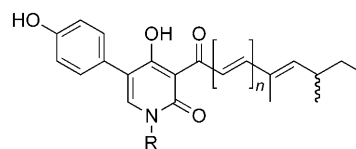


Ein einheitlicher Ansatz zur stereoselektiven Totalsynthese von Pyridonalkaloiden und deren neuritogene Aktivität**

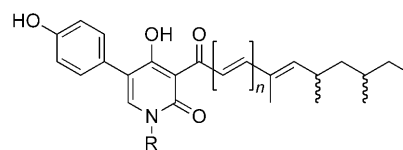
Henning Jacob Jessen, Andreas Schumacher, Travis Shaw, Andreas Pfaltz und Karl Gademann*

Die Förderung von Gedächtnisleistung und Lernen durch chemische Verbindungen („cognitive enhancement“) gewinnt in unserer Wissensgesellschaft zunehmend an Bedeutung.^[1] Der Einsatz von Verbindungen, welche die kognitiven Fähigkeiten verbessern, wird auch als ein Ansatz in der Therapie neurodegenerativer Krankheiten angesehen.^[2] Bei der Suche nach neuartigen Leitstrukturen mit solchen Eigenschaften stellen traditionelle Heilmittel eine wichtige Quelle dar. Entomopathogene Pilze wie *Cordyceps* werden seit Jahrhunderten insbesondere in China zur Stärkung des Immunsystems und zur Verbesserung kognitiver Fähigkeiten angewendet.^[3] Viele dieser Pilze enthalten Pyridonalkaloide, zum Beispiel Pretenellin B (1), Tenellin (2) und Bassianin (4).^[4] Vor wenigen Jahren wurden weitere Vertreter dieser Naturstoff-Familie von Hamburger und Mitarbeitern aus den entomopathogenen Pilzen *Paecilomyces farinosus* und *Paecilomyces militaris* isoliert: die Farinosone A (5) und B (6) sowie zudem das Militarion D (9).^[5,6] Für 5 wurden im PC-12-Zellmodell eine Induktion und eine Verstärkung des Neuritenwachstums festgestellt, was mit den vermuteten positiven Effekten auf Lernen und Gedächtnis in Einklang sein könnte. Es bleibt jedoch unklar, ob solche Pyridonalkaloide und insbesondere (Pre-)Tenellin B, (Pre-)Bassianin und Militarion D generell neuritogene Aktivität zeigen. Zur Klärung fehlte bis heute ein einheitlicher synthetischer Zugang zu dieser Naturstoffklasse, der ebenso die Herstellung von noch nicht isolierten (aber wahrscheinlichen) Intermediaten, z. B. der Pyridone 3, 7 oder 8, ermöglichen würde.

Hier beschreiben wir einen variablen Ansatz zur stereoselektiven Totalsynthese von Pyridonalkaloiden, welcher die Synthese von Pretenellin B (1), Farinoson A (5) und Militarion D (9), der bisher noch nicht identifizierten Vorstufe Prebassianin B (3) und sämtlicher Enantiomere ermöglicht,



R = H; n = 1: Pretenellin B (1)
 R = OH; n = 1: Tenellin (2)
 R = H; n = 2: Prebassianin B (3), nicht bekannt
 R = OH; n = 2: Bassianin (4)
 R = H; n = 3: Farinoson A (5)
 R = OH; n = 3: Farinoson B (6)



R = H; n = 1: 7, nicht bekannt
 R = OH; n = 1: 8, nicht bekannt
 R = H; n = 2: Militarion D (9)
 R = OH; n = 2: 10 nicht bekannt

ebenso wie die Zuordnung der bis dato unbekannten absoluten Konfiguration. Zudem wird die neuritogene Aktivität einiger Verbindungen erstmals beschrieben.

Da Pyridonalkaloide gemeinhin nicht nur Unterschiede in der Seitenkette, sondern auch im Oxidationsmuster des Ringsystems aufweisen, sollte eine flexible Synthese bezüglich dieser beiden Molekülteile entwickelt werden. Das Anbringen der aromatischen Gruppe würde dabei mithilfe von Kreuzkupplungen erfolgen. Um verlässlich hohe Ausbeuten an *E*-Isomeren beim Anbringen der Seitenkette zu erhalten, wurde eine Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)-Reaktion^[7] an einem umfassend funktionalisierten Pyridon- β -ketophosphonat geplant. Eine solche Strategie ist bislang bei den zahlreichen Synthesen von Pyridonalkaloiden nach unserer Kenntnis noch nie zur Anwendung gekommen, wie erstaunlicherweise insgesamt die Funktionalisierung einer entsprechend substituierten Pyridon-Kernstruktur ausgesprochen selten durchgeführt wurde.^[6]

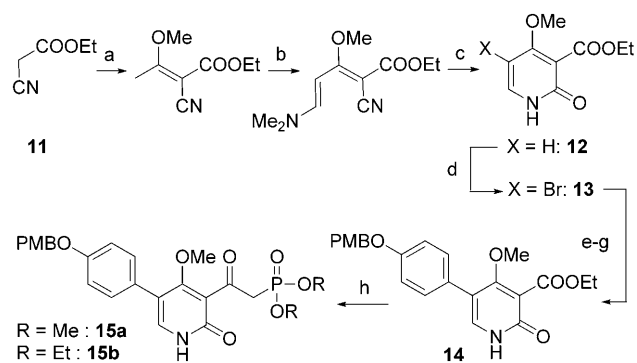
Die Synthese der Pyridonalkaloide begann mit dem Aufbau des Pyridonrings in 12,^[8] der ausgehend von Ethylcyanacetat (11) im 10-g-Maßstab erhalten werden konnte (Schema 1). Die selektive Bromierung von 12 mit NBS lieferte das Brompyridon 13, das aus Toluol/Ethylacetat kristallisierte. Ursprünglich sollte nun direkt die Kreuzkupplung durchgeführt werden, allerdings war diese trotz Verwendung verschiedener Kupplungspartner, Katalysatoren, Additive, Temperaturen und Lösungsmittel nicht erfolgreich. Da wir annahmen, das Pyridon würde den Katalysator durch Komplexierung inaktivieren, blockierten wir vor der Kreuzkupplung die Amidgruppe mit verschiedenen Schutzgruppen.

[*] Dr. H. J. Jessen, A. Schumacher, T. Shaw,^[†] Prof. Dr. A. Pfaltz, Prof. Dr. K. Gademann
 Department Chemie, Universität Basel, 4056 Basel (Schweiz)
 Fax: (+41) 61-267-1103
 E-Mail: karl.gademann@unibas.ch
 Homepage: <http://www.chemie.unibas.ch/~gademann>

[†] Derzeitige Adresse: Department of Chemistry
 Princeton University, Princeton, NJ 08544 (USA)

[**] K.G. ist ein European Young Investigator (EURYI). Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, Projekt JE 572/1-1) und dem SNF (PE002-117136/1) für die finanzielle Unterstützung und Prof. Dr. M. Hamburger für die PC-12-Zelllinien und Diskussionen sowie Dr. Neuburger für die Röntgenstrukturanalyse und Dr. Häussinger für NMR-Analysen.

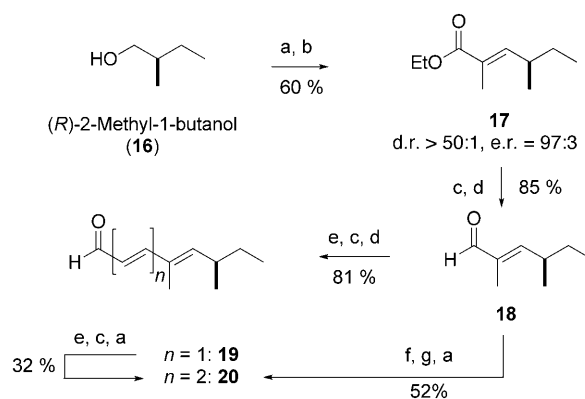
Hintergrundinformationen zu den in diesem Beitrag beschriebenen Experimenten und Synthesen sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201007671> zu finden.



Schema 1. a) $\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_3)_3$, Rückfluss; b) DMF-Dimethylacetal, Rückfluss; c) $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$, Rückfluss, 41 %, 3 Stufen; d) NBS, NH_4NO_3 , CH_3CN , Rückfluss, 90 %; e) SEM-Cl, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C ; f) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, K_2CO_3 , (4-[[4-Methoxybenzyl]oxy]phenyl)boronsäure, DME/ H_2O /DMF, 60°C ; g) für *N*-SEM-Pyridon: TBAF, THF, 60°C , 95 %, 3 Stufen; für *O*-SEM-Pyridin: TFA, 95 %, 3 Stufen; h) $\text{MeP}(\text{O})(\text{OR})_2$, $n\text{BuLi}$, -78°C , THF, quant. Abkürzungen: DME = 1,2-Dimethoxyethan; DMF = Dimethylformamid; NBS = *N*-Bromsuccinimid; PMB = *para*-Methoxybenzyl; SEM-Cl = (Trimethylsilylethoxy)methylchlorid; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid; TFA = Trifluoressigsäure.

Tatsächlich stellte sich die (2-Trimethylsilylethoxy)methyl-Gruppe (SEM) am Ende als am besten geeignet heraus, obwohl hier Probleme bezüglich der *N*- und *O*-Selektivität^[9] auftraten, die durch Verwendung verschiedener Lösungsmittel und Basen nicht behoben werden konnten. Die erhaltenen Gemische (ca. 1:1) konnten allerdings ohne Trennung in einer nachfolgenden Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung^[10] – mit jetzt 95 % Ausbeute – in die *para*-Methoxybenzyl(PMB)-geschützten Pyridone überführt und getrennt werden. Anschließendes Entfernen der SEM-Gruppe ergab in beiden Fällen das Phenylpyridon **14**, welches im Gramm-Maßstab durch Umsetzung mit drei Äquivalenten lithiiertem Methylphosphonat in hervorragenden Ausbeuten in die entsprechenden β -Ketophosphonate **15a/b** umgewandelt werden konnte (Kristallstrukturanalyse in den Hintergrundinformationen).

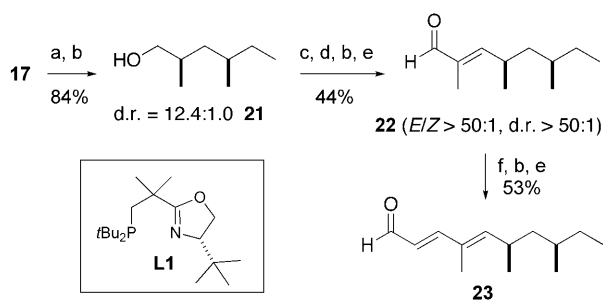
Die Synthese der Aldehyde als Kupplungspartner für die HWE-Reaktion ist in Schema 2 gezeigt. Das stereogene Zentrum der *R*-konfigurierten Aldehyde wurde durch stereoselektive Enolat-Alkylierung nach Myers^[11] in hohen Diastereomerenüberschüssen (> 50:1) erzeugt. Durch reduktive Spaltung des Auxiliars mit Lithium-amidotrihydridoborat konnte (*R*)-2-Methyl-1-butanol (**16**) in 79 % Ausbeute mit e.r. > 98:2 über beide Stufen erhalten werden, wohingegen (*S*)-2-Methyl-1-butanol (*ent*-**16**) kommerziell erhältlich ist. Wegen der hohen Flüchtigkeit der nach Oxidation mit TEMPO/ $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ entstehenden Aldehyde sollte eine HWE-Reaktion unter Masamune-Roush-Bedingungen^[12a] direkt im Anschluss durchgeführt werden; diese führte allerdings zu anteiliger Racemisierung (e.r. 83:17).^[12b-d] Die Verwendung von Lithium-hexafluorisopropoxid^[13] oder Bariumhydroxid^[14] führte ebenfalls zu starker Racemisierung. Eine weitere Reaktionsoptimierung unter Analyse mit GC an chiraler stationärer Phase lieferte als optimale Bedingungen schließlich eine Oxidation mit TPAP/NMO,^[15] gefolgt von einer Umsetzung mit dem entsprechenden weniger basischen



Schema 2. a) TPAP, NMO, CH_2Cl_2 , 0°C ; b) Ethyl-2-(triphenylphosphoranylidene)propanoat, CH_2Cl_2 , 35°C ; c) DIBALH, CH_2Cl_2 , -78°C ; d) MnO_2 , CH_2Cl_2 ; e) Methyl-2-(diethoxyphosphoryl)acetat, LiCl, DBU, CH_3CN , 0°C ; f) CrCl_2 , CHI_3 , 0°C ; g) (*E*)-3-(tributylstannyl)prop-2-en-1-ol, $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$, *N*-Methyl-2-pyrrolidinon. Abkürzungen: DIBALH = Diisobutylaluminiumhydrid; NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid; TPAP = Tetrapropylammoniumperruthenat.

Wittig-Reagents bei 35°C (vollständig *E*-selektiv, e.r. 97:3).^[16] Nach DIBALH-Reduktion und anschließender Oxidation mit aktiviertem Mangandioxid wurde der zur Synthese von Pretenellin B (**1**) benötigte Aldehyd **18** in 85 % Ausbeute über zwei Stufen erhalten. Dieser war nun zugleich der Ausgangspunkt zur Erzeugung des nächsten Aldehyds **19**, der zur Synthese von Prebassianin B (**3**) benötigt wurde. In diesem Fall führte die HWE-Reaktion unter Anwendung des Masamune-Roush-Protokolls racemisierungsfrei und *E*-selektiv zum homologen Ester, der leicht in das Dienal **19** überführt werden konnte. Erneute Anwendung der eben beschriebenen Sequenz lieferte ohne Racemisierung und *E*-selektiv den entsprechenden Aldehyd **20** zur Synthese von Farinoson A (**5**). Die letzte Reaktionsfolge gelang allerdings nur in mäßigen Ausbeuten, weswegen ausgehend vom Aldehyd **18** eine andere Synthese entwickelt wurde: Beginnend mit einer Takai-Reaktion^[17] (*E/Z* 4:1) und gefolgt von einer Stille-Kupplung^[18] mit anschließender Oxidation konnte der Aldehyd **20** erhalten werden, von dem das unerwünschte *Z*-Isomer leicht abgetrennt werden konnte. Diese Syntheseroute führte damit effizient und ohne Racemisierung zu den benötigten *R*- und *S*-konfigurierten *all-E*-Aldehyden.

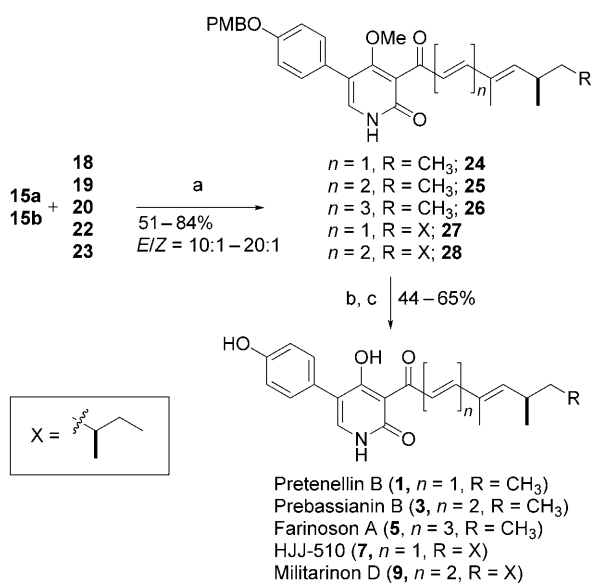
Für die Herstellung von Militarion D (**9**) und dem benötigten Aldehyd **23** wurde eine Synthesestrategie mit diastereoselektiver Hydrierung unter Katalysatorkontrolle ausgearbeitet (Schema 3). Hierzu mussten zunächst die Methylgruppen in relativer *syn*-Konfiguration eingeführt werden. Eine verlässliche Methode beruht auf der erneuten stereoselektiven Enolat-Alkylierung nach Myers.^[11] Diese Methode lieferte zwar die *syn*-Konfiguration in guter Selektivität, war jedoch vergleichsweise aufwändig. Weitere interessante Methoden diesbezüglich wurden unter anderem von den Gruppen um Breit,^[19a] Feringa/Minnaard,^[19b] Negishi^[19c] und Burgess^[16c] publiziert. Uns erschien die Iridium-katalysierte diastereoselektive Hydrierung^[16c,d,19d] des Esters **17** als interessante Alternative, da **17** in unserer Reaktionssequenz ohnehin auftrat und, je nach Ligandensystem, in einem einzigen Schritt die *syn*- oder *anti*-Konfiguration erzeugt werden



Scheme 3. a) 2 Mol-% [Ir(L1)cod]BAR^F₄, 50 bar H₂, 7°C, CH₂Cl₂, 4 h. b) DIBAH, CH₂Cl₂, –78°C; c) TPAP, NMO, CH₂Cl₂, 0°C; d) Ethyl-2-(triphenylphosphoranylidene)propanoat, CH₂Cl₂, 35°C; e) MnO₂, CH₂Cl₂; f) Methyl-2-(diethoxyphosphoryl)acetat, LiCl, DBU, CH₃CN, 0°C. Abkürzungen: Ar^F = 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl; cod = Cyclooctadien.

könnte. In einem umfangreichen Screening (siehe die Hintergrundinformationen) einer Reihe von Oxazolin und Pyridin abgeleiteter N,P-Liganden^[19c] wurde schließlich der NeophOX-Liganden **L1** identifiziert, mit dem unter optimierten Bedingungen die *syn*-Konfiguration in sehr guter Diastereoselektivität erzeugt werden konnte (>99% Umsatz, d.r. = 12.4:1.0). Die weitere Anreicherung auf d.r. 50:1 war nach Reduktion zu **21** mit normaler Flash-Chromatographie an Kieselgel möglich.^[19c]

Nun sollten ausgehend von den Phosphonaten **15a** und **15b** die entsprechenden geschützten Naturstoffe aufgebaut werden. Generell lieferte das Diethylphosphonat **15b** die besseren *E/Z*-Verhältnisse, allerdings war es für die Umsetzung mit den α -verzweigten Aldehyden **18** und **22** nicht reaktiv genug, sodass hier das Dimethylphosphonat **15a** verwendet werden musste (Schema 4). Die Phosphonate waren anfällig für zahlreiche Nebenreaktionen, die durch Optimierung der Reaktionsparameter allerdings fast vollständig unterdrückt werden konnten. Als optimale Reaktionsbedingungen wurden schließlich die Verwendung von 2 Äquiva-



Scheme 4. a) LiOH, H₂O/THF; b) LiI, Pyridiniumchlorid, THF, Mikrowelle, 60°C, 4 h; c) 2.5% TFA in CH₂Cl₂, 5 min.

lenten LiOH in einem entgastem THF/Wasser-Gemisch (5:1) unter Lichtausschluss und ein Phosphonat/Aldehyd-Verhältnis von 1:1.2 gefunden. Die Reaktionsdauer betrug 1–4 Tage, und die Ausbeuten bewegten sich zwischen 51 und 84% (*E/Z* 10:1 bis 20:1). Die nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppen erwies sich als problematisch; während der Methylether recht labil war und sich sogar durch Erhitzen in Gegenwart von Natriumchlorid entfernen ließ, wurde stets eine anteilige Isomerisierung der α,β -Doppelbindung des Polyensystems beobachtet (6:1 für Pretenellin B, 2.5:1 für Farinoson A). Die günstigsten Verhältnisse wurden durch Entschützen mit frisch kristallisiertem LiI in entgastem THF in Gegenwart von Pyridiniumchlorid unter Mikrowellenbestrahlung erreicht. Unglücklicherweise waren die *E/Z*-Gemische sämtlicher Produkte weder durch normale Flash-Chromatographie an Kieselgel noch durch HPLC an RP-18-Kieselgel trennbar. Allerdings ließen sich die *E/Z*-Isomere hervorragend durch Elution über von Amylose oder Cellulose abgeleiteten chiralen Phasen trennen, wobei zum Teil mehrere Minuten Unterschied in der Retentionszeit auftraten. Die Trennung der Isomere durch semipräparative HPLC musste bei abgeschaltetem UV-Detektor erfolgen, da sonst wieder Mischungen von Isomeren erhalten wurden. Danach wurde die PMB-Gruppe entfernt, und es wurden mehrere Milligramm der *all-E*-konfigurierten Naturstoffe mit hohen Enantiomerenüberschüssen erhalten.

Auf die beschriebene Weise wurden nicht nur die Naturstoffe, sondern ebenso die entsprechenden Enantiomere sowie einige *Z*-Isomere in relevanten Mengen erzeugt, die nun für biologische Untersuchungen zur Verfügung standen. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Naturstoffe konnte durch Vergleich der Drehwerte vorgenommen werden. Im Fall von Militarion D (**9**) wurden zudem NMR-Mischungsexperimente mit einer authentischen Probe des Naturstoffs durchgeführt.^[20] Die absolute Konfiguration von Militarion D (**9**) wurde so als *R,R* bestimmt. Die Konfiguration von natürlichem Pretenellin B (**1**) und Farinoson A (**5**) ist *R*. Da Pretenellin B (**1**) biosynthetisch die unmittelbare Vorstufe von Tenellin (**2**) ist, sollte auch hier die *R*-Konfiguration vorliegen, ebenso mit hoher Wahrscheinlichkeit im natürlichen Bassianin (**4**) und Farinoson B (**6**). In diesem Zusammenhang wurde die N-Oxidation^[21] von *rac*-Pretenellin B (**1**) in der Literatur beschrieben^[22] und außerdem als letzter Schritt der Biosynthese über eine CYP-abhängige Oxidation identifiziert.^[23]

Sämtliche Verbindungen wurden in einem standardisierten Assay in PC-12-Zellen^[24] (*Phaeochromocytoma* aus Ratten) hinsichtlich ihrer Fähigkeit, Neuritenwachstum zu induzieren, untersucht. Hierzu wurden die Zellen mit den Verbindungen (*c* = 20 μ M) zwei Tage in „Dulbecco's modified eagle medium“ (DMEM) inkubiert, danach fixiert, mit Giemsa-Färbelösung angefärbt und mikroskopiert. Es wurde der Anteil differenzierter Zellen (als Kriterium wurden Neuriten länger als der einfache Zelldurchmesser herangezogen) an der Gesamtzahl Zellen pro Areal bestimmt (Abbildung 1). Zudem wurden Vergleichsmessungen mit DMSO (0.1%) und Nervenwachstumsfaktor (NGF 7S, 10 ngmL^{–1}) durchgeführt. Pro Verbindung wurden mindestens drei Areale mit insgesamt mehr als 500 Zellen ausgewertet.

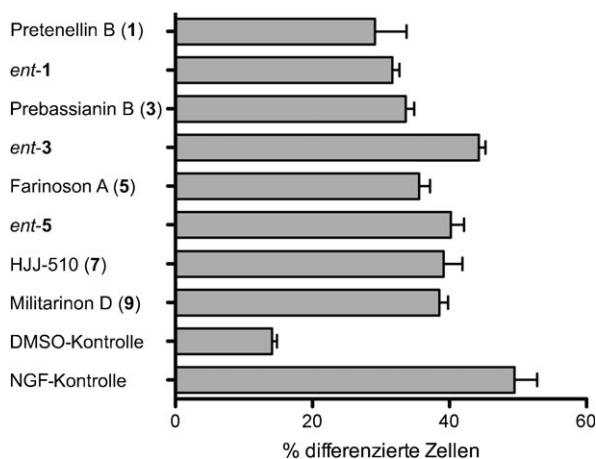


Abbildung 1. Neuritogene Aktivität der Pyridone im PC-12-Assay. Alle Werte ermittelt bei $c = 20 \mu\text{M}$. Nervenwachstumsfaktor(NGF)-Kontrolle: 10 ng mL^{-1} . DMSO-Kontrolle: 0.1 %. Inkubationszeit 2 Tage. Anzahl gewerteter Zellen > 500 . Fehlerindikatoren als SEM.

Die in Abbildung 1 gezeigten Daten offenbaren die generelle neuritogene Aktivität von Pyridonalkaloiden im PC-12-Zellmodell. Die Aktivität scheint dabei nur in geringem Maß von der Kettenlänge und der absoluten Konfiguration abzuhängen, sodass die Seitenkette zunächst nicht als essenzieller Bestandteil des Pharmakophors angesehen werden kann. Weiterhin konnte erstmals gezeigt werden, dass sowohl Pretenellin B (1) als auch Militarinon D (9) sowie die postulierten Naturstoffe Prebassianin B (3) und HJJ-510 (7) neuritogene Aktivität aufweisen. Durch die generelle Aktivität dieser Verbindungen empfehlen sich Pyridone als Leitstrukturen zur Entwicklung von potenten Verbindungen, die zur Beeinflussung des Neuritenwachstums verwendet werden können. Aus den bereits hergestellten Verbindungen könnten durch N-Oxidation entsprechende weitere Naturstoffe erhalten werden, die eventuell als Phosphatase-Inhibitoren von Interesse sind.^[25] Außerdem konnte bereits in einer anderen Publikation gezeigt werden, dass über Diels-Alder-Reaktionen aus offenkettigen Pyridonen weitere Naturstoffe zugänglich sind (siehe hierzu die Synthese von Ilicicolin H^[26]).

Die von uns beschriebene Methode ermöglicht die effiziente Totalsynthese einer ganzen Gruppe von empfindlichen Polyen-Naturstoffen. Interessante Schritte dieser konvergenten Syntheseroute sind 1) die Funktionalisierung des hochsubstituierten Pyridons durch Kreuzkupplung, 2) der Zugang zu den Polyenen durch modifizierte HWE-Bedingungen und 3) die diastereoselektive Herstellung des *syn*-Bausteins **21** durch eine Iridium-katalysierte stereoselektive Hydrierung. Weiter konnten wir zeigen, dass diese Pyridonpolyene generell neuritogene Aktivität im PC-12-Zellmodell zeigen. Die Auswirkungen dieser Befunde im Bezug auf die Stimulierung kognitiver Prozesse durch diese Naturstoffe sind Gegenstand unserer nächsten Studien.

Eingegangen am 7. Dezember 2010
Online veröffentlicht am 29. März 2011

Stichwörter: Farinoson A · Militarinon D · Neuritenwachstum · Neurochemie · Pyridonalkaloide

- [1] a) J. Harris, R. C. Kessler, M. Gazzaniga, P. Campbell, M. J. Farah, *Nature* **2008**, 456, 702–705; b) M. J. Farah, J. Illes, R. Cook-Deegan, H. Gardner, E. Kandel, P. King, E. Parens, B. Sahakian, P. R. Wolpe, *Nat. Rev. Neurosci.* **2004**, 5, 421–425.
- [2] Übersichtsartikel: a) R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 539–549; b) C. Tohda, T. Kuboyama, K. Komatsu, *Neurosignals* **2005**, 14, 34–45.
- [3] a) T. B. Ng, H. X. Wang, *J. Pharm. Pharmacol.* **2005**, 57, 1509–1519; b) T. Chiba, M. Yamada, K. Torii, M. Suzuki, J. Sasabe, M. Ito, K. Terashita, S. Aiso, *J. Receptor Ligand Channel Res.* **2010**, 3, 97–104; c) I. K. Hwang, S. S. Lim, K.-Y. Yoo, Y. S. Lee, H. G. Kim, I.-J. Kang, H. J. Kwon, J. Park, S. Y. Choi, M.-H. Won, *Planta Med.* **2008**, 74, 114–119; d) D. B. Ji, J. Ye, Y. H. Wang, J. Zhao, S. Q. Cai, *Phytother. Res.* **2009**, 23, 116–122.
- [4] a) S. H. El Basyouni, D. Brewer, L. C. Vining, *Can. J. Bot.* **1968**, 46, 441–448; b) A. G. McInnes, D. G. Smith, C.-K. Wat, L. C. Vining, J. L. C. Wright, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 281–282; c) L. M. Halo, M. N. Heneghan, A. A. Yakasai, Z. Song, K. Williams, A. M. Bailey, R. J. Cox, C. M. Lazarus, T. J. Simpson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17988–17996; d) L. B. Jeffs, G. G. Khachatourians, *Toxicol.* **1997**, 35, 1351–1356; e) D. R. Williams, S.-Y. Sit, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2846–2851.
- [5] a) Y. Cheng, B. Schneider, U. Riese, B. Schubert, Z. Li, M. Hamburger, *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1854–1858; b) Y. Cheng, B. Schneider, U. Riese, B. Schubert, Z. Li, M. Hamburger, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 436–438; c) K. Schmidt, U. Riese, Z. Li, M. Hamburger, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 378–383; d) K. Schmidt, W. Günther, S. Stoyanova, B. Schubert, Z. Li, M. Hamburger, *Org. Lett.* **2002**, 4, 197–199.
- [6] Übersichtsartikel: H. J. Jessen, K. Gademann, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1168–1185.
- [7] W. D. Horner, W. S. Wadsworth, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733–1738.
- [8] B. Kasum, R. H. Prager, *Aust. J. Chem.* **1983**, 36, 1455–1467.
- [9] M. Breugst, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15380–15389.
- [10] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866–867.
- [11] A. G. Myers, B. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. Kopecky, J. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6496–6511.
- [12] a) M. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183–2186; b) G. Ramamoorthy, C. M. Acevedo, E. Alvira, M. A. Lipton, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2546–2554. Bei der Totalsynthese von Pyridovericin wurde auch nach Swern-Oxidation und anschließender Wittig-Olefinierung eine Racemisierung gefunden. Dies unterstreicht die Empfindlichkeit unter diesen Bedingungen: c) Q. Zhang, A. Rivkin, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5774–5781. Bei einer Synthese durch Kane et al. wurde mit PDC oxidiert und anschließend zusammen mit dem Wittig-Reagens unter Rückfluss gekocht (siehe auch Lit. [12c]): d) D. E. Kane, F. Kudo, K. Kinoshita, C. Khosla, *Chem. Biol.* **2002**, 9, 131–142.
- [13] L. K. Bladel, A. G. Myers, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4281–4283.
- [14] I. Paterson, K.-S. Yeung, J. B. Smaill, *Synlett* **1993**, 774–776.
- [15] W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Withcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625–1627.
- [16] Mit Ausnahme der Oxidation entsprechend publiziert in a) S. V. Ley, A. Armstrong, D. Díez-Martín, M. J. Ford, P. Grice, J. G. Knight, H. C. Kolb, A. Madin, C. A. Marby, S. Mukherjee, A. N. Shaw, A. M. Z. Slawin, S. Vile, A. D. White, D. J. Williams, M. Woods, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 667–692, allerdings war auch hier der gemessene Drehwert $[\alpha]_D = +23^\circ$ deutlich unter dem von uns gefundenen Wert $[\alpha]_D = +35^\circ$. Für ein ähn-

- liches Substrat: b) D. R. Williams, R. A. Turske, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3217–3220. Mit einem anderen Wittig-Reagens: c) J. Zhou, J. W. Ogle, Y. Fan, V. Banphavichit, Y. Zhu, K. Burgess, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 7162–7170; d) J. Zhou, K. Burgess, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1147–1149; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1129–1131.
- [17] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7408–7410.
- [18] M.-T. Lai, D. Li, E. Oh, H.-W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1619–1628.
- [19] a) T. Reiss, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6345–6348; b) R. Des Mazery, M. Pullez, F. Lopez, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9966–9967; c) E. Negishi, Z. Tan, B. Liang, T. Novak, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5782–5787; d) M. G. Schrems, A. Pfaltz, *Chem. Commun.* **2009**, 6210–6212; e) S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1402–1411.
- [20] Freundlicherweise von Herrn Professor Hamburger zur Verfügung gestellt und von Frau Dr. Melanie Quitschau vermessen.
- [21] E. Vedejs, S. Larsen, *Org. Synth.* **1987**, 64, 127–137.
- [22] J. H. Rigby, M. Qabar, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5852–5853.
- [23] a) K. L. Eley, L. M. Halo, Z. Song, H. Powles, R. J. Cox, A. M. Bailey, C. M. Lazarus, T. J. Simpson, *ChemBioChem* **2007**, 8, 289–297; zur analogen Biosynthese von Aspyridon: b) S. Bergmann, J. Schümann, K. Scherlach, C. Lange, A. Brakhage, C. Hertweck, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, 3, 213–217; vgl. Lit. [4c].
- [24] a) L. A. Greene, A. S. Tischler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1976**, 73, 2424–2428; b) I. Dikic, J. Schlessinger, I. Lax, *Curr. Biol.* **1994**, 4, 702–708; c) Y. Obara, T. Aoki, M. Kusano, Y. Ohizumi, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, 301, 803–811; d) H. J. Jessen, D. Barbaras, M. Hamburger, K. Gademann, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3446–3449; e) U. Riese, E. Ziegler, M. Hamburger, *FEBS Lett.* **2004**, 577, 455–459.
- [25] Hydroxamsäuren als selektive Phosphatase-Inhibitoren: a) A. Fürstner, F. Feyen, H. Prinz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5519–5522; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5361–5364; b) A. Fürstner, F. Feyen, H. Prinz, H. Waldmann, *Tetrahedron* **2004**, 60, 9543–9558.
- [26] D. R. Williams, M. L. Bremmer, D. L. Brown, J. D'Antuono, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2809–2810.