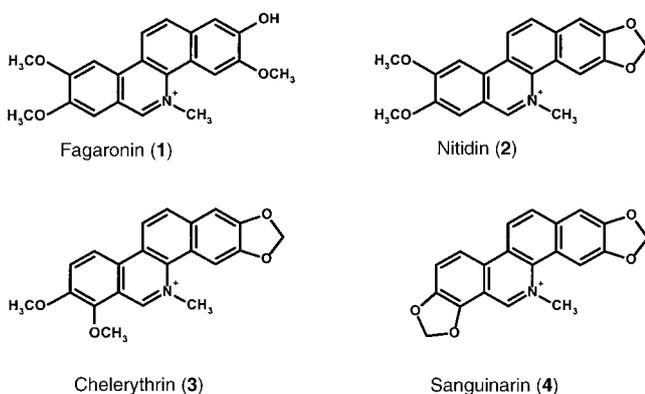


Synthesemethoden

Eine zweistufige Synthese von cytostatisch wirksamen Benzo[c]phenanthridin-Derivaten**

Bernd Clement,* Matthias Weide, Ulrich Wolschendorf und Ilka Kock

Die Substanzklasse der Benzo[c]phenanthridine verfügt über eine Vielzahl pharmakologischer Eigenschaften. In der Literatur ist eine größere Zahl an natürlich vorkommenden Alkaloiden erwähnt, die ein Benzo[c]phenanthridin-Grundgerüst aufweisen und deren Wirkungsspektrum bekannt ist.^[1,2] Neben Fagaronin (**1**) als wichtigstem Vertreter dieser Gruppe von Naturstoffen sind vor allem Nitidin (**2**), Chelerythrin (**3**) und Sanguinarin (**4**) als Alkaloide mit umfangreichem pharmakologischem Potenzial zu nennen (Schema 1).^[3-5] Die synthetische Herstellung dieser Natur-



Schema 1. Strukturformeln bekannter Benzo[c]phenanthridin-Alkaloide.

stoffe ist von großem Interesse, weil ihre Isolierung aus pflanzlichen Materialien nur in sehr geringen Mengen möglich ist. Cushman et al.^[6] berichten bei der Isolierung von **2** aus einer Reihe von Zanthoxylum- und Fagara-Arten über Ausbeuten in einem Bereich von 0.003 bis maximal 0.07%. **1** wurde erstmals 1972 aus der Wurzel von *Fagara zanthoxyloides* isoliert.^[7]

Die erste Totalsynthese von **1** wurde 1974 von Gillespie et al. beschrieben.^[8] Über diesen Syntheseweg wurde **1** ausgehend von 2,3-Dimethoxy-5-nitronaphthalin mit einer Aus-

beute von 0.7% erhalten. Weitere Synthesewege für **1** wurden von Ishii et al.,^[9] Treus et al.,^[4] Lunch et al.^[5] und Šmidrkal^[10] beschrieben, wobei Šmidrkal die Synthesesequenz nach Gillespie et al.^[8] nur geringfügig variiert.

Bereits Messmer et al.^[7] konnten in vivo eine ausgeprägte antileukämische Wirkung von **1** nachweisen, die nachfolgend von Stermitz et al.^[11] und in präklinischen Studien des National Cancer Institutes^[12] bestätigt wurde. Seitdem sind die pharmakologischen und toxikologischen Wirkungen von **1** und anderer Alkaloide dieser Gruppe in zahlreichen Untersuchungen getestet worden. So berichten Sethi^[13] und Kakiuchi et al.^[14] über die Inhibierung reverser Transkriptasen, die als Tumovirus-spezifische Enzyme für die Transkription von Virus-RNA in die komplementäre DNA zuständig sind. Diese DNA-Version des viralen Genoms wird in die DNA des Wirtes eingebaut und im Verlauf der Zellteilung repliziert. **1** zeigt des Weiteren DNA-Polymerase-inhibierende Eigenschaften, vermutlich hervorgerufen durch die Interaktion mit Adenosin/Thymin-Basenpaaren.^[15]

1983 berichteten Pezzuto et al.,^[16] dass der hauptsächliche Mechanismus der Interaktion von Fagaronin mit Desoxyribonucleinsäure die DNA-Interkalation ist. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Bindung von **1** nicht – wie von Sethi beschrieben^[15] – auf Adenin und Thymin enthaltende Polynucleotide begrenzt ist. Weiterhin ist **1** in der Lage, als Inhibitor der Topoisomerase-I und -II zu fungieren. Dabei kommt es neben der Hemmung der Topoisomeraseaktivität auch zu einer Stabilisierung des DNA-Enzym-Komplexes.^[17]

2 weist ein zu **1** ähnliches Wirkungsspektrum auf.^[18] Wegen der in präklinischen Studien nachgewiesenen akuten Toxizität wurde von einer Entwicklung von **2** als Arzneistoff Abstand genommen.^[19] Da sich **1** und **2** strukturell nur durch eine Methylendioxy-Funktion unterscheiden, wird diese ursächlich mit der Toxizität von **2** in Zusammenhang gebracht.^[20]

Aufgrund des großen Interesses an der biologischen Aktivität der Naturstoffe ist die Synthese von Benzo[c]phenanthridin-Derivaten und Alkaloiden dieser Familie ein wichtiges Gebiet der Heterocyclenchemie. Die toxikologischen Probleme, die mit einigen der natürlich vorkommenden Alkaloide einhergehen, führten zu der Entwicklung neuer Synthesewege für Benzo[c]phenanthridin-Derivate.^[2,21,22] So ist eine Vielzahl an Benzo[c]phenanthridin-Derivaten inzwischen synthetisch zugänglich.^[23-26] Diese Synthesen sind jedoch sehr umfangreich und verlaufen über viele Stufen. Besonders Verbindungen mit Substituenten in direkter Nachbarschaft zum endocyclischen Stickstoffatom konnten bisher nur sehr umständlich hergestellt werden.^[27,28]

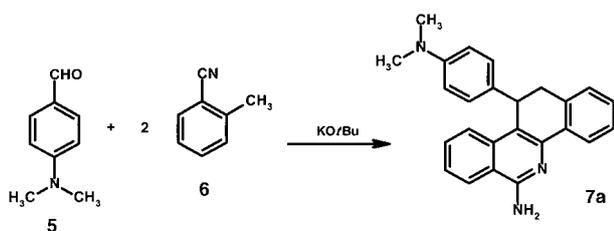
Bei der Synthese von *E*-2-[2-(4-Dimethylaminophenyl)vinyl]benzonitril (**8**; Schema 3) aus 4-Dimethylaminobenzaldehyd (**5**) und 2-Methylbenzonitril (**6**) gemäß Lit. [29] wurde nach Erhöhung der Reaktionstemperatur überraschenderweise **7a** als Hauptprodukt isoliert (Schema 2). Durch Verdopplung der Molarität an eingesetztem **6** erhöhte sich die Ausbeute an **7a**. Die Verbindung liegt als racemisches Gemisch vor.

Die Synthese von am C-11 phenylsubstituierten Benzo[c]phenanthridinen wurde bisher noch nicht beschrieben. Devanathan et al.^[30] berichteten 1968 von dem Versuch

[*] Prof. Dr. B. Clement, Dr. M. Weide, Dr. U. Wolschendorf, Dr. I. Kock
 Pharmazeutisches Institut
 Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie
 Universität Kiel
 Gutenbergstraße 76, 24118 Kiel (Deutschland)
 Fax: (+49) 431-880-1352
 E-mail: bclement@pharmazie.uni-kiel.de

[**] Wir danken dem Fonds der chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (analytische Daten der synthetisierten Verbindungen) sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



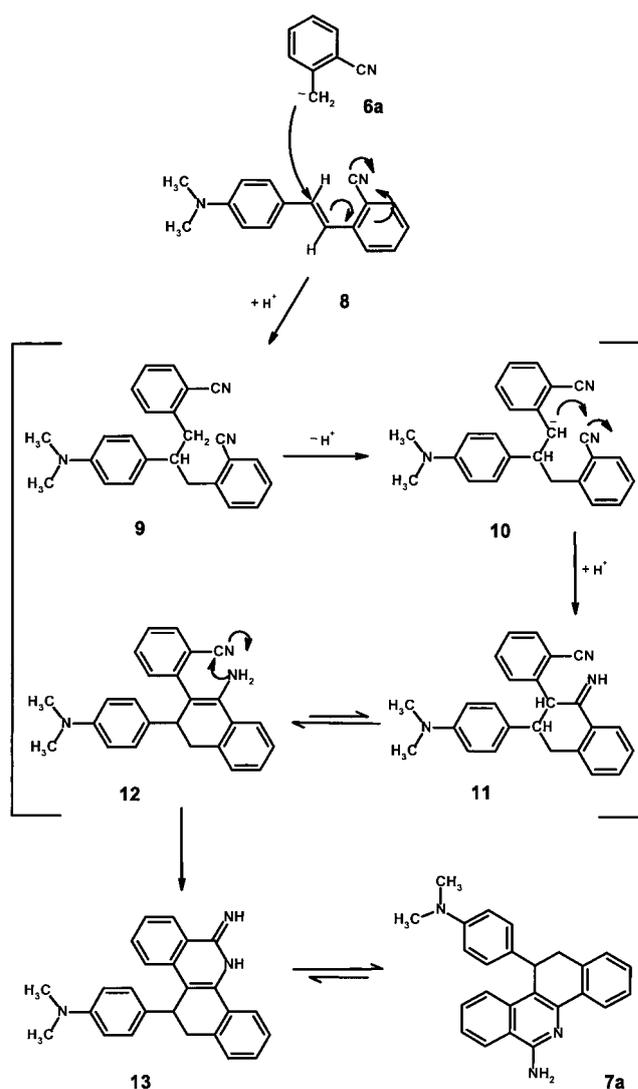
Scheme 2. Synthese von **7a**.

der Synthese von **4b,10b,11,12**-Tetrahydro-11-phenylbenzo[*c*]phenanthridin. Die Synthese scheiterte an der Cyclisierung des Acetamido- bzw. Benzamido-Derivates des 2,3-Diphenyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo-1-naphthylamins durch Phosphoroxchlorid oder Polyphosphorsäure zum entsprechenden Benzo[*c*]phenanthridin. Die Synthese von **7a** aus **5** und **6** zeigt einen neuen, überraschend einfachen Syntheseweg zur Herstellung von Benzo[*c*]phenanthridin-Derivaten auf. Die direkte Umsetzung von **8** mit **6** unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen führte ebenfalls zu **7a**. Es ist daher anzunehmen, dass die Bildung von **7a** über das intermediär entstandene **8** verläuft (Schema 3).

Der im folgenden beschriebene Reaktionsverlauf wird als wahrscheinlich angesehen. Im Sinne einer vinylogenen Michael-Reaktion addiert zunächst ein weiteres Äquivalent **6** an die Doppelbindung von **8**. Dabei begünstigt der negative mesomere und induktive Effekt der Nitrilgruppe die nucleophile Addition. Nach Aufnahme eines Protons könnte **9** entstehen, in Gegenwart von Kalium-*tert*-butanolat ist es jedoch sehr wahrscheinlich, dass das Carbanion **10** vorliegt. Die intramolekulare nucleophile Addition dieses Carbanions an die Nitrilfunktion im Sinne einer Thorpe-Ziegler-Reaktion führt dann über das Iminonitril **11** zum tautomeren phenylogenen Enaminonitril **12**. Das Enaminonitril **12** dürfte nach den Untersuchungen von Baldwin^[31] gegenüber dem Iminonitril **11** bevorzugt sein. Nitrilfunktionen in Enaminonitrilen sind durch die Ausbildung von mesomeren Strukturen für nucleophile Angriffe aktiviert.^[31,32] Dadurch und begünstigt durch die sterische Anordnung addiert die Aminfunktion von **12** intramolekular an die Nitrilgruppe unter Bildung von **13**. Anschließend Tautomerisierung führt schließlich zu **7a**.

Über diesen Syntheseweg zur Herstellung von **7a** wurden weitere Benzo[*c*]phenanthridin-Derivate gewonnen (Tabelle 1). Wie der erfolgreiche Einsatz von Benzaldehyd zeigt, ist eine elektronenspendende Gruppe für eine ausreichende Polarisation der Doppelbindung nicht notwendig. Das Phenylderivat **7b** wurde in ähnlichen Ausbeuten wie **7a** erhalten. Der Austausch der Dimethylaminofunktion durch eine Methoxygruppe führte zu höheren Produktausbeuten (**7c**). Das Dimethoxyderivat **7d** wurde vermutlich wegen sterischer Hinderung in geringeren Ausbeuten erhalten, während das Dimethoxyderivat **7e** in ähnlichen Ausbeuten wie **7c** erzielt wurde. Der Einsatz von Formaldehyd als Aldehydkomponente ergab eine niedrigere Ausbeute (**7f**), die Gründe hierfür sind unklar.

Durch Dehydrierung mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzochinon (DDQ)^[33] wurden aus den Dihydroverbindungen die entsprechenden 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridine in Ausbeu-

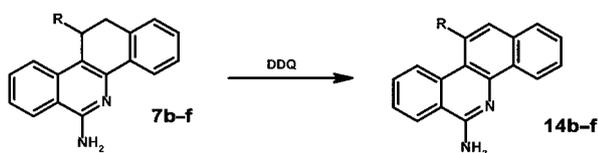


Scheme 3. Postulierter Mechanismus der Bildung von **7a**.

Tabelle 1: Synthese von 6-Amino-11,12-dihydrobenzo[*c*]phenanthridinen.

R	Produkt	Ausbeute [%]
4-Me ₂ NC ₆ H ₄	7a	40
Ph	7b	37
4-MeOC ₆ H ₄	7c	53
2,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	7d	37
3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	7e	57
H	7f	11

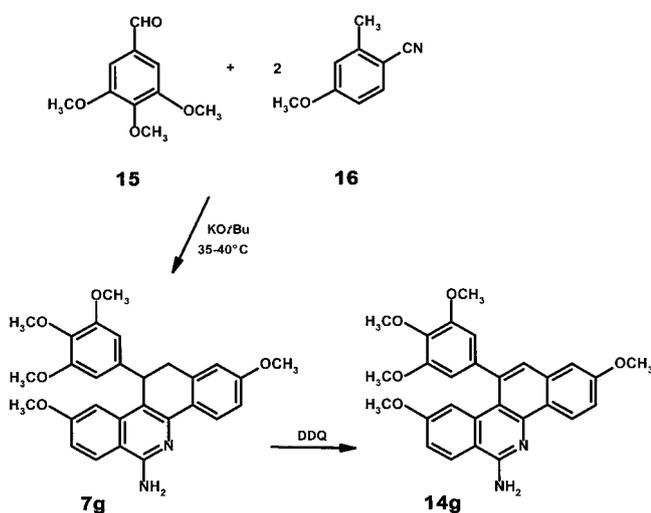
ten zwischen 14 und 38 % hergestellt (Schema 4). Die Ergebnisse widersprechen früheren Befunden,^[24] wonach 11,12-Dihydrobenzo[*c*]phenanthridin und eine Reihe substituierter 11,12-Dihydrobenzo[*c*]phenanthridine nur durch Erhitzen mit 30% Palladium auf Aktivkohle dehydriert wurden.



Schema 4. Dehydrierung von **7** zu **14**.

Erhitzen mit DDQ in verschiedenen Lösungsmitteln oder Erhitzen mit 10% Palladium auf Aktivkohle führte nicht zu den gewünschten Produkten. In Vorversuchen konnten die Hydrochloride von **7** auch durch Erhitzen mit Schwefel^[34] dehydriert werden. Diese Methode zeigte jedoch gegenüber der Dehydrierung mit DDQ keine Vorteile, da die Ausbeuten geringer waren. Versuche zur Dehydrierung mit 10% Palladium auf Aktivkohle führten, wie früher beschrieben,^[24] nicht zum Erfolg.

Da viele der Naturstoffe Reste in den Positionen 2 und 3 und/oder 8 und 9 aufweisen, ist die Frage von Interesse, ob mit der beschriebenen Methode auch Substituenten in solchen Positionen direkt eingeführt werden können. Hierzu sind substituierte 2-Methylbenzonnitrile erforderlich. Während elektronenziehende Reste unproblematisch sein sollten, könnten sich elektronenspendende Reste ungünstig auf die Deprotonierung der Methylgruppen in *ortho*-Position und auf die nucleophile Addition auswirken. Am Beispiel des leicht zugänglichen 4-Methoxy-2-methylbenzonnitrils^[35] und der Umsetzung mit 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd zu **7g** zeigt sich die große Anwendungsbreite dieser Synthese (Schema 5). Die Ausbeute lag hier mit 71% sogar überraschend hoch. Die bei der Dehydrierung zu **14g** erhaltene Ausbeute von 24% bewegte sich im Rahmen der anderen Umsetzungen.



Schema 5. Synthese von **7g** und **14g**.

Die erhaltenen Verbindungen können zu weiteren Benzo[*c*]phenanthridin-Derivaten umgewandelt werden, speziell durch Umwandlung an Position 6. Insbesondere sollte aus **14f** durch Entfernung der Aminogruppe sehr einfach das Grundgerüst dieser Verbindungsklasse zugänglich sein.

Durch Einsatz von 4,5-Dimethoxy-2-methylbenzonnitril und Paraformaldehyd sollte sich eine Vorstufe des Fagaronins in einfacher Weise gewinnen lassen.

Die Ausbeuten an **7** und **14** sind zwar nicht überragend, die Substanzen können aber auf sehr einfachem Weg und ohne chromatographische Reinigung in großen Mengen analysenrein bereitgestellt werden, z.B. für pharmakologische Testreihen. So zeigten die ersten Untersuchungen von Verbindungen des Typs **14** und auch teilweise von **7** ein sehr hohes cytotoxisches Potenzial. Als Beispiel sei die Untersuchung von **7g** und **14g** durch das US-amerikanische National Cancer Institut (NCI) genannt. Im „In Vitro Cell Line Screening“ testet das NCI Verbindungen auf ihre Aktivität gegen 60 humane Tumorzelllinien neun unterschiedlicher Krebsarten.^[36] Für jede getestete Verbindung werden entsprechend der Zahl an Tumorzelllinien 60 Dosis-Wirkungskurven mit jeweils fünf unterschiedlichen Testkonzentrationen erhalten, sodass sowohl eine Aussage über die Cytotoxizität als auch über die Selektivität der Verbindung gegen eine oder mehrere Krebsarten möglich ist. Zur Charakterisierung der Antitumor-Aktivität einer getesteten Verbindung werden für jede Zelllinie die dosisabhängigen Parameter GI₅₀ (growth inhibition 50%), TGI (total growth inhibition) und LC₅₀ (lethal concentration 50%) ermittelt. Für jeden der drei aufgeführten Parameter wird weiterhin der „Meangraph Midpoint“ (MG_MID) ermittelt, der als Mittelwert der logarithmierten GI₅₀-Werte einem durchschnittlichen Ansprechverhalten aller 60 Zelllinien auf die Testsubstanz entspricht. Mit dieser Größe lässt sich die Aktivität einer Verbindung in dem verwendeten Testsystem charakterisieren und quantitativ mit der anderer Verbindungen vergleichen. Aus diesem Wert kann dann durch Entlogarithmieren der Mittelwert der GI₅₀-Werte über alle Zelllinien berechnet werden.^[37]

Nach diesen Studien ist **7g** in einer Konzentration von 3.39 μM und **7e** in einer Konzentration von 0.18 μM in der Lage, das Zellwachstum der Tumorzellen zu halbieren. Beide weisen somit eine höhere Aktivität auf als Fagaronin **1** (9.48 μM). In Tabelle 2 sind zusätzlich die Daten weiterer cytostatisch wirksamer Verbindungen aufgeführt. Mit Ausnahme von Paclitaxel zeigen **7e** und **7g** im „In Vitro Cell Line Screening“ des NCI bessere cytostatische Aktivität als etablierte Cytostatika wie Cyclophosphamid. Weitere Benzo[*c*]phenanthridin-Derivate (hier nicht aufgeführt) zeigen ähnliche cytostatische Aktivitäten, sodass diese Ergebnisse die Weiterentwicklung zu potenziellen neuen Krebsmitteln initiierten.

Tabelle 2: Cytotoxische Aktivität von Benzo[*c*]phenanthridin-Derivaten und ausgewählter Cytostatika im „In Vitro Cell Line Screening“ des NCI.^[12]

Name	MG_MID (GI ₅₀)	$\frac{\sum GI_{50}}{60}$ [μM]
7g	−5.47	3.39
7e	−6.74	0.18
Fagaronin	−5.02	9.48
Cyclophosphamid	−3.68	210
5-Fluoruracil	−4.75	17.6
6-Sulfanylpurin	−5.13	7.36
Paclitaxel	−7.65	0.02

Experimentelles

7a–d: Allgemeines Syntheseprotokoll: Eine Lösung von 2.47 g (22 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 20 mL 1,3-Dimethyltetrahydro-2-pyrimidon (DMPU) wurde unter Stickstoff tropfenweise mit einer Lösung von 10 mmol des entsprechenden Aldehyds und 2.34 g (20 mmol) 2-Methylbenzonnitril in 5 mL DMPU versetzt. Nach 5 h Rühren bei 35 °C unter Stickstoff wurde der Ansatz auf eine Lösung von 2.2 g (40 mmol) Ammoniumchlorid in 100 mL Eiswasser gegossen und dreimal mit 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde gegebenenfalls über Watte filtriert und am Rotationsverdampfer auf etwa 100 mL eingeeengt. Die organische Phase wurde mit 3N Salzsäure kräftig geschüttelt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation wurden die entsprechenden 11-substituierten 6-Amino-11,12-dihydro-benzo[*c*]phenanthridiniumchloride erhalten. Die freien Amine wurden in Diethylether mit verdünntem Ammoniak freigesetzt. Zugabe von Petrolether und Entfernen des Diethylethers im Rotationsverdampfer ergab feste Verbindungen.

7e: Wie oben angegeben, mit folgenden Abweichungen: 9.86 g (88 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 90 mL DMPU; 6.65 g (40 mmol) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, 9.36 g (80 mmol) 2-Methylbenzonnitril in 40 mL DMPU; tropfenweise Zugabe bei 40 °C; 4 h Rühren bei 35–40 °C; 8.8 g (80 mmol) Ammoniumchlorid in 400 mL Eiswasser; dreimal mit je 150 mL Dichlormethan extrahieren; mit 20 mL 5N Salzsäure über Nacht kräftig rühren.

7f: Wie oben angegeben, mit folgenden Abweichungen: 2.47 g (22 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 20 mL DMPU; 0.3 g (10 mmol) Paraformaldehyd; 2.34 g (20 mmol) 2-Methylbenzonnitril in 12 mL DMPU; tropfenweise Zugabe portionsweise (2 mL) im Abstand von je 15 Minuten; 6 h Rühren bei 35 °C. Die organische Phase wurde bis zur Entstehung eines kräftigen Niederschlages am Rotationsverdampfer eingeeengt und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt; Umkristallisation aus Methanol/Dichlormethan.

7g: Eine Lösung von 7.41 g (66 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 70 mL DMPU wurde bei 30 °C unter Stickstoff tropfenweise mit einer Lösung von 8.83 g (60 mmol) 4-Methoxy-2-methylbenzonnitril und 5.89 g (30 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd in 30 mL DMPU versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 4 h bei 35–40 °C gerührt und dann in einer Lösung von 6.54 g (120 mmol) Ammoniumchlorid in 300 mL Eiswasser vorsichtig hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 150 mL Dichlormethan extrahiert und anschließend die organische Phase nach Trocknung über Natriumsulfat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Zur Fällung von **7g** wurde die organische Phase über Nacht mit 10 mL konzentrierter Salzsäure und 10 mL Wasser kräftig gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit wenig Dichlormethan gewaschen, aus Methanol umkristallisiert und 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknet.

14b–g: Allgemeines Syntheseprotokoll: Eine Lösung von **7b–g** in Dioxan wurde mit einer Lösung von DDQ in Dioxan versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde in gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung hydrolysiert und mit Diethylether extrahiert. Die Etherphase wurde einmal mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Zur Fällung des 6-Aminobenzo[*c*]phenanthridiniumperchlorates wurde die organische Phase über Nacht mit 70-proz. Perchlorsäure kräftig gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. **14b:** 0.5 g (1.6 mmol) **7b** in 25 mL Dioxan, 0.63 (2.8 mmol) DDQ in 25 mL Dioxan, 4 h Rückfluss; **14c:** 1.5 g (4.3 mmol) **7c** in 100 mL Dioxan, 3.8 g (16.7 mmol) DDQ in 100 mL Dioxan, 8 h Rückfluss; **14d:** 0.5 g (1.3 mmol) **7d** in 10 mL Dioxan, 0.54 g (2.3 mmol) DDQ in 35 mL Dioxan, 4 h Rückfluss; **14e:** 2.0 g (5.2 mmol) **7e** in 50 mL Dioxan, 4.4 g (21.0 mmol) DDQ in 100 mL Dioxan, 16 h Rückfluss; **14f:** 0.25 g (1.0 mmol) **7f** in 15 mL Dioxan, 0.40 (1.7 mmol) DDQ in

35 mL Dioxan, 4 h Rückfluss; **14g:** 1.62 g (3.4 mmol) **7g** in 90 mL Dioxan, 3.11 g (13.7 mmol) DDQ in 70 mL Dioxan, 9 h Rückfluss.

Eingegangen am 13. September 2004

Online veröffentlicht am 13. Dezember 2004

Stichwörter: Alkaloide · Benzophenanthridine · Synthesemethoden · Tumorthapeutika

- [1] S. Simeon, J. L. Rios, A. Villar, *Pharmazie* **1989**, *44*, 593–597.
- [2] T. Ishikawa, H. Ishii, *Heterocycles* **1999**, *50*, 627–639.
- [3] S. D. Phillips, R. N. Castle, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 223–232.
- [4] M. Treus, J. C. Estevez, L. Castedo, R. J. Esteves, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5323–5325.
- [5] M. A. Lunch, O. Duval, P. Pochet, R. D. Waigh, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 718–722.
- [6] M. Cushman, L. Cheng, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 286–288.
- [7] W. M. Messmer, M. Tin-Wa, H. H. S. Fong, C. Bevelle, N. R. Farnsworth, D. J. Abraham, J. Trojanek, *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 1858–1859.
- [8] J. P. Gillespie, L. G. Amoros, F. R. Stermiz, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3239–3241.
- [9] H. Ishii, I. S. Cheng, T. Ishikawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 671–676.
- [10] J. Šmidrkal, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1988**, *53*, 1384–1392.
- [11] F. R. Stermiz, J. P. Gillespie, L. G. Amoros, R. Romero, T. A. Stermiz, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 708–713.
- [12] National Cancer Institute, Cancer Screen 10/2002 Data; zu finden unter <http://dtp.nci.nih.gov>.
- [13] M. L. Sethi, *J. Nat. Prod.* **1979**, *42*, 187–196.
- [14] N. Kakiuchi, M. Hattori, H. Ischi, T. Namba, *Planta Med.* **1987**, *22*–27.
- [15] V. S. Sethi, *Cancer Res.* **1976**, *36*, 2390–2395.
- [16] J. N. Pezzuto, S. K. Antosiak, W. M. Messmer, M. B. Salytor, G. R. Honig, *Chem.-Biol. Interact.* **1983**, *43*, 323–339.
- [17] A. K. Larsen, L. Gronard, J. Couprie, B. Desoize, L. Comoe, J.-C. Jardillier, J.-F. Riou, *Biochem. Pharmacol.* **1993**, *46*, 1403–1412.
- [18] S. D. Phillips, R. N. Castle, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 223–232.
- [19] Y. L. Janin, E. Bisagni, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10305–10316.
- [20] H. Ishii, J.-I. Ichikawa, E. Kawabane, M. Ishikawa, T. Ishikawa, K. Kuretani, M. Inomata, A. Hoshi, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *33*, 4139–4151.
- [21] I. Ninomiya, T. Naito, *Rec. Dev. Chem. Nat. Carbon Compd.* **1984**, *10*, 11–90.
- [22] S. P. Mackay, O. Meth-Cohn, R. D. Waigh, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1987**, *25*, 345–389.
- [23] R. K.-Y. Zee-Cheng, C. C. Cheng, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 66–71.
- [24] R. Beugelmanns, J. Chastanet, H. Ginsburg, L. Quintero-Cortez, G. Roussi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4933–4938.
- [25] S. P. Mackay, L. Comoe, B. Desoize, O. Duvall, J.-C. Jardillier, R. D. Waigh, *Anticancer Drug Des.* **1998**, *13*, 797–813.
- [26] T. Ishikawa, *Med. Res. Rev.* **2001**, *21*, 61–72.
- [27] S. V. Kessar, Y. P. Gupta, P. Balakrishnan, K. K. Sawal, T. Mohammed, M. Dutt, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1708–1713.
- [28] Y. L. Janin, A. Croisy, J.-F. Riu, E. Bisagni, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3686–3692.
- [29] K. Takhaschi, T. Okamoto, K. Yamada, H. Iida, *Synthesis* **1977**, 58–59.
- [30] V. C. Devanathan, V. Kesavan, N. Arumugam, *Indian J. Chem.* **1968**, *7*, 124–126.
- [31] S. Baldwin, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3288–3295.

- [32] I. F. Barnard, J. A. Elvidge, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1137–1140.
- [33] D. Walker, J. D. Hiebert, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 153–196.
- [34] P. A. Plattner, *Angew. Chem.* **1942**, *55*, 131–146; P. A. Plattner, *Angew. Chem.* **1942**, *55*, 154–158.
- [35] J. L. Neumeyer, K. K. Weinhardt, *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 613–616.
- [36] A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan, R. Shoemaker, K. Paull, D. Vistica, C. Hose, J. Langley, P. Cronise, A. Vaigro-Wolff, M. Gray-Goodric, H. Campell, J. Mayo, M. Boyd, *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 757–766.
- [37] M. R. Boyd, K. D. Paull, *Drug Dev. Res.* **1995**, *34*, 91–109.