

Sand im Getriebe – Inhibition der RNA-Polymerase**

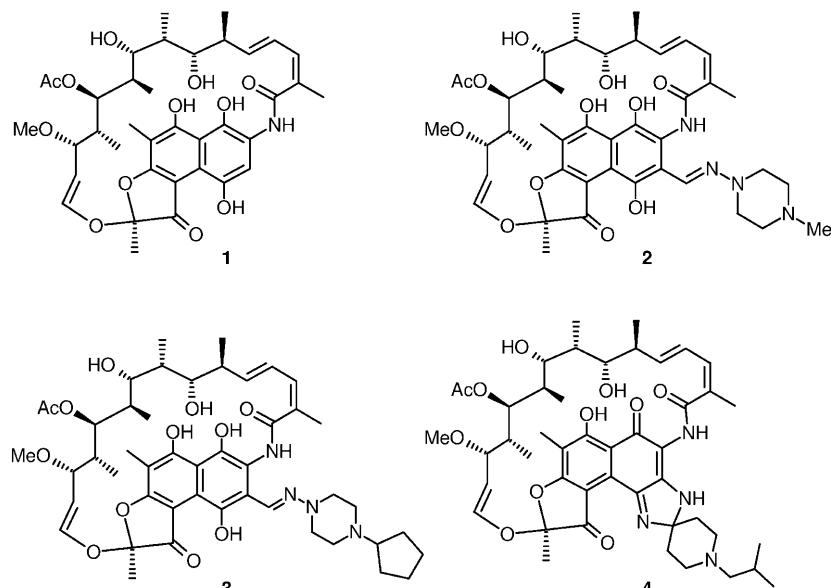
Dieter Haebich* und Franz von Nussbaum*

Antibiotika · Arzneimittelresistenzen · Naturstoffe ·
RNA · Wirkstoff-Forschung

Ein schlafendes Ungeheuer

Tuberkulose (TB) ist die am weitesten verbreitete und hartnäckigste bakterielle Infektionskrankheit.^[1] Etwa zwei Milliarden Menschen tragen den latenten und äußerst widerstandsfähigen Keim *Mycobacterium tuberculosis* in sich, der jedes Jahr 1.7 Millionen Todesfälle – überwiegend in Entwicklungsländern – verursacht.^[2] Doch auch in den Industrieländern erkranken immer mehr Menschen an Tuberkulose, weil ihr Immunsystem durch Immunsuppressiva, Drogenkonsum oder AIDS geschwächt ist.^[3] Gerade HIV und TB sind ein sich gegenseitig beschleunigendes und deshalb todbringendes Duo. Multiresistente Varianten von *M. tuberculosis* (MDR-TB und XDR-TB)^[4] erfordern dringend neue und effektivere Medikamente.^[5] Die Evolution der Resistenz lebensbedrohlicher Humanpathogene ist sorgfältig dokumentiert, und Experten haben wiederholt vor einer globalen Krise des Gesundheitswesens gewarnt.^[6] Ein weiterer Beleg für die Gefahr sind stetig zunehmende Infektionen mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus-aureus*-Keimen (MRSA).^[7] Die Sterbezahlen in den USA übersteigen schon deutlich die Zahl der HIV-assoziierten Todesfälle.^[8]

Die Rifamycin-Antibiotika (Schema 1), speziell Rifampicin (2), Rifapentin (3) und Rifabutin (4), sind eine Hauptkomponente der international empfohlenen TB-Therapie („first-line therapy“).^[9] Rifamycine binden selektiv an die RNA-Polymerase (RNAP) von Bakterien und blockieren so deren Transkription. Eine allosterische Bindung nahe am aktiven Zentrum des mikrobiellen Enzyms verhindert dabei die Verlängerung der naszierenden RNA.^[10] Neben den Rifamycinen sind keine weiteren Inhibitoren der bakteriellen

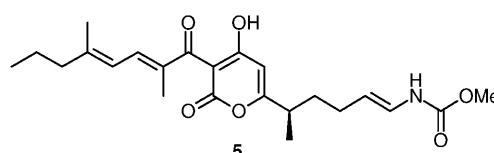


Schema 1. Natürliches Rifamycin SV (1) sowie die semisynthetischen Rifamycine Rifampicin (2), Rifapentin (3) und Rifabutin (4) sind klinisch zugelassene Inhibitoren der DNA-abhängigen bakteriellen RNA-Polymerase.

RNAP für die klinische Behandlung zugelassen. Unsachgemäße Anwendung von Antibiotika hat Rifamycin-resistente Mykobakterienstämme begünstigt und so eine erfolgreiche TB-Therapie beträchtlich behindert.

Von der Natur lernen

In der Ausgabe vom 17. Oktober 2008 der Zeitschrift *Cell* beschreibt ein Forscherteam um Eddy Arnold und Richard H. Ebright den genauen Mechanismus der Inhibition bakterieller RNAP durch das natürliche α -Pyron-Antibiotikum Myxopyronin A (5).^[11] Diese Arbeit erweitert unser grundlegendes Verständnis der Feinmechanik und Wirkungsweise von Antibiotika und hat große Bedeutung für die chemische Konzeption künftiger Therapieansätze.



[*] Dr. D. Haebich, Dr. F. von Nussbaum
Bayer Schering Pharma AG, Medicinal Chemistry Europe
42096 Wuppertal (Deutschland)
Fax: (+49) 2023-68149
E-Mail: dieter.haebich@bayerhealthcare.com
franz.nussbaum@bayerhealthcare.com

[**] Wir danken Rainer Endermann, Alexander Hillisch und Guido Schiffer für stimulierende wissenschaftliche Diskussionen.

Die DNA-abhängige RNAP katalysiert die lebenswichtige Transkription. Dank der gemeinsamen Abstammung kommen RNAPs in allen Lebewesen vor. Bakterielle RNAP ist essenziell für das Wachstum der Mikroben und hochkonserviert bei Gram-positiven wie Gram-negativen Bakterien. Trotz struktureller und funktioneller Gemeinsamkeiten zeigen prokaryotische und eukaryotische RNAPs aber unterschiedliche Eigenschaften und nur geringe Sequenzhomologie.^[12] Selektive Inhibitoren der bakteriellen RNAP sollten somit von Säugern gut vertragen werden. Diese Eigenschaften und die klinische Erfahrung mit den Rifamycinen machen die bakterielle RNAP zu einem der seltenen – zwar klinisch validierten, jedoch kaum genutzten – Targets für die antibakterielle Breitspektrumstherapie.^[13]

Die Funktion bestimmt die Form

Der Transkriptionsvorgang durchläuft drei Stadien – Initiation, Elongation und Abbruch – und bedingt die Krabben-scheren-Form des RNAP-Transkriptionsapparats (Abbildung 1). Das Kernenzym bakterieller RNAP besteht aus fünf Proteinuntereinheiten, $\alpha_2\beta\beta'\omega$, und einem zusätzlichen, leicht abtrennbares σ -Faktor. Die β - und β' -Domänen sind die Scherenzangen und bilden das Mg^{2+} -haltige aktive Zentrum. Die Zangen öffnen und schließen sich durch eine 30°-Drehung der größeren β' -Zange („clamp“) um das Scharnier („hinge“). Myxopyronin A (5) blockiert dieses Drehgelenk und verhindert so die Initiation der Transkription.

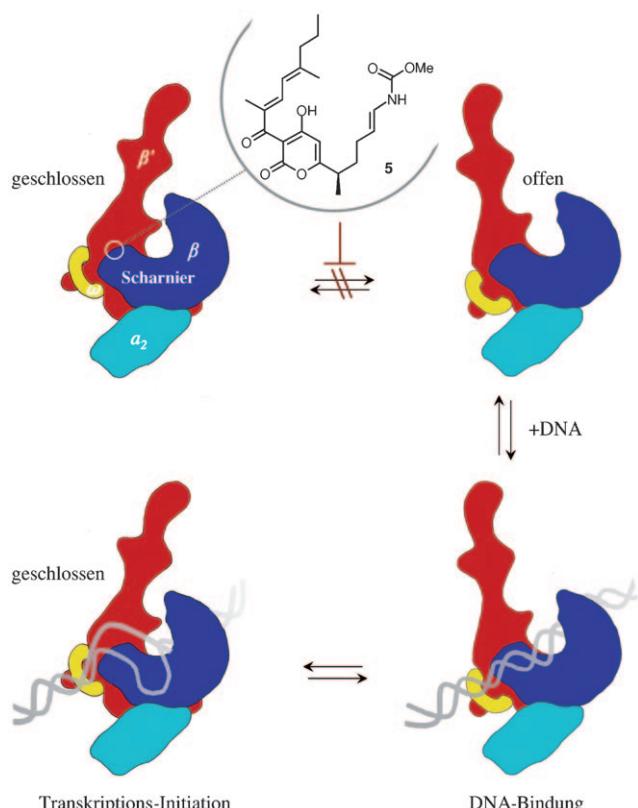


Abbildung 1. Struktur und Funktion der bakteriellen RNA-Polymerase. Die RNAP-„Krabben-schere“ öffnet und schließt sich durch eine 30°-Drehung der größeren β' -Zange („clamp“) um das Scharnier („hinge“). Myxopyronin A (5) blockiert dieses Drehgelenk und verhindert so die Initiation der Transkription.

hung der größeren β' -Untereinheit um die als Scharnier fungierende Switch-Region. Die offene Form kann doppelsträngige DNA im aktiven Zentrum (Durchmesser ca. 20 Å) binden. Die DNA wird von den Zangen umschlossen, und die Transkription beginnt (Initiation).^[14] Nun wandert die RNAP das DNA-Templat entlang und synthetisiert die komplementäre Boten-RNA. Zuerst erkennt die RNAP ein passendes Nucleotid durch komplementäre Basenpaarung mit dem DNA-Templat, im zweiten Schritt baut sie das Nucleotid – unter Diphosphat-Abspaltung – in die wachsende RNA-Kette ein. Nur ein solcher Zweitstufenmechanismus stellt die hohe Präzision des lebenswichtigen Transkriptionsprozesses sicher. Während der Elongation verlässt die neu gebildete RNA das Enzym durch einen speziellen Austrittskanal. Zur Feineinstellung der Genexpression nutzen viele Bakterienarten mehrere σ -Faktoren. Diese weisen das RNAP-Kernenzym an, ganz bestimmte Gene zu transkribieren.^[15]

Sand im Getriebe

Mit durchdachten biochemischen, genetischen und strukturellen Studien charakterisierten E. Arnold, R. H. Ebright et al.^[11] den Mechanismus der RNAP-Inhibition durch das Antibiotikum Myxopyronin A (5) aus dem Myxobakterium *Myxococcus fulvus*.^[16] Die Autoren tragen so zu einem tiefgreifenden Verständnis der Struktur und der komplexen Funktion bakterieller RNAPs bei. Das große RNAP-Enzym bietet diverse Bindungsstellen für niedermolekulare Inhibitoren an. Besonders Naturstoffe sind als spezifische Inhibitoren der bakteriellen RNAP beschrieben worden.^[13b, 17] Für die Suche nach antibakteriellen Wirkstoffen erweist sich die spezielle Architektur natürlicher Antibiotika^[18] immer wieder als Schlüssel zum Erfolg. Myxopyronin A (5) war bereits als spezifischer RNAP-Inhibitor bekannt ($IC_{50} \approx 1 \mu M$).^[16a] Jetzt haben E. Arnold, R. H. Ebright et al. die Bindestelle und den Wirkmechanismus aufgeklärt.^[11] Mit biochemischen Experimenten und Mutagenesestudien erforschten sie die Myxopyronin-Resistenz in *Escherichia coli*. Myxopyronin bindet in der RNAP-Switch-Region, am unteren Ende der β' -Zange, und verhindert die Interaktion der RNAP mit doppelsträngiger DNA. Eine Röntgenstrukturanalyse der RNAP von *Thermus thermophilus* im Komplex mit 5 (Abbildung 2) offenbarte die Bindungkontakte und verdeutlichte den Wirkmechanismus: Myxopyronin arretiert die β' -Zange in einer teilweise oder vollständig geschlossenen Konformation und verhindert so den Eintritt doppelsträngiger Promoter-DNA in das aktive Zentrum und damit die Initiation der Transkription. Myxopyronin (5) besetzt eine bogenförmige, hydrophobe Tasche außerhalb des katalytischen Zentrums der RNAP, weit weg von der flachen Rifamycin-Bindestelle.

Drei Antibiotika – ein neuer Wirkmechanismus

Die Myxopyronin-Studie ist keine einmalige Episode. Die Autoren zeigen, dass auch zwei andere myxobakterielle Sekundärmetaboliten auf dieselbe Art wirken: das α -Pyron-Antibiotikum Corallopyronin A (6),^[19] aus *Corallococcus*

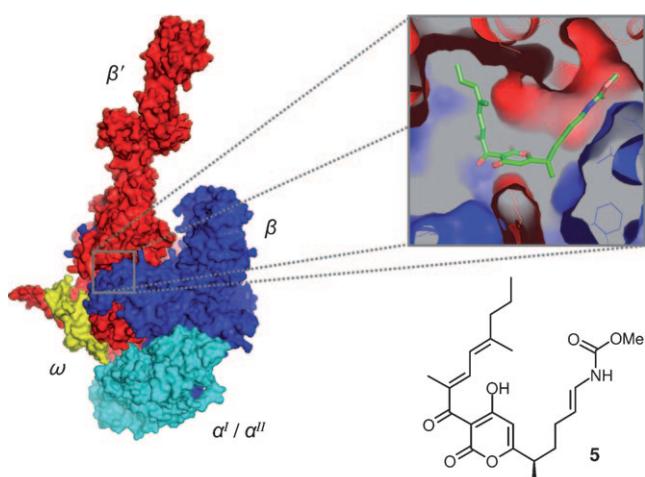
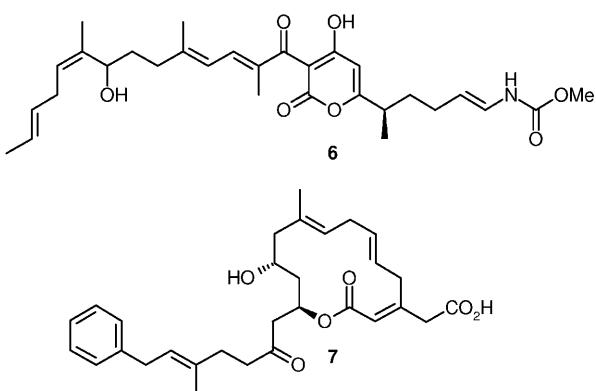


Abbildung 2. Röntgenographisch ermittelter Bindungsmodus von Myxopyronin A (**5**), verborgen in der Switch-Region der *T.-thermophilus*-RNAP (ohne σ -Faktoren).

coralloides, und das 14-gliedrige Makrolacton Ripostatin A (**7**)^[20] aus *Sorangium cellulosum*. Corallopyronin A (**6**) unterscheidet sich von **5** durch eine längere, hydroxylierte Di-



enonseitenkette. Trotz fehlendem strukturellem Bezug passt auch das Makrolacton **7** in die geräumige Myxopyronin-Bindetasche. Beide Antibiotika – entdeckt und charakterisiert von den Arbeitsgruppen von G. Höfle und H. Reichenbach – sind spezifische Inhibitoren bakterieller RNAP ($IC_{50} \approx 4 \mu\text{M}$ für **6** und $\approx 0.8 \mu\text{M}$ für **7**), die eukaryotische RNAP II nicht inhibieren.

Valide Leitstrukturen?

Myxopyronin (**5**), Corallopyronin (**6**) und Ripostatin (**7**) haben, wie die meisten Naturstoff-Leitstrukturen, biologische, strukturelle und physikochemische Nachteile, die eine medizinalchemische Bearbeitung erforderlich machen. Zwar tragen individuelle Parameter wie Targetaffinität, Löslichkeit, Membrangängigkeit oder Toxizität zur „Fitness“ einer bestimmten Substanz in Evolutionsprozessen^[21] bei, jedoch muss ein Arzneimittel zusätzliche physikochemische, phar-

makologische, toxikologische und technische Anforderungen erfüllen, die nicht zu den Selektoren der Evolution antibakteriell wirkender Sekundärmetaboliten zählten.

Die antibakterielle In-vitro-Aktivität (MHK) von **5**, **6** und **7** ist stark Spezies-abhängig. Während das Wachstum von *S. aureus* und *S. epidermidis* bereits bei niedrigen Konzentrationen gehemmt wird, ist die MHK von **5–7** gegen viele andere Bakterienarten wie Streptokokken oder Enterokokken – infolge zu geringer Membrangängigkeit – nur moderat. Zudem ist die Aktivität weitestgehend auf Gram-positive Pathogene beschränkt (Efflux) und schließt *Pseudomonas aeruginosa* nicht ein. Besonders wegen der enorm hohen Lipophilie (hoher $\lg P$; Tabelle 1) ist das physikochemische und

Tabelle 1: Physikochemisches Leitstrukturprofil der Antibiotika **5–7**; berechnete Werte.

| Antibiotikum | M_{rel} | $\lg P^{\text{[a]}}$ | $\lg(\text{HSA})^{\text{[b]}}$ | polare Moleküloberfläche [\AA^2] ^[c] |
|-------------------------------|------------------|----------------------|--------------------------------|--|
| Myxopyronin A (5) | 432 | 6.7 | 4.6 | 102 |
| Corallopyronin A (6) | 528 | 6.7 | 5.1 | 122 |
| Ripostatin A (7) | 495 | 4.7 | 5.4 | 101 |

[a] Deskriptor für Lipophilie. [b] Deskriptor für die Bindung von humanem Serumalbumin. [c] Deskriptor für die orale Absorption.

pharmakokinetische Profil von **5–7** noch unzureichend. Die Antibiotika sind lichtempfindlich (Polyene), chemisch teilweise wenig stabil (Makrolacton), und ihre Löslichkeit ist, außer bei der Säure **7**, nur gering (geringe Polarität). Alle drei Antibiotika zeigen eine hohe Serumproteinbindung ($\lg(\text{HSA})$), was wiederum ihre – biologisch aktive – freie Fraktion erniedrigt. Da nur der freie, ungebundene Wirkstoff mit dem Target in vivo interagieren kann, ist eine hohe freie Fraktion in Blutplasma Grundvoraussetzung für therapeutische Wirksamkeit. Folglich zeigte **6** auch bei hohen Dosierungen keine In-vivo-Wirksamkeit in einem *S. aureus*-Sepsismodell in Mäusen nach parenteraler Gabe von bis zu 25 mg kg^{-1} .^[22] Trotz dieser Einschränkungen sind die Molekülerüste von **5**, **6** und **7** vielversprechende Ausgangspunkte für die medizinische Chemie. Ein akzeptables Verträglichkeitsprofil – häufig ein Problem bei Antibiotika – scheint hier unkritisch (geringe akute Toxizität von **5** und **6**: $LD_{50} > 100 \text{ mg kg}^{-1}$).^[16a] Abgesehen von seiner hohen Lipophilie ist **5** mit seinem niedrigen Molekulargewicht (M_{rel}) und seiner moderat polaren Moleküloberfläche die attraktivste der drei Leitstrukturen für eine orale Applikation.

Ausblick

Im evolutionären Wettstreit zwischen Mensch und Mikroben ist es überlebenswichtig, genau zu verstehen, wie Antibiotika auf molekularer Ebene funktionieren. Die Gruppen von E. Arnold und R. H. Ebright haben beschrieben, wie natürliche α -Pyron-Antibiotika die bakterielle RNAP inhibieren.^[11] Dieses mechanistische Verständnis ist eine hervorragende Grundlage zur Konzeption neuer Therapien auf Basis der RNAP-Inhibition. Die unveränderten

Naturstoffe **5**, **6** und **7** können aus mehreren Gründen nicht direkt als Arzneimittel eingesetzt werden (physikochemisches Profil),^[23] sie sind jedoch aussichtsreiche Leitstrukturen für die medizinische Chemie. Die bisher beschriebenen Totalsynthesen der α -Pyron-Antibiotika^[24,25] haben eine solide chemische Grundlage geschaffen, aber nur wenige aktive Derivate hervorgebracht (7-Desmethylmyxopyronin B und 11,12-cis-Myxopyronin B). Eine vollständige De-novo-Synthese von Ripostatin steht noch aus.^[26] Durch Modifikation der Leitstrukturen **5–7** sollte sich die Wirkstärke erhöhen und das Wirkpektrum erweitern lassen. Um In-vivo-Wirksamkeit zu erreichen, müssen die Serumproteinbindung deutlich verringert und die Löslichkeit durch den Einbau polarer Gruppen erhöht werden, ohne dabei aber Wirkstärke einzubüßen. Auch die Häufigkeit spontaner Resistzenz sollte letztlich niedriger als bei den Rifamycinen sein. Einfache Strukturmodifikationen werden sicherlich nicht genügen, um diese vielfältigen Probleme zu lösen. Der Erfolg wird wahrscheinlich dem zuteil werden, der über offensichtliche Bioisostere hinausgeht und eine deutliche strukturelle Veränderung der Naturstoffvorlagen wagt. Im Interesse der Patienten sollte die Chemie diese einmalige Chance nicht verpassen.

Online veröffentlicht am 17. März 2009

- [1] a) D. M. Morens, G. K. Folkers, A. S. Fauci, *Nature* **2004**, *430*, 242–249; b) A. S. Fauci, *J. Infect. Dis.* **2008**, *197*, 1493–1498.
- [2] 2006: 14.4 Millionen Erkrankte, 9.2 Millionen Neuinfectionen und 1.7 Millionen Todesfälle: WHO, *Global tuberculosis control report 2008*: <http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/>.
- [3] J. Burzynski, N. W. Schluger, *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **2008**, *29*, 492–498.
- [4] MDR: multidrug-resistant; XDR: extensively drug-resistant. Übersichten: a) E. D. Chan, M. D. Iseman, *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2008**, *21*, 587–595; b) M. G. Madariaga, U. G. Laloo, S. Swindells, *Am. J. Med.* **2008**, *121*, 835–844.
- [5] Ausgewählte Leitstrukturen für Antibiotika: a) E. C. Rivers, R. L. Mancera, *Drug Discovery Today* **2008**, *13*, 1090–1098; b) M. T. Gutierrez-Lugo, C. A. Bewley, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2606–2612; c) R. H. Baltz, V. Miao, S. K. Wrigley, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 717–741; d) S. Walker, J. Helm, Y. Hu, L. Chen, Y. Rew, D. L. Boger, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 449–476; e) D. Häbich, F. von Nussbaum, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 951–954; f) B. Hinzen, S. Raddatz, H. Paulsen, T. Lampe, A. Schumacher, D. Häbich, V. Hellwig, J. Benet-Buchholz, R. Endermann, H. Labischinski, H. Brötz-Oesterhelt, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 689–693; g) J.-M. Campagne, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8700–8704; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8548–8552; h) F. von Nussbaum, S. Anlauf, J. Benet-Buchholz, D. Häbich, J. Köbberling, L. Musza, J. Telser, H. Rübsamen-Waigmann, N. A. Brunner, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2085–2088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2039–2042; i) F. von Nussbaum, S. Anlauf, C. Freiberg, J. Benet-Buchholz, J. Schamberger, T. Henkel, G. Schiffer, D. Häbich, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 619–626.
- [6] a) C. Walsh, *Nature* **2000**, *406*, 775–778; b) G. D. Wright, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 563–569; c) M. N. Alekshun, S. B. Levy, *Cell* **2007**, *128*, 1037–1050; d) J. L. Martinez, A. Fajardo, L. Garmendia, A. Hernandez, J. F. Linares, L. Martínez-Solano, M. B. Sánchez, *FEMS Microbiol. Rev.* **2009**, *33*, 44–65; e) I. M. Gould, *J. Antimicrob. Chemother.* **2008**, *62* (Suppl. 3), iii3–6; f) R. Banerjee, G. F. Schechter, J. Flood, T. C. Porco, *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* **2008**, *6*, 713–724; g) J. D. Pitout, *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* **2008**, *6*, 657–669; h) C. A. Arias, B. E. Murray, *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* **2008**, *6*, 637–655; i) M. R. Jacobs, *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* **2008**, *6*, 619–635; j) I. Chopra, *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* **2003**, *1*, 45–55; k) J. D. Thomson, R. A. Bonomo, *Curr. Opin. Microbiol.* **2005**, *8*, 518–524; l) R. F. Service, *Science* **2004**, *303*, 1796–1799.
- [7] a) B. M. Kuehn, *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **2007**, *298*, 1389; b) J. F. Barrett, *Expert Opin. Ther. Targets* **2004**, *8*, 515–519; c) C. D. Salgado, B. M. Farr, D. P. Calfee, *Clin. Infect. Dis.* **2003**, *36*, 131–139.
- [8] R. M. Kleven, M. A. Morrison, J. Nadle, S. Petit, K. Gershman, S. Ray, L. H. Harrison, R. Lynfield, G. Dumyati, J. M. Townes, A. S. Craig, E. R. Zell, G. E. Fosheim, L. K. McDougal, R. B. Carey, S. K. Fridkin, *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **2007**, *298*, 1763–1771.
- [9] Es handelt sich dabei um eine festgelegte Wirkstoffkombination aus Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid und Ethambutol: International Standards of Tuberculosis Care (ISTC; <http://www.who.int/tb/topics/en/>).
- [10] E. A. Campbell, N. Korzheva, A. Mustae, K. Murakami, S. Nair, A. Goldfarb, S. A. Darst, *Cell* **2001**, *104*, 901–912.
- [11] J. Mukhopadhyay, K. Das, S. Ismail, D. Koppstein, M. Jang, B. Hudson, S. Sarafianos, S. Tuske, J. Patel, R. Jansen, H. Irschik, E. Arnold, R. H. Ebright, *Cell* **2008**, *135*, 295–307.
- [12] R. Ebright, *J. Mol. Biol.* **2000**, *304*, 687–698.
- [13] a) S. Darst, *Trends Biochem. Sci.* **2004**, *29*, 159–162; b) I. Choppa, *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2007**, *8*, 600–607.
- [14] F. Brueckner, P. Cramer, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2008**, *15*, 811–818.
- [15] a) D. G. Vassylyev, M. N. Vassylyeva, A. Perederina, T. H. Tahirov, I. Artsimovitch, *Nature* **2007**, *448*, 157–162; b) D. G. Vassylyev, M. N. Vassylyeva, J. Zhang, M. Palangat, I. Artsimovitch, R. Landick, *Nature* **2007**, *448*, 163–168; c) P. Cramer, *Nature* **2007**, *448*, 142–143; d) P. Cramer, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2002**, *12*, 89–97; e) S. Darst, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2001**, *11*, 155–162.
- [16] a) H. Irschik, K. Gerth, G. Höfle, W. Kohl, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1651–1658; b) W. Kohl, H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1656–1667.
- [17] P. Villain-Guillot, L. Bastide, M. Gualtieri, J.-P. Leonetti, *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 200–208.
- [18] K. C. Nicolaou, J. S. Chen, D. J. Edmonds, A. A. Estrada, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 670–732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 660–719.
- [19] a) H. Irschik, R. Jansen, G. Höfle, K. Gerth, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 145–152; b) R. Jansen, H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 822–836.
- [20] a) H. Irschik, H. Augustiniak, K. Gerth, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 787–792; b) H. Augustiniak, H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann.* **1996**, 1657–1663.
- [21] a) F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194–5254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072–5129; b) C. Walsh, *Nat. Rev. Microbiol.* **2003**, *1*, 65–70.
- [22] R. Endermann, Bayer Schering Pharma AG.
- [23] Eine wichtige Arbeit über physikochemische Eigenschaften von Antibiotika ist: R. O’Shea, H. E. Moser, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2871–2878.
- [24] Myxopyronine: a) R. Lira, A. X. Xiang, T. Doundoulakis, W. T. Biller, K. A. Agrios, K. B. Simonsen, S. E. Webber, W. Sisson, R. M. Aust, A. M. Shah, R. E. Showalter, V. N. Banh, K. R. Steffy, J. R. Appleman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6797–6800; b) R. Lira, K. A. Agrios, T. Doundoulakis, K. B. Simonsen, S. E. Webber, A. X. Xiang, *Heterocycles* **2006**, *68*, 1099–1103; c) T. Doundoulakis, A. X. Xiang, R. Lira, K. A. Agrios, S. E. Webber, W. Sisson, R. M. Aust, A. M. Shah, R. E. Showalter, J. R. Appleman, K. B. Simonsen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5667–5672; d) T. Hu, Dissertation, Boston University, **2000**

- [*Chem. Abstr.* **2000**, *134*, 100670]; e) M. A. Wuonola, G. Gustafson, J. S. Panek, T. Hu, J. V. Schaus (Scriptgen Pharmaceuticals), WO 9934793, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, *131*, 87756]; f) T. Hu, J. V. Schaus, K. Lam, M. G. Palfreyman, M. Wuonola, G. Gustafson, J. S. Panek, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2401–2406; g) E. Funk, Dissertation, Technische Universität Braunschweig, **1986**.
- [25] Corallopyronine: a) G. Wardenga, Dissertation, Universität Hannover, **2007**; b) M. A. Wuonola, G. R. Gustafson, J. S. Panek, T. Hu, J. V. Schaus (Scriptgen Pharmaceuticals), WO 9734569, **1997** [*Chem. Abstr.* **1997**, *127*, 278104].
- [26] Ripostatine: C. Kujat, M. Bock, A. Kirschning, *Synlett* **2006**, 419–422.