minütlich über einen Zeitraum von zehn Minuten dokumentiert. Der Test wurde zwölf Mal mit je 15 Ameisen durchgeführt; ** ($P \leq 0.01$; Rangsummentest von Wilcoxon).

durch Ringschlussmetathese (RCM) zugänglich ist.^[17] Dieses fungierte als Michael-Akzeptor in einer kupferkatalysierten konjugierten 1,4-Addition mit 3-Butenylmagnesiumbromid und Kupferbromid-Dimethylsulfid-Komplex,^[18] um das Lacton **14** aufzubauen (Schema 3). In der nächsten Stufe sollte eine Vinylgruppe in Nachbarschaft zu der Carbonylfunktion angebracht werden. Der Einsatz von Acetaldehyd als Vinylkation-Synthon erwies sich als erfolglos. Während die Addition noch problemlos ablief, lieferte die anschließende Eliminierung, selbst beim Einsatz guter Abgangsgruppen wie Mesylat, nur schlechte Ausbeuten einhergehend mit dem Verlust von HCl. Das Problem konnte umgangen werden, indem Phenylselenacetaldehyd für die Addition zum Alkohol **15** verwendet wurde und dieses anschließend unter milden basischen Bedingungen zum Dien **16** eliminiert wurde.^[19] Nur das gewünschte 2,3-*anti*-Diastereomer wurde gebildet. Das Dien-Lacton wurde anschließend einer Ringschlussmetathese unter Einsatz des Grubbs-Katalysators der zweiten Generation^[20] unterworfen, welche das *trans*-anelierte bicyclische Lacton **17** in guten Ausbeuten lieferte.

Nur moderate Ausbeuten von Acyloin **19** wurden bei einer Ketohydroxylierung durch in situ hergestelltes Rutheniumtetroxid erhalten,^[21] gleichzeitig wurden überoxidierte Produkte beobachtet. Die Ausbeute konnte verbessert werden, indem in einer zweistufigen Synthesestrategie zunächst eine Dihydroxylierung mit AD-Mix^[22] durchgeführt wurde und anschließend die besser zugängliche Hydroxygruppe von **18** in einer Parikh-Doering-Oxidation^[23] zu **19** oxidiert wurde (Schema 3). Die Ausbeute betrug hier 67% über zwei Stufen. In der letzten Stufe musste die Carbonylfunktion in die im Sigillin A auftretende Dichlormethylengruppe umgewandelt werden. Diese Transformation gelang allerdings nur mit mäßigem Erfolg. Obwohl Modellverbindungen wie 2-Hydroxy- oder 2-Acetyloxycyclohexanon durch die Standardmethode mit $\text{CCl}_4/\text{PPh}_3$ ^[24] erfolgreich umgesetzt werden konnten, misslang die Umsetzung von **19**. Die ent-



Schema 3. Synthese von Didesoxysigillin **20**.

sprechende Umsetzung von **19** und Analoga mit geschützter Hydroxygruppe konnte auch mit anderen Methoden, zum Beispiel der Takeda-Methode zur Dichlormethylenierung mit Titanocen^[25] oder mit einem Magnesium/Titan-Katalysator,^[26] nicht realisiert werden. Die Synthese von **20** wurde durch die Behandlung von **19** mit Hydrazin und anschließende Reaktion des Hydrazons mit CBrCl_3 , Ammoniak und katalytischen Mengen an CuCl abgeschlossen, wenn auch in geringer Ausbeute.^[27] Nichtsdestotrotz konnte die Zielverbindung Didesoxysigillin (**20**) isoliert und eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden (siehe die Hintergrundinformationen). Die relative Konfiguration ist identisch zu der von **1**.

Während marine Organismen prominente Produzenten verschiedenster halogener Verbindungen sind, findet man in terrestrischen Organismen nur wenige komplexe halogenierte Sekundärmetabolite.^[28] Die meisten werden von Bakterien oder Pilzen produziert und nur wenige von komplexen Organismen wie Pflanzen oder Arthropoden.^[28] Eine Trichlormethylcarbinolgruppe oder deren Ester und die Dichlormethylengruppe sind seltene Bestandteile von Naturstoffstrukturen. Sie kommen in Muironolid A vor,^[29] einem Metabolit aus einem marinen Schwamm, in Citreochlorol, produziert von *Penicillium* sp.,^[30] und in den aus Pilzen isolierten Verbindungen Pinicoloform^[31] und KS-504.^[32]

Zusammenfassend bilden Sigillin A und seine Kongenere eine neue Klasse von Naturstoffen. Sie fungieren als starker Fraßhemmer gegen Ameisen und scheinen eine wichtige Rolle in der Ökologie der Springschwänze einzunehmen. Ein

Syntheseverfahren für das chlorierte Grundgerüst wurde entwickelt, das es ermöglicht, verschiedene strukturelle Analoga darzustellen. Gegenwärtig werden die Bakterien untersucht, die mit den Collembolen symbiotisch zusammenleben, um die biosynthetische Herkunft der Sigilline zu ergründen. Darüber hinaus sind biologische Tests und chemische Synthesen weiterer Analoga in Arbeit.

Stichwörter: Insektenabwehrsubstanzen · Isocumarine · Naturstoffe · Organohalogenverbindungen · α -Vinylisierung

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7698–7702
Angew. Chem. **2015**, *127*, 7809–7813

- [1] J. Zettl, U. Zettl, C. Suter, S. Streich, B. Egger, *Pedobiologia* **2002**, *46*, 404–413.
- [2] J. Zettl, U. Zettl, *Mitt. Naturforsch. Ges. Bern* **2008**, *65*, 79–110.
- [3] E. Christian, E. Meyer, *Ber. Natwiss.-Med. Ver. Innsbruck* **1997**, *84*, 315–320.
- [4] C. Bitzer, G. Brasse, K. Dettner, S. Schulz, *J. Chem. Ecol.* **2004**, *30*, 1591–1602.
- [5] C. Messer, J. Walther, K. Dettner, S. Schulz, *Pediobiologia* **2000**, *44*, 210–220.
- [6] K. Dettner, A. Scheuerlein, P. Fabian, S. Schulz, W. Francke, *J. Chem. Ecol.* **1996**, *22*, 1051–1074.
- [7] E. Nilsson, G. Bengtsson, *J. Chem. Ecol.* **2004**, *30*, 1431–1443.
- [8] a) N. N. Gerber, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *25*, 2971–2974; b) S. Schulz, J. S. Dickschat, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 814–842; c) J. S. Dickschat, H. B. Bode, T. Mahmud, R. Müller, S. Schulz, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5174–5182.
- [9] H. Wolf, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 5151–5156.
- [10] a) D. P. Galonić, F. H. Vaillancourt, C. T. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3900–3901; b) C. S. Neumann, D. G. Fujimori, C. T. Walsh, *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 99–109; c) M. Ueki, D. P. Galonić, F. H. Vaillancourt, S. Garneau-Tsodikova, E. Yeh, D. A. Vosburg, F. C. Schroeder, H. Osada, C. T. Walsh, *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 1183–1191; d) F. H. Vaillancourt, J. Yin, C. T. Walsh, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 10111–10116.
- [11] J. Orjala, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 427–430.
- [12] A. D. Argoudelis, R. R. Herr, D. J. Mason, T. R. Pyke, J. F. Zieserl, *Biochemistry* **1967**, *6*, 165–170.
- [13] M. Hilker, S. Schulz, *J. Chem. Ecol.* **1991**, *17*, 2323–2332.
- [14] M. Hilker, C. Häberlein, U. Trauer, M. Bünnige, M.-O. Vicentini, S. Schulz, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 1720–1726.
- [15] Z. I. Reznikova, S. N. Panteleeva, *Dokl. Biol. Sci.* **2001**, *380*, 475–477.
- [16] M. Shimizu, K. Ishii, T. Fujisawa, *Chem. Lett.* **1997**, 765–766.
- [17] E. Roulland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3762–3765; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3822–3825.
- [18] M. Kanai, Y. Nakagawa, K. Tomioka, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3843–3854.
- [19] a) D. L. J. Clive, C. G. Russell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 434–436; b) C. J. Kowalski, J.-S. Dung, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7950–7951.
- [20] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- [21] B. Plietker, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7123–7125.
- [22] a) V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973–1976; b) G. A. Molander, R. Figueroa, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6135–6140.
- [23] J. R. Parikh, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507.
- [24] a) R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801–811; *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863–874; b) N. S. Isaacs, D. Kirkpatrick, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 443–444; c) G. Burton, J. S. Elder, S. C. M. Fell, A. V. Stachulski, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3003–3006.
- [25] T. Takeda, Y. Endo, A. S. Reddy, R. Sasaki, T. Fujiwara, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2475–2486.
- [26] C.-T. Chien, C.-C. Tsai, C.-H. Tsai, T.-Y. Chang, P.-K. Tsai, Y.-C. Wang, T.-H. Yan, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4324–4327.
- [27] V. G. Nenajdenko, A. V. Shastin, V. M. Muzalevskii, E. S. Balenkova, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2004**, *53*, 2647–2649.
- [28] G. W. Gribble, *Naturally Occurring Organohalogen Compounds—A Comprehensive Update*, Springer, Wien, **2010**.
- [29] D. S. Dalisay, B. I. Morinaka, C. K. Skepper, T. F. Molinski, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7552–7553.
- [30] S. Lai, Y. Shizuri, S. Yamamura, K. Kawai, H. Furukawa, *Heterocycles* **1991**, *32*, 297–305.
- [31] U. Becker, A. Timm, O. Sterner, *Z. Naturforsch. C* **1994**, *49*, 772–774.
- [32] S. Nakanishi, K. Ando, I. Kawamoto, T. Yasuzawa, H. Sano, H. Kase, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1775–1783.

Eingegangen am 23. Februar 2015,
veränderte Fassung am 6. März 2015
Online veröffentlicht am 12. Mai 2015