

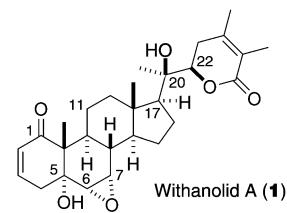
# Synthese von Withanolid A, Untersuchung der neuritogenen Eigenschaften und Studien zur Sekretase-Inhibierung\*\*

Chandan Kumar Jana, Johannes Hoecker, Tom M. Woods, Henning J. Jessen, Markus Neuburger und Karl Gademann\*

Gedächtnissesteigerung sowie verbessertes Lernen durch Einnahme von chemischen Verbindungen – Gehirndoping – stellen eine große Kontroverse in der heutigen (Leistungs-)Gesellschaft dar.<sup>[1-3]</sup> Der Gebrauch von Medikamenten, um die intellektuelle Leistungsfähigkeit zu steigern, wird dabei intensiv diskutiert.<sup>[1,3]</sup> Dieser medikamentöse Ansatz sollte jedoch ebenfalls den Verlauf neurodegenerativer Krankheiten wie Alzheimer oder Parkinson mildern und bei deren Aufklärung helfen.<sup>[2]</sup> Für beide Aspekte bieten traditionelle Heilpflanzen, vor allem betreffend der Identifizierung und Synthese biologisch wirksamer Leitstrukturen, wertvolle Naturstoffressourcen.<sup>[4]</sup> *Withania somnifera* („Ashwagandha“ in Ayurveda, Winterkirsche oder auch Indischer Ginseng) wird in der indischen Medizin als eine wichtige Heilpflanze angesehen und bei zahlreichen Erkrankungen verabreicht, sowie auch als „Anti-Aging“-Mittel, um das biologische Altern hinauszögern.<sup>[5]</sup> Molekularpharmakologische Studien verbinden mit einigen dieser biologischen Aktivitäten bestimmte Sekundärmetaboliten in der Pflanze. Insbesondere Withanolid A (**1**) zeigt starke neuropharmakologische Aktivitäten im Hinblick auf die Begünstigung von Neuritengrowth, Eindämmung von Neuritenschwund und Förderung der Synapsenbildung.<sup>[6]</sup> Diese außergewöhnlichen Eigenschaften wurden durch eine kürzlich erschienene Studie zur Wirkung von **1** in der Regulierung verschiedener Sekretasen hinsichtlich neurodegenerativer Krankheiten erweitert.<sup>[7]</sup> So zeigten Chan und Mitarbeiter, dass **1** in primären kortikalen Nervenzellen von Ratten die Aktivität von BACE1 absenkt und von ADAM10 erhöht.<sup>[7]</sup> Diese beiden Berichte bilden eine fundierte pharmakologische Grundlage

für weitere Untersuchungen von **1**, für das bislang keine Synthese ausgehend von leicht erhältlichen Steroidvorläufern bekannt war.<sup>[8]</sup>

Hier beschreiben wir die erste Totalsynthese von Withanolid A (**1**) aus Pregnenolon mit einer vinylogen Aldolre-



aktion mit anschließender Lactonisierung, einer En-Reaktion mit Singulett- $O_2$  und einer Wharton-Carbonylumlagerung als Schlüsselschritte. Nach dieser erfolgreichen Synthese konnten wir die neuritogenen Eigenschaften von **1** und seinen Derivaten vertieft evaluieren und den Wirkmechanismus in einer Reihe von Sekretase-Enzymassays untersuchen.

Das Steroid **1** trägt sowohl in Ring A und B als auch in der zum Lacton kondensierten Seitenkette Funktionalitäten, die bei der Ausarbeitung der Synthesestrategie berücksichtigt werden müssen. Hervorzuheben sind hierbei das Oxidationsmuster an C5-C7 sowie die tertiäre Hydroxygruppe an C20, kombiniert mit dem benachbarten Dihydropyron, die zu Beginn als zentrale Herausforderungen der Synthese galten. Während semisynthetischer Versuche an isoliertem Withanolid A wurde jedoch deutlich, dass sowohl das Hydroxyepoxid im B-Ring als auch das Lacton unter einer Reihe verschiedener Reaktionsbedingungen weitaus stabiler als erwartet waren. Nach intensivem Experimentieren am Naturstoff und an einfacheren Modellsystemen erkannten wir, dass die chemisch labilste funktionelle Gruppe das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton im A-Ring ist. Auf der Grundlage dieses verbesserten Verständnisses des Reaktivitätsmusters von **1** und unter Berücksichtigung der damit antizipierten Schwierigkeiten planten wir, Schutzgruppenmanipulationen gegen Ende der Synthese zu vermeiden. Daher entschieden wir uns, zunächst die Dihydrocarbinol-Gruppe stereoselektiv einzuführen, dann den B-Ring zu oxidieren und schließlich das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton zu installieren.

Die Synthese von **1** begann mit der TBS-Schützung der freien Hydroxygruppe von Pregnenolon, woraufhin die Ketogruppe an C17 durch eine Corey-Seebach-Umpolung<sup>[9]</sup> zum Dithian **2** verlängert werden konnte (82 % Ausbeute über 2 Schritte; Schema 1). Die oxidative Spaltung des 1,3-Dithians

[\*] Dr. C. K. Jana, J. Hoecker, Dr. H. J. Jessen, Prof. Dr. K. Gademann

Departement Chemie, Universität Basel  
St. Johanns-Ring 19, 4056 Basel (Schweiz)

E-Mail: karl.gademann@unibas.ch

Homepage: <http://www.chemie.unibas.ch/~gademann>

Dr. T. M. Woods

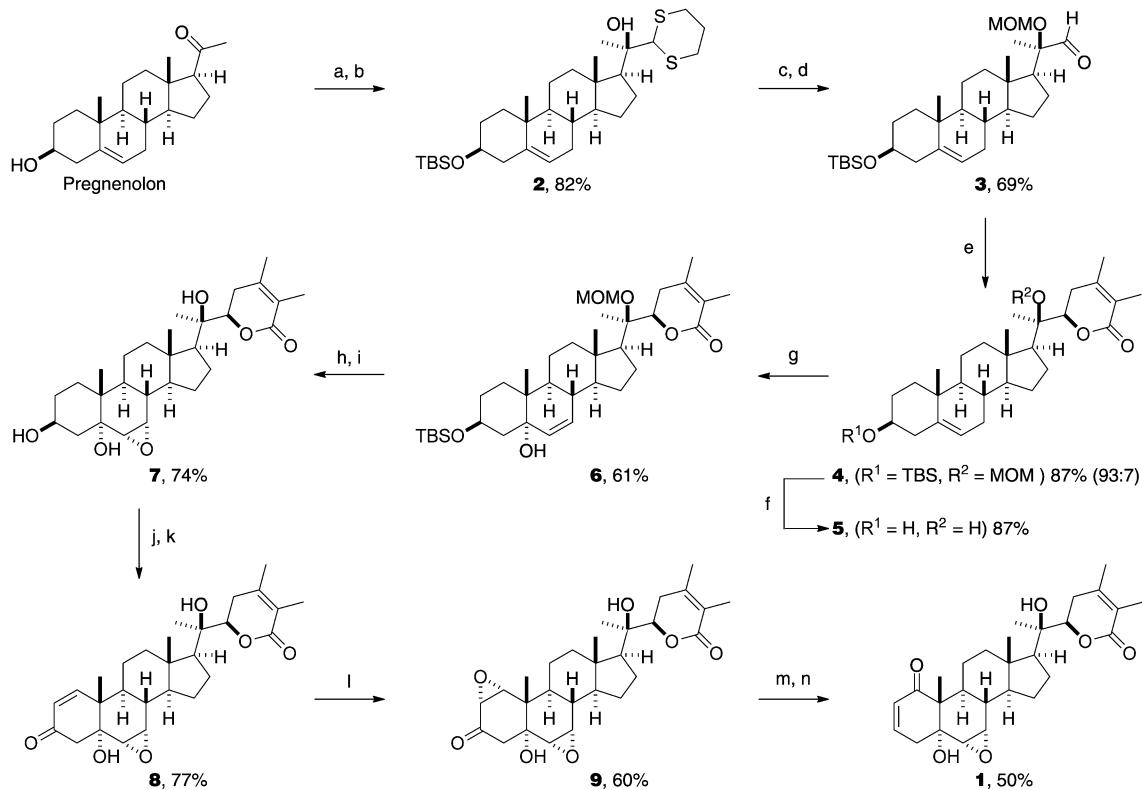
Department für Chemie, The University of Auckland  
23 Symonds Street, Auckland (Neuseeland)

M. Neuburger

Labor für chemische Kristallographie, Universität Basel  
St. Johanns-Ring 19, 4056 Basel (Schweiz)

[\*\*] K.G. ist ein European Young Investigator (EURYI). Wir danken Dr. Solange Meyer, Actelion Pharmaceuticals Ltd, für die Durchführung enzymatischer Untersuchungen zur Sekretase-Inhibierung. Ferner möchten wir dem Schweizer Nationalfonds (PE002-117136/1) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Project JE 572/1-1) für die Förderung danken.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201101869> zu finden.

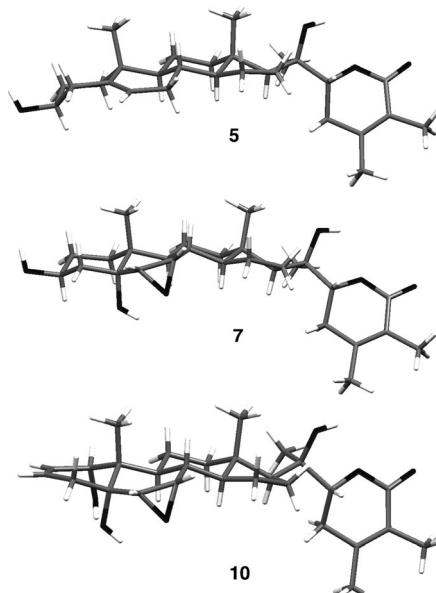


**Schema 1.** Totalsynthese von Withanolid A (1): a) TBSCl, Imd, THF, RT, 98%; b) Dithian, BuLi, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$  bis RT, 84%; c) NCS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 73%; d) MOMCl, NaI, DIPEA, DME, Rückfluss, 94%; e) Ethyl-2,3-dimethylbut-2-enoat, LiHMDS, THF/DMPU,  $-78^{\circ}\text{C}$  bis RT, 87% (93:7); f) HCl, THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 87%; g)  $\text{O}_2$ , TPP, Na-Dampflampe, Pyridin,  $\text{PPh}_3$ , RT, 61%; h) 3-Chlorperbenzoësäure,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^{\circ}\text{C}$  bis RT, 96% (96:4); i) HCl, THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 80%; j) TPAP, NMO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 95%; k) IBX, MPO, DMSO,  $40^{\circ}\text{C}$ , 81%; l)  $\text{H}_2\text{O}_2$ , Triton B, THF,  $0^{\circ}\text{C}$ , 60%; m)  $\text{N}_2\text{H}_5\text{Cl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$  bis RT, 62%; n) PDC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 80%. TBSCl = *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, NCS = *N*-Chlorsuccinimid, MOMCl = (Chlormethyl)methylether, DIPEA = Diisopropylethylamin, LiHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid, DMPU = *N,N*'-Dimethylpropylenharnstoff, TPP = *meso*-Tetraphenylporphyrin, TPAP = Tetrapropylammoniumperruthenat, NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, IBX = 2-Iodoxybenzoësäure, MPO = 4-Methoxypyridine-*N*-oxid, Triton B = Benzyltrimethylammoniumhydroxid.

mit *N*-Chlorsuccinimid ergab den gewünschten  $C_{22}$ -Hydroxyaldehyd, dessen tertiäre C20-OH-Gruppe als MOM-Ether (94 %) geschützt wurde. Nach einer von Ikekawa<sup>[8d]</sup> entwickelten Methode reagierte der erhaltene Aldehyd mit dem vinylogen Lithiumenolat aus Ethyl-2,3-dimethylbut-2-enoat<sup>[10]</sup> und LiHMDS in einer stereoselektiven vinylogen Aldolreaktion zu dem Lacton **4**, das in sehr guter Ausbeute und Stereoselektivität gebildet wurde (87 %, d.r. = 93:7). Die Konfigurationen von C20 mit der tertiären Hydroxygruppe und des neu entstandenen stereogenen Zentrums wurden durch Kristallstrukturanalyse des entschützten Steroids **5** (Abbildung 1) einwandfrei bestätigt.

Daraufhin planten wir den Aufbau des B-Rings von **1** durch sequenzielle Oxidationen. Die Schwierigkeit der regioselektiven Installation des Epoxyalkohols bestand darin, diese aus der Olefinvorstufe **4** in Gegenwart eines ungesättigten Lactons im E-Ring durchzuführen. Nach verschiedenen erfolglosen Versuchen identifizierten wir die durch Singulett-Sauerstoff ausgelöste photooxidative Doppelbindungsverschiebung als eine direkte Methode<sup>[11]</sup> zur Synthese des tertiären Allylalkohols **6**. Demzufolge wurde das Olefin **4** in einer Sauerstoffatmosphäre in Gegenwart von *meso*-Tetraphenylporphyrin als Sensibilisator mit einer Natrium-Dampflampe bestrahlt und *in situ* erzeugtem  ${}^1\text{O}_2$  ausgesetzt,

um nach Reduktion des Peroxids mit Triphenylphosphan den Alkohol **6** in guter Ausbeute zu erhalten. *meta*-Chlorper-



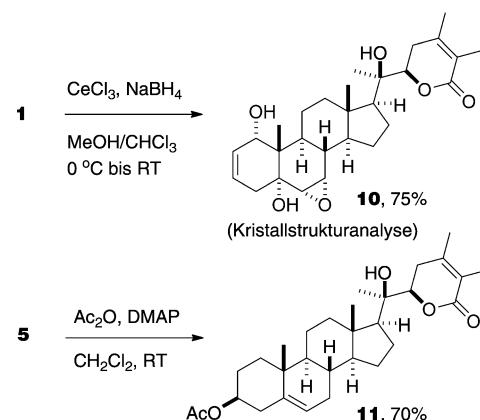
**Abbildung 1.** Strukturen von 5, 7 und 10 im Festkörper.<sup>[19]</sup>

benzoësäure lieferte schließlich durch Koordination an die freie Hydroxygruppe stereoselektiv das gewünschte Epoxid, das durch Salzsäure entschützt wurde, in exzellenten Ausbeuten. Die Konfiguration des freien Triols **7** konnte ebenfalls durch eine Kristallstrukturanalyse verifiziert werden (Abbildung 1).

Nachdem sowohl der B-Ring als auch der Dihydronorcarbinol-Teil nachgewiesenermaßen korrekt funktionalisiert worden waren, bestand nun die Aufgabe darin, einen synthetischen Zugang zum A-Ring zu finden, der ohne Schutzgruppenoperationen auskommt, um, wie bei Voruntersuchungen zum Reaktivitätsmuster dieser Verbindungen gezeigt, unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. Hierbei musste das Triol **7** mit seinen beiden tertiären Alkoholfunktionen in das Enon **1** umgewandelt werden. Die Oxidation der sekundären Alkoholfunktion von **7** mit Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) und *N*-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) lieferte das entsprechende Keton, das durch 2-Iodoxybenzoësäure (IBX) weiter zu dem Enon **8** oxidiert wurde (81 % Ausbeute). Die hier angewendeten Bedingungen wurden zuerst von Nicolaou, Montagnon und Baran beschrieben.<sup>[12]</sup> Andere Oxidationsmethoden wie die Saegusa-Reaktion ergaben schlechtere Ausbeuten, und DDQ resultierte nur in der Zersetzung der Ausgangsverbindung. Das ungesättigte Keton **8** wurde mit Wasserstoffperoxid und in Gegenwart von Triton B<sup>[13]</sup> in 60 % Ausbeute zu **9** epoxidiert. Ausgehend von diesem Intermediat folgte der letzte Schlüsselschritt der Synthese: eine Wharton-Carbonylumlagerung.<sup>[14]</sup> So gab **9** in Gegenwart von Hydrazin-Hydrochlorid und einer Base bei Raumtemperatur den umgelagerten Allylalkohol, dessen Umsetzung mit Pyridiniumdichromat synthetisches **1** in guter Ausbeute lieferte. Die analytischen Daten (<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR, MS, UV, Schmelzpunkte, HPLC-Analyse) für synthetisches Withanolid A (**1**) stimmten vollständig mit den Daten des isolierten Naturstoffs überein.<sup>[15]</sup> Zusätzlich wurde die Identität der natürlichen und synthetischen Probe durch Mischexperimente sowohl mit NMRspektroskopischer als auch mit HPLC-Analyse bestätigt.

Derivate von **1** konnten entweder durch Semisynthese des Naturstoffs (extrahiert und gereinigt aus getrockneten Wurzeln von *Withania somnifera*)<sup>[15,6a]</sup> oder durch Modifizieren von Syntheseintermediaten erzeugt werden (Schema 2). Die Herausforderung von semisynthetischen Untersuchungen an **1** liegt insbesondere in der hohen Reaktivität des A-Rings, die unter verschiedenen Bedingungen zur Zersetzung und zu ungewollten Nebenreaktionen führt, wie auch in der begrenzten Verfügbarkeit und geringen Löslichkeit des Naturstoffs. Nach einer beträchtlichen Zahl von Versuchen gelang es uns, das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton regioselektiv unter Luche-Bedingungen<sup>[16]</sup> in den Allylalkohol **10** zu überführen und die Konfiguration durch eine Kristallstrukturanalyse aufzuklären (Abbildung 2). Dabei stellte sich interessanterweise heraus, dass das stereogene Zentrum an C1 die gleiche Konfiguration hat wie in Verbindung **9** nach der Wharton-Umlagerung. Eine Acetylierung von **5** unter Standardbedingungen führte zu dem geschützten Lacton **11**, was die mögliche Funktionalisierung des sekundären Alkohols demonstriert.

Withanolid A (**1**) wurde bezüglich seiner neuritogenen Eigenschaften in menschlichen SH-SY5Y-Neuroblastomzel-



Schema 2. Synthese von A-Ring-modifizierten Derivaten.

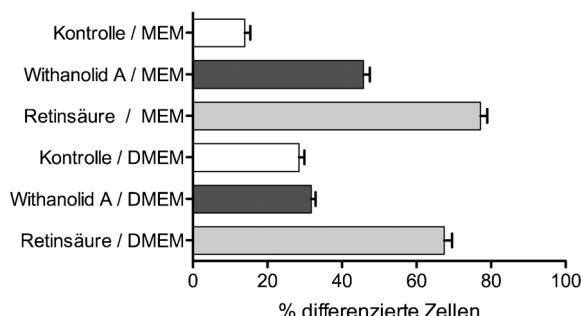


Abbildung 2. Durch Withanolid A (**1**) induziertes Neuritenwachstum in menschlichen SH-SY5Y-Zellen in MEM und DMEM mit Negativ- (DMSO) und Positivkontrollen (Retinsäure). Fehlerbalken entsprechen Standardfehlern. Repräsentative Aufnahmen des Phasenkontrastmikroskops sind in den Hintergrundinformationen enthalten. Für MEM sind die induzierten Phänotypen von natürlichem und synthetischem Withanolid A konsistent.

len nach literaturbekannten Bedingungen untersucht.<sup>[6a,17]</sup> Die Zellen wurden dazu in 24er-Mikrotiterplatten in MEM („minimal essential medium“), ergänzt mit 5 % fötalem Rinderserum (FBS), in Gegenwart der betreffenden Verbindung (1  $\mu\text{M}$ , 0,1 % DMSO) inkubiert. Nach sechs Tagen wurden die Zellen unter dem Phasenkontrastmikroskop untersucht, wobei Zellen, die Neuriten mit 50  $\mu\text{m}$  Mindestlänge gebildet hatten, als positiv gezählt wurden. Zur Kontrolle wurden Zellen mit reinem Lösungsmittel (DMSO 0,1 %, Negativkontrolle) und all-trans-Retinsäure<sup>[18]</sup> (1  $\mu\text{M}$ , Positivkontrolle) inkubiert. Bilder wurden von sechs zufällig ausgewählten Bereichen jeder Vertiefung der Titerplatte aufgenommen und auf gebildete Neuronen untersucht. Alle Versuche wurden dreifach und mit je über 300 ausgezählten Zellen durchgeführt, wobei Fehlerbalken als Standardfehler angegeben sind. Um für Withanolid A noch verlässlichere Daten zu erhalten, wurden über 1500 Zellen bewertet ( $n = 18\text{--}21$ ). Es gelang uns, die von Tohda et al.<sup>[6a,17]</sup> publizierten Resultate (DMSO-Kontrolle 12 % differenzierte Zellen; Withanolid A 22 %) unter den von ihnen verwendeten Bedingungen zu reproduzieren.

Bei Untersuchungen der gleichen Verbindungen in gebräuchlicheren, Kollagen-beschichteten Titerplatten – um die

Adhäsion der Nervenzellen auf der Oberfläche zu verbessern – konnten wir aber interessanterweise eine neue Tendenz beobachten. Zellen in der Negativkontrolle (0.1% DMSO) unterschieden sich bezüglich des Phänotyps deutlich von mit Withanolid A oder Retinsäure behandelten Zellen (Abbildung 2). Im ersten Fall konnten wir fast ausschließlich starke Zellaggregate und kaum isolierte Zellen identifizieren. Mit Withanolid A behandelte Zellen bildeten kaum solche Aggregate und wiesen eine größere Zahl entwicklungsfähiger Zellen auf, die häufig differenziert schienen. Synthetischer und isolierter Naturstoff führten zum gleichen Phänotyp. Schließlich konnte in Zellen, die mit Retinsäure behandelt wurden, die Aggregatbildung komplett unterdrückt und vollständige Zelldifferenzierung beobachtet werden.

In einer zweiten Studie wurden die Zellen in DMEM (Dulbeccos modifiziertes Eagles-Medium; 10% FBS, Antibiotika; höherer Nährstoffanteil im Medium) auf Kollagenbeschichteten Vertiefungen mit den Verbindungen inkubiert. In diesem Fall wurde der große Unterschied differenzierter Zellen für Negativkontrolle und Withanolid A in MEM (14% bzw. 46%) auf einen nichtsignifikanten Unterschied (28% bzw. 32%) reduziert. In Gegenwart von DMEM scheinen isolierte nichtdifferenzierte Zellen überlebensfähiger zu sein, was den beobachteten erhöhten Wert der Negativkontrolle erklären würde. Diese Experimente lassen darauf schließen, dass der in SY5Y erkannte neuronale Phänotyp stark vom verwendeten Medium (MEM oder DMEM) und der Oberflächenbeschaffenheit der Vertiefungen abhängt. Kürzlich wurde auch eine Neubewertung der neuroaktiven Eigenschaften in kortikalen Rattenneuronen vorgeschlagen.<sup>[7]</sup> Weitere Studien sollen nun klären, ob Withanolid A wirklich über einen generell neuritogenen Effekt verfügt.

Bezüglich des Wirkmechanismus von Withanolid A (**1**) berichteten Chan und Mitarbeiter<sup>[7]</sup> kürzlich, dass das Steroidlacton mehrere für neurodegenerative Krankheiten ursächliche Sekretasen regulieren könnte. Darüber hinaus deutet ihre computergestützte Docking-Studie für **1** in verschiedenen Sekretase-Bindungstaschen auf eine mögliche Inhibierung von Beta-Sekretase 1 (BACE1) hin.<sup>[7]</sup> Wir haben in Enzym-Experimenten die Bindungsaffinitäten von **1** gegenüber neurodegenerativ relevanten Proteasen untersucht (Tabelle 1); jedoch waren sowohl **1** als auch die Derivate **5** und **11** bis zu einer Konzentration von 100 µM inaktiv. Nur sehr schwache Aktivität gegenüber Plasmepsin I (für **5**) und Plasmepsin I, II und IV (für **11**) konnten dabei gemessen werden. Während es möglich bleibt, dass **1** die Expression von BACE1 beeinflussen kann, wie von Chan et al. demonstriert,<sup>[7]</sup> ist eine direkte Wechselwirkung von **1** mit BACE1 wie beschrieben<sup>[7]</sup> nach den hier erhaltenen Resultaten eher unwahrscheinlich.

**Tabelle 1:** Berechnete IC<sub>50</sub>-Werte [µM] von **1**, **5** und **11** gegen Proteasen, die für neurodegenerative Krankheiten relevant sind (BACE1 und Cathepsin) und gegen Kontrollproteasen (Plasmepsin).

BACE1	Cath D <sup>[a]</sup>	Cath E <sup>[a]</sup>	PM I <sup>[b]</sup>	PM II <sup>[b]</sup>	PM IV <sup>[b]</sup>
<b>1</b>	>100	>100	>100	>100	>100
<b>5</b>	>100	>100	>100	67±4	>100
<b>11</b>	>100	>100	>100	46±14	52±5
					31±7

[a] Cath = menschliches Cathepsin. [b] PM = Plasmepsin.

Zusammenfassend berichteten wir hier über die erste erfolgreiche Totalsynthese des pharmakologisch interessanten Steroidlactons Withanolid A (**1**) aus einer kommerziell erhältlichen Vorstufe und die Untersuchung seiner neuritogenen Eigenschaften sowie seines Wirkmechanismus bezüglich relevanter Sekretasen. Interessante Merkmale der Synthese sind: 1) eine hoch regio- und diastereoselektive durch Singulett-Sauerstoff vermittelte photooxidative Doppelbindungsverschiebung, 2) eine Strategie mit minimalem Einsatz von Schutzgruppen, die das Reaktivitätsmuster des Naturstoffs berücksichtigt, und (3) eine Wharton-Umlagerung zur Funktionalisierung des A-Rings. Zusätzliche biologische Studien des Neuritenwachstums in menschlichen SH-SY5Y-Zellen demonstrieren die Abhängigkeit der neuritogenen Eigenschaften von Parametern wie Nährmedium und Oberflächenbeschaffenheit der Titerplatten. Den Wirkmechanismus betreffend, ist eine direkte Bindung von Withanolid A (**1**) an Sekretasen – wie zuvor angenommen<sup>[7]</sup> – unwahrscheinlich, wie in Enzym-Assays gezeigt wurde. Diese Ergebnisse zur Synthese, Derivatisierung und neuritogenen Aktivität ebnen den Weg für vertiefende Studien zum Wirkmechanismus von **1**, die zurzeit in unseren Laboratorien durchgeführt werden.

Eingegangen am 16. März 2011,  
veränderte Fassung am 1. Mai 2011  
Online veröffentlicht am 15. Juli 2011

**Stichwörter:** Chemische Biologie · Naturstoffe · Neurochemie · Steroide · Totalsynthesen

- [1] Ausgewählte Artikel: 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) P. Williams, A. Sorribas, M.-J. R. Howes, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 48–77; b) R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 539–549; c) C. Tohda, T. Kuboyama, K. Komatsu, *Neurosignals* **2005**, *14*, 34–45.
- [3] a) S. E. Hyman, *Neuron* **2011**, *69*, 595–598; b) J. C. Lucke, S. K. Bell, B. J. Partridge, W. D. Hall, *EMBO Rep.* **2011**, *12*, 197–201.
- [4] Ausgewählte Beispiele: a) H. J. Jessen, A. Schuhmacher, T. Shaw, A. Pfaltz, K. Gademann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4308–4312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4222–4226; b) H. J. Jessen, D. Barbaras, M. Hamburger, K. Gademann, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3446–3449; c) C. Yuan, C.-T. Chang, A. Axelrod, D. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5924–5925; d) A. P.-J. Chen, C. C. Müller, H. M. Cooper, C. M. Williams, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3758–3761; e) S.-J. Min, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2249–2252; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2199–2202.
- [5] Übersichtsartikel: S. K. Kulkarni, A. Dhir, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2008**, *32*, 1093–1105.
- [6] a) J. Zhao, N. Nakamura, M. Hattori, T. Kuboyama, C. Tohda, K. Komatsu, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 760–765; b) T. Kuboyama, C. Tohda, K. Komatsu, *Br. J. Pharmacol.* **2005**, *144*, 961–971.
- [7] S. P. Patil, S. Maki, S. A. Khedkar, A. C. Rigby, C. Chan, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1196–1202.
- [8] Übersichtsartikel zu Withanoliden, deren Bioaktivitäten und Synthesen: a) L.-X. Chen, H. He, F. Qiu, *Nat. Prod. Rep.* **2011**,

- 28, 705–740; b) I. Kirson, E. Glotter, *J. Nat. Prod.* **1981**, *44*, 633–647; c) N. V. Kovganko, Z. N. Kahkan, *Chem. Nat. Compd.* **1997**, *33*, 133–145; d) K. Gamoh, M. Hirayama, N. Ikekawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 449–454; e) A. Perez-Medrano, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1057–1059; f) E. Glotter, S. Kumar, M. Sahai, A. Goldman, I. Kirson, M. Medelovici, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 739–745; g) M. Ishiguro, A. Kajikawa, T. Haruyama, Y. Ogura, M. Okabayashi, M. Morisaki, N. Ikekawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 2295–2302; h) P. Neogi, M. Kawai, Y. Butsugan, Y. Mori, M. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 4479–4481.
- [9] B. B. Shingate, B. G. Hazra, V. S. Pore, R. G. Gonnade, M. Bhadbhade, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5622.
- [10] R. Huston, M. Rey, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1563–1575.
- [11] a) W. Adam, E. Staab, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 757–759; b) Übersichtsartikel: M. Prein, W. Adam, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 519–538; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 477–494.
- [12] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1035–1038; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 993–996.
- [13] M. T. Barros, C. D. Maycock, M. R. Ventura, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3233–3244.
- [14] C. Dupuy, J. L. Luche, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3437–3444.
- [15] S. S. Subramanian, P. D. Sethi, E. Glotter, I. Kirson, D. Lavie, *Phytochemistry* **1971**, *10*, 685–688.
- [16] A. L. Gemal, J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454–5459.
- [17] T. Kuboyama, C. Tohda, J. Zhao, N. Nakamura, M. Hattori, K. Komatsu, *Neuroreport* **2002**, *13*, 1715–1720.
- [18] Übersichtsartikel: M. Clagett-Dame, E. M. McNeill, P. D. Muley, *J. Neurobiol.* **2006**, *66*, 739–756.
- [19] CCDC-Nummern: 816947 (5), 816948 (7), 816949 (10).