

Zugänge zu Isomeren und Verwandten der Lamellarin-Alkaloide

Approach to Isomers and Structural Relatives of the Lamellarin Alkaloids

Johannes Tauber[‡], Dennis Imbri[‡], Vanessa C. Colligs und Till Opatz

Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Organische Chemie, Duesbergweg 10–14,
55128 Mainz, Deutschland

Reprint requests to Prof. Dr. T. Opatz. Fax: +496131-39-22338. E-mail: opatz@uni-mainz.de

Z. Naturforsch. 2014, 69b, 627–640 / DOI: 10.5560/ZNB.2014-4045

Received February 25, 2014

Synthetic approaches to novel isomers and unprecedented structural relatives of the lamellarin alkaloids are reported. During our studies on methods to construct the lamellarin skeleton, we found the condensation of chroman-4-one derivatives with 1-benzyl-3,4-dihydroisoquinolines or the Pd-catalyzed cyclocarbonylation of *o*-halogenated precursors followed by Baeyer-Villiger oxidation to be unsuitable. Nevertheless, these routes produced interesting structural relatives of the natural alkaloids.

Key words: Alkaloids, Natural Products, Total Synthesis, Transition Metals, Carbonylation

Einleitung

Die Lamellarine bilden eine Klasse mariner Alkaloide, denen ein pentacyclisches Grundgerüst gemein ist (Schema 1). Dabei kann die darin enthaltene Isochinolin-Einheit sowohl teilgesättigt (Typ 1a) als auch vollständig ungesättigt (Typ 1b) vorliegen. In wenigen Fällen liegt eine freie 3,4-Diarylpyrrol-Einheit vor (Typ 2).

Die einzelnen Lamellarine unterscheiden sich im Substitutionsmuster, wobei am häufigsten eine Kombination aus Hydroxy- und Methoxygruppen gefunden wird. Ferner sind Derivate mit Acetat- oder Sulfatgruppen bekannt [1, 2]. Zur biologischen Aktivität vieler bisher isolierter und identifizierter Lamellarine und Lamellarin-ähnlicher Verbindungen zählen unter anderem Zytotoxizität, Antitumoraktivität und Inhibition der *Multidrug*-Resistenz von Tumorzellen (MDR) [1–10]. Seit den grundlegenden Arbeiten von Steglich und Mitarbeitern aus dem Jahre 1997 zur Synthese des Lamellaringerüsts wurden zahlreiche – auch modulare – Methoden zur Darstellung der Lamellarine entwickelt [5, 9, 11–29]. Neben den Lamellarinen existieren weitere strukturverwandte Verbindungen mit ähnlichem, jedoch meist geringerem, Wirkungspo-

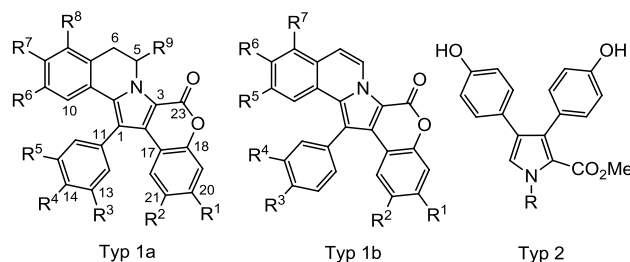
tential, weshalb Variationen in dieser Reihe attraktiv sein können.

Ergebnisse und Diskussion

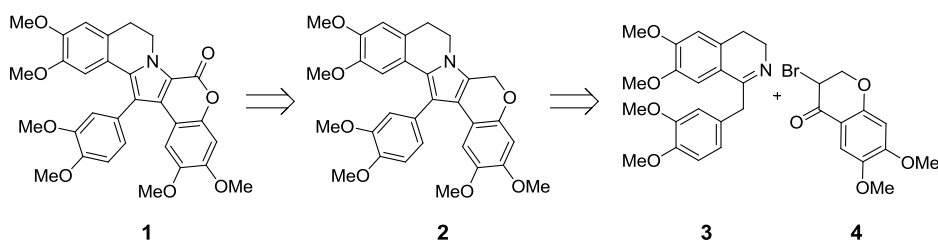
Basierend auf unseren Arbeiten zur Synthese von 1-Benzyl-3,4-dihydroisochinolinen über deprotonierte α -Aminonitrile [22] sowie der von Ruchirawat *et al.* [23] publizierten Lamellarinsynthese aus Dihydropapaverin (3) und einem α -Bromacetophenon könnte der zentrale Pyrrolring des Lamellaringerüsts aus einem bromierten Chroman-4-on-Derivat 4 und Dihydropapaverin (3) aufgebaut werden, so dass der Pentacyclus direkt erhalten wird. Eine anschließende Oxidation zum Lacton würde die Sequenz vervollständigen (Schema 2).

Zur Methodenentwicklung wurde zunächst auf das korrekte Oxygenierungsmuster des Chromanon-Teils verzichtet und käufliches Chroman-4-on verwendet, das mit Kupfer(II)-bromid in 67% Ausbeute selektiv in α -Position zur Carbonylgruppe bromiert wurde (Schema 3) [30]. Bei der darauffolgenden Umsetzung mit Dihydropapaverin (3) trat allerdings entweder keine Reaktion ein oder es wurde ein komplexes Reaktionsgemisch erhalten. Als Hauptprodukte wurden unter verschiedenen Reaktionsbedingungen das 4-Chromon (7) sowie das oxidierte Dihydropapaverin-

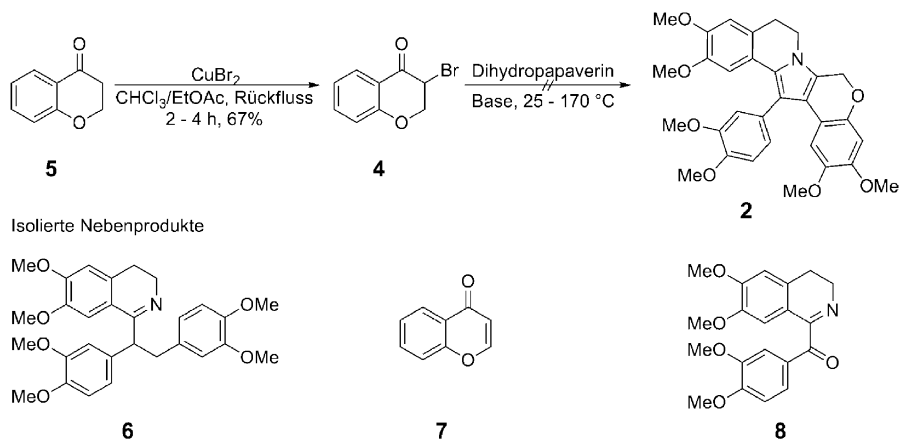
[‡] These authors contributed equally to this work.



Schema 1. Strukturen der Lamellarine des Typs 1a, 1b und 2.



Schema 2. Retrosynthese von Lamellarin G Trimethylether.



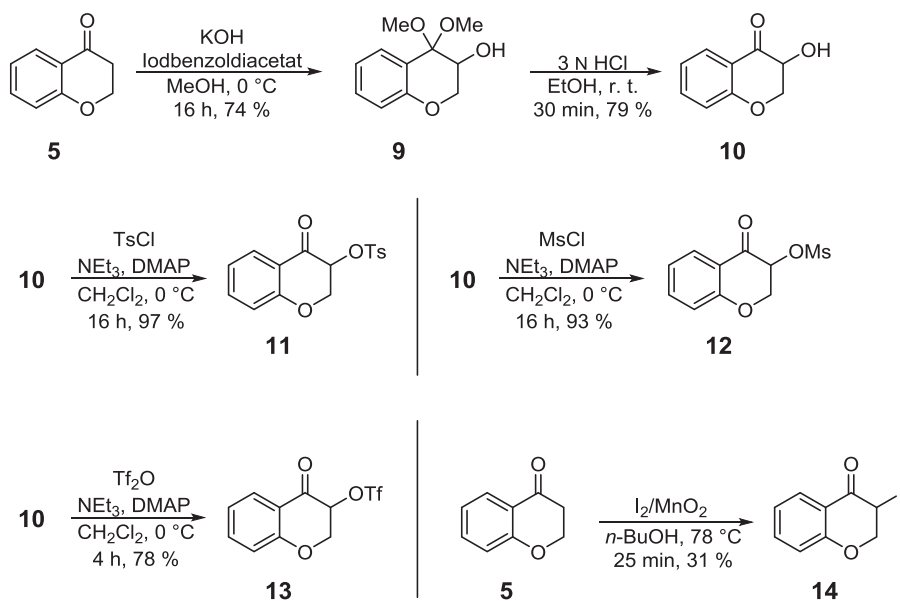
Schema 3. Versuche zum Aufbau des Lamellarin-Grundgerüsts und isolierte Nebenprodukte.

Derivat **8** isoliert. Des Weiteren konnte in Spuren das in benzylicher Position alkylierte Dihydropapaverin-Derivat **6** gefunden werden. Seine Gegenwart lässt sich dadurch erklären, dass bei der Darstellung des Dihydropapaverins ein geringer Überschuss von 3,4-Dimethoxybenzylbromid verwendet wird, und das Dihydropapaverin aufgrund seiner Oxidationsempfindlichkeit roh eingesetzt wurde.

Um das Problem der Eliminierung zum 4-Chromon zu umgehen, wurden reaktivere Derivate des Chroman-4-on-Bausteins dargestellt. Das analoge α -Iodid **14** war in einem Schritt aus Chroman-4-on **5**

durch Reaktion mit Iod und Braunstein zugänglich (Schema 4) [31]. Des Weiteren wurde Chroman-4-on mittels Iodbenzoldiacetat in 3-Hydroxychroman-4-on-dimethylacetal (**9**) überführt und anschließend zu 3-Hydroxychroman-4-on (**10**) hydrolysiert [32]. Dieses konnte dann zum entsprechenden Tosylat **11**, Mesylat **12** und Triflat **13** umgesetzt werden.

Die so erhaltenen Chroman-4-on-Derivate wurden in Optimierungsversuchen zur Pyrrolbildung eingesetzt. Chloroform, *N,N*-Dimethylformamid, Acetonitril und Toluol dienen als Solventien, wobei Toluol bevorzugt verwendet wurde, da für



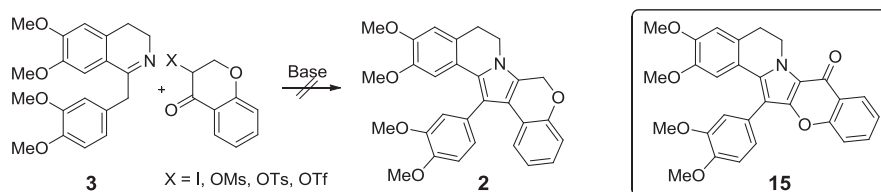
Schema 4. Darstellung reaktiverer Derivate des Chroman-4-on-Bausteins.

das 3-Bromchroman-4-on-System in polaren Lösungsmitteln eine verstärkte Eliminierung beschrieben wurde [33]. Als Basen wurden Natriumhydrogencarbonat, Natriumacetat, Silberoxid und Silbertriflat sowie schwache, sterisch anspruchsvolle Aminbasen wie 2,6-Di-*tert*-butylpyridin oder *N,N*-Diisopropylethylamin zum Abfangen des entstehenden Bromwasserstoffs getestet. Neben der Variation der Temperatur (25–170 °C) wurde auch eine mikrowellenunterstützte Reaktionsführung erprobt. Das gewünschte Pyrrol **2** konnte unter keiner der getesteten Reaktionsbedingungen aus den komplexen Reaktionsgemischen isoliert werden. Stattdessen wurde das zum Lamellaringerüst regioisomere Pyrrol **15** in jeweils geringer Menge isoliert. Es entsteht möglicherweise durch oxidativen Ringschluss des *N*-Alkylierungsprodukts aus Imin **3** und Chromon (Schema 5).

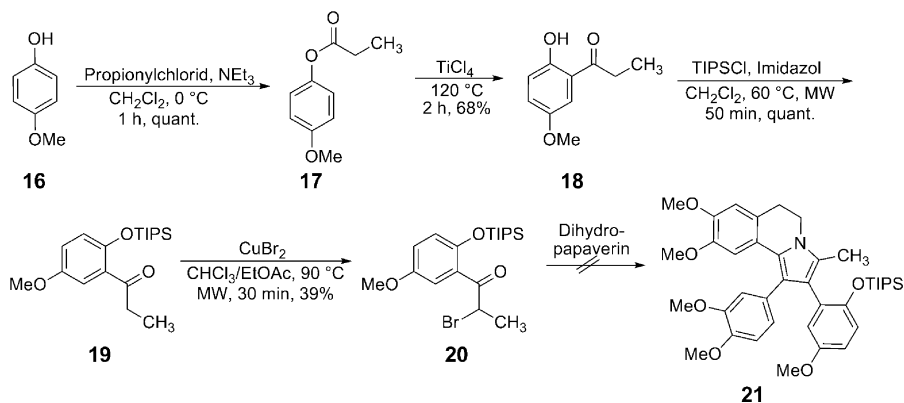
Als Alternative wurde anstelle des Chroman-4-on- bzw. Acetophenon-Derivates ein α -Brompropiophenon eingesetzt. Diese Route hätte den Vorteil, dass bereits alle Kohlenstoffatome des Lamellaringerüsts vorhanden sind und der Lactonkohlenstoff nicht nachträglich eingeführt werden muss. Allerdings besteht hier ebenfalls die Gefahr einer unerwünschten Dehydrobromierung. Zur Erprobung des Ringschlusses wurde zunächst das Bromketon **20** verwendet, welches ausgehend von Hydrochinon-

monomethylether (**16**) über *O*-Acylierung mit Propionylchlorid und Fries-Verschiebung mit Titantrichlorid zugänglich ist (Schema 6). Nachdem das Phenol **18** mit der Triisopropylsilyl-Schutzgruppe versehen wurde, wurde mit Kupfer(II)-bromid selektiv in α -Position zum Keton bromiert. Die mäßige Ausbeute von 39% des gewünschten Propiophenons **20** lässt sich darauf zurückführen, dass die Silylschutzgruppe während der Reaktion teilweise abgespalten wird und als weitere Produkte das desilylierte Edukt (43%) und das desilylierte α -Brompropiophenon (17%) isoliert wurden. Ein Zusatz von Base ergab keine Verbesserung. Die anschließenden Versuche zur Pyrrolbildung bei verschiedenen Reaktionsbedingungen führten ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt **21**.

In einer von uns publizierten Arbeit zur modularen Synthese von Lamellarinen verwendeten wir das Pyrrol **25** als Schlüsselintermediat, welches in wenigen Schritten zu den gewünschten Alkaloiden führt (Schema 7) [5]. In früheren Arbeiten an diesem Pyrrol wurden hingegen zwei andere Ansätze verfolgt. Zum einen sollte der Lactonkohlenstoff über eine Friedel-Crafts-Acylierung mit Chlorameisensäuremethylester eingeführt werden, um die nachträgliche Anpassung der Oxidationsstufe zu umgehen. Dieser Weg scheiterte jedoch an der geringen Reaktivität des Pyrrols **25**



Schema 5. Versuche zur Pyrrolsynthese mit reaktiveren Chroman-4-on-Bausteinen und isoliertes Regioisomer **15**.



Schema 6. Synthese unter der Verwendung eines 2-Hydroxypropiophenon-Derivates.

und der fehlenden Selektivität der Reaktion. Ein anderer Ansatz sollte über eine Palladium-katalysierte Cyclocarbonylierung mit CO zum entsprechenden Keton **24** führen, das anschließend über eine Baeyer-Villiger-Oxidation in das Lacton umgewandelt werden könnte.

Die in der Literatur beschriebenen Reaktionsbedingungen zur Cyclocarbonylierung von *ortho*-Biarylhalogeniden [34], unter Verwendung von Pd(dba)₂ und PCy₃·HBF₄ in Gegenwart von Cäsiumpivalat in DMF unter CO-Atmosphäre bei 120 °C, führten nicht zum Umsatz (Schema 8, Tabelle 1). In einer Testreaktion wurde *o*-Iodobiphenyl denselben Bedingungen unterzogen, wobei innerhalb weniger Stunden ein vollständiger Umsatz zu Fluorenol beobachtet werden konnte.

Es wurden eine Vielzahl weiterer Liganden getestet, darunter P(*t*Bu)₃ und P(*o*-Tol)₃ sowie PPh₃ in Form seines Pd⁰-Komplexes. In allen Fällen resultierte entweder kein oder nur ein geringer Umsatz. Auch der Einsatz *N*-heterocyclischer Carbene, mit denen hohe Ausbeuten bei Kreuzkupplungen der vergleichsweise reaktionsträgen Arylchloride erzielt werden können, führte nicht zum gewünschten Cyclocarbonylierungsprodukt [35–37]. Möglicherweise scheitert bereits die

Tabelle 1. Reaktionsbedingungen zur Cyclocarbonylierung von **25**, **26**^a.

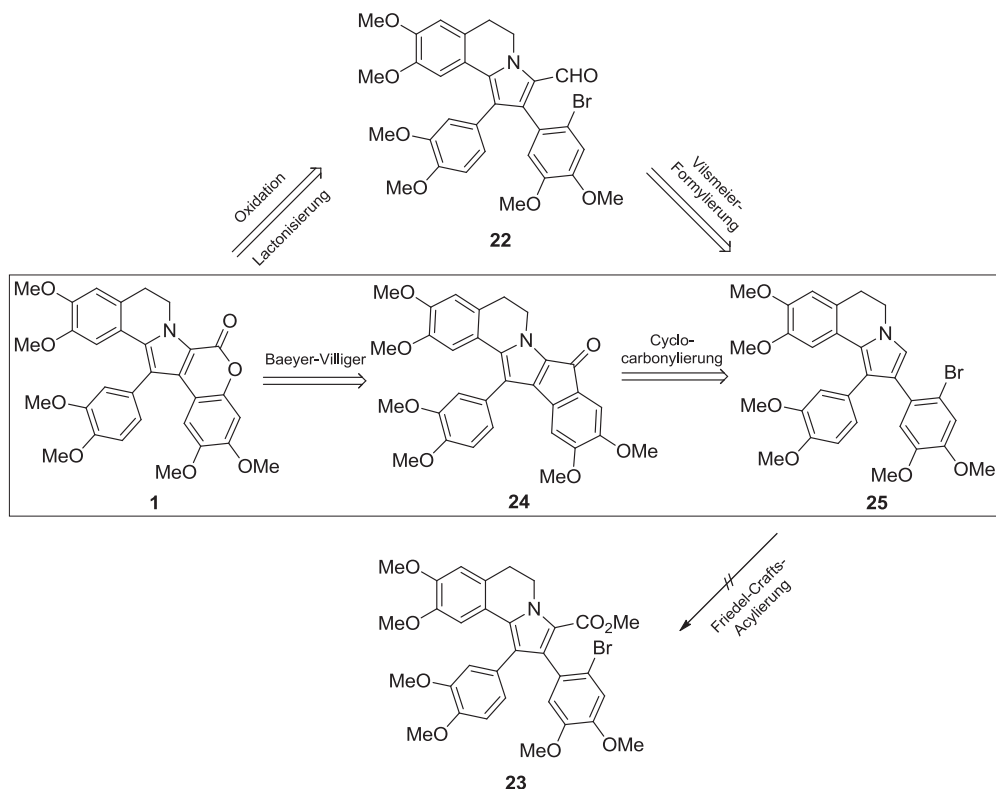
	Pd-Quelle	Ligand	R	Ausbeute an 24 (%)
1	Pd(dba) ₂	PCy ₃	Br	0
2	Pd(PPh ₃) ₄	–	Br	9
3	Pd(dba) ₂	P(<i>t</i> Bu) ₃	Br	0
4	Pd(dba) ₂	P(<i>o</i> -Tol) ₃	Br	15
5	[(SIPr)Pd(II)(cin)Cl]	–	Br	0
6	Pd(dba)₂	PCy₃	I	68

^a dba = Dibenzylidenacetone, SIPr = 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazolidin-2-yliden, cin = Cinnamyl.

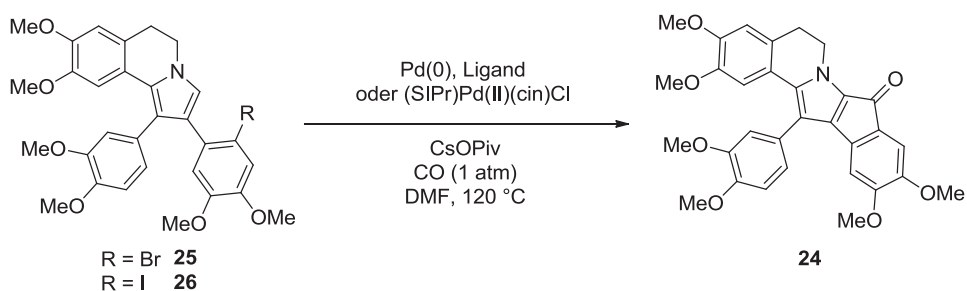
oxidative Addition carbonylierter Pd-Spezies in die C–Br-Bindung.

Die Reaktivität des Edukts wurde erhöht, indem in einer aromatischen Finkelstein-Reaktion ein Halogenaustausch mittels CuI und NaI mit *N,N'*-Dimethylethylendiamin in Dioxan bei 110 °C zum entsprechenden Aryliodid **26** durchgeführt wurde (Schema 9) [38].

Die Umsetzung des Aryliodids **26** unter den Standardreaktionsbedingungen für die Cyclocarbonylierung lieferte das gewünschte Keton **24** in einer Ausbeute von 68 %. Die nachfolgende Umsetzung des



Schema 7. Verschiedene retrosynthetische Ansätze zum Aufbau des Lamellarin-Gerüsts.



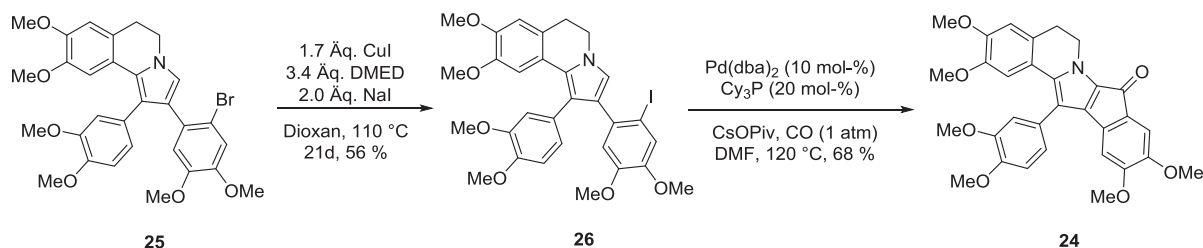
Schema 8. Palladium-katalysierte Cyclocarbonylierung an Arylhalogeniden.

Ketone **24** in einer Baeyer-Villiger-Oxidation führte allerdings nicht zum Lamellarin G-Trimethylether (**1**), sondern zu komplexen Produktgemischen in denen laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie eine Pyrrol-2-on-Einheit vorhanden ist, was die Migration des ungewünschten Rests in der Umlagerung nahe legt.

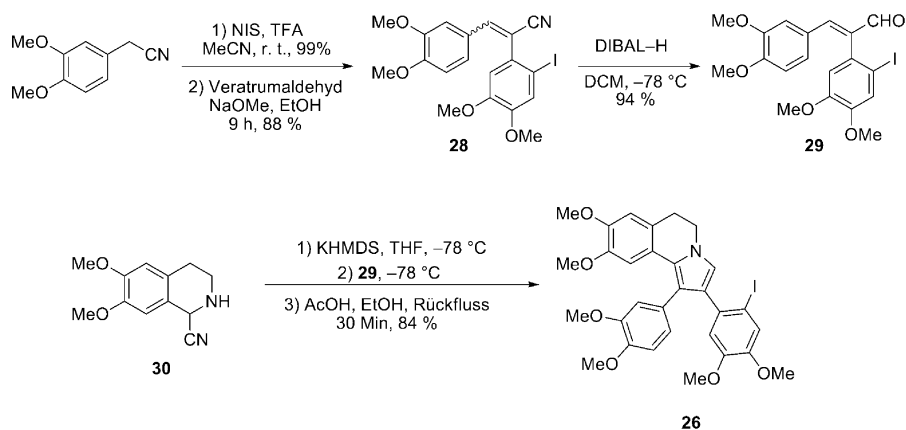
Um zu zeigen, dass die gesamte Reaktionssequenz bis zum Cyclocarbonylierungsschritt den Iodsubstituenten toleriert, wurde ausgehend von 3,4-

Dimethoxyphenylacetonitril mit *N*-Iodsuccinimid und TFA in Acetonitril das entsprechende Aryliodid **27** in 99% Ausbeute gewonnen, welches in einer Kondensation mit Veratrumaldehyd in Ethanol und NaOMe als Base in 88% Ausbeute das Cyanostilben **28** als *E/Z*-Isomerengemisch (Verhältnis 1 : 0.6) ergab (Schema 10).

Reduktion mit DIBAL-H in CH_2Cl_2 bei -78°C lieferte den α,β -ungesättigten Aldehyd **29** in 94%



Schema 9. Halogen austausch und Cyclocarbonylierung (DMED = *N,N'*-Dimethylethylendiamin).



Schema 10. Darstellung des Pyrrols **26**.

Ausbeute. Bei der sauren Aufarbeitung fand eine Isomerisierung des *Z*-Produkts zum thermodynamisch stabileren *E*-Isomer statt [5]. In der darauffolgenden Additionsreaktion konnte das quantitativ deprotonierte α -Aminonitril **30** mit dem α,β -ungesättigten Aldehyd **29** zum 5-Hydroxy-pyrrolidin-2-carbonitril umgesetzt werden, welches im Sauren und in der Hitze unter Dehydratisierung und Dehydrocyanierung das Pyrrol **26** in 84 % Ausbeute lieferte.

Schlussbemerkung

Zusammengefasst konnte eine neue Methode zur Darstellung von bisher unbekanntem ringverengten Analoga der Lamellarinalkaloide etabliert werden. Dabei wurde gezeigt, dass ein *ortho*-Iodsubstituent für eine erfolgreiche Palladium-katalysierte Cyclocarbonylierung erforderlich ist. Ferner wurde gefunden, dass die Lamellarine aus den Fünfring-Ketonen nicht über Baeyer-Villiger-Oxidation zugänglich sind. Die Versuche, das zentrale Pyrrol aus Dihydropapaverin und Chroman-4-on-Derivaten darzustellen,

führten nicht zum Erfolg, lieferten aber eine strukturverwandte Verbindung.

Experimenteller Teil

Alle käuflich erworbenen Reagenzien wurden – wenn nicht anders angegeben – ohne weitere Reinigung eingesetzt. Bei der Verwendung von luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Chemikalien wurde in zuvor ausgeheizten Glasgeräten unter Inertgasatmosphäre (Argon oder Stickstoff) gearbeitet. Die angegebenen Reaktionstemperaturen beziehen sich auf die Temperatur des Kühl- oder Ölbad. Chromatographische Reinigungsschritte wurden durch Flash-Chromatographie an Kieselgel der Firma Acros Organics mit einer Porengröße von 35–70 μm mit dem angegebenen Lösungsmittelverhältnis in Volumenanteilen durchgeführt. Alternativ wurde das IsoleraTM Flash Purification System der Firma Biotage[®] mit integriertem Dioden-Array-Detektor verwendet. ¹H- und ¹³C-NMR Spektren wurden an einem Bruker Avance-III HD 300 MHz, einem Bruker Avance-II 400 MHz oder einem Avance-III 600 MHz Spektrometer aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen wurden dabei auf das jeweilige verwen-

dete Lösungsmittel referenziert (z. B. für CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm und 77.16 ppm für ^1H bzw. ^{13}C NMR) [39]. Die Kopplungskonstanten (J) sind in Hertz angegeben. Bei den Multiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s, Singulett; d, Dublett; t, Triplett; m, Multipllett; br, breit. Reaktionskontrolle erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie auf Kieselgelplatten der Firma Merck (60F₂₅₄). Neben UV-Licht wurde zum Anfärben eine ethanolische, salzsaure 4-(*N,N*-Dimethylamino)-benzaldehydlösung (Ehrlich's Reagenz) oder eine ethanolische, schwefelsaure 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung unter Wärmeeinwirkung verwendet. Spezielle Reaktionen wurden mit Hilfe einer LC-MS an einer HPLC-Anlage der 1200er Serie der Firma Agilent Technologies mit einer binären Pumpe und einem Dioden-Array-Detektor gemessen, an die ein LC/MSD-Trap-Massenspektrometer der Firma Bruker gekoppelt ist. Zur Ionisation wurde die Elektrosprayionisation (ESI) verwendet. Hochaufgelöste Massen wurden an einem Waters QToF-Ultima 3-Instrument mit Lockspray-Interface und externem Kalibranten aufgenommen. Schmelzpunkte wurden in offenen Schmelzpunktröhrchen an einem Schmelzpunktmessgerät der Firma A. Krüss Optronic gemessen. Infrarotspektren wurden an einem Tensor 27 FT-IR Spektrometer der Firma Bruker mit einer Diamant-ATR-Einheit aufgenommen. Bei mikrowellenunterstützten Reaktionen wurde eine Discover Monomode-Mikrowelle der Firma CEM verwendet. Ether und Kohlenwasserstoffe wurden über Natrium und Benzophenon, Dichlormethan mit Calciumhydrid getrocknet. Ethanol wurde über aktiviertem Molekularsieb (4 Å) getrocknet. *N,N*-Dimethylformamid (DMF, extra dry, AcroSeal®) wurde von der Firma Acros Organics bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt. 3,4-Dihydropapaverin wurde so hergestellt, wie es in der Literatur beschrieben ist [22].

3-Bromchroman-4-on (4)

Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Emami [30]. Kupfer(II)-bromid (5.03 g, 22.5 mmol, 1.66 Äq.) wurde vorgelegt und mit Chroman-4-on (5) (2.00 g, 13.5 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in Chloroform (12 mL) versetzt. Anschließend wurde Ethylacetat (12 mL) zugesetzt und die Reaktionsmischung zum Rückfluss erhitzt. Nach Orangefärbung der Reaktionsmischung (2–4 h) wurde der entstandene farblose Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Umkristallisation des Rohprodukts aus Diethylether-*n*-Heptan (1 : 1) ergab 4 als farblose, glänzende Kristalle (2.06 g, 67%, Lit. [30]: 70%). Schmp. 68.0–69.0 °C (Et₂O-*n*-Heptan 1 : 1), Lit. [30]: 68–69 °C (Et₂O-*n*-Heptan 1 : 1). – $R_f = 0.58$ (Cy-EtOAc 2 : 1). – $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrO}_2$ (227.1). – ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.84 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 5-*H*), 7.46 (ddd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 7-*H*), 7.03–6.94 (m, 2H, 6-*H*, 8-*H*), 4.64–4.47 (m, 3H,

OCH_2CH). Diese spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein [30].

1-(1,2-Bis-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (6)

6,7-Dimethoxy-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-3,4-dihydroisochinolin (3) (600 mg, 1.76 mmol, 1.0 Äq.) wurde in absolutem und entgastem Chloroform (2.5 mL) gelöst und zu gepulvertem Molekularsieb (30 mg, 4 Å) und Natriumhydrogencarbonat (147 mg, 1.76 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Anschließend wurde 3-Bromchroman-4-on (4) in Chloroform (0.5 mL) gelöst zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Rückfluss gekocht. Nach 72 h wurde der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc-NEt₃ 100 : 1) ergab 6 als gelbes Öl (33 mg, 4%). – $R_f = 0.33$ (EtOAc-NEt₃ 50 : 1). – $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_6$ (491.6). – ^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.17 (s, 1H, 8-*H*), 7.06 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, 2'-*H*), 6.90 (dd, 1H, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 6'-*H*), 6.80 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, 5'-*H*), 6.70 (s, 1H, 5-*H*), 6.66 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, 5''-*H*), 6.63 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, 2''-*H*), 6.51 (dd, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 6''-*H*), 4.85 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz, *CH*), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.91–3.87 (m, 1H, 3_A-*H*), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.80–3.77 (m, 4H, 3_B-*H*, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, CHCH₂), 2.84–2.72 (m, 1H, 2_A-*H*), 2.65–2.55 (m, 1H, 2_B-*H*). – ^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 176.3 (C_q-1), 155.6 (C_q-6), 150.1 (C_q-7), 149.1 (C_q-3'), 149.0 (C_q-4'), 148.3 (C_q-3''), 147.9 (C_q-4''), 134.4 (C_q-4a), 129.7 (C_q-1''), 129.7 (C_q-1'), 120.9 (CH-6''), 120.0 (CH-6'), 118.2 (C_q-8a), 112.5 (CH-2''), 111.7 (CH-8), 111.5 (CH-5'), 111.1 (CH-5''), 110.9 (CH-2'), 110.7 (CH-5), 56.5 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.9 (2 × OCH₃), 51.2 (CH), 41.3 (CH₂-3), 38.1 (CHCH₂), 25.5 (CH₂-4). – IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3060, 3003, 2939, 2840, 1513, 1464, 1265, 1242, 1195, 1147, 1128, 1023, 733, 717. – MS ((+)-ESI): $m/z = 492.23$ (ber. 492.24 für [M+H]⁺). – HRMS ((+)-ESI): $m/z = 492.2379$ (ber. 492.2381 für [M+H]⁺).

Chromon (7)

7 wurde neben Verbindung 6 nach säulenchromatographischer Reinigung als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten. Schmp. 52.5–53.5 °C (Cy-EtOAc 15 : 1), Lit. [40]: 53–54 °C (Petrolether). – $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_2$ (146.1). – ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.19 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 5-*H*), 7.85 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, 2-*H*), 7.66 (ddd, 1H, $J = 8.6$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 7-*H*), 7.44 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, 8-*H*), 7.39 (ddd, 1H, $J = 8.1$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 6-*H*), 6.33 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, 3-*H*). Diese spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein [41].

6,7-Dimethoxy-1-(3,4-dimethoxybenzoyl)-3,4-dihydroisochinolin (**8**)

Gelbes Öl. – $R_f = 0.39$ (EtOAc-NEt₃ 40 : 1). – C₂₀H₂₁NO₅ (355.4). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.67 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, 2'-H), 7.59 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 6'-H), 6.90 (s, 1H, 8-H), 6.87 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 5'-H), 6.75 (s, 1H, 5-H), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (t, 2H, NCH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.81 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz, NCH₂CH₂). Diese spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein [42].

3-Hydroxychroman-4-on-dimethylacetal (**9**)

Nach einer Synthesvorschrift von Moriarty [32] wurde Kaliumhydroxid (2.28 g, 40.71 mmol, 3.0 Äq.) in absolutiertem Methanol (30 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde in absolutiertem Methanol (70 mL) gelöstes Chroman-4-on (**5**) (2.01 g, 13.57 mmol, 1.0 Äq.) innerhalb von 5 min langsam zugesetzt. Anschließend wurde Iodbenzoldiacetat (4.81 g, 14.93 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Es wurde 1 h bei 0 °C, dann 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der gelbe Rückstand wurde mit Wasser (70 mL) versetzt und mit festem Kaliumcarbonat gesättigt. Es wurde mit Diethylether (5 × 40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösung eingeengt (30 mL). Beim Abkühlen fielen farblose Kristalle aus (2.10 g, 74%, Lit. [32]: 72%). Schmp. 126.0–127.0 °C (Et₂O), Lit. [32]: 126–127 °C (Et₂O). – $R_f = 0.49$ (Cy-EtOAc 2 : 1). – C₁₁H₁₄O₄ (210.2). – ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.57 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 5-H), 7.26 (ddd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 7-H), 6.94 (ddd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 6-H), 6.89 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 8-H), 4.37 (dd, 1H, $J = 11.9$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 2_A-H), 4.33 (dd, 1H, $J = 11.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 2_B-H), 4.07 (ddd, 1H, $J = 4.5$ Hz, $J = 2.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 3-H), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 3.17 (s, 3H, OCH₃), 2.13 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, OH). Diese spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein [32].

3-Hydroxychroman-4-on (**10**)

Nach einer Synthesvorschrift von Moriarty [32] wurde 3-Hydroxychroman-4-on-dimethylacetal (**9**) (4.42 g, 21.03 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol (120 mL) gelöst und mit 3 N Salzsäure (40 mL) versetzt. Es wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend Wasser (200 mL) hinzugefügt. Nach weiteren 30 min wurde die Reaktionsmischung durch Zugabe von festem Kaliumcarbonat alkalisch gestellt. Es wurde mit Diethylether (4 × 60 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat

getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Umkristallisation aus Diethylether ergab Verbindung **10** als einen leicht gelblichen, glänzenden Feststoff (3.49 g, 79%, Lit. [32]: 87%). Schmp. 57.0–58.0 °C (Et₂O), Lit. [32]: 57–58 °C (Et₂O). – $R_f = 0.53$ (Cy-EtOAc 2 : 1). – C₉H₈O₃ (164.2). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.86 (ddd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 5-H), 7.50 (ddd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 7-H), 7.05 (ddd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 6-H), 6.97 (ddd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.0$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 8-H), 4.68–4.64 (m, 1H, 3-H), 4.64–4.58 (m, 1H, 2_A-H), 4.18–4.07 (m, 1H, 2_B-H), 3.77 (s, 1H, OH). Diese spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein [43].

3-(*p*-Toluolsulfonyloxy)chroman-4-on (**11**)

3-Hydroxychroman-4-on (**10**) (500 mg, 3.05 mmol, 1.0 Äq.) und 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin (15 mg, 0.12 mmol, 0.04 Äq.) wurden in absolutiertem Dichlormethan (5 mL) gelöst. Es wurde auf 0 °C gekühlt und Triethylamin (0.64 mL, 4.58 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. In absolutiertem Dichlormethan (1.5 mL) gelöstes *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (695 mg, 3.65 mmol, 1.2 Äq.) wurde langsam zugetropft. Es wurde 16 h gerührt, wobei die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Die rote Lösung wurde mit Chloroform (10 mL) verdünnt, zuerst mit 2 N Salzsäure (2 × 10 mL), dann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 × 10 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurden farblose Kristalle erhalten (938 mg, 97%). Schmp. 123.5–125.0 °C (CH₂Cl₂-CHCl₃). – $R_f = 0.61$ (Cy-EtOAc 2 : 1). – C₁₆H₁₄O₅S (318.3): gef. C 60.50, H 4.64, S 9.93, ber. C 60.37, H 4.43, S 10.07. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.87 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, 2'-H, 6'-H), 7.78 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 5-H), 7.49 (ddd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 7-H), 7.36 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, 3'-H, 5'-H), 7.02 (ddd, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.3$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 6-H), 6.97 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 8-H), 5.15 (dd, 1H, $J = 10.1$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 3-H), 4.62 (dd, 1H, $J = 11.6$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 2_{cis}-H), 4.48 (dd, 1H, $J = 11.6$ Hz, $J = 10.1$ Hz, 2_{trans}-H), 2.44 (s, 3H, CH₃). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 185.3 (C-4), 161.2 (C-8a), 145.6 (C-1', Ph), 136.9 (C-4', Ph), 132.8 (C-7), 130.0 (C-3', C-5', Ph), 128.3 (C-2', C-6', Ph), 127.8 (C-5), 122.3 (C-6), 119.6 (C-4a), 118.0 (C-8), 74.2 (C-3), 69.0 (C-2), 21.8 (CH₃). – IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3067, 2924, 1697, 1605, 1476, 1467, 1362, 1330, 1191, 1174, 1026, 941, 905, 849, 814, 731, 671. – MS ((+)-ESI): $m/z = 341.11$ (ber. 341.05 für [M+Na]⁺). – HRMS ((+)-ESI): $m/z = 341.0457$ (ber. 341.0460 für [M+Na]⁺).

3-(Methylsulfonyloxy)chroman-4-on (12)

3-Hydroxychroman-4-on (**10**) (500 mg, 3.05 mmol, 1.0 Äq.) und 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin (15 mg, 0.12 mmol, 0.04 Äq.) wurden in absolutiertem Dichlormethan (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurde Triethylamin (0.64 mL, 4.58 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben, anschließend langsam Methansulfonsäurechlorid (0.28 mL, 3.65 mmol, 1.2 Äq.) zugetropft und 16 h gerührt, wobei die Reaktionsmischung langsam Raumtemperatur erreichte. Sie wurde mit Chloroform (10 mL) verdünnt, mit 2 N Salzsäure (2 × 10 mL) und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 × 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab **12** als einen farblosen, kristallinen Feststoff (687 mg, 93%). Schmp. 110.0–111.5 °C (CH₂Cl₂-CHCl₃). – *R*_f = 0.53 (Cy-EtOAc 2 : 1). – C₁₀H₁₀O₅S (242.3): gef. C 49.55, H 4.31, S 13.05, ber. C 49.58, H 4.16, S 13.24. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.89 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.8 Hz, 5-*H*), 7.55 (ddd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.8 Hz, 7-*H*), 7.09 (ddd, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 0.8 Hz, 6-*H*), 7.02 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 0.8 Hz, 8-*H*), 5.40 (dd, 1H, *J* = 10.9 Hz, *J* = 5.5 Hz, 3-*H*), 4.68 (dd, 1H, *J* = 11.4 Hz, *J* = 5.5 Hz, 2_{cis}-*H*), 4.48 (dd, 1H, *J* = 11.4 Hz, *J* = 10.9 Hz, 2_{trans}-*H*), 3.30 (s, 3H, CH₃). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 186.98 (C-4), 161.47 (C-8a), 137.27 (C-7), 127.79 (C-5), 122.60 (C-6), 119.53 (C-4a), 118.18 (C-8), 74.94 (C-3), 69.00 (C-2), 39.34 (CH₃). – IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3032, 2938, 1704, 1578, 1475, 1465, 1357, 1335, 1292, 1217, 1174, 1029, 974, 941, 861, 830, 766.

3-(Trifluormethylsulfonyloxy)chroman-4-on (13)

3-Hydroxychroman-4-on (**10**) (69 mg, 0.42 mmol, 1.0 Äq.) und eine katalytische Menge 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin wurden in absolutiertem Dichlormethan (1 mL) gelöst. Bei 0 °C wurde Triethylamin (0.08 mL, 0.63 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Anschließend wurde langsam Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.08 mL, 0.50 mmol, 1.2 Äq.) zugetropft. Es wurde 1 h bei 0 °C und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Chloroform (10 mL) verdünnt und mit 2 N Salzsäure (2 × 10 mL) und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 × 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum blieb **13** als ein bräunlicher Feststoff zurück (97 mg, 78%). Schmp. 37.5–38.0 °C (CH₂Cl₂-CHCl₃). – *R*_f = 0.38 (Cy-EtOAc 5 : 1). – C₁₀H₇F₃O₅S (296.2): gef. C 40.23, H 2.48, S 10.62, ber. C 40.55, H 2.38, S 10.82. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.94 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.7 Hz, 5-*H*), 7.58 (ddd, 1H, *J* = 8.4 Hz,

J = 7.3 Hz, *J* = 1.7 Hz, 7-*H*), 7.14 (ddd, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 0.8 Hz, 6-*H*), 7.05 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 0.8 Hz, 8-*H*), 5.49 (dd, 1H, *J* = 10.6 Hz, *J* = 5.3 Hz, 3-*H*), 4.71 (dd, 1H, *J* = 11.6 Hz, *J* = 5.3 Hz, 2_{cis}-*H*), 4.56 (dd, 1H, *J* = 11.6 Hz, *J* = 10.6 Hz, 2_{trans}-*H*). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 183.6 (C-4), 161.2 (C-8a), 137.6 (C-7), 128.1 (C-5), 123.1 (C-6), 119.2 (C-4a), 118.6 (q, *J* = 319.6 Hz, CF₃), 118.2 (C-8), 79.0 (C-3), 68.2 (C-2). – IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3087, 2931, 1705, 1606, 1478, 1417, 1289, 1203, 1139, 1046, 1012, 940, 915, 864, 756.

3-Iodchroman-4-on (14)

Nach einer Synthesvorschrift von Provot und Alami [31] wurde Chroman-4-on (**5**) (270 mg, 1.82 mmol, 1.0 Äq.) in *n*-Butanol (1 mL) gelöst und mit Mangan(IV)-dioxid (174 mg, 2.00 mmol, 1.1 Äq.) und Iod (685 mg, 2.73 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde unter Mikrowellenbestrahlung (25 min, 100 W, 78 °C, 0.1 bar) durchgeführt. Die Manganverbindungen wurden durch Filtrieren über Celite entfernt. Das Filtrat wurde mit Wasser (30 mL) verdünnt und mit Dichlormethan (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung (50 mL) und mit Wasser (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Umkristallisieren aus *n*-Heptan-Diethylether ergab orangefarbene Kristalle (154 mg, 31%, Lit. [31]: 75%). Schmp. 68.5–69.5 °C (*n*-Heptan-Et₂O), Lit. [44]: 70 °C (CH₂Cl₂-Petrolether). – *R*_f = 0.67 (Cy-EtOAc 2 : 1). C₉H₇IO₂ (274.1). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.95 (dd, 1H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.7 Hz, 5-*H*), 7.54 (ddd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.7 Hz, 7-*H*), 7.12–7.04 (m, 2H, 6-*H*, 8-*H*), 4.90 (dd, 1H, *J* = 4.1 Hz, *J* = 3.1 Hz, 3-*H*), 4.50 (dd, 1H, *J* = 12.9 Hz, *J* = 4.1 Hz, 2_A-*H*), 4.42 (dd, 1H, *J* = 12.9 Hz, *J* = 3.1 Hz, 2_B-*H*). Diese spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein [44].

14-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,3-dimethoxy-5,6-dihydro-8H-chromeno[2',3':4,5]pyrrolo[2,1-a]isochinolin-8-on (15)

Gepulvertes Molekularsieb (4 Å, 30 mg) und 3-(Trifluormethylsulfonyloxy)chroman-4-on (**13**) (88 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) wurden vorgelegt und in absolutiertem und entgastem Toluol (0.5 mL) gelöstes 6,7-Dimethoxy-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-3,4-dihydroisochinolin (**3**) (101 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) zugesetzt. Anschließend wurde 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (0.07 mL, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktion unter Mikrowellenbestrahlung (30 min, 125 °C, 200 W, 1.4 bar) durchgeführt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt und mit 2 N Salzsäure (2 × 10 mL) und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 × 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das

Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Cy-EtOAc 1 : 1) ergab **15** als ein braunes Öl (6.5 mg, 5%). – $R_f = 0.55$ (EtOAc-NEt₃ 50 : 1). – C₂₉H₂₅NO₆ (483.5). – ¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.38 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 9-*H*), 7.60 (ddd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 11-*H*), 7.46 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 12-*H*), 7.37 (ddd, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 10-*H*), 7.17 (dd, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 6'-*H*, Ph), 7.10 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, 2'-*H*, Ph) 7.02 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, 5'-*H*, Ph), 6.95 (s, 1H, 1-*H*), 6.78 (s, 1H, 4-*H*), 4.84 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz, NCH₂), 3.96 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.92 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.88 (s, 3H, 3'-OCH₃), 3.45 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.14 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz, NCH₂CH₂). – ¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 168.1 (C_q-8), 155.7 (C_q-12a), 150.0 (C_q-13a), 149.4 (C_q-3), 149.2 (C_q-3', Ph), 148.6 (C_q-4', Ph), 147.6 (C_q-2), 133.2 (C_q-14a), 132.3 (CH-11), 127.5 (C_q-4a), 126.1 (CH-9), 124.5 (C_q-1', Ph), 124.3 (C_q-8a), 123.6 (CH-10), 123.2 (CH-6', Ph), 119.8 (C_q-4b), 118.0 (CH-12), 113.8 (CH-2', Ph), 111.6 (CH-5', Ph), 111.2 (CH-4), 109.3 (CH-1), 107.0 (C_q-14), 56.2 (4'-OCH₃), 56.2 (3'-OCH₃), 56.1 (3-OCH₃), 55.6 (2-OCH₃), 42.3 (NCH₂), 28.9 (NCH₂CH₂). – IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3070, 3003, 2956, 2925, 1631, 1607, 1515, 1463, 1420, 1341, 1264, 1218, 1161, 1028, 733. – MS ((+)-ESI): $m/z = 484.18$ (ber. 484.18 für [M+H]⁺). – HRMS ((+)-ESI): $m/z = 484.1748$ (ber. 484.1755 für [M+H]⁺).

Propionsäure-(4-methoxyphenyl)ester (**17**)

Hydrochinonmonomethylether (**16**) (1.00 g, 8.06 mmol, 1.0 Äq.) wurde in absolutiertem Dichlormethan (10 mL) gelöst und bei 0 °C mit Triethylamin (1.7 mL, 12.16 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Anschließend wurde langsam Propionylchlorid (0.92 mL, 10.48 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben. Nach 1 h bei 0 °C wurde die trübe Reaktionsmischung mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 × 15 mL) und 2 N Salzsäure (2 × 15 mL) gewaschen und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab eine farblose Flüssigkeit (1.45 g, quant.). – $R_f = 0.72$ (Cy-EtOAc 2 : 1). – C₁₀H₁₂O₃ (180.2). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.00 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, 2-*H*, 6-*H*), 6.88 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, 3-*H*, 5-*H*), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.57 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz, CH₂), 1.26 (t, $J = 7.6$ Hz, CH₃). Diese spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein [45].

2-Hydroxy-5-methoxypropiofenon (**18**)

Nach einer Synthesvorschrift von Martin [46] wurde Propionsäure-(4-methoxyphenyl)ester (**17**) (9.26 g, 51.38 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt und Titanatetrachlorid (11.3 mL, 102.8 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Die schwarze,

flüssige Reaktionsmischung wurde 2 h auf 120 °C erhitzt, wobei sie erstarrte. Anschließend wurde bei Raumtemperatur langsam 2 N Salzsäure (130 mL) zugegeben (heftige Reaktion!). Die Reaktionsmischung wurde 15 min unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der ausgefallene Feststoff abgetrennt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Cy-EtOAc 7 : 1) ergab **18** als gelbe, nadelförmige Kristalle (6.30 g, 68%, Lit. [46]: 74%). Schmp. 45.0–46.0 °C (Cy-EtOAc 7 : 1), Lit. [47]: 45–46 °C (CH₃OH-H₂O). – $R_f = 0.44$ (Cy-EtOAc 5 : 1). – C₁₀H₁₂O₃ (180.2). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.94 (s, 1H, OH), 7.20 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, 6-*H*), 7.09 (dd, 1H, $J = 9.1$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 4-*H*), 6.92 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, 3-*H*), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.02 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH₂), 1.24 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH₃). Diese spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein [47].

2-Triisopropylsilyloxy-5-methoxypropiofenon (**19**)

2-Hydroxy-5-methoxypropiofenon **18** (117 mg, 0.65 mmol, 1.0 Äq.) und Imidazol (133 mg, 1.95 mmol, 3.0 Äq.) wurden in absolutiertem Dichlormethan (2 mL) gelöst. Anschließend wurde Triisopropylsilylchlorid (0.28 mL, 1.30 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde unter Mikrowellenbestrahlung (50 min, 60 °C, 100 W, 7.8 bar) durchgeführt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt, mit 2 N Salzsäure (2 × 10 mL) und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 × 10 mL) gewaschen und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (Cy-EtOAc 5 : 1) ergab ein gelbes Öl (219 mg, quant.). – $R_f = 0.56$ (Cy-EtOAc 5 : 1). – C₁₉H₃₂O₃Si (336.5). – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.06 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, 6-*H*), 6.87 (dd, 1H, $J = 8.9$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 4-*H*), 6.77 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, 3-*H*), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.02 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH₂), 1.35–1.22 (m, 3H, 3 × CH), 1.15 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH₂CH₃), 1.09 (d, 18H, $J = 7.2$ Hz, 6 × CHCH₃). – ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 204.5 (C=O), 153.6 (C-5), 148.7 (C-2), 131.2 (C-1), 120.4 (C-4), 119.1 (C-6), 113.2 (C-3), 55.8 (OCH₃), 36.8 (CH₂), 18.1 (CHCH₃), 13.4 (CH), 8.4 (CH₂CH₃). – IR (ATR): ν (cm⁻¹) 2944, 2867, 1677, 1488, 1463, 1411, 1274, 1219, 1167, 1042, 1015, 909, 881, 839, 677. – MS ((+)-ESI): $m/z = 359.19$ (ber. 359.20 für [M+Na]⁺). – HRMS ((+)-ESI): $m/z = 359.2019$ (ber. 359.2018 für [M+Na]⁺).

2-Brom-1-(2-triisopropylsilyloxy-5-methoxyphenyl)propan-1-on (**20**)

2-Triisopropylsilyloxy-5-methoxypropiofenon (**19**) (355 mg, 1.05 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Chloroform

(1.5 mL) und Ethylacetat (1.5 mL) gelöst. Es wurde Natriumhydrogencarbonat (177 mg, 2.10 mmol, 2.0 Äq.) und Kupfer(II)-bromid (354 mg, 1.58 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde unter Mikrowellenbestrahlung (30 min, 90 °C, 300 W, 5.8 bar) durchgeführt. Die gelb-grüne Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (10 mL) verdünnt und der farblose Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Cy-EtOAc 10 : 1) ergab eine gelbe Flüssigkeit (184 mg, 42%). – $R_f = 0.70$ (Cy-EtOAc 3 : 1). – $C_{19}H_{31}BrO_3Si$ (415.4). – 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.10 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, 6-*H*), 6.91 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 4-*H*), 6.78 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, 3-*H*), 5.64 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz, CH-Br), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 1.84 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, CHBr- CH_3), 1.37–1.23 (m, 3H, $3 \times CH$), 1.14–1.03 (m, 18H, $6 \times CHCH_3$). – ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 197.4 (C=O), 153.7 (C-5), 148.3 (C-2), 128.2 (C-1), 120.2 (C-4), 120.1 (C-6), 114.6 (C-3), 55.8 (OCH_3), 47.1 (CH-Br), 20.1 (CHBr- CH_3), 18.1 ($6 \times CHCH_3$), 13.4 ($3 \times CHCH_3$). – IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3003, 2946, 2868, 1685, 1489, 1464, 1412, 1276, 1222, 1156, 1040, 1013, 907, 880, 835, 678. – MS ((+)-ESI): $m/z = 437.11$ (ber. 437.11 für $[M+Na]^+$). – HRMS ((+)-ESI): $m/z = 437.1113$ (ber. 437.1118 für $[M+Na]^+$).

(2-Iod-4,5-dimethoxyphenyl)acetonitril (**27**)

Zu einer Lösung von 3,4-Dimethoxyphenylacetonitril (6.50 g, 36.7 mmol) und *N*-Iodsuccinimid (8.27 g, 36.7 mmol, 1.0 Äq.) in CH_3CN (100 mL) wurde Trifluoressigsäure (4.24 mL, 55.1 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und auf Eiswasser gegossen. Das Präzipitat wurde abgesaugt, mit H_2O gewaschen und getrocknet. Verbindung **27** wurde als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (11.1 g, 99%). Schmp. 113.7–114.4 °C (H_2O), Lit. [48]: 115–116 °C (MeOH). – $R_f = 0.25$ (Cy-EtOAc 3 : 1). – $C_{10}H_{10}INO_2$ (303.1). – 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.22 (s, 1H, 3-*H*), 6.97 (s, 1H, 6-*H*), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 2H, CH_2CN). – ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 149.8, 149.4 (C_q-4 , C_q-5), 125.4 (C_q-1), 121.8 (CH-3), 117.6 (CN), 111.8 (CH-6'), 87.1 (C_q-2), 56.4 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 29.4 (CH_2CN).

(2*E/Z*)-2-(2-Iod-4,5-dimethoxyphenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-enitril (**28**)

Zu einer Lösung von Veratrumaldehyd (0.55 g, 3.30 mmol) und (2-Iod-4,5-dimethoxyphenyl)acetonitril (**27**) (1.00 g, 3.30 mmol) in absolutem Ethanol (20 mL) wurde unter Schutzgasatmosphäre NaOMe (5.4 M in MeOH, 0.67 mL, 3.63 mmol, 1.1 Äq.) in einer Portion

hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 9 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in MeOH (50 mL) gelöst. Zur methanolischen Lösung wurden Girard-Reagenz T (2.74 g, 1.63 mmol) und Essigsäure (14 mL) hinzugefügt und es wurde weitere 3 h zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung neutralisiert, mit Wasser verdünnt, mit Ethylacetat extrahiert (5×60 mL), über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde **28** als gelber Schaum erhalten (1.31 g, 88%). – $R_f = 0.33$ (Cy-EtOAc 3 : 2). – $C_{19}H_{18}INO_4$ (451.3). – 1H NMR, COSY, NOESY (400 MHz, $CDCl_3$, *E*-Isomer): δ (ppm) = 7.34 (s, 1H, 3'-*H*), 7.26 (s, 1H, 3-*H*), 6.78 (s, 1H, 6'-*H*), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 5''-*H*), 6.75 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, 6''-*H*), 6.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 2''-*H*), 3.89 (s, 3H, 4'- OCH_3), 3.85 (s, 3H, 4''- OCH_3), 3.79 (s, 3H, 5'- OCH_3), 3.52 (s, 3H, 3''- OCH_3). – ^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$, *E*-Isomer): δ (ppm) = 151.1 (C_q-4''), 150.4 (C_q-5''), 150.1 (C_q-4'), 148.7 (C_q-3''), 145.8 (C_q-3), 130.4 (C_q-1'), 126.3 (C_q-1''), 125.1 (CH-6''), 122.0 (CH-3'), 119.4 (CN), 113.0 (C2), 112.8 (CH-6'), 111.9 (CH-2''), 110.9 (CH-5''), 87.3 (C_q-2'), 56.5 (OCH_3), 56.3 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 55.5 (OCH_3-3''). – 1H NMR, COSY, NOESY (400 MHz, $CDCl_3$, *Z*-Isomer): δ (ppm) = 7.73 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 2''-*H*), 7.33 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, 6''-*H*), 7.30 (s, 1H, 3'-*H*), 7.05 (s, 1H, 3-*H*), 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 5''-*H*), 6.90 (s, 1H, 6'-*H*), 3.97 (s, 3H, 3''- OCH_3), 3.94 (s, 3H, 4''- OCH_3), 3.94 (s, 3H, 4'- OCH_3), 3.88 (s, 3H, 5'- OCH_3). – ^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$, *Z*-Isomer): δ (ppm) = 151.6 (C_q-4''), 149.9 (C_q-4'), 149.6 (C_q-5'), 149.2 (C_q-3''), 148.0 (C_q-3), 132.7 (C_q-1'), 126.2 (C_q-1''), 124.6 (CH-6''), 122.1 (CH-3'), 118.2 (CN), 112.9 (CH-6'), 111.0 (CH-5''), 110.6 (CH-2''), 110.3 (C-2), 86.6 (C_q-2'), 56.4 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 56.1 (OCH_3). – IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2935, 2838, 2204, 1732, 1593, 1501, 1462, 1246, 1143, 1019, 783. – MS ((+)-ESI): $m/z = 452.1$ (ber. 452.0 für $[M+H]^+$).

(2*E*)-2-(2-Iod-4,5-dimethoxyphenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-enal (**29**)

Zu einer Lösung von **28** (1.55 g, 3.42 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) bei –78 °C wurde 1 M DIBAL-H in Hexan (5.10 mL, 4.79 mmol, 1.4 Äq.) hinzugefügt. Nach vollständiger Zugabe wurde 30 min bei –78 °C gerührt und anschließend durch Entfernen des Kältebads langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 3 h wurde Salzsäure (10%, 19 mL) hinzugefügt und 30 min weiter gerührt, bevor mit CH_2Cl_2 (3×70 mL) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O (2×70 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1×70 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels

im Vakuum wurde **29** als gelber Schaum erhalten (1.46 g, 94%). – $R_f = 0.20$ (Cy-EtOAc 3 : 2). – $C_{19}H_{19}IO_5$ (454.3). – 1H NMR, COSY, NOESY (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.66 (s, 1H, CHO), 7.36 (s, 1H, 3-H), 7.33 (s, 1H, 3'-H), 6.90 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, 6''-H), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 5''-H), 6.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 2''-H), 6.59 (s, 1H, 6'-H), 3.85 (s, 3H, 5'-OCH₃), 3.84 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.74 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.50 (s, 3H, 3''-OCH₃). – ^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 192.7 (CHO), 151.4 (C_q -4''), 150.3 (C_q -3), 150.1 (C_q -5'), 149.3 (C_q -4'), 148.7 (C_q -3''), 141.7 (C-2), 132.1 (C_q -1'), 126.6 (C_q -1''), 126.0 (CH-6''), 121.8 (CH-3'), 112.6 (CH-6'), 112.3 (CH-2''), 110.8 (CH-5''), 87.5 (C_q -2'), 56.3 (OCH₃-4'), 56.0 (OCH₃-5'), 55.9 (OCH₃-4''), 55.4 (OCH₃-3''). – IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2934, 2837, 1672, 1592, 1503, 1427, 1267, 1245, 1206, 1019, 914, 782. – MS ((+)-ESI): $m/z = 455.0$ (ber. 455.0 für $[M+H]^+$). – HRMS ((+)-ESI): $m/z = 477.0179$ (ber. 477.0175 für $[M+Na]^+$).

2-(2-Iod-3,4-dimethoxyphenyl)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]-isochinolin (26)

Zu einer Lösung des α -Aminonitrils **39** (0.48 g, 2.20 mmol, 1.1 Äq.) in absolutem THF (24 mL) wurde unter Rühren und Schutzgasatmosphäre eine frisch hergestellte Lösung von KHMDS (0.46 g, 2.40 mmol, 1.2 Äq.) in absolutem THF (5 mL) bei einer Temperatur von $-78^\circ C$ zugegeben. Nach 3 min wurde eine Lösung von **29** (0.91 g, 2.00 mmol) in absolutem THF (5 mL) hinzugefügt. Es wurde 30 min bei $-78^\circ C$ gerührt, durch Entfernen des Kältebads langsam auf Raumtemperatur erwärmt, zum Reaktionsabbruch eine Mischung aus Ethanol (9 mL) und Essigsäure (0.8 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde mit Ethylacetat (150 mL) verdünnt, mit 2 N HCl (50 mL), gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung (2×50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde **26** als hellbrauner Schaum erhalten (1.06 g, 84%). – $R_f = 0.19$ (Cy-EtOAc 3 : 2). – $C_{30}H_{30}INO_6$ (627.5). – 1H NMR, COSY, NOESY (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.23 (s, 1H, 3''-H), 6.83 (dd, $^2J = 8.2$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, 6'-H), 6.82 (s, 1H, 3-H), 6.81 (s, 1H, 10-H), 6.80 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 2'-H), 6.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 5'-H), 6.71 (s, 1H, 7-H), 6.59 (s, 1H, 6''-H), 4.12 (*pseudo-t*, $J = 6.5$ Hz, 2H, 5-H), 3.89 (s, 3H, 8-OCH₃), 3.84 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.84 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.67 (s, 3H, 3'-OCH₃), 3.56 (s, 3H, 5''-OCH₃), 3.41 (s, 3H, 9-OCH₃), 3.09 (*pseudo-t*, $J = 6.5$ Hz, 2H, 6-H). – ^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 148.6 (C_q -3'), 148.5 (C_q -4''), 148.0 (C_q -5''), 147.5 (C_q -4'), 147.5 (C_q -9), 147.0 (C_q -8), 133.5 (C_q -1''), 128.9 (C_q -1'), 126.8 (C_q -2), 125.1 (C_q -10b), 124.1 (C_q -1), 123.3 (CH-6'), 122.4 (C_q -10a),

121.2 (CH-3''), 119.8 (C_q -6a), 119.8 (CH-3), 114.8 (CH-6''), 114.3 (CH-2'), 111.3 (CH-7), 111.1 (CH-5'), 107.6 (CH-10), 89.6 (C_q -2''), 56.2 (OCH₃-4'), 56.0 (OCH₃-8), 56.0 (OCH₃-4''), 55.9 (OCH₃-3'), 55.8 (OCH₃-5''), 55.5 (OCH₃-9), 44.9 (CH₂-5), 29.7 (CH₂-6). – IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2934, 2834, 1498, 1462, 1440, 1327, 1245, 1206, 1168, 1025, 860, 766. – MS ((+)-ESI): $m/z = 628.2$ (ber. 628.1 für $[M+H]^+$). – HRMS ((+)-ESI): $m/z = 628.1190$ (ber. 628.1196 für $[M+H]^+$).

13-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,3,10,11-tetramethoxy-5,6-dihydro-8H-inden[1',2':4,5]pyrrolo[2,1-a]-isochinolin-8-on (24)

$Pd(dba)_2$ (46.0 mg, 80.0 μ mol, 10 mol-%), $PCy_3 \cdot HBF_4$ (58.9 mg, 0.16 mmol, 20 mol-%), $CsOPiv$ (0.37 g, 1.60 mmol, 2.0 Äq.) und das Iodid **26** (0.50 g, 0.80 mmol) wurden in DMF (18 mL) unter Argon 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde die Argonatmosphäre gegen eine CO-Atmosphäre ausgetauscht. Danach wurde auf $110^\circ C$ erhitzt und 7 h kräftig gerührt. Das Reaktionsgemisch, welches eine intensive Rotfärbung entwickelte, wurde nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit Ethylacetat (185 mL) verdünnt und mit gesättigter NaCl-Lösung (180 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Cy-EtOAc 2 : 3) ergab **24** als dunkelroten kristallinen Feststoff (287 mg, 68%). Schmp. 223.0 – $224.0^\circ C$ (CH_2Cl_2). – $R_f = 0.26$ (Cy-EtOAc 2 : 3). – $C_{31}H_{29}NO_7$ (527.6). – 1H NMR, COSY, NOESY (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.07 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, 6-H, Ar), 7.04 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 2-H, Ar), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 5-H, Ar), 6.93 (s, 1H, 9-H), 6.73 (s, 1H, 1-H), 6.69 (s, 1H, 4-H), 6.47 (s, 1H, 12-H), 4.19 (*pseudo-t*, $J = 6.8$ Hz, 2H, 6-H), 3.92 (s, 3H, 4-OCH₃, Ar), 3.86 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.85 (s, 3H, 3-OCH₃, Ar), 3.82 (s, 3H, 10-OCH₃), 3.73 (s, 3H, 11-OCH₃), 3.40 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.00 (*pseudo-t*, $J = 6.8$ Hz, 2H, 5-H). – ^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 180.5 (C_q -8), 151.9 (C_q -11), 149.1 (Ar- C_q -3), 148.5 (C_q -10), 148.5 (Ar- C_q -4), 147.4 (C_q -3), 147.4 (C_q -2), 140.2 (C_q -12b), 135.6 (C_q -13a), 133.4 (C_q -8a), 131.4 (C_q -12a), 129.8 (C_q -7a), 127.3 (C_q -1, Ar), 125.4 (C_q -4a), 122.3 (CH-6, Ar), 120.7 (C_q -13b), 117.0 (C_q -13), 112.9 (CH-2, Ar), 111.3 (CH-4), 111.2 (CH-5, Ar), 108.4 (CH-9), 108.2 (CH-1), 104.5 (CH-12), 56.3 (OCH₃-11), 56.2 (OCH₃-4, Ar), 56.1 (OCH₃-10), 56.1 (OCH₃-3, Ar), 56.0 (OCH₃-3), 55.5 (OCH₃-2), 42.1 (CH₂-6), 28.6 (CH₂-5). – IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2934, 2833, 1676, 1597, 1535, 1470, 1389, 1322, 1276, 1209, 1160, 1019, 860, 808, 765. – MS ((+)-ESI): $m/z = 528.2$ (ber. 528.2 für $[M+H]^+$). – HRMS ((+)-ESI): $m/z = 550.1854$ (ber. 550.1842 für $[M+Na]^+$).

Dank

Wir danken Herrn Dr. J. C. Liermann (Mainz) für NMR-spektroskopische Analysen und Herrn Dr. N. Ha-

nold (Mainz) für Massenspektrometrie. J. T. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Doktorandenstipendium.

- [1] H. Fan, J. Peng, M. T. Hamann, J.-F. Hu, *Chem. Rev.* **2007**, *108*, 264–287.
- [2] C. Bailly, *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* **2004**, *4*, 363–378.
- [3] J. Kluzza, M.-A. Gallego, A. Loyens, J.-C. Beauvillain, J.-M. F. Sousa-Faro, C. Cuevas, P. Marchetti, C. Bailly, *Cancer Res.* **2006**, *66*, 3177–3187.
- [4] A. R. Quesada, M. D. G. Gravalos, J. L. F. Puentes, *Br. J. Cancer* **1996**, *74*, 677–682.
- [5] D. Imbri, J. Tauber, T. Opatz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15080–15083.
- [6] C. Ballot, J. Kluzza, S. Lancel, A. Martoriati, S. Hassoun, L. Mortier, J.-C. Vienne, G. Briand, P. Formstecher, C. Bailly, R. Nevière, P. Marchetti, *Apoptosis* **2010**, *15*, 769–781.
- [7] M. Facompré, C. Tardy, C. Bal-Mahieu, P. Colson, C. Perez, I. Manzanares, C. Cuevas, C. Bailly, *Cancer Res.* **2003**, *63*, 7392–7399.
- [8] P. Thipnate, M. Chittchang, N. Thasana, P. Saparpakorn, P. Ploypradith, S. Hannongbua, *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 97–109.
- [9] H. Kamiyama, Y. Kubo, H. Sato, N. Yamamoto, T. Fukuda, F. Ishibashi, M. Iwao, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 7541–7550.
- [10] F. Ishibashi, S. Tanabe, T. Oda, M. Iwao, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 500–504.
- [11] A. Heim, A. Terpin, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *109*, 158–159.
- [12] P. Ploypradith, T. Petchmanee, P. Sahakitpichan, N. D. Litvinas, S. Ruchirawat, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9440–9448.
- [13] M. G. Banwell, E. Hamel, D. C. R. Hockless, P. Verdier-Pinard, A. C. Willis, D. J. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4627–4638.
- [14] D. Pla, A. Marchal, C. A. Olsen, F. Albericio, M. Álvarez, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8231–8234.
- [15] D. L. Boger, C. W. Boyce, M. A. Labroli, C. A. Sehon, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 54–62.
- [16] F. Ishibashi, Y. Miyazaki, M. Iwao, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5951–5962.
- [17] P. Ploypradith, R. K. Kagan, S. Ruchirawat, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5119–5125.
- [18] P. Ploypradith, W. Jinaglueng, C. Pavaro, S. Ruchirawat, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1363–1366.
- [19] P. Ploypradith, C. Mahidol, P. Sahakitpichan, S. Wongbundit, S. Ruchirawat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 866–868.
- [20] A. Ramírez-Rodríguez, J. M. Méndez, C. C. Jiménez, F. León, A. Vazquez, *Synthesis* **2012**, *44*, 3321–3326.
- [21] Q. Li, J. Jiang, A. Fan, Y. Cui, Y. Jia, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 312–315.
- [22] J. C. Liermann, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4526–4531.
- [23] S. Ruchirawat, T. Mutarapat, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1205–1208.
- [24] M. Iwao, T. Takeuchi, N. Fujikawa, T. Fukuda, F. Ishibashi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4443–4446.
- [25] S. T. Handy, Y. N. Zhang, H. Bregman, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2362–2366.
- [26] J. T. Gupton, B. C. Giglio, J. E. Eaton, E. A. Rieck, K. L. Smith, M. J. Keough, P. J. Barelli, L. T. Firich, J. E. Hempel, T. M. Smith, R. P. F. Kanters, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4283–4292.
- [27] J. S. Yadav, K. U. Gayathri, B. V. S. Reddy, A. R. Prasad, *Synlett* **2009**, *2009*, 43–46.
- [28] K. Hasse, A. C. Willis, M. G. Banwell, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 88–99.
- [29] M. Komatsubara, T. Umeki, T. Fukuda, M. Iwao, *J. Org. Chem.* **2013**, *79*, 529–537.
- [30] S. Emami, A. Foroumadi, N. Samadi, M. A. Faramarzi, S. Rajabalian, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2009**, *342*, 405–411.
- [31] G. Le Bras, O. Provot, A. Bekaert, J.-F. Peyrat, M. Alami, J.-D. Brion, *Synthesis* **2006**, *37*, 1537–1541.
- [32] R. M. Moriarty, O. Prakash, C. T. Thachet, *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 1373–1378.
- [33] M. C. Dubroeuq, F. Rocquet, F. Weiss, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4401–4402.
- [34] M. A. Campo, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5616–5620.
- [35] L. Wu, E. Drinkel, F. Gaggia, S. Capolicchio, A. Linden, L. Falivene, L. Cavallo, R. Dorta, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12886–12890.
- [36] C. M. So, W. K. Chow, P. Y. Choy, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7996–8001.
- [37] S. C. Sau, S. Santra, T. K. Sen, S. K. Mandal, D. Koley, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 555–557.
- [38] A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14844–14845.
- [39] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [40] I. M. Lockhart, E. M. Tanner, *J. Chem. Soc.* **1965**, 3610–3613.

- [41] J. Rocha-Pereira, R. Cunha, D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, M. S. J. Nascimento, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4195–4201.
- [42] P. A. Wehrli, B. Schaer, *Synthesis* **1974**, 288–289.
- [43] A. S. Demir, A. Aybey, Ö. Sesenoglu, F. Polat, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1489–1493.
- [44] A. Bekaert, O. Barberan, M. Gervais, J. D. Brion, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2903–2905.
- [45] N. Iranpoor, H. Firouzabadi, D. Khalili, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4436–4443.
- [46] R. Martin, *Monatsh. Chem.* **1981**, *112*, 1155–1163.
- [47] Y. Zhang, Y. S. Lee, R. B. Rothman, C. M. Dersch, J. R. Deschamps, A. E. Jacobson, K. C. Rice, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7570–7579.
- [48] M. Johannes, K.-H. Altmann, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3752–3755.