

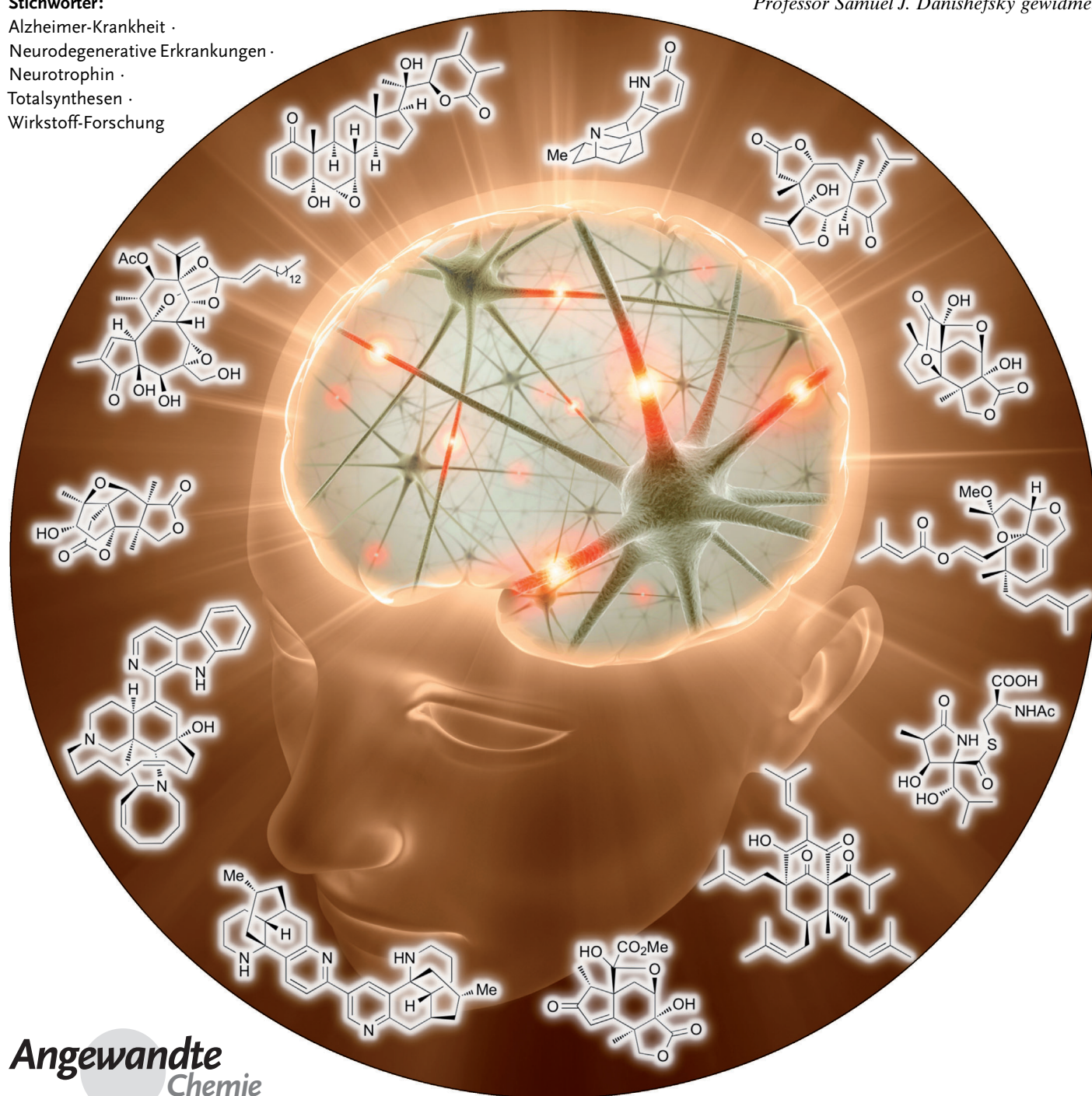
Neurotrophe Naturstoffe – ihre Chemie und Biologie

Jing Xu, Michelle H. Lacoske und Emmanuel A. Theodorakis*

Stichwörter:

Alzheimer-Krankheit ·
Neurodegenerative Erkrankungen ·
Neurotrophin ·
Totalsynthesen ·
Wirkstoff-Forschung

Professor Samuel J. Danishefsky gewidmet



Neurodegenerative Erkrankungen und Rückenmarksverletzungen betreffen weltweit etwa 50 Millionen Menschen und verursachen Gesundheitskosten von insgesamt mehr als 600 Milliarden Dollar pro Jahr. Nervenwachstumsfaktoren, d. h. Neurotrophine, sind potenzielle Therapeutika für diese Erkrankungen, denn sie können die Regeneration von Nerven fördern. Durchschnittlich 500 Publikationen jährlich belegen die Bedeutung der Neurotrophine in den biomedizinischen Wissenschaften und ihr Potenzial für therapeutische Anwendungen. Allerdings ist die klinische Verwendung von Neurotrophinen wegen ihres schlechten pharmakokinetischen Profils stark eingeschränkt. Niedermolekulare Verbindungen, die die neurotrophe Aktivität modulieren, bieten hingegen einen vielversprechenden Therapieansatz bei neurologischen Erkrankungen. Die Natur hat für eine beeindruckende Zahl von Naturstoffen mit starken neurotrophischen Wirkungen gesorgt. Die aktuellen Strategien zur Synthese dieser Verbindungen sowie deren Fähigkeit, das Wachstum und die Erneuerung von Nervenzellen zu induzieren, bilden den Schwerpunkt dieses Aufsatzes. Es ist davon auszugehen, dass neurotrophe Naturstoffe nicht nur als Leitstrukturen in der Wirkstoffentwicklung genutzt werden können, sondern auch für das nächste große Projekt der Biomedizin: die Kartierung der Hirnaktivität (BAM, Brain Activity Map).

1. Einleitung

Neuronen sind die Grundbausteine des Nervensystems, zu dem das Gehirn, das Rückenmark und die peripheren Ganglien gehören. Neurodegenerative Erkrankungen ist ein Sammelbegriff für verschiedenartige und oft sporadisch auftretende Erkrankungen, die durch eine fortschreitende Dysfunktion des Nervensystems gekennzeichnet sind, da die Struktur und Funktion von Nervenzellen nachlassen und diese absterben.^[1] Beispiele für diese Erkrankungen sind die Alzheimer-, die Parkinson- und die Huntington-Erkrankung sowie die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS). Rückenmarksverletzungen haben dagegen äußere Ursachen.^[2] Weltweit sind derzeit 50 Millionen Menschen von neurodegenerativen Erkrankungen und Rückenmarksverletzungen betroffen, was die Kosten für die jährliche Gesundheitsfürsorge auf 600 Milliarden Dollar treibt.^[2a,3] Untersuchungen zum Fortschreiten dieser Erkrankungen lassen zwar eine Reihe molekularer und zellulärer Ereignisse erkennen, z. B. die Anreicherung fehlgefalteter Proteine, die Bildung von Protofibrillen, eine Dysfunktion des Ubiquitin-Proteasom-Systems, eine Mitochondrienschädigung, oxidativen Stress und Synapsenfehler,^[4] doch die Ätiologien dieser Erkrankungen werden noch erforscht.

Eine typische Nervenzelle besteht aus einem Zellkörper, Dendriten und einem Axon. Das selektive Stutzen (Pruning) wuchernder Nervenfortsätze ist zwar ein grundlegender Mechanismus zur Aufrechterhaltung der neuronalen Plastizität, aber eine anomale Degeneration der Axone, die Atrophie von Nervenzellen und ein Verlust an Synapsen sind häufige

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	973
2. Neurotrophe Naturstoffe	976
3. Schlussbemerkungen und Ausblick	994

Begleiterscheinungen akuter Rückenmarksverletzungen oder chronischer neurodegenerativer Erkrankungen.^[5] Die heutigen Therapien dieser Erkrankungen lindern in erster Linie die Symptome und begrenzen die Beein-

trächtigung. Wie allgemein anerkannt ist, wäre eine Förderung der Regeneration neuronaler Axone, Dendriten und Synapsen im reifen Nervensystem therapeutisch äußerst wünschenswert,^[6] aber bisher blieben diese Therapieansätze ohne Erfolg.^[2a,7]

Neurotrophine sind eine Gruppe von Proteinen, die Fortbestand, Entwicklung und Funktionen von Neuronen steuern.^[8] Die Weiterentwicklung von Neurotrophinen als Therapeutika ist trotz der positiven Gesamtaussichten auf erhebliche Schwierigkeiten gestoßen. Der Grund dafür sind wahrscheinlich ihre suboptimalen pharmakologischen Eigenschaften^[9] wie geringe Serumstabilität, schlechte orale Bioverfügbarkeit und begrenzte Durchdringung des zentralen Nervensystems (ZNS).^[10,11] Mit niedermolekularen Verbindungen wie Dopamin, γ -Aminobuttersäure (GABA) und Acetylcholin (ACh), die nachweislich eine wichtige Aufgabe bei der Bekämpfung neurodegenerativer Erkrankungen haben, lassen sich diese Einschränkungen hingegen überwinden.^[12] Die Natur hat eine faszinierende Kollektion niedermolekularer Verbindungen hervorgebracht, die Neurotrophine imitieren oder Signalprozesse von Nervenzellen modulieren können. Therapeutische Ansätze auf der Basis neurotropher niedermolekularer Verbindungen könnten

[*] Dr. J. Xu, M. H. Lacoske, Prof. Dr. E. A. Theodorakis
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California
San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA, 92093-0358 (USA)
E-Mail: etheodor@ucsd.edu
Homepage: <http://theodorakisgroup.ucsd.edu>

daher die Einschränkungen, die Therapeutika auf Proteinbasis haben, umgehen und zu klinischen Anwendungen führen.

In diesem Aufsatz besprechen wir zunächst typische neurodegenerative Erkrankungen und Rückenmarksverletzungen sowie die wichtigsten Neurotrophine. Im Anschluss daran stellen wir die Hauptgruppen neurotropher Naturstoffe vor, wobei der Schwerpunkt auf Verbindungen liegt, die nachweislich das Wachstum von Neuriten verbessern, und geben eine Zusammenfassung ihrer chemischen Synthesemethoden und biologischen Profile.

1.1. Neurodegenerative Erkrankungen und Rückenmarksverletzungen

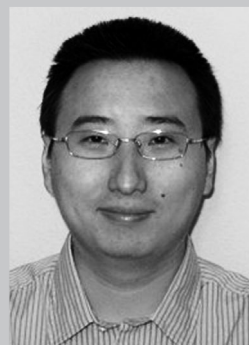
1.1.1. Alzheimer-Erkrankung

Die Alzheimer-Erkrankung ist die häufigste Form der Demenz und betrifft etwa 36 Millionen Menschen weltweit.^[13] Biologisch ist diese Erkrankung gekennzeichnet durch eine pathogene Anhäufung von Amyloid- β (A β)- und Tau-Proteinen in Form extrazellulärer Amyloidplaques und intrazellulärer Neurofibrillenbündel.^[3a] Das Fortschreiten dieser Ablagerungen geht einher mit einer allmählichen Dysfunktion der Nervenzellen und dem Zelltod, die zu Gedächtnisverlust, kognitiven Defiziten und schließlich zum Tod führen. Bei der Alzheimer-Erkrankung erfolgt der neuronale Zelltod hauptsächlich im Hippocampus und in der Großhirnrinde.^[14] Zu den pathologischen Mechanismen der Alzheimer-Erkrankung gibt es derzeit mehrere Hypothesen, darunter die cholinerge, die Amyloid- β -Protein- und die Tau-Protein-Hypothese.^[15] Bei der cholinergen Hypothese ist das Sinken der Acetylcholinpiegel ein wichtiger Faktor in der Pathogenese der Alzheimer-Erkrankung, denn die Konzen-

tration dieses Neurotransmitters ist bei den betroffenen Patienten signifikant niedrig.^[15] Die zweite Hypothese betrifft die Anhäufung von A β -Aggregaten; sie entstehen bei der Spaltung eines Amyloidvorläuferproteins durch zwei Sekretaseenzyme und bilden im Nervengewebe toxische oligomere Spezies und Plaques, die schließlich zu einem Verlust der kognitiven Fähigkeiten führen.^[7b] Die dritte Hypothese führt die Pathologie der Alzheimer-Erkrankung auf eine Hyperphosphorylierung der an das Tau-Protein assoziierten Mikrotubuli zurück.^[13] Diese Hypothesen führten zur Entwicklung niedermolekularer Cholinesterase-^[16] und Sekretasehemmer^[17] und Inhibitoren der Tau-Aggregation.^[18] Mit diesen Verbindungen konnten zwar die Symptome verbessert oder der Krankheitsverlauf verlangsamt werden, sie können die Alzheimer-Erkrankung aber nicht aufhalten, rückgängig machen oder gar heilen.^[19]

1.1.2. Parkinson-Erkrankung

Die Parkinson-Erkrankung gehört zu den häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen und betrifft etwa 1 % der Bevölkerung über 65 Jahre.^[20] Bei der Pathogenese der Parkinson-Erkrankung erfolgt vermutlich schon früh der Zelltod Dopamin-sezierender (dopaminerger) Neuronen in der Substantia nigra.^[21] Das charakteristische Merkmal der Parkinson-Erkrankung, das sie von anderen neurodegenerativen Erkrankungen unterscheidet, ist die Bildung der als Lewy-Körperchen bezeichneten Proteineinschlüsse im Zytoplasma von Neuronen der betroffenen Hirnregion.^[22] Als Ursache der Parkinson-Erkrankung werden bestimmte genetische Mutationen vermutet, beispielsweise Mutationen der Gene für α -Synuclein, das Enzym UCH-L1 (ubiquitin C-terminal hydrolase like 1) sowie der Gene Parkin (PRKN), PINK1 und DJ-1.^[23] Die kodierten Proteine der genannten Gene sollen



Jing Xu erhielt seinen B.Sc. von der Nanchang University (2000) und seinen M.Sc. von der Tongji University (2004), wo er unter der Anleitung von Professor R. Zhang arbeitete. 2009 promovierte er an der Universität Leipzig bei Prof. A. Giannis. Danach ging er als Postdoktorand zu Prof. E. A. Theodorakis an die UCSD. Zu seinen Forschungsinteressen gehören die Synthese bioaktiver Naturstoffe und ihre biologischen Anwendungen.



Michelle H. Lacoske erhielt ihren B.Sc. in Chemie von der Stony Brook University, wo sie bei Prof. N. S. Goroff forschte. Derzeit arbeitet sie als Doktorandin im dritten Jahr unter der Anleitung von Prof. E. A. Theodorakis an der University of California at San Diego an der Naturstoffsynthese.



Emmanuel A. Theodorakis erhielt seinen B.Sc. in Chemie von der Universität Athen und seinen M.Sc. (D.E.A.) von der Universität Paris XI, wo er am Institute of Chemistry of Natural Products (ICSN-CNRS) bei Prof. H.-P. Husson arbeitete. Er promovierte in organischer Chemie an der Universität Paris XI, die zugehörigen Forschungen führte er an der Texas A&M University bei Sir D. H. R. Barton durch. Nach einem Postdoktorat am TSRI bei Prof. K. C. Nicolaou wechselte er 1995 an die Fakultät der UCSD. Seine Interessen gelten der Synthese und biologischen Untersuchung von Naturstoffen und synthetischen niedermolekularen Verbindungen.

erheblich zu den drei wichtigsten Fehlfunktionen bei der Parkinson-Erkrankung beitragen: oxidativer Stress, Mitochondrienschädigung und proteasomale Dysfunktion.^[7e] Die häufigste Behandlung der Parkinson-Erkrankung ist eine Wirkung auf die Dopaminrezeptoren mit verschiedenen Rezeptoragonisten. Diese Therapie verlangsamt oder stoppt den fortschreitenden Zelltod der Neuronen jedoch nicht und hat, was besonders beunruhigend ist, einige schwere Nebenwirkungen.^[3b] Weiterhin werden Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer,^[24,25] Catechol-*O*-methyl-Transferase(COMT)-Inhibitoren^[26] und Amantadin^[27] gegen das Fortschreiten der Erkrankung eingesetzt.

1.1.3. Huntington-Krankheit

Die Huntington-Krankheit ist die häufigste genetische neurodegenerative Erkrankung, die etwa vier bis acht von 100 000 Menschen betrifft.^[28] Sie ist durch fortschreitende motorische, kognitive und psychiatrische Symptome gekennzeichnet,^[29] im Frühstadium schädigt die Erkrankung das Striatum und später andere Hirnareale.^[30] Die Ursache dieser Krankheit ist das gehäufte Auftreten der Cytosin-Adenin-Guanin(CAG)-Wiederholungseinheit im Codierbereich des Huntingtin-Gens auf dem Chromosom 4. Diese CAG-Wiederholungen werden in eine Polyglutaminsequenz in der N-terminalen Region des Proteins Huntingtin (HTT) übertragen, die die verschiedenen Regulationsprozesse von HTT stört und zu den mit der Huntington-Krankheit assoziierten Defekten führt.^[7f,28] Die heute verfügbaren Therapien lindern lediglich die Krankheitssymptome.^[7f,28] So wird die niedermolekulare synthetische Verbindung Tetrabenazin derzeit zur Bekämpfung der Chorea-Symptome verwendet.^[31]

1.1.4. Amyotrophe Lateralsklerose

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS oder Lou-Gehrig-Krankheit) betrifft annähernd 2 von 100 000 Personen jährlich.^[32] Pathologische Merkmale der ALS sind eine Degeneration der großen Pyramidenneuronen im motorischen Kortex und der Ausfall großer Motoneurone der Vorderhörner im Rückenmark und motorischer Kerne im Hirnstamm.^[33–35] Die fortschreitende Degeneration der Motoneurone schwächt das Nerven- und Muskelsystem und führt zu Lähmung, Atemproblemen und schließlich zum Tod.^[32] Die Ursache der ALS ist noch unbekannt, auch wenn ein Zusammenhang zwischen dieser Erkrankung und mehreren speziellen Genmutationen oder Immunantworten vermutet wird. So wurden Mutationen des Gens, das für die Cu/Zn-Superoxid-Dismutase (SOD1) codiert, mit bestimmten Fällen familiärer ALS in Verbindung gebracht.^[36] Vor kurzem wurden auch Mutationen der Gene TDP-43^[37] und FUS^[38] mit ALS in Zusammenhang gebracht. Die heutigen medikamentösen Therapien von ALS^[7g] lindern lediglich die allgemeinen Symptome, wirken aber nicht gegen die Krankheit selbst. Beispielsweise ist Riluzol das einzige von der FDA zugelassene Medikament für diese Anwendung, das auf die Ionenkanäle wirkt.^[39] Darüber hinaus wurden ermutigende Ergebnisse von klinischen Tests (Phase II) mit Dexamipexol beschrieben, einem mutmaßlichen Mitochondrienregu-

lator.^[40] Dennoch bieten diese Mittel keine direkte Behandlung der Degeneration motorischer Neuronen.

1.1.5. Rückenmarksverletzung

Etwa 2.5 Millionen Menschen leben mit einer Rückenmarksverletzung, und jährlich werden mehr als 130 000 Neuverletzungen gemeldet.^[2a] Anders als die neurodegenerativen Erkrankungen entsteht eine Rückenmarksverletzung durch ein direktes Trauma des Rückenmarks, das häufig zu Lähmung und Tod führt. Eine Schädigung des Rückenmarks führt zur Produktion verschiedener Wachstumsinhibitoren in den Myelin- und Glianarben, die eine für die Regeneration von Nervenzellen ungünstige Umgebung schaffen.^[41,42] Mögliche therapeutische Ansätze sind die Kontrolle der Glianarben, die Hemmung Myelin-assoziiierter Proteine, die Anwendung neurotropher Faktoren und verwandter niedermolekularer Verbindungen sowie der Zellaustausch und die Transplantation peripherer Nerven, Schwann-Zellen und Stammzellen.^[7a,42a,43] Dennoch gibt es derzeit keine wirksame Methode zur vollständigen Regeneration gesunder Nervenzellen oder zur Wiedererlangung der vollen Beweglichkeit.^[41,42] Abbildung 1 zeigt eine Zusammenfassung von neurodegenerativen Erkrankungen und Rückenmarksverletzungen.

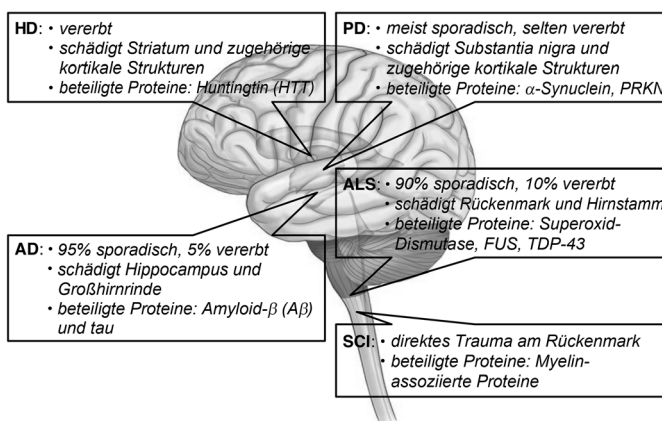


Abbildung 1. Neurodegenerative Erkrankungen (AD = Alzheimer-Erkrankung, ALS = Amyotrophe Lateralsklerose, HD = Huntington-Krankheit, PD = Parkinson-Erkrankung) und Rückenmarksverletzungen (SCI, spinal cord injury).^[44]

1.2. Neurotrophine und Zellkommunikation

Neurotrophine sind eine Gruppe kleiner Proteine, die auf Zellmembranrezeptoren wirken, die für Wachstum, Differenzierung und Fortbestand der Zelle sorgen.^[8] Zu den gut bekannten Neurotrophinen gehören der Nervenwachstumsfaktor NGF, der Wachstumsfaktor BDNF (brain derived growth factor), das Neurotrophin-3 (NT-3) und das Neurotrophin-4/5 (NT-4/5).^[45] Jedes Neurotrophin bindet selektiv an seinen Tyrosinkinaserzeptor (Trk) und unselektiv an einen 75-kDa-Neurotrophinrezeptor (p75^{NTR}; Abbildung 2). Die Signalgebung an Trk verläuft über zwei Hauptmechanismen: den Mitogen-aktivierte-Proteinkinase(MAPK)-Weg und den Phosphoinositid-3-kinase(PI3)-Weg. Diese Mecha-

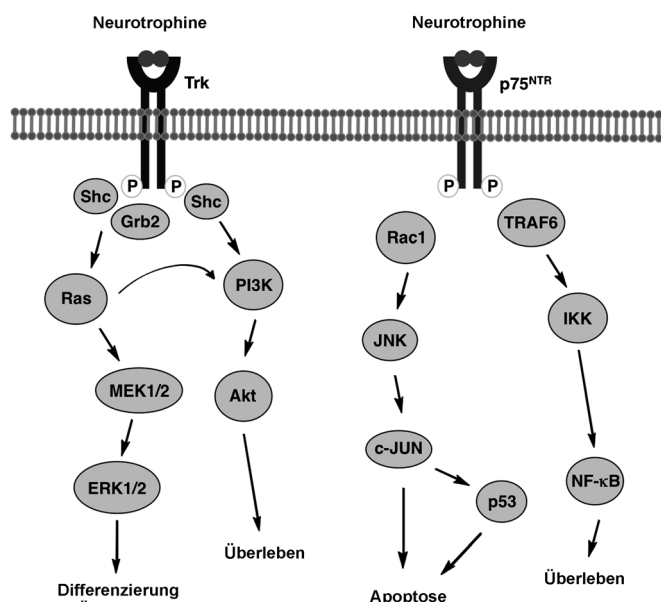


Abbildung 2. Signalübermittlung durch Neurotrophine.

nismen bestimmen das Schicksal des Neurotrophinsignals bezüglich Fortbestand und Differenzierung der Zelle.^[46] Dagegen kann die Neurotrophinbindung an p75^{NTR} die Apoptose der Nervenzelle auslösen.^[47]

2. Neurotrophe Naturstoffe

2.1. Lactacystin

Historisch gesehen ist Lactacystin (**1**; Schema 1) der erste neurotrophe Naturstoff, der kein Protein ist. Die von Omura et al. aus dem Kulturmedium von *Streptomyces* sp. isolierte Verbindung **1** wirkte in einer Konzentration von 1.3 μM signifikant neuritogen auf die Neuroblastomzelllinie Neuro 2A der Maus.^[48] So hatten Zellen, die einen Tag mit Lactacystin behandelt wurden, eine vorwiegend bipolare Morphologie, bei der zwei Neuriten aus entgegengesetzten Stellen des

Zellkörpers herausragen. Nach längerer Einwirkzeit (3–4 Tage) hatten die Zellen multipolare Morphologie (mehrere Neuriten), wobei sich die Neuriten zunehmend verzweigten. Lactacystin erhöhte die intrazellulären cAMP-Spiegel zu einem Zeitpunkt, der mit der Entwicklung maximaler bipolarer Morphologie zusammenfällt, hatte aber keine Auswirkungen auf Proteinkinase C (PKC) und wirkte nicht inhibierend auf Proteinasen wie Thrombin und den Plasminogenaktivator. Das Lactacystin-induzierte Neuritenwachstum scheint von der Anordnung der Mikrotubuli, der Actinpolymerisation und der De-novo-Proteinsynthese abzuhängen.^[49,50]

Die vielversprechenden biologischen Eigenschaften von Lactacystin (**1**) und seine interessante γ -Lactamthioester-Struktur waren der Anlass für zahlreiche Arbeiten in der Biologie und der Synthese.^[51] Die erste Totalsynthese von (+)-Lactacystin gelang Corey et al. ein Jahr nach der Isolierung.^[52] Dabei wurde die C5-C9-*trans*-Aminoleinheit des Schlüsselintermediats **3** durch eine Aldolreaktion des Oxazolidins **2** mit Isobutyraldehyd erhalten (Schema 1). In einem weiteren wichtigen Syntheseschritt lieferte die MgI_2 -vermittelte Mukaiyama-Aldolreaktion^[53] des Oxazolidinaldehyds **5** mit dem TMS-Enolat **6** die gewünschten Chiralitätszentren C6 und C7 in **7**. Dieser Erstsynthese durch Corey folgten mehrere andere Synthesen und formale Synthesen von **1**.^[54]

Untersuchungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (structure-activity relationships, SARs) von Lactacystin wurden in den Arbeitsgruppen von Corey/Schreiber^[49a] sowie von Omura, Smith et al. durchgeführt.^[54d,55] Die biologische Untersuchung des als *clasto*-Lactacystin- β -lacton bezeichneten Lactons **8** (formal das Produkt der Eliminierung von *N*-Acetylcystein) ergab, dass diese bicyclische Verbindung die aktive Form von Lactacystin ist (Abbildung 3).^[49a,50c] Einige

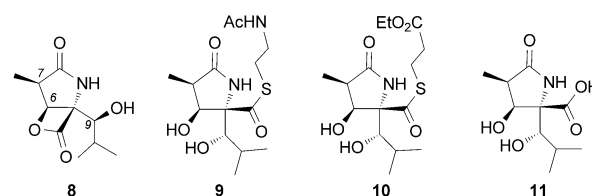
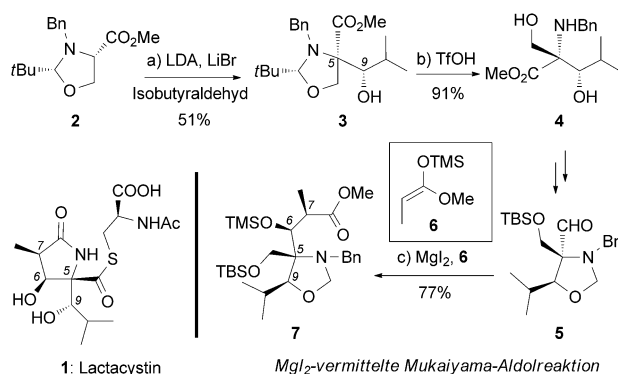


Abbildung 3. Ausgewählte Lactacystin-Analoga.



Schema 1. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (+)-Lactacystin durch Corey et al.^[52] Bn = Benzyl, LDA = Lithiumdiisopropylamid, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TfOH = Trifluormethansulfonsäure, TMS = Trimethylsilyl.

synthetische Analoga, z. B. **9** und **10**, erwiesen sich als etwa zehnmal wirksamer als Lactacystin,^[49a,54d,55] dagegen war die Dihydroxysäure **11** auch in einer Konzentration von 100 μM inaktiv.^[49a] Zudem wurde nachgewiesen, dass die C6-Hydroxygruppe, die C7-Methylgruppe und die Hydroxyisobutyl-Seitenkette entscheidend für die neurotrophe Aktivität sind.

Schreiber et al. erhielten wichtige Ergebnisse zum Wirkmechanismus von Lactacystin.^[49a] Sie entdeckten, dass **1** den Zellzyklus von Neuro-2A- und MG-63-Osteosarkomzellen sowohl in der G₀/G₁-Phase als auch in der G₂/M-Phase inhibiert. Auf der Basis eines SAR-Screenings schlugen die Autoren vor, dass der Wirkmechanismus von **1** über die Acylierung einer zellulären Zielstruktur ablaufen könnte, wobei das β -Lacton von einer nucleophilen Gruppe an der Zielverbindung angegriffen und der Lactonring anschließend

geöffnet wird.^[49a] Zur Bestimmung der Zielstruktur von Lactacystin wurden radioaktive Varianten von **1** synthetisiert und als kovalente Affinitätsmarkierungen verwendet.^[50a] Auf diese Weise konnte das 20S-Proteasom als wichtigste nachgewiesene Zielstruktur von **1** identifiziert werden. Im Einzelnen wurde nachgewiesen, dass der N-terminale Threoninrest der Proteasom-Untereinheit X von Säugetieren (auch bekannt als MB1) an der Hydroxygruppe seiner Seitenkette durch **1** verestert wird.^[50a] Diese Acylierung führt zur Inhibierung mehrerer Aktivitäten von Proteasompeptidase, die entscheidend für den Proteinabbau, die Zelldifferenzierung und die Apoptose sind. Diese Ergebnisse deuten wiederum auf einen Zusammenhang zwischen Proteasominhibierung und neuronaler Differenzierung hin. Hinweise auf diesen Zusammenhang liefert auch der marine Pilzmetabolit Fellutamid B (**12**; Abbildung 4),^[56,57] die Verbindung inhibiert

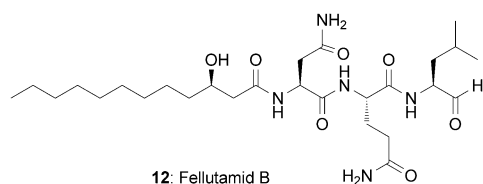


Abbildung 4. Struktur von Fellutamid B (**12**).

durch Bindung an eine bestimmte Stelle des 20S-Proteasoms dessen hydrolytische Aktivität^[58] und induziert auf diese Weise in einer Konzentration von 10 μM die Synthese von NGF in Fibroblasten und Gehirnzellkulturen.^[59] Vielleicht noch wichtiger ist, dass diese Befunde darauf schließen lassen, dass die kontrollierte Inhibierung der Proteasomaktivität durch niedermolekulare Verbindungen einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz bei verschiedenen Krankheiten^[59,60] einschließlich der neurodegenerativen Erkrankungen bietet.^[61]

2.2. *Illicium*-Sesquiterpene

An der Gruppe der *Illicium*-Naturstoffe besteht großes Interesse,^[62] denn mehrere dieser Verbindungen haben starke neurotrophe Wirkungen. Dazu gehören Merrillacton A (**13**),^[63] Jiadifenin (**14**),^[64] Jiadifenolid (**15**),^[65] (1*R*,10*S*)-2-Oxo-3,4-dehydroxynomeomajucin (**16**, ODNM),^[66] Jiadifenoxolan A (**17**),^[65] (2*R*)-Hydroxynomeomajucin (**18**),^[67] 11-*O*-Debenzoyltashironin (**19**),^[68] Tricycloillicinon (**21**)^[69] und Bicycloillicinon (**22**)^[70] (Abbildung 5). Einige Naturstoffe aus dieser Gruppe, die eine komplizierte Käfigstruktur aufweisen, begünstigen in Konzentrationen, die im niedrigen Nanomol- bis niedrigen Mikromolbereich liegen, das Neuritenwachstum in Primärkulturen fötaler kortikaler Nervenzellen von Ratten.

So förderte Merrillacton A (**13**), das aus der in China und Myanmar heimischen Pflanze *Illicium merrillianum* isoliert wurde, im Konzentrationsbereich 0.1–10 μM das Neuritenwachstum in Primärkulturen fötaler kortikaler Nervenzellen von Ratten.^[63a] Die Arbeitsgruppe von Danishefsky beschrieb

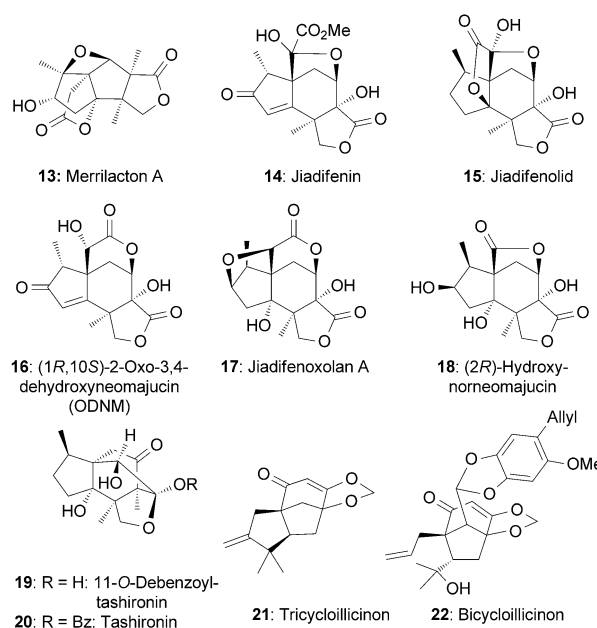
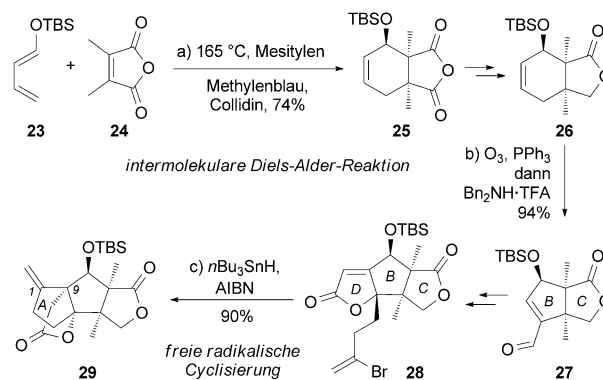


Abbildung 5. Typische neurotrophe *Illicium*-Sesquiterpene.

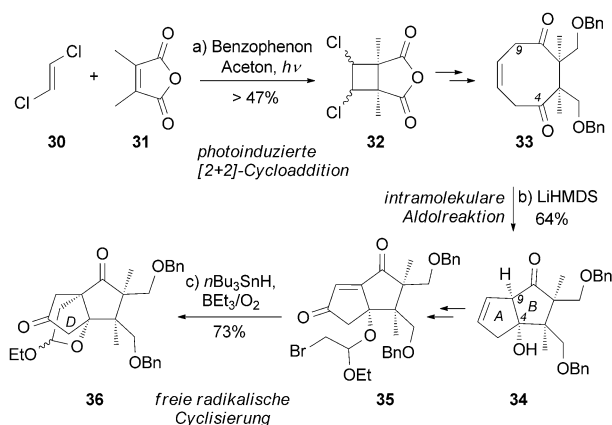
eine wegweisende Synthese von **13**, die mehrere *Illicium*-Naturstoffe zugänglich machte (Schema 2).^[71] Sie beginnt mit der intermolekularen Diels-Alder-Reaktion von **23** und **24**^[72] zu **25**. Im weiteren Verlauf wurde durch Ozonolyse von **26** der zugehörige Dialdehyd erhalten, dessen intramolekulare Aldolkondensation **27** mit dem BC-Ringsystem des Naturstoffs



Schema 2. Ausschnitt aus der Totalsynthese von Merrillacton A (**13**) durch Danishefsky et al.^[71] AIBN = Azobis(isobutyronitril), TFA = Trifluoressigsäure.

lieferte.^[73] Nach der Bildung des D-Rings wurde der A-Ring in **29** durch eine beeindruckende AIBN/ $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ -induzierte radikalische Cyclisierung^[74] des Vinylbromids **28** erhalten.

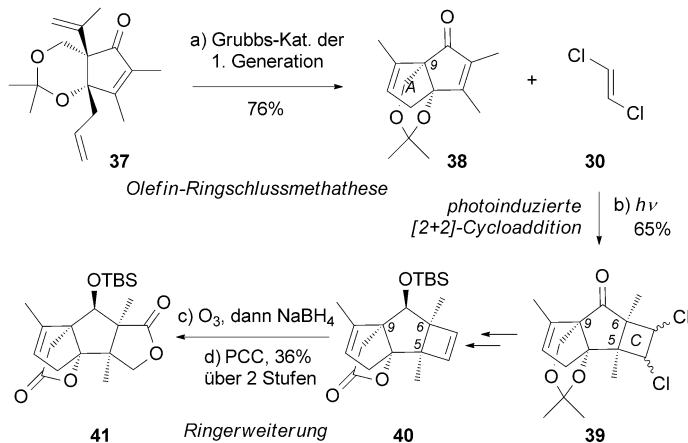
Eine Schlüsselstufe der Synthese von Merrillacton durch Inoue, Hiramata et al. ist eine intramolekulare Aldolreaktion des Diketons **33**, durch die das AB-Ringsystem von **34** entsteht (Schema 3).^[75] Das Diketon **33** wurde aus dem cyclischen Anhydrid **32** erhalten, das durch [2+2]-Photocycloaddition von *trans*-1,2-Dichlorethen (**30**) und **31** aufgebaut wurde. Der D-Ring von **36** wurde durch intramolekulare ra-



Schema 3. Ausschnitt aus der Totalsynthese von Merrilacton A (**13**) durch Inoue, Hiram et al.^[75] LiHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid.

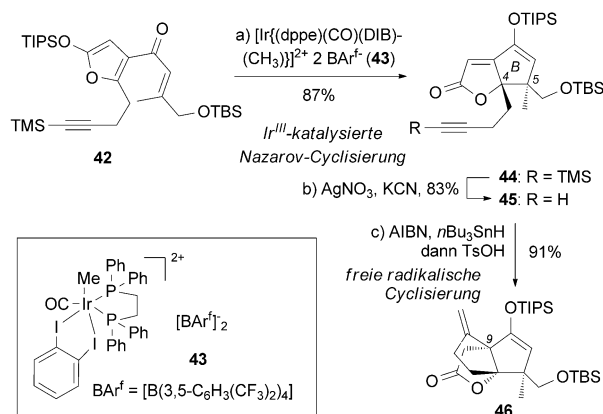
dikalische Cyclisierung des Alkylbromids **35** gebildet. Interessanterweise ergaben die anschließenden Untersuchungen, dass beide Enantiomere von **13** in Primärkulturen fötaler kortikaler Nervenzellen von Ratten die gleiche Wirksamkeit haben.^[75c]

Mehta und Singh synthetisierten (±)-**13**,^[76] indem sie den A-Ring des Grundgerüsts durch eine Ringschlussmetathese (RCM)^[77] und den C-Ring durch eine [2+2]-Photocyclisierung bildeten (Schema 4). Danach lieferte die Erweiterung des Cyclobutenrings in **40** durch Ozonolyse und nachfolgende Lactonoxidation die weit entwickelte Zwischenverbindung **41**.



Schema 4. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (±)-Merrilacton A (**13**) durch Mehta und Singh.^[76] PCC = Pyridinchlorochromat.

Die Bildung des B-Rings in **44** durch eine Nazarov-Cyclisierung^[78] ist die Schlüsselstufe der Totalsynthese von (±)-**13** durch Frontier et al.,^[79] wobei die Verwendung des Ir^{III}-Komplexes **43**^[80] ausschlaggebend war.^[81] Nach Abspaltung der Trimethylsilyl-Gruppe wurde das wichtige quartäre C9-Zentrum in **46** durch AIBN/*n*Bu₃SnH-induzierte radikalische Cyclisierung des Alkins **45** erhalten (Schema 5).



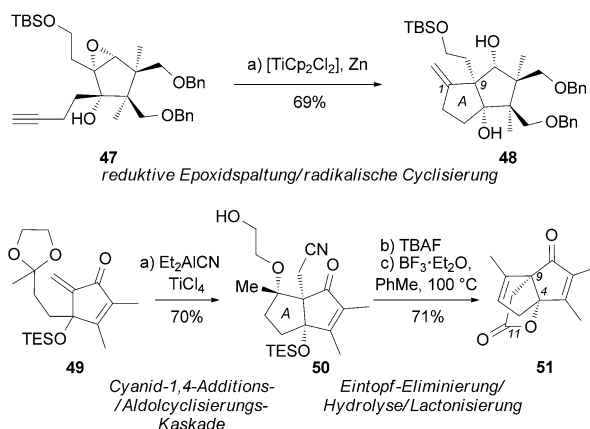
Schema 5. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (±)-Merrilacton A (**13**) durch Frontier et al.^[79] dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan, DIB = *o*-Diiodobenzol, TIPS = Triisopropylsilyl, TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure.

Greaney et al. berichteten über zwei interessante Synthesestrategien für (±)-Merrilacton A (**13**).^[82] Wichtige Stufen in der ersten Synthese waren eine [TiCp₂Cl₂]/Zn-vermittelte reduktive Epoxidöffnung und die anschließende radikalische Cyclisierung, die den A-Ring von **48** mit dem quartären C9-Zentrum lieferten. In der späteren zweiten Synthese wurden der A-Ring und das quartäre C9-Zentrum durch eine Reaktionskaskade aus einer Cyanid-1,4-Addition und einer Aldolreaktion^[83] aufgebaut. Danach reagierte die Zwischenverbindung **50** mit Lewis-Säure bei Erhitzen in einer Eintopfsequenz unter Eliminierung, Cyanidhydrolyse und Lactonisierung zu **51** (Schema 6).

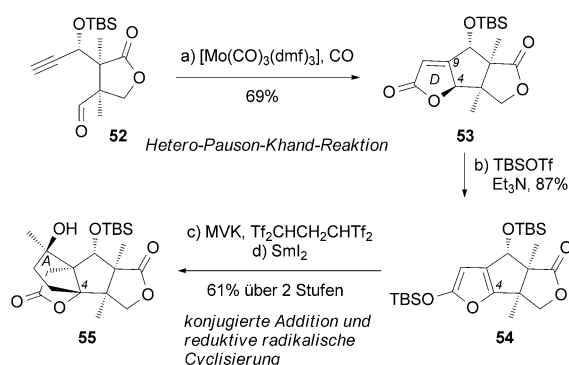
Vor kurzem beschrieben Zhai et al. eine Synthese von (±)-**13**,^[84] bei der das Alkin **52** durch eine Hetero-Pauson-Khand-Reaktion^[85] mit [Mo(CO)₃(dmf)₃]/CO in das D-Ringlacton **53** überführt wurde (Schema 7). Anschließend wurde das A-Ringgerüst von **55** über die folgende Reaktionssequenz aufgebaut: Bildung des erweiterten Enolsilyl ethers **54**; konjugierte Addition von **54** an Methylvinylketon; und SmI₂-vermittelte reduktive radikalische Cyclisierung.^[86]

Jiadifenin (**14**) und ODNM (**16**) wurden aus den ostasiatischen Pflanzen *Illicium jiadifengpi*^[64] bzw. *Illicium majus*^[66] isoliert. **14** förderte in einer Konzentration von 0.1 μM das Neuritenwachstum in Primärkulturen fötaler kortikaler Nervenzellen von Ratten. Die erste Synthese von (±)-**14** gelang Danishefsky et al. (Schema 8).^[87] Im Mittelpunkt der Synthesestrategie stand eine intramolekulare Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion, die den A-Ring in **58** lieferte. Mit der anschließenden Bildung des C-Rings wurde die wichtige Zwischenverbindung **59** erhalten.

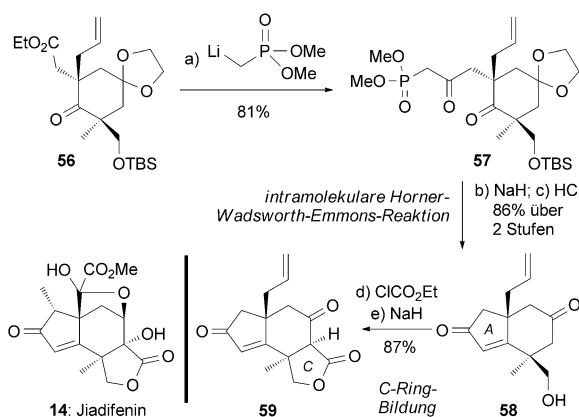
Theodorakis et al. berichteten über eine enantioselektive Synthese von (–)-Jiadifenin (**14**) aus der Schlüsselverbindung **60**, die durch organokatalytische^[88] asymmetrische Robinson-Anellierung erhalten wurde.^[89] Das CD-Ringsystem von **64**, ein weit entwickeltes Intermediat in der Synthese von **14**, wurde durch palladiumvermittelte Carbomethoxylierung^[90] mit nachfolgender Oxidation und Epoxidöffnung aufgebaut (Schema 9).



Schema 6. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (±)-Merrilacton A (**13**) durch Greaney et al.^[82] Cp = Cyclopentadienyl, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TES = Triethylsilyl.

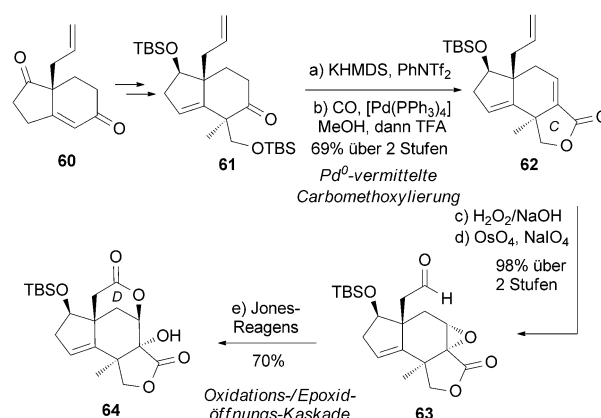


Schema 7. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (±)-Merrilacton A (**13**) durch Zhai et al.^[84] MVK = Methylvinylketon.

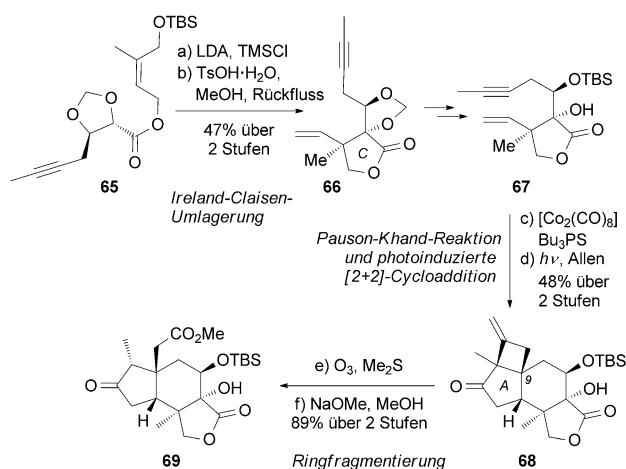


Schema 8. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (±)-Jiadifenin (**14**) durch Danishefsky et al.^[87]

Eine weitere enantioselektive Synthese von (–)-**14** beschrieben vor kurzem Zhai et al. (Schema 10).^[91] Wichtige Synthesestufen waren eine Ireland-Claisen-Umlagerung^[92] unter Bildung des C-Rings von **66** sowie eine Pauson-Khand-Reaktion^[85] zum Aufbau des A-Rings. Danach wurde das quartäre C9-Zentrum durch eine photoinduzierte [2+2]-Cy-



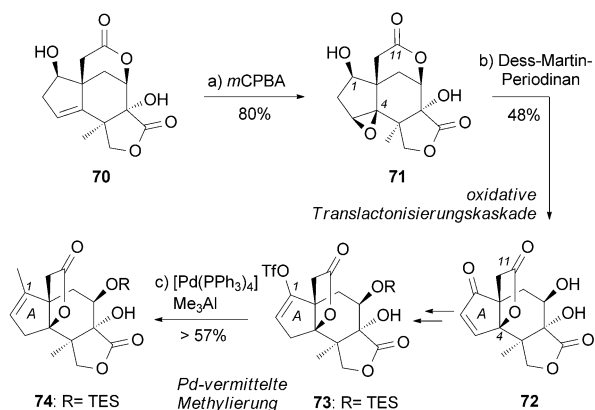
Schema 9. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (–)-Jiadifenin (**14**) durch Theodorakis et al.^[89]



Schema 10. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (–)-Jiadifenin (**14**) durch Zhai.^[91]

cloaddition zwischen einem angehängten Enon und einem Allen diastereoselektiv aufgebaut. Anschließend lieferte die basengestützte Fragmentierung des Cyclobutanrings die weit entwickelte Zwischenverbindung **69**.

Das pentacyclische Sesquiterpenoid Jiadifenolid (**15**) wurde aus den Fruchtschalen von *Illicium jiadifengpi* isoliert.^[65] Bemerkenswerterweise bewirkte **15** schon in einer Konzentration von 10 nm das Neuritenwachstum und gehört damit zu den wirksamsten neurotrophen niedermolekularen Verbindungen. Theodorakis et al. beschrieben eine enantioselektive Synthese von (–)-**15** über eine ungewöhnliche oxidative Translactonisierung (Schema 11).^[93] Die Umsetzung des Allylkohols **70** mit *m*CPBA lieferte diastereoselektiv das Epoxid **71**.^[94] Dieses wurde mit Dess-Martin-Periodinan in das entsprechende C1-Keton überführt, das unter Epoxidöffnung und nachfolgender C4-Translactonisierung zum gewünschten fünfgliedrigen Lacton **72** reagierte. Durch weitere Funktionalisierung des A-Rings wurde das Triflat **73** erhalten, dessen Pd⁰-vermittelte Methylierung an C1 zu **74** mit dem vollständig funktionalisierten Grundgerüst von Jiadifenolid führte.



Schema 11. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (–)-Jiadifenolid (**15**) durch Theodorakis et al.^[93] mCPBA = *m*-Chlorperbenzoesäure.

Die genannten Synthesestrategien waren die Grundlage für Untersuchungen der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von Jiadifenin (Abbildung 6). Vor allem die Arbeitsgruppen von Danishefsky^[87] und Theodorakis^[95] haben unabhängig

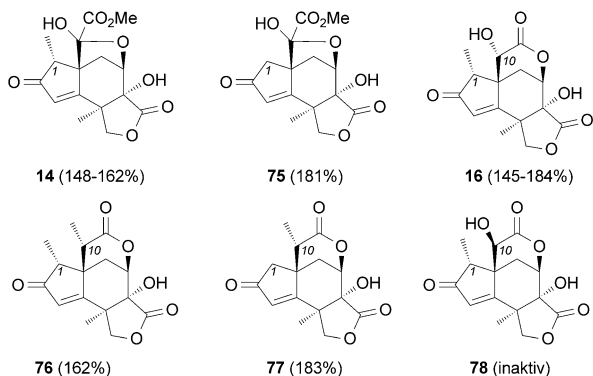
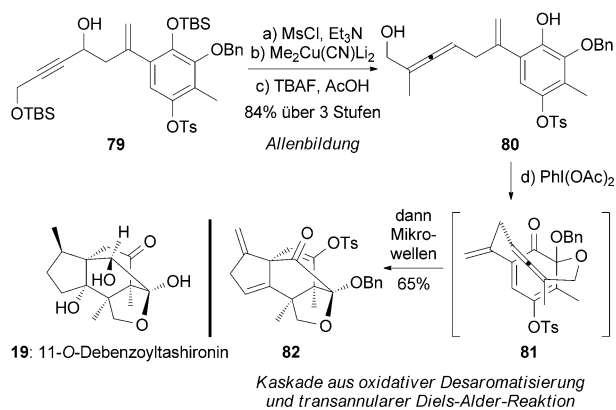


Abbildung 6. SAR-Untersuchungen an Jiadifenin und seinen Analoga. Die Zahlen in Klammern geben das Ausmaß des Neuritenwachstums gegenüber der Kontrolle an; inaktiv bedeutet weniger als 110% Neuritenwachstum gegenüber der Kontrolle.

voneinander SAR-Untersuchungen des Jiadifenin-Strukturmotivs durchgeführt und mehrere Verbindungen identifiziert, z. B. **75**, ODNM (**16**), **76** und **77**, die das Neuritenwachstum stärker fördern als die natürlichen Stammverbindungen. Die neurotrophen Wirkungen wurden untersucht, indem die Stimulierung des NGF-vermittelten Neuritenwachstums in PC-12-Zellen gemessen wurde.^[96,97] Diese Arbeiten lassen erkennen, dass: a) durch Entfernen der C1-Methylgruppe die neurotrophe Aktivität des Jiadifenin-Strukturmotivs gesteigert wird, wie der Vergleich von **14** mit **75** und von **76** mit **77** zeigt; und b) die α -Substitution an C10 entscheidend für die Aktivität ist (Abbildung 6). Diese Verbindungen regeln wahrscheinlich eher die NGF-Signalgebung hoch, als dass sie NGF imitieren.^[87,89,184]

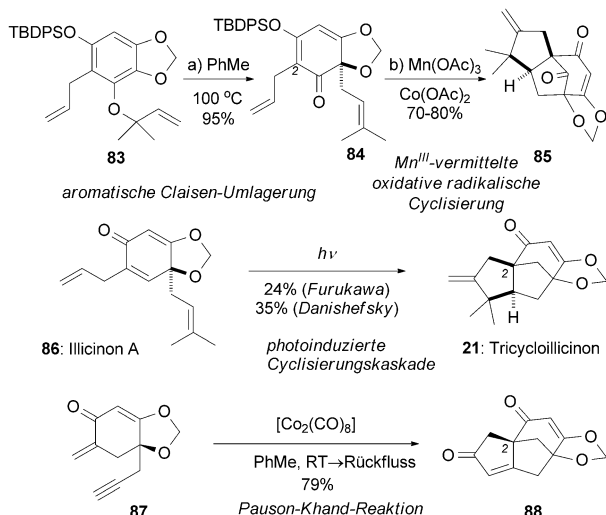
11-*O*-Debenzoyltashironin (**19**; Schema 12) und sein Benzoatester (Tashironin, **20**) wurden aus den Fruchtschalen von *Illicium merrillianum* isoliert.^[68,98] **19** induzierte in einer



Schema 12. Ausschnitt aus der Totalsynthese von 11-*O*-Debenzoyltashironin (**19**) durch Danishefsky et al.^[99]

Konzentration von nur 0.1 μM das Neuritenwachstum fötaler Kortikalneuronen von Ratten, dagegen war **20** in diesem Assay unwirksam. Danishefsky et al. beschrieben eine eindrucksvolle Totalsynthese von (\pm)-**19**,^[99] deren Schlüsselstufe eine bemerkenswerte Reaktionskaskade aus oxidativer Desaromatisierung und transannularer Diels-Alder-Reaktion ist. Diese Umwandlung gelang durch Umsetzung mit PhI(OAc)_2 und nachfolgende Mikrowellen-gestützte intramolekulare Diels-Alder-Reaktion.^[100] Die enantioselektive Herstellung des Propargylalkohols **79** ermöglichte die asymmetrische Synthese von **19**.^[101] Des Weiteren haben Mehta und Maity 11-*O*-Methyldebenzoyltashironin synthetisiert.^[102]

Tricycloillicinon (**21**) und Bicycloillicinon (**22**) wurden von Fukuyama et al. aus Extrakten von *Illicium tashiroi* isoliert.^[69,70] Diese Verbindungen erhöhen in Konzentrationen von nur 30 μM die Aktivität von Cholinacetyltransferase (ChAT),^[69,70] und es gibt signifikante Hinweise darauf, dass die Hochregulierung von ChAT das Neuritenwachstum induziert.^[103] Da der Acetylcholin(ACh)-Spiegel bei Alzheimer-Patienten nachweislich niedrig ist, ist das Hochregulieren der ChAT eine Möglichkeit zur Behandlung der Erkrankung.^[104] 1998 gelang Danishefsky et al. die erste Totalsynthese von **21**.^[105] Wichtige Stufen ihrer Synthesestrategie sind eine aromatische Claisen-Umlagerung und eine nachfolgende, Mn^{III} -vermittelte oxidative radikalische Cyclisierung (Schema 13).^[106] Durch Erhitzen des geschützten Phenols **83** in Toluol wurde das umgelagerte Cyclohexadienon **84** nahezu quantitativ erhalten und mit Mn^{III} und Co^{II} als Cooxidans zu einem resonanzstabilisierten Radikal^[107] an C2 oxidiert, das über eine Kaskadenreaktion zum Grundgerüst von **85** cyclisierte (Schema 13). Eine biomimetische Umwandlung, bei der **21** aus seiner wahrscheinlichen biosynthetischen Vorstufe Illicinon A (**86**) hergestellt wird, wurde zunächst von Furukawa et al.^[108] beschrieben und später von Danishefsky et al. optimiert.^[109] Die Arbeitsgruppe von Terashima berichtete ebenfalls über eine Synthese von *ent*-**21**^[110] und nutzte dabei eine Pauson-Khand-Reaktion^[85] zur Bildung des schwierigen quartären C2-Zentrums (Umwandlung **87**→**88**). Des Weiteren synthetisierten Danishefsky et al. Bicycloillicinonaldehyd.^[105b]



Schema 13. Ausschnitt aus der Totalsynthesen von Tricycloillicinon (**21**) durch Danishefsky et al.^[105] sowie Terashima und Furuya.^[110] TBDSO = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

2.3. Lycopodium-Alkaloide

Mehrere *Lycopodium*-Alkaloide,^[111] darunter Huperzin A (**89**),^[112] die Lyconadine (**90** und **91**),^[113] Complandin A (**94**)^[114] und B (**95**)^[115] sowie Nankakurin A (**92**) und B (**93**) haben äußerst vielversprechende neurotrophe Eigenschaften (Abbildung 7).^[116]

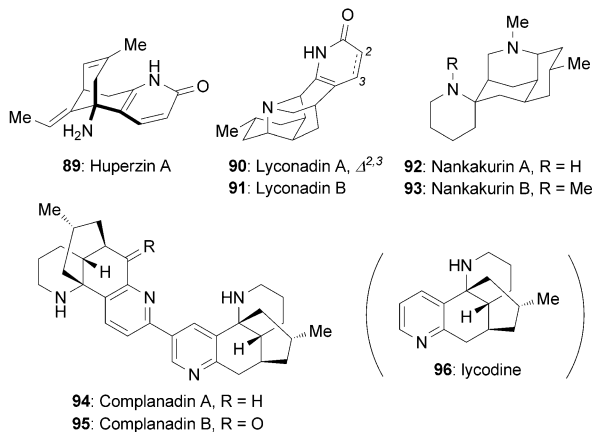
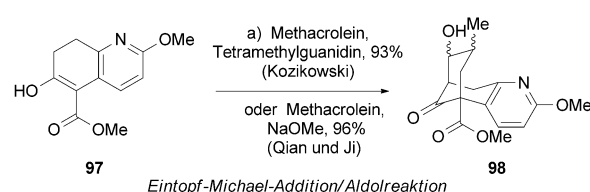


Abbildung 7. Neurotrophe *Lycopodium*-Alkaloide.

Huperzin A (**89**), das 1986 von Liu et al. aus der chinesischen Pflanze *Huperzia serrate* isoliert wurde,^[112] erwies sich als ein potenter Inhibitor von Acetylcholinesterase (AChE),^[117] der die Blut-Hirn-Schranke effizient und ohne Anzeichen von Zytotoxizität bei nur minimalen Nebenwirkungen überwindet.^[118] Untersuchungen an PC-12-Zellen ergaben, dass sich die NGF- und P75^{NTR}-Spiegel in Gegenwart von **89** erhöhen.^[119,120] Huperzin A verhinderte nachweislich die oxidative Schädigung in SHSY5Y-Zellen, was vermutlich auf seine Fähigkeit, die Bildung von NGF zu steigern, zu-

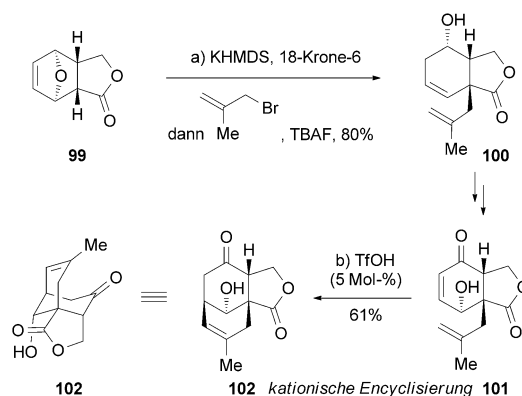
rückzuführen ist.^[121] Untersuchungen an Mäusen ergaben, dass mit 0.2 mg kg⁻¹ verabreichtes Huperzin A die Konzentration verschiedener Proteine wie NGF, BDNF und phosphorylierter MAPK erhöht.^[122] Interessant ist auch ein Bericht, demzufolge **89** in vitro und in vivo die Bildung neuer Nervenzellen im Hippocampus begünstigt.^[120] Darüber hinaus ist **89** in China als Wirkstoff zur Behandlung kognitiver Defizite bei Alzheimer-Erkrankungen zugelassen und wird in den USA als pflanzliches Mittel angeboten.^[123] Die Pharmakologie und das therapeutische Potenzial von Huperzin A wurden kürzlich in einer Übersicht besprochen.^[124]

Kozikowski und Xia^[125] sowie Qian und Ji^[126] nutzten für die Totalsynthese von (\pm)-**89** unabhängig voneinander eine fast identische Strategie zum Aufbau des Huperzin-A-Gerüsts. Dabei entstand die gewünschte Kohlenstoffbrücke in **98** durch eine sequenzielle Michael-Addition/Aldolreaktion von **97** mit Methacrolein (Schema 14).



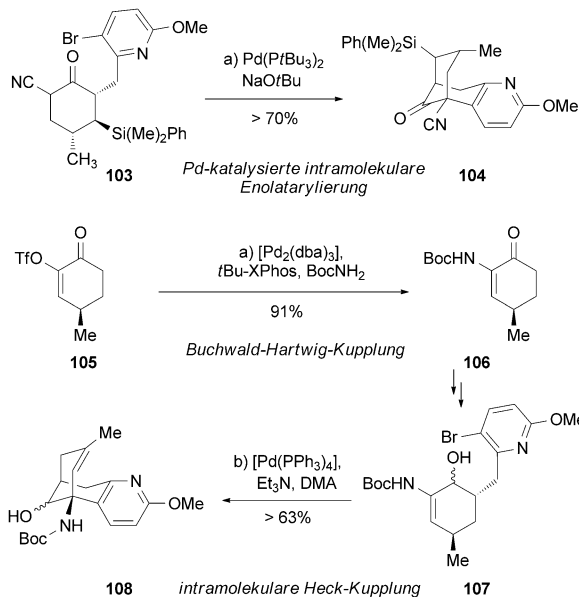
Schema 14. Ausschnitt aus der Totalsynthesen von (\pm)-Huperzin A (**89**) durch Kozikowski und Xia sowie Qian und Ji.^[125,126]

Die Arbeitsgruppe von Fukuyama hat ebenfalls eine Synthese von ($-$)-**89**^[127] beschrieben (Schema 15). Eine Schlüsselstufe dieser Strategie war die TfOH-katalysierte kationische Encyclisierung zum tricyclischen Lacton **102**. Die Vorstufe **100** war aus **99** in einer Stufe leicht zugänglich.



Schema 15. Ausschnitt aus der Totalsynthese von ($-$)-Huperzin A (**89**) durch Fukuyama et al.^[127]

Das zunehmende pharmakologische Interesse an ($-$)-Huperzin A (**89**) führte zu zwei effizienten Synthesen dieser Verbindung, die palladiumkatalysierte Kupplungsreaktionen nutzen (Schema 16).^[128] So berichteten Herzon et al. über eine skalierbare Synthese von Huperzin A,^[129] bei der die Kohlenstoffbrücke von **104** durch eine modifizierte intramo-



Scheme 16. Ausschnitt aus der Totalsynthesen von (–)-Huperzin A (**89**) durch Herzog et al. und Lin et al.^[129,131] Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

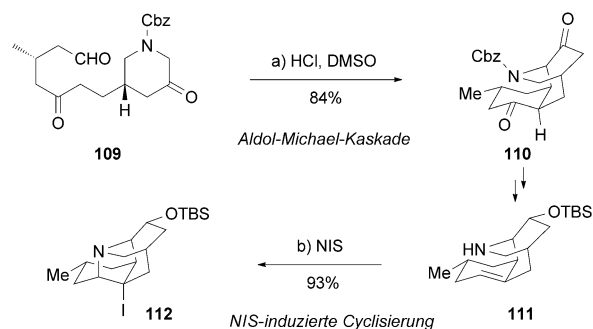
lekuläre Heck-Kupplung des α -Cyanketons **103** gebildet wird.^[130] Weiterhin nutzten Lin et al. in einer Synthese von **89**^[131] die Buchwald-Hartwig-Kupplung^[132] des Enoltriflats **105** mit Boc-NH_2 zur Bildung des Enamins **106**. Nachfolgend führte eine intramolekulare Heck-Reaktion^[133] von **107** zur verbrückten Verbindung **108**. Außerdem wurden mehrere andere (formale) Synthesen von Huperzin A (**89**) beschrieben.^[134]

Die Lyconadine (**90** und **91**)^[113] und Complanadine (**94** und **95**)^[114,115,135] sind besonders interessante niedermolekulare Verbindungen, da sie die mRNA-Expression von NGF in menschlichen Gliazellen erhöhen.^[113b,115] Zudem zeigte **90** mittlere Zytotoxizität gegen L1210-Lymphomzellen der Maus und menschliche Epidermiskarzinom-KB-Zellen,^[113a] und **94** wirkte mäßig zytotoxisch gegen L1210-Lymphomzellen der Maus.^[114]

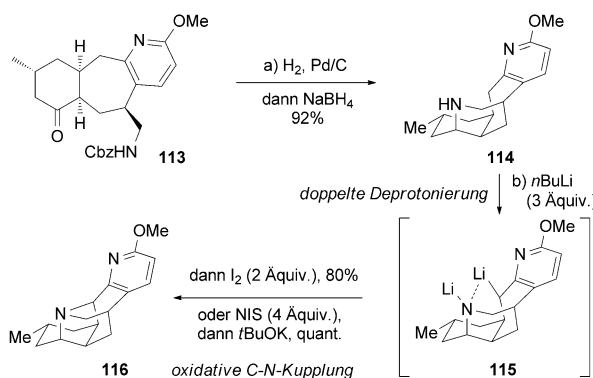
Strukturell bestehen die Lyconadine aus einem an Pyridinon kondensierten tetracyclischen Käfiggerüst, das die Hauptschwierigkeit bei der Synthese von **90** bildet. Die erste Totalsynthese von (+)-**90** und (–)-**91** haben Smith und Beshore beschrieben (Schema 17).^[136] Dabei wurde aus dem Aldehyd **109** durch sequenzielle Aldolreaktion und 1,4-Addition das tricyclische Intermediat **110** hergestellt und über wenige Stufen in das Amin **111** überführt, dessen NIS-induzierte Cyclisierung die tetracyclische Verbindung **112** lieferte.

Ein Jahr später synthetisierten Sarpong et al. **90** als Racemat und als (+)-Enantiomer.^[137] Durch doppelte Deprotonierung von **114** wurde das Dianion **115** erhalten, dessen Oxidation mit Iod die wichtige C–N-Bindung von **116** bildete. Diese Bindungsbildung gelingt auch durch eine NIS-vermittelte $\text{S}_\text{N}2$ -Reaktion (Schema 18).

Einen weiteren interessanten Syntheseweg zu (+)-**90** und den (–)-Lyconadinen B und C haben Fukuyama et al. eingeschlagen (Schema 19).^[138] Sie nutzten als Schlüsselintermediat das Dibromcyclopropan **119**, das aus dem Amin **117**



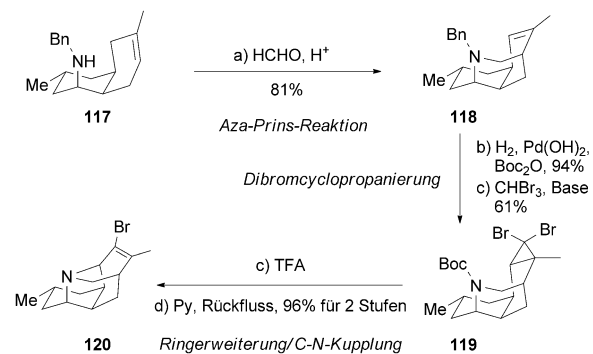
Scheme 17. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (+)-Lyconadin A (**90**) und (–)-Lyconadin B (**91**) durch Smith und Beshore.^[136] Cbz = Carboxybenzyl, NIS = *N*-Iodsuccinimid.



Scheme 18. Ausschnitt aus der Totalsynthese von Lyconadin A (**90**) durch Sarpong et al.^[137]

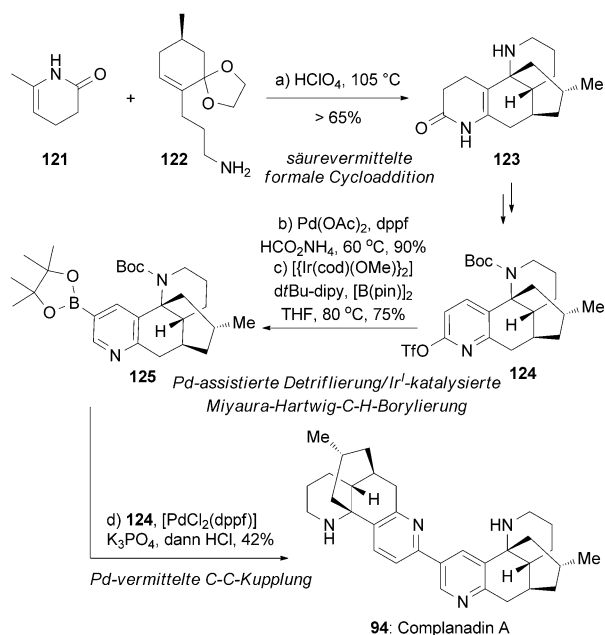
durch eine Aza-Prins-Reaktion und nachfolgende Dibromcyclopropanierung hergestellt wurde. Danach wurde durch säurevermittelte Ringerweiterung von **119** das tetracyclische Gerüst von **120** erhalten.

Complanadin A (**94**) ist ein unsymmetrisches Dimer von Lycodin (**96**),^[139] während Complanadin B (**95**) als ein Pseudodimer von **96** betrachtet werden kann. Die Arbeitsgruppen von Sarpong und Siegel entwickelten unabhängig voneinander zwei Synthesestrategien für (+)-Complanadin A. In der ersten Synthese setzten Sarpong und Fischer^[140]



Scheme 19. Ausschnitt aus der Totalsynthese der Lyconadine durch Fukuyama et al.^[138] Py = Pyridin.

die tetracyclische Verbindung **123** nach einer von Schumann und Naumann beschriebenen Methode um (Schema 20).^[141] Sie überführten das Lycodintriflat **124** durch reduktive Abspaltung der Triflatgruppe und nachfolgende Ir^I-katalysierte

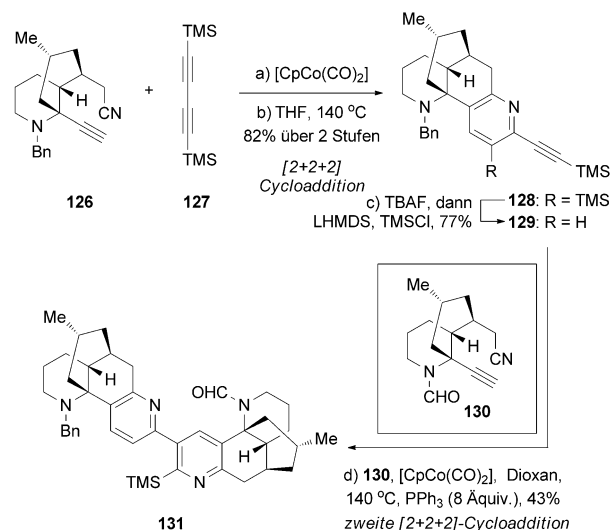


Schema 20. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (+)-Complanadin A (**94**) durch Sarpong und Fischer.^[140] [B(pin)]₂ = Diborpinacolat, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen, dtBu-dipy = Di-*tert*-butylbipyridin.

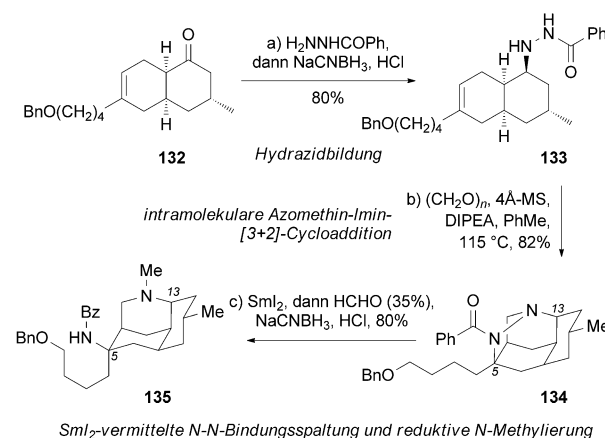
Miyaura-Hartwig-C-H-Borylierung in den Boronsäureester **125**.^[142] Die Pd-vermittelte Kreuzkupplung von **125** mit dem Triflat **124** lieferte nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe (+)-**94**. Mit ähnlichen Methoden wurde auch Complanadin B (**95**) synthetisiert.^[143]

Etwa zur gleichen Zeit beschrieben Siegel et al. eine Synthese von (+)-**94** (Schema 21),^[144] die als wichtige Stufe eine [2+2+2]-Cycloaddition von **126** mit **127** enthält. Das so erhaltene Lycodin-Analogon **129** wurde anschließend mit **130** zu der Complanadin-Vorstufe **131** verknüpft. Anzumerken ist, dass sowohl das Vorhandensein von PPh₃ als auch die Formylgruppe von **130** entscheidend für die Regioselektivität der zweiten Cycloaddition sind. Später entwickelten Tsukano et al. eine Synthese von (–)-Complanadin A und B^[145] durch Pd-katalysierte Kupplung^[146] von *N*-Oxolycodin mit α -Bromlycodin.^[147]

Nankakurin A (**92**) ist ein weiterer *Lycopodium*-Naturstoff, der in menschlichen Astrozytomzellen neurotrophe Wirkung zeigt.^[116b] **92** wurde 2004 aus *Lycopodium hamiltonii* isoliert^[116a] und seine ursprünglich vorgeschlagene Struktur zwei Jahre später revidiert.^[116b] Die Arbeitsgruppe von Overman entwickelte die erste Synthese von (+)-Nankakurin A (**92**) und B (**93**) und bestimmte auf diesem Weg seine absolute Konfiguration (Schema 22).^[148] Der entscheidende Schritt dieser Synthesestrategie war eine intramolekulare Azomethinimin-[3+2]-Cycloaddition von **133**, mit der die beiden Stickstoffatome an C5 und C13 stereoselektiv einge-



Schema 21. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (+)-Complanadin A (**94**) durch Siegel et al.^[144]

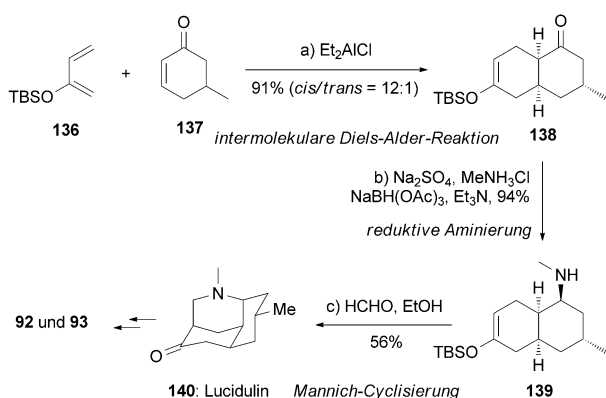


Schema 22. Ausschnitt aus der Totalsynthesen der (+)-Nankakurine durch Overman et al.^[148]

führt wurden. Durch reduktive Spaltung der N-N-Bindung in **134** wurde das Amin an C13 freigesetzt und reduktiv zu **135** methyliert.

Waters und Cheng beschrieben eine kurze Synthese von (±)-**92** und (±)-**93** (Schema 23).^[149] Durch intermolekulare Diels-Alder-Reaktion von **136** mit **137** und nachfolgende Aminierung des erhaltenen Ketons **138** wurde das Amin **139** erhalten. Dessen Umsetzung mit Formaldehyd lieferte über eine Mannich-Cyclisierung Lucidulin (**140**), eine bekannte Vorstufe der Nankakurine.^[150]

In einer neueren Arbeit berichteten Overman et al., dass **92** und **93** im Gegensatz zu vorherigen Ergebnissen^[116b] keine Wirkung auf das Neuritenwachstum in Hippocampus-H19-Zellen von Ratten zeigen.^[148b] Um das biologische Potenzial dieser komplizierten *Lycopodium*-Alkaloide zu erkennen, sind sicherlich weitere biologische Untersuchungen erforderlich.



Schema 23. Ausschnitt aus der Totalsynthese der (±)-Nankakurine durch Waters und Cheng.^[149]

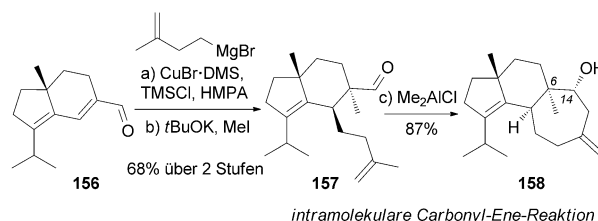
2.4. Cyathan-Diterpenoide

Die aus Pilzen, Schwämmen und fruchtenden Pflanzen isolierten Cyathan-Diterpene zeigen eine Reihe biologischer Aktivitäten; unter anderem wirken sie antimikrobiell und zytotoxisch gegen bestimmte Tumorzellen.^[151] Außerdem induzieren Erinacine,^[152] Scabronine^[153] und Cyrneine^[154] die NGF-Synthese in menschlichen 1321N1-Astrocytomzellen und in Astrogliazellen der Maus und fördern in niedrigen μM Konzentrationen das Neuritenwachstum in PC-12-Zellen. Die Cyathan-Naturstoffe haben ein Gerüst aus 20 Kohlenstoffatomen (**141**), das ein 5-6-7-kondensiertes tricyclisches Ringsystem bildet (Abbildung 8). Seit dem ersten Bericht über diese Verbindungsklasse im Jahr 1971^[155] wurden die Synthese und die biologischen Eigenschaften der Cyathan-Diterpenoide eingehend untersucht.^[151]

Die Erinacine A–F (**142–147**; Abbildung 8) wurden von Kawagishi et al. aus dem kultivierten Pilzmyzel von *Hericium erinacium* isoliert.^[152] Diese Cyathan-Xyloside bewirkten in allerdings recht hohen Konzentrationen (1–5 mM) eine Stimulation der NGF-Sekretion in Astrogliazellen der Maus. Auch die In-vivo-Aktivität von Erinacin A (**142**) wurde untersucht. So stiegen bei Ratten, die mit **142** behandelt wurden,

die Noradrenalin- und Homovanillinsäurespiegel, und im Locus caeruleus und Hippocampus nahmen die NGF-Sekretionen zu.^[156] Außerdem ist Erinacin E ein selektiver Agonist der κ -Opioidrezeptoren,^[157] die an den peripheren Enden primär afferenter Neuronen lokalisiert sind. Die Aktivierung dieser Rezeptoren verringerte im Tierversuch bei Ratten die übermäßige Schmerzempfindlichkeit bei Entzündungen.^[158]

Snider et al. beschrieben eine effiziente Synthese von (+)-Erinacin A (**142**; Schema 24),^[159] die als Schlüsselstufe



Schema 24. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (+)-Erinacin A (**142**) durch Snider et al.^[159] DMS = Dimethylsulfid, HMPA = Hexamethylphosphoramid.

eine intramolekulare Carbonyl-Enne-Reaktion^[160] von **157** zum Erinacin-A-Aglycon (**158**) enthält. Diese auch als Allocyathin B₂ bekannten Verbindungen wurden auch von anderen Arbeitsgruppen synthetisiert.^[161]

Nakada et al. veröffentlichten vor kurzem eine divergente Synthese der (–)-Erinacine B (**143**)^[162] und E (**146**)^[161e,163] über die gemeinsame Zwischenverbindung **161** (Schema 25). Die tricyclische Verbindung **161** wurde über eine dreistufige Reaktionssequenz aus a) Carbomethoxylierung des Ketons **159** mit dem Mander-Reagens,^[164] b) Cyclopropanierung und c) SmI₂-vermittelte Ringerweiterung erhalten. Die Bildung des D-Rings von **163** während der Swern-Oxidation des Diols **162** beruht vermutlich auf dem Vorhandensein von Triethylamin. Anschließend wurde **163** über eine durchdachte biomimetische intramolekulare Aldolreaktion^[163] mit nachfolgender 1,2-Wanderung der Benzoylgruppe in **164** überführt, aus dem Erinacin E (**146**) zugänglich ist.

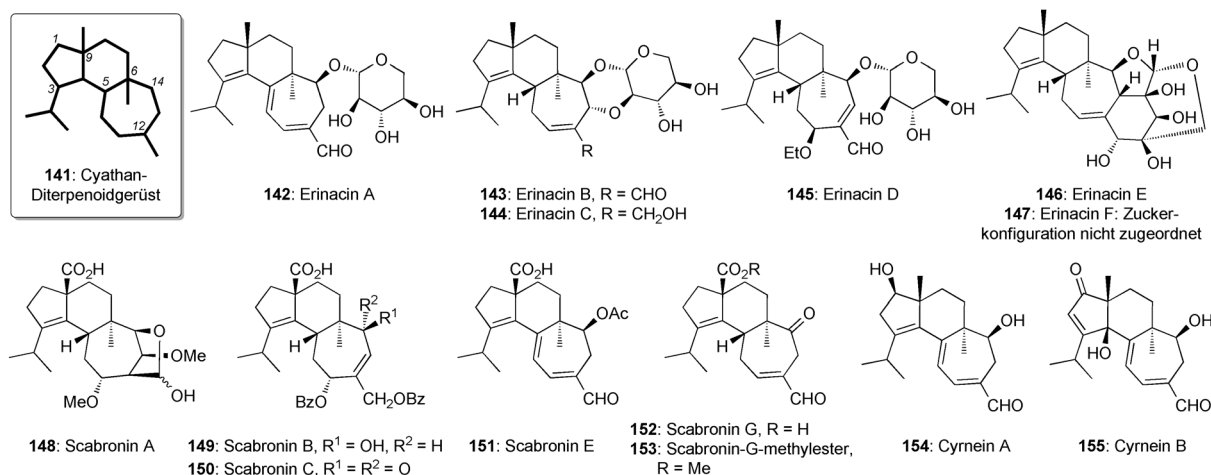
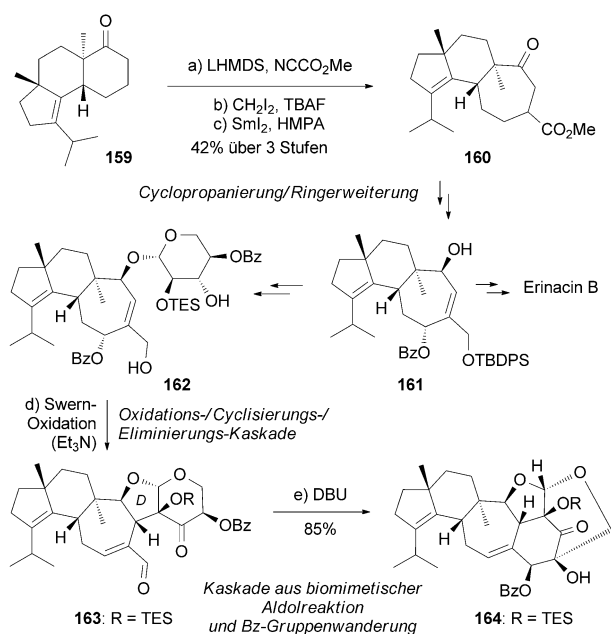


Abbildung 8. Neurotrophe Cyathan-Diterpenoide.



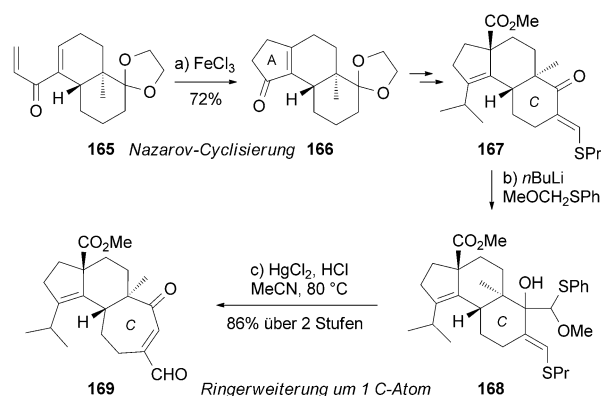
Schema 25. Ausschnitt aus der Totalsynthesen der (-)-Erinacine B (**143**) und E (**146**) durch Nakada et al.^[162, 163] Bz = Benzoyl, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

Von den Scabroninen A–C (**148–150**), E (**151**) und G (**152**), die aus dem Pilz *Sarcodon scabrosus* isoliert wurden,^[153] bewirken **148** und **152** konzentrationsabhängig eine starke Induktion der NGF-Synthese in menschlichen 1321N1-Astrozytomzellen.^[153b,c] In der gleichen Zelllinie führten **148** und **152** zu einer Erhöhung der NGF-mRNA auf das 3.2- bzw. 3.6-Fache.^[153c] Allerdings war die Konzentration an NGF, das als Reaktion auf diese Verbindungen synthetisiert wurde, nicht ausreichend für eine Induktion der PC-12-Zelldifferenzierung, und daher nahmen die Autoren an, dass am Differenzierungsprozess von PC-12-Zellen andere neurotrophe Wachstumsfaktoren beteiligt sind.^[153c]

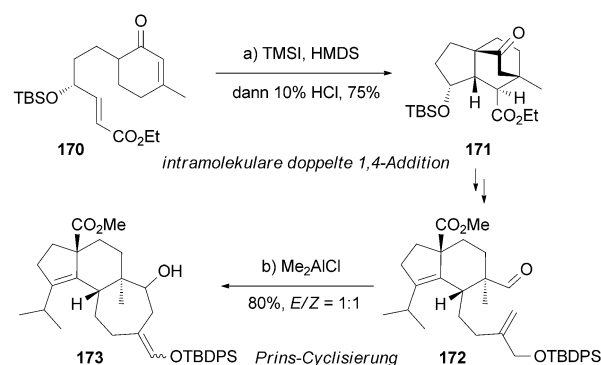
Die Arbeitsgruppe von Danishefsky begann eine Synthese von (-)-Scabronin G (**152**)^[165] ausgehend vom Enon **165**, das aus dem Wieland-Miescher-Keton zugänglich ist (Schema 26).^[166] Durch Nazarov-Cyclisierung^[78] von **165** entstand zunächst der A-Ring von **166**, das über mehrere Stufen in **167** überführt wurde. Dessen Umsetzung mit lithiiertem (Methoxymethyl)phenylsulfid lieferte den Alkohol **168**, der mit HgCl₂ und Säure unter Erweiterung des C-Rings um ein Kohlenstoffatom zum konjugierten Cycloheptonon **169** reagierte, das danach in **152** überführt wurde.^[167]

2011 gelang Kanoh, Iwabuchi et al. eine weitere Synthese von (-)-Scabronin G (**152**; Schema 27),^[168] bei der die intramolekulare doppelte 1,4-Addition von **170** in Gegenwart von TMSI/HMDS das verbrückte tricyclische Gerüst von **171** lieferte. Eine weitere wichtige Synthesestufe war der Aufbau des Siebenrings von **173** durch Lewis-Säure-induzierte Prins-Cyclisierung von **172**.^[159] Später beschrieben Nakada und Kobayakawa eine divergente Synthese der (-)-Scabronine A (**148**) und G (**152**).^[169]

Des Weiteren haben Nakahata et al. Scabronin-G-Methylester (**153**) aus **152** synthetisiert und biologisch unter-



Schema 26. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (-)-Scabronin G (**152**) durch Danishefsky et al.^[165]



Schema 27. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (-)-Scabronin G (**152**) durch Kanoh, Iwabuchi et al.^[168] HMDS = Hexamethyldisilazan.

sucht.^[170] Der Ester hat in 1321N-Zellen und PC-12-Zellen (im durch **153** konditionierten 1321N-Zellmedium) stärkere Wirkung auf das Neuritenwachstum und die Induktion der NGF-Synthese als Scabronin G. Ähnliche Aktivitäten wurden von Danishefsky et al. beschrieben.^[165] Auch das synthetische Analogon **169** wirkte etwa 30 % stärker auf das Neuritenwachstum als **153**.^[165] Weitere Untersuchungen zur Wirkung von **153** auf die NGF-Synthese in 1321N-Zellen wurden von Nakahata et al. durchgeführt,^[170] die vermuteten, dass die **153**-induzierte NGF-Synthese durch Aktivierung von PKC- ζ , einer Isoform von Proteinkinase C, vermittelt wird.^[170]

Scabronin M (**174**) inhibierte signifikant das NGF-induzierte Neuritenwachstum in PC-12-Zellen, ohne bei den untersuchten Konzentrationen zytotoxisch zu wirken (Abbildung 9).^[171] Gao et al. zufolge könnte diese Wirkung darauf beruhen, dass die Phosphorylierung von TrkA und ERK unterdrückt wird.^[171] Zudem wurde die Epoxideinheit von **174** als Ursache für die starke Hemmung des Neuritenwachstums vermutet.

Die Cyrneine A (**154**) und B (**155**) wurden 2006 aus dem Pilz *Sarcodon cyrneus* isoliert.^[154] Beide Verbindungen induzierten in hoher mikromolarer Konzentration in PC-12-

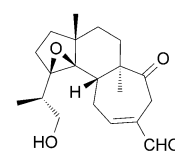
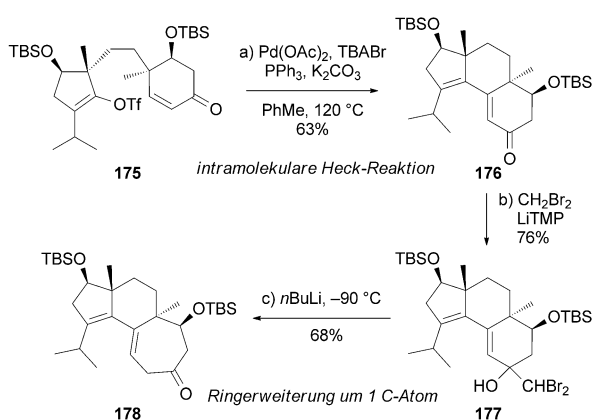


Abbildung 9. Struktur von Scabronin M (**174**).

Zellen ein moderates Neuritenwachstum ohne signifikante Toxizität.^[154] Ferner wurde berichtet, dass **154** die Transkriptionsfaktoren Aktivatorprotein-1 (AP-1) und NF-κB hochreguliert. Zudem erhöhte sich die Aktivität von Rac-1, einem kleinen GTPase-Protein, das die Aktin-Dynamik reguliert; die Expression einer dominant-negativen Rac-1-Mutante inhibierte hingegen das **154**-induzierte Neuritenwachstum in PC-12-Zellen signifikant. Diese Befunde führten zur Annahme, dass **154** das Neuritenwachstum über einen Rac-1-abhängigen Mechanismus fördert.^[172]

Gademann et al. beschrieben vor kurzem eine Totalsynthese von (+)-Cyrnein A (**154**) aus kommerziell erhältlichem (*R*)-Carvon,^[173] die eine intramolekulare Heck-Kupplung unter Bildung der tricyclischen Kernstruktur von **176** enthält. Die Umsetzung von **176** mit lithiiertem Dibrommethan und der nachfolgende Lithium/Halogen-Austausch führten unter Ringerweiterung um ein Kohlenstoffatom zur gewünschten tricyclischen Verbindung **178** (Schema 28).



Scheme 28. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (+)-Cyrnein A (**154**) durch Gademann et al.^[173] TBABr = Tetrabutylammoniumbromid, TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin.

2.5. Trichothecane

Die Trichothecane Paecilomycin A (**179**)^[174] und Spirotenuipesin A (**180**) und B (**181**),^[175] die aus den Fruchtkörpern des Pilzes *Paecilomyces tenuipes* isoliert wurden, haben signifikante neurotrophe Eigenschaften (Abbildung 10). So

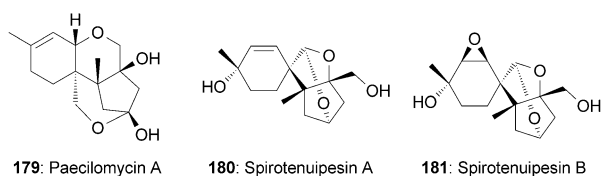
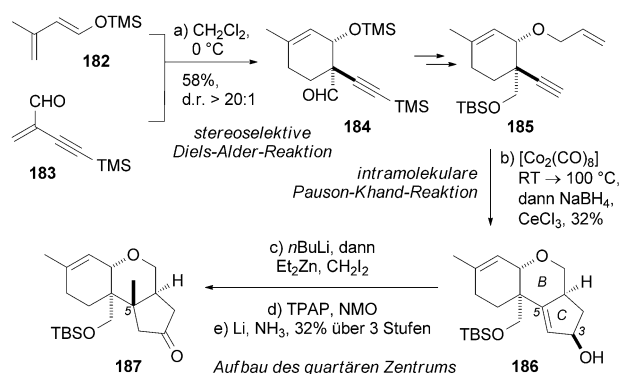


Abbildung 10. Neurotrophe Trichothecane.

wurde berichtet, dass Paecilomycin A die Synthese neurotropher Faktoren stimuliert, da ein mit **179** (10 nM) kultiviertes 1321N-Medium die Differenzierung von PC-12-Zellen fördert.^[174] Die Wirksamkeit von **179** war etwa 1000-mal

höher als die von Scabronin G (**152**) im gleichen NGF-Stimulations-Assay. Auch die verwandten Spirotenuipesine A (**180**) und B (**181**) induzierten nachweislich die Biosynthese neurotropher Faktoren in 1321N-Zellen, wenn auch in höherer Konzentration (1 μM).^[175]

Danishefsky und Min beschrieben eine effiziente Synthese von (±)-**179**, die mit einer stereoselektiven Diels-Alder-Reaktion (*endo/exo* > 20:1) des Diens **182** mit dem Dienophil **183** begann (Schema 29).^[176] Das Zwischenprodukt **184** wurde



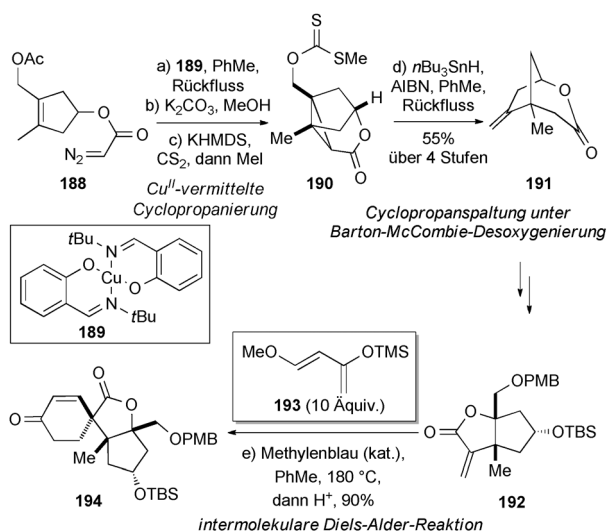
Scheme 29. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (±)-Paecilomycin A (**179**) durch Danishefsky und Min.^[176] NMO = N-Methylmorpholin-N-oxid, TPAP = Tetrapropylammoniumperruthenat.

danach in das Alkin **185** überführt, aus dem durch intramolekulare Pauson-Khand-Reaktion^[85] und nachfolgende Luche-Reduktion des erhaltenen Enons der Alkohol **186** erhalten wurde. Die diastereoselektive Cyclopropanierung von **186** mit nachfolgender Ringöffnung über eine Oxidations-/Reduktionssequenz lieferte das gewünschte quartäre C5-Zentrum. Diese Methode inspirierte Mehta et al. ebenfalls zu einer formalen Synthese von **179**.^[177]

Der Arbeitsgruppe von Danishefsky gelang auch eine Synthese der (±)-Spirotenuipesine A (**180**) und B (**181**) (Schema 30).^[178] Durch Cu^I-vermittelte intramolekulare Cyclopropanierung^[179] wurde zunächst die tricyclische Struktur von **190** aufgebaut. Die nachfolgende radikalische Barton-McCombie-Desoxygenierung von **190** verlief unter gleichzeitiger Spaltung des gespannten Cyclopropanrings zu **191**.^[180] Eine weitere wichtige Synthesestufe war die Bildung des Enons **194** durch Diels-Alder-Reaktion von **192** mit dem Danishefsky-Dien **193**.^[181]

2.6. Manzamin-Alkaloide

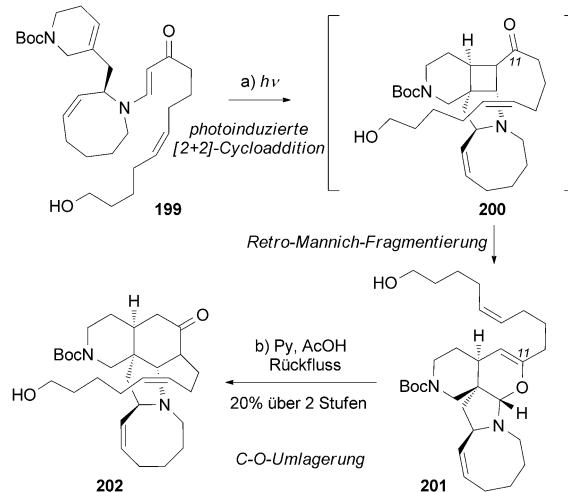
Die aus Meeresschwämmen der Gattungen *Haliclona* und *Pellina* isolierte Familie der Manzamine besteht aus verschiedenen strukturell komplexen Indolalkaloiden,^[182] von denen Manzamin A (**195**)^[183] ein breites biologisches Aktivitätsspektrum aufweist; unter anderem wirkt es gegen Krebs, Malaria, Bakterien und HIV und hat Insektizide und entzündungshemmende Eigenschaften.^[184] Darüber hinaus wirken die Manzamine A (**195**), E (**197**) und F (**198**) sowie 8-Hydroxymanzamin A (**196**) schon in Konzentrationen von 1 μM in Neuro-2A-Zellen stark neuritogen (Abbil-



Schema 30. Ausschnitt aus der Totalsynthesen der (±)-Spirotenuipesine A (**180**) und B (**181**) durch Danishefsky et al.^[178] PMB = *p*-Methoxybenzyl.

11).^[185] Zudem wurde für **195** der gleiche Wirkmechanismus vorgeschlagen wie für Lactacystin (**1**).^[185]

Die komplizierte chemische Struktur und die hoch interessanten biologischen Eigenschaften der Manzamin-Alka-



Schema 31. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (+)-Manzamin A (**195**) durch Winkler und Axten.^[186]

lung zu **204** einging. Der makrocyclische Ring von **206** entstand über eine *Z*-selektive (ca. 8:1) Ringschlussmetathese^[189] der beiden terminalen Doppelbindungen von **205**. Die terminale C32/C33-Doppelbindung in **205** störte die Bildung des 13-gliedrigen Rings nicht (Schema 32).

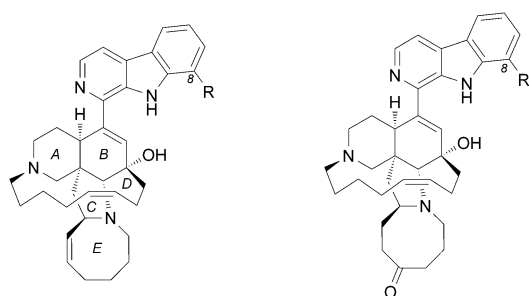
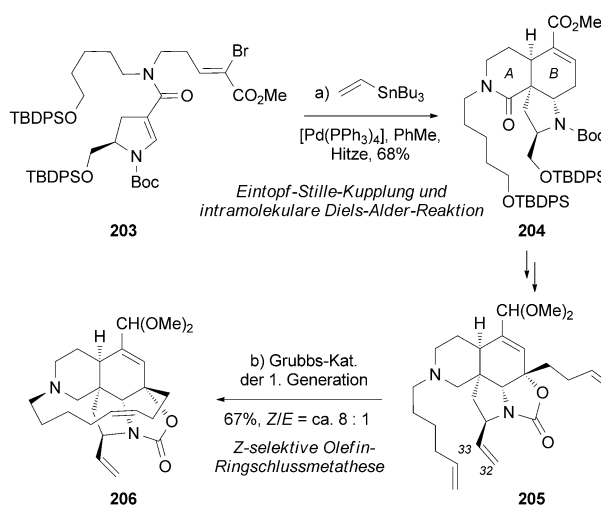


Abbildung 11. Neurotrophe Manzamin-Naturstoffe.

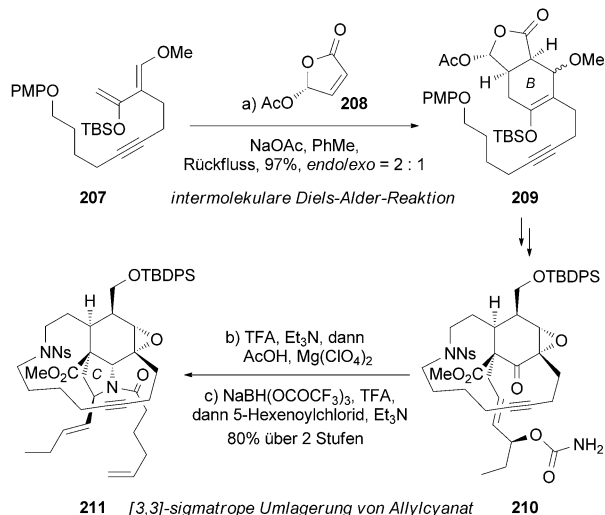
loide haben bei Syntheschemikern große Aufmerksamkeit gefunden.^[182a-c] Winkler und Axten gelang 1998 die erste Totalsynthese von (+)-**195** (Schema 31).^[186] Der Aufbau der tetracyclischen Grundstruktur von **201** begann mit einer eleganten photoinduzierten intramolekularen [2+2]-Cycloaddition zwischen der Enon- und der Tetrahydropyridineinheit von **199**. Der intermediär gebildete Cyclobutanring von **200** reagierte unter Retro-Mannich-Fragmentierung zu einem Iminiumion, das durch das C11-Enol zum Aminoal **201** abgefangen wurde. Erhitzen in Pyridin/AcOH bewirkte die C→O-Umlagerung zur tetracyclischen Schlüsselverbindung **202**.

Martin et al. beschrieben ebenfalls eine effiziente Synthese von (+)-**195**.^[187] Der Aufbau des AB-Ringsystems von **195** erfolgte über eine Stille-Kupplung^[188] des Vinylbromids **203** mit Vinyltributylstannan, die in situ das entsprechende Dien bildete, das eine intramolekulare Diels-Alder-Cyclisie-



Schema 32. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (+)-Manzamin A (**195**) durch Martin et al.^[187]

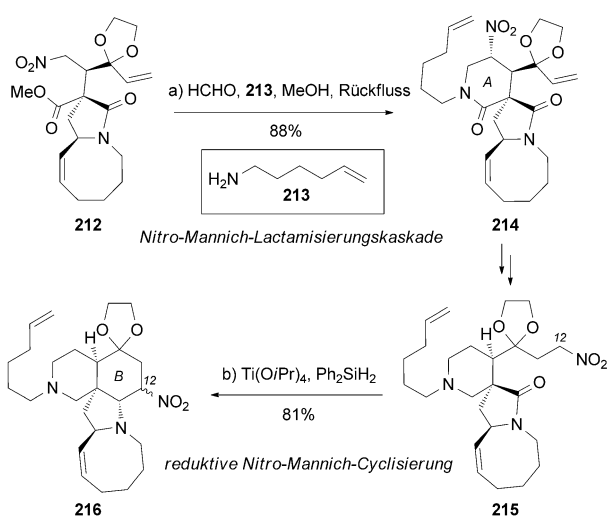
Eine weitere Synthese von (+)-**195** stellte die Arbeitsgruppe von Fukuyama vor.^[184] Dabei lieferte eine intermolekulare Diels-Alder-Reaktion des Diens **207** (das dem Danishefsky-Dien gleicht) mit dem chiralen Butenolid **208** den B-Ring in **209**. Im weiteren Syntheseverlauf führte eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung des Allylcyanats **210** zur gewünschten Pyrrolidineinheit von **211**. Bemerkenswert ist, dass die Konfiguration des zuvor gebildeten Makrocyclus die Stereoselektivität während der späteren Synthesestufen bestimmt (Schema 33).



Schema 33. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (+)-Manzamin A (195) durch Fukuyama et al.^[184] PMP = *p*-Methoxyphenyl.

Dixon et al. gelang vor kurzem eine andere Synthese von (+)-195.^[190] Schlüsselreaktionen dieser Synthese waren a) eine Drei-Komponenten-Nitro-Mannich-Lactamisierung zwischen 212, Formaldehyd und dem Amin 213, die den A-Ring in 214 bildete, und b) eine neue reduktive Nitro-Mannich-Cyclisierung zwischen dem C12-Alkylnitrat und der fünfgliedrigen Lactameinheit von 215 in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4/\text{PhSiH}_2$, die zum B-Ring von 216 führte (Schema 34).

Zusätzlich zu seinen neurotrophen Wirkungen ist 195 ein potenter nicht-ATP-kompetitiver Inhibitor von GSK-3 β , einer Serin-Threonin-Kinase, die das Mikrotubuli-assoziierte Tau-Protein in Säugetierzellen phosphoryliert.^[191] Es wurde nachgewiesen, dass die Überexpression von GSK-3 zu abnorm hyperphosphoryliertem Tau-Protein führt, das nicht mehr an Mikrotubuli binden kann, sondern frei vorliegt und für den Filamentaufbau verfügbar ist.^[192] Man nimmt an, dass diese Hyperphosphorylierung schon früh bei verschiedenen



Schema 34. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (+)-Manzamin A (195) durch Dixon et al.^[190]

neuropathologischen Zuständen wie nachlassender Hirnleistung, Lern- und Gedächtnisdefiziten, Depression, Alzheimer-Erkrankung und ALS abläuft. Daher ist die Inhibierung der abnorm hochregulierten GSK-3-Aktivität eine wichtige Behandlungsstrategie bei neurodegenerativen Erkrankungen.^[192] Eine mögliche Position für die Bindung von 195 an GSK-3 wurde beschrieben.^[193]

2.7. Steroide

Verschiedene Steroide, z.B. NGA0187 (217) und Withanolid A (218), haben interessante neurotrophe Wirkungen (Abbildung 12). NGA0187 wurde aus der *Acremonium*-Gat-

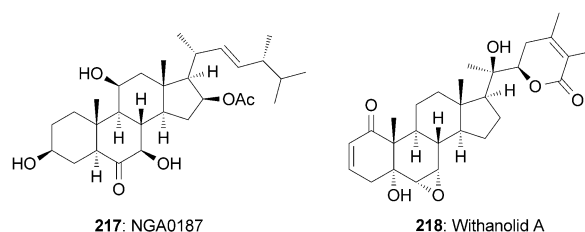
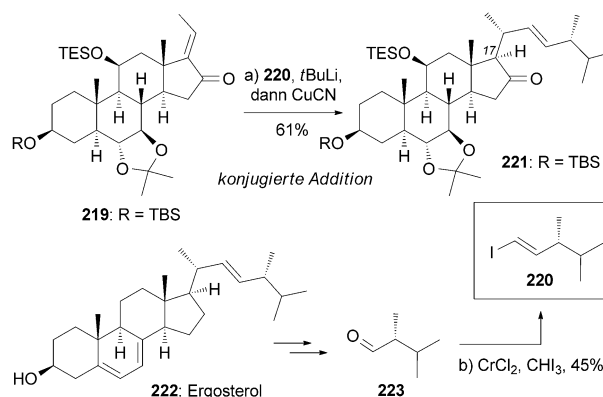


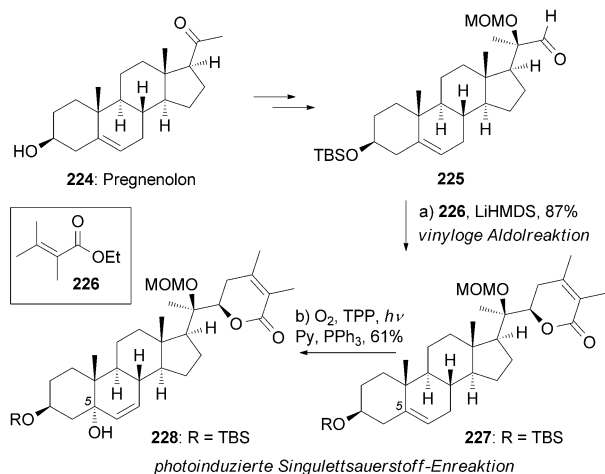
Abbildung 12. Typische neurotrophe Steroide.

tung TF-0356 isoliert^[194] und wird als erstes neurotrophen Steroid betrachtet.^[10b,195] Es induziert in Konzentrationen von 30–60 μM das Neuritenwachstum in PC-12-Zellen.^[194,195] Danishefsky et al. haben (+)-217 ausgehend von Adrenosteron synthetisiert (Schema 35).^[195] Hierbei war die Bildung der weit entwickelten Zwischenstufe 221 durch konjugierte Addition eines Lithium-Kupfer-Komplexes von 220 an das Enon 219 ein wichtiger Syntheseschritt. 220 wurde durch oxidative Spaltung der Seitenkette von Ergosterol (222) in enantiomerenreiner Form gebildet. Außerdem wurden mehrere Analoga von 217 mit verkürzter C17-Seitenkette synthetisiert und untersucht. Diese Analoga hatten keine nennenswerten Aktivitäten, was darauf schließen lässt, dass die C17-Seitenkette für die neurotrophe Wirkung von NGA0187 entscheidend sein könnte.^[195]



Schema 35. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (+)-NGA0187 (217) durch Danishefsky et al.^[195]

Withanolid A (**218**) und verwandte Steroide wurden aus den Wurzeln von *Withania somnifera* isoliert und haben in einer Konzentration von 1 μM starke Wirkung auf das Neuritenwachstum menschlicher Neuroblastom-SH-SY5Y-Zellen.^[196] Gademann et al. entwickelten eine Synthese von (+)-**218** aus Pregnenolon (**224**; Schema 36).^[197] Zu den



Schema 36. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (+)-Withanolid A (**218**) durch Gademann et al.^[197] MOM = Methoxymethyl, TPP = meso-Tetraphenylporphyrin.

wichtigen Reaktionen dieser Synthese gehören a) eine vinyllogische Aldolreaktion des Aldehyds **225** mit dem Lithiumenolat von **226** zum Lacton **227** und b) eine elegante Singulett-Sauerstoff-Enreaktion,^[198] die den tertiären C5-Alkohol in **228** liefert. Der Singulett-Sauerstoff wurde in situ aus Sauerstoff durch Bestrahlen mit einer Na-Lampe in Gegenwart von meso-Tetraphenylporphyrin als Sensibilisator generiert.

Wie nachgewiesen wurde, induziert **218** signifikant die Axon-/Dendritenregenerierung und den Wiederaufbau von Synapsen im geschädigten Mäusehirn und in defekten Neuronen der Hirnrinde von Ratten.^[196b] Widersprüchliche Befunde verhinderten allerdings eine klarere Vorstellung über den Wirkmechanismus von **218**.^[197a,199]

Bestimmte Steroide wie β -Estradiol induzieren das Neuritenwachstum über den MAPK-Mechanismus^[200] (Abbildung 2) und erhöhen die Expression von Synaptophysin über den membranständigen Östrogenrezeptor und die p44-MAP-Kinase.^[201] Außer **217** und **218** haben auch mehrere andere Steroide^[202] wie Desoxygedunin,^[203] Allopregnanolon^[204] und S19159^[205] neurotrophe Wirkungen.^[206] Die Signalmechanismen dieser Steroide gleichen wahrscheinlich dem von β -Estradiol.^[196b,206]

2.8. Polyprenylierte Acylphloroglucinole

Polyprenylierte Acylphloroglucinole (PPAPs) haben eine komplizierte polycyclische Struktur und ein breites Wirkungsspektrum.^[207] Zwei typische Beispiele für diese Verbindungsklasse sind Hyperforin (**229**) und Garsubellin A (**230**; Abbildung 13). Die Wirkungen von **229** auf das Neuriten-

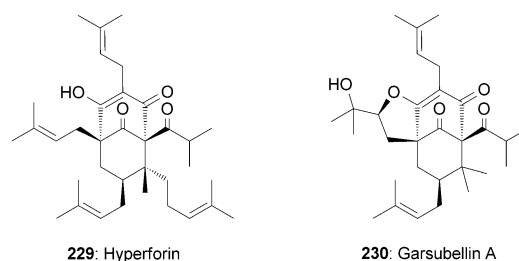


Abbildung 13. Typische neurotrophe PPAPs.

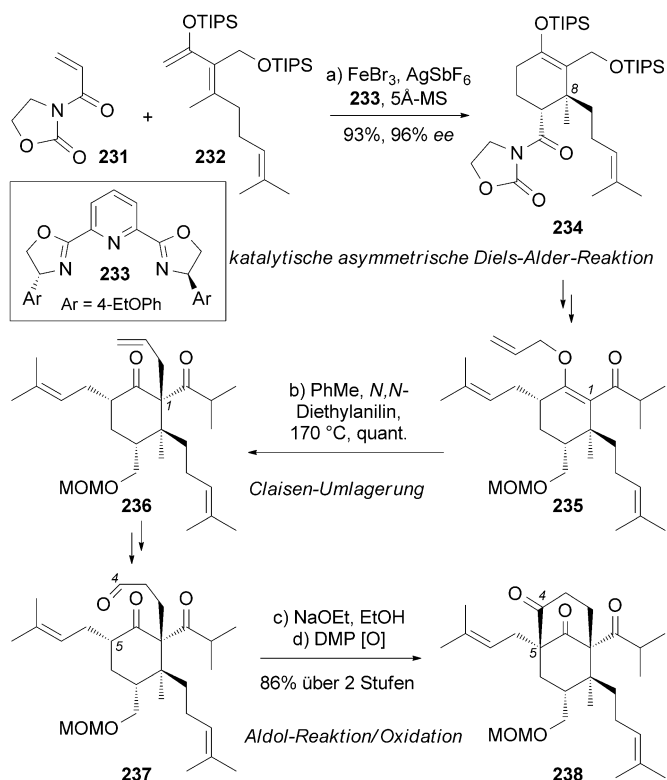
wachstum sind gut dokumentiert.^[208] Die starken neurotrophen Aktivitäten von **230**, das aus dem Holz von *Garcinia subelliptica* isoliert wurde, beruhen hingegen vermutlich auf einer Erhöhung der Aktivität von Cholinacetyltransferase (ChAT) in kultivierten P10-Septumkernneuronen der Ratte (154 % gegenüber der Kontrolle).^[209]

Hyperforin (**229**) wurde 1971 aus der Heilpflanze Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) isoliert.^[210] Zusätzlich zu anderen wichtigen biologischen Aktivitäten^[211] zeigte **229** vielversprechende neurologische Wirkungen. Beispielsweise wurde die antidepressive Wirkung von **229** auf seine Fähigkeit zurückgeführt, die Aufnahme verschiedener Neurotransmitter durch die Nervenzelle zu inhibieren.^[208a-f] Außerdem ist bekannt, dass **229** das Neuritenwachstum induziert (10 μM),^[208g] indem es einen der kanonischen TRP(transient receptor potential)-Ionenkanäle direkt und selektiv aktiviert.^[208g,212] Weiterhin wurde berichtet, dass **229** die Prozessierung des Amyloid-Vorläuferproteins (amyloid precursor protein, APP) beeinflusst^[213] und die Bildung von Amyloid- β (A β)-Ablagerungen, die A β -Neurotoxizität und Schädigungen des räumlichen Gedächtnisses verhindert.^[214] Darüber hinaus stimuliert **229** die Expression des selektiven BDNF-Rezeptors TrkB.^[215]

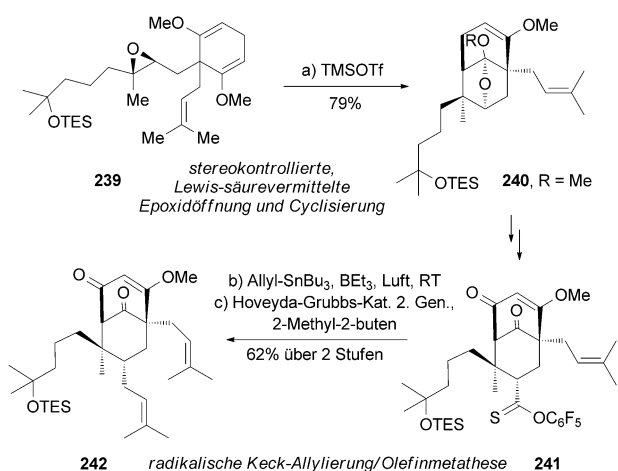
Kanai, Shibasaki et al. gelang eine Totalsynthese von (–)-**229**,^[216] die auf einer katalytischen asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion^[217] des Dienophils **231** mit dem Dien **232** in Gegenwart eines Fe^{III} -Komplexes mit dem PyBOX-Liganden **233** beruht (Schema 37). Durch Claisen-Umlagerung^[92] des Allylenolethers **235** entstand das quartäre C1-Zentrum in **236**, und das quartäre C5-Zentrum von **238** wurde durch intramolekulare Aldolreaktion von **237** gebildet.

Shair et al. beschrieben eine effiziente Synthesemethode für (+)-**229** (Schema 38),^[218] bei der die Hyperforin-Kernstruktur **240** durch eine Reaktionskaskade aus TMSOTf-vermittelter Epoxidöffnung und Cyclisierung zugänglich war. Da während der Cyclisierung die Sesselkonformation des Übergangszustands gegenüber der Bootkonformation bevorzugt ist, verläuft die Reaktion vollkommen stereokontrolliert. Eine weitere wichtige Stufe war die radikalische Keck-Allylierung mit Allyl-SnBu₃/BEt₃/Luft, der eine Olefinmetathese mit 2-Methyl-2-buten und dem Hoveyda-Grubbs-Katalysator der 2. Generation^[189c] zu der weit entwickelten Zwischenverbindung **242** folgte. Nakada und Uwamori berichteten kürzlich über eine Totalsynthese von (±)-**229**.^[219]

Kanai, Shibasaki et al. führten auch eine Totalsynthese von (±)-Garsubellin A (**230**) durch.^[220] Der B-Ring dieser



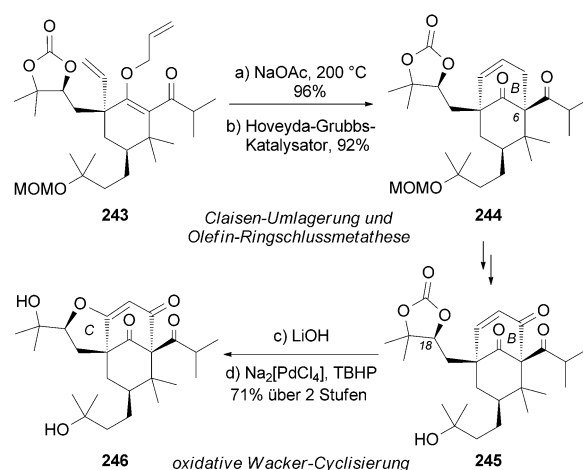
Scheme 37. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (–)-Hyperforin (**229**) durch Kanai, Shibasaki et al.^[216] DMP = Dess-Martin-Periodinan.



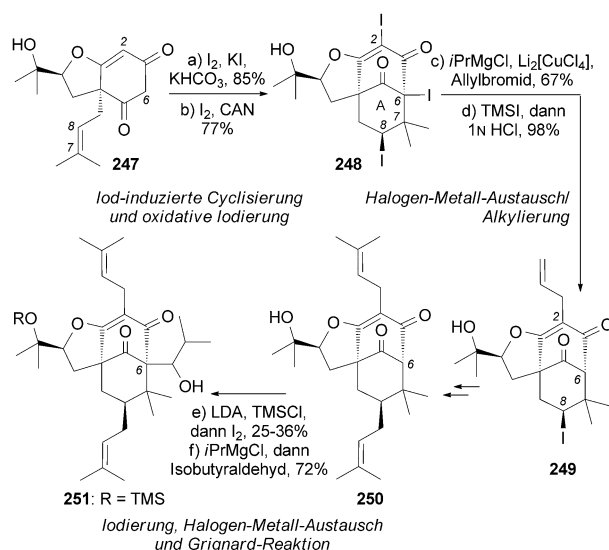
Scheme 38. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (+)-Hyperforin (**229**) durch Shair et al.^[218]

Verbindung wurde durch eine Claisen-Umlagerung^[92] von **243** mit nachfolgender Ringschlussmetathese gebildet. Die Abspaltung der Carbonatschutzgruppe in **245** und eine anschließende oxidative Wacker-Cyclisierung^[221] führten zur tricyclischen Verbindung **246** (Schema 39).

In der von Danishefsky et al. beschriebenen Totalsynthese von (±)-**230** entstand der A-Ring durch eine Iod-induzierte Cyclisierung zwischen dem C6-Zentrum und dem C7-C8-Alken von **247** (Schema 40).^[222] Die anschließende oxidative Iodierung^[222] lieferte die Vinylidideinheit in **248**, deren



Scheme 39. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (±)-Garsubellin A (**230**) durch Kanai, Shibasaki et al.^[220] TBHP = *tert*-Butylhydroperoxid.



Scheme 40. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (±)-Garsubellin A (**230**) durch Danishefsky et al.^[222] CAN = Cer(IV)-ammoniumnitrat.

Metallierung und Allylierung die C2-Seitenkette ergab. Mit einer ähnlichen Reaktionssequenz wurde **250** in **251** umgewandelt.

Außerdem gelang Simpkins et al. eine formale Synthese von (±)-Garsubellin A (**230**).^[224]

2.9. Tricholomalide

Die aus Pilzen der Gattung *Tricholoma* isolierten Tricholomalide A–C (**252–254**) fördern in einer Konzentration von 100 µM das Neuritenwachstum in PC-12-Zelllinien (Abbildung 14).^[225] Eine Totalsynthese von (±)-**252** und (±)-**253** durch Danishefsky et al. ermöglichte die Revidierung der C2-Konfiguration (Schema 41).^[226] Durch eine Homo-Robinson-Anellierung^[226b] wurde die bicyclische Verbindung **258** erhalten und in **259** überführt. Anschließend wurde **259** über

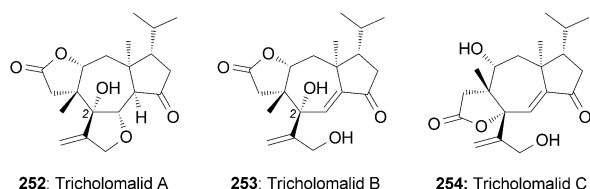
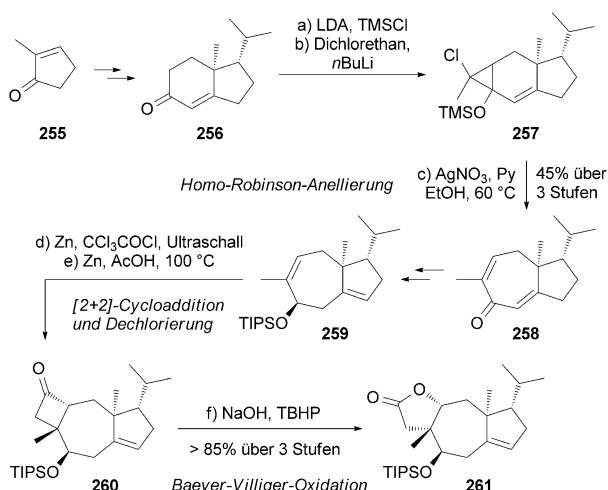


Abbildung 14. Neurotrophe Tricholomalide.


Schema 41. Ausschnitt aus der Totalsynthesen der (±)-Tricholomalide durch Danishefsky et al.^[226] TBHP = *tert*-Butylhydroperoxid.

eine [2+2]-Cycloaddition und nachfolgende Dechlorierung zur tricyclischen Verbindung **260** umgesetzt, deren Cyclobutanring in Gegenwart von NaOH und *tert*-Butylhydroperoxid unter Baeyer-Villiger-Oxidation^[227] zum Lacton **261** reagierte.

2.10. Neovibsanine

Neovibsanin A (**262**) und B (**263**) wurden aus den Blättern der Giftpflanze *Viburnum awabuki* isoliert (Abbildung 15).^[228] Beide Verbindungen induzieren in einer Kon-

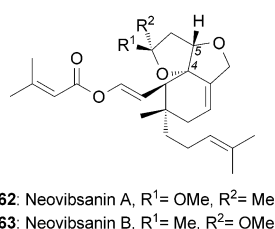
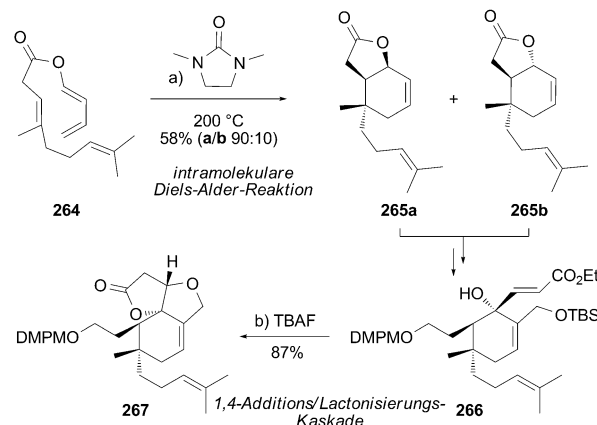


Abbildung 15. Neurotrophe Neovibsanine.

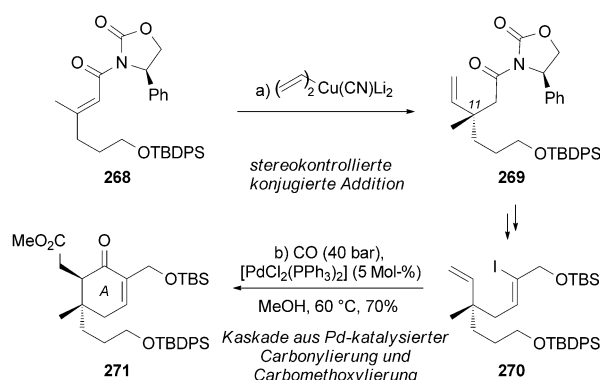
zentration von 40 μM das NGF-vermittelte Neuritenwachstum in PC-12-Zellen.^[229]

Über die erste Totalsynthese von (±)-Neovibsanin B (**263**) berichteten Imagawa, Nishizawa et al.^[229b] Sie beruht auf der Bildung des Lactons **265** durch intramolekulare Diels-

Alder-Reaktion,^[72] die ein Gemisch der beiden Isomere **265a** und **265b** lieferte, das weiter zu **266** umgesetzt wurde (Schema 42). Eine Kaskadenreaktion aus konjugierter Addition und Lactonisierung überführte **266** in **267**. Racemisches **263** wirkt in PC-12-Zellen ähnlich neurotroph wie enantiomerenreines **263**.^[229b]


Schema 42. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (±)-Neovibsanin B (**263**) durch Imagawa, Nishizawa et al.^[229b] DMPM = 3,4-Dimethoxybenzyl.

Esumi, Fukuyama et al. gelang eine enantioselektive Synthese von (+)-Neovibsanin B (**263**),^[229c] deren strategisch wichtige Stufe eine stereokontrollierte konjugierte Vinylierung des chiralen Oxazolidinons **268** war, bei der das quartäre C11-Zentrum entstand (Schema 43). Im weiteren Syntheseverlauf lieferte eine Reaktionskaskade aus Pd-vermittelter Carbonylierung und Carbomethoxylierung den A-Ring von **271**.


Schema 43. Ausschnitt aus der Totalsynthese von (±)-Neovibsanin B (**263**) durch Esumi, Fukuyama et al.^[229c]

Des Weiteren berichtete die Arbeitsgruppe von Williams über die Synthese von (±)-4,5-Bis-*epi*-neovibsanin A und B.^[230] Auch diese Verbindungen begünstigen in einer Konzentration von 40 μM das NGF-vermittelte Neuritenwachstum in PC-12-Zellen. Kürzlich wurde die Anreicherung eines

fluoreszenzmarkierten und strukturell vereinfachten Neovibsanin-Analogons um die Vorsprünge am Außenrand der PC-12-Zellen nachgewiesen.^[231]

2.11. Weitere neurotrophe Naturstoffe

Außer den bisher genannten Naturstoffen hat die Natur noch weitere faszinierende niedermolekulare Verbindungen hervorgebracht, die zwar strukturell unterschiedlich komplex sind, aber ähnliche hochinteressante neurotrophe Aktivität haben. Typische Beispiele für diese Naturstoffe sind in Abbildung 16 zusammengestellt.

Panaxytriol (**272**), ein wirksamer Bestandteil von Rotem Ginseng,^[232] wurde von mehreren Arbeitsgruppen synthetisiert,^[233] darunter Danishefsky et al., die nachwiesen, dass **272** in einer Konzentration von 60 μM das NGF-induzierte Neuritenwachstum in PC-12-Zellen begünstigt.^[234] Talaumidin (**273**) ist ein Tetrahydrofuran-Neolignan, das aus der Wurzel von *Aristolochia arcuata* isoliert wurde.^[235] Es fördert im

Konzentrationsbereich 1–30 μM das Neuritenwachstum bei kultivierten Kortexneuronen von Ratten und wirkt neuroprotektiv.^[235] Diese vielversprechenden biologischen Eigenschaften initiierten verschiedene Synthesen von **273**.^[236] Das aus dem marinen Pilz *Aspergillus sydowi* PFW 1–13 isolierte 14-Norpseurotin (**274**)^[237] induziert in einer Konzentration von 10 μM das Neuritenwachstum von PC-12-Zelllinien.^[238] 7,8-Dihydroxyflavon (**275**) gehört zu den Flavonoiden und erwies sich kürzlich durch die Aktivierung von Erk1/2 und Akt als selektiver TrkB-Agonist.^[239] Darüber hinaus wurden neuroprotektive Wirkungen^[239,240] sowie optimierte Analoga^[241] dieser Verbindung beschrieben. Mehrere andere natürliche Flavonoide wirken ebenfalls begünstigend auf das Neuritenwachstum oder die Neubildung von Nervenzellen (Neurogenese).^[242] Aspermytin A (**276**) wurde aus einem Meerespilz der Gattung *Aspergillus* isoliert und wirkt in einer Konzentration von 50 μM neurotroph auf PC-12-Zellen.^[243] Eine Synthese von **276** wurde von Shishido et al. beschrieben.^[244] Gelsemiol (**277**)^[245] wurde aus der paraguayischen Pflanze *Verbena littoralis* H. B. K. isoliert und fördert in

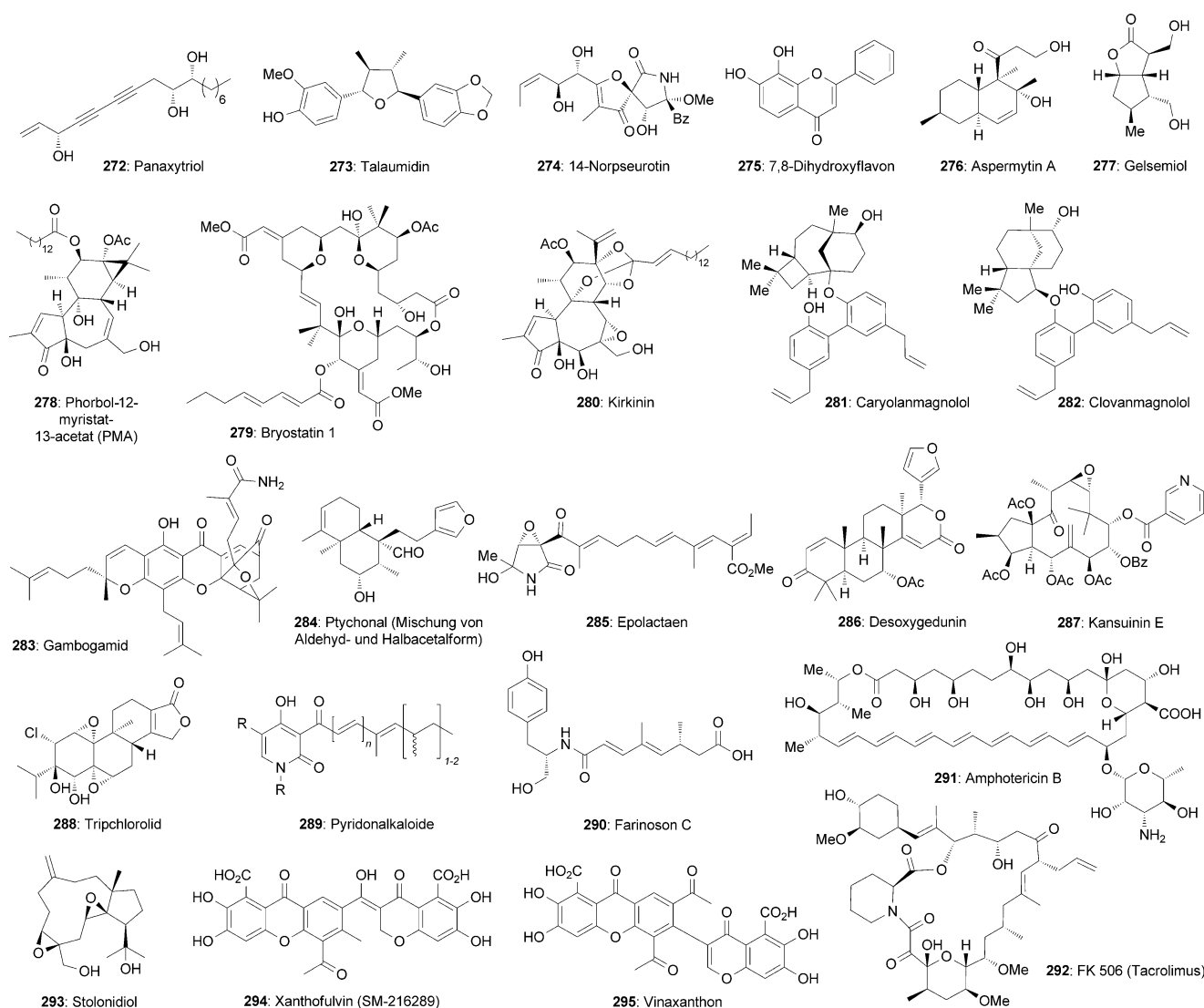


Abbildung 16. Weitere ausgewählte neurotrophe Naturstoffe.

Konzentrationen von 100–300 μM das NGF-vermittelte Neuritenwachstum in PC-12-Zellen. Gademann et al. entwickelten eine effiziente Synthese von **277**.^[246]

Verschiedene Proteinkinase-C(PKC)-Aktivatoren, beispielsweise ein Phorbolster (PMA, **278**)^[247] und Bryostat 1 (**279**)^[248] begünstigen signifikant das Neuritenwachstum in PC-12-Zelllinien^[249] und einer Primärkultur der Hinterwurzelganglienneuronen vom Huhn.^[250] Weitere interessante neurotrophe PMA-Naturstoffanaloga sind Kirkinin (**280**)^[250] Kirkinin B, Mezerein und der Synaptolepis-Faktor K7.^[250c] Wegweisende Synthesen für Phorbol und die verwandten Daphnan-Naturstoffe stammen von Wender et al.^[251] sowie von Cha und Lee.^[252] Außerdem haben Keck,^[253] Masamune,^[254] Evans,^[255] Nishiyama/Yamamura,^[256] Manaviyar,^[257] Trost,^[258] Krische^[259] und Wender^[260] et al. mehrere eindrucksvolle Synthesen von Bryostat 1 (**279**)^[253] und seinen natürlichen Analoga beschrieben.

Die aus *Magnolia obovata* isolierten Naturstoffe Caryolanmagnolol (**281**) und Clovanmagnolol (**282**) verstärken in einer Konzentration von 0.1 μM das Neuritenwachstum und steigern die ChAT-Aktivität.^[261] Untersuchungen im Arbeitskreis von Siegel führten zu einer biologisch inspirierten Synthese von **281** und **282**^[262] und bestätigten die starke neurotrophe Aktivität von **282**, das in einer Konzentration von 10 nM auf embryonale Hippocampus- und Kortexneuronen wirkte.^[262b] Das zu den *Garcinia*-Käfigxanthonen^[263] gehörende Gambogamid (**283**) wirkt in niedriger nanomolarer Konzentration signifikant neurotroph, indem es an TrkA bindet, dieses aktiviert und dadurch dessen Dimerisierung und Autophosphorylierung unterstützt.^[264] Darüber hinaus hat **283** neuroprotektive Wirkung.^[264]

Das Clerodan-Diterpenoid^[265] Ptychonal (**284**) wurde aus *Ptychopetalum olacoides* als Gemisch aus Halbacetal- und Aldehydform isoliert.^[266] Dieses Gleichgewichtsgemisch förderte im Konzentrationsbereich von 0.1 bis 10.0 μM das NGF-vermittelte Neuritenwachstum bei PC-12-Zellen. Der aus dem Pilzstamm *Penicillium* sp. BM 1689-P isolierte neurotrophe Metabolit Epolactaen (**285**)^[267] begünstigte im Konzentrationsbereich 10–25 μM das Neuritenwachstum in menschlichen Neuroblastomzellen der Linie SH-SY5Y.^[267,268] Seine vielversprechende biologische Aktivität gab Anlass zu mehreren Synthesen.^[269] Desoxygedunin (**286**), ein aus dem indischen Niembaum (*Azadirachta indica*) isolierter Naturstoff, wirkt als BDNF-Mimetikum und aktiviert in nanomolarer Konzentration TrkB in Hippocampusneuronen der Ratte.^[203] Kansuinin E (**287**)^[270] ein makrocyclisches Jatrophan-Diterpen,^[270,271] fördert die neurotrophe Aktivität vermutlich über eine TrkA-Aktivierung.^[271c] Eine ähnliche Untersuchung ergab, dass auch die Aktivierung von Cyclooxygenase eine wesentliche Rolle in der NGF-Synthese spielt.^[271b] In Konzentrationen von 1 pM bis 10 nM induzierte Tripchlorolid (**288**), eine immunsuppressive Verbindung aus der chinesischen Pflanze *Tripterygium wilfordii* Hook f, neurotrophe Aktivität in embryonalen Mittelhirnneuronen der Ratte und wirkte neuroprotektiv auf dopaminerge Neuronen. Außerdem wurde berichtet, dass **288** die Expression von BDNF-mRNA stimuliert,^[272] und mehrere Studien untersuchten seine neuroprotektiven Eigenschaften.^[272,273] Die neurologische Aktivität von **288** könnte Ähnlichkeit mit der

von FK506 (Tacrolimus) haben, einem anderen Immunsuppressivum.^[274]

Eine Reihe von Pyridon-Alkaloiden (**289**)^[275] z. B. die Tenelline,^[276] Bassianine,^[276a–c] Farinosone^[277] und Militarino-^[278] mit einem gemeinsamen chemischen Grundgerüst hat vielversprechende neurotrophe Wirkungen. 1982 veröffentlichten Williams und Sit eine effiziente Synthese von Tenellin,^[279] und später beschrieben Gademann et al. eine divergente Synthese verschiedener neurotropher Pyridon-Alkaloide.^[275d,280] Auch das verwandte Farinoson C (**290**)^[277] fördert in einer Konzentration von 50 μM das NGF-vermittelte Neuritenwachstum in PC-12-Zelllinien.^[281] Gademann et al. synthetisierten **290** und entdeckten L-Tyrosinolamid als dessen Pharmakophor.^[281] Untersuchungen an PC-12-Zellen lassen darauf schließen, dass bestimmte Militarino-^[278] eine anhaltende neuritische Differenzierung induzieren, indem sie die intrazellulären cAMP-Spiegel erhöhen, die sich ihrerseits auf das TrkA-Rezeptor-Signal auswirken.^[278c] Diese bleibende Aktivierung der PI3/Akt- und MEK/ERK-Mechanismen reguliert p53 hoch und induziert die Freisetzung von AIF aus den Mitochondrien, die schließlich zur Apoptose in Neuro-2a-Neuroblastoma-Zellen der Maus führt. Aus diesen Befunden folgerten die Autoren, dass die Wirkung der Militarino-^[278] von der basalen Expression von p53 abhängt: Die Verbindungen induzieren die Apoptose vor allem in Zellen mit hoher p53-Expression, bewirken aber eine neuritische Differenzierung in Zellen, in denen die p53-Spiegel niedrig sind.^[278e]

Verschiedene Makrolide wie Amphotericin B (**291**) und FK506 (Tacrolimus, **292**) haben bemerkenswerte neurotrophe Eigenschaften. **291** wurde ursprünglich aus dem Fadenbakterium *Streptomyces nodosus* isoliert^[282–284] und findet häufig Verwendung als Antimykotikum.^[285] Seine hochinteressante neurologische Wirkung wurde erst später erkannt,^[286] als man entdeckte, dass die Verbindung das Neuritenwachstum in postnatalen Kleinhirnneuronen und embryonalen Kortexneuronen von Ratten fördert. Außerdem hemmt **291** die Aktivität wichtiger Myelin- und Gliazell-assoziiierter Inhibitoren, die als entscheidende Faktoren die Regeneration von Nervenzellen bei Rückenmarksverletzungen unterdrücken.^[286] Nicolaou et al. haben **291** stereoselektiv synthetisiert.^[287] Eine neuere mechanistische Untersuchung lässt vermuten, dass **291** als Antagonist von ZNS-Inhibitoren wirkt und das Axonwachstum durch Aktivierung des Akt-Mechanismus fördert, der die Aktivität von GSK-3 β unterdrückt.^[286]

FK506 (Tacrolimus, **292**) wurde 1987 aus *Streptomyces tsukubaensis* isoliert.^[288] Außer seiner bemerkenswerten Aufgabe im Immunsystem hat **292** auch interessante neuroprotektive und neurotrophe Wirkungen, darunter die Förderung des Neuritenwachstums in PC-12-Zellen und peripheren Nervenzellen.^[289] Nachweislich bewirkt **292** bei Schädigungen peripherer Nerven und Rückenmarksverletzung funktionelle Verbesserungen.^[274] Außerdem fördert **292** in einer Konzentration von 10 nM die Proliferation kultivierter Schwann-Zellen und die NGF-Sekretion^[290] und begünstigt das NGF-induzierte Neuritenwachstum über den MAP-Kinasemechanismus.^[291] Das neuroprotektive Potenzial von **292** nach einer ZNS-Verletzung wurde ebenfalls untersucht.^[274] Auch wenn der genaue Mechanismus noch nicht

geklärt ist, hat man festgestellt, dass die Bindung der Immunophilinen FKBP-12 und FKBP-52 entscheidend für die neuroprotektiven Wirkungen von **292** ist.^[292] Da ZNS-Verletzungen mit einer Aktivierung der Immunantwort verbunden sind, nimmt man an, dass die immunsuppressive Aktivität von **292** die beobachteten neuroprotektiven Wirkungen induzieren könnte.^[274e] Tatsächlich wurde nachgewiesen, dass Immunophilinliganden neurotroph wirken,^[292,293] was die Beobachtung erklärt, dass einige natürliche oder synthetische Analoga von **292** wie Rapamycin^[289,294] und FK1706^[295] das Neuritenwachstum in PC-12-Zellen (Rapamycin, 1 nM) und menschlichen Neuroblastom(SH-SY5Y)-Zellen (FK1706, 1 nM) fördern. Totalsynthesen von **292** wurden bei Merck^[296] sowie von Schreiber et al.^[297] und Ireland et al. durchgeführt,^[298] und formale Synthesen haben Danishefsky et al.,^[299] Sih und Gu^[300] sowie Smith et al.^[301] beschrieben. Die Arbeiten bezüglich der Synthese von **292** wurden in Übersichtartikeln von Nakata^[302] und Ley et al.^[303] besprochen.

Stolonidiol (**293**) wurde aus der bei Okinawa vorkommenden Weichkoralle *Clavularia* sp. isoliert.^[103a,304] Es wirkt stark zytotoxisch auf P388-Leukämiezellen und weist in einer Konzentration von 0.3 µM signifikante ChAT-Aktivität in Primärkulturen basaler Vorderhirnzellen und klonaler Septum-SN49-Zellen auf.^[103a] Yamada et al. haben eine Synthese von Stolonidiol beschrieben.^[305] Xanthofulvin (SM-216289, **294**) und Vinaxanthon (**295**) wurden aus dem Kulturmedium des Pilzes *Penicillium* sp. SPF-3059 isoliert.^[306] Von Bedeutung ist die stark hemmende Wirkung dieser beiden Verbindungen auf die Aktivität von Semaphorin3A (Sema3A), das die Axonregeneration inhibiert, ohne nachweisbare Zytotoxizität. Untersuchungen an Tieren bestätigten die vielversprechenden klinischen Aussichten von **294**.^[307] Diese Befunde könnten wegweisend für die Entwicklung von Mitteln zur Behandlung des verletzten Rückenmarks sein. Eine eindrucksvolle Synthese von **294** und **295** haben Siegel et al. vor kurzem beschrieben.^[308]

3. Schlussbemerkungen und Ausblick

Es ist weitgehend akzeptiert, dass sich Naturstoffe entwickelt haben, um – häufig in Synergie – ein breites Spektrum an Funktionen auszuüben, die für den produzierenden Organismus nützlich sind. Sie werden als „privilegierte Strukturen“^[309] betrachtet, die durch feine Änderungen, die ihr pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil verbessern sollen, zur Entwicklung neuer Medikamente führen können.^[310] So bestehen mehr als 50 % der klinisch verwendeten Medikamente aus Naturstoffen und ihren Strukturverwandten.^[311] Die gleiche Bedeutung haben Naturstoffe als Hilfsmittel in der chemischen Biologie, deren Ziel die Entwicklung neuer Bioassays, die Charakterisierung von Signalwegen der Zelle und die chemische Untersuchung biologischer Abläufe ist.

Der Begriff neurodegenerative Erkrankungen bezeichnet allgemein eine Reihe von Krankheiten, deren Ursache ein chronischer Defekt und die Zerstörung der Nervenzellen, vor allem der des Zentralnervensystems, ist.^[312] Meist manifestieren sich diese Erkrankungen bei älteren Menschen, und in

industrialisierten Gesellschaften, wo die Lebenserwartung hoch ist, bedeuten sie erhebliche Belastungen für die Sozialsysteme. Vorbeugende Methoden gegen eine Degeneration der Nervenzellen erfordern die Berücksichtigung verschiedener genetischer und epidemiologischer Studien, die nicht einfach zu korrelieren sind. Zudem ist ein solches Vorgehen bei traumatischen Ereignissen wie der Rückenmarksverletzung schwer umzusetzen. Die Erforschung der Ursachen für die Neurodegeneration ist bei weitem nicht abgeschlossen, und bisher gibt es für diese Erkrankungen keine Heilung. Die derzeitige Vorgehensweise besteht darin, die Symptome zu lindern sowie den Mangel an Neurotransmittern und den enzymatischen Abbau zu beheben.^[2a,7]

Neurotrophine wurden als Promotoren für den Fortbestand, die Entwicklung und die Funktion von Nervenzellen einschließlich der Synapsenbildung und des Umbaus des synaptischen Netzwerks identifiziert.^[8] Wie wichtig diese Verbindungen sind, lassen die schweren neurologischen Wirkungen erkennen, die bei Tieren auftraten, in denen Neurotrophine oder ihre Rezeptoren zerstört wurden.^[313] Trotz ihrer unzweifelhaften Bedeutung in der Biologie und der Physiologie ist die Entwicklung von Wirkstoffen auf der Basis von Neurotrophen auf einige Schwierigkeiten gestoßen, die die orale Verfügbarkeit, die unzureichende Freisetzung im Gehirn und hohe Herstellungskosten betreffen.^[314] Mit Naturstoffen und verwandten Verbindungen mit neurotropher Wirkung lassen sich diese Hindernisse im Prinzip überwinden.^[10,11,315] Tatsächlich befinden sich derzeit mehrere Verbindungen in der klinischen Prüfung gegen neurodegenerative Erkrankungen.^[316] Ein aktuelles Beispiel dafür ist Bryostat 1 (**279**)^[317,318] das auch die Wichtigkeit der Entwicklung von robusten Synthesestrategien betont, die zur Untersuchung und Optimierung der biologischen Eigenschaften der Stammverbindung verwendet werden können.^[319]

Die hier besprochenen Synthesestrategien lassen darauf vertrauen, dass die bevorzugten Strukturmodule verschiedener neurotropher Naturstoffe im Labor hergestellt werden können. Stetige Fortschritte bei den Synthesemethoden versprechen weitere Verbesserungen dieser Strategien, vor allem wenn sie Effizienz, Flexibilität und Gesamtkosten betreffen. Abgesehen von einigen bemerkenswerten Ausnahmen, die in diesem Aufsatz besprochen wurden, wurde die chemische Biologie neurotropher Naturstoffe nicht systematisch untersucht. Dies könnte auf die komplexen Mechanismen bei der Degeneration von Nervenzellen und die Schwierigkeiten im Zusammenhang mit der Durchführung biologischer Experimente an primären Nervenzellen zurückzuführen sein. Die leicht zugängliche PC-12-Zelllinie bietet eine interessante und verlässliche Alternative zu Primärzellkulturen.^[96] Andererseits wurden mehrere Schlüsselproteine, die das Wachstum von Nervenzellen steuern, als mögliche Angriffsziele für eine Therapie der Neurodegeneration identifiziert. Zudem lassen Fortschritte im Hochdurchsatz-Screening,^[320] bei der Abbildung von Zellphänotypen,^[321] der Stammzellentechnologie und der regenerativen Medizin darauf hoffen, derartige Untersuchungen zu erleichtern und zu beschleunigen.^[322] Dabei ist es entscheidend, diesen Fortschritt in allen Bereichen zu nutzen und die chemische Neurobiologie weiter voranzutreiben. Letzteres ist besonders wichtig und passt zeitlich zu

dem kürzlich angekündigten Brain-Activity-Map-Projekt.^[323] Ähnlich wie beim Humangenomprojekt soll bei diesem Vorhaben die gesamte neuronale Aktivität im Gehirn rekonstruiert werden. Angesichts dieses ehrgeizigen Ziels dürften chemische Neurotrophine für die chemische Untersuchung des Umbaus neuronaler Schaltkreise sowie kognitiver Funktionen und Verhaltensweisen eine wichtige Rolle spielen.

Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (CA 133002) gefördert. Wir danken dem U.S. Department of Education für ein Stipendium für MHL über den GAANN Grant P200A120223. Wir danken auch der National Science Foundation für das Bereitstellen von Geräten (CHE9709183 und CHE0741968). Dr. Lynn Trzoss, Weng K. Chang und Prof. William C. Mobley danken wir für die hier beschriebenen Forschungsbeiträge und den Professoren Jerry Yang und Carlos A. Guerrero (UCSD) für hilfreiche Anmerkungen.

Eingegangen am 17. März 2013

Online veröffentlicht am 18. Dezember 2013

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] a) L. M. Thompson, *Nature* **2008**, 452, 707–708; b) J. J. Palop, J. Chin, L. Mucke, *Nature* **2006**, 443, 768–773; c) J. B. Martin, *N. Engl. J. Med.* **1999**, 340, 1970–1980.
- [2] a) S. Thuret, L. D. Moon, F. H. Gage, *Nat. Rev. Neurosci.* **2006**, 7, 628–643; b) D. W. Cadotte, M. G. Fehlings, *Clin. Orthop.* **2011**, 469, 732–741.
- [3] a) H. W. Querfurth, F. M. LaFerla, *N. Engl. J. Med.* **2010**, 362, 329–344; b) W. G. Meissner, M. Frasier, T. Gasser, C. G. Goetz, A. Lozano, P. Piccini, J. A. Obeso, O. Rascol, A. Schapira, V. Voon, D. M. Weiner, F. Tison, E. Bezard, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2011**, 10, 377–393; c) World Alzheimer Report 2013: An analysis of long-term care for dementia; Executive Summary; Published by Alzheimer's Disease International, London, **2013**.
- [4] E. Bossy-Wetzel, R. Schwarzenbacher, S. A. Lipton, *Nat. Med.* **2004**, 10, S2–S9.
- [5] L. Q. Luo, D. D. M. O'Leary, *Annu. Rev. Neurosci.* **2005**, 28, 127–156.
- [6] X. Xu, A. E. Warrington, A. J. Bieber, M. Rodriguez, *CNS Drugs* **2011**, 25, 555–573.
- [7] a) E. J. Bradbury, S. B. McMahon, *Nat. Rev. Neurosci.* **2006**, 7, 644–653; b) M. Citron, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2010**, 9, 387–398; c) A. E. Lang, *Nat. Med.* **2010**, 16, 1223–1226; d) O. Lindvall, Z. Kokaia, A. Martinez-Serrano, *Nat. Med.* **2004**, 10, S42–S50; e) E. Esposito, S. Cuzzocrea, *Curr. Med. Chem.* **2010**, 17, 2764–2774; f) S. Ramaswamy, K. M. Shannon, J. H. Kordower, *Cell Transplantation* **2007**, 16, 301–312; g) M. Jackson, J. Llado, J. D. Rothstein, *Expert Opin. Invest. Drugs* **2002**, 11, 1343–1364.
- [8] a) E. J. Huang, L. F. Reichardt, *Annu. Rev. Neurosci.* **2001**, 24, 677–736; b) M. V. Chao, *Nat. Rev. Neurosci.* **2003**, 4, 299–309.
- [9] A. M. Weissmiller, C. Wu, *Transl. Neurodegeneration* **2012**, 1, 14.
- [10] F. M. Longo, T. Yang, J. K. Knowles, Y. M. Xie, L. A. Moore, S. M. Massa, *Curr. Alzheimer Res.* **2007**, 4, 503–506.
- [11] R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 539–549.
- [12] A. B. Young, *J. Neurosci.* **2009**, 29, 12722–12728.
- [13] World Alzheimer Report, Alzheimer's Disease International, **2012**.
- [14] B. T. Hyman, G. W. Vanhoesen, *Neurobiol. Aging* **1987**, 8, 555–556.
- [15] T. Mohamed, P. P. N. Rao, *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18, 4299–4320.
- [16] H. Kaduszkiewicz, T. Zimmermann, H. P. Beck-Bornholdt, H. van den Bussche, *Br. Med. J.* **2005**, 331, 321–327.
- [17] T. Tomita, *Expert Rev. Neurother.* **2009**, 9, 661–679.
- [18] B. Bulic, M. Pickhardt, B. Schmidt, E. M. Mandelkow, H. Waldmann, E. Mandelkow, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 1772–1785; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1740–1752.
- [19] J. L. Cummings, *N. Engl. J. Med.* **2004**, 351, 56–67.
- [20] J. M. Shulman, P. L. De Jager, M. B. Feany, *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* **2011**, 6, 193–222.
- [21] C. A. Davie, *Br. Med. Bull.* **2008**, 86, 109–127.
- [22] W. Dauer, S. Przedborski, *Neuron* **2003**, 39, 889–909.
- [23] a) C. Klein, M. G. Schlossmacher, *Nat. Clin. Pract. Neuro.* **2006**, 2, 136–146; b) C. Klein, A. Westenberger, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2012**, 2, a008888.
- [24] M. B. H. Youdim, P. F. Riederer, *Neurology* **2004**, 63, S32–S35.
- [25] M. B. Youdim, D. Edmondson, K. F. Tipton, *Nat. Rev. Neurosci.* **2006**, 7, 295–309.
- [26] C. Waters, *J. Am. Geriatr. Soc.* **2000**, 48, 692–698.
- [27] N. Crosby, K. H. Deane, C. E. Clarke, *Cochrane Database Syst. Rev.* **2003**, CD003468.
- [28] C. Landles, G. P. Bates, *EMBO Rep.* **2004**, 5, 958–963.
- [29] M. J. U. Novak, S. J. Tabrizi, *Br. Med. J.* **2010**, 340, c3109.
- [30] R. H. Myers, J. P. Vonsattel, P. A. Paskevich, D. K. Kiely, T. J. Stevens, L. A. Cupples, E. P. Richardson, E. D. Bird, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **1991**, 50, 729–742.
- [31] A. Kaplan, B. R. Stockwell, *Prog. Neurobiol.* **2012**, 99, 262–280.
- [32] M. R. Hayden, B. R. Leavitt, U. Yasothan, P. Kirkpatrick, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2009**, 8, 17–18.
- [33] J. D. Rothstein, *Ann. Neurol.* **2009**, 65, S3–S9.
- [34] L. Ferraiuolo, J. Kirby, A. J. Grierson, M. Sendtner, P. J. Shaw, *Nat. Rev. Neurol.* **2011**, 7, 616–630.
- [35] R. W. Orrell, *Br. Med. Bull.* **2010**, 93, 145–159.
- [36] M. E. Gurney, H. F. Pu, A. Y. Chiu, M. C. Dalcanto, C. Y. Polchow, D. D. Alexander, J. Caliendo, A. Hentati, Y. W. Kwon, H. X. Deng, W. J. Chen, P. Zhai, R. L. Sufit, T. Siddique, *Science* **1994**, 264, 1772–1775.
- [37] J. Sreedharan, I. P. Blair, V. B. Tripathi, X. Hu, C. Vance, B. Rogelj, S. Ackerley, J. C. Durnall, K. L. Williams, E. Buratti, F. Baralle, J. de Belleruche, J. D. Mitchell, P. N. Leigh, A. Al-Chalabi, C. C. Miller, G. Nicholson, C. E. Shaw, *Science* **2008**, 319, 1668–1672.
- [38] I. P. Blair, K. L. Williams, S. T. Warraich, J. C. Durnall, A. D. Thoeng, J. Manavis, P. C. Blumbergs, S. Vucic, M. C. Kiernan, G. A. Nicholson, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2010**, 81, 639–645.
- [39] H. M. Bryson, B. Fulton, P. Benfield, *Drugs* **1996**, 52, 549–563.
- [40] M. Cudkowicz, M. E. Bozik, E. W. Ingersoll, R. Miller, H. Mitsumoto, J. Shefner, D. H. Moore, D. Schoenfeld, J. L. Mather, D. Archibald, M. Sullivan, C. Amburgey, J. Moritz, V. K. Gribkoff, *Nat. Med.* **2011**, 17, 1652–U1169.
- [41] a) M. E. Schwab, D. Bartholdi, *Physiol. Rev.* **1996**, 76, 319–370; b) J. W. Fawcett, R. A. Asher, *Brain Res. Bull.* **1999**, 49, 377–391.
- [42] a) L. McKerracher, *Neurobiol. Dis.* **2001**, 8, 11–18; b) J. Silver, J. H. Miller, *Nat. Rev. Neurosci.* **2004**, 5, 146–156.
- [43] D. W. Cadotte, M. G. Fehlings, *Clin. Orthop.* **2011**, 469, 732–741.
- [44] a) C. Soto, *Nat. Rev. Neurosci.* **2003**, 4, 49–60; b) M. P. Mattson, T. Magnus, *Nat. Rev. Neurosci.* **2006**, 7, 278–294.
- [45] M. V. Sofroniew, C. L. Howe, W. C. Mobley, *Annu. Rev. Neurosci.* **2001**, 24, 1217–1281.

- [46] E. J. Huang, L. F. Reichardt, *Annu. Rev. Biochem.* **2003**, 72, 609–642.
- [47] G. Dechant, Y. A. Barde, *Nat. Neurosci.* **2002**, 5, 1131–1136.
- [48] a) S. Omura, T. Fujimoto, K. Otoguro, K. Matsuzaki, R. Moriguchi, H. Tanaka, Y. Sasaki, *J. Antibiot.* **1991**, 44, 113–116; b) S. Omura, K. Matsuzaki, T. Fujimoto, K. Kosuge, T. Furuya, S. Fujita, A. Nakagawa, *J. Antibiot.* **1991**, 44, 117–118.
- [49] a) G. Fenteany, R. F. Standaert, G. A. Reichard, E. J. Corey, S. L. Schreiber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 91, 3358–3362; b) K. Hashimoto, G. Guroff, Y. Katagiri, *J. Neurochem.* **2000**, 74, 92–98.
- [50] a) G. Fenteany, R. F. Standaert, W. S. Lane, S. Choi, E. J. Corey, S. L. Schreiber, *Science* **1995**, 268, 726–731; b) M. Katagiri, M. Hayashi, K. Matsuzaki, H. Tanaka, S. Omura, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 344–346; c) L. R. Dick, A. A. Cruikshank, L. Grenier, F. D. Melandri, S. L. Nunes, R. L. Stein, *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 7273–7276.
- [51] a) G. Fenteany, S. L. Schreiber, *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 8545–8548; b) E. J. Corey, W. D. Z. Li, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 1–10; c) C. E. Masse, A. J. Morgan, J. Adams, J. S. Panek, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2513–2528; d) M. Shibasaki, M. Kanai, N. Fukuda, *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 20–38; e) S. H. Kang, S. Y. Kang, H. S. Lee, A. J. Buglass, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4537–4558; f) H. Tomoda, S. Omura, *Yakugaku Zasshi* **2000**, 120, 935–949.
- [52] a) E. J. Corey, G. A. Reichard, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10677–10678; b) E. J. Corey, W. D. Li, T. Nagamitsu, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1784–1787; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1676–1679; c) E. J. Corey, W. D. Li, G. A. Reichard, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2330–2336; d) E. J. Corey, W. D. Z. Li, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7475–7478.
- [53] a) T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, 28, 203–331; b) J. Kato, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1983**, 1727–1728; c) N. Iwasawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1982**, 1441–1444; d) G. L. Beutner, S. E. Denmark, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 9256–9266; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9086–9096; e) J. I. Matsuo, M. Murakami, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 9280–9289; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9109–9118.
- [54] a) T. Sunazuka, T. Nagamitsu, K. Matsuzaki, H. Tanaka, S. Omura, A. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5302–5302; b) H. Uno, J. E. Baldwin, A. T. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2139–2140; c) N. Chida, J. Takeoka, N. Tsutsumi, S. Ogawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 793–794; d) T. Nagamitsu, T. Sunazuka, H. Tanaka, S. Omura, P. A. Sprengeler, A. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3584–3590; e) N. Chida, J. Takeoka, K. Ando, N. Tsutsumi, S. Ogawa, *Tetrahedron* **1997**, 53, 16287–16298; f) S. H. Kang, H. S. Jun, *Chem. Commun.* **1998**, 1929–1930; g) J. S. Panek, C. E. Masse, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1161–1163; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1093–1095; h) F. Soucy, L. Grenier, M. L. Behnke, A. T. Destree, T. A. McCormack, J. Adams, L. Plamondon, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9967–9976; i) M. P. Green, J. C. Procter, C. J. Hayes, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6609–6611; j) C. J. Brennan, G. Pattenden, G. Rescouri, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8757–8760; k) P. C. B. Page, A. S. Hamzah, D. C. Leach, S. M. Allin, D. M. Andrews, G. A. Rassias, *Org. Lett.* **2003**, 5, 353–355; l) P. C. B. Bulman Page, D. C. Leach, C. M. Hayman, A. S. Hamzah, S. M. Allin, V. McKee, *Synlett* **2003**, 1025–1027; m) T. J. Donohoe, H. Sintim, L. Sisangia, J. D. Harling, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2343–2346; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2293–2296; n) T. J. Donohoe, H. O. Sintim, L. Sisangia, K. W. Ace, P. M. Guyo, A. Cowley, J. D. Harling, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 4227–4238; o) D. J. Wardrop, E. G. Bowen, *Chem. Commun.* **2005**, 5106–5108; p) E. P. Balskus, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6810–6812; q) N. Fukuda, K. Sasaki, T. V. R. S. Sastry, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1220–1225; r) H. Miyaoka, M. Yamanishi, A. Hoshino, H. Mitome, E. Kawashima, *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56, 738–741; s) A. Hameed, A. J. Blake, C. J. Hayes, *Synlett* **2010**, 535–538; t) C. J. Hayes, A. E. Sherlock, M. D. Selby, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 193–195; u) C. J. Hayes, A. E. Sherlock, M. P. Green, C. Wilson, A. J. Blake, M. D. Selby, J. C. Procter, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2041–2051.
- [55] T. Nagamitsu, T. Sunazuka, H. Stump, R. Obata, S. Arima, K. Matsuzaki, H. Tanaka, S. Omura, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 747–748.
- [56] H. Shigemori, S. Wakuri, K. Yazawa, T. Nakamura, T. Sasaki, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **1991**, 47, 8529–8534.
- [57] J. S. Schneekloth, J. L. Sanders, J. Hines, C. M. Crews, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3855–3858.
- [58] J. Hines, M. Groll, M. Fahnestock, C. M. Crews, *Chem. Biol.* **2008**, 15, 501–512.
- [59] K. Yamaguchi, T. Tsuji, S. Wakuri, K. Yazawa, K. Kondo, H. Shigemori, J. Kobayashi, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1993**, 57, 195–199.
- [60] a) J. G. Delcros, M. B. Floc'h, C. Prigent, Y. Arlot-Bonnemains, *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 479–503; b) K. B. Kim, C. M. Crews, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2600–2605; c) D. H. Lee, A. L. Goldberg, *Trends Cell Biol.* **1998**, 8, 397–403; d) J. Myung, K. B. Kim, C. M. Crews, *Med. Res. Rev.* **2001**, 21, 245–273; e) J. S. Schneekloth, C. M. Crews, *Curr. Drug Targets* **2011**, 12, 1581–1594.
- [61] a) A. Ciechanover, P. Brundin, *Neuron* **2003**, 40, 427–446; b) S. Meiners, A. Ludwig, V. Stangl, K. Stangl, *Med. Res. Rev.* **2008**, 28, 309–327; c) C. M. Crews, *Chem. Biol.* **2010**, 17, 551–555; d) A. F. Kisselev, W. A. van der Linden, H. S. Overkleef, *Chem. Biol.* **2012**, 19, 99–115.
- [62] a) D. Urabe, M. Inoue, *Tetrahedron* **2009**, 65, 6271–6289; b) Y. Fukuyama, J.-M. Huang, *Studies in Natural Products Chemistry*, Bd. 32 (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, Amsterdam, **2005**, S. 395–429.
- [63] a) J. M. Huang, R. Yokoyama, C. S. Yang, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6111–6114; b) J. M. Huang, C. S. Yang, M. Tanaka, Y. Fukuyama, *Tetrahedron* **2001**, 57, 4691–4698.
- [64] R. Yokoyama, J. M. Huang, C. S. Yang, Y. Fukuyama, *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 527–531.
- [65] M. Kubo, C. Okada, J. M. Huang, K. Harada, H. Hioki, Y. Fukuyama, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5190–5193.
- [66] I. Kouno, N. Baba, M. Hashimoto, N. Kawano, M. Takahashi, H. Kaneto, C. S. Yang, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 422–425.
- [67] M. Kubo, K. Kobayashi, J. M. Huang, K. Harada, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1231–1235.
- [68] J. M. Huang, R. Yokoyama, C. S. Yang, Y. Fukuyama, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 428–431.
- [69] Y. Fukuyama, N. Shida, M. Kodama, H. Chaki, T. Yugami, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 2270–2272.
- [70] Y. Fukuyama, Y. Hata, M. Kodama, *Planta Med.* **1997**, 63, 275–277.
- [71] a) V. B. Birman, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2080–2081; b) Z. Y. Meng, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1535–1537; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1511–1513.
- [72] a) G. Brieger, J. N. Bennett, *Chem. Rev.* **1980**, 80, 63–97; b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassiliogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1742–1773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668–1698; c) M. Juhl, D. Tanner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2983–2992.
- [73] E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, P. Siret, G. E. Keck, J. L. Gras, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 8031–8034.
- [74] a) N. N. Marinovic, H. Ramanathan, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1871–1874; b) C. P. Jasperse, D. P. Curran, T. L. Fevig, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1237–1286; c) D. P. Curran, J. Sisko, P. E. Yeske, H. Liu, *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 1153–1159; d) U. Koert,

- Angew. Chem.* **1996**, *108*, 441–443; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 405–407.
- [75] a) M. Inoue, T. Sato, M. Hirama, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10772–10773; b) M. Inoue, T. Sato, M. Hirama, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4961–4966; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4843–4848; c) M. Inoue, N. Lee, S. Kasuya, T. Sato, M. Hirama, M. Moriyama, Y. Fukuyama, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3065–3075.
- [76] G. Mehta, S. R. Singh, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 967–969; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 953–955.
- [77] a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564–4601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527; b) C. Samojlowicz, M. Bieniek, K. Grela, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3708–3742; c) G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746–1787.
- [78] a) A. J. Frontier, C. Collison, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7577–7606; b) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6479–6517; c) M. A. Tius, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2193–2206; d) T. Vaidya, R. Eisenberg, A. J. Frontier, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1531–1548.
- [79] a) W. He, J. Huang, X. F. Sun, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 498–499; b) W. He, J. Huang, X. F. Sun, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 300–308.
- [80] a) M. Janka, W. He, A. J. Frontier, R. Eisenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6864–6865; b) M. Janka, W. He, I. E. Haedicke, F. R. Fronczek, A. J. Frontier, R. Eisenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5312–5313; c) T. Vaidya, A. C. Atesin, I. R. Herrick, A. J. Frontier, R. Eisenberg, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3435–3438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3363–3366.
- [81] a) W. He, X. F. Sun, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14278–14279; b) W. He, X. F. Sun, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10493–10493; c) W. He, I. R. Herrick, T. A. Atesin, P. A. Caruana, C. A. Kellenberger, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1003–1011.
- [82] a) L. Shi, K. Meyer, M. F. Greaney, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9436–9439; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9250–9253; b) N. Nazef, R. D. M. Davies, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3720–3723.
- [83] a) J. C. Wasilke, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001–1020; b) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7292–7344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186; c) K. C. Nicolaou, J. S. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2993–3009.
- [84] J. W. Chen, P. Gao, F. M. Yu, Y. Yang, S. Z. Zhu, H. B. Zhai, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5999–6001; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5897–5899.
- [85] J. Blanco-Urgoiti, L. Anorbe, L. Perez-Serrano, G. Dominguez, J. Perez-Castells, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32–42.
- [86] a) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307–338; b) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371–3403; c) K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, J. S. Chen, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7276–7301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140–7165.
- [87] a) Y. S. Cho, D. A. Carcache, Y. Tian, Y. M. Li, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14358–14359; b) D. A. Carcache, Y. S. Cho, Z. H. Hua, Y. Tian, Y. M. Li, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1016–1022.
- [88] a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175; b) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548–557; c) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87; d) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550–1573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543; e) N. Marion, S. Diez-Gonzalez, I. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3046–3058; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988–3000; f) M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo, *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 8–27; g) S. Bertelsen, K. A. Jorgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2189.
- [89] L. Trzoss, J. Xu, M. H. Lacoske, W. C. Mobley, E. A. Theodorakis, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4554–4557.
- [90] a) A. Cowell, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4193–4198; b) S. Cacchi, E. Morera, G. Ortari, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1109–1112.
- [91] Y. Yang, X. N. Fu, J. W. Chen, H. B. Zhai, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9963–9966; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9825–9828.
- [92] A. M. Matín Castro, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939–3002.
- [93] J. Xu, L. Trzoss, W. K. Chang, E. A. Theodorakis, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3756–3760; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3672–3676.
- [94] A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307–1370.
- [95] a) L. Trzoss, J. Xu, M. H. Lacoske, W. C. Mobley, E. A. Theodorakis, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6398–6408; b) L. Trzoss, J. Xu, M. H. Lacoske, E. A. Theodorakis, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1135–1140.
- [96] L. A. Greene, A. S. Tischler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1976**, *73*, 2424–2428.
- [97] R. H. Westerink, A. G. Ewing, *Acta Physiol.* **2008**, *192*, 273–285.
- [98] Y. Fukuyama, N. Shida, M. Kodama, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 583–586.
- [99] S. P. Cook, A. Polara, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16440–16441.
- [100] S. P. Cook, S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5693–5695.
- [101] A. Polara, S. P. Cook, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5906–5908.
- [102] G. Mehta, P. Maity, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1749–1752.
- [103] a) T. Yabe, H. Yamada, M. Shimomura, H. Miyaoka, Y. Yamada, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 433–435; b) Y. Iwasaki, K. Ikeda, Y. Ichikawa, O. Igarashi, M. Kinoshita, S. Marubuchi, S. Ono, *Neurochem. Res.* **2002**, *27*, 225–228.
- [104] a) D. S. Baskin, J. L. Browning, F. J. Pirozzolo, S. Korporeal, J. A. Baskin, S. H. Appel, *Arch. Neurol.* **1999**, *56*, 1121–1123; b) S. T. Dekosky, M. D. Ikonamovic, S. D. Styren, M. Paulin, E. Cochran, D. Bennett, E. J. Mufson, *Ann. Neurol.* **1999**, *46*, 452–452; c) B. A. Pappas, P. J. Bayley, B. K. Bui, L. A. Hansen, L. J. Thal, *Neurobiol. Aging* **2000**, *21*, 11–17; d) A. L. Fu, Q. Li, Z. H. Dong, S. J. Huang, Y. X. Wang, M. J. Sun, *Neurosci. Lett.* **2004**, *368*, 258–262.
- [105] a) T. R. R. Pettus, X. T. Chen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12684–12685; b) T. R. R. Pettus, M. Inoue, X. T. Chen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6160–6168.
- [106] a) J. Iqbal, B. Bhatia, N. K. Nayyar, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519–564; b) B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339–363.
- [107] a) J. Xu, E. J. E. Caro-Diaz, M. H. Lacoske, C. I. Hung, C. Jamora, E. A. Theodorakis, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3378–3386; b) J. Xu, E. J. E. Caro-Diaz, L. Trzoss, E. A. Theodorakis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5072–5075; c) J. Yin, C. Wang, L. L. Kong, S. J. Cai, S. H. Gao, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7906–7909; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7786–7789.
- [108] K. Yakushijin, H. Furukawa, A. T. Mcphail, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 23–30.
- [109] X. G. Lei, M. J. Dai, Z. H. Hua, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6383–6385.
- [110] S. Furuya, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6875–6878.
- [111] a) W. A. Ayer, *Nat. Prod. Rep.* **1991**, *8*, 455–463; b) X. Ma, D. R. Gang, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 752–772; c) J. Kobayashi, H. Morita, *Alkaloids Chem. Biol.* **2005**, *61*, 1–57.
- [112] J. S. Liu, Y. L. Zhu, C. M. Yu, Y. Z. Zhou, Y. Y. Han, F. W. Wu, B. F. Qi, *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 837–839.
- [113] a) J. Kobayashi, Y. Hirasawa, N. Yoshida, H. Morita, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5901–5904; b) K. Ishiuchi, T. Kubota, T. Hoshino, Y. Obara, N. Nakahata, J. Kobayashi, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5995–6000.

- [114] J. Kobayashi, Y. Hirasawa, N. Yoshida, H. Morita, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9069–9073.
- [115] H. Morita, K. Ishiuchi, A. Haganuma, T. Hoshino, Y. Obara, N. Nakahata, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **2005**, 61, 1955–1960.
- [116] a) Y. Hirasawa, H. Morita, J. Kobayashi, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3389–3391; b) Y. Hirasawa, J. Kobayashi, Y. Obara, N. Nakahata, N. Kawahara, Y. Goda, H. Morita, *Heterocycles* **2006**, 68, 2357–2364.
- [117] Y. Q. Liang, X. C. Tang, *Neurosci. Lett.* **2004**, 361, 56–59.
- [118] S. S. Xu, Z. X. Gao, W. Zheng, Z. M. Du, W. A. Xu, J. S. Yang, M. L. Zhang, Z. H. Tong, Y. S. Fang, X. S. Chai, S. L. Li, *Acta Pharm. Sin.* **1995**, 16, 391–395.
- [119] L. L. Tang, R. Wang, X. C. Tang, *Acta Pharm. Sin.* **2005**, 26, 673–678.
- [120] T. Ma, K. Gong, Y. F. Yan, L. H. Zhang, P. F. Tang, X. F. Zhang, Y. D. Gong, *Brain Res.* **2013**, 1506, 35–43.
- [121] L. L. Tang, R. Wang, X. C. Tang, *Eur. J. Pharmacol.* **2005**, 519, 9–15.
- [122] Z. F. Wang, L. L. Tang, H. Yan, Y. J. Wang, X. C. Tang, *Pharmacol. Biochem. Behavior* **2006**, 83, 603–611.
- [123] a) X. Q. Ma, C. H. Tan, D. Y. Zhu, D. R. Gang, P. G. Xiao, *J. Ethnopharmacol.* **2007**, 113, 15–34; b) G. T. Ha, R. K. Wong, Y. Zhang, *Chem. Biodiversity* **2011**, 8, 1189–1204; c) H. L. Jiang, X. M. Luo, D. L. Bai, *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 2231–2252.
- [124] M. K. M. Tun, S. B. Herzon, *J. Exp. Pharmacol.* **2012**, 4, 113–123.
- [125] Y. Xia, A. P. Kozikowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4116–4117.
- [126] L. G. Qian, R. Y. Ji, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2089–2090.
- [127] T. Koshiba, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5354–5356.
- [128] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4516–4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442–4489.
- [129] K. M. Maung, D. J. Wustmann, S. B. Herzon, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 2251–2253.
- [130] a) M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1473–1478; b) J. M. Fox, X. H. Huang, A. Chieffi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1360–1370; c) F. Bellina, R. Rossi, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 3850–3850.
- [131] R. Ding, B. F. Sun, G. Q. Lin, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4446–4449.
- [132] a) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 852–860; b) J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2154–2177; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2046–2067; c) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J. F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 805–818; d) B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 125–146.
- [133] a) A. De Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2473–2506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2379–2411; b) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 2–7; c) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009–3066.
- [134] a) F. Yamada, A. P. Kozikowski, E. R. Reddy, Y. P. Pang, J. H. Miller, M. McKinney, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4695–4696; b) G. Campiani, L. Q. Sun, A. P. Kozikowski, P. Aagaard, M. McKinney, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7660–7669; c) S. Kaneko, T. Yoshino, T. Katoh, S. Terashima, *Heterocycles* **1997**, 46, 27–30; d) S. Kaneko, T. Yoshino, T. Katoh, S. Terashima, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 829–832; e) S. Kaneko, T. Yoshino, T. Katoh, S. Terashima, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5471–5484; f) C. Chassaing, A. Haudrechy, Y. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8805–8809; g) A. Haudrechy, C. Chassaing, C. Riche, Y. Langlois, *Tetrahedron* **2000**, 56, 3181–3187; h) X. C. He, B. Wang, G. L. Yu, D. L. Bai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 3213–3216; i) I. Y. C. Lee, M. H. Jung, H. W. Lee, J. Y. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2407–2409; j) Q. B. Pan, D. W. Ma, *Chin. J. Chem.* **2003**, 21, 793–796; k) C. Lucey, S. A. Kelly, J. Mann, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 301–306; l) X. H. Ding, X. Li, D. Liu, W. C. Cui, X. Ju, S. Z. Wang, Z. J. Yao, *Tetrahedron* **2012**, 68, 6240–6248; m) S. R. Tudhope, J. A. Bellamy, A. Ball, D. Rajasekar, M. Azadi-Ardakani, H. S. Meera, J. M. Gnana-deepam, R. Saiganesh, F. Gibson, L. L. He, C. H. Behrens, G. Underiner, J. Marfurt, N. Favre, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16, 635–642; n) J. D. White, Y. Li, J. Kim, M. Terinek, *Org. Lett.* **2013**, 15, 882–885.
- [135] K. Ishiuchi, T. Kubota, H. Ishiyama, S. Hayashi, T. Shibata, K. Mori, Y. Obara, N. Nakahata, J. Kobayashi, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 749–753.
- [136] a) D. C. Beshore, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4148–4149; b) D. C. Beshore, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13778–13789.
- [137] a) A. Bisai, S. P. West, R. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7222–7223; b) S. P. West, A. Bisai, A. D. Lim, R. R. Narayan, R. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11187–11194.
- [138] a) T. Nishimura, A. K. Unni, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 418–419; b) T. Nishimura, A. K. Unni, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 3243–3247.
- [139] a) F. A. L. Anet, C. R. Eves, *Can. J. Chem.* **1958**, 36, 902–909; b) F. A. L. Anet, M. V. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1960**, 1, 9–12; c) W. A. Ayer, G. G. Iverach, *Can. J. Chem.* **1960**, 38, 1823–1826; d) E. Kleinman, C. H. Heathcock, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 4125–4128; e) C. H. Heathcock, E. F. Kleinman, E. S. Binkley, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1054–1068; f) C. Tsukano, L. Zhao, Y. Takemoto, M. Hiram, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4198–4200.
- [140] D. F. Fischer, R. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5926–5927.
- [141] D. Schumann, A. Naumann, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 220–225.
- [142] a) J. Takagi, K. Sato, J. F. Hartwig, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5649–5651; b) J. M. Murphy, X. Liao, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15434; c) T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 390–391; d) T. Ishiyama, J. Takagi, J. F. Hartwig, N. Miyaura, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3182–3184; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3056–3058.
- [143] J. N. Newton, D. F. Fischer, R. Sarpong, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 1770–1774; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1726–1730.
- [144] C. Yuan, C. T. Chang, A. Axelrod, D. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5924–5925.
- [145] L. Zhao, C. Tsukano, E. Kwon, Y. Takemoto, M. Hiram, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 1766–1769; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1722–1725.
- [146] A. L. S. Thompson, G. W. Kabalka, M. R. Akula, J. W. Huffman, *Synthesis* **2005**, 547–550.
- [147] A. Aranyos, D. W. Old, A. Kiyomori, J. P. Wolfe, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4369–4378.
- [148] a) B. L. Nilsson, L. E. Overman, J. R. deAlaniz, J. M. Rohde, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 11297; b) R. A. Altman, B. L. Nilsson, L. E. Overman, J. R. deAlaniz, J. M. Rohde, V. Taupin, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7519–7534.
- [149] X. Y. Cheng, S. P. Waters, *Org. Lett.* **2010**, 12, 205–207.
- [150] a) W. A. Ayer, N. Masaki, D. S. Nkunika, *Can. J. Chem.* **1968**, 46, 3631–3642; b) W. L. Scott, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4779–4780; c) W. Oppolzer, M. Petrzilka, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6722–6723; d) W. Oppolzer, M. Petrzilka, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 2755–2762; e) J. Szychowski, D. B. Maclean, *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 1631–1637; f) D. Schumann, A. Naumann, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1519–1528; g) D. L. Comins, C. A. Brooks, R. S. Al-awar, R. R. Goehring, *Org. Lett.* **1999**, 1, 229–231; h) G. Barbe, D. Fiset, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5354–5362.
- [151] a) D. L. Wright, C. R. Whitehead, *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, 32, 307–330; b) J. A. Enquist, Jr., B. M. Stoltz, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 661–680.

- [152] a) H. Kawagishi, A. Shimada, R. Shirai, K. Okamoto, F. Ojima, H. Sakamoto, Y. Ishiguro, S. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1569–1572; b) H. Kawagishi, A. Shimada, S. Hosokawa, H. Mori, H. Sakamoto, Y. Ishiguro, S. Sakemi, J. Bordner, N. Kojima, S. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7399–7402; c) H. Kawagishi, A. Simada, K. Shizuki, H. Mori, K. Okamoto, H. Sakamoto, S. Furukawa, *Heterocycl. Commun.* **1996**, 2, 51–54.
- [153] a) T. Kita, Y. Takaya, Y. Oshima, T. Ohta, K. Aizawa, T. Hirano, T. Inakuma, *Tetrahedron* **1998**, 54, 11877–11886; b) T. Ohta, T. Kita, N. Kobayashi, Y. Obara, N. Nakahata, Y. Ohizumi, Y. Takaya, Y. Oshima, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6229–6232; c) Y. Obara, N. Nakahata, T. Kita, Y. Takaya, H. Kobayashi, S. Hosoi, F. Kiuchi, T. Ohta, Y. Oshima, Y. Ohizumi, *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, 370, 79–84.
- [154] M. C. Marcotullio, R. Pagiotti, F. Maltese, Y. Obara, T. Hoshino, N. Nakahata, M. Curini, *Planta Med.* **2006**, 72, 819–823.
- [155] A. D. Allbutt, W. A. Ayer, H. J. Brodie, B. N. Johri, H. Taube, *Can. J. Microbiol.* **1971**, 17, 1401–1407.
- [156] M. Shimbo, H. Kawagishi, H. Yokogoshi, *Nutr. Res.* **2005**, 25, 617–623.
- [157] T. Saito, F. Aoki, H. Hirai, T. Inagaki, Y. Matsunaga, T. Sakakibara, S. Sakemi, Y. Suzuki, S. Watanabe, O. Suga, T. Sujaku, A. A. Smogowicz, S. J. Truesdell, J. W. Wong, A. Nagahisa, Y. Kojima, N. Kojima, *J. Antibiot.* **1998**, 51, 983–990.
- [158] C. Stein, M. J. Millan, T. S. Shippenberg, K. Peter, A. Herz, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1989**, 248, 1269–1275.
- [159] a) B. B. Snider, N. H. Vo, S. V. O'Neil, B. M. Foxman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7644–7645; b) B. B. Snider, N. H. Vo, S. V. O'Neil, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4732–4740.
- [160] a) B. B. Snider, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 426–432; b) J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325–335.
- [161] a) M. Tori, N. Toyoda, M. Sono, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 306–313; b) M. Takano, A. Umino, M. Nakada, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4897–4900; c) B. M. Trost, L. Dong, G. M. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2844–2845; d) B. M. Trost, L. Dong, G. M. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10259–10268; e) H. Watanabe, M. Takano, M. Nakada, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2008**, 66, 1116–1125.
- [162] H. Watanabe, M. Takano, A. Umino, T. Ito, H. Ishikawa, M. Nakada, *Org. Lett.* **2007**, 9, 359–362.
- [163] H. Watanabe, M. Nakada, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1150–1151.
- [164] S. R. Crabtree, W. L. A. Chu, L. N. Mander, *Synlett* **1990**, 169–170.
- [165] S. P. Waters, Y. Tian, Y. M. Li, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13514–13515.
- [166] P. Wieland, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1950**, 33, 2215–2228.
- [167] A. Guerrero, A. Parrilla, F. Camps, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1873–1876.
- [168] N. Kanoh, K. Sakanishi, E. Iimori, K. Nishimura, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2864–2867.
- [169] Y. Kobayakawa, M. Nakada, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 7717–7721; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7569–7573.
- [170] Y. Obara, H. Kobayashi, T. Ohta, Y. Ohizumi, N. Nakahata, *Mol. Pharmacol.* **2001**, 59, 1287–1297.
- [171] L. Liu, X. W. Shi, S. C. Zong, J. J. Tang, J. M. Gao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2401–2406.
- [172] Y. Obara, T. Hoshino, M. C. Marcotullio, R. Pagiotti, N. Nakahata, *Life Sci.* **2007**, 80, 1669–1677.
- [173] E. Elamparuthi, C. Fellay, M. Neuburger, K. Gademann, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 4147–4149; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4071–4073.
- [174] H. Kikuchi, Y. Miyagawa, Y. Sahashi, S. Inatomi, A. Haganuma, N. Nakahata, Y. Oshima, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6225–6228.
- [175] H. Kikuchi, Y. Miyagawa, Y. Sahashi, S. Inatomi, A. Haganuma, N. Nakahata, Y. Oshima, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 352–356.
- [176] S. J. Min, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2249–2252; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2199–2202.
- [177] a) G. Mehta, R. Samineni, P. Srihari, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 829–832; b) G. Mehta, R. Samineni, P. Srihari, R. G. Reddy, S. Chakravarty, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 6830–6833.
- [178] a) M. Dai, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3498–3499; b) M. Dai, I. J. Krauss, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9576–9583.
- [179] S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 66–72.
- [180] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1574–1585.
- [181] S. Danishefsky, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7807–7808.
- [182] a) M. Tsuda, J. Kobayashi, *Heterocycles* **1997**, 46, 765–794; b) E. Magnier, Y. Langlois, *Tetrahedron* **1998**, 54, 6201–6258; c) N. Matzanke, R. J. Gregg, S. M. Weinreb, *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, 30, 1–51; d) J. E. Baldwin, R. C. Whitehead, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2059–2062; e) J. E. Baldwin, T. D. W. Ciaridge, A. J. Culshaw, F. A. Heupel, V. Lee, D. R. Spring, R. C. Whitehead, R. J. Boughtflower, I. M. Mutton, R. J. Upton, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2806–2808; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2661–2663.
- [183] a) R. Sakai, T. Higa, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6404–6405; b) H. Nakamura, S. Z. Deng, J. Kobayashi, Y. Ohizumi, Y. Tomotake, T. Matsuzaki, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 621–624.
- [184] T. Toma, Y. Kita, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10233–10235.
- [185] B. Zhang, R. Higuchi, T. Miyamoto, R. W. M. Van Soest, *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56, 866–869.
- [186] J. D. Winkler, J. M. Axten, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6425–6426.
- [187] a) S. F. Martin, J. M. Humphrey, A. Ali, M. C. Hillier, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 866–867; b) J. M. Humphrey, Y. S. Liao, A. Ali, T. Rein, Y. L. Wong, H. J. Chen, A. K. Courtney, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8584–8592.
- [188] a) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636–3638; b) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504–519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508–523; c) P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4808–4839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4704–4734.
- [189] a) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100–110; b) S. J. Meek, R. V. O'Brien, J. Llaviera, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* **2011**, 471, 461–466; c) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168–8179.
- [190] P. Jakubec, A. Hawkins, W. Felzmann, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17482–17485.
- [191] a) K. V. Rao, M. S. Donia, J. Peng, E. Garcia-Palomero, D. Alonso, A. Martinez, M. Medina, S. G. Franzblau, B. L. Tekwani, S. I. Khan, S. Wahyuono, K. L. Willett, M. T. Hamann, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1034–1040; b) M. Hamann, D. Alonso, E. Martin-Aparicio, A. Fuertes, M. J. Perez-Puerto, A. Castro, S. Morales, M. L. Navarro, M. del Monte-Millan, M. Medina, H. Pennaka, A. Balaiah, J. N. Peng, J. Cook, S. Wahyuono, A. Martinez, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1397–1405; c) D. I. Osolodkin, D. A. Shulga, V. A. Palyulin, N. S. Zefirov, *Russ. Chem. Bull.* **2010**, 59, 1983–1993.
- [192] a) M. Alonso, A. Martinez, *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 755–763; b) L. Meijer, M. Flajolet, P. Greengard, *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, 25, 471–480; c) A. Martinez, D. I. Perez, *J. Alzheimer's Dis.* **2008**, 15, 181–191; d) V. Palomo, D. I. Perez, C. Gil, A. Martinez, *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18, 3028–3034; e) P. Cohen, S. Frame, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2001**, 2, 769–776;

- f) H. Eldar-Finkelman, A. Martinez, *Front. Mol. Neurosci.* **2011**, *4*, 32; g) *Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK-3) and Its Inhibitors: Drug Discovery and Development* (Hrsg.: A. Martinez, A. Castro, M. Medina), Wiley, Hoboken, **2011**.
- [193] J. Peng, S. Kudrimoti, S. Prasanna, S. Odde, R. J. Doerksen, H. K. Pennaka, Y. M. Choo, K. V. Rao, B. L. Tekwani, V. Madgula, S. I. Khan, B. Wang, A. M. Mayer, M. R. Jacob, L. C. Tu, J. Gertsch, M. T. Hamann, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 61–76.
- [194] Y. Nozawa, N. Sakai, K. Matsumoto, K. Mizoue, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 629–634.
- [195] Z. H. Hua, D. A. Carcache, Y. Tian, Y. M. Li, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9849–9856.
- [196] 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.
- [197] a) C. K. Jana, J. Hoecker, T. M. Woods, H. J. Jessen, M. Neuburger, K. Gademann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8557–8561; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8407–8411; b) R. Liffert, J. Hoecker, C. K. Jana, T. M. Woods, P. Burch, H. J. Jessen, M. Neuburger, K. Gademann, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2851–2857.
- [198] a) W. Adam, E. Staab, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 757–759; b) M. Prein, W. Adam, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 519–538; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 477–494.
- [199] S. P. Patil, S. Maki, S. A. Khedkar, A. C. Rigby, C. Chan, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1196–1202.
- [200] R. Dominguez, C. Jalali, S. de Lacalle, *J. Neurosci.* **2004**, *24*, 982–990.
- [201] D. Yokomaku, T. Numakawa, Y. Numakawa, S. Suzuki, T. Matsumoto, N. Adachi, C. Nishio, T. Taguchi, H. Hatanaka, *Mol. Endocrinol.* **2003**, *17*, 831–844.
- [202] a) K. Zou, S. Zhu, M. R. Meselhy, C. Tohda, S. Q. Cai, K. Komatsu, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1288–1292; b) Y. S. Li, M. Ishibashi, M. Satake, X. G. Chen, Y. Oshima, Y. Ohizumi, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 696–698.
- [203] S. W. Jang, X. Liu, C. B. Chan, S. A. France, I. Sayeed, W. X. Tang, X. Lin, G. Xiao, R. Andero, Q. A. Chang, K. J. Ressler, K. Q. Ye, *PLoS One* **2010**, *5*, e11528.
- [204] C. Y. Sun, X. M. Ou, J. M. Farley, C. Stockmeier, S. Bigler, R. D. Brinton, J. M. Wang, *Curr. Alzheimer Res.* **2012**, *9*, 473–480.
- [205] a) T. Sato, T. Hanada, M. Arioka, K. Ando, J. Sugiyama, M. Uramoto, M. Yamasaki, K. Kitamoto, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 897–901; b) T. Sato, T. Hanada, M. Arioka, T. I. Morita, H. Koshino, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 1047–1050.
- [206] a) C. D. Toran-Allerand, *Dev. Neurosci.* **1996**, *18*, 36–48; b) S. J. Lee, B. S. McEwen, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, *41*, 569–591; c) H. E. Scharfman, N. J. MacLusky, *Front. Neuroendocrinol.* **2006**, *27*, 415–435.
- [207] a) R. Ciochina, R. B. Grossman, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3963–3986; b) J. A. Richard, R. H. Pouwer, D. Y. K. Chen, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4612–4638; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4536–4561; c) „Polyprenylated Phloroglucinols and Xanthones“: M. Dakanali, E. A. Theodorakis, *Biomimetic Organic Synthesis* (Hrsg.: E. Poupon, B. Nay), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [208] a) S. S. Chatterjee, S. K. Bhattacharya, M. Wonnemann, A. Singer, W. E. Muller, *Life Sci.* **1998**, *63*, 499–510; b) W. E. Muller, A. Singer, M. Wonnemann, U. Hafner, M. Rolli, C. Schafer, *Pharmacopsychiatry* **1998**, *31*, 16–21; c) W. E. Muller, A. Singer, M. Wonnemann, M. Rolli, C. Schafer, U. Hafner, *Psychopharmakotherapy* **1998**, *5*, 40–45; d) J. F. Rodriguez-Landa, C. A. Contreras, *Phytomedicine* **2003**, *10*, 688–699; e) L. Verotta, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 187–201; f) L. Beerhues, *Phytochemistry* **2006**, *67*, 2201–2207; g) S. Kumar, S. Chakraborty, C. Barbosa, T. Brustovetsky, N. Brustovetsky, A. G. Obukhov, *J. Cell. Physiol.* **2012**, *227*, 1408–1419.
- [209] a) Y. Fukuyama, A. Kuwayama, H. Minami, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 947–949; b) Y. Fukuyama, H. Minami, A. Kuwayama, *Phytochemistry* **1998**, *49*, 853–857.
- [210] a) A. I. Gurevich, V. N. Dobrynin, M. N. Kolosov, S. A. Popravko, I. D. Ryabova, B. K. Chernov, N. A. Derbents, B. E. Aizenman, A. D. Garaguly, *Antibiotiki* **1971**, *16*, 510–513; b) N. S. Bystrov, B. K. Chernov, V. N. Dobrynin, M. N. Kolosov, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2791–2794; c) I. Brondz, T. Greibrokk, P. A. Groth, A. J. Aasen, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1299–1300; d) I. Brondz, T. Greibrokk, P. Groth, A. J. Aasen, *Acta Chem. Scand. Ser. A* **1983**, *37*, 263–265; e) P. Adam, D. Arigoni, A. Bacher, W. Eisenreich, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4786–4793.
- [211] a) M. Gartner, T. Mueller, J. C. Simon, A. Giannis, J. P. Sleeman, *ChemBioChem* **2005**, *6*, 171–177; b) C. Gey, S. Kyrylenko, L. Hennig, L. H. D. Nguyen, A. Buettner, H. D. Pham, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5311–5314; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5219–5222; c) M. Rothley, A. Schmid, W. Thiele, V. Schacht, D. Plumann, M. Gartner, A. Yektaoglu, F. Bruyere, A. Noel, A. Giannis, J. P. Sleeman, *Int. J. Cancer* **2009**, *125*, 34–42; d) L. B. Moore, B. Goodwin, S. A. Jones, G. B. Wisely, C. J. Serabjit-Singh, T. M. Willson, J. L. Collins, S. A. Kliewer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 7500–7502; e) L. Verotta, G. Appendino, E. O. Bombardelli, R. Brun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1544–1548; f) M. A. Medina, B. Martinez-Poveda, M. I. Amores-Sanchez, A. R. Quesada, *Life Sci.* **2006**, *79*, 105–111; g) P. Zanoli, *CNS Drug Rev.* **2004**, *10*, 203–218.
- [212] a) K. Leuner, A. Foik, C. Harteneck, W. E. Muller, *Neuropsychopharmacology* **2006**, *31*, S237–S237; b) K. Leuner, V. Kazanski, M. Muller, K. Essin, B. Henke, M. Gollasch, C. Harteneck, W. E. Muller, *FASEB J.* **2007**, *21*, 4101–4111; c) K. Leuner, M. Muller, V. Kasanzki, C. Harteneck, W. E. Muller, *Pharmacopsychiatry* **2007**, *40*, 213–213; d) K. Leuner, M. Muller, B. Henke, C. Harteneck, W. E. Muller, *N.-S. Arch. Pharmacol.* **2008**, *377*, 35–35; e) J. H. Heiser, W. E. Muller, K. Leuner, *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2010**, *20*, S92–S92; f) K. Leuner, W. Li, M. D. Amaral, S. Rudolph, G. Calfa, A. M. Schuwald, C. Harteneck, T. Inoue, L. Pozzo-Miller, *Hippocampus* **2012**, *23*, 40–52.
- [213] a) B. Froestl, B. Steiner, W. E. Muller, *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *66*, 2177–2184; b) B. Froestl, B. Steiner, W. E. Mueller, *N.-S. Arch. Pharmacol.* **2002**, *365*, R85–R85.
- [214] M. C. Dinamarca, W. Cerpa, J. Garrido, J. L. Hancke, N. C. Inestrosa, *Mol. Psychiatry* **2006**, *11*, 1032–1048.
- [215] J. Gibon, J. C. Deloulme, T. Chevallier, E. Ladeveze, D. N. Abrous, A. Bouron, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2013**, *16*, 189–198.
- [216] Y. Shimizu, S. L. Shi, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1121–1124; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1103–1106.
- [217] a) H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007–1019; b) K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3702–3733; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558–3588.
- [218] B. A. Sparling, D. C. Moebius, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 644–647.
- [219] M. Uwamori, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2022–2025.
- [220] A. Kuramochi, H. Usuda, K. Yamatsugu, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14200–14201.
- [221] a) J. M. Takacs, X. T. Jiang, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 369–396; b) J. A. Keith, R. J. Nielsen, J. Oxgaard, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12342–12343.
- [222] D. R. Siegel, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1048–1049.
- [223] J. Asakura, M. J. Robins, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2855–2858.

- [224] N. M. Ahmad, V. Rodeschini, N. S. Simpkins, S. E. Ward, A. J. Blake, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4803–4815.
- [225] S. Tsukamoto, A. D. Macabalang, K. Nakatani, Y. Obara, N. Nakahata, T. Ohta, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1578–1581.
- [226] a) Z. Wang, S. J. Min, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10848; b) S. J. Min, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3496–3499.
- [227] M. Renz, B. Meunier, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737–750.
- [228] Y. Fukuyama, H. Minami, K. Takeuchi, M. Kodama, K. Kawazu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6767–6770.
- [229] a) Y. Fukuyama, M. Kubo, H. Minami, H. Yuasa, A. Matsuo, T. Fujii, M. Morisaki, K. Harada, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 72–80; b) H. Imagawa, H. Saijo, T. Kurisaki, H. Yamamoto, M. Kubo, Y. Fukuyama, M. Nishizawa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1253–1255; c) T. Esumi, T. Mori, M. Zhao, M. Toyota, Y. Fukuyama, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 888–891; d) Y. Fukuyama, T. Esumi, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2007**, *65*, 585–597; e) Y. Fukuyama, M. Kubo, T. Esumi, K. Harada, H. Hioki, *Heterocycles* **2010**, *81*, 1571–1602; f) J. Y. W. Mak, C. M. Williams, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 440–448.
- [230] a) A. P. J. Chen, C. M. Williams, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3441–3443; b) A. P. J. Chen, C. C. Muller, H. M. Cooper, C. M. Williams, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3758–3761; c) A. P. J. Chen, C. C. Muller, H. M. Cooper, C. M. Williams, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6842–6850; d) J. Y. W. Mak, C. M. Williams, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2001–2012; e) J. Y. W. Mak, C. M. Williams, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 287–289.
- [231] H. Imagawa, H. Saijo, H. Yamaguchi, K. Maekawa, T. Kurisaki, H. Yamamoto, M. Nishizawa, M. Oda, M. Kabura, M. Nagahama, J. Sakurai, M. Kubo, M. Nakai, K. Makino, M. Ogata, H. Takahashi, Y. Fukuyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2089–2093.
- [232] a) H. Matsunaga, M. Katano, H. Yamamoto, M. Mori, K. Takata, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1279–1281; b) M. Kobayashi, T. Mahmud, T. Umezome, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1595–1597.
- [233] a) M. Satoh, N. Takeuchi, Y. Fujimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1114–1116; b) W. Lu, G. R. Zheng, J. C. Cai, *Synlett* **1998**, 737–738; c) M. K. Gurjar, V. S. Kumar, B. V. Rao, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12563–12576; d) J. S. Yadav, A. Maiti, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4955–4961; e) K. R. Prasad, B. Swain, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1261–1265.
- [234] a) H. D. Yun, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4519–4522; b) H. D. Yun, T. C. Chou, H. J. Dong, Y. Tian, Y. M. Li, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10375–10380.
- [235] H. F. Zhai, M. Nakatsukasa, Y. Mitsumoto, Y. Fukuyama, *Planta Med.* **2004**, *70*, 598–602.
- [236] a) T. Esumi, D. Hojyo, H. F. Zhai, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3979–3983; b) S. Hanessian, G. J. Reddy, *Synlett* **2007**, 0475–0479; c) H. S. Kim, C. M. Wooten, Y. Park, J. Y. Hong, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3965–3968; d) Y. Fukuyama, K. Harada, T. Esumi, D. Hojyo, Y. Kujime, N. Kubo, M. Kubo, H. Hioki, *Heterocycles* **2008**, *76*, 551–567; e) K. Matcha, S. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3433–3436; f) C. E. Rye, D. Barker, *Synlett* **2009**, 3315–3319; g) P. Xue, L. P. Wang, X. Z. Jiao, Y. J. Jiang, Q. Xiao, Z. G. Luo, P. Xie, X. T. Liang, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2009**, *11*, 281–287.
- [237] M. Zhang, W. L. Wang, Y. C. Fang, T. J. Zhu, Q. Q. Gu, W. M. Zhu, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 985–989.
- [238] H. M. Ge, Z. G. Yu, J. Zhang, J. H. Wu, R. X. Tan, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 753–755.
- [239] S. W. Jang, X. Liu, M. Yepes, K. R. Shepherd, G. W. Miller, Y. Liu, W. D. Wilson, G. Xiao, B. Blanchi, Y. E. Sun, K. Q. Ye, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 2687–2692.
- [240] a) J. Chen, K. W. Chua, C. C. Chua, H. L. Yu, A. J. Pei, B. H. L. Chua, R. C. Hamdy, X. S. Xu, C. F. Liu, *Neurosci. Lett.* **2011**, *499*, 181–185; b) R. Andero, N. Daviu, R. M. Escorihuela, R. Nadal, A. Armario, *Hippocampus* **2012**, *22*, 399–408; c) L. Devi, M. Ohno, *Neuropsychopharmacology* **2012**, *37*, 434–444; d) Y. Y. You, V. Gupta, J. Li, A. Klistorner, S. Graham, *Clin. Exp. Ophthalmol.* **2012**, *40*, 87–87; e) Y. Zeng, Y. K. Liu, M. Y. Wu, J. Liu, Q. Hu, *J. Alzheimer's Dis.* **2012**, *31*, 765–778; f) Y. Zeng, F. Lv, L. Li, H. Yu, M. Dong, Q. H. Fu, *J. Neurochem.* **2012**, *122*, 800–811; g) V. K. Gupta, Y. Y. You, J. C. Li, A. Klistorner, S. L. Graham, *J. Mol. Neurosci.* **2013**, *49*, 96–104.
- [241] a) X. Liu, C. B. Chan, S. W. Jang, S. Pradoldej, J. J. Huang, K. Y. He, L. H. Phun, S. France, G. Xiao, Y. H. Jia, H. B. R. Luo, K. Q. Ye, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8274–8286; b) X. Liu, C. B. Chan, Q. Qi, G. Xiao, H. R. Luo, X. L. He, K. Q. Ye, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8524–8537.
- [242] a) P. Maher, T. Akaishi, K. Abe, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 16568–16573; b) P. Maher, *Arch. Biochem. Biophys.* **2008**, *476*, 139–144; c) M. Li, K. S. Tsang, S. T. Choi, K. Li, P. C. Shaw, K. F. Lau, *ChemBioChem* **2011**, *12*, 449–456; d) A. El Omri, J. Han, K. Kawada, M. Ben Abdrabbah, H. Isoda, *Brain Res.* **2012**, *1437*, 16–25.
- [243] S. Tsukamoto, S. Miura, Y. Yamashita, T. Ohta, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 417–420.
- [244] A. Inoue, M. Kanematsu, M. Yoshida, K. Shishido, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3966–3968.
- [245] a) Y. S. Li, K. Matsunaga, R. Kato, Y. Ohizumi, *J. Pharm. Pharmacol.* **2001**, *53*, 915–919; b) Y. Li, M. Ishibashi, M. Satake, Y. Oshima, Y. Ohizumi, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1103–1105.
- [246] P. Burch, M. Binaghi, M. Scherer, C. Wentzel, D. Bossert, L. Eberhardt, M. Neuburger, P. Scheffele, K. Gademann, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2589–2591.
- [247] a) E. Hecker, H. Bartsch, H. Bresch, M. Gschwend, E. Harle, G. Kreibich, H. Kubinyi, H. U. Schairer, C. Vonszce, H. W. Thielman, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3165–3170; b) R. C. Peterse, G. Ferguson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1967**, 716–717.
- [248] G. R. Pettit, C. L. Herald, D. L. Doubek, D. L. Herald, E. Arnold, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846–6848.
- [249] R. W. Burry, *J. Neurosci. Res.* **1998**, *53*, 214–222.
- [250] a) W. D. He, M. Cik, A. Lesage, I. Van der Linden, N. De Kimpe, G. Appendino, J. Bracke, S. G. Mathenge, F. P. Mudida, J. E. Leysen, L. Van Puyvelde, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1185–1187; b) W. He, M. Cik, G. Appendino, L. V. Puyvelde, J. E. Leysen, N. De Kimpe, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2002**, *2*, 185–200; c) W. D. He, M. Cik, L. Van Puyvelde, J. Van Dun, G. Appendino, A. Lesage, I. Van der Linden, J. E. Leysen, W. Wouters, S. G. Mathenge, F. P. Mudida, N. De Kimpe, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3245–3255.
- [251] a) P. A. Wender, H. Kogen, H. Y. Lee, J. D. Munger, R. S. Wilhelm, P. D. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8957–8958; b) P. A. Wender, F. E. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4956–4958; c) P. A. Wender, K. D. Rice, M. E. Schnute, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7897–7898; d) P. A. Wender, C. D. Jesudason, H. Nakahira, N. Tamura, A. L. Tebbe, Y. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12976–12977; e) P. A. Wender, N. Buschmann, N. B. Cardin, L. R. Jones, C. Kan, J. M. Kee, J. A. Kowalski, K. E. Longcore, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 615–619.
- [252] K. Lee, J. K. Cha, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5590–5591.
- [253] G. E. Keck, Y. B. Poudel, T. J. Cummins, A. Rudra, J. A. Covell, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 744–747.
- [254] M. Kageyama, T. Tamura, M. H. Nantz, J. C. Roberts, P. Somfai, D. C. Whritenour, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407–7408.
- [255] a) D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, J. A. Prunet, A. B. Charette, M. Lautens, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2526–2530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2354–2359; b) D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540–7552.

- [256] K. Ohmori, Y. Ogawa, T. Obitsu, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2376–2379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2290–2294.
- [257] S. Manaviar, M. Frigerio, G. S. Bhatia, M. G. Hummersone, A. E. Aliev, K. J. Hale, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4477–4480.
- [258] a) B. M. Trost, G. B. Dong, *Nature* **2008**, *456*, 485–488; b) B. M. Trost, G. B. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16403–16416.
- [259] Y. Lu, S. K. Woo, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13876–13879.
- [260] P. A. Wender, A. J. Schrier, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9228–9231.
- [261] a) Y. Fukuyama, Y. Otsoshi, M. Kodama, T. Hasegawa, H. Okazaki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4477–4480; b) Y. Fukuyama, Y. Otsoshi, K. Miyoshi, K. Nakamura, M. Kodama, M. Nagasawa, T. Hasegawa, H. Okazaki, M. Sugawara, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 377–392.
- [262] a) X. Cheng, N. L. Harzendorf, T. Shaw, D. Siegel, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1304–1307; b) Z. Khaing, D. Kang, A. M. Camelio, C. E. Schmidt, D. Siegel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4808–4812; c) X. Cheng, N. Harzendorf, Z. Khaing, D. Kang, A. M. Camelio, T. Shaw, C. E. Schmidt, D. Siegel, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 383–393; d) K. Zlotkowski, J. Pierce-Shimomura, D. Siegel, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 307–310.
- [263] a) E. J. Tisdale, C. Chowdhury, B. G. Vong, H. M. Li, E. A. Theodorakis, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 909–912; b) E. J. Tisdale, I. Slobodov, E. A. Theodorakis, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4418–4422; c) E. J. Tisdale, I. Slobodov, E. A. Theodorakis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 12030–12035; d) A. Batova, T. Lam, V. Waschowski, A. L. Yu, A. Giannis, E. A. Theodorakis, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 494–500; e) O. Chantarasriwong, W. C. Cho, A. Batova, W. Chavasiri, C. Moore, A. L. Rheingold, E. A. Theodorakis, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4886–4894; f) A. Batova, D. Altomare, O. Chantarasriwong, K. L. Ohlsen, K. E. Creek, Y. C. Lin, A. Messersmith, A. L. Yu, J. Yu, E. A. Theodorakis, *Mol. Cancer Ther.* **2010**, *9*, 2869–2878; g) O. Chantarasriwong, A. Batova, W. Chavasiri, E. A. Theodorakis, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9944–9962.
- [264] S. W. Jang, M. Okada, I. Sayeed, G. Xiao, D. Stein, P. Jin, K. Q. Ye, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 16329–16334.
- [265] Y. Guo, Y. Li, J. Xu, N. Li, T. Yamakuni, Y. Ohizumi, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1532–1534.
- [266] a) W. Tang, H. Hioki, K. Harada, M. Kubo, Y. Fukuyama, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1760–1763; b) W. X. Tang, M. Kubo, K. Harada, H. Hioki, Y. Fukuyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 882–886.
- [267] H. Kakeya, A. Takahashi, G. Okada, K. Isono, H. Osada, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 733–735.
- [268] a) H. Kakeya, C. Onozawa, H. Osada, *FASEB J.* **1997**, *11*, A1322–A1322; b) H. Kakeya, C. Onozawa, M. Sato, K. Arai, H. Osada, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 391–394.
- [269] a) Y. Hayashi, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1998**, 313–314; b) S. Marumoto, H. Kogen, S. Naruto, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2068–2069; c) K. Kuramochi, S. Nagata, H. Itaya, K. Takao, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7371–7374; d) S. Marumoto, H. Kogen, S. Naruto, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7129–7144; e) S. Marumoto, H. Kogen, S. Naruto, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7145–7156; f) Y. Hayashi, J. Kanayama, J. Yamaguchi, M. Shoji, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9443–9448; g) K. Kuramochi, S. Nagata, H. Itaya, Y. Matsubara, T. Sunoki, H. Uchiro, K. Takao, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9743–9758; h) Z. Tan, E. Negishi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2783–2785.
- [270] J. Hohmann, A. Vasas, G. Gunther, G. Dombi, G. Blazso, G. Falkay, I. Mathe, G. Jerkovich, *Phytochemistry* **1999**, *51*, 673–677.
- [271] a) K. Yamaguchi, D. Uemura, T. Tsuji, K. Kondo, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1994**, *58*, 1749–1751; b) K. Yamaguchi, Y. Tsuji, D. Uemura, K. Kondo, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, *60*, 92–94; c) Q. Pan, F. C. F. Ip, N. Y. Ip, H. X. Zhu, Z. D. Min, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1548–1551.
- [272] F. Q. Li, X. X. Cheng, X. B. Liang, X. H. Wang, B. Xue, Q. H. He, X. M. Wang, J. S. Han, *Exp. Neurol.* **2003**, *179*, 28–37.
- [273] a) S. Chen, Z. Hong, *Mov. Disord.* **2007**, *22*, S71–S71; b) Z. Hong, G. Wang, J. Gu, J. Pan, L. Bai, S. Zhang, S. D. Chen, *Eur. J. Neurosci.* **2007**, *26*, 1500–1508; c) X. D. Pan, X. C. Chen, Y. G. Zhu, J. Zhang, T. W. Huang, L. M. Chen, Q. Y. Ye, H. P. Huang, *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *76*, 362–372; d) X. D. Pan, X. C. Chen, Y. G. Zhu, L. M. Chen, J. Zhang, T. W. Huang, Q. Y. Ye, H. P. Huang, *Glia* **2009**, *57*, 1227–1238.
- [274] a) B. G. Gold, *Expert Opin. Invest. Drugs* **2000**, *9*, 2331–2342; b) I. Sosa, O. Reyes, D. P. Kuffler, *Exp. Neurol.* **2005**, *195*, 7–15; c) N. P. Hailer, *Prog. Neurobiol.* **2008**, *84*, 211–233; d) E. C. Toll, A. M. Seifalian, M. A. Birchall, *Regener. Med.* **2011**, *6*, 635–652; e) K. Saganova, J. Galik, J. Blasko, A. Korimova, E. Racekova, I. Vanicky, *Life Sci.* **2012**, *91*, 77–82.
- [275] a) H. J. Jessen, K. Gademann, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1168–1185; b) K. Gademann, S. Sieber, *Chimia* **2011**, *65*, 835–838; c) J. Y. Wach, K. Gademann, *Synlett* **2012**, 163–170; d) F. Schmid, H. J. Jessen, P. Burch, K. Gademann, *MedChemComm* **2013**, *4*, 135–139; e) H. J. Jessen, A. Schumacher, F. Schmid, A. Pfaltz, K. Gademann, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4368–4370.
- [276] a) S. H. 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. B. Jeffs, G. G. Khachatourians, *Toxicol.* **1997**, *35*, 1351–1356; d) 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.
- [277] Y. X. Cheng, B. Schneider, U. Riese, B. Schubert, Z. Z. Li, M. Hamburger, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1854–1858.
- [278] a) K. Schmidt, W. Gunther, S. Stoyanova, B. Schubert, Z. Z. Li, M. Hamburger, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 197–199; b) K. Schmidt, U. Riese, Z. Z. Li, M. Hamburger, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 378–383; c) U. Riese, E. Ziegler, M. Hamburger, *FEBS Lett.* **2004**, *577*, 455–459; d) Y. X. Cheng, B. Schneider, U. Riese, B. Schubert, Z. Z. Li, M. Hamburger, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 436–438; e) P. Kuenzi, S. Kiefer, A. Koryakina, M. Hamburger, *Apoptosis* **2008**, *13*, 364–376.
- [279] D. R. Williams, S. Y. Sit, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2846–2851.
- [280] H. J. Jessen, A. Schumacher, T. Shaw, A. Pfaltz, K. Gademann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4308–4312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4222–4226.
- [281] H. J. Jessen, D. Barbaras, M. Hamburger, K. Gademann, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3446–3449.
- [282] M. Oura, T. H. Sternberg, E. T. Wright, *Antibiot. Annu.* **1955**, *3*, 566–573.
- [283] W. Mechlinski, C. P. Schaffner, P. Ganis, G. Avitabile, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3873–3876.
- [284] P. Ganis, G. Avitabile, W. Mechlinski, C. P. Schaffner, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4560–4564.
- [285] a) J. Brajtburg, W. G. Powderly, G. S. Kobayashi, G. Medoff, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1990**, *34*, 183–188; b) J. Brajtburg, J. Bolard, *Clin. Microbiol. Rev.* **1996**, *9*, 512–531; c) A. A. Volmer, A. M. Szpilman, E. M. Carreira, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1329–1349.
- [286] Y. Gao, K. W. Deng, Z. X. Cao, E. I. Graziani, A. M. Gilbert, F. E. Koehn, A. Wood, P. Doherty, F. S. Walsh, *J. Neurochem.* **2010**, *113*, 1331–1342.
- [287] a) K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, R. A. Daines, N. S. Simpkins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 413–416; b) K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, R. A. Daines, Y. Ogawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 686–689; c) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2208–2210; d) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K.

- Chakraborty, Y. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2821–2822; e) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, J. Uenishi, W. S. Li, D. P. Papahatjis, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2205–2208; f) K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, Y. Ogawa, R. A. Daines, N. S. Simpkins, G. T. Furst, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4660–4672; g) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, Y. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4685–4696; h) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, Y. Ogawa, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4696–4705; i) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, J. Uenishi, W. S. Li, D. P. Papahatjis, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4672–4685.
- [288] H. Tanaka, A. Kuroda, H. Marusawa, H. Hatanaka, T. Kino, T. Goto, M. Hashimoto, T. Taga, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5031–5033.
- [289] W. E. Lyons, E. B. George, T. M. Dawson, J. P. Steiner, S. H. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 3191–3195.
- [290] H. J. Jiang, W. Qu, F. Han, W. G. Zhang, D. C. Lu, *Neural Regener. Res.* **2011**, *6*, 29–33.
- [291] R. D. Price, T. Yamaji, N. Matsuoka, *Br. J. Pharmacol.* **2003**, *140*, 825–829.
- [292] a) B. G. Gold, J. E. Villafranca, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 1368–1375; b) „Progress in Enhancing the neurotrophic effects of natural FKBP ligands“: G. T. Carter, *RSC Drug Discovery Series No. 25, Drug Discovery from Natural Products* (Hrsg.: O. Genilloud, F. Vicente), Royal Society of Chemistry, London, **2012**.
- [293] B. G. Gold, V. Densmore, W. Shou, M. M. Matzuk, H. S. Gordon, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *289*, 1202–1210.
- [294] B. F. Ruan, K. Pong, F. Jow, M. Bowlby, R. A. Crozier, D. Liu, S. Liang, Y. Chen, M. L. Mercado, X. D. Feng, F. Bennettt, D. von Schack, L. McDonald, M. M. Zaleska, A. Wood, P. H. Reinhart, R. L. Magolda, J. Skotnicki, M. N. Pangalos, F. E. Koehn, G. T. Carter, M. Abou-Gharbia, E. I. Graziani, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 33–38.
- [295] R. D. Price, T. Yamaji, H. Yamamoto, Y. Higashi, K. Hanaoka, S. Yamazaki, M. Ishiye, I. Aramori, N. Matsuoka, S. Mutoh, T. Yanagihara, B. G. Gold, *Eur. J. Pharmacol.* **2005**, *509*, 11–19.
- [296] a) T. K. Jones, S. G. Mills, R. A. Reamer, D. Askin, R. Desmond, R. P. Volante, I. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1157–1159; b) T. K. Jones, R. A. Reamer, R. Desmond, S. G. Mills, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2998–3017.
- [297] a) M. Nakatsuka, J. A. Ragan, T. Sammakia, D. B. Smith, D. E. Uehling, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5583–5601; b) M. B. Andrus, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10420–10421.
- [298] a) R. E. Ireland, J. L. Gleason, L. D. Gegnas, T. K. Highsmith, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6856–6872; b) R. E. Ireland, L. B. Liu, T. D. Roper, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13221–13256; c) R. E. Ireland, L. B. Liu, T. D. Roper, J. L. Gleason, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13257–13284.
- [299] A. B. Jones, A. Villalobos, R. G. Linde, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2786–2797.
- [300] R. L. Gu, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3287–3290.
- [301] A. B. Smith, K. M. Chen, D. J. Robinson, L. M. Laakso, K. J. Hale, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4271–4274.
- [302] T. Nakata, *Macrolide Antibiotics*, 2. Aufl. (Hrsg.: S. Omura), Elsevier, San Diego, **2002**, S. 210–220.
- [303] M. L. Maddess, M. N. Tackett, S. V. Ley, *Prog. Drug Res.* **2008**, *66*, 15–186.
- [304] K. Mori, K. Iguchi, N. Yamada, Y. Yamada, Y. Inouye, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5673–5676.
- [305] H. Miyaoka, T. Baba, H. Mitome, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9233–9236.
- [306] a) K. Kikuchi, A. Kishino, O. Konishi, K. Kumagai, N. Hosotani, I. Saji, C. Nakayama, T. Kimura, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 42985–42991; b) K. Kumagai, N. Hosotani, K. Kikuchi, T. Kimura, I. Saji, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 610–616.
- [307] S. Kaneko, A. Iwanami, M. Nakamura, A. Kishino, K. Kikuchi, S. Shibata, H. J. Okano, T. Ikegami, A. Moriya, O. Konishi, C. Nakayama, K. Kumagai, T. Kimura, Y. Sato, Y. Goshima, M. Taniguchi, M. Ito, Z. G. He, Y. Toyama, H. Okano, *Nat. Med.* **2006**, *12*, 1380–1389.
- [308] A. Axelrod, A. M. Eliassen, M. R. Chin, K. Zlotkowski, D. Siegel, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3505–3508; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3421–3424.
- [309] a) B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. Dipardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. S. L. Chang, V. J. Lotti, D. J. Cerino, T. B. Chen, P. J. Kling, K. A. Kunkel, J. P. Springer, J. Hirshfield, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235–2246; b) K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, A. J. Roecker, G. Q. Cao, S. Barluenga, H. J. Mitchell, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9939–9953; c) K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, H. J. Mitchell, A. J. Roecker, S. Barluenga, G. Q. Cao, R. L. Affleck, J. E. Lillig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9954–9967; d) K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, S. Barluenga, H. J. Mitchell, A. J. Roecker, G. Q. Cao, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9968–9976; e) M. E. Welsch, S. A. Snyder, B. R. Stockwell, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 347–361.
- [310] *Natural Product Chemistry for Drug Discovery* (Hrsg.: A. D. Buss, M. S. Butler), RSC, Cambridge, **2010**.
- [311] a) J. Mann, *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2*, 143–148; b) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311–335; c) D. J. Newman, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2589–2599.
- [312] C. Brodski, D. M. V. Weisenhorn, G. Dechant, *Expert Rev. Neurother.* **2002**, *2*, 417–426.
- [313] W. D. Snider, *Cell* **1994**, *77*, 627–638.
- [314] a) S. D. Skaper, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **2008**, *7*, 46–U10; b) S. D. Skaper, *Curr. Pharm. Des.* **2011**, *17*, 2704–2718.
- [315] a) S. D. Skaper, F. S. Walsh, *Mol. Cell. Neurosci.* **1998**, *12*, 179–193; b) Y. M. Xie, F. M. Longo, *Prog. Brain Res.* **2000**, *128*, 333–347; c) S. M. Massa, Y. M. Xie, F. M. Longo, *J. Mol. Neurosci.* **2002**, *19*, 107–111; d) S. M. Massa, Y. M. Xie, F. M. Longo, *J. Mol. Neurosci.* **2003**, *20*, 323–326; e) J. A. Clement, B. J. Yoder, D. G. L. Kingston, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 183–208; f) F. M. Longo, S. M. Massa, *Curr. Alzheimer Res.* **2005**, *2*, 167–169; g) C. Tohda, T. Kuboyama, K. Komatsu, *Neurosignals* **2005**, *14*, 34–45; h) F. M. Longo, T. Yang, Y. Xie, S. M. Massa, *Curr. Alzheimer Res.* **2006**, *3*, 5–10; i) F. M. Longo, S. M. Massa, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **2008**, *7*, 63–70; j) G. M. Rishton, *Recent Pat. CNS Drug Discovery* **2008**, *3*, 200–208; k) N. J. G. Webster, M. C. Pirrung, *BMC Neurosci.* **2008**, *9*, S1; l) T. E. Allsopp, M. E. Bunnage, P. V. Fish, *MedChemComm* **2010**, *1*, 16–29; m) M. Iriti, S. Vitalini, G. Fico, F. Faoro, *Molecules* **2010**, *15*, 3517–3555; n) P. M. Joyner, R. H. Cichewicz, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 26–47; o) J. Qi, Y. Luo, L. Gao, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2011**, *11*, 658–677; p) P. Williams, A. Sorribas, M. J. R. Howes, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 48–77; q) S. V. More, S. Koppula, I. S. Kim, H. Kumar, B. W. Kim, D. K. Choi, *Molecules* **2012**, *17*, 6728–6753.
- [316] a) M. S. Butler, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 475–516; b) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=neurodegeneration>.
- [317] J. Hongpaisan, M. K. Sun, D. L. Alkon, *J. Neurosci.* **2011**, *31*, 630–643.
- [318] http://www.brni.org/scientific_research/clinical_trials.aspx und <http://www.news-medical.net/news/2009/04/22/48710.aspx>.
- [319] B. A. DeChristopher, A. C. Fan, D. W. Felsner, P. A. Wender, *Oncotarget* **2012**, *3*, 58–66.
- [320] a) J. Inglese, R. L. Johnson, A. Simeonov, M. Xia, W. Zheng, C. P. Austin, D. S. Auld, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 466–479; b) H. Varma, D. C. Lo, B. R. Stockwell, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2008**, *11*, 238–248; c) H. Varma, *Curr. Mol. Pharmacol.* **2010**, *3*, 164–173.
- [321] a) T. Hara, K. Nakamura, M. Matsui, A. Yamamoto, Y. Nakahara, R. Suzuki-Migishima, M. Yokoyama, K. Mishima, I. Saito,

- H. Okano, N. Mizushima, *Nature* **2006**, *441*, 885–889; b) F. Fumagalli, R. Molteni, F. Calabrese, P. F. Maj, G. Racagni, M. A. Riva, *CNS Drugs* **2008**, *22*, 1005–1019; c) M. C. Marchetto, B. Winner, F. H. Gage, *Hum. Mol. Genet.* **2010**, *19*, R71–76.
- [322] a) R. Blelloch, *Nature* **2008**, *455*, 604–605; b) K. R. Chien, *Nature* **2008**, *453*, 302–305; c) N. DeWitt, *Nature* **2008**, *453*, 301–301; d) C. Holden, *Science* **2008**, *320*, 437–437; e) Y. Xu, Y. Shi, S. Ding, *Nature* **2008**, *453*, 338–344; f) F. Berthiaume, T. J. Maguire, M. L. Yarmush, *Annu. Rev. Chem. Biomol.* **2011**, *2*, 403–430.
- [323] a) A. P. Alivisatos, M. Chun, G. M. Church, R. J. Greenspan, M. L. Roukes, R. Yuste, *Neuron* **2012**, *74*, 970–974; b) A. P. Alivisatos, M. Chun, G. M. Church, K. Deisseroth, J. P. Donoghue, R. J. Greenspan, P. L. McEuen, M. L. Roukes, T. J. Sejnowski, P. S. Weiss, R. Yuste, *Science* **2013**, *339*, 1284–1285.
-