

Die Synthese und biologische Validierung von Desepoxyisotedanolid und dessen Vergleich mit Desepoxytedanolid**

Arun Naini, Yazh Muthukumar, Aruna Raja, Raimo Franke, Ian Harrier, Amos B. Smith III, Dongjoo Lee, Richard E. Taylor, Florenz Sasse und Markus Kalesse*

Abstract: Die Tedanolide sind biologisch aktive Polyketide, deren Makrolaktonring aus einem primären Alkohol aufgebaut ist. Da Polyketidumwandlungen nur sekundäre Alkohole erzeugen, postulierte Taylor, dass das Tedanolid-Lakton aus einer intramolekularen Umesterung hervorgegangen ist. Um diese Hypothese zu prüfen und das biologische Profil des vermuteten Vorläufers aller Mitglieder der Tedanolidfamilie zu untersuchen, unternahmen wir die Synthese von Desepoxyisotedanolid und dessen biologische Evaluierung im Vergleich zum Desepoxytedanolid. Die biologischen Experimente deckten ein zweites Zielprotein für Desepoxytedanolid auf und erbrachten Hinweise, dass die vorgeschlagene Umesterung dem produzierenden Mikroorganismus einen evolutionären Vorteil erbringt.

Die Tedanolide sind hochaktive Polyketide, die aus unterschiedlichen marinen Schwämmen in verschiedenen Meeresregionen isoliert wurden. Als erster Vertreter dieser Verbindungsklasse wurde Tedanolid (**1**) 1984 von Schmitz et al. aus dem marinen Schwamm *Tedania ignis* isoliert.^[1] In den nachfolgenden Jahren wurden als weitere Vertreter das 13-Deoxytedanolid (**2**),^[2] Tedanolid C (**3**)^[3] und die Candidaspongionide (**4**, **5**)^[4] beschrieben (Abbildung 1). Mithilfe von

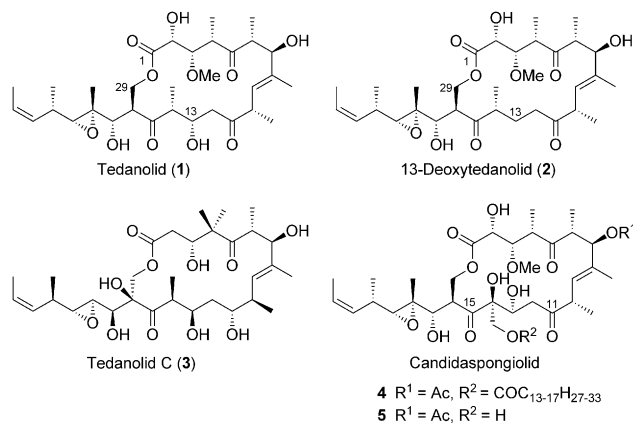


Abbildung 1. Die Strukturen von Tedanolid (**1**) und weiteren Vertretern dieser Verbindungsklasse.

radioaktiv markierten Naturstoffen konnte Fusetani zeigen, dass Tedanolid (**1**) an die 60S-Untereinheit des Ribosoms bindet.^[2,5] Die besondere strukturelle Komplexität von Tedanolid initiierte in der Folge eine große Zahl von Synthesearbeiten,^[6] die in den Totalsynthesen der Gruppen von Smith,^[7] Roush^[8] und Kalesse^[9] mündeten.

Zu den strukturellen Merkmalen der Tedanolide zählen ein 18-gliedriges Makrolakton und ein Epoxid in der Seitenkette. Ein weiteres subtiles, aber bemerkenswertes Strukturmerkmal ist die Tatsache, dass das Makrolakton mit einem primären Alkohol gebildet wird, einer funktionellen Gruppe, die bei der Generierung des Makrolaktons noch nicht vorhanden sein sollte. Dieses ungewöhnliche Motiv stellt die Frage nach dem biosynthetischen Ursprung des Makrolaktons. 2008 schlug Taylor vor, dass dieses einzigartige Makrolakton aus einer intramolekularen Umesterung hervorgegangen sein könnte (Abbildung 2).^[10]

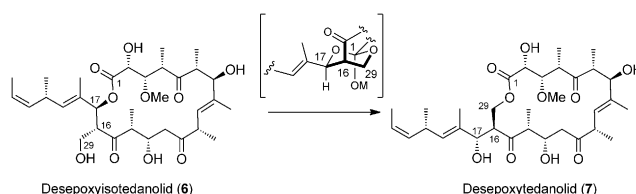


Abbildung 2. Biosynthetischer Vorläufer von Tedanolid (**1**) und hypothetische Umesterung.

Zur Überprüfung dieser Hypothese und zur Bestimmung der biologischen Aktivität des vorgeschlagenen Vorläufers Desepoxyisotedanolid (**6**) begannen wir mit dessen Synthese. Die retrosynthetische Analyse unterteilt Desepoxyisoted-

[*] A. Naini, Prof. Dr. M. Kalesse

Institut für Organische Chemie, Leibniz-Universität Hannover und Biomolekulares Wirkstoffzentrum (BMWZ)
Schneiderberg 1B, 30655 Hannover (Deutschland)
E-Mail: markus.kalesse@oci.uni-hannover.de

Dr. Y. Muthukumar, Dr. A. Raja, Dr. R. Franke, Dr. F. Sasse
Abteilung Chemische Biologie
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)
Inhoffenstraße 7, 38124 Braunschweig (Deutschland)

I. Harrier, Prof. Dr. R. E. Taylor
Department of Chemistry & Biochemistry and the Harper Cancer Research Institute, University of Notre Dame
Notre Dame, IN 46556-567 (USA)

Prof. Dr. A. B. Smith III
Department of Chemistry, University of Pennsylvania
Philadelphia, PA 19104 (USA)

Prof. Dr. D. Lee
College of Pharmacy, Ajou University
206 Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-749 (Korea)

[**] Wir danken Prof. Daniel Romo, Department of Chemistry, Texas A&M University, für die großzügige Überlassung von DMDA-Pateamin A und Bettina Hinkelmann, HZI, für ausgezeichnete technische Assistenz. Der DFG (KA 913/17-1, SA 356/7-1) sowie der NSF (CHE-0924351 an R.E.T.) wird für finanzielle Unterstützung gedankt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201501526> zu finden.

anolid an der Esterbindung und zwischen C12 und C13. Das daraus resultierende Methylketon wurde bereits in der Tedanolid-Synthese von Roush und unserer optimierten Synthese von Tedanolid genutzt. Für die Synthese musste im Vergleich zur Tedanolid-Synthese das Schutzgruppenmuster angepasst werden, eine Aufgabe, die sich als nicht-trivial herausstellte (Abbildung 3).

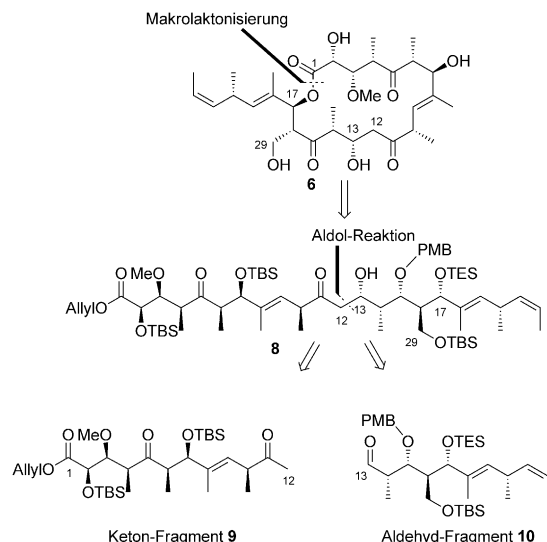
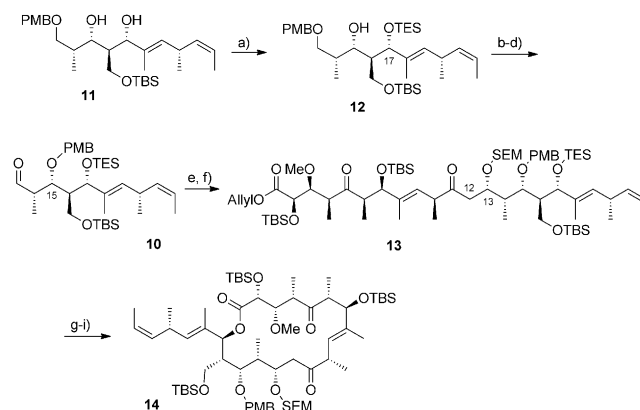


Abbildung 3. Retrosynthetische Analyse von Desepoxyisotedanolid (6).

Für die erfolgreiche Synthese von 6 war schließlich die Wahl der Schutzgruppe für den Alkohol an C17 ausschlaggebend. Nach erfolglosen Versuchen mit unterschiedlichen Schutzgruppen (z.B. alloc, MMTr) richtete sich unser Augenmerk auf die Arbeiten von Roush, der über die selektive Schützung der C17-OH-Gruppe als TES-Ether berichtete. Unter Verwendung dieser Arbeitsvorschrift konnten wir schließlich die C17-OH-Gruppe von 11^[8a,b] mit TESCl bei -78°C erfolgreich schützen. Die Behandlung mit DDQ unter wasserfreien Bedingungen lieferte schließlich das entsprechende PMP-Acetal, das mit DIBAL-H regioselektiv geöffnet werden konnte (Schema 1). Die nachfolgende Dess-Martin-Oxidation lieferte Aldehyd 10.

Eine Aldolreaktion zwischen 9 und 10 konnte unter den Roush-Bedingungen erfolgreich durchgeführt werden. Dazu wurde Keton 9 mit LiHMDS bei -78°C deprotoniert und anschließend Aldehyd 10 langsam zugegeben. Die Reaktion wurde bereits nach 15 Minuten durch die Zugabe von gesättigter Kochsalzlösung abgebrochen (Schema 1). Zunächst wurden die Aldolprodukte 13 (d.r. 2.5:1), nicht umgesetztes Keton 9 und Aldehyd 10 über Säulenchromatographie voneinander getrennt. Anschließend wurden die beiden Aldolprodukte über HPLC mit EtOAc und Heptan als Lösungsmittel voneinander getrennt. Die bei der Aldolreaktion beobachtete Selektivität von 2.5:1 kann mithilfe der beiden gegenläufigen Effekte der Felkin-Kontrolle durch die α -Konfiguration und der anti-Felkin-Kontrolle durch die Konfiguration an C15 erklärt werden.

Anfänglich versuchten wir, die C13-OH-Gruppe als TBS-Ether zu schützen, um am Ende der Synthese alle TBS-

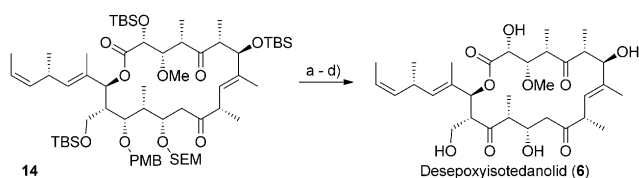


Schema 1. Synthese von Fragment 10, Aldolreaktion und Makrocyclisierung. a) TESCl, 2,6-Lutidin, DMAP, CH₂Cl₂, -78°C , 3 h, 80%; b) DDQ, 4 Å MS, CH₂Cl₂, -10°C , 84%; c) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C ; d) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 80% über 2 Stufen; e) 9, LiHMDS, THF, -78°C , 30 min, 50%, d.r. 2.5:1; f) SEMCl, DIPEA, TBAI, THF, 50°C , 72 h, 0 bis 50°C , 90%; g) PPTS, MeOH, THF, RT, 60%; h) [Pd(PPh₃)₄] *n*Bu₃SnH, CH₂Cl₂; i) 2,6-Cl₂-C₆H₃COCl, Et₃N, DMAP, C₆H₆, RT, 24 h, 45% über 2 Schritte. TES = Triethylsilyl, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, DMP = Dess-Martin-Periodinan, LiHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid, SEM = 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl, DIPEA = Diisopropylethylamin, TBAI = Tetrabutylammoniumiodid, PPTS = Pyridiniumtosylat, PMB = *p*-Methoxybenzyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Gruppen in einer Reaktion entfernen zu können. Allerdings waren wir nicht in der Lage, diese TBS-Schützung durchzuführen. Verschiedene Schutzgruppen, die die Bedingungen einer TES-Entschützung überstehen können, wurden getestet. Wir entschieden uns schließlich die Synthese unter Verwendung der SEM-Group fortzusetzen.

Damit war die Synthese vorbereitet für die Makrolaktonisierung. Für diese Transformation wurde die C17-TES-Gruppe selektiv mit PPTS in Methanol/THF entfernt. Dabei wurde die Reaktion abgebrochen, noch bevor vollständiger Umsatz erreicht wurde, da längere Reaktionszeiten darüber hinaus zur Abspaltung der TBS-Gruppe führten. Die Carbonsäure wurde mit [Pd(PPh₃)₄] und Tributylzinnhydrid freigesetzt (Schema 1).^[9a,b] Das so erhaltene Rohprodukt wurde mit Hexan als Lösungsmittel durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert, um die Zinnverbindungen zu entfernen. Das nach Eluierung mit Essigester erhaltene Rohprodukt wurde direkt in den Makrolaktonisierungsreaktionen eingesetzt. Bei der Validierung unterschiedlicher Bedingungen (Shiina, Evans, Mukaiyama, Yamaguchi-Yonemitsu)^[11] wurden die höchsten Ausbeuten bei der Verwendung des modifizierten Yamaguchi-Protokolls beobachtet.

Für den Abschluss der Synthese von Desepoxyisotedanolid (6) wurde die PMB-Gruppe in Verbindung 14 entfernt (Schema 2). Die Reaktion verlief unter vollständigem Umsatz, und der so erhaltene Alkohol wurde zum entsprechenden Keton oxidiert. Die Spaltung des SEM-Ethers an der C13-OH-Gruppe konnte mit MgBr₂ und einem Überschuss Ethanethiol erreicht werden. Die umfassende Entschützungsreaktion wurde mit HF·Et₃N in Acetonitril erreicht. Die Entschützungsreaktion lieferte nach 3 Tagen Desepoxyisotedanolid (6) in guten Ausbeuten.



Schema 2. Abschluss der Synthese von Desepoxyisotetanolid (**6**).

a) DDQ, CH_2Cl_2 , pH7-Puffer, RT; b) DMP, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , 80 % über (2 Stufen); c) MgBr_2 , EtSH, Et_2O , RT, 80%; d) HF-Et₃N, Et₃N, CH_3CN , RT, 70%.

Mit der so erhaltenen Verbindung sollte anschließend die biologische Profilierung durchgeführt werden. Die antiproliferative Wirkung des Desepoxyisotetanolids (**6**) wurde im Vergleich zu Desepoxytetanolid (**7**) und Tetanolid (**1**) mit verschiedenen Säugerzelllinien untersucht. Wie Tabelle 1

Tabelle 1: Inhibitorische Wirkung (IC_{50} [nmol L^{-1}]) der Tetanolide **1**, **6** und **7** bei Säugerzellen.

Zelllinie ^[a]	6	7	1
KB-3-1	42	0.6	0.33
L-929	109	1.6	0.35
PtK2	1008	1.8	–

[a] KB-3-1, Zelllinie eines humanen Cervix-Karzinoms; L-929, Maus-Fibroblasten; PtK2, Nierenzelllinie des Rattenkängurus.

zeigt, waren alle drei Verbindungen unterschiedlich aktiv in der Inhibierung der Vermehrung der getesteten Zelllinien. Die aktivste Verbindung war Tetanolid (**1**) mit einem IC_{50} -Wert im pikomolaren Bereich, gefolgt von Verbindung **7**. Die biologische Aktivität von Desepoxyisotetanolid (**6**) war hingegen im Vergleich zu Desepoxytetanolid (**7**) deutlich reduziert.

Für die Tetanolide ist schon gezeigt worden, dass sie das eukaryotische Translationssystem hemmen. Deshalb haben wir die Hemmwirkung von Desepoxyisotetanolid (**6**) in einem Translationstest *in vitro* im Vergleich mit **7** getestet (Abbildung 4). Es wurde ein Retikulozytenlysat von Kaninchen eingesetzt, dem die biogenen Aminosäuren und mRNA für Leuchtkafer-Luziferase zugesetzt wurden. Der Ansatz wurde dann mit verschiedenen Konzentrationen der Testverbindungen inkubiert.

Nach 90 min wurde die resultierende Lumineszenz gemessen, die direkt proportional der Translation der Luziferase-mRNA ist. Die erhaltenen IC_{50} -Werte waren $0.01 \mu\text{M}$ für Desepoxytetanolid (**7**) und $120 \mu\text{M}$ für Desepoxyisotetanolid (**6**). Die Werte zeigen das unterschiedliche Potential der beiden Verbindungen, die Translation zu hemmen, und sollten so die unterschiedlichen antiproliferativen Wirkungen widerspiegeln. Die Unterschiede zwischen **6** und **7** sind jedoch außerordentlich hoch und gehen über die Unterschiede, die mit Zellkulturen gemessen wurden, hinaus.

Für **7** konnten wir schon zeigen, dass der Wirkmechanismus eher dem des Candidaspongionolids als dem des 13-Desoxytetanolid zu ähneln scheint.^[12] Wie Candidaspongionolid^[4a] induzierte auch Desepoxytetanolid (**7**) eine Phosphorylie-

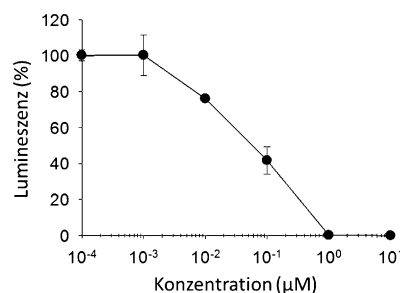
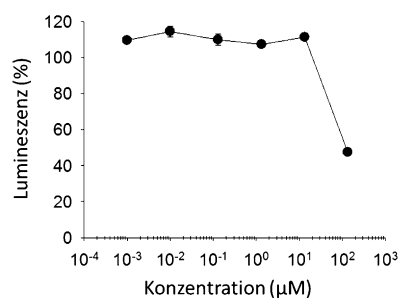


Abbildung 4. Translationshemmung durch Desepoxyisotetanolid (**6**; oben) und Desepoxytetanolid (**7**; unten) im Retikulozytenlysat.

rung von eIF2 α . Als Konsequenz daraus dürfte die Initiation der Translation gehemmt werden. Um diese Hypothese zu bestätigen, benutzten wir ein bicistronisches System aus einer Leuchtkafer-Luziferase, die über das normale cap-abhängige Translationssystem gebildet wird, und einer Renilla-Luziferase, die über ein cap-unabhängiges CrPV-IRES-System entsteht (CrPV = cricket paralysis virus, IRES = internal ribosome entry site). CrPV-IRES benötigt für die Bildung des 80S-Initiationskomplexes keine Initiationsfaktoren. Unsere Hypothese war daher, dass die CrPV-IRES-vermittelte Translation durch Desepoxytetanolid (**7**) nicht gehemmt würde. KB-3-1-Zellen, die mit dem bicistronischen CrPV-Vektor transfiziert waren, wurden mit Desepoxytetanolid inkubiert, sowie mit Cycloheximid (einem bekannten Inhibitor der Elongation) und einem Pateamin (einem bekannten Inhibitor der Initiation). Die von den beiden Luziferasen jeweils erzeugte Lumineszenz wurde gemessen.

Überraschenderweise hemmte Desepoxytetanolid (**7**) beide Translationssysteme, sowohl die Bildung der Renilla- als auch der Leuchtkafer-Luziferase, wie es mit Cycloheximid erwartungsgemäß der Fall war (Abbildung 5). Wie erwartet hemmte Desmethyldesaminopateamin A (DMDA-pateamin A) nur die Lumineszenz der Leuchtkafer-Luziferase. Die Renilla-Luziferase, vermittelt über das CrPV-IRES-System, war nicht betroffen. Die Ergebnisse legten es daher nahe, dass **7** neben eIF2 α noch ein weiteres Zielprotein im eukaryotischen Translationssystem hat.

Auf der Suche nach zusätzlichen Zielproteinen von **7** haben wir inkubierte Zellen auf phosphoryliertes eEF2 (eukaryotic elongation factor 2) hin angefärbt und beobachteten dort eine deutliche Zunahme der Fluoreszenz im Vergleich zur Kontrolle, d. h., Desepoxytetanolid induziert eine Phosphorylierung von eEF2 (Abbildung 6), die zu einer Inaktivierung dieses Elongationsfaktors führt.

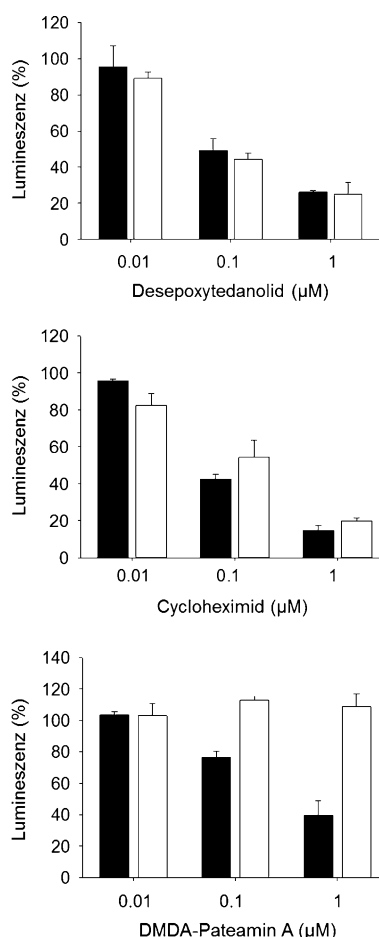


Abbildung 5. Desepoxytedanolid wirkt nicht nur auf die Initiation der Translation. Desepoxytedanolid und Cycloheximid hemmten die Translation der Renilla-Luziferase, cap-unabhängig vermittelt durch CrPV-IRES (weiße Balken), ähnlich stark wie die cap-abhängige Translation der Leuchtkafer-Luziferase (schwarze Balken). DMDA-Pateamin A, das auf den Faktor eIF4A wirkt, hemmte nur die cap-abhängige Translation.

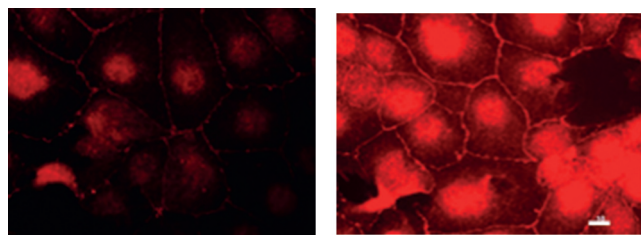


Abbildung 6. Desepoxytedanolid induziert eine Phosphorylierung von eEF2. PtK2-Zellen wurden 4 h mit 50 nM Desepoxytedanolid (rechts) oder der gleichen Menge Lösungsmittel (Methanol; links) inkubiert. Die Zellen wurden danach fixiert und Phospho-eEF2 über Immunfluoreszenzfärbung sichtbar gemacht. Maßstab: 10 μm.

Die einzige bekannte Kinase für eine Phosphorylierung von eEF2 ist eEF2K. Damit eEF2K aktiv ist, muss sie am Ser366 dephosphoryliert sein. Um zu überprüfen, ob Desepoxytedanolid eine eEF2K-Dephosphorylierung induziert, wurden PtK2-Zellen mit 50 nM Desepoxytedanolid (**7**) behandelt und auf phospho-eEF2K hin angefärbt. Wie in Ab-

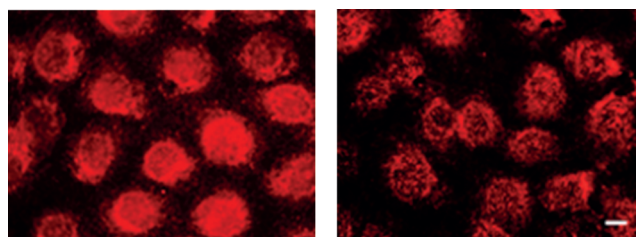


Abbildung 7. Desepoxytedanolid induziert eine Dephosphorylierung der eEF2-Kinase (eEF2K). PtK2-Zellen wurden 4 h mit Desepoxytedanolid (rechts) inkubiert. Kontrollzellen (links) wurden nur mit dem Lösungsmittel Methanol behandelt. Die Zellen wurden fixiert und auf phospho-eEF2K (Ser 366) hin gefärbt. Maßstab: 10 μm.

bildung 7 ersichtlich, reduzierte Desepoxytedanolid in der Tat den Phosphorylierungsstatus von eEF2K und machte es damit aktiv.

Nachdem wir den doppelten Wirkmechanismus von **7** gefunden hatten, der sowohl auf die Translations-Initiation als auch auf deren Elongation zielt, testeten wir, ob Desoxyisotetanolid (**6**) auf dieselbe Weise wirkt. In der Tat fanden wir ebenfalls eine Induktion der Phosphorylierung von eEF2 und eine leichte Reduktion des Phosphorylierungsstatus von eEF2K (Abbildung 8), wir konnten aber

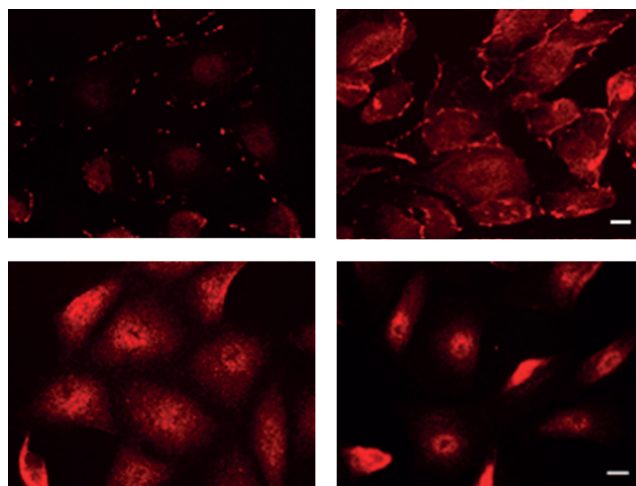


Abbildung 8. Desoxyisotetanolid (**6**) induziert eine Phosphorylierung von eEF2 (oben) und reduziert den Phosphorylierungsstatus der eEF2-Kinase (eEF2K; unten). PtK2-Zellen wurden über Nacht mit **6** (500 nM; rechts) oder nur mit dem Lösungsmittel Methanol (links) behandelt und auf phospho-eEF2 oder phospho-eEF2K hin angefärbt. Maßstab: 10 μm.

keine verstärkte Phosphorylierung von eIF2α nachweisen. Eine Induktion einer eEF2-Phosphorylierung wurde auch schon mit den Myriaporonen 3 und 4 gefunden. Über DARTS-Experimente konnte gezeigt werden, dass dies offensichtlich über eine direkte Bindung von Myriaporon an die eEF2-Kinase geschieht.^[13] Mit **7** erhielten wir aber keine Hinweise auf eine direkte Bindung.

Der Befund, dass Desepoxytedanolid (**7**) den Translationsmechanismus an zwei unterschiedlichen Stellen hemmt, ist wahrscheinlich die Erklärung für seine hohe Effektivität.

Desepoxyisotedanolid (6), das den Translationsprozess viel weniger effektiv hemmt, inhibiert offensichtlich nur die Elongationsphase und ist damit weniger wirksam als 7 (Abbildung 9). Unsere Ergebnisse sind vereinbar mit dem Kon-

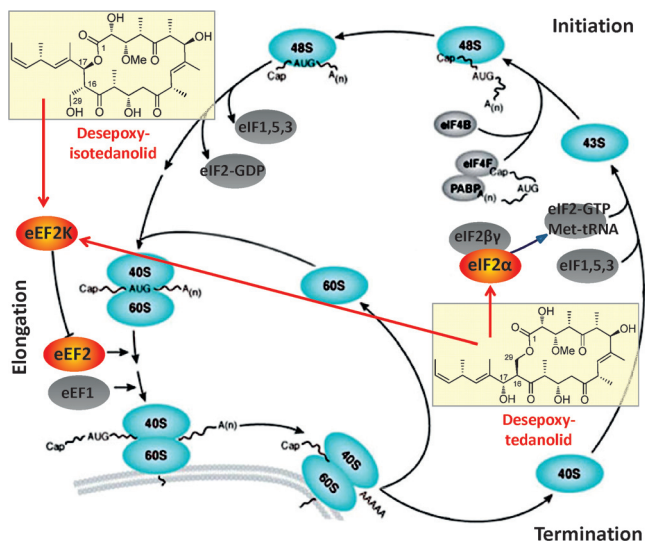


Abbildung 9. Schematische Darstellung des Translationszyklus und die molekularen Zielproteine von Desepoxytedanolid (7) und Desepoxyisotedanolid (6).

zept einer evolutionären Optimierung der biologischen Aktivität der Tedanolide. Auch wenn wir eine Isomerisierung in vivo nicht ausschließen können, so zeigen unsere erfolgreichen Experimente zur Isomerisierung von Desepoxyisotedanolid unter Laborbedingungen, dass diese Isomerisierung kein spontaner Prozess ist. Durch eine intramolekulare Umesterung der angenommenen Vorstufe 6 zu Desepoxytedanolid (7) kann Tedanolid die Translation durch zwei verschiedene Mechanismen hemmen, die Tedanolid signifikant wirksamer machen als die hypothetische Vorstufe. Diese biologischen Befunde liefern eine plausible Erklärung für die Existenz dieser sehr ungewöhnlichen Polyketid-Familie von Makrolaktonen mit primären Alkoholen als Ester.

Stichwörter: Biologische Evolution · Naturstoffe · Tedanolide · Translation · Tumortheraeutika

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6935–6939
Angew. Chem. **2015**, 127, 7039–7043

- [1] F. J. Schmitz, S. P. Gunasekera, G. Yalamanchili, M. B. Hossain, D. Van der Helm, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7251–7252.
- [2] a) S. Nishimura, S. Matsunaga, M. Yoshida, H. Hirota, S. Yokoyama, N. Fusetani, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 449–454;

- b) N. Fusetani, T. Sugawara, S. Matsunaga, H. Hirota, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4971–4974.
- [3] C. Chevallier, T. S. Bugni, X. Feng, M. K. Harper, A. M. Orendt, C. M. Ireland, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2510–2513.
- [4] a) T. L. Meragelman, R. H. Willis, G. M. Woldemichael, A. Heaton, P. T. Murphy, K. M. Snader, D. J. Newman, R. van Soest, M. R. Boyd, J. H. Cardellina, T. C. McKee, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1133–1138; b) E. L. Whitson, K. M. Pluchino, M. D. Hall, J. B. McMahon, T. C. McKee, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3518–3521.
- [5] S. J. Schroeder, G. Blaha, J. Tirado-Rives, T. A. Steitz, P. B. Moore, *J. Mol. Biol.* **2007**, 367, 1471–1479.
- [6] a) C.-M. Wong, T.-P. Loh, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4485–4489; b) R. E. Taylor, B. R. Hearn, J. P. Ciavarri, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2953–2955; c) R. E. Taylor, J. P. Ciavarri, B. R. Hearn, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9361–9364; d) V. K. Nyavanandi, S. Nanduri, R. V. Dev, A. Naidu, J. Iqbal, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6667–6672; e) S. Nishimura, S. Matsunaga, S. Yoshida, Y. Nakao, H. Hirota, N. Fusetani, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 455–462; f) T. Matsushima, K. Horita, N. Nakajima, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 385–388; g) T.-P. Loh, L.-C. Feng, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3223–3226; h) T.-P. Loh, L.-C. Feng, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6001–6005; i) M. E. Jung, D. Yoo, *Tetrahedron* **2011**, 67, 10281–10286; j) Y. Iwata, K. Tanino, M. Miyashita, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2341–2344.
- [7] a) A. B. Smith, C. M. Adams, S. A. L. Barbosa, A. P. Degnan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 350–351; b) A. B. Smith, C. M. Adams, S. A. L. Barbosa, A. P. Degnan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 12042–12047; c) T. E. Smith, S. J. Fink, Z. G. Levine, K. A. McClelland, A. A. Zackheim, M. E. Daub, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1452–1455; d) A. B. Smith, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10957–10962; e) A. B. Smith, S. A. Lodise, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1249–1252.
- [8] a) R. Barth, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2342–2345; b) J. R. Dunetz, L. D. Julian, J. S. Newcom, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16407–16416; c) J. R. Dunetz, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2059–2062; d) J. G. Geist, R. Barth, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2013**, 15, 58–61; e) L. D. Julian, J. S. Newcom, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6186–6187; f) W. R. Roush, G. C. Lane, *Org. Lett.* **1999**, 1, 95–98; g) W. R. Roush, J. S. Newcom, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4739–4742.
- [9] a) G. Ehrlich, J. Hassfeld, U. Eggert, M. Kalesse, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14038–14039; b) G. Ehrlich, J. Hassfeld, U. Eggert, M. Kalesse, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2232–2247; c) G. Ehrlich, M. Kalesse, *Synlett* **2005**, 655–657; d) L. Bülow, A. Naini, J. Fohrer, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2011**, 13, 6038–6041; e) J. Hassfeld, U. Eggert, M. Kalesse, *Synthesis* **2005**, 1183–1199.
- [10] R. E. Taylor, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 260–264.
- [11] A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 911–939.
- [12] N. Diaz, M. Zhu, G. Ehrlich, U. Eggert, Y. Muthukumar, F. Sasse, M. Kalesse, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 4946–4952.
- [13] Y. Muthukumar, M. Roy, A. Raja, R. E. Taylor, F. Sasse, *ChemBioChem* **2013**, 14, 1439–7633.

Eingegangen am 16. Februar 2015
Online veröffentlicht am 27. April 2015