

Síntese total de α -pironas de ocorrência natural: uma revisão Total syntheses of naturally occurring α -pyrones: a review

Marcílio Wagner Fonte Silva, Clécio Souza Ramos, João Rufino de Freitas Filho*

Laboratório de Ecologia Química e Síntese, Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco, CEP: 52171-900 - Recife/PE [*joãoveronice@yahoo.com.br](mailto:joãoveronice@yahoo.com.br)

Resumo

As pironas constituem uma família de compostos cíclicos insaturados de seis membros contendo um átomo de oxigênio. Em vista dos motivos químicos, γ -pirona é a forma vinílica da α -pirona, que possui uma lactona. Como resultado, esses sistemas de anéis compartilham propriedades químicas semelhantes. As α -pironas são encontradas em compostos naturais oriundos de micro-organismos, plantas e animais, apresentando uma diversidade em estruturas e grande potencial biológico. O desenvolvimento de rotas de obtenção destas moléculas pela síntese orgânica, auxilia a elucidação estrutural e ação farmacológica destas moléculas. A presente revisão resume os avanços recentes na síntese total de α -pironas de ocorrência natural.

Palavras-chave: α -Pironas, Compostos bioativos, Síntese total.

Abstract

Pyrones constitute a family of six-membered unsaturated cyclic compounds containing an oxygen atom. In view of chemical motifs, γ -pyrone is the vinylogous form of α -pyrone, which possesses a lactone. As a result, these ring systems share similar chemical properties. α -pyrones are isolated in natural compounds from microorganisms, plants and animals, with a diversity in structures and great biological potential. The development of routes for obtaining these molecules by organic synthesis assists the structural elucidation and pharmacological action of these molecules. This work surveys synthetic strategies for the protection of natural α -pyrones. The present review summarizes the recent progresses in the total synthesis of naturally occurring α -pyrones.

Keywords: α -Pyrones, Bioactive compounds, Total synthesis.

Introdução

As pironas constituem uma família de compostos cíclicos insaturados de seis membros contendo um átomo de oxigênio. Em vista dos motivos químicos, γ -pirona é a forma vinílica da α -pirona (em vez de α -pirona, o termo “2-pirona” será usado a seguir), que possui uma lactona. Como resultado, esses sistemas de anéis compartilham propriedades químicas semelhantes (Figura 1) [1–3].

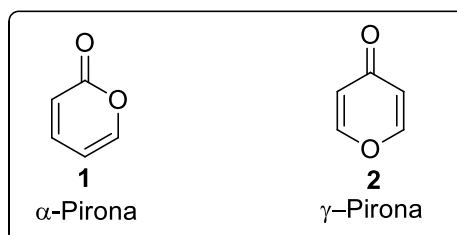


Figura 1. Estrutura química das pironas

A α -pirona é encontrada em vários produtos naturais isolados de plantas, animais, organismos marinhos, bactérias, fungos e insetos que exibem uma ampla gama de atividades biológicas, como antifúngica, antibiótica, citotóxica, neurotóxica e fitotóxica (Figura 2) [4]. Além disso, a α -pirona pode servir como um bloco de construção versátil para a síntese de intermediários-chave em química orgânica sintética bem como na química medicinal pela existência de grupos funcionais, como o dieno conjugado e o grupo éster. Assim, o desenvolvimento de um método sintético altamente eficiente proporcionando 2-pironas substituídas sob condições moderadas tem recebido atenção considerável na química orgânica.

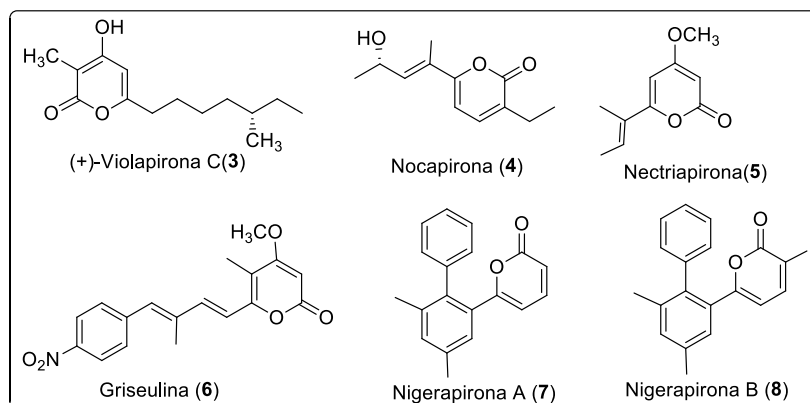


Figura 2. Estruturas químicas de alguns Produtos naturais marinhos contendo α -pirona

Por outro lado, a (+)-neocitreoviridina (9), por exemplo, demonstrou atividade bactericida a cepas de *Helicobacter pylori* [5], o arzanol (10) apresentou atividade anti-inflamatória [6] e anti-HIV [7] e hialodendriol B (11) (Figura 3) demonstrou atividade larvicida contra *Aedes aegypti* [8]. Estudos relatam também o efeito sinérgico de Kavapironas, presentes no extrato das raízes de *Piper methysticum*, atuando em canais iônicos de Na^+ e Ca^{2+} , receptores GABA, benzodiazepinos e canabinoide (CB1) [9]. A estabilização da proteína Pdcd4 (morte celular programada 4) pela pirona criptocariol A (12) (Figura 3), uma proteína responsável pela supressão de tumores [10]. Piripiropenos e arisugacina são compostos isolados em fungos contendo o anel α -pirona, apresentaram atividade inibitória da acil-CoA/colesterol aciltransferase (ACAT) e da acetilcolinesterase (AChE), respectivamente [11].

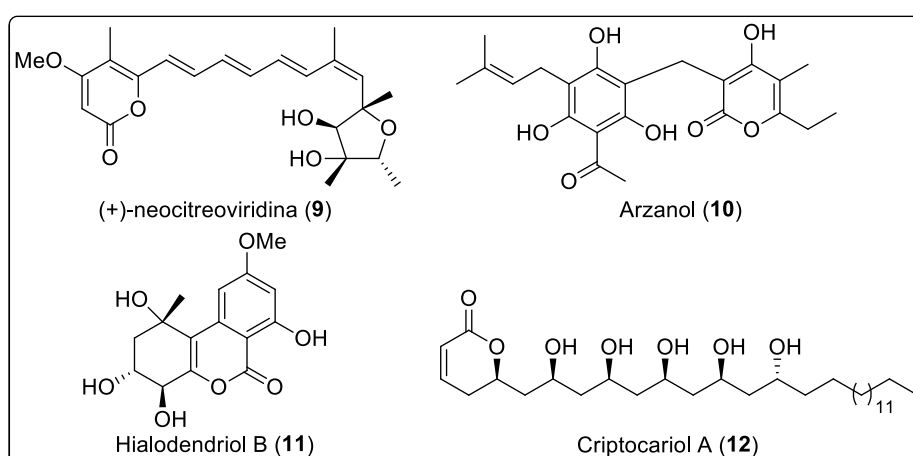


Figura 3. Estruturas de Compostos bioativos contendo o anel α -pirona

Dentre a grande variedade de classes de metabólitos secundários, compostos contendo o anel α -pirona vem despertando o interesse da comunidade científica tanto pela diversidade estrutural, quanto

pelas atividades biológicas, fato que é perceptível pelo número de publicações durante os últimos 20 anos (Figura 4).

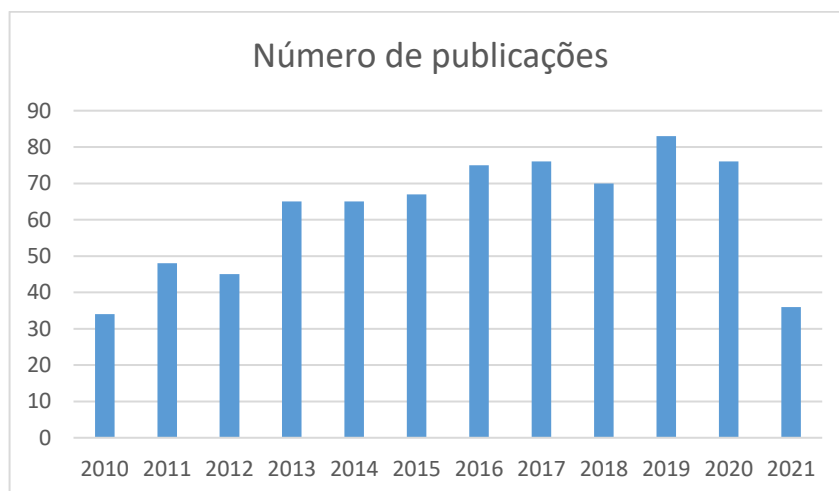


Figura 4. Publicações com tema α -pirona na plataforma Web of Science.

O potencial biológico apresentado por compostos naturais contendo α -pirona despertam o interesse de químicos sintéticos e farmacêuticos, culminando no desenvolvimento de estratégias para a síntese total e elucidação da bioatividade destes compostos. A presente revisão resume os avanços recentes na síntese total de α -pironas de ocorrência natural.

Ocorrência natural de α -pironas

Na natureza, compostos contendo o anel α -pirona são biossintetizadas por fungos, bactérias, animais, plantas e algas, garantindo uma vasta diversidade estrutural para estes compostos. Como exemplo, a hispidina (**13**) a primeira estilpirona isolada a partir do fungo *Inonotus hispidus* e posteriormente isolada em fungos do gênero *Phellinus* [12] (Figura 6). As estilpironas também são encontradas em plantas pertencentes famílias de angiospermas primitivas Piperaceae, Lauraceae, Annonaceae, Ranunculaceae e Zingiberaceae [12], por exemplo, a yangonina (**14**) e desmetoxyyangonina (**15**) constituintes majoritários das raízes de *Piper methysticum* [9] (Figura 5).

Já o piriropeno A (**16**) e arisugacina A (**17**) são pironas de origem fúngica, isoladas respectivamente de *Aspergillus fumigatus* FO-1289 e *Penicillium* sp FO-4259, pertencem ao grupo dos meroterpenoides α -pironas [13,14]. Estes compostos, junto a 37 outras α -pironas, foram descobertos através de esforços para a busca de novos princípios ativos de origem microbiana que apresentassem função de inibidores para as enzimas acil-CoA/colesterol aciltransferase (ACAT) e acetilcolinesterase (AChE) [11].

A descoberta de α -pironas em algas vermelhas foi realizado pela primeira vez em 1986 com o isolamento **18** e **19** a partir das algas vermelhas australianas *Phacelocarpus labillardieri* [15]. Estes compostos apresentam uma α -pirona compoendo o macrocíclico. Em 2008, dois novos macrocíclicos, neurimenolideos A (**20**) e B (**21**) foram descobertos nas algas vermelhas *Neurymenia fraxinifolia* [16]. α -pironas também são biossintetizadas em inseto, desempenhando o papel de feromônios, por exemplo, de atração sexual (**22**) de fêmeas de *Supella longipalpa* [17] ou de reconhecimento (**23**) para rainhas das formigas-de-fogo vermelha [18]. Já sapos do gênero *Bufo* apresentam como um dos constituintes de suas toxinas a bufalina (**24**), um bufadienolídeo que apresenta o anel 2-pirona ligado a um esteroide [19]. Um curioso relato é o uso de formigas da espécie em *Polyrhacis lamellidens* no tratamento de doenças inflamatórias na medicina tradicional chinesa, a partir destes insetos foi isolado a polirhacitida A (**25**) [20].

Para os compostos isolados em bactérias, têm-se como exemplos, a coralopironina A (**26**) e a mixopirona B (**27**), isoladas de *Corallococcus coralloides* (Ccc127) e *Myxococcus fulvus* (Mxf50) respectivamente, apresentam inibição da polimerase do RNA bacteriano e demonstrou potente inibição

de crescimento contra bactérias Gram-positivas e a bactérias Gram-negativas[21–25]. A germicidina A (**28**) isolada em bactérias do gênero *Streptomises*, apresenta autorregulação na germinação de esporos [26–30]. A violapirona C (**29**) foi isolada pela primeira vez em *S. violascens* [31], estudos revelaram atividade anti-inflamatória [32] e bacteriostática as bactérias gram-positivas *B. subtilis* e *S. aureus* (CMI de 16 µg/mL) [31](Figura 5).

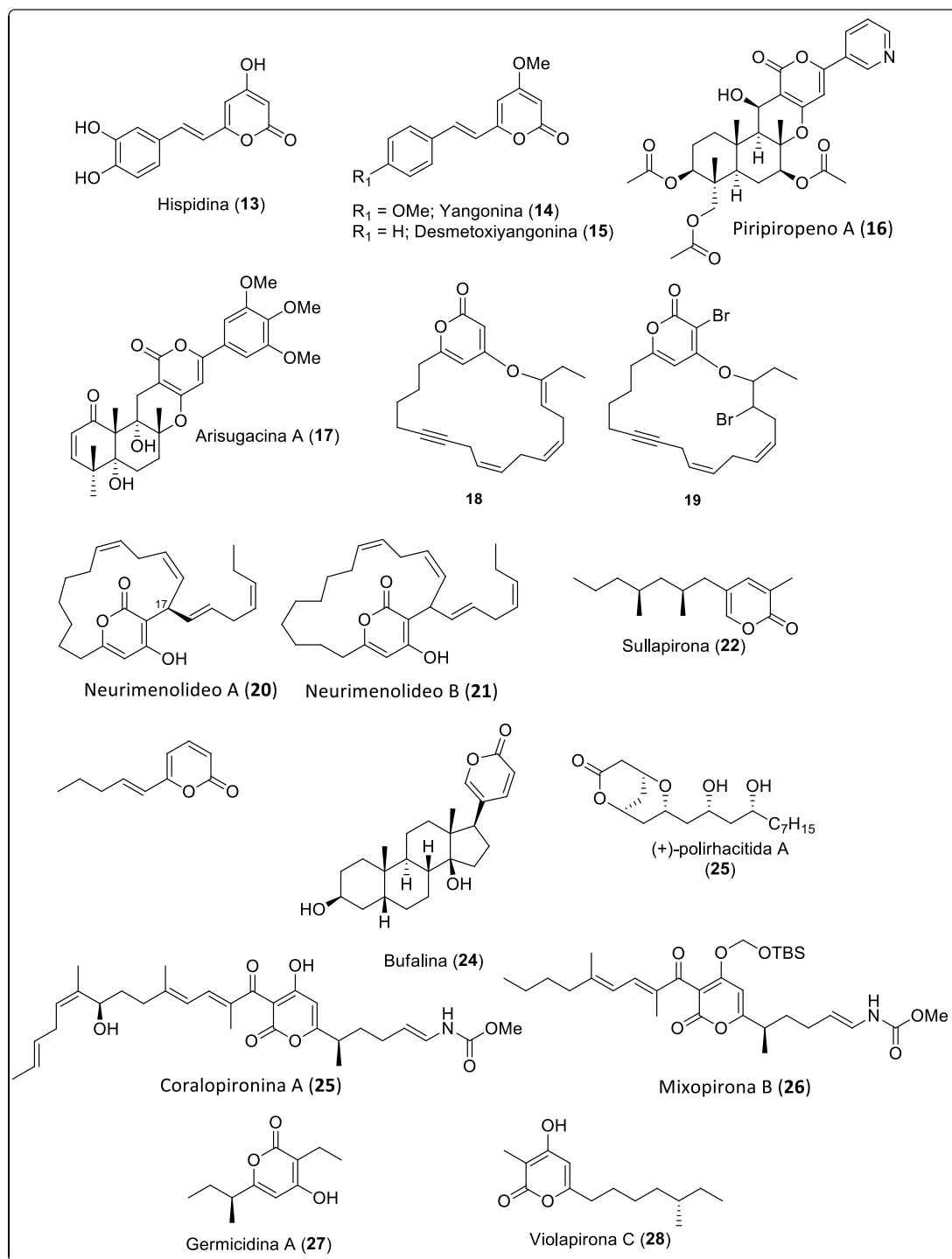
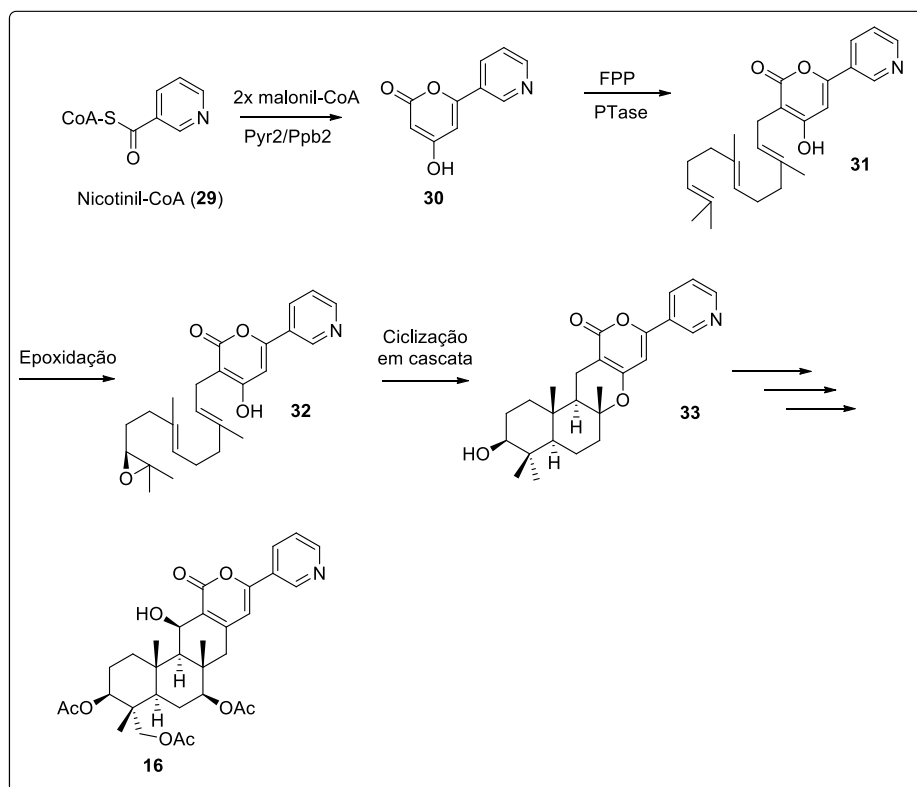


Figura 5. Exemplos de α -pironas naturais.

Biossíntese de α -pironas

A rota dos policetídeos fornece uma grande diversidade estrutural de metabólitos secundários, dentre estes as α -pironas [33]. A síntese destes anéis parte de moléculas de malonilCoA e acetilCoA, usados como blocos de construção da via acetato, que submetido a etapas catalíticas por grupos de enzimas policetídeos sintase (PKS) do tipo I, II e III fornecem o anel α -pirona por ciclização intramolecular [34]. Há classes de pironas que são oriundas da combinação de duas rotas biossintéticas como, por exemplo, os meroterpenoides α -pironas e as estilipironas [35,36]. As estilipironas são obtidas pela combinação das rotas chiquimato e acetato [36] como, por exemplo, a yagonina é biossintetizada a partir do 4-hidroxycinnamoylCoA (derivado da rota chiquimato) e 2 unidades de malonilCoA (rota acetato) que submetido a enzimas PKS sofrem lactonização formando o anel pirona [36].

Por sua vez, os meroterpenoides α -pironas, geralmente produzidos por fungos, apresentam uma rota biossintética mista entre policetídeos e terpenos [35]. A elucidação da biossíntese do piripiropeno A (**16**) revelou a formação do anel pirona pela condensação de duas moléculas de malonil-CoA, pela enzima PKS do tipo I Pyr2/Ppb2, ao substrato o nicotinil-CoA (**29**) obtido pela conversão do ácido nicotínico [35,37,38]. A porção sesquiterpênica da molécula é oriunda do grupo pirofosfato de farnesila, condensado pela enzima transmembrana preniltransferase (PTase) ao anel pirona (**30**) [35,37] (Esquema 1). Em meroterpenoides constituídos por diterpenos o grupo a ser condensado é o pirofosfato de geranilgeranila [39,40]. O intermediário (**31**) formado passa por etapas de oxidação da dupla terminal para formar um epóxido (**32**), que ao sofrer abertura do anel inicia a etapa de ciclização catalítica em cascata formando a estrutura do terpeno cíclico (**33**) [40,41]. Após etapas sucessivas de modificação da estrutura de **33** é obtido o piripiropeno A.



Esquema 1. Rota biossintética do piripiropeno A (**16**).

Todavia, o grupo de α -pirona antibióticas coralopironinas e mixopironas apresentam a biossíntese do anel α -pirona pela condensação do tipo Claisen entre duas cadeias de policetídeos pelas enzimas cetosintase (KS) independentes [42–44]. A atuação de KS independentes também foi observada para a biossíntese de pseudopironinas [45] e photopironas [46].

Isolamento e atividade biológica de α -pironas

Estudos contínuos levaram à descoberta de novos compostos contendo α -pironas ou novas fontes de obtenção para moléculas já relatadas a partir de fungos, bactérias, algas e plantas. Novos diterpenos α -pironas foram isolados em fungos, as brevionas I-K (**34-36**) e O (**39**) isoladas a partir de processos fermentativos dos fungos marinhos *Penicillium* sp[47] e *Penicillium* sp TJ403-1[48] respectivamente, enquanto as brevionas M (**37**) e N (**38**) foram obtidas em cepas fermentativas de *Aspergillus duricaulis* [49](Figura 6).

Os diterpenos α -pironas higginsianina A (**40**) e B (**41**), foram isolados do extrato EtOAc de micélios do fungo *Colletotrichum higginsianum* [50]. A elucidação estrutural, configuração relativa e absoluta de **40** e **41** foram realizadas através das técnicas espectroscópicas de RMN, HRESIMS, difração de raios-X e por dicroísmo circular, respectivamente [50].

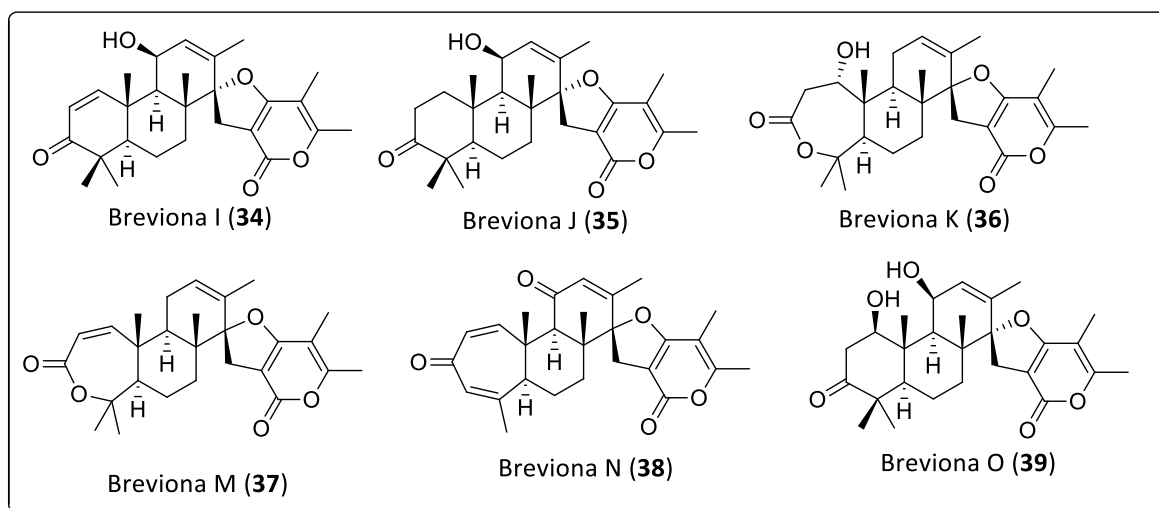


Figura 6. Brevionas isoladas em fungos *Penicillium* e *Aspergillus*.

O cultivo do fungo *Isaria tenuipes*, utilizando inibidor de histona SBHA (do inglês, suberoylanilide hydroxamic acid), levou ao isolamento da tenuipirona (**42**) [51] (Figura 7). Este composto apresenta um esqueleto químico tetracíclico totalmente novo, contendo um espiroacetal e 4 centros quirais determinados por cristalografia de raios-X e dicroísmo circular (DC) [51]. A pestalotina (**43**) foi isolado pela primeira vez em *Pestalotia cryptomeriaeicola* [52] e posteriormente em fungos do gênero *Penicillium* sp, *Pestalopsis microspora* e *P. virgatula* [53–55] (Figura 7). Este composto apresentou ação sinérgica com a giberelina um hormônio de crescimento vegetal [52] e moderada atividade citotóxica contra células de leucemia murina P388 ($IC_{50} = 7,1 \mu g/mL$) [55].

As campironas A-C (**44-46**) são α -pirona C6 substituídas isoladas nos fungos *A. nige* [56] e *A. tubingensis* [57], são considerados derivados biossintéticos dos aminoácidos L-isoleucina (**44**), leucina (**45**) e L-valina (**46**) respectivamente [56]. Nos extratos fermentativos do fungo *Penicillium corylophilum* foram isoladas 3 novas α -pironas (**47-49**) (Figura 7) que testadas em ensaios antibacterianos mostraram-se inativas [58]. O composto **49** foi obtido por síntese total, e a sua estrutura passou por uma revisão [59]. O pirronazol B (**50**), isolado em cepas de *Nannocystis pusilla* Ari7, é uma nova classe de metabólitos secundários com estrutura composta por três anéis o pirrol-oxazol-pirona contendo um átomo de cloro ligado ao pirrol [60] (Figura 7).

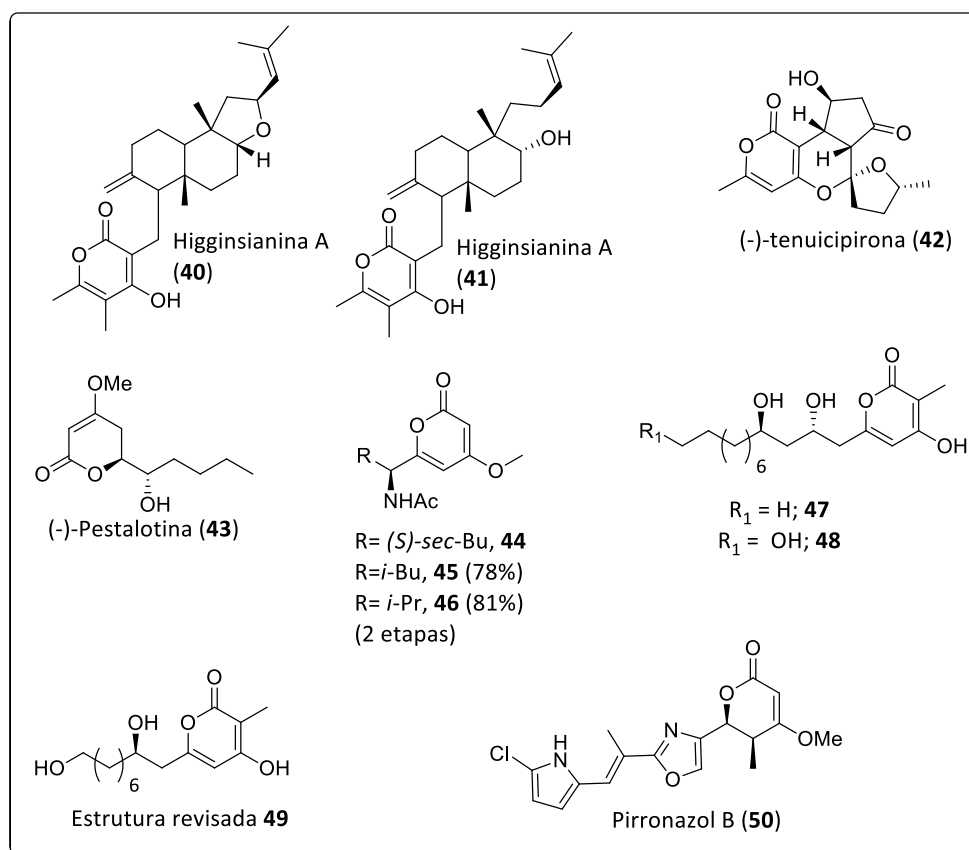


Figura 7. Pironas isoladas em fungos.

Os primeiros macrolídeos (**18** e **19**) contendo um anel α -pirona foram reportados nas algas vermelhas *Phacelocarpus labillardieri* [61]. Estudos com fracionamento biomonitorado dos extratos de *Neurymenia fraxinifolia* culminou com o isolamento de 2 novos macrolídeos, os neurimenolídeos A (**20**) e B (**21**) [16]. Em 2019, o composto **20** foi novamente descrito no extrato de *P. neurymenioides* e a configuração absoluta do C-17 foi definida como *R*, tanto por espectro teórico quanto por espectro experimental de dicroísmo circular [62].

Um grupo de α -pironas encontradas em bactérias do gênero *Streptomyces* [26–30] ficaram conhecidas como germicidinas, apresentam estrutura composta por anel 4-hidroxi- α -pirona podendo apresentar substituintes alquila nas posições C-3 e C-6 [30]. O termo germicidina foi atribuído pela capacidade de autorregulação na germinação de esporos, sendo primeiramente identificada nas germicidinas A (**51**) e B (**52**) para *Streptomyces viridochromogenes* NRRL B-1551 [26] e posteriormente nas germicidinas C (**53**) e D (**54**) para *S. coelicolor* [27] (Figura 8). Em 2011, foi descrito o isolamento das germicidinas F (**55**) e G (**56**) em *Streptomyces* sp. HKI0576 [28]. A descoberta da nova germicidina I (**57**) bem como a ocorrência natural das germicidina H (**58**) e J (**59**) foram identificadas em *Streptomyces* sp. CB00361 por Ma e colaboradores [29]. Du e colaboradores [30] isolaram as novas germicidinas K-N (**60-63**) (Figura 8), em extratos de *Streptomyces* sp. OUCMDZ-3436, isolada na alga marinha *Enteromorpha prolifera*.

As violapironas são um grupo de pironas também isoladas em bactérias *Streptomyces* sp. As violapironas A-G foram isoladas pela primeira vez *S. violascens*, bactéria isolada nas fezes de *Hylobates hoolock* [31]. Estudos realizados com as violapirona B (**64**) e C (**65**) revelaram atividade anti-inflamatória [32] e bacteriostática contra bactérias gram-positivas *B. subtilis* e *S. aureus* (CMI de 16 $\mu\text{g/mL}$) [31]. Estudos com derivados marinhos de *Streptomyces* sp. levou ao isolamento das violapirona H-J (**66-68**) e o re-isolamento dos compostos **64** e **65** (Figura 8) [15,32,63].

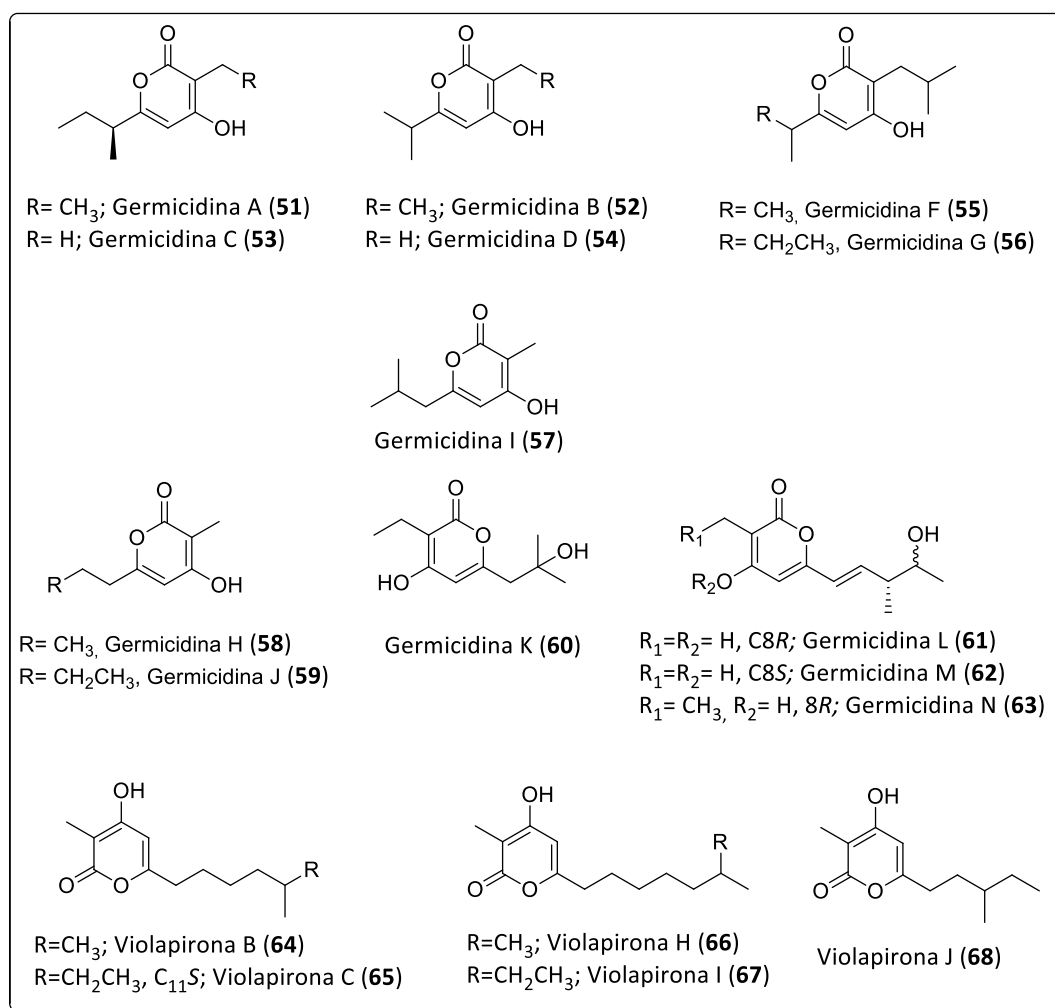


Figura 8. Pironas isoladas em bactérias *Streptomyces sp.*

Os criptocarióis A-H, isolados no extrato CH₂Cl₂/MeOH das raízes da planta *Cryptocaria sp.*, da Papua Nova Guiné, são novas 5,6-dihidro- α -pironas, contendo 1,3-poliois [10]. O criptocariol A (12) demonstrou atividade de estabilização da Pdcd4 (EC₅₀=4,9 μ M), proteína capaz de suprimir tumores em vários tipos de câncer [10]. As rhodanthpironas A (69) e B (70) foram isoladas a partir de extratos etanólicos da planta medicinal chinesa *Gentiana rhodantha* [64], ambos compostos demonstraram atividade anti-inflamatória suprimindo a via de sinalização NF- κ B [65] (Figura 9).

A pirona (+)-(7S,8R)-epoxi-5,6-di-hidro kavaina (71) foi isolada novamente a partir das folhas de *Piper dilatatum* [66] e posteriormente encontrada nas raízes de *Ophrypetalum odoratum* [67] e folhas de *P. fuligineum* [68], este composto demonstrou promissora atividade antifúngica [66]. A 5,6-dehidrometisticina (72), isolada em plantas do gênero *Piper* [69] e *Aniba* [70], foi recentemente isolada a partir do extrato etanólico dos caules de *Aniba panurensis*, este composto promove alterações no desenvolvimento celular do parasita *Leishmania amazonensis* na sua forma promastigota [71] (Figura 9).

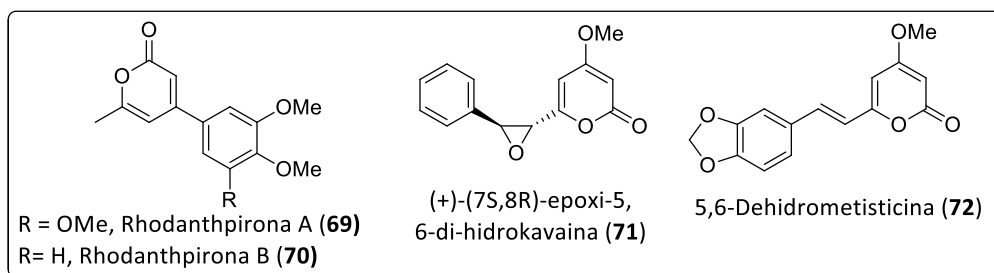


Figura 9. Pironas isoladas em plantas.

Síntese total de α -pironas

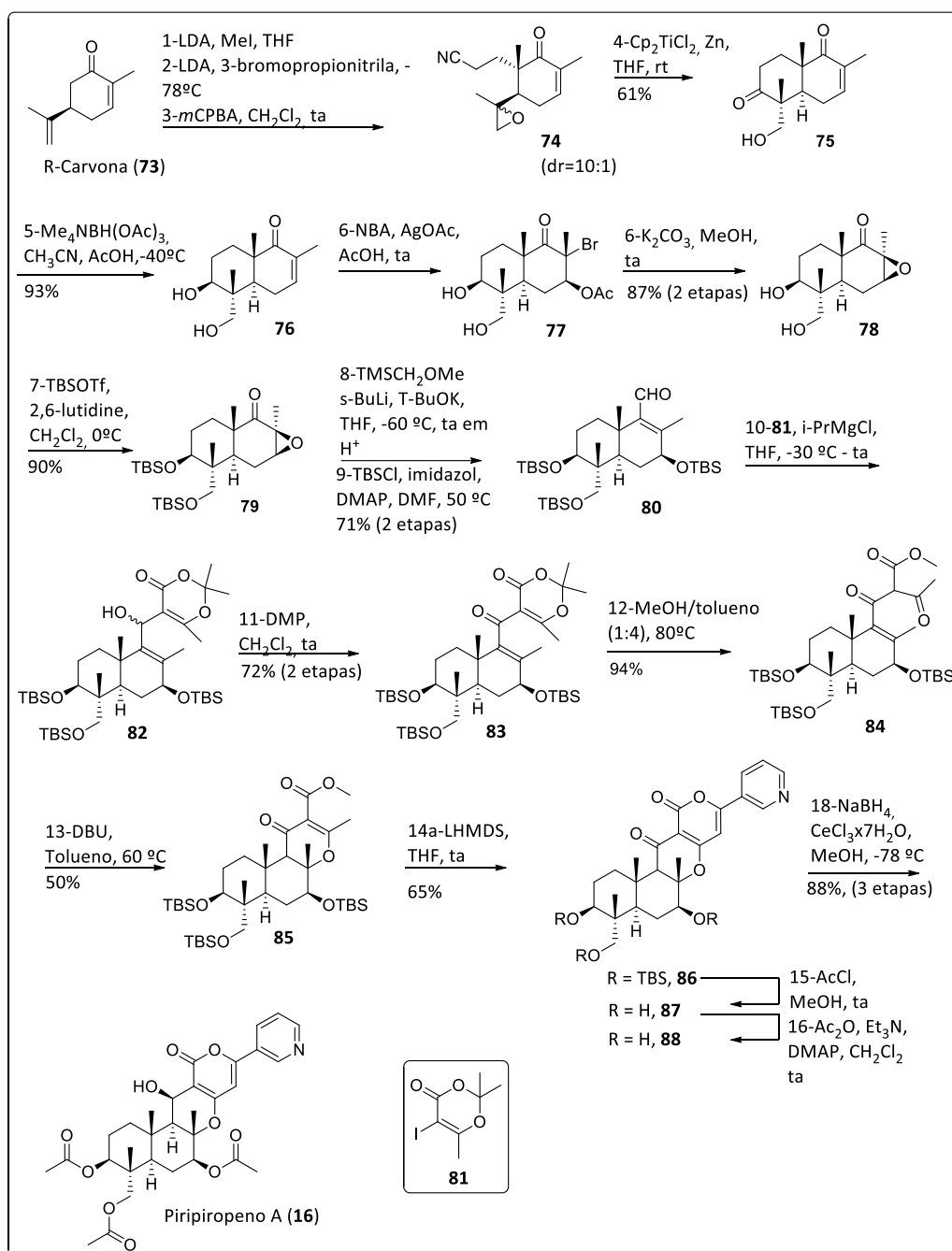
Meroterpenoides α -pirona

Meroterpenoides α -pirona são compostos oriundos de rota biossintética mista entre terpenos e policetídeos, apresentando diterpeno ou sesquiterpeno ligado ao anel pirona, podem ser encontrados em plantas, animais, bactérias e fungos [35,72]. Dentre estes, os compostos biossintetizados por fungos contêm uma variedade de atividades biológicas como, inibição da acil-CoA/colesterol aciltransferase (ACAT), atividade imunossupressora [73], antiviral [74] e antitumoral [47].

Piripiropeno A

Os piripiropenos, isolados em cepas do fungo *Aspergillus fumigatus*, mostraram atividade inibitória a ACAT, dentre estes o piripiropeno A (**16**) apresentou uma alta seletividade e uma potente inibição ao ACAT 2 [75] (0,07 μ M). Odani e colaboradores [76] realizaram a síntese de **8** através de uma rota linear, através de modificações na *R*-carvona (**73**) com etapas de metilação, alquilação com 3-bromopropionitrila e oxidação via *m*CPBA para obter **74** em mistura diastereoisomérica (10:1) (Esquema 2). A ciclização intramolecular de **74** utilizando o Cp_2TiCl_2 e Zn obteve o dicetoálcool **75**. O intermediário **75** foi reduzido para o diol **76**. O tratamento de **76** com NBA e AgOAc em AcO_4 proporcionou a formação de **77**, o qual foi submetido a metanólise obtendo β -epóxido **78**. Em seguida, as hidroxilas do β -epóxido **78** foram protegidas com TBSOTf fornecendo **79**, este foi submetido a uma olifinação de Peterson produzindo **80**. O acoplamento de **80** com a pirona **81** produziu o intermediário **82**. A subsequente oxidação de Dess-Martin proporcionou **83** que foi convertido no intermediário **84** através de reação metanólise (MeOH/tolueno 1:4 a 80 °C). A ciclização de **84** pelo uso de DBU em tolueno a 100 °C obteve o intermediário **85**.

A conversão de **85** em piripiropeno A (**16**) foi realizada pela enolização por LHMDs, γ -acilação com cloreto de nicotinoíla e ciclização intramolecular com LHMDs formando **86** com 65% de rendimento em *one pot*. A remoção do grupo protetor em duas etapas produziu **88**, que foi reduzido por uma reação de Luche para fornecer o composto **16**. A rota de síntese de piripiropeno A contém 17 etapas e rendimento global de 5,3%.



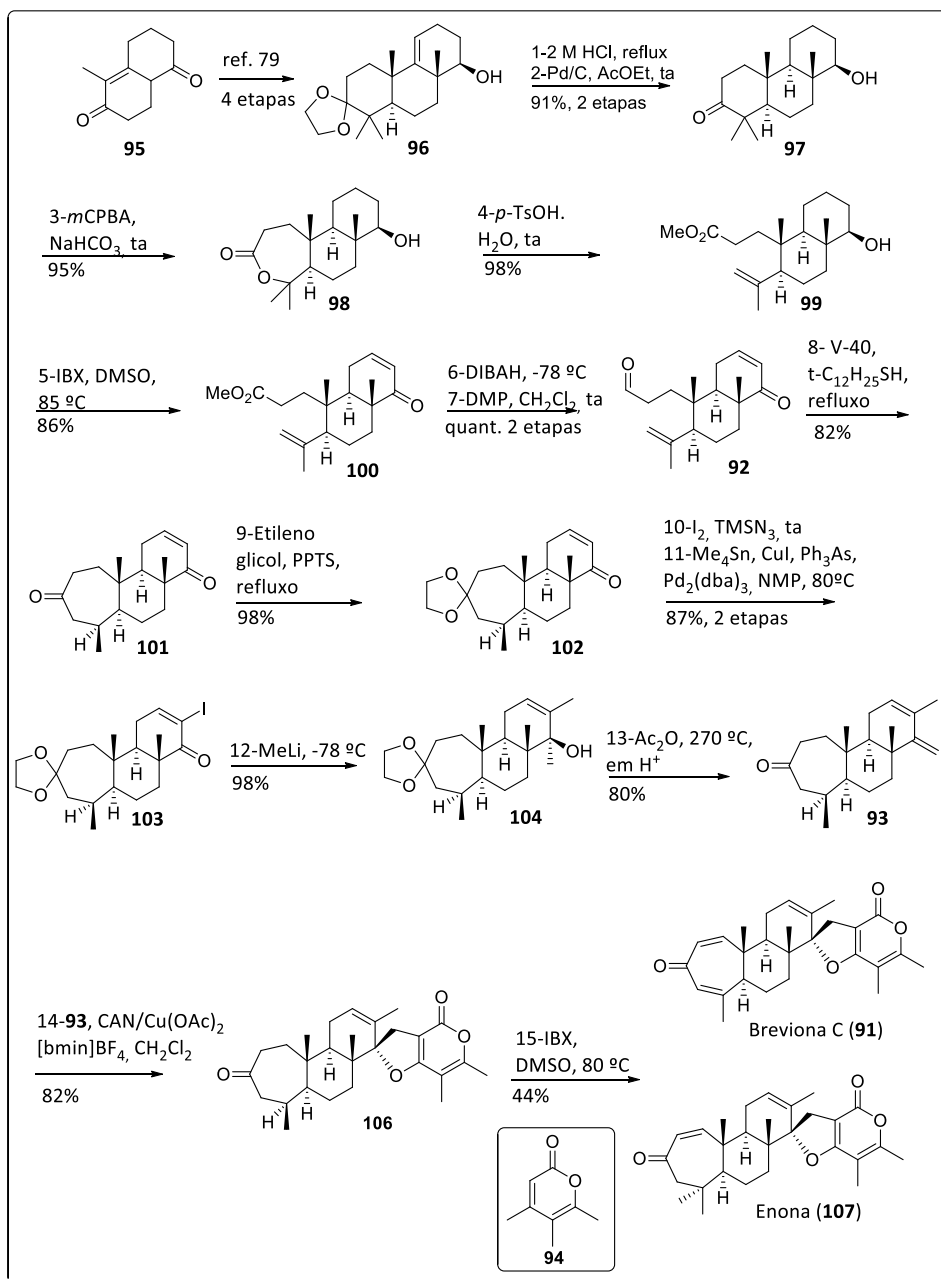
Esquema 2. Síntese total de Piripiropeno A (16) por Odani e colaboradores[76].

Brevionas A-C

As brevionas apresentam uma estrutura composta de 5-7 anéis, dos quais o anel espiro é característico nesta classe [77]. As brevionas contém 14 compostos de ocorrência natural, isolados do fungo *Penicillium brevicompactum* (brevionas A-E) [78], fungos marinhos *Penicillium* sp (brevionas F-L e O) [47,48,74] e *Aspergillus duricaulis* (brevionas M (37) e N (38)) [49]. Estes compostos demonstraram inibição do crescimento do coleóptilo do trigo[79], inibição da replicação do HIV em células C8166 [74], atividade inibitória das linhagens de células tumorais HL-60, A-549, HEP3B [48] e HeLa [74], e citotoxicidade as linhagens de células tumorais MCF-7 e A549 [47].

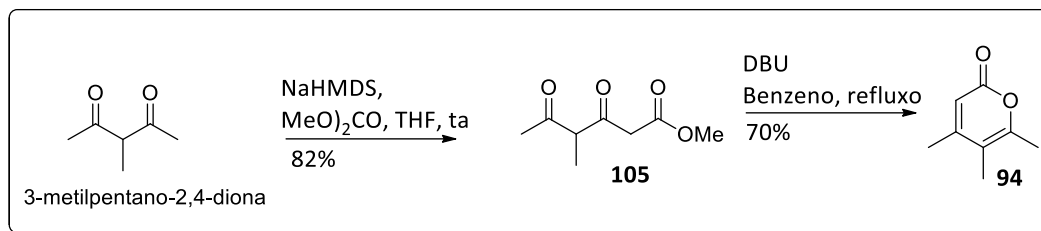
Uma eficiente síntese total enantiosseletiva das brevionas A (**89**) e B (**90**) e a primeira síntese total enantiosseletiva da breviona C (**91**) foram desenvolvidas por Yokoe et al., [77]. A estratégia proposta pelos autores baseia-se em duas etapas-chave: a ciclização regioseletiva 7-*endo* acil radicalar do intermediário **92**; e o acoplamento oxidativo entre os intermediários **93** e a pirona **94**.

A síntese de **91** foi iniciada pela obtenção do intermediário **92** utilizando como material de partida um derivado cetona de Wieland-Miescher **95** (>99% ee) sendo convertido no álcool tricíclico opticamente puro **96** através de etapas de redução, condensação aldol, metilação e proteção descritas na literatura [80]. O intermediário **96** foi submetido a etapas de hidrólise ácida e hidrogenação produzindo o álcool **97**. O intermediário **97** foi oxidado por reação de Baeyer-Villiger obtendo a lactona **98**, que submetida a uma hidrólise ácida forneceu o éster **99**. A oxidação do composto **99** com IBX forneceu a enona **100**, a qual foi tratada com DIBAH e periodinano de Dess-Martin (DMP) para fornecer o intermediário **92** (Esquema 3).



Esquema 3. Síntese total da breviona C por Yokoe e colaboradores [77].

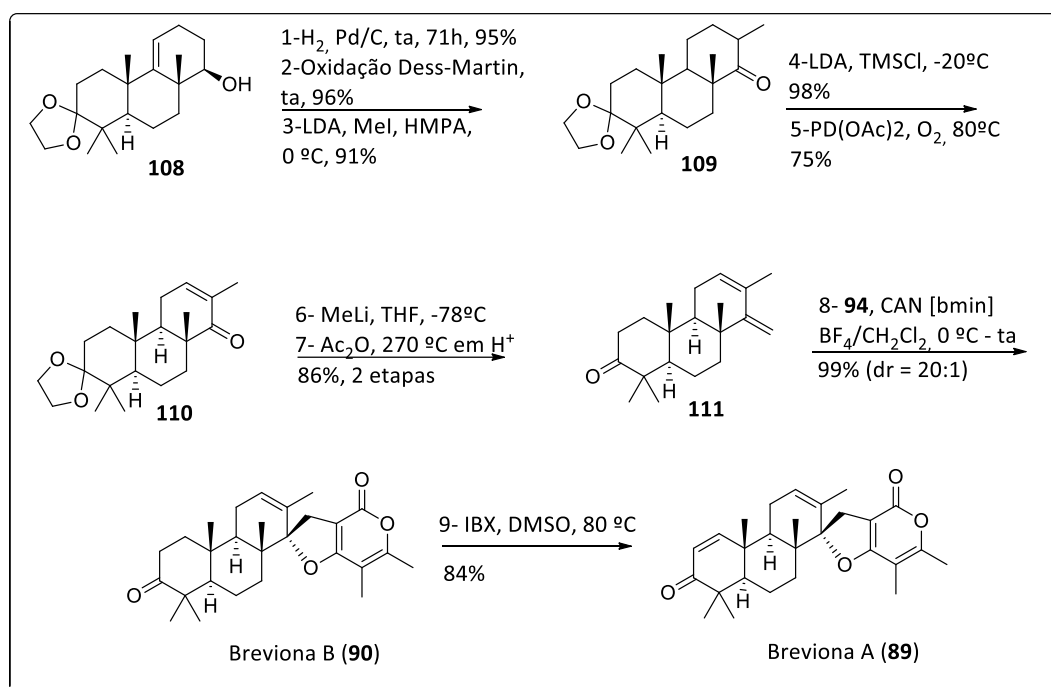
A ciclização radicalar 7-*endo-trig* do intermediário **92**, foi realizada pelo tratamento com *tert*-dodecanetiol (3 equiv) e V-40 (3 equiv) em refluxo com tolueno, obtendo a cetona cicilica **101**. A cetona **101** foi protegida fornecendo **102** que passou por etapas de halogenação (I_2) e metilação pelo acoplamento Stille para produzir o composto **103**, sendo tratado com metil-lítio fornecendo o álcool **104**, seguido de uma desidratação sob condições térmicas produzindo o intermediário **93**, um dieno tricíclico. Por outro lado, o anel pirona **94** foi obtido pela carbometoxilação sequencial do diânion gerado a partir de 3-metilpentano-2,4-diona produzindo o dicetoéster resultante **105**, seguida da ciclização com DBU que forneceu o intermediário **94** (Esquema 4).



Esquema 4. Síntese da α -pirona **94**.

O acoplamento oxidativo entre os intermediários **93** e **94** foi realizado com nitrato de amônio cério IV (CAN)/Cu(OAc)₂ numa mistura 1:5 do líquido iônico [bmin] BF₄/CH₂Cl₂, obtendo **106**. A cetona **106** foi oxidada com IBX obtendo uma mistura breviona C (**91**) e a enona **107** com 44 e 54% de rendimento respectivamente. A breviona C (**91**) foi sintetizada numa sequência linear longa em 14 etapas, com um rendimento global de 17%.

A síntese das brevionas A (**89**) e B (**90**), teve início a partir do intermediário opticamente puro **108**, preparado nas etapas iniciais da síntese do composto **91**. O álcool **108** foi hidrogenado, oxidado via Dess-Martin e metilada para obter a cetona **109** (Esquema 5). Em seguida, o composto **109** foi convertido no éter silil enol e oxidado utilizando usando Pd(OAc)₂ e O₂ em DMSO a obtendo a enona **110**. A enona também foi transformada no 1,3-dieno **111** em duas etapas. O acoplamento oxidativo de dieno **111** e α -pirona **94** quando a reação foi conduzida com CAN numa mistura 1:5 de [bmin] BF₄/CH₂Cl₂ a breviona B (**90**) foi obtida com 99% de rendimento como um único produto. O composto **90** obtido foi tratada com IBX em DMSO, produzindo a breviona A (**89**) com 84% de rendimento. A breviones A e B, com 42% de rendimento em 9 etapas e 50% de rendimento em 8 etapas, respectivamente.



Esquema 5. Síntese total da Breviona A-B por Yokoe e colaboradores[77].

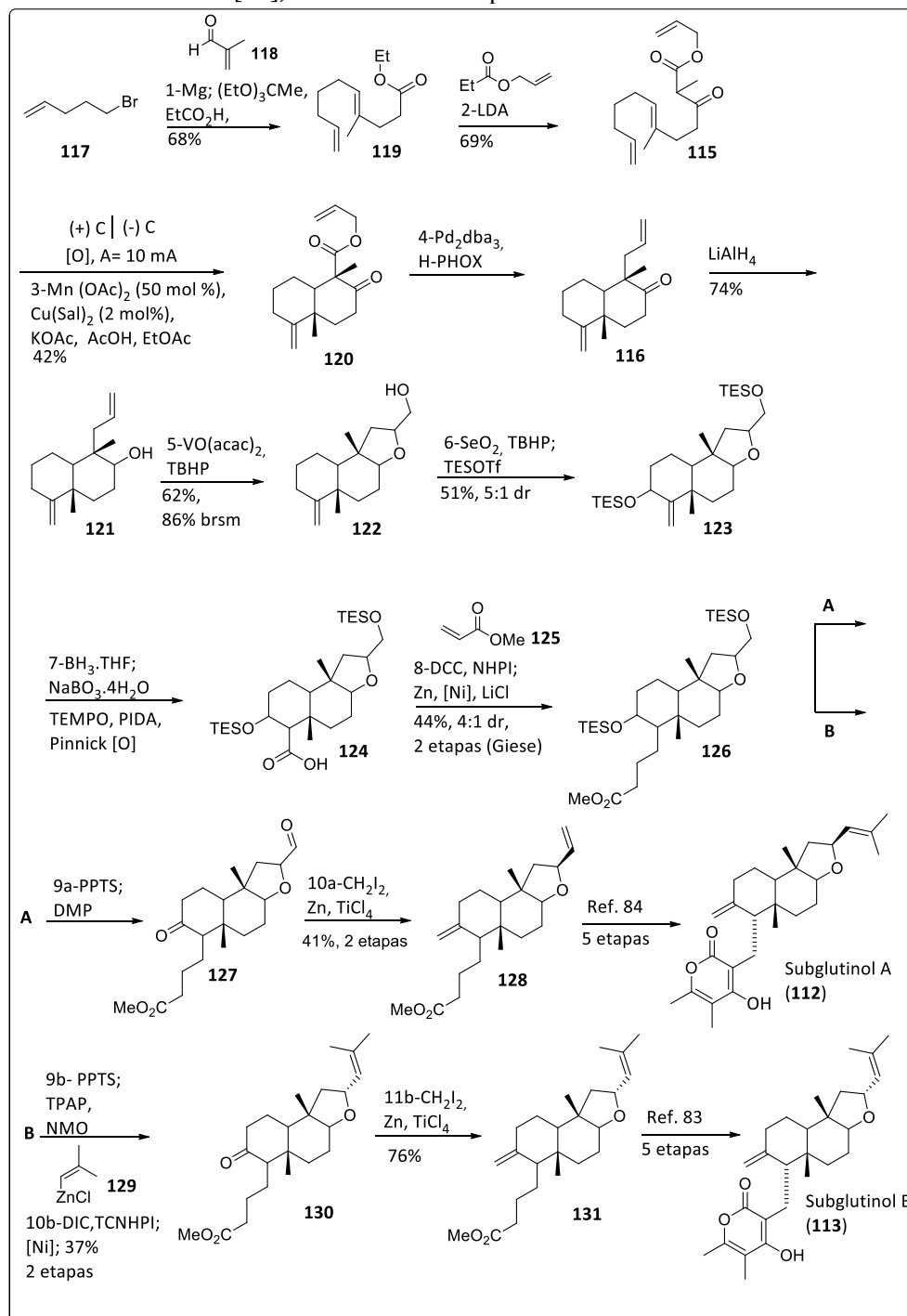
Subglutanol A e B, Higginsianina A, Sesquicillina A

Subglutanol A (**112**) e B (**113**), higginsianina A (**40**) e sesquicillina A (**114**) apresentaram atividades imunossupressoras e anticâncer [50,81,82]. A higginsianina A é um novo diterpeno α -pirona isolado dos micélios do fungo *Colletotrichum higginsianum* [50]. A síntese total do subglutanol A-B e sesquicillina A são descritas na literatura [73,83,84] apresentando como pontos em comum o uso do derivado cetona de Wieland–Miescher material de partida e um grande número de etapas sintéticas (21-27) [85]. Estas abordagens têm como desvantagem a quebra de ligações polares que dificultam a estereosseletividade das ligações C-C, o uso excessivo da manipulação de grupos funcionais e variações redox [85]. Merchant et al., (2018) propuseram a síntese total divergente dos subglutanol A-B, sesquicillina A e a primeira síntese total da higginsianina A [85]. A estratégia baseia-se numa políciclicação radicalar eletroquímica, tipo Snider da decalina **115**, seguido de uma alilação de Tsuji obtendo o intermediário **116** (Esquema 6).

A síntese iniciou-se com obtenção da decalina **115** por uma reação de Grignard do haleto de alquila **117** com metacroleína **118** seguida por condensação com condensação trietil *orto*-acetato obtendo **119** que foi condensado com LDA e propionato de alila em THF fornecendo **115**. A políciclicação radicalar de **115** foi mediada por acetato de Mn (II) e quantidades catalíticas de 3,5-diisopropilsalicilato de Cu (II) a reação ocorreu numa célula eletroquímica dividida produzindo **120**. Em seguida, **120** foi submetido a uma alilação de Tsuji diastereosseletiva usando H-PHOX aquiral obtendo **116**. Para obter subglutanol A e B (**46** e **47**) a mistura reacional de **116** foi tratada com LiAlH₄ fornecendo o álcool **121** como único diastereoisômero. A epoxidação Sharpless V-dirigida de **121** e a ciclização *in situ* forneceu um único diastereômero **122**. A oxidação alílica mediada por SeO₂, seguida pela proteção com TESOTf, forneceu éter alílico **123**. Etapas de hidroboração/oxidação forneceram o ácido **124** que foi submetido ao acoplamento cruzado radicalar (ACR) do tipo Giese com acrilato de metila (**125**) produzindo **126** (Esquema 5).

Para fornecer o subglutanol A (**112**), o intermediário **126** foi convertido num ceto-aldeído **127** usando PPTS e DMP, seguido por uma olefinação Takai-Lombardo, fornecendo o composto **128**. As etapas para a obtenção do subglutanol A (**112**) segue a proposta por Kim et al., (2010) com etapas oxidação, reação aldol, oxidação de Dess-Martin, remoção do grupo protetor (TES) e uma ciclização por DBU formando a α -pirona **112** [84]. Para obtenção do subglutanol B (**113**) o intermediário **126** foi

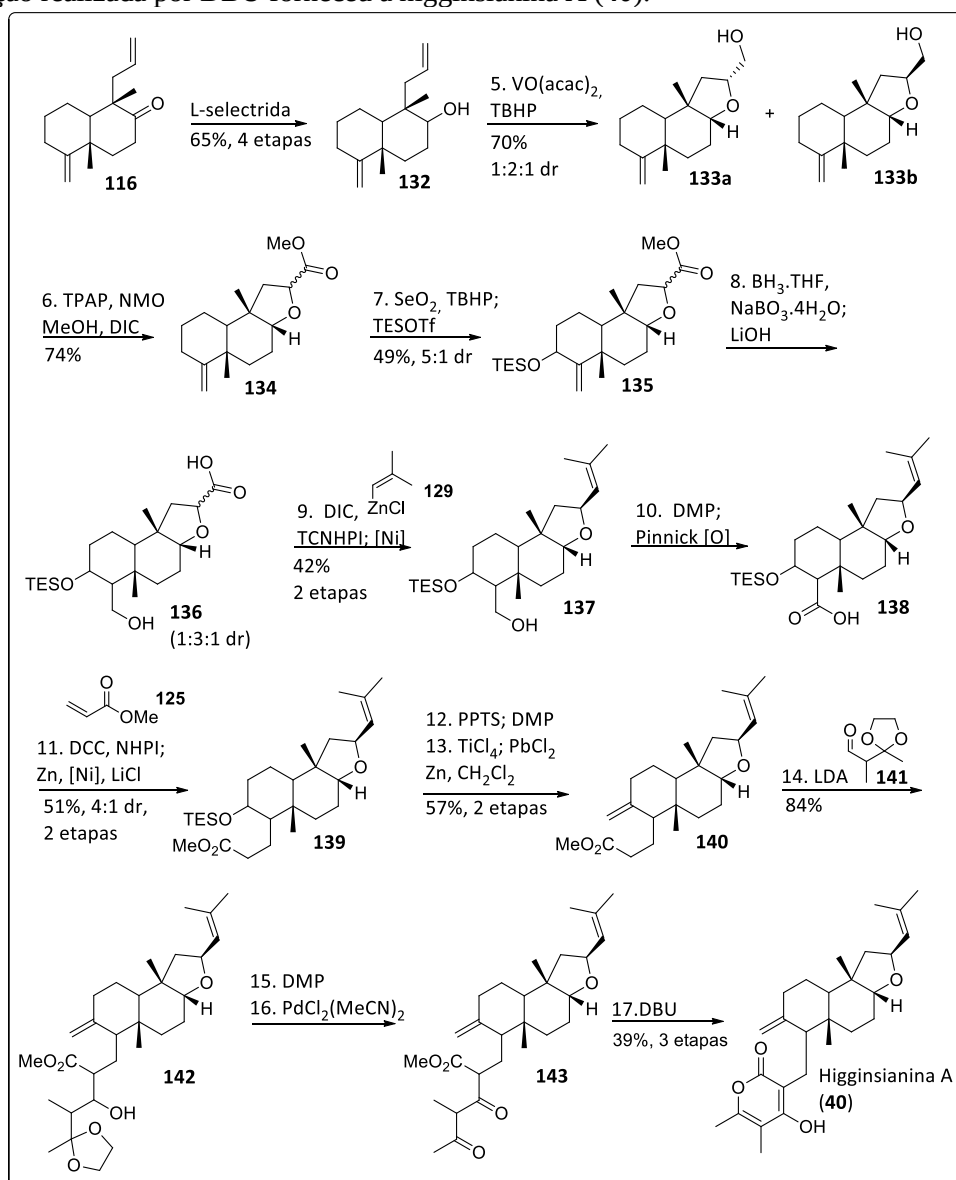
submetido a etapas de oxidação usando PPTS e TPAP/NMO, acoplamento cruzado radicalar com reagente alquênico-zinco (**129**) catalisada por Ni, produzindo como único diastereoisômero **130**, ao ser tratado com zinco metálico e cloreto de titânio forneceu a olefina **131**. A ciclização do anel α -pirona segue as etapas descritas na literatura[83], fornecendo o composto **113**.



Esquema 6. Síntese total do Subglutanol A-B por Merchant e colaboradores[85].

A higginsianina A (**40**) é um epímero de subglutanol A com diferenciação na configuração do C8[50], por isso os autores utilizaram etapas do subglutanol A para obter pela primeira vez a síntese total Higginsianina A. Partindo da redução do intermediário **116** com L-selectrida fornecendo o álcool epimérico **132** (C8) como um único diastereoisômero (Esquema 7). Em seguida, **132** foi epoxidado por

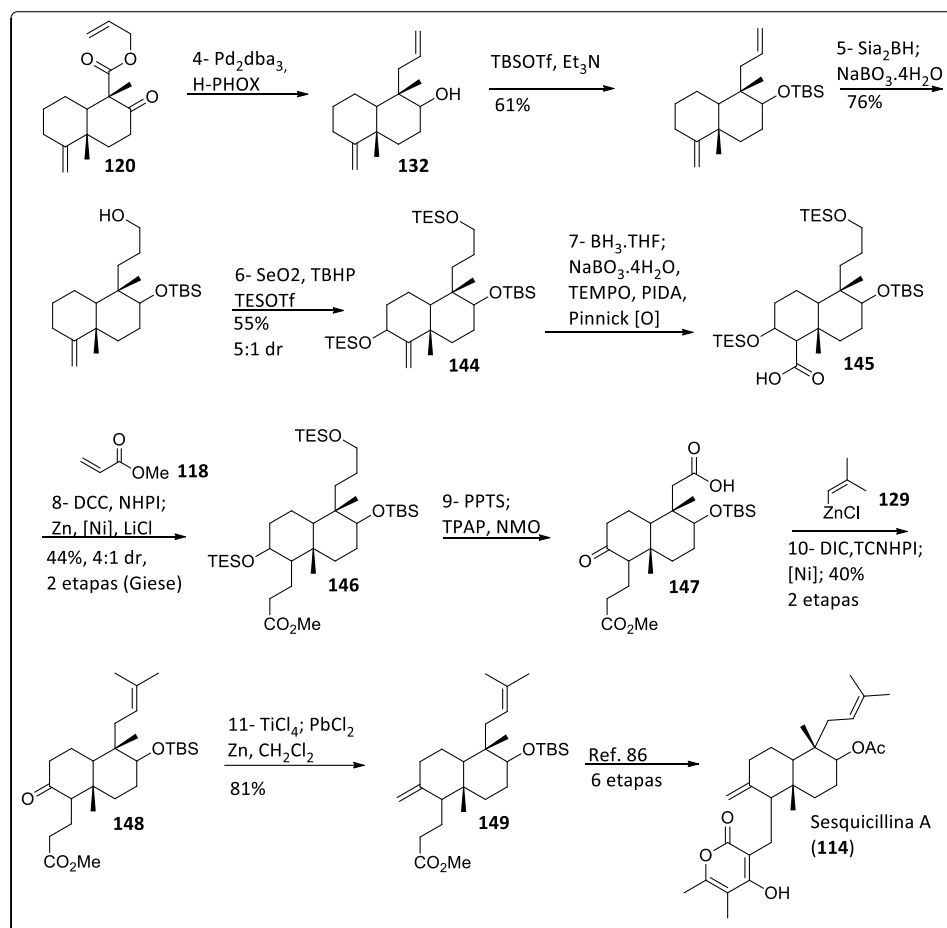
uma reação de Sharpless V-direcionada, obtendo uma mistura dos diastereoisômeros **133a** e **133b** no esteréocentro do anel tetrahydrofurano (C12, ca. 1:1 dr). O éster **134** foi obtido pela conversão do álcool **133a** e **133b** usando TPAP / NMO e esterificação *in situ* de Steglich. O éster passou por etapas de oxidação alílica e proteção com TESOTf fornecendo **135**. As etapas hidroboração/oxidação e hidrólise do éster **135** formaram o ácido **136**(1:3:1dr). A descarboxilação via acoplamento cruzado radicalar realizada com a mistura de epímeros **136** com reagente alquenil-zinco (**129**) produziu um único diastereoisômero **137**. A oxidação sequencial com DMP e oxidação de Pinnick de **137** forneceu o ácido **138**. O acoplamento radicalar de Giese com acrilato de metila (**125**) com **138** produzindo o éster **139** (4:1 dr). A olefina **140** foi obtida através das etapas de desproteção (TES), oxidação por DMP e uma reação tipo Takai-Lombardo. O anel α -pirona foi sintetizado em 4 etapas iniciando pela condensação aldólica de **140** com o aldeído **141** utilizando LDA para fornecer **142**, oxidação usando DMP obtendo a dicetona **143** e a ciclização realizada por DBU forneceu a higginsianina A (**40**).



Esquema 7. Síntese total da higginsianina A por Merchant e colaboradores [85].

A sesquicilina A foi sintetizada a partir do intermediário **120** submetido a uma reação de alilação diastereosseletiva de Tsuji seguida de uma redução obtendo o álcool **132**, sendo submetido a etapa de proteção e oxidação fornecendo o triéter **144** (Esquema 8). O intermediário **144** foi convertido no ácido

145, e submetido a uma RCC Geise com **118** para fornecer o éster **146** (4: 1 dr) em 2 etapas. A remoção dos grupos protetores e a oxidação de Pinnick forneceu o ceto-ácido **147**. Dando continuidade o composto **147** foi submetido a um ACR com alquenil-zinco **129** produzindo o composto **148**, que foi posteriormente convertido na olefina **149**. A síntese do anel α -pirona foi realizada por procedimentos descritos na literatura fornecendo o composto **114** [86].



Esquema 8. Síntese total da sesquicillina (**114**) por Merchant e colaboradores [85].

Estirilpironas

As estirilpironas apresentam o anel α -pirona, geralmente na forma de 4-metoxi- α -pirona, com um substituinte estiril ou dihidroestiril no C6 são encontradas em fungos do gênero *Phellinus* e *Inonotus* bem como em plantas pertencentes famílias de angiospermas primitivas Piperaceae, Lauraceae, Annonaceae, Ranunculaceae e Zingiberaceae [12]. Estudos com estes compostos revelaram atividades biológicas interessantes como, por exemplo, efeito ansiolítico e sedativo por extrato das raízes de *Piper methysticum* rico em estirilpironas [9], efeito anticonvulsante por estirilpironas em *Polygala sabulosa* [87], atividade antifúngica pela pirona (+)-(7S,8R)-epoxi-5,6-di-hidro-kavaina (**71**) isolada em *Piper dilatatum* [66], atividade leishmanicida apresentada por dehidrometisticina (**72**) isolada em *Aniba panurensis* [71], inibição da enzima integrase HIV-1 por 5,6-dehidrokavaina (**150**) isolada de *Alpinia zerumbet* [88], atividade anti-inflamatória e inibição da PTP1B por penestirilpirona (**151**) isolado em fungos *Penicillium* marinhos [89] (Figura 10).

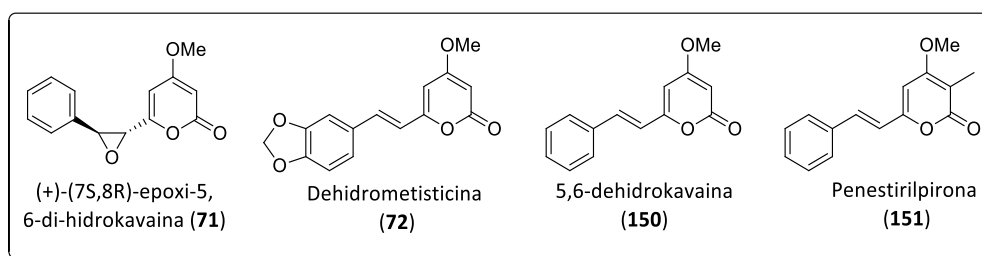
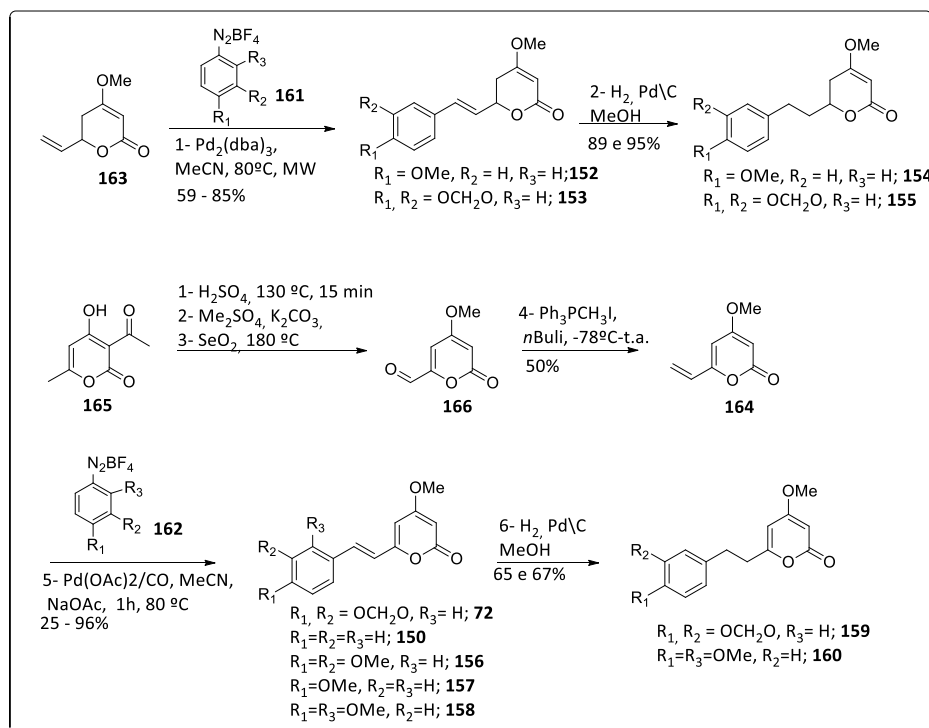


Figura 10. Estrutura das estilipironas bioativas.

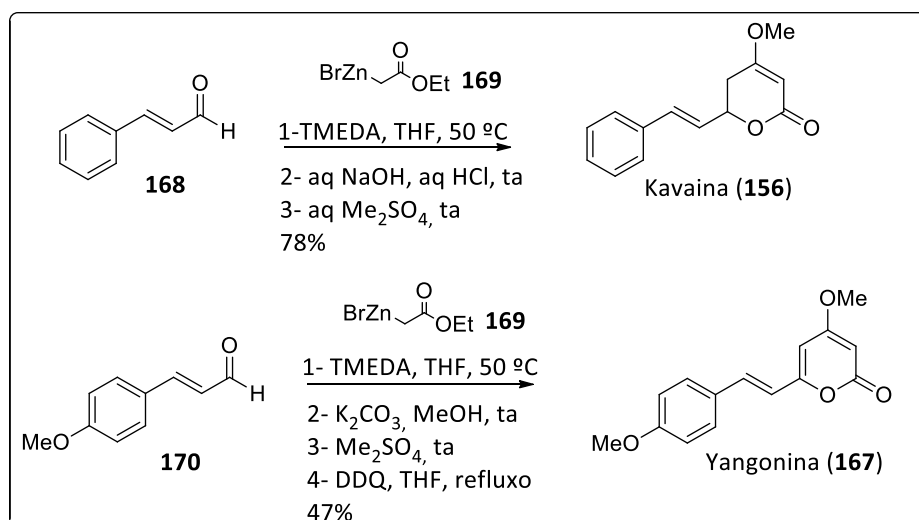
A síntese destes compostos pode ser realizada a partir da α -pirona via reações de Heck, Wittig, Suzuki e reações de aldólicas ou utilizando δ -hidroxi- β -cetoéster passando por etapas de lactonização [87,90,91]. Soldi et al., [87] desenvolveram uma metodologia de obtenção de 11 estilipironas naturais isoladas a partir de *Piper methysticum* (**72**, **150**, **152-157**) e *Polygala sabulosa* (**158-160**) por meio da reação de arilação de Heck-Matsuda utilizando sal de arenodiazônio **161** e **162** olefinas **163** e **164**, complexos de paládio como catalisador e acetato de sódio como base.

Para a síntese da 5,6-dehidroyangonina (**152**) e metisticina (**153**) os autores utilizaram o sal de arenodiazônio **161** a olefina **163**, como catalisador $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$ com aquecimento em micro-ondas (Esquema 9). As estilipironas **152** e **153** foram submetidas a etapas de hidrogenação catalítica obtendo os compostos **154** (89%) e **155** (95%), respectivamente. Para obtenção das estilipironas **72**, **150** e **156-160** foi utilizado a olefina **164**. O intermediário **164** foi previamente preparado a partir do ácido dehidroacético (**165**) submetido a etapas de deacetilação (H_2SO_4), metilação, oxidação SeO_2 fornecendo o aldeído **166** seguido de uma olefinação de Wittig obtendo **164** (Esquema 9). O acoplamento da olefina **164** com o sal de arenodiazônio **162**, catalisado por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ em atmosfera de CO, forneceram as pironas naturais **156-158** com rendimentos que variaram de 25-96%. As olefinas **72** e **156** foram hidrogenadas para fornecer o **159** (65%) e o composto **160** (67%), respectivamente.



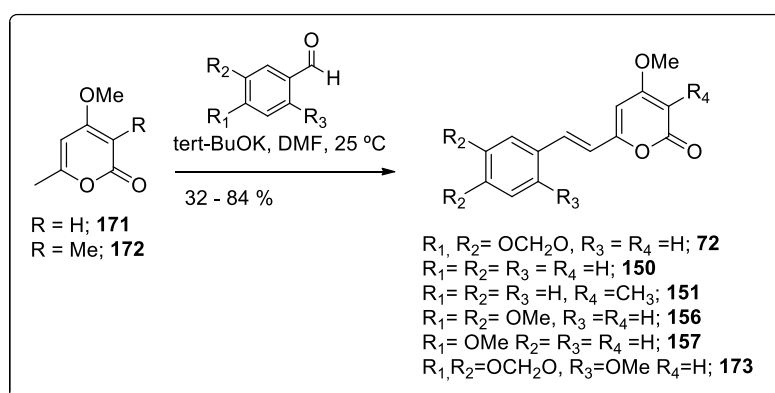
Esquema 9. Síntese de estilipironas por Soldi et al., [87].

Mineno e colaboradores (2013), desenvolveram um procedimento sintético para obtenção da yangonina (**156**) e kavaina (**167**) em duas etapas principais, a formação do δ -hidroxi- β -cetoéster através da reação dupla de Reformasky e a lactonização [91]. O procedimento, inicia-se pela reação do cinamaldeído (**168**) com o bromozincacetato (**169**) em THF na presença de TMEDA para formar o δ -hidroxi- β -cetoéster. Após a remoção das espécies de zinco foi realizado a lactonização através da solução de NaOH e solução de HCl, seguida da metilação com sulfato de dimetila em acetona fornecendo o composto **156** com 78% rendimento (Esquema 10). A síntese da yangonina, teve início com a conversão do 4-metoxicinamaldeído (**170**) em δ -hidroxi- β -cetoéster. Com a remoção de espécies de zinco por tratamento com ácido, foi realizada a lactonização com carbonato de potássio em metanol, seguida pela metilação com Me_2SO_4 e subsequente oxidação com DDQ em THF obtendo o composto **167** em 47% de rendimento.



Esquema 10. Rota sintética de estilipironas proposta por Mineno e colaboradores[91].

Em 2015, Kraus & Wannanayake [90] propuseram um protocolo para obtenção de estilipironas por reações aldólica. Este protocolo utiliza o *tert*-butóxido de sódio para desprotonação do grupo metila em C6 das α -pironas **171** e **172**, o enolato formado reage com aldeídos aromáticos obtendo as estilipironas **72**, **150**, **156** e **157**, além da primeira síntese total de penestirilpirona (**151**) e **173**. Os rendimentos das reações variaram de 32-84% (Esquema 11).



Esquema 11. Rota sintética de estilipironas proposta por Kraus e Wannanayake [90].

Macroclícos α -pirona

Os primeiros macrocíclicos contendo o anel α -pirona **18** e **19** foram isolados a partir das algas vermelhas *Phacelocarpus labillardieri* [61]. Dois novos macrolídeos α -pirona neurimenolídeos A (**20**) e B (**21**) foram isolados pela primeira vez de algas vermelhas *Neurymenia fraxinifolia* a partir do fracionamento biomonitorado do extrato. Os compostos **20** e **21** se mostraram bioativos contra as bactérias *Staphylococcus aureus* resistente metilina (MRSA) (IC₅₀ 2,1 e 7,8 μ M) e *Enterococcus faecium* resistente vancomicina (VREF) (IC₅₀ 4,5 e 31 μ M) e moderada atividade contra 12 linhagem de células tumorais [16] (Figura 11).

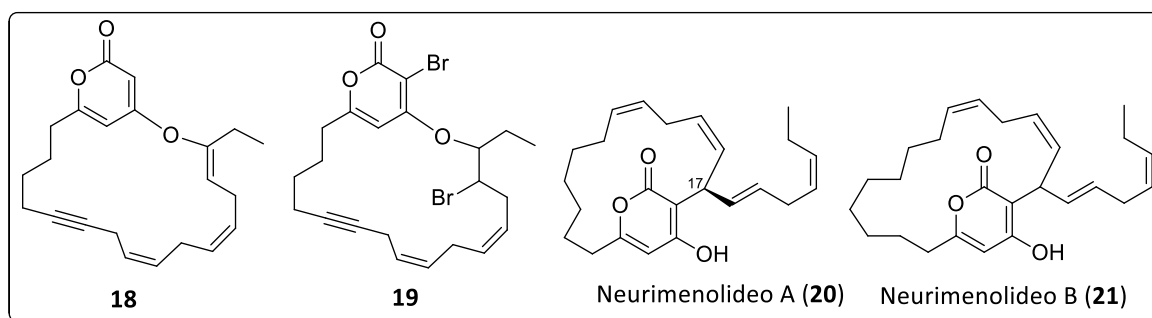
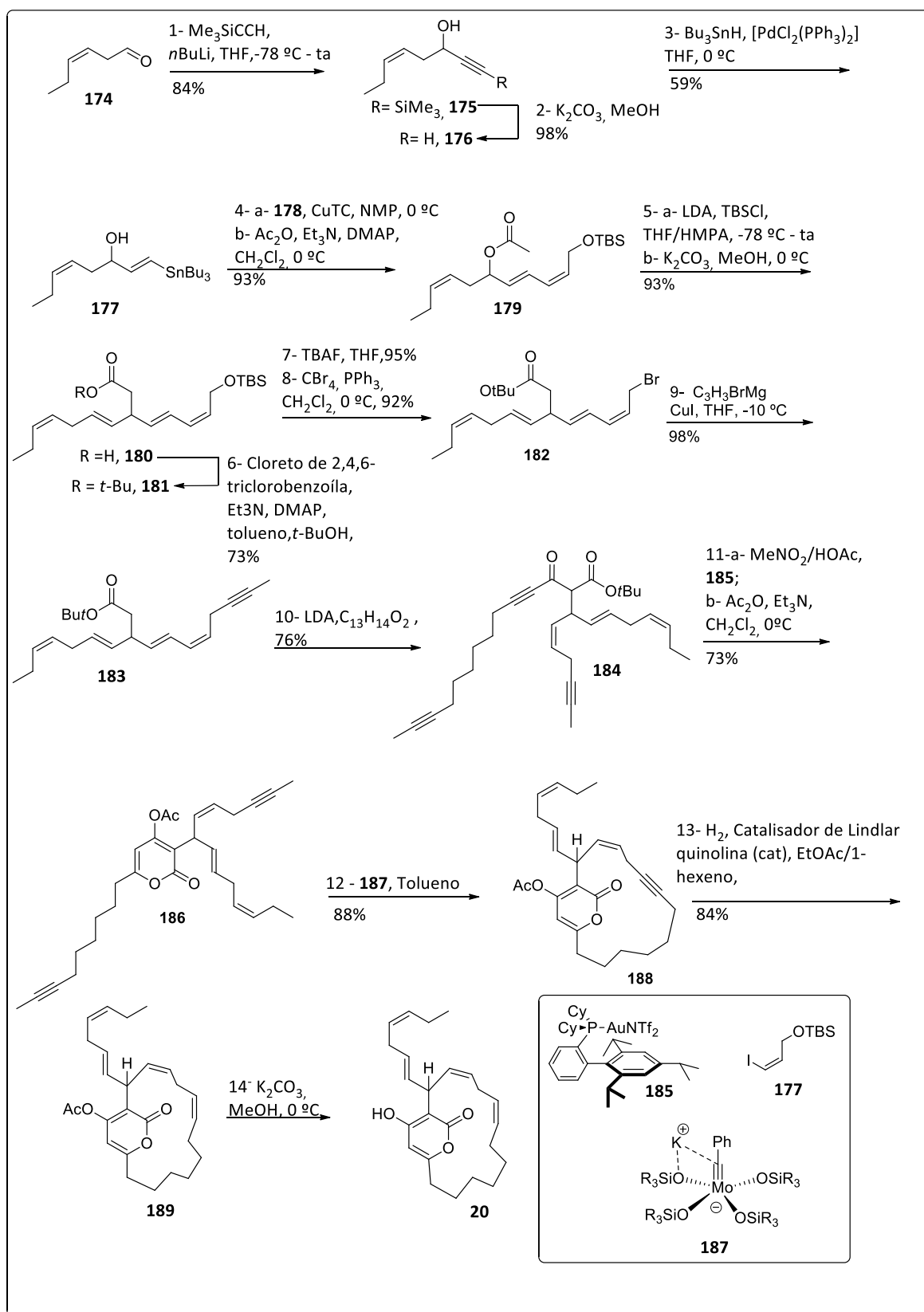


Figure 11. Macrocíclicos naturais contendo anel α -pirona.

A primeira síntese total de **20** foi desenvolvida por *Chaladaj* e colaboradores, que teve como etapas principais o desenvolvimento da metodologia de catálise de β -ceto-éster substituídos em 4-hidroxi-2-pironas, utilizando complexo de ouro como catalisador e a macrociclicização pôr metástase de alcinos catalisada por complexo de molibdênio [92] (Esquema 12). A rota se inicia pela reação do (Z)-3-hexenal (**174**) com lítio trimetilsililacetilida, seguida pela desprotossililação obtendo o álcool propargílico **176**. O intermediário **176** foi submetido a uma hidroestanição catalisada por paládio fornecendo o composto **177**, que sofreu um acoplamento cruzado com iodeto de alcenilo **178**, após acetilação do álcool secundário na presença de tiofeno-2-carboxilato de cobre (CuTC) foi produzido o éster **179**, em excelente rendimento.

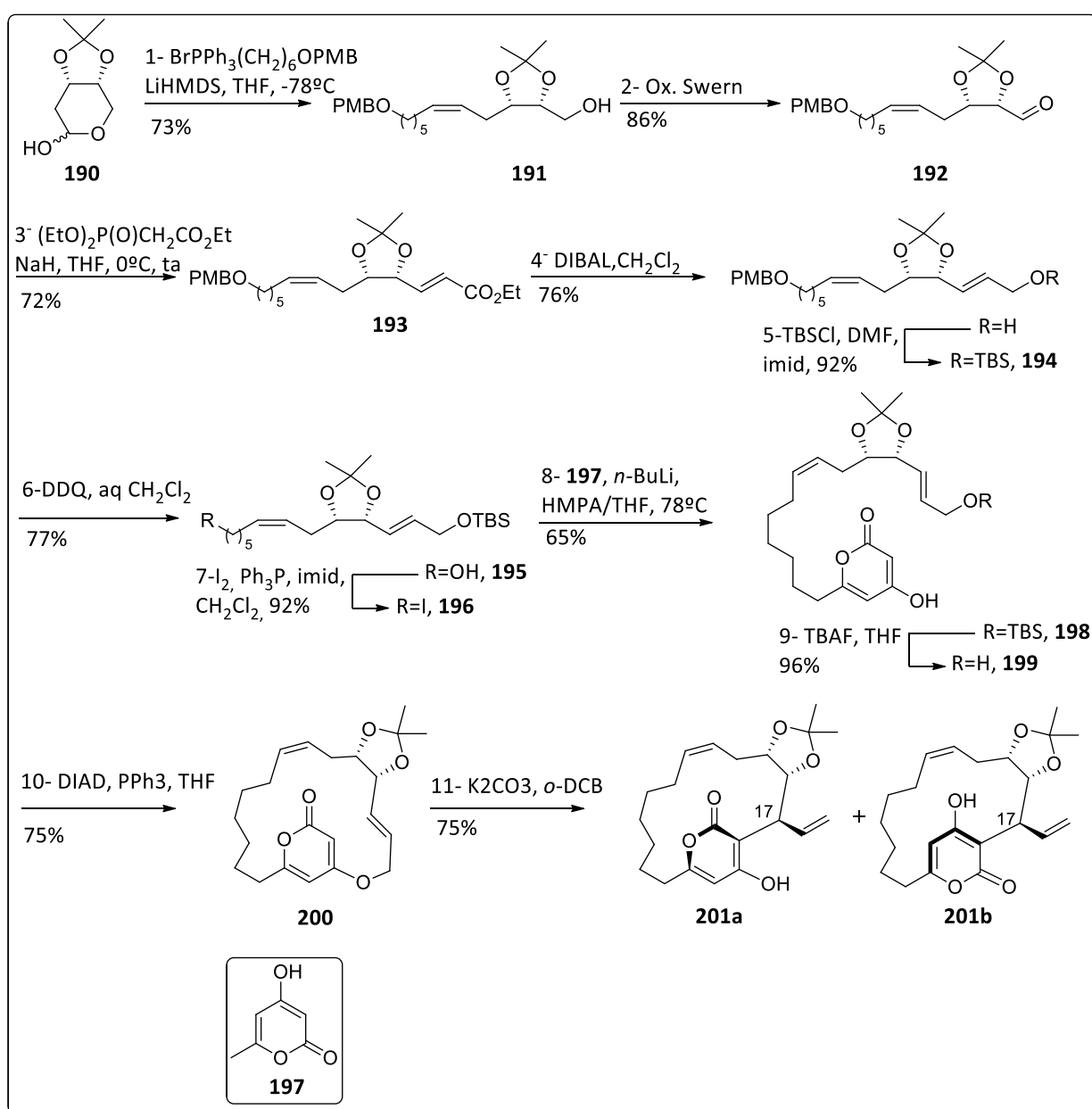
O éster **179** foi então submetido a um rearranjo Ireland-Claisen fornecendo o ácido **180**, com três das 4 insaturações da neurimenolídeo A, definidas com o padrão Z, E, Z. Em seguida, o composto **180** foi convertido no correspondente éster de *tert*-butila **181**, posteriormente houve a clivagem do grupo *tert*-butildimetilsilil e a conversão do álcool resultante no brometo de alila **182**. A introdução do grupo alcino foi realizada pela reação do composto **182** com brometo de propinilmagnésio em THF catalisada com iodeto de cobre I/HMPA produzindo o composto **183**, sem ocorrer mudança na configuração da ligação dupla alílica. Posteriormente, o composto **183** foi desprotonado e condensado com dodeca-2,10-dienoato de metila fornecendo o composto **184**, em bom rendimento. O tratamento do composto **184** em quantidades catalíticas de **185**, em nitrometano e HOAc, forneceu o anel α -pirona **186**, em rendimento de 73%, após acetilação do material bruto.

A macrociclicização do composto **186** foi realizada utilizando o complexo alquilidino de molibdênio **187** (5% em mol) como catalisador, para a metátese alcina de fechamento de anel fornecendo o macrolídeo **188**, em rendimento de 88% (com uma mistura 1:1 de dois atropisômeros). A redução de Lindlar do cicloalquino **188** produziu o acetato de neurimenolideo A (**189**) na forma isomericamente pura. O produto **20** foi formado pela deacetilação de **189** em K₂CO₃ em MeOH a 0°C, que se mostrou altamente instável degradando em contato com sílica e alumina neutra.



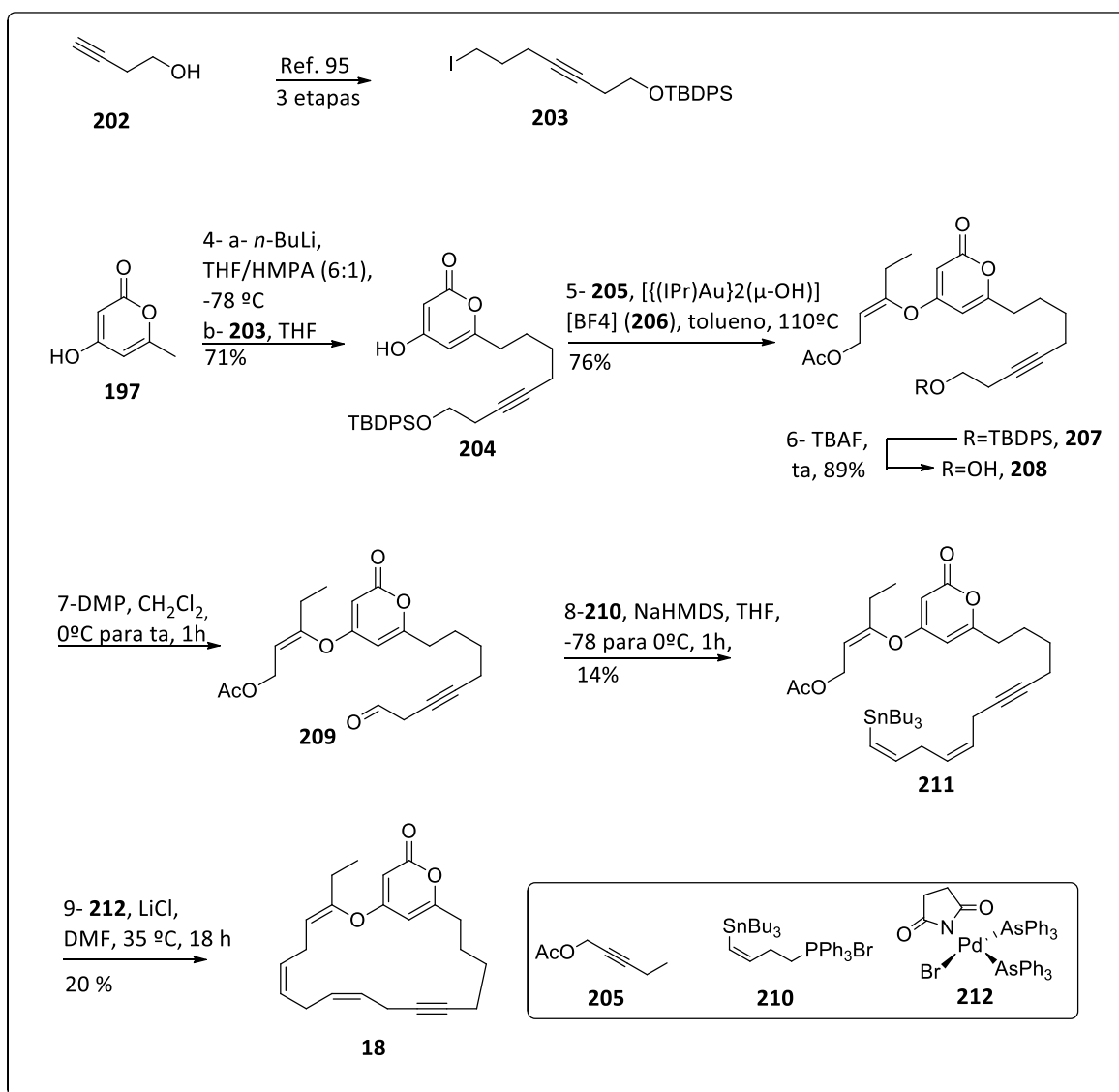
Esquema 12. Síntese total de neurimenolideo A por Chaladaj e colaboradores ⁹⁴.

Em 2019, a neurimenolideo A (**20**) foi isolada novamente a partir de *P. neurymenioides*. A configuração absoluta de C-17 foi definida como *R* usando cálculos por dicroísmo circular (DFT ECD)[62]. Masuda et al.,[93], propuseram a primeira síntese enantiosseletiva do anel macrocíclico de **20** via rearranjo de Claisen (Esquema 13). A síntese inicia-se com a reação de Wittig do derivado D-ribose (**190**) fornecendo **191** com bom rendimento e seletividade geométrica (5:1). O intermediário **191** foi submetido a uma oxidação de Swern produzindo o aldeído **192**, seguida por uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons obtendo **193**. Etapas de redução com DIBAL e proteção do grupo hidroxila com TBS produziram o composto **194**. A remoção do grupo protetor PMB resultou no álcool **195**, sendo convertido no iodeto **196**. O derivado sal de lítio da α -pirona **197** reagiu com **196**, fornecendo **198**. Após a remoção do grupo protetor TBS foi obtido o diol **199**. O diol foi submetido a uma macro-eterificação através de uma reação de Mitsunobu obtendo o intermediário **200**. A etapa final foi o rearranjo de Claisen a partir de **200**, produzindo uma mistura diastereoisomérica dos macrocíclicos **201a** e **201b** (1:1) ocasionada pelo atropoisomerismo. O anel macrocíclico de **20** foi obtido de forma enantiosseletiva.



Esquema 13: Síntese enantiosseletiva do anel macrocíclico de neurimenolideo A[93].

Ronson et al., [94] realizaram a primeira síntese total da phacelocarpus 2-pirona A (**18**) utilizando como material de partida o álcool. O alquino **203** foi obtido a partir do álcool **202**, em excelente rendimento, conforme descrito na literatura [95] (Esquema 14). A reação do alquino **203** com o sal de monolítio derivado de **197** forneceu o composto **204**, em bons rendimentos. A reação de esterificação de **204** com o alquino **205** foi catalisada pelo complexo de ouro (**206**) fornecendo o composto **207** com estereoquímica Z e excelente regiosseletividade. O álcool **208** foi obtido pela desproteção do composto **207**, sendo posteriormente oxidado ao aldeído **209** através de uma reação com DMP. A reação de Wittig do composto **209** com a ilida **210** forneceu o intermediário **211**, com 14 % de rendimento, em duas etapas a partir de **208**. O intermediário **211** foi submetido a uma macrociclização de Stille mediada pelo pré-catalisador AsCat (**212**) fornecendo o composto **18**, com 20% de rendimento e configuração Z,Z,Z.



Esquema 14. Primeira síntese total do phacelocarpus 2-pirona A por Ronson e colaboradores[94].

Aplicações de α -pironas

Os anéis pironas vêm sendo utilizados como blocos de construção para síntese total de pironas naturais. O vinil pirona, por exemplo, é utilizado em etapas reacionais e acoplamento via metátese cruzada de olefinas para obtenção de pironas naturais isoladas em plantas do gênero *Cryptocaria* [96,97], *Goniothalamus* [98], *Ravensara* [99] e *Syncolostemon* [100]. Outra aplicabilidade sintética como intermediários na obtenção de derivados -piridonas, por meio de reações de aminação utilizando uma solução concentrada de NH_3 [30,101] ou NH_4OAC [102].

Além de aplicação sintética compostos contendo anel α -pironas é interessante pelo potencial biológico, por exemplo, a coralopironina A demonstrou inibição da polimerase do RNA bacteriano e inibição do crescimento contra bactérias Gram-positivas e a bactérias Gram-negativas [21–25]. O grande destaque para a coralopironina A está na atividade promissora contra nematoides filariais, tendo como alvo a bactéria endossimbionte *Wolbachia sp* necessária à sobrevivência destes parasitas [103,104]. Testes pré-clínicos estão em andamento com candidato a fármaco para o tratamento de infecções filariais em humanos [104].

Considerações finais

O isolamento de novos compostos bioativos contendo o anel α -pirona impulsionou o desenvolvimento de rotas sintéticas com intuito de promover a elucidação estrutural e atividade biológica. Este trabalho de revisão apresentou uma descrição das estratégias para síntese total de compostos naturais contendo o anel α -pirona isolados no período de 2010-2021. As α -pironas apresentam estruturas variadas, desde compostos simples contendo substituintes alquilas ou arilas como a violapirona C e estilirpironas ou compostos com vários centros quirais como piriropeno A e criptocariol A.

Por outro lado, são apresentadas abordagens sintéticas enantiosseletivas e diastereosseletivas sofisticadas, para construção dos centros quirais condizentes com os compostos naturais. No trabalho, também é relatado a aplicação de reações de metátese cruzada e metátese para fechamento de anel para a construção da cadeia lateral e do anel α -pirona respectivamente; além da descrição de estratégia sintética *one pot* e o uso de policiclicização radicalar eletroquímica. Espera-se que o trabalho auxilie a comunidade científica, no futuro desenvolvimento de estratégias sintéticas para compostos contendo este anel.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e à Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE) pelo apoio financeiro e pela bolsa de estudo concedida.

Referências

- [1] L. F. Cavalieri, The Chemistry of the Monocyclic α -and γ -Pyrones., Chem. Rev. 41 (1947) 525–584.
- [2] G. P. Ellis, "Pyrans and fused pyrans: (ii) reactivity, in: In Comprehensive Heterocycles Chemistry", Pergamon, Oxford, 1984.
- [3] M. Moreno-Mañas, R. Pleixats, "Dehydroacetic Acid, Triacetic Acid Lactone, and Related Pyrones, in: Advances in Heterocyclic Chemistry", Elsevier, Florida, 1992.
- [4] G.P. McGlacken, I.J.S. Fairlamb, 2-Pyrone natural products and mimetics: isolation, characterisation and biological activity, Nat. Prod. Rep. 22 (2005) 369.
- [5] J. Li, Y. Wang, X. Hao, S. Li, J. Jia, Y. Guan, Z. Peng, H. Bi, C. Xiao, S. Cen, M. Gan, Broad-Spectrum Antiviral Natural Products from the Marine-Derived *Penicillium sp.* IMB17-046, Molecules. 24 (2019) 2821.
- [6] P.S. Kothavade, D.M. Nagmoti, V.D. Bulani, A.R. Juvekar, Arzanol, a Potent mPGES-1 Inhibitor: Novel Anti-Inflammatory Agent, The Scientific World Journal. 2013 (2013) 1–9.

- [7] G. Appendino, M. Ottino, N. Marquez, F. Bianchi, A. Giana, M. Ballero, O. Sterner, B.L. Fiebich, E. Munoz, Arzanol, an Anti-inflammatory and Anti-HIV-1 Phloroglucinol α -Pyrone from *Helichrysum italicum* ssp. *microphyllum*, J. Nat. Prod. 70 (2007) 608–612.
- [8] Z. Mao, D. Lai, X. Liu, X. Fu, J. Meng, A. Wang, X. Wang, W. Sun, Z.L. Liu, L. Zhou, Y. Liu, Dibenzo- α -pyrones: a new class of larvicidal metabolites against *Aedes aegypti* from the endophytic fungus *Hyalodendriella* sp. Ponipodef12: Dibenzo- α -pyrones, Pest. Manag. Sci. 73 (2017) 1478–1485.
- [9] A. Ligresti, R. Villano, M. Allarà, I. Ujváry, V. Di Marzo, Kavalactones and the endocannabinoid system: The plant-derived yonganin is a novel CB1 receptor ligand, Pharmacological Research. 66 (2012) 163–169.
- [10] T. Grkovic, J.S. Blees, N.H. Colburn, T. Schmid, C.L. Thomas, C.J. Henrich, J.B. McMahon, K.R. Gustafson, Cryptocaryols A–H, α -Pyrone-Containing 1,3-Polyols from *Cryptocarya* sp. Implicated in Stabilizing the Tumor Suppressor Pcdcd4, J. Nat. Prod. 74 (2011) 1015–1020.
- [11] T. Sunazuka, S. Ōmura, Total Synthesis of α -Pyrone Meroterpenoids, Novel Bioactive Microbial Metabolites, Chem. Rev. 105 (2005) 4559–4580.
- [12] I.-K. Lee, B.-S. Yun, Styrylpyrone-class compounds from medicinal fungi *Phellinus* and *Inonotus* spp., and their medicinal importance, J Antibiot. 64 (2011) 349–359.
- [13] S. Omura, H. Tomoda, Y.K. Kim, H. Nishida, Pyripyropenes, highly potent inhibitors of ACYL-CoA: cholesterol acyltransferase produced by *Aspergillus fumigatus*., J. Antibiot. 46 (1993) 1168–1169.
- [14] S. Omura, F. Kuno, K. Otoguro, T. Sunazuka, K. Shiomi, R. Masuma, Y. Iwai, Arisugacin, a Novel and Selective Inhibitor of Acetylcholinesterase from *Penicillium* sp. FO-4259., J. Antibiot. 48 (1995) 745–746.
- [15] H. Shin, H.-S. Lee, J. Lee, J. Shin, M. Lee, H.-S. Lee, Y.-J. Lee, J. Yun, J. Kang, Violapyrones H and I, New Cytotoxic Compounds Isolated from *Streptomyces* sp. Associated with the Marine Starfish *Acanthaster planci*, Marine Drugs. 12 (2014) 3283–3291.
- [16] E.P. Stout, A.P. Hasemeyer, A.L. Lane, T.M. Davenport, S. Engel, M.E. Hay, C.R. Fairchild, J. Prudhomme, K. Le Roch, W. Aalbersberg, J. Kubanek, Antibacterial Neurymenolides from the Fijian Red Alga *Neurymenia fraxinifolia*, Org. Lett. 11 (2009) 225–228.
- [17] R.E. Charlton, F.X. Webster, A. Zhang, C. Schal, D. Liang, I. Sreng, W.L. Roelofs, Sex pheromone for the brownbanded cockroach is an unusual dialkyl-substituted alpha-pyrone., Proceedings of the National Academy of Sciences. 90 (1993) 10202–10205.
- [18] J.R. Rocca, J.H. Tumlinson, B.M. Glancey, C.S. Lofgren, The queen recognition pheromone of , preparation of (-6-(1-pentenyl)-2H-pyran-2-one., Tetrahedron Letters. 24 (1983) 1889–1892.
- [19] J. Qi, A. Zulfiker, C. Li, D. Good, M. Wei, The Development of Toad Toxins as Potential Therapeutic Agents, Toxins. 10 (2018) 336.
- [20] Z.-H. Jiang, Q.-X. Yang, T. Tanaka, I. Kouno, Bicyclic Polyketide Lactones from Chinese Medicinal Ants, *Polyrhacis lamellidens*, J. Nat. Prod. 71 (2008) 724–727.
- [21] H. Irschik, R. Jansen, G. Höfle, K. Gerth, H. Reichenbach, The corallopyronins, new inhibitors of bacterial RNA synthesis from *Myxobacteria*., J. Antibiot. 38 (1985) 145–152.
- [22] H. Irschikk, H. Reichenbach, G. BiotechnologischFeorschung, A. Mikrobiologieand, The myxopyronins, new inhibitors of bacterial rna synthesis from *myxococcus fulvus* (myxobacterales)t, THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS. 8 (1983) 1651-1658.
- [23] K. Shima, S. Ledig, N. Loeper, A. Schiefer, K. Pfarr, A. Hoerauf, S. Graspeuntner, J. Rupp, Effective inhibition of rifampicin-resistant *Chlamydia trachomatis* by the novel DNA-dependent RNA polymerase inhibitor corallopyronin A, International Journal of Antimicrobial Agents. 52 (2018) 523–524.
- [24] F. Kock, M. Hauptmann, A. Osterloh, T.F. Schäberle, S. Poppert, H. Frickmann, K.-D. Menzel, G. Peschel, K. Pfarr, A. Schiefer, G.M. König, A. Hoerauf, B. Fleischer, C. Keller, *Orientia tsutsugamushi* Is Highly Susceptible to the RNA Polymerase Switch Region Inhibitor Corallopyronin A In Vitro and In Vivo, Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 62 (2018) 12.
- [25] T.I. Moy, A. Daniel, C. Hardy, A. Jackson, O. Rehrauer, Y.S. Hwang, D. Zou, K. Nguyen, J.A. Silverman, Q. Li, C. Murphy, Evaluating the activity of the RNA polymerase inhibitor

- myxopyronin B against *Staphylococcus aureus*: Characterization of myxopyronin B in *Staphylococcus aureus*, FEMS Microbiology Letters. 319 (2011) 176–179.
- [26] F. Petersen, H. Zähler, J.W. Metzger, S. Freund, R.-P. Hummel, Germicidin, an autoregulative germination inhibitor of *Streptomyces viridochromogenes* NRRL B-1551., J. Antibiot. 46 (1993) 1126–1138.
- [27] Y. Aoki, D. Matsumoto, H. Kawaide, M. Natsume, Physiological role of germicidins in spore germination and hyphal elongation in *Streptomyces coelicolor* A3(2), J Antibiot. 64 (2011) 607–611.
- [28] Z. Xu, L. Ding, C. Hertweck, A Branched Extender Unit Shared between Two Orthogonal Polyketide Pathways in an Endophyte, Angew. Chem. Int. Ed. 50 (2011) 4667–4670.
- [29] M. Ma, M.E. Rateb, D. Yang, J.D. Rudolf, X. Zhu, Y. Huang, L.-X. Zhao, Y. Jiang, Y. Duan, B. Shen, Germicidins H–J from *Streptomyces* sp. CB00361, J Antibiot. 70 (2017) 200–203.
- [30] Y. Du, J. Sun, Q. Gong, Y. Wang, P. Fu, W. Zhu, New α -Pyridones with Quorum-Sensing Inhibitory Activity from Diversity-Enhanced Extracts of a *Streptomyces* sp. Derived from Marine Algae, J. Agric. Food Chem. 66 (2018) 1807–1812.
- [31] J. Zhang, Y. Jiang, Y. Cao, J. Liu, D. Zheng, X. Chen, L. Han, C. Jiang, X. Huang, Violapyrones A–G, α -Pyrone Derivatives from *Streptomyces violascens* Isolated from *Hylobates hoolock* Feces, J. Nat. Prod. 76 (2013) 2126–2130.
- [32] H.-S. Lee, B.-J. An, H.J. Kim, Y.H. Cho, D.I. Kim, J.Y. Jang, J.H. Kwak, H.-S. Lee, Y.-J. Lee, J.S. Lee, H.J. Shin, Anti-Inflammatory Effect of Violapyrones B and C from a Marine-derived *Streptomyces* sp., Nat Prod Sci. 21 (2015) 251. <https://doi.org/10.20307/nps.2015.21.4.251>.
- [33] C. Hertweck, The Biosynthetic Logic of Polyketide Diversity, Angew. Chem. Int. Ed. 48 (2009) 4688–4716.
- [34] T.F. Schäberle, Biosynthesis of α -pyrones, Beilstein J. Org. Chem. 12 (2016) 571–588. <https://doi.org/10.3762/bjoc.12.56>.
- [35] Y. Matsuda, I. Abe, Biosynthesis of fungal meroterpenoids, Nat. Prod. Rep. 33 (2016) 26–53.
- [36] P.M. Dewick, Medicinal natural products: a biosynthetic approach, 2nd ed, Wiley, New York, 2002.
- [37] H. Tomoda, N. Tabata, Y. Nakata, H. Nishida, T. Kaneko, R. Obata, T. Sunazuka, S. Ōmura, Biosynthesis of Pypripyropene A, J. Org. Chem. 61 (1996) 882–886.
- [38] T. Itoh, K. Tokunaga, Y. Matsuda, I. Fujii, I. Abe, Y. Ebizuka, T. Kushiro, Reconstitution of a fungal meroterpenoid biosynthesis reveals the involvement of a novel family of terpene cyclases, Nature Chem. 2 (2010) 858–864.
- [39] A.A.Q. Al-Khdhairawi, G.A. Cordell, N.F. Thomas, N.B. Shivanagere Nagojappa, J.-F.F. Weber, Natural diterpene pyrones: chemistry and biology, Org. Biomol. Chem. 17 (2019) 8943–8957.
- [40] H. Kato, Y. Tsunematsu, T. Yamamoto, T. Namiki, S. Kishimoto, H. Noguchi, K. Watanabe, New natural products isolated from *Metarhizium robertsii* ARSEF 23 by chemical screening and identification of the gene cluster through engineered biosynthesis in *Aspergillus nidulans* A1145, J Antibiot. 69 (2016) 561–566.
- [41] T. Awakawa, I. Abe, Reconstitution of Polyketide-Derived Meroterpenoid Biosynthetic Pathway in *Aspergillus oryzae*, JoF. 7 (2021) 486.
- [42] H. Sucipto, J.H. Sahrer, E. Prusov, S.C. Wenzel, R.W. Hartmann, J. Koehnke, R. Müller, In vitro reconstitution of α -pyrone ring formation in myxopyronin biosynthesis, Chem. Sci. 6 (2015) 5076–5085.
- [43] H. Sucipto, D. Pogorevc, E. Luxenburger, S.C. Wenzel, R. Müller, Heterologous production of myxobacterial α -pyrone antibiotics in *Myxococcus xanthus*, Metabolic Engineering. 44 (2017) 160–170.
- [44] Ö. Erol, T.F. Schäberle, A. Schmitz, S. Rachid, C. Gurgui, M. El Omari, F. Lohr, S. Kehraus, J. Piel, R. Müller, G.M. König, Biosynthesis of the Myxobacterial Antibiotic Corallopyronin A, Chem. Eur. J. of Chem. Bio. 11 (2010) 1253–1265.
- [45] J.S. Bauer, M.G.K. Ghequire, M. Nett, M. Josten, H.-G. Sahl, R. De Mot, H. Gross, Biosynthetic Origin of the Antibiotic Pseudopyronines A and B in *Pseudomonas putida* BW11M1, ChemBioChem. 16 (2015) 2491–2497.

- [46] A.O. Brachmann, S. Brameyer, D. Kresovic, I. Hitkova, Y. Kopp, C. Manske, K. Schubert, H.B. Bode, R. Heermann, Pyrones as bacterial signaling molecules, *Nat Chem Biol.* 9 (2013) 573–578.
- [47] Y. Li, D. Ye, Z. Shao, C. Cui, Y. Che, A Sterol and Spiroditerpenoids from a *Penicillium* sp. Isolated from a Deep Sea Sediment Sample, *Marine Drugs.* 10 (2012) 497–508.
- [48] B. Yang, W. Sun, J. Wang, S. Lin, X.-N. Li, H. Zhu, Z. Luo, Y. Xue, Z. Hu, Y. Zhang, A New Breviane Spiroditerpenoid from the Marine-Derived Fungus *Penicillium* sp. TJ403-1, *Marine Drugs.* 16 (2018) 110.
- [49] J. Kwon, Y.H. Seo, J.-E. Lee, E.-K. Seo, S. Li, Y. Guo, S.-B. Hong, S.-Y. Park, D. Lee, Spiroindole Alkaloids and Spiroditerpenoids from *Aspergillus duricaulis* and Their Potential Neuroprotective Effects, *J. Nat. Prod.* 78 (2015) 2572–2579.
- [50] A. Cimmino, V. Mathieu, M. Masi, R. Baroncelli, A. Boari, G. Pescitelli, M. Ferderlin, R. Lisy, M. Evidente, A. Tuzi, M.C. Zonno, A. Kornienko, R. Kiss, A. Evidente, Higginsianins A and B, Two Diterpenoid α -Pyrones Produced by *Colletotrichum higginsianum*, with *in Vitro* Cytostatic Activity, *J. Nat. Prod.* 79 (2016) 116–125.
- [51] T. Asai, Y.-M. Chung, H. Sakurai, T. Ozeki, F.-R. Chang, K. Yamashita, Y. Oshima, Tenuipyrone, a Novel Skeletal Polyketide from the Entomopathogenic Fungus, *Isaria tenuipes*, Cultivated in the Presence of Epigenetic Modifiers, *Org. Lett.* 14 (2012) 513–515.
- [52] Y. Kimura, K. Katagiri, S. Tamura, Structure of pestalotin, a new metabolite from *Pestalotia cryptomeriaeicola*, *Tetrahedron Letters.* 12 (1971) 3137–3140.
- [53] Y. Kimura, W.J. McGahren, A. Suzuki, S. Tamura, Structure of a New Fungal Pyrone, from an Unidentified *Penicillium* sp., *Agricultural and Biological Chemistry.* 42 (1978) 1625–1626.
- [54] D. Rönberg, A. Debbab, A. Mándi, V. Wray, H. Dai, T. Kurtán, P. Proksch, A.H. Aly, Secondary metabolites from the endophytic fungus *Pestalotiopsis virgatula* isolated from the mangrove plant *Sonneratia caseolaris*, *Tetrahedron Letters.* 54 (2013) 3256–3259.
- [55] R. Riga, N. Happyana, E. Hakim, Chemical constituents of *Pestalotiopsis microspora* HF 12440, *J App Pharm Sci.* 9 (2019) 108–124.
- [56] F. Mouafo Talontsi, M.D. Kongue Tatong, B. Dittrich, C. Douanla-Meli, H. Laatsch, Structures and absolute configuration of three α -pyrones from an endophytic fungus *Aspergillus niger*, *Tetrahedron.* 69 (2013) 7147–7151.
- [57] L. Koch, A. Lodin, I. Herold, M. Ilan, S. Carmeli, O. Yarden, Sensitivity of *Neurospora crassa* to a Marine-Derived *Aspergillus tubingensis* Anhydride Exhibiting Antifungal Activity That Is Mediated by the MAS1 Protein, *Marine Drugs.* 12 (2014) 4713–4731.
- [58] D.R. McMullin, T.K. Nsiama, J.D. Miller, Isochromans and α -Pyrones from *Penicillium corylophilum*, *J. Nat. Prod.* 77 (2014) 206–212.
- [59] J.S. Yadav, B. Ganganna, P. Dutta, K.K. Singarapu, Synthesis and Determination of Absolute Configuration of α -Pyrones Isolated from *Penicillium corylophilum*, *J. Org. Chem.* 79 (2014) 10762–10771.
- [60] R. Jansen, S. Sood, V. Huch, B. Kunze, M. Stadler, R. Müller, Pyrronazols, Metabolites from the Myxobacteria *Nannocystis pusilla* and *N. exedens*, Are Unusual Chlorinated Pyrone-Oxazole-Pyrroles, *J. Nat. Prod.* 77 (2014) 320–326.
- [61] J. Shin, V.J. Paul, W. Fenical, New macrocyclic - and -pyrones from the marine red alga, *Tetrahedron Letters.* 27 (1986) 5189–5192.
- [62] S.-E. Motuhi, O. Feizbakhsh, B. Foll-Josselin, B. Baratte, C. Delehouzé, A. Cousseau, X. Fant, J. Bulinski, C. Payri, S. Ruchaud, M. Mehiri, S. Bach, Neurymenolide A, a Novel Mitotic Spindle Poison from the New Caledonian Rhodophyta *Phacelocarpus neurymenioides*, *Marine Drugs.* 17 (2019) 93.
- [63] A.S. Leutou, I. Yang, C.N. Seong, J. Ko, S.-J. Nam, Violapyrone J, α -Pyrone Derivative from a Marine-derived Actinomycetes, *Streptomyces* sp., *Nat Prod Sci.* 21 (2015) 248–250.
- [64] H.-Q. Yao, L.-H. Wu, G.-X. Chou, Q. Liu, Z.-T. Wang, Two Rare α -Pyrone (=2 H -Pyran-2-one) Derivatives from *Gentiana rhodantha* FRANCHET, *HCA.* 98 (2015) 657–662.
- [65] K.S. Kim, C.Y. Han, Y.T. Han, E.J. Bae, Rhodanthpyrone A and B play an anti-inflammatory role by suppressing the nuclear factor- κ B pathway in macrophages, *Korean J Physiol Pharmacol.* 23 (2019) 493–499.

- [66] R.A. dos Santos, C.S. Ramos, M.C.M. Young, T.G. Pinheiro, A.M. Amorim, M.J. Kato, R. Batista, Antifungal Constituents from the Roots of *Piper dilatatum* Rich., *Journal of Chemistry*. 2013 (2013) 1–5.
- [67] H.M. Malebo, C. Kihampa, C.A. Mgina, F. Sung’hwa, R. Waibel, S.A. Jonker, M.H.H. Nkunya, Antifungal Enantiomeric Styrylpyrones from *Sanrafaelia ruffonammari* and *Ophrypetalum odoratum*, *Nat. Prod. Bioprospect.* 4 (2014) 129–133.
- [68] B. Mazzeu, L. Felipe, F. Cotinguiba, M. Kato, M. Furlan, Kavalactones and Benzoic Acid Derivatives from Leaves of *Piper fuliginum* Kunth (Piperaceae), *J. Braz. Chem. Soc.* (2017) 1286–1290.
- [69] T.D. Xuan, M. Fukuta, A.C. Wei, A.A. Elzaawely, T.D. Khanh, S. Tawata, Efficacy of extracting solvents to chemical components of kava (*Piper methysticum*) roots, *J Nat Med.* 62 (2008) 188–194.
- [70] M.H. Rossi, M. Yoshida, J.G. Soares Maia, Neolignans, styrylpyrones and flavonoids from an *Aniba* species, *Phytochemistry*. 45 (1997) 1263–1269.
- [71] N. de S. Fernandes, V.C. Desoti, A. Dias, Y.C. da Silva, A.P. de Azevedo dos Santos, G.M. Passarini, C.V. Nakamura, V.F. da Veiga Junior, Styrylpyrone, isolated from an Amazon plant, induces cell cycle arrest and autophagy in *Leishmania amazonensis*, *Natural Product Research*. 35 (2021) 4729–4733.
- [72] B. Ding, Z. Wang, X. Huang, Y. Liu, W. Chen, Z. She, Bioactive α -pyrone meroterpenoids from mangrove endophytic fungus *Penicillium* sp., *Natural Product Research*. 30 (2016) 2805–2812.
- [73] T. Kikuchi, M. Mineta, J. Ohtaka, N. Matsumoto, T. Katoh, Enantioselective Total Synthesis of (-)-Subglutinols A and B: Potential Immunosuppressive Agents Isolated from a Microorganism, *Eur. J. Org. Chem.* 2011 (2011) 5020–5030.
- [74] Y. Li, D. Ye, X. Chen, X. Lu, Z. Shao, H. Zhang, Y. Che, Breviane Spiroditerpenoids from an Extreme-Tolerant *Penicillium* sp. Isolated from a Deep Sea Sediment Sample, *J. Nat. Prod.* 72 (2009) 912–916.
- [75] T. Ohshiro, L.L. Rudel, S. Ōmura, H. Tomoda, Selectivity of Microbial Acyl-CoA : cholesterol Acyltransferase Inhibitors toward Isozymes, *J Antibiot.* 60 (2007) 43–51.
- [76] A. Odani, K. Ishihara, M. Ohtawa, H. Tomoda, S. Omura, T. Nagamitsu, Total synthesis of pyripyropene A, *Tetrahedron*. 67 (2011) 8195–8203.
- [77] H. Yokoe, C. Mitsuhashi, Y. Matsuoka, T. Yoshimura, M. Yoshida, K. Shishido, Enantiocontrolled Total Syntheses of Breviones A, B, and C, *J. Am. Chem. Soc.* 133 (2011) 8854–8857.
- [78] F.A. Macías, R.M. Varela, A.M. Simonet, H.G. Cutler, S.J. Cutler, S.A. Ross, D.C. Dunbar, F.M. Dugan, R.A. Hill, (+)-Brevione A. The first member of a novel family of bioactive spiroditerpenoids isolated from *Penicillium brevicompactum* Dierckx, *Tetrahedron Letters*. 41 (2000) 2683–2686.
- [79] F.A. Macías, R.M. Varela, A.M. Simonet, H.G. Cutler, S.J. Cutler, F.M. Dugan, R.A. Hill, Novel Bioactive Breviane Spiroditerpenoids from *Penicillium brevicompactum* Dierckx, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 9039–9046.
- [80] T. Honda, F.G. Favalaro, Jr., T. Janosik, Y. Honda, N. Suh, M.B. Sporn, G.W. Gribble, Efficient synthesis of (-)- and (+)-tricyclic compounds with enone functionalities in rings A and C. A novel class of orally active anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents, *Org. Biomol. Chem.* 1 (2003) 4384–4391.
- [81] J.C. Lee, E. Lobkovsky, N.B. Plam, G. Strobel, J. Clardy, Subglutinols A and B: Immunosuppressive compounds from the endophytic fungus *Fusarium subglutinans*, *J. Org. Chem.* 60 (1995) 7076–7077.
- [82] T. Katoh, T. Oguchi, K. Watanabe, H. Abe, Enantioselective Total Synthesis of Novel Diterpenoid Pyrones (+)-Sesquicillin and (-)-Nalanthalide from Fungal Fermentations, *HETEROCYCLES*. 80 (2010) 229–250.
- [83] H. Kim, J.B. Baker, S.-U. Lee, Y. Park, K.L. Bolduc, H.-B. Park, M.G. Dickens, D.-S. Lee, Y. Kim, S.H. Kim, J. Hong, Stereoselective Synthesis and Osteogenic Activity of Subglutinols A and B, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 3192–3194.

- [84] H. Kim, J.B. Baker, Y. Park, H.-B. Park, P.D. DeArmond, S.H. Kim, M.C. Fitzgerald, D.-S. Lee, J. Hong, Total Synthesis, Assignment of the Absolute Stereochemistry, and Structure-Activity Relationship Studies of Subglutinols A and B, *Chem. Asian J.* 5 (2010) 1902–1910.
- [85] R.R. Merchant, K.M. Oberg, Y. Lin, A.J.E. Novak, J. Felding, P.S. Baran, Divergent Synthesis of Pyrone Diterpenes via Radical Cross Coupling, *J. Am. Chem. Soc.* 140 (2018) 7462–7465.
- [86] F. Zhang, S.J. Danishefsky, An Efficient Stereoselective Total Synthesis of DL-Sesquicillin, a Glucocorticoid Antagonist, 41 (2002) 1434–1437.
- [87] C. Soldi, A.V. Moro, M.G. Pizzolatti, C.R.D. Correia, Heck-Matsuda Arylation as a Strategy to Access Kavalactones Isolated from *Polygala sabulosa*, *Piper methysticum*, and Analogues, *Eur. J. Org. Chem.* 2012 (2012) 3607–3616.
- [88] A. Upadhyay, J. Chompoo, W. Kishimoto, T. Makise, S. Tawata, HIV-1 Integrase and Neuraminidase Inhibitors from *Alpinia zerumbet*, *J. Agric. Food Chem.* 59 (2011) 2857–2862.
- [89] D.-S. Lee, J.-H. Jang, W. Ko, K.-S. Kim, J. Sohn, M.-S. Kang, J. Ahn, Y.-C. Kim, H. Oh, PTP1B Inhibitory and Anti-Inflammatory Effects of Secondary Metabolites Isolated from the Marine-Derived Fungus *Penicillium* sp. JF-55, *Marine Drugs*. 11 (2013) 1409–1426.
- [90] G.A. Kraus, U.K. Wanninayake, An improved aldol protocol for the preparation of 6-styrenylpyrones, *Tetrahedron Letters*. 56 (2015) 7112–7114.
- [91] M. Mineno, Y. Sawai, K. Kanno, N. Sawada, H. Mizufune, A rapid and diverse construction of 6-substituted-5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrones through double Reformatsky reaction, *Tetrahedron*. 69 (2013) 10921–10926.
- [92] W. Chaladaj, M. Corbet, A. Fürstner, Total Synthesis of Neurymenolide A Based on a Gold-Catalyzed Synthesis of 4-Hydroxy-2-pyrones, *Angew. Chem. Int. Ed.* 51 (2012) 6929–6933.
- [93] M. Masuda, N. Sakurai, Y. Ogura, T. Murase, T. Kawasaki, S. Aiba, N. Mori, H. Watanabe, H. Takikawa, Studies toward the enantioselective synthesis of neurymenolide A: Construction of the macrocyclic core via Claisen rearrangement, *Tetrahedron Letters*. 61 (2020) 151825.
- [94] T.O. Ronson, M.J. Burns, M.H.H. Voelkel, K.J. Evans, J.M. Lynam, R.J.K. Taylor, I.J.S. Fairlamb, Total Synthesis and Stereochemical Revision of *Phacelocarpus* 2-Pyrone A, *Chem. Eur. J.* 21 (2015) 18905–18909.
- [95] T.O. Ronson, M.H.H. Voelkel, R.J.K. Taylor, I.J.S. Fairlamb, Macrocyclic polyenynes: a stereoselective route to vinyl-ether-containing skipped diene systems, *Chem. Commun.* 51 (2015) 8034–8036.
- [96] G. Sabitha, S. Reddy, D. Reddy, V. Bhaskar, J. Yadav, Stereoselective Approaches to the Total Synthesis of (6R,4'S,6'R)-Cryptofolione, *Synthesis*. 2010 (2010) 3453–3460.
- [97] F. Cros, B. Pelotier, O. Piva, Regioselective Tandem Ring Closing/Cross Metathesis of 1,5-Hexadien-3-ol Derivatives: Application to the Total Synthesis of Rugulactone, *Eur. J. Org. Chem.* 2010 (2010) 5063–5070.
- [98] B. Das, S. Nagendra, C. Ravindra Reddy, Stereoselective total synthesis of (+)-cryptofolione and (+)-goniothalamine, *Tetrahedron: Asymmetry*. 22 (2011) 1249–1254.
- [99] B. Das, B. Veeranjanyulu, P. Balasubramanyam, M. Srilatha, Stereoselective total synthesis of (+)-strictifolione and (6R)-6[(E,4R,6R)-4,6-dihydro-10-phenyl-1-decenyl]-5,6-dihydro-2H-2-pyrone, *Tetrahedron: Asymmetry*. 21 (2010) 2762–2767.
- [100] J.-H. Liu, Y.-Q. Long, Studies toward the total synthesis of cyclodidenniserinol trisulfate. Part II: 3,5,7-Trisubstituted 6,8-dioxabicyclo [3.2.1] octane core structure construction via I₂-mediated deprotection and ring closure tandem reaction, *Tetrahedron Letters*. Liu (2009) 4592–4594.
- [101] C. Li, B. Cheng, S. Fang, H. Zhou, Q. Gu, J. Xu, Design, syntheses and lipid accumulation inhibitory activities of novel resveratrol mimics, *European Journal of Medicinal Chemistry*. 143 (2018) 114–122.
- [102] W. Yan, R. Wang, T. Zhang, H. Deng, J. Chen, W. Wu, Z. Weng, Synthesis of 4-trifluoromethyl 2-pyrones and pyridones through the Brønsted base-catalyzed Pechmann-type reaction with cyclic 1,3-diones, *Org. Biomol. Chem.* 16 (2018) 9440–9445.
- [103] T.F. Schäberle, A. Schiefer, A. Schmitz, G.M. König, A. Hoerauf, K. Pfarr, Corallopyronin A – A promising antibiotic for treatment of filariasis, *International Journal of Medical Microbiology*. 304 (2014) 72–78.

-
- [104] A. Schiefer, M.P. Hübner, A. Krome, C. Lämmer, A. Ehrens, T. Aden, M. Koschel, H. Neufeld, L. Chaverra-Muñoz, R. Jansen, S. Kehraus, G.M. König, D. Pogorevc, R. Müller, M. Stadler, S. Hüttel, T. Hesterkamp, K. Wagner, K. Pfarr, A. Hoerauf, Corallopyronin A for short-course anti-wolbachial, macrofilaricidal treatment of filarial infections, PLoS Negl Trop Dis. 14 (2020) e0008930.