

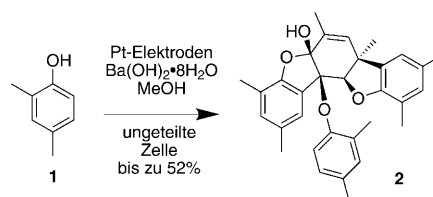
Diversitäts-orientierte Synthese von polycyclischen Gerüsten durch Umsetzung eines von 2,4-Dimethylphenol abgeleiteten anodischen Zwischenproduktes**

Joaquin Barjau, Gregor Schnakenburg und Siegfried R. Waldvogel*

Die Aufklärung der Kontrollmechanismen biologischer Prozesse ist sowohl aktuell als auch für die nächsten Dekaden eine der anspruchsvollsten Aufgaben der Biowissenschaften.^[1] Den Architekturen der an solchen Mechanismen beteiligten chemischen Verbindungen kommt dabei eine Schlüsselfunktion zu, da diese Strukturen sowohl über die Aktivität von Wirkstoffen als auch über die Funktion von Proteinen entscheiden. Um herauszufinden, welche Rolle ein bestimmtes Molekül in biologischen Prozessen hat, muss sein chemisches Profil bestimmt werden. Dies geschieht in Screening-Experimenten mit Substanzbibliotheken, indem man nach bestimmten Zielstrukturen mit den gewünschten Eigenschaften sucht. Substanzbibliotheken mit einer breiten Gerüstvielfalt zeichnen sich durch eine größere Abdeckung des biologisch relevanten Raumes ab.^[2] Dies macht es einfacher, Leitstrukturen zu finden,^[3] da Organiker bislang in der Regel eine begrenzte Zahl von funktionellen Gruppen zur Synthese der Verbindungen – mit meist bekanntem Aufbau – nutzen.^[4] Die Erzeugung von struktureller Komplexität und Vielfalt ist damit einer der grundlegenden Aspekte bei der Zusammenstellung von Substanzen für ein biologisches Screening.^[5] Bei der Synthese von Zielmolekülen und in der medizinischen Chemie werden meist nur begrenzte chemische Räume abgedeckt, da maximal nur eine Diversität in den funktionellen Gruppen erreicht wird. Deshalb ist ein neues Konzept notwendig, das zu struktureller Vielfalt führt. Die Diversitäts-orientierte Synthese (DOS) konzentriert sich auf die Erzeugung von unterschiedlichen Gerüsten in möglichst wenigen chemischen Stufen.^[6] Dieses neue Gebiet der organischen Chemie deckt einen weitaus größeren chemischen Raum als vorherige Strategien ab, da Transformationen mit einem hohen Grad an Substitutions-, Konfigurations- und Gerüstvielfalt erreicht werden. DOS kann durch biomimetische Transformationen,^[7] Paarung von funktionellen Grup-

pen,^[8] konvergente,^[9] Domino-^[10] oder Kaskadenansätze,^[11] aber auch durch Mehrkomponentenreaktionen^[12] erreicht werden. Ein besonderes Augenmerk liegt auf neuen Methoden, die Gerüstveränderungen ermöglichen.^[13] Dass auch elektrochemische Verfahren zur Synthese von adressierbaren Bibliotheken einsetzbar sind, haben Moeller und Mitarbeiter vor kurzem gezeigt. Diese Verfahren dienen zum biologischen Nachweis auf der Basis von Mikroelektrodenanordnungen.^[14] Elektrochemische Transformationen wurden bereits zuvor als Schlüsselschritt in der Synthese komplexer Moleküle genutzt.^[15] Wir berichten hier über eine neue elektrochemisch-basierte DOS, in der die Elektrooxidation von 2,4-Dimethylphenol die Schlüsselreaktion der Komplexitäts-generierenden Strategie ist.

Die Elektrooxidation von 2,4-Dimethylphenol (**1**) an Platinanoden mit Ba(OH)₂·8H₂O in Methanol als Elektrolyt ergibt **2** (Schema 1).^[16] Dieses Dehydrotetramer des Phenols



Schema 1. Elektrooxidation zu Schlüsselverbindung **2**.

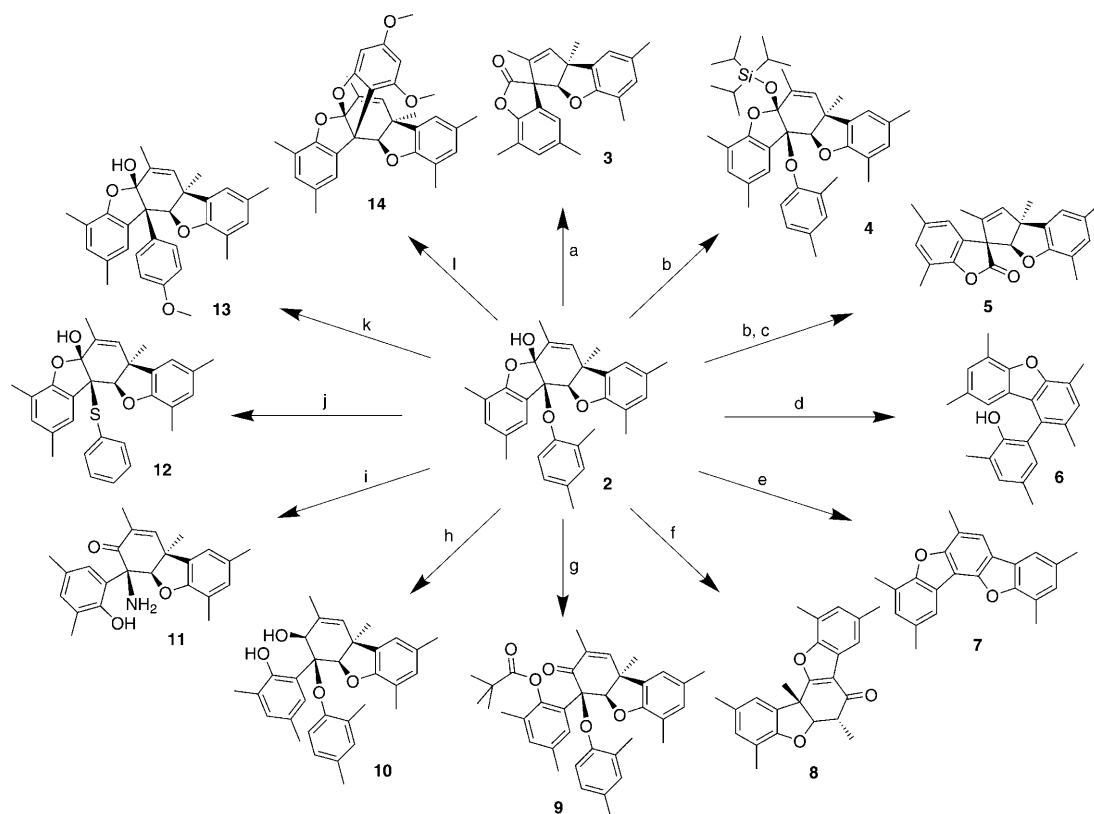
kann leicht und in großen Mengen (bis zu 23 g pro Ansatz) erhalten werden. **2** ist leicht zu isolieren, da es während der Elektrolyse in der ungeteilten Zelle ausfällt, und wird als ausschließliches Diastereomer erhalten. Höchstwahrscheinlich bringt das zweiwertige Kation Ba²⁺ das zunächst gebildete Pummerer-Keton und ein weiteres Äquivalent **1** in eine definierte Position zur oxidativen Verknüpfung.^[17] Das Gerüst **2** weist eine große Bandbreite an funktionellen Gruppen auf, die sich für nachfolgende Diversitäts-generierende Reaktionen anbieten (Schema 2). Vergleichbar mit einem Schweizer Taschenmesser werden mit einer einfachen Handlung bestimmte Funktionen freigelegt; aus **2** lassen sich so 14 Verbindungen mit 11 Gerüsten in guten bis exzellenten Ausbeuten leicht erhalten. Die optimierten Reaktionen führen zu einer Bibliothek neuer polycyclischer Architekturen. Durch Änderung der Reaktionsbedingungen können sowohl die Erzeugung von Molekülen mit alternativen Gerüsten als auch eine Kontrolle der Stereo-, Regio- und Chemo-selektivität bei den Umsetzungen erreicht werden. Beide Punkte sind Grundvoraussetzungen für die DOS.

[*] J. Barjau, Prof. Dr. S. R. Waldvogel
Institut für Organische Chemie
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Duesbergweg 10–14, 55128 Mainz (Deutschland)
E-Mail: Waldvogel@uni-mainz.de

Dr. G. Schnakenburg
Abteilung für Einkristallstrukturanalyse
Institut für Anorganische Chemie
Universität Bonn (Deutschland)

[**] J.B. dankt dem DAAD-La-Caixa-Programm für ein Stipendium. Wir sind dankbar für finanzielle Unterstützung durch den SFB 813 „Chemistry at Spin Centers“ (DFG).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201006637> zu finden.



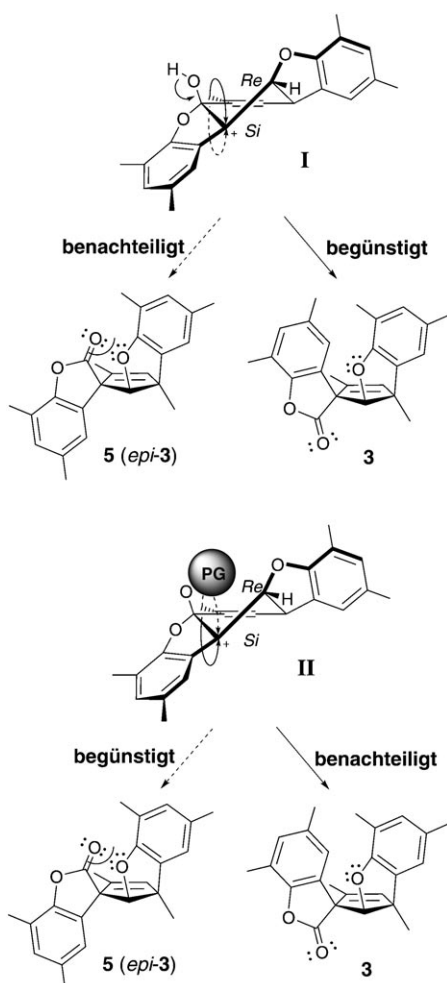
Scheme 2. Diversitäts-orientierte Strategie. Reagentien und Bedingungen: a) konz. H_2SO_4 , Toluol, RT, 4 h, 75%; b) 2,4-Lutidin (4 Äquiv.), TIPSOTf (3 Äquiv.), DCM, RT, 7 Tage, 86%; c) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3.5 Äquiv.), DCM, RT, 12 h, 62%; d) Et_3SiH (2 Äquiv.), TFA (2 Äquiv.), DCM, RT, 24 h, 80%; e) SOCl_2 (1.5 Äquiv.), DCM, RT, 7 d, 59%; f) NaCN (4 Äquiv.), CH_3CN , 80 °C, 24 h, 82%; g) PvCl (4 Äquiv.), DMAP (1 %), NEt_3 (4 Äquiv.), DCM, RT, 2 d, 81%; h) LiAlH_4 (1 Äquiv.), THF, 0 °C \rightarrow RT, 24 h, 76%; i) NH_4F (4 Äquiv.), CH_3CN , 80 °C, 24 h, 67%; j) Thiophenol (2 Äquiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2 Äquiv.), DCM, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 99%; k) Anisol (2 Äquiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 Äquiv.), DCM, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 50%; l) 3,5-Dimethoxyphenol (1.1 Äquiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4 Äquiv.), DCM, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 94%. TIPSOTf = Triisopropylsilyltriflat, DCM = Dichlormethan, TFA = Trifluoressigsäure, PvCl = Pivaloylchlorid, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

Die thermische Behandlung oder – noch effizienter – die Umsetzung im Säuren von **2**^[16] liefert den Spiropentacyclus **3** als alleiniges Produkt.^[17] Wahrscheinlich sind stabilisierende sekundäre Orbitalwechselwirkungen zwischen den freien Elektronenpaaren der Sauerstoffatome und dem leeren Orbital des kationischen Intermediats involviert (Schema 3). Eine solche Wechselwirkung spricht für einen späten Übergangszustand. Wird die Hydroxygruppe der Halbacetaleinheit von **2** mit säurelabilen Silylgruppen modifiziert, beeinflusst dies nachhaltig den Verlauf der Reaktion: Die Umsetzungen werden unter den üblichen Bedingungen ausgeführt und gelingen in guten Ausbeuten. So wird z.B. das *O*-TIPS-geschützte **4c** in 86 % Ausbeute erhalten. Bemerkenswerterweise wird dabei das Halbacetal nicht geöffnet. Die Umsetzung dieser silylierten Substrate **4** liefert bevorzugt **5**, ein Epimer von **3**, bei dem das Spirozentrum invertiert wurde (Schema 2). Die Instabilität der Silylgruppen gegen Säure spiegelt sich im Verhältnis der Produkte **3/5** wider (Tabelle 1). Trimethylsilyl-geschütztes Substrat **4a** ergibt ein Gemisch aus **3** und **5** im Verhältnis von 30:70 (Tabelle 1, Eintrag 1). Sobald die Silylgruppen sterisch anspruchsvoller werden, steigt zum einen die Ausbeute an **5**, und zum anderen verlaufen die Umsetzungen wesentlich glatter (Tabelle 1, Einträge 2 und 3).

Tabelle 1: Diastereoselektivität bei der Bildung von **3/5**.

Eintrag	R	3/5	Ausb. 5 [%]
1	$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ (4a)	30:70	47 %
2	$\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ (4b)	25:75	53 %
3	$\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ (4c)	10:90	62 %

Eine mechanistische Erklärung ist in Schema 3 gezeigt: Nach Abspaltung von 2,4-Dimethylphenol wird eine kationische Spezies **I** erzeugt. Eine repulsive Wechselwirkung zwischen den freien Elektronenpaaren an den Sauerstoffsubstituenten ebnet den Weg zu **3**. Werden silylgeschützte Substrate eingesetzt, ist die Umlagerung des Kations **II** über die *Re*-Seite benachteiligt. Deshalb wird der sterisch weniger anspruchsvolle Reaktionspfad genutzt, der zu **5** führt. Der stereochemische Verlauf der Wagner-Meerwein-Umlagerung kann also effizient durch Einsatz eines Protonenäquivalentes



Schema 3. Diastereoselektive Bildung von **3** und **5**. Reaktionsweg der Zwischenprodukte ausgehend von **2** (oben) und von den silylierten Substraten **4** (unten).

verändert werden. Die Gesamtausbeute bei der Umsetzung der silylierten Substrate **4** liegt bei knapp 70 % (Tabelle 1). Da die Gerüstumlagerung stark vom sterischen Anspruch der Silylgruppe abhängt, wird die Abspaltung des Silylfragmentes der letzte Schritt sein. Da unter den elektrophilen Bedingungen eine Desilylierung vor der Umlagerung nicht völlig verhindert werden kann, ist wahrscheinlich keine ausschließliche Bildung von **5** möglich. Wird unter den typischen Bedingungen für die ionische Hydrierung gearbeitet,^[18] erhält man das Dibenzofuran **6** als alleiniges Produkt. Nach Reduktion an der Benzylposition, Eliminierung von Wasser, Ringöffnung sowie nachfolgender 1,2-Verschiebung bildet sich **6** und kann in nur zwei präparativen Schritten aus **1** erhalten werden (mechanistische Überlegungen in den Hintergrundinformationen).

Die Umsetzung der Zwischenstufe **2** mit Thionylchlorid bewirkt eine Demethylierung eines quartären Kohlenstoffatoms am zentralen Carbocyclus. Eine Reihe von Eliminierungen ergibt das pentacyclische Heteroaren **7** (mechanistische Überlegungen in den Hintergrundinformationen). In Gegenwart des sehr starken Nukleophils Cyanid wird die Konnektivität des polycyclischen Gerüsts in 82 % Ausbeute

verändert. Wahrscheinlich verläuft diese Transformation über die Öffnung des Halbacetals sowie Eliminierung zum α,β -ungesättigten System, das anschließend infolge eines Ringschlusses die Struktur von **8** erhält (siehe Hintergrundinformationen).

Unter sehr milden Reaktionsbedingungen kann unter der gleichzeitigen Konservierung der restlichen Molekülarchitektur die Halbacetal-Funktion modifiziert werden. So ergibt die Veresterung mit Pivaloylchlorid das Cyclohexenon **9** in 81 % Ausbeute. Reduktion mit LiAlH_4 liefert das mehrfach funktionalisierte Cyclohexenol **10**, das diastereomerenrein erhalten wird. Mit guten Nukleophilen kann der 2,4-Dimethylphenoxy-Rest ersetzt werden. In Gegenwart von Ammoniumfluorid in Acetonitril wird eine Aminogruppe an dieser Benzylposition von **2** eingeführt; gleichzeitig kommt es zur Öffnung der Halbacetal-Funktion. Eine solche Reaktion oder ähnliche Umsetzungen sind zuvor nicht beschrieben worden. Die sehr guten Eigenschaften von Phenolen als Wasserstoffbrückendonoren sind wahrscheinlich der Grund für die Freilegung des zentralen Cyclohexenons bei **11** und die Bildung von mehreren intramolekularen Wasserstoffbrücken. Ein Ersetzen der Sauerstoff-gebundenen Aryleinheit durch Thiole erfordert tiefe Temperaturen. Bei Einhaltung dieser Bedingungen bildet sich **12** quantitativ, wogegen bei Raumtemperatur eine Redoxumsetzung stattfindet, bei der die entsprechenden Diaryldisulfide und das Benzofuran **6** erhalten werden. Die tiefe Temperatur konserviert das pentacyclische Gerüst und ermöglicht sogar Friedel-Crafts-Reaktionen. Beim Einsatz von Anisol als Kohlenstoffnukleophil findet eine Arylierung in *para*-Position statt, und es kann **13** isoliert werden. Dieses Gerüst zeigt eine erstaunliche Ähnlichkeit zum natürlich vorkommenden Rocaglamid (Strukturvergleich der Gerüste mit biologisch aktiven Substanzen in den Hintergrundinformationen). Dieser Naturstoff ist ein Sekundärmetabolit aus *Aglaia elliptifolia*, der von King et al. 1982 isoliert wurde.^[19] Rocaglamid wie auch seine mehr als 50 isolierten Derivate zeigen eine ausgeprägte insektizide und cytotoxische Wirkung.^[20] Die typische Cyclopenta[*b*]benzofuran-Kernstruktur weist fünf benachbarte Stereozentren im Cyclopentan auf. Diese ungewöhnliche Struktur, kombiniert mit dem interessanten biologischen Profil, weckte die Aufmerksamkeit von industrieller und akademischer Forschung.^[21] Wird die Arylierung zu **13** mit einem Reaktionspartner durchgeführt, der eine zusätzliche Hydroxygruppe in *ortho*-Stellung zur neu gebildeten C-C-Bindung aufweist, kommt es zu einem weiteren Ringschluss. Das Propellan **14** wird dabei in hervorragender Ausbeute erhalten.

Die Strukturaufklärung der Produkte war schwierig. Die NMR-Spektren der polycyclischen Produkte zeigten zwar passende Signale, jedoch ließ sich die Struktur nicht eindeutig zuordnen. Für nahezu alle neuen Gerüste wurden deshalb Röntgenstrukturanalysen von geeigneten Einkristallen angefertigt. So war eine eindeutige Strukturbestimmung dieser neuen Verbindungen möglich, die im Abbildung 1 aufgeführt sind. Weitere Details zu den Strukturen und Packungen der einzelnen Gerüste befinden sich in den Hintergrundinformationen.

Wir haben einen einfachen Weg zur Generierung molekularer Komplexität durch anodische Oxidation von 2,4-Di-

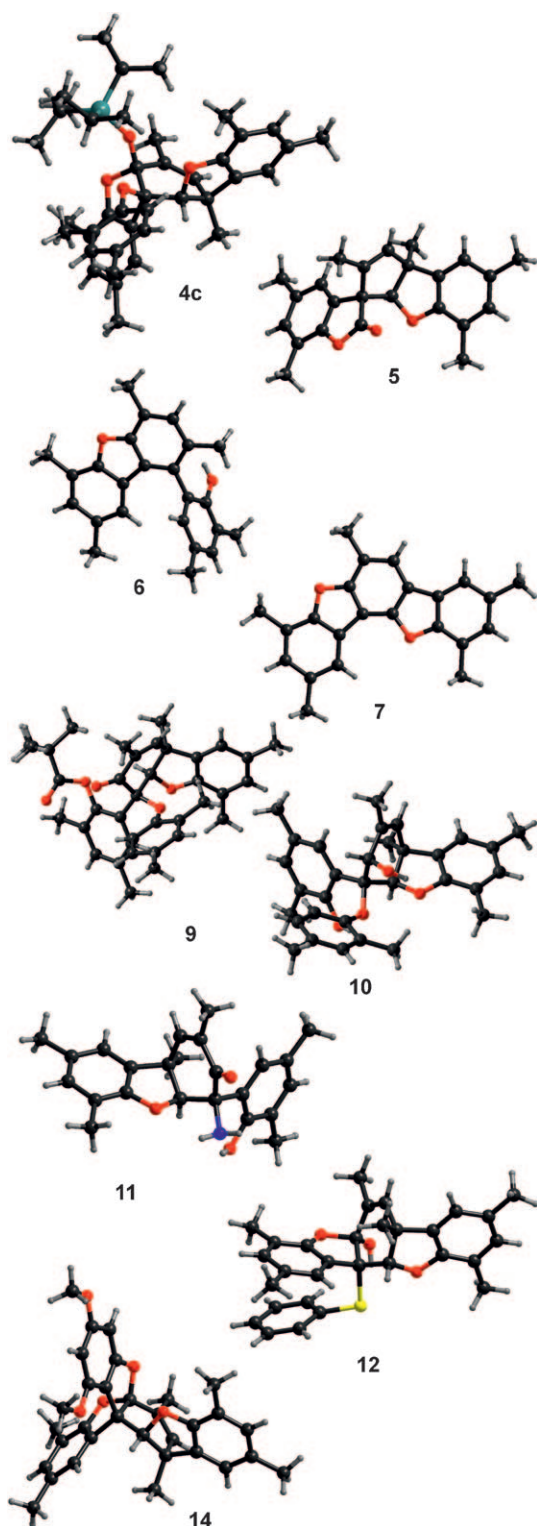


Abbildung 1. Molekülstrukturen der neuen Polycyclen nach Röntgenstrukturanalyse. Dunkelgrau C, hellgrau H, blau N, rot O, gelb S, türkis Si.

methylphenol gefunden. Zunächst wird als Schlüsselverbindung das Dehydrotetramer **2** synthetisiert, das abhängig von den nachfolgenden Reaktionsbedingungen eine Vielfalt an molekularen Gerüsten erzeugt. In unserem Ansatz sind die polycyclischen Strukturen in zwei bis drei Schritten ausge-

hend von 2,4-Dimethylphenol in brauchbaren Ausbeuten verfügbar. Bei hohen Temperaturen werden Gerüstumlagerungen eingeleitet, wogegen Reaktionen bei tiefer Temperatur Manipulationen an der Peripherie ermöglichen. Viele der so erhaltenen Strukturen zeigen eine auffällige Ähnlichkeit zu Naturstoffen (siehe Hintergrundinformationen). Polycyclische Phenoloxidaionsprodukte mit einer ähnlichen Komplexität tauchen wahrscheinlich auch während des „Oxidative Burst“ auf,^[22] eines Abwehrmechanismus von Pflanzen bei einer Pilzinfektion. Dabei wird Koniferylalkohol unspezifisch durch sehr reaktive Sauerstoffspezies oxidativ gekuppelt.^[23] Unsere neuen Polycyclen könnten daher eine fungizide Wirkung haben. Über die biologischen Aktivitäten dieser Strukturen soll in Zukunft berichtet werden.

Eingegangen am 22. Oktober 2010

Online veröffentlicht am 14. Januar 2011

Stichwörter: Diversitäts-orientierte Synthese · Elektrochemie · Oxidationen · Phenole · Polycyclen

- [1] P. A. Wender, B. L. Miller, *Nature* **2009**, *460*, 197–201.
- [2] C. Lipinski, A. Hopkins, *Nature* **2004**, *432*, 855–861.
- [3] a) R. L. Strausberg, S. L. Schreiber, *Science* **2003**, *299*, 293–295; b) D. P. Walsh, Y.-T. Chang, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2476–2530; c) G. L. Thomas, R. J. Spandl, F. G. Glansdorp, M. Welch, A. Bender, J. Cockfield, J. A. Lindsay, C. Bryant, D. F. J. Brown, O. Loiseleur, H. Rudyk, M. Ladlow, D. Spring, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2850–2854; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2808–2812.
- [4] A. H. Lipkus, Q. Yuan, K. A. Lucas, S. A. Funk, W. F. Bartelt III, R. J. Schenk, A. J. Trippe, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4443–4451.
- [5] S. L. Schreiber, *Nature* **2009**, *457*, 153–154.
- [6] a) S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964–1969; b) M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 48–60; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46–58.
- [7] H. E. Pelish, N. J. Westwood, Y. Feng, T. Kirchhausen, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6740–6741.
- [8] a) T. E. Nielsen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 52–61; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 48–56; b) E. Comer, E. Rohan, L. Deng, J. A. Porco, Jr., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2123–2126; c) D. K. Rayabarapu, A. Zhou, K. O. Jeon, T. Samarakoon, A. Rolfe, H. Siddiqui, P. R. Hanson, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3180–3188; d) A. Zhou, D. Rayabarapu, P. R. Hanson, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 531–534; e) C. Lalli, A. Trabocchi, F. Sladojevich, G. Menchi, A. Guarna, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7871–7875.
- [9] C. Chen, X. Li, C. S. Neumann, M. C. Lo, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2289–2292; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2249–2252.
- [10] a) R. J. Spandl, H. Rudyk, D. Spring, *Chem. Commun.* **2008**, 3001–3003; b) X. Wang, Y. R. Lee, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10125–10133.
- [11] a) Y. Wang, S. Cui, X. Lin, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1241–1244; b) M. Díaz-Gavilán, W. R. J. D. Galloway, K. M. G. O’Connell, J. T. Hodgkinson, D. R. Spring, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 776–778.
- [12] a) O. Jiménez, G. de La Rosa, R. Lavilla, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6679–6683; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6521–6525; b) D. García-Cuadrado, S. Barluenga, N. Winssinger, *Chem. Commun.* **2008**, 4619–4621.
- [13] a) R. J. Spandl, A. Bender, D. Spring, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1149–1158; b) C. Cordier, D. Morton, S. Murrison, A. Nelson, C. O’Leary-Steele, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 719–737; c) P. Arya, S. Quevillon, R. Joseph, C.-Q. Wei, Z. Gan, M. Parisien, E. Sessimo, P. T. Reddy, Z.-X. Chen, P. Durieux, D. Laforce, L.-C.

- Campeau, S. Khadem, S. Couve-Bonnaire, R. Kumar, U. Sharma, D. M. Leek, M. Daroszewska, M. L. Barnes, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 163–178.
- [14] a) E. Tesfu, K. Maurer, A. McShae, K. D. Moeller, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 70–71; b) B. Bi, K. Maurer, K. D. Moeller, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5986–5988; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5872–5874; c) J.-I. Yoshida, A. Nagaki, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3806–3809; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3720–3722.
- [15] Aktuelle Übersichten: a) J.-I. Yoshida, K. Kataoka, R. Horcagada, A. Nagaki, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2265–2299; b) J. B. Sperry, D. L. Wright, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 605–621; c) R. D. Little, K. D. Moeller, *Electrochem. Soc. Interface* **2002**, *11*, 28–42; d) K. D. Moeller, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9527–9554. Ausgesuchte neuere Beispiele: e) H.-C. Xu, J. D. Brandt, K. D. Moeller, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3868–3871; f) F. Tang, C. Chen, K. D. Moeller, *Synthesis* **2007**, 3411–3420; g) H. Wu, K. D. Moeller, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4599–4602; h) I. M. Malkowsky, U. Griesbach, H. Pütter, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4569–4572; i) I. M. Malkowsky, C. E. Rommel, R. Fröhlich, U. Griesbach, H. Pütter, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7482–7488; j) A. K. Miller, C. C. Hughes, J. J. Kennedy-Smith, S. N. Gradl, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 17057–17062; k) C. C. Hughes, A. K. Miller, D. Trauner, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3425–3428; l) J. B. Sperry, D. L. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8034–8035; m) N. Girard, J.-P. Hurvois, C. Moinet, L. Toupet, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2269–2274; n) B. Liu, S. Duan, A. C. Sutterer, K. D. Moeller, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10101–10111; o) D. Chai, D. Genders, N. Weinberg, G. Zappi, E. Bernasconi, J. Lee, J. Roletto, L. Sogli, D. Walker, C. R. Martin, V. Menon, P. Zelenay, H. Zhang, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 178–183.
- [16] I. M. Malkowsky, C. E. Rommel, K. Wedeking, R. Fröhlich, K. Bergander, M. Nieger, C. Quaiser, U. Griesbach, H. Pütter, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 241–245.
- [17] J. Barjau, P. Königs, O. Kataeva, S. R. Waldvogel, *Synlett* **2008**, 2309–2311.
- [18] M. P. Doyle, D. J. DeBruyn, D. A. Kooistra, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3659–3661.
- [19] M. Lu King, C. C. Chiang, H. C. Ling, E. Fujita, M. Ochiai, A. T. McPhail, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1150–1151.
- [20] a) S. K. Lee, B. Cui, R. R. Mehta, A. D. Kinghorn, J. M. Pezzuto, *Chem.-Biol. Interact.* **1998**, *115*, 215–228; b) J. Y. Zhu, I. N. Lavrik, U. Mahlknecht, M. Giaisi, P. Proksch, P. H. Krammer, M. Li-Weber, *Int. J. Cancer* **2007**, *121*, 1839–1846; c) S. Kim, A. A. Salim, S. M. Swanson, A. D. Kinghorn, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2006**, *6*, 319–345; d) P. Proksch, R. Edrada, R. Ebel, F. I. Bohnenstengel, B. W. Nugroho, *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 923–938.
- [21] a) B. M. Trost, P. D. Greenspan, B. V. Yang, M. G. Saulnier, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9022–9024; b) R. J. Taylor, A. E. Davey, M. J. Schaeffer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2657–2666; c) M. Dobler, I. Bruce, F. Cederbaum, N. G. Cooke, L. J. Diorazio, R. G. Hall, E. Irving, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8281–8284; d) J. A. Porco, Jr, B. Gerard, S. Sangji, D. J. O’Leary, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7754–7755; e) M. El Sous, M. L. Khoo, G. Holloway, D. Owen, P. J. Scammells, M. A. Rizzacasa, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7981–7984; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7835–7838.
- [22] a) C. Lamb, R. A. Dixon, *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **1997**, *48*, 251–275; b) K. Bedard, K.-H. Krause, *Physiol. Rev.* **2007**, *87*, 245–313.
- [23] P. Wojtaszek, *J. Biochem.* **1997**, *322*, 681–692.