

Totalsynthese und biologische Evaluierung von Miuraenamiden**

Lisa Karmann, Katharina Schultz, Jennifer Herrmann, Rolf Müller und Uli Kazmaier*

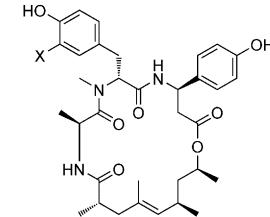
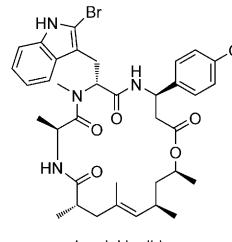
Abstract: Miuraenamide, vergleichsweise einfache Vertreter einer Klasse von Cyclodepsipeptiden mit hoher Antitumor-Aktivität, lassen sich nach dem Konzept der Peptidmodifizierung schnell und flexibel aufbauen. Die Einführung der ungewöhnlichen α,β -Dehydroaminoäure gelingt durch Aldolreaktion/Oxidation an einem Glycin-haltigen Cyclodepsipeptid in einer der letzten Stufen der Synthese.

Cyclische Peptide und Depsipeptide sind aufgrund ihrer oftmals außergewöhnlichen biologischen Aktivitäten interessante Kandidaten für die Wirkstoffentwicklung.^[1] Viele von ihnen werden aus marin oder terrestrischen (Mikro)Organismen isoliert. Eine besonders interessante Gruppe sind die Cyclodepsipeptide des Jasplakinolid-Typs. Jasplakinolid (Jaspamid)^[2] und die strukturverwandten Geodiamolide^[3] wurden Ende der 1980er Jahre aus Schwämmen isoliert und als stark cytotoxisch identifiziert (Abbildung 1). Aufgrund dieser interessanten Aktivität wurden kurz darauf auch schon die ersten Totalsynthesen dieser Naturstoffe publiziert.^[4] Vor allem zum Jasplakinolid gibt es mittlerweile eine ganze Reihe sehr schöner Synthesen, die vor kurzem in einer Übersicht zusammengefasst sind.^[5] Mit diesem Naturstoff wurden auch bei weitem die meisten biologischen Studien durchgeführt. Die meisten Effekte lassen sich anhand einer Stabilisierung des Aktinskeletts erklären,^[6] was bei einer ganzen Reihe von Zelllinien zur Apoptose führt.^[7] Eine ähnliche Situation findet man auch beim Geodiamolid.^[8]

1995 berichteten Höfle und Reichenbach die Isolierung der Chondramide, eine strukturell eng verwandte Verbindungsklasse.^[9] Auch diese Verbindungen wurden zwischenzeitlich erfolgreich synthetisiert und auf ihre biologische Aktivität hin getestet.^[10] Auch die Chondramide binden wie die anderen beiden Vertreter an Aktin.^[11]

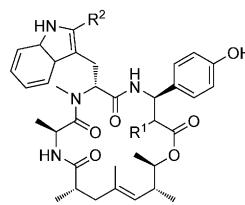
Interessanterweise werden die Chondramide jedoch nicht von Schwämmen produziert, sondern von Myxobakterien. Obwohl man Myxobakterien lange Zeit für terrestrische Organismen gehalten hat, wurden in den letzten Jahren auch

aus Schwämmen:

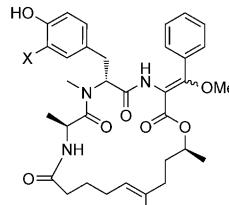


Geodiamolid A: R=Me, X=I
B: R=Me, X=Br
C: R=Me, X=Cl

aus Myxobakterien:



Chondramid A: R¹=OMe, R²=H
B: R¹=OMe, R²=Cl
C: R¹=H, R²=H
D: R¹=H, R²=Cl



Miuraenamid A: R=H, X=Br (E)
B: R=H, X=Cl (E)
C: R=H, X=Br (Z)
D: R=H, X=Cl (Z)

Abbildung 1. Cyclodepsipeptide des Jasplakinolid-Typs.

einige marine Myxobakterien isoliert und charakterisiert.^[12] Unter anderem wurde aus Bodenproben vor der japanischen Küste ein halophiles Myxobakterium der Spezies *Paraliozymxa miuraensis* SMH-27-4 isoliert. Dieses produziert die halogenhaltigen Miuraenamide,^[13] Cyclodepsipeptide, die strukturell eng mit den bereits beschriebenen Vertretern verwandt sind. Die Miuraenamide zeigen antimikrobielle Aktivität und inhibieren die NADH-Oxidase. Erste Studien haben zudem gezeigt, dass Miuraenamid A ebenfalls Aktinfilamente stabilisiert,^[14] was aufgrund der großen Ähnlichkeit der Strukturen nicht verwundert.

Biosynthetisch werden diese Cyclodepsipeptide von Multienzymkomplexen aufgebaut, die sowohl Polyketid-Synthasen (PKS) als auch nichtribosomal Peptidsynthetasen (NRPS) enthalten.^[1d,15] Das „Polyketidfragment“ von Jasplakinolid und Geodiamolid ist identisch und weicht etwas von dem der Chondramide und Miuraenamide ab, wobei letztere die deutlich einfachste Hydroxycarbonsäure enthalten. Das Tripeptidfragment scheint vom N-Terminus her ebenfalls relativ konserviert. Auf das N-terminale Alanin folgt eine N-methylierte (halogenierte) aromatische Aminosäure. Den größten Unterschied findet man am C-Terminus der Miuraenamide, an dem anstelle eines β -Tyrosins eine aromatische β -Methoxyacrylat-Einheit eingebaut ist. Diese Struktur ist ein bekanntes Pharmakophor von Fungiziden, welche das mitochondrale Cytochrom bc₁ adressieren, daher

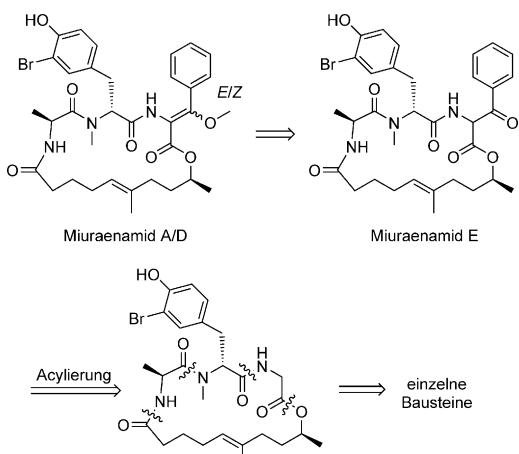
* L. Karmann, Dr. K. Schultz, Prof. Dr. U. Kazmaier

Institut für Organische Chemie, Universität des Saarlandes
Postfach 151150, 66041 Saarbrücken (Deutschland)
E-Mail: u.kazmaier@mx.uni-saarland.de
Homepage: <http://www.uni-saarland.de/lehrstuhl/kazmaier>

Dr. J. Herrmann, Prof. Dr. R. Müller
Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland
und Institut für Pharmazeutische Biotechnologie
Universität des Saarlandes, Postfach 151150, 66041 Saarbrücken
(Deutschland)

** Diese Arbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen der Forschergruppe 1406 (Ka880/11-2) unterstützt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201411212> zu finden.



Schema 1. Retrosynthese der Miuraenamide.

scheint die antimikrobielle Aktivität der Miuraenamide von der Olefingeometrie dieses Bausteins abzuhängen.^[13b, 16] Über den Einfluss auf die Aktinbindung ist nichts bekannt. Beim Miuraenamid E mit der β -Ketofunktion (Schema 1) könnte es sich um ein Hydrolyseprodukt der Miuraenamide A und/oder D handeln, oder um eine biosynthetische Vorstufe, da auch der Biosyntheseweg dieser Naturstoffe noch nicht aufgeklärt ist. Möglicherweise existieren an dieser C-terminalen Aminosäure die größten Variationsmöglichkeiten.

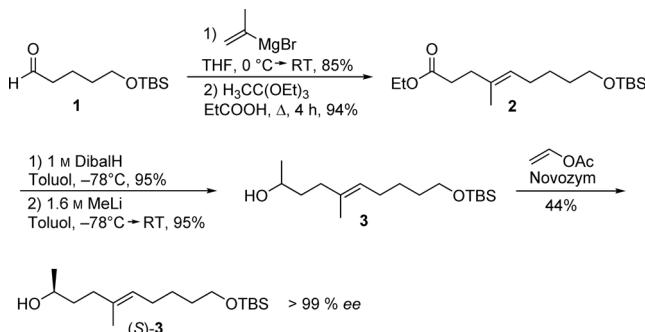
Unsere Arbeitsgruppe arbeitet seit Jahren an Synthesen myxobakterieller Naturstoffe und deren Analoga,^[17] und daher erschien uns eine flexible Synthese von Miuraenamiden besonders attraktiv, bei der diese C-terminale Aminosäure zu einem möglichst späten Zeitpunkt der Synthese variiert werden kann. Unser Ziel war es daher, die ungewöhnliche Aminosäure sozusagen „im letzten Schritt“ der Synthese durch Acylierung einer Glycineinheit einzuführen. Dadurch sollte man zu dem ebenfalls isolierten Miuraenamid E gelangen, das sich in Miuraenamid A/D durch O-Methylierung umwandeln lässt. Der Ringschluss sollte durch Makrolactamisierung erfolgen, und die lineare Vorstufe erhält man sehr einfach aus den entsprechenden Bausteinen. Dieses Konzept hätte den Vorteil, dass sich an der Glycineinheit die unterschiedlichsten Substituenten einführen lassen sollten, und die erhaltenen Verbindungen direkt in Studien der Struktur-Wirkungs-Beziehungen integriert werden könnten.

Dieses Konzept der Naturstoffmodifizierung geht zurück auf Arbeiten von Seebach et al. zu Beginn der 1990er Jahre, die gezeigt haben, dass sich Peptide mit einem Überschuss an LDA regioselektiv an Sarksineeinheiten deprotonieren und alkylieren lassen.^[18] Sicherlich das spektakulärste Beispiel war die regio- und stereoselektive Alkylierung von Cyclosporin.^[19]

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich ebenfalls seit einigen Jahren mit Peptidmodifizierungen basierend auf Metall-Peptid-Chelatkomplexen.^[20] Besonders gute Ergebnisse wurden dabei in übergangsmetallkatalysierten allylischen Alkylierungen erzielt.^[21] Solche Reaktionen ermöglichen die stereoselektive Einführung ungesättigter Seitenketten in Peptide, die sich anschließend weiter umsetzen lassen.^[22] Dieses Verfahren eignet sich gleichermaßen zur

Modifizierung C-terminaler Glycinesterenolate^[23] und innerer Glycinamideinheiten.^[24] Daher bieten sich die Miuraenamide mit einer exotischen Aminosäure am C-terminalen Ende der Tripeptideinheit geradezu an, um die Seitenkette über Peptidmodifizierung einzuführen.

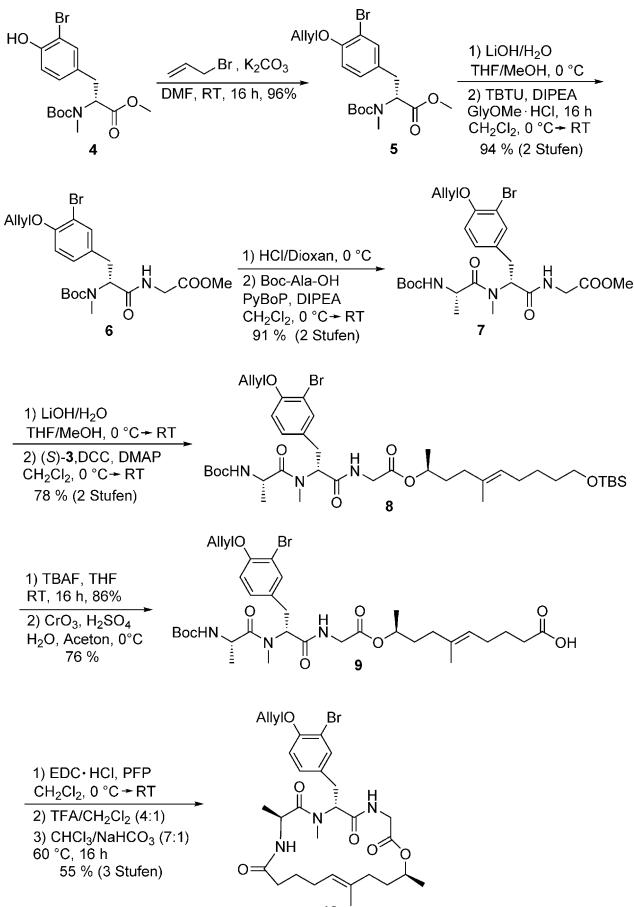
Schlüsselschritt in der Synthese der ungesättigten Hydroxycarbonsäure war eine Johnson-Claisen-Umlagerung.^[25] Hierzu wurde der literaturbekannte silygeschützte Aldehyd **1**^[26] zuerst mit Isopropenylmagnesiumbromid zum entsprechenden Allylkohol umgesetzt und dieser anschließend dem Johnson-Claisen-Protokoll unterworfen (Schema 2). Der *E*-



Schema 2. Synthese der Hydroxycarboxylic acidvorstufe **(S)-3**.

konfigurierte γ,δ -ungesättigte Carbonsäureester **2** wurde stereoselektiv in exzellenter Ausbeute erhalten. Dieser wurde anschließend mit DibalH zum entsprechenden Aldehyd umgesetzt. Da auch immer Spuren des entsprechenden primären Alkohols durch Überreaktion entstanden, wurde der Aldehydsäulenchromatographisch gereinigt und erst dann mit Methylolithium zum entsprechenden sekundären Alkohol **3** umgesetzt. Im nächsten Schritt wurde eine enzymatische Racematspaltung mit Novozym 435 durchgeführt. Durch Umsetzung in Vinylacetat wurde nach 28 h nur der *R*-Alkohol acetyliert, und der gewünschte *S*-Alkohol **(S)-3** konnte enantiomerenrein in 44 % Ausbeute isoliert werden.

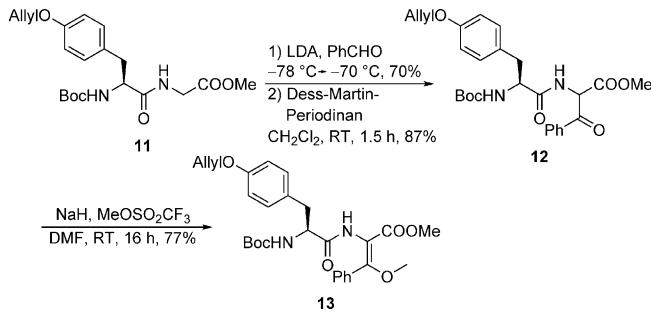
Die Synthese des Tripeptidfragments ging aus vom literaturbekannten bromierten Tyrosinderivat **4** (Schema 3).^[27] Um Nebenreaktionen zu vermeiden, wurde zuerst die phenolische Hydroxygruppe als Allylether (**5**) geschützt. Durch anschließende Verseifung mit Lithiumhydroxid und Knüpfung mit Glycinmethylester-Hydrochlorid konnte das gewünschte Dipeptid **6** in guter Ausbeute erhalten werden. Entfernen der Boc-Schutzgruppe und kuppeln mit Boc-Alanin unter Verwendung von PyBOP^[28] lieferte das gewünschte Tripeptid **7**. Verseifung und anschließende Steglich-Veresterung^[29] mit **(S)-3** zur linearen Vorstufe **8** verliefen ebenfalls problemlos. Durch nachfolgende Abspaltung der Silylschutzgruppe konnte der entsprechende primäre Alkohol erhalten werden. Dessen anschließende Oxidation zur entsprechenden Säure stellte sich anfangs als etwas schwierig heraus: Mehrere Oxidationsreagentien wie $\text{CrO}_3/\text{Pyridin}$, PDC, TEMPO oder DMP mit anschließender Lindgren-Oxidation wurden getestet, führten aber (unter anderem aufgrund der Doppelbindung) nicht zum gewünschten Erfolg. Erst die Jones-Oxidation mit CrO_3 in saurem Medium lieferte

**Schema 3.** Synthese der Miuraenamid-Vorstufe **10**.

die gewünschte Säure **9** mit akzeptablen Ausbeuten.^[30] Allerdings muss die Reaktion rasch abgebrochen werden, da ansonsten Nebenreaktionen, etwa eine Abspaltung der Boc-Schutzgruppe, zu beobachten sind. Die Makrolactamisierung wurde über die Schmidt'sche Pentafluorphenylester-Methode realisiert.^[31] Durch Umsetzung der Säure mit Pentafluorphenol und EDC-Hydrochlorid konnte der gewünschte Aktivester erhalten werden. Dessen Boc-Schutzgruppe wurde nach Aufarbeitung und ohne weitere Aufreinigung mit Trifluoressigsäure abgespalten. Das entsprechende Trifluoracetat konnte nicht durch Einengen des Lösungsmittels erhalten werden, da die dreifach substituierte Doppelbindung diesen Bedingungen nicht standhielt. Daher wurde die Reaktionsmischung einfach verdünnt und bei 40 °C tropfenweise zu einem Zweiphasengemisch aus Chloroform und Natriumhydrogencarbonat gegeben. Danach wurde bei 60 °C über Nacht heftig gerührt, wodurch der gewünschte Makrocyclus **10** in 55 % Ausbeute über 3 Stufen erhalten werden konnte.

Ausgehend von dem Baustein **10** sollten sich nun relativ einfach durch Modifizierung der Glycineinheit Derivate der Miuraenamide aufbauen lassen. Für die Miuraenamide selbst bedarf es einer C-Benzoylierung mit anschließender selektiver O-Methylierung. Diese Sequenz wurde zuerst an dem Dipeptid **11** erprobt und optimiert (Schema 4).

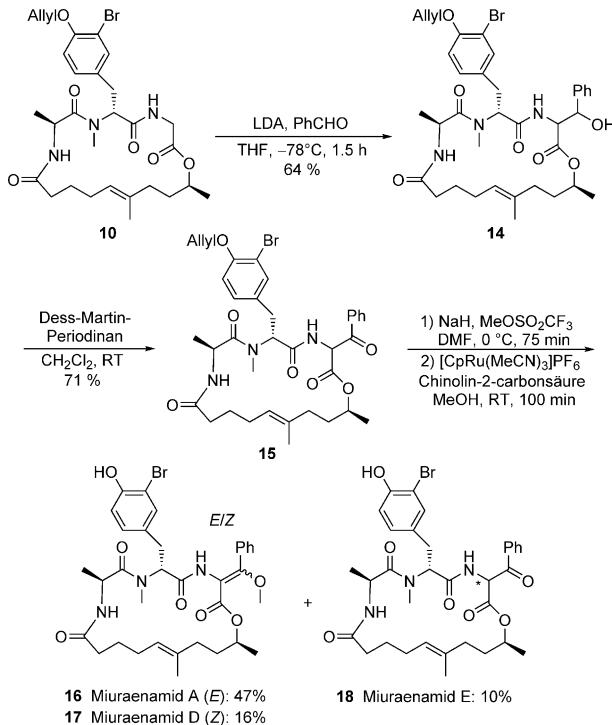
Prinzipiell lässt sich der Benzoylrest direkt durch Acylierung des Glycinesterolats mit aktivierten Benzoesäure-

**Schema 4.** Synthese der ungewöhnlichen Miuraenamid-Seitenkette.

derivaten einführen,^[32] allerdings gelang dies im vorliegenden Fall nur in moderaten Ausbeuten (max. 40%). Als deutlich besser geeignet erwies sich das zweistufige Verfahren aus einer Aldolreaktion mit anschließender DMP-Oxidation. Zwar entsteht bei der Aldolreaktion (3.5 Äquiv. LDA) ein Gemisch mehrerer Stereoisomere, dies ist jedoch für die vorliegende Synthese völlig irrelevant, da die stereogenen Zentren in nachfolgenden Schritten wieder entfernen. Die anschließende O-Methylierung des acylierten Dipeptids **12** gestaltete sich schwierig. Umsetzung mit Orthoameisen-säuretrimethylester/TsOH führte genauso wenig zu Erfolg wie die mit NaH/MeI. In diesem Fall wurde ausschließlich N-Methylierung und Racemisierung des Tyrosins beobachtet. Letztendlich stellten sich Methyltriflat/NaH als Reagentien der Wahl heraus. Es wurde nur ein Isomer erhalten, und das NOESY-NMR-Spektrum zeigte, dass es sich um den *E*-konfigurierten Enolether **13** handelt, der in 77 % Ausbeute isoliert werden konnte.

Anschließend wurden die Ergebnisse auf den Makrocyclus **10** übertragen (Schema 5). Deprotonierung mit 5.0 Äquiv. LDA führte zur Bildung einer tiefroten, leicht gelartigen Enolatlösung, die mit 2.0 Äquiv. Benzaldehyd umgesetzt wurde. Auf diese Weise wurde das gewünschte Aldolprodukt **14** mit 64 % Ausbeute erhalten. Allerdings wurde aufgrund des Überschusses an Base zu 2 % eine basiskatalysierte Isomerisierung der Allylschutzgruppe zum *Z*-Vinylether beobachtet,^[33] was die weitere Synthese jedoch nicht beeinträchtigte. Anschließende DMP-Oxidation des Aldolproduktes lieferte das gewünschte Keton **15**. Die Umsetzung der β -Ketoaminoäure mit NaH/Methyltriflat verlief unvollständig und lieferte eine Mischung aus *E*- und *Z*-Enolether sowie Keton **15**. Da alle drei Verbindungen zu Naturstoffen führen, wurde diese Mischung ohne Aufreinigung mit dem Katalysator [CpRu(MeCN)₃]PF₆ und Chinolincarbon-säure als Ligand in Methanol deallyliert.^[34] Auf diese Weise konnten Miuraenamid A in 47 %, Miuraenamid D in 16 % und Miuraenamid E in 10 % Ausbeute isoliert werden. Die Verbindungen ließen sich problemlos chromatographisch trennen, sodass Miuraenamid A in reiner Form erhalten werden konnte, Miuraenamid D war jedoch immer mit einigen Mol-% an Miuraenamid E verunreinigt. Offensichtlich hydrolysiert das *Z*-Isomer erheblich schneller als die *E*-Form, sodass Miuraenamid E womöglich ein Artefakt der Naturstoff-Isolierung und -Aufreinigung darstellt.

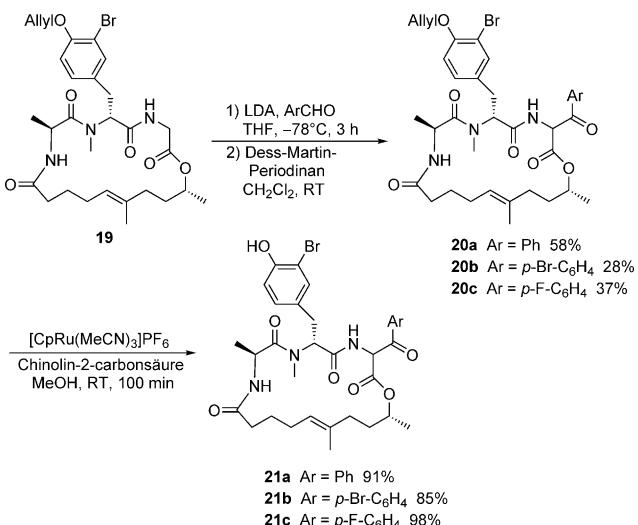
Um herauszufinden, ob die Konfiguration des sekundären Esters einen entscheidenden Einfluss auf die biologische



Schema 5. Synthese der Miuraenamide A, D und E.

Aktivität der Miuraenamide ausübt, und um gleichzeitig die Flexibilität der Syntheseroute zu unterstreichen, führten wir auch mit dem zu **10** diastereomeren Cyclodepsipeptid **19** einige Aldolreaktionen durch (Schema 6). Die erhaltenen Aldolprodukte wurden direkt über Dess-Martin-Oxidation in die entsprechenden Ketone überführt. Während im Fall von **15** so gut wie nur ein Diastereomer gebildet wurde (Verhältnis 97:3), entstanden die Ketone **20** in einem Diastereomerenverhältnis von 3:1. Abspaltung des Allylethers lieferte Miuraenamid-E-Analoga **21** in durchweg sehr guten Ausbeuten.

Die Miuraenamide **16–18**, die Analoga **21** sowie deren synthetische Vorstufen wurden hinsichtlich ihrer biologischen



Schema 6. Synthese von Miuraenamid-E-Analoga.

Tabelle 1: Durchschnittliche IC_{50} -Werte [nM] von Miuraenamid-Derivaten gegenüber verschiedenen humanen Tumorzelllinien.^[a,b]

Derivat	HCT-116	HepG2	HL-60	U-2 OS
10	1128	n.b.	n.b.	n.b.
14	163	n.b.	n.b.	849
15	345	n.b.	n.b.	971
16	5.8	13.7	8.2	9.2
17	3.7	17.8	6.4	23.1
18	14.0	79.6	18.6	51.1
19	33300	n.b.	n.b.	33800
20a	8000	n.b.	n.b.	11700
20b	6900	n.b.	n.b.	8800
20c	4500	n.b.	n.b.	5600
21a	61.1	n.b.	n.b.	186
21b	30.7	n.b.	n.b.	136
21c	123	n.b.	n.b.	160

[a] HCT-116: Kolonkarzinom, HepG2: Leberzellkarzinom, HL-60: akute myeloische Leukämie, U-2 OS: Osteosarkom. [b] n. b.: nicht bestimmt.

Aktivität evaluiert (Tabelle 1). Bereits die Vorstufen der Miuraenamide mit Allylschutzgruppe zeigten eine gewisse Zytotoxizität im hoch nanomolaren bis niedrig mikromolaren Bereich gegen Kolonkarzinom- und Osteosarkom-Zelllinien. Die entschützten Naturstoffe hingegen ergaben durchweg IC_{50} -Werte im niedrig nanomolaren Bereich gegen verschiedene Krebszelllinien und sind somit um etwa zwei Zehnerpotenzen aktiver als die Vorstufen. Die Isomere **16** (*E*) und **17** (*Z*) waren vergleichbar aktiv, wobei das „Hydrolyseprodukt“ **18** (Miuraenamid E) etwas an Aktivität verlor. Inversion des Stereozentrums der Hydroxycarbonsäure resultierte bei den geschützten Vorstufen in einem signifikanten Einbruch der Aktivität (Faktor 10–30), wobei die halogenierten Derivate **20b** und **20c** etwas aktiver waren. Die halogenierten Miuraenamid-Analoga **21b** und **21c** mit invertiertem Stereozentrum im Polyketidteil lagen zwar immer noch im nanomolaren Bereich, zeigten jedoch eine verringerte Aktivität (Faktor 2–9) im Vergleich zu dem entsprechenden Miuraenamid E (**18**).

Miuraenamid A wurde bereits als Treffer in einer „High-Content-Screening“-Kampagne beschrieben, da es sowohl die Zytoplasma- als auch Kernmorphologie von HeLa-Zellen stark beeinflusste, was auf eine Stabilisierung von Aktinfilamenten zurückgeführt wurde.^[14] Wir konnten diesen Effekt für den totalsynthetisch hergestellten Naturstoff eindeutig reproduzieren (Abbildung 2). Bei Behandlung der Zellen mit **16** im niedrig nanomolaren Bereich (2–20 nM) entstanden bereits deutliche Kondensationspunkte von Aktin im Bereich der Zellkerne und bei etwas höheren Konzentrationen (50–100 nM) kam es zur Kernkondensation und zum kompletten Zusammenfall des Aktin-Zytoskeletts.

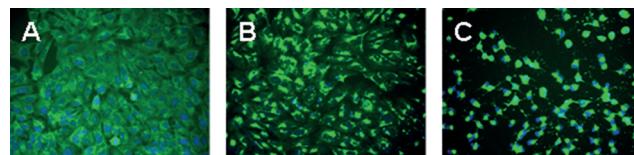


Abbildung 2. U-2-OS-Zellen wurden 14 h mit A) 0.5 Vol.-% MeOH , B) 20 nM **16** und C) 100 nM **16** behandelt, und Aktinfilamente wurden anschließend mittels Immunfluoreszenz visualisiert.

Vergleichbare Effekte werden beispielsweise mit den Naturstoffen Jasplakinolid^[35] und Chondramid^[10,36] erzielt, wobei diese ebenfalls im nanomolaren Bereich wirksam sind. Aufgrund des modularen Aufbaus der Miuraenamid-Totalsynthese sollte es möglich sein, gezielte Veränderungen einzelner Bausteine vorzunehmen und somit eine Struktur-Wirkungs-Beziehung aufzustellen, um letztlich verbesserte Derivate herzustellen. Weiterführende biologische Studien beschäftigen sich hauptsächlich mit der Charakterisierung der Bindung an Aktin und deren Auswirkung auf apoptotische Prozesse in Krebszellen.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass sich Miuraenamide sehr einfach und schnell durch Peptidmodifizierung aufbauen lassen. Die Miuraenamide sind die strukturell einfachsten Vertreter einer Reihe von Cyclodepsipeptiden, die allesamt das Aktinskelett einer Zelle adressieren. Die Miuraenamide zeigen hohe Zytotoxizität gegen eine Reihe von Tumorzelllinien mit IC₅₀-Werten im niedrigen nm-Bereich. Das Konzept, die ungewöhnliche Seitenkette erst ganz zum Schluss in das Molekül einzuführen, sollte den einfachen Aufbau von Substanzbibliotheken zur Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen ermöglichen.

Stichwörter: Aktinbinder · Antitumor-Aktivität · Cyclodepsipeptide · Miuraenamide · Naturstoffe

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4502–4507
Angew. Chem. **2015**, *127*, 4585–4590

- [1] a) P. Wipf, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115–2134; b) Y. Hamada, T. Shioiri, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4441–4482; c) F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072–5129; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194–5254; d) F. Desriac, C. Jégou, E. Balnois, B. Brillet, P. Le Chevalier, Y. Fleury, *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 3632–3660.
- [2] a) P. Crews, L. V. Manes, M. Boehler, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2797–2800; b) J. C. Braekman, D. Daloze, B. Moussiaux, R. Riccio, *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 994–995.
- [3] a) W. R. Chan, W. F. Tinto, P. S. Manchand, L. J. Todaro, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3091–3093; b) E. D. De Silva, R. J. Andersen, T. M. Allen, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 489–492.
- [4] Jasplakinolid: a) U. Schmidt, W. Siegel, K. Mundinger, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1269–1270; b) S. Kato, Y. Hamada, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6465–6466. Geodiamolid: c) P. A. Grieco, A. Perez-Medrano, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4225–4228; d) J. D. White, J. C. Amedio, Jr., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 736–738.
- [5] Y. Y. Xu, C. Liu, Z. P. Liu, *Curr. Org. Synth.* **2013**, *10*, 67–89.
- [6] a) S. C. Posey, B. E. Bierer, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 4259–4265; b) X. Zhang, X. Cui, L. Cheng, X. Guan, H. Li, X. Li, M. Chung, *Plos One* **2012**, *7*, e50899; c) L. Xie, A. Forer, *Cell Motil. Cytoskeleton* **2008**, *65*, 876–889.
- [7] a) C. Odaka, M. L. Sanders, P. Crews, *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **2000**, *7*, 947–952; b) D. P. Cioca, K. Kitano, *Cell. Mol. Life Sci.* **2002**, *59*, 1377–1387.
- [8] V. M. Freitas, M. Rangel, L. F. Bisson, R. G. Jaeger, G. M. Machado-Santelli, *J. Cell. Physiol.* **2008**, *216*, 583–594.
- [9] a) B. Kunze, R. Jansen, F. Sasse, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1262–1266; b) R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann.* **1996**, 285–290.
- [10] a) U. Eggert, R. Diestel, F. Sasse, R. Jansen, B. Kunze, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6478–6482; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6578–6582; b) H. Waldmann, T. S. Hu, S. Renner, S. Menninger, R. Tannert, T. Oda, H. D. Arndt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6473–6477; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6573–6577; c) A. Schmauder, L. D. Sibley, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4328–4336; d) A. Zhdanko, A. Schmauder, C. I. Ma, L. D. Sibley, D. Sept, F. Sasse, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13349–13357.
- [11] F. Sasse, B. Kunze, T. M. A. Gronewold, H. Reichenbach, *J. Natl. Cancer Inst.* **1998**, *90*, 1559–1563.
- [12] a) T. Iizuka, Y. Jojima, R. Fudou, S. Yamanaka, *FEMS Microbiol. Lett.* **1998**, *169*, 317–322; b) T. Iizuka, Y. Jojima, R. Fudou, A. Hiraishi, J. W. Ahn, S. Yamanaka, *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **2003**, *53*, 189–195; c) Y. Q. Zhang, Y. Z. Li, B. Wang, Z.-H. Wu, C.-Y. Zhang, X. Gong, Z.-J. Qiu, Y. Zhang, *Appl. Environ. Microbiol.* **2005**, *71*, 3331–3336.
- [13] a) T. Iizuka, R. Fudou, Y. Jojima, S. Ogawa, S. Yamanaka, Y. Inukai, M. Ojika, *J. Antibiot.* **2006**, *59*, 385–391; b) M. Ojika, Y. Inukai, Y. Kito, M. Hirata, T. Iizuka, R. Fudou, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 126–133.
- [14] E. Sumiya, H. Shimogawa, H. Sasaki, M. Tsutsumi, K. Yoshita, M. Ojika, K. Suenaga, M. Uesugi, *ACS Chem. Biol.* **2011**, *6*, 425–431.
- [15] S. Rachid, D. Krug, B. Kunze, I. Kochems, M. Scharfe, T. M. Zabriskie, H. Blöcker, R. Müller, *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 667–681.
- [16] B. Böhendorf, M. Herrmann, H. J. Hecht, F. Sasse, E. Forche, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2601–2608.
- [17] a) A. Ullrich, Y. Chai, D. Pistorius, Y. A. Elnakady, J. E. Herrmann, K. J. Weissman, U. Kazmaier, R. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4422–4425; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4486–4489; b) A. Ullrich, J. Herrmann, R. Müller, U. Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6367–6378; c) Y. Chai, D. Pistorius, A. Ullrich, K. J. Weissman, U. Kazmaier, R. Müller, *Chem. Biol.* **2010**, *17*, 296–309; d) U. Kazmaier, A. Ullrich, J. Hoffmann, *Open Nat. Prod. J.* **2013**, *6*, 12–30.
- [18] a) D. Seebach, *Aldrichimica Acta* **1992**, *25*, 59–66; b) D. Seebach, A. K. Beck, A. Studer in *Modern Synthetic Methods*, Vol. 7 (Hrsg.: B. Ernst, C. Leumann), HCA/VCH, Basel, Weinheim, **1995**, S. 1–178; c) D. Seebach, H. Bossler, H. Gründler, S. I. Shoda, R. Wenger, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 197–224.
- [19] D. Seebach, A. K. Beck, H. G. Bossler, C. Gerber, S. Y. Ko, C. W. Murtiashaw, R. Naef, S.-I. Shoda, A. Thaler, M. Krieger, R. Wenger, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1564–1590.
- [20] a) U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6667–6670; b) U. Kazmaier, S. Maier, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 2535–2536; c) U. Kazmaier, S. Maier, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4574–4575; d) U. Kazmaier, S. Maier, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1763–1766; e) S. Maier, U. Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1241–1251.
- [21] a) U. Kazmaier, S. Maier, F. L. Zumpe, *Synlett* **2000**, 1523–1535; b) J. Deska, U. Kazmaier, *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 355–385; c) U. Kazmaier, A. Bayer, J. Deska, *Synthesis* **2013**, 1462–1468.
- [22] J. Deska, U. Kazmaier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4570–4573; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4654–4657.
- [23] a) U. Kazmaier, J. Deska, A. Watzke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4855–4858; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4973–4976; b) J. Deska, U. Kazmaier, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6204–6211; c) K. Krämer, J. Deska, C. Hebach, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 103–110; d) J. Gorges, A. Ullrich, U. Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4372–4378.
- [24] a) S. Datta, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 872–880; b) S. Datta, A. Bayer, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8268–8275.
- [25] W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741–743.
- [26] J. A. Marshall, B. G. Sheaer, S. L. Crooks, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1236–1245.

- [27] T. Inoue, T. Inaba, I. Umezawa, M. Yuasa, H. Itokawa, K. Ogura, K. Komatsu, H. Hara, O. Hoshino, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1325–1335.
- [28] J. Coste, D. Le-Nguyen, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 205–208.
- [29] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522–524; *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557.
- [30] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1946**, 39–45.
- [31] U. Schmidt, H. Griesser, A. Lieberknecht, J. Talbiersky, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 280–281; *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 271–272; U. Schmidt, H. Griesser, G. Haas, M. Kroner, B. Riedl, A. Schumacher, F. Sutoris, A. Haupt, F. Emling, *J. Peptide Res.* **1999**, *54*, 146–161.
- [32] K. Schultz, L. Stief, U. Kazmaier, *Synthesis* **2012**, 600–604.
- [33] C. Su, P. G. Williard, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5378–5381.
- [34] S. Tanaka, H. Saburi, Y. Ishibashi, M. Kitamura, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1873–1875.
- [35] M. R. Bubb, I. Spector, B. B. Beyer, K. M. Fosen, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 5163–5170.
- [36] J. Herrmann, S. Hüttel, R. Müller, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 1573–1580.

Eingegangen am 19. November 2014
Online veröffentlicht am 16. Februar 2015
