

Synthesen von Rhodomyrton-Analoga für biologische Studien

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Marvin Wenninger
aus Nürtingen

Tübingen
2023

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:

08.01.2024

Dekan:

Prof. Dr. Thilo Stehle

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin E. Maier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Ziegler

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 2019 bis Oktober 2023 unter Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier am Institut für Organische Chemie der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen angefertigt.

Wissenschaftliche Beiträge

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht.

Publikationen

„Molecular Basis of Rhodomyrtone Resistance in *Staphylococcus aureus*”

L. Huang, M. Matsuo, C. Calderón, S.-H. Fan, A. V. Ammanath, X. Fu, N. Li, A. Luqman, M. Ullrich, F. Herrmann, M. Maier, A. Cheng, F. Zhang, F. Oesterhelt, M. Lämmerhofer, F. Götz, *mBio* **2022**, *13* (1), e03833-21.

„Synthesis of Rhodomyrtone Analogs Modified at C7”

M. Wenninger, M. E. Maier, A. V. Ammanath, L. Huang, F. Götz, *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, e202300259.

Posterpräsentationen

„Synthesis of Rom-Analogues for Biological Studies”

XXVI EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry, Virtuelle Konferenz, 7. – 8. September 2020.

„Synthesis of Rom-Analogues for Biological Studies”

GDCh-Wissenschaftsforum Chemie, Virtuelle Konferenz, 29. August – 1. September 2021.

„Synthesis of Rom-Analogues for Biological Studies”

BOSS XVII 17th Belgian Organic Synthesis Symposium, Namur, Belgien, 3. – 8. Juli, 2022.

Bachelorarbeiten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Bachelorarbeiten fachlich und technisch betreut. Entsprechend befinden sich Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit (in Kapitel 4.2.2 und 4.4.1) bereits in den genannten Arbeiten.

„Synthese von Rhodomyrton-Derivaten“

David Gisy, Oktober 2020.

„Versuch der Synthese einer Teilstruktur zur Darstellung von Rhodomyrton-Analoga“

Marco Flieg, Mai 2021.

Danksagung

Zuallererst bedanke ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Martin E. Maier für die Möglichkeit der Anfertigung dieser Doktorarbeit sowie das Vertrauen und die hervorragende Betreuung. Für die vielen Gelegenheiten zur Teilnahme an Konferenzen, seine fachlichen und persönlichen Impulse sowie seine stets angelehnte Tür bin ich überaus dankbar.

Meinem Zweitbetreuer Herrn Prof. Dr. Thomas Ziegler danke ich für die Anfertigung des Zweitgutachtens.

Ich möchte mich ebenfalls bei Herrn Prof. Dr. Friedrich Götz für die intensive und inspirierende Zusammenarbeit, den Austausch und die Unterstützung bedanken.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. Stephanie Grond für die interessante Kooperation.

Magdalena Muresan danke ich für ihre stetige Hilfsbereitschaft und administrative Unterstützung. Zudem gilt mein Dank Maria Munari und Florian Herrmann für ihre Hilfe im Laboralltag sowie Tamer Kocakaya für das Absolutieren der Lösungsmittel.

Ebenfalls danke ich Dr. Li Huang und Dr. Aparna Viswanathan Ammanath für die Zusammenarbeit und die MIC-Messungen. Mein Dank gilt ebenso Dr. Norbert Grzegorzek, Dr. Dorothee Wistuba und ihrem Team für die Aufnahme der Massenspektren sowie Dominik Brzecki und Priska Kolb für die Einweisung an den Hochfeldspektrometern. Herrn Dr. Markus Ströbele danke ich für die Durchführung der Röntgenstrukturanalyse.

An dieser Stelle möchte ich auch allen ehemaligen und aktuellen MitarbeiterInnen des Arbeitskreises für die herzliche Aufnahme, konstruktiven Diskussionen und das angenehme Arbeitsklima danken. Allen voran danke ich hierbei Frank Schmidt und Jessica Jünger für die herzliche Arbeitsatmosphäre sowie die vielen fachlichen und privaten Gespräche. Bei Dr. Sibylle Riedel, Jan Grammel, Marco Flieg und David Gisy bedanke ich mich für die Synthese einiger Zwischenverbindungen und die produktive Zusammenarbeit.

Bei meinen Freunden möchte ich mich für den Rückhalt und die Motivation während der Doktorarbeitsphase herzlich bedanken. Meinem Schwiegervater Franz danke ich für seine Studienberatung und die kontinuierliche Unterstützung während meiner gesamten Studienzeit. Von ganzem Herzen möchte ich meiner Frau Jennifer für die stetige Motivation, die unermüdliche Unterstützung, ihren Humor und ihre grenzenlose Liebe danken.

„Immer mehr zu werden, was ich bin, das ist mein einziger Wille.“

Friedrich Schleiermacher

*„Ich habe gelernt, dass der Weg des Fortschritts
weder kurz noch unbeschwerlich ist.“*

Marie Curie

für Jennifer

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Theoretischer Hintergrund	5
2.1 Rhodomyrton.....	5
2.1.1 <i>Rhodomyrtus tomentosa</i> – Vorkommen, Anwendung, Naturstoffe	5
2.1.2 Biologische Aktivität.....	6
2.1.2.1 Aktivität gegen Krankheitserreger	6
2.1.2.2 Rhodomyrton als potenzieller Wirkstoff gegen Hautkrankheiten.....	9
2.1.3 Wirkmechanismus von Rhodomyrton.....	10
2.1.4 Isolierte Rhodomyrton-Analoga – Eine Übersicht.....	11
2.2 Phloroglucine	14
2.2.1 1,3,5-Trihydroxybenzol.....	15
2.3 Xanthene.....	17
2.3.1 Synthese von anellierten Xanthenen nach Domínguez <i>et al.</i>	17
2.3.2 Synthese von (–)-Siccanin nach Trost <i>et al.</i>	19
2.3.3 Synthese von Schweinfurthin A nach Wiemer <i>et al.</i>	22
2.4 Synthesen von Rhodomyrton und Derivaten	25
2.4.1 Erste Totalsynthese von Rhodomyrton nach Maier <i>et al.</i>	25
2.4.2 <i>ortho</i> -Chinonmethid-Route nach Morkunas und Maier	26
2.4.3 Knoevenagel-Kondensations-Route nach Morkunas und Maier	27
2.4.4 Synthese von Rhodomyrtoson B nach Maier <i>et al.</i>	28
2.4.5 Synthese von Rhodomyrtoson B nach Gervais <i>et al.</i>	29
2.4.6 Synthese von Rhodomyrtoson B-Derivaten nach Qiu <i>et al.</i>	31
2.4.7 Synthetisierte Rhodomyrton-Analoga nach Voravuthikunchai <i>et al.</i>	32
2.5 Schlüsselreaktionen	34
2.5.1 Duff-Reaktion.....	34
2.5.2 Knoevenagel-Kondensation	37
3. Aufgabenstellung	41

4. Ergebnisse und Diskussion	43
4.1 Synthese der Xanthen-Kernstruktur	43
4.2 Veresterung und anschließende Fries-Verschiebung	48
4.2.1 Erste Syntheseveruche	48
4.2.2 Verwendung der Methoxy-Schutzgruppe	52
4.2.3 Synthese des Rhodomyrtoson B-Analogons 4-36.....	53
4.3 Formylierung an C-7	55
4.3.1 Studien an Rhodomyrtoson B-Analoga.....	56
4.4 Syntheseveruche mit funktionalisierten 3,5-Dimethoxyphenolen.....	61
4.4.1 Versuche zur Darstellung von Aldehyd 4-64.....	61
4.4.2 Syntheseveruche mit bromiertem 3,5-Dimethoxyphenol 4-76.....	65
4.4.3 <i>ortho</i> -Chinonmethid-Strategie	66
4.5 Cumarine als Rhodomyrton-Vorstufen	70
4.5.1 Synthese ausgehend von 5,7-Dihydroxycumarin 4-85.....	70
4.5.2 Synthese ausgehend von 4,5,7-Trihydroxy-2 <i>H</i> -chromen-2-on (4-87).....	74
4.6 Xanthone als Rhodomyrton-Vorstufen	78
4.7 Konjugierte 1,4-Addition an Triketon 2-85	80
4.8 Blocking-Atom-Strategie	84
4.8.1 Allgemeines.....	84
4.8.2 Brom als Blocking-Atom	85
4.8.3 Chlor als Blocking-Atom	92
4.8.3.1 Knoevenagel-Strategie	93
4.8.3.2 Direkte Chlorierung an C-5.....	95
4.9 Click-Chemie und die Synthese von Biokonjugaten.....	110
4.9.1 Alkylierung der phenolischen OH-Gruppen	110
4.9.2 Click-Chemie mit Rhodomyrtoson B-Analoga.....	111
4.9.3 Click-Chemie mit Rhodomyrton-Analoga.....	113
4.9.4 Kupplungsversuche mit Biomolekülen	114

4.9.5	Synthesen von Rhodomyrton-Aziden	116
5.	Zusammenfassung und Ausblick.....	121
6.	Experimental Section.....	129
6.1	General	129
6.1.1	Working Methods and Chemicals	129
6.1.2	Thin-Layer and Flash Chromatography	130
6.2	Spectroscopy and Analytical Methods	131
6.2.1	NMR Spectroscopy	131
6.2.2	Mass Spectrometry	132
6.2.3	Melting Point.....	132
6.2.4	X-ray Crystallography	132
6.3	Crystallographic Data.....	133
6.4	Experimental Procedures.....	135
6.5	Biological Studies	270
7.	Literaturverzeichnis	277
8.	NMR Spectra	293

Abkürzungsverzeichnis

2-MTHF	2-Methyltetrahydrofuran
2D	zweidimensional
(±)-CSA	(±)-Camphersulfonsäure
Å	Ångström
δ	chemische Verschiebung
Δ	Erhitzen
Δ_{rel}	Relativer Massenverlust
λ	Wellenlänge
abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung
ADMP	2-Azido-1,3-dimethylimidazolium-Hexafluorophosphat
agr	Accessory gene regulator (engl.)
Amphos	4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)phenyl)di- <i>tert</i> -butylphosphin
aq.	wässrig (engl. <i>aqueous</i>)
Ar	Argon (in den Reaktionsbedingungen)
Ar	Aryl (in den Strukturformeln)
ATP	Adenosin-Triphosphat
BE	Blockierungseinheit
[BMIM]NTf ₂	1-Butyl-3-methylimidazoliumbis(trifluormethylsulfonyl)amid
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BOM	Benzyloxymethyl
bp	Siedepunkt (engl. <i>boiling point</i>)
br	breit
brsm	basierend auf zurückgewonnenem Edukt (engl. <i>based on recovered starting material</i>)
Bu	Butyl
calcd.	berechnet (engl. <i>calculated</i>)
cat.	katalytisch (engl. <i>catalytic</i>)
CoA	Coenzym A
conc.	konzentriert (engl. <i>concentrated</i>)
COSY	Correlation Spectroscopy (engl.)
Cp	Cyclopentadienyl
CuAAC	Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (engl. <i>Copper(I)-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition</i>)
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
<i>d</i>	Deuterium (bei NMR-Lösungsmitteln)
D	Deuterium (bei NMR-Lösungsmitteln)
D	Stereodeskriptor der Fischer-Projektion (lat. <i>dexter</i> , rechts)

dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCDMH	1,3-Dichloro-5,5-dimethylhydantoin
DCE	1,2-Dichlorethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
dec.	Zersetzung (engl. <i>decomposition</i>)
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (engl.)
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid
DIPA	Diisopropylamin
DIPEA	Diisopropylethylamin
DLS	Dynamische Lichtstreuung
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DodSH	1-Dodecanthiol
dr	Diastereomerenverhältnis (engl. <i>diastereomeric ratio</i>)
<i>E</i>	Konfigurationsdeskriptor (Entgegen)
E	Elektrophil
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
ee	Enantiomerenüberschuss (engl. <i>enantiomeric excess</i>)
EI	Elektronenstoßionisation
eq.	Äquivalent (engl. <i>equivalent</i>)
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	und andere (lat. <i>et alii/et aliae/et alia</i>)
EWG	Elektronenziehende Gruppe (engl. <i>electron withdrawing group</i>)
exc.	Überschuss (engl. <i>excess</i>)
ges.	gesättigt
ggü.	gegenüber
HBTU	(2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat)
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation (engl.)
HMTA	Hexamethylentetramin
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie (engl. <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>)
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence (engl.)
Hz	Hertz
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
Im	Imidazol
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
L	Stereodeskriptor der Fischer-Projektion (lat. <i>laevus</i> , links)
m	Multipllett
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	molar
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MBC	Minimale bakterizide Konzentration (engl. <i>minimal bactericidal concentration</i>)
Me	Methyl
MHz	Megahertz
MIC	Minimale Hemm-Konzentration (engl. <i>minimal inhibitional concentration</i>)
MOM	Methoxymethyl
mp	Schmelzpunkt (engl. <i>melting point</i>)
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	Massenspektrometrie (in den Synthesevorschriften)
MS	Molsieb (in den Schemata)
N	Normalität (bei Lösungen)
N/A	nicht ausgeführt (engl. <i>not attempted</i>)
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NaAsc	Natriumascorbat
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Morpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	1-Methylpyrrolidin-2-on
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie (engl. <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)
o.n.	über Nacht (engl. <i>overnight</i>)
<i>p</i>	<i>para</i>
PG	Schutzgruppe (engl. <i>protecting group</i>)
Ph	Phenyl
PIDA	Diacetoxyiodbenzol
Piv	Pivaloyl
pK _s	Säurekonstante
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -Toluolsulfonat
Pr	Propyl
P/NP	Produkt-Nebenprodukt-Verhältnis
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure-Monohydrat
pyr	Pyridin
q	Quartett

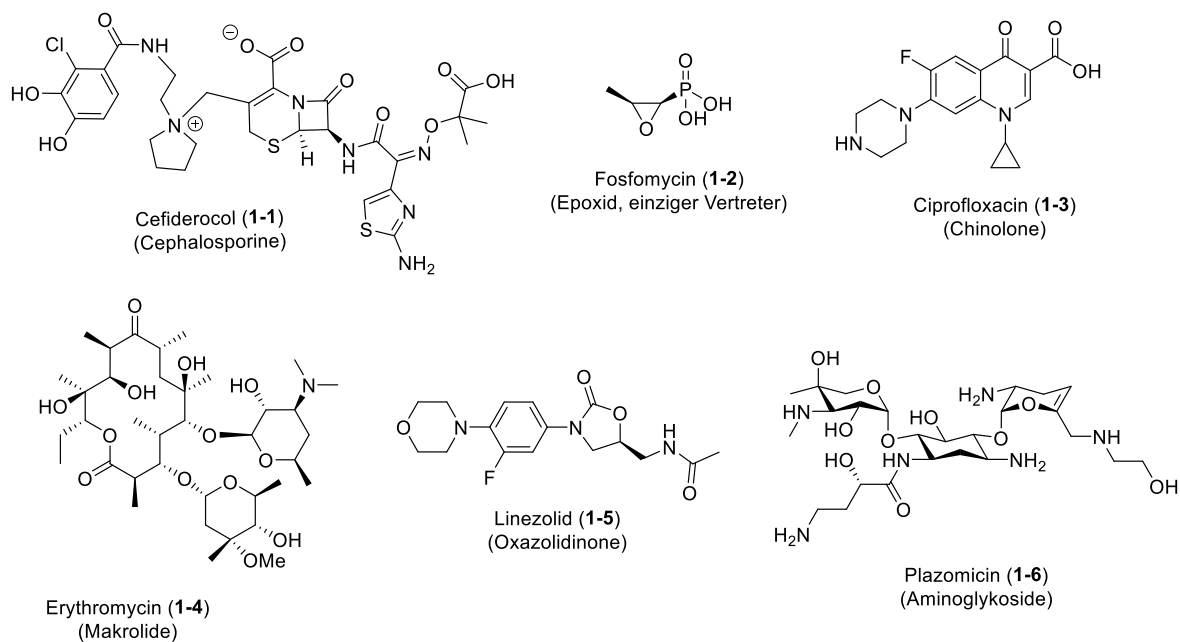
quant.	quantitativ
quint	Quintett
<i>R</i>	Stereodeskriptor nach Cahn-Ingold-Prelog (lat. <i>rectus</i> , rechts)
R	(organischer) Rest
r.t.	Raumtemperatur
R_f	Retentionsfaktor
RNA	Ribonukleinsäure
Rom ^R	Rhodomyrton-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
s	Singulett
<i>S</i>	Stereodeskriptor nach Cahn-Ingold-Prelog (lat. <i>sinister</i> , links)
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
sat.	gesättigt (engl. <i>saturated</i>)
S_{EAr}	Elektrophile aromatische Substitution
sept	Septett
S_N2	Nucleophile Substitution 2. Ordnung
SLS	Statische Lichtstreuung
<i>syn</i>	zusammen (gr. <i>syn</i>)
t	Triplett
<i>t</i>	<i>tert</i>
TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TESH	Triethylsilan
Tf	Trifluormethansulfonyl (Triflyl)
Tf ₂ O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TIPSCl	Triisopropylsilylchlorid
TLC	Thin layer chromatography (engl.)
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethyldiamin
TMS	Trimethylsilyl
TOF	Time of flight (engl.)
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Ts	Tosyl
UDEFT	Uniform Driven Equilibrium Fourier Transformation (engl.)
UV	ultraviolett
v/v	Volumenprozent
wt	Gewichtsprozent (engl. <i>weight percent</i>)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. <i>World Health Organization</i>)
wk	Woche (engl. <i>week</i>)
Z	Konfigurationsdeskriptor (Zusammen)

1. Einleitung

Multiresistente Bakterien stellen bereits heute Medizin und Forschung vor erhebliche Herausforderungen. So konnten laut einem umfassenden Bericht der Antimicrobial Resistance Collaborators im Jahr 2019 fast fünf Millionen Todesfälle mit Antibiotika-resistenten Infektionen in Zusammenhang gebracht werden, wovon 1.27 Millionen Menschen unmittelbar an der Infektion starben.^[1] Für die nächsten Jahrzehnte prognostiziert der O'Neill-Bericht der britischen Regierung eine weitere Verschärfung der Situation: Die AutorInnen erwarten eine jährliche globale Todeszahl von zehn Millionen bis zum Jahr 2050^[2] – eine Vervielfachung in kürzester Zeit, die sogar die Anzahl von 9.9 Millionen Todesfällen, welche auf Krebs zurückgehen, übersteigt.^[3]

Die Hauptursache für die Beschleunigung der Resistenzen stellt der zu häufige und unsachgemäße Einsatz von Antibiotika, sowohl in der Humanmedizin als auch in der Tierhaltung dar. Daher kann man zunehmend von einem Wettlauf zwischen Antibiotika-Entwicklung und Resistenzbildung sprechen.^[4-7] Während der Bedarf an wirkungsvollen Antibiotika stetig zunimmt, hat sich die Entwicklung neuer Verbindungen hingegen deutlich verlangsamt. Antibiotika sind erst seit etwa 110 Jahren als pharmazeutische Produkte bekannt. Den Anfang stellte das 1907 von Paul Ehrlich entdeckte Salvarsan dar, ein Antibiotikum zur Bekämpfung von Syphilis mit zahlreichen Nebenwirkungen. Nachdem die Entdeckung des Penicillins 1928 und die Anwendung des Sulfonamids Prontosil eine Hochzeit der Antibiotika-Entwicklung einleiteten, ebte diese seit 1971 mit der Marktaufnahme von Fosfomycin erheblich ab. Bereits um ca. 1960 konnten erste Multiresistenzen in Bakterien gegenüber den damaligen Antibiotika nachgewiesen werden und zeigten damit früh die Notwendigkeit weiterer Antibiotika-Stoffklassen mit neuen Wirkmechanismen auf.^[8]

Trotz Kenntnis über sich schnell entwickelnde Antibiotikaresistenzen konnten in den letzten 50 Jahren lediglich die beiden Substanzklassen der Carbapeneme und Oxazolidinone mit zusammengenommen 12 Vertretern erschlossen werden. Darüber hinaus gibt es nur wenige Substanzklassen mit Reserveantibiotika, wie die WHO in ihrem Bericht von 2018 zusammenfasst.^[9] Als Reserveantibiotika werden dabei solche Antibiotika bezeichnet, welche bei Infektionen mit multiresistenten Bakterienstämmen eine medizinische Wirkung erzielen. Die Vertreter dieser Reserveantibiotika gehören zu den folgenden Substanzklassen: Cephalosporine, Epoxide, Chinolone, Makrolide, Oxazolidinone und Aminoglykoside (Schema 1).^[9]



Schema 1: Wichtige Vertreter von Reserveantibiotika mit der jeweiligen Substanzklasse in Klammern

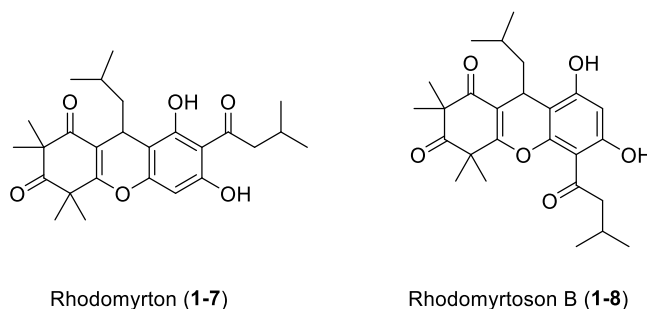
Meist sind jedoch neu auf den Markt gebrachte Antibiotika nur Abwandlungen bekannter Verbindungen (Semisynthese), wodurch rasche Resistenzbildungen erwartbar sind. Deshalb scheint es neben der Reduzierung der Antibiotikavergabe unumgänglich, weitere Substanzklassen zu erforschen, um den drastisch steigenden Todeszahlen entgegenzuwirken.

Während viele der bekannten Antibiotikaklassen auf Bakterien, insbesondere *Actinomyceten* oder Pilze zurückgehen, stieg auch die Anzahl der vollsynthetischen Antibiotikaklassen immer weiter.^[8] Das Feld der Naturstoffchemie nimmt an dieser Stelle eine bedeutende Rolle ein, denn zum einen sind immer mehr hochkomplexe, bioaktive Naturstoffe synthetisch zugänglich und ermöglichen so die Entdeckung und Entwicklung neuer Wirkstoffklassen.^[10,11] Zum anderen ist es möglich, die erhaltenen Strukturen chemisch derart zu modifizieren, dass eine zuvor vorhandene Resistenz wieder umgangen werden kann.^[12–14]

Doch auch, wenn viele Totalsynthesen von Naturstoffen aufgrund des Aufwands wenig lukrativ erscheinen, sind sie bis dato ein wichtiger Baustein für die Entwicklung neuer Arzneistoffe. So benötigen neue Methoden, wie etwa biotechnologisch hergestellte Antikörper-Protein-Verbindungen^[15] noch eine gewisse Entwicklungszeit bis zur praktischen Nutzung.

Der chemischen Synthese und der Antibiotikaentwicklung vorgelagert sind Extraktion und Charakterisierung von Naturstoffen aus Bakterien, Pilzen sowie zunehmend aus Schwämmen und Pflanzen. Dachriyanus *et al.*^[16] entdeckten beispielsweise im Jahr 2002 in der Pflanze Rosenmyrte (*Rhodomyrtus tomentosa*), verschiedene vielversprechende Naturstoffe, darunter

die antibakteriell wirkenden Acylphloroglucine Rhodomyrton (**1-7**) und dessen Isomer Rhodomyrtoson B (**1-8**) (Schema 2).



Schema 2: Rhodomyrton (1-7, links) und Rhodomyrtoson B (1-8, rechts)

Beide Verbindungen weisen ein Xanthen-Gerüst auf und sind gegen einige grampositive Bakterien, darunter Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA) aktiv. Rhodomyrton (**1-7**) zeigte sogar die gleiche Wirksamkeit wie das Reserveantibiotikum Vancomycin.^[17] Dies veranlasste Maier *et al.*^[18] dazu, eine Totalsynthese dieses Naturstoffs zu erarbeiten, welche 2013 publiziert wurde. Durch diese Arbeit wurde die weitere Forschung an einem neuen potenziellen Antibiotikum mit neuem Wirkmechanismus entscheidend vorangetrieben.

Zur Aufklärung eines Wirkmechanismus wird oftmals eine Struktur-Wirkungsbeziehung erarbeitet, wodurch sich Aussagen über die Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur einer Substanz und der biologischen Wirkung treffen lassen. Hierfür ist es nötig, Derivate der zu untersuchenden Verbindung chemisch zu synthetisieren und diese anschließend an Bakterien zu testen. Die vorliegende Arbeit knüpft an dieser Stelle an und setzt sich zum Ziel, Analoga von Rhodomyrton (**1-7**) und dessen Isomer Rhodomyrtoson B (**1-8**) durch verschiedene Synthesestrategien darzustellen. Die erhaltenen Verbindungen sollen daraufhin in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Friedrich Götz (Eberhard Karls Universität Tübingen) an zwei *S. aureus*-Stämmen, davon ein Rhodomyrton-resistenter Stamm, auf ihre biologische Aktivität getestet werden, um eine Struktur-Wirkungsbeziehung zu entwickeln. Ferner soll auch untersucht werden, inwiefern sich Rhodomyrton-Analoga mit anderen Biomolekülen, wie beispielsweise Antibiotika oder Farbstoffen zu Biokonjugaten umsetzen lassen. Anschließend soll herausgefunden werden, ob diese Konjugate bei anderen Pathogenen eine biologische Wirkung zeigen.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Rhodomyrton

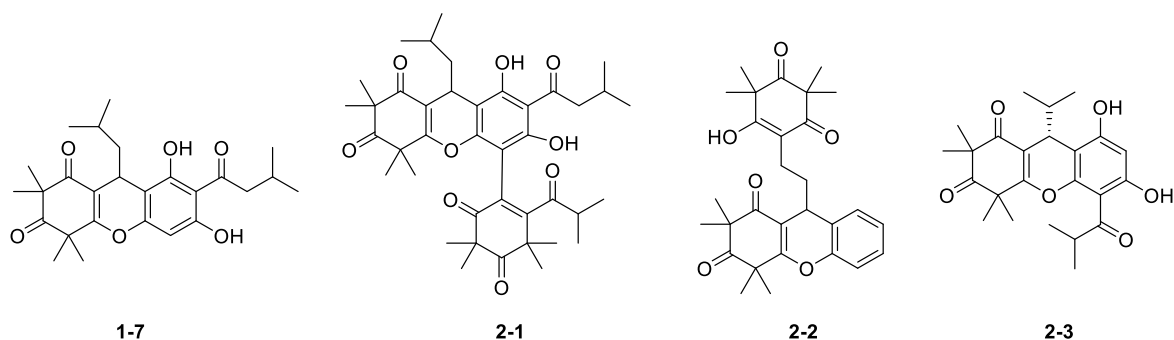
2.1.1 *Rhodomyrtus tomentosa* – Vorkommen, Anwendung, Naturstoffe

Während der Naturstoff Rhodomyrton (**1-7**) erst Anfang der Jahrtausendwende aus der Pflanze *Rhodomyrtus tomentosa* isoliert und charakterisiert wurde, findet die Pflanze bereits seit geraumer Zeit in verschiedenen Gebieten der traditionellen Medizin Anwendung. Einige Teile der Pflanze wurden etwa von indigenen Völkern und der Lokalbevölkerung gegen Koliken, Dysenterie, Abszesse, Sepsis, Tuberkulose, Diarrhoe, Harnwegsinfekte und Schlangenbisse verwendet oder als Schmerzmittel eingesetzt.^[19,20]

Bei *Rhodomyrtus tomentosa* handelt es sich um einen Strauch von 1 – 2 Meter Wuchshöhe, der neben auffällig großen, pinken Blüten, ebenfalls verzehrbare Früchte trägt, die optisch an Blaubeeren erinnern.^[20] Das Verbreitungsgebiet erstreckt sich hauptsächlich auf Südostasien, insbesondere Südchina, die Philippinen, Malaysia, Vietnam, Indonesien und Japan, doch auch in Florida und Ozeanien sowie Australien hat sich die Pflanze als invasive Art (Neophyt) angesiedelt.^[19-21]

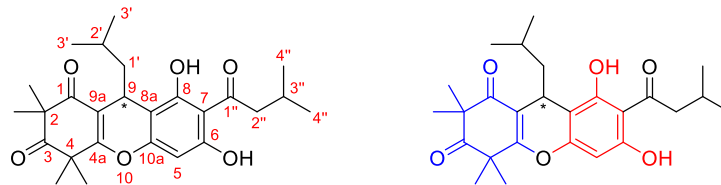
Das breite Anwendungsspektrum motivierte WissenschaftlerInnen dazu, die für die Wirkungen verantwortlichen Substanzen zu isolieren und zu charakterisieren. Waren es im Jahr 2017 erst 42 isolierte Verbindungen^[21], so steigerte sich diese Zahl auf 106 im Jahre 2019^[20].

Den Anfang der Extraktionen stellten 1974 Hui *et al.*^[22] dar, die aus den Blättern des Strauchs verschiedene Triterpenoide und Steroide isolieren konnten, gefolgt von zwei weiteren Steroid-Verbindungen im darauffolgenden Jahr^[23]. Dachriyanus *et al.*^[16] gelang es dann im Jahr 2002 Rhodomyrton (**1-7**) sowie Eucalypton G (**2-1**) aus den Blättern von *Rhodomyrtus tomentosa* zu extrahieren und zu bestimmen. Die zu diesem Zeitpunkt mit Rhodomyrton (**1-7**) strukturell verwandten, bekannten Verbindungen, waren Uvafzelin (**2-2**) (aus *Uvaria afzelii*)^[24] und Myrtucommulon B (**2-3**) (aus *Myrtus communis*)^[25,26] (Schema 3).



Schema 3: Rhodomyrton (**1-7**), Eucalypton G (**2-1**), Uvafzelin (**2-2**) und Myrtucommulon B (**2-3**)

Kurze Zeit später wurde Rhodomyrton (**1-7**) auch in anderen Pflanzen aus der *Myrtaceae*-Familie nachgewiesen: Mohamed und Ibrahim^[27] wiesen Rhodomyrton (**1-7**) in *Eucalyptus globulus*, Senadeera *et al.*^[28] in *Angophora woodsiana* und Kaneshima *et al.*^[29] in den Samen und Früchten von *Myrciaria dubia* nach.



Schema 4: Rhodomyrton (1-7) mit Nummerierung (links) und Einfärbung der Phloroglucin-Einheiten

Aus chemischer Perspektive handelt es sich bei Rhodomyrton (**1-7**) um eine hetero- und tricyclische Etherverbindung, die das Grundgerüst des Xanthens besitzt. Der linke Ring (C-9a bis C-4a) leitet sich von der Syncarpinsäure ab, wonach sich an C-1 und C-3 zwei Carbonylfunktionen und an C-2 sowie C-4 jeweils zwei Methylgruppen befinden. Darüber hinaus ist an der C-9-Position ein *iso*-Butylrest verknüpft. Sowohl eine Röntgenstrukturanalyse als auch die Messung des optischen Drehwerts des extrahierten Naturstoffs konnten zeigen, dass der Naturstoff als racemisches Gemisch vorliegt.^[16] Das etherische Sauerstoffatom befindet sich im Dihydropyran-Ring, zwischen den Kohlenstoffen C-4a und C-10a. Im rechten Ring (C-8a bis C-10a) ist zwischen den zwei OH-Gruppen (an C-6 und C-8) eine Acylgruppe an C-5 vorhanden, welche vom Isovaleraldehyd abgeleitet ist. An der Position C-5 befindet sich demnach ein einzelnes Wasserstoffatom, welches für die Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen mittels NMR-Spektroskopie, insbesondere bei HMBC-Messungen, eine zentrale Rolle spielt.

2.1.2 Biologische Aktivität

2.1.2.1 Aktivität gegen Krankheitserreger

Nach heutigem Stand sind eine Vielzahl an biologischen Messungen von Rhodomyrton, aber auch von Extrakten aus *Rhodomyrtus tomentosa* gegenüber verschiedenen Bakterien und anderen Erregern bekannt. Die wichtigsten Messwerte sind der MIC-Wert und der MBC-Wert, welche für den jeweiligen Erreger erhoben und verglichen werden. Dabei gibt der MIC-Wert die minimale Inhibitionskonzentration (deutsch: MHK, minimale Hemm-Konzentration) an, während der MBC-Wert die minimale bakterizide Konzentration erfasst. Von Saising *et al.*^[30] konnte bereits 2008 gezeigt werden, dass Rhodomyrton gegenüber *Staphylococcus aureus*

ATCC 25923 einen gleichen MIC-Wert von 0.5 µg/mL wie das Reserveantibiotikum Vancomycin aufweist. Limsuwan *et al.*^[17] erweiterten die Messungen noch auf zusätzliche Bakterienarten und wiesen nach, dass Rhodomyrton eine signifikante antibakterielle Aktivität gegen einige grampositive Bakterien besitzt, darunter Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* und mehrere Arten der Gattung *Streptococcus* (Tabelle 1). Aus Tabelle 1 ist zu entnehmen, dass Rhodomyrton gegen insgesamt 14 Bakterien-Stämme mit MIC-Werten von <2 µg/mL und MBC-Werten von meist <2 µg/mL eine antibiotische Wirkung zeigt. Insbesondere gegen Streptokokken und Staphylokokken ist Rhodomyrton besonders wirksam. Hervorzuheben sind die niedrigen MIC- und MBC-Werte gegen *Staphylococcus aureus* und Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* mit Werten zwischen 0.39 und 0.78 µg/mL.

Des Weiteren untersuchten Senadeera *et al.*^[28] verschiedene Moleküle auf deren potenzielle Wirksamkeit gegen drei Stämme des Parasiten *Plasmodium falciparum*, welcher *Malaria tropica* verursacht. Die Studie konnte zeigen, dass Rhodomyrton eine moderate antiplasmodiale Aktivität aufweist, wie beispielsweise gegen einen Chloroquin-resistenten Stamm mit 4.00 µM. Bei Chloroquin handelte es sich um ein Medikament gegen Malaria, welches aufgrund steigender Resistenzbildung des Parasiten und vieler, teils drastischen Nebenwirkungen^[31,32] kaum mehr als Einzelpräparat Gebrauch findet.

Ein potenzielles Anwendungsgebiet des Naturstoffs könnte auch die Behandlung von Karies sein, konnten Bach *et al.*^[33] doch zeigen, dass Rhodomyrton die Säureproduktion im Pathogen *Streptococcus mutans* unterdrückt, die Biofilm-Bildung um bis zu 50% reduziert und nachweislich die Bakterien tötet.

Kürzlich wurde herausgefunden, dass Rhodomyrton auch eine antivirale Wirkung gegen Herpes-Viren HSV-1 und HSV-2 sowie das Corona-Virus SARS-CoV-2^[34] zeigt – weitere Studien hierzu wurden allerdings bis dato noch nicht publiziert.

Keine Wirkung zeigte Rhodomyrton hingegen bei Tests am Pilz *Candida albicans*^[35] und gegen das gramnegative Bakterium *Escheria coli*^[36]. Gramnegative Bakterien sind aufgrund ihrer Doppelmembran resistent gegenüber Rhodomyrton. Dies bewiesen Saising *et al.*^[36], indem erst durch Zugabe eines speziellen Peptids, welches die äußere Membran destabilisiert, Rhodomyrton wirksam sein konnte. Es wird eine Interaktion zwischen Rhodomyrton und Lipopolysacchariden, einem Bestandteil der äußeren Membran, vermutet. Bei Zugabe dieser Polysaccharide wurde die antimikrobielle Wirkung von Rhodomyrton sofort aufgehoben.

Tabelle 1: MIC/MBC-Werte von Rhodomyrton im Vergleich zu bekannten Antibiotika

Bakterium	MIC/MBC (µg/mL)	
	Rhodomyrton	Antibiotika (Vergleich)
<i>Bacillus cereus</i> ^[17]	0.39/0.39	0.062/0.062 (Penicillin G)
<i>Bacillus subtilis</i> ^[17]	0.39/0.78	0.062/0.062 (Penicillin G)
<i>Enterococcus faecalis</i> ^[17]	1.56/12.50	-
Methicillin-resistenter <i>S. aureus</i> (n = 4) ^[17]	0.39-0.78/0.39-0.78	1.25/1.25 (Vancomycin)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 ^[17]	0.39/0.39	0.62/1.25 (Vancomycin)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 35984 ^[17]	0.39/25	0.78/1.56 (Vancomycin)
<i>Streptococcus gordonii</i> ^[17]	0.19/1.56	0.031/0.031 (Penicillin G)
<i>Streptococcus mutans</i> ^[17]	0.19/1.56	0.031/0.031 (Penicillin G)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> capsule positive ^[17]	0.39/1.56	0.015/0.062 (Penicillin G)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (n = 2) ^[17]	0.39-0.78/1.56	0.015/0.015 (Penicillin G)
<i>Streptococcus salivarius</i> ^[17]	0.39/1.56	0.062/0.062 (Penicillin G)
<i>Streptococcus suis</i> ^[37]	0.5/1.0	-
<i>Clostridium difficile</i> ^[38]	0.625-2.5/1.25-5	1.25 (Vancomycin)
<i>Propionibacterium acnes</i> ^[39]	0.12-0.5/0.12-1	0.03-1/0.03-1 (Erythromycin)

Na-Phatthalung *et al.*^[40] konnten für Rhodomyrton zusätzlich entzündungshemmende und immunstimulierende Effekte an Fisch-Makrophagen der Regenbogenforelle nachweisen. Des Weiteren wurden Experimente an Mäusen durchgeführt, um antidepressive Effekte von Rhodomyrton zu untersuchen.^[41] Die Studie ergab, dass Rhodomyrton bei Mäusen, sowohl der Beeinträchtigung des räumlichen Gedächtnisses vorbeugt, als auch Defekte der Dichte der dendritischen Dornen umkehrt. Vermutlich schließt diese antidepressive Wirkung von Rhodomyrton auch die Regulation der Neurogenese und die synaptische Plastizität im Hippocampus mit ein. Die erste *in vivo* durchgeführte toxikologische Studie wurde 2020 von Voravuthikunchai *et al.*^[42] durchgeführt: Sie untersuchten die Überlebenschancen von Großen Wachsmotten bei Zugabe von 100 mg/kg Rhodomyrton und stellten fest, dass alle Wachsmotten nach drei Tagen Verabreichungsdauer überlebt hatten. Bei Zebrafisch-

Embryonen überlebten immerhin 80% nach einer Vergabe von 0.5 µg/mL Rhodomyrton für drei Tage. Weitere vorklinische Experimente an menschlichem Blut ergaben, dass es bis zu einer Konzentration von 256 µg/mL zu keinem Erythrozytenzerfall und daher keiner Toxizität kommt. Dies konnte durch Experimente an Mäusen bestätigt werden, welche über einen Zeitraum von 14 Tagen eine tägliche Dosis von 5000 mg/kg Rhodomyrton oral verabreicht bekamen und keine Symptome zeigten.^[42]

2.1.2.2 Rhodomyrton als potenzieller Wirkstoff gegen Hautkrankheiten

Die zahlreichen biologischen Wirkungen von Rhodomyrton führten dazu, die Anwendungsgebiete dieses Moleküls zu untersuchen. Den Anfang dieser Arbeiten stellte die Publikation von Leejae *et al.*^[43] dar, die belegen konnten, dass es *in vitro* an menschlichen Erythrozyten zu keiner Toxizität kam.

Davon ausgehend analysierten Wunoo *et al.*^[44] die Biofilm-Bildung des Bakteriums *Propionibacterium acnes*, dem Erreger der Hautkrankheit Akne. Die Auswertung ergab, dass bereits bei einem Wert von einem Sechzehntel des MIC-Wertes die Biofilm-Bildung gehemmt wurde. Rhodomyrton könnte also ein wirksames Mittel gegen Akne und weitere Hautkrankheiten darstellen. Wenige Jahre später veröffentlichte dieselbe Arbeitsgruppe eine Studie zur konkreten Anwendbarkeit von Rhodomyrton als Anti-Akne-Mittel^[45]: In einer klinischen, randomisierten Doppel-Blind-Studie konnte herausgefunden werden, dass ein hergestelltes Serum mit 1% Rhodomyrton dieselbe Wirksamkeit aufwies, wie das Medikament Clindamycin. So konnte in ca. 69% der Fälle ein komplettes Verschwinden der Hautkrankheit und in ca. 29% der Fälle eine verbesserte Haut beobachtet werden. Dabei wurden keinerlei Nebenwirkungen, wie etwa Hautirritationen, registriert.

Im Jahr 2016 konnten Chorachoo *et al.*^[46] zeigen, dass Rhodomyrton bei HaCaT-Zellen (Keratinocyten-Zelllinie aus der adulten menschlichen Haut) eine anti-proliferative Wirkung, d. h. eine Verlangsamung des Zellwachstums bewirkt. Darüber hinaus verzögerte Rhodomyrton die Wundheilung um ca. 70% nach 24-stündiger Inkubation bei einem Kratztest. Dies ist insofern positiv zu bewerten, da bei der Autoimmunkrankheit Schuppenflechte (Psoriasis) die Bildung von verhornten Hautzellen (Keratinocyten) beschleunigt und verstärkt auftritt. Dieses Phänomen führt daraufhin zum entsprechenden Krankheitsbild mit Juckreiz und Entzündungen. Chorachoo *et al.*^[47] konnten zusätzlich nachweisen, dass Rhodomyrton die Gen-Expression und die Aussonderung von Entzündungsproteinen hemmt.

Wie die Arbeiten von Tayeh *et al.*^[48,49] herausfinden konnten, zeigt Rhodomyrton auch gegen gewisse Krebszellen eine nennenswerte Wirkung: Bereits bei nicht-toxischen Konzentrationen

von Rhodomyrton konnte das Wachstum der epidermalen Karzinomen A431 Zelllinie gestoppt werden. Grund hierfür ist die Reduzierung der Zellmigration, Zelladhäsion und Zellinvasion. Dies konnte u. a. dadurch bewiesen werden, da Rhodomyrton die fokale Adhäsions-Kinase (FAK) und die Proteinkinasen B hemmt. Außerdem verstärkt es die Expression der Inhibitoren TIMP-1 und TIMP-2, welche wiederum die Matrix-Metalloproteasen MMP-9 und MMP-2 unterdrücken.

2.1.3 Wirkmechanismus von Rhodomyrton

Die erste Studie zur Untersuchung des Wirkmechanismus von Rhodomyrton veröffentlichten Visutthi *et al.*^[50] 2011. Sie arbeiteten heraus, dass Rhodomyrton in MRSA die Zellwand-Biosynthese und vermutlich auch das WalK/WalR (YycG/YycF)-System stört. Obwohl Leejae *et al.*^[43] in ihrer Publikation darauf hinweisen, dass die Zellmembran nicht das Ziel von Rhodomyrton zu sein scheint, häuften sich später Publikationen mit konträren Ergebnissen. Messungen der zellulären ATP- und Kalium-Kationen-Konzentrationen in MRSA, welche mit Rhodomyrton versetzt wurden, zeigten, dass die Zellmembran durchlässiger wurde und es zur Bildung von Auswölbungen kam.^[51] Eine weitere Untersuchung eines Derivats von Rhodomyrton B an MRSA registrierte eine Superpolarisierung der Zellmembran mit anschließender Lyse (Zerfall der Zelle durch Beschädigung der Membran).^[52]

Im Jahr 2018 kamen Saeloh *et al.*^[53] zum Schluss, dass Rhodomyrton nicht in die Zellmembran inseriert, sondern stattdessen an die Endstellen von in die Zellmembran eingebetteten Phospholipiden bindet. Dies würde die Lipidbildung stören und dadurch zu der ebenfalls beobachteten gesteigerten Fluidität und dem Hervorrufen von Membranausbildungen führen. All diese Beobachtungen konnten von Saising *et al.*^[36] bestätigt werden: Die Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass Rhodomyrton nicht die klassischen Angriffsstellen (Translation, Transkription, DNA-Replikation) von Antibiotika angreift, sondern sich davon unterscheidet. Ihre Untersuchungen an *S. aureus* konnten zeigen, dass die Zugabe von Rhodomyrton das Membranpotenzial innerhalb weniger Sekunden drastisch absinken lässt und dabei ATP sowie zytoplasmische Proteine freisetzt. Darüber hinaus konnten folgende Prozesse an Studien mit menschlichen Erythrozyten festgestellt werden: Eine Zytotoxizität für einige eukaryotische Zellen, eine Apoptose der Zellen sowie Blebbing (Ausstülpung der Zellmembran). Akkumuliert sich hingegen Rhodomyrton innerhalb der Membran von MRSA, wird die Synthese von Makromolekülen wie DNA, RNA, Proteinen und Lipiden gehemmt.^[54] Es besteht daher ein Konsens darüber, dass Rhodomyrton primär die Zellmembran grampositiver Bakterien angreift und dort durch verschiedene Effekte den Zelltod hervorruft.

An diese Erkenntnisse knüpfen die Ergebnisse von Nguyen *et al.*^[55] an: Sie kultivierten erstmals einen resistenten Mutanten aus *S. aureus* HG001, welcher als Rom^R bezeichnet wird. An diesem Stamm konnte nachgewiesen werden, dass die Resistenz aus einer Punktmutation in der Codierungs-Region von *farR* hervorgeht. *farR* ist dabei ein Regulator für die Fettsäureresistenz, wodurch anstelle von Cystein, Arginin an Position 116 des Proteins FarR eingebaut wird. Letztlich kam die Forschungsgruppe zu dem Schluss, dass eine Resistenz gegen Rhodomyrton durch eine Überexpression von FarE (einer Effluxpumpe für Linol- und Arachidonsäure) beeinflusst werden könnte, wodurch der Ausstoß von Lipiden und Fettsäuren in den Überstand erhöht wird. Diese Überexpression von Makromolekülen neutralisiert möglicherweise die antimikrobielle Aktivität von Rhodomyrton. Dieselbe Arbeitsgruppe fand heraus, dass die Mutation von *farR* die Aktivität des Regulators FarR ändert, wodurch nicht nur *farR* selbst, sondern auch *farE*-Gene und vom Regulator *agr* kontrollierte Gene hochreguliert werden.^[56] Infolgedessen wird das Protein FarE hochreguliert und es werden vermehrt Fettsäuren aus der Zelle ausgestoßen, welche Rhodomyrton neutralisieren können. Diese Erkenntnisse beruhen auf Experimenten, wonach die Deletion von *farE* in Rom^R oder im Wildtyp HG001 eine Hypersensibilität hervorriefen. Außerdem konnte eine zehnfach gesteigerte Exkretion von Phosphatidylglycerinen beobachtet werden, welche eine um das Hundertfache höhere Konzentration gegenüber Fettsäuren aufwies. Durch Lichtstreuungsexperimente (SLS und DLS) war es möglich, Vesikelbildungen von Rhodomyrton und Phosphatidylglycerinen nachzuvollziehen. Es zeigte sich, dass sich innerhalb weniger Millisekunden Vesikel mit der Zusammensetzung 1:1.49 (Rhodomyrton: Phosphatidylglycerin(32:0)) bildeten.^[56] Dadurch war nicht nur bewiesen, wodurch eine Resistenz in *S. aureus* gegen Rhodomyrton hervorgerufen wird, sondern auch, dass Rhodomyrton zweifelsfrei die Zellmembran zum Ziel hat und nach Bindung an diese zum Abfall des Membranpotenzials und daraufhin zum Zelltod führt.

2.1.4 Isolierte Rhodomyrton-Analoga – Eine Übersicht

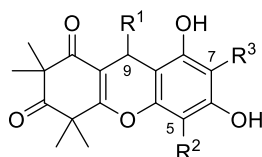
In Ihrem Review aus dem Jahre 2019 beschreiben Nicoletti *et al.*^[57] ausführlich alle isolierten Verbindungen aus der Familie der *Myrtaceae*. Um einen Überblick über mit Rhodomyrton verwandte Strukturen zu geben, wurden die wichtigsten Vertreter in Tabelle 2 zusammengetragen.

Die größten strukturellen Gemeinsamkeiten zu Rhodomyrton weisen Myrciaron A^[29] und Rhodomyrtoson H^[58] auf, welche einen *iso*-Propyl- bzw. *sec*-Butylrest anstatt dem *iso*-Butylrest an der Acylgruppe an C-7 tragen. Als Isomere von Rhodomyrton und

Rhodomyrtoson H wurden in späteren Jahren Rhodomyrtoson B^[18] bzw. Tomentodion T^[59] aus *Rhodomyrtus tomentosa* isoliert, ebenso wie Rhodomyrtoson F^[60].

Die zweite Gruppe der Derivate unterscheidet sich primär am C-9-Rest, der bei den folgenden Vertretern aus einem *iso*-Propylrest besteht: Isomyrtucommulon B, Callistenon A, Myrciaron B und Rhodomyrtoson E^[61]. Als Isomere gelten entsprechend Myrtucommulon B^[25] sowie Callistenon B^[62]. Als dritte Gruppe sind in der Tabelle Strukturen aufgeführt, welche sowohl an R² als auch an R³ Acyl- bzw. Alkylreste tragen, darunter Callistenon H, 6-Methylisomyrtucommulon B und 4-Methylmyrtucommulon B. Die vierte Gruppe bilden Moleküle, welche an C-9 einen Phenylrest tragen, aber einen Acylrest an C-7 analog zu Rhodomyrtoson besitzen. Hierzu zählen Rhodomyrtoson I^[63] und Tomentodion S^[59].

Hervorzuheben ist, dass Bloor^[64] bereits im Jahre 1992 ein Rhodomyrtoson B-Derivat mit Methoxygruppe an Position C-7 synthetisieren konnte. Dabei ging er von einer offenen Ringstruktur aus, welche er aus *Kunzea sicclairii* und *Kunzea ericoides* isolierte, und setzte sie unter Säurekatalyse zum entsprechenden Xanthen um.



Schema 5: Allgemeine Struktur von Rhodomyrton-Analoga

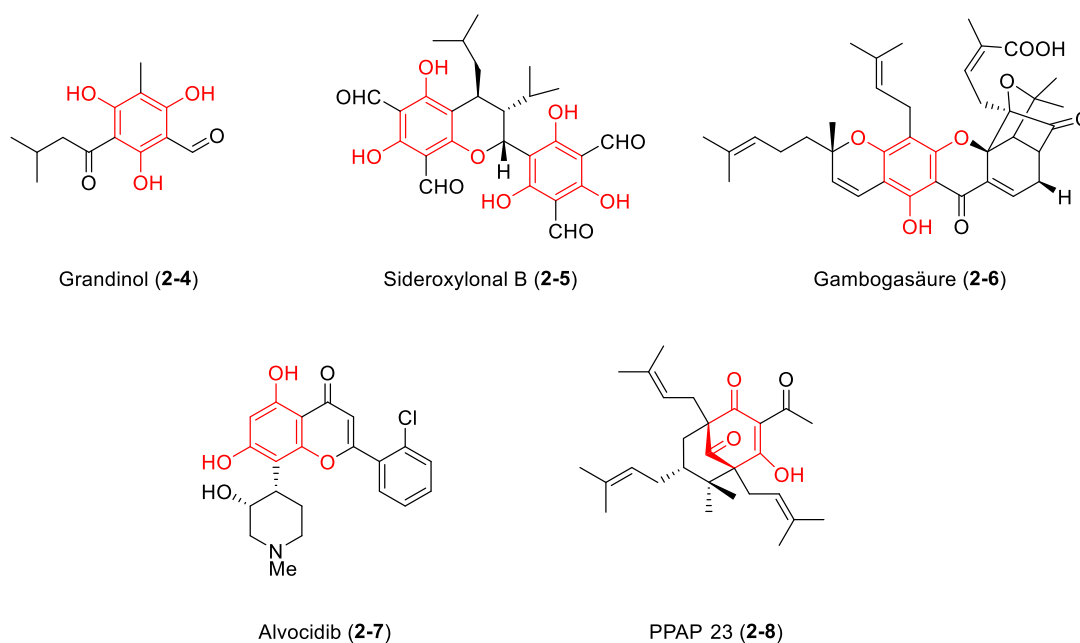
Tabelle 2: Rhodomyrton-Analoga mit Angabe der Extraktionspflanze nach Nicoletti *et al.*^[57]

Verbindung	R ¹	R ²	R ³	Pflanze (Erstextraktion)
Rhodomyrton	<i>iso</i> -Bu	H	C(O) <i>iso</i> -Bu	<i>Rhodomyrtus tomentosa</i> ^[16]
Myrciaron A	<i>iso</i> -Bu	H	C(O) <i>iso</i> -Pr	<i>Myrciaria dubia</i> ^[29]
Rhodomyrtoson H	<i>iso</i> -Bu	H	C(O) <i>sec</i> -Bu	<i>Rhodomyrtus tomentosa</i> ^[58]
Rhodomyrtoson B	<i>iso</i> -Bu	C(O) <i>iso</i> -Bu	H	<i>Rhodomyrtus tomentosa</i> ^[65]
Tomentodion T	<i>iso</i> -Bu	C(O) <i>sec</i> -Bu	H	<i>Rhodomyrtus tomentosa</i> ^[59]
Rhodomyrtoson F	<i>iso</i> -Bu	C(O) <i>n</i> -Pent	H	<i>Syncarpia glomulifera</i> ^[60]
Isomyrtucommulon B	<i>iso</i> -Pr	H	C(O) <i>iso</i> -Pr	<i>Myrtus communis</i> ^[66]
Callistenon A	<i>iso</i> -Pr	H	C(O) <i>iso</i> -Bu	<i>Melaleuca citrina</i> ^[62]
Myrciaron B	<i>iso</i> -Pr	H	C(O) <i>sec</i> -Bu	<i>Myrciaria dubia</i> ^[29]
Rhodomyrtoson E	<i>iso</i> -Pr	H	C(O)EtPh	<i>Eucalyptus citriodora</i> ^[61]
Myrtucommulon B	<i>iso</i> -Pr	C(O) <i>iso</i> -Pr	H	<i>Myrtus communis</i> ^[25]
Callistenon B	<i>iso</i> -Pr	C(O) <i>iso</i> -Bu	H	<i>Melaleuca citrina</i> ^[62]
Callistenon H	<i>iso</i> -Pr	C(O) <i>iso</i> -Bu	Me	<i>Melaleuca viminalis</i> ^[67]
6-Methylisomyrtu- commulon B	<i>iso</i> -Pr	C(O)Me	C(O) <i>iso</i> -Pr	<i>Myrtus communis</i> ^[68]
4-Methylmyrtu- commulon B	<i>iso</i> -Pr	C(O) <i>iso</i> -Pr	Me	<i>Myrtus communis</i> ^[68]
Rhodomyrtoson I	Ph	H	C(O) <i>iso</i> -Bu	<i>Rhodomyrtus tomentosa</i> ^[69]
Tomentodion S	Ph	H	C(O) <i>sec</i> -Bu	<i>Rhodomyrtus tomentosa</i> ^[59]

2.2 Phloroglucine

Da Rhodomyrton (**1-7**) auch den Acylphloroglucinen zugeordnet werden kann, soll an dieser Stelle ein kurzer Überblick über diese Stoffklasse erfolgen.

Das Phloroglucin-Strukturmotiv, d. h. das 1,3,5-Trihydroxybenzol, lässt sich in einer Vielzahl von Molekülen wiederfinden und ist Bestandteil zahlreicher Totalsynthesen von Naturstoffen.^[70,71] Zudem gibt es eine Fülle an isolierten Naturstoffen^[72,73], darunter beispielsweise die Verbindungen Grandinol (**2-4**) und Sideroxylonal B (**2-5**) (Schema 6). Zwei Moleküle, die eine erhöhte Bioaktivität gegenüber Krebszellen aufweisen sind z. B. das Xanthon-Derivat Gambogensäure (**2-6**)^[74,75] und das semi-synthetische Alkaloidflavonoid Alvocidib (**2-7**), welches als CDK9 Kinase Inhibitor gegen akute myeloische Leukämie wirksam ist^[76]. Als wichtigster Vertreter aus der Gruppe der prenylierten Phloroglucine gilt Hyperforin, welches in Echtem Johanniskraut vorkommt: In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Verbindung einen antidepressiven Effekt hervorruft^[77,78], wodurch es als Zielmolekül einiger Totalsynthesen interessant wurde^[79–83]. Modifikationen des Hyperforins konnten bereits aufzeigen, dass diese Substanzklasse vielversprechende biologische Eigenschaften aufweist: So konnte mit PPAP 23 (**2-8**) ein Derivat synthetisiert werden, welches gegen zwei Vancomycin-resistente Enterokokken-Stämme wirksam ist und offenbar keine rasche Resistenzbildung hervorruft.^[84–86]



Schema 6: Einige Vertreter der Phloroglucin-Stoffklasse mit farbig markierter Phloroglucin-Einheit

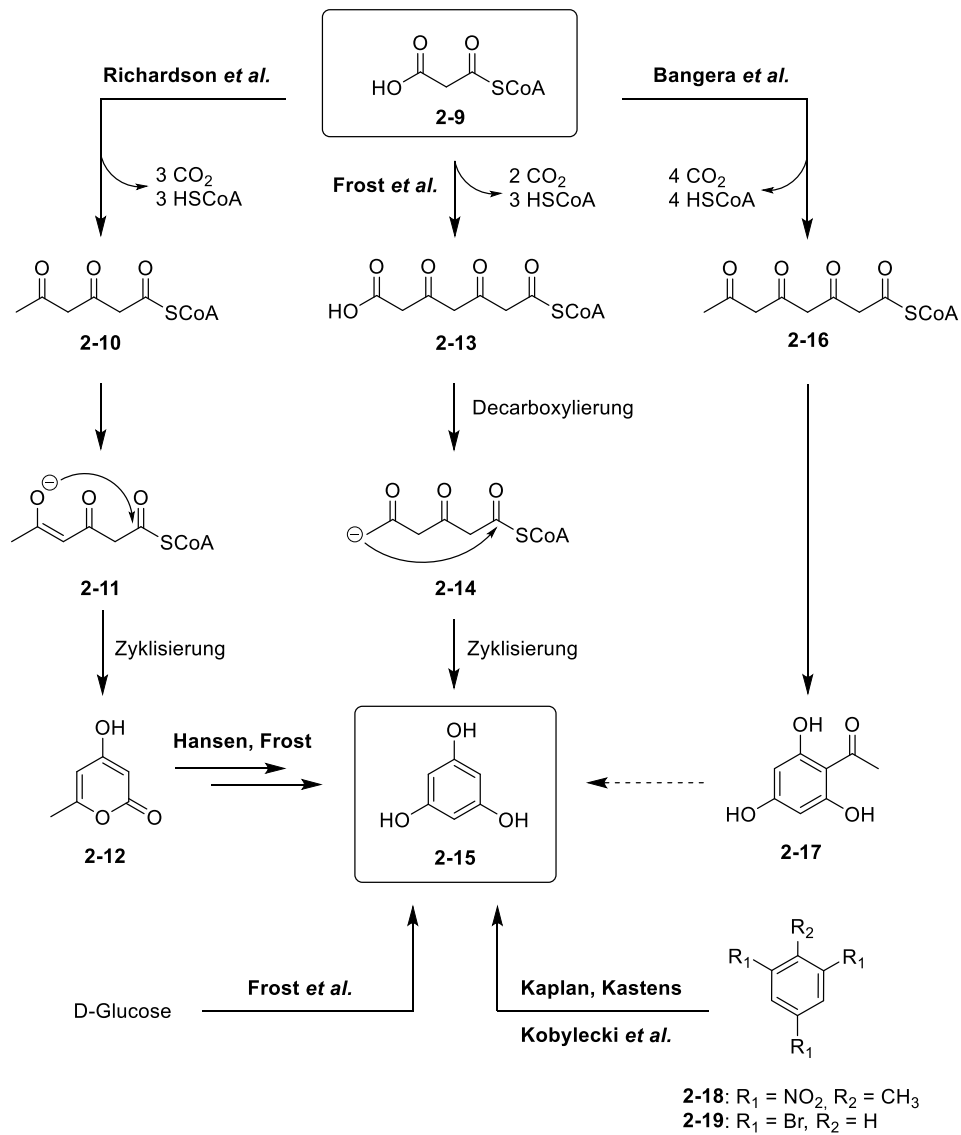
2.2.1 1,3,5-Trihydroxybenzol

Das 1,3,5-Trihydroxybenzol (**2-15**) stellt die zentrale Ausgangssubstanz für die Synthesen dieser Arbeit dar. Folglich sollen an dieser Stelle die beiden Synthesemöglichkeiten (technisch und biosynthetisch) in Kürze dargestellt werden.

Bereits 1950 konnten Kastens und Kaplan^[87] Phloroglucin (**2-15**) aus 2,4,6-Trinitrotoluol (**2-18**) gewinnen, wobei mehrere Reaktionsschritte nötig waren (Schema 7, unten rechts): Nach Oxidation von 2,4,6-Trinitrotoluol (**2-18**) zu Trinitrobenzoesäure mit Natriumdichromat und Schwefelsäure, wurde das Produkt zu Triaminobenzol und darauffolgend in saurer Lösung zu Phloroglucin (**2-15**) umgesetzt. Eine günstigere und einfachere Methode, ausgehend von 1,3,5-Tribrombenzol (**2-19**), konnten Kobylecki *et al.*^[88] 1974 entwickeln.

Den möglichen Biosyntheseweg untersuchten Hansen und Frost^[89]: 2002 publizierten sie, dass das Pyron **2-12** chemisch in Phloroglucin (**2-15**) umgewandelt werden kann: Dazu wurde das Pyron **2-12** zunächst mit Dimethylsulfat alkyliert und das erhaltene Lacton anschließend zum Phloroglucinmonomethylether umgesetzt. In einem letzten Schritt wird der erhaltene Methylether mit Salzsäure behandelt, wodurch Phloroglucin (**2-15**) mit einer Gesamtausbeute von 41% über drei Schritte erhalten wird. Das Pyron **2-15** wiederum wird beispielsweise von *Escheria coli* und *Saccharomyces cerevisiae* aus Malonyl-CoA (**2-9**) hergestellt, indem aus 3,5-Diketohehexanoat **2-10** das Enolat **2-11** gebildet wird, welches anschließend zum Pyron **2-12** zyklisiert (Schema 7, links).^[90]

Darüber hinaus konnten Frost *et al.*^[91] zeigen, dass auf biomimetischem Weg Phloroglucin (**2-15**) in einem einzigen Schritt aus D-Glucose gewonnen werden kann. Die Herstellung war sowohl mit *Escheria coli* als auch mit *Pseudomonas fluorescens* möglich, wobei mit einem modifizierten *Escheria coli*-Stamm bis zu 780 mg/L Phloroglucin (**2-15**) innerhalb von 48 h erzeugt werden konnten (Schema 7, links unten). Die AutorInnen postulierten außerdem einen weiteren möglichen Biosyntheseweg, bei welchem zunächst die Diketocarbonsäure **2-13** gebildet wird – nach Decarboxylierung der Carbonsäure **2-13** und Zyklisierung von Enolat **2-14** wird letztlich Phloroglucin (**2-15**) erhalten (Schema 7, Mitte). Die Arbeit von Banger und Thomashow^[92] konnte zusätzlich aufzeigen, dass Acylphloroglucin (**2-17**) ebenfalls aus Malonyl-CoA, unter Bildung der Carbonsäure **2-16**, biosynthetisch in *Pseudomonas fluorescens* Q2-87 synthetisiert wird (Schema 7, rechts).

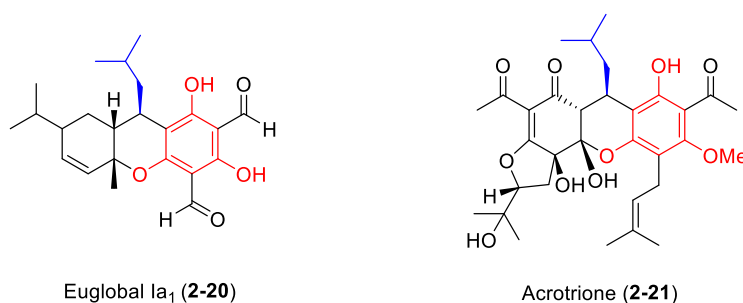


Schema 7: Übersicht der Synthesewege für Phloroglucin (2-15)

2.3 Xanthene

Die Substanzklasse der Xanthene ist vermutlich am bekanntesten durch die sogenannten Xanthenfarbstoffe, beispielsweise Rhodamin und Fluorescein. Doch aufgrund der zahlreichen biologischen Eigenschaften, wie antitumorale, antimikrobielle und entzündungshemmende Wirkungen, wird auch auf dem Gebiet der Medizinischen Chemie zunehmend an Xanthen-Verbindungen geforscht.^[93]

Zwei isolierte Xanthen-Strukturen, welche wie Rhodomyrton sowohl das Phloroglucin-Motiv (rot) als auch einen *iso*-Butylrest an C-9 (blau) aufweisen, stellen beispielsweise Euglobal Ia₁ (**2-20**)^[94] und das kürzlich isolierte Acrotrione (**2-21**)^[95] dar (Schema 8).



Schema 8: Strukturformeln von Euglobal Ia₁ (2-20, links) und Acrotrione (2-21, rechts)

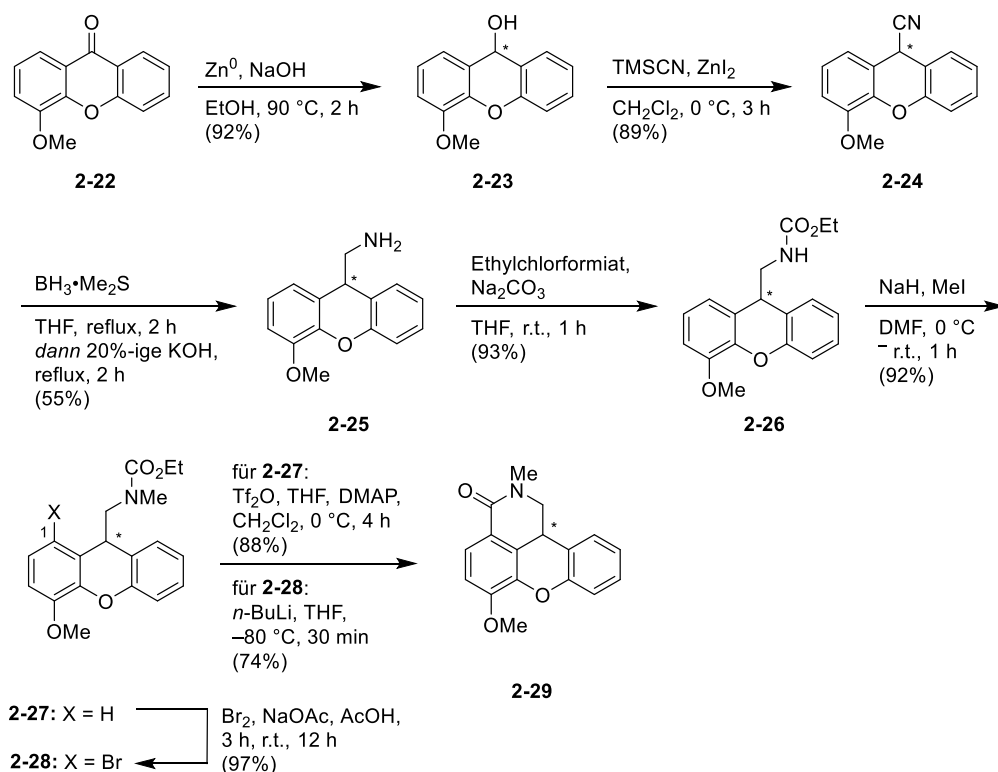
In den folgenden Unterkapiteln soll ein kurzer Abriss über wichtige Synthesestrategien für Xanthen-Verbindungen erfolgen, um die vorliegende Arbeit zur Synthese von Rhodomyrton-Analoga einzuordnen.

2.3.1 Synthese von anellierten Xanthenen nach Domínguez *et al.*

Im Jahr 2004 berichteten Domínguez *et al.*^[96] von der Synthese des Xanthen[1,9-de]azepin-Grundgerüsts, das beispielsweise im Naturstoff (–)-Clavizepine vorkommt.^[97] Diese Verbindung konnte bereits 1994 von Ishibashi *et al.*^[98], aber auch von Domínguez *et al.*^[99] synthetisiert werden. Letztere entwickelten zwei unterschiedliche Routen, um generell zu anellierten Xanthenen zu gelangen – diese beiden Strategien sollen nachfolgend kurz vorgestellt werden, um einen ersten Überblick über Xanthensynthesen zu liefern.

Die Synthese für Chromeno[4,3,2-*cd*]isoindolin-2-one^[96] startete mit Xanthen **2-22**, welches aus Guajakol und 2-Chlorbenzoesäure nach der Methode von Galt *et al.*^[100] dargestellt wurde (Schema 9). Nach Reduktion mit Zink und Überführung der Hydroxygruppe in ein Nitril, wurde mit dem Borhydrid-Dimethylsulfid-Komplex erneut reduziert. Dadurch konnte Aminomethylxanthen **2-25** in einer Ausbeute von 45% über drei Schritte erhalten werden. Nach

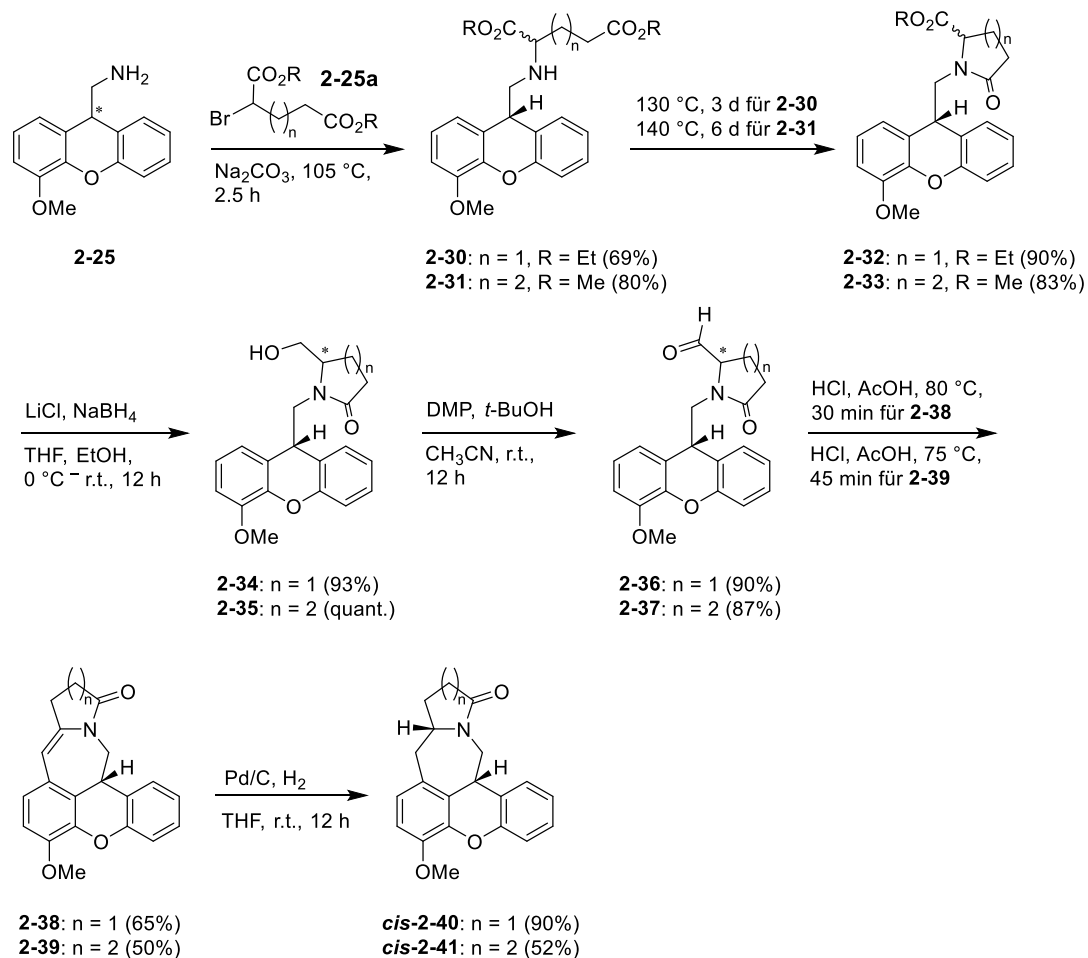
Alkylierung mit Ethylchlorformiat wurde die Aminfunktion methyliert und nach Zyklisierung mit Tf₂O und DMAP konnte schließlich Xanthen **2-29** dargestellt werden. In gleicher Weise gelang es, nach Bromierung an C-1 und darauffolgendem Halogen-Metallaustausch mit *n*-BuLi, die Zyklisierung zu **2-29** zu initiieren.



Schema 9: Synthese von Xanthen **2-29** nach Domínguez *et al.*

Die Synthese von Pyrrolo- und Pyrido[1,2-a]xanthen[1,9-de]azepinen^[101] startete mit Amin **2-25** aus der vorherigen Route, welches mit Diethyl-2-brompentandionaten **2-25a** alkyliert wurde. Daraufhin erfolgte die Zyklisierung zu den Lactamen **2-32** und **2-33** bei 130 °C bis 140 °C in sehr guten Ausbeuten. Nachdem eine Verseifung mit anschließender Zyklisierung zum Pyrroloxanthen fehlschlug, wurden die Esterfunktionen mit Natriumborhydrid zu den Alkoholen **2-34** und **2-35** reduziert und mit Dess-Martin-Periodinan zu den Aldehyden **2-36** und **2-37** oxidiert. Unter Säurekatalyse erfolgte die zweite Zyklisierung in moderaten Ausbeuten von 50% bzw. 65%, bevor mittels Hydrierung der jeweiligen Doppelbindung die anellierten Isochinoline *cis*-**2-40** und *cis*-**2-41** erhalten wurden.

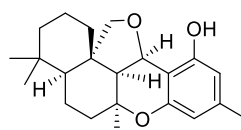
Zusammengefasst, nutzten die AutorInnen das Xanthon **2-22**, überführten es in Aminoxanthen **2-25** und alkylierten die Aminofunktion mit verschiedenen Substraten. Für die Zyklisierungsreaktionen verwendeten sie entweder direkt die Amide **2-27** und **2-28** oder die Aldehyde **2-36** und **2-37**.



Schema 10: Synthese der Xanthene *cis*-2-40 und *cis*-2-41 nach Domínguez *et al.*

2.3.2 Synthese von (–)-Siccanin nach Trost *et al.*

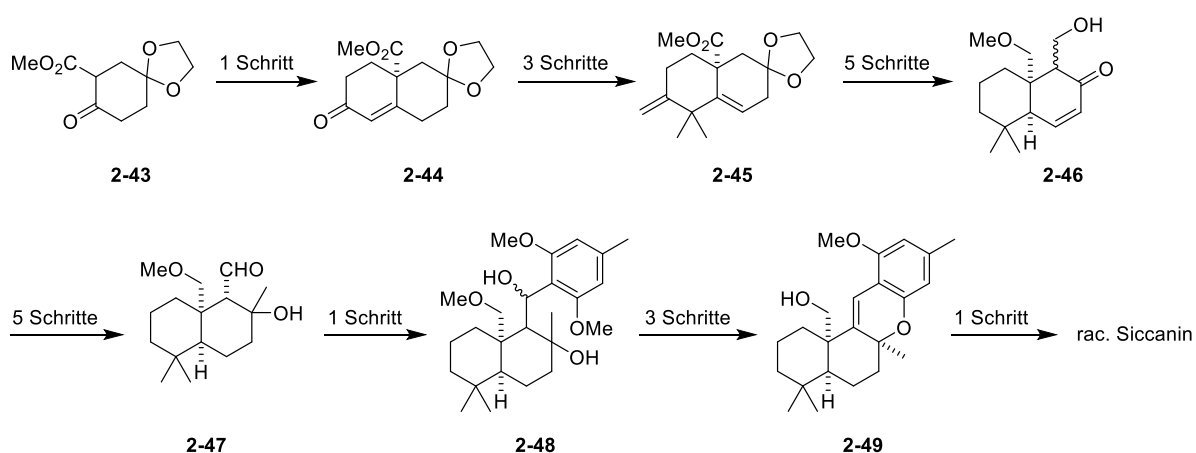
Einen komplexen Naturstoff stellt die penta-zyklische Verbindung (–)-Siccanin (**2-42**) dar, welche 1962 aus *Helminthosporium siccans* extrahiert wurde^[102] und eine antifungale Wirkung zeigt^[103,104]. (–)-Siccanin (**2-42**) charakterisiert sich strukturell durch ein *cis,syn,cis*-verknüpftes alicyclisches Ring-System.



2-42

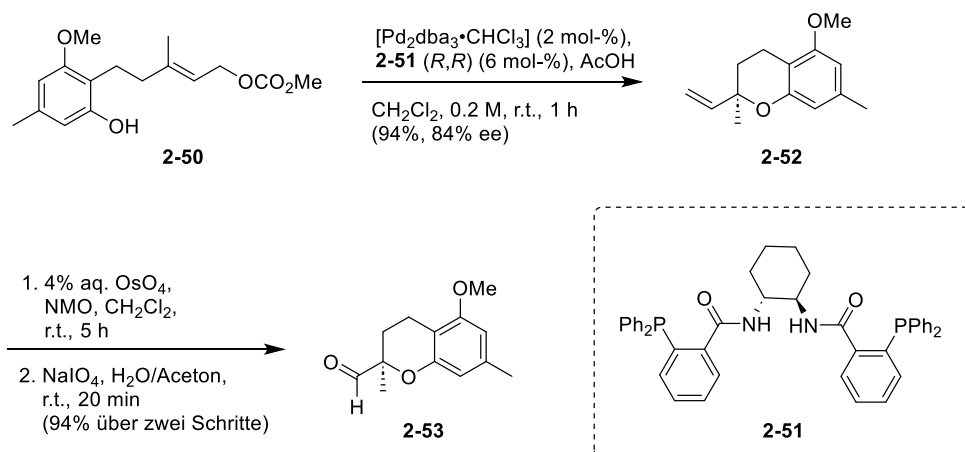
Schema 11: Strukturformel von (–)-Siccanin (**2-42**)

Nachdem die Arbeitsgruppe um Yoshikoshi zwei racemische Synthesen mit Syntheselängen von 19^[105] und 24 Schritten^[106] veröffentlichte, konnten Trost *et al.* racemisches Siccanin (**2-42**) 1996 in nur 15 Schritten und einer Gesamtausbeute von 5% synthetisieren^[107]. Yoshikoshi *et al.* begannen ihre 19-stufige Synthese mit Ketoester **2-43** und gelangen nach einer Robinson-Anellierung zu Octalon **2-44** (Schema 12). Nach Methylierung, Olefinierung und weiteren Funktionalisierungen wurde schließlich Aldehyd **2-47** erhalten, welcher mit lithiiertem 3,5-Dimethoxytoluol zu **2-48** umgesetzt wurde. In den letzten beiden Syntheseschritten wurden zwei Zyklisierungen durchgeführt, welche zu racemischem Siccanin (**2-42**) führten.



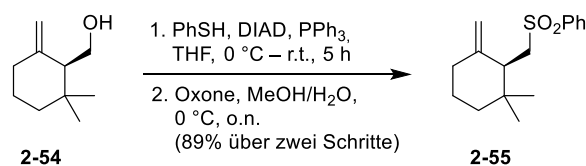
Schema 12: Überblick der Synthese von racemischem Siccanin (**2-42**) nach Yoshikoshi *et al.*

Eine enantioselektive Synthese von (-)-Siccanin (**2-42**) gelang der Gruppe von Barry Trost im Jahr 2003 in nur 13 Schritten ausgehend von *E*-Allylcarbonat **2-50**.^[108,109] Zunächst wurde das Chroman **2-52** in einer Palladium-katalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierung gebildet. Um aus der Vinylgruppe eine Aldehydfunktion zu erhalten, wurde zunächst mittels Upjohn-Dihydroxylierung dihydroxyliert und anschließend das Diol durch oxidative Spaltung mit Natriumperodat (Malaprade-Reaktion) in 94% in Aldehyd **2-53** überführt.



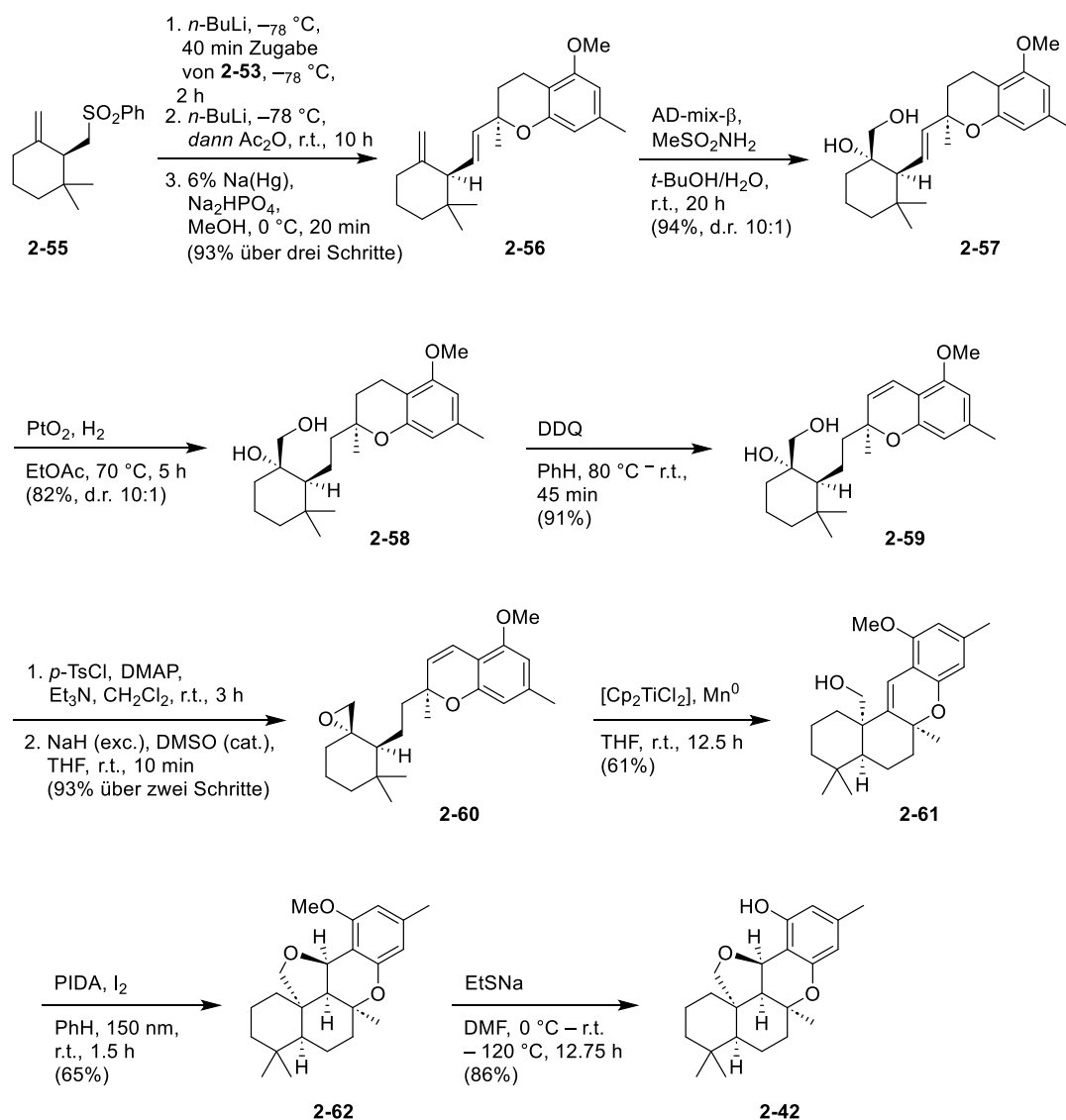
Schema 13: Synthese des Chromans 2-53

Nachdem Phenylsulfon **2-55** in einer Zweistufensynthese über den entsprechenden Thioether aus Alkohol **2-54** synthetisiert werden konnte (Schema 14), wurde es mit Aldehyd **2-53** in einer Julia-Olefinierung zum *E*-Dien **2-56** in 93% über drei Schritte erfolgreich umgesetzt (Schema 15).



Schema 14: Synthese des Phenylsulfons 2-55

Anschließend wurde erneut dihydroxyliert (Sharpless-Dihydroxylierung, AD-mix- β), wodurch das Diol **2-57** in 94% und einem d.r. von 10:1 erhalten wurde. Nach Reduktion der Doppelbindung mit Platin(IV)-oxid, wurde mit DDQ zum Chromen **2-59** oxidiert und nach darauffolgender Tosylierung des primären Alkohols und S_N2 -Reaktion, konnte Epoxid **2-60** als Zwischenstufe dargestellt werden. Nachdem eine kationische Zyklisierung mit Lewis-Säuren fehlschlug, führte eine radikalische Zyklisierung mit $Cp_2Ti(III)Cl_2$ und Mangan (Mn^0) über eine 6-*exo*-trig Zyklisierung mit 61%-iger Ausbeute zu Tetrazyklus **2-61**. Zuletzt erfolgte erneut eine Zyklisierung unter Zugabe von Iod und PIDA, woraus Pentazyklus **2-62** in 65% resultierte. Die folgende Entschützung der Methoxygruppe mit Natriummethanthiolat lieferte schließlich (–)-Siccanin (**2-42**). Die Gesamtausbeute dieser Syntheseroute betrug dabei 18% über 13 Schritte.



Schema 15: Totalsynthese von (-)-Siccanin (2-42) nach Trost *et al.*

Die Forschungsgruppe nutzte also das funktionalisierte Chroman **2-53**, welches sie mit Sulfon **2-55** in einer Julia-Olefinierung zu *E*-Dien **2-56** umsetzten – die Zyklisierung zum Xanthen erfolgte schließlich ausgehend von Epoxid **2-60**, woran sich eine erneute Zyklisierung und Entschützung anschloss und so zu (-)-Siccanin (**2-42**) führte.

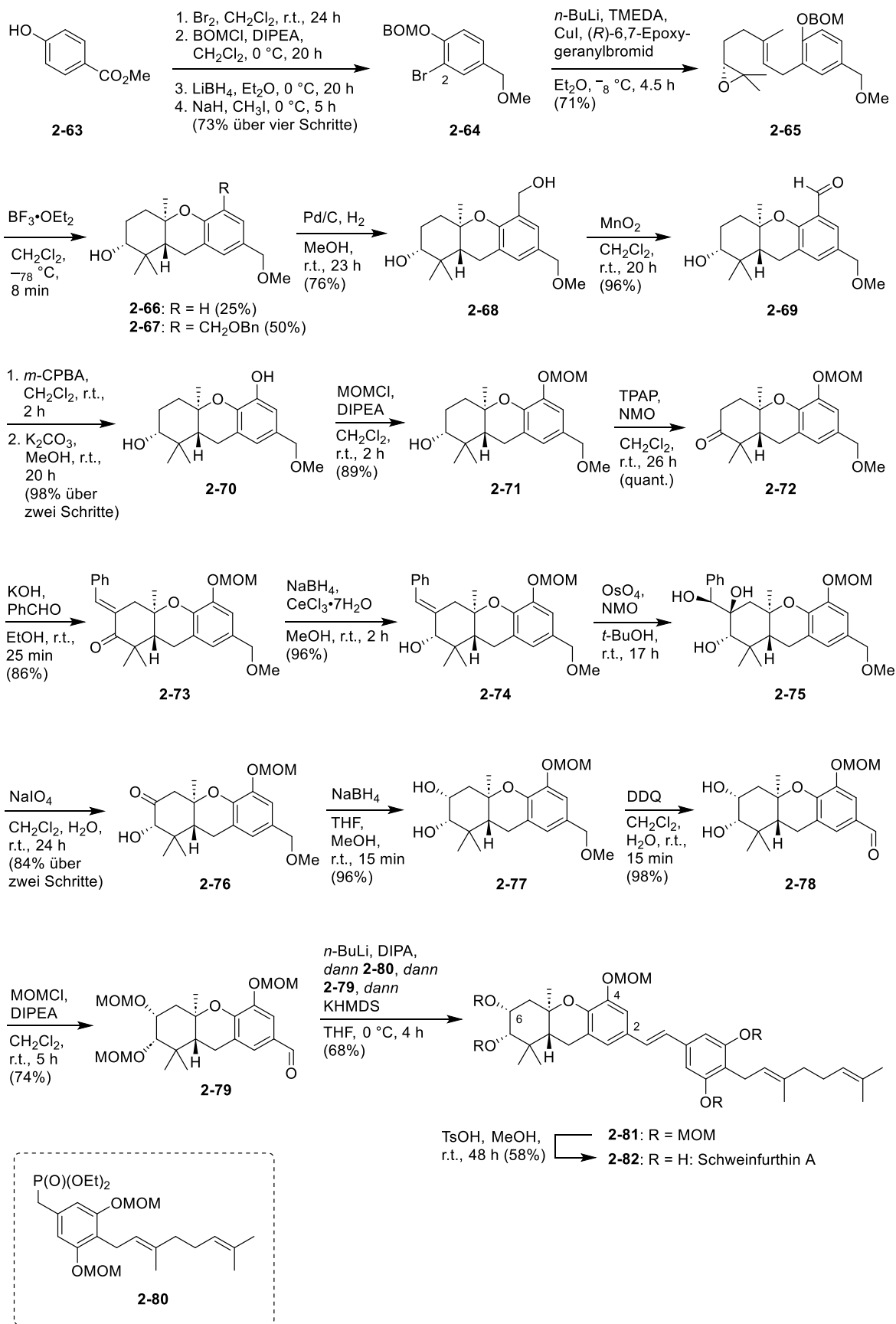
2.3.3 Synthese von Schweinfurthin A nach Wiemer *et al.*

Eine weitere Synthese eines Xanthen-Derivats stellt die Totalsynthese des Schweinfurthins A (**2-82**) von Wiemer *et al.* aus dem Jahr 2011 dar.^[110] Ausgehend von 4-Hydroxybenzoesäuremethylester (**2-63**) wurde in vier Stufen zunächst an C-2 bromiert, die Hydroxyfunktion als Benzyloxymethylacetal (BOM) geschützt, die Esterfunktion mit

Lithiumborhydrid zum Alkohol reduziert und die Hydroxyfunktion mit Iodmethan methyliert (Schema 16).

Nun wurde mittels Halogen-Metallaustausch, Transmetallierung und Addition von (*R*)-6,7-Epoxygeranyl bromid Epoxid **2-65** in 71%-iger Ausbeute synthetisiert. Nach Zugabe von Bortrifluorid-diethyletherat kam es zu einer Zyklisierung, wobei zwei Produkte entstanden: Trizyklus **2-66** in 50% und Analogon **2-67** in 25% Ausbeute, jeweils als reine Regio- und Diastereomere, welche allerdings nicht voneinander trennbar waren. Deshalb wurde die Mischung aus beiden Verbindungen hydriert, wodurch letztlich Alkohol **2-68** vom Nebenprodukt getrennt werden konnte. Nach Oxidation mit Mangandioxid zum Aldehyd **2-69** und Baeyer-Villiger Oxidation zum Phenylformat, wurde dieses im Basischen hydrolysiert und es wurde Phenol **2-70** in 98% Ausbeute erhalten. Daraufhin wurde die phenolische Hydroxyfunktion selektiv als Methoxymethylether geschützt und die verbleibende OH-Gruppe mit TPAP und NMO (Ley-Griffith-Oxidation) zum Keton oxidiert. Nach einer Kondensationsreaktion mit Benzaldehyd erfolgte eine Luche-Reduktion zum Alkohol **2-74**, woraufhin eine Upjohn-Dihydroxylierung zum *syn*-1,2-Diol **2-75** durchgeführt wurde. Die anschließende Glykolspaltung lieferte Keton **2-76**, die folgende Reduktion mit Natriumborhydrid hingegen Diol **2-77**. An dieser Stelle schloss sich eine Umfunktionalisierung der Benzylmethylether-Einheit zum Aldehyd **2-78** mittels DDQ an und es wurde eine erste Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion (HWE) mit Phosphonat **2-80** getestet. Nachdem dies nicht zum gewünschten Produkt führte, mussten die verbliebenen OH-Gruppen ebenfalls MOM-geschützt werden, wodurch die darauffolgende HWE-Reaktion mit 68% erfolgreich verlief. Der letzte Schritt, die Entschützung, konnte mit *p*TsOH durchgeführt werden, wenn auch mit einer moderaten Ausbeute von 58%. Dadurch konnte schließlich das (+)-Schweinfurthin A (**2-82**) in 21 Schritten und 3% Gesamtausbeute erhalten werden.

Zusammengefasst, nutzen Wiemer *et al.* eine Zyklisierung des alkylierten Epoxids **2-65**, um das Xanthengerüst aufzubauen. Die Installierung der OH-Gruppen an C-4 und C-6 sowie der Aldehydfunktion an C-2 für die späte Olefinierung machten den Gebrauch von mehreren Schutzgruppen-Reaktionen notwendig.

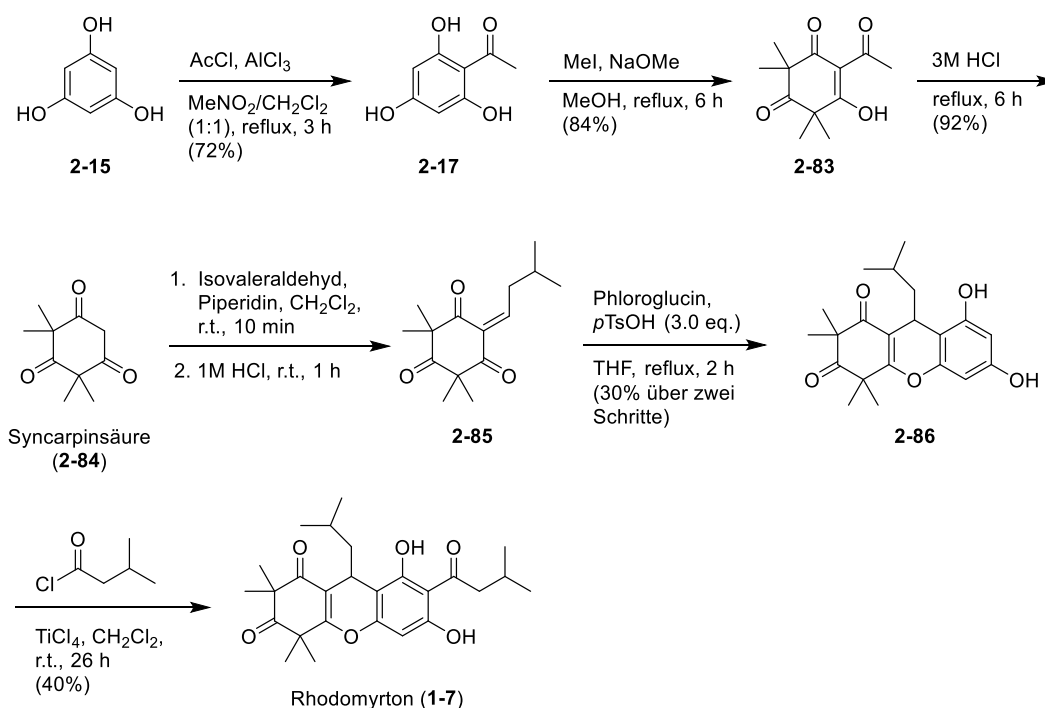


Schema 16: Totalsynthese von Schweinfurthin A nach Wiemer *et al.*

2.4 Synthesen von Rhodomyrton und Derivaten

2.4.1 Erste Totalsynthese von Rhodomyrton nach Maier *et al.*

Im Jahre 2013 publizierten Maier *et al.*^[18] die erste Totalsynthese von Rhodomyrton (**1-7**), ausgehend vom kommerziell erhältlichen Phloroglucin (**2-15**): Zunächst wurde eine Friedel-Crafts-Acylierung zum Acylphloroglucin **2-17** durchgeführt, wonach sich eine Kernmethylierung zum Zwischenprodukt **2-83** anschloss (Schema 17). Nach einer retro-Claisen-Kondensation wurde Syncarpinsäure (**2-84**) über drei Stufen in einer Gesamtausbeute von 56% erhalten. Die anschließende Knoevenagel-Kondensation von Syncarpinsäure (**2-84**) mit Isovaleraldehyd und Piperidin führte zur α,β -ungesättigten Tricarbonylverbindung **2-85**. Das Produkt wurde aufgrund der starken Neigung zur Isomerisierung und Reaktion mit Luftsauerstoff direkt mit Phloroglucin in einer zweistündigen Reaktion umgesetzt. Dabei wurde *p*-Toluolsulfonsäure als Brønsted-Säure verwendet, wodurch das Xanthen **2-86** in 30% Ausbeute dargestellt werden konnte.



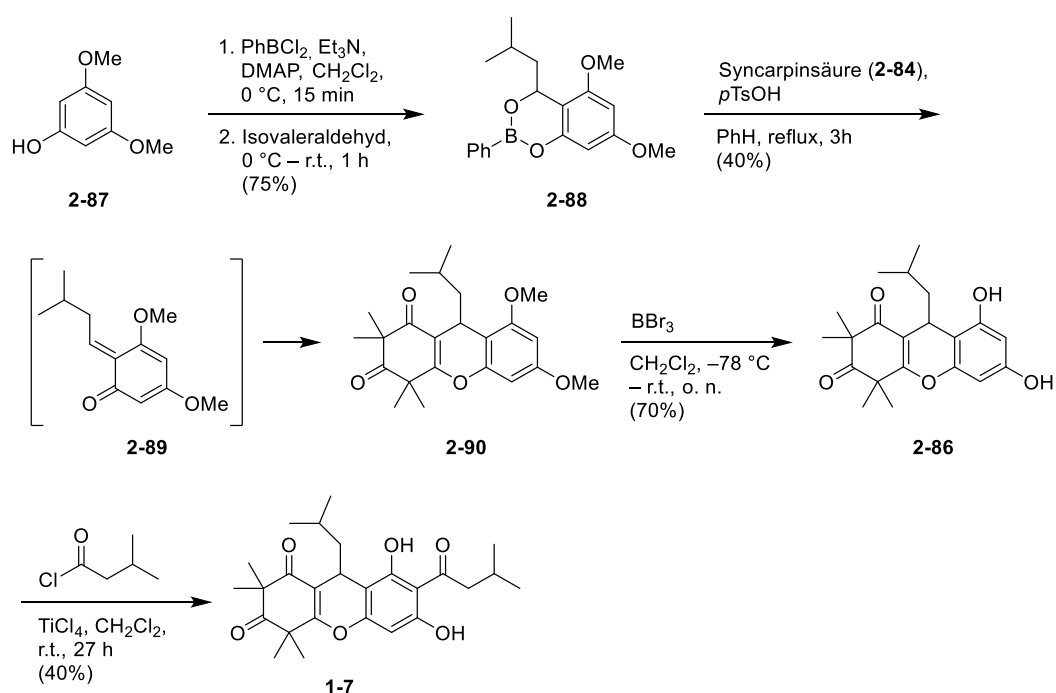
Schema 17: Totalsynthese von Rhodomyrton (**1-7**) nach Maier *et al.*

Im letzten Schritt wurde mittels Fries-Verschiebung, wobei Titan(IV)-chlorid als Lewis-Säure diente, der Isovalerylrest an Position C-7 eingeführt, sodass Rhodomyrton (**1-7**) erhalten wurde. Dieser letzte Schritt wurde mit einer Ausbeute von 40% realisiert, wodurch sich für die Synthese von Rhodomyrton (**1-7**) eine Gesamtausbeute von 7% über sechs Schritte ergibt. Insbesondere der Zyklisierungsschritt und die Fries-Verschiebung wiesen mit

zusammengerechneten 12% eine unbefriedigende Ausbeute auf. Eine Verbesserung der Fries-Verschiebung war nicht möglich, da andere Lewis-Säuren wie Aluminium(III)-chlorid gar keine Reaktion hervorriefen oder mehr Äquivalente des Titan(IV)-chlorids zu einer Steigerung der Bildung von Mono- bzw. Diestern als Nebenprodukte führten. Diese schnell gebildeten Ester sollten sich während der langen Reaktionsdauer zum gewünschten Produkt umlagern. Doch selbst die gewählte Reaktionsdauer von 26 h mit vollem Umsatz des Edukts führte, wie bereits erwähnt, nur zu einer moderaten Ausbeute von 40%.

2.4.2 *ortho*-Chinonmethid-Route nach Morkunas und Maier

Zwei Jahre später wurde von Morkunas und Maier^[111] eine alternative Syntheseroute für Rhodomyrton (**1-7**) publiziert, welche über ein *ortho*-Chinonmethid verläuft. Dabei wurde 3,5-Dimethoxyphenol (**2-87**) mit Dichlorphenylboran, Triethylamin, Isovaleraldehyd und DMAP zum empfindlichen Dioxaborinin **2-88** umgesetzt (Schema 18). Anschließend wurde Syncarpinsäure (**2-84**) und drei Äquivalente *p*-Toluolsulfonsäure verwendet, um das Xanthendion **2-90**, über das *ortho*-Chinonmethid **2-89** als Zwischenstufe, zu erhalten.



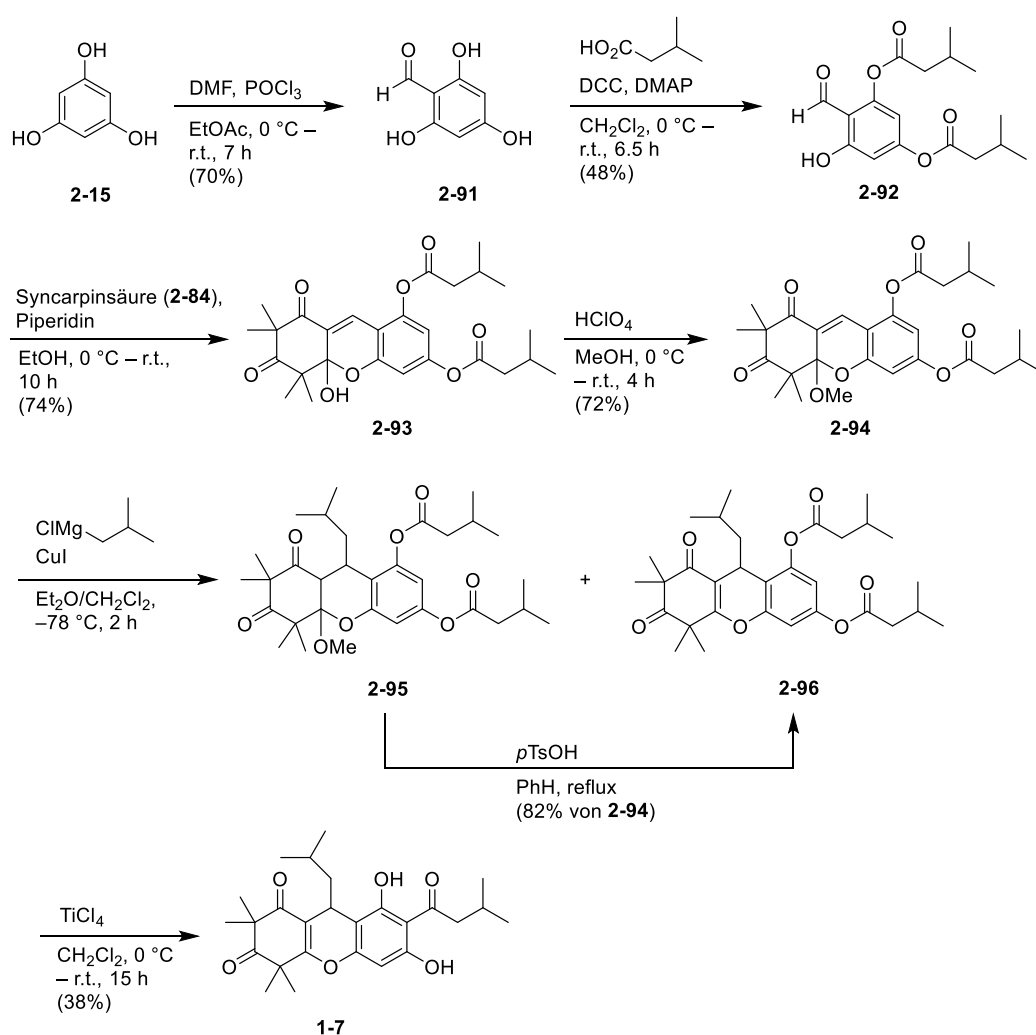
Schema 18: *ortho*-Chinonmethid-Route nach Morkunas und Maier

Um zur Vorstufe von Rhodomyrton (**1-7**) zu gelangen, mussten die beiden Methylether entfernt werden. Dies wurde mit Bor(III)-bromid bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ realisiert, woraufhin im letzten Schritt die analoge Reaktion zur Einführung der Isovalerylgruppe mit einer Fries-Verschiebung

durchgeführt wurde. Mit dieser Syntheseroute konnte Rhodomyrton (**1-7**) in einer Gesamtausbeute von 8% über sieben Schritte, ausgehend von 3,5-Dimethoxyphenol (**2-87**), dargestellt werden.

2.4.3 Knoevenagel-Kondensations-Route nach Morkunas und Maier

In derselben Publikation veröffentlichten Morkunas und Maier^[111] eine weitere Syntheseroute zur Darstellung von Rhodomyrton (**1-7**): Anders als bei den beiden beschriebenen Strategien, sollte der Isobutylrest an C-9 gegen Ende der Synthese eingeführt werden, wodurch die Möglichkeit gegeben wäre, diesen Rest zu variieren.



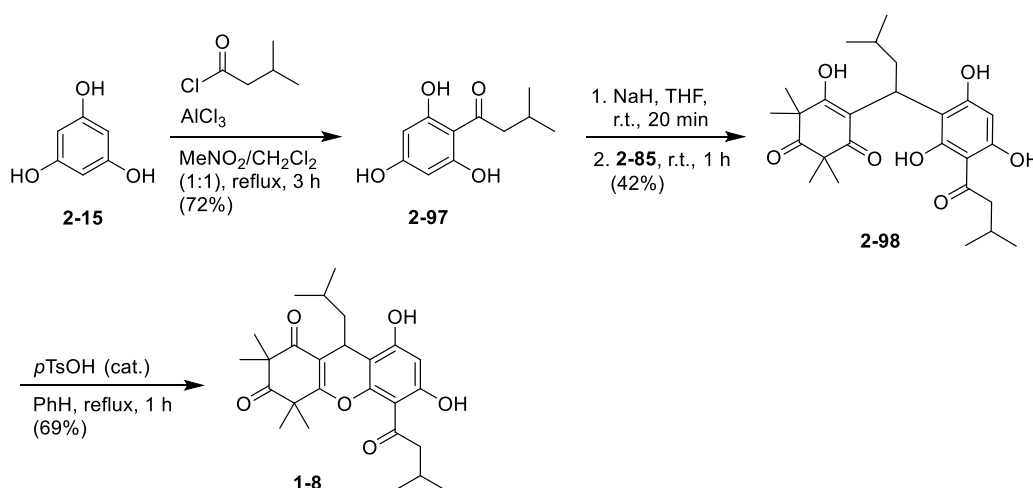
Schema 19: Knoevenagel-Route nach Morkunas und Maier

Zunächst wurde Phloroglucin (**2-15**) in einer Vilsmeier-Haack-Reaktion zum Aldehyd **2-91** umgesetzt (Schema 19). Unter Verwendung von Isovaleriansäure wurden anschließend eine *ortho*- und die *para*-Hydroxyfunktion unter Steglich-Bedingungen verestert, woraus der

Aldehyd **2-92** resultierte. Nach einer Knoevenagel-Kondensation mit Syncarpinsäure (**2-84**) und Piperidin, wurde das Hydroxyxanthen **2-93** erfolgreich isoliert. Die freie Hydroxyfunktion wurde anschließend mit einer katalytischen Menge von Perchlorsäure in Methanol in eine Methoxyfunktion transformiert, sodass Acetal **2-94** erhalten wurde. Daraufhin erfolgte mit Isobutylmagnesiumchlorid und Kupfer(I)-iodid eine konjugierte 1,4-Addition an C-9, wobei ein Gemisch aus gewünschtem Produkt **2-96** und dem Nebenprodukt **2-95** entstand. Es gelang jedoch, das Nebenprodukt **2-95** durch Refluxieren in Benzol und unter Säurekatalyse zum gewünschten Produkt **2-96** umzusetzen. Mit modifizierten Bedingungen der Fries-Verschiebung (5.0 eq. TiCl_4 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 15 h) konnte zuletzt ebenfalls Rhodomyrton (**1-7**) erfolgreich synthetisiert werden. Mit dieser dritten Strategie konnte Rhodomyrton (**1-7**) über sieben Schritte in einer Ausbeute von 6%, ausgehend von Phloroglucin (**2-15**), synthetisiert werden.

2.4.4 Synthese von Rhodomyrtoson B nach Maier *et al.*

Die Synthese des Rhodomyrton-Isomers Rhodomyrtoson B (**1-8**)^[18] begann im Gegensatz zu Rhodomyrton (**1-7**) damit, dass Phloroglucin (**2-15**) mit Isovaleriansäurechlorid in Acylphloroglucin **2-97** transformiert wurde (Schema 20). Im Anschluss wurde das Enolat von Phenon **2-97** mit Triketon **2-85** in einer Michael-Addition zur Verbindung **2-98** umgesetzt.



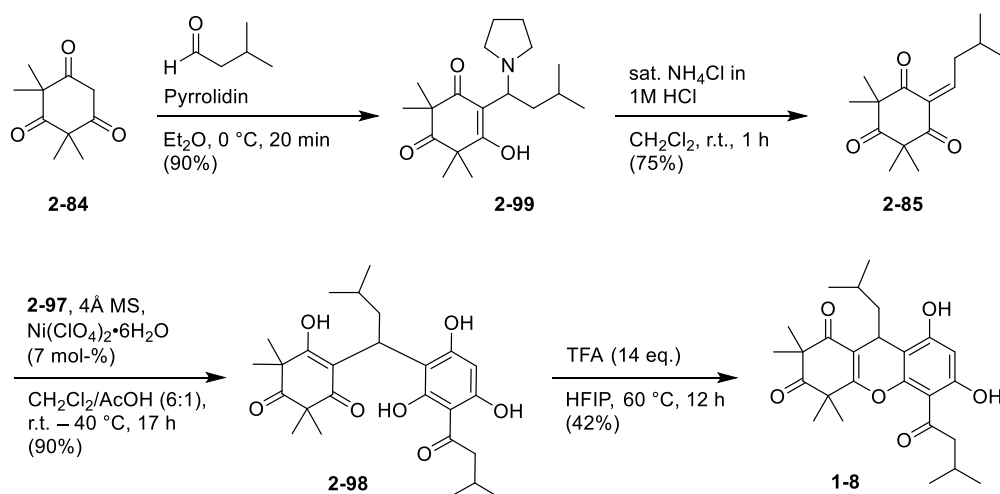
Schema 20: Synthese von Rhodomyrtoson B (**1-8**) nach Maier *et al.*

In einem letzten Schritt wurde durch Erhitzen der Verbindung **2-98** mit einer katalytischen Menge an *para*-Toluolsulfonsäure die Zyklisierung zu Rhodomyrtoson B (**1-8**) realisiert. Im Gegensatz zur Synthese von Rhodomyrton (**1-7**), kann die Acylgruppe bereits zu Beginn eingeführt werden, da sich bei der Michael-Addition und der Zyklisierung die Acylgruppe und

der *iso*-Butylrest aus sterischen Gründen abstoßen. Daraus ergibt sich, dass Derivate mit Acylrest an C-5 synthetisch einfacher zugänglich sind, während Rhodomyrton-Analoga (Acylrest an C-7) durch diese Methode nicht hergestellt werden können.

2.4.5 Synthese von Rhodomyrton B nach Gervais *et al.*

Eine ähnliche Herangehensweise verfolgten Gervais *et al.*^[112], die in ihrer Publikation von 2015 über die Totalsynthesen von Rhodomyrton A und B berichteten. An dieser Stelle soll allerdings nur diejenige von Rhodomyrton B (**1-8**) aufgezeigt werden, da Rhodomyrton A eine komplexere *bis*-Furan-Acylphloroglucinstruktur aufweist.

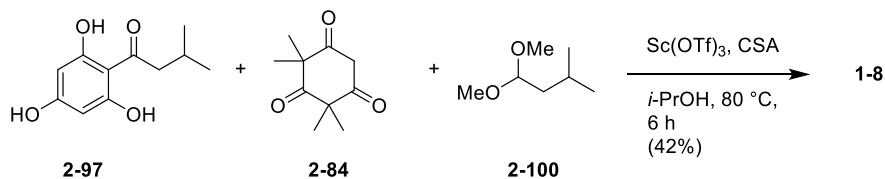


Schema 21: Synthese von Rhodomyrton B (**1-8**) nach Gervais *et al.*

Ausgehend von Syncarpinsäure (**2-84**) konnte die Mannich-Base **2-99** mit Isovaleraldehyd und Pyrrolidin in exzellenter Ausbeute erhalten^[113] und direkt im Anschluss zum bereits bekannten Intermediat **2-85** umgesetzt werden (Schema 21). Daran anschließend erfolgte analog zu Maier *et al.* eine Michael-Addition zur Verbindung **2-98** unter modifizierten Reaktionsbedingungen: Zunächst wurde anstelle eines Überschusses des Triketons **2-85**, das Phenon **2-97** im leichten Überschuss verwendet. Darüber hinaus wurde die Reaktion mit 4 Å Molsieb und Nickel(II)-perchlorat-Hexahydrat als Lewis-Säure durchgeführt, wobei in einem Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan und Essigsäure gearbeitet wurde. Anstelle der Ausbeute von 42% von Maier *et al.* konnte die Ausbeute auf hervorragende 90% gesteigert werden, wobei die Reaktion von Gervais *et al.* unter Wärmezufuhr ablief. Die anschließende Zyklisierung von Verbindung **2-98** wurde in HFIP mit 14 Äquivalenten von Trifluoressigsäure durchgeführt, wodurch Rhodomyrton B (**1-8**) erhalten wird. Der letzte Schritt verlief hingegen mit einer Ausbeute

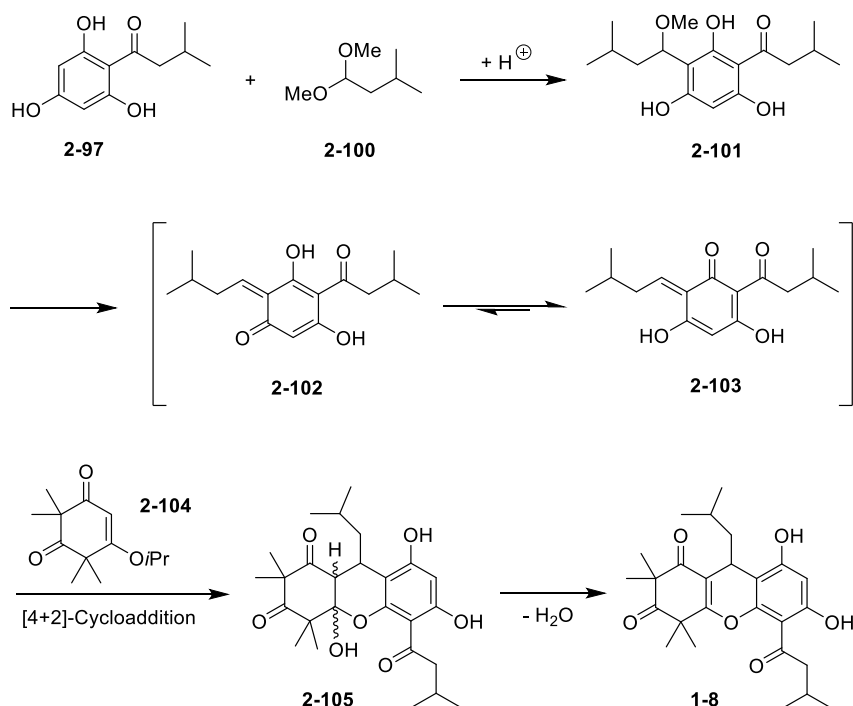
von 42% weniger effizient, im Vergleich zu den von Maier *et al.* präsentierten Reaktionsbedingungen, bei denen eine Ausbeute von 69% erzielt wurde.

Des Weiteren untersuchte die Arbeitsgruppe, ob eine einstufige Dreikomponentensynthese von Rhodomyrtoson B (**1-8**) möglich ist. Wie sich herausstellte, ließ sich Rhodomyrtoson B (**1-8**) aus Phenon **2-97**, Syncarpinsäure (**2-84**) und 1,1-Dimethoxy-3-methylbutan (**2-100**) unter Zusatz von Scandium(III)-triflat und (\pm)-Camphersulfonsäure in 42% Ausbeute darstellen.



Schema 22: Alternative Syntheseroute für Rhodomyrtoson B (1-8) nach Gervais *et al.*

Der postulierte Reaktionsmechanismus sieht als ersten Schritt die säurekatalysierte Reaktion zwischen Phenon **2-97** und 1,1-Dimethoxy-3-methylbutan (**2-100**) zu Acylphloroglucin **2-101** vor (Schema 23). Anschließend wird durch die Eliminierung eines Methanolat-Moleküls das Chinonmethid **2-102** erhalten, welches im Gleichgewicht eher als Chinonmethid **2-103** vorliegt. Daraufhin erfolgt eine [4+2]-Cycloaddition mit Syncarpinsäurederivat **2-104**, welches zuvor durch Syncarpinsäure (**2-84**) und dem Lösungsmittel gebildet wurde. Das erhaltene Halbacetal **2-105** wird im letzten Reaktionsschritt unter Eliminierung von Wasser in Rhodomyrtoson B (**1-8**) überführt.

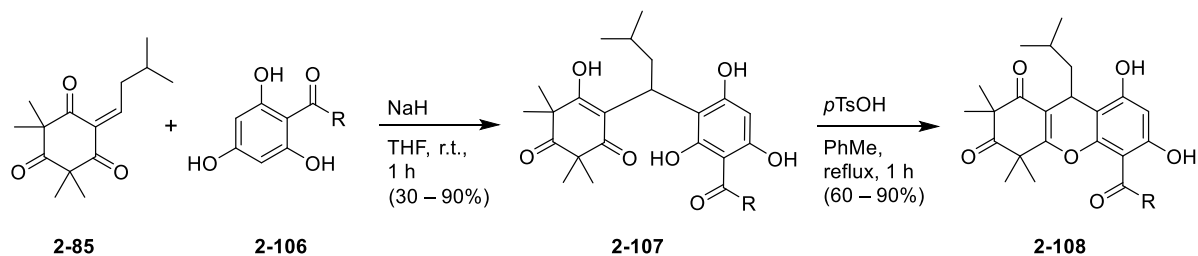


Schema 23: Postulierter Reaktionsmechanismus der Rhodomirtosin B-Synthese nach Gervais *et al.*

2.4.6 Synthese von Rhodomirtosin B-Derivaten nach Qiu *et al.*

Die erste Synthese von Rhodomirtosin B-Derivaten gelang im Jahr 2018 Qiu *et al.*^[52], wobei sie insgesamt 22 neue Strukturen darstellten, welche Schema 25 zu entnehmen sind.

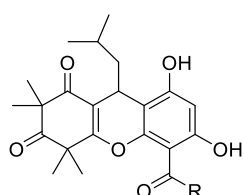
Durch die bereits bekannten Syntheserouten von Maier *et al.*^[18] und Liu *et al.*^[114] wurden zahlreiche Moleküle dargestellt, welche daraufhin gegen *S. aureus* (ATCC 6538) sowie gegen MRSA (JCSC 4788) getestet wurden.



Schema 24: Synthese von Rhodomirtosin B-Analoga nach Qiu *et al.*

Die Studie ergab, dass die Aktivität gegen MRSA anfangs mit zunehmender Kettenlänge des Acylrests ansteigt und bei sieben Kohlenstoffatomen ihr Maximum besitzt. Wenn dagegen die

Länge der Kohlenstoffkette elf oder mehr C-Atome überstieg, sank die Aktivität gegenüber MRSA schnell und drastisch ab.



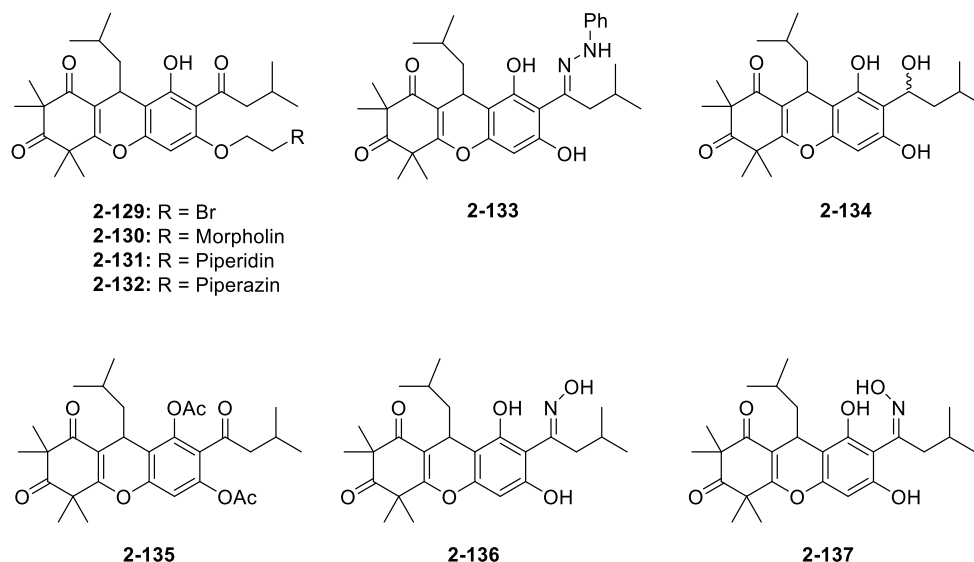
R = H (2-109)	R = <i>n</i> -C ₅ H ₁₁ (2-115)	R = <i>n</i> -C ₁₃ H ₂₇ (2-122)
R = CH ₃ (2-110)	R = <i>n</i> -C ₆ H ₁₃ (2-116)	R = <i>n</i> -C ₁₅ H ₃₁ (2-123)
R = C ₂ H ₅ (2-111)	R = <i>n</i> -C ₇ H ₁₅ (2-117)	R = <i>c</i> -C ₄ H ₇ (2-124)
R = <i>n</i> -C ₃ H ₇ (2-112)	R = <i>n</i> -C ₈ H ₁₇ (2-118)	R = <i>c</i> -C ₅ H ₉ (2-125)
R = <i>i</i> -C ₃ H ₇ (2-113)	R = <i>n</i> -C ₉ H ₁₉ (2-119)	R = <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ (2-126)
R = <i>n</i> -C ₄ H ₉ (2-114)	R = <i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁ (2-120)	R = CH ₂ Ph (2-127)
R = <i>i</i> -C ₄ H ₉ (1-8)	R = <i>n</i> -C ₁₁ H ₂₃ (2-121)	R = C ₂ H ₄ Ph (2-128)

Schema 25: Synthetisierte Rhodomyrtoson B-Analoga nach Qiu *et al.*

Als potenteste Verbindung konnte die Substanz **2-117** identifiziert werden: Sie wies einen MIC von 0.25 µg/mL gegen MRSA und 0.25 µg/mL gegenüber *S. aureus* auf (vgl. Vancomycin: MIC = 1.0 µg/mL, respektive 0.5 µg/mL). Daraufhin wurden weitere Studien zur Aktivität der Verbindungen an verschiedenen MRSA-Stämmen durchgeführt. Es wurde festgestellt, dass die biologische Aktivität gegen alle getesteten Bakterien erhalten blieb und sogar die Aktivität von Vancomycin überstieg. Des Weiteren konnte *in vivo* an Mäusen demonstriert werden, dass die Verbindung die antibakterielle Wirkung gegen MRSA-Stränge behielt, wodurch sie als vielversprechender Vertreter potenzieller Antibiotika charakterisiert wurde.^[52]

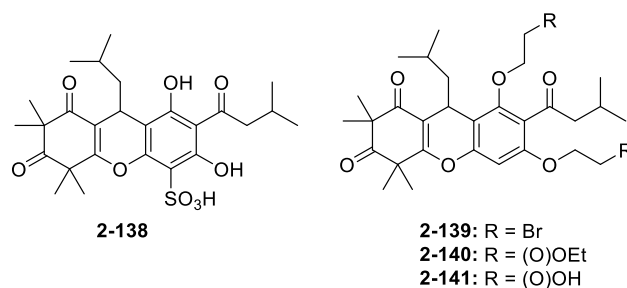
2.4.7 Synthetisierte Rhodomyrton-Analoga nach Voravuthikunchai *et al.*

Voravuthikunchai *et al.*^[115] untersuchten 2012 erstmals Derivate von Rhodomyrton (**1-7**) auf ihre biologische Wirksamkeit gegenüber verschiedenen grampositiven Bakterien. Dabei gingen sie von isoliertem Rhodomyrton (**1-7**) aus und synthetisierten die folgenden Derivate: Neben Alkylierungsreaktionen an der OH-Gruppe an C-6 (**2-129** bis **2-132**), wurden Hydrazon **2-133**, Alkohol **2-134**, Diacetat **2-135** sowie die Oxime **2-136** und **2-137** synthetisiert. Von allen synthetisierten Verbindungen wiesen nur das Diacetat **2-135** und die beiden Oxime **2-136** und **2-137** eine gewisse Aktivität gegen die Bakterien auf – gleichwohl mit niedrigeren Werten als Rhodomyrton (**1-7**) selbst (MIC-Werte ≥ 2 µg/mL).



Schema 26: Synthetisierte Rhodomyrton-Analoga nach Voravuthikunchai *et al.*

Vor Kurzem stellten Yingyongnarongkul *et al.*^[116] weitere Rhodomyrton-Derivate auf Basis von isoliertem Rhodomyrton (**1-7**) vor, darunter das Sulfon **2-138** und die drei dialkylierten Verbindungen **2-139**, **2-140** und **2-141**. Nichtsdestotrotz konnte keines der Moleküle eine vergleichbare Aktivität wie Rhodomyrton (**1-7**) gegenüber den untersuchten Bakterienstämmen oder gegen die Krebszellen HeLa, H460, PC3 und HEK293T aufweisen. Diese Ergebnisse untermauern daher die Hypothese, dass die phenolischen OH-Gruppen von Rhodomyrton (**1-7**) mitentscheidend für die biologische Wirksamkeit gegen grampositive Bakterien sind.



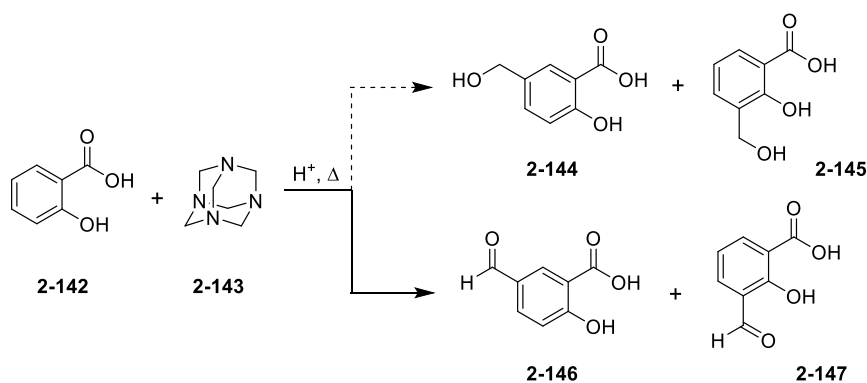
Schema 27: Synthetisierte Rhodomyrton-Analoga nach Yingyongnarongkul *et al.*

2.5 Schlüsselreaktionen

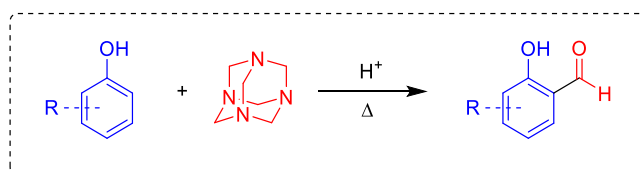
In diesem Kapitel werden zwei der zentralen Namensreaktionen, die in dieser Arbeit verwendet werden, vorgestellt. Dabei wird eine prägnante Übersicht über ihre Entdeckung, ihren Mechanismus und ihre Anwendbarkeit gegeben.

2.5.1 Duff-Reaktion

Im Jahr 1932 berichteten J. C. Duff und E. J. Bills^[117] von einer unerwarteten Reaktion, die bei Umsetzung von Salicylsäure (**2-142**) in wässriger Lösung unter Zugabe von Hexamethylentetramin (Urotropin, **2-143**) nicht 3- und 5-Hydroxymethylsalicylsäure, sondern die 3- und 5-Aldehydosalicylsäuren lieferte:



Schema 28: Erwarteter (oben) und tatsächlicher Reaktionsweg (unten) der Duff-Reaktion

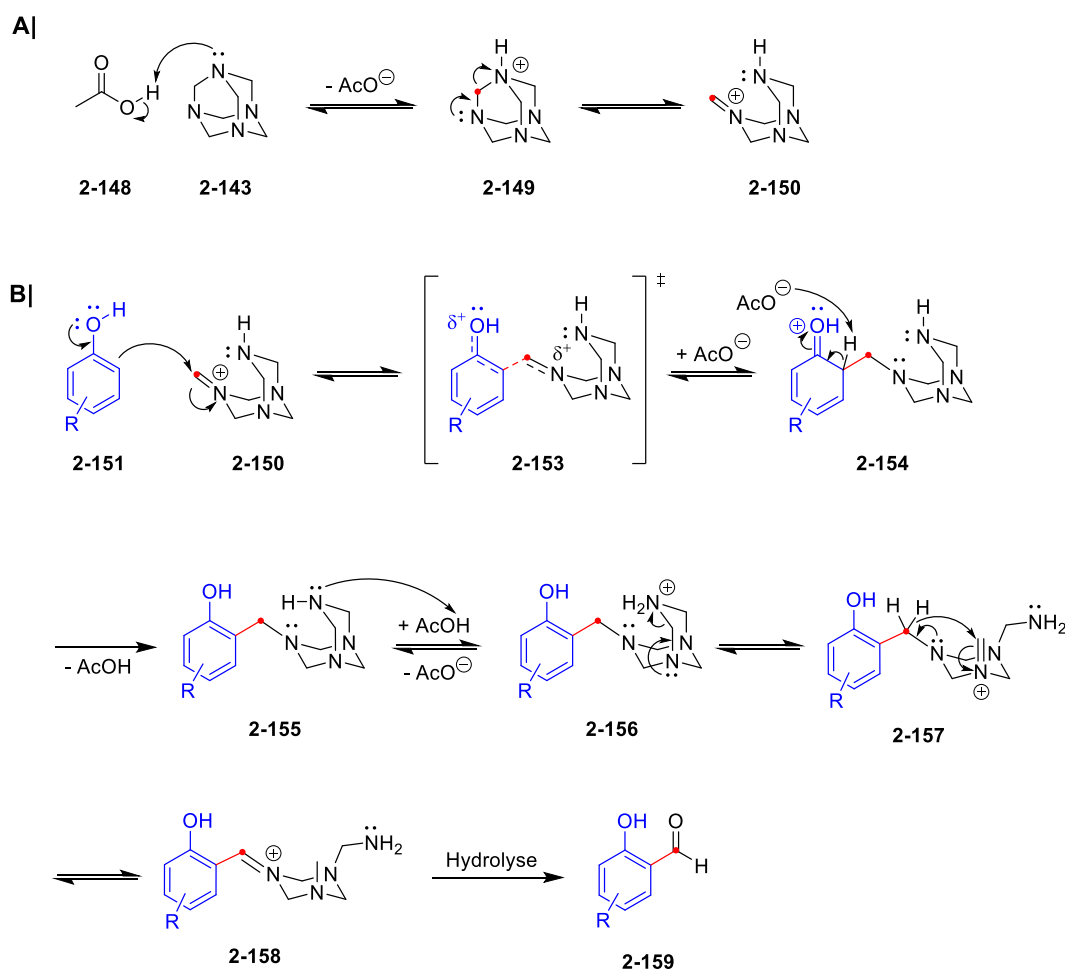


Schema 29: Allgemeine Reaktionsgleichung der Duff-Reaktion

Im Vergleich zu anderen Formylierungsmethoden, weist die Duff-Reaktion eher eine *ortho*-Selektivität auf.

Der Reaktionsmechanismus beginnt mit der Protonierung von Hexamethylentetramin (**2-143**) durch die Säure, welche meist das Lösungsmittel darstellt. Dadurch öffnet sich die Adamantan-Struktur und das intermediäre Iminium-Ion $HMTA^+$ **2-150** bildet sich (Schema 30, A).

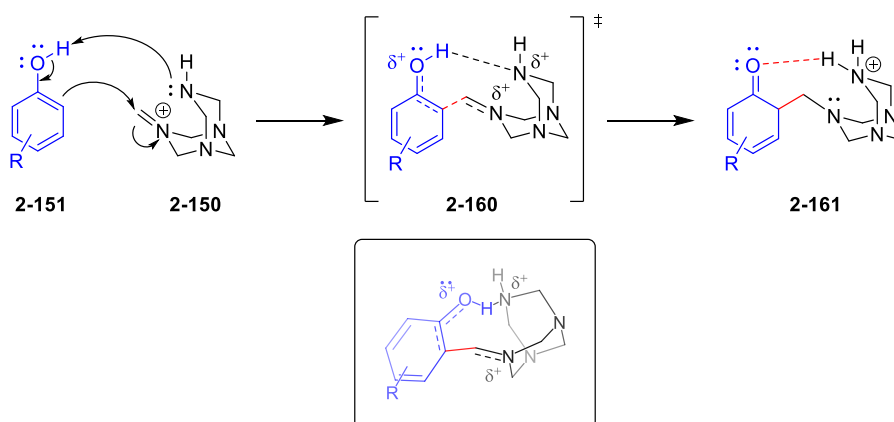
Bei der *ortho*-Selektivität der Duff-Reaktion greift nun der Aromat endständig am Iminium-Ion an, wodurch die Zwischenstufe **2-153** unter Knüpfung einer neuen C-C-Bindung gebildet wird (Schema 30, B). Die Stabilisierung findet dabei durch die Delokalisation über das aromatische System bis zur Hydroxygruppe statt. Nach einer kurzzeitigen Zerstörung des aromatischen Systems entsteht nach einem Protonentransfer erneut ein Iminium-Ion **2-157**. Das entstehende Iminium-Ion **2-158** wird im letzten Schritt durch Hydrolyse in einer Mineralsäure oder Essigsäure zum entsprechenden Aldehyd **2-159** umgesetzt.



Schema 30: Bildung des Iminium-Ions HMTA⁺ (A) und Reaktionsmechanismus der Duff-Reaktion (B)

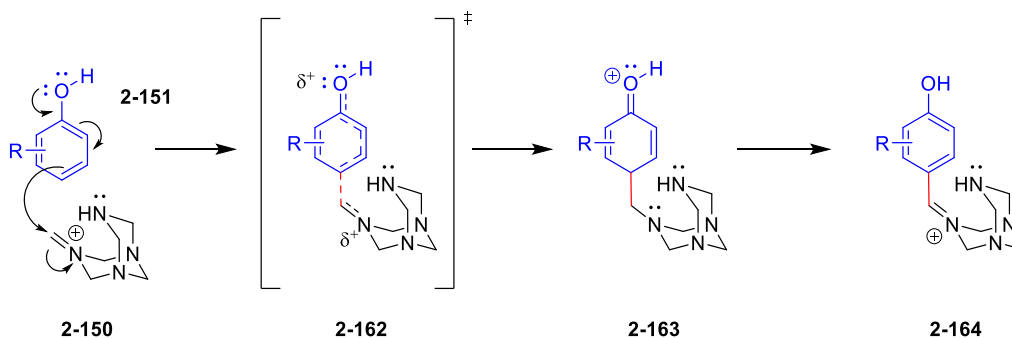
Nach einer im Jahr 2016 veröffentlichten Studie wird unter Berücksichtigung von DFT-Berechnungen ein alternativer Mechanismus für den initialen Reaktionsschritt vorgeschlagen.^[118] Das ehemals Brücken-Stickstoffatom bildet demnach eine N-H-Wechselwirkung mit dem phenolischen Wasserstoffatom aus, während gleichzeitig die C-C-Knüpfung zwischen aromatischem System und dem Iminium-Ion erfolgt. Nach Ausbildung der

neuen kovalenten Bindung, wird das Ammonium-Kation erhalten, welches wieder unter Hydrolyse zum Aldehyd umgesetzt wird (Schema 31).



Schema 31: Postulierter Reaktionsmechanismus der Duff-Reaktion nach Grimblat *et al.*

Aus Gründen der Vollständigkeit ist in Schema 32 noch der erste Reaktionsschritt mit *para*-Selektivität abgebildet, wobei allerdings aus geometrischen Gründen keine N-H-Wechselwirkung vorkommen kann.



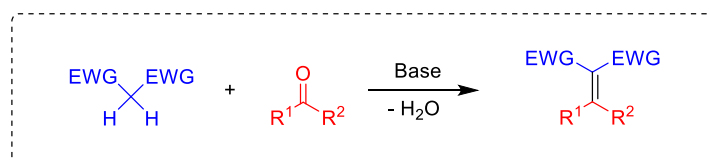
Schema 32: Reaktionsmechanismus der Duff-Reaktion bei *para*-Selektivität

Die Verwendung der Duff-Reaktion in der Synthesechemie ist vermutlich aufgrund der Möglichkeit, dass bei entsprechenden Molekülen sowohl eine *ortho*- als auch eine *para*-Selektivität auftreten kann, eher begrenzt. Trotz der Tatsache, dass die verwendeten Chemikalien, neben HMTA meist Essigsäure, kostengünstig und leicht handhabbar sind. Als Beispiele für die Verwendung der Duff-Reaktion in Totalsynthesen sind Kendomycin (Bahnck *et al.*^[119]) und Parvistemin A (Smith *et al.*^[120]) zu nennen. Des Weiteren wurde bereits versucht die *ortho*-Selektivität und Ausbeute durch Zugabe verschiedener Metallsalze zu steigern:

Neben Kupferverbindungen^[121] konnte auch Zink(II)-diacetat^[122] als Additiv für die Duff-Reaktion identifiziert werden.

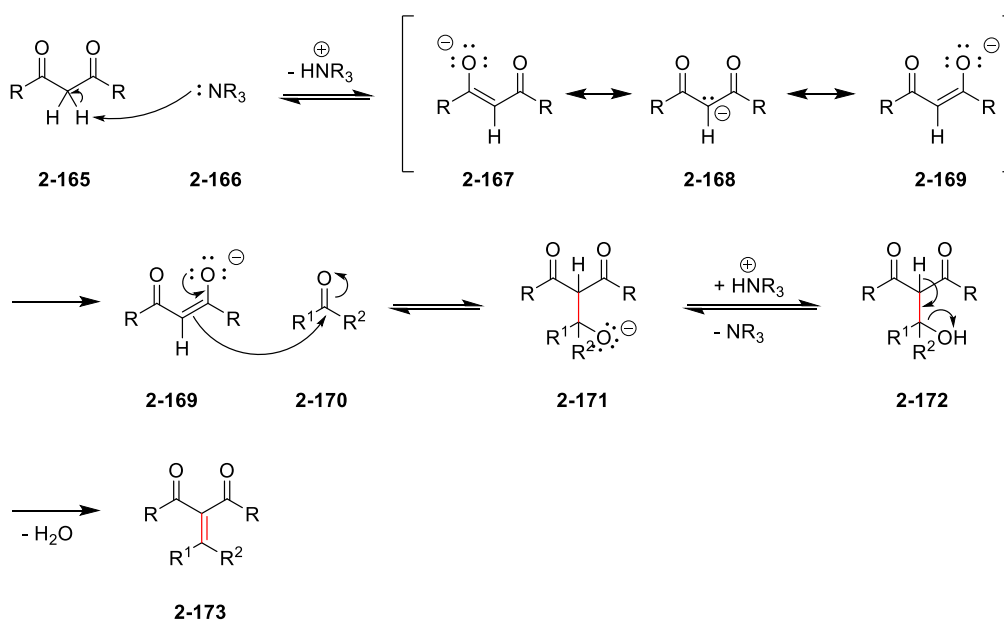
2.5.2 Knoevenagel-Kondensation

Bei der nach Emil Knoevenagel benannten Kondensations-Reaktion von 1898^[123] reagiert eine aktive Methylene-Verbindung (Methylene-Verbindung mit zwei benachbarten elektronenziehenden Gruppen) mit einer Carbonylverbindung unter Basenkatalyse und Abspaltung von Wasser (Kondensation) zu einer α,β -ungesättigten Dicarbonylverbindung.



Schema 33: Allgemeine Reaktionsgleichung der Knoevenagel-Kondensation

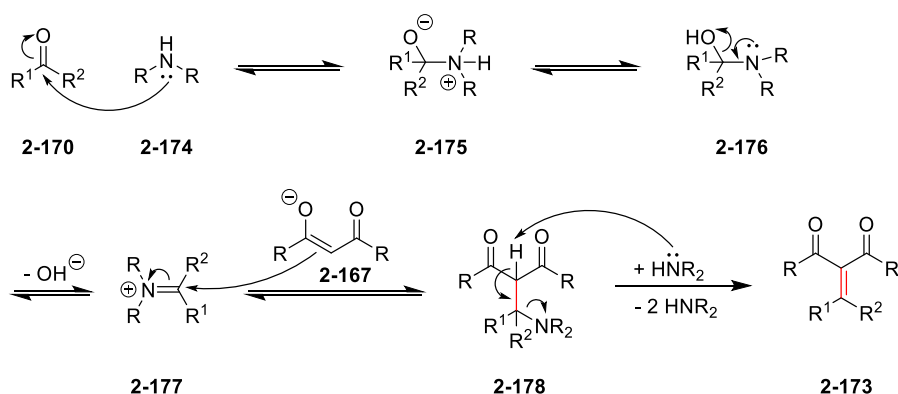
Für den Reaktionsmechanismus sind je nach Wahl der Aminbase (primär/sekundär oder tertiär) zwei Formulierungen möglich: Bei Verwendung eines tertiären Amins (Bsp. Pyridin, Schema 34) wird zunächst an der aktiven Methylene-Verbindung **2-165** deprotoniert, wodurch das mesomerie-stabilisierte Enolat **2-167** gebildet wird.



Schema 34: Reaktionsmechanismus der Knoevenagel-Kondensation mit tertiärer Aminbase

Dieses greift nucleophil am Carbonyl-Kohlenstoffatom von Keton **2-170** an und es kommt zur Bildung der tetraedrischen Zwischenstufe **2-171**. Nach Protonierung durch das tertiäre Ammonium-Ion entsteht der Alkohol **2-172**, welcher unter Abspaltung von Wasser zur α,β -ungesättigten Dicarbonylverbindung **2-173** reagiert.^[124]

Wird hingegen ein primäres oder sekundäres Amin eingesetzt (beispielsweise Diethylamin), so greift das Amin zunächst nucleophil am Carbonyl-Kohlenstoffatom der Carbonylverbindung **2-170** an, wodurch nach Protontransfer der Aminalkohol **2-176** entsteht. Daraufhin wird ein Hydroxid-Ion im Gleichgewicht abgespalten und es kommt zur Bildung des Iminium-Ions **2-177**. Das durch die Base hervorgerufene Enolat **2-167** greift wiederum am Kohlenstoff-Atom des Iminium-Ions **2-177** an, wodurch die Zwischenstufe **2-178** entsteht (Mannich-Reaktion). Anders als beim Mechanismus mit tertiären Aminen, wird daraufhin das Amin abgespalten und tritt wieder in den Katalyse-Zyklus ein, während die α,β -ungesättigte Dicarbonylverbindung **2-173** gebildet wird.^[125]

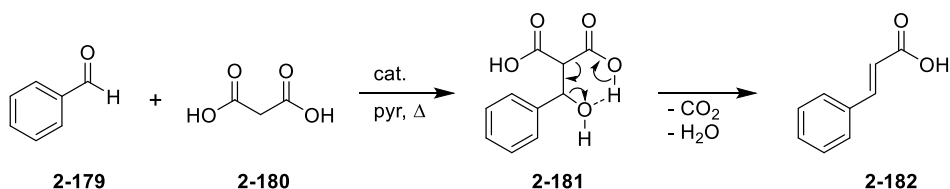


Schema 35: Reaktionsmechanismus der Knoevenagel-Kondensation mit primärer/sekundärer Aminbase

Mittlerweile gibt es einige Modifikationen der Knoevenagel-Kondensation:

a) Doebner-Modifikation

Die Carbonylverbindung wird mit Malonsäure (**2-180**), Pyridin und einem Amin-Katalysator erhitzt, wodurch es nach Bildung der Dicarbonsäure **2-181** zur Decarboxylierung kommt und eine ungesättigte Carbonsäure entsteht.^[126]



Schema 36: Doebner-Modifikation zwischen Benzaldehyd (2-179) und Malonsäure (2-180)

b) Lehnert-Modifikation

Titan(IV)-chlorid und ein tertiäres Amin werden in THF oder 1,4-Dioxan bei Reaktionstemperaturen zwischen 0 °C und 25 °C verwendet und liefern verbesserte Ausbeuten gegenüber der klassischen Knoevenagel-Kondensation.^[127,128]

c) Foucaud-Modifikation

Trockenes Aluminiumoxid wird als Katalysator verwendet, um kurze Reaktionszeiten von unter 10 Minuten und hohe Ausbeuten zu erzielen. Die Modifikation eignet sich dabei besser für Aldehyde als für Ketone.^[129]

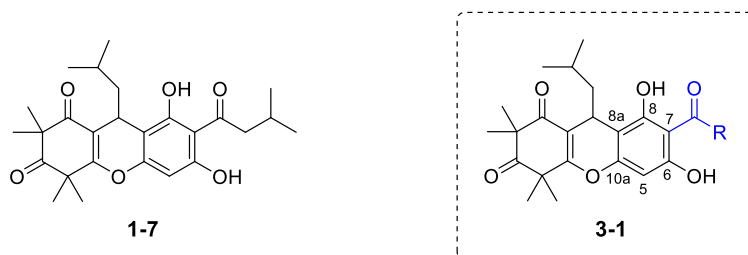
d) Cope-Modifikation

Anstatt der Amin-Base werden Ammonium- oder Amin-Salze von organischen Säuren verwendet, wodurch sich oftmals sehr gute Ausbeuten erzielen lassen.^[130]

Mittlerweile wird ebenfalls auf dem Gebiet der nachhaltigen Chemie an alternativen Synthesemethoden geforscht: So wurden beispielsweise bereits lösungsmittelfreie^[131] und photokatalysierte^[132] Reaktionsführungen publiziert.

3. Aufgabenstellung

Durch die sechsstufige, effiziente Synthese des Acylphloroglucins Rhodomyrton (**1-7**) von Maier *et al.* war es möglich, genügend Substanz für die Durchführung verschiedener Experimente an *Staphylococcus aureus* bereitzustellen. Da Rhodomyrton (**1-7**) einen mit dem Reserveantibiotikum Vancomycin vergleichbaren Wert der minimalen Hemm-Konzentration zeigt, könnte dieser Naturstoff für die Antibiotikaentwicklung in Betracht gezogen werden. Mittlerweile forschen einige Arbeitsgruppen weltweit, insbesondere in der Mikrobiologie, an der genauen Wirkungsweise und erarbeiten dadurch immer mehr Erkenntnisse und Hypothesen zu den zahlreichen Anwendungsmöglichkeiten von Rhodomyrton (**1-7**). Aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine neue Substanzklasse von Antibiotika handeln könnte, ist es zwingend notwendig, eine Struktur-Wirkungsbeziehung aufzustellen. Diese Erarbeitung des Zusammenhangs zwischen chemischer Struktur und biologischer Wirkung erfordert eine intensive, interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Organischer Chemie und Mikrobiologie. Die primäre Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es, verschiedene biologisch aktive Analoga des Naturstoffs Rhodomyrton (**1-7**) zu synthetisieren. Der Fokus liegt dabei auf der Modifikation des Acylrests an Position C-7, da durch die unterschiedliche Konstitution des Isovaleryl-Rests bereits eine Veränderung des MIC-Werts beobachtet wurde (Vgl. Rhodomyrton (**1-7**) mit Rhodomyrtoson B (**1-8**)).



Schema 37: Rhodomyrton (**1-7**, links) und zu synthetisierende C-7-Analoga (**3-1**, rechts)

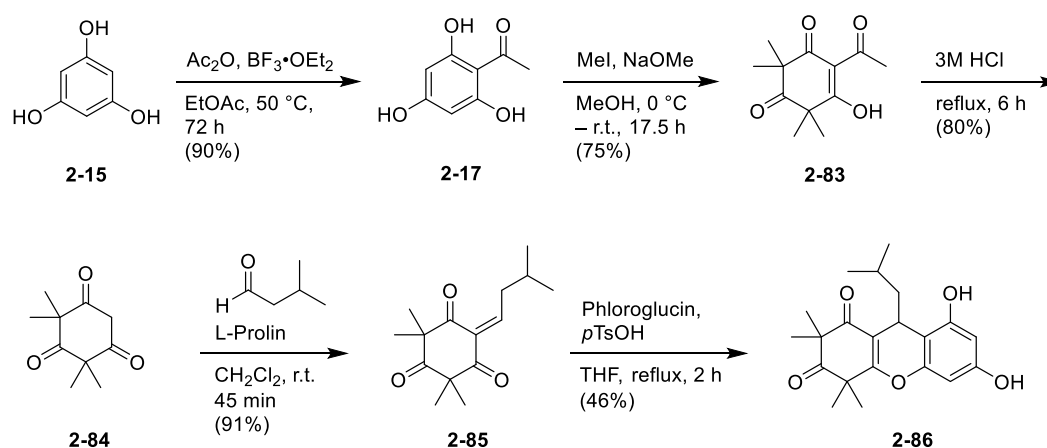
Mögliche Rhodomyrton-Derivate sollen auch mit ihren Isomeren (analog Rhodomyrtoson B) hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit verglichen werden. Gegebenenfalls müssen zur Erreichung dieses Ziels auch andere, neue Syntheserouten untersucht werden. Zudem soll analysiert werden, ob und wie sich diese Analoga mit anderen Biomolekülen kuppeln lassen und welche biologischen Wirkungen diese Kupplungsprodukte hervorrufen können. Letztlich soll von allen vielversprechenden Verbindungen ein MIC-Test an zwei Stämmen von *S. aureus* durchgeführt werden, um zu einer Struktur-Wirkungsbeziehung zu gelangen: Die

Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Friedrich Götz erhebt diese MIC-Werte der entsprechenden Derivate sowohl am Wildtyp HG001 als auch an einem Rhodomyrton-resistenten Stamm Rom^R.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1 Synthese der Xanthen-Kernstruktur

Um geeignete Rhodomyrton-Derivate synthetisieren zu können, wurde zunächst eine ausreichend große Menge von Xanthen **2-86** hergestellt. Dies sollte die Synthese von Analoga durch entweder die bereits publizierte Sequenz aus Veresterung der phenolischen OH-Gruppen und anschließender Fries-Verschiebung oder durch eine selektive Formylierung an C-7 ermöglichen.

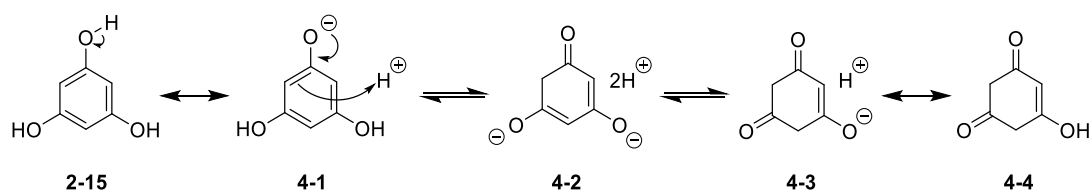


Schema 38: Synthese der Xanthen-Kernstruktur **2-86**

Die fünfstufige Synthese begann dabei mit Phloroglucin (**2-15**): Im ersten Schritt erfolgte eine Friedel-Crafts-Acylierung mit Essigsäureanhydrid und Bortrifluoriddiethyletherat in Ethylacetat, die nach Optimierung der Aufarbeitungsschritte mit 90% eine sehr gute Ausbeute lieferte (Schema 38). Die Äquivalente des Anhydrids aus der Literatur^[133] wurden jedoch deutlich reduziert (von 2.4 eq. auf 1.1 eq.), da ansonsten eine zweifache Acylierung mit über 80% Ausbeute festgestellt werden konnte. Dieselben Bedingungen führten bei Maliński *et al.*^[134] ebenfalls zur Diacylierung, was sich nach Vergleich der NMR-Daten feststellen ließ. Im Vergleich zur bisherigen Synthese, bei der 4.0 eq. Aluminium(III)-chlorid, Dichlormethan und Nitromethan verwendet wurden, ist das neue Vorgehen atomökonomischer und präparativ weniger aufwendig, da statt einer Säulenchromatographie eine Umkristallisation zur Aufreinigung benutzt werden kann.

Die folgenden vier Schritte folgten formal der Synthese von Maier *et al.*^[18]: Nach vierfacher Kernmethylierung unter Zerstörung des aromatischen Systems^[135,136], wurde der Acylrest durch Refluxieren von Verbindung **2-83** in 3M HCl entfernt (retro-Claisen-Kondensation)^[137,138] und es wurde Syncarpinsäure (**2-84**) in 60% über zwei Schritte erhalten. Nach einer Knoevenagel-

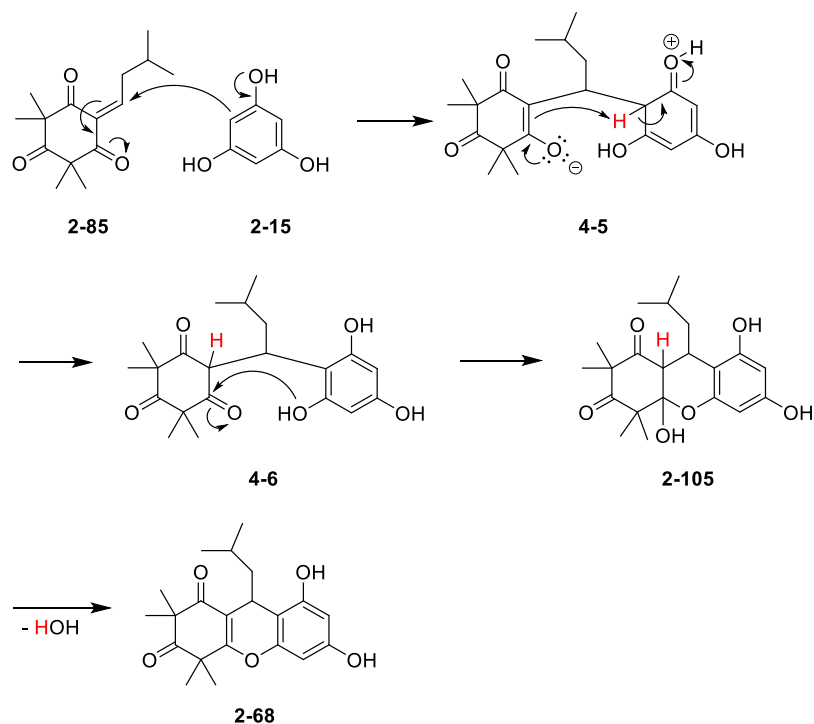
Kondensation zwischen Syncarpinsäure (**2-84**) und Isovaleraldehyd unter L-Prolin-Katalyse^[139], bei der Triketon **2-85** in sehr guter Ausbeute erhalten wurde (91%), erfolgte der Ringschluss mit Phloroglucin zum Xanthen **2-86**. Trotz ähnlicher Ansatzgröße und Verwendung gleicher Äquivalente, wurde eine um 16% bessere Ausbeute als in der Literatur erzielt (46% ggü. 30%^[18]). Möglicherweise lag dies an der Verwendung von wasserfreiem Phloroglucin und THF im HPLC-Grad. Ebenso wie für die Kernmethylierung des Acetylphloroglucins (**2-17**), ist für den Ringschluss die Tautomerie des Phloroglucins entscheidend, welche bereits von Adolf Baeyer 1886 durch Bildung des Trioxims mit Hydroxylamin nachgewiesen wurde^[140]. In wässriger Lösung wurden von Lohrie und Knoche^[141] bereits alle Gleichgewichtskonstanten untersucht, wobei neben aromatischer Enol-Form **2-15** vor allem die Anionen **4-2** und **4-3** nachweislich die Hauptstrukturen sind.



Schema 39: Auszug an nachgewiesenen Phloroglucin-Strukturen nach Lohrie und Knoche

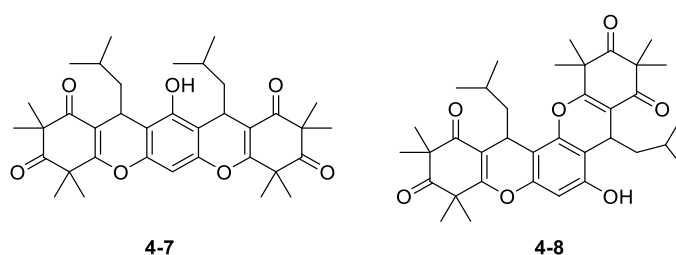
In THF und in Gegenwart von Säure wird die Reaktion vermutlich über die Enol-Form **2-15** ablaufen, welche das Triketon **2-85** an der Methylen-Position angreift (Schema 40). Das entstehende Intermediat **4-5** rearomatisiert anschließend wieder und es bildet sich die offene Ringstruktur **4-6**. Nach Angriff des Sauerstoffatoms an der Carbonylgruppe der Syncarpinsäure-Einheit entsteht die Halbacetal-Form **2-105**, welche wiederum nach Dehydratisierung zum Xanthen-Grundkörper **2-68** reagiert.

Bei einem großen Ansatz konnte festgestellt werden, dass eine erhebliche Menge an Nebenprodukten erhalten wurden. Nach Auftrennung einer kleineren Menge der Mischung, konnte durch NMR-Spektren und Massenspektren ermittelt werden, dass es sich um Zweifach-Kondensationsprodukte handelte – ein asymmetrisches sowie ein symmetrisches Nebenprodukt (**4-8** und **4-7**) in kombiniert 22% Ausbeute (Schema 41).



Schema 40: Möglicher Reaktionsmechanismus zur Darstellung der Kernstruktur 2-68

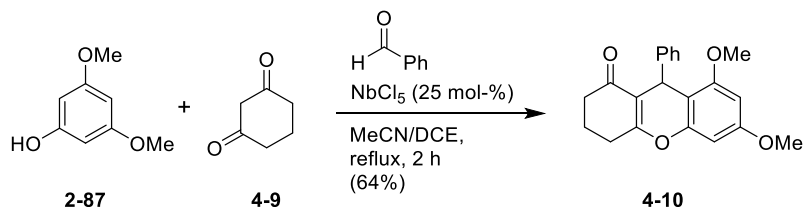
Vermutlich sind diese Nebenprodukte auf die verwendeten 1.5 eq. des Triketons **2-85** zurückzuführen. Ein Kontrollexperiment mit nur 1.0 eq. Triketon **2-85** zeigte allerdings eine enorm niedrigere Ausbeute des gewünschten Produkts (18%). Eventuell könnte die Ausbeute durch langsames Zutropfen des Triketons **2-85** (1.1 – 1.2 eq.) in Lösung mittels Spritzenpumpe gesteigert werden.



Schema 41: Nebenprodukte der Ringschlussreaktion

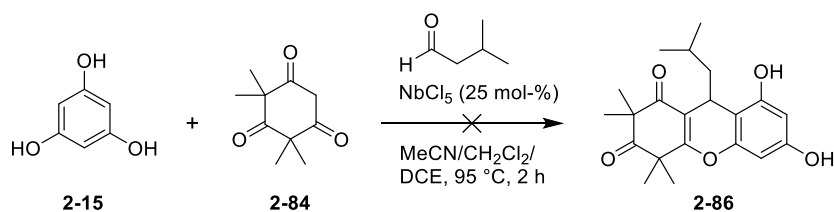
Im Vergleich zu Xanthen **2-86**, waren beide Nebenprodukte mit MIC-Werten von >64 µg/mL nicht biologisch aktiv – ein weiteres Indiz für die Notwendigkeit eines Acylrests an C-7. Ergänzend wurde versucht, die Grundstruktur durch eine andere Synthesemethode darzustellen: dos Santos *et al.*^[142] zeigten, dass die Verwendung von 25 mol-% Niob(V)-chlorid zur Xanthensynthese benutzt werden kann. Sie setzten 3,5-Dimethoxyphenol (**2-87**),

1,3-Cyclohexandion (**4-9**) und Benzaldehyd mit Niob(V)-chlorid in einem Gemisch aus Acetonitril und 1,2-Dichlorethan um und erhielten in 64% Ausbeute Dimethoxyxanthen **4-10** (Schema 42).



Schema 42: Niob-katalysierte Xanthensynthese nach dos Santos *et al.*

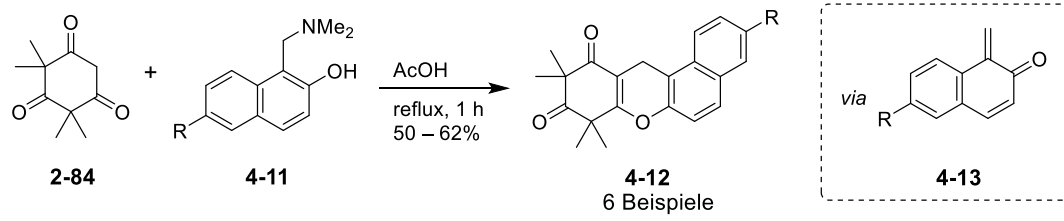
Ein Testansatz mit Phloroglucin (**2-15**) und Syncarpinsäure (**2-84**) sowie Isovaleraldehyd zeigte nach mehreren Stunden nur einen minimalen Umsatz zum gewünschten Xanthen (DC-Kontrolle) (Schema 43).



Schema 43: Durchgeführte Reaktion nach dos Santos *et al.*

Mögliche Gründe könnten sein, dass sich die Edukte nicht im publizierten Lösungsmittelgemisch lösen und Dichlormethan hinzugegeben werden musste. Dadurch wurde einerseits die Konzentration der Lösung verringert und andererseits die Verlangsamung der Reaktion durch das Verwenden von Dichlormethan hervorgerufen. Nachdem nur Spuren des Xanthens **2-86** identifiziert werden konnten, wurde von weiteren Ansätzen abgesehen, insbesondere da Niob(V)-chlorid relativ teuer sowie luft- und feuchtigkeitsempfindlich ist.

Eine weitere Möglichkeit wäre eine Diels-Alder-Reaktion zwischen Syncarpinsäure (**2-84**) und einer entsprechenden Mannich-Base gewesen: Klimochkin *et al.*^[143] konnten mehrere Xanthene in maximal 62% Ausbeute generieren, wobei sie 2-Naphthol-Derivate verwendeten (Schema 44).



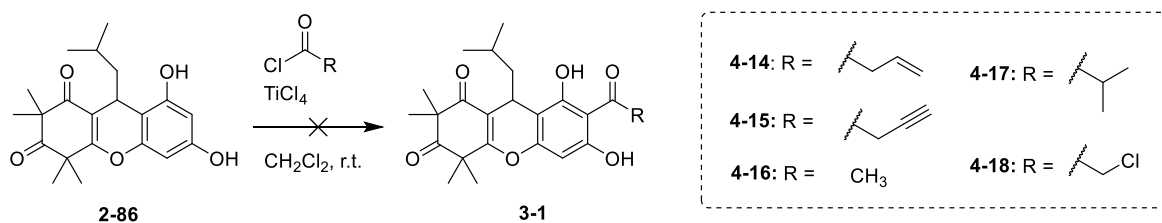
Schema 44: Reaktion zwischen Syncarpinsäure (2-84) und Naphthol-Derivat 4-11 nach Klimochkin *et al.*

Für die Synthese von Rhodomyrton-Analoga müsste dies durch ein hochfunktionalisiertes und mehrstufig synthetisiertes Amin ersetzt werden, wodurch eine erfolgreiche Synthese mit zufriedenstellenden Ausbeuten mehr als fraglich wäre.

4.2 Veresterung und anschließende Fries-Verschiebung

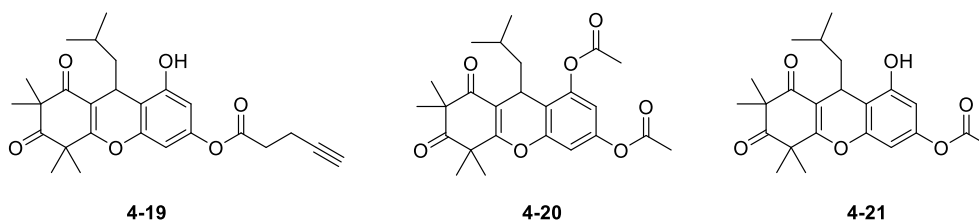
4.2.1 Erste Syntheseversuche

Anfangs wurde versucht die Methode von Maier *et al.*^[18] zur Einführung weiterer Acylreste mittels Veresterung der Hydroxygruppen und einer anschließenden Lewis-Säure-katalysierten Fries-Verschiebung an C-7 anzuwenden. Hierbei werden neben dem entsprechendem Säurechlorid (1.1 eq.), vier Äquivalente der Lewis-Säure Titan(IV)-chlorid benutzt. Nachdem die Methode durch die Umsetzung mit Isovaleriansäurechlorid zu Rhodomyrton (**1-7**) in ähnlicher Ausbeute zu Maier *et al.*^[18] bestätigt werden konnte (s. Experimental Section), wurden daraufhin Versuche mit weiteren Säurechloriden durchgeführt:



Schema 45: Untersuchte Veresterungen und anschließende Fries-Verschiebungen an Xanthen 2-86

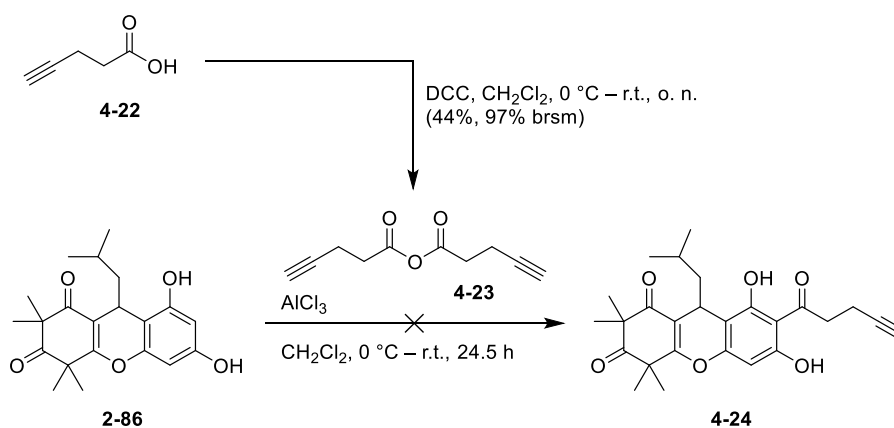
Mit 4-Pentenoylchlorid ließ sich in mehreren Ansätzen (1.0 – 1.4 eq. Säurechlorid, 4.0 – 5.0 eq. TiCl₄, 27 h – 6 d) keine Substanz isolieren, sondern es entstanden jedes Mal untrennbare Gemische. Mit synthetisiertem 4-Pentinoylchlorid (**4-258**, s. Experimental Section)^[144] hingegen, konnte nach 24 h ein neues Produkt identifiziert werden. Es handelte sich jedoch um den Monoester **4-19**, welcher in 22% Ausbeute erhalten wurde. In allen drei Ansätzen mit 4-Pentinoylchlorid (**4-258**) zeigte sich bemerkenswerterweise, dass sich das Edukt nie vollständig umsetzte; auch, wenn 2.0 eq. des Säurechlorids verwendet wurden. Dies lag vermutlich daran, dass das Säurechlorid aus 4-Pentinsäure aufgrund der Flüchtigkeit präparativ schwierig herzustellen war und als Rohprodukt verwendet wurde. Daher könnte die tatsächlich eingesetzte Menge des Säurechlorids geringer sein. Ein Test an den beiden Bakterienstämmen ergab für den Monoester **4-19** jeweils einen moderaten Wert von 32 µg/mL.



Schema 46: Erhaltene Nebenprodukte

In einem weiteren Ansatz wurde Acetylchlorid verwendet und es zeigte sich, dass lediglich der Diester **4-20** (10%) und Monoester **4-21** (60%) entstanden waren. Ähnliche Beobachtungen der Esterbildung und ausbleibender Fries-Verschiebung ließen sich bei Verwendung von Isobutyrylchlorid und Chloroacetylchlorid machen (Schema 45).

Ein Versuch mit einem Säureanhydrid als Elektrophil wurde ebenfalls getestet: Aus 4-Pentinsäure wurde mit *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid das entsprechende Säureanhydrid **4-23** in 44% Ausbeute (97% brsm) synthetisiert^[145]. Im Acylierungs-Experiment unter Verwendung von Aluminium(III)-chlorid konnte allerdings erneut keine Ester- oder Produktbildung beobachtet werden.



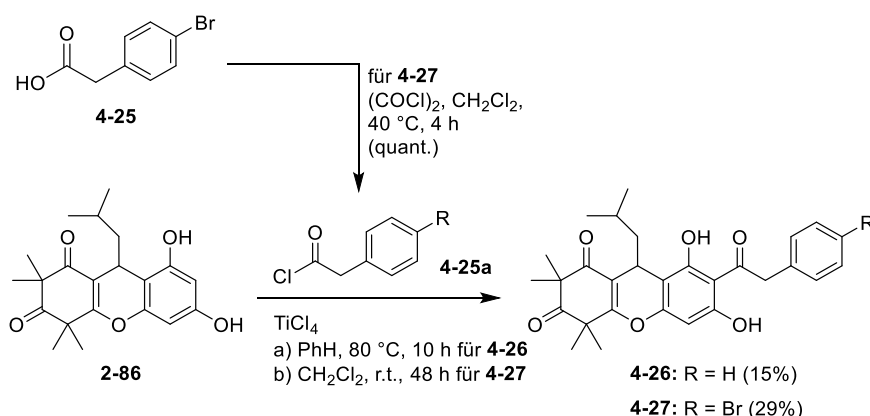
Schema 47: Versuchte Veresterung und Fries-Verschiebung mit Säureanhydrid 4-23

Auch die neu publizierte Methode von Tan *et al.*^[146] zur Synthese von Rhodomyrton, die auf eine tiefere Temperatur von 0 °C gegenüber r.t. und einer kürzeren Reaktionszeit von nur 1 h setzt, brachte nur einen Monoester in 49% Ausbeute hervor.

Nichtsdestotrotz ergaben zwei Substrate die jeweiligen Rhodomyrton-Derivate: Mit *p*-Bromphenylacetylchlorid (**4-25a**) und Phenylacetylchlorid konnte jeweils das gewünschte Produkt in befriedigender Ausbeute erhalten werden (15% und 29%). *p*-Bromphenylacetylchlorid (**4-25a**) wurde dabei aus *p*-Bromphenyllessigsäure (**4-25**) unter

Umsetzung mit Oxalylchlorid in quantitativer Ausbeute erhalten^[147]. Während Analogon **4-27** unter den bekannten Bedingungen synthetisiert werden konnte, wurde die Synthese von Analogon **4-26** nach Wang *et al.*^[148] in Toluol bei 80 °C durchgeführt. Die Gruppe berichtet dabei für Rhodomyrton eine Ausbeute von 75% – ein Kontrollexperiment konnte diese Ergebnisse aber nicht bestätigen.

Der MIC-Test von Analogon **4-26** ergab einen sehr guten Wert von 1 µg/mL am Wildtyp HG001 und am Rom^R-Stamm einen guten Wert von 4 µg/mL. Die MIC-Ergebnisse von Analogon **4-27** werden in Kapitel 4.2.3 diskutiert.



Schema 48: Synthese von Säurechlorid 4-25a und erfolgreiche Fries-Verschiebung an Xanthen 2-86

Abbildung 1 sind die Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren der Analoga **4-27** und **4-26** zu entnehmen: bei 6.17 ppm bzw. 6.14 ppm sind die beiden Singulett-Signale für das 5-H-Atom mit einem Integral von eins zu erkennen. Die vier verbreiterten Singulett-Signale mit je einem Integral von eins sind hingegen den OH-Gruppen der jeweiligen Struktur zuzuordnen.

An den isolierten Estern **4-21** und **4-28** wurden darüber hinaus Versuche zur nachträglichen Fries-Verschiebung unternommen. Im Falle von Ester **4-21** wurde Methansulfonsäure und 65 °C über 25 h verwendet^[149], bei Ester **4-28** hingegen wurde Aluminium(III)-chlorid in refluxierendem Nitrobenzol untersucht^[150]. Bei beiden Vorgehensweisen wurde allerdings keine Umlagerung beobachtet, sodass diese Syntheseroute verworfen wurde.

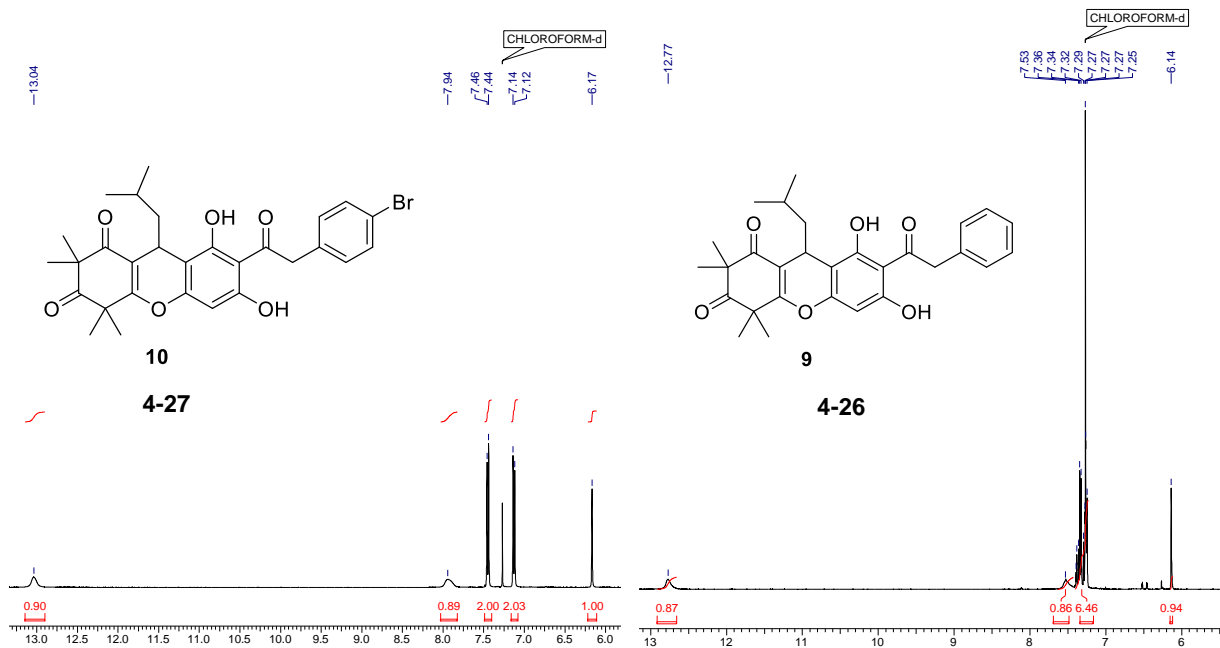
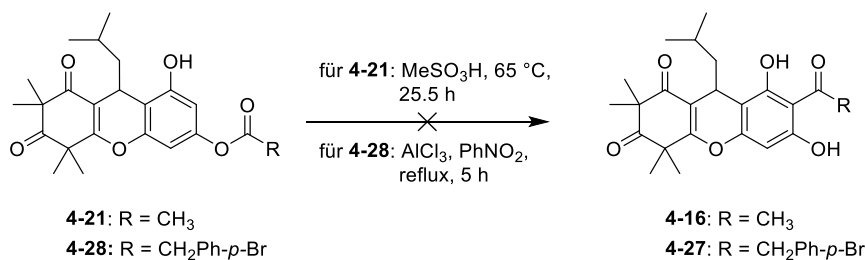


Abbildung 1: Ausschnitt der ¹H-NMR-Spektren der Rhodomyrtone-Analoga 4-27 und 4-26

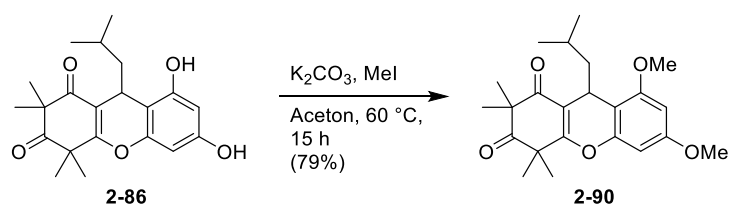


Schema 49: Versuche der nachträglichen Fries-Verschiebung an isolierten Phenolestern

Eine photo-Fries-Verschiebung wurde aufgrund folgender Gründe nicht getestet: Bereits die Entdecker der photo-initiierten Fries-Verschiebung, Anderson und Reese, berichteten 1963 bei der Bestrahlung von 2-Hydroxyphenylacetat von einer Mischung aus gewünschtem Dihydroxyacetophenonen in 40% Ausbeute und zusätzlichen 47% an ungewünschtem Catechol.^[151] Zudem fanden Hirano *et al.* heraus, dass die Bestrahlung von Hydroxyphenylcinnamaten nie mehr als 20% Ausbeute erzielte.^[152] Die geringen Ausbeuten lassen sich darauf zurückführen, dass durch den radikalischen Reaktionsverlauf viele Terminations-Reaktionen möglich sind (Eduktbildung, H-Abstrahierung, *para*-Verschiebung, *ortho*-Verschiebung etc.) und daher eine Selektivität der Reaktion unwahrscheinlich ist. In Übereinstimmung mit Wendler *et al.*^[153], welche bei ihrer Synthese von Griseofulvin feststellten, dass die Verwendung der Lewis-Säure Titan(IV)-chlorid der Bestrahlung mit Licht aufgrund der höheren Ausbeute vorzuziehen ist, wurde diese Idee präparativ verfolgt.

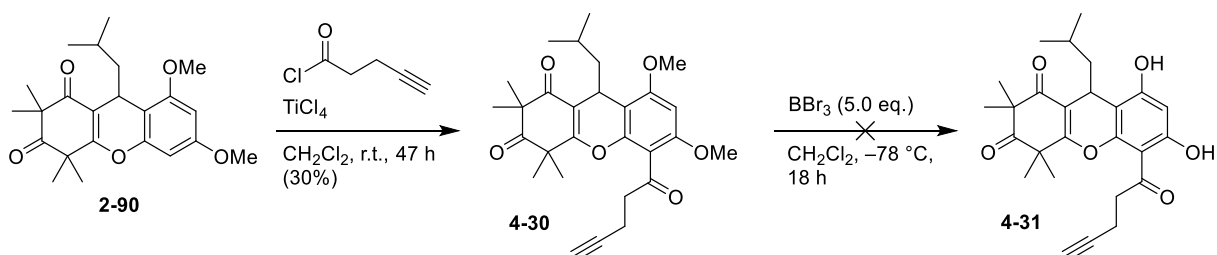
4.2.2 Verwendung der Methoxy-Schutzgruppe

Eine weitere Idee, um zu den Analoga zu gelangen, stellte die Schützung der OH-Gruppen dar, wodurch die Esterbildung verhindert werden würde. Die Einführung des Acylrests könnte dadurch mittels Friedel-Crafts-Acylierung erfolgen. Um die hohe Elektronendichte im aromatischen System beizubehalten, wurde deshalb auf die Methoxy-Schutzgruppe zurückgegriffen. Die Schutzgruppe wurde eingeführt, indem Xanthen **2-86** mit Kaliumcarbonat und Methyljodid in Aceton über 15 Stunden bei 60 °C in 79% Ausbeute zum bekannten, zweifachgeschützten Xanthen **2-90** umgesetzt wurde (Schema 50).



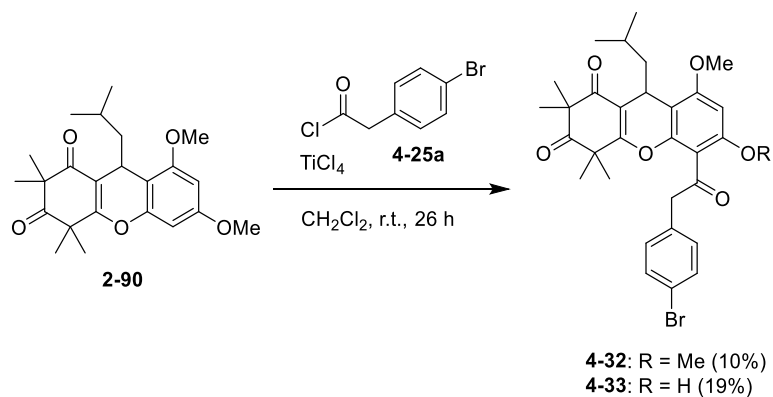
Schema 50: Einführung der Methoxy-Schutzgruppe

Doch auch mit dem geschützten Substrat **2-90** konnten in mehreren Ansätzen nicht die gewünschten Produkte isoliert werden. Stattdessen wurde bei Verwendung von 4-Pentynoylchlorid beobachtet, dass das entsprechende Rhodomyrtoson B-Derivat mit der Acylgruppe an C-5 in 30% Ausbeute entsteht (Schema 51). Die Konstitution von Xanthen **4-30** konnte mittels HSQC- und HMBC-Spektren ermittelt werden. Nachdem in einem ersten Ansatz mit 3.0 eq. gearbeitet wurde, konnte auch bei nur 1.5 eq. 29% des Xanthens **4-30** synthetisiert werden. Bei Verwendung von Aluminium(III)-chlorid und Acetylchlorid konnte jedoch keine Reaktion beobachtet werden. Das isolierte Xanthen sollte daraufhin entschützt werden, das einzige unternommene Experiment (BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78 °C) blieb aber erfolglos.



Schema 51: Syntheserversuch von Rhodomyrtoson B-Analogen 4-31

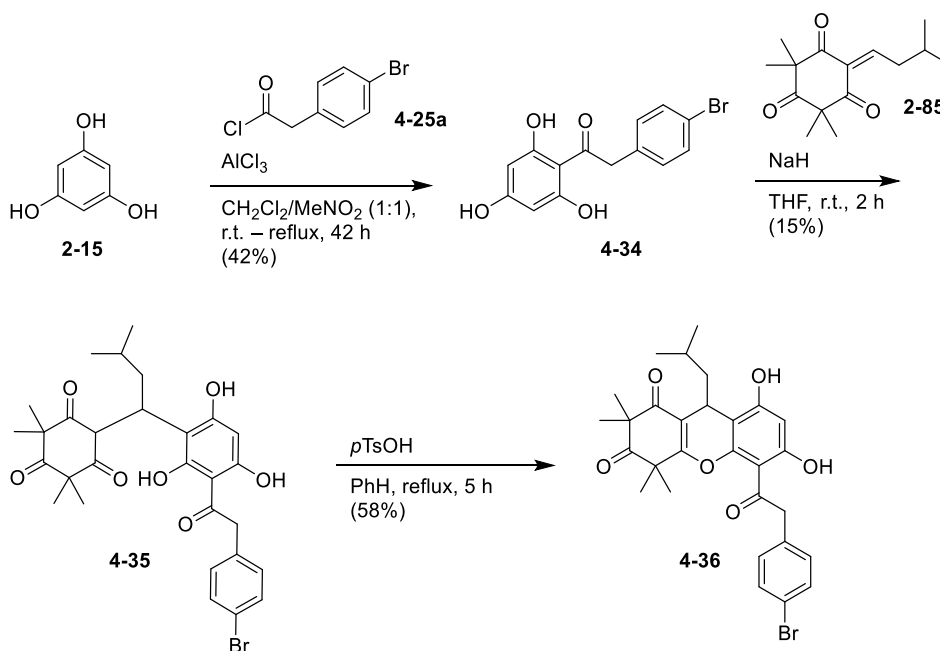
Wenn Säurechlorid **4-25a** verwendet wurde, konnte eine teilweise Entschützung bereits während der Friedel-Crafts-Acylierung ausgemacht werden, die zu Xanthen **4-33** in 19% Ausbeute und zum gewünschten Produkt **4-32** in 10%-iger Ausbeute führte. Die kombinierte Ausbeute kommt den bisherigen Experimenten an Kernstruktur **2-86** mit ca. 30% nahe.



Schema 52: Friedel-Crafts-Acylierung an Xanthen 2-90

4.2.3 Synthese des Rhodomyrtoson B-Analogons 4-36

Um die erfolgreiche Synthese von Rhodomyrtoson-Analogon **4-27** noch weiter verifizieren zu können, wurde dessen Rhodomyrtoson B-Analogon **4-36** synthetisiert. Da eine Entschützung der Methoxygruppen nachträglich nicht möglich war, wurde erneut der Synthesepfad von Maier *et al.*^[18] hinzugezogen. Demnach wurde zunächst in einer Friedel-Crafts-Acylierung aus Säurechlorid **4-25a** und Phloroglucin (**2-15**) unter Lewis-Säure-Katalyse in 42% Ausbeute das Acylphloroglucin **4-34** dargestellt (Schema 53). Nach Deprotonierung mit Natriumhydrid, wurde das Intermediat mit Triketon **2-85** in einer zweistündigen Reaktion bei Raumtemperatur zu Additionsprodukt **4-35** umgesetzt. Die Ausbeute belief sich auf lediglich 15%, da viele nicht identifizierbare Nebenprodukte entstanden sind und die Auftrennung mittels Säulenchromatographie sehr schwierig durchzuführen war. Deshalb wurde Additionsprodukt **4-35** direkt mit einer katalytischen Menge an *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in refluxierendem Benzol zu Xanthen **4-36** umgesetzt. Diese Reaktion verlief mit einer Ausbeute von 58% auch etwas schlechter als für Rhodomyrtoson B^[18] (vgl. 69%).



Schema 53: Synthese des Rhodomyrtosin B-Analogons 4-36

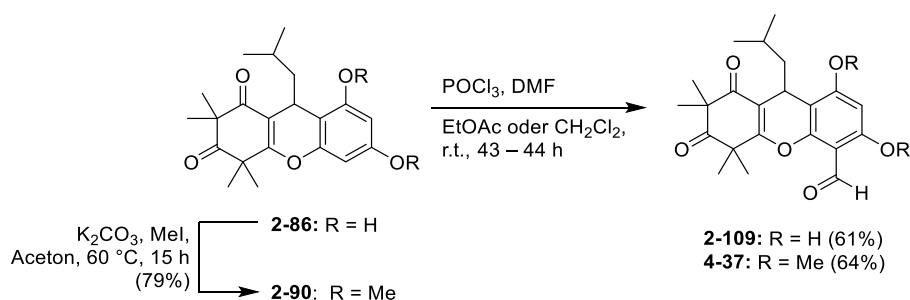
Nach Abgleich der NMR-Spektren der Analoga **4-27** und **4-36** ließen sich anhand mehrerer Faktoren die Strukturen eindeutig zuordnen: Das Singulett-Signal bei Analogon **4-27** befindet sich bei 6.17 ppm, bei Analogon **4-36** hingegen bei 6.25 ppm. Außerdem sind die Wasserstoffatome der Methylengruppe (C-2'') bei Analogon **4-27** als Singulett zu erkennen, während bei Analogon **4-36** die Wasserstoffatome je ein Dublett bei 4.37 ppm und 4.64 ppm darstellen. Ebenfalls konnte mittels HMBC-Spektren die Kopplung zwischen der Methylengruppe (C-2'') mit C-7 (für **4-27**) und C-10a (für **4-36**) charakterisiert werden.

Die biologischen Tests an den untersuchten Bakterienstämmen ergaben, in Übereinstimmung mit der Hypothese, für Analogon **4-27** 2 µg/mL, für dessen Isomer **4-36** lediglich 16 µg/mL am *S. aureus* HG001. Am resistenten Stamm Rom^R konnte für Analogon **4-27** als auch für Isomer **4-36** ein Wert von je >64 µg/mL gemessen werden.

4.3 Formylierung an C-7

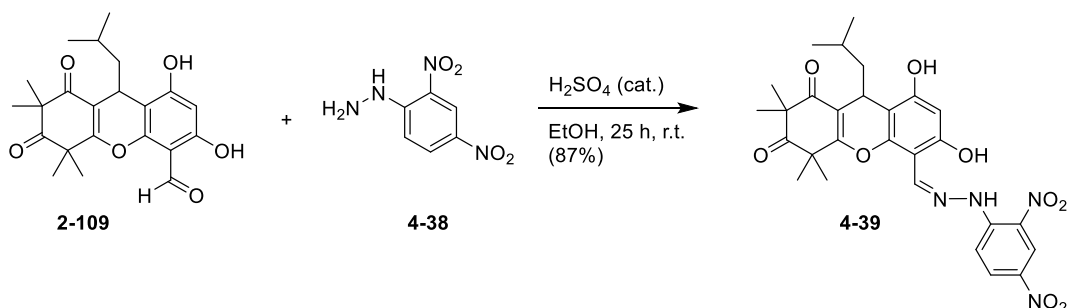
Nachdem eine direkte Einführung der Acylgruppe per Veresterung und Fries-Verschiebung an C-7 nicht möglich war, wurde der Versuch unternommen, die C-7 Position zu formylieren. Dies würde eine darauffolgende Grignard-Reaktion/Oxidations-Sequenz nötig machen, um zu verschiedenen Analoga zu gelangen.

Mit der Vilsmeier-Haack-Reaktion (POCl_3 , DMF) konnte ein Aldehyd erhalten werden, jedoch wurde später festgestellt, dass sich die Aldehydgruppe nicht an C-7, sondern an C-5 befand.



Schema 54: Formylierungsexperimente an den Xanthenen **2-86** und **2-90**

Ein Kristall zur Untersuchung der Konstitution mittels Röntgenstrukturanalyse ließ sich trotz Umsetzung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin (**4-38**) zu Hydrazone **4-39** nicht gewinnen (Schema 55). Nach einem intensiven Abgleich der Spektren mit der Literatur^[154], konnte Aldehyd **2-109** schließlich mit einer Ausbeute von 61% bestätigt werden. Die MIC-Tests ergaben für den Aldehyd **2-109** einen Wert von je 32 $\mu\text{g/mL}$ an den untersuchten Bakterienstämmen (Lit. 128 $\mu\text{g/mL}$ an *S. aureus* ATCC 6538^[52]), während Aldehyd **4-37** nur einen Wert von >64 $\mu\text{g/mL}$ am Wildtyp HG001 ergab.



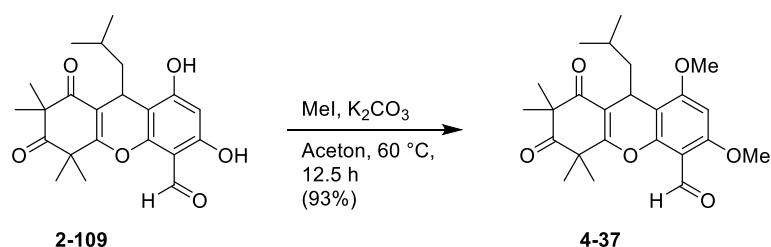
Schema 55: Hydrazonsynthese zur Bestimmung der Konstitution von Aldehyd **2-109**

Die besten Ergebnisse wurden erzielt, wenn vorab das Vilsmeier-Reagenz aus frisch destilliertem POCl_3 und absolutem DMF hergestellt wurde (Kristallbildung zeigt erfolgreiche

Bildung des Chloriminium-Ions an). Der Aldehyd **2-109** stellt ein gutes Ausgangsmolekül für die Synthese von Rhodomyrtoson B-Derivaten dar, da er die Synthese vieler weiterer Moleküle durch Reaktionen an der Aldehydfunktion erlaubt. Für die bisherige Synthese von Qiu *et al.*^[154], die für jeden Acylrest eine eigene Friedel-Crafts-Acylierung nutzen, könnte dies eine gute Alternative darstellen, um zu Rhodomyrtoson B-Derivaten zu gelangen.

Weitere Formylierungsversuche wie etwa mit Orthoameisensäuretriethylester und Aluminium(III)-chlorid^[155] führten zum selben Aldehyden **2-109** mit einer Ausbeute von 54%. Reimer-Tiemann-Konditionen (10% NaOH, H₂O/CHCl₃, reflux^[156]) schlugen ebenso fehl, wie Rieche-Bedingungen ((Dichlormethyl)methylether, Titan(IV)-chlorid), da sich in beiden Fällen kein Produkt, sondern nur komplexe Mischungen bildeten.

Erneut wurde der Versuch unternommen, dieselben Bedingungen am methoxygeschützten Xanthen **2-90** anzuwenden, doch auch dort zeigte sich die Selektivität zu Gunsten der Formylierung an Position C-5 (Schema 54). Das geschützte Xanthen **4-37** wurde in 64% Ausbeute isoliert, wohingegen Rieche-Bedingungen eine niedrigere Ausbeute von 51% erzielten. Die NMR-Spektren von Xanthen **4-37**, welches durch Methylierung von Aldehyd **2-109** mit Methyljodid in 93%-iger Ausbeute erhalten werden konnte, stimmten dabei mit dem zuvor generierten Aldehyd überein.

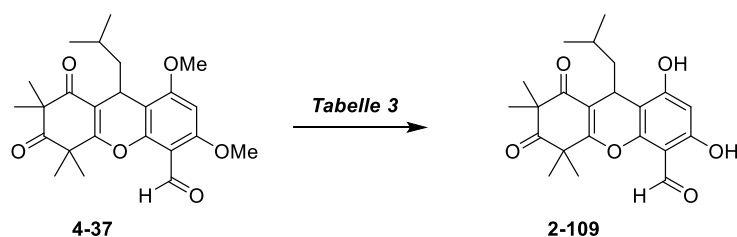


Schema 56: Methylierung von Aldehyd 2-109

4.3.1 Studien an Rhodomyrtoson B-Analoga

Um zu untersuchen, ob sich die Methoxygruppen abspalten lassen, wenn sich in *ortho*-Position eine Aldehydgruppe befindet, wurden vier Experimente durchgeführt. Zunächst wurde Bor(III)-chlorid^[157] anstelle von Bor(III)-bromid gewählt und TBAI stöchiometrisch hinzugegeben, wobei sich bei Verwendung von 2.5 eq. Lewis-Säure nur eine Methoxygruppe spalten ließ und Aldehyd **4-40** in 69% Ausbeute entstand (Tabelle 3, Eintrag a). Dieser wurde nochmals mit je 2.5 eq. BCl₃ und TBAI umgesetzt – eine Reaktion ließ sich dennoch nicht verzeichnen.

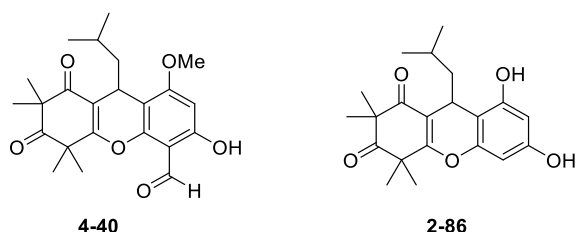
Mit einer anderen Methode nach Maier *et al.*^[158] (Eintrag b) war ebenfalls kein Erfolg feststellbar, da beide Methoxygruppen im NMR-Spektrum identifizierbar waren. Weitere Entschützungsversuche wurden mit Iodtrimethylsilan in Chloroform^[159] und 48% HBr in Eisessig^[160] unternommen: Im ersten Fall setzte sich das Edukt auch nach 24 h nicht um, im zweiten Fall wurde nach 18 h Refluxieren, lediglich Xanthen **2-86** in 34% Ausbeute erhalten (Einträge c und d).



Schema 57: Entschützungsversuche von Aldehyd **4-37**

Tabelle 3: Reaktionsbedingungen der Entschätzung von Aldehyd **4-37**

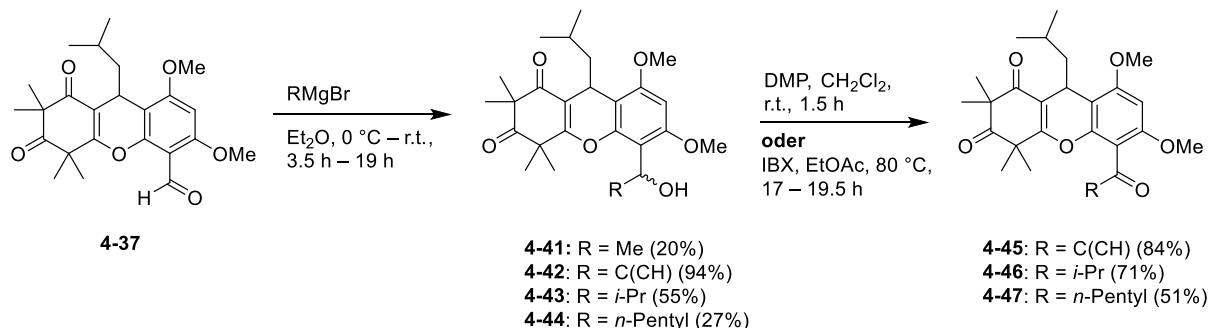
	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
a	BCl ₃ , TBAI, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C – r.t., o.n.	69% 4-40
b	Al ⁰ , I ₂ , TBAI, Phloroglucin, PhH, 0 °C – r.t., o.n. ^[158]	Keine Reaktion
c	TMSI, CHCl ₃ , r.t., 24 h ^[159]	Keine Reaktion
d	HBr (48%), AcOH, reflux, 18 h ^[160]	34% 2-86



Schema 58: Strukturformeln der erhaltenen Nebenprodukte **4-40** und **2-86**

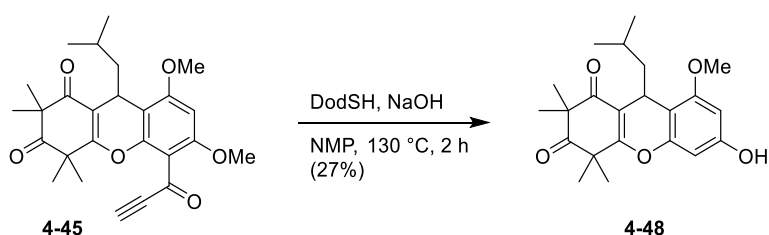
Mit den restlichen Mengen an Aldehyd **4-37** wurden trotzdem vier Testreaktionen mit den entsprechenden Grignard-Reagenzien durchgeführt und dadurch die Alkohole **4-41** bis **4-44** in moderater (20%) bis sehr guter (94%) Ausbeute erhalten. Die Alkohole wurden anschließend

mit IBX in Ethylacetat oder mit Dess-Martin-Periodinan in Dichlormethan zu den entsprechenden Ketonen **4-45** bis **4-47** oxidiert. Aufgrund der geringen Substanzmenge konnte die Oxidation an Alkohol **4-41** nicht durchgeführt werden.



Schema 59: Darstellung von Methoxy-geschützten Rhodomirtosin B-Analoga

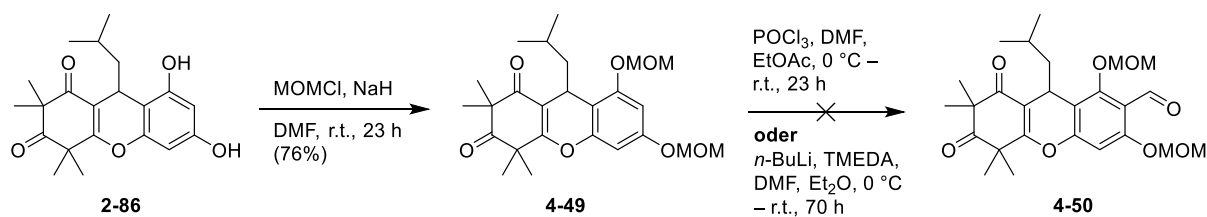
Aus demselben Grund konnte nur am Alkin **4-45** eine Entschützung untersucht werden: Die Verwendung von 1-Dodecanthiol, Natriumhydroxid in heißem NMP^[161] lieferte nach zwei Stunden nur das Nebenprodukt **4-48**.



Schema 60: Entschützungsversuch von Alkin 4-45

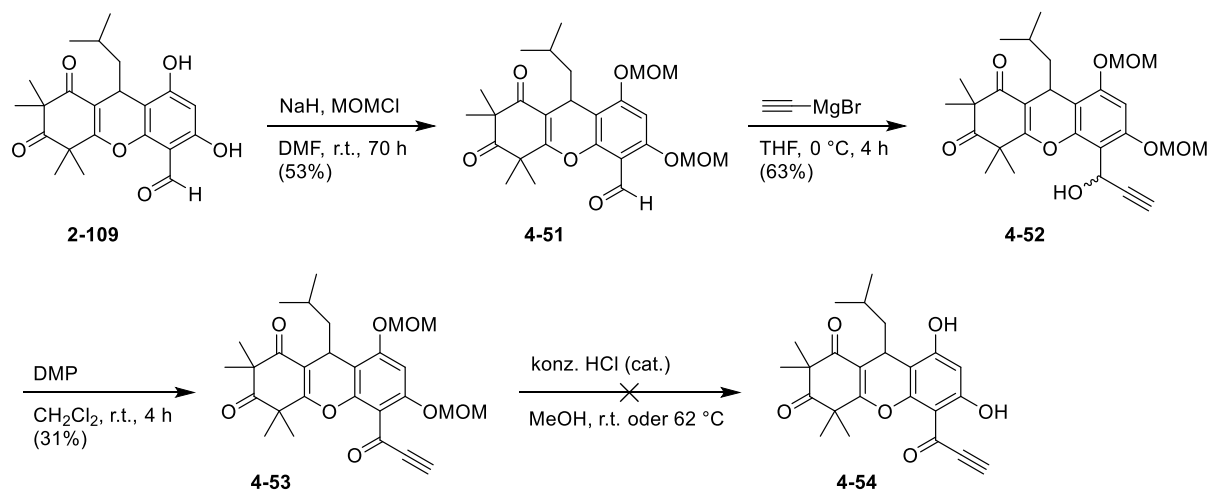
Nachdem die Methoxyschutzgruppe trotz zahlreicher Versuche nicht abspaltbar war, wurde die MOM-Schutzgruppe (Methoxymethylether) installiert, da diese unter Säurekatalyse einfacher zu entschützen sein sollte.

Das beste Ergebnis zur Schützung von Xanthen **2-86** wurde mit 2.2 eq. MOMCl, 2.3 eq. Natriumhydrid in DMF über eine Reaktionszeit von 23 h erzielt (76%). Mit Xanthen **4-49** wurde daraufhin eine Vilsmeier-Haack-Reaktion durchgeführt – es kam allerdings nur zur Bildung eines Gemischs aus den einfach entschützten Edukten. Eine *ortho*-Metallierung mit *n*-BuLi und TMEDA sowie anschließender Formylierung durch Zugabe von DMF schlug ebenfalls fehl.



Schema 61: Formylierungsversuch unter Verwendung der MOM-Schutzgruppe

Aus diesen Gründen wurden die Syntheseschritte getauscht und Aldehyd **2-109** als Ausgangssubstanz herangezogen. Dessen MOM-Schützung, mit den gleichen Reaktionsparametern wie der Synthese für Xanthen **4-49**, ergab Aldehyd **4-51** nur mit einer 53%-igen Ausbeute. Auch die folgende Grignard-Reaktion mit Ethynylmagnesiumbromid verlief mit 63%, ebenso wie die darauffolgende DMP-Oxidation mit 31% Ausbeute sehr unterdurchschnittlich. Die geringe Ausbeute der Oxidation ist höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass während der DMP-Oxidation zwei Äquivalente von Essigsäure entstehen und die MOM-Gruppe abspalten können. Auf ein Pufferreagenz (z. B. Natriumcarbonat) wurde an dieser Stelle verzichtet, dieses sollte aber bei erneuter Reaktionsdurchführung verwendet werden. Für den Oxidationsschritt wurden noch weitere Reagenzien untersucht, neben Mangandioxid^[162] auch TPAP/NMO/4Å Molsieb (Ley-Griffith-Oxidation)^[163]. Allerdings wurde entweder nur das Edukt zurückgewonnen oder die Ausbeute war deutlich unter den 31% aus der vorherigen Methode. Mehrere Entschützungsversuche der MOM-Schutzgruppe mit konzentrierter Salzsäure in Methanol, sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 62 °C, resultierten in einer Zersetzung des Edukts, sodass sich auch diese Schutzgruppe als ungeeignet für die Synthese erwies.

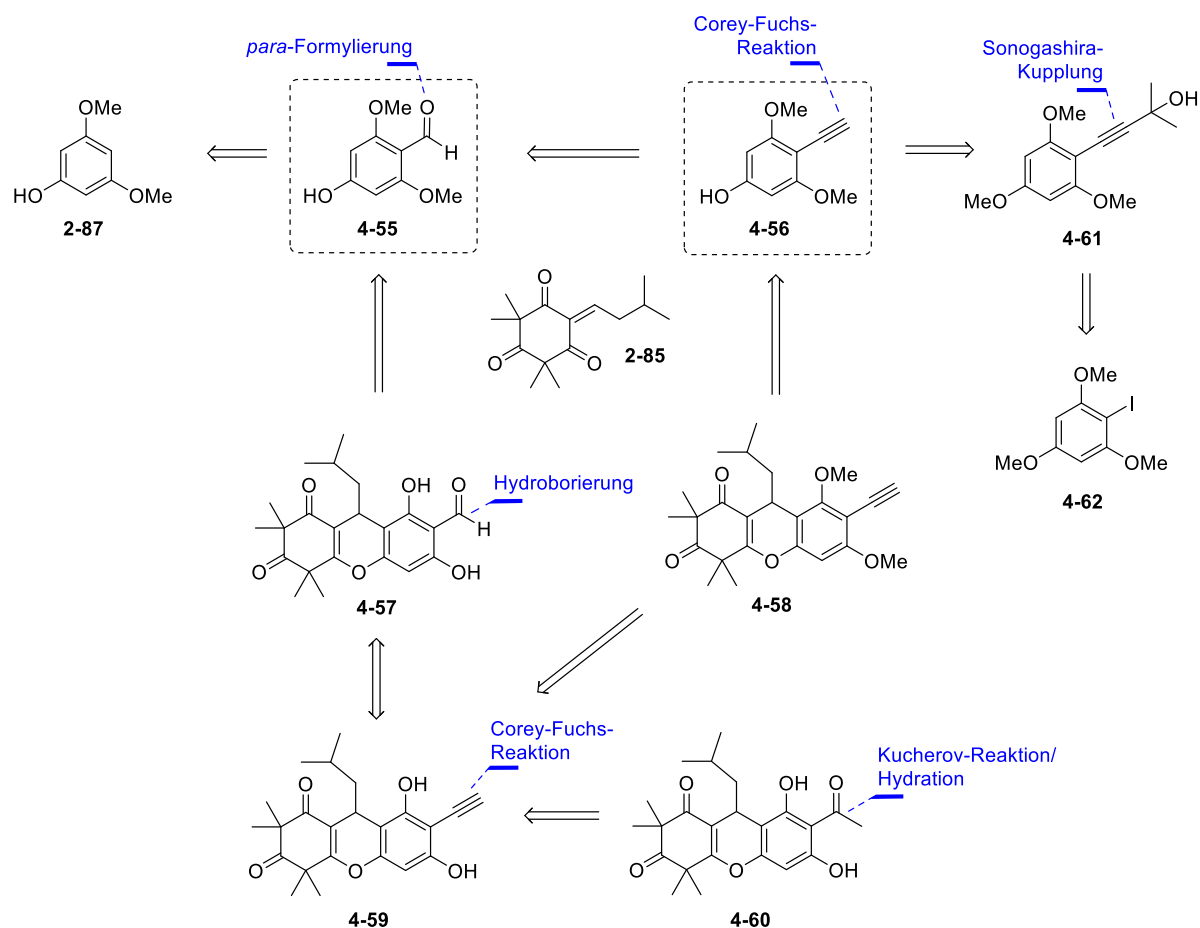


Schema 62: Syntheseroute zur Darstellung von Alkin 4-54

4.4 Syntheseversuche mit funktionalisierten 3,5-Dimethoxyphenolen

4.4.1 Versuche zur Darstellung von Aldehyd 4-64

Parallel zu den ersten Ansätzen mit der Methoxyschutzgruppe wurde die Idee verfolgt, Aldehyd 4-57 aus Aldehyd 4-55 und Triketon 2-85 darzustellen. Der Aldehyd 4-55 sollte aus 3,5-Dimethoxyphenol (2-87) hervorgehen und durch eine Corey-Fuchs-Reaktion auch in Alkin 4-56 überführt werden. Eine alternative Retrosynthese für Alkin 4-56 beginnt mit iodiertem 2,4,6-Trimethoxybenzol 4-62 und nach einer Sonogashira-Kupplung mit 2-Methyl-3-butyn-2-ol, soll der Alkohol 4-61 zum Alkin 4-56 umgesetzt werden. Falls die Ringschluss-Reaktion zu Xanthen 4-58 erfolgreich durchgeführt werden kann, soll es nach Entschützung der Methoxygruppen möglich sein, die Alkinfunktion durch Hydromercurierung (Kucherov-Reaktion), Hydroborierung oder Hydratation in eine Carbonylfunktion zu transformieren.



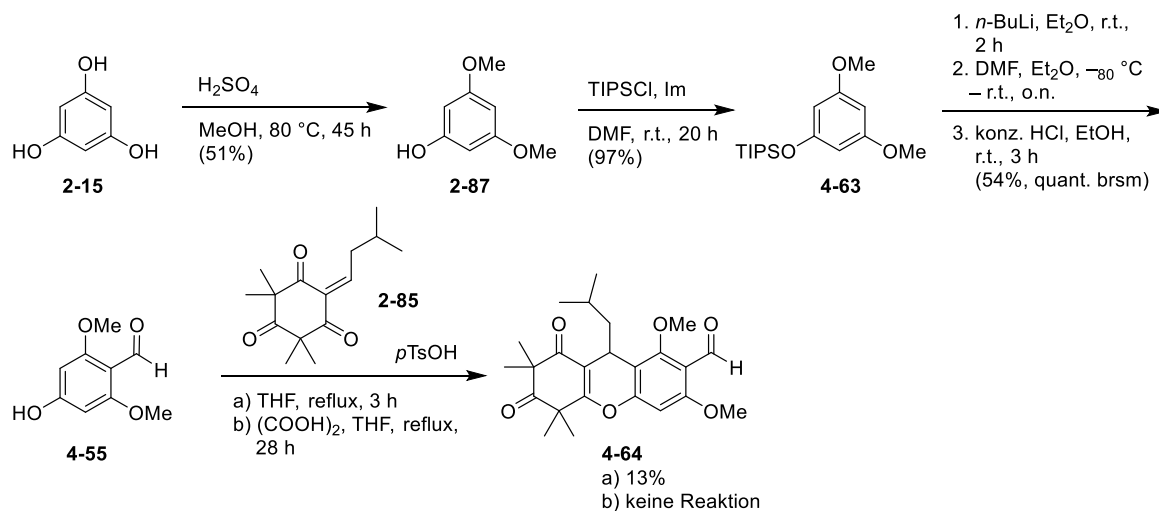
Schema 63: Retrosyntheseplan für Aldehyd 4-57, Alkin 4-59 und Methylketon 4-60

Darüber hinaus wäre Alkin 4-59 auch für Click-Reaktionen mit entsprechenden Linkermolekülen interessant. Alternativ könnte Alkin 4-59 auch aus Aldehyd 4-57 beispielsweise

durch eine abgewandelte Corey-Fuchs-Reaktion mit Triisopropylphosphit und DBU^[164] gewonnen werden.

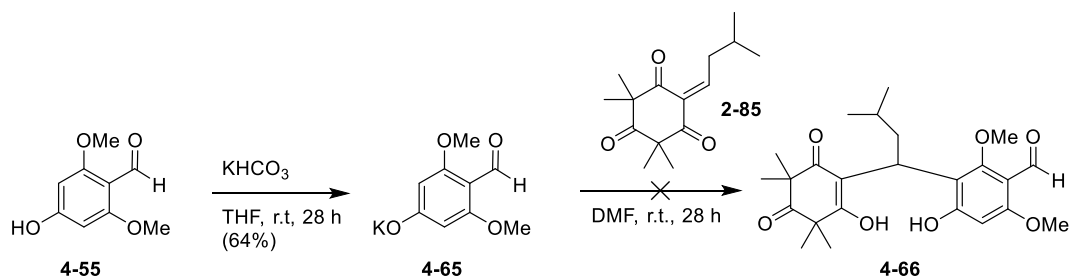
Das Startmolekül dieser Syntheseroute, 3,5-Dimethoxyphenol (**2-87**), kann entweder kommerziell erworben werden oder aus Phloroglucin (**2-15**) unter Säurekatalyse in Methanol in befriedigender Ausbeute (51%) erhalten werden (Schema 64)^[165]. Die Nebenprodukte, 5-Methoxyresorcinol und 1,3,5-Trimethoxybenzol, können dabei destillativ abgetrennt werden – trotzdem ist der kommerzielle Erwerb aus Kostengründen vorzuziehen. 3,5-Dimethoxyphenol (**2-87**) wurde nun mit Imidazol und TIPSCl in hervorragender Ausbeute von 97% geschützt. Im Anschluss wurde die Formylgruppe durch *ortho*-Metallierung mit *n*-BuLi und DMF in Diethylether bei –80 °C eingeführt (Bouveault-Aldehyd-Synthese)^[166], woraufhin im gleichen Kolben die Entschützung der TIPS-Gruppe mit verdünnter Salzsäure in Methanol erfolgte. Die TIPS-Gruppe diente bei der *ortho*-Metallierung zum einen als sterisch anspruchsvolle Schutzgruppe für die benachbarten aromatischen Positionen, zum anderen als Schutzgruppe für die Hydroxygruppe. Letztlich wurde Aldehyd **4-55** in 54% Ausbeute erhalten, wobei diese nach Rückwaage des Edukts auf eine quantitative Ausbeute anstieg. Im Maßstab von 500 mg wurde eine ähnliche Ausbeute mit dem Lösungsmittel THF erhalten – bei einem Ansatz von 3 g wurde eine quantitative Ausbeute bezogen auf rückgewonnenes Edukt erzielt. Bei einer Ausklammerung dieser Rückrechnung sank die Ausbeute allerdings auf nur 28%, d. h. die Umsetzung in Diethylether ist deutlich größer als in THF und daher vorzuziehen.

Ein erster Versuch, Aldehyd **4-55** mit Triketon **2-85** zum gewünschten Xanthen **4-64** umzusetzen, erbrachte lediglich eine Ausbeute von 13%, welche nicht weiter verbessert werden konnte. Trotz geringer Substanzmenge war es möglich, die Struktur aufzuklären und ein hochauflösendes Massenspektrum zur Bestätigung aufzunehmen. Eine Substitution von *p*TsOH durch Oxalsäure ($pK_{S1} \approx 1.2$) erbrachte auch nach intensivem Heizen nicht den gewünschten Aldehyd **4-64** hervor.



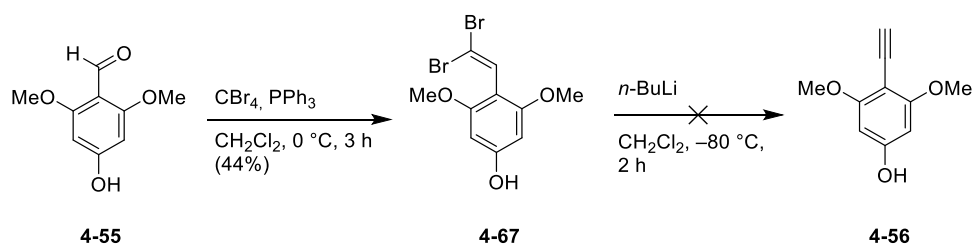
Schema 64: Synthese von Aldehyd 4-64

Eine alternative Methode, bei der zuerst das Kaliumsalz von Aldehyd **4-55** gebildet wird und im Anschluss eine Michael-Addition an Triketon **2-85** zur offenen Ringstruktur **4-66** erfolgen soll, blieb vergebens (Schema 65).



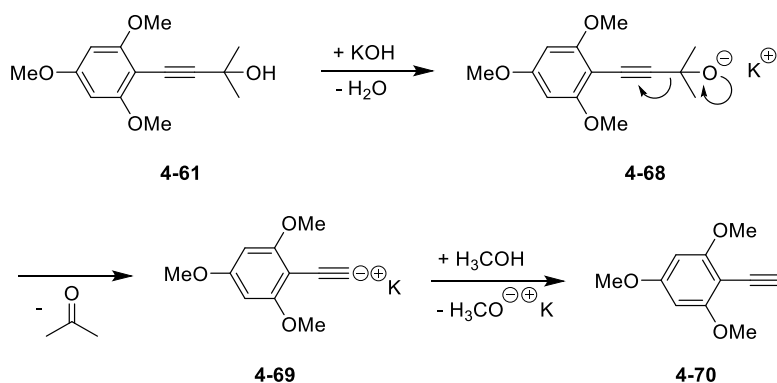
Schema 65: Untersuchte Michael-Addition zwischen Kaliumsalz 4-65 und Triketon 2-85

Da es nicht möglich war Aldehyd **4-64** in zufriedenstellender Ausbeute zu synthetisieren, wurde versucht Aldehyd **4-55** vor dem Ringschluss zum Xanthen weiter zu funktionalisieren. Zunächst sollte die Corey-Fuchs-Reaktion an Aldehyd **4-55** angewendet werden, um zum Alkin **4-56** zu gelangen. Die Synthese zum gem-Dibromolefin **4-67** verlief mit Tetrabromkohlenstoff und Triphenylphosphan in einer moderaten Ausbeute von 44%. Die beiden ausgeführten Experimente der Umlagerung mit *n*-BuLi lieferten allerdings kein Produkt, sondern nur Zersetzungsprodukte des gem-Dibromolefins **4-67**.



Schema 66: Corey-Fuchs-Reaktion an Aldehyd 4-55

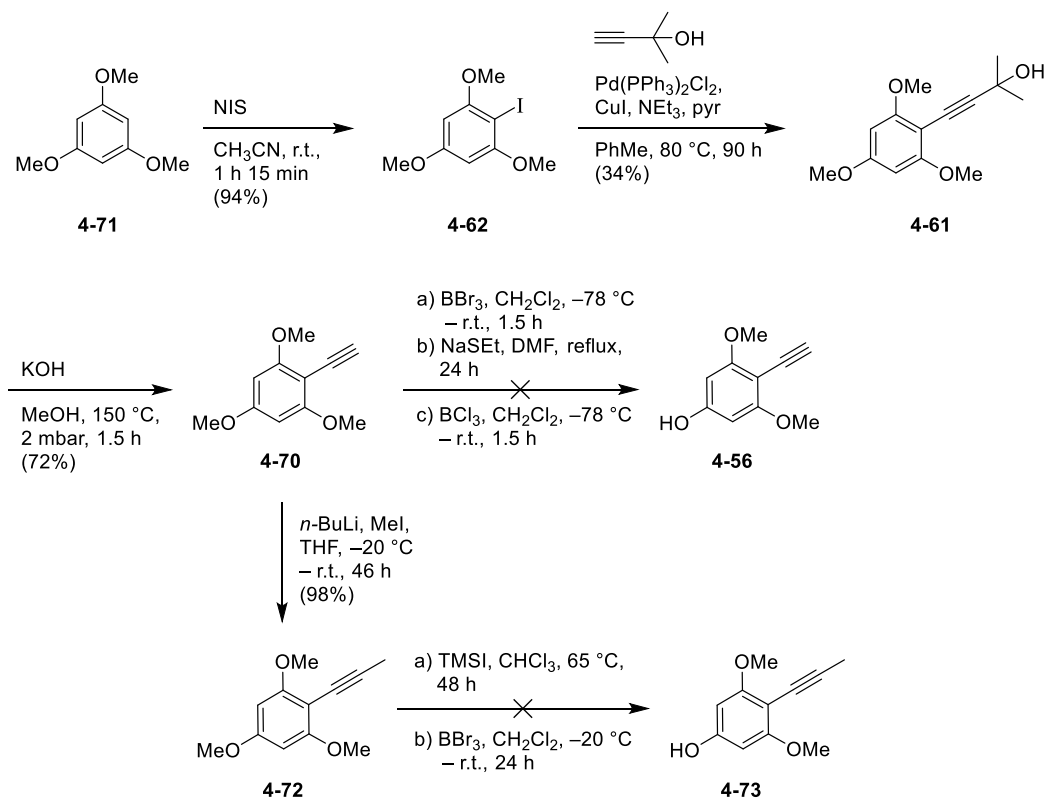
Eine weitere Synthesestrategie sah eine Sonogashira-Kupplung zwischen einem Arylhalogenid und einem Alkin vor: Nachdem 1,3,5-Trimethoxybenzol (**4-71**) mit NIS in 94% Ausbeute iodiert wurde^[167], erfolgte die Kupplung mit 2-Methyl-3-butyn-2-ol unter Verwendung von Bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichlorid (Schema 68). Diese verlief mit 34% unterdurchschnittlich und benötigte eine lange Reaktionsdauer, doch schließlich wurde Alkohol **4-61** erhalten. Durch Behandlung mit einer Kaliumhydroxidlösung in refluxierendem Methanol bei 2 mbar, wurde im nächsten Schritt das Alkin **4-70** in guter Ausbeute erhalten^[168,169]. Dabei wird zunächst die Hydroxygruppe deprotoniert und es folgt eine Abspaltung von Aceton unter Bildung eines Acetylid-Anions **4-69** (Schema 67). Dieses wird durch das Lösungsmittel protoniert und es entsteht Alkin **4-70** sowie Kaliummethanolat als Nebenprodukt.



Schema 67: Reaktionsmechanismus der Alkylsynthese ausgehend vom tertiären Alkohol 4-61

Um dieses Molekül für einen Ringschluss mit Triketon **2-85** nutzen zu können, musste noch die *para*-ständige Methoxygruppe gespalten werden, welche sterisch weniger gehindert ist. Jedoch scheiterten alle drei Versuche der Entschützung auch an diesem Molekül: Weder Bor(III)-chlorid, Bor(III)-bromid oder Natriumethanthiolat^[170] lieferten Alkin **4-56**. Nachdem Alkin **4-70** alternativ mit Iodmethan und *n*-BuLi in 98% Ausbeute zu Alkin **4-72** methyliert

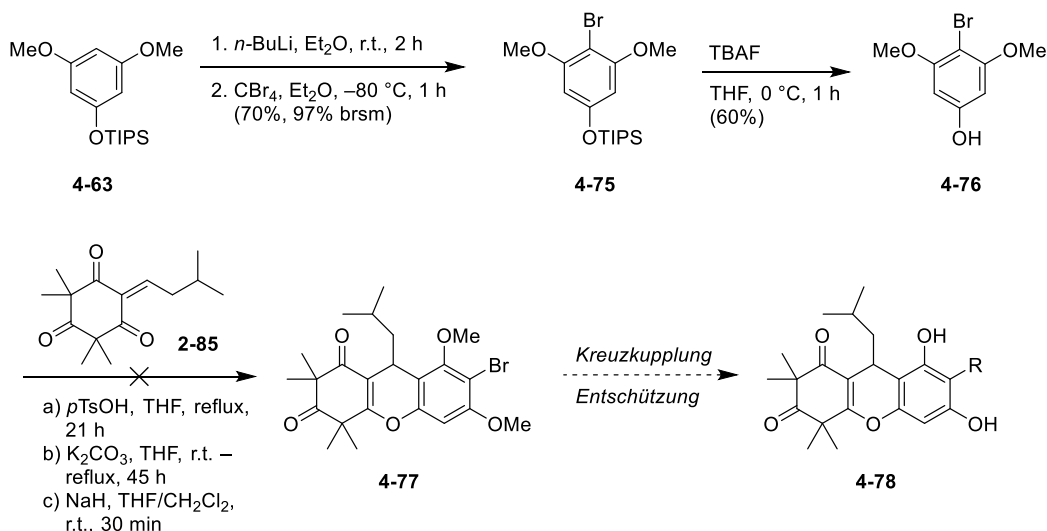
wurde^[171], ergaben die darauffolgenden Entschützungsversuche mit Trimethylsilyliodid^[172] oder Bor(III)-bromid nicht das gewünschte Produkt.



Schema 68: Syntheseveruche zur Darstellung der Alkine 4-56 und 4-73

4.4.2 Syntheseveruche mit bromiertem 3,5-Dimethoxyphenol 4-76

Eine weitere Überlegung war, die Alkinfunktion mittels Sonogashira-Kupplung erst spät einzuführen, was ein Arylhalogenid erforderlich macht. Daher wurde versucht Molekül **4-63** mit der Vorschrift von Solorio-Alvarado *et al.*^[173] in *para*-Position zur TIPS-Schutzgruppe selektiv zu bromieren. In dieser Studie wird ein Gemisch aus 1.2 – 2.4 eq. Phenyliodiddiacetat (PIDA) und 2.4 eq. Aluminium(III)-bromid in Acetonitril bei Raumtemperatur verwendet, um funktionalisierte Phenole und 2-Naphthole zu bromieren. Trotzdem scheiterten die Versuche mit diesem Reagenz aufgrund mangelnder Selektivität und vermutlich der TIPS-Schutzgruppe, welche bei allen erhaltenen Nebenprodukten abgespalten wurde. Es wurden alle möglichen Kombinationen an einfach-, zweifach- und dreifach-bromierten Nebenprodukten isoliert, sodass diese Methode nicht zielführend war.



Schema 69: Syntheseroute zur Darstellung des bromierten Xanthens 4-77

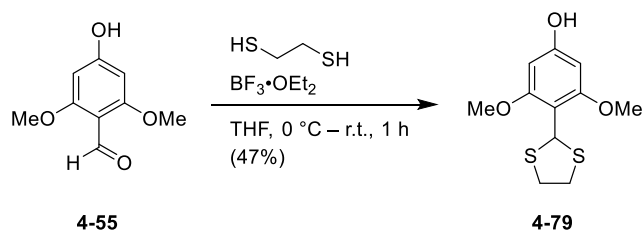
Außerdem wurde versucht mit *n*-BuLi und Brom zu bromieren, wodurch trotz geringer Selektivität Phenol **4-75** in maximal 48% Ausbeute erhalten werden konnte – mit *n*-BuLi und NBS wurde hingegen gar kein Produkt isoliert. Nach einigen Versuchen konnte herausgefunden werden, dass sich, angelehnt an Alves *et al.*^[174], Tetrabromkohlenstoff als Elektrophil sehr gut eignete. Hierbei wurde zunächst mit *n*-BuLi mittels *ortho*-Metallierung deprotoniert bzw. das Aryllithium-Molekül gebildet und dann Tetrabromkohlenstoff zugegeben, wodurch Phenol **4-75** in 70% Ausbeute erhalten wurde (97% brsm). Die anschließende Entschützung der TIPS-Gruppe verlief trotz mehreren Versuchen mit ungewöhnlich geringen Ausbeuten zwischen 55 – 60%. Wenn jedoch Bromierung und TIPS-Entschützung im gleichen Kolben erfolgten, konnte die Ausbeute auf 45% über zwei Schritte gegenüber den 42% mit Aufarbeitung gesteigert werden.

Mit Bromid **4-76** wurde anschließend versucht, die Michael-Addition und die Ringschlussreaktion unter Säure- oder Basenkatalyse durchzuführen, es konnten aber maximal Spuren des Produkts gewonnen werden.

4.4.3 *ortho*-Chinonmethid-Strategie

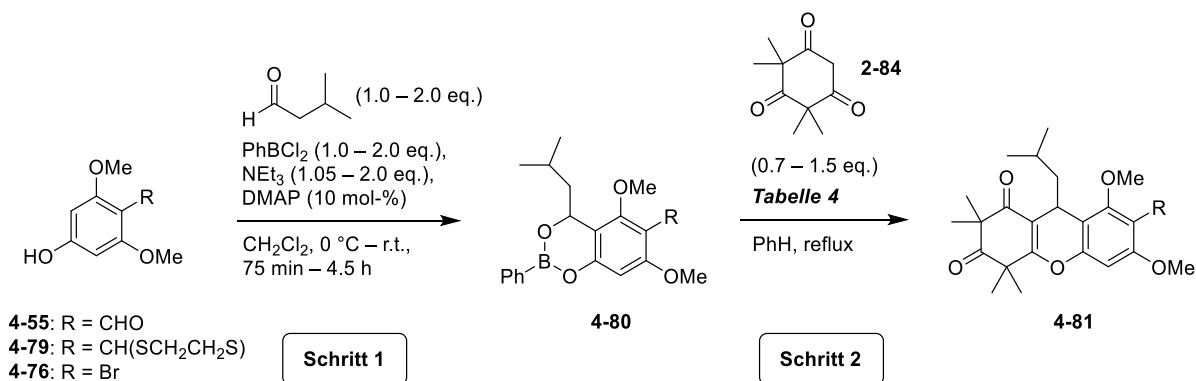
Eine letzte Route, die Aldehyd **4-55** und Bromid **4-76** als Vorstufen nutzen würde, war die *ortho*-Chinonmethid-Strategie, aufbauend auf der Rhodomyrton-Synthese von Morkunas und Maier^[111]. Hierfür wurde zunächst Aldehyd **4-55** mit 1,2-Ethandithiol und Bortrifluoriddiethyletherat in einer einstündigen Reaktion zum geschützten Aldehyd, dem Dithiolan **4-79**, mit einer moderaten Ausbeute von 47% umgesetzt. Diese Ausbeute konnte auch durch die Verwendung eines Schwefelsäure-Siliciumdioxid-Katalysators^[175] nicht gesteigert

werden und lieferte nur eine 37%-ige Ausbeute (nicht gezeigt). Gegenüber den beiden getesteten *S. aureus*-Stämmen erwies sich Dithiolan **4-79** als inaktiv (je >64µg/mL).



Schema 70: Dithiolan-Schützung von Aldehyd 4-55

Mit Dithiolan **4-79** wurde ebenso wie mit Aldehyd **4-55** und Bromid **4-76** getestet, ob sich analog zur Synthese von Rhodomyrton mit 3,5-Dimethoxyphenol (**2-87**) die entsprechenden Dioxaborinine **4-80** darstellen lassen.^[111] Anfänglich wurden die publizierten Reaktionsbedingungen an jedem der drei Substrate getestet, doch nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten nur Zersetzungsprodukte (Tabelle 4, Eintrag a und b) oder ein Gemisch aus Edukt und Nebenprodukten (Eintrag c) detektiert werden.



Schema 71: ortho-Chinonmethid-Ansätze und Ringschlussversuche

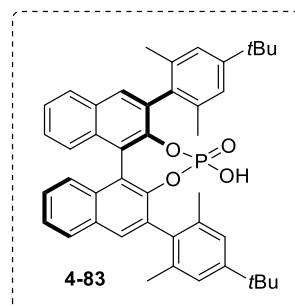
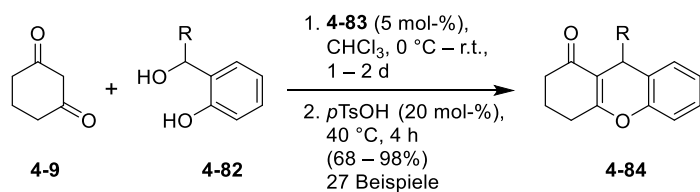
Vermutlich sind die bei der Reaktion entstehenden Dioxaborinine nicht stabil genug für die Isolierung und Charakterisierung. Darum wurde in weiteren Versuchen getestet, ob eine direkte Umsetzung des Rohprodukts aus dem ersten Reaktionsschritt mit verschiedenen Säuren möglich ist. Allerdings kam es bereits im ersten Versuch mit Aldehyd **4-55** (Eintrag d) zur kompletten Zersetzung des Edukts. Die Verwendung von Oxalsäure am Bromid **4-76** führte zumindest zu Spuren von debromiertem Produkt (Eintrag e).

Tabelle 4: Getestete Reaktionsbedingungen für die *ortho*-Chinonmethid-Strategie

	Reaktionsbedingungen	R	Ausbeute
a	Schritt 1	CHO	Zersetzung
b	Schritt 1	Br	Zersetzung
c	Schritt 1	CH(SCH ₂ CH ₂ S)	Edukt und Zersetzungsprodukte
d	Schritt 1 + <i>p</i> TsOH (3.2 eq.)	CHO	Zersetzung
e	Schritt 1 + (COOH) ₂ (1.5 eq.)	Br	Spuren von 2-90
f	Schritt 1 + <i>p</i> TsOH (2.0 eq.)	CH(SCH ₂ CH ₂ S)	Spuren von Nebenprodukt
g	Schritt 1 + PPTS (3.2 eq.)	CH(SCH ₂ CH ₂ S)	56% Dioxaborinin, uneindeutiges HRMS
h	Schritt 1 + AcOH (3.0 eq.), dann HCOOH (3.0 eq.), dann (COOH) ₂ (3.0 eq.)	CH(SCH ₂ CH ₂ S)	Spuren von Produkt

Mit Dithiolan **4-79** kam es interessanterweise bei Verwendung von *para*-Toluolsulfonsäure zur Bildung des Xanthens, jedoch nur in Form von Spuren des Methoxyxanthens (Eintrag f). Mit Pyridinium *para*-Toluolsulfonat wurde ein anderes Ergebnis beobachtet: Es konnte in ca. 56% Ausbeute das entsprechende Dioxaborinin isoliert werden (Eintrag g) – doch obwohl ¹H- und ¹³C-Spektren auf die vermutete Struktur hindeuteten, ergab das Massenspektrogramm keine Übereinstimmung. Doch selbst bei erfolgreicher Bildung des Dioxaborinins, reagierte jenes nicht im Experiment zum Xanthen **4-81**. Im letzten Experiment dieser Versuchsreihe wurden noch Essigsäure, Ameisensäure und erneut Oxalsäure auf deren Einfluss auf die Reaktion untersucht – hierbei waren nur Spuren von Produkt **4-81** festzustellen (Eintrag h).

Eine weitere Methode, um Xanthen-Derivate darstellen zu können (Schneider *et al.*^[176,177]), nutzt eine chirale BINOL-Phosphorsäure-Katalyse zwischen *ortho*-Hydroxybenzylalkoholen **4-82** und 1,3-Cyclohexandion (**4-9**). Dabei bildet sich unter Abspaltung von Wasser eine trimolekulare Zwischenstufe, bei der ein Phosphorsäureester aus den drei Komponenten entsteht. Nach [4+2]-Cycloaddition entsteht ein Laktol, welches durch Dehydratisierung in das Xanthen überführt wird.

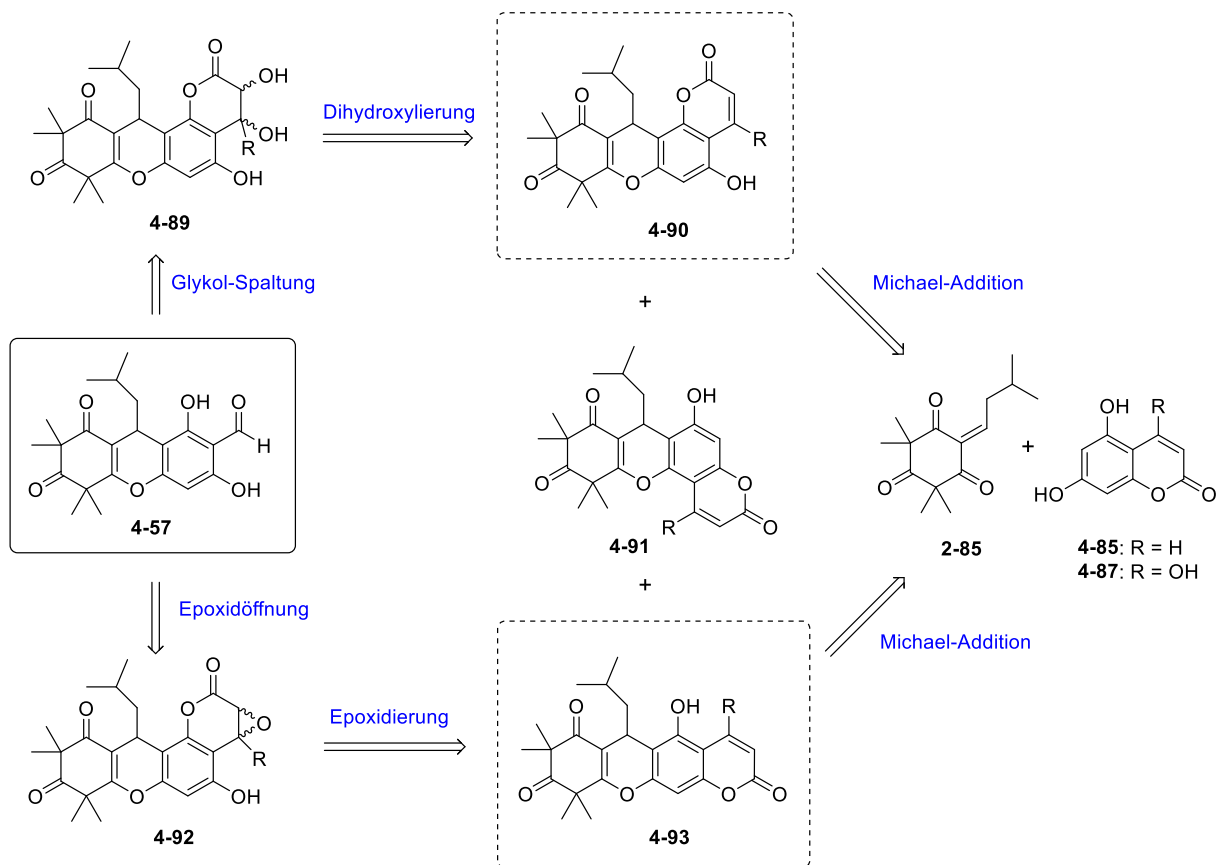


Schema 72: Enantioselektive Xanthen-Synthese nach Schneider *et al.*

Um diese Methode für die Synthese von Rhodomyrton-Derivaten nutzen zu können, wäre neben der chiralen Phosphorverbindung auch ein hochfunktionalisierter *ortho*-Hydroxybenzylalkohol darzustellen. Aufgrund des synthetischen Aufwands wurde dieser Ansatz nicht verfolgt, sondern stattdessen wurden synthetisch einfachere Syntheserouten gewählt.

4.5 Cumarine als Rhodomyrton-Vorstufen

Eine weitere Syntheseroute sah die Herstellung von Xanthen-Cumarinen **4-89** oder **4-92** vor, welche aus Reaktionen zwischen Triketon **2-85** und Cumarin **4-85** oder **4-87** hervorgehen sollten. Von den drei möglichen gebildeten Isomeren **4-90**, **4-91** und **4-93** können **4-90** und **4-93** für die weiteren Schritte genutzt werden (Schema 73, eingerahmt), da sich die Verknüpfung zwischen Xanthen-Grundgerüst und Cumarin-Ring an C-7 befindet. Darauffolgend sollte entweder eine Dihydroxylierung mit anschließender Glykolspaltung oder eine Epoxidierung/Epoxidöffnungs-Sequenz folgen – beide Vorgehensweisen haben Aldehyd **4-57** zum Ziel.

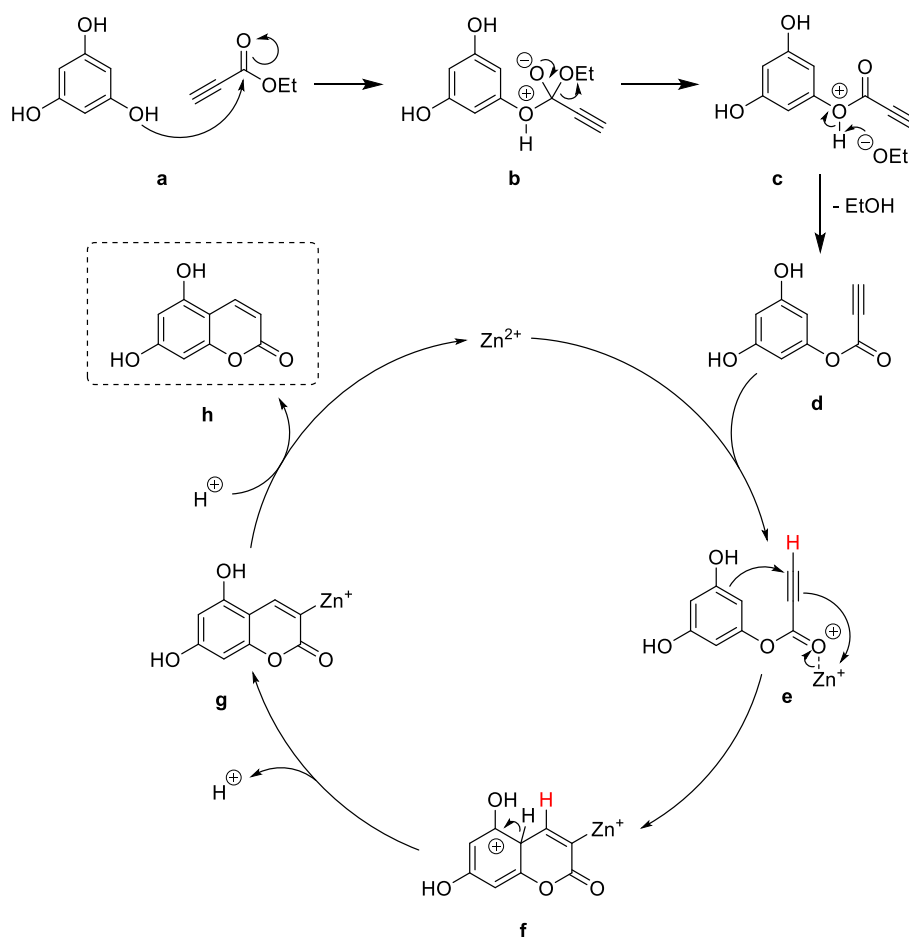


Schema 73: Retrosynthese der Cumarin-Route

4.5.1 Synthese ausgehend von 5,7-Dihydroxycumarin 4-85

Zunächst wurde in einer lösungsmittelfreien Hydroarylierung zwischen Ethylpropiolat (**4-94**) und Phloroglucin (**2-15**) unter Zugabe von Zink(II)-chlorid Cumarin **4-85** in einer Ausbeute von 79% nach folgendem Mechanismus erhalten (Schema 74): Zunächst greift das Sauerstoffatom des Phloroglucins nucleophil an der Carbonylfunktion des Esters an und es

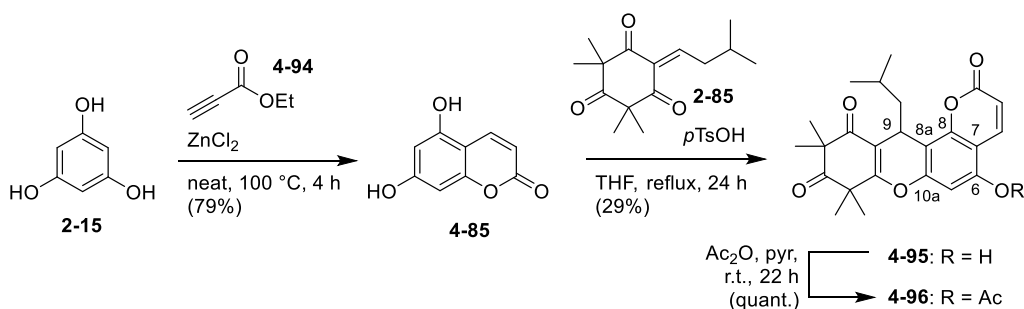
entsteht die tetraedrische Zwischenstufe (**b**), die nach Abspaltung eines Ethanolat-Moleküls und Deprotonierung (**c**) zum Phenolester (**d**) führt. Dieser tritt daraufhin in den Katalyse-Zyklus mit Zn^{2+} -Ionen ein. Zunächst koordiniert das oxophile Zink-Kation an das Sauerstoff-Atom der Carbonylfunktion, woraufhin die Enoleinheit des Aromaten das terminale Kohlenstoff-Atom der Alkinfunktion angreift (**e**). Das entstehende Carbanion bildet anschließend eine Bindung zum Zink-Kation aus, wodurch das Intermediat (**f**) gebildet wird. Dieses wird daraufhin durch Deprotonierung und Rearomatisierung in Cumarin (**g**) überführt. Das Produkt (**h**) entsteht im letzten Schritt durch die Protonierung (**g**) und Oxidation des Zn^+ -Kations zum Zn^{2+} -Kation. Werden statt Zink alkinophile Metall-Katalysatoren wie Palladium, Platin oder Gold verwendet, wird jedoch zunächst das Alkin aktiviert, woraufhin die intramolekulare Zyklisierung analog Schema 74 erfolgt^[178].



Schema 74: Reaktionsmechanismus der Hydroarylierung, Katalysezyklus nach Szwaczko^[178]

Die darauffolgende Michael-Addition mit Triketon **2-85** und anschließendem Ringschluss wurde gemäß der Synthese von Xanthen **2-86** durchgeführt und ergab Coumarin **4-95** in 29%

Ausbeute. Die niedrige Ausbeute lässt sich auf das Entstehen zahlreicher Nebenprodukte zurückführen, welche nach säulenchromatographischer Aufreinigung jedoch nicht identifizierbar waren. Um feststellen zu können welches Hauptisomer von den drei möglichen Kombinationen gebildet wurde, wurde die Hydroxygruppe zum Acetat mit Essigsäureanhydrid in quantitativer Ausbeute verestert. Mittels eines HMBC-Experiments konnte festgestellt werden, dass es sich um Cumarin **4-96** handelt: Da die Kohlenstoffatome C-8 sowie C-10a über jeweils eine 3J -Kopplung mit 9-H zuordenbar waren, ergab die Auswertung des aromatischen H-Atoms, dass es zu keiner Kopplung mit C-8 kommt. Demnach waren nur noch zwei Cumarin-Verbindungen mit H-Atom an C-5 möglich. Die 3J -Kopplung zwischen der Methylgruppe des Acetats und C-6, welche nur bei einer Verbindung auftreten kann, führte zum Schluss, dass es sich um Cumarin **4-95** handeln musste. Ein MIC-Test von Cumarin **4-95** am Wildtyp HG001 ergab einen unterdurchschnittlichen Wert von $>64 \mu\text{g/mL}$.

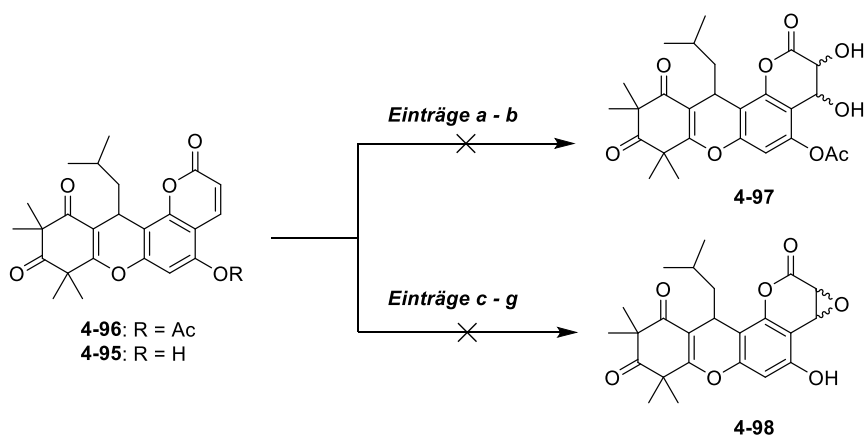


Schema 75: Darstellung von Cumarin **4-85** und anschließende Ringschlussreaktion

Als Erstes wurde die Dihydroxylierung an Cumarin **4-96** untersucht: Diese wurde bislang nur von Plietker und Niggemann^[179,180] berichtet, welche die Doppelbindung mit einem Reagenz aus Ruthenium(III)-chlorid, Cer(III)-chlorid und Natriumperodat erfolgreich dihydroxylierten. Doch obwohl 1 mol-% anstatt 0.25 mol-% von RuCl₃ und eine Rührzeit von 1 h gegenüber 10 min verwendet wurden, setzte sich das Edukt nie um und es wurden keinerlei Spuren des Diols detektiert (Tabelle 5, Eintrag a). Der zweite Versuch mit Kaliumosmat-Dihydrat und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid-Monohydrat scheiterte ebenfalls, jedoch wurde diesmal das Edukt teilweise umgesetzt. Der einzige isolierbare DC-Spot ließ sich nach säulenchromatographischer Auftrennung nicht charakterisieren, wies aber keine Signale im ¹H-Spektrum auf, die auf das Produkt hindeuten würden (Eintrag b).

Nachdem die Synthese des Diols fehlschlug, wurde die Epoxidierung, zunächst an einem Gemisch aus den Cumarinen **4-95** und **4-96**, untersucht, um erste Indizien für die Reaktivität des Substrats zu bekommen. Der erste Testansatz wurde mit über 50 eq. Wasserstoffperoxid

und 6N NaOH-Lösung in einem THF/MeOH-Gemisch durchgeführt, lieferte indessen nur das entschützte Cumarin **4-95**. Die Acetat-Gruppe wurde unter den basischen Bedingungen, wie zu erwarten war, gespalten (Eintrag c). Eine Steigerung der Reaktionszeit auf über 48 h erzielte auch keinen Umsatz des eingesetzten Cumarins (Eintrag d). Daraufhin wurde *m*-CPBA als Epoxidierungsreagenz getestet, doch bei diesem Ansatz erfolgte selbst nach fünf Tagen Reaktionszeit ebenfalls kein Umsatz des Edukts **4-95** (Eintrag e).



Schema 76: Dihydroxylierungs- und Epoxidierungsversuche an den Cumarinen **4-95** und **4-96**

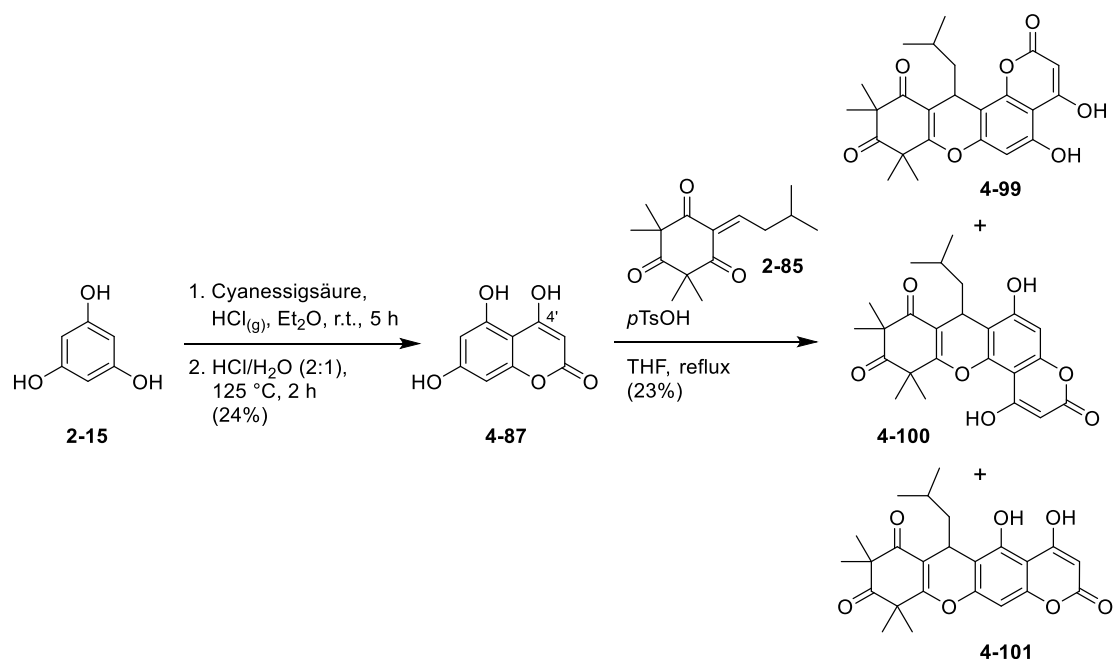
Tabelle 5: Dihydroxylierungs- und Epoxidierungsversuche an den Cumarinen **4-95** und **4-96**

	R	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
a	Ac	RuCl ₃ (0.1M aq., 1 mol-%), CeCl ₃ •7H ₂ O (10 mol-%), NaIO ₄ , EtOAc/CH ₃ CN/H ₂ O, 0 °C, 1 h ^[179,180]	Keine Reaktion
b	Ac	K ₂ OsO ₄ •2H ₂ O, NMO•H ₂ O, Aceton/H ₂ O, 0 °C to r.t., 6 d	Edukt und Zersetzungsprodukte
c	Ac + H	H ₂ O ₂ , 6M NaOH, THF/MeOH, r.t., 25 h	Rückgewinn von 4-95
d	H	H ₂ O ₂ , 6M NaOH, THF/MeOH, r.t., 48 h	Keine Reaktion
e	H	<i>m</i> -CPBA, CH ₂ Cl ₂ /CHCl ₃ , r.t., 5 d	Keine Reaktion
f	H	Picolinsäure (2 mol-%), Mn(CF ₃ SO ₃) ₂ (0.4 mol-%), AcOOH (2.2 eq.), CH ₃ CN/ CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1 h 30 min ^[181]	Keine Reaktion
g	H	Picolinsäure (10 mol-%), Mn(CF ₃ SO ₃) ₂ (10 mol-%), H ₂ O ₂ (6.0 eq.), AcOH (6.0 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 48 h ^[181]	Keine Reaktion

Moretti *et al.*^[181] berichteten 2016 davon, dass sie verschiedene Olefine, darunter ein Cumarin, mit einem *in situ* hergestellten Katalysator aus 0.4 mol-% $\text{Mn}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ und 2 mol-% Picolinsäure sowie Peroxyessigsäure erfolgreich epoxidieren konnten. Doch sowohl die Äquivalente aus der Publikation als auch die Verwendung von je 10 mol-% der Katalysator-Komponenten und *in situ* generierter Peroxyessigsäure (6.0 eq.), führten zu keiner Umsetzung des Edukts (Einträge f und g).

4.5.2 Synthese ausgehend von 4,5,7-Trihydroxy-2*H*-chromen-2-on (4-87)

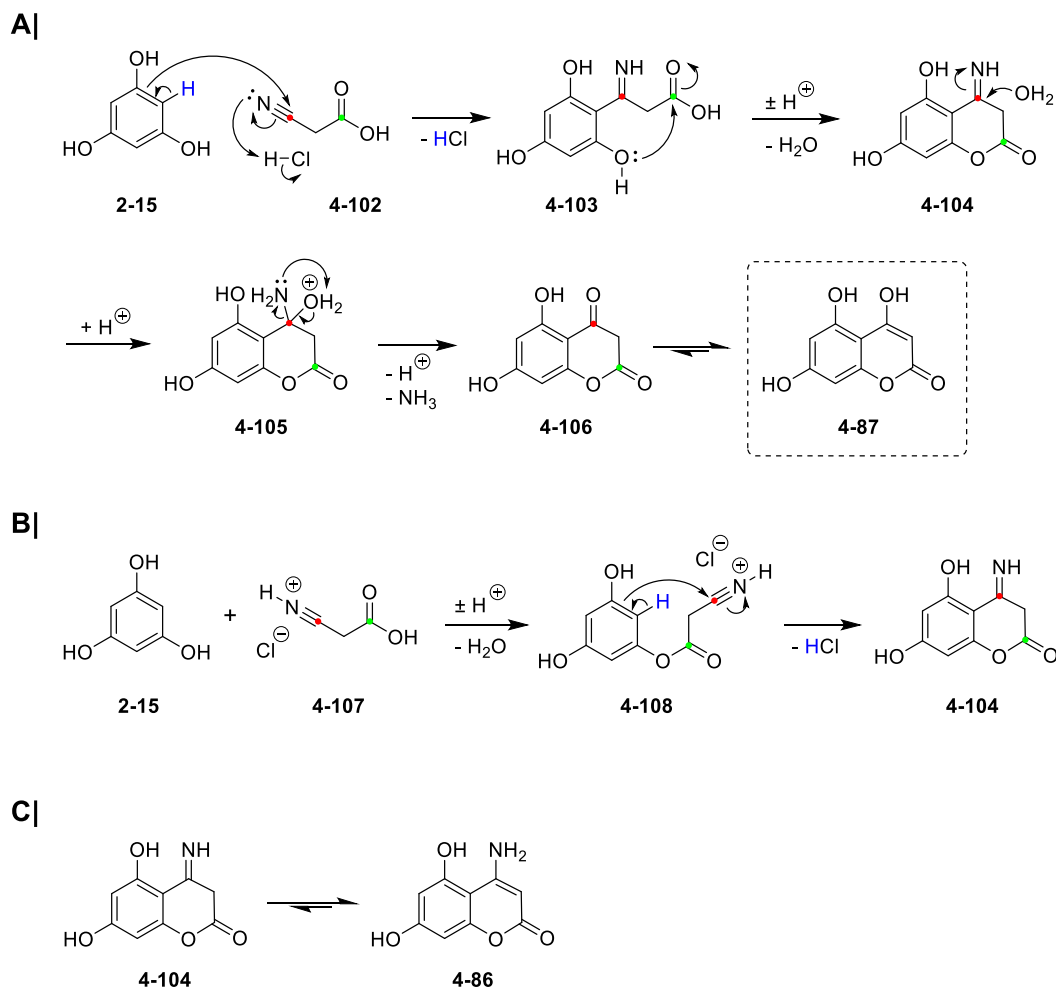
Nachdem die Doppelbindung des Cumarins **4-95** zu unreaktiv zu sein schien, wurde versucht das Hydroxycumarin **4-87**, welches eine Hydroxyfunktion an der C-4' aufweist, darzustellen.



Schema 77: Synthese der Cumarine **4-99** bis **4-101**

Die Synthese von 4,5,7-Trihydroxy-2*H*-chromen-2-on (**4-87**) über eine Houben-Hoesch-Reaktion erfolgte nach der Methode von Pandey *et al.*^[182], welche trockenen Chlorwasserstoff durch eine Lösung aus Phloroglucin (**2-15**) und Cyanessigsäure in trockenem Diethylether leiten. Da keine Angabe zur Reaktionstemperatur vermerkt war, wurde die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt. Erwähnenswert ist jedoch, dass Trkovnik *et al.*^[183] bei ihrer Synthese keinen Chlorwasserstoff durchleiten, sondern die Bildung dessen beobachten – auch wurde keinerlei Analytik für das Intermediat angegeben. Pandey *et al.* gaben lediglich den

Zersetzungspunkt von 298 °C an; der gemessene Wert von 302 °C deutet daher, ebenso wie die Erscheinungsform als feine gelbe Nadeln, auf die erfolgreiche Durchführung hin. Als weiteren Zusatz soll vermerkt werden, dass Trkovnik *et al.* von einem isolierten Ketamid-Salz ($\text{RC}=\text{N}^+\text{HCl}^-$) als Zwischenprodukt sprechen, die eigene NMR-Analytik zeigte aber keinen quartären C-4' Kohlenstoff und auch keine aliphatischen ^1H -Signale für die CH_2 -Gruppe. Stattdessen konnte das Singulett im ^1H -Spektrum bei 4.84 ppm 3'-H, und das verbreiterte Singulett bei 7.30 ppm einer NH_2 -Gruppe (Integral von zwei) zugeordnet werden. Dies konnte durch die 2D-Spektren bestätigt werden, woraus sich folgern lässt, dass im NMR-Lösungsmittel DMSO-d_6 nicht das Ketamid oder Ketimid, sondern Enamin **4-86** vorliegt (Schema 78, C). Da die Gesamtausbeute von Trkovnik *et al.* stark über der von Pandey *et al.* lag (90% gegenüber 54%), wurde der Hydrolyseschritt von Trkovnik *et al.* übernommen. Daraufhin wurde Enamin **4-86** in einem 2:1 Verhältnis von konzentrierter Salzsäure und destilliertem Wasser für zwei Stunden bei 125 °C refluxiert. Nach Aufarbeitung wurde ein gelber, kristalliner Feststoff erhalten, der einen Schmelzpunkt von 285 °C (dec.) aufwies und damit deutlich von den Literaturwerten abwich (Pandey *et al.*: 245 °C, Trkovnik *et al.*: 325 °C (dec.)). Da die Signale im ^1H -Spektrum mit den Werten von Pandey *et al.* übereinstimmen und das ^{13}C -Spektrum sowie die HRMS-Messung ebenfalls auf das Produkt hindeuten, konnte schließlich Hydroxycumarin **4-87** bestätigt werden (24% Ausbeute über zwei Schritte). Das Produkt entsteht möglicherweise über einen der abgebildeten Reaktionsmechanismen (Schema 78, A/B): Nach dem nucleophilen Angriff von Phloroglucin (**2-15**) an das Nitril-Kohlenstoffatom, kommt es zunächst zur Bildung der Carbonsäure **4-103**. Die darauffolgende Zyklisierung zum Hydrat, ergibt nach Dehydratisierung Imin **4-104** bzw. dessen Ketimid (mit HCl). Das Imin reagiert durch das Erhitzen in saurer, wässriger Lösung zu Amin **4-105** und nach Abspaltung von Ammoniak und eines Protons sowie Tautomerisierung entsteht das Produkt **4-87** (Schema 78, A). Ein weiterer möglicher Mechanismus beginnt mit der Protonierung des Nitril-Stickstoffatoms durch Chlorwasserstoff und führt nach einer Fischer-Veresterung zu Phenolester **4-108**. Dieser zyklisiert analog zu Reaktionsmechanismus A und es entsteht das Imin **4-104** (Schema 78, B).



Schema 78: Reaktionsmechanismus der Houben-Hoesch-Reaktion

Als problematisch erwies sich anschließend die Ringschlussreaktion zum Xanthen mit Triketon **2-85**, da zwei untrennbare Substanzen mit gleichem R_f -Wert isoliert wurden. Ein Massenspektrogramm zeigte auf, dass es sich um zwei Isomere handelt, die beide die korrekte Massenzahl für die gewünschten Isomere und zusammen eine Ausbeute von 23% aufweisen. Um einerseits eine Strukturaufklärung vornehmen, aber auch die Isomere voneinander trennen zu können, wurde versucht, die beiden Hydroxygruppen als Acetat zu schützen. Hierfür wurden die drei folgenden Reaktionsparameter untersucht:

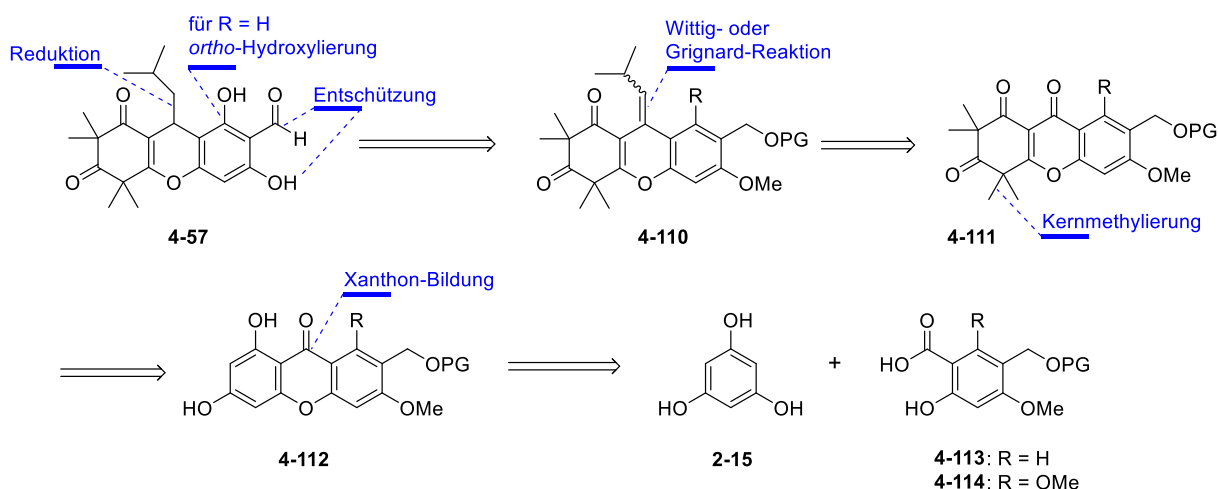
Tabelle 6: Reaktionsbedingungen der Acetylierungsversuche

	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
a	Ac ₂ O, Pyridin, r.t., 3 d	Komplexe Mischung
b	Ac ₂ O, DMAP, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ , r.t., 2 d	Komplexe Mischung
c	AcCl, NEt ₃ , CHCl ₃ , 0 °C, 3 d	Komplexe Mischung

Wie aus Tabelle 6 ersichtlich wird, wurden erneut untrennbare Gemische erhalten, wodurch eine Bestimmung der Isomere nicht möglich war. Aufgrund der negativen Ergebnisse dieser Syntheseroute waren Alternativen notwendig, um zu Rhodomyrton-Analoga zu gelangen.

4.6 Xanthere als Rhodomyrton-Vorstufen

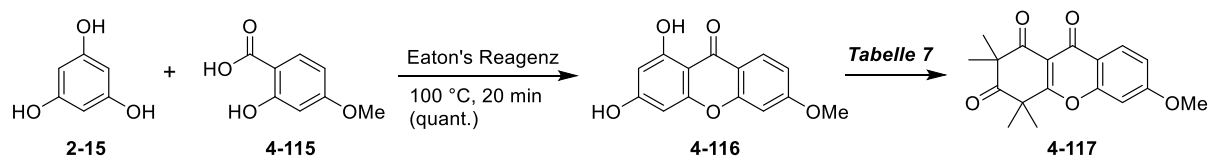
Die Xanthon-Strategie sah vor, den Aldehyd **4-57** nach einer *ortho*-Hydroxylierung an C-8 zu erhalten. Für diese Reaktion wurden bereits mehrere Pd-^[184–189], Rh-^[190] und Ru-katalysierte^[190–195] Methoden an Ketonen und Aldehyden in den letzten zehn Jahren veröffentlicht. Die Entschützung der Aldehydfunktion sowie die Reduktion der Doppelbindung sollen an Xanthen **4-110** erfolgen, welches aus einer Wittig- oder Grignard-Reaktion unter Kondensation aus Xanthon **4-111** hervorgehen soll.



Schema 79: Retrosyntheseplan der Xanthon-Strategie

Das vierfach methylierte Xanthon **4-111** ist auf Xanthon **4-112** zurückzuführen, welches aus einer Kondensationsreaktion zwischen Phloroglucin (**2-15**) und Salicylsäure-Derivat **4-113** oder **4-114** synthetisierbar sein soll.

Vor der aufwendigen Synthese der Salicylsäure-Derivate **4-113** oder **4-114**, wurde zunächst eine Studie mit 4-Methoxysalicylsäure (**4-115**) durchgeführt: Nachdem Xanthon **4-116** erfolgreich mit Hilfe des Eaton's Reagenz (7 – 10 wt-% von P₂O₅ in MeSO₃H) in quantitativer Ausbeute hergestellt werden konnte^[196], erwies sich die anschließende Methylierung als erfolglos. Nach mehreren Testreaktionen (Tabelle 7), konnten maximal Spuren von neuen Verbindungen (Eintrag b und c) oder die Entstehung der Methylether (Eintrag a und d) beobachtet werden, woraufhin auch diese Syntheseroute eingestellt wurde.



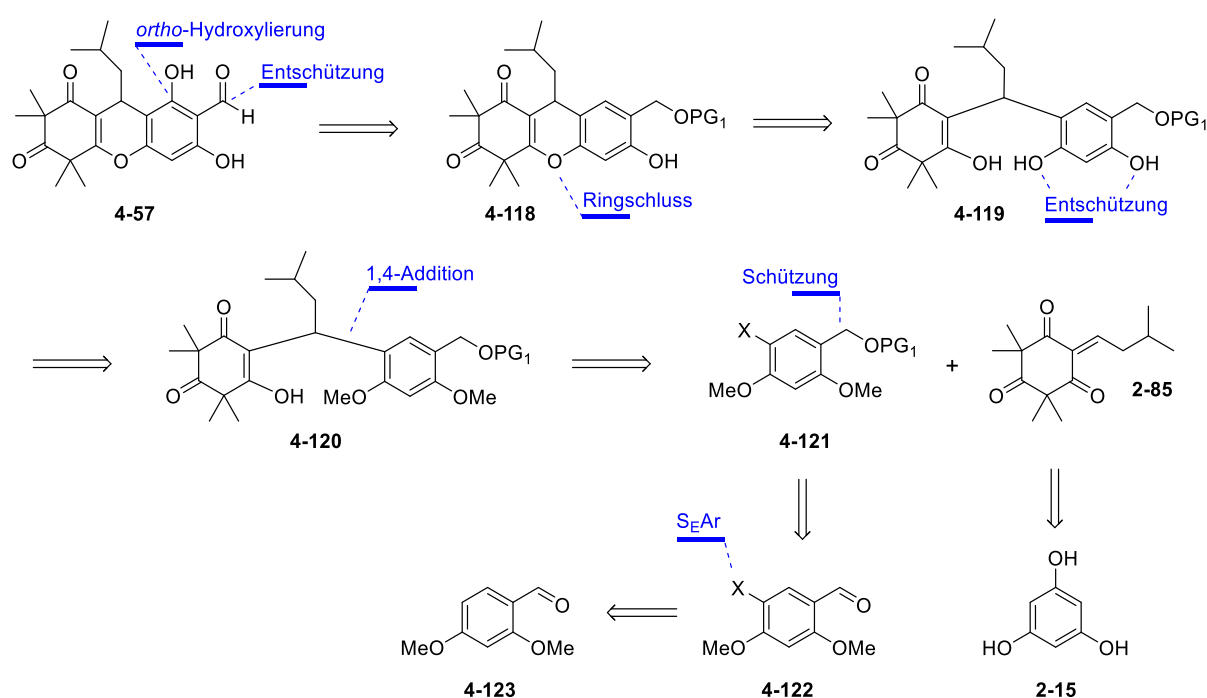
Schema 80: Durchgeführte Synthesen zur Darstellung von Xanthon 4-116

Tabelle 7: Methylierungsversuche von Xanthon 4-116

	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
a	NaOMe, MeI, MeOH, 0 °C – r.t. to reflux, 28.5 h	Mischung aus Methylethern (32%)
b	Na, MeI, MeOH, 0 °C – r.t., 24 h ^[18]	Spuren von neuer Verbindung
c	MeI, KOH (aq), r.t., 14 d ^[197]	Spuren von neuer Verbindung
d	MeI, <i>t</i> -BuOK, MeOH, reflux, 4 h ^[198]	Mix aus Edukt und Methylether

4.7 Konjugierte 1,4-Addition an Triketon 2-85

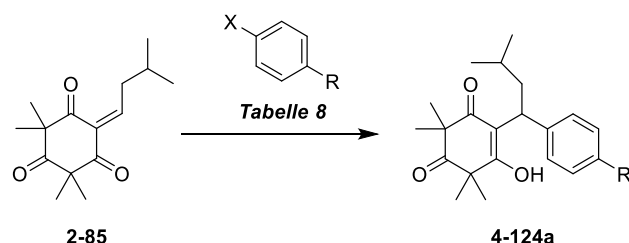
Eine weitere Route hatte die Herstellung des Aldehyds **4-57** aus Xanthen **4-118** mittels Entschützung und *ortho*-Hydroxylierung zum Ziel. Das Xanthen **4-118** soll aus einer säurekatalysierten Ringschluss-Reaktion aus Resorcin-Derivat **4-119** hervorgehen, welches selbst aus der Entschützung der beiden Methoxygruppen von Zwischenstufe **4-120** resultiert. Das Additionsprodukt **4-120** ist möglicherweise durch eine Cuprat-Addition (konjugierte 1,4-Addition) von Triketon **2-85** und Aren **4-121** bzw. **4-122** zugänglich. Letzteres soll aus 2,4-Dimethoxybenzaldehyd (**4-123**) mittels elektrophiler aromatischer Substitution (S_{EAr}) synthetisiert werden (Schema 81).



Schema 81: Retrosyntheseplan der konjugierten 1,4-Additions-Strategie

Da bis zum heutigen Stand keine derartigen 1,4-Additionen weder an Triketon **2-85** noch an 1,3-Dicarbonyl-2-en-Verbindungen bekannt sind, wurden zunächst vier Testansätze mit verschiedenen Arylen getestet (Tabelle 8): Zuerst wurde die bekannte Prozedur von Alexakis *et al.*^[199] verwendet, welche das Lithiumorganyl aus einem Bromaryl mit *n*-BuLi (Halogen-Metall-Austausch) gewannen und dieses mit einem Enon mit *exo*-Methylengruppe, Kupfer(I)-cyanid und Lithiumchlorid umsetzten. Die Reaktion mit 4-Bromanisol in beiden Ansätzen verlief nicht erfolgreich, denn es wurden ausschließlich nicht identifizierbare Substanzen bzw. Gemische isoliert (Einträge a und b). Als weiteren Versuch wurde Trimethyl(phenyl)silan mit Triketon **2-85** umgesetzt – als Resultat konnte aber ebenfalls nur ein Mix an undefinierbaren

Verbindungen verzeichnet werden (Eintrag c). Mit Phenylmagnesiumbromid und Kupfer(I)-bromid-dimethylsulfid-Komplex hingegen, konnte nach 24 h Reaktionszeit das Produkt **4-124** in 25% Ausbeute erhalten werden. Da es sich um eine Testreaktion an einem vereinfachten Substrat handelte, wurden die Reaktionsparameter nicht weiter optimiert (Eintrag d).

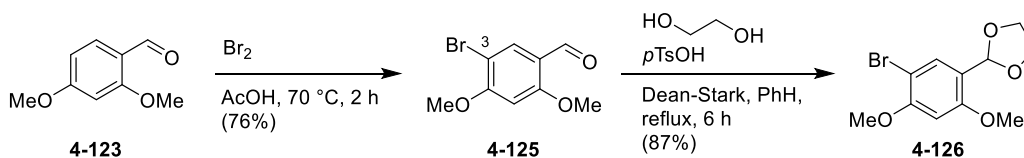


Schema 82: Testansätze zwischen verschiedenen Arylen und Triketon **2-85**

Tabelle 8: Untersuchte Reaktionsbedingungen der Arylierung von Triketon **2-85**

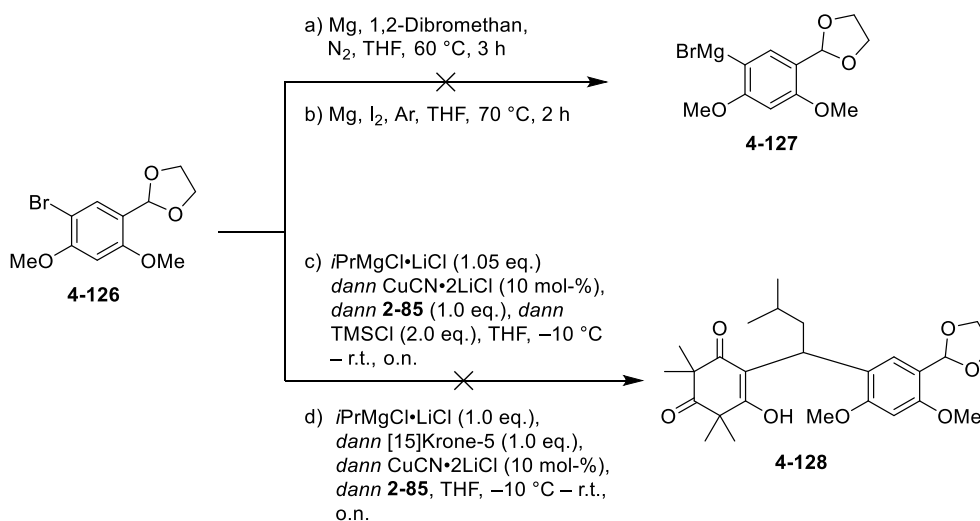
	R	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
a	OMe	1. 4-Bromanisol (2.0 eq.), <i>n</i> -BuLi (2.0 eq.), THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h 2. LiCl (2.0 eq.), CuCN (1.0 eq.), THF/Et ₂ O, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} - 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2.5 h ^[199]	Komplexe Mischung
b	OMe	1. 4-Bromanisol (3.0 eq.), <i>n</i> -BuLi (3.0 eq.), THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h 2. LiCl (3.0 eq.), CuCN (1.5 eq.), THF/Et ₂ O, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} - 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2.5 h ^[199]	Komplexe Mischung
c	H	TMSPh, CH ₂ Cl ₂ , $0\text{ }^{\circ}\text{C} - \text{r.t.} - 50\text{ }^{\circ}\text{C}$, 23 h	Komplexe Mischung
d	H	PhMgBr, CuBr•DMS, Et ₂ O, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 24 h	25% R = H 4-124

Da die Testreaktion erfolgreich verlief, wurde anschließend versucht, das funktionalisierte Molekül **4-126** zu synthetisieren. Die Synthese begann mit der Bromierung der C-3-Position von kostengünstigem 2,4-Dimethoxybenzaldehyd (**4-123**) (0.84 €/g) nach der Methode von Lash *et al.*^[200], wodurch Aldehyd **4-125** in 76% Ausbeute erhalten wurde. Die darauffolgende Schützung des Aldehyds zum 1,3-Dioxolan mit Ethylenglykol und *para*-Toluolsulfonsäure in refluxierendem Benzol nach Meng *et al.*^[201] verlief mit 87% zufriedenstellend, aber ebenso wie der erste Syntheseschritt etwas schlechter als in der Literatur beschrieben (76% ggü. 86% und 87% ggü. 92%).



Schema 83: Syntheseroute zur Darstellung von Aldehyd 4-126

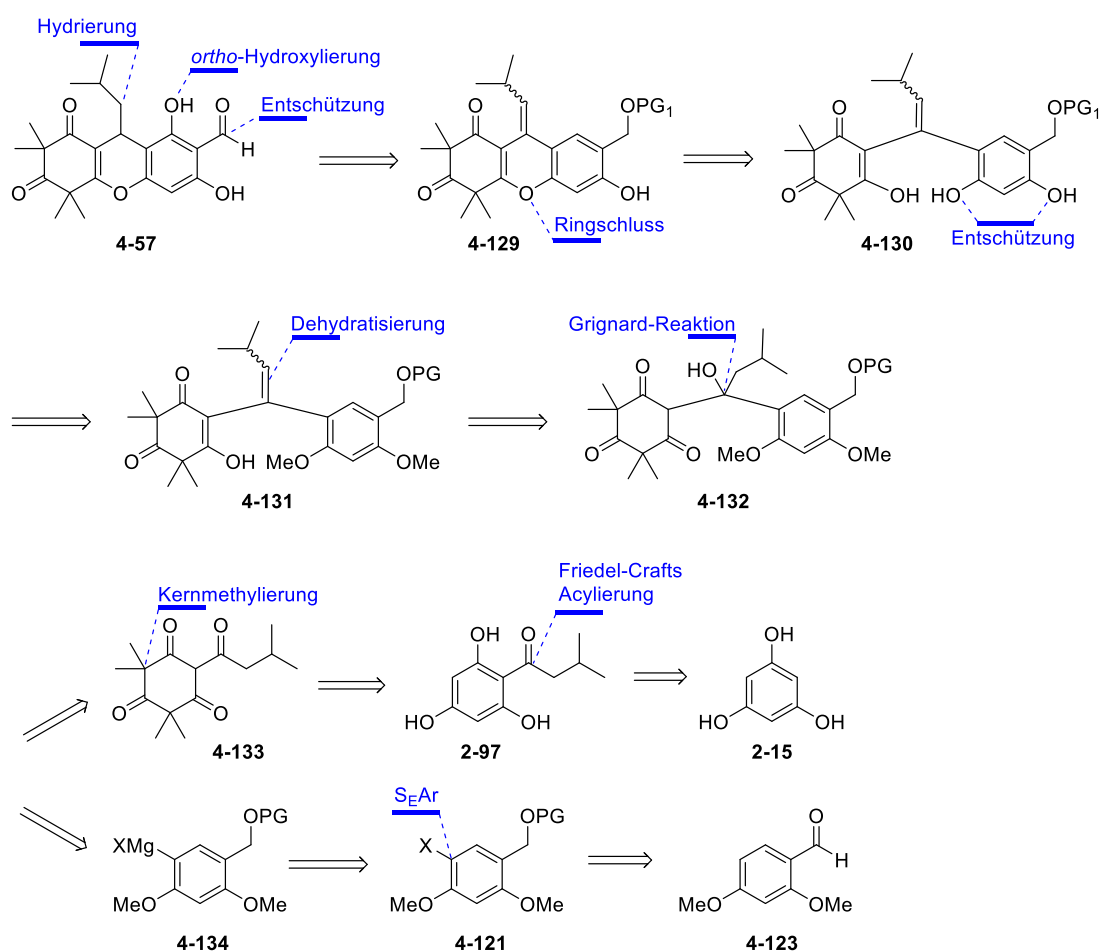
Nachdem in den oben genannten Testreaktionen die Verwendung eines Gilman-Cuprats (R_2CuLi) nicht erfolgreich verlief, wurden diesmal zusätzlich zur Verwendung eines Normant-Cuprats (R_2CuMgX) auch Turbo-Grignards^[202,203] untersucht. Im Experiment zeigte sich daraufhin, dass die Grignard-Verbindung **4-127** mit verschiedenen herkömmlichen Methoden (Schema 84, Einträge a und b) nicht dargestellt werden konnte. Im Anschluss wurde mittels Turbo-Grignard (*iso*-Propylmagnesiumchlorid-Lithiumchlorid-Komplex) der Br/Mg-Austausch untersucht: In den Versuchen c) und d) wurde nach Zugabe des Turbo-Grignards bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, um den Br/Mg-Austausch sicherzustellen. In Versuch c) wurde anschließend eine 1M Lösung aus frisch hergestelltem $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ ^[204,205] zugegeben, daraufhin das Triketon **2-85** als Lösung und kurz danach TMSCl zugetropft^[206]. In Versuch d) wurde kurz nach Zugabe des Turbo-Grignards [15]Krone-5 zugegeben, um den Br/Mg-Austausch zu beschleunigen^[207,208]. Nach der Zugabe von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ und Triketon **2-85** war ebenso wie in Versuch c) keinerlei Reaktion zu beobachten, da sowohl das Edukt **4-126**, als auch Triketon **2-85** nicht reagierten (DC-Kontrolle). Mögliche Gründe hierfür könnten zum einen die mit Wasser verunreinigten Additive ([15]Krone-5, TMSCl) oder ein nur sehr langsam stattfindender und daher unvollständiger Br/Mg-Austausch sein.



Schema 84: Untersuchte konjugierte 1,4-Additionen zwischen Bromid 4-126 und Triketon 2-85

Aufgrund der praktisch nicht durchführbaren konjugierten 1,4-Addition an Triketon **2-85** wurde auch diese Syntheseroute eingestellt.

Eine alternative Route sähe die Addition von Grignard-Reagenz **4-134** an Tetraketon **4-133** vor, welches allerdings aufgrund der Keto-Enol-Tautomerie auch als unreaktivere Enol-Form vorliegen könnte. Das Additionsprodukt **4-132** würde dann zum Alken **4-131** dehydratisieren und nach Entschützung der Methoxygruppen könnte eine Zyklisierung analog obiger Syntheseroute vorgenommen werden. Zuletzt würde ebenfalls eine Sequenz aus Hydrierung der C-9/C-1'-Doppelbindung, *ortho*-Hydroxylierung und Entschützung durchgeführt werden, wodurch Aldehyd **4-57** erhalten wird.

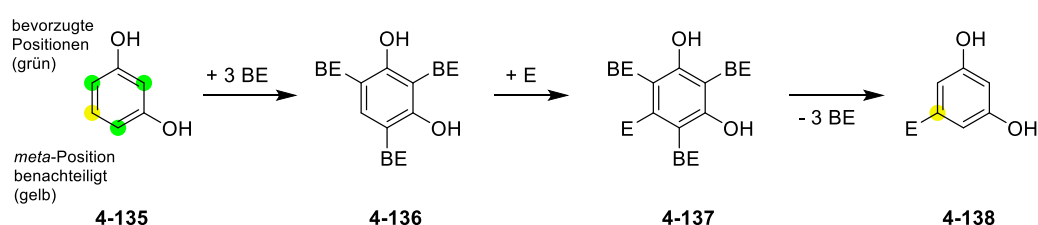


Schema 85: Alternativer Synthesepfad für die konjugierte 1,4-Addition

4.8 Blocking-Atom-Strategie

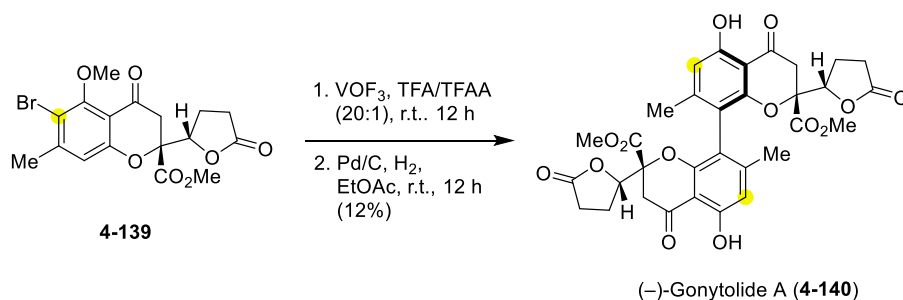
4.8.1 Allgemeines

Die Verwendung von Blocking-Atomen oder -Gruppen ist bislang eine eher selten verwendete Synthesestrategie, um selektiv Verbindungen synthetisieren zu können. Hierbei wird durch die Einführung der gewünschten Blockierungseinheit (BE) eine vormals bevorzugte Position im Molekül blockiert (Schema 86), d. h. diese Position ist für darauffolgende Reaktionen unreaktiv, analog zu Schutzgruppen. Nach erfolgreicher Einführung und Durchführung der folgenden Reaktion mit einem Elektrophil E, kann die Blocking-Gruppe wieder entfernt werden. Demnach sind ebenso wie bei der Verwendung von Schutzgruppen, zwei zusätzliche Syntheseschritte einzurechnen.



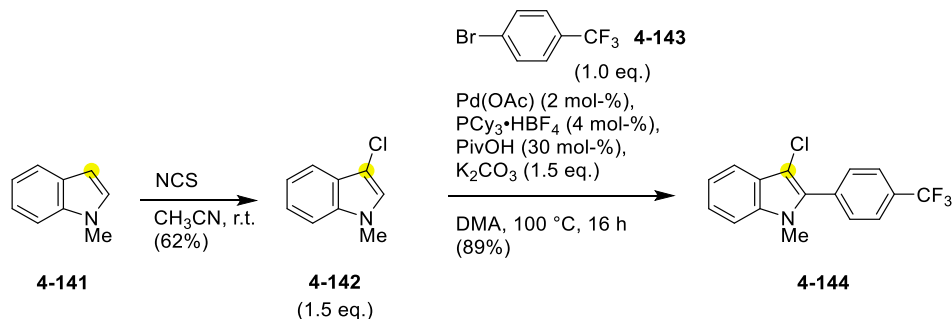
Schema 86: Allgemeines Reaktionsschema bei Verwendung von Blocking-Einheiten

Bereits in früheren Jahren wurden erste funktionelle Gruppen als Blocking-Gruppen verwendet, darunter die *tert*-Butyl-^[209–211] und Hydroxybenzylgruppe^[212], aber später auch die Allyl-^[213] und Allyloxocarbonylfunktionen^[214]. Halogene, insbesondere Brom und Chlor, wurden dagegen bis heute kaum in Synthesen verwendet: Wu *et al.*^[215] nutzten bei ihrer asymmetrischen Synthese von (–)-Gonytolide A (**4-140**) ein Brom-Atom als Blocking-Atom und testeten weitere Halogene auf ihre Verwendbarkeit.



Schema 87: Schlüsselreaktionen bei der Synthese von (–)-Gonytolide A (**4-140**) nach Wu *et al.*

Liégault *et al.*^[216] installierten ein Chlor-Atom als Blocking-Atom, welches gleichzeitig auch als aktivierende Gruppe für die darauffolgende Palladium-katalysierte Arylierung genutzt wurde (Schema 88).

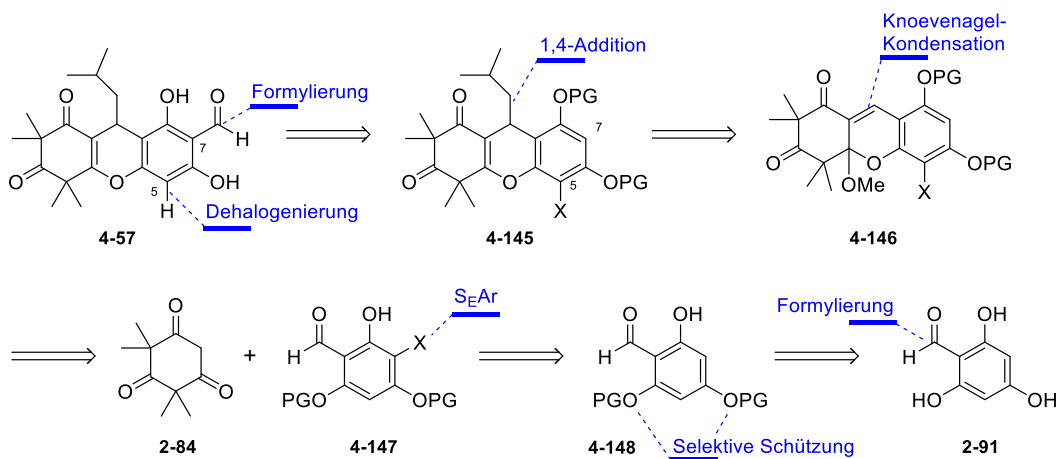


Schema 88: Chlorierung und Arylierung nach Liégault *et al.*

4.8.2 Brom als Blocking-Atom

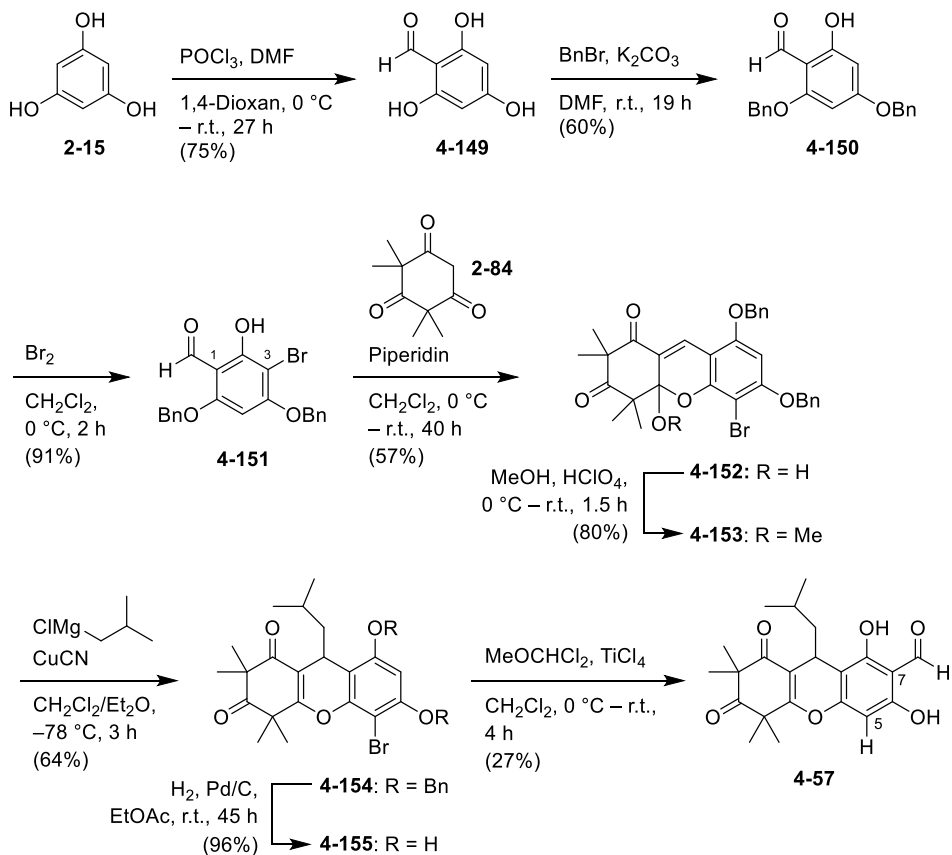
Die erste Synthesestrategie unter Verwendung der Blocking-Atom-Methode hat erneut die Darstellung von Aldehyd **4-57** zum Ziel, welcher durch Formylierung an C-7 darstellbar sein soll. Dies soll durch Blockieren der Position C-5 mit einem Halogen-Atom ermöglicht werden. Die Isobutylgruppe soll wiederum analog zu Maier *et al.*^[111] per konjugierter 1,4-Addition eingeführt werden, während das Xanthengerüst durch eine Knoevenagel-Kondensation aus Syncarpinsäure (**2-84**) und halogeniertem Aldehyd **4-147** gebildet werden kann. Letzterer soll aus einer Halogenierung und selektiver Schützung der Hydroxylgruppen von 2,4,6-Trihydroxybenzaldehyd (**2-91**) hervorgehen.

Eine direkte Bromierung von Xanthen **2-86** wurde im Rahmen einer Masterarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. M. E. Maier untersucht und führte nur mit schlechten Ausbeuten zum C-7 bromierten Xanthen – als Grundlage dienten hierfür die Arbeiten von Kiehlmann *et al.*^[217,218]



Schema 89: Retrosyntheseplan bei Verwendung eines Blocking-Atoms an C-5

Die Formylierung von Phloroglucin (**2-15**) ist eine literaturbekannte Reaktion, wobei einige Literaturstellen hinsichtlich Durchführung und Ausbeuten stark voneinander abweichen. Letztlich wurde mit der Methode von Liu *et al.*^[219] die beste Ausbeute von 75% durch eine Vilsmeier-Haack-Reaktion mit 1,4-Dioxan als Lösungsmittel erzielt (Schema 90). Die nachfolgende selektive Schützung von zwei Hydroxygruppen als Benzylether war mit 60% Ausbeute vergleichbar mit dem Ergebnis von Anderson *et al.*^[220]. Als Nebenprodukt wurde in 23% Ausbeute der einfach *para*-geschützte Aldehyd erhalten, welcher wiederum in 62% Ausbeute zu **4-150** umgesetzt werden konnte (s. Experimental Section). Anschließend wurde die C-3-Position mit Brom in sehr guter Ausbeute von 91% bromiert^[221]. Nachfolgend wurde die Knoevenagel-Kondensation mit Syncarpinsäure (**2-84**) durchgeführt: Die Verwendung einer katalytischen Menge an Piperidin^[111], führte zu einer so geringen Umsetzung, dass auf eine stöchiometrische Menge (1.0 eq.) erhöht werden musste. Dadurch konnte das Edukt komplett abreagieren und es wurde nach 40 h Reaktionszeit Xanthen **4-152** in 57% Ausbeute erhalten. Experimente mit anderen Lösungsmitteln (Tabelle 9, Eintrag c), Basen (Eintrag d und e) oder Salzsäure (Eintrag f) lieferten entweder kein Produkt oder resultierten in deutlich schlechteren Ausbeuten.

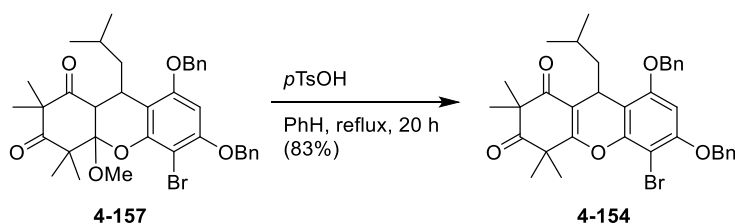


Schema 90: Erfolgreiche Syntheseroute zur Darstellung von Aldehyd 4-57

Tabelle 9: Experimente zur Knoevenagel-Kondensation zur Darstellung von 4-152

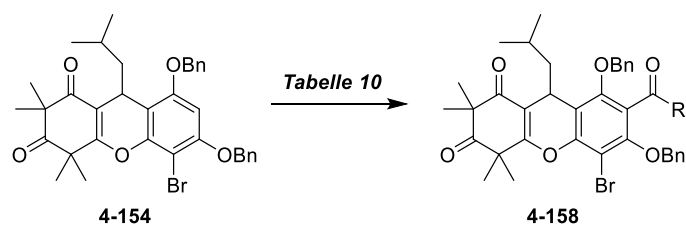
	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
a	Piperidin (1.0 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C – r.t., 4 d	47%
b	Piperidin (1.0 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C – r.t., 40 h	57%
c	Piperidin (1.0 eq.), EtOH, 0 °C – r.t., 26 h	47%
d	Et ₃ N (1.0 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C – r.t., 2 d	22% (49% brsm)
e	L-Prolin (20 mol-%), CH ₂ Cl ₂ , r.t., 8 d ^[222]	Kein Produkt
f	1M HCl, AcOH, r.t, 3 wk ^[223]	Kein Produkt

Das entstandene Halbacetal **2-152** wurde im Anschluss durch Behandlung mit Perchlorsäure in Methanol in Vollacetal **2-153** mit einer Ausbeute von 80% überführt. Die konjugierte 1,4-Addition zur Einführung der Isobutylgruppe an C-9 verlief zunächst mit Kupfer(I)-chlorid in einem Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan und Diethylether mit 51% nicht zufriedenstellend. Nach einem erneuten Ansatz, bei welchem das Isobutylmagnesiumchlorid sehr langsam im Vergleich zum vorherigen Ansatz zugetropft wurde, konnte die Ausbeute auf 63% gesteigert werden. Mit Kupfer(I)-cyanid anstelle von Kupfer(I)-chlorid konnte dieses Ergebnis um 1% auf 64% gesteigert werden. Als Nebenprodukt wurde oftmals Verbindung **4-157** erhalten, bei welcher die Methoxygruppe im Zuge der 1,4-Addition nicht eliminiert wurde (Schema 91). Die Behandlung des Nebenprodukts mit einer katalytischen Menge an *para*-Toluolsulfonsäure und Refluxieren in Benzol für einige Stunden, lieferte das gewünschte Xanthen **4-154** in einer Ausbeute von 83%.^[111]



Schema 91: Umsetzung des Nebenprodukts 4-157 zu Xanthen 4-154

An Xanthen **4-154** wurden nun einige Reaktionsbedingungen für Friedel-Crafts-Acylierungen getestet, die Tabelle 10 zu entnehmen sind. Es zeigte sich, dass die Lewis-Säuren Aluminium(III)-chlorid und Titan(IV)-chlorid die Benzylether-Schutzgruppen in erheblichem Maße spalteten und so zu schwer trennbaren Gemischen führten (Einträge a und b). Mit Bortrifluoriddiethyletherat wurde hingegen keine Reaktion beobachtet, ebenso bei Verwendung von Trifluoressigsäureanhydrid und Essigsäure nach Bonan *et al.*^[224]. Bei der Kombination von Bortrifluoriddiethyletherat und Isovaleriansäurechlorid kam es zu einer Zersetzung des Edukts, woraufhin die Acylierungsversuche eingestellt wurden und der Fokus auf eine mögliche Formylierung an C-7 gerichtet wurde (Einträge c bis e).



Schema 92: Friedel-Crafts-Acylierung an Xanthen 4-154

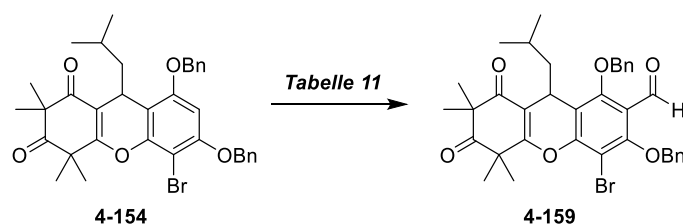
Tabelle 10: Getestete Reaktionsbedingungen der Friedel-Crafts-Acylierung an Xanthen 4-154

	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
a	AlCl ₃ (1.5 eq.), AcCl (1.1 eq.), CH ₂ Cl ₂ / MeNO ₂ , r.t., 21.5 h	Entschütztes Produkt (17%), entschütztes Edukt (11%),
b	TiCl ₄ (1.2 eq.), AcCl (1.2 eq.), CH ₂ Cl ₂ /MeNO ₂ , r.t., 29.5 h	Entschütztes Produkt (11%), entschütztes Edukt (21%)
c	BF ₃ •OEt ₂ (1.2 eq.), Ac ₂ O (1.2 eq.), CH ₂ Cl ₂ , r.t., 20 h	Edukt
d	TFAA (5.0 eq.), AcOH (5.0 eq.), CH ₂ Cl ₂ , -20 °C, 3 d ^[224]	Edukt
e	BF ₃ •OEt ₂ (1.5 eq.), Isovaleriansäurechlorid (1.5 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C – r.t., o. n.	Zersetzung

Nachdem alle Acylierungsversuche scheiterten, wurden insgesamt sechs *ortho*-Formylierungsexperimente an Xanthen **4-154** durchgeführt: Zunächst wurde die Vilsmeier-Haack-Reaktion getestet, welche überraschenderweise kein Ergebnis lieferte, sondern in einem Rückgewinn des eingesetzten Edukts resultierte (Tabelle 11 Eintrag a). Auch eine Steigerung der Äquivalante von Phosphoroxychlorid und Erhöhung der Temperatur hatte keine Umsetzung des Eduktes zur Folge (Eintrag b). Das Heizen der Reaktion auf 80 °C wurde ebenfalls ausgetestet, resultierte aber in einer Zersetzung des Edukts nach 24 h (Eintrag c). Nach Erwägung reaktiverer Reagenzien wurde ein Versuch mit *N*-Methylformanilid anstatt Dimethylformamid durchgeführt, welcher ebenfalls unreaktiertes Edukt zur Folge hatte (Eintrag d). Nachdem Vilsmeier-Haack-Konditionen nicht zum Ziel führten, wurde die Rieche-Formylierung ausgetestet: Hierbei wurde der toxische und flüchtige (Dichlormethyl)methylether mit Titan(IV)-chlorid^[225] unter Argon zum Substrat gegeben und bei Raumtemperatur für 21.5 h gerührt, was zu einem Mix an nicht identifizierbaren Substanzen führte – vermutlich wurden auch hier die Benzylether gespalten (Eintrag e). Als letzten Versuch

wurde die Methode von Martínez *et al.*^[226] durchgeführt, welche ein Gemisch aus Trifluoressigsäureanhydrid und DMF in Dichlormethan anwenden. Doch auch in diesem Fall blieb das Edukt nach 24 h unreaktiv und wurde rückgewonnen (Eintrag f).

Weitere Literaturmethoden, wie die Verwendung des Formaldehyd/HMPA/EtMgBr/Benzol-Systems^[227] oder des Formaldehyd/Zinn(IV)-chlorid/*n*-Tributylamin-Systems^[228] wurden aufgrund der toxischen Eigenschaften und der sehr schlechten Atomökonomie nicht untersucht.

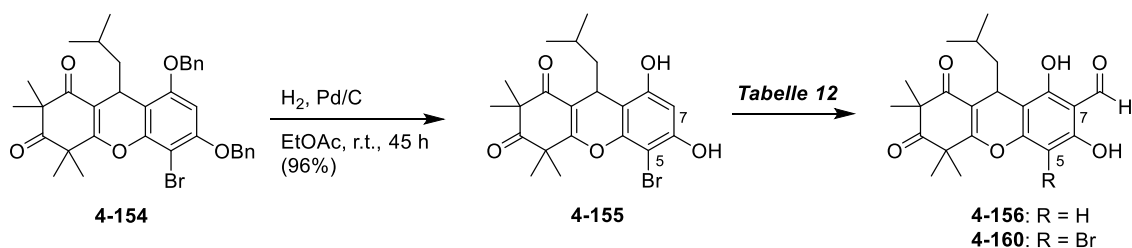


Schema 93: Formylierung von Xanthen 4-154

Tabelle 11: Getestete Formylierungen an Xanthen 4-154

	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
a	POCl ₃ (1.5 eq.), DMF (2.0 eq.) dann EtOAc, 4-154 , 0 °C – r.t., 23 h	Edukt
b	POCl ₃ (2.0 eq.), DMF (2.0 eq.) dann EtOAc, 4-154 , 0 °C – r.t. – 50 °C, 26.5 h	Edukt
c	POCl ₃ (5.1 eq.), DMF (5.0 eq.) dann DMF, 80 °C, 24 h	Zersetzung
d	POCl ₃ (1.5 eq.), <i>N</i> -Methylformanilid (1.5 eq.), CH ₂ Cl ₂ , r.t., 3 d	Edukt
e	TiCl ₄ (2.0 eq.), HCl ₂ COMe (2.0 eq.), Ar, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C – r.t., 21.5 h ^[225]	Komplexe Mischung
f	TFAA (1.1 eq.), DMF (1.1 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C – r.t., 24 h ^[226]	Edukt

Um die Syntheseroute weiter verfolgen zu können, nachdem Acylierung und Formylierung am benzylgeschützten Xanthen **4-154** fehlschlagen, wurde der Entschützungsprozess vorgezogen. Einerseits wird dadurch die C-7-Position weniger sterisch beeinträchtigt und evtl. die Elektronendichte im Ring minimal erhöht, andererseits wären Acylierungen dann nur über eine Fries-Verschiebung zugänglich.



Schema 94: Entschützungs- und Formylierungssequenz

Deshalb wurden zuerst die Benzylschutzgruppen mit Wasserstoff und Palladium auf Kohle in 96% Ausbeute entfernt, bevor weitere Formylierungsexperimente durchgeführt wurden (Schema 94). Das Xanthen **4-155** wies dabei an beiden untersuchten Bakterienstämmen einen überdurchschnittlichen MIC-Wert von 8 $\mu\text{g/mL}$ auf. Nachdem Vilsmeier-Haack-Bedingungen das Substrat erneut unverändert ließen (Tabelle 12, Eintrag a), führten die Duff-Reaktionsbedingungen nach Jayaprakash *et al.*^[229] zu einer Zersetzung des Edukts (Eintrag b). Erst Rieche-Konditionen erzielten ein erstes positives Ergebnis, denn nach 4 h konnte in 27% Ausbeute ausschließlich der debromierte Aldehyd **4-57** gewonnen werden (Eintrag c), der ebenfalls mit 8 $\mu\text{g/mL}$ an *S. aureus* HG001 bzw. 8-16 $\mu\text{g/mL}$ an *S. aureus* Rom^R aktiv war. In einem zweiten Ansatz, bei welchem auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ^[230] statt wie zuvor $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt wurde, und 10.0 eq. an (Dichlormethyl)methylether verwendet wurden, konnte der gewünschte Aldehyd **4-160** nur in ca. 12% Ausbeute erhalten werden (Eintrag d). Eine weitere *ortho*-Formylierungsmethode mit Paraformaldehyd, Magnesium(II)-chlorid und Triethylamin^[231] resultierte in einer Zersetzung (Eintrag e) – vermutlich kam es zu einer Polymerisation, da dies für Resorcine unter diesen Bedingungen möglich ist^[232].

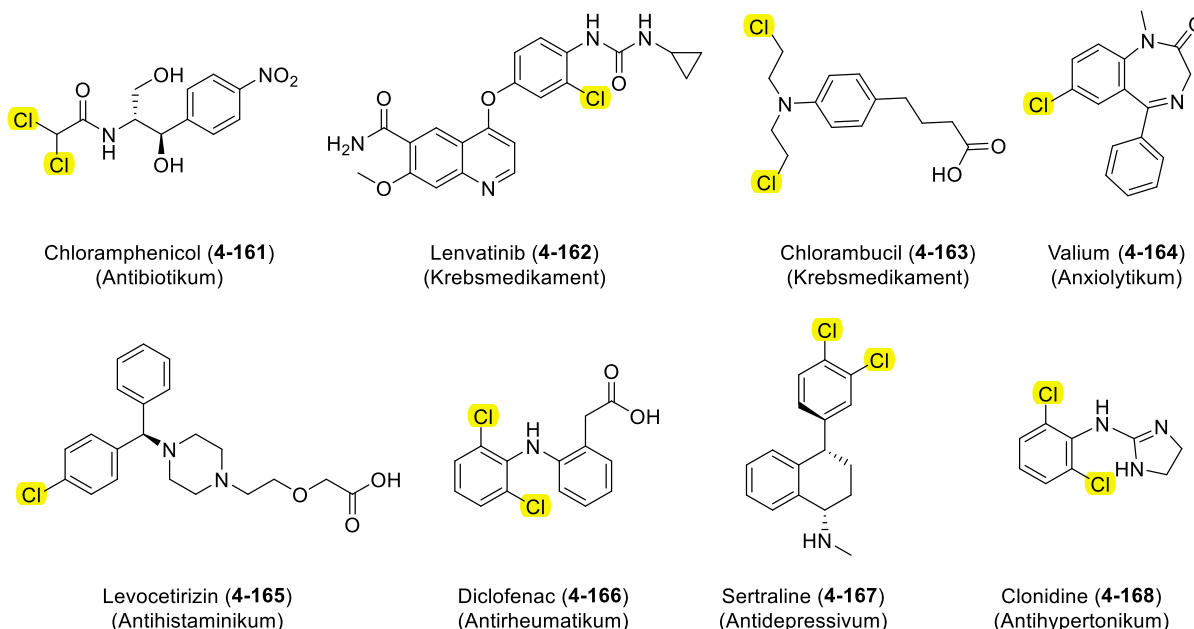
Tabelle 12: Formylierungsversuche an entschütztem Xanthen 4-155

	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
a	POCl_3 (1.2 eq.), DMF (1.2 eq.), EtOAc, $0\text{ }^\circ\text{C}$ – r.t., 23.5 h	Edukt
b	HMTA (1.0 eq.), AcOH, $100\text{ }^\circ\text{C}$, 23 h ^[229]	Zersetzung
c	TiCl_4 (1.5 eq.), HCl_2COMe (1.5 eq.), CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ – r.t., 4 h	27% 4-57
d	TiCl_4 (5.0 eq.), HCl_2COMe (10.0 eq.), CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ – r.t., 4.5 h ^[230]	12% 4-160
e	$(\text{CH}_2\text{O})_n$ (4.6 eq.), MgCl_2 (1.5 eq.), Et_3N (2.5 eq.), MeCN, reflux, 5.75 h ^[231]	Zersetzung

Da einerseits die Ergebnisse mit bromierten Xanthenen **4-154** und **4-155** negativ waren und andererseits kein Substrat mehr für beispielsweise Friedel-Crafts-Acylierungen vorhanden war, wurde weiterführend Chlor als Blocking-Atom ausgetestet. Dessen stärkere kovalente Bindung zu Kohlenstoff sollte keine Dehalogenierung, wie bei der Verwendung von Brom, hervorrufen.

4.8.3 Chlor als Blocking-Atom

Chlorierte Arzneimittel stellen eine wichtige Gruppe in der Medizin dar, welche für die unterschiedlichsten Symptome und Krankheiten Anwendung finden: So stellt z. B. Chloramphenicol (**4-161**) ein effektives Antibiotikum dar, wohingegen Lenvatinib (**4-162**) und Chlorambucil (**4-163**) wirksame Stoffe gegen Krebserkrankungen sind (Schema 95). Doch auch in gängigen Medikamenten sind chlorierte Moleküle zu finden: Valium (**4-164**, Anxiolytikum), Levocetirizin (**4-165**, Antihistaminikum), Diclofenac (**4-166**, Antirheumatikum), Sertraline (**4-167**, Antidepressivum) und Clonidine (**4-168**, Antihypertonikum) stellen nur einen Bruchteil dar. So sind selbst auf der Liste der unentbehrlichen Medikamente der Weltgesundheitsorganisation WHO viele chlorierte Stoffe zu finden, darunter Haloperidol (Behandlung von Schizophrenie), Metoclopramid (Antiemetika), Niclosamid (Molluskizid) und Clofazimin (Lepra)^[233].



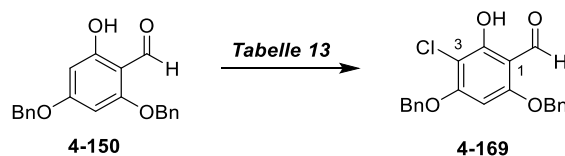
Schema 95: Bekannte chlorierte Arzneistoffe mit entsprechender Wirkstoffklasse in Klammern

Des Weiteren häufen sich die Publikationen, die beschreiben, dass chlorierte Moleküle eine höhere Bioaktivität gegenüber den jeweiligen unchlorierten Stoffen aufweisen^[234] und viele

isolierte chlorierte Naturstoffe eine diverse Bioaktivität besitzen^[235]. Zuletzt berichteten Chiodi und Ishihara^[236] von einem sogenannten „Magic Chloro“-Effekt, da in ihrer Studie ein Chlor-Atom die Effektivität eines Stoffes um das 100 000-fache steigern konnte. Dies führt nicht nur zu einer Mehrzahl an Synthesen von chlorierten Stoffen^[237], sondern resultiert auch in einer Zunahme an zugelassenen chlorierten Arzneistoffen^[238]. Aufgrund der folgenden atomaren Eigenschaften ist aus der Perspektive der Synthese eine Einführung eines Chlor-Atoms im Vergleich zu einem Brom-Atom zu bevorzugen: Die Stärke der C-Cl-Bindung ist mit einer Bindungsdissoziationsenergie von ca. 340 kJ/mol deutlich stärker als die C-Br-Bindung mit ca. 285 kJ/mol und ähnlich stark wie eine C-C-Einfachbindung (ca. 348 kJ/mol).^[239] Grund hierfür ist die kürzere Bindungslänge bei gleichzeitig, aufgrund von Symmetrie und Orbitalgrößen, besserer Überlappung der zur Bindungsbildung benötigten Orbitale.

4.8.3.1 Knoevenagel-Strategie

Für die Synthese wurde nach den gleichen Reaktionsschritten wie für das bromierte Xanthen **4-154** vorgegangen – eine Herausforderung stellte jedoch zu Beginn die selektive Chlorierung an Position C-3 dar:



Schema 96: Allgemeines Schema der selektiven Chlorierung an C-3

Im ersten Versuch wurde nach der Methode von Maibunkaew *et al.*^[240] gearbeitet, wonach elementares Chlor *in situ* hergestellt wird und mit dem Aromaten reagiert. Elementares Chlor entsteht dabei aus protoniertem *N*-Chlorsuccinimid – die Protonierung wird durch Chlorwasserstoff, welcher aus der Hydrolyse von TMSCl entsteht, hervorgerufen. Nach 24 h Reaktionszeit konnte das gewünschte Produkt in 59%, neben mehreren Nebenprodukten, erhalten werden. Da die Ausbeute aufgrund des mitentstandenen Isomers moderat war, wurden weitere Reaktionsparameter untersucht (Tabelle 13): Mehr Äquivalente an NCS bevorzugten offenbar nur die Dichlorierung (Eintrag b), während niedrigere oder höhere Temperaturen ebenfalls keine Verbesserung hervorbrachten (Auswertung mittels ¹H-NMR, Einträge c und d).

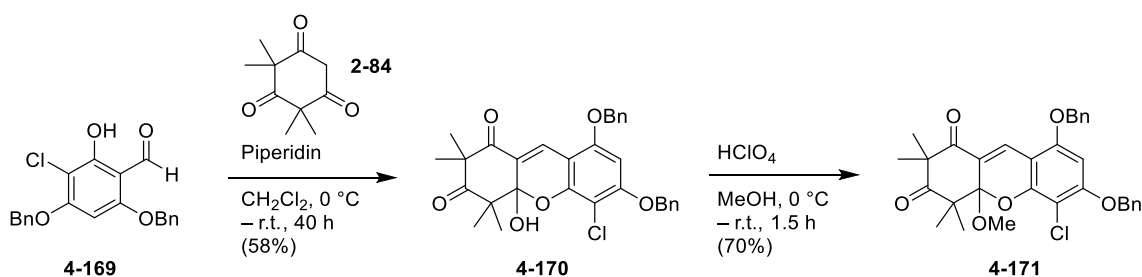
Tabelle 13: Reaktionsbedingungen der Chlorierung von Aldehyd 4-150 an C-3

	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
a	NCS (1.1 eq.), TMSCl (1.0 eq.), MeCN, r.t., 24 h ^[240]	59% (P/NP, 9:1)
b	NCS (1.5 eq.), TMSCl (1.0 eq.), MeCN, 0 °C – r.t., 4 h	Gemisch, hauptsächlich Dichlorid
c	NCS (1.05 eq.), TMSCl (1.0 eq.), MeCN, –20 °C – 0 °C, 2 h	P/NP, 2:1
d	NCS (1.05 eq.), TMSCl (1.0 eq.), MeCN, 45 °C, 2 h	P/NP, 2:1
e	NCS (1.08 eq.), TMSCl (1.1 eq.), langsame Zugabe, MeCN, r.t., 24 h	P/NP, 4:1 – 5:1
f	NCS (1.05 eq.), [BMIM]NTf ₂ (10 mol-%), FeCl ₃ (10 mol-%), THF, 65 mg, 60 °C, 24 h ^[241]	45%
g	NCS (1.07 eq.), [BMIM]NTf ₂ (10 mol-%), FeCl ₃ (14 mol-%), THF, 500 mg, 60 °C, 23 h ^[241]	<15%
h	DCDMH (1.0 eq.), Dimethylammoniumchlorid (10 mol-%), PhMe, 0 °C, 3 h, Lichtausschluss ^[242]	P/NP, 3:2

Eine langsame Zugabe von NCS hingegen, schien die selektive Chlorierung an C-3 zwar eher zu favorisieren, stellte jedoch keine Verbesserung zum ersten Experiment dar (Eintrag e). Eine weitere durchgeführte Methode geht auf Mostafa *et al.*^[241] zurück, welche Eisen(III)-chlorid, NCS und die ionische Flüssigkeit [BMIM]NTf₂ für die regioselektive Chlorierung von funktionalisierten Anisolen, Anilinen und Phenolen benutzten. Ebenfalls wurden mit dieser Methode analoge Bromierungen an verschiedenen Substraten erfolgreich durchgeführt^[243]. Im kleinen Maßstab konnte mit diesem Vorgehen eine moderate Ausbeute von 45% erzielt werden, im mittleren Maßstab fiel die Ausbeute aber auf unter 15%, obwohl alle Reaktionsparameter nahezu gleich eingestellt wurden (Tabelle 13, Einträge f und g). Eine letzte *ortho*-selektive Chlorierungsmethode nach Xiong *et al.*^[242] mit 1,3-Dichloro-5,5-dimethylhydantoin (DCDMH) und Dimethylammoniumchlorid in der Abwesenheit von Licht erbrachte keine Verbesserung des Produkt/Nebenprodukt-Verhältnisses (Eintrag h).

Die darauffolgenden Reaktionen, Knoevenagel-Kondensation und Acetalbildung, verliefen mit ähnlichen Ausbeuten (58% und 70%) wie für die bromierten Verbindungen, sodass Xanthen

4-171 in 24% Ausbeute über drei Schritte ausgehend vom geschützten Aldehyd **4-150** erhalten werden konnte (Schema 97).

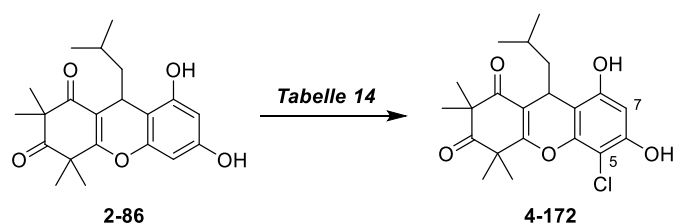


Schema 97: Syntheseroute zur Darstellung von Acetal **4-171**

Parallel zu dieser Syntheseroute wurde eine vielversprechendere Route zu chlorierten Rhodomyrton-Analoga entdeckt, daher wurde die in diesem Unterkapitel vorgestellte Synthese aufgrund der geringen Ausbeuten und Selektivität nicht weiterverfolgt.

4.8.3.2 Direkte Chlorierung an C-5

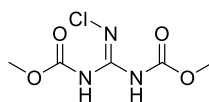
Da die Chlorierung in der Knoevenagel-Strategie unselektiv und in geringer Ausbeute verlief, wurde der Versuch unternommen, Kernstruktur **2-86** direkt an C-5 zu chlorieren.



Schema 98: Allgemeines Reaktionsschema zur direkten Chlorierung an C-5

Dies geschah auf Grundlage der Arbeit von Yuanita *et al.*^[244], welche die Methode von Mahajan *et al.*^[245] bei verschiedenen Xanthonen anwendeten: Aus protoniertem NCS, entsteht durch Reaktion mit dem Chlorid-Ion *in situ* Chlorgas. Dieses chloriert wiederum den Aromaten, während Chlorwasserstoff als Nebenprodukt gebildet wird. Tatsächlich wurde so das chlorierte Xanthen **4-172** in 66% Ausbeute nach einer vierstündigen Reaktion erhalten, während das Isomer in 14%-iger Ausbeute entstand (Tabelle 14, Eintrag a). Um die Ausbeute eventuell noch weiter steigern zu können, wurde zunächst die Reaktionstemperatur auf 60 °C erhöht. Dies hatte zwar einen vollständigen Umsatz des Edukts binnen 2.5 Stunden zur Folge, allerdings fiel die

Ausbeute auf 37% (Eintrag b). Bei einem Kontrollversuch, bei welchem nur NCS als Reagenz verwendet wurde, kam es zu keinerlei Umsetzung des Edukts (Eintrag c).^[246] Wenn dagegen eine katalytische Menge an Dimethylsulfoxid zugegeben und Chloroform anstelle von DMF verwendet wurde^[247], konnte Xanthen **4-172** in 46% Ausbeute erhalten werden (Eintrag d). Eine weitere Möglichkeit stellte die Verwendung des von Baran *et al.*^[248] entwickelten Palau'chlor[®] (Schema 99) dar, das von Brailey-Partridge *et al.*^[249] erfolgreich bei der Synthese von 1-Chloronaloxone verwendet wurde. Mit Hilfe dieses *N*-Chlorguanidins konnte ebenfalls das gewünschte Produkt erhalten werden, jedoch in einer niedrigeren Ausbeute von 57% (Eintrag e). Die relativ hohen Kosten des Palau'chlor[®] (1g, 48 Euro) und die niedrigere Ausbeute konnten nicht durch die Vorzüge der einfachen Handhabbarkeit ausgeglichen werden. Im Vergleich zum bromierten Xanthen **4-155**, wies Xanthen **4-172** niedrigere Werte an den Bakterienstämmen mit 4 µg/mL an *S. aureus* HG001 und 2-4 µg/mL an *S. aureus* Rom^R auf.



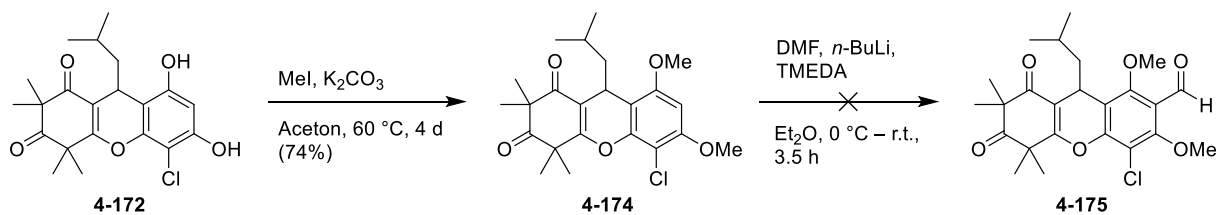
4-173

Schema 99: Strukturformel von Palau'chlor[®]

Tabelle 14: Reaktionsbedingungen der direkten Chlorierung an C-7 von Xanthen 2-86

	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
a	NCS (1.0 eq.), <i>p</i> TsOH (1.0 eq.), NaCl (1.5 eq.), EtOH, 40 °C, 4 h ^[244]	66%
b	NCS (1.0 eq.), <i>p</i> TsOH (1.0 eq.), NaCl (1.5 eq.), EtOH, 60 °C, 2.5 h	37%
c	NCS (1.0 eq.), DMF, r.t., o. n. ^[246]	Edukt
d	NCS (1.2 eq.), DMSO (20 mol-%), CHCl ₃ , r.t., 17 h ^[247]	46%
e	Palau'chlor [®] (1.2 eq.), CH ₃ CN, r.t., 17 h ^[248]	57%

Da die Charakterisierung von Xanthen **4-172** mittels 2D-NMR-Spektroskopie sehr schwierig war, wurden die Hydroxygruppen mit Iodmethan methyliert. Dies geschah in 74% Ausbeute unter Verwendung von Kaliumcarbonat als Base, wodurch Xanthen **4-174** durch HMBC- und NOESY-Experimente bestätigt werden konnte (Schema 100).



Schema 100: Methylierung der beiden Hydroxygruppen von Xanthen 4-172

Wie im HMBC-Spektrum von 4-174 zu sehen ist (Abbildung 2), sind zunächst C-6 und C-8 durch ³J-Kopplungen der H-Atome der beiden Methoxygruppen bestimmbar. Das Singulett bei 6.35 ppm zeigt je eine ²J-Kopplung zu C-6 und C-8 sowie schwächere ³J-Kopplungen zu C-5 und C-8a. Über das 9-H-Atom sind wiederum C-8a und C-10a per ²J- bzw. ³J-Kopplungen charakterisierbar – eine ⁴J-Kopplung zu 7-H ist, in Übereinstimmung mit der vermuteten Struktur, nicht sichtbar.

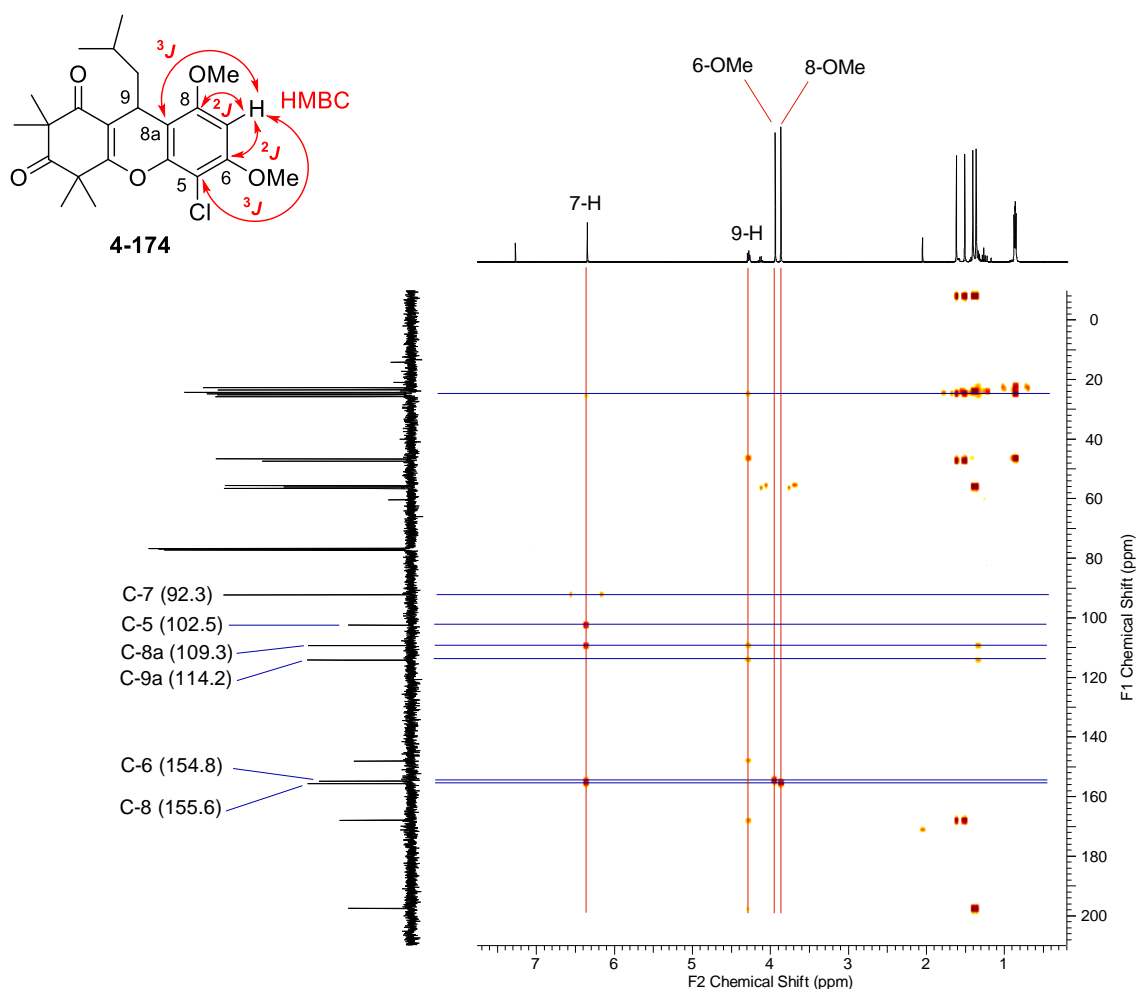


Abbildung 2: HMBC-Spektrum von Xanthen 4-174 in CDCl₃ (0.0 – 7.8 ppm, 0.0 – 220.0 ppm)

Ein weiteres Argument für die vermutete Struktur lieferte das NOESY-Spektrum, welches die räumlichen Kopplungen zwischen 7-H mit den beiden Methoxygruppen an C-6 und C-8 mit gleicher Intensität zeigt (Abbildung 3). Aus diesen Gründen konnte geschlossen werden, dass die selektive Chlorierung an C-5 stattgefunden haben musste, weshalb die Struktur von Xanthen **4-174** bestätigt werden konnte.

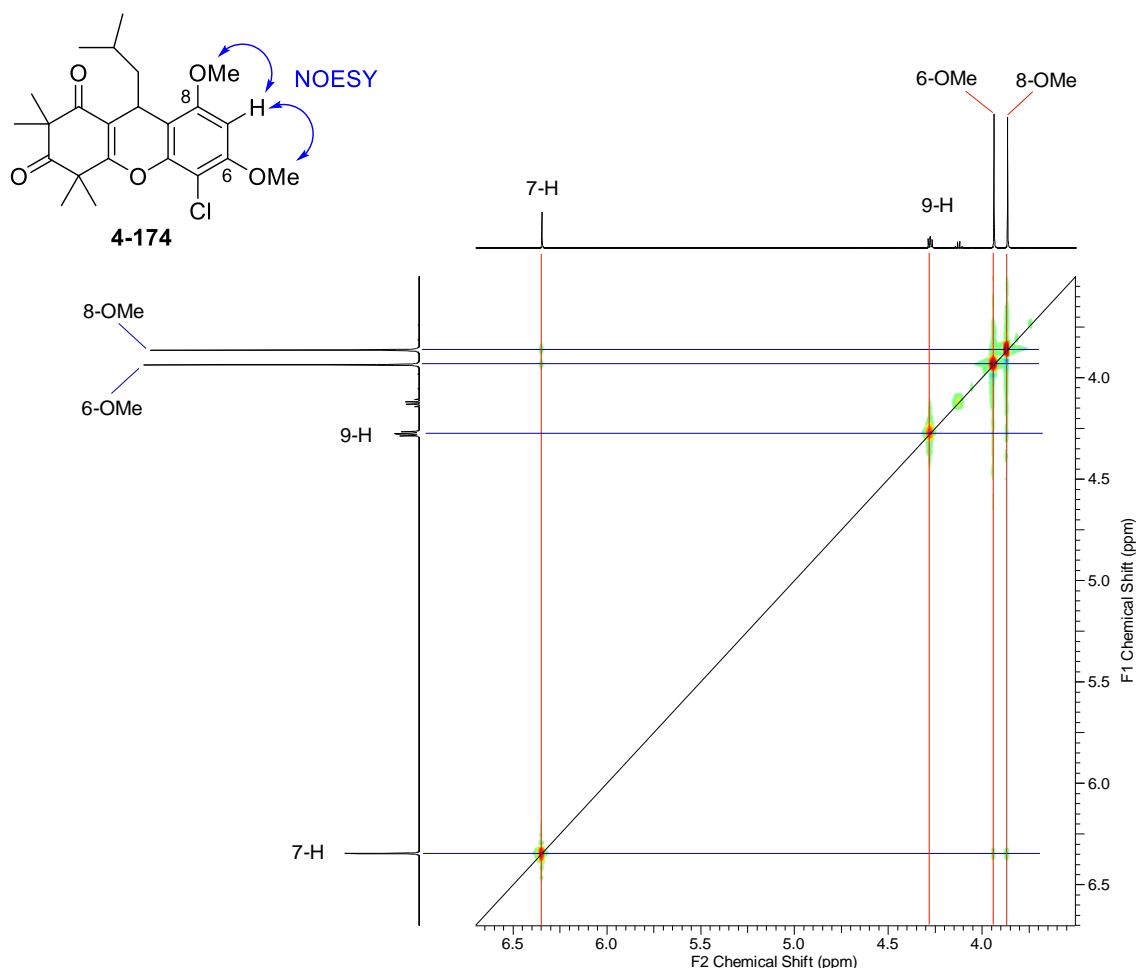
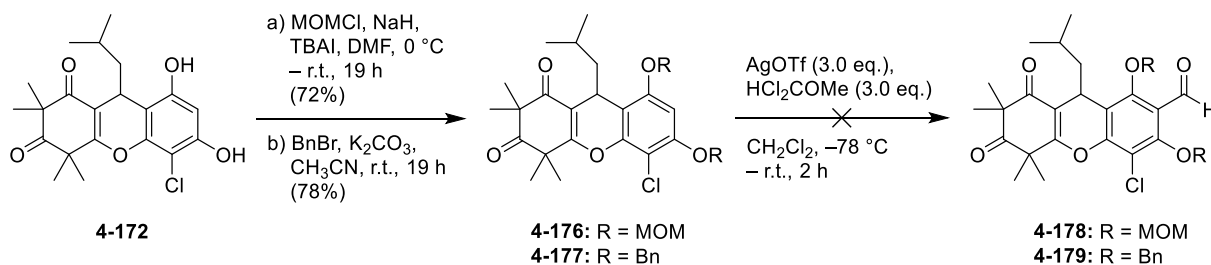


Abbildung 3: ¹H,¹H-NOESY Spektrum von Xanthen **4-174 in CDCl₃ (3.5 – 6.7 ppm, 3.5 – 6.7 ppm)**

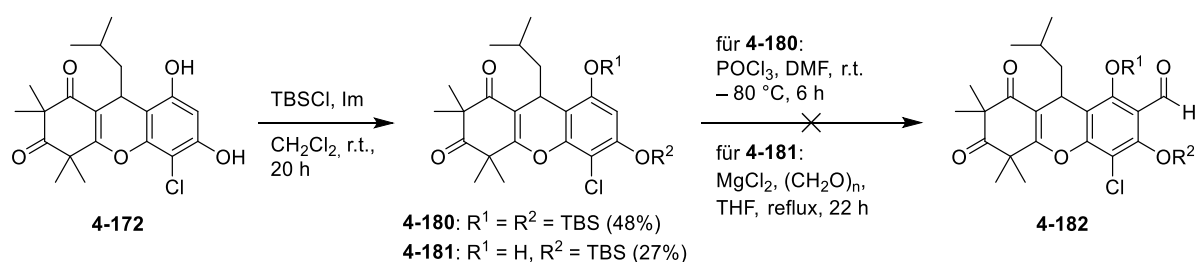
Die im Anschluss untersuchte *ortho*-Metallierung mit *n*-BuLi und TMEDA am dimethoxygeschützten Xanthen **4-175** um an C-7 zu formylieren, schlug jedoch fehl (Schema 100). Darüber hinaus wurden zwei weitere mögliche Schutzgruppen untersucht: Einmal wurden die Hydroxyfunktionen mit Methoxymethylchlorid, Natriumhydrid und Tetra-*n*-butylammoniumiodid MOM-geschützt (72% Ausbeute), zum anderen wurden sie mit Benzylchlorid und Kaliumcarbonat als Benzylether geschützt (78% Ausbeute) (Schema 101). Beide Verbindungen wurden daraufhin mit (Dichlormethyl)methylether und Silbertrifluormethansulfonat nach Ohsawa *et al.*^[250] behandelt, da diese Methode Benzylether

toleriert. Das Ergebnis am MOM-geschütztem Xanthen **4-176** war indessen eine komplette Entschützung und keinerlei Aldehyd-Bildung, am benzylgeschützten Xanthen wurde ausschließlich eine Mischung aus einfach entschützten Edukten erhalten.



Schema 101: Formylierungsversuche an den MOM- und benzylgeschützten Xanthenen 4-176 und 4-177

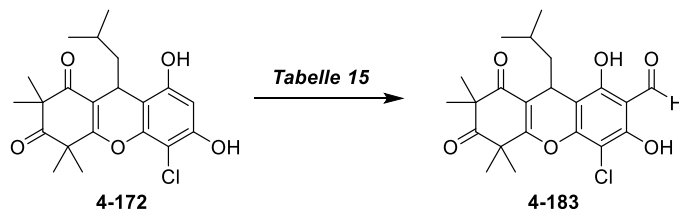
Um erneut die *ortho*-Formylierung mit Magnesium(II)-chlorid und Paraformaldehyd untersuchen zu können und gleichzeitig eine Polymerisation der Resorcin-Einheit zu unterbinden, wurde analog zu Skattebøl *et al.*^[251] eine Hydroxyfunktion als TBS-Ether geschützt (Schema 102). Die verwendeten 1.7 eq. an TBSCl waren allerdings zu viel, sodass das zweifach geschützte Xanthen **4-180** als Hauptprodukt in 48% Ausbeute und das gewünschte Produkt **4-181** in nur 27% Ausbeute erhalten wurde. Die Behandlung von Xanthen **4-181** mit MgCl₂, Paraformaldehyd und Triethylamin führte aber lediglich zu einer Zersetzung des Edukts. Vilsmeier-Haack-Bedingungen führten zu einer kompletten Entschützung von Xanthen **4-180**.



Schema 102: TBS-Schutzung und darauffolgende Formylierungsversuche an Xanthen 4-172

Nachdem mit den geschützten Substraten keine erfolgreiche Formylierungsreaktion etabliert werden konnte, wurde versucht die Kernstruktur **4-172** direkt zu formylieren und die Schützung darauffolgend vorzunehmen (Schema 103). Wie Tabelle 15 zu entnehmen ist, erbrachten sowohl Rieche- (Eintrag a) als auch Vilsmeier-Haack-Konditionen (Eintrag b) keinen Erfolg. Mit einer abgewandelten Version der Duff-Reaktion^[252], bei der anstatt Essigsäure

Trifluoressigsäure als Lösungsmittel verwendet wird, konnte erstmals Aldehyd **4-183** in 51% Ausbeute gewonnen werden (Eintrag c). Eine längere Reaktionszeit steigerte die vormals moderate Ausbeute auf eine befriedigende von 61% (Eintrag d).



Schema 103: Allgemeines Reaktionsschema zur Formylierung an C-7 von Xanthen 4-172

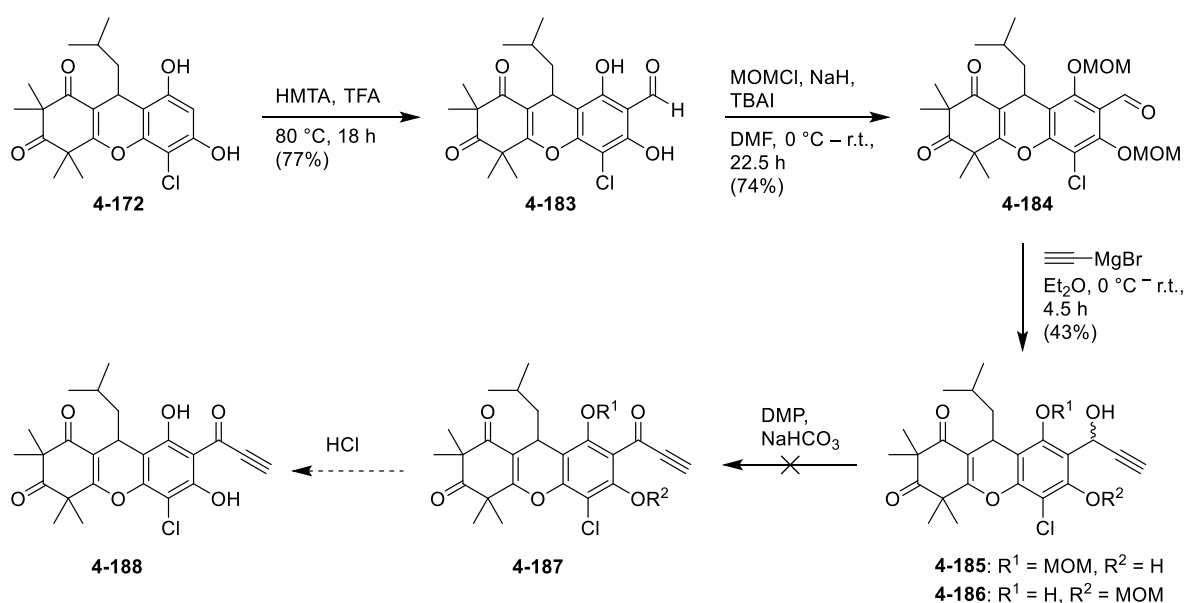
Tabelle 15: Reaktionsbedingungen der Formylierung an C-7 von Xanthen 4-172

	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
a	TiCl ₄ (1.3 eq.), HCl ₂ COMe (1.5 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C – r.t., 3 h	Edukt
b	POCl ₃ (1.4 eq.), DMF (1.4 eq.), EtOAc, Ar, 0 °C – r.t., 21 h,	Edukt
c	1. HMTA (2.0 eq.), TFA, 90 °C, 6 h 2. 5 M H ₂ SO ₄ , r.t., o. n., dann ges. NaHCO ₃ ^[252]	51%
d	1. HMTA (2.0 eq.), TFA, 80 °C, 17 h 2. 5 M H ₂ SO ₄ , 50 °C, 2 h, dann ges. NaHCO ₃	61%
e	1. HMTA (2.0 eq.), TFA, 80 °C, 20 h 2. 5 M H ₂ SO ₄ , r.t., o. n., dann 6N NaOH	Zersetzung
f	1. HMTA (2.0 eq.), TFA, 90 °C, 23 h 2. 5 M H ₂ SO ₄ , 50 °C, 19.5 h, dann ges. Na ₂ CO ₃	10%
g	1. HMTA (4.0 eq.), TFA, 80 °C, 18 h 2. 3N HCl, r.t., 30 min, dann 1M NaOH, 10%-ige K ₂ CO ₃ (aq.)	77%

Im größeren Maßstab wurde aufgrund des großen Volumens an potenziell benötigter Base zur Neutralisation auf Natronlauge anstelle von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung zurückgegriffen. Es zeigte sich jedoch, dass diese Neutralisation zu einer Zersetzung des Substrates führte und es konnte kein Produkt isoliert werden (Eintrag e). Ein weiterer Testansatz, bei welchem mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert wurde, erbrachte

nur 10% des Aldehyds **4-183** (Eintrag f). In einem letzten Ansatz wurden vier Äquivalente von HMTA und für die saure Hydrolyse 3N Salzsäure verwendet. Daraus resultierte zunächst eine kürzere Reaktionszeit, aber insbesondere eine gesteigerte Ausbeute von 77% bei einer Ansatzgröße von 1.15 g (Eintrag g). Bemerkenswerterweise war Aldehyd **4-183** an beiden Bakterienstämmen nicht mehr biologisch wirksam (je >64 µg/mL).

Anschließend wurde Aldehyd **4-183** mit Methoxymethylchlorid geschützt und eine erste Grignard-Reaktion mit Ethynylmagnesiumbromid durchgeführt. Die beiden Alkohole **4-185** und **4-186** wurden in 43% erhalten, wobei jeweils eine MOM-Gruppe während der Reaktion gespalten wurde. Die anknüpfende DMP-Oxidation führte trotz Zugabe von NaHCO₃ zu einer Zersetzung der Alkohole (Schema 104).



Schema 104: Syntheseversuche zur Darstellung von Alkin 4-188

Als Kompromiss zwischen geringem sterischem Anspruch und einfacher Abspaltbarkeit, wurde daher wieder die Benzylschutzgruppe installiert. Dies geschah in hervorragender Ausbeute von 94% mit Benzylbromid und Kaliumcarbonat und lieferte Xanthen **4-179** im Grammmaßstab (Schema 105). Die Analyse der NMR-Spektren zeigte erneut, dass die zuvor durchgeführte Chlorierung an C-5 stattgefunden haben musste: Im HMBC-Spektrum (Abbildung 4) ist zunächst zu erkennen, dass das H-Atom der Aldehydfunktion über eine ²J-Kopplung mit C-7 (121.7 ppm) koppelt. Ebenso sind gleich intensive ³J-Kopplungen mit C-6 sowie C-8 zu erkennen – die Unterscheidung dieser beiden Signale war durch die ³J-Kopplung von C-8 zu 9-H möglich.

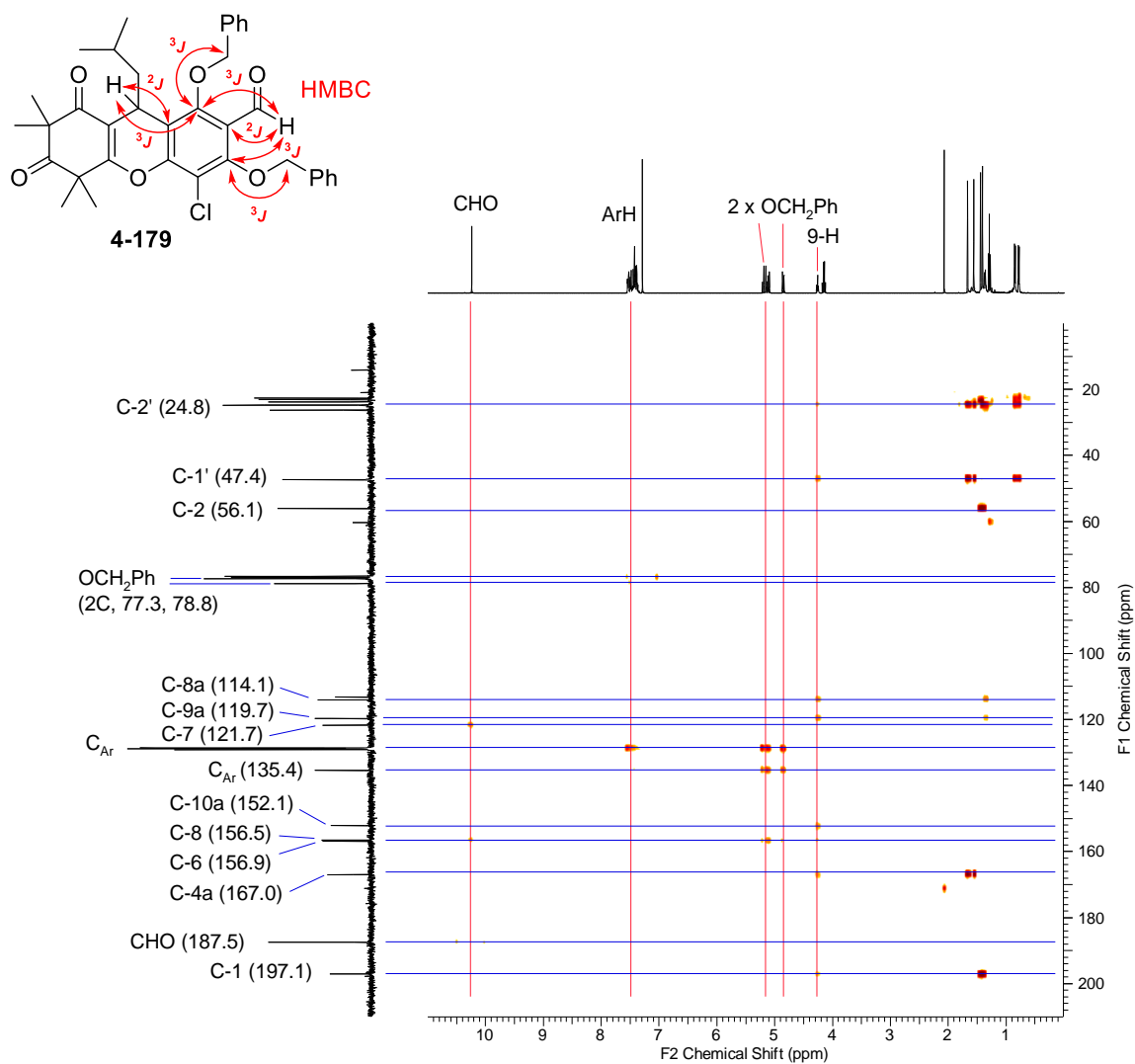


Abbildung 4: HMBC-Spektrum von Aldehyd 4-179 in CDCl₃ (0.0 – 11.0 ppm, 0.0 – 210.0 ppm)

Noch deutlicher als das HMBC-Spektrum war das NOESY-Spektrum, da hier die räumlichen Kopplungen zwischen dem H-Atom der Aldehydfunktion und den beiden Methylengruppen der Benzylschutzgruppen klar zu erkennen sind (Abbildung 5).

Darüber hinaus konnte von Aldehyd **4-183** zu einem späteren Zeitpunkt eine Kristallstrukturanalyse durchgeführt werden. Diese bestätigte nochmals die Konstitution des Chlor-Atoms sowie der Aldehydfunktion (s. Experimental Section, Kapitel 6.3).

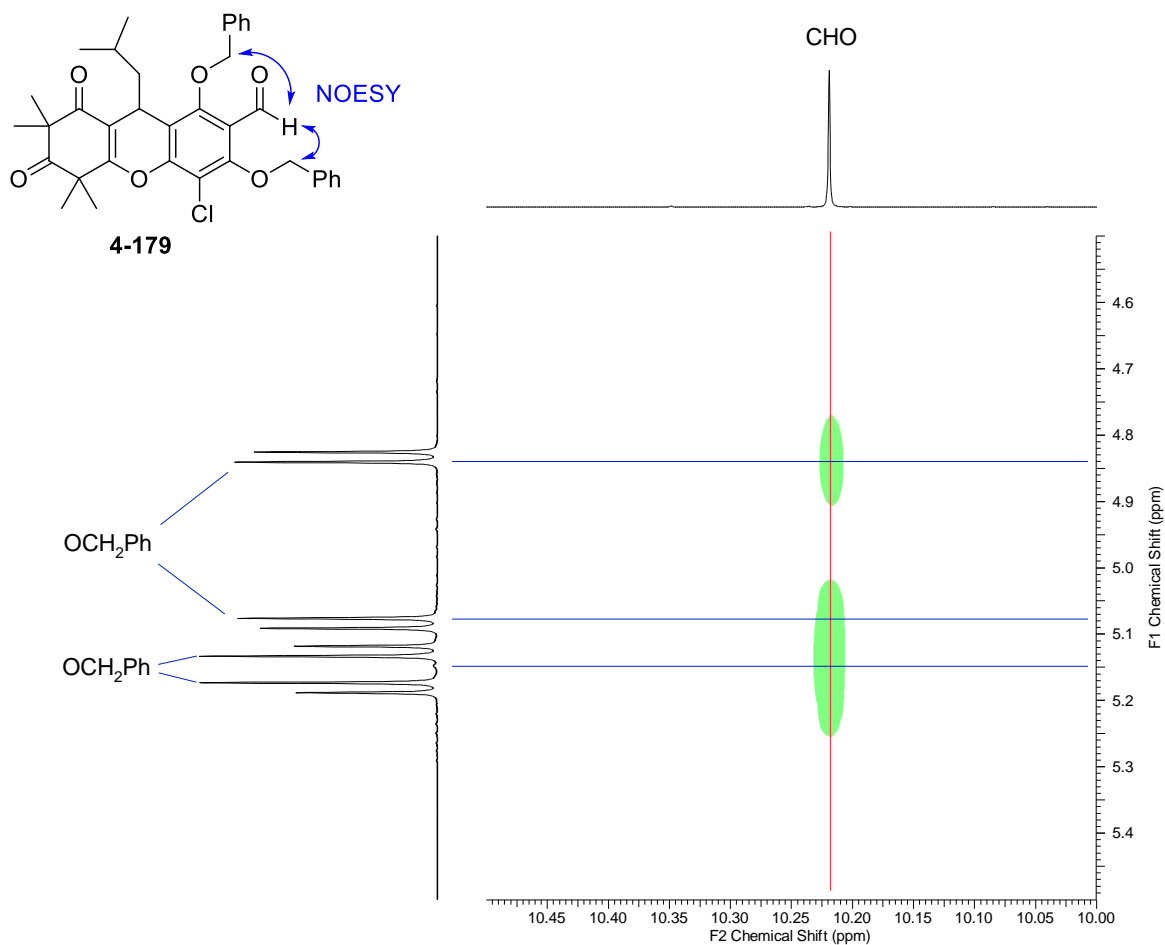
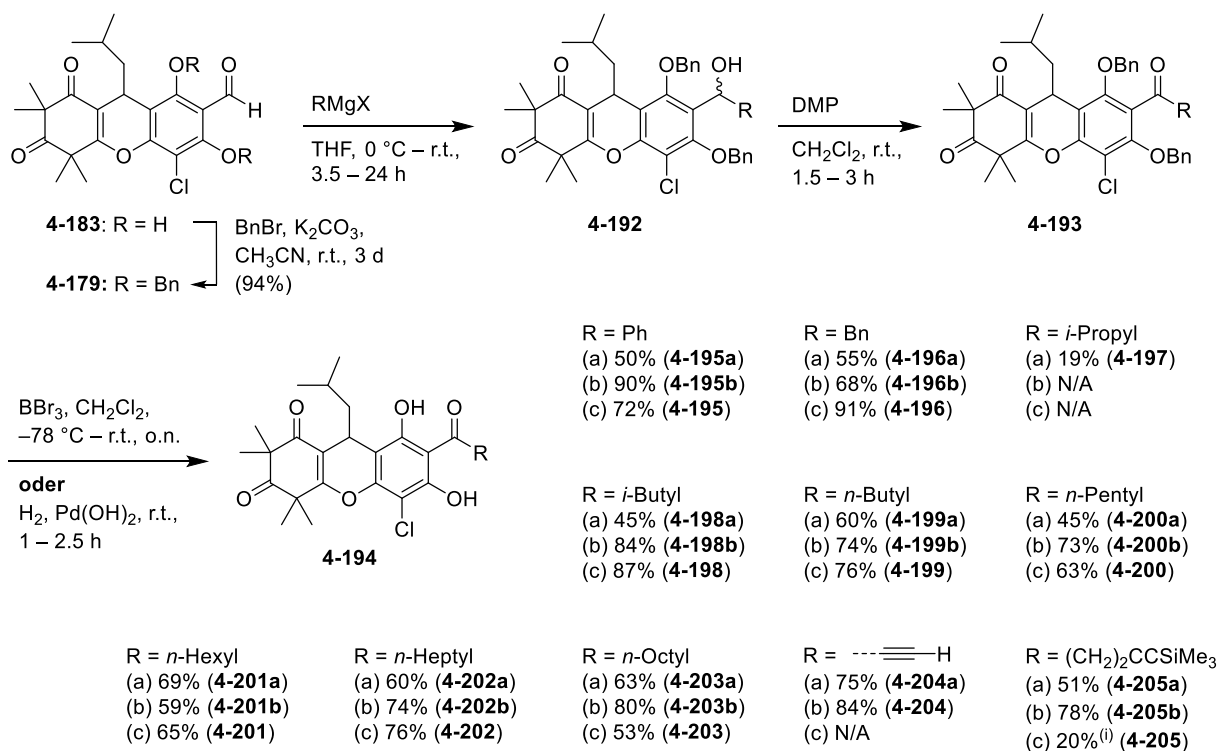


Abbildung 5: H,H-NOESY Spektrum von Aldehyd **4-179** in CDCl_3 (4.5 – 5.5 ppm, 10.0 – 10.5 ppm)

Mit den anschließend durchgeführten Grignard-Reaktionen konnten insgesamt elf diastereomere Alkohole **4-195a** bis **4-205a** in Ausbeuten zwischen 19% – 75% erhalten werden (Schema 105). Die eingeführten Reste waren dabei *n*-Propyl bis *n*-Octyl, *iso*-Butyl, Phenyl, Benzyl, Ethynyl sowie 1-Trimethylsilyl-but-1-ynyl^[253]. Zu erwähnen ist, dass insbesondere Grignard-Reagenzien mit einem β -H-Atom schlechtere Ausbeuten lieferten und teilweise erhebliche Mengen am reduzierten Alkohol **4-209** (Schema 110 und Experimental Section) erhalten wurden^[254]. Dies drückt sich vor allem durch die geringen Ausbeuten bei der Verwendung von *iso*-Propyl- und *iso*-Butyl-Grignard-Reagenzien aus. Außerdem ist nicht auszuschließen, dass Nebenreaktionen mit den Ketonen an C-1 und C-3 stattgefunden haben, welche die Ausbeuten weiter gesenkt haben könnten. Bei der Verwendung von Allylmagnesiumbromid, Vinylmagnesiumbromid und *tert*-Butylmagnesiumbromid kam es zu komplexen Mischungen, die nicht weiter charakterisiert werden konnten.

Die anschließende milde DMP-Oxidation in Dichlormethan lieferte die Ketone **4-195b**, **4-196b** sowie **4-198b** bis **4-205b** in Ausbeuten zwischen 59% – 90% mit Reaktionszeiten von 1 – 3 h, wobei bei acht von zehn Reaktionen Ausbeuten von $\geq 73\%$ festgestellt wurden. Mit Alkohol

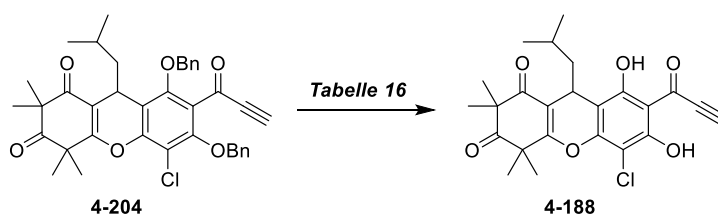
4-197 wurde aufgrund der geringen Substanzmenge, die auf die schlechte Ausbeute der Grignard-Reaktion zurückzuführen ist, keine Oxidation durchgeführt. Für die Entschützung wurde die gängige Methode der Hydrierung unter Palladium-Katalyse getestet, doch überraschenderweise ließ sich beispielsweise Xanthen **4-195b** mit Palladium auf Kohle nicht damit umsetzen – die Schutzgruppen blieben intakt. Die Spaltung mit Bor(III)-bromid bei tiefen Temperaturen lieferte hingegen in 72% Ausbeute das erste chlorierte Rhodomyrton-Analogon **4-195**. Als die Methode auf ein weiteres Substrat übertragen wurde, kam es trotz Steigerung der Äquivalente an Lewis-Säure zu keiner vollständigen Umsetzung, sodass weiter nach einer universellen Entschützungsmethode gesucht wurde. Schließlich war es möglich mit dem Pearlmans Katalysator ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$) und Wasserstoff die Benzylether innerhalb von zwei Stunden zu spalten und es konnten weitere sieben Rhodomyrton-Analoga **4-196** und **4-198** bis **4-205** synthetisiert werden. Gegen den Wildtyp *S. aureus* HG001 zeigten alle Analoga mindestens einen Wert von $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ an, die niedrigsten Werte wiesen dabei die Analoga **4-201**, **4-198** und **4-199** mit je $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ sowie Analogon **4-200** mit $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ auf. Dies entspricht einem vierfach niedrigeren Wert als Rhodomyrton. Am resistenten Stamm Rom^R konnten die Verbindungen **4-205** ($2 \mu\text{g}/\text{mL}$) und **4-198** ($1 \mu\text{g}/\text{mL}$) die besten Werte erzielen. Hervorzuheben ist, dass es sich bei Analogon **4-198** um an C-5 chloriertes Rhodomyrton handelt, welches kombiniert für beide Bakterienstämme die besten Ergebnisse aufwies.



Schema 105: Synthese der Rhodomyrton-Analoga, (i) globale Entschützung

Für die beiden Alkine **4-204** und **4-205b** konnte die Hydrierungsvorschrift nicht verwendet werden, da sie sonst zu den entsprechenden Alkanen reduziert worden wären. Daher wurden andere Entschützungsverfahren, welche Alkinfunktionen tolerieren sollten, durchgeführt. Diese sind in den Tabellen 16 und 17 zusammengefasst.

Die Verwendung von Lewis-Säuren resultierte entweder in zurückgewonnenem Edukt (Eintrag a) oder in einer Zersetzung (Eintrag b). Palladium-katalysierte Entschützungen mit Wasserstoff (direkt oder *in situ*^[255] hergestellt) ließen überraschenderweise die Verbindung intakt (Einträge c und d). Als nächstes wurde DDQ mit einem pH-Puffer als Zusatz untersucht^[256], dies resultierte jedoch auch nur in zurückgewonnenem Edukt (Eintrag e).



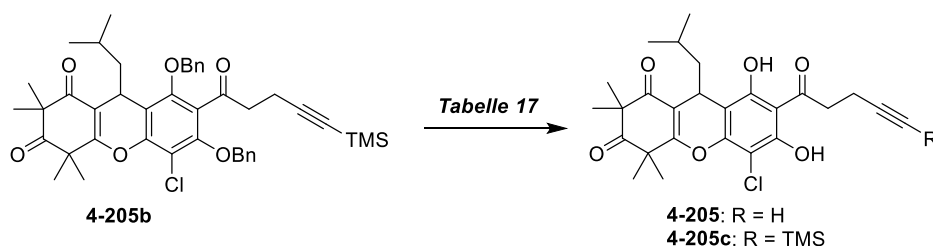
Schema 106: Allgemeines Schema zur Benzyl-Entschützung von Alkin **4-204**

Tabelle 16: Getestete Reaktionsbedingungen zur Benzyl-Entschützung von Alkin **4-204**

	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
a	BF ₃ •OEt ₂ (8.0 eq.), EtSH (exc.), r.t., 24 h ^[257]	Keine Reaktion
b	BBr ₃ (3.0 eq.), CH ₂ Cl ₂ , -78 °C – r.t., o.n.	Zersetzung
c	Pd(OH) ₂ /C (20 mol-%), H ₂ , EtOAc, r.t., 1 h	Keine Reaktion
d	Pd(OAc) ₂ (10 mol-%), NaH (4.5 eq.), DMA, 50 °C, o.n. ^[255]	Keine Reaktion
e	DDQ (10.0 eq.), pH-Puffer, CH ₂ Cl ₂ , r.t., 25 h ^[256]	Keine Reaktion
f	<i>t</i> -BuOK (5.0 eq.), HPPH ₂ (4.0 eq.), DMF, 70 °C, 24 h ^[258]	Zersetzung
g	BF ₃ •OEt ₂ (15.0 eq.), Me ₂ S (22.0 eq.), CH ₂ Cl ₂ , r.t., 24 h ^[259]	Zersetzung
h	FeCl ₃ (20.0 eq.), CH ₂ Cl ₂ , r.t., 25 h ^[260]	Zersetzung
i	TFA, PhMe, r.t., 24 h ^[261]	keine Substanz isolierbar
j	TFA, PhMe, 0 °C – r.t., 21 h	Zersetzung

Weitere Literaturmethoden, wie die Verwendung von Diphenylphosphan mit Kalium-*tert*-butanolat^[258] (Eintrag f), Bortrifluoriddiethyletherat mit Dimethylsulfid^[259] (Eintrag g) oder Eisen(III)-chlorid^[260] (Eintrag h) führten jeweils zu einer Zersetzung des Edukts. Mit Trifluoressigsäure^[261] war beim ersten Versuch ein vielversprechendes Roh-NMR aufgenommen worden, welches die Signale der Benzylschutzgruppen nicht mehr aufwies. Doch nach säulenchromatographischer Aufreinigung ließ sich keinerlei Substanz mehr isolieren (Eintrag i). Beim zweiten Versuch bei einer anfänglich tieferen Temperatur von 0 °C kam es nach Erwärmung auf Raumtemperatur zu einer Zersetzung (Eintrag j), sodass zusammengefasst die Entschützung von Alkin **4-204** nicht möglich war.

Nachdem die Substanzmenge von Alkin **4-204** aufgebraucht war, wurden mit Alkin **4-205b** weitere Entschützungsversuche durchgeführt, wobei diese nun die TMS-Schutzgruppe tolerieren sollten. Daher wurden drei verschiedene Lewis-Säuren getestet (Tabelle 17), welche im Fall von Bor(III)-bromid zu einer globalen Entschützung mit 20% Ausbeute führte. Bei Verwendung von Aluminium(III)-chlorid und Bor(III)-chlorid waren keine Reaktionen zu verzeichnen.



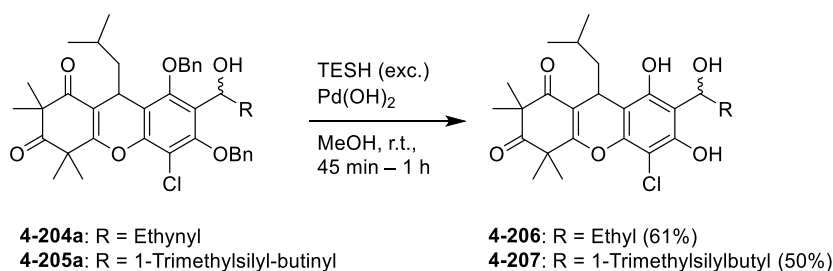
Schema 107: Allgemeines Schema zur Benzyl-Entschützung von Alkin **4-205b**

Tabelle 17: Reaktionsbedingungen zur Benzyl-Entschützung von Alkin **4-205b**

	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
a	BBr ₃ (3.1 eq.), CH ₂ Cl ₂ , -78 °C – r.t., o.n.	20% 4-205
b	AlCl ₃ (9.5 eq.), PhH, reflux, 3 h ^[262]	Keine Reaktion
c	BCl ₃ (4.5 eq.), CH ₂ Cl ₂ , -78 °C – r.t., o.n.	Keine Reaktion

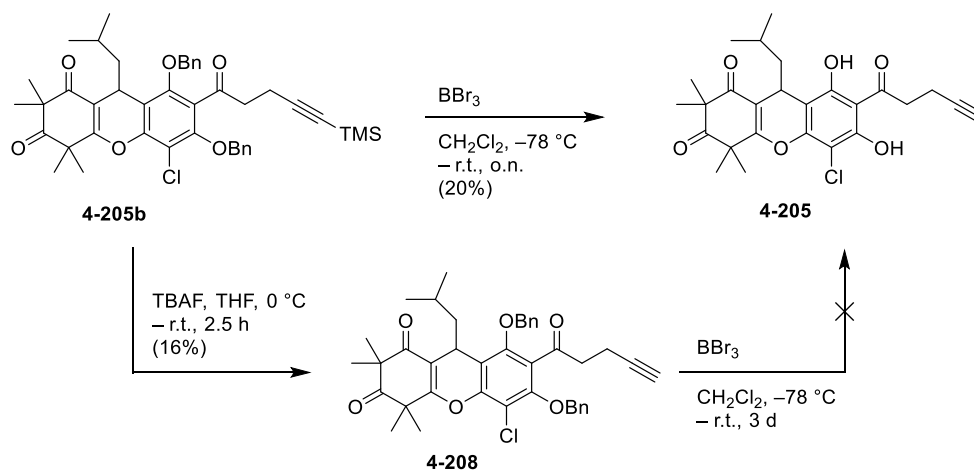
Zuletzt wurde die Entschützungsmethode von Jang *et al.*^[263] angewandt, welche Wasserstoff *in situ* aus Triethylsilan generieren und ebenfalls unter Palladium-Katalyse die Benzylether

spalten sollte – jedoch ist bei keinem der publizierten Substrate eine Alkinfunktion vorhanden (Schema 108). Die Entschützung der Benzylgruppen verlief erwartungsgemäß sehr schnell, jedoch kam es auch zu den unerwünschten Überreduzierungen und führte so zu den entsprechenden Alkanen. So wurde Alkohol **4-206** in 61% Ausbeute und Alkohol **4-207** in 50% Ausbeute erhalten. Die Oxidation der Alkohole **4-206** und **4-207** würde zu neuen Rhodomyrton-Analoga führen, aufgrund der geringen Substratmenge konnten diese Experimente aber nicht mehr durchgeführt werden.



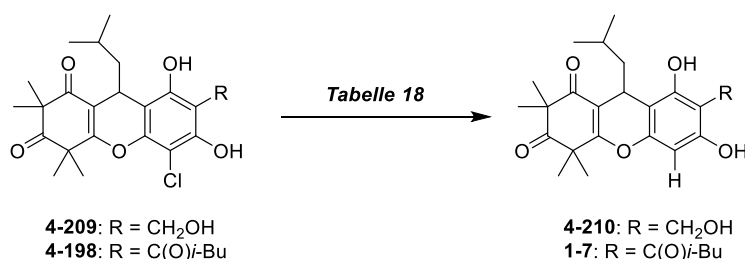
Schema 108: Entschützungsversuch der Alkohole **4-204a** und **4-205a**

An Keton **4-205b** wurde versucht, die TMS-Schutzgruppe zu spalten und eine mögliche Click-Reaktion der Benzyl-Entschützung vorzuziehen. Da Li *et al.*^[264,265] dieselbe Grignard-Verbindung in ihrer Publikation benutzten, wurde die von ihnen verwendete Entschützung mit TBAF adaptiert – dennoch lieferte diese Methode das entschützte Alkin **4-208** in nur 16% Ausbeute. Die verbliebene Menge wurde mit Bor(III)-bromid versetzt, was jedoch nicht zum Rhodomyrton-Analogon **4-205** führte.



Schema 109: Synthesversuche zur Darstellung von Alkin **4-205**

Um zu unchlorierten Rhodomyrton-Analoga zu gelangen, wurden Literaturmethoden für die Dehalogenierung ausgetestet (Schema 110, Tabelle 18): Im ersten Versuch sollte aus Natriumformiat *in situ* Wasserstoff generiert werden, welcher zusammen mit Palladium zur Dechlorierung führen sollte^[266–268]. Allerdings war nach 24 h keine Reaktion beobachtbar, ebenso bei der Verwendung des vermeintlich aktiveren Palladiumhydroxids unter Zusatz von Triethylamin^[269]. Eine radikalische Entschützung nach Studer *et al.*^[270,271] führte nur zu einem nicht charakterisierbaren Nebenprodukt und daher ebenso wenig zu Rhodomyrton (**1-7**) wie die vorherigen Methoden (Eintrag d).



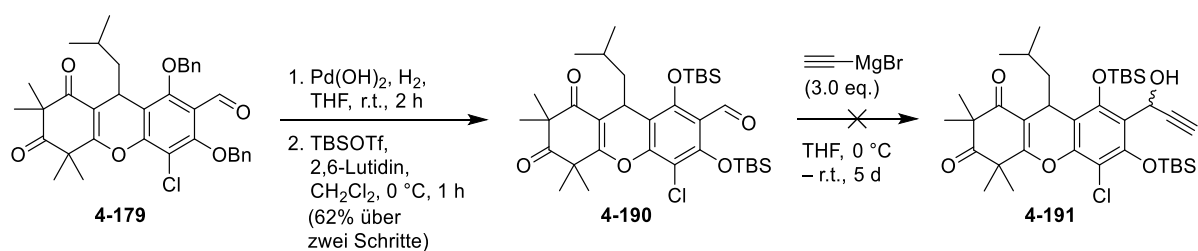
Schema 110: Dehalogenierungsversuche der Verbindungen 4-209 und 4-198

Tabelle 18: Untersuchte Reaktionsbedingungen der Dehalogenierung

	R	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
a	CH ₂ OH	Pd/C (30 mol-%), NaOOCH (7.0 eq.), MeOH, r.t., 24 h ^[266–268]	Edukt
b	C(O) <i>i</i> -Bu	Pd(OH) ₂ /C (20 mol-%), H ₂ , NEt ₃ (30 eq.), MeOH, 40 °C, 18 h ^[269]	Edukt
c	C(O) <i>i</i> -Bu	Pd(OH) ₂ /C (40 mol-%), H ₂ , NEt ₃ (1.5 eq.), MeOH, r.t., 1.5 h	Edukt
d	C(O) <i>i</i> -Bu	NaH (3.0 eq.), 1,10-Phenanthrolin (50 mol-%), 1,4-Dioxan, 160 °C, 22 h ^[270,271]	Nebenprodukt

Die Untersuchung weiterer Schutzgruppen ergab, dass die TMS-Schutzgruppe nur zu einem instabilen Intermediat führte, woraufhin die TBS-Schutzgruppe getestet wurde. Ausgehend von Aldehyd **4-179** wurden die Benzylschutzgruppen zunächst mit dem Pearlmans Katalysator und Wasserstoff abgespalten und daraufhin wurde mit TBSOTf und 2,6-Lutidin geschützt – die Ausbeute betrug hierbei 64% über beide Schritte (Schema 111). Die nachfolgende Grignard-

Reaktion mit Ethynylmagnesiumbromid verlief jedoch trotz 3.0 eq. Grignard-Reagenz und fünf Tagen Reaktionszeit so langsam, dass diese Schutzgruppe als ungeeignet eingestuft wurde. Vermutlich beeinträchtigte die Sterik der *ortho*-stehenden Silylether den nucleophilen Angriff des Grignards erheblich. Demnach sind die besten Ergebnisse mit der Benzylschutzgruppe erzielbar.



Schema 111: Umschützung des Aldehyds 4-179 zum TBS-geschützten Aldehyd 4-190

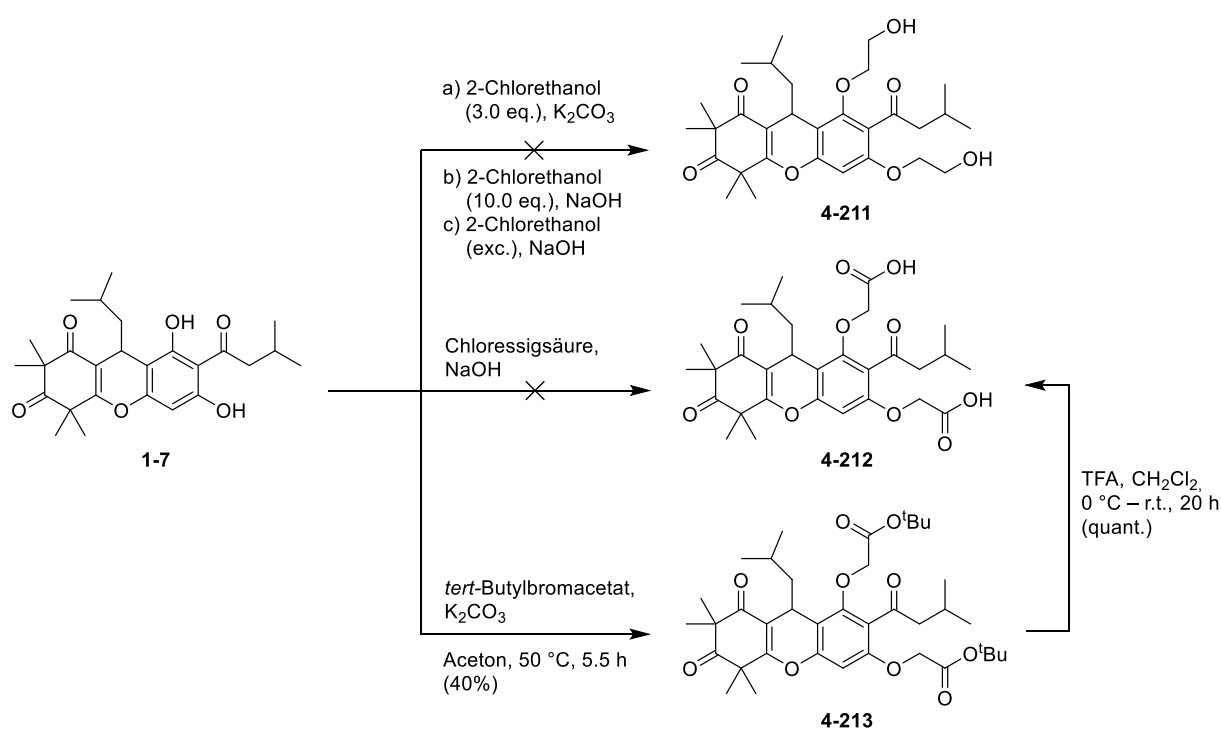
Wie Kapitel 4.8 aufgezeigt hat, war es unter Verwendung der Blocking-Atom-Methode möglich, eine Vielzahl an Rhodomyrton-Analoga zu synthetisieren, welche auf ihre biologische Aktivität getestet werden konnten. Es war jedoch nicht möglich, Analoga mit Alkin-Funktion darzustellen oder das Blocking-Atom zu entfernen.

4.9 Click-Chemie und die Synthese von Biokonjugaten

4.9.1 Alkylierung der phenolischen OH-Gruppen

Zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Arbeit, waren kaum alkylierte Rhodomyrton-Derivate bekannt, sodass es für die biologische Aktivität interessant erschien, die OH-Gruppen zu alkylieren. Dies sollte jedoch unter Erhalt der Polarität bzw. Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln erfolgen. Darum wurde versucht Rhodomyrton (**1-7**) mit 2-Chlorethanol zum Derivat **4-211** umzusetzen, was aber in mehreren Ansätzen nicht gelang (Schema 112).^[272,273]

Alternativ wurde versucht, die entsprechende Dicarbonsäure zu synthetisieren: Nachdem die Verwendung von Chloressigsäure und Natronlauge nicht erfolgreich verlief, gelang die Synthese, indem zunächst Rhodomyrton (**1-7**) mit *tert*-Butylbromacetat in 40% Ausbeute zum Diester **4-213** umgesetzt wurde^[274]. Die Entschützung der *tert*-Butylgruppen erfolgte mit Trifluoressigsäure und lieferte quantitativ Dicarbonsäure **4-212**^[274]. Der MIC-Test ergab allerdings für die Dicarbonsäure **4-212** an beiden Bakterienstämmen lediglich einen Wert von >64 µg/mL, d. h. die biologische Aktivität scheint selbst unter Einhaltung der Polarität von zwei freien phenolischen OH-Gruppen abhängig zu sein.



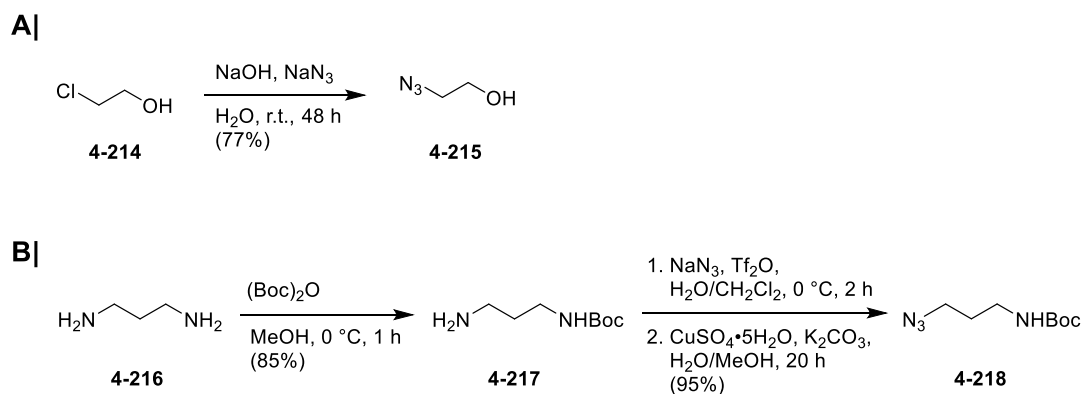
Schema 112: Darstellung von alkylierten Rhodomyrton-Derivaten

4.9.2 Click-Chemie mit Rhodomyrtoson B-Analoga

Die sogenannte Click-Reaktion stellt einen Überbegriff für einige chemische Reaktionen dar, in dieser Arbeit wird darunter die Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) verstanden.

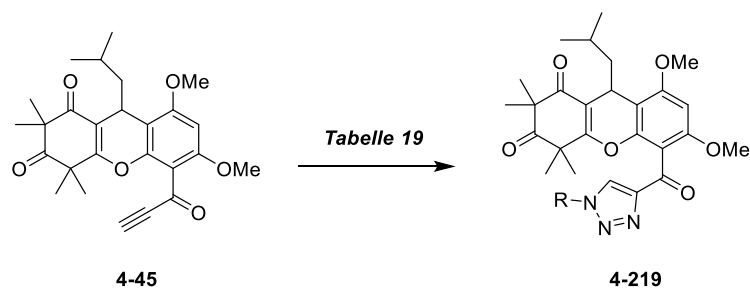
Da Rhodomyrton mit der Zellmembran von grampositiven Bakterien interagiert, erschien es für biologische Tests interessant, Rhodomyrton mit anderen Biomolekülen zu verknüpfen. Da die CuAAC-Reaktion meist gute Ausbeuten liefert, eine einfache Handhabbarkeit aufweist sowie Wasser toleriert, wurde diese als Hauptidee verfolgt. Außerdem ist es durch die Wahl des reagierenden Azids möglich, einen Linker zu implementieren, welcher eine Kupplung mit (Bio-)Molekülen ermöglicht.

Zunächst wurden zwei Azide synthetisiert, welche mit dem entsprechenden Rhodomyrton-Alkin umgesetzt werden sollten (Schema 113). Aus 2-Chlorethanol (**4-214**) wurde mit Natriumazid in 77% Ausbeute Azidalkohol **4-215** gewonnen^[275,276] – das Boc-geschützte Azid **4-218** wurde in einer dreistufigen Synthese ausgehend von 1,3-Diaminopropan (**4-216**) hergestellt. Hierfür wurde zuerst eine Aminfunktion mit Di-*tert*-butyldicarbonat geschützt^[277]. Daraufhin wurde aus Natriumazid und Trifluormethansulfonsäureanhydrid zunächst das intermediäre Triflylazid (CF₃SO₂N₃) und schließlich per Regitz-Diazotransfer unter Kupfer-Katalyse das Azid **4-218** in 81% über drei Schritte gebildet^[278–280].



Schema 113: Darstellung der beiden Azide **4-215** und **4-218**

Während der ersten Syntheserouten wurde die Cycloaddition mit Keton **4-45** unter zwei unterschiedlichen Bedingungen an Rhodomyrtoson B-Derivaten getestet, allerdings reagierte das Edukt mit keinem der beiden Azide wie in Tabelle 19 ersichtlich ist.

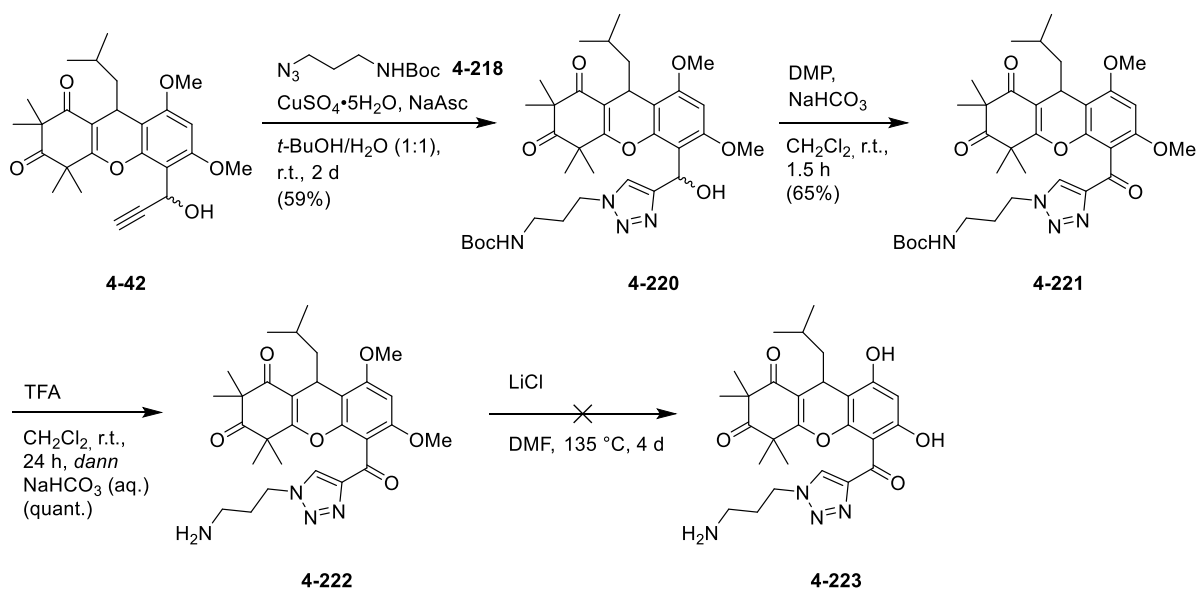


Schema 114: Click-Reaktionsversuche an Alkin 4-45

Tabelle 19: Untersuchte Reaktionsbedingungen zwischen Alkin 4-45 und den Aziden 4-215 und 4-218

	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
a	4-215 , CuSO ₄ •5H ₂ O (5 mol-%), NaAsc (10 mol-%), H ₂ O/ <i>t</i> -BuOH (1:1), r.t., 21 h ^[281,282]	Keine Reaktion
b	4-218 , CuSO ₄ •5H ₂ O (30 mol-%), NaAsc (25 mol-%), CHCl ₃ , 40 °C, 24 h ^[283]	Keine Reaktion

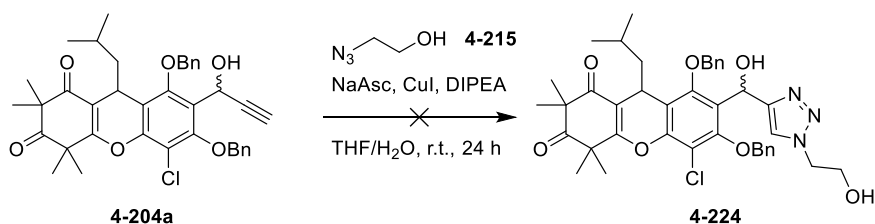
Mit Alkohol **4-42** hingegen verlief die Umsetzung mit Azid **4-218** erfolgreich und lieferte Triazol **4-220** in einer Ausbeute von 59% (Schema 115). Die anschließende DMP-Oxidation erbrachte Keton **4-221** in 65% Ausbeute und die Boc-Entschützung mit Trifluoressigsäure ergab nach Waschen mit NaHCO₃-Lösung quantitativ das Amin **4-222**. Dadurch stand noch die Entschützung der Methoxygruppen aus und nach den vormals vielen gescheiterten Methoden wurde diesmal Lithiumchlorid und DMF bei 135 °C gewählt^[284]. Nach einer Reaktionszeit von vier Tagen konnte abermals nur das Edukt zurückgewonnen werden. Wie zu erwarten war, ergaben die MIC-Tests desamins **4-222** aufgrund der geschützten Hydroxyfunktionen nur je einen Wert von >64 µg/mL.



Schema 115: Syntheseroute zur Darstellung von Amin 4-223

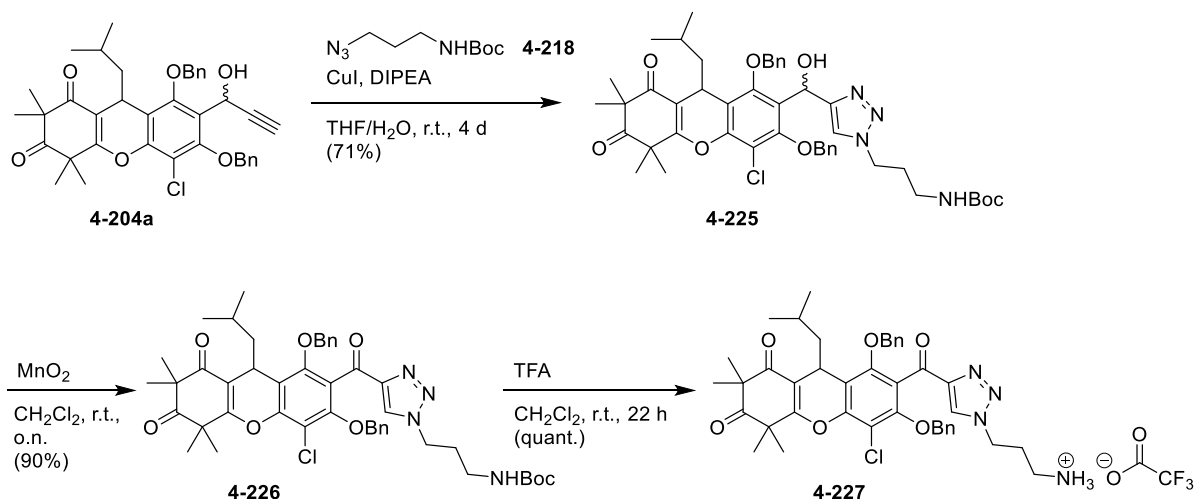
4.9.3 Click-Chemie mit Rhodomyrton-Analoga

Aufgrund der positiven Ergebnisse mit Rhodomyrton B-Analoga und Aziden, wurde versucht, dies auf Rhodomyrton-Analoga anzuwenden. Demnach wurde nochmals das Azid **4-215** herangezogen – es zeigte sich aber erneut keine Produktbildung. Es scheint darauf hinzudeuten, dass das Azid **4-215** entweder nicht erhalten wurde oder möglicherweise verunreinigt war. Während die gemessenen NMR-Daten mit der Literaturstelle zwar hinsichtlich der Integrale und Multiplizität übereinstimmten, wichen die chemischen Verschiebungen jedoch ab.



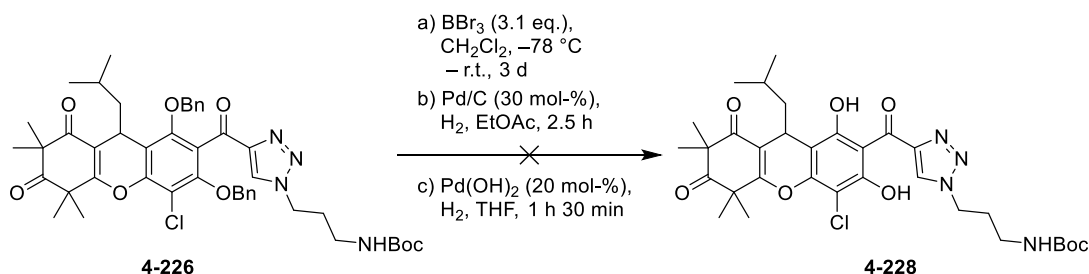
Schema 116: Click-Reaktion von Alkohol 4-204a mit Azid 4-215

Die Reaktion zwischen Rhodomyrton-Analogen **4-204a** und Azid **4-218** verlief hingegen erfolgreich und ergab Triazol **4-225** in 71% Ausbeute (Schema 117). Die nachfolgende Sequenz aus DMP-Oxidation und Boc-Entschützung mit Trifluoressigsäure lieferte schließlich Ammoniumsalz **4-227** in 90% über zwei Schritte.



Schema 117: Synthese des Ammoniumsalzes 4-227 ausgehend von 4-204a

Die Entschützung der Benzylether wurde vorab noch an Triazol **4-226** getestet, doch keine der drei Ansätze mit BBr₃, Pd/C oder Pd(OH)₂/C verliefen erfolgreich (Schema 118). Insofern musste ein erster Kupplungsversuch mit installierten Benzylschutzgruppen durchgeführt werden.



Schema 118: Entschützungsversuch von Triazol 4-226

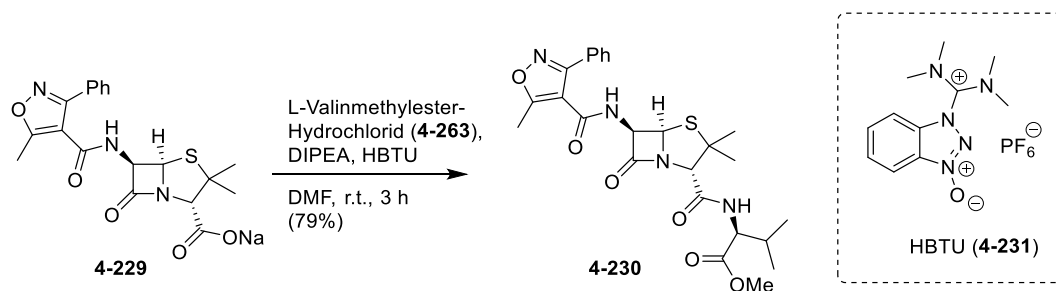
4.9.4 Kupplungsversuche mit Biomolekülen

Aufgrund der vorgestellten Interaktion zwischen Rhodomyrton und der Zellmembran von grampositiven Bakterien, erschien es interessant zu sein, Rhodomyrton-Analoga mit Biomolekülen zu koppeln. Es sollte daher untersucht werden, ob durch die Rhodomyrton-Einheit die Zellmembran derart geschwächt oder durchlöchert wird, dass die Aktivität der gekoppelten Einheit in der Zelle sogar verstärkt werden könnte.

Zunächst sollte analysiert werden, ob sich Penicilline über eine Amidierung der Carboxylfunktion am Thiazolidin-Ring an ein Rhodomyrton-Analogon kuppeln lassen und ob dieses Kupplungsprodukt eine biologische Aktivität aufzeigt.

Als Penicillin-Derivat wurde Oxacillin, ein Leitantibiotikum gegen *S. aureus*, gewählt, da es kommerziell erwerblich und wirksam gegen Penicillin-resistente Staphylokokken ist. Aufgrund der geringen Substanzmenge von Ammoniumsalz **4-227**, welches als Kupplungssubstrat verwendet werden sollte, wurden zunächst Testreaktionen zwischen dem käuflich erworbenen Natriumsalz von Oxacillin und zwei Aminen bzw. Ammoniumsalzen durchgeführt. Nachdem mit Oxacillin (**4-229**) sowie Phenylethylamin und entweder Ethylchlorformiat^[285] oder HBTU (**4-231**) keinerlei Umsatz zu verzeichnen war, wurde L-Valinmethylester-Hydrochlorid (**4-263**) untersucht. Als Kupplungsreagenz wurde erneut HBTU (**4-231**) verwendet, jedoch wurde hierbei auch die Base DIPEA zugesetzt.^[286] Mit diesem modifizierten Vorgehen konnte das Amid **4-230** in 79% erhalten werden.

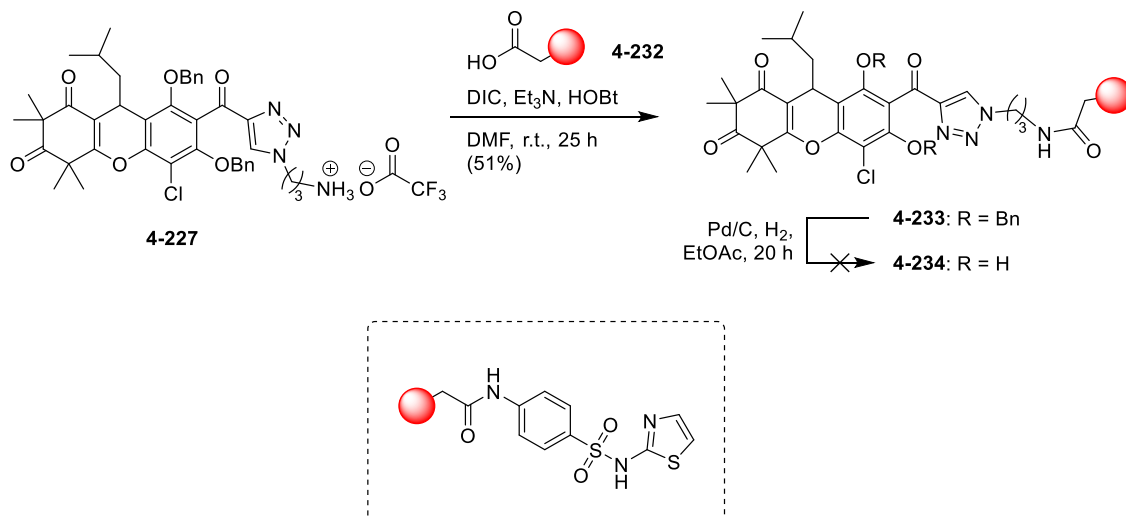
Der MIC-Test von Amid **4-230** ergab, dass dieses Molekül nicht mehr wirksam gegen *S. aureus* war (>64 µg/mL). Aus diesem Grund wurde der Versuch, Oxacillin mit einem Rhodomyrton-Analogon zu kuppeln, nicht unternommen. In der Literatur wurde sowohl von wirksamen amidierten Cloxacillin-Derivaten^[287], als auch von unwirksamen Penicillinen berichtet^[285], sodass dieses Ergebnis vorab nicht absehbar war.



Schema 119: Testreaktion der Amidierung von Oxacillin (4-229)

Daraufhin wurde getestet, ein Antibiotikum aus der Gruppe der Sulfonamide mit Ammoniumsalz **4-227** zu kuppeln – ersteres müsste dabei eine Carboxylfunktion besitzen. Als Substrat wurde Succinylsulfathiazol (**4-232**) ausgewählt, da es sehr preiswert in der Anschaffung ist (<1€/g) und eines der wenigen Sulfonamide mit Carboxylfunktion darstellt (ein weiteres Sulfonamid wäre Sulfasalazin). Mit *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid (DIC), Triethylamin und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt)^[288] konnte schließlich das gekuppelte Produkt **4-233** in 51% Ausbeute gewonnen werden (Schema 120). Die Vorgehensweise von

Marnett *et al.*^[289], welche ebenfalls Succinylsulfathiazol unter anderen Reaktionsbedingungen (EDC/HOBt/DIPEA) kuppeln, lieferte nur eine Ausbeute von 45%. Die Entschützung verlief als letzter Schritt erneut mit Pd/C und Wasserstoff nicht gewinnbringend.

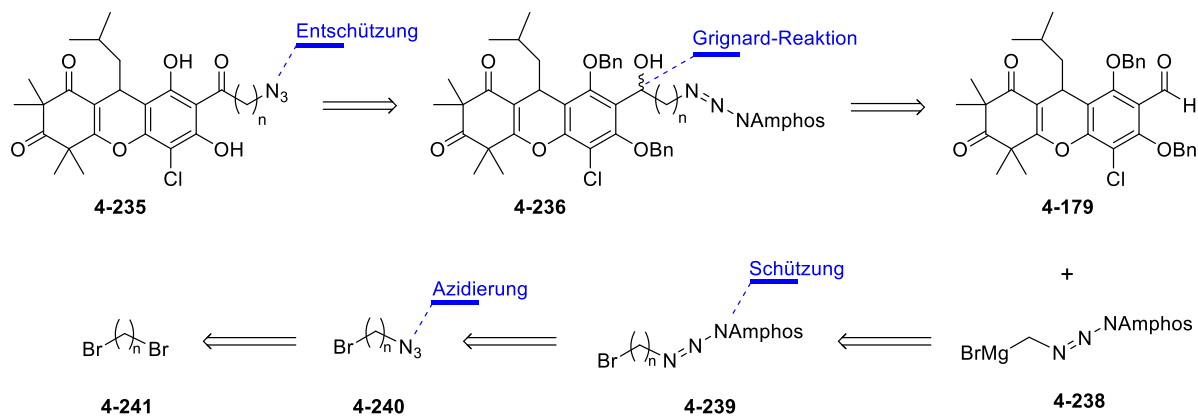


Schema 120: Amidierung zwischen Ammoniumsalz 4-227 und Succinylsulfathiazol (4-232)

4.9.5 Synthesen von Rhodomyrton-Aziden

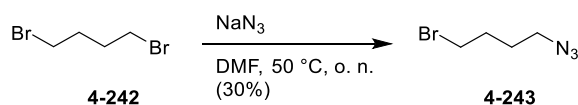
Neben der Amidierung über die Amin- bzw. Ammoniumfunktion, wurde ebenfalls untersucht, eine Azidgruppe am Rhodomyrton-Grundkörper zu installieren, um so ein vielseitigeres Molekül für Kupplungsversuche mit anderen (Bio-)Molekülen erhalten zu können.

Hierbei wurden zwei Synthesestrategien untersucht: Beim ersten Syntheseweg, sollte das Ziel das geschützte Azid **4-236** sein, wobei die Azidfunktion mit (4-(*N,N*-Dimethylamino)phenyl)di-*tert*-butylphosphin (Amphos) geschützt werden sollte^[290,291]. Die Azid-Einheit sollte durch eine Grignard-Reaktion zwischen Aldehyd **4-179** und Grignard-Reagenz **4-238** eingeführt werden, wobei die Herausforderung in der Synthese der Grignard-Verbindung bestand. Die Vorstufe, Azid **4-239**, soll aus der Schützung von Bromazid **4-240** mit Amphos hervorgehen. Interessanterweise soll durch die Wahl dieser Schutzgruppe die Staudinger-Reaktion nicht als Nebenreaktion auftreten, obwohl diese ebenfalls mit einem Phosphan abläuft und ein Amin als Produkt liefert. Ausgangssubstrat dieser Synthesroute stellt ein langkettiges Dibromid **4-241** dar, welches im ersten Schritt in Bromazid **4-240** überführt werden soll.



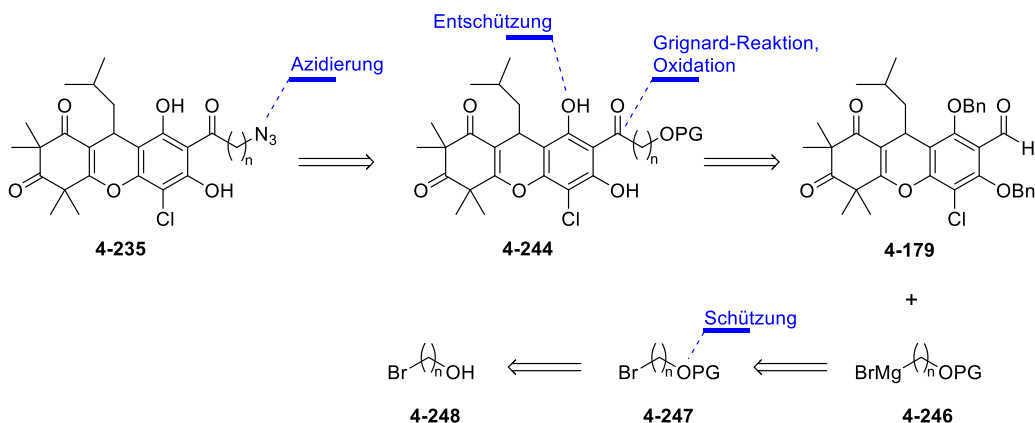
Schema 121: Erste Syntheseroute zur Darstellung von Azid 4-235

Diese geplante Syntheseroute wurde wider Erwarten nach kurzer Zeit beendet, da die Azidbildung aus 1,4-Dibrombutan (**4-242**) mit Natriumazid nach der Literaturmethode^[292,293] präparativ äußerst schwierig war. Grund hierfür sind zum einen, dass weder Edukt noch Produkt im Zuge der Dünnschichtchromatographie detektierbar waren und es zum anderen nach mehrfach versuchter Trennung per Säulenchromatographie immer zu einer kaum trennbaren Mischung aus Diazid und Monoazid kam. So konnte Azid **4-243** nur in maximal 30% erhalten werden.



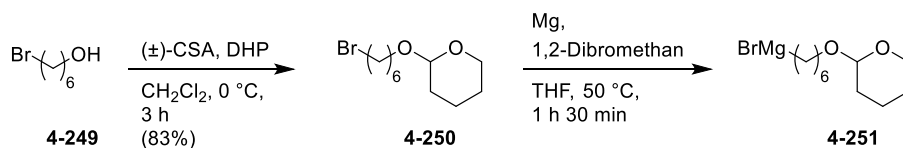
Schema 122: Azidierung von 1,4-Dibrombutan (4-242)

Der zweite Syntheseweg sah als Schlüsselreaktion vor, einen früh installierten primären Alkohol im letzten Schritt in ein Azid zu überführen, wie Schema 123 zeigt.



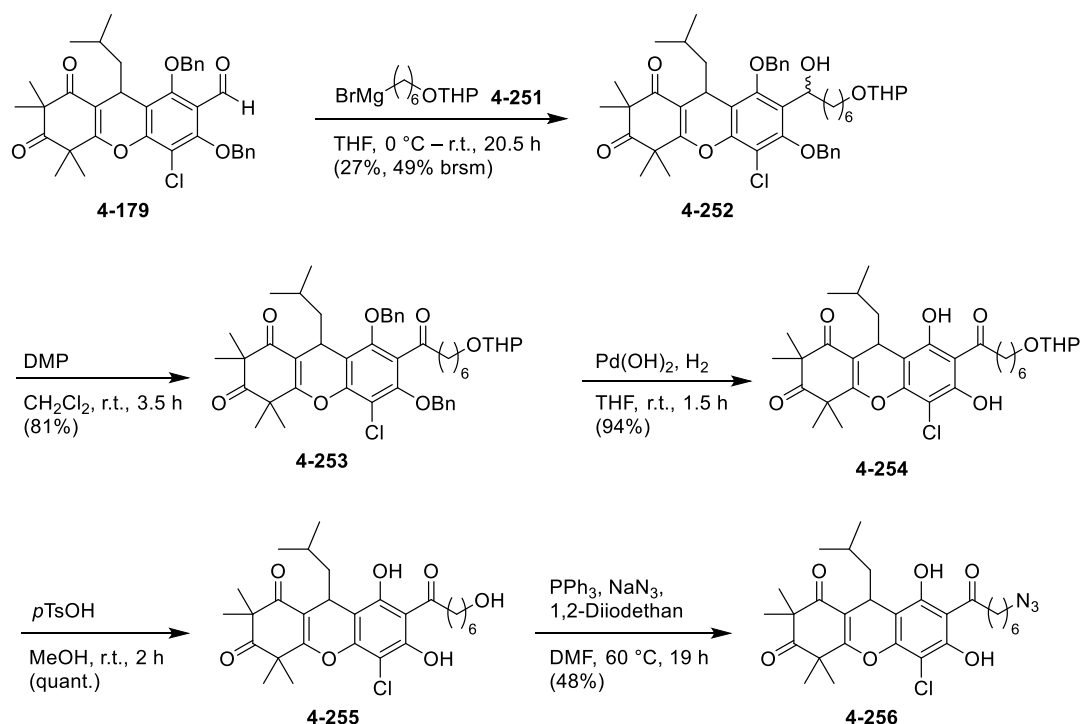
Schema 123: Zweite Syntheseroute zur Darstellung des Azids 4-235

Nachdem daher die Hydroxyfunktion von 1-Bromhexanol (**4-249**) mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran und (\pm)-Camphersulfonsäure als THP-Ether in 83% Ausbeute geschützt wurde^[294], konnte die Grignard-Verbindung **4-251** unter Zusatz von 1,2-Dibromethan hergestellt werden (Schema 124).



Schema 124: Synthese der THP-geschützten Grignard-Verbindung 4-251

Grignard-Verbindung **4-251** wurde daraufhin mit Aldehyd **4-179** zu den diastereomeren Alkoholen **4-252** in 27% bzw. 49% brsm umgesetzt (Schema 125). Im Anschluss erfolgten die DMP-Oxidation zum Keton **4-253** (81%), die Benzyl-Entschützung mit Pd(OH)₂/C und H₂ (94%) und die THP-Entschützung mit *p*TsOH (quant.), wodurch Alkohol **4-255** in 76% über drei Schritte erhalten werden konnte. Dieser wies bei MIC-Tests am Wildtyp HG001 ein sehr gutes Ergebnis mit 2 $\mu\text{g/mL}$ auf, wohingegen am Rom^R-Stamm keine Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte (>128 $\mu\text{g/mL}$).

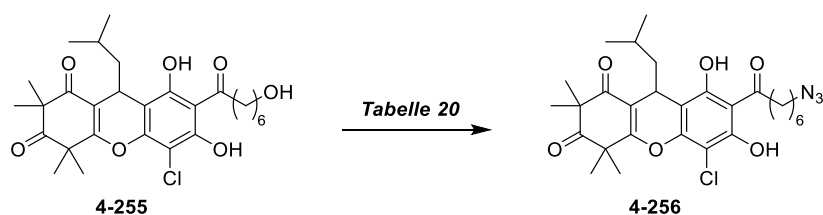


Schema 125: Erfolgreiche Syntheseroute zur Darstellung des Azids 4-256

Für die Umsetzung zum Azid (Schema 126) wurden mehrere Konditionen getestet, welche in Tabelle 20 zusammengefasst sind. Nachdem Kitamura *et al.* von der einschrittigen Synthese von Aziden aus Aminen^[295] und Alkoholen^[296] berichteten, indem sie das Reagenz 2-Azido-1,3-dimethyl-imidazolium Hexafluorophosphat (ADMP, **4-262**) benutzten, wurde diese Methode zunächst untersucht. Hierfür musste ADMP aus Chloroimidazolium-Hexafluorophosphat (**4-261**) synthetisiert werden: Nach einer halbstündigen Reaktion bei 0 °C, Filtrieren und Ausfällen konnte ADMP in 77% Ausbeute als weiße Kristalle erhalten werden (s. Experimental Section). Die Umsetzung des Alkohols **4-255** mit DBU als Base verlief allerdings erfolglos, da sich das Edukt nie umsetzte (Eintrag a). Kitamura *et al.* erhielten keine Ausbeute mit DBU als Base nur in solchen Fällen, wenn sie sterisch anspruchsvolle tertiäre Alkohole benutzten. Mit einem unverzweigten, langkettigen Alkylrest wie *n*-Octyl erzielten sie hingegen eine Ausbeute von 72% inklusiver anschließender Click-Reaktion^[296]. Als nächstes wurde die verbreitete Methode der Halogenierung (Appel-Reaktion) und anschließender nucleophiler Substitution mit Natriumazid getestet: Mit Tetrachlorkohlenstoff konnte bei zwei Ansätzen (Tabelle 20, Eintrag b und c) das gewünschte Azid in höchstens 19% Ausbeute erhalten werden^[297]. Nach der Anleitung von Chen *et al.*^[298], welche Triphenylphosphan und 1,2-Diiodethan benutzen, konnte eine verbesserte Ausbeute von 48% erzielt werden. Zuletzt wurde versucht, das intermediäre Halogenalkan mit Phosphortribromid zu synthetisieren und nach Aufarbeitung mit Natriumazid bei 70 °C umzusetzen^[299]. Interessanterweise konnte

hierbei ausschließlich das intermediäre Bromid **4-256a** (s. Experimental Section) in 23% Ausbeute erhalten werden, die Umsetzung zum Azid erfolgte jedoch nicht. Dies lässt darauf schließen, dass an diesem Substrat am besten Iod-Intermediate benutzt werden sollten, da das Iodid-Ion auch die beste Abgangsgruppe im Vergleich zu den anderen Halogeniden darstellt. Der MIC-Test an beiden Bakterien-Stämmen ergab, dass das Azid **4-256** mit Werten von je >128 µg/mL biologisch unwirksam ist.

Weitere literaturbekannte Synthesemethoden wie Mitsunobu-Bedingungen^[300,301], die Verwendung von Phosphorazidaten^[302,303] oder Multi-Komponenten-Methoden^[304–306] konnten aufgrund der geringen Substanzmenge nicht weiterverfolgt werden.



Schema 126: Allgemeines Reaktionsschema zur Azidierung von Alkohol 4-255

Tabelle 20: Getestete Reaktionsbedingungen der Azidierung von Alkohol 4-255

	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
a	ADMP (2.0 eq.), DBU (3.0 eq.), THF, r.t., 1 h 15 min ^[296]	Keine Reaktion
b	PPh ₃ (1.0 eq.), NaN ₃ (1.7 eq.), CCl ₄ /DMF, 50 °C – 90 °C, 7.5 h ^[297]	14%, 17% brsm
c	PPh ₃ (1.1 eq.), NaN ₃ (2.5 eq.), CCl ₄ /DMF, 70 °C, 17 h ^[297]	19%
d	PPh ₃ (1.2 eq.), 1,2-Diodethan (1.2 eq.), DMF dann NaN ₃ (4.5 eq.), r.t. – 60 °C, 43 h ^[298]	48%
e	1. PBr ₃ (6.0 eq.), THF, r.t., 19 h 2. NaN ₃ (5.0 eq.), DMF, 70 °C, 4 h ^[299]	23% 4-256a

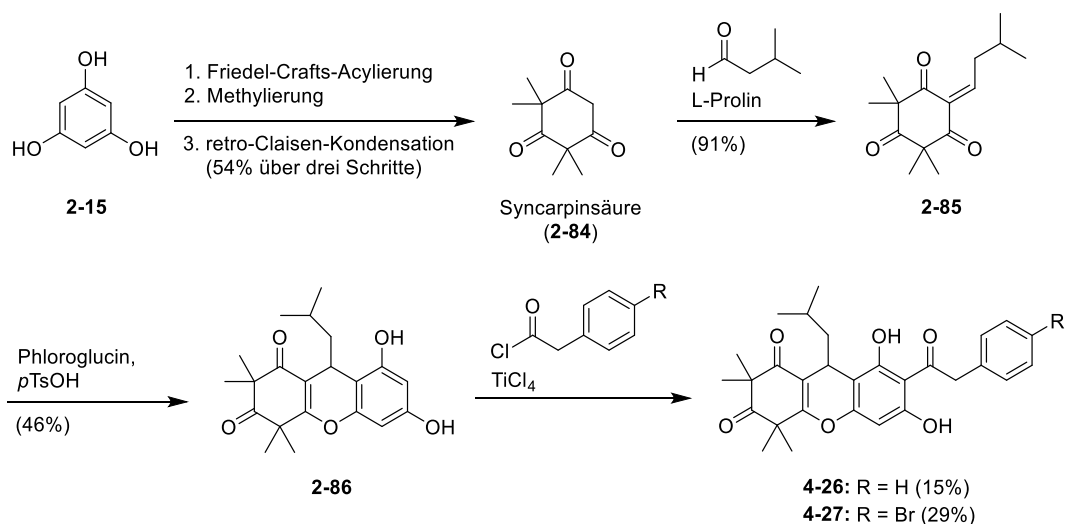
5. Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es, verschiedene Analoga des Naturstoffs Rhodomyrton (**1-7**) zu synthetisieren, um zum Verständnis des bis dato unbekanntem Wirkmechanismus beizutragen. Im Fokus standen daher die Synthese von C-7 Analoga sowie deren Prüfung der biologischen Aktivität durch Messen der minimalen Hemm-Konzentration an den Bakterienstämmen *S. aureus* HG001 und *S. aureus* Rom^R. Ausgehend von den Ergebnissen dieser Experimente sollte wiederum eine Struktur-Wirkungsbeziehung für diese Derivate erarbeitet werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden primär die Modifikationen an der biologisch bedeutsameren Position C-7 untersucht, da diese Moleküle, verglichen mit ihren C-5 Isomeren, eine höhere biologische Aktivität aufweisen. Doch für Studien wurden auch die erhaltenen C-5 Isomere chemisch modifiziert. Im Folgenden sind die verschiedenen Synthesestrategien chronologisch aufgeführt.

Synthese der Kernstruktur und Veresterung/Fries-Verschiebung

Da die publizierte Synthese von Rhodomyrton (**1-7**) bereits in effizienter Weise zu Xanthen **2-86** führte, wurde diese Route mit wenigen Abwandlungen ebenso durchgeführt (Schema 127).

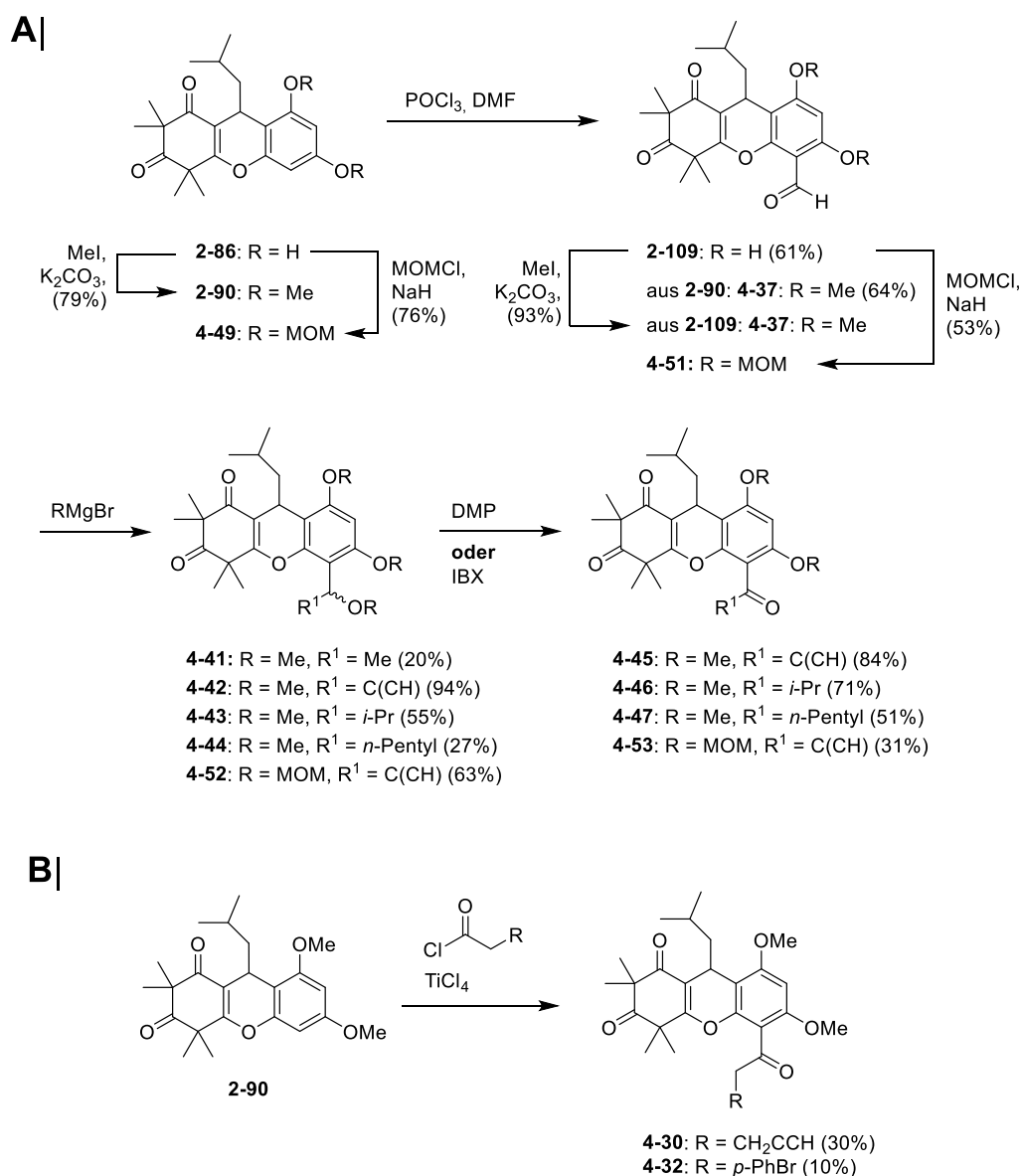


Schema 127: Synthese der Analoga 4-26 und 4-27 nach der Syntheseroute von Maier *et al.*

Nach der Sequenz aus Friedel-Crafts-Acylierung, Methylierung, retro-Claisen-Kondensation, Knoevenagel-Kondensation und Ringschluss-Reaktion mit Phloroglucin (**2-15**) konnte in 23% über fünf Schritte das Xanthen **2-86** aus Phloroglucin (**2-15**) erfolgreich dargestellt werden.

Mittels Veresterung der phenolischen OH-Gruppen sowie anschließender Fries-Verschiebung (formale Friedel-Crafts-Acylierung) konnten jedoch nur die beiden Rhodomyrton-Analoga **4-26** und **4-27** in moderater Ausbeute synthetisiert werden.

Im nächsten Schritt wurde untersucht, inwiefern sich die C-7 Position direkt formylieren lässt. Die Experimente ergaben, dass hierbei die C-5 Position bevorzugt wurde und führten sowohl an der Kernstruktur **2-86**, als auch am Methoxy-geschützten Xanthen **2-90** zu den jeweiligen Aldehyden **2-109** und **4-37** (Schema 128, A).



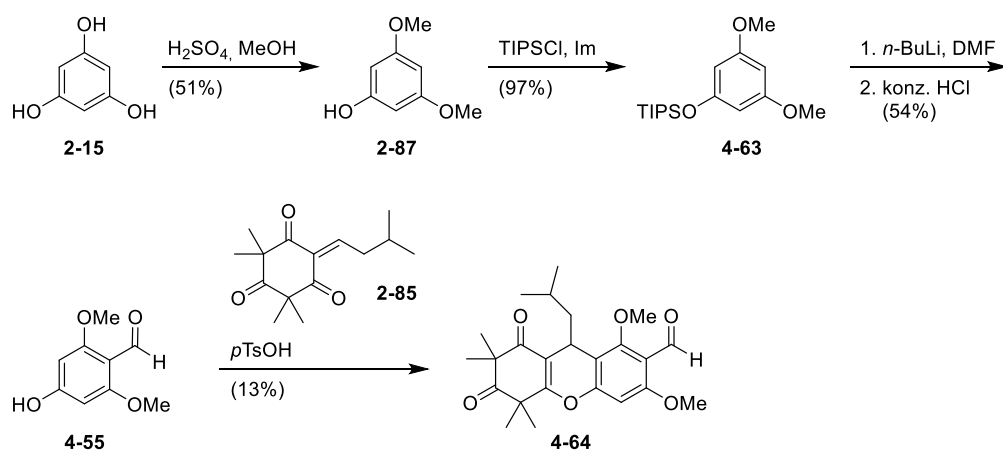
Schema 128: Synthese von Rhodomyrton B-Derivaten durch Formylierung (A) oder Friedel-Crafts-Acylierung (B)

Mit den geschützten Verbindungen **4-37** und **4-51** wurden daraufhin Studien zur Durchführbarkeit der Grignard-Reaktion und anschließender Oxidation getestet. Nachdem dies für einige Substrate in befriedigenden Ausbeuten gelang (**4-45** bis **4-47**, **4-53**), konnte allerdings weder die Methoxy- noch die MOM-Schutzgruppe erfolgreich abgespalten werden (**A**). Friedel-Crafts-Acylierungen am Methoxy-geschützten Xanthen **2-90** führten ebenfalls zu den C-5 Isomeren **4-30** und **4-32** in geringen Ausbeuten (**B**).

Syntheserversuche mit funktionalisierten 3,5-Dimethoxyphenolen

Eine weitere Synthesestrategie sah eine Ringschlussreaktion zwischen Triketon **2-85** und einem Dimethoxyphenol-Derivat vor. Hierfür wurde zunächst Phloroglucin (**2-15**) in 3,5-Dimethoxyphenol (**2-87**) überführt und über eine temporäre TIPS-Schätzung sowie anschließende Formylierung in Aldehyd **4-55** transformiert. Die getesteten Bedingungen führten im besten Fall in 13%-iger Ausbeute zum gewünschten Aldehyd **4-64**.

Die Syntheserouten, welche entweder auf Cumarinen, Xanthonen oder Additionsprodukte einer Cuprat-Addition mit Triketon **2-85** zurückgehen, mussten aufgrund zahlreicher Fehlschläge frühzeitig eingestellt werden.

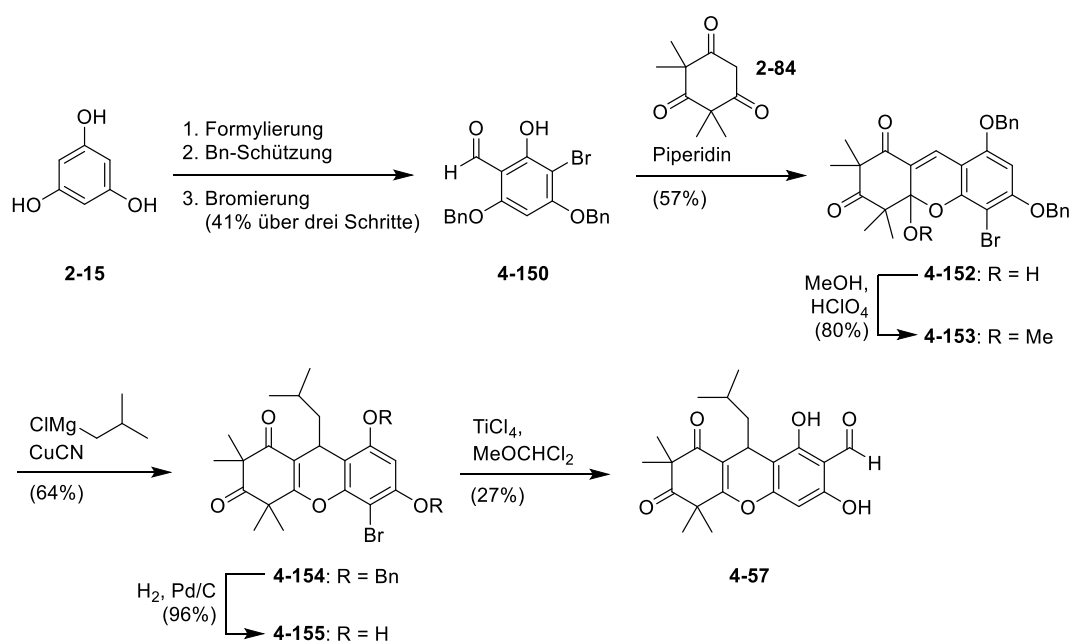


Schema 129: Syntheseroute zur Darstellung von Aldehyd **4-64**

Blocking-Atom-Strategie

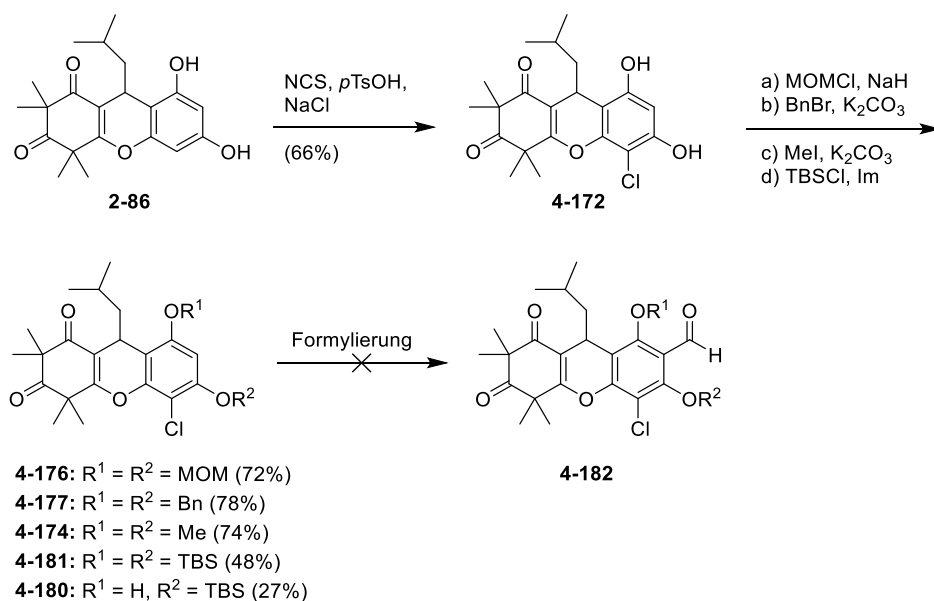
Da die durchgeführten Strategien keine zufriedenstellenden Ausbeuten lieferten, wurde infolgedessen die Blocking-Atom-Strategie untersucht. Diese hatte zum Ziel, bereits früh in der Synthese die spätere C-5 Position mit einem Halogen-Atom vorübergehend zu blockieren. Die erste untersuchte Route wurde mit Brom als Blocking-Atom durchgeführt, indem zunächst

Aldehyd **2-91** selektiv als Dibenzylether geschützt und daraufhin an C-3 bromiert wurde (Schema 130). Die anschließende Knoevenagel-Kondensation sowie konjugierte 1,4-Addition an C-9 mit Isobutylmagnesiumchlorid führte zu Xanthen **4-154**. An den Xanthenen **4-154** und **4-155** wurden zahlreiche Friedel-Crafts-Acylierungs- und Formylierungs-Experimente durchgeführt, ergaben allerdings im besten Fall nur Aldehyd **4-57** in 27% Ausbeute.



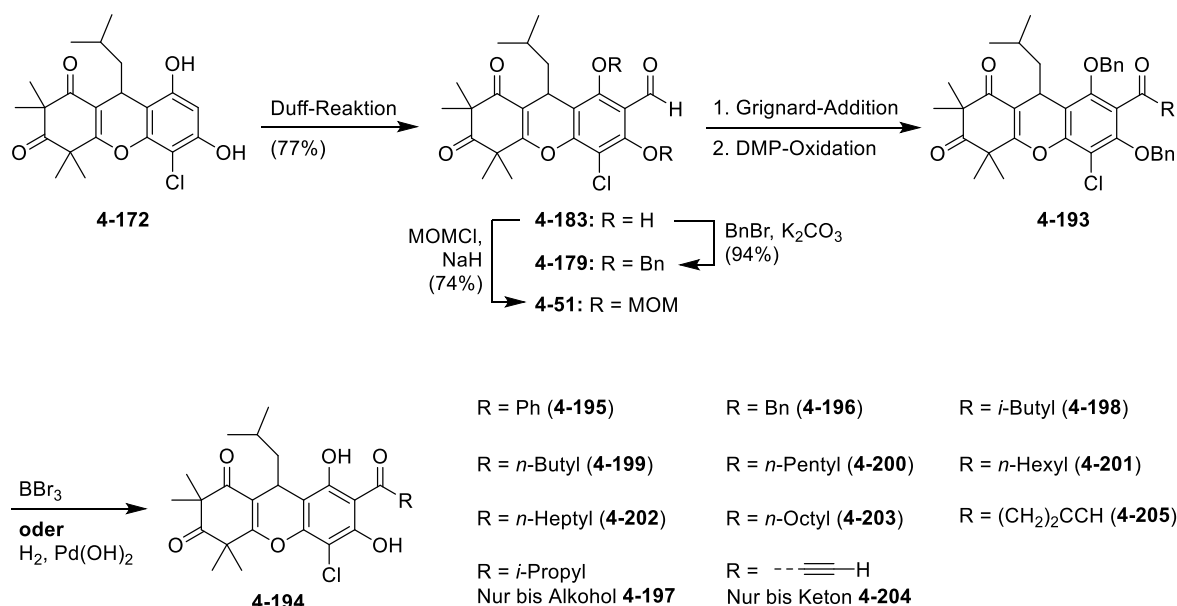
Schema 130: Syntheseroute f\u00fcr Aldehyd 4-57

Parallel zur Synthesestrategie mit Brom konnte ermittelt werden, dass sich Xanthen **2-86** direkt an C-5 mit einer Ausbeute von 66% chlorieren l\u00e4sst (Schema 131). Daraufhin wurden die Benzyl-, MOM-, Methoxy- und TBS-Schutzgruppe eingef\u00fchrt und die Verbindungen **4-177**, **4-176**, **4-174**, **4-180** und **4-181** unterschiedlichen Formylierungsexperimenten unterzogen. In keinem der F\u00e4lle konnte ein erfolgreiches Ergebnis verzeichnet werden, woraufhin die Reihenfolge der Syntheseschritte ge\u00e4ndert wurde.



Schema 131: Schutzgruppenexperimente an Xanthen 4-172

Nach einigen Formylierungsexperimenten konnte Aldehyd **4-183** mittels Duff-Reaktion in guter Ausbeute dargestellt werden (Schema 132). Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse der Benzyl-Schutzgruppe wurde diese in exzellenter Ausbeute installiert, woraufhin eine ausreichend große Menge an Aldehyd **4-179** synthetisiert werden konnte.



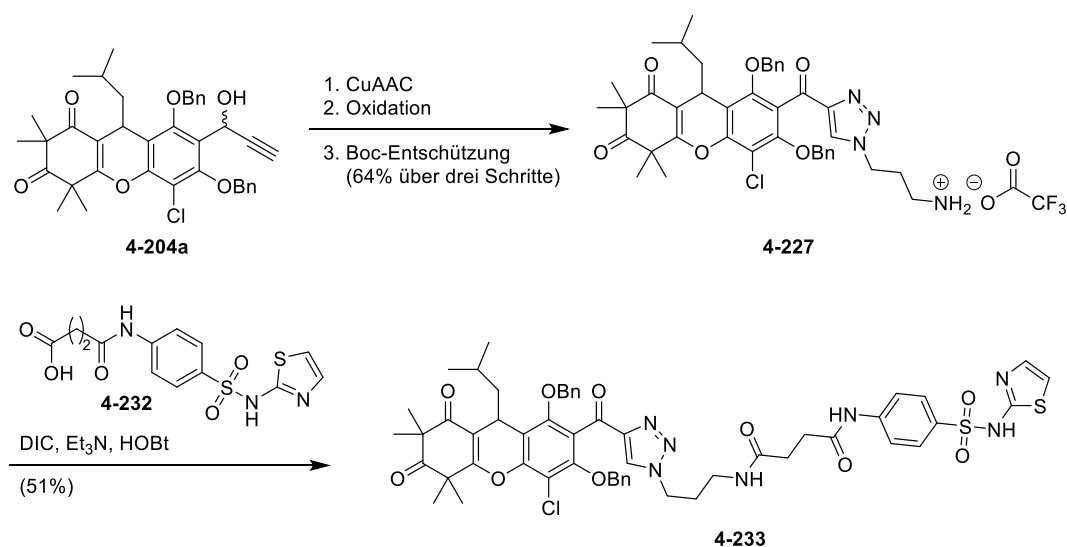
Schema 132: Erfolgreiche Syntheseroute zur Darstellung von Rhodomyrton-Analoga

Per Grignard-Addition, anknüpfender DMP-Oxidation und Entschützung der Benzylether mit entweder Lewis-Säure oder Hydrierung unter Palladium-Katalyse konnten insgesamt neun

entschützte, chlorierte Rhodomyrton-Analoga dargestellt werden. Die untersuchten Entschützungen der beiden Alkine **4-204** und **4-205b** oder Dehalogenierungs-Versuche schlugen jedoch fehl. Die MIC-Tests an *S. aureus* HG001 und Rom^R ergaben, dass die chlorierten Moleküle sogar potenter sind, als die jeweiligen unchlorierten.

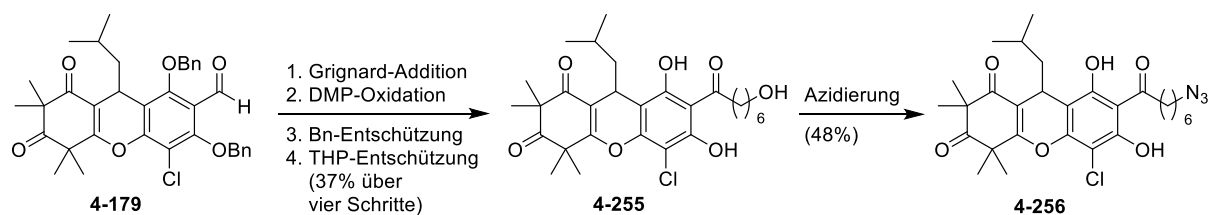
Click-Chemie

Ein weiteres formuliertes Ziel dieser Arbeit war die Kupplung von Rhodomyrton-Derivaten mit Linkern bzw. Biomolekülen, um durch die erhaltenen Moleküle mehr über den Wirkmechanismus von Rhodomyrton (**1-7**) erfahren zu können. Nachdem das Boc-geschützte Azid **4-218** synthetisiert wurde, konnte es mit Alkinol **4-204a** erfolgreich zum Triazol **4-225** umgesetzt werden (Schema 133). Nach einer Oxidation und darauffolgender Entschützung, wurde das erhaltene Ammoniumsalz **4-227** mit dem Sulfonamid Succinylsulfathiazol (**4-232**) gekuppelt und ergab Verbindung **4-233**. Dieses konnte nicht erfolgreich entschützt werden, zeigte aber das Potenzial dieser Reaktionen auf.



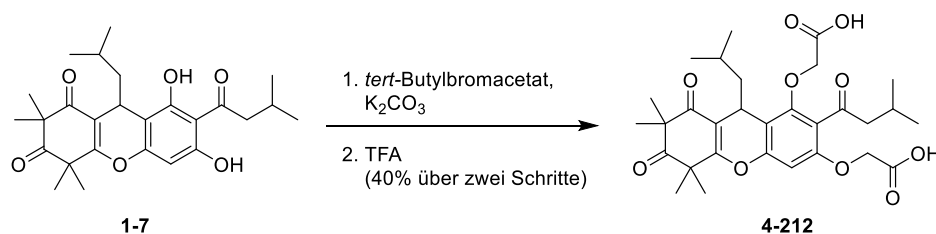
Schema 133: Synthese des Biokonjugats 4-233

Des Weiteren wurde ausgehend von Aldehyd **4-179** untersucht, inwiefern sich an C-7 entweder ein primärer terminaler Alkohol oder ein Azid implementieren lassen. Dabei wurde zunächst mit einer THP-geschützten Grignard-Verbindung eine Addition durchgeführt und nach einer Oxidations-/Entschützungs-Sequenz wurde Alkohol **4-255** erhalten. Dieser konnte schließlich in moderater Ausbeute direkt in das Azid **4-256** überführt werden.



Schema 134: Synthese des Azids 4-256

Zusätzlich wurde ausgehend von synthetisiertem Rhodomyrton (**1-7**) die Dicarbonsäure **4-212** über eine Veresterung und anschließende Entschützung der *tert*-Butylgruppe erhalten. Diese zeigte trotz Erhalt der Polarität und guten Löslichkeit keine Aktivität gegenüber den untersuchten Bakterienstämmen.



Schema 135: Synthese der Dicarbonsäure 4-212

Ausgehend von den Ergebnissen dieser Arbeit erscheint es möglich, die Position C-7 durch weitere Grignard-Reaktionen zu modifizieren und so weitere Funktionalitäten einzuführen. Diese könnten wiederum viele Möglichkeiten einer chemischen Transformation eröffnen. Zum Beispiel wären Moleküle denkbar, bei denen das Azid **4-256** zum Amin reduziert wird und dadurch eine Amidierung ermöglicht wird. Ebenso wäre das Azid **4-256** für eine CuAAC-Reaktion mit einem derivatisierten Alkin nutzbar. Eine Oxidation von Alkohol **4-255** zu entweder einem Aldehyd oder einer Carbonsäure könnte darüber hinaus den Zugang zu weiteren Biokonjugaten per Grignard-Addition oder Veresterung ermöglichen. Aus Schema 133 lässt sich schließen, dass insbesondere bei Click-Reaktionen, die Benzylschutzgruppe verwendet werden sollte, da diese in den Untersuchungen dieser Arbeit die besten Ergebnisse hervorbrachte. Für die Synthese weiterer Rhodomyrton B-Derivate ist dies ebenfalls zu berücksichtigen.

Modifikationen der Position C-9, die nicht mehr Teil dieser Arbeit waren, könnten im Zuge anknüpfender Forschungsprojekte untersucht werden. Hierfür müsste, den Ergebnissen dieser Arbeit zufolge, der organische Rest bereits im vierten Reaktionsschritt variiert werden (Schema 38). Besser geeignet wäre allerdings die Knoevenagel-Strategie, bei welcher der Rest für C-9

relativ spät per konjugierter 1,4-Addition eingeführt wird (Schema 90). Im Rahmen dieser Arbeit konnte jedoch aufgezeigt werden, dass solche Verbindungen nicht mehr an C-7 derivatisiert werden können.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass dieses Forschungsprojekt erfolgreiche Synthesen zahlreicher biologisch sehr aktiver Rhodomyrton- und Rhodomyrtoson B-Analoga erarbeiten konnte und wichtige Vorarbeiten für die Synthese von potenziellen Biokonjugaten leistete. Dabei war es möglich, mit einer Blocking-Atom-Strategie die C-5 Position zu chlorieren und daraufhin die C-7 Position zu funktionalisieren. Dadurch waren neben Analoga mit Acylfunktion, auch Verbindungen mit terminaler Alkohol- und Azidfunktion synthetisch zugänglich.

6. Experimental Section

6.1 General

6.1.1 Working Methods and Chemicals

All reactions were generally performed under air, unless otherwise noted and run in oven-dried glassware. Experiments under inert gas atmosphere were evacuated *in vacuo* ($\approx 10^{-2}$ mbar) and flushed with the inert gas. This sequence was repeated two times before carrying out the reaction. Solid compounds were added to the flasks under inert gas counterflow, whereas liquids (pure or in solution) were added by using syringes, cannulas, and septa. The room temperature was normally between 22 °C and 25 °C, for lower temperatures and long reaction durations, either an ice saline bath or a Cryostat (acetone or *iso*-propanol) from the brand Haake was used. For shorter cooling periods, a cooling bath with acetone or *iso*-propanol and liquid nitrogen (-78 °C) in a Dewar vessel was employed. The temperature of the water bath of the rotary evaporator was set to 40 °C. Distilled petroleum ether with a boiling range of 40–60 °C was used for chromatography. All solvents used in the reactions were purified by distillation with the following drying agents and stored with 4Å molecular sieves.

Tabelle 21: Solvents and Corresponding Drying Agents

Solvent/Chemical	Drying agent
Et ₂ O, THF, Toluene	Na, Benzophenone
Amines, CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ CN, DMF,	CaH ₂
MeOH	Mg turnings
Acetone	CaSO ₄

All commercially available compounds (abcr, Acros, Aldrich, Alfa Aesar, BLDpharm, Carbolution, Doug Discovery, Fluka, Merck, and TCI) and those from the local chemical supply of the University of Tübingen were used without purification.

6.1.2 Thin-Layer and Flash Chromatography

The progress of the reactions was followed by using the thin-layer chromatography plates (TLC) (POLYGRAM SIL G/UV254) from MACHEREY-NAGEL GmbH & Co. KG, Germany. Detection was performed first by irradiation with UV light ($\lambda = 254$ nm) and immersion in different staining reagents with subsequent heating (heat gun). The following staining reagents were used:

Vanillin:

6 g vanillin, 200 mL EtOH, 1 mL conc. H₂SO₄

Potassium permanganate:

2 g KMnO₄, 10 g Na₂CO₃, 200 mL H₂O

Hanessian's Stain:

5 g MoO₄(NH₄)₂, 2 g Ce(SO₄)₂, 180 mL H₂O, 20 mL conc. H₂SO₄

Flash chromatography was performed on Silica gel 60 M, 0.04–0.63 mm, from MACHEREY-NAGEL GmbH & Co. KG, Germany. The pre-distilled solvents that were used, were eluted with an overpressure of 0.3 – 0.6 bar. The length of the stationary phase was ca. 20 cm unless otherwise noted.

6.2 Spectroscopy and Analytical Methods

6.2.1 NMR Spectroscopy

NMR spectra were recorded on the following spectrometers:

- Bruker Avance III HD 400 (^1H NMR: 400.2 MHz, ^{13}C NMR: 100.6 MHz, ^{19}F NMR: 376.5 MHz)
- Bruker Avance III HDX 400 (^1H NMR: 400.2 MHz, ^{13}C NMR: 100.6 MHz)
- Bruker Avance III HDX 600 (^1H NMR: 600.1 MHz, ^{13}C NMR: 150.9 MHz)
- Bruker Avance II HDX 700 (^1H NMR: 700.3 MHz, ^{13}C NMR: 176.1 MHz)

The ^1H NMR spectra were referenced to the residual signal of the non-deuterated solvent component and the ^{13}C NMR spectra to the signal of the deuterated solvents. All solvents were used at room temperature. The reference values are shown in Tabelle 22.

Tabelle 22: NMR Solvents and Their Reference Values

	CDCl_3	CD_3CN	$\text{DMSO-}d_6$	C_6D_6	$\text{Acetone-}d_6$	CD_3OD
^1H NMR [ppm]	7.27	1.94	2.50	7.16	2.05	3.31
^{13}C NMR [ppm]	77.0	1.4	39.5	128.4	29.9	49.2

The chemical shifts (δ) are shown in parts per million [ppm] relative to the internal standard tetramethylsilane (0.0 ppm) and the coupling constants (J) in Hertz [Hz]. Peak assignments were made by NMR spectroscopy (^1H , ^{13}C , DEPT-135, DEPT-90, H,H-COSY, HSQC, HMBC and H,H-NOESY). For better signal resolution of the ^{13}C spectra, a UDEFT experiment was performed in most of the cases. Processing and evaluation of the NMR spectra were performed in ACD/NMR Processor Academic Edition 12.01 and Bruker TopSpin 3.6.5.

The multiplicity of the signals was specified as follows:

- s = singlet
- d = doublet
- t = triplet
- q = quartet
- quint = quintet

- sext = sextet
- sept = septet
- m = multiplet
- br = broad

Occasionally, the combinations of these terms were used, such as dt = doublet of triplet.

6.2.2 Mass Spectrometry

High-resolution mass spectrometry (HRMS) analysis was performed on a Bruker maXis 4G system with electrospray ionization (ESI) and a time-of-flight analyzer (TOF). Low-resolution mass spectrometry analysis (MS) was performed on a Bruker AmaZon SL (ESI ion trap).

6.2.3 Melting Point

The measurement of the melting points was performed with a BÜCHI Melting Point B-540. The results are shown in [°C] and were not corrected. The term dec. means the decomposition temperature and is less precise.

6.2.4 X-ray Crystallography

The crystals were obtained through vapor diffusion crystallization (two-vial system) using CHCl₃ and *n*-hexane. The aldehyde **4-183** was obtained as colorless crystals. The X-ray analysis was conducted by Dr. Markus Ströbele from the Institute of Inorganic Chemistry at the University of Tübingen. Analysis and editing were performed with the software Mercury of the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC).

6.3 Crystallographic Data

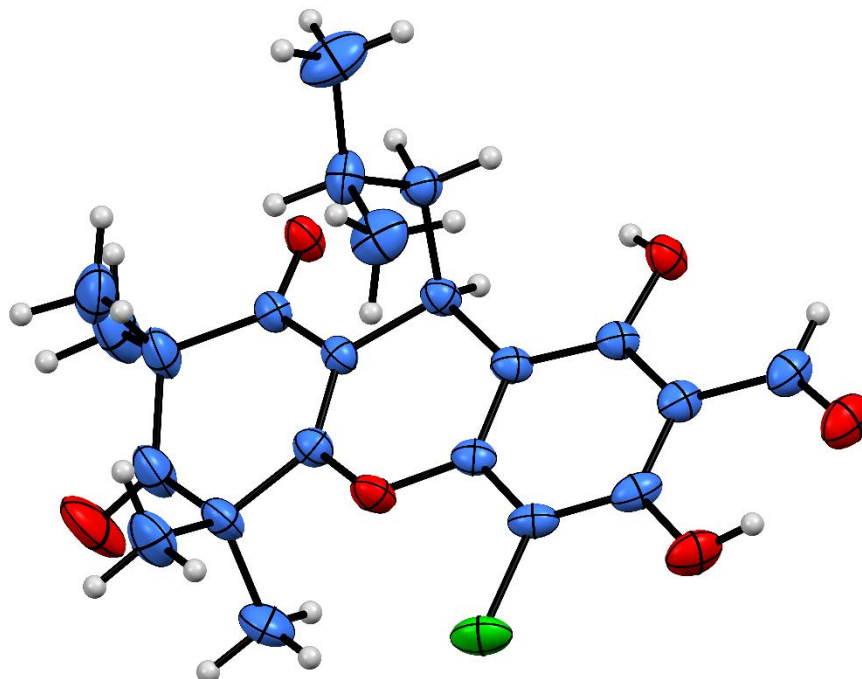
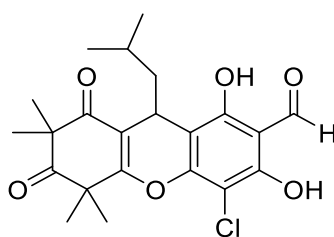


Abbildung 6: Crystal Structure of Aldehyde 4-183; Profile: Ellipsoidal; Propability Level: 50%; Carbon-Atoms (blue), Oxygen-Atoms (red), Hydrogen-Atoms (grey), Chlorine-Atom (green),



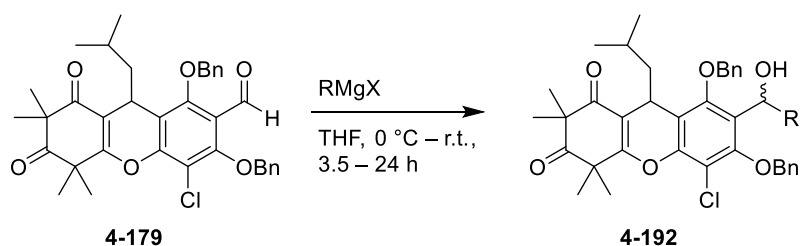
4-183

Tabelle 23: Crystallographic Parameters of Aldehyde 4-183

Characteristic/Indicator	Value	Characteristic/Indicator	Value
Formula	C _{21.99} H ₂₅ ClO ₆	Z'	4
CCDC	2295052	Wavelength/Å	1.54184
<i>D</i> _{calc.} /g cm ⁻³	1.350	Radiation type	Cu K _α
<i>μ</i> /mm ⁻¹	1.943	Θ _{min} /°	2.652
Formula Weight	420.70	Θ _{max} /°	68.247
Colour	clear colourless	Measured Refl's.	133532
Shape	block-shaped	Indep't Refl's	15134
Size/mm ³	0.24×0.11×0.02	Refl's I≥2 σ(I)	12883
<i>T</i> /K	150.00(10)	<i>R</i> _{int}	0.0448
Crystal System	triclinic	Parameters	1128
Space Group	<i>P</i> -1	Restraints	12
<i>a</i> /Å	13.3903(2)	Largest Peak	1.542
<i>b</i> /Å	16.6923(2)	Deepest Hole	-0.391
<i>c</i> /Å	18.9344(3)	GooF	1.080
<i>α</i> °	89.2120(10)	<i>wR</i> ₂ (all data)	0.1876
<i>β</i> °	78.6520(10)	<i>wR</i> ₂	0.1805
<i>γ</i> °	86.3710(10)	<i>R</i> ₁ (all data)	0.0687
V/Å ³	4141.06(10)	<i>R</i> ₁	0.0615
<i>Z</i>	8		

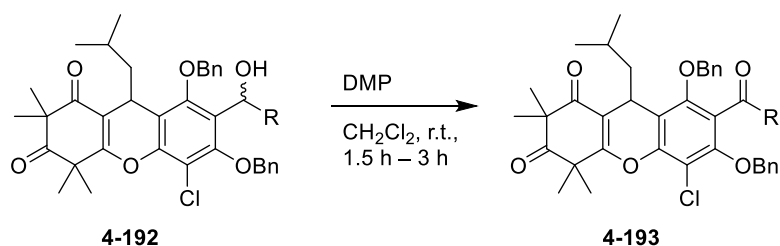
6.4 Experimental Procedures

General Procedure for Grignard Reactions



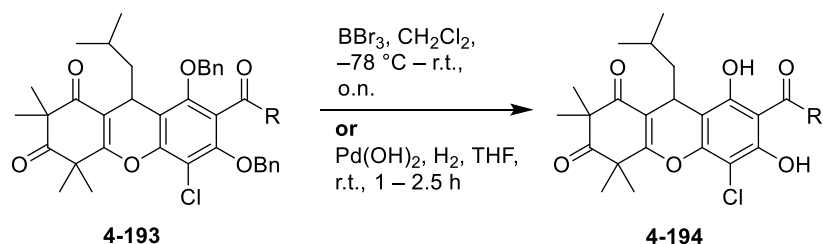
Aldehyde **4-179** was dissolved in abs. Et₂O or abs. THF (scale: 33 – 246 μmol), the resulting mixture was cooled to 0 °C and the corresponding Grignard reagent was added dropwise. The reaction times differed (see below for details), but after completion of the reaction, it was quenched with sat. aq. NH₄Cl solution and extracted with ethyl acetate (3 × 6 – 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography to give the corresponding alcohols. The diastereomeric ratios were not determined and the diastereomers were also not separated due to subsequent oxidation of the alcohols.

General Procedure for DMP-Oxidation



The corresponding compound was dissolved in abs. CH₂Cl₂ (≈ 0.25 mM, scale: 24.8 – 72.5 μmol). Then, DMP (1.2 – 1.4 eq.) and, for the alkynes NaHCO₃, were added, and the solution was stirred at r.t. until TLC control indicated the completion of the reaction. The reaction mixture was quenched with sat. aq. Na₂SO₃ solution, extracted with ethyl acetate (3 × 5 – 10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography and the corresponding compound was obtained.

General Procedures for Benzyl Deprotection



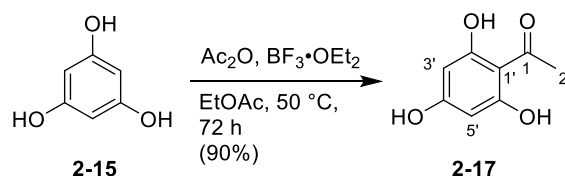
General Procedure for the Deprotection with Boron tribromide

The corresponding ketone was dissolved in abs. CH_2Cl_2 (13 – 16 mM, scale 14.5 – 19.3 μmol) and the mixture was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After the addition of BBr_3 (1.0 M in CH_2Cl_2 , 2.8 – 3.1 eq.) *via* syringe, the reaction was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h, then warmed to r.t. and stirred overnight. After completion, the reaction was neutralized with MeOH and 1N HCl at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and extracted with ethyl acetate ($3 \times 6 - 8\text{ mL}$). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , the drying agent was filtered off, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography and the corresponding compound was obtained.

General Procedure for the Deprotection with Pearlman's Catalyst

To a solution of the corresponding ketone in THF (HPLC grade) (17 – 26 mM, scale 12.6 – 105.0 μmol), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (on charcoal, 20% wt, 15 – 20 mol-%) was added and the mixture stirred for 1 – 2 h under a hydrogen atmosphere (balloon). The mixture was filtered through a pad of silica and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography to yield the corresponding compound.

1-(2,4,6-Trihydroxyphenyl)ethan-1-one (2-17)^[133]



Anhydrous phloroglucinol (**2-15**) (34.6 g, 274.4 mmol, 1.0 eq.) was suspended in ethyl acetate (HPLC grade, 140 mL) and acetic acid anhydride (28.5 mL, 301.5 mmol, 1.1 eq.) was added at r.t. Then, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (41.5 mL, 327.5 mmol, 1.2 eq.) was added slowly *via* syringe (exothermic!)

and the mixture was heated for 72 h at 50 °C. After cooling to r.t., the mixture was diluted with H₂O (400 mL) and extracted with ethyl acetate (3 × 500 mL). The solvent was removed and the residue was recrystallized from H₂O (250 mL). The collected residue was dissolved again in ethyl acetate (400 mL) and dried over MgSO₄. After filtration, the solvent was removed *in vacuo* to yield 1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)ethan-1-one (**2-17**) as yellow solid (41.4 g, 246.4 mmol, 90%).

R_f = 0.49 (petroleum ether/ethyl acetate, 1:1, vanillin)

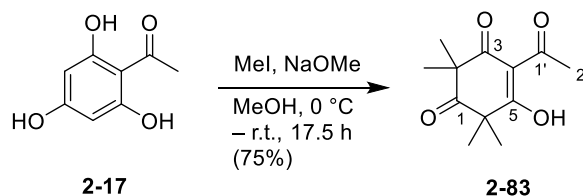
mp = 213.4 – 213.6 °C (H₂O/ethyl acetate), (Lit. 213 – 214 °C^[307])

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.50 (s, 3H, 2-H), 5.79 (s, 2H, 3'-H, 5'-H), 10.40 (br s, 1H, OH), 12.24 (br s, 2H, OH);

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 32.4 (C-2), 94.5 (2C, C-3', C-5'), 104.0 (C-1'), 164.3 (2C, C-2', C-6'), 164.8 (C-4'), 202.5 (C-1);

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[133]

4-Acetyl-5-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylcyclohex-4-ene-1,3-dione (**2-83**)^[18]



A sodium methanolate solution was prepared starting from abs. MeOH (1.0 L) and adding successively portions of sodium (34.86 g, 1.52 mol, 8.2 eq.) under a nitrogen atmosphere. The resulting solution was cooled to 0 °C, 1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)ethan-1-one (**2-17**) (30.98 g, 184.2 mmol, 1.0 eq.) was added, and the mixture was stirred for several minutes. Then, iodomethane (165.0 mL, 2.65 mol, 14.4 eq.) was added over a period of 30 min at 0 °C, the mixture was warmed to r.t., and stirred for additional 17 h overnight. The reaction mixture was quenched with 3N HCl (650 mL), the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4 × 500 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaHCO₃ solution (400 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was recrystallized from petroleum ether (70 mL) and acylated syncarpic acid **2-83** was obtained as orange crystals (30.77 g, 137.2 mmol, 75%).

R_f = 0.52 (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, KMnO₄)

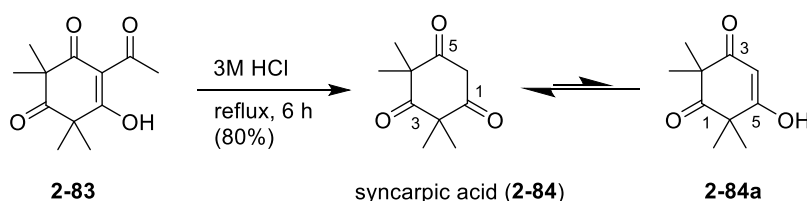
mp = 56.0 – 58.0 °C (petroleum ether), (Lit. 52 – 53 °C^[136])

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.38, 1.46 (2 s, 12H, 2 × 2-CH₃, 2 × 6-CH₃), 2.62 (s, 3H, 2'-H), OH is obscured;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.9, 24.3 (4C, 2 × 2-CH₃, 2 × 6-CH₃), 27.4 (C-2'), 52.0, 56.8 (C-2, C-6), 109.4 (C-4), 196.8, 199.2, 201.7 (C-1', C-3, C-5), 210.0 (C-1);

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[18]

2,2,4,4-Tetramethylcyclohexane-1,3,5-trione (Syncarpic acid, 2-84)^[18]



A suspension of acylated syncarpic acid **2-83** (9.19 g, 41.0 mmol) in 3M HCl (425 mL) was refluxed for 6 h (some of the product was towed along into the reflux condenser). The mixture was extracted with ethyl acetate (4 × 200 mL), the combined organic layers were washed with H₂O (250 mL), and dried over Na₂SO₄. After filtration and removal of the solvent, the crude product was recrystallized from toluene (50 mL) and syncarpic acid (**2-84**) (6.00 g, 32.9 mmol, 80%) was obtained as a yellow, crystalline solid.

R_f = 0.23 (petroleum ether/ethyl acetate, 1:1, KMnO₄)

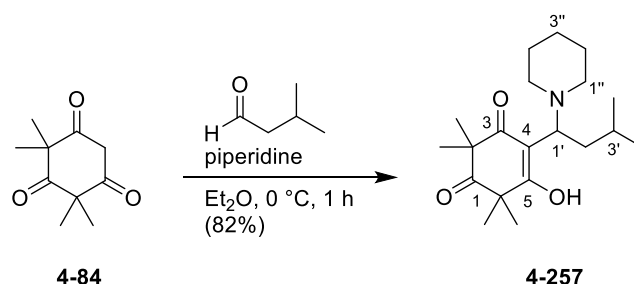
mp = 193.0 – 193.6 °C (toluene), (Lit. 190 – 192 °C^[308])

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): A mixture of keto- and enol-tautomers in a ratio of 12:1 was determined, keto-tautomer: δ [ppm] = 1.34 (s, 12H, 2 × 2-CH₃, 2 × 4-CH₃), 3.63 (s, 2H, 6-H); enol-tautomer: δ [ppm] 1.41 (s, 12H, 2 × 2-CH₃, 2 × 4-CH₃), 5.44 (s, 1H, 4-H), OH-group not detectable;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): keto-tautomer: δ [ppm] = 21.8 (4C, 2 × 2-CH₃, 2 × 4-CH₃), 50.2 (C-6), 59.2 (2C, C-2, C-4), 204.3 (2C, C-1, C-5), 208.9 (C-3); enol-tautomer: δ [ppm] = 24.6 (4C, 2 × 2-CH₃, 2 × 6-CH₃), 51.6, 59.2 (C-2, C-6), 100.9 (C-4), 191.9, 204.3 (C-3, C-5), 212.1 (C-1);

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[18]

5-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-(3-methyl-1-(piperidin-1-yl)butyl)cyclohex-4-ene-1,3-dione (4-257)^[309]



A suspension of syncarpic acid (**2-84**) (378 mg, 2.07 mmol, 1.0 eq.) in abs. Et₂O (10.5 mL) was cooled to 0 °C under a nitrogen atmosphere. Piperidine (250 μL, 2.51 mmol, 1.2 eq.) was added over 5 min before isovaleraldehyde (280 μL, 2.59 mmol, 1.3 eq.), dissolved in abs. Et₂O (1.1 mL), was added dropwise to the reaction mixture over a 10 min period. The mixture was stirred at 0 °C for 1 h, filtered, and the filter cake was washed with cold Et₂O (50 mL). The remaining solvent was removed under reduced pressure to yield Mannich base **4-257** as a light pink-colored solid (570 mg, 1.70 mmol, 82%).

R_f = 0.67 (petroleum ether/ethyl acetate, 5:1, KMnO₄)

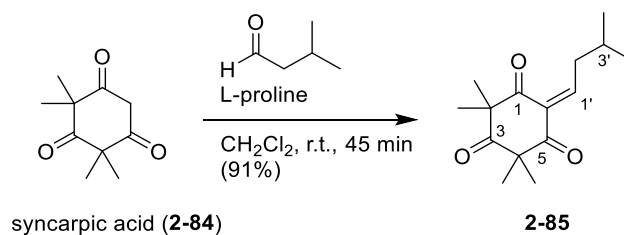
mp = 132.7 – 134.9 °C (Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.90 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 4'-H), 0.94 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, 4'-H), 1.35, 1.36 (2 s, 12H, 2 × 2-CH₃, 2 × 4-CH₃), 1.53 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H, 2'-H), 1.59 – 2.07 (m, 7H, 2 × 2''-H, 3'-H, 3''-H), 2.66 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H, 1''-H), 3.51 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, 1''-H), 3.63 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, 1''-H), 4.48 (dd, *J* = 11.1, 3.7 Hz, 1H, 1'-H), 11.68 (br s, 1H, OH);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.3 (C-4'), 22.7, 23.9 (C-3', C-3''), 24.3 (C-4'), 24.8, 25.2 (4C, 2 × 2-CH₃, 2 × 4-CH₃), 26.1 (2C, 2 × C-2''), 38.5 (C-2'), 48.7 (C-1''), 52.0, 52.8 (C-2, C-6), 63.5 (C-1'), 101.5 (C-4), 192.3 (2C, C-3, C-5), 216.9 (C-1);

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[309]

2,2,4,4-Tetramethyl-6-(3-methylbutylidene)cyclohexane-1,3,5-trione (2-85)



Synthesis from Syncarpic Acid (**2-84**)^[310]

To a solution of syncarpic acid (**2-84**) (7.74 g, 42.3 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (450 mL) was added isovaleraldehyde (9.2 mL, 85.8 mmol, 2.0 eq.), as well as L-proline (490 mg, 4.3 mmol, 10 mol-%) at r.t. under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at r.t. for 45 min, before removal of the solvent under reduced pressure, and the residue was purified by passing it through a short pad of silica (l = 4 cm, CH₂Cl₂). After concentration, triketone **2-85** (9.65 g, 38.6 mmol, 91%) was obtained as a yellow oil, which tends to isomerize and react with oxygen. Therefore, it should be used immediately.

Synthesis from Mannich Base **4-257**^[18]

Under a nitrogen atmosphere, Mannich base **4-257** (3.09 g, 9.21 mmol, 1.0 eq.) and *p*TsOH·H₂O (1.77 g, 9.30 mmol, 1.0 eq.) were dissolved in abs. CH₂Cl₂ (90 mL) and stirred for 15 min at r.t. The reaction was quenched with H₂O (90 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 200 mL). After drying the combined organic layers over Na₂SO₄, the drying agent was filtered off, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ and rinsed over a short silica pad (l = 8 cm, CH₂Cl₂). After removal of the solvent *in vacuo*, the product **2-85** was obtained as a pale-yellow oil (2.24 g, 8.95 mmol, 97%).

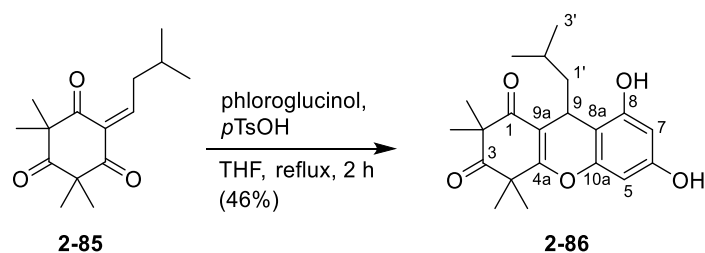
R_f = 0.62 (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, vanillin)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, 4'-H), 1.33 (2 s, 12H, 2 × 2-CH₃, 2 × 4-CH₃), 1.91 (qqt, *J* = 6.7, 6.7, 6.7 Hz, 1H, 3'-H), 2.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, 2'-H), 2.62 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, 2'-H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 1'-H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.0, 22.3, 22.6 (6C, 2 × 2-CH₃, 2 × 4-CH₃, 2 × C-4'), 28.7 (C-3'), 38.9 (C-2'), 57.9, 58.6 (C-2, C-4), 133.1 (C-6), 159.1 (C-1'), 196.4, 199.6 (C-1, C-5), 208.8 (C-3);

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[310]

6,8-Dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (2-86)^[18]



To a flask, charged with anhydrous phloroglucinol (**2-15**) (656 mg, 5.20 mmol, 1.0 eq.) and triketone **2-85** (1.95 g, 7.80 mmol, 1.5 eq.), were added THF (HPLC grade, 20.0 mL) and *p*TsOH·H₂O (2.97 g, 15.61 mmol, 3.0 eq.). The reaction mixture was refluxed for 2 h, quenched with H₂O (40 mL), and extracted with Et₂O (4 × 100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1) to yield xanthene **2-86** (860 mg, 2.40 mmol, 46%) as a beige solid.

R_f = 0.37 (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1, vanillin)

mp = 215.8 – 218.2 °C

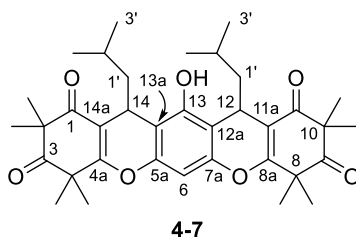
¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ [ppm] = 0.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 3'-H), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 3'-H), 1.30 – 1.55 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.31 (s, 3H, 2-CH₃), 1.33 (s, 3H, 2-CH₃), 1.43 (s, 3H, 4-CH₃), 1.52 (s, 3H, 4-CH₃), 4.22 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, 9-H), 6.19 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 5-H), 6.28 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 7-H), 8.45 (br s, 1H, OH), 8.76 (br s, 1H, OH);

¹³C NMR (101 MHz, acetone-d₆): δ [ppm] = 23.7 (C-3'), 24.1 (C-3'), 24.5, 24.9, 25.1, 25.2 (4C, 2 × 2-CH₃, 2 × 4-CH₃), 25.8 (C-2'), 26.4 (C-9), 47.1 (C-1'), 47.9 (C-4), 56.4 (C-2), 95.6 (C-5), 100.1 (C-7), 106.0 (C-8a), 114.5 (C-9a), 153.7 (C-10a), 156.6 (C-6), 158.0 (C-8), 168.5 (C-4a), 197.7 (C-1), 212.8 (C-3);

MS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₂₁H₂₆O₅: 358.43, found: 358.32.

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[18]

13-Hydroxy-12,14-diisobutyl-2,2,4,4,8,8,10,10-octamethyl-4,8,12,14-tetrahydrochromeno[3,2-*b*]xanthene-1,3,9,11(2*H*,10*H*)-tetraone (4-7)



Xanthenes **4-7** and **4-8** were obtained from a multigram-scale experiment for the synthesis of xanthene **2-86** (3.25 g phloroglucinol (**2-15**), 9.65 g triketone **2-85**, 3.0 eq. *p*TsOH, THF, reflux, 6 h). Byproducts **4-7** and **4-8** were generated in a combined yield of 22%, and these were initially separated from the main product, xanthene **2-86**, using flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1 → 2:1). Then, a sample of the mixture containing **4-7** and **4-8** was separated by flash chromatography (petroleum ether/Et₂O, 2:1) to yield xanthenes **4-7** and **4-8** as white solids.

R_f = 0.38 (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

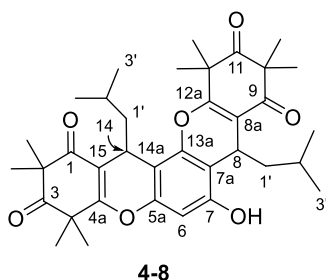
mp = 228.5 – 232.7 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.77 – 0.87 (m, 12H, 3 × 3'-H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.36 (2 s, 6H, 2 × CH₃), 1.38 – 1.59 (obscured, 6H, 2 × 1'-H, 2 × 2'-H), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.42 (2 s, 6H, 2 × CH₃), 1.51 (s, 3H, CH₃), 1.55 (s, 3H, CH₃), 1.62 (s, 3H, CH₃), 4.31 – 4.39 (m, 2H, 12-H, 14-H), 6.53 (s, 1H, 6-H), 7.43 (br s, 1H, OH);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.2 (C-3'), 23.5 (C-3'), 23.7 (C-3'), 23.8 (C-3'), 23.9 (CH₃), 24.2 (CH₃), 24.5 (2C, C-2', CH₃), 24.7 (CH₃), 24.9 (2C, C-2', CH₃), 25.0 (2C, 2 × CH₃), 25.1 (CH₃), 25.8, 26.0 (2C, C-12, C-14), 45.7 (C-1'), 46.2 (C-1'), 47.3, 47.4 (2C, C-4, C-8), 55.8, 55.9 (2C, C-2, C-10), 99.5 (C-6), 106.4 (C-13a), 110.8 (C-12a), 112.7, 113.6 (2C, C-11a, C-14a), 148.7 (C-13), 149.8 (C-5a), 152.9 (C-7a), 168.0, 168.5 (2C, C-4a, C-8a), 197.9, 198.5 (2C, C-1, C-11), 212.1, 212.4 (2C, C-3, C-9);

MS [ESI] = [M + H]⁺ calcd. for C₃₆H₄₆O₇: 613.31, found: 613.31.

7-Hydroxy-8,14-diisobutyl-2,2,4,4,10,10,12,12-octamethyl-4,8,12,14-tetrahydrochromo[2,3-*a*]xanthene-1,3,9,11(2*H*,10*H*)-tetraone (4-8)



R_f = 0.45 (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

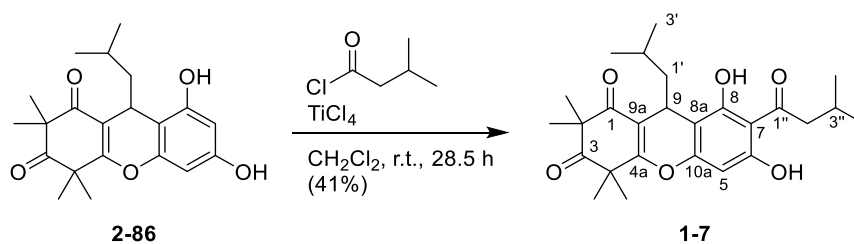
mp = 242.6 – 244.8 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.64 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, 3'-H), 0.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, 3'-H), 0.84 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 3'-H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, 3'-H), 1.34 – 1.50 (obscured, 6H, 2 × 1'-H, 2 × 2'-H), 1.39 (s, 3H, CH₃), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.42 (2 s, 6H, 2 × CH₃), 1.46 (s, 3H, CH₃), 1.56 (s, 3H, CH₃), 1.57 (s, 3H, CH₃), 1.62 (s, 3H, CH₃), 4.39 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, 8-H/14-H), 4.44 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, 8-H/14-H), 6.54 (s, 1H, 6-H), 7.16 (br s, 1H, OH);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.8 (C-3'), 23.3 (C-3'), 23.4 (C-3'), 24.3 (2C, C-3', CH₃), 24.4, 24.5 (3C, 3 × CH₃), 24.6 (CH₃), 24.8 (2C, C-2', CH₃), 24.9 (C-2'), 25.0 (CH₃), 25.5 (C-8/C-14), 25.7 (2C, CH₃, C-8/C-14), 46.0 (C-1'), 46.6 (C-1'), 47.4, 47.6 (2C, C-4, C-12), 55.6, 55.8 (2C, C-2, C-10), 99.6 (C-6), 106.8 (C-14a), 110.5 (C-7a), 112.9, 113.0 (2C, C-8a, C-15), 147.8 (C-13a), 150.3 (C-5a), 152.8 (C-7), 167.5, 168.6 (2C, C-4a, C-12a), 198.0, 198.6 (2C, C-1, C-9), 212.2, 212.5 (2C, C-3, C-11);

MS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₃₆H₄₆O₇: 613.31, found: 613.31.

6,8-Dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(3-methylbutanoyl)-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (Rhodomyrton, 1-7)^[18]



Under a nitrogen atmosphere, TiCl_4 (1.0 M in CH_2Cl_2 , 1.20 mL, 1.20 mmol, 5.3 eq.) was added dropwise to a solution of xanthene **2-86** (80.4 mg, 224.3 μmol , 1.0 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (6.0 mL) at r.t. After stirring for 15 min at r.t., isovaleryl chloride (30 μL , 246.7 μmol , 1.1 eq.) was added, and the resulting mixture was stirred for 28.5 h at r.t. The reaction was quenched with H_2O (15 mL), extracted with CH_2Cl_2 (4 \times 20 mL), and washed with sat. aq. NaCl solution (20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1) to afford Rhodomyrton (**1-7**) (41.0 mg, 92.6 μmol , 41%) as a yellow solid.

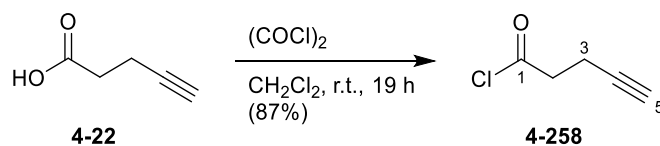
R_f = 0.35 (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, KMnO_4)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.84 (d, J = 5.9 Hz, 3H, 3'-H), 0.88 (d, J = 5.3 Hz, 3H, 3'-H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H, 2 \times 4''-H), 1.35 – 1.52 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.38, 1.41, 1.44, 1.56 (4 s, 12H, 2 \times 2- CH_3 , 2 \times 4- CH_3), 2.20 – 2.33 (m, 1H, 3''-H), 2.92 – 3.07 (m, 2H, 2''-H), 4.27 (t, J = 5.4 Hz, 1H, 9-H), 6.10 (s, 1H, 5-H), 7.30 (br s, 1H, OH), 12.85 (br s, 1H, OH);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.7 (C-4''), 22.8 (C-3'), 23.2 (C-4''), 23.5 (C-3'), 24.2 (4- CH_3), 24.6 (2C, 2 \times 2- CH_3), 24.7 (4- CH_3), 25.1 (C-2'), 25.2 (2C, C-3'', C-9), 45.8 (C-1'), 47.2 (C-4), 53.2 (C-2''), 56.0 (C-2), 94.7 (C-5), 106.2 (C-8a), 107.7 (C-7), 114.3 (C-9a), 155.7 (C-10a), 158.9 (C-6), 163.0 (C-8), 167.8 (C-4a), 198.8 (C-1), 206.9 (C-1'), 212.2 (C-3);

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[18]

Pent-4-ynoyl chloride (**4-258**)^[311]



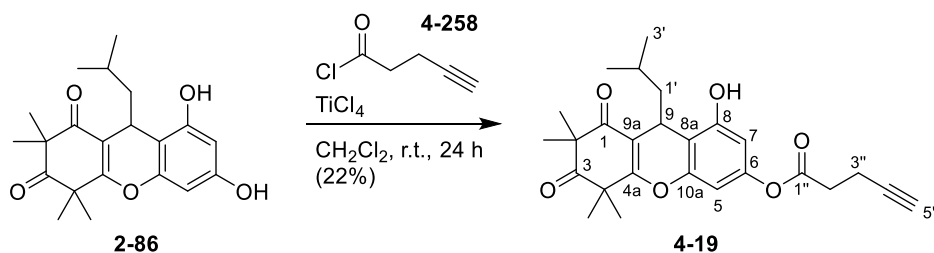
Under a nitrogen atmosphere, 4-pentynoic acid (**4-22**) (361 mg, 3.68 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in abs. CH_2Cl_2 (10.0 mL) at r.t. Oxalyl chloride (315 μL , 3.68 mmol, 1.0 eq.) was added dropwise to this solution and the resulting mixture was stirred at r.t. for 19 h. Subsequently, the mixture was concentrated under reduced pressure to yield pent-4-ynoyl chloride (**4-258**) (373 mg, 3.20 mmol, 87%) as an orange liquid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.05 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, 5-H), 3.57 (dt, $J = 7.0, 2.7$ Hz, 2H, 3-H), 3.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, 2-H);

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.7 (C-3), 45.6 (C-2), 70.3 (C-5), 80.4 (C-4), 172.2 (C-1);

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[144]

8-Hydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthen-6-yl pent-4-ynoate (**4-19**)



Under a nitrogen atmosphere, xanthenone **2-86** (96.9 mg, 270.3 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in abs. CH_2Cl_2 (12.0 mL), followed by TiCl_4 (1.0 M in CH_2Cl_2 , 1.08 mL, 1.08 mmol, 4.0 eq.). After stirring at r.t. for 10 min, pent-4-ynoyl chloride (**4-258**) (56 μL , 540.7 μmol , 2.0 eq.) was added, and the stirring was continued at r.t. for 24 h. The reaction was quenched with H_2O (20 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (4×25 mL), washed with sat. aq. NaCl solution (25 mL), and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . After filtration, the solvent was removed *in vacuo*, and the crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, $l = 40$ cm) to afford phenolester **4-19** as a yellow oil (26.1 mg, 59.5 μmol , 22%).

$R_f = 0.30$ (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

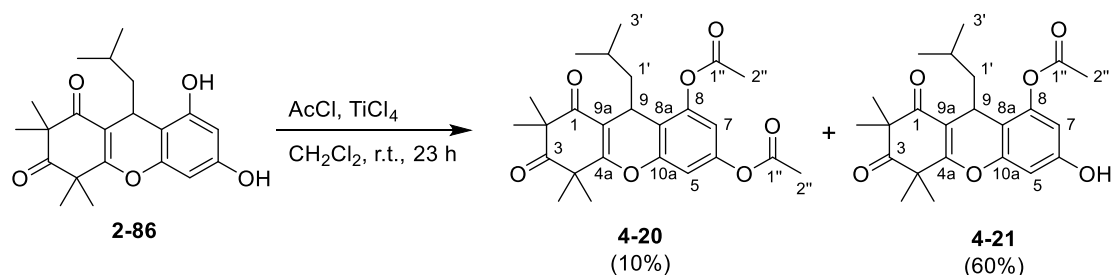
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6): δ [ppm] = 0.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 3'-H), 0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 3'-H), 1.32 (s, 3H, 2-CH $_3$), 1.34 (s, 3H, 2-CH $_3$), 1.41 – 1.46 (obscured, 2H, 1'-H), 1.44 – 1.52 (obscured, 1H, 2'-H), 1.45 (s, 3H, 4-CH $_3$), 1.54 (s, 3H, 4-CH $_3$), 2.45 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, 5''-H), 2.58 (dt, $J = 4.7, 2.6$ Hz, 2H, 3''-H), 2.77 – 2.85 (m, 2H, 2''-H), 4.30 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, 9-H), 6.51 – 6.59 (m, 2H, 5-H, 7-H), 9.28 (s, 1H, OH);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, acetone- d_6): δ [ppm] = 15.1 (C-3''), 24.0 (C-3'), 24.3 (C-3'), 24.9 (s, 3H, 2-CH $_3$), 25.1 (s, 3H, 2-CH $_3$), 25.3 (s, 3H, 4-CH $_3$), 25.5 (s, 3H, 4-CH $_3$), 26.1 (C-9), 26.9 (C-2'), 34.4 (C-2''), 47.3 (C-1'), 48.2 (C-4), 56.8 (C-2), 71.1 (C-5''), 83.5 (C-4''), 102.5 (C-5), 106.2 (C-7), 112.8 (C-8a), 114.5 (C-9a), 151.3 (C-6), 153.5 (C-10a), 156.5 (C-8), 168.7 (C-4a), 171.0 (C-1''), 198.0 (C-1), 212.9 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_6$: 461.19346, found: 461.19368,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.49$ ppm.

6-Hydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthen-8-yl acetate (4-21), 9-Isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-6,8-diyl diacetate (4-20)



Under a nitrogen atmosphere, xanthene **2-86** (135.0 mg, 376.6 μmol , 1.0 eq.) was suspended in abs. CH $_2$ Cl $_2$ (30 mL) and TiCl $_4$ (1.0 M in CH $_2$ Cl $_2$, 1.50 mL, 1.50 mmol, 4.0 eq.) was added dropwise. After stirring for 20 min at r.t., acetyl chloride (30 μL , 414.3 μmol , 1.1 eq.) was added, and the mixture was stirred for 23 h at r.t. The reaction was quenched with H $_2$ O (25 mL), extracted with CH $_2$ Cl $_2$ (4 \times 30 mL), washed with sat. aq. NaCl solution (30 mL), and dried over Na $_2$ SO $_4$. After filtration, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1) to yield monoacetate **4-21** (90.0 mg, 224.7 μmol , 60%) and diacetate **4-20** (16.0 mg, 36.2 μmol , 10%) as yellow oils.

Monoacetate (4-21)

$R_f = 0.29$ (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 3'-H), 0.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 3'-H), 1.38 (s, 3H, 2- CH_3), 1.40 – 1.47 (obscured, 2H, 1'-H), 1.41 (s, 3H, 2- CH_3), 1.45 (s, 3H, 4- CH_3), 1.48 – 1.53 (m, 1H, 2'-H), 1.56 (s, 3H, 4- CH_3), 2.30 (s, 3H, 2''-H), 4.29 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, 9-H), 5.68 (br s, 1H, OH), 6.46 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 7-H), 6.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, 5-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.1 (C-2''), 23.1 (C-3'), 23.5 (C-3'), 24.2 (2- CH_3), 24.5 (2- CH_3), 24.6 (4- CH_3), 24.8 (4- CH_3), 25.0 (C-2'), 25.6 (C-9), 46.3 (C-1'), 47.3 (C-4), 55.9 (C-2), 102.3 (C-5), 105.5 (C-7), 111.7 (C-8a), 113.2 (C-9a), 149.6 (C-6), 151.0 (C-10a), 153.8 (C-8), 168.0 (C-4a), 169.3 (C-1''), 197.9 (C-1), 212.3 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6$: 423.17781, found: 423.17800,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.45$ ppm.

Diacetate (4-20)

$R_f = 0.39$ (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

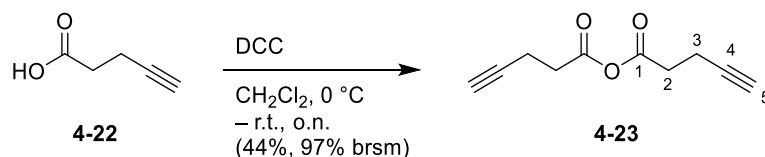
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 3'-H), 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 3'-H), 1.34 – 1.45 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.35 (s, 3H, 2- CH_3), 1.39 (s, 3H, 2- CH_3), 1.45 (s, 3H, 4- CH_3), 1.55 (s, 3H, 4- CH_3), 2.30 (s, 3H, 2''-H), 2.36 (s, 3H, 2''-H), 4.13 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, 9-H), 6.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 7-H), 6.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 5-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.0 (C-2''), 21.1 (C-2''), 23.0 (C-3'), 23.1 (C-3'), 24.0 (2- CH_3), 24.5 (4- CH_3), 24.8 (3C, 2- CH_3 , 4- CH_3 , C-2'), 26.1 (C-9), 47.3 (2C, C-1', C-4), 55.9 (C-2), 107.6 (C-5), 112.7 (C-7), 113.0 (C-8a), 117.1 (C-9a), 148.1 (C-8), 149.1 (C-6), 151.8 (C-10a), 167.9 (C-4a), 168.6 (C-1''), 168.8 (C-1''), 197.5 (C-1), 212.0 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_7$: 465.18837, found: 465.18889,

$\Delta m_{\text{rel}} = 1.11$ ppm.

Pent-4-ynoic anhydride (**4-23**)^[145]



Under a nitrogen atmosphere, 4-pentynoic acid (**4-22**) (266 mg, 2.71 mmol, 2.0 eq.) was dissolved in abs. CH₂Cl₂ (10.0 mL) and cooled to 0 °C. Then, DCC (278 mg, 1.36 mmol, 1.0 eq.), dissolved in abs. CH₂Cl₂ (5.0 mL), was slowly added, and the ice bath was removed. After stirring overnight at r.t., the reaction mixture was cooled to -20 °C and filtered twice through a glass frit (pore 4). The filtrate was concentrated to yield pent-4-ynoic anhydride (**4-23**) (107 mg, 0.60 mmol, 44%, 97% brsm) as a slightly yellowish liquid.

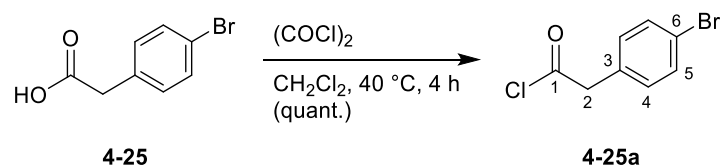
R_f = 0.51 (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, KMnO₄)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.03 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H, 2 × 5-H), 2.56 (td, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 4H, 2 × 3-H), 2.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H, 2 × 2-H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.8 (2C, 2 × C-3), 34.4 (2C, 2 × C-2), 69.7 (2C, 2 × C-5), 81.4 (2C, 2 × C-4), 167.2 (2C, 2 × C-1);

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[145]

2-(4-Bromophenyl)acetyl chloride (**4-25a**)^[147]



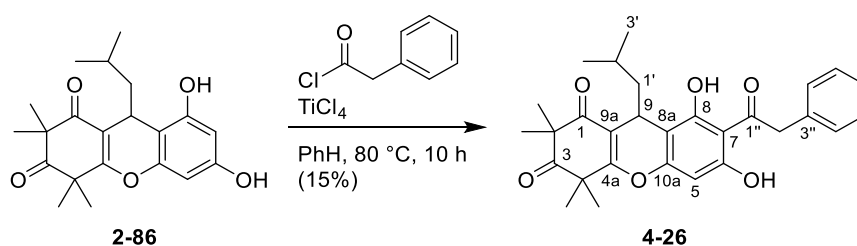
4-Bromophenylacetic acid (**4-25**) (546 mg, 2.54 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in abs. CH₂Cl₂ (4.0 mL) at r.t. under a nitrogen atmosphere. To this solution was added oxalyl chloride (330 μL, 3.86 mmol, 1.5 eq.) dropwise *via* syringe and the resulting mixture was refluxed for 4 h at 40 °C. After cooling to r.t., the solvent was removed under reduced pressure and acyl chloride **4-25a** was obtained as a yellow oil (593 mg, 2.54 mmol, quant.).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.11 (s, 2H, 2-H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 52.2 (C-2), 122.3 (C-6), 130.1 (C-3), 131.1, 132.0 (4C, 2 × C-4, 2 × C-5), 171.4 (C-1);

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[147]

6,8-Dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(2-phenylacetyl)-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-26)^[148]



Under a nitrogen atmosphere, xanthene **2-86** (105.8 mg, 295.2 μmol , 1.0 eq.) was suspended in abs. toluene (6.0 mL), before TiCl_4 (1.0 M in CH_2Cl_2 , 1.18 mL, 1.18 mmol, 4.0 eq.) was added dropwise. The resulting dark mixture was stirred for 20 min at r.t., then phenylacetyl chloride (43 μL , 325.4 μmol , 1.1 eq.) was added, and the reaction mixture was heated at 80 $^\circ\text{C}$ for 10 h. After completion of the reaction, it was quenched with H_2O (4 mL) and extracted with ethyl acetate (3×15 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 5:1 \rightarrow 4:1) and analog **4-26** was obtained as a yellow oil (21.6 mg, 45.3 μmol , 15%).

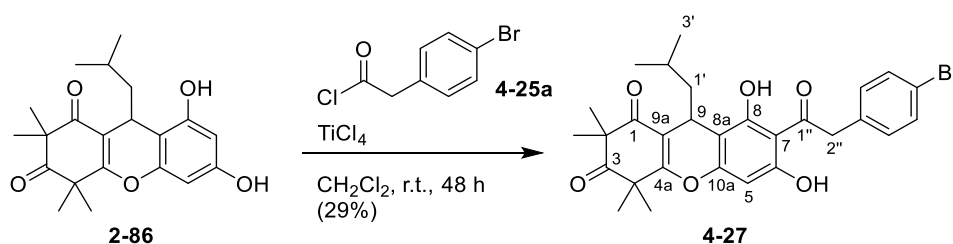
$R_f = 0.29$ (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.84 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, 3'-H), 0.87 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 3'-H), 1.38 (s, 3H, 2- CH_3), 1.39 – 1.49 (obscured, 3H, 1'-H, 2''-H), 1.41 (s, 3H, 2- CH_3), 1.44 (s, 3H, 4- CH_3), 1.56 (s, 3H, 4- CH_3), 4.27 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, 9-H), 4.40 – 4.52 (m, 2H, 2''-H), 6.14 (s, 1H, 5-H), 7.23 – 7.41 (m, 5H, ArH), 7.53 (br s, 1H, OH), 12.77 (br s, 1H, OH);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.1 (C-3'), 23.5 (C-3'), 24.1 (2- CH_3), 24.6 (2- CH_3), 24.7 (4- CH_3), 25.1 (4- CH_3), 25.2 (C-9), 45.8 (C-1'), 47.2 (C-4), 50.4 (C-2''), 56.1 (C-2), 95.0 (C-5), 106.7 (C-8a), 107.3 (C-7), 114.2 (C-9a), 126.8 (2C, $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 128.4 (2C, $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 129.7 (C_{Ar}), 134.8 (C_{Ar}), 156.0 (C-10a), 158.5 (C-6), 162.7 (C-8), 167.1 (C-4a), 197.9 (C-1), 203.7 (C-1''), 212.0 (C-3);

$\text{HRMS [ESI]} = [\text{M} - \text{H}]^-$ calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_6$: 475.21261, found: 457.21300, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.82$ ppm.

7-(2-(4-Bromophenyl)acetyl)-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-27)



Under a nitrogen atmosphere, xanthene **2-86** (205.1 mg, 572.2 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in abs. CH_2Cl_2 (15.0 mL) followed by dropwise addition of TiCl_4 (1.0 M in CH_2Cl_2 , 2.29 mL, 2.29 mmol, 4.0 eq.) at r.t. The reaction was stirred for 20 min at r.t., then acyl chloride **4-25a** (90 μL , 612.3 μmol , 1.1 eq.) was added and the mixture was stirred for 48 h at r.t. Afterwards, the reaction was quenched with H_2O (25 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (4 \times 50 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl solution (50 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 150:1) and analog **4-27** was obtained as a yellow oil (93.0 mg, 167.4 μmol , 29%).

$R_f = 0.37$ (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1, vanillin)

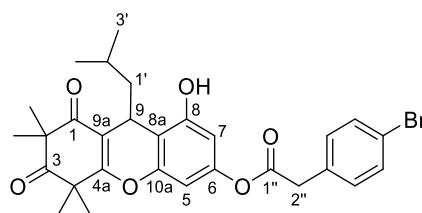
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.84 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H, 3'-H), 0.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, 3'-H), 1.38 (s, 3H, 2- CH_3), 1.41 – 1.53 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.42 (s, 3H, 2- CH_3), 1.44 (s, 3H, 4- CH_3), 1.56 (s, 3H, 4- CH_3), 4.27 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, 9-H), 4.40 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, 2''-H), 4.43 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, 2''-H), 6.17 (s, 1H, 5-H), 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 7.94 (br s, 1H, OH), 13.04 (br s, 1H, OH);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.1 (C-3'), 23.5 (C-3'), 24.1 (2- CH_3), 24.6 (2- CH_3), 24.6 (4- CH_3), 24.7 (4- CH_3), 25.1 (C-9), 25.1 (C-2'), 45.8 (C-1'), 47.2 (C-4), 49.7 (C-2''), 56.1 (C-2), 94.9 (C-5), 106.6 (C-8a), 107.2 (C-7), 114.3 (C-9a), 120.8 (C_{Ar}), 131.5 (4C, 4 \times C_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 156.2 (C-10a), 158.5 (C-6), 162.9 (C-8), 167.2 (C-4a), 198.1 (C-1), 203.1 (C-1''), 212.0 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{BrO}_6$: 577.11962, found: 577.12013,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.88$ ppm.

**8-Hydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthen-6-yl
2-(4-bromophenyl)acetate (4-28)**



4-28

Compound **4-28** was isolated as a byproduct in the synthesis of analog **4-27**.

$R_f = 0.37$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1, vanillin)

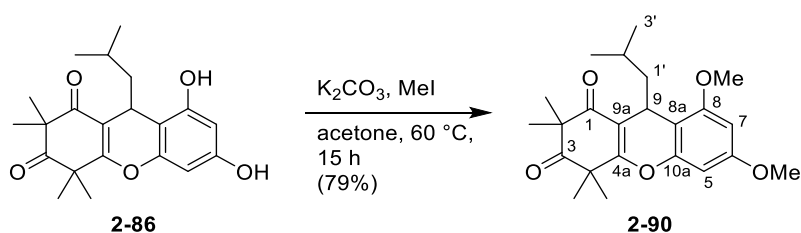
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.76 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 3'-H), 0.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 3'-H), 1.25 (s, 3H, 2- CH_3), 1.27 – 1.31 (obscured, 1H, 1'-H), 1.28 (s, 3H, 2- CH_3), 1.36 – 1.45 (obscured, 2H, 2'-H), 1.37 (s, 3H, 4- CH_3), 1.47 (s, 3H, 4- CH_3), 3.94 (s, 2H, 2''-H), 4.12 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, 9-H), 6.41 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 7-H), 6.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, 5-H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 5''-H, 7''-H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 4''-H, 8''-H), 10.24 (s, 1H, OH);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 23.1 (C-3'), 23.4 (C-3'), 23.6, 24.0, 24.5, 24.6, 24.6 (4 \times CH_3 , C-2'), 25.2 (C-9), 39.4 (obscured, C-2''), 45.5 (C-1'), 46.6 (C-4), 55.3 (C-2), 100.6 (C-5), 104.8 (C-7), 110.9 (C-8a), 112.5 (C-9a), 120.3 (C-6''), 131.3 (C-5'', C-7''), 131.9 (C-4'', C-8''), 133.3 (C-3''), 149.4 (C-6), 151.7 (C-10a), 155.4 (C-8), 167.1 (C-4a), 169.5 (C-1''), 196.6 (C-1), 211.6 (C-3);

$\text{HRMS [ESI]} = [\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{BrO}_6$: 577.11962, found: 577.12038,

$\Delta m_{\text{rel}} = 1.32$ ppm.

9-Isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthen-1,3(2*H*)-dione (2-90)



Under a nitrogen atmosphere, xanthone **2-86** (726 mg, 2.03 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in abs. acetone (3.0 mL), before dry K_2CO_3 (632 mg, 4.56 mmol, 2.3 eq.) was added.

Subsequently, iodomethane (510 μL , 10.13 mmol, 5.0 eq.) was added *via* syringe, and the resulting mixture was heated for 15 h at 60 $^{\circ}\text{C}$. The reaction was allowed to cool to r.t., quenched with H_2O (5 mL), and extracted with ethyl acetate (3×25 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl solution (25 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 6:1) yielded the protected xanthene **2-90** (619 mg, 1.60 mmol, 79%) as a yellow oil.

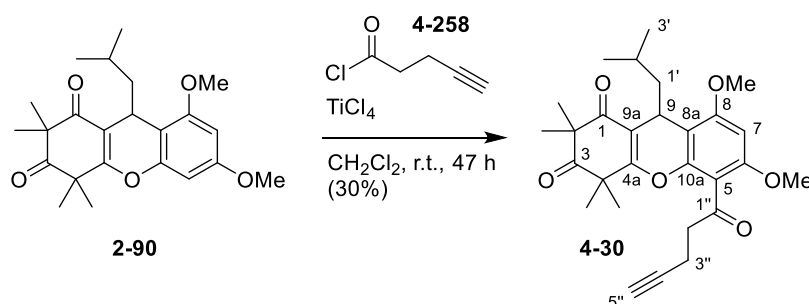
$R_f = 0.75$ (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1, vanillin)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.84 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H, $2 \times 3'$ -H), 1.36 – 1.37 (obscured, 2H, $1'$ -H), 1.36 (s, 3H, 2- CH_3), 1.40 (s, 3H, 2- CH_3), 1.41 – 1.44 (obscured, 1H, $2'$ -H), 1.46 (s, 3H, 4- CH_3), 1.56 (s, 3H, 4- CH_3), 3.82 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 4.24 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, 9-H), 6.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 5-H), 6.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 7-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.8 (C-3'), 23.6 (C-3'), 24.3 (2- CH_3), 24.5 (2- CH_3), 24.6 (4- CH_3), 24.8 (4- CH_3), 25.1 (C-2'), 25.4 (C-9), 46.6 (C-1'), 47.2 (C-4), 55.4 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 55.9 (C-2), 92.9 (C-5), 95.1 (C-7), 107.8 (C-8a), 113.8 (C-9a), 152.2 (C-10a), 157.9 (C-8), 159.5 (C-6), 167.7 (C-4a), 197.6 (C-1), 212.7 (C-3);

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[111]

9-Isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-5-(pent-4-ynoyl)-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (**4-30**)



To a solution of xanthene **2-90** (124 mg, 320.8 μmol , 1.0 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (5.0 mL) was added TiCl_4 (1.0 M in CH_2Cl_2 , 960 μL , 959.3 μmol , 3.0 eq.) under a nitrogen atmosphere and the mixture was stirred for 15 min at r.t. Then, acyl chloride **4-258** (50 μL , 481.3 μmol , 1.5 eq.) was added *via* syringe and the reaction was stirred for 47 h at r.t., quenched with H_2O (10 mL), extracted with CH_2Cl_2 (4×10 mL), washed with sat. aq. NaCl solution (15 mL), and dried over

Na₂SO₄. After filtration, the crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1) to afford **4-30** (45 mg, 96.5 μmol, 30%) as a slightly yellow oil.

R_f = 0.25 (petroleum ether/ethyl acetate, 5:1, vanillin)

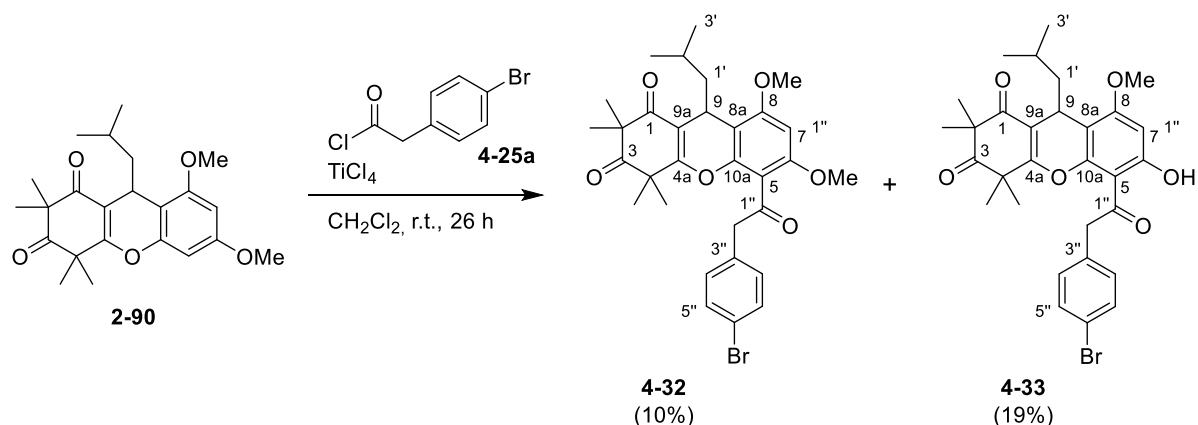
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 1.02 (2 d appear as t, *J* = 6.0 Hz, 6H, 2 × 3'-H), 1.14 (s, 3H, 4-CH₃), 1.30 (s, 3H, 2-CH₃), 1.39 (s, 6H, 2-CH₃, 4-CH₃), 1.61 – 1.68 (m, 3H, 1'-H, 2'-H), 2.21 – 2.39 (m, 2H, 3''-H), 2.53 – 2.62 (m, 1H, 2''-H), 3.03 – 3.13 (m, 1H, 2''-H), 3.19 (s, 3H, OCH₃), 3.24 (s, 3H, OCH₃), 4.72 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, 9-H), 5.88 (s, 1H, 7-H), 6.54 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, 5''-H);

¹³C NMR (101 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 23.7 (C-3'), 24.1 (C-3'), 24.6 (2-CH₃), 25.0 (4-CH₃), 25.1, 25.2 (2-CH₃, 4-CH₃), 26.0 (C-2'), 26.3 (C-9), 32.9 (C-2''), 35.5 (C-3''), 47.7 (2C, C-1', C-4), 55.4 (OCH₃), 55.7 (OCH₃), 56.4 (C-2), 91.9 (C-7), 107.9 (C-5), 109.2 (C-8a), 114.7 (C-9a), 135.3 (C-5''), 150.1 (C-10a), 157.4 (C-6), 158.8 (C-8), 167.9 (C-4a), 168.7 (C-4''), 197.3 (C-1), 207.8 (C-1''), 211.5 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₂₈H₃₄O₆: 489.22476, found: 489.22501,

Δ*m*_{rel} = 0.52 ppm.

5-(2-(4-Bromophenyl)acetyl)-9-isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-32), 5-(2-(4-Bromophenyl)acetyl)-6-hydroxy-9-isobutyl-8-methoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-33)



To a solution of xanthene **2-90** (115 mg, 298 μmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (5.0 mL), TiCl₄ (1.0 M in CH₂Cl₂, 1.2 mL, 1.20 mmol, 4.0 eq.) was added at r.t. This mixture was stirred for 10 min at r.t., before acyl chloride **4-25a** (77 mg, 327 μmol, 1.1 eq.) was added dropwise. The resulting reaction mixture was stirred for additional 26 h at r.t., before it was quenched with H₂O (10 mL), extracted with CH₂Cl₂ (4 × 40 mL), washed with sat. aq. NaCl solution (40 mL),

and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. After filtration and concentration *in vacuo*, the crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 5:1) to afford analog **4-32** (17 mg, 30 μmol, 10%) as brownish oil and mono-deprotected analog **4-33** (32 mg, 56 μmol, 19%) as a brownish oil.

Xanthene (4-32)

R_f = 0.41 (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1, KMnO₄)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.84 (dd appears as t, *J* = 6.4, 5.4 Hz, 6H, 2 × 3'-H), 1.26 – 1.32 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.28 (s, 3H, 4-CH₃), 1.33 (s, 3H, 2-CH₃), 1.36 (s, 3H, 2-CH₃), 1.39 (s, 3H, 4-CH₃), 3.88 (2 s, 6H, 2 × OCH₃), 4.07 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, 2''-H), 4.09 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, 2''-H), 4.21 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, 9-H), 6.27 (s, 1H, 7-H), 7.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.9 (C-3'), 23.5 (C-3'), 24.1 (4-CH₃), 24.5 (4-CH₃), 24.5 (2C, 2 × 2-CH₃), 25.0 (C-2'), 25.3 (C-9), 46.3 (C-1'), 47.2 (C-4), 51.1 (C-2''), 55.6 (OCH₃), 55.9 (C-2), 56.0 (OCH₃), 90.9 (C-7), 108.1 (C-8a), 111.2 (C-5), 113.6 (C-9a), 120.9 (C_{Ar}), 131.3 (2C, 2 × C_{Ar}), 131.5 (2C, 2 × C_{Ar}), 133.3 (C_{Ar}), 148.8 (C-10a), 156.6 (C-6), 158.8 (C-8), 167.5 (C-4a), 197.6 (C-1), 198.9 (C-1''), 212.2 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₃₁H₃₅BrO₆: 605.15092, found: 605.15095,

Δm_{rel} = 0.05 ppm.

Xanthene (4-33)

R_f = 0.42 (petroleum ether/ethyl acetate, 5:1, KMnO₄)

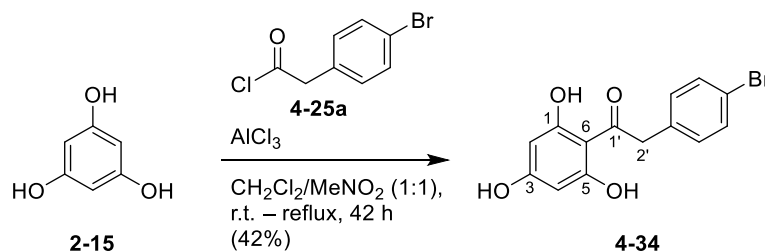
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.86 – 0.92 (m, 6H, 2 × 3'-H), 1.29 – 1.37 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.39 (s, 3H, 2-CH₃), 1.43 (s, 3H, 2-CH₃), 1.50 (s, 3H, 4-CH₃), 1.63 (s, 3H, 4-CH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 4.28 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, 9-H), 4.26 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, 2''-H), 4.51 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H, 2''-H), 6.30 (s, 1H, 7-H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 13.26 (s, 1H, OH);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.8 (C-3'), 23.4 (C-3'), 24.2 (4-CH₃), 24.3 (4-CH₃), 24.5 (C-9), 25.0 (2-CH₃), 25.1 (2-CH₃), 25.4 (C-2'), 47.1, 47.2 (C-4, C-1'), 49.7 (C-2''), 55.9 (OCH₃), 56.1 (C-2), 96.3 (C-7), 104.7 (C-5), 107.2 (C-8a), 114.8 (C-9a), 121.3 (C_{Ar}), 131.7 (4C, 4 × C_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 152.3 (C-10a), 162.8 (C-6), 165.3 (C-8), 166.5 (C-4a), 197.4 (C-1), 200.7 (C-1''), 211.5 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₃₀H₃₃BrO₆: 591.13527, found: 591.13567,

Δm_{rel} = 0.68 ppm.

2-(4-Bromophenyl)-1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)ethan-1-one (4-34)



Anhydrous phloroglucinol (**2-15**) (237 mg, 1.88 mmol, 1.0 eq.) was suspended in abs. CH₂Cl₂ (5.0 mL) and MeNO₂ (5.0 mL) under a nitrogen atmosphere. AlCl₃ (1.51 g, 6.00 mmol, 6.0 eq.) was then carefully added (exothermic!) and the mixture was stirred at r.t. for 30 min. Acyl chloride **4-25a** (485 mg, 2.08 mmol, 1.1 eq.), dissolved in abs. CH₂Cl₂ (1.0 mL), was added, and the reaction mixture was stirred at r.t. for additional 32 h. Subsequently, refluxing was carried out for a period of 10 h. After completion of the reaction, it was carefully added to ice water (15 mL) (exothermic!) and the mixture was extracted with ethyl acetate (3 × 25 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl solution (25 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1), and the product **4-34** was obtained as a yellow solid (255 mg, 0.79 mmol, 42%).

R_f = 0.35 (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1, vanillin)

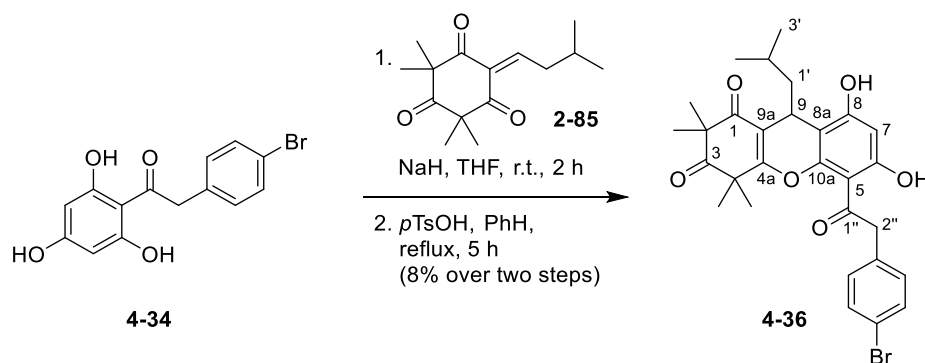
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4.32 (s, 2H, 2'-H), 5.82 (s, 2H, 2-H, 4-H), 7.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 10.43 (s, 1H, OH), 12.20 (s, 2H, OH);

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 48.4 (C-2'), 94.7 (2C, C-2, C-4), 103.7 (C-6), 119.5 (C_{Ar}), 130.9 (2C, 2 × C_{Ar}), 132.1 (2C, 2 × C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 164.3 (2C, C-1, C-5), 165.0 (C-3), 201.8 (C-1');

MS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₁₄H₁₁BrO₄: 323.14, found: 323.04.

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[312]

5-(2-(4-Bromophenyl)acetyl)-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-36)



Under a nitrogen atmosphere, triketone **2-85** (181.3 mg, 728.9 μmol , 1.2 eq.) was dissolved in abs. THF (8.0 mL) in one flask. In another inert flask, acylphloroglucinol **4-34** (191.5 mg, 592.6 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in abs. THF (8.0 mL) and NaH (60% in paraffin oil, 24.4 mg, 610.4 μmol , 1.0 eq.) was added. The solution of triketone **2-85** was added to this reaction mixture over a period of 10 min. This was followed by stirring for 2 h at r.t., before quenching with sat. aq. NH_4Cl solution (10 mL) and extraction with Et_2O (4×25 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was suspended in benzene (3.0 mL, HPLC grade), treated with *p*TsOH $\cdot\text{H}_2\text{O}$ (6.4 mg, 33.8 μmol , 40 mol-%) and refluxed for 5 h. The orange reaction mixture was quenched with H_2O (15 mL) and extracted with Et_2O (4×10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , then filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1), to yield analog **4-36** as a colorless, highly viscous oil (27.0 mg, 48.6 μmol , 8% over two steps).

$R_f = 0.38$ (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 0.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 3'-H), 0.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 3'-H), 1.27 – 1.31 (obscured, 1H, 1'-H), 1.32 (s, 3H, 2- CH_3), 1.35 (s, 3H, 2- CH_3), 1.36 – 1.45 (obscured, 2H, 2'-H), 1.47 (s, 3H, 4- CH_3), 1.57 (s, 3H, 4- CH_3), 4.16 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, 9-H), 4.37 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, 2''-H), 4.64 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, 2''-H), 6.25 (s, 1H, 7-H), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 8.29 (br s, 1H, OH), 12.98 (br s, 1H, OH);

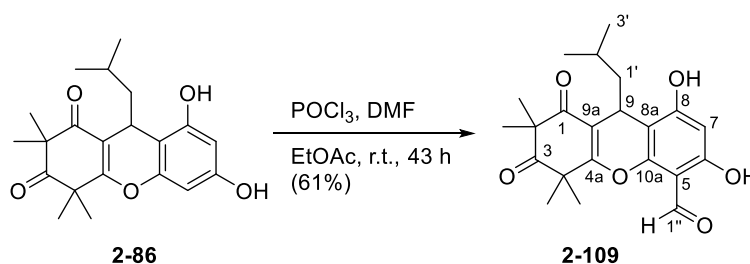
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 23.6 (C-3'), 23.7 (C-3'), 24.5 (C-9), 24.9 (2- CH_3), 25.4 (2- CH_3), 25.7 (4- CH_3), 25.8 (2C, 4- CH_3 , C-2'), 47.5 (C-1'), 48.1 (C-4), 50.5 (C-2''), 56.9 (C-2), 100.3 (C-7), 105.8 (C-5), 107.3 (C-8a), 115.1 (C-9a), 121.3 (C_{Ar}), 132.3 (2C, $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}$),

133.3 (2C, 2 × C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 154.4 (C-10a), 161.8 (C-6), 165.1 (C-8), 167.7 (C-4a), 198.4 (C-1), 202.6 (C-1''), 212.7 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. C₂₉H₃₁BrO₆: 577.11962, found: 577.12011,

Δm_{rel} = 0.85 ppm.

6,8-Dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-7-carbaldehyde (2-109)



Freshly distilled POCl₃ (305 μL, 3.34 mmol, 2.0 eq.) was added to abs. DMF (265 μL, 3.44 mmol, 2.1 eq.) at 0 °C under a nitrogen atmosphere. The mixture was warmed to r.t. and stirred for 20 min whereby colorless crystals were formed (Vilsmeier reagent). The mixture was again cooled to 0 °C and xanthene **2-86** (592.0 mg, 1.65 mmol, 1.0 eq.), dissolved in ethyl acetate (5.0 mL, HPLC grade), was added dropwise over a period of 30 min. The reaction mixture was stirred for 43 h at r.t., quenched with H₂O (5 mL), and extracted with ethyl acetate (3 × 100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1) to afford aldehyde **2-109** as a yellow oil (386.1 mg, 1.00 mmol, 61%).

R_f = 0.45 (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ [ppm] = 0.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 3'-H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 3'-H), 1.33 (s, 3H, 2-CH₃), 1.36 (s, 3H, 2-CH₃), 1.38 – 1.57 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.52 (s, 3H, 4-CH₃), 1.61 (s, 3H, 4-CH₃), 4.21 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, 9-H), 6.25 (s, 1H, 7-H), 10.27 (s, 1H, 1''-H), 10.46 (br s, 1H, OH), 12.11 (s, 1H, OH);

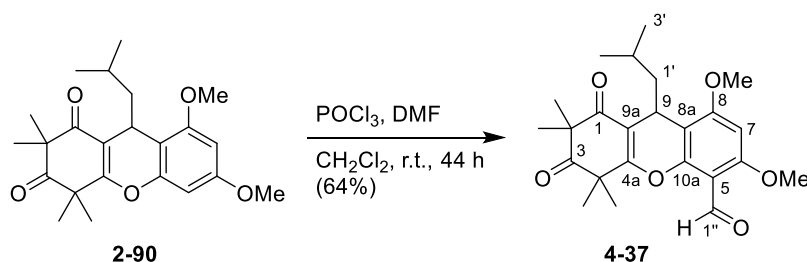
¹³C NMR (101 MHz, acetone-d₆): δ [ppm] = 23.7 (C-3'), 23.9 (C-3'), 24.3 (2-CH₃), 25.1 (2C, 2-CH₃, 4-CH₃), 25.2 (4-CH₃), 25.8 (C-2'), 26.0 (C-9), 46.9 (C-1'), 48.1 (C-4), 56.7 (C-2), 99.3 (C-7), 105.3 (C-5), 106.8 (C-8a), 114.9 (C-9a), 155.0 (C-10a), 164.3 (C-6), 164.6 (C-8), 167.5 (C-4a), 191.6 (C-1''), 197.8 (C-1), 212.1 (C-3);

HRMS [ESI] = $[M + Na]^+$ calcd. for $C_{22}H_{26}O_6$: 409.16216, found: 409.16230,

$\Delta m_{rel} = 0.35$ ppm.

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[52]

9-Isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-5-carbaldehyde (4-37)



Under a nitrogen atmosphere, to 0 °C cooled abs. DMF (155 μ L, 2.02 mmol, 3.0 eq.) was slowly added freshly distilled POCl₃ (184 μ L, 2.02 mmol, 3.0 eq.) *via* syringe. The ice bath was removed, and the mixture stirred for 30 min at r.t., forming the Vilsmeier reagent. After cooling again to 0 °C, the reagent was dissolved in abs. CH₂Cl₂ (1.5 mL) before xanthene **2-90** (260.0 mg, 672.7 μ mol, 1.0 eq.), dissolved in abs. CH₂Cl₂ (5.0 mL), was added over a period of 10 min. The reaction mixture was stirred for 44 h at r.t., quenched with H₂O (7.5 mL) and NaOAc (500 mg) was added. The mixture was stirred vigorously for 20 min and extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, the drying agent was filtered off, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1 \rightarrow 3:1) to yield aldehyde **4-37** (177.8 mg, 428.9 μ mol, 64%) as a yellow solid.

R_f = 0.30 (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1, vanillin)

mp = 139.5 – 140.5 °C (ethyl acetate)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.85 (d, J = 5.8 Hz, 6H, 2 \times 3'-H), 1.31 – 1.35 (obscured, 2H, 1'-H), 1.35 (s, 3H, 2-CH₃), 1.37 – 1.42 (obscured, 1H, 2'-H), 1.39 (s, 3H, 2-CH₃), 1.47 (s, 3H, 4-CH₃), 1.62 (s, 3H, 4-CH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H, 9-H), 6.28 (s, 1H, 5-H), 10.45 (s, 1H, 1''-H);

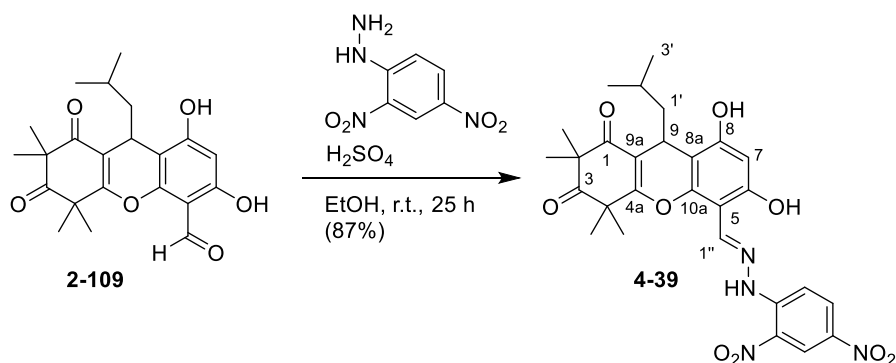
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.8 (3'-H), 23.4 (3'-H), 24.2 (2-CH₃), 24.4 (2-CH₃), 24.6 (4-CH₃), 24.8 (4-CH₃), 24.8 (C-9), 25.1 (C-2'), 46.6 (C-1'), 47.4 (C-4), 55.7 (OCH₃), 56.0

(C-2), 56.2 (OCH₃), 90.6 (C-7), 107.8 (C-5), 108.3 (C-8a), 113.9 (C-9a), 152.9 (C-10a), 162.3 (C-8), 162.7 (C-6), 167.9 (C-4a), 186.4 (C-1''), 197.7 (C-1), 212.2 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₂₄H₃₀O₆: 437.19346, found: 437.19347,

Δm_{rel} = 0.02 ppm.

(E)-5-((2-(2,4-Dinitrophenyl)hydrazineylidene)methyl)-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-39)



To a flask, charged with (2,4-dinitrophenyl)hydrazine (65% in H₂O, 50.7 mg, 166.3 μmol, 1.0 eq.), was added a solution of aldehyde **2-109** (64.0 mg, 165.6 μmol, 1.0 eq.) in EtOH (10.0 mL, HPLC grade) at r.t. followed by addition of conc. H₂SO₄ (40 μL, 720.0 μmol, 4.4 eq.). After 25 h at r.t., the reaction mixture was cooled to 0 °C and the precipitate was filtered off. The product **4-39** (82.0 mg, 144.7 μmol, 87%) was obtained as an orange solid without further purification.

R_f = 0.56 (CH₂Cl₂/MeOH, 100:1, vanillin)

mp = 290 °C (dec.)

¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ [ppm] = 0.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 3'-H), 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 3'-H), 1.34 (s, 3H, 2-CH₃), 1.36 (s, 3H, 2-CH₃), 1.42 – 1.48 (obscured, 1H, 2'-H), 1.49 – 1.58 (obscured, 2H, 1'-H), 1.53 (s, 3H, 4-CH₃), 1.61 (s, 3H, 4-CH₃), 4.26 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, 9-H), 6.41 (s, 1H, 7-H), 7.73 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, ArH), 8.50 (dd, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 1H, ArH), 9.02 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, ArH), 9.34 (s, 1H, 1''-H), 11.01 (br s, 1H, OH), 11.55 (br s, 1H, OH), NH is obscured;

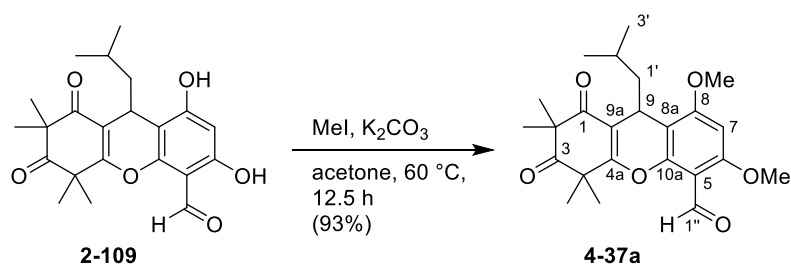
¹³C NMR (101 MHz, acetone-d₆): δ [ppm] = 23.7 (C-3'), 24.0 (C-3'), 24.4 (2-CH₃), 25.1 (3C, 2-CH₃, 2 × 4-CH₃), 25.8 (C-2'), 26.2 (C-9), 47.1 (C-1'), 48.1 (C-4), 56.6 (C-2), 99.9 (C-7), 107.0 (C-8a), 110.4 (weak, C-5), 114.8 (C-9a), 116.4 (2C, 2 × C_{Ar}), 124.1 (C_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}),

138.8 (C_{Ar}), 144.5 (C_{Ar}), 148.4 (C-1''), 152.1 (C-10a), 159.8 (C-8), 160.2 (C-8), 167.8 (C-4a), 197.8 (C-1), 212.4 (C-3);

HRMS [ESI] = [M – H][–] calcd. for C₂₈H₃₀N₄O₉: 565.19400, found: 565.19506,

Δm_{rel} = 1.87 ppm.

9-Isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-5-carbaldehyde (4-37a)

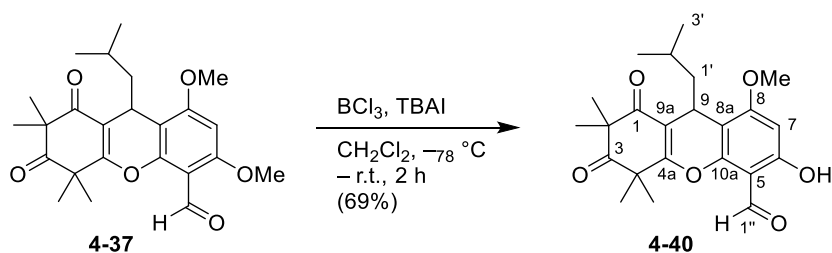


Under a nitrogen atmosphere, aldehyde **2-109** (44 mg, 114 μmol, 1.0 eq.) was dissolved in abs. acetone (4.0 mL). Dry K₂CO₃ (52 mg, 376 μmol, 3.3 eq.) was added at r.t., then iodomethane (40 μL, 649 μmol, 5.7 eq.) was added dropwise to the mixture. The reaction mixture was heated at 60 °C for 12.5 h, then cooled to r.t. and quenched with H₂O (1 mL). After extraction with ethyl acetate (3 × 10 mL), the combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl solution (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 1:1) afforded aldehyde **4-37a** as a yellowish oil (44 mg, 106 μmol, 93%).

R_f = 0.51 (petroleum ether/ethyl acetate, 1:1, vanillin)

The recorded data were consistent with those of compound **4-37**.

6-Hydroxy-9-isobutyl-8-methoxy-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-5-carbaldehyde (4-40)



Aldehyde **4-37** (28.1 mg, 67.8 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in abs. CH_2Cl_2 (2.5 mL) under inert conditions, and TBAI (63.1 mg, 170.8 μmol , 2.5 eq.) was added. The mixture was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$, and BCl_3 (1.0 M in CH_2Cl_2 , 171 μL , 170.5 μmol , 2.5 eq.) was carefully added. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for additional 5 min, warmed to r.t., and stirred for 2 h before quenching with ice water (2.5 mL). Subsequently, the mixture was extracted with Et_2O ($3 \times 8\text{ mL}$), washed with sat. aq. NaCl solution (15 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 8:1) to give the single deprotected product **4-40** as a colorless solid (19.1 mg, 47.7 μmol , 69%).

$R_f = 0.74$ (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1, vanillin)

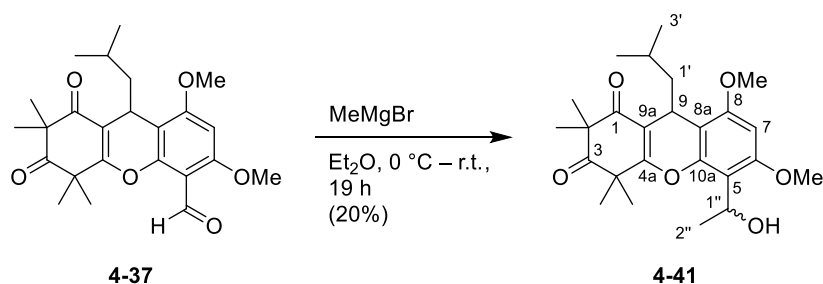
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6): δ [ppm] = 0.82 (d, $J = 6.2\text{ Hz}$, 3H, 3'-H), 0.86 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 3H, 3'-H), 1.33 (s, 3H, 2- CH_3), 1.34 – 1.42 (obscured, 2H, 1'-H), 1.36 (s, 3H, 4- CH_3), 1.43 – 1.49 (obscured, 1H, 2'-H), 1.52 (s, 3H, 4- CH_3), 1.62 (s, 3H, 4- CH_3), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.18 (t, $J = 5.9\text{ Hz}$, 1H, 9-H), 6.39 (s, 1H, 7-H), 10.32 (s, 1H, 1''-H), 12.25 (s, 1H, OH);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, acetone- d_6): δ [ppm] = 23.8 (C-3'), 24.3 (C-3'), 24.8 (2- CH_3), 25.4 (2- CH_3), 25.5 (2- CH_3), 25.6 (4- CH_3), 26.2 (2C, C-9, C-2'), 47.7 (C-1'), 48.5 (C-4), 57.1 (OCH_3), 57.4 (C-2), 96.6 (C-7), 106.0 (C-5), 108.0 (C-8a), 115.3 (C-9a), 154.5 (C-10a), 165.6 (C-6), 165.9 (C-8), 168.0 (C-4a), 192.5 (C-1''), 198.2 (C-1), 212.5 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6$: 423.17781, found: 423.17796,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.36\text{ ppm}$.

5-(1-Hydroxyethyl)-9-isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-41)



Under a nitrogen atmosphere, aldehyde **4-37** (36.5 mg, 88.1 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in abs. Et₂O (2.0 mL) and cooled to 0 °C. Methylmagnesium bromide (3.0 M in Et₂O, 45 μL , 132.1 μmol , 1.5 eq.) was slowly added, the ice bath was removed, and the mixture stirred for 19 h at r.t. After quenching with sat. aq. NH₄Cl solution (2 mL) at 0 °C and extraction with Et₂O (3 \times 6 mL), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 150:1, 1% NEt₃) to yield the diastereomeric alcohols **4-41** (7.6 mg, 17.7 μmol , 20%) as colorless viscous oils.

R_f = 0.53 and 0.46 (petroleum ether/ethyl acetate, 3:2, vanillin)

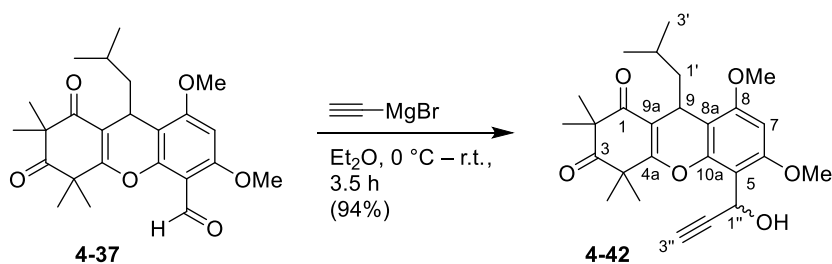
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 3'-H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 3''-H), 1.30 – 1.34 (obscured, 2H, 1'-H), 1.35 (s, 3H, 2-CH₃), 1.38 – 1.42 (obscured, 1H, 2'-H), 1.40 (s, 3H, 2-CH₃), 1.44 (s, 3H, 4-CH₃), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 2''-H), 1.58 (s, 3H, 4-CH₃), 3.58 (br d, J = 11.1 Hz, 1H, OH), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.22 – 4.29 (m, 1H, 9-H), 5.31 – 5.42 (m, 1H, 1''-H), 6.33 (s, 1H, 7-H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.7 (C-3'), 23.5 (C-3''), 23.9 (C-2''), 24.3 (2-CH₃), 24.5 (2-CH₃), 24.7 (4-CH₃), 25.0 (4-CH₃), 25.2 (2C, 2 \times C-9), 46.9 (C-1'), 47.3 (C-4), 55.5 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 55.9 (C-2), 63.8 (C-1''), 91.7 (C-7), 108.1 (C-8a), 112.8 (C-5), 113.9 (C-9a), 148.4 (C-10a), 156.3 (C-8), 157.0 (C-6), 167.3 (C-4a), 198.5 (C-1), 212.4 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₂₆H₃₄O₆: 453.22476, found: 453.22471,

Δm_{rel} = 0.12 ppm.

5-(1-Hydroxyprop-2-yn-1-yl)-9-isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-42)



Under a nitrogen atmosphere, aldehyde **4-37** (58.6 mg, 141.4 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in abs. Et_2O (5.0 mL) and cooled to 0 °C. Ethynylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 425 μL , 212.5 μmol , 1.5 eq.) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for 1 h at 0 °C and additional 2.5 h at r.t. After quenching with sat. aq. NH_4Cl solution (5 mL), the mixture was extracted with Et_2O (3×10 mL), the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ Et_2O , 2:1) to yield the diastereomeric alcohols **4-42** (58.7 mg, 133.3 μmol , 94%) as white solids.

$R_f = 0.35$ (petroleum ether/ Et_2O , 1:2, KMnO_4)

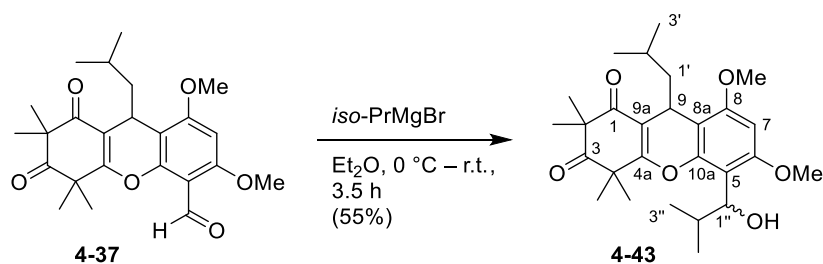
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.78 – 0.91 (m, 6H, $2 \times 3'$ -H), 1.29 – 1.34 (obscured, 2H, $1'$ -H), 1.35 – 1.42 (obscured, 1H, $2'$ -H), 1.36 (s, 3H, 2- CH_3), 1.40 (s, 3H, 2- CH_3), 1.48 (s, 2H, 4- CH_3), 1.53 (s, 1H, 4- CH_3), 1.59 (s, 3H, 4- CH_3), 2.47 (d, $J = 2.3$ Hz, 0.7H, $3''$ -H), 2.51 (d, $J = 2.5$ Hz, 0.3H, $3''$ -H), 3.61 (br d, $J = 11.1$ Hz, 0.3H, OH), 3.80 (br d, $J = 10.6$ Hz, 0.7H, OH), 3.96 (s, 1H, OCH_3), 3.97 (s, 2H, OCH_3), 4.23 – 4.30 (m, 1H, 9-H), 5.87 – 5.96 (m, 1H, $1''$ -H), 6.34 (s, 0.3H, 7-H), 6.35 (s, 0.7H, 7-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.6 (2C, $2 \times \text{C-}3'$), 23.4 (2C, $2 \times \text{C-}3'$), 24.2 (2C, $2 \times 2\text{-CH}_3$), 24.4 (2- CH_3), 24.5 (2- CH_3), 24.7 (4- CH_3), 24.8 (4- CH_3), 25.0 (2C, $2 \times 4\text{-CH}_3$), 25.2 (C- $2'$), 25.3 (2C, C-9, C- $2''$), 25.4 (C-9), 46.7 (C- $1'$), 46.8 (C- $1'$), 47.3 (C-4), 47.4 (C-4), 55.5 (2C, $2 \times \text{OCH}_3$), 55.8 (C-2), 55.9 (2C, C-2, C- $1''$), 56.0 (C- $1''$), 56.2 (2C, $2 \times \text{OCH}_3$), 71.8 (C- $3''$), 72.0 (C- $3''$), 84.0 (C- $2''$), 84.4 (C- $2''$), 91.9 (C-7), 92.0 (C-7), 108.3 (2C, $2 \times \text{C-}8\text{a}$), 109.0 (2C, $2 \times \text{C-}5$), 114.0 (C-9a), 114.3 (C-9a), 148.6 (C-10a), 148.9 (C-10a), 156.6 (C-6), 157.1 (C-6), 157.4 (2C, $2 \times \text{C-}8$), 167.1 (C-4a), 167.3 (C-4a), 197.4 (C-1), 197.6 (C-1), 212.1 (C-3), 212.3 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_6$: 463.20911, found: 464.20987,

$\Delta m_{\text{rel}} = 1.65$ ppm.

5-(1-Hydroxy-2-methylpropyl)-9-isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-43)



Under a nitrogen atmosphere, aldehyde **4-37** (60.4 mg, 145.7 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in abs. Et₂O (5.0 mL) and cooled to 0 °C. After dropwise addition of *iso*-propylmagnesium bromide (3.0 M in 2-MTHF, 60 μL , 180.0 μmol , 1.3 eq.), the ice bath was removed after 30 min and the mixture stirred for 3 h at r.t. After quenching with sat. aq. NH₄Cl solution (5 mL) and extraction with Et₂O (3 \times 6 mL), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1) to yield the diastereomeric alcohols **4-43a** and **4-43b** (combined, 36.6 mg, 79.8 μmol , 55%) as colorless oils.

Alcohol 4-43a

R_f = 0.49 (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1, vanillin)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.73 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 3''-H), 0.82 (d, J = 3.8 Hz, 3H, 3'-H), 0.83 (d, J = 3.9 Hz, 3H, 3'-H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 3''-H), 1.31 – 1.37 (obscured, 2H, 1'-H), 1.34 – 1.39 (obscured, 1H, 2'-H), 1.36 (s, 3H, 2-CH₃), 1.39 (s, 3H, 2-CH₃), 1.47 (s, 3H, 4-CH₃), 1.57 (s, 3H, 4-CH₃), 2.13 – 2.27 (m, 1H, 2''-H), 3.13 (br d, J = 10.4 Hz, 1H, OH), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 4.25 (t, J = 6.1 Hz, 1H, 9-H), 4.76 (t, J = 9.1 Hz, 1H, 1''-H), 6.31 (s, 1H, 7-H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.5 (C-3''), 19.8 (C-3''), 22.9 (C-3'), 23.6 (C-3'), 24.0 (2-CH₃), 24.8 (2-CH₃), 25.0 (C-2'), 25.2 (4-CH₃), 25.3 (2C, 4-CH₃, C-9), 34.3 (C-2''), 46.8 (C-1'), 47.5 (C-4), 55.4 (OCH₃), 55.7 (OCH₃), 55.8 (C-2), 73.4 (C-1''), 91.6 (C-7), 107.7 (C-8a), 111.3 (C-5), 113.3 (C-9a), 149.0 (C-10a), 156.4 (C-8), 157.0 (C-6), 167.0 (C-4a), 197.6 (C-1), 212.4 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₂₇H₃₈O₆: 481.25606, found: 481.25565,

Δm_{rel} = 0.85 ppm.

Only the NMR spectra of this diastereomer are shown in the attachment.

Alcohol 4-43b

R_f = 0.31 (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1, vanillin)

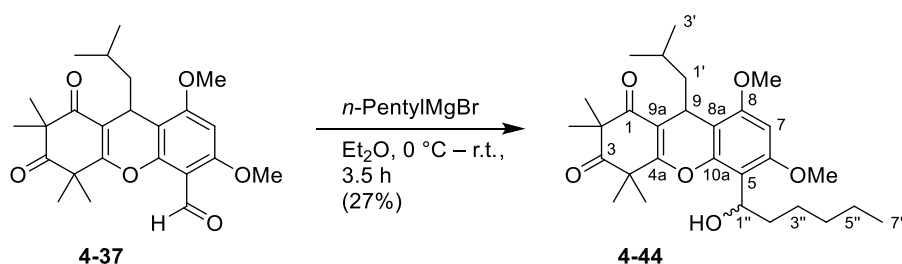
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.77 – 0.79 (m, 3H, 3''-H), 0.79 – 0.81 (m, 3H, 3'-H), 0.81 – 0.83 (m, 3H, 3''-H), 1.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 3''-H), 1.30 – 1.40 (obscured, 2H, 1'-H), 1.34 – 1.39 (obscured, 1H, 2'-H), 1.35 (s, 3H, 2-CH₃), 1.38 (s, 3H, 2-CH₃), 1.48 (s, 3H, 4-CH₃), 1.54 (s, 3H, 4-CH₃), 2.06 – 2.18 (m, 1H, 2''-H), 3.55 (br d, *J* = 11.5 Hz, 1H, OH), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.26 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, 9-H), 4.76 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, 1''-H), 6.32 (s, 1H, 7-H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.4 (C-3''), 19.7 (C-3''), 23.0 (C-3'), 23.6 (C-3'), 23.9 (2-CH₃), 24.7 (4-CH₃), 24.8 (2-CH₃), 25.0 (C-2'), 25.3 (4-CH₃), 25.5 (C-9), 35.0 (C-2''), 46.0 (C-1'), 47.3 (C-4), 55.5 (OCH₃), 55.7 (OCH₃), 55.9 (C-2), 74.0 (C-1''), 91.8 (C-7), 107.7 (C-8a), 111.3 (C-5), 113.7 (C-9a), 149.0 (C-10a), 156.3 (C-8), 156.8 (C-6), 167.6 (C-4a), 197.5 (C-1), 212.3 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₂₇H₃₈O₆: 481.25606, found: 481.25576,

Δm_{rel} = 0.62 ppm.

5-(1-Hydroxyhexyl)-9-isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-44)



Under a nitrogen atmosphere, aldehyde **4-37** (58.6 mg, 141.4 μmol, 1.0 eq.) was dissolved in abs. Et₂O (5.0 mL) and cooled to 0 °C. *n*-Pentylmagnesium bromide (2.0 M in Et₂O, 110 μL, 220.6 μmol, 1.6 eq.) was added dropwise, the resulting mixture was stirred for 1 h at 0 °C and additional 2.5 h at r.t. After quenching with sat. aq. NH₄Cl solution (5 mL) and extraction with Et₂O (3 × 10 mL), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1) to afford the diastereomeric alcohols **4-44** (18.6 mg, 38.2 μmol, 27%) as colorless oils.

$R_f = 0.32$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 75:1, vanillin)

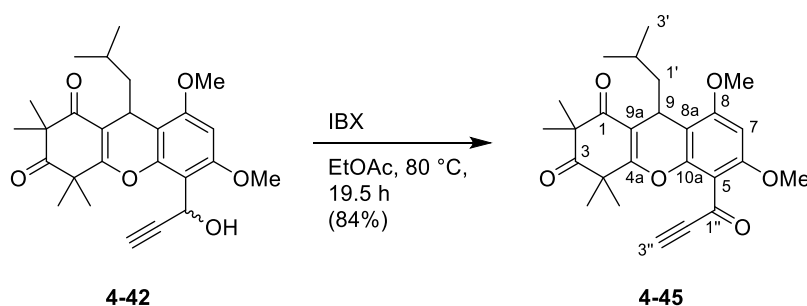
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.80 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, 3'-H), 0.83 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, 3'-H), 0.84 – 0.90 (m, 3H, 6''-H), 1.23 – 1.34 (m, 6H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 1.34 – 1.43 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.36 (s, 3H, 2- CH_3), 1.39 (s, 3H, 2- CH_3), 1.49 (s, 3H, 4- CH_3), 1.55 (s, 3H, 4- CH_3), 1.76 – 2.02 (m, 1H, 2''-H), 3.41 – 3.62 (m, 1H, OH), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.26 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, 9-H), 5.03 – 5.16 (m, 1H, 1''-H), 6.33 (s, 1H, 7-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.0 (C-6''), 22.7 (C-5''), 22.9 (C-3'), 23.6 (C-3'), 24.0 (C-3''), 24.8 (2C, 2 \times 2- CH_3), 25.1 (4- CH_3), 25.3 (4- CH_3), 25.5 (C-2'), 25.9 (C-9), 31.6 (C-4''), 38.1 (C-2''), 46.2 (C-1'), 47.4 (C-4), 55.5 (OCH_3), 55.7 (OCH_3), 55.9 (C-2), 68.1 (C-1''), 91.9 (C-7), 107.9 (C-5), 112.0 (C-8a), 113.8 (C-9a), 148.7 (C-10a), 156.3, 156.9 (C-6, C-8), 167.7 (C-4a), 197.5 (C-1), 212.4 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_6$: 509.28736, found: 509.28759,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.44$ ppm.

9-Isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-5-propioloyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-45)



Under a nitrogen atmosphere, the diastereomeric alcohols **4-42** (26.3 mg, 59.7 μmol , 1.0 eq.) were dissolved in ethyl acetate (2.0 mL, HPLC grade), and IBX (41.8 mg, 149.3 μmol , 2.5 eq.) was added. The reaction mixture was heated to 80 °C and stirred for 19.5 h. After cooling to r.t., the mixture was filtered off, and washed with ethyl acetate. Flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1) was used to purify the crude product to afford ketone **4-45** (21.9 mg, 50.0 μmol , 84%) as a slightly yellow oil.

$R_f = 0.31$ (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1, vanillin)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.86 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H, 3'-H), 0.87 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H, 3'-H), 1.32 – 1.36 (obscured, 2H, 1'-H), 1.35 (s, 3H, 2- CH_3), 1.38 (s, 3H, 2- CH_3), 1.39 – 1.42

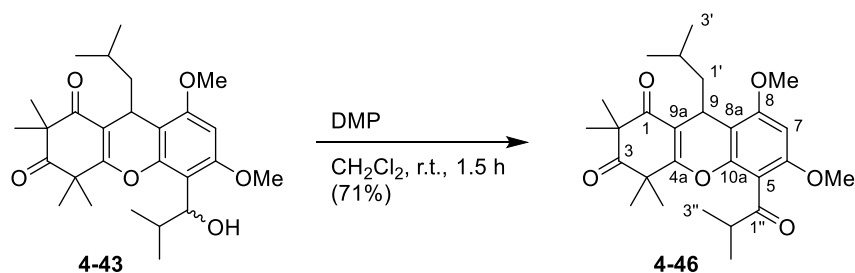
(obscured, 1H, 2'-H), 1.44 (s, 3H, 4-CH₃), 1.54 (s, 3H, 4-CH₃), 3.33 (s, 1H, 3''-H), 3.91 (s, 6H, 2 × OCH₃), 4.24 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, 9-H), 6.29 (s, 1H, 7-H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.7 (C-3'), 23.4 (C-3'), 24.2 (2-CH₃), 24.4 (2-CH₃), 24.5 (4-CH₃), 24.7 (4-CH₃), 25.1 (C-9), 25.1 (C-2'), 46.7 (C-1'), 47.4 (C-4), 55.7 (OCH₃), 56.0 (C-2), 56.3 (OCH₃), 78.0 (C-3''), 83.6 (C-2''), 91.3 (C-7), 108.4 (C-8a), 110.6 (C-5), 113.8 (C-9a), 150.5 (C-10a), 159.0 (C-6), 160.3 (C-8), 167.7 (C-4a), 174.5 (C-1''), 197.6 (C-1), 212.3 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₂₆H₃₀O₆: 461.19346, found: 461.19343,

Δm_{rel} = 0.06 ppm.

9-Isobutyl-5-isobutyryl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-46)



Under an argon atmosphere, the alcohols **4-43** (24.8 mg, 54.1 μmol, 1.0 eq.) were dissolved in abs. CH₂Cl₂ (1.5 mL), and DMP (29.4 mg, 69.2 μmol, 1.3 eq.) as well as NaHCO₃ (22.9 mg, 272.6 μmol, 5.0 eq.) were added and the mixture was stirred at r.t. for 1.5 h. The reaction was quenched with sat. aq. Na₂SO₃ solution (0.5 mL) and vigorously stirred for 15 min. Subsequently, the reaction mixture was added to a sat. aq. NaHCO₃ solution (3 mL) and extracted with ethyl acetate (3 × 8 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, the desiccant was filtered off, and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 5:1), and ketone **4-46** (17.5 mg, 38.3 μmol, 71%) was obtained as a colorless oil.

R_f = 0.57 (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1, vanillin)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.85 (2 d appear as t, *J* = 4.9, 4.9 Hz, 6H, 2 × 3'-H), 1.19 (2 d appear as t, *J* = 6.2, 6.2 Hz, 6H, 2 × 3''-H), 1.33 – 1.40 (obscured, 2H, 1'-H), 1.35 (s, 3H, 2-CH₃), 1.37 (s, 3H, 2-CH₃), 1.38 – 1.44 (obscured, 1H, 2'-H), 1.40 (s, 3H, 4-CH₃), 1.47

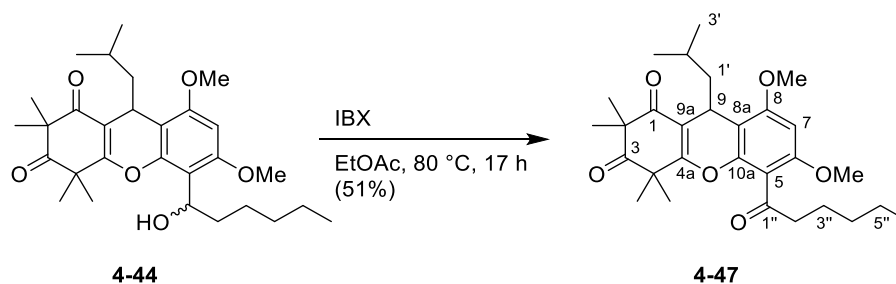
(s, 3H, 4-CH₃), 3.13 (sept, $J = 7.0, 7.0, 7.0$ Hz, 1H, 2''-H), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.24 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, 9-H), 6.28 (s, 1H, 7-H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 17.8 (C-3''), 18.0 (C-3''), 22.8 (C-3'), 23.5 (C-3'), 24.0 (2-CH₃), 24.5 (4-CH₃), 24.7 (2-CH₃), 24.8 (4-CH₃), 25.1 (C-2'), 25.4 (C-9), 42.2 (C-2''), 46.5 (C-1'), 47.3 (C-4), 55.6 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 56.0 (C-2), 91.2 (C-7), 108.0 (C-8a), 112.0 (C-5), 113.6 (C-9a), 148.6 (C-10a), 156.4 (C-6), 158.3 (C-8), 167.5 (C-4a), 197.6 (C-1), 206.8 (C-1''), 212.3 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₂₇H₃₆O₆: 479.24041, found: 479.24054,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.27$ ppm.

5-Hexanoyl-9-isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-47)



Under a nitrogen atmosphere, the diastereomeric alcohols **4-44** (18.5 mg, 38.0 μmol , 1.0 eq.) were dissolved in ethyl acetate (3.0 mL, HPLC grade), and to this solution, IBX (22.0 mg, 78.7 μmol , 2.1 eq.) was added. The mixture was heated to 80 °C and stirred for 17 h, before it was filtered, washed with ethyl acetate, and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1) led to ketone **4-47** (9.4 mg, 19.4 μmol , 51%) as a colorless oil.

$R_f = 0.42$ (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

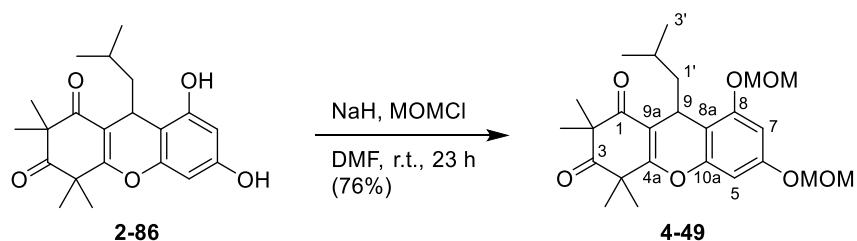
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.86 (d, $J = 3.8$ Hz, 3H, 3'-H), 0.87 (d, $J = 3.7$ Hz, 3H, 3'-H), 0.88 – 0.93 (obscured, 3H, 6''-H), 1.31 – 1.38 (obscured, 2H, 1'-H), 1.32 – 1.38 (obscured, 2H, 5''-H), 1.33 – 1.38 (obscured, 2H, 4''-H), 1.35 (s, 3H, 2-CH₃), 1.38 (s, 3H, 2-CH₃), 1.39 – 1.45 (obscured, 1H, 2'-H), 1.41 (s, 3H, 4-CH₃), 1.49 (s, 3H, 4-CH₃), 1.64 – 1.76 (m, 2H, 3''-H), 2.71 – 2.91 (m, 2H, 2''-H), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.24 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, 9-H), 6.28 (s, 1H, 7-H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.9 (C-6''), 22.5 (C-5''), 22.7 (C-3'), 23.5 (C-3'), 23.8 (C-3''), 24.1 (2-CH₃), 24.6 (2C, 2-CH₃, 4-CH₃), 24.7 (4-CH₃), 25.1 (C-2'), 25.2 (C-9), 31.5 (C-4''), 45.2 (C-2''), 46.7 (C-1'), 47.3 (C-4), 55.6 (OCH₃), 56.0 (2C, C-2, OCH₃), 91.2 (C-7), 108.1 (C-8a), 112.6 (C-5), 113.8 (C-9a), 148.6 (C-10a), 156.4 (C-6), 158.3 (C-8), 167.6 (C-4a), 197.6 (C-1), 203.1 (C-1''), 212.3 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₂₉H₄₀O₆: 507.27171, found: 507.27150,

Δm_{rel} = 0.41 ppm.

9-Isobutyl-6,8-bis(methoxymethoxy)-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-49)



Under a nitrogen atmosphere, xanthene **2-86** (234 mg, 0.65 mmol, 1.0 eq.) and NaH (60% in paraffin oil, 61 mg, 1.52 mmol, 2.3 eq.) were dissolved in abs. DMF (5.0 mL) and cooled to 0 °C. The mixture was stirred for 20 min at this temperature, before MOMCl (110 μL, 1.44 mmol, 2.2 eq.) was added dropwise. The ice bath was removed, and the mixture stirred for 23 h at r.t. before it was quenched with 1N HCl (15 mL). After extraction with ethyl acetate (3 × 50 mL), the combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl solution (30 mL), and dried over Na₂SO₄. The desiccant was filtered off and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 6:1) to afford xanthene **4-49** (220 mg, 0.49 mmol, 76%) as a white solid.

R_f = 0.61 (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1, vanillin)

mp = 115.1 – 116.4 °C

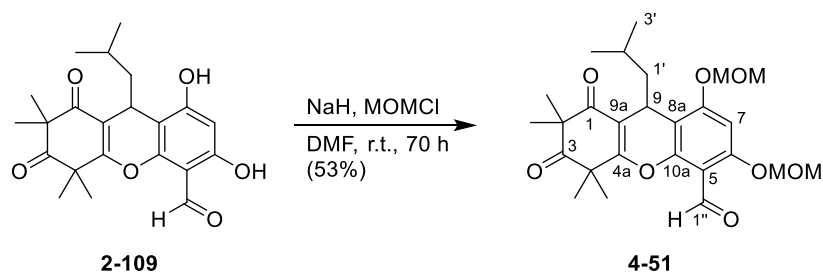
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, 3'-H), 0.87 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H, 3'-H), 1.37 (s, 3H, 2-CH₃), 1.37 – 1.46 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.40 (s, 3H, 2-CH₃), 1.46 (s, 3H, 4-CH₃), 1.56 (s, 3H, 4-CH₃), 3.50 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.51 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 4.27 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, 9-H), 5.16 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 5.20 (s, 2H, OCH₂OCH₃), 6.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 5-H), 6.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 7-H);

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.0 (C-3'), 23.6 (C-3'), 24.2 (2- CH_3), 24.6 (2C, 2- CH_3 , 4- CH_3), 24.8 (4- CH_3), 25.1 (C-2'), 25.6 (C-9), 46.7 (C-1'), 47.2 (C-4), 55.9 (C-2), 56.2 (OCH_2OCH_3), 56.3 (OCH_2OCH_3), 94.6 (2C, 2 \times OCH_2OCH_3), 97.0 (C-5), 99.6 (C-7), 109.5 (C-8a), 113.6 (C-9a), 152.1 (C-10a), 155.4 (C-8), 156.9 (C-6), 167.9 (C-4a), 197.6 (C-1), 212.6 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_7$: 469.21967, found: 469.22016,

$\Delta m_{\text{rel}} = 1.03$ ppm.

9-Isobutyl-6,8-bis(methoxymethoxy)-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-5-carbaldehyde (4-51)



To a solution of aldehyde **2-109** (244.5 mg, 632.7 μmol , 1.0 eq.) in abs. DMF (8.0 mL), NaH (60% paraffin oil, 101.2 mg, 2.53 mmol, 4.0 eq.) was added carefully (exothermic!), and the resulting mixture was cooled to 0 $^\circ\text{C}$. Then, MOMCl (240 μL , 3.16 mmol, 5.0 eq.) was added dropwise, and the mixture was stirred for 70 h at r.t., quenched with H_2O (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3 \times 50 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1) to yield the protected aldehyde **4-51** (160.0 mg, 337.1 μmol , 53%) as a colorless oil.

$R_f = 0.23$ (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.87 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H, 3'-H), 0.89 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H, 3'-H), 1.35 – 1.40 (obscured, 2H, 1'-H), 1.37 (s, 3H, 2- CH_3), 1.41 (s, 3H, 2- CH_3), 1.49 (s, 3H, 4- CH_3), 1.57 – 1.61 (obscured, 1H, 2'-H), 1.64 (s, 3H, 4- CH_3), 3.53 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 3.54 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 4.27 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, 9-H), 5.25 – 5.33 (m, 4H, 2 \times OCH_2OCH_3), 6.80 (s, 1H, 7-H), 10.49 (s, 1H, 1''-H);

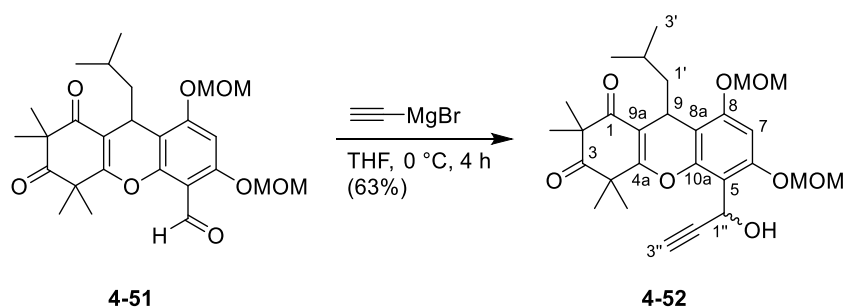
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.0 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.3 (2- CH_3), 24.4 (2- CH_3), 24.6 (4- CH_3), 24.8 (4- CH_3), 25.1 (2C, C-2', C-9), 46.8 (C-1'), 47.5 (C-4), 56.1 (C-2), 56.7

(OCH₂OCH₃), 56.8 (OCH₂OCH₃), 94.6 (OCH₂OCH₃), 95.1 (OCH₂OCH₃), 96.9 (C-7), 98.1 (C-5), 110.1 (C-8a), 113.8 (C-9a), 152.5 (C-10a), 159.9 (C-8), 160.3 (C-6), 168.1 (C-4a), 186.6 (C-1''), 197.8 (C-1), 211.2 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₂₆H₃₄O₈: 497.21459, found: 497.21461,

Δm_{rel} = 0.05 ppm.

4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (**4-52**)



Under a nitrogen atmosphere, ethynylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 960 μ L, 480.0 μ mol, 3.0 eq.) was added dropwise to a solution of aldehyde **4-51** (74.8 mg, 157.6 μ mol, 1.0 eq.) in abs. THF (5.0 mL) at 0 °C. The mixture was quenched after 4 h at 0 °C with sat. aq. NH₄Cl solution (5 mL) and extracted with Et₂O (3 \times 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1) to obtain the diastereomeric alcohols **4-52** (49.8 mg, 99.4 μ mol, 63%) as a colorless oil.

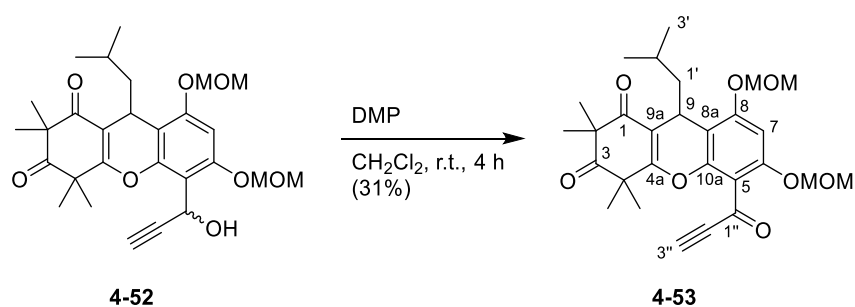
R_f = 0.35 (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1, vanillin)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.82 – 0.92 (m, 6H, 2 \times 3'-H), 1.32 – 1.38 (obscured, 2H, 1'-H), 1.36 (s, 3H, 2-CH₃), 1.40 (s, 3H, 2-CH₃), 1.41 – 1.47 (obscured, 1H, 2'-H), 1.48 (s, 3H, 4-CH₃), 1.60 (s, 3H, 4-CH₃), 2.48 (d, J = 2.5 Hz, 1.4H, 3''-H), 2.52 (d, J = 2.3 Hz, 0.6H, 3''-H), 3.50 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.55 (2 s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.60 (br d, J = 11.1 Hz, 0.3H, OH), 3.77 (br d, J = 10.6 Hz, 0.7H, OH), 4.23 – 4.32 (m, 1H, 9-H), 5.17 – 5.36 (m, 4H, 2 \times OCH₂OCH₃), 5.89 – 5.97 (m, 1H, 1''-H), 6.81 (s, 0.3H, 7-H), 6.83 (s, 0.7H, 7-H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.8 (C-3'), 22.8 (C-3'), 23.3 (C-3'), 23.4 (C-3'), 24.2 (2C, 2 \times 2-CH₃), 24.5 (2-CH₃), 24.6 (2-CH₃), 24.8 (2C, 2 \times 4-CH₃), 24.9 (2C, 2 \times 4-CH₃), 25.1 (2C, 2 \times C-2'), 25.4 (C-9), 25.6 (C-9), 46.9 (C-1'), 47.0 (C-1'), 47.4 (C-4), 47.5 (C-4), 55.9 (C-1''), 56.0 (C-1''), 56.1 (C-2), 56.2 (C-2), 56.4 (2C, 2 \times OCH₂OCH₃), 56.7 (2C, 2 \times OCH₂OCH₃), 72.1 (C-3''), 72.3 (C-3''), 83.9 (C-2''), 84.3 (C-2''), 94.7 (2C, 2 \times OCH₂OCH₃),

95.2 (2C, 2 × OCH₂OCH₃), 98.0 (2C, 2 × C-7), 110.1 (C-8a), 110.2 (C-8a), 110.9 (C-5), 111.1 (C-5), 114.0 (C-9a), 114.3 (C-9a), 148.5 (C-10a), 148.9 (C-10a), 154.7 (2C, 2 × C-6), 155.1 (2C, 2 × C-8), 167.3 (C-4a), 167.4 (C-4a), 197.5 (C-1), 197.7 (C-1), 212.0 (C-3), 212.2 (C-3);
HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₂₈H₃₆O₈: 523.23024, found: 523.23033,
 $\Delta m_{\text{rel}} = 0.18$ ppm.

9-Isobutyl-6,8-bis(methoxymethoxy)-2,2,4,4-tetramethyl-5-propioloyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-53)



Under a nitrogen atmosphere, the diastereomeric alcohols **4-52** (32.0 mg, 63.9 μmol , 1.0 eq.) were dissolved in abs. CH₂Cl₂ (2.0 mL), before adding DMP (81.7 mg, 192.6 μmol , 3.0 eq.) and stirring of the resulting mixture at r.t. for 4 h. The reaction was quenched with 10% aq. Na₂SO₃ solution (1 mL), diluted with Et₂O (2 mL), and extracted with Et₂O (2 × 2.5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, the desiccant was filtered off, and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1), and the ketone **4-53** (9.8 mg, 19.7 μmol , 31%) was obtained as a yellow oil.

R_f = 0.41 (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1, vanillin)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.89 (2 d appear as d, $J = 6.3$ Hz, 6H, 2 × 3'-H), 1.34 – 1.40 (obscured, 2H, 1'-H), 1.36 (s, 3H, 2-CH₃), 1.40 (s, 3H, 2-CH₃), 1.41 – 1.48 (obscured, 1H, 2'-H), 1.45 (s, 3H, 4-CH₃), 1.55 (s, 3H, 4-CH₃), 3.36 (s, 1H, 3''-H), 3.52 (2 s, 6H, 2 × OCH₂OCH₃), 4.27 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, 9-H), 5.16 – 5.28 (m, 4H, 2 × OCH₂OCH₃), 6.81 (s, 1H, 7-H);

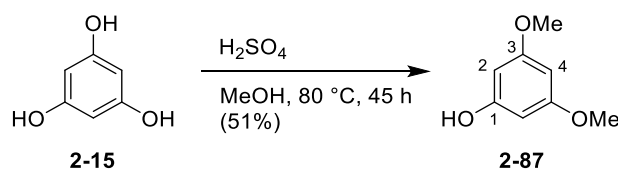
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.9 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.3 (2-CH₃), 24.4 (2-CH₃), 24.5 (4-CH₃), 24.7 (4-CH₃), 25.1 (C-2'), 25.4 (C-9), 46.9 (C-1'), 47.4 (C-4), 56.0 (C-2), 56.7 (2C, 2 × OCH₂OCH₃), 78.4 (C-3''), 83.4 (C-2''), 94.6 (OCH₂OCH₃), 95.2 (OCH₂OCH₃), 97.5

(C-7), 110.1 (C-8a), 112.4 (C-5), 113.8 (C-9a), 150.0 (C-10a), 156.0 (C-6), 157.8 (C-8), 167.7 (C-4a), 174.7 (C-1''), 197.7 (C-1), 212.2 (C-3);

HRMS [ESI] = $[M + Na]^+$ calcd. for $C_{28}H_{34}O_8$: 521.21459, found: 521.21418,

$\Delta m_{rel} = 0.78$ ppm.

3,5-Dimethoxyphenol (**2-87**)^[165]



Under an argon atmosphere, anhydrous phloroglucinol (**2-15**) (8.05 g, 63.8 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in abs. MeOH (40 mL). Conc. H_2SO_4 (4.45 mL, 83.0 mmol, 1.3 eq.) was added and the mixture was heated to 80 °C. After refluxing for 45 h, aq. 10% K_2CO_3 solution (80 mL), and toluene (30 mL) were added. Subsequently, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with toluene (2×30 mL), acidified to $pH \approx 2$ with 3N HCl, and again extracted with ethyl acetate (3×30 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , the desiccant was filtered off, and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by fractional distillation *in vacuo* (bp 99 – 105 °C, 0.52 mbar), flash chromatographic purification is also possible (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1). Finally, 3,5-dimethoxyphenol (**2-87**) was obtained as a yellowish oil (4.96 g, 32.2 mmol, 51%).

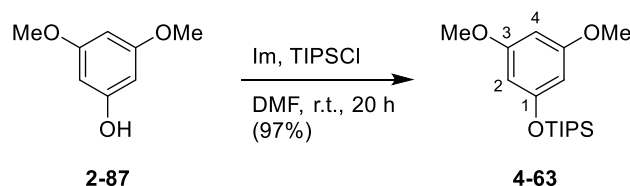
$R_f = 0.48$ (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1, vanillin)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.77 (s, 6H, $2 \times OCH_3$), 4.90 (br s, 1H, OH), 6.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H, $2 \times 2\text{-H}$), 6.09 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, 4-H);

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 55.3 (2C, $2 \times OCH_3$), 93.1 (C-4), 94.2 (2C, $2 \times C\text{-2}$), 157.3 (C-1), 161.6 (2C, $2 \times C\text{-3}$);

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[165]

(3,5-Dimethoxyphenoxy)triisopropylsilane (4-63)^[166]



Under a nitrogen atmosphere, 3,5-dimethoxyphenol (**2-87**) (7.57 g, 49.07 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in abs. DMF (130 mL) at r.t. Imidazole (5.01 g, 73.61 mmol, 1.5 eq.) was added, followed by the addition of TIPSCl (11.9 mL, 58.88 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. for 20 h, then 10% aq. NaHCO₃ solution (150 mL) was added, and the aqueous layer was extracted with *n*-hexane (3 × 100 mL). The combined organic layers were washed with 0.5 M HCl (200 mL) and water (200 mL), dried over MgSO₄, filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by distillation under vacuum (bp. 55 °C, 3 mbar, oil bath 120 – 200°C) to give silyl ether **4-63** (14.72 g, 47.41 mmol, 97%) as a slightly yellowish liquid.

R_f = 0.80 (petroleum ether/ethyl acetate, 5:1, vanillin)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 18H, TIPS-CH₃), 1.19 – 1.32 (m, 3H, TIPS-CH), 3.76 (s, 6H, 2 × OCH₃), 6.04 – 6.15 (m, 3H, ArH);

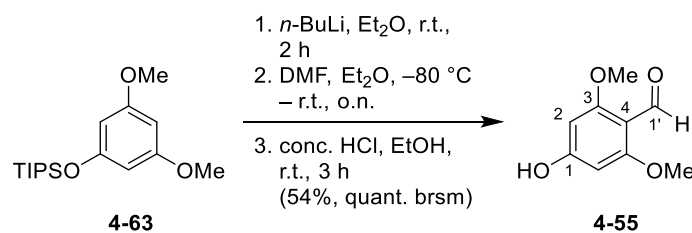
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.7 (3C, 3 × Si(CH(CH₃)₂)₃), 17.9 (6C, 6 × Si(CH(CH₃)₂)₃), 55.2 (2C, 2 × OCH₃), 93.3 (C-4), 98.7 (2C, 2 × C-2), 157.8 (C-1), 161.2 (2C, 2 × C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₁₇H₃₀O₃Si: 311.20370, found: 311.20374,

Δm_{rel} = 0.14 ppm.

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[166]

4-Hydroxy-2,6-dimethoxybenzaldehyde (**4-55**)^[166]



Under a nitrogen atmosphere, silyl ether **4-63** (2.0 g, 6.44 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in abs. Et₂O (32.0 mL). Subsequently, *n*-BuLi (2.5 M in *n*-hexane, 3.86 mL, 9.66 mmol, 1.5 eq.) was added at r.t., and the yellow solution was stirred at r.t. for 2 h before cooling to -80 °C. A solution of abs. DMF (4.96 mL, 64.41 mmol, 10.0 eq.) and abs. Et₂O (5.0 mL) was added over a period of 15 min. After the addition, the reaction mixture was allowed to thaw overnight, followed by addition of a solution of 15.2 mL EtOH and 0.8 mL conc. HCl. The resulting suspension was stirred for 3 h at r.t., and subsequently NaHCO₃ (3.9 g) was added at 0 °C. Then, H₂O (40 mL) was added, and stirring was continued for 5 min at r.t., before the aqueous phase was extracted with Et₂O/*n*-hexane (1:1, v/v, 3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The aqueous phase was acidified with 1N HCl to pH ≈ 2 and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) and ethyl acetate (4 × 50 mL), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. Finally, aldehyde **4-55** (635 mg, 3.49 mmol, 54%, quant. brsm) was obtained as a yellow solid.

R_f = 0.75 (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, vanillin)

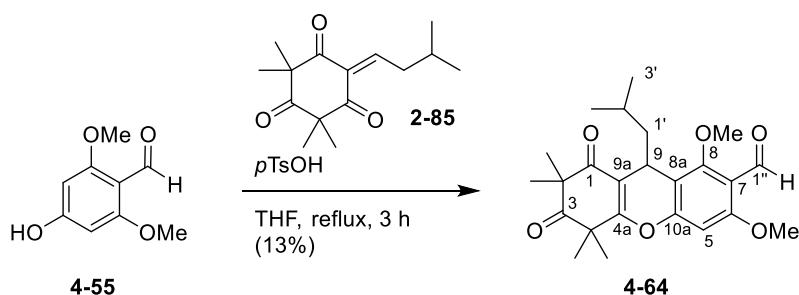
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.76 (s, 6H, 2 × OCH₃), 6.09 (s, 2H, 2-H), 10.15 (s, 1H, 1'-H), 10.64 (br s, 1H, OH).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 55.7 (2C, 2 × OCH₃), 91.8 (2C, 2 × C-2), 106.8 (C-4), 163.5 (2C, 2 × C-3), 165.1 (C-1), 185.2 (C-1');

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₉H₁₀O₄: 205.04713, found: 205.04747, Δ_{m,rel} = 1.67 ppm.

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[166]

9-Isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-7-carbaldehyde (4-64)



Freshly synthesized triketone **2-85** (113 mg, 451 μmol , 1.65 eq.) was dissolved in THF (1.5 mL, HPLC grade), together with phenol **4-55** (50 mg, 274 μmol , 1.0 eq.) and *p*TsOH \cdot H₂O (156 mg, 822 μmol , 3.0 eq.), and the resulting mixture was refluxed for 3 h. The reaction was quenched with H₂O (2 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 2 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 7:1) yielded xanthene **4-64** (14.6 mg, 35.2 μmol , 13%) as an orange solid.

R_f = 0.48 (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1, KMnO₄)

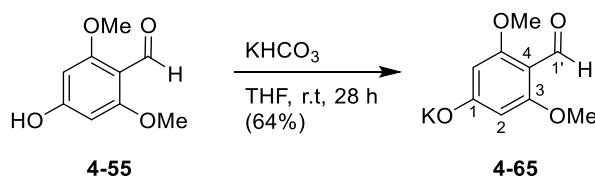
¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.83 (d, J = 6.5 Hz, 3H, 3'-H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H, 3'-H), 1.39 (s, 3H, 2-CH₃), 1.39 – 1.41 (obscured, 2H, 1'-H), 1.41 – 1.47 (obscured, 1H, 2'-H), 1.42 (s, 3H, 2-CH₃), 1.48 (s, 3H, 4-CH₃), 1.59 (s, 3H, 4-CH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H, 9-H), 6.50 (s, 1H, 5-H), 10.39 (s, 1H, 1''-H);

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.1 (2C, 2 \times C-3'), 23.7 (2-CH₃), 24.5 (4-CH₃), 24.8 (C-2'), 24.9 (4-CH₃), 25.0 (2-CH₃), 25.4 (C-9), 47.2 (C-4), 47.3 (C-1'), 56.1 (C-2), 56.3 (OCH₃), 63.4 (OCH₃), 95.7 (C-5), 113.2 (C-8a), 114.0 (C-9a), 115.8 (C-7), 156.5 (C-10a), 161.4 (C-8), 161.9 (C-6), 166.7 (C-4a), 187.9 (C-1''), 197.5 (C-1), 211.9 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₂₄H₃₀O₆: 437.19346, found: 437.19355,

Δm_{rel} = 0.21 ppm.

Potassium 4-formyl-3,5-dimethoxyphenolate (4-65)

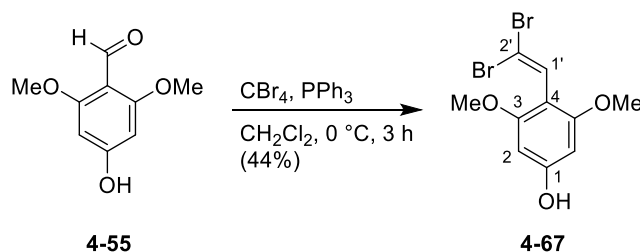


To a solution of aldehyde **4-55** (50.0 mg, 274 μmol , 1.0 eq.) in THF (4.0 mL, HPLC grade), K_2CO_3 (27.4 mg, 274 μmol , 1.0 eq.) was added at r.t. The resulting mixture was stirred at r.t. for 28 h, whereby the mixture became a yellow suspension with a beige precipitate. This precipitate was filtered off, washed with Et_2O , and dried *in vacuo* to afford potassium salt **4-65** as a bright yellow powder (38.8 mg, 176 μmol , 64%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.61 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 5.58 (s, 2H, $2 \times \text{2-H}$), 9.86 (s, 1H, $1''\text{-H}$);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 54.8 (2C, $2 \times \text{OCH}_3$), 94.0 (2C, $2 \times \text{C-2}$), 102.9 (C-4), 164.1 (3C, $2 \times \text{C-3}$, C-1), 182.1 (C-1'').

4-(2,2-Dibromovinyl)-3,5-dimethoxyphenol (4-67)



Under a nitrogen atmosphere, CBr_4 (1.27 g, 3.84 mmol, 2.0 eq.) was dissolved in abs. CH_2Cl_2 (60 mL) and cooled to 0°C . To this solution PPh_3 (2.02 g, 7.68 mmol, 4.0 eq.) was added, and the reaction mixture was stirred at 0°C for 20 min, whereupon the solution became orange. Then, a suspension of aldehyde **4-55** (335.0 mg, 1.84 mmol, 1.0 eq.) dissolved in abs. CH_2Cl_2 (50 mL) was added over a period of 20 min. The reaction mixture was stirred for 3 h at 0°C , quenched with H_2O (50 mL), the layers were separated, and the organic layer was washed with sat. aq. NaCl solution (50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was passed over a silica pad (petroleum ether/ethyl acetate, 1:2) to afford gem-dibromoalkene **4-67** (270.0 mg, 0.80 mmol, 44%) as a dark red oil.

$R_f = 0.68$ (petroleum ether/ethyl acetate, 1:2, KMnO_4)

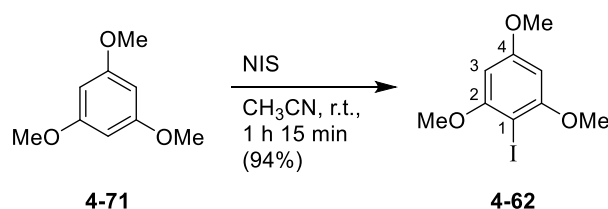
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.78 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 5.35 (br s, 1H, OH), 6.07 (s, 2H, $2 \times 2\text{-H}$), 7.17 (s, 1H, $1'\text{-H}$);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 55.7 (2C, $2 \times \text{OCH}_3$), 91.8 (2C, $2 \times \text{C-2}$), 92.8 (C-2'), 106.7 (C-4), 130.8 (C-1'), 157.7 (2C, $2 \times \text{C-3}$), 158.1 (C-1);

HRMS [ESI] = $[\text{M} - \text{H}]^-$ calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_3$: 334.89239, found: 334.89239,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.01$ ppm.

2-Iodo-1,3,5-trimethoxybenzene (**4-62**)^[167]



1,3,5-Trimethoxybenzene (**4-71**) (3.65 g, 21.7 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in abs. CH_3CN (4.0 mL) under a nitrogen atmosphere, and NIS (5.37 g, 23.9 mmol, 1.1 eq.) was added in portions at r.t. to the solution. This amber mixture was stirred for 1 h 15 min at r.t., while the solution became slowly a suspension. Afterwards, the solid was filtered off and the filter cake was washed with 1M NaOH, H_2O and *n*-hexane. The iodinated product **4-62** was collected as a white powder (6.01 g, 20.4 mmol, 94%).

$R_f = 0.29$ (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, KMnO_4)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.07 (s, 2H, $2 \times 3\text{-H}$);

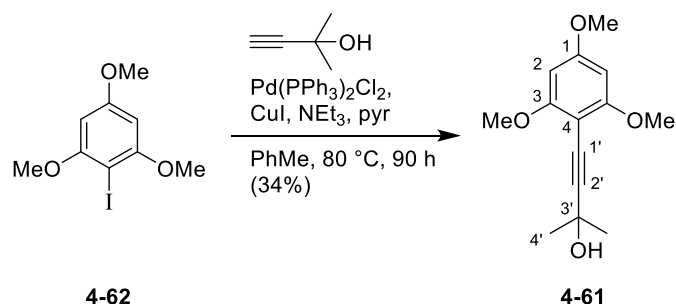
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 55.6 (OCH_3), 56.5 (2C, $2 \times \text{OCH}_3$), 66.7 (C-1), 91.2 (2C, $2 \times \text{C-3}$), 159.8 (2C, $2 \times \text{C-2}$), 162.2 (C-4);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{IO}_3$: 316.96451, found: 316.96461,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.32$ ppm.

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[167]

2-Methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)but-3-yn-2-ol (**4-61**)^[168]



To a solution of 2-iodo-1,3,5-trimethoxybenzene (**4-62**) (5.97 g, 20.3 mmol, 1.0 eq.) in abs. toluene (15.0 mL), pyridine (10.5 mL) and NEt₃ (25.0 mL) were added. After addition of 2-methyl-3-butyn-2-ol (2.48 mL, 25.4 mmol, 1.25 eq.) and copper(I) iodide (77 mg, 406 μmol, 2 mol-%), bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (142 mg, 203 μmol, 1 mol-%), dissolved in pyridine (5.0 mL) was added. The resulting mixture was heated for 90 h at 80 °C, before the mixture was filtered, the filter cake was washed with toluene, and the filtrate was successively washed with 2M HCl (3 × 50 mL), H₂O (3 × 50 mL) and sat. aq. NaCl solution (2 × 50 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1 → 1:1) to yield alkyne **4-61** as a brown solid (1.74 g, 6.95 mmol, 34%).

R_f = 0.18 (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1, vanillin)

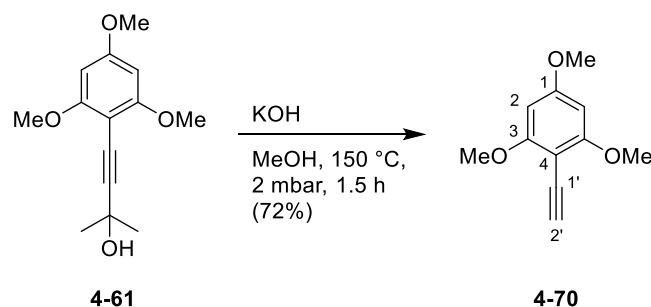
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.65 (s, 6H, 2 × 4'-H), 2.22 (br s, 1H, OH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 6H, 2 × OCH₃), 6.09 (s, 2H, ArH);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 31.6 (2C, 2 × C-4'), 55.4 (OCH₃), 56.0 (2C, 2 × OCH₃), 66.0 (C-3'), 74.4 (C-1'), 90.5 (2C, 2 × C-3), 93.8 (C-1), 100.9 (C-2'), 161.5 (C-4), 162.3 (2C, 2 × C-2);

HRMS [ESI] = [M + H]⁺ calcd. for C₁₄H₁₈O₄: 251.12779, found: 251.12817, Δ_{m,rel} = 1.53 ppm.

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[313]

2-Ethynyl-1,3,5-trimethoxybenzene (**4-70**)^[168]



Alkynol **4-61** (256.0 mg, 1.02 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in abs. MeOH (5.0 mL) and KOH (7.5 mg, 0.12 mmol, 13 mol-%), dissolved in abs. MeOH (1.0 mL), was added at r.t. After creating a vacuum, the solvent was evaporated. Subsequently, a cooling finger was installed, and the reaction mixture was stirred for 1.5 h at 2 mbar and 150 °C. The white crystalline alkyne **4-70** (140.8 mg, 0.73 mmol, 72%) was collected as the sublimate.

R_f = 0.28 (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1, KMnO₄)

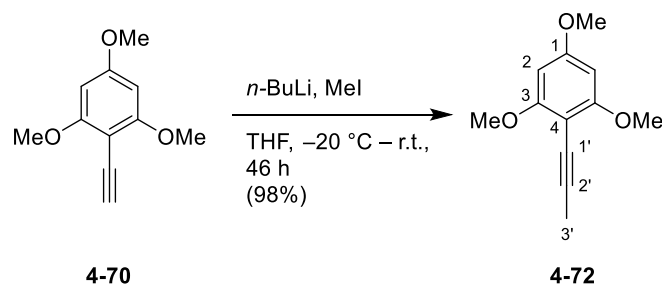
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.51 (s, 1H, 2'-H), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 6H, 2 \times OCH₃), 6.11 (s, 2H, 2 \times 2-H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 55.5 (OCH₃), 56.1 (2C, 2 \times OCH₃), 76.6 (C-1'), 83.8 (C-2'), 90.4 (2C, 2 \times C-3), 93.0 (C-1), 162.0 (C-4), 163.0 (2C, 2 \times C-2);

HRMS [ESI] = [M + H]⁺ calcd. for C₁₁H₁₂O₃: 193.08592, found: 193.08610, Δm_{rel} = 0.94 ppm.

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[314]

1,3,5-Trimethoxy-2-(prop-1-yn-1-yl)benzene (**4-72**)^[171]



To a solution of alkyne **4-70** (425.6 mg, 2.21 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (10.0 mL) at -20 °C, *n*-BuLi (2.5 M in *n*-hexane, 0.89 mL, 2.21 mmol, 1.0 eq.) was added. After stirring for 1 h at this temperature, iodomethane (0.28 mL, 4.42 mmol, 2.0 eq.) was added dropwise and the reaction mixture was allowed to warm to r.t. The mixture was stirred for 45 h at r.t., then

quenched with sat. aq. NH_4Cl solution (20 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3×40 mL), and the combined organic layers were dried over MgSO_4 . After filtration and concentration *in vacuo*, alkyne **4-72** was obtained as a yellowish solid (446.8 mg, 2.17 mmol, 98%).

$R_f = 0.50$ (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1, vanillin)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.18 (s, 3H, 3'-H), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.10 (s, 2H, $2 \times 2\text{-H}$);

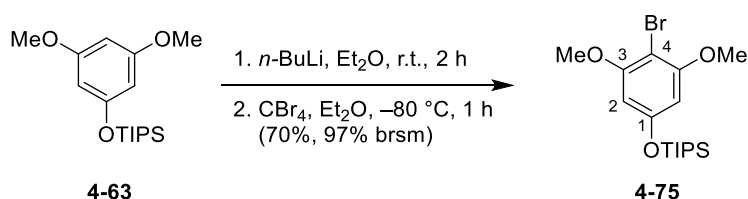
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.2 (C-3'), 55.4 (OCH_3), 56.1 (2C, $2 \times \text{OCH}_3$), 71.5 (C-1'), 90.4 (2C, $2 \times \text{C-3}$), 92.6 (C-2'), 94.8 (C-1), 160.8 (C-4), 162.2 (2C, $2 \times \text{C-2}$);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClO}_3$: 229.08352, found: 229.08346,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.25$ ppm.

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[171]

(4-Bromo-3,5-dimethoxyphenoxy)triisopropylsilane (**4-75**)



Under a nitrogen atmosphere, silyl ether **4-63** (530 mg, 1.71 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in abs. Et_2O (9.1 mL). Subsequently, $n\text{-BuLi}$ (2.5 M in $n\text{-hexane}$, 750 μL , 1.88 mmol, 1.1 eq.) was added at r.t., and the reaction mixture was stirred at r.t. for 2 h. The reaction mixture was cooled to -80°C , and a solution of CBr_4 (624 mg, 1.88 mmol, 1.1 eq.) in abs. Et_2O (2.0 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at -80°C for additional 1 h before quenching with sat. aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (15 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (3×15 mL), and the combined organic layers were dried over MgSO_4 , the desiccant was filtered off, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 40:1, 0.1% Et_3N) to give bromide **4-75** (467.3 mg, 1.20 mmol, 70%, 97% brsm) as an orange brownish oil.

$R_f = 0.50$ (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, vanillin)

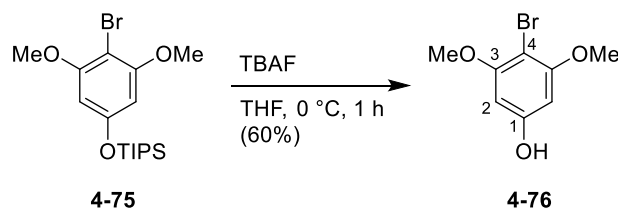
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.11 – 1.15 (m, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 3.85 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.16 (s, 2H, 2-H, 6-H);

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.7 (3C, $3 \times \text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 17.9 (6C, $6 \times \text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 56.3 (2C, $2 \times \text{OCH}_3$), 97.3 (2C, C-2, C-6), 98.7 (C-4), 156.9 (C-1), 157.2 (2C, C-3, C-5);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{BrO}_3\text{Si}$: 411.09615, found: 411.09614,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.04$ ppm.

4-Bromo-3,5-dimethoxyphenol (**4-76**)



Under a nitrogen atmosphere, bromide **4-75** (110 mg, 282 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in abs. THF (2.8 mL) and cooled to 0 $^\circ\text{C}$. TBAF (1.0 M in THF, 0.28 mL, 1.0 eq.) was added at 0 $^\circ\text{C}$ and the reaction solution was stirred for 1 h at 0 $^\circ\text{C}$. Subsequently, the mixture was quenched with sat. aq. NH_4Cl solution (3 mL), the layers were separated, and the organic layer was extracted with ethyl acetate (3×3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1) to give dimethoxyphenol **4-76** as a light beige solid (39.8 mg, 170 μmol , 60%).

$R_f = 0.44$ (petroleum ether/ethyl acetate, 1:1, vanillin)

$mp = 120.5 - 123.4$ $^\circ\text{C}$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 3.75 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.15 (s, 2H, 2-H, 6-H), 9.74 (s, 1H, OH);

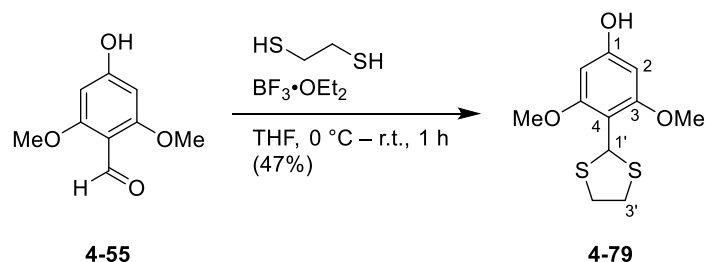
^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 56.0 (2C, $2 \times \text{OCH}_3$), 88.7 (C-1), 93.0 (2C, C-2, C-6), 156.9 (C-4), 157.5 (2C, C-3, C-5);

HRMS [ESI] = $[\text{M} - \text{H}]^-$ calcd. for $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}_3$: 230.96623, found: 230.96630,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.31$ ppm.

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[315]

4-(1,3-Dithiolan-2-yl)-3,5-dimethoxyphenol (**4-79**)



Aldehyde **4-55** (200 mg, 1.10 mmol, 1.0 eq.) was dissolved under a nitrogen atmosphere in abs. THF (4.0 mL), and ethane-1,2-dithiol (110 μ L, 1.26 mmol, 1.15 eq.), was added, followed by cooling to 0 °C. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (14 μ L, 0.11 mmol, 10 mol-%) was added slowly and the resulting mixture was stirred at r.t. for 1 h. Then, 10% aq. NaOH (4 mL) was added, the layers were separated, and the organic layer was washed with sat. aq. NaCl solution (4 mL). The combined aqueous layers were extracted with Et_2O (3 \times 8 mL) and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography of the residue (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1) afforded thioacetal **4-79** (134 mg, 0.52 mmol, 47%) as a yellow solid.

R_f = 0.57 (petroleum ether/ethyl acetate, 1:1, vanillin)

mp = 110.8 – 111.8 °C

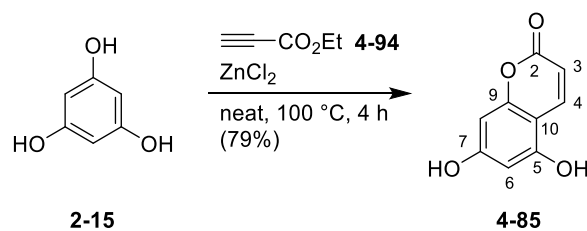
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 3.21 – 3.31 (m, 2H, 3'-H), 3.51 – 3.60 (m, 2H, 3'-H), 3.76 (s, 6H, 2 \times OCH_3), 6.08 (s, 2H, 2 \times 2-H), 6.32 (s, 1H, 1'-H), 7.06 (s, 1H, OH);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 41.7 (2C, 3 \times C-3'), 44.3 (C-1'), 56.5 (2C, 2 \times OCH_3), 93.5 (2C, 2 \times C-2), 109.1 (C-4), 159.3 (C-1), 160.3 (2C, 3 \times C-3);

$\text{HRMS [ESI]} = [\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}_2$: 281.02766, found: 281.02794,

$\Delta m_{\text{rel}} = 1.01$ ppm.

5,7-Dihydroxy-2*H*-chromen-2-one (**4-85**)^[316]



Under a nitrogen atmosphere, anhydrous phloroglucinol (**2-15**) (4.15 g, 32.9 mmol, 1.0 eq.), ethyl propiolate (**4-94**) (5.0 mL, 49.4 mmol, 1.5 eq.) and zinc(II) chloride (4.48 g, 32.9 mmol, 1.0 eq.) were added to a flask and heated at 100 °C for 4 h. After cooling to r.t., 2N HCl (65 mL) was added, and the mixture was stirred for several minutes. After filtration, the crude product was recrystallized from H₂O (180 mL) to obtain 5,7-dihydroxy-2*H*-chromen-2-one (**4-85**) as a brown solid (4.65 g, 26.1 mmol, 79%).

R_f = 0.23 (petroleum ether/ethyl acetate, 1:1, vanillin)

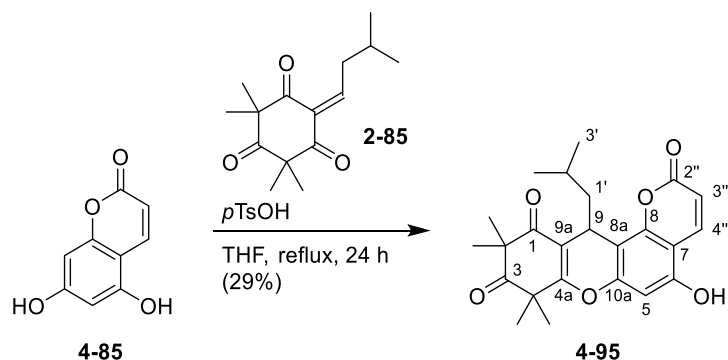
mp = 280 °C (H₂O), (Lit. 280 °C^[316])

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 6.02 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, 3-H), 6.17 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, 8-H), 6.26 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 7.95 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, 4-H), 10.36 (br s, 1H, OH), 10.65 (s, 1H, OH);

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 94.0 (C-8), 98.2 (C-6), 101.6 (C-10), 108.7 (C-3), 139.6 (C-4), 155.9 (C-9), 156.5 (C-5), 160.7 (C-2), 162.1 (C-7);

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[317]

5-Hydroxy-12-isobutyl-8,8,10,10-tetramethyl-8,12-dihydro-2*H*,9*H*-pyrano[2,3-*a*]xanthene-2,9,11(10*H*)-trione (4-95)



Coumarin **4-85** (300.0 mg, 1.68 mmol, 1.0 eq.) and *p*TsOH•H₂O (961.0 mg, 5.05 mmol, 3.0 eq.) were dissolved in THF (20.0 mL, HPLC grade) at r.t. To this solution triketone **2-85** (638.0 mg, 2.55 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise *via* syringe and the reaction mixture was refluxed for 24 h, before it was quenched with H₂O (10 mL). After extraction with ethyl acetate (3 × 50 mL), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1 → 2:1), and coumarin **4-95** was obtained as a colorless oil (201.4 mg, 0.49 mmol, 29%).

R_f = 0.22 (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1, KMnO₄)

¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): δ [ppm] = 0.82 – 0.91 (m, 6H, 2 × 3'-H), 1.32 (s, 3H, 2-CH₃), 1.36 (s, 3H, 2-CH₃), 1.41 – 1.54 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.46 (s, 3H, 4-CH₃), 1.55 (s, 3H, 4-CH₃), 4.40 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, 9-H), 6.26 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, 3''-H), 6.70 (s, 1H, 5-H), 8.13 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, 4''-H), 10.16 (br s, 1H, OH);

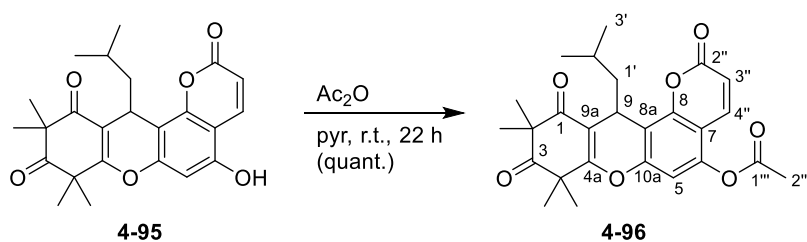
¹³C NMR (101 MHz, acetone-d₆): δ [ppm] = 23.3 (C-3'), 24.0 (C-3'), 24.4 (2-CH₃), 24.8 (4-CH₃), 25.0 (2-CH₃), 25.1 (4-CH₃), 25.9 (C-2'), 26.0 (C-9), 47.2 (C-1'), 47.9 (C-4), 56.7 (C-2), 99.1 (C-5), 106.6 (C-8a), 107.0 (C-7), 113.1 (C-3''), 114.2 (C-9a), 139.6 (C-4''), 153.7 (C-8), 154.7 (C-6), 155.0 (C-10a), 160.5 (C-2''), 167.9 (C-4a), 197.6 (C-1), 212.2 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₂₄H₂₆O₆: 433.16216, found: 433.16182,

Δ*m*_{rel} = 0.79 ppm.

The exact structure of coumarin **4-95** was determined by the 2D-NMR data of coumarin **4-96**.

12-Isobutyl-8,8,10,10-tetramethyl-2,9,11-trioxo-8,10,11,12-tetrahydro-2H,9H-pyrano[2,3-a]xanthen-5-yl acetate (4-96)



To a solution of coumarin **4-95** (59.2 mg, 144.2 μmol , 1.0 eq.) in pyridine (600 μL), acetic anhydride (600 μL) was slowly added at r.t. The mixture was stirred overnight for 22 h, quenched with cold H_2O (5 mL) and extracted with ethyl acetate (3×7.5 mL). The combined organic layers were washed with 1N HCl (5 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvent was removed *in vacuo* to give coumarin **4-96** as a colorless oil (64.9 mg, 143.5 μmol , quant.).

$R_f = 0.50$ (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1, vanillin)

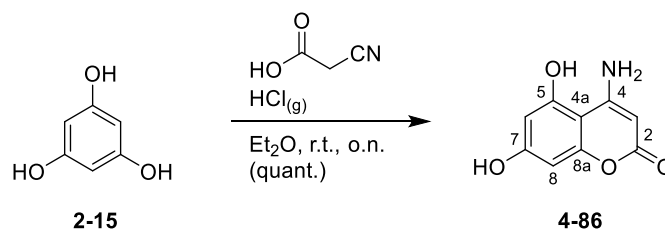
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.82 – 0.94 (m, 6H, $2 \times 3'$ -H), 1.36 (s, 3H, 4- CH_3), 1.37 – 1.53 (obscured, 3H, $1'$ -H, $2'$ -H), 1.41 (s, 3H, 4- CH_3), 1.45 (s, 3H, 2- CH_3), 1.56 (s, 3H, 2- CH_3), 2.42 (s, 3H, $2''''$ -H), 4.57 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, 9-H), 6.38 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, $3''$ -H), 6.96 (s, 1H, 5-H), 7.73 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, $4''$ -H);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 20.9 (C- $2''''$), 22.7 (C- $3'$), 23.4 (C- $3'$), 24.2 (4- CH_3), 24.3 (4- CH_3), 24.5 (2- CH_3), 24.7 (2- CH_3), 25.2 (C- $2'$), 25.5 (C-9), 46.5 (C- $1'$), 47.1 (C-4), 56.1 (C-2), 106.7 (C-5), 109.5 (C-7), 112.8 (C-8a), 113.1 (C-9a), 115.1 (C- $3''$), 137.1 (C- $4''$), 145.7 (C-6), 152.1 (C-8), 153.1 (C-10a), 159.4 (C- $2''$), 167.0 (C-4a), 168.4 (C- $1'''$), 197.1 (C-1), 211.6 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_7$: 475.17272, found: 475.17295,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.47$ ppm.

4-Amino-5,7-dihydroxy-2*H*-chromen-2-one (**4-86**)^[318]



Under a nitrogen atmosphere, anhydrous phloroglucinol (**2-15**) (5.00 g, 39.7 mmol, 1.0 eq.) and cyanoacetic acid (3.37 g, 39.7 mmol, 1.0 eq.) were dissolved in abs. Et_2O (35 mL) at r.t. Dry HCl gas (by dropping conc. HCl on CaCl_2) was passed through this solution for 5 h, precipitating a solid. The mixture was further stirred overnight at r.t., filtered, and the pink residue was suspended in H_2O (120 mL) and ice (40 g), and stirred for 1 h. The mixture was filtered and the obtained pink solid was recrystallized from $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (1:1, v/v, 140 mL) to give enamine **4-86** (7.66 g, 39.7 mmol, quant.) as yellow needles.

$R_f = 0.59$ (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1, KMnO_4)

$mp = 302\text{ }^\circ\text{C}$ (dec.), (Lit. $298\text{ }^\circ\text{C}$ ^[318])

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 4.84 (s, 1H, 3-H), 6.08 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 8-H), 6.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.30 (br s, 2H, NH_2), 10.25 (s, 1H, OH), 11.25 (s, 1H, OH);

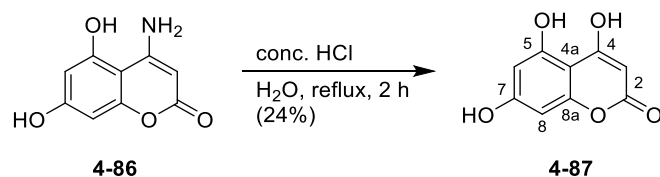
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 79.7 (C-3), 94.8 (C-6), 96.1 (C-4a), 98.3 (C-8), 157.1 (C-8a), 157.3 (C-5), 157.9 (C-4), 160.9 (C-7), 161.9 (C-2);

$\text{HRMS [ESI]} = [\text{M} - \text{H}]^-$ calcd. for $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_4$: 192.03023, found: 192.03060,

$\Delta m_{\text{rel}} = 1.91$ ppm.

The recorded data are not consistent with those reported from the literature. The articles report either a ketamide^[318] or a ketamide chlorine salt^[183] as the product of this reaction. However, Heber and Berghaus^[319] report the same product **4-86** from the shown reaction, but do not provide any NMR data.

4,5,7-Trihydroxy-2*H*-chromen-2-one (**4-87**)^[183]



Enamine **4-86** (7.66 g, 39.7 mmol, 1.0 eq.) was suspended in conc. HCl (40 mL) and H₂O (20 mL), and the reaction mixture was refluxed for 2 h at 130 °C. The mixture was cooled to r.t., resulting in the precipitation of a yellow solid. The mixture was filtered, washed with (20 mL) H₂O, and the residue was recrystallized from H₂O/EtOH (9:1, v/v, 50 mL) to give 4,5,7-trihydroxy-2*H*-chromen-2-one (**4-87**) (1.85 g, 9.53 mmol, 24%) as yellow crystalline needles.

R_f = 0.10 (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1, KMnO₄)

mp = 242 °C (dec.), (Lit. 245 °C^[318])

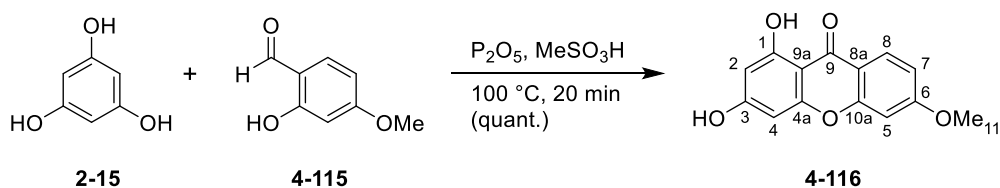
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 5.19 (s, 1H, 3-H), 6.17 (s, 2H, 6-H, 8-H), 10.41 (br s, 2H, OH), one OH-group not detectable;

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 86.6 (C-3), 94.7, 98.6 (C-6, C-8), 103.9 (C-4a), 156.4, 156.9 (C-8a, C-4), 161.9 (C-2), 162.2, 168.3 (C-7, C-5);

MS [ESI] = [M – H][–] calcd. for C₉H₆O₅: 193.02, found: 193.02.

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[183]

1,3-Dihydroxy-6-methoxy-9*H*-xanthen-9-one (**4-116**)^[196]



Phosphorus pentoxide (9.76 g, 68.8 mmol, 1.0 eq.) was placed under a nitrogen atmosphere and heated to 100 °C before methanesulfonic acid (42.0 mL, 646.8 mmol, 15.0 eq.) was carefully added to form the Eaton's reagent. After stirring for 45 min, anhydrous phloroglucinol (**2-15**) (5.42 g, 43.0 mmol, 1.0 eq.) and 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde (**4-115**) (7.23 g, 43.0 mmol, 1.0 eq.) were added successively, and the mixture was stirred at 100 °C for 20 min. After cooling to r.t., the precipitate was filtered off and washed with cold H₂O (500 mL) in portions. The solid was dissolved in THF (400 mL), dried over Na₂SO₄, the desiccant was filtered off,

and the solvent was removed under reduced pressure to furnish xanthone **4-116** (11.1 g, 43.0 mmol, quant.) as a red solid.

R_f = 0.36 (petroleum ether/ethyl acetate, 5:1, vanillin)

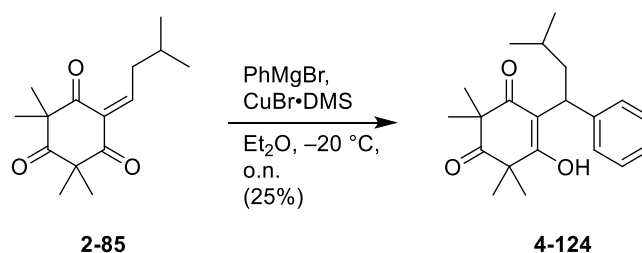
mp = 257 – 259 °C (dec.), (Lit. 267 – 269 °C^[196])

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3.90 (s, 3H, OCH₃), 6.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, 2-H), 6.34 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 4-H), 7.00 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H, 7-H), 7.06 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 5-H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8-H), 10.99 (br s, 1H, OH), 12.93 (br s, 1H, OH);

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 56.2 (OCH₃), 93.9 (C-4), 98.1 (C-2), 100.4 (C-5), 101.7 (C-9a), 113.3 (C-7), 113.4 (C-8a), 126.7 (C-8), 157.4 (2C, C-4a, C-10a), 162.8 (C-6), 165.1, 165.3 (2C, C-1, C-3), 179.1 (C-9);

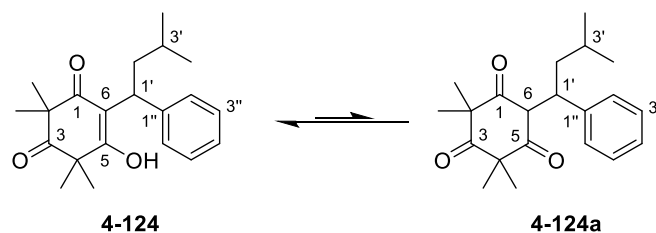
The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[196]

5-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-(3-methyl-1-phenylbutyl)cyclohex-4-ene-1,3-dione (**4-124**)



Under a nitrogen atmosphere, phenylmagnesium bromide (3.0 M in Et₂O, 270 μL, 146.9 μmol, 1.2 eq.) was added slowly to a suspension of CuBr·DMS (16.7 mg, 81.2 μmol, 12 mol-%) in abs. Et₂O (2.0 mL) at –20 °C. The mixture was stirred for 30 min at –20 °C, and triketone **2-85** (169.8 mg, 678.3 μmol, 1.0 eq.), dissolved in abs. Et₂O (4.0 mL), was added dropwise. The reaction mixture was stirred overnight at –20 °C, quenched with H₂O (5 mL) and sat. aq. NH₄Cl solution (5 mL) and subsequently extracted with Et₂O (3 × 15 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl solution (15 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 7:1) led to aryl compound **4-124** (56.6 mg, 172.3 μmol, 25%) as a colorless oil, which solidified upon standing.

R_f = 0.26 (petroleum ether/ethyl acetate, 6:1, vanillin)



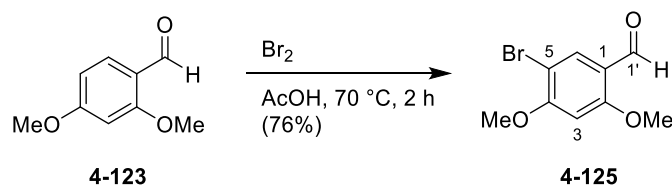
The keto-enol ratio was 1:20, therefore only the enol was analyzed.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.98 (2 d appear as t, *J* = 5.9 Hz, 6H, 2 × 4'-H), 1.27 (s, 3H, 4-CH₃), 1.38 (2 s, 6H, 2-CH₃, 4-CH₃), 1.41 (s, 3H, 2-CH₃), 1.55 – 1.60 (obscured, 1H, 3'-H), 1.65 – 1.71 (m, 1H, 2'-H), 1.93 – 2.00 (m, 1H, 2'-H), 4.67 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, 1'-H), 5.91 (s, 1H, OH), 7.28 – 7.42 (m, 5H, ArH);

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.7 (C-4'), 23.1 (C-4'), 24.5 (2-CH₃), 24.6, 24.7 (2-CH₃, 4-CH₃), 24.8 (4-CH₃), 26.1 (C-3'), 35.9 (C-1'), 40.1 (C-2'), 48.0 (C-4), 55.4 (C-2), 117.2 (C-6), 127.2 (3C, 3 × C_{Ar}), 129.5 (2C, 2 × C_{Ar}), 142.4 (C-1''), 171.2 (C-5), 198.0 (C-1), 212.5 (C-3);

HRMS [ESI] = [M – H][−] calcd. for C₂₁H₂₈O₃: 327.19657, found: 327.19714, Δ_{mrel} = 1.74 ppm.

5-Bromo-2,4-dimethoxybenzaldehyde (**4-125**)^[200]



Under a nitrogen atmosphere, a flask was charged with 2,4-dimethoxybenzaldehyde (**4-123**) (25.13 g, 151.2 mmol, 1.0 eq.) and dissolved in glacial acetic acid (500 mL). Bromine (7.8 mL, 152.3 mmol, 1.0 eq.) was added dropwise *via* dropping funnel and after complete addition, the mixture was heated to 70 °C for 2 h. The mixture was allowed to cool to r.t., then poured into ice water (1.25 L), filtrated, and washed with ice water (200 mL). The crude product was recrystallized from EtOH (150 mL) and aldehyde **4-125** (27.99 g, 114.21 mmol, 76%) was obtained as a slightly purple solid.

R_f = 0.13 (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, KMnO₄)

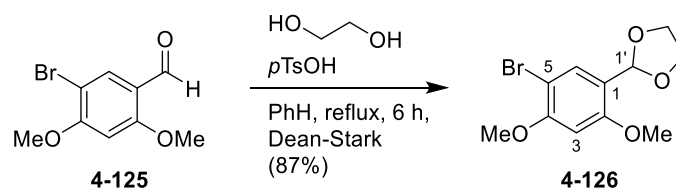
mp = 141 – 142 °C (AcOH, Lit. 142 – 144 °C^[200])

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 6.44 (s, 1H, 3-H), 7.99 (s, 1H, 6-H), 10.23 (s, 1H, 1'-H);

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 55.9 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 95.5 (C-3), 103.5 (C-5), 119.4 (C-1), 132.9 (C-6), 161.6, 163.0 (2C, C-2, C-4), 187.1 (C-1').

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[200]

2-(5-Bromo-2,4-dimethoxyphenyl)-1,3-dioxolane (**4-126**)^[201]



To a suspension of aldehyde **4-125** (10.03 g, 40.9 mmol, 1.0 eq.) in benzene (90 mL, HPLC grade), ethylene glycol (6.2 mL, 111.2 mmol, 2.7 eq.) and $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (51 mg, 266 μmol , 1 mol-%) were added. The mixture was refluxed with a Dean-Stark apparatus for 6 h, cooled to r.t., then washed with H_2O (40 mL), sat. aq. NaHCO_3 solution (40 mL), and again with H_2O (40 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtrated, and the solvent was removed *in vacuo* to obtain dioxolane **4-126** (10.24 g, 35.4 mmol, 87%) as a yellow oil.

R_f = 0.25 (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, KMnO_4)

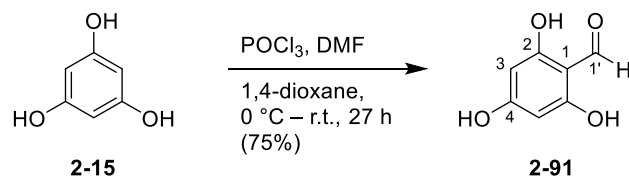
mp = 123.2 – 126.8 $^\circ\text{C}$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.94 – 4.17 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 6.07 (s, 1H, 1'-H), 6.47 (s, 1H, 3-H), 7.67 (s, 1H, 6-H);

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 56.0 (OCH₃), 56.4 (OCH₃), 65.2 (2C, 2 \times OCH₂CH₂O), 96.3 (C-3), 98.6 (C-1'), 102.0 (C-5), 119.6 (C-1), 131.1 (C-6), 157.2, 158.2 (2C, C-2, C-4).

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[200]

2,4,6-Trihydroxybenzaldehyde (**2-91**)^[219]



Under a nitrogen atmosphere, to 0 °C cooled abs. DMF (3.2 mL, 41.6 mmol, 1.05 eq.) was added dropwise freshly distilled POCl₃ (4.1 mL, 44.9 mmol, 1.1 eq.). The mixture was allowed to warm to r.t. and was stirred for 45 min at r.t. To this mixture, a solution of anhydrous phloroglucinol (**2-15**) (5.0 g, 39.7 mmol, 1.0 eq.) in abs. 1,4-dioxane (25 mL) was added dropwise at 0 °C (exothermic!). After removal of the ice bath, the mixture was stirred at r.t. for 27 h, poured into ice water (50 mL) and extracted with ethyl acetate (3 × 150 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl solution (125 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 1:1) to obtain 2,4,6-trihydroxybenzaldehyde (**2-91**) (4.75 g, 29.7 mmol, 75%) as a rose solid.

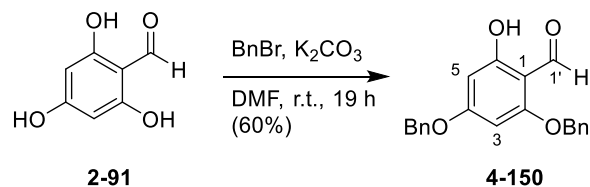
R_f = 0.32 (petroleum ether/ethyl acetate, 1:1, vanillin)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5.79 (s, 2H, 3-H), 9.93 (s, 1H, CHO), 10.68 (br s, 1H, OH), 11.46 (br s, 2H, 2 × OH);

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 94.1 (2C, 2 × C-3), 104.5 (C-1), 164.1 (2C, 2 × C-2), 167.2 (C-4), 190.9 (C-1');

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[219]

2,4-Bis(benzyloxy)-6-hydroxybenzaldehyde (**4-150**)^[220]



Under a nitrogen atmosphere, to a solution of 2,4,6-trihydroxybenzaldehyde (**2-91**) (2.96 g, 19.2 mmol, 1.0 eq.) in abs. DMF (30 mL), dry K₂CO₃ (5.32 g, 238.5 mmol, 2.0 eq.) was added in portions, and the mixture was stirred for 10 min at r.t. before benzyl bromide (4.56 mL, 38.4 mmol, 2.0 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 19 h at r.t., diluted

with Et₂O (60 mL), transferred to a separation funnel, and washed with H₂O (60 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (60 mL), and the organic layer was dried over MgSO₄. The drying agent was filtered off, and the solvent was removed under reduced pressure. The obtained residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1 → 2:1) to give deprotected aldehyde **4-150** as a white, slightly yellow solid (3.88 g, 11.6 mmol, 60%). The monoprotected compound **4-150a** was obtained as a byproduct and can be transformed to **4-150** (see **4-150a** below).

R_f = 0.73 (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

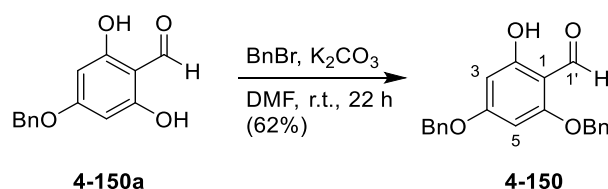
mp = 90.1 – 91.7 °C (Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.08 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.09 (s, 2H, OCH₂Ph), 6.10 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, ArH), 6.13 (s, *J* = 1.8 Hz, 1H, ArH), 7.34 – 7.46 (m, 10H, ArH), 10.19 (s, 1H, 1'-H), 12.53 (br s, 1H, OH);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 70.4 (2C, 2 × OCH₂Ph), 92.3, 94.1 (C-3, C-5), 106.3 (C-1), 127.4 (2C, 2 × C_{Ar}), 127.6 (2C, 2 × C_{Ar}), 128.4 (2C, 2 × C_{Ar}), 128.7 (4C, 4 × C_{Ar}), 135.6 (2C, 2 × C_{Ar}), 162.6, 166.3 (C-4, C-6), 167.1 (C-2), 191.9 (C-1');

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[220]

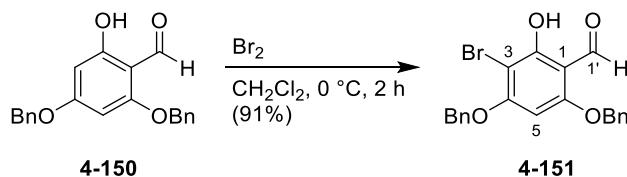
2,4-Bis(benzyloxy)-6-hydroxybenzaldehyde (**4-150**)



Under an argon atmosphere, to a solution of aldehyde **4-150a** (4.77 g, 19.5 mmol, 1.0 eq.) in abs. DMF (30 mL), dry K₂CO₃ (2.70 g, 19.5 mmol, 1.0 eq.) was added, and the mixture was stirred for 5 min at r.t. before benzyl bromide (2.32 mL, 19.5 mmol, 1.0 eq.) was added in a dropwise fashion. The reaction mixture was stirred for 22 h at r.t., diluted with Et₂O (125 mL), transferred to a separation funnel, and washed with H₂O (75 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (2 × 125 mL), and the combined organic layers were dried over MgSO₄. The drying agent was filtered off and the solvent removed under reduced pressure. The obtained residue was recrystallized from Et₂O (35 mL) to give aldehyde **4-150** as an orange solid (4.05 g, 12.1 mmol, 62%).

The recorded data were consistent with those of aldehyde **4-150**.

4,6-Bis(benzyloxy)-3-bromo-2-hydroxybenzaldehyde (**4-151**)^[221]



To a 0 °C cooled solution of 2,4-bis(benzyloxy)-6-hydroxybenzaldehyde (**4-150**) (3.77 g, 11.3 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (30 mL) under an argon atmosphere, bromine (580 μL, 11.3 mmol, 1.0 eq.) was slowly added dropwise, and the reaction mixture was stirred for 2 h at 0 °C. The reaction mixture was quenched with 10% aq. Na₂S₂O₃ solution (30 mL) and diluted with ethyl acetate (100 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 × 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was recrystallized from *n*-hexane and CH₂Cl₂ (2.5:1, v/v, 240 mL) and 4,6-bis(benzyloxy)-3-bromo-2-hydroxybenzaldehyde (**4-151**) (4.22 g, 10.2 mmol, 91%) was obtained as an orange solid.

R_f = 0.32 (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

mp = 149.4 – 150.9 °C (*n*-hexane/CH₂Cl₂), (Lit. 149 – 150 °C^[221])

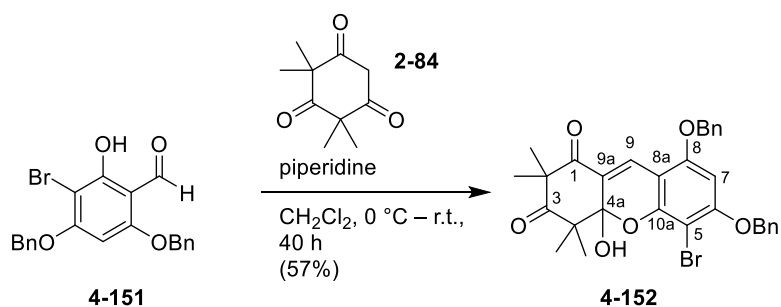
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.09 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.20 (s, 2H, OCH₂Ph), 6.13 (s, 1H, 5-H), 7.32 – 7.47 (m, 10H, ArH), 10.15 (s, 1H, 1'-H), 12.97 (s, 1H, OH);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 70.9 (OCH₂Ph), 71.0 (OCH₂Ph), 89.9 (C-3), 91.6 (C-5), 106.7 (C-1), 126.8 (2C, 2 × C_{Ar}), 127.3 (2C, 2 × C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.8 (2C, 2 × C_{Ar}), 128.9 (2C, 2 × C_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 161.4, 162.2 (C-2, C-4), 162.7 (C-6), 191.9 (C-1');

MS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₂₁H₁₇BrO₄: 437.27, found: 437.15.

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[221]

6,8-Bis(benzyloxy)-5-bromo-4a-hydroxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,4a-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-152)



Under a nitrogen atmosphere, 4,6-bis(benzyloxy)-3-bromo-2-hydroxybenzaldehyde (**4-151**) (247.9 mg, 599.9 μmol , 1.0 eq.) and syncarpic acid (**2-84**) (120.0 mg, 658.6 μmol , 1.1 eq.) were added to a flask, and cooled to 0 °C before CH₂Cl₂ (15.0 mL, HPLC grade) was added. Then, piperidine (60 μL , 605.0 μmol , 1.0 eq.) was added, and the reaction mixture was allowed to warm to r.t. The reaction mixture was quenched after 40 h with H₂O (5 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 20 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl solution (20 mL) and dried over Na₂SO₄. After filtration and removal of the solvent under reduced pressure, the obtained residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1), and hemiacetal **4-152** was obtained as a yellow oil (196.7 mg, 340.6 μmol , 57%).

R_f = 0.22 (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

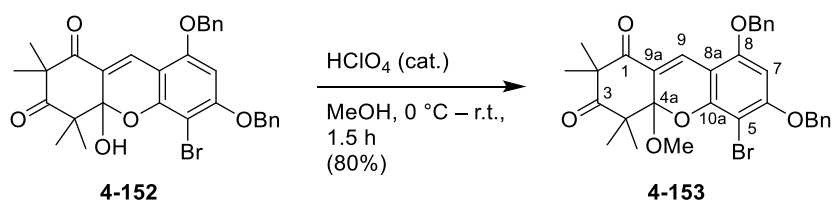
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.14 (s, 3H, 4-CH₃), 1.36 (s, 3H, 2-CH₃), 1.39 (s, 3H, 2-CH₃), 1.57 (s, 3H, 4-CH₃), 3.68 (br s, 1H, OH), 5.07 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.14 (s, 2H, OCH₂Ph), 6.26 (s, 1H, 7'-H), 7.32 – 7.45 (m, 10H, ArH), 8.13 (s, 1H, 9'-H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.9 (4-CH₃), 23.4 (2-CH₃), 24.0 (2-CH₃), 26.7 (4-CH₃), 54.0 (C-4), 54.6 (C-2), 70.9 (OCH₂Ph), 71.0 (OCH₂Ph), 92.8 (C-7), 93.1 (C-5), 98.6 (C-4a), 104.9 (C-8a), 122.5 (C-9a), 126.9 (2C, 2 \times C_{Ar}), 127.4 (2C, 2 \times C_{Ar}), 128.0 (C-9), 128.2 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.7 (2C, 2 \times C_{Ar}), 128.8 (2C, 2 \times C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 150.9 (C-10a), 157.1 (C-8), 159.3 (C-6), 197.8 (C-1), 212.2 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₃₁H₂₉BrO₆: 599.10397, found: 599.10422,

Δm_{rel} = 0.41 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-bromo-4a-methoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,4a-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-153)



To a 0 °C cooled solution of hemiacetal **4-152** (265.1 mg, 459.1 μmol , 1.0 eq.) in MeOH (18.0 mL, HPLC grade), HClO₄ (60% in H₂O, 8.5 μL , cat.) was added, the ice bath was removed, and the reaction was stirred for 1.5 h at r.t. The reaction mixture was diluted with H₂O (50 mL) and Et₂O (50 mL), the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 \times 50 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl solution (50 mL), dried over MgSO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 6:1) to obtain acetal **4-153** as a yellow oil (218.1 mg, 368.7 μmol , 80%).

R_f = 0.45 (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

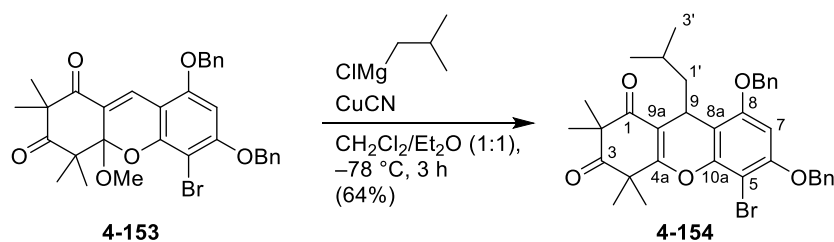
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.07 (s, 3H, 4-CH₃), 1.32 (s, 3H, 2-CH₃), 1.38 (s, 3H, 2-CH₃), 1.52 (s, 3H, 4-CH₃), 3.03 (s, 3H, OCH₃), 5.04 – 5.13 (m, 2H, OCH₂Ph), 5.13 – 5.23 (m, 2H, OCH₂Ph), 6.26 (s, 1H, 7-H), 7.32 – 7.48 (m, 10H, ArH), 8.37 (s, 1H, 9-H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.2 (4-CH₃), 22.6 (2-CH₃), 24.6 (2-CH₃), 26.4 (4-CH₃), 50.6 (OCH₃), 54.3 (C-4), 55.0 (C-2), 70.9 (OCH₂Ph), 71.1 (OCH₂Ph), 91.1 (C-5), 92.3 (C-7), 102.8 (C-4a), 103.8 (C-8a), 118.4 (C-9a), 126.9 (2C, 2 \times C_{Ar}), 127.4 (2C, 2 \times C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.8 (4C, 4 \times C_{Ar}), 129.7 (C-9), 135.5 (C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 153.4 (C-10a), 157.0 (C-8), 159.4 (C-6), 198.6 (C-1), 211.8 (C-3).

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₃₂H₃₁BrO₆: 613.11962, found: 613.11983,

Δm_{rel} = 0.34 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-bromo-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-154)



Under a nitrogen atmosphere, a solution of acetal **4-153** (443.7 mg, 750.1 μmol , 1.0 eq.) and copper(I) cyanide (19.8 mg, 221.1 μmol , 30 mol-%) in abs. CH_2Cl_2 (4.0 mL) and abs. Et_2O (4.0 mL) was prepared. *iso*-Butylmagnesium chloride (2.0 M in THF, 750 μL , 1.50 mmol, 2.0 eq.) was added over 20 min *via* syringe at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting reaction mixture was stirred for 3 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and subsequently quenched with sat. aq. NH_4Cl solution (20 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O ($3 \times 25\text{ mL}$), the combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl solution (25 mL), and dried over MgSO_4 . After filtration and evaporation of the solvent *in vacuo*, the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 12:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 6:1) to yield xanthene **4-154** (294.7 mg, 477.2 μmol , 64%) as a colorless, viscous oil. In some runs, the byproduct **4-157** was obtained, which can be transferred to xanthene **4-154** (s. following page).

$R_f = 0.59$ (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

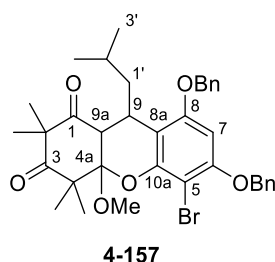
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.75 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 3H, 3'-H), 0.84 (d, $J = 6.2\text{ Hz}$, 3H, 3'-H), 1.35 – 1.52 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.37 (s, 3H, 2- CH_3), 1.40 (s, 3H, 2- CH_3), 1.57 (s, 3H, 4- CH_3), 1.63 (s, 3H, 4- CH_3), 4.33 (t, $J = 5.9\text{ Hz}$, 1H, 9-H), 5.03 (2 d appear as t, $J = 12.2\text{ Hz}$, 2H, OCH_2Ph), 5.10 (d, $J = 12.1\text{ Hz}$, 1H, OCH_2Ph), 5.13 (d, $J = 12.2\text{ Hz}$, 1H, OCH_2Ph), 6.43 (s, 1H, 7-H), 7.30 – 7.51 (m, 10H, ArH);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.2 (2C, $2 \times 3'$ - CH_3), 24.3 (2- CH_3), 24.4 (2- CH_3), 24.8 (4- CH_3), 25.0 (2C, 4- CH_3 , C-2'), 26.0 (C-9), 46.7 (C-1'), 47.4 (C-4), 56.0 (C-2), 70.6 (OCH_2Ph), 71.3 (OCH_2Ph), 92.5 (C-5), 95.8 (C-7), 110.2 (C-9a), 114.1 (C-8a), 127.0 (2C, $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 127.3 (2C, $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 128.1 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.6 (4C, $4 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 136.1 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 149.0 (C-8), 154.6 (C-10a), 155.4 (C-6), 168.0 (C-4a), 197.6 (C-1), 212.3 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{BrO}_5$: 639.17166, found: 639.17132,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.53\text{ ppm}$.

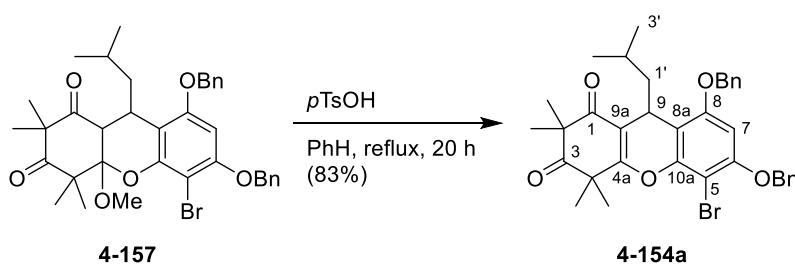
6,8-bis(benzyloxy)-5-bromo-9-isobutyl-4a-methoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,4a,9,9a-tetrahydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-157)



$R_f = 0.55$ (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.74 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 3'-H), 0.99 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 3'-H), 1.27 (s, 3H, 2- CH_3), 1.32 (s, 3H, 2- CH_3), 1.34 – 1.55 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.50 (s, 3H, 4- CH_3), 1.56 (s, 3H, 4- CH_3), 2.97 (s, 3H, OCH_3), 3.27 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, 9a-H), 3.80 (ddd, $J = 11.6, 5.9, 2.0$ Hz, 1H, 9-H), 4.97 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 5.03 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 5.12 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.39 (s, 1H, 7-H), 7.30 – 7.54 (m, 10H, ArH);

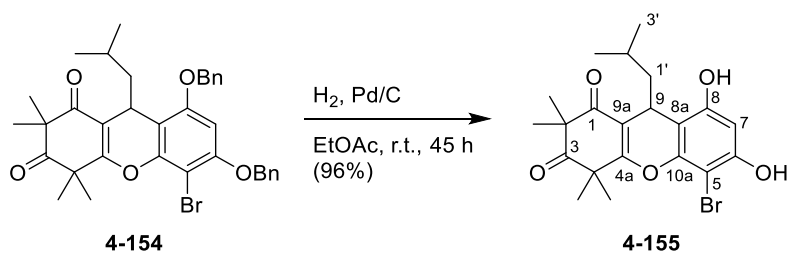
6,8-Bis(benzyloxy)-5-bromo-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-154a)



To a stirred solution of **4-157** (260 mg, 400.2 μmol , 1.0 eq.) in benzene (5.0 mL, HPLC grade), was added $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (15 mg, 80.0 μmol , 20 mol-%), and the resulting mixture was refluxed for 20 h. The reaction mixture was quenched with H_2O (20 mL), and the aqueous layer extracted with Et_2O (3×30 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 8:1 \rightarrow 6:1 \rightarrow 3:1) to obtain xanthene **4-154a** (206 mg, 333.6 μmol , 83%) as a slightly yellow oil.

The recorded data were consistent with those of xanthene **4-154**.

5-Bromo-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-155)



To a stirred solution of xanthene **4-154** (106.0 mg, 171.6 μmol , 1.0 eq.) in ethyl acetate (2.1 mL, HPLC grade) was added palladium on charcoal (10% wt, 27.4 mg, 25.8 μmol , 15 mol-%). The resulting suspension was stirred under a hydrogen atmosphere (balloon) for 45 h, filtered through a pad of silica and the solvent was removed under reduced pressure. The title compound **4-155** (72.0 mg, 164.7 μmol , 96%) was obtained as an orange oil without further purification.

R_f = 0.12 (petroleum ether/ethyl acetate, 5:1, vanillin)

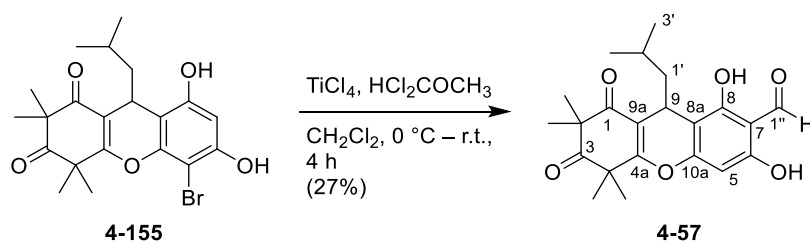
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6): δ [ppm] = 0.83 (d, J = 6.5 Hz, 3H, 3'-H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 3'-H), 1.31 – 1.58 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.32 (s, 3H, 2- CH_3), 1.35 (s, 3H, 2- CH_3), 1.52 (s, 3H, 4- CH_3), 1.59 (s, 3H, 4- CH_3), 4.26 (t, J = 6.1 Hz, 1H, 9-H), 6.50 (s, 1H, 7-H), 7.62 (br s, 2H, 2 \times OH);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, acetone- d_6): δ [ppm] = 23.6 (C-3'), 23.9 (C-3'), 24.4 (2- CH_3), 25.1 (2- CH_3), 25.2 (4- CH_3), 25.3 (4- CH_3), 25.8 (C-2'), 26.9 (C-9), 47.2 (C-1'), 48.0 (C-4), 56.6 (C-2), 89.3 (C-5), 100.4 (C-7), 108.1 (C-8a), 115.0 (C-9a), 150.1 (C-10a), 154.6 (C-6), 155.3 (C-8), 168.5 (C-4a), 197.7 (C-1), 212.4 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} - \text{H}]^-$ calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrO}_5$: 435.08126, found: 435.08207,

Δm_{rel} = 1.87 ppm.

6,8-Dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-7-carbaldehyde (4-57)



Under a nitrogen atmosphere, to a stirred solution of xanthene **4-155** (35.8 mg, 81.9 μmol , 1.0 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (0.8 mL), TiCl_4 (1.0 M in CH_2Cl_2 , 125 μL , 125.0 μmol , 1.5 eq.) was added at r.t. The mixture was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$ before dichloromethyl methylether (11 μL , 123.6 μmol , 1.5 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was warmed to r.t. and stirred for 4 h, quenched with 1N HCl (3 mL), and extracted with CH_2Cl_2 (3×5 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl solution (5 mL). After drying over MgSO_4 , filtration, and removal of the solvent *in vacuo*, the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1) to yield aldehyde **4-57** (8.4 mg, 21.7 μmol , 27%) as a yellow oil.

$R_f = 0.36$ (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1, vanillin)

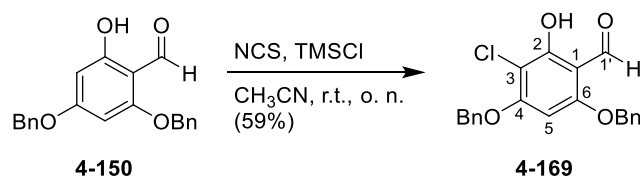
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.84 – 0.94 (2 d, appear as t, $J = 6.6$ Hz, 6H, $2 \times 3'$ -H), 1.39 (s, 3H, 2- CH_3), 1.39 – 1.52 (obscured, 3H, $1'$ -H, $2'$ -H), 1.43 (s, 3H, 2- CH_3), 1.53 (s, 3H, 4- CH_3), 1.63 (s, 3H, 4- CH_3), 1.72 (br s, 1H, OH), 4.37 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, 9-H), 6.23 (br s, 1H, OH), 6.60 (s, 1H, 5-H), 8.31 (s, 1H, $1''$ -H);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.0 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.3 (2- CH_3), 24.5 (2- CH_3), 24.8 (4- CH_3), 25.0 (2C, 4- CH_3 , C-2'), 26.1 (C-9), 46.6 (C-1'), 47.5 (C-4), 56.1 (C-2), 95.8 (C-5), 106.7 (C-7), 113.8 (C-8a), 114.2 (C-9a), 146.4 (C-6), 149.3 (C-8), 152.9 (C-10a), 157.9 (C-1'), 168.5 (C-4a), 198.2 (C-1), 211.8 (C-3);

$\text{HRMS [ESI]} = [\text{M} - \text{H}]^-$ calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_6$: 385.16566, found: 385.16638,

$\Delta m_{\text{rel}} = 1.85$ ppm.

4,6-Bis(benzyloxy)-3-chloro-2-hydroxybenzaldehyde (**4-169**)



Under a nitrogen atmosphere, to a stirred solution of aldehyde **4-150** (101.8 mg, 304.5 μ mol, 1.0 eq.) in CH₃CN (2.0 mL, HPLC grade), NCS (44.8 mg, 335.5 μ mol, 1.1 eq.) and TMSCl (39 μ L, 307.3 μ mol, 1.0 eq.) were added at r.t. The resulting mixture was stirred for 2 h, then H₂O (1 mL) was added and stirred overnight at r.t. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1) to yield aldehyde **4-169** (66.0 mg, 179.0 μ mol, 59%) as a yellow solid.

R_f = 0.50 (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1, vanillin)

mp = 135.3 – 136.5 °C

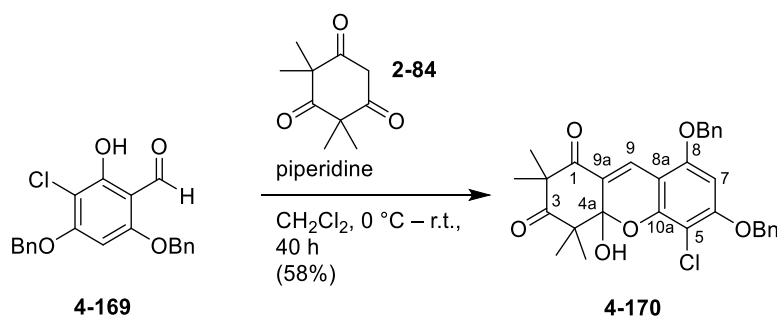
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.09 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.18 (s, 2H, OCH₂Ph), 6.13 (s, 1H, 5-H), 7.34 – 7.45 (m, 10H, ArH), 10.17 (s, 1H, 1'-H), 12.84 (s, 1H, OH);

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 70.9 (2C, 2 \times OCH₂Ph), 89.7 (C-5), 102.1 (C-1), 106.5 (C-3), 126.9 (2C, 2 \times C_{Ar}), 127.3 (2C, 2 \times C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.7 (2C, 2 \times C_{Ar}), 128.8 (2C, 2 \times C_{Ar}), 135.2 (2C, 2 \times C_{Ar}), 160.3 (C-2), 161.2, 161.7 (C-4, C-6), 191.9 (C-1');

HRMS [ESI] = [M – H][–] calcd. For C₂₁H₁₇ClO₄: 367.07426, found: 367.07487,

Δm_{rel} = 1.67 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-4a-hydroxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,4a-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-170)



Under a nitrogen atmosphere aldehyde **4-169** (16.8 mg, 45.6 μmol , 1.0 eq.) and syncarpic acid (**2-84**) (8.3 mg, 45.6 μmol , 1.0 eq.) were dissolved in CH₂Cl₂ (1.0 mL, HPLC grade) before piperidine (5 μL , 50.1 μmol , 1.1 eq.) was added. The resulting reaction mixture was stirred for 40 h at r.t., and the solvent was directly removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 5:1 \rightarrow 4:1) to yield hemiacetal **4-170** (14.0 mg, 26.3 μmol , 58%) as a yellow oil.

R_f = 0.23 (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.16 (s, 3H, 4-CH₃), 1.38 (s, 3H, 2-CH₃), 1.41 (s, 3H, 2-CH₃), 1.56 (s, 3H, 4-CH₃), 3.33 (s, 1H, OH), 5.07 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.17 (s, 2H, OCH₂Ph), 6.28 (s, 1H, 7-H), 7.33 – 7.46 (m, 10H, ArH), 8.17 (s, 1H, 9-H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.8 (4-CH₃), 23.4 (4-CH₃), 24.0 (2-CH₃), 26.7 (2-CH₃), 54.0 (C-4), 54.6 (C-2), 70.9 (OCH₂Ph), 71.1 (OCH₂Ph), 92.8 (C-7), 98.4 (C-4a), 104.1 (C-5), 104.7 (C-8a), 122.4 (C-9a), 127.0 (2C, 2 \times C_{Ar}), 127.4 (2C, 2 \times C_{Ar}), 128.1 (C-9), 128.3 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.8 (4C, 4 \times C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 149.7 (C-10a), 156.1 (C-8), 158.4 (C-6), 197.7 (C-1), 212.1 (C-3);

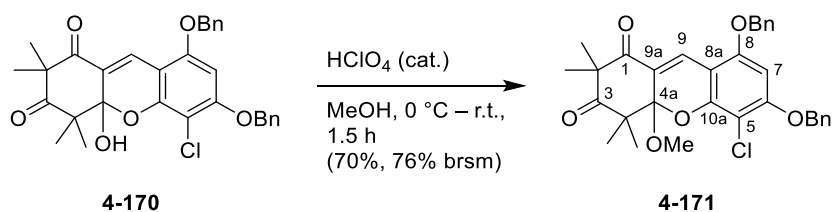
HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₃₁H₂₉ClO₆: 555.15449, found: 555.15473,

Δm_{rel} = 0.43 ppm.

HRMS [ESI] = [M – H₂O + H]⁺ calcd. for C₃₁H₂₉ClO₆: 515.16091, found: 515.16237,

Δm_{rel} = 0.75 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-4a-methoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,4a-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-171)



To a stirred solution of hemiacetal **4-170** (12.1 mg, 22.7 μmol , 1.0 eq.) in MeOH (0.5 mL, HPLC grade), HClO_4 (60% in H_2O , 0.5 μL , cat.) was added at 0 $^\circ\text{C}$. The resulting reaction mixture was stirred for 1.5 h at r.t., before it was quenched with H_2O (2 mL) and diluted with Et_2O (2 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3×2 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl solution (2 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 8:1 \rightarrow 6:1) to obtain acetal **4-171** as a yellow oil (8.7 mg, 15.9 μmol , 70%, 76% brsm).

$R_f = 0.41$ (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.07 (s, 3H, 4- CH_3), 1.33 (s, 3H, 2- CH_3), 1.38 (s, 3H, 2- CH_3), 1.51 (s, 3H, 4- CH_3), 3.04 (s, 3H, OCH_3), 5.06 – 5.09 (m, 2H, OCH_2Ph), 5.15 – 5.19 (m, 2H, OCH_2Ph), 6.27 (s, 1H, 7-H), 7.33 – 7.46 (m, 10H, ArH), 8.38 (s, 1H, 9-H);

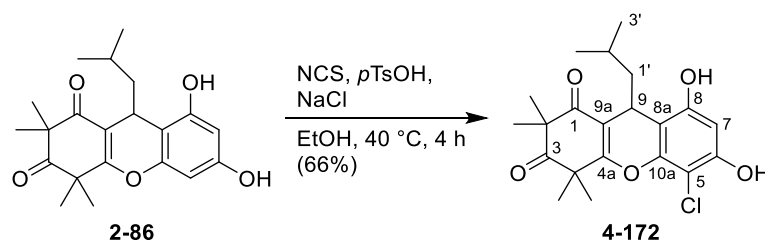
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 15.2 (4- CH_3), 22.6 (4- CH_3), 24.6 (2- CH_3), 26.4 (2- CH_3), 50.6 (OCH_3), 54.3 (C-4), 55.0 (C-2), 70.9 (OCH_2Ph), 71.2 (OCH_2Ph), 92.3 (C-7), 101.0 (C-4a), 103.7 (C-5), 110.6, 118.5 (C-8a, C-9a), 127.0 (2C, $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 127.4 (2C, $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 128.4 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.8 (4C, $4 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 129.6 (C-9), 135.6 (C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 151.9 (C-10a), 155.8 (C-8), 158.5 (C-6), 200.2 (C-1), 209.5 (C-3);

$\text{HRMS [ESI]} = [\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{ClO}_6$: 569.17014, found: 569.17088,

$\Delta m_{\text{rel}} = 1.31$ ppm.

The sample decomposed when exposed to light, resulting in an insufficient $^{13}\text{C NMR}$ spectrum which is therefore not attached.

5-Chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-172)



Under a nitrogen atmosphere, a solution of xanthene **2-86** (2.03 g, 5.66 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (40 mL, HPLC grade) was heated to 40 °C. NaCl (497 mg, 8.50 mmol, 1.5 eq.) and *p*TsOH•H₂O (1.08 g, 5.66 mmol, 1.0 eq.) were added, before the addition of NCS (757 mg, 5.67 mmol, 1.0 eq.) in three portions. The reaction was stirred for 4 h at 40 °C and quenched with H₂O (40 mL). The reaction was extracted with ethyl acetate (4 × 200 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1 → 3:1 → 2.5:1) and xanthene **4-172** was obtained as orange crystals (1.46 g, 3.71 mmol, 66%).

R_f = 0.39 (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1, vanillin)

mp = 82.7 – 83.5 °C

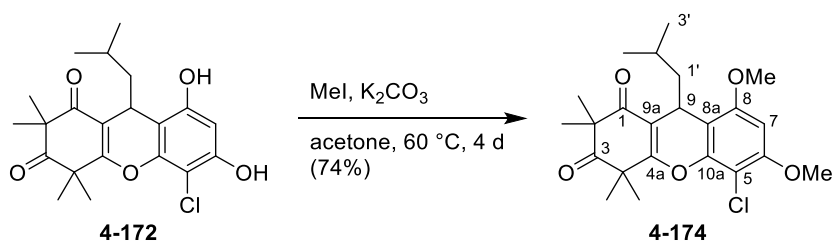
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.85 (2 d appear as t, *J* = 6.4 Hz, 6H, 2 × 3'-H), 1.38 – 1.45 (obscured, 2H, 1'-H), 1.38 (s, 3H, 2-CH₃), 1.43 (s, 3H, 2-CH₃), 1.46 – 1.53 (obscured, 1H, 2'-H), 1.51 (s, 3H, 4-CH₃), 1.62 (s, 3H, 4-CH₃), 4.32 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, 9-H), 5.85 (br s, 1H, OH), 6.45 (s, 1H, 7-H), 6.73 (br s, 1H, OH);

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.1 (C-3'), 23.5 (C-3'), 24.3 (2-CH₃), 24.6 (2-CH₃), 24.9 (2C, 2 × 4-CH₃), 25.0 (C-2'), 26.0 (C-9), 46.3 (C-1'), 47.5 (C-4), 56.0 (C-2), 99.5 (C-7), 100.0 (C-5), 107.8 (C-8a), 114.1 (C-9a), 147.5 (C-10a), 151.0 (C-6), 152.7 (C-8), 168.4 (C-4a), 198.5 (C-1), 212.3 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₂₁H₂₅ClO₅: 415.12827, found: 415.12835,

Δ*m*_{rel} = 0.19 ppm.

5-Chloro-9-isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-174)



Under a nitrogen atmosphere, xanthene **4-172** (30.7 mg, 78.1 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in abs. acetone (1.5 mL). Dry K_2CO_3 (86.4 mg, 625.1 μmol , 8.0 eq.) was added at r.t., then iodomethane (39 μL , 931.7 μmol , 12.0 eq.) was added dropwise to the mixture. The reaction mixture was heated to 60 $^\circ\text{C}$ for 4 d, then cooled to r.t., and quenched with H_2O (5 mL). After extraction with ethyl acetate (3×8 mL), the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 7:1) led to methylated xanthene **4-174** as a yellow oil (24.4 mg, 57.9 μmol , 74%).

$R_f = 0.39$ (petroleum ether/ethyl acetate, 5:1, vanillin)

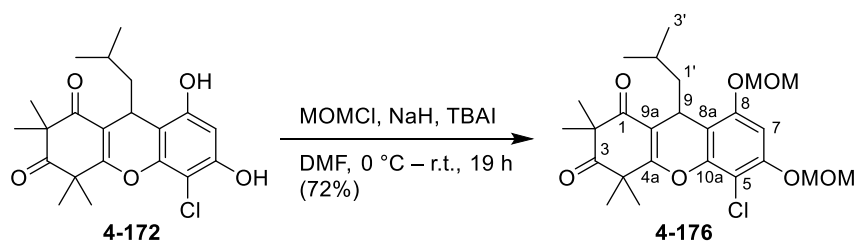
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.86 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H, 3'-H), 0.87 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H, 3'-H), 1.32 – 1.37 (obscured, 2H, 1'-H), 1.36 (s, 3H, 2- CH_3), 1.39 – 1.44 (obscured, 1H, 2'-H), 1.40 (s, 3H, 2- CH_3), 1.51 (s, 3H, 4- CH_3), 1.62 (s, 3H, 4- CH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 4.28 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, 9-H), 6.35 (s, 1H, 7-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.8 (C-3'), 23.5 (C-3'), 24.3 (2- CH_3), 24.4 (2- CH_3), 24.8 (4- CH_3), 24.9 (4- CH_3), 25.1 (C-2'), 25.7 (C-9), 46.7 (C-1'), 47.4 (C-4), 55.6 (OCH_3), 56.0 (C-2), 56.5 (OCH_3), 92.3 (C-7), 102.5 (C-5), 109.3 (C-8a), 114.2 (C-9a), 148.1 (C-10a), 154.8 (C-6), 155.6 (C-8), 167.9 (C-4a), 197.5 (C-1), 212.3 (C-3);

$\text{HRMS [ESI]} = [\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClO}_5$: 443.15957, found: 443.15957,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.40$ ppm.

5-Chloro-9-isobutyl-6,8-bis(methoxymethoxy)-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-176)



Xanthene **4-172** (26.3 mg, 66.9 μmol , 1.0 eq.) was dissolved under a nitrogen atmosphere in abs. DMF (1.0 mL), then NaH (60% in paraffin oil, 10.6 mg, 265.0 μmol , 4.0 eq.), and TBAI (5.0 mg, 13.5 μmol , 20 mol-%) were added to the flask, and the reaction was cooled to 0 °C. MOMCl (20.5 μL , 269.9 μmol , 4.0 eq.) was added *via* syringe, the reaction was warmed to r.t., and stirred for 19 h. The reaction was quenched with 1N HCl (2 mL), extracted with ethyl acetate (3 \times 10 mL), and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . After filtration and removal of the solvent under reduced pressure, purification by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 5:1) obtained deprotected xanthene **4-176** (23.1 mg, 48.0 μmol , 72%) as a colorless oil.

R_f = 0.49 (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

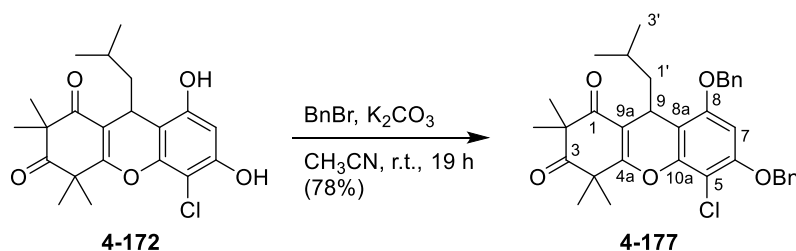
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.87 (d, J = 2.1 Hz, 3H, 3'-H), 0.89 (d, J = 2.0 Hz, 3H, 3'-H), 1.35 – 1.40 (obscured, 2H, 1'-H), 1.37 (s, 3H, 4- CH_3), 1.41 (s, 3H, 4- CH_3), 1.44 – 1.49 (m, 1H, 2'-H), 1.52 (s, 3H, 2- CH_3), 1.62 (s, 3H, 2- CH_3), 3.50 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 3.55 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 4.30 (t, J = 6.2 Hz, 1H, 9-H), 5.14 – 5.30 (m, 4H, 2 \times OCH_2OCH_3), 6.86 (s, 1H, 7-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.9 (C-3'), 23.4 (C-3'), 24.3 (4- CH_3), 24.4 (4- CH_3), 24.8 (2- CH_3), 24.9 (2- CH_3), 25.1 (C-2'), 26.0 (C-9), 46.9 (C-1'), 47.4 (C-4), 56.0 (C-2), 56.4 (OCH_2OCH_3), 56.6 (OCH_2OCH_3), 94.9 (OCH_2OCH_3), 95.6 (OCH_2OCH_3), 99.2 (C-7), 105.2 (C-5), 111.4 (C-8a), 114.1 (C-9a), 147.9 (C-10a), 152.5 (C-6), 153.3 (C-8), 168.0 (C-4a), 197.6 (C-1), 212.2 (C-3);

$\text{HRMS [ESI]} = [\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClO}_7$: 503.18070, found: 503.18119,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.97$ ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-177)



Under an argon atmosphere, xanthene **4-172** (50.9 mg, 129.6 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in abs. CH_3CN (2.0 mL). Dry K_2CO_3 (90.0 mg, 651.2 μmol , 5.0 eq.) was added and the reaction was stirred for 15 min at r.t. Then, benzyl bromide (38.5 μL , 324.1 μmol , 2.5 eq.) was added *via* syringe and the reaction was stirred at r.t. for 19 h, before it was quenched with H_2O (1 mL). After extraction with ethyl acetate (3×10 mL), the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 8:1) and the protected xanthene **4-177** was obtained as a colorless oil (57.8 mg, 100.9 μmol , 78%).

$R_f = 0.48$ (petroleum ether/ethyl acetate, 8:1, vanillin)

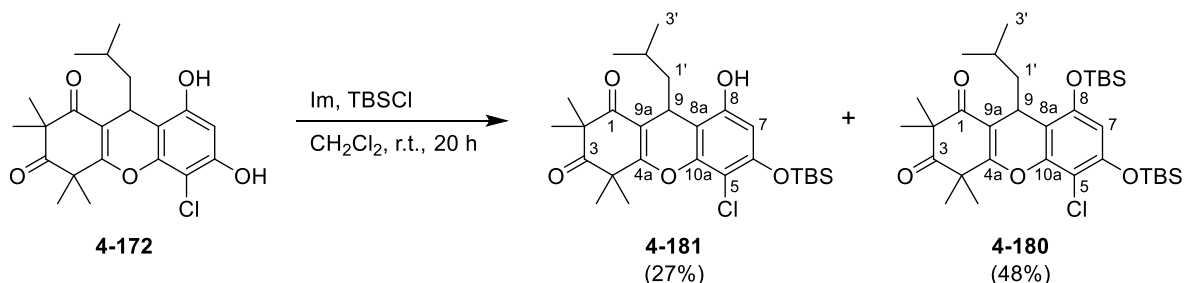
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.76 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, 3'-H), 0.85 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 3'-H), 1.38 (s, 3H, 2- CH_3), 1.38 – 1.42 (obscured, 2H, 1'-H), 1.41 (s, 3H, 2- CH_3), 1.42 – 1.48 (obscured, 1H, 2'-H), 1.53 (s, 3H, 4- CH_3), 1.64 (s, 3H, 4- CH_3), 4.32 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, 9-H), 4.98 – 5.18 (m, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$), 6.43 (s, 1H, 7-H), 7.31 – 7.48 (m, 10H, ArH);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.2 (2C, $2 \times \text{C-3}'$), 24.3 (2- CH_3), 24.4 (2- CH_3), 24.8 (4- CH_3), 24.9 (4- CH_3), 25.0 (C-2'), 25.9 (C-9), 46.6 (C-1'), 47.4 (C-4), 56.0 (C-2), 70.7 (OCH_2Ph), 71.4 (OCH_2Ph), 95.9 (C-7), 103.6 (C-5), 110.2 (C-8a), 114.0 (C-9a), 127.1 (2C, $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 127.3 (2C, $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 128.1 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.6 (4C, $4 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 136.1 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 148.1 (C-10a), 153.7 (C-6), 154.4 (C-8), 167.9 (C-4a), 197.6 (C-1), 212.3 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{ClO}_5$: 595.22217, found: 595.22280,

$\Delta m_{\text{rel}} = 1.05$ ppm.

6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-chloro-8-hydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-181), 6,8-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-180)



Under a nitrogen atmosphere, xanthene **4-172** (85.6 mg, 217.9 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in abs. CH_2Cl_2 (2.0 mL), and imidazole (60.0 mg, 881.3 μmol , 4.0 eq.) as well as TBSCl (54.4 mg, 361.0 μmol , 1.7 eq.) were added at r.t. After 20 h at r.t., the mixture was quenched with H_2O (2 mL) and extracted with ethyl acetate (3×8 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl solution (10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 5:1) to yield both, xanthene **4-181** (29.3 mg, 57.5 μmol , 27%) and xanthene **4-180** (65.5 mg, 105.5 μmol , 48%), as colorless oils.

Silyl ether (4-181)

$R_f = 0.12$ (petroleum ether/ethyl acetate, 20:1, vanillin)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.24 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.25 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 3'-H), 0.88 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 3'-H), 1.04 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.38 (s, 3H, 2-CH₃), 1.40 – 1.54 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.42 (s, 3H, 2-CH₃), 1.52 (s, 3H, 4-CH₃), 1.62 (s, 3H, 4-CH₃), 4.19 – 4.30 (m, 1H, 9-H), 5.10 – 5.30 (br s, 1H, OH), 6.26 (s, 1H, 7-H);

HRMS [ESI] = $[\text{M} - \text{H}]^-$ calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{ClO}_5\text{Si}$: 505.2183, found: 505.2193,

$\Delta m_{\text{rel}} = 2.0$ ppm.

Silyl ether (4-180)

$R_f = 0.49$ (petroleum ether/ethyl acetate, 20:1, vanillin)

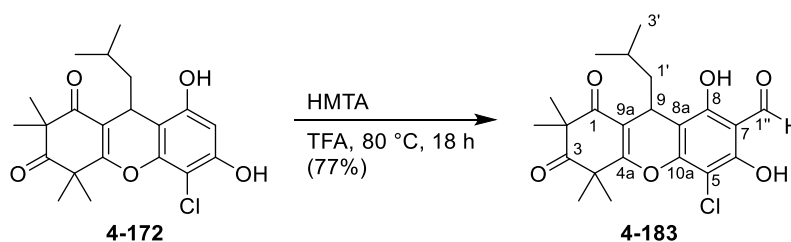
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.24 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.25 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.27 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.28 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.72 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, 3'-H), 0.89 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, 3'-H), 1.04 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.05 (s, 9H,

Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 1.38 (s, 3H, 2-CH₃), 1.41 (s, 3H, 2-CH₃), 1.41 – 1.57 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.52 (s, 3H, 4-CH₃), 1.62 (s, 3H, 4-CH₃), 4.22 – 4.28 (m, 1H, 9-H), 6.26 (s, 1H, 7-H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.4 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), -4.3 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), -4.1 (2C, 2 × Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 18.4 (2C, 2 × Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 23.4 (C-3'), 23.9 (2C, C-3', 2-CH₃), 24.0 (2-CH₃), 24.8 (4-CH₃), 24.9, 25.0 (3C, C-2', 2-CH₃, 4-CH₃), 25.6 (3C, 3 × Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 25.8 (3C, 3 × Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 26.6 (C-9), 45.4 (C-1'), 47.5 (C-4), 56.0 (C-2), 106.4 (C-5), 107.2 (C-7), 112.4 (C-8a), 113.5 (C-9a), 148.3 (C-10a), 150.7 (C-6), 151.2 (C-8), 167.9 (C-4a), 197.6 (C-1), 212.5 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₃₃H₅₃ClO₅Si₂: 643.3012, found: 643.3014,

Δm_{rel} = 0.3 ppm.

5-Chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-7-carbaldehyde (**4-183**)



Under a nitrogen atmosphere, xanthene **4-172** (1.15 g, 2.93 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in TFA (16.0 mL) and HMTA (**2-143**) (1.64 g, 11.71 mmol, 4.0 eq.) was added. The solution was stirred for 18 h at 80 °C, cooled to r.t., before 3N HCl (5 mL) was added, and the mixture was stirred for 30 min. The reaction mixture was adjusted to pH ≈ 6 with 1M NaOH (~80 mL) and 10% aq. K₂CO₃ solution (~80 mL), and extracted with ethyl acetate (3 × 150 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1) furnished aldehyde **4-183** as a yellow crystalline solid (944 mg, 2.24 mmol, 77%).

R_f = 0.24 (petroleum ether/ethyl acetate, 6:1, KMnO₄)

mp = 151.9 – 153.0 °C

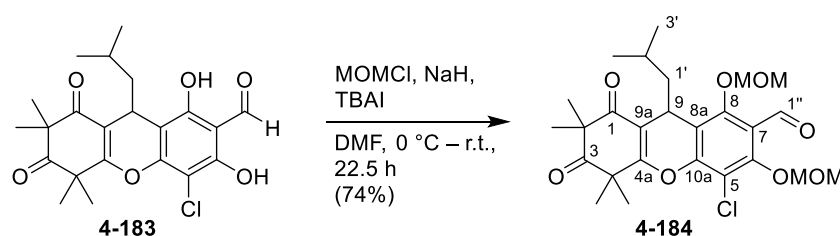
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.89 (2 d appear as d, J = 6.2 Hz, 6H, 2 × 3'-H), 1.38 (s, 3H, 2-CH₃), 1.39 – 1.45 (obscured, 2H, 1'-H), 1.42 (s, 3H, 2-CH₃), 1.43 – 1.49 (obscured, 1H, 2'-H), 1.50 (s, 3H, 4-CH₃), 1.62 (s, 3H, 4-CH₃), 4.31 (t, J = 5.8 Hz, 1H, 9-H), 6.41 (br s, 1H, OH), 10.27 (s, 1H, 1''-H), 12.23 (s, 1H, OH);

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.9 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.0 (2- CH_3), 24.5 (2- CH_3), 24.7 (4- CH_3), 24.8 (4- CH_3), 25.1 (2C, C-2', C-9), 46.3 (C-1'), 47.3 (C-4), 56.3 (C-2), 98.8 (C-5), 107.2 (C-7), 108.4 (C-8a), 114.6 (C-9a), 152.9 (C-10a), 153.9 (C-6), 159.8 (C-8), 166.6 (C-4a), 192.4 (C-1''), 197.3 (C-1), 211.5 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClO}_6$: 443.12319, found: 443.12395,

$\Delta m_{\text{rel}} = 1.73$ ppm.

5-Chloro-9-isobutyl-6,8-bis(methoxymethoxy)-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-7-carbaldehyde (4-184)



Aldehyde **4-183** (27.9 mg, 66.3 μmol , 1.0 eq.) was dissolved under a nitrogen atmosphere in abs. DMF (1.1 mL), then NaH (60% in paraffin oil, 15.9 mg, 397.7 μmol , 6.0 eq.), and TBAI (5.0 mg, 13.5 μmol , 20 mol-%) were added to the flask, and the reaction was cooled to 0 $^\circ\text{C}$. MOMCl (50 μL , 658.3 μmol , 10.0 eq.) was added *via* syringe, the reaction was warmed to r.t. and stirred for 22.5 h. The reaction was quenched with 1N HCl (1 mL), extracted with ethyl acetate (3×10 mL), and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . After filtration and removal of the solvent under reduced pressure, purification by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 5:1) furnished the protected aldehyde **4-184** (24.9 mg, 48.8 μmol , 74%) as a colorless oil.

$R_f = 0.33$ (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.85 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, 3'-H), 0.93 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, 3'-H), 1.37 – 1.44 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.38 (s, 3H, 2- CH_3), 1.43 (s, 3H, 2- CH_3), 1.53 (s, 3H, 4- CH_3), 1.64 (s, 3H, 4- CH_3), 3.65 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 3.68 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 4.43 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, 9-H), 5.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, OCH_2OCH_3), 5.19 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, OCH_2OCH_3), 5.22 (s, 2H, OCH_2OCH_3), 10.27 (s, 1H, 1''-H);

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.0 (C-3'), 23.3 (C-3'), 23.8 (4- CH_3), 24.8 (2- CH_3), 24.9 (3C, 2- CH_3 , 4- CH_3 , C-2'), 26.5 (C-9), 46.9 (C-1'), 47.4 (C-4), 56.2 (C-2), 58.3 (2C, $2 \times \text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 101.5 (OCH_2OCH_3), 102.8 (OCH_2OCH_3), 113.0 (C-7), 114.0 (C-5), 119.6 (C-

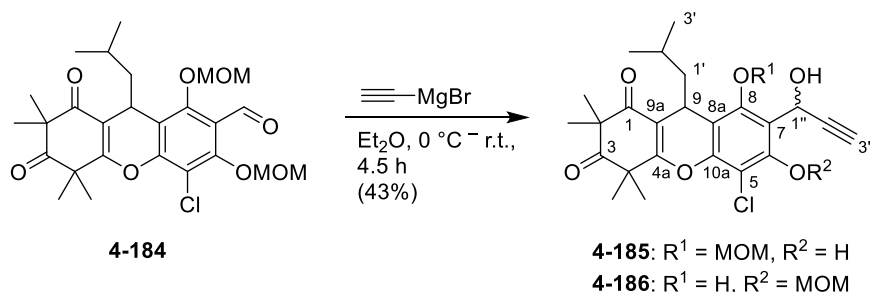
9a), 121.0 (C-8a), 151.8 (C-10a), 155.8 (C-8), 156.0 (C-6), 167.0 (C-4a), 187.9 (C-1''), 197.3 (C-1), 211.5 (C-3);

HRMS [ESI] = $[M + Na]^+$ calcd. for $C_{26}H_{33}ClO_8$: 531.17562, found: 531.17595,

Δm_{rel} = 0.63 ppm.

5-Chloro-6-hydroxy-7-(1-hydroxyprop-2-yn-1-yl)-9-isobutyl-8-(methoxymethoxy)-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-185),

5-Chloro-8-hydroxy-7-(1-hydroxyprop-2-yn-1-yl)-9-isobutyl-6-(methoxymethoxy)-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-186)



Under a nitrogen atmosphere, ethynylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 100 μ L, 50.0 μ mol, 1.0 eq.) was added dropwise to a solution of aldehyde **4-184** (24.3 mg 49.3 μ mol, 1.0 eq.) in abs. Et_2O (1.0 mL) at 0 °C. After 4 h 30 min, the mixture was quenched with sat. aq. NH_4Cl solution (2 mL) and extracted with ethyl acetate (3×10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1 \rightarrow 3:1) to obtain alcohol **4-185** and alcohol **4-186** (combined, 10.1 mg, 20.6 μ mol, 43%) as colorless oils.

R_f = 0.31 and 0.26 (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1, vanillin)

Alcohol (4-185)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.86 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 3'-H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 3''-H), 1.33 – 1.46 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.37 (s, 3H, 4-CH₃), 1.42 (s, 3H, 4-CH₃), 1.51 (s, 3H, 2-CH₃), 1.63 (s, 3H, 2-CH₃), 2.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H, 3''-H), 3.57 (br s, 1H, OH), 3.69 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 4.23 (t, J = 6.2 Hz, 1H, 9-H), 4.99 (d, J = 5.9 Hz, 1H, OCH_2OCH_3), 5.12 (d, J = 5.9 Hz, 1H, OCH_2OCH_3), 5.92 (br s, 1H, OH), 6.98 (s, 1H, 1''-H);

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 23.1 (2C, $2 \times C-3'$), 24.0 (4-CH₃), 24.8, 24.9 (4C, $2 \times 2-CH_3$, 4-CH₃, C-2'), 26.7 (C-9), 47.2, 47.4 (C-1', C-4), 56.1 (C-2), 57.9, 58.1 (C-1'',

OCH₂OCH₃), 73.7 (C-3''), 82.5 (C-2''), 101.1 (OCH₂OCH₃), 106.1 (C-5), 113.9 (C-7), 114.3 (C-9a), 117.8 (C-8a), 147.6 (C-10a), 149.9, 151.1 (C-6, C-8), 167.5 (C-4a), 197.5 (C-1), 211.8 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₂₆H₃₁ClO₇: 513.16505, found: 513.16463,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.81$ ppm.

Alcohol (4-186)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 3'-H), 0.91 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, 3'-H), 1.31 – 1.45 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.38 (s, 3H, 4-CH₃), 1.42 (s, 3H, 4-CH₃), 1.51 (s, 3H, 2-CH₃), 1.63 (s, 3H, 2-CH₃), 2.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 3''-H), 3.49 (br s, 1H, OH), 3.67 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 4.20 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, 9-H), 4.98 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 5.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 5.95 (br s, 1H, OH), 7.00 (br s, 1H, 1''-H);

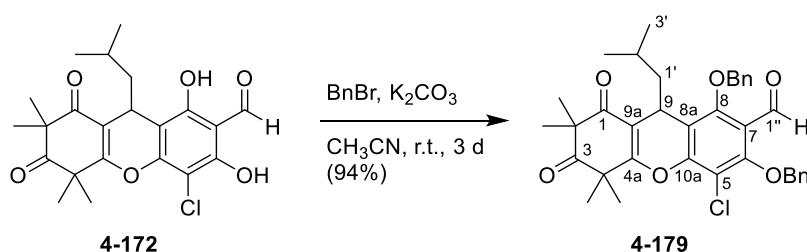
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.0 (C-3'), 23.2 (C-3'), 23.8 (4-CH₃), 24.8 (4-CH₃), 24.9 (3C, 2 × 2-CH₃, C-2'), 26.6 (C-9), 47.3, 47.4 (C-1', C-4), 56.1 (C-2), 57.8, 58.1 (C-1'', OCH₂OCH₃), 74.4 (C-3''), 82.3 (C-2''), 101.3 (OCH₂OCH₃), 106.5 (C-5), 113.8 (C-7), 114.0 (C-9a), 117.8 (C-8a), 147.9 (C-10a), 150.1, 151.4 (C-6, C-8), 167.7 (C-4a), 197.5 (C-1), 211.8 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₂₆H₃₁ClO₇: 513.16505, found: 513.16503,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.05$ ppm.

Only the NMR spectra of this isomer are shown in the attachment.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-7-carbaldehyde (4-179)



Under a nitrogen atmosphere, to a solution of aldehyde **4-172** (944 mg, 2.24 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH₃CN (20.0 mL) was added dry K₂CO₃ (1.58 g, 11.40 mmol, 5.1 eq.) at r.t. After stirring at r.t. for 15 min, benzyl bromide (1.10 mL, 9.24 mmol, 4.1 eq.) was added *via* syringe and the mixture was stirred for 3 d. The reaction was quenched with H₂O (25 mL) and extracted with

ethyl acetate (3 × 150 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 7:1), and aldehyde **4-179** was obtained as a colorless oil, which solidified upon standing (1.27 g, 2.11 mmol, 94%).

R_f = 0.63 (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1, vanillin)

mp = 116.5 – 117.5 °C

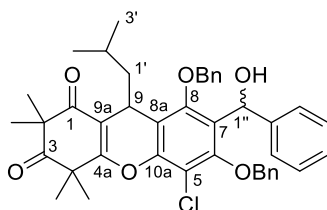
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.76 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 3'-H), 0.83 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 1.31 – 1.42 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.39 (s, 3H, 2-CH₃), 1.42 (s, 3H, 2-CH₃), 1.54 (s, 3H, 4-CH₃), 1.65 (s, 3H, 4-CH₃), 4.24 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, 9-H), 4.82 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.07 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.13 (q, *J* = 10.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.18 (q, *J* = 10.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 7.31 – 7.55 (m, 10H, ArH), 10.22 (s, 1H, 1''-H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.7 (C-3'), 23.1 (C-3'), 23.8 (2-CH₃), 24.8 (4C, 2-CH₃, 2 × 4-CH₃, C-2'), 26.3 (C-9), 47.4 (2C, C-1', C-4), 56.1 (C-2), 77.3 (OCH₂Ph), 78.8 (OCH₂Ph), 113.3 (C-5), 114.1 (C-8a), 119.7 (C-9a), 121.7 (C-7), 128.6 (2C, 2 × C_{Ar}), 128.7 (2C, 2 × C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.9 (3C, 3 × C_{Ar}), 129.1 (2C, 2 × C_{Ar}), 135.4 (2C, 2 × C_{Ar}), 152.1 (C-10a), 156.5 (C-8), 156.9 (C-6), 167.0 (C-4a), 187.5 (C-1''), 197.1 (C-1), 211.5 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₃₆H₃₇ClO₆: 623.21709, found: 623.21738,

Δ_{m,rel} = 0.47 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(hydroxy(phenyl)methyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (**4-195a**)



4-195a

Compound **4-179**: 45.4 mg, 75.5 μmol, 1.0 eq.

Grignard: Phenylmagnesium bromide (3.0 M in THF, 38 μL, 113.3 μmol, 1.5 eq.)

Solvent: 2.0 mL abs. THF

Stirring time: 0.5 h at 0 °C, 3 h at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 10:1

Yield: 25.5 mg, 37.5 μmol, 50%, colorless oil

$R_f = 0.36$ and 0.32 (petroleum ether/ethyl acetate, 8:1, vanillin)

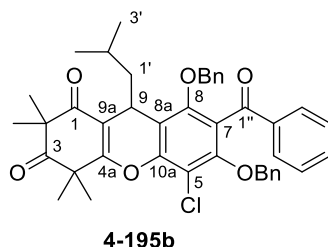
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.70 – 0.92 (m, 6H, $2 \times 3'$ -H), 1.37 – 1.51 (obscured, 3H, $1'$ -H, $2'$ -H), 1.41 (s, 1.5H, 2- CH_3), 1.42 (s, 1.5H, 2- CH_3), 1.44 (s, 1.5H, 2- CH_3), 1.45 (s, 1.5H, 2- CH_3), 1.57 (s, 1.5H, 4- CH_3), 1.58 (s, 1.5H, 4- CH_3), 1.66 (s, 1.5H, 4- CH_3), 1.68 (s, 1.5H, 4- CH_3), 3.45 (br s, 0.5H, OH), 3.97 (br s, 0.5H, OH), 4.03 – 5.14 (m, 5H, $2 \times \text{OCH}_2\text{Ph}$, 9-H), 6.24 (s, 0.5H, $1''$ -H), 6.29 (s, 0.5H, $1''$ -H), 7.13 – 7.20 (m, 1H, ArH), 7.38 – 7.42 (m, 14H, ArH);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.7 (C- $3'$), 23.1 (C- $3'$), 23.2 (C- $3'$), 23.3 (C- $3'$), 23.8 (2- CH_3), 23.9 (2- CH_3), 24.8, 24.9, 25.0, 25.1 (8C, 2×2 - CH_3 , 4×4 - CH_3 , $2 \times \text{C-}2'$), 26.7 (C-9), 26.9 (C-9), 47.4 (C-4), 47.5 (C-4), 47.5 (C- $1'$), 47.6 (C- $1'$), 56.0 (C-2), 56.1 (C-2), 69.1 (C- $1''$), 69.3 (C- $1''$), 74.9 (OCH_2Ph), 75.0 (OCH_2Ph), 77.4 (OCH_2Ph), 77.7 (OCH_2Ph), 113.0 (2C, $2 \times \text{C-}5$), 113.6 (C-8a), 114.0 (C-8a), 118.7 (C-9a), 119.0 (C-9a), 125.3 (2C, $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 126.2 (2C, $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 127.0 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 128.0 (2C, $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 128.1 (4C, $4 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 128.3 (4C, $4 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 128.4 (9C, $9 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 128.5 (2C, $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 128.6 (2C, $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 128.7 (C_{Ar}), 129.9 (2C, $2 \times \text{C-}7$), 135.5 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 144.4 (C_{Ar}), 144.8 (C_{Ar}), 147.9 (2C, $2 \times \text{C-}10\text{a}$), 152.6, 152.9, 153.1 (4C, $2 \times \text{C-}6$, $2 \times \text{C-}8$), 167.7 (C-4a), 167.8 (C-4a), 197.3 (C-1), 197.4 (C-1), 211.9 (C-3), 212.0 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{ClO}_6$: 701.26404, found: 701.26473,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.99$ ppm.

7-Benzoyl-6,8-bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-195b)



Compound **4-195a**: 22.7 mg, 33.4 μmol , 1.0 eq.

DMP: 20.0 mg, 47.2 μmol , 1.4 eq.

Solvent: 1.0 mL abs. CH_2Cl_2

Stirring time: 3 h at r.t.

Column chromatography: petroleum ether/ethyl acetate, 10:1

Yield: 20.3 mg, 30.0 μmol , 90%, colorless oil

R_f = 0.41 (petroleum ether/ethyl acetate, 8:1, vanillin)

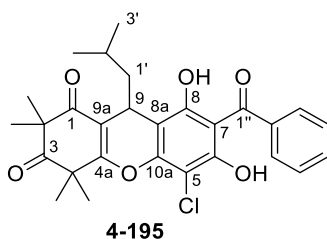
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.76 (d, J = 6.1 Hz, 3H, 3'-H), 0.83 (d, J = 6.1 Hz, 3H, 3'-H), 1.38 – 1.45 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.41 (s, 3H, 2- CH_3), 1.43 (s, 3H, 2- CH_3), 1.57 (s, 3H, 4- CH_3), 1.67 (s, 3H, 4- CH_3), 4.25 – 4.33 (m, 1H, 9-H), 4.82 (d, J = 10.6 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.87 (d, J = 10.5 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.94 (d, J = 10.2 Hz, 1H, OCH_2Ph), 5.05 (d, J = 10.3 Hz, 1H, OCH_2Ph), 7.14 – 7.22 (m, 2H, ArH), 7.22 – 7.30 (m, 8H, ArH), 7.39 – 7.48 (m, 2H, C(O)ArH), 7.53 – 7.63 (m, 1H, C(O)ArH), 7.78 – 7.87 (m, 2H, C(O)ArH);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.8 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.1 (2- CH_3), 24.8 (2- CH_3), 24.9 (2C, 2 \times 4- CH_3), 26.7 (C-9), 47.3 (C-1'), 47.5 (C-4), 56.1 (C-2), 76.8 (OCH_2Ph), 77.8 (OCH_2Ph), 112.5 (C-5), 113.7 (C-8a), 118.9 (C-9a), 126.1 (C-7), 128.3 (8C, 8 \times C_{Ar}), 128.4 (2C, 2 \times C_{Ar}), 128.6 (2C, 2 \times C_{Ar}), 129.7 (2C, 2 \times C_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 148.9 (C-10a), 151.8 (C-6), 152.2 (C-8), 167.6 (C-4a), 193.5 (C-1), 197.3 (C-1'), 211.9 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{ClO}_6$: 699.24840, found: 699.24850,

Δm_{rel} = 0.20 ppm.

7-Benzoyl-5-chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-195)



Compound **4-195b**: 9.8 mg, 14.5 μmol , 1.0 eq.

BBr_3 : 40 μL , 40.0 μmol , 2.8 eq.

Solvent: 0.9 mL abs. CH_2Cl_2

Stirring time: 1 h at -78°C , o.n. at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 12:1

Yield: 5.2 mg, 10.5 μmol , 72%, yellow oil

R_f = 0.26 (petroleum ether/ethyl acetate, 8:1, vanillin)

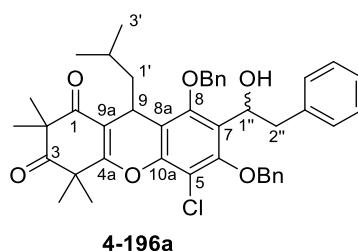
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.90 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 0.92 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 1.40 (s, 3H, 2-CH₃), 1.41 – 1.51 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.43 (s, 3H, 2-CH₃), 1.52 (s, 3H, 4-CH₃), 1.64 (s, 3H, 4-CH₃), 4.37 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, 9-H), 6.61 (s, 1H, OH), 7.45 – 7.51 (m, 2H, ArH), 7.57 – 7.62 (m, 2H, ArH), 7.66 – 7.70 (m, 2H, ArH), 11.15 (s, 1H, OH);

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.1 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.0 (2-CH₃), 24.6 (2-CH₃), 24.8 (4-CH₃), 24.8 (4-CH₃), 25.2 (C-2'), 25.6 (C-9), 46.4 (C-1'), 47.3 (C-4), 56.3 (C-2), 99.9 (C-5), 107.1 (C-8a), 108.7 (C-9a), 114.7 (C-7), 128.3 (4C, 4 × C_{Ar}), 132.4 (C_{Ar}), 139.9 (C_{Ar}), 151.7 (C-10a), 152.2 (C-6), 158.7 (C-8), 166.8 (C-4a), 197.3 (C-1), 198.7 (C-1''), 211.7 (C-3);

HRMS [ESI] = [M – H][–] calcd. for C₂₈H₂₉ClO₆: 495.15799, found: 495.15819,

Δ*m*_{rel} = 0.40 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxy-2-phenylethyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-196a)



Compound **4-179**: 32.4 mg, 53.9 μmol, 1.0 eq.

Grignard: Benzylmagnesium chloride (1.0 M in Et₂O, 65 μL, 65.0 μmol, 1.2 eq.)

Solvent: 1.0 mL abs. Et₂O

Stirring time: 3 h at 0 °C, 1 h at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 12:1 → 10:1

Yield: 20.6 mg, 29.7 μmol, 55%, colorless oil

Note: A mixture of atropisomers was isolated, resulting in four sets of signals.

R_f = 0.51 and 0.45 (petroleum ether/ethyl acetate, 5:1, vanillin)

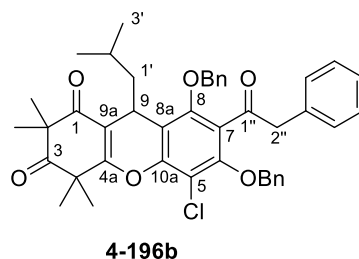
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.72 – 0.91 (m, 6H, 2 × 3'-H), 1.24 – 1.45 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.38 – 1.49 (m, 6H, 2 × 4-CH₃), 1.53 – 1.60 (m, 3H, 2-CH₃), 1.63 – 1.70 (m, 3H, 2-CH₃), 2.67 – 3.46 (m, 2H, 2''-H), 4.27 (t, *J* = 6.4 Hz, 0.5 H, 9-H), 4.39 (t, *J* = 6.4 Hz, 0.5 H, 9-H), 4.78 – 5.41 (m, 5H, 2 × OCH₂Ph, 1''-H), 6.79 – 7.25 (m, 6H, ArH), 7.28 – 7.63 (m, 9H, ArH), OH is obscured;

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.9, 23.0, 23.2, 23.3, 23.4 (8C, 8 × C-3'), 23.7, 23.8, 24.7, 24.8, 24.9, 25.0, 25.2 (20C, 8 × 2-CH₃, 8 × 4-CH₃, 4 × C-2'), 26.7 (4C, 4 × C-9), 42.6, 42.7, 44.4 (4C, 4 × C-2''), 47.4, 47.5, 47.6 (8C, 4 × C-4, 4 × C-1'), 56.0 (4C, 4 × C-2), 69.4, 70.3, 71.6 (4C, 4 × C-1''), 75.8, 75.9, 77.5, 77.6, 77.7 (8C, 8 × OCH₂Ph), 112.9 (2C, 2 × C-5), 113.6 (2C, 2 × C-5), 113.9 (4C, 4 × C-8a), 118.4, 119.1, 120.9 (8C, 4 × C-9a, 4 × C-7), 126.1, 126.3, 126.5, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.3, 129.4, 133.5, 135.9, 136.0, 136.4, 136.6, 138.1, 138.4, 138.5, 139.2 (36C, 36 × C_{Ar}), 147.2, 147.3, 147.6, 147.8 (4C, 4 × C-10a), 152.7, 152.9, 153.1, 153.2, 153.9 (8C, 4 × C-6, 4 × C-8), 167.7, 167.8, 167.9 (4C, 4 × C-4a), 197.4 (2C, 2 × C-1), 197.5 (2C, 2 × C-1), 212.0 (3C, 3 × C-3), 212.1 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₄₃H₄₅ClO₆: 715.27969, found: 715.28020,

Δm_{rel} = 0.72 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(2-phenylacetyl)-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-196b)



Compound **4-196a**: 20.6 mg, 29.7 μmol, 1.0 eq.

DMP: 15.1 mg, 35.6 μmol, 1.2 eq.

Solvent: 1.0 mL abs. CH₂Cl₂

Stirring time: 2.5 h at r.t.

Column chromatography: petroleum ether/ethyl acetate, 15:1

Yield: 13.9 mg, 20.1 μmol, 68%, colorless oil

Note: A mixture of atropisomers was isolated, resulting in two sets of signals.

R_f = 0.38 (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, KMnO₄)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.78 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 3'-H), 0.84 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 3'-H), 0.86 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 0.92 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 1.31 – 1.47 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.39 (s, 1.5H, 2-CH₃), 1.40 (s, 1.5H, 2-CH₃), 1.43 (2 s, 3H, 2-CH₃), 1.52 (s, 1.5H,

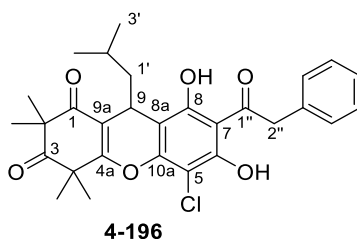
4-CH₃), 1.54 (s, 1.5H, 4-CH₃), 1.64 (s, 1.5H, 4-CH₃), 1.65 (s, 1.5H, 4-CH₃), 3.60 (d, *J* = 17.2 Hz, 0.5H, 2''-H), 3.99 (d, *J* = 17.2 Hz, 0.5H, 2''-H), 4.05 (d, *J* = 11.0 Hz, 0.5H, 2''-H), 4.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 0.5H, 2''-H), 4.27 (t, *J* = 6.4 Hz, 0.7H, 9-H), 4.32 (t, *J* = 6.2 Hz, 0.3H, 9-H), 4.74 – 5.13 (m, 4H, 2 × OCH₂Ph), 6.81 – 7.25 (m, 5H, ArH), 7.28 – 7.51 (m, 10H, ArH);

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.9, 23.0, 23.2, 23.3 (4C, 4 × C-3'), 24.0, 24.2, 24.7, 24.8, 24.8, 24.9, 25.0 (12C, 4 × 2-CH₃, 4 × 4-CH₃, 2 × C-1', 2 × C-2'), 26.6 (C-9), 26.9 (C-9), 47.4, 47.5 (4C, 2 × C-4, 2 × C-1'), 51.6 (C-2''), 51.7 (C-2''), 56.0 (C-2), 56.1 (C-2), 77.2 (obscured, 2C, 2 × OCH₂Ph), 78.6 (OCH₂Ph), 78.7 (OCH₂Ph), 112.8 (2C, 2 × C-5), 113.4 (C-8a), 113.7 (C-8a), 119.3 (C-9a), 119.4 (C-9a), 121.4 (2C, 2 × C-7), 126.5 (C_{Ar}), 127.0 (3C, 3 × C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.4 (2C, 2 × C_{Ar}), 128.5 (6C, 6 × C_{Ar}), 128.6 (5C, 5 × C_{Ar}), 128.7 (3C, 3 × C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 130.0 (2C, 2 × C_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 133.1 (2C, 2 × C_{Ar}), 134.0 (C_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 135.7 (2C, 2 × C_{Ar}), 136.1 (2C, 2 × C_{Ar}), 138.2 (C_{Ar}), 148.1 (C-10a), 148.8 (C-10a), 150.9 (2C, 2 × C-6), 151.3 (C-8), 151.4 (C-8), 167.6 (C-4a), 167.8 (C-4a), 197.3 (2C, 2 × C-1), 201.0 (C-1''), 203.7 (C-1''), 211.8 (2C, 2 × C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₄₃H₄₃ClO₆: 713.26404, found: 713.26467,

Δm_{rel} = 0.89 ppm.

5-Chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(2-phenylacetyl)-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-196)



Compound **4-196b**: 13.5 mg, 19.5 μmol, 1.0 eq.

Pd(OH)₂/C: 2.1 mg, 3.0 μmol, 15 mol-%

Solvent: 1.0 mL THF (HPLC grade)

Stirring time: 1 h at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 10:1

Yield: 10.7 mg, 17.8 μmol, 91%, colorless oil

R_f = 0.23 (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, KMnO₄)

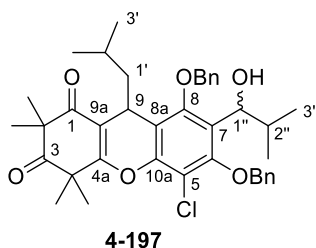
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.86 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 3'-H), 0.88 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3''-H), 1.37 – 1.48 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.37 (s, 3H, 2-CH₃), 1.41 (s, 3H, 2-CH₃), 1.50 (s, 3H, 4-CH₃), 1.62 (s, 3H, 4-CH₃), 4.33 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, 9-H), 4.48 (d, *J* = 16.7 Hz, 2H, 2''-H), 4.49 (d, *J* = 16.5 Hz, 2H, 2''-H), 6.65 (s, 1H, OH), 7.24 – 7.39 (m, 5H, ArH), 13.61 (s, 1H, OH);

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.0 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.0 (2-CH₃), 24.5 (2-CH₃), 24.7 (4-CH₃), 24.8 (4-CH₃), 25.2 (C-2'), 25.5 (C-9), 46.1 (C-1'), 47.2 (C-4), 50.3 (C-2''), 56.3 (C-2), 98.9 (C-5), 106.8 (C-8a), 108.7 (C-7), 114.8 (C-9a), 127.0 (C_{Ar}), 128.5 (2C, 2 × C_{Ar}), 129.8 (2C, 2 × C_{Ar}), 134.3 (C_{Ar}), 151.5 (C-10a), 152.4 (C-6), 161.4 (C-8), 166.5 (C-4a), 197.3 (C-1), 203.4 (C-1''), 211.7 (C-3);

HRMS [ESI] = [M – H][–] calcd. for C₂₉H₃₁ClO₆: 509.17364, found: 509.17438,

Δ*m*_{rel} = 1.45 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-197)



Compound **4-197**: 43.8 mg, 72.9 μmol, 1.0 eq.

Grignard: Isopropylmagnesium chloride (3.0 M in THF, 36 μL, 107.8 μmol, 1.5 eq.)

Solvent: 2.0 mL abs. THF

Stirring time: 0.5 h at 0 °C, 3 h at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 10:1

Yield: 8.8 mg, 13.6 μmol, 19%, 22% brsm, colorless oil

*R*_f = 0.27 (petroleum ether/ethyl acetate, 8:1, vanillin)

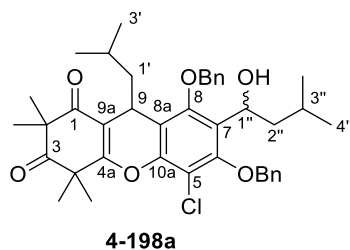
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.69 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, 3''-H), 0.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, 3''-H), 0.74 – 0.86 (m, 6H, 2 × 3'-H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, 3''-H), 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, 3''-H), 1.34 – 1.59 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.41 (2 s, 3H, 4-CH₃), 1.43 (s, 1.5H, 4-CH₃), 1.44 (s, 1.5H, 4-CH₃), 1.55 (s, 1.5H, 2-CH₃), 1.56 (s, 1.5H, 2-CH₃), 1.65 (s, 1.5H, 2-CH₃), 1.66 (s, 1.5H, 2-CH₃), 2.00 – 2.12 (m, 0.7H, 2''-H), 2.38 – 2.54 (m, 0.3H, 2''-H), 4.30

(t, $J = 6.2$ Hz, 0.7H, 9-H), 4.41 (t, $J = 6.2$ Hz, 0.3H, 9-H), 4.54 (d, $J = 9.5$ Hz, 0.6H, 1''-H), 4.69 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.3H, 1''-H), 4.84 – 5.26 (m, 4H, 2 × OCH₂Ph), 7.33 – 7.57 (m, 10H, ArH); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.2, 19.7, 19.8, 20.1 (4C, 4 × C-3''), 22.9, 23.1, 23.2, 23.3 (4C, 4 × C-3'), 23.8, 23.9, 24.8, 24.9, 25.1 (10C, 4 × 2-CH₃, 4 × 4-CH₃, 2 × C-2''), 26.7 (C-9), 26.9 (C-9), 33.2 (C-2''), 35.6 (C-2''), 47.2 (C-1'), 47.3 (C-1'), 47.5 (2C, 2 × C-4), 56.0 (2C, 2 × C-2), 74.7 (C-1''), 75.3 (C-1''), 75.6 (OCH₂Ph), 75.9 (OCH₂Ph), 77.2 (OCH₂Ph), 77.7 (OCH₂Ph), 112.7 (2C, 2 × C-6), 113.6 (2C, 2 × C-5), 113.8 (2C, 2 × C-8a), 118.2 (2C, 2 × C-9a), 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 136.0, 136.3 (26C, 24 × C_{Ar}, 2 × C-7), 147.4 (2C, 2 × C-10a), 153.0 (4C, 2 × C-6, 2 × C-8), 167.7 (2C, 2 × C-4a), 197.3 (2C, 2 × C-1), 212.0 (2C, 2 × C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₃₉H₄₅ClO₆: 667.27969, found: 667.28045,

Δm_{rel} = 1.14 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-198a)



Compound **4-179**: 147.9 mg, 246.0 μmol, 1.0 eq.

Grignard: Isobutylmagnesium chloride (2.0 M in THF, 140 μL, 280.5 μmol, 1.1 eq.)

Solvent: 5.0 mL abs. THF

Stirring time: 6 h at 0 °C

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 12:1 → 10:1 → 8:1

Yield: 89.3 mg, 135.5 μmol, 55%, colorless oil

R_f = 0.25 (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, KMnO₄)

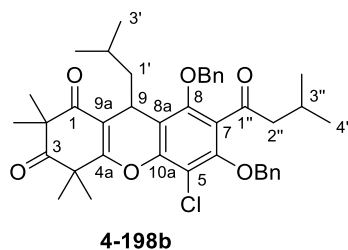
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.75 (d, $J = 6.2$ Hz, 1.5H, 3'-H), 0.78 (d, $J = 6.2$ Hz, 1.5H, 3'-H), 0.82 – 0.90 (m, 9H, 3'-H, 2 × 4''-H), 1.33 – 1.74 (obscured, 6H, 1'-H, 2'-H, 2''-H, 3''-H), 1.41 (2 s, 3H, 4-CH₃), 1.44 (s, 3H, 4-CH₃), 1.56 (s, 3H, 2-CH₃), 1.66 (2 s, 3H, 2-CH₃), 1.75 – 2.11 (m, 1H, 2''-H), 4.31 – 4.41 (m, 1H, 9-H), 4.84 – 5.41 (m, 5H, 2 × OCH₂Ph, 1''-H), 7.31 – 7.60 (m, 10H, ArH), OH is obscured;

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.7 (C-4''), 22.0 (C-4''), 22.9 (C-4''), 23.0, 23.1, 23.2, 23.4 (5C, C-4'', 4 × C-3'), 23.8 (2C, 2 × 4-CH₃), 24.8, 24.9, 25.0, 25.1, 25.2 (10C, 2 × 4-CH₃, 4 × 2-CH₃, 2 × C-2', 2 × C-3''), 26.7 (C-9), 26.9 (C-9), 46.4 (C-2''), 47.3, 47.5 (4C, 2 × C-4, 2 × C-1'), 47.7 (C-2''), 56.0 (2C, 2 × C-2), 66.8 (C-1''), 67.6 (C-1''), 75.8 (OCH₂Ph), 76.0 (OCH₂Ph), 77.6 (OCH₂Ph), 77.8 (OCH₂Ph), 112.7 (2C, 2 × C-5), 113.7 (C-8a), 113.9 (C-8a), 118.3 (C-9a), 118.9 (C-9a), 128.1 (4C, 4 × C_{Ar}), 128.2 (2C, 2 × C_{Ar}), 128.3 (2C, 2 × C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.5 (2C, 2 × C_{Ar}), 128.6 (2C, 2 × C_{Ar}), 128.7 (7C, 7 × C_{Ar}), 129.3 (C-7), 129.6 (C-7), 135.8 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 147.4 (2C, 2 × C-10a), 152.6, 152.8, 153.0, 153.3 (4C, 2 × C-6, 2 × C-8), 167.7 (2C, 2 × C-4a), 197.4 (2C, 2 × C-1), 212.0 (2C, 2 × C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₄₀H₄₇ClO₆: 681.29534, found: 691.29645,

Δm_{rel} = 1.63 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(3-methylbutanoyl)-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-198b)



Compound **4-198a**: 30.0 mg, 45.5 μmol, 1.0 eq.

DMP: 22.7 mg, 53.5 μmol, 1.2 eq.

Solvent: 1.2 mL abs. CH₂Cl₂

Stirring time: 1.5 h at r.t.

Column chromatography: petroleum ether/ethyl acetate, 15:1

Yield: 25.0 mg, 38.0 μmol, 84%, colorless oil

R_f = 0.42 (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, KMnO₄)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.76 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 3'-H), 0.86 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 3'-H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 4''-H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 4''-H), 1.35 – 1.45 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.40 (s, 3H, 2-CH₃), 1.43 (s, 3H, 2-CH₃), 1.55 (s, 3H, 4-CH₃), 1.65 (s, 3H, 4-CH₃), 2.15 (qqdd, *J* = 6.8, 6.6, 6.6, 6.6 Hz, 1H, 3''-H), 2.65 (dd, *J* = 11.2, 6.6, 6.6 Hz, 1H, 2''-H), 2.72 (dd, *J* = 11.0, 6.6, 6.6 Hz, 1H, 2''-H), 4.29 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, 9-H), 4.87 (d, *J* = 10.5

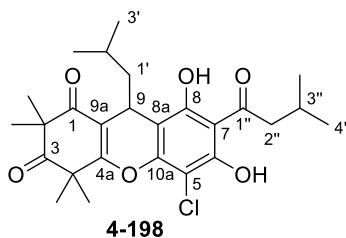
Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.95 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.99 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.10 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 7.30 – 7.52 (m, 10H, ArH);

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.5 (2C, 2 × C-4''), 22.9 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.0 (2C, C-3'', 4-CH₃), 24.8 (2C, C-2', 4-CH₃), 24.9 (2C, 2 × 2-CH₃), 26.7 (C-9), 47.3 (C-1'), 47.5 (C-4), 53.9 (C-2''), 56.1 (C-2), 77.4 (OCH₂Ph), 78.7 (OCH₂Ph), 112.8 (C-5), 113.6 (C-8a), 119.3 (C-9a), 128.5 (6C, 6 × C_{Ar}), 128.6 (2C, 2 × C_{Ar}), 128.7 (2C, 2 × C_{Ar}), 129.4 (C-7), 135.8 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 148.5 (C-10a), 150.8 (C-6), 151.2 (C-8), 167.7 (C-4a), 197.3 (C-1), 203.3 (C-1''), 211.8 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₄₀H₄₅ClO₆: 679.27969, found: 679.27993,

Δ*m*_{rel} = 0.36 ppm.

5-Chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(3-methylbutanoyl)-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-198)



Compound **4-198b**: 69.9 mg, 105.0 μmol, 1.0 eq.

Pd(OH)₂/C: 11.0 mg, 15.7 μmol, 20 mol-%

Solvent: 4.0 mL THF (HPLC grade)

Stirring time: 1 h at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 15:1

Yield: 45.9 mg, 96.2 μmol, 92%, slightly yellow oil

*R*_f = 0.23 (petroleum ether/ethyl acetate, 12:1, vanillin)

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, 3'-H), 0.89 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, 2 × 4''-H), 1.37 (s, 3H, 2-CH₃), 1.38 – 1.49 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.42 (s, 3H, 2-CH₃), 1.49 (s, 3H, 4-CH₃), 1.62 (s, 3H, 4-CH₃), 2.29 (dt, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 1H, 3''-H), 2.99 (dd, *J* = 9.0, 6.9, 6.9 Hz, 1H, 2''-H), 3.04 (dd, *J* = 9.5, 6.7, 6.5 Hz, 1H, 2''-H), 4.33 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, 9-H), 6.55 (s, 1H, OH), 13.87 (s, 1H, OH);

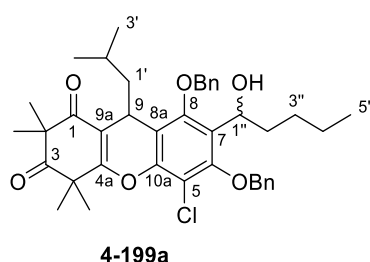
¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.7 (C-4''), 22.8 (C-4''), 23.1 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.0 (2-CH₃), 24.6 (2-CH₃), 24.7 (4-CH₃), 24.8 (4-CH₃), 25.0 (C-3''), 25.2 (C-2'), 25.5 (C-9),

46.2 (C-1'), 47.3 (C-4), 53.1 (C-2''), 56.3 (C-2), 98.8 (C-5), 107.1 (C-9a), 108.6 (C-8a), 114.7 (C-7), 151.0 (C-10a), 152.4 (C-6), 161.2 (C-8), 166.6 (C-4a), 197.3 (C-1), 206.1 (C-1''), 211.7 (C-3);

HRMS [ESI] = [M – H][–] calcd. for C₂₆H₃₃ClO₆: 475.18929, found: 475.18981,

$\Delta m_{\text{rel}} = 1.09$ ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxypentyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-199a)



Compound **4-179**: 34.9 mg, 58.1 μmol , 1.0 eq.

Grignard: *n*-Butylmagnesium chloride (2.0 M in THF, 40 μL , 80.0 μmol , 1.4 eq.)

Solvent: 1.5 mL abs. Et₂O

Stirring time: 15 min at 0 °C, 3.5 h at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 12:1 → 10:1

Yield: 22.8 mg, 34.6 μmol , 60%, colorless oil

R_f = 0.24 and 0.20 (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, vanillin)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.73 – 0.80 (m, 3H, 3'-H), 0.81 – 0.87 (m, 6H, 3'-H, 5''-H), 1.10 – 1.45 (obscured, 7H, 1'-H, 2'-H, 3''-H, 4''-H), 1.41 (s, 3H, 4-CH₃), 1.44 (s, 3H, 4-CH₃), 1.56 (s, 3H, 2-CH₃), 1.65 (s, 3H, 2-CH₃), 1.70 – 1.94 (m, 2H, 2''-H), 4.29 – 4.40 (m, 1H, 9-H), 4.85 – 5.38 (m, 5H, 1''-H, 2 × OCH₂Ph), 7.33 – 7.58 (m, 10H, ArH);

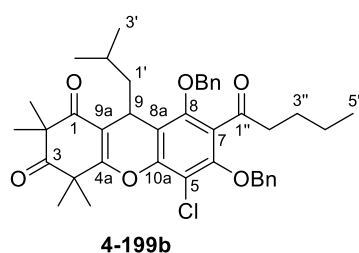
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.0 (2C, 2 × C-5''), 22.4 (C-4''), 22.5 (C-4''), 22.9 (C-3'), 23.1 (2C, 2 × C-3'), 23.2 (C-3'), 23.8 (4-CH₃), 23.9 (4-CH₃), 24.8, 24.9, 25.0 (6C, 4 × 2-CH₃, 2 × 4-CH₃), 25.1 (2C, 2 × C-2'), 26.7 (C-9), 26.9 (C-9), 28.5 (C-3''), 28.8 (C-3''), 37.1 (C-2''), 38.6 (C-2''), 47.4 (2C, 2 × C-1'), 47.5 (2C, 2 × C-4), 56.0 (2C, 2 × C-2), 68.7 (C-1''), 69.3 (C-1''), 75.8 (OCH₂Ph), 76.0 (OCH₂Ph), 77.7 (OCH₂Ph), 77.7 (OCH₂Ph), 112.7 (C-5), 112.8 (C-5), 113.7 (C-8a), 113.9 (C-8a), 118.3 (C-9a), 118.8 (C-9a), 128.1 (3C, 3 × C_{Ar}), 128.2 (2C, 2 × C_{Ar}), 128.3 (3C, 3 × C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.5 (3C, 3 × C_{Ar}), 128.7 (7C, 7 × C_{Ar}), 128.7

(C_{Ar}), 129.1 (C-7), 129.3 (C-7), 135.9 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 147.4 (2C, 2 × C-10a), 152.6 (C-8), 152.8 (C-6), 152.9 (C-6), 153.4 (C-8), 167.7 (2C, 2 × C-4a), 197.3 (2C, 2 × C-1), 212.0 (2C, 2 × C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₄₀H₄₇ClO₆: 681.29534, found: 681.29559,

Δm_{rel} = 0.38 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-pentanoyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-199b)



Compound **4-199a**: 22.5 mg, 34.1 μmol, 1.0 eq.

DMP: 17.3 mg, 40.8 μmol, 1.2 eq.

Solvent: 1.0 mL abs. CH₂Cl₂

Stirring time: 1.5 h at r.t.

Column chromatography: petroleum ether/ethyl acetate, 30:1

Yield: 16.6 mg, 25.3 μmol, 74%, colorless oil

R_f = 0.28 (petroleum ether/ethyl acetate, 20:1, vanillin)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.77 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 5''-H), 0.86 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 3'-H), 1.23 – 1.31 (m, 2H, 4''-H), 1.36 – 1.41 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.53 – 1.60 (obscured, 2H, 3''-H), 1.40 (s, 3H, 2-CH₃), 1.43 (s, 3H, 2-CH₃), 1.55 (s, 3H, 4-CH₃), 1.65 (s, 3H, 4-CH₃), 2.71 (dt, *J* = 7.5, 7.5, 7.3, 7.3, 3.1 Hz, 1H, 2''-H), 2.80 (dt, *J* = 7.3, 7.3, 7.3, 7.3, 3.3 Hz, 1H, 2''-H), 4.29 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, 9-H), 4.88 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.92 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.98 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.09 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 7.31 – 7.53 (m, 10H, ArH);

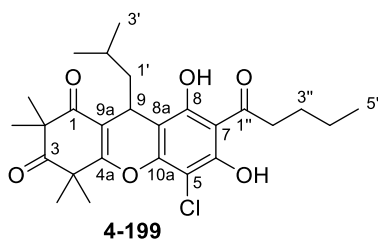
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.8 (C-5''), 22.1 (C-4''), 22.9 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.0 (4-CH₃), 24.8 (2C, 2-CH₃, 4-CH₃), 24.9 (2C, C-2', 2-CH₃), 25.5 (C-3''), 26.7 (C-9), 44.9 (C-2''), 47.3 (C-1'), 47.5 (C-4), 56.1 (C-2), 77.3 (OCH₂Ph), 78.6 (OCH₂Ph), 112.8 (C-5), 113.7 (C-8a), 119.2 (C-9a), 128.5 (8C, 8 × C_{Ar}), 128.7 (2C, 2 × C_{Ar}), 129.3 (C-7), 135.8 (C_{Ar}), 136.1

(C_{Ar}), 148.5 (C-10a), 150.8 (C-6), 151.1 (C-8), 167.7 (C-4a), 197.3 (C-1), 203.9 (C-1''), 211.8 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₄₀H₄₅ClO₆: 679.27969, found: 679.28044,

Δm_{rel} = 1.11 ppm.

5-Chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-pentanoyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-199)



Compound **4-199b**: 8.3 mg, 12.6 μmol, 1.0 eq.

Pd(OH)₂/C: 1.8 mg, 2.5 μmol, 20 mol-%

Solvent: 0.7 mL THF (HPLC grade)

Stirring time: 1 h at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 15:1

Yield: 4.6 mg, 9.6 μmol, 76%, colorless oil

R_f = 0.38 (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, KMnO₄)

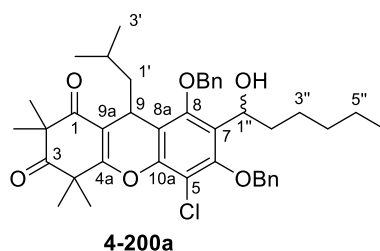
¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.87 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 0.89 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 5''-H), 1.38 – 1.49 (obscured, 5H, 1'-H, 2'-H, 4''-H), 1.38 (s, 3H, 2-CH₃), 1.42 (s, 3H, 2-CH₃), 1.50 (s, 3H, 4-CH₃), 1.62 (s, 3H, 4-CH₃), 1.67 – 1.74 (m, 2H, 3''-H), 3.14 (td, *J* = 4.5, 3.2, 2.8 Hz, 2H, 2''-H), 4.33 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, 9-H), 6.54 (s, 1H, OH), 13.86 (s, 1H, OH);

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.0 (C-5''), 22.5 (C-4''), 23.1 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.0 (4-CH₃), 24.6 (4-CH₃), 24.8 (2-CH₃), 24.8 (2-CH₃), 25.2 (C-2'), 25.5 (C-9), 26.5 (C-3''), 44.2 (C-2''), 46.2 (C-1'), 47.3 (C-4), 56.3 (C-2), 98.8 (C-5), 106.9 (C-9a), 108.6 (C-8a), 114.7 (C-7), 151.0 (C-10a), 152.5 (C-6), 161.2 (C-8), 166.6 (C-4a), 197.3 (C-1), 206.5 (C-1''), 211.7 (C-3);

HRMS [ESI] = [M – H]⁻ calcd. for C₂₆H₃₃ClO₆: 475.18929, found: 475.18990,

Δm_{rel} = 1.29 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxyhexyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-200a)



Compound **4-179**: 33.4 mg, 55.6 μmol , 1.0 eq.

Grignard: *n*-Pentylmagnesium bromide (2.0 M in Et₂O, 35 μL , 70.0 μmol , 1.2 eq.)

Solvent: 1.0 mL abs. Et₂O

Stirring time: 3 h at 0 °C, 1 h at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 12:1 \rightarrow 10:1

Yield: 16.7 mg, 24.8 μmol , 45%, colorless oil

R_f = 0.49 and 0.46 (petroleum ether/ethyl acetate, 5:1, vanillin)

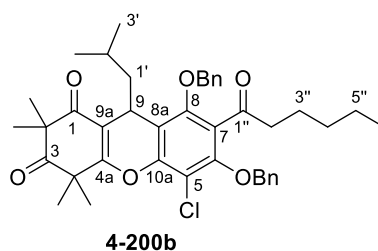
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.70 – 0.89 (m, 9H, 2 \times 3'-H, 6''-H), 1.11 – 1.30 (m, 6H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 1.30 – 1.48 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.41 (s, 3H, 2-CH₃), 1.43 (s, 3H, 2-CH₃), 1.56 (s, 3H, 4-CH₃), 1.65 (s, 1.5H, 4-CH₃), 1.66 (s, 1.5H, 4-CH₃), 1.71 – 2.05 (m, 2H, 2''-H), 2.26 (br s, 0.3H, OH), 3.10 (br s, 0.5H, OH), 4.28 – 4.42 (m, 1H, 9-H), 4.85 – 5.38 (m, 5H, 1''-H, 2 \times OCH₂Ph), 7.33 – 7.59 (m, 10H, ArH);

¹³C NMR (151MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.0 (2C, 2 \times C-6''), 22.5 (C-5''), 22.6 (C-5''), 22.9 (C-3'), 23.1 (2C, 2 \times C-3'), 23.2 (C-3'), 23.8 (4-CH₃), 23.9 (4-CH₃), 24.8, 24.9, 25.0, 25.1 (8C, 2 \times 2-CH₃, 4 \times 4-CH₃, 2 \times C-2'), 26.0 (C-3''), 26.3 (C-3''), 26.7 (C-9), 26.9 (C-9), 31.5 (C-4''), 31.6 (C-4''), 37.3 (C-2''), 38.8 (C-2''), 47.4 (2C, 2 \times C-1'), 47.5 (2C, 2 \times C-4), 56.0 (2C, 2 \times C-2), 68.6 (C-1''), 69.3 (C-1''), 75.8 (OCH₂Ph), 76.0 (OCH₂Ph), 77.7 (2C, 2 \times OCH₂Ph), 112.7 (C-5), 112.8 (C-5), 113.7 (C-8a), 113.9 (C-8a), 118.3 (C-9a), 118.9 (C-9a), 128.1 (3C, 3 \times C_{Ar}), 128.2 (4C, 4 \times C_{Ar}), 128.3 (3C, 3 \times C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.5 (2C, 2 \times C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.7 (6C, 6 \times C_{Ar}), 129.1 (C-7), 129.3 (C-7), 135.9 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 147.4 (2C, 2 \times C-10a), 152.6 (C-6), 152.8 (C-6), 152.9 (C-8), 153.4 (C-8), 167.7 (2C, 2 \times C-4a), 197.4 (2C, 2 \times C-1), 212.0 (2C, 2 \times C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₄₁H₄₉ClO₆: 695.31099, found: 695.31122,

Δm_{rel} = 0.33 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-hexanoyl-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-200b)



Compound **4-200a**: 16.7 mg, 24.8 μmol , 1.0 eq.

DMP: 13.7 mg, 32.3 μmol , 1.3 eq.

Solvent: 1.0 mL abs. CH_2Cl_2

Stirring time: 1.5 h at r.t.

Column chromatography: petroleum ether/ethyl acetate, 15:1

Yield: 12.1 mg, 18.0 μmol , 73%, colorless oil

R_f = 0.47 (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, KMnO_4)

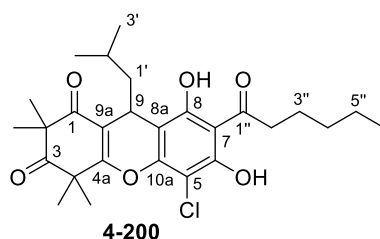
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.77 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 0.82 (t, J = 7.0 Hz, 3H, 6''-H), 0.86 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 1.18 – 1.29 (m, 4H, 4''-H, 5''-H), 1.37 – 1.40 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.40 (s, 3H, 2- CH_3), 1.43 (s, 3H, 2- CH_3), 1.55 (s, 3H, 4- CH_3), 1.55 – 1.61 (m, 2H, 3''-H), 1.65 (s, 3H, 4- CH_3), 2.64 – 2.84 (m, 2H, 2''-H), 4.29 (t, J = 6.3 Hz, 1H, 9-H), 4.88 (d, J = 10.5 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.93 (d, J = 10.5 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.98 (d, J = 10.1 Hz, 1H, OCH_2Ph), 5.09 (d, J = 10.1 Hz, 1H, OCH_2Ph), 7.32 – 7.51 (m, 10H, ArH);

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 13.8 (C-6''), 22.4 (C-5''), 22.9 (C-3'), 23.1 (C-3''), 23.3 (C-3'), 24.0 (4- CH_3), 24.8 (2C, C-2', 4- CH_3), 24.9 (2C, 2 \times 2- CH_3), 26.7 (C-9), 31.1 (C-4''), 45.1 (C-2''), 47.3 (C-1'), 47.5 (C-4), 56.1 (C-2), 77.3 (OCH_2Ph), 78.6 (OCH_2Ph), 112.8 (C-5), 113.7 (C-8a), 119.2 (C-9a), 128.5 (8C, 8 \times C_{Ar}), 128.7 (2C, 2 \times C_{Ar}), 129.3 (C-7), 135.8 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 148.5 (C-10a), 150.8 (C-6), 151.1 (C-8), 167.7 (C-4a), 197.3 (C-1), 204.0 (C-1''), 211.8 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{ClO}_6$: 693.29534, found: 693.29587,

Δm_{rel} = 0.77 ppm.

5-Chloro-7-hexanoyl-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-200)



Compound **4-200b**: 6.7 mg, 10.0 μmol , 1.0 eq.

$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$: 1.4 mg, 2.0 μmol , 20 mol-%

Solvent: 0.8 mL THF (HPLC grade)

Stirring time: 1 h at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 15:1

Yield: 3.1 mg, 6.3 μmol , 63%, colorless oil

R_f = 0.25 (petroleum ether/ethyl acetate, 12:1, KMnO_4)

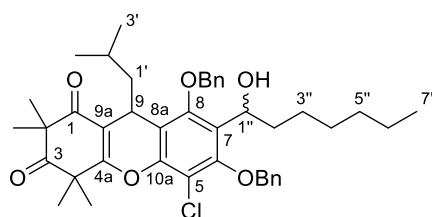
$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.87 (d, J = 6.0 Hz, 3H, 3'-H), 0.89 (d, J = 6.0 Hz, 3H, 3'-H), 0.91 – 0.95 (m, 3H, 6''-H), 1.35 – 1.48 (obscured, 7H, 1'-H, 2'-H, 4''-H, 5''-H), 1.38 (s, 3H, 2- CH_3), 1.42 (s, 3H, 2- CH_3), 1.50 (s, 3H, 4- CH_3), 1.62 (s, 3H, 4- CH_3), 1.68 – 1.77 (m, 2H, 3''-H), 3.13 (td, J = 4.7, 3.0, 2.4 Hz, 2H, 2''-H), 4.33 (t, J = 5.8 Hz, 1H, 9-H), 6.54 (s, 1H, OH), 13.86 (s, 1H, OH);

$^{13}\text{C NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.0 (C-6''), 22.5 (C-5''), 23.1 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.0 (4- CH_3), 24.1 (C-3''), 24.6 (4- CH_3), 24.8 (2C, 2 \times 2- CH_3), 25.2 (C-2'), 25.5 (C-9), 31.5 (C-4''), 44.4 (C-2''), 46.2 (C-1'), 47.3 (C-4), 56.3 (C-2), 98.8 (C-5), 106.9 (C-8a), 108.6 (C-9a), 114.7 (C-7), 151.0 (C-10a), 152.5 (C-6), 161.2 (C-8), 166.6 (C-4a), 197.3 (C-1), 206.5 (C-1'), 211.7 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} - \text{H}]^-$ calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClO}_6$: 489.20494, found: 489.20531,

Δm_{rel} = 0.75 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxyheptyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-201a)



4-201a

Compound **4-179**: 31.5 mg, 52.4 μmol , 1.0 eq.

Grignard: *n*-Hexylmagnesium chloride (2.0 M in THF, 40 μL , 80.0 μmol , 1.5 eq.)

Solvent: 1.0 mL abs. Et₂O

Stirring time: 15 min at 0 °C, 3.5 h at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 12:1 \rightarrow 10:1

Yield: 24.8 mg, 36.1 μmol , 69%, colorless oil

R_f = 0.25 and 0.20 (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, vanillin)

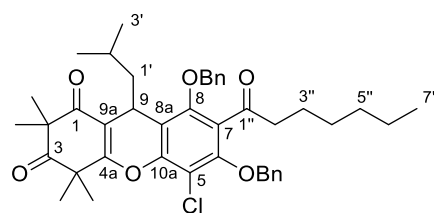
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.73 – 0.79 (m, 3H, 3'-H), 0.80 – 0.90 (m, 6H, 3'-H, 7''-H), 1.12 – 1.29 (m, 8H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H), 1.32 – 1.45 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.41 (s, 3H, 2-CH₃), 1.44 (s, 3H, 2-CH₃), 1.56 (s, 3H, 4-CH₃), 1.65 (s, 1.5H, 4-CH₃), 1.66 (s, 1.5H, 4-CH₃), 1.61 – 2.10 (m, 2H, 2''-H), 4.28 – 4.41 (m, 1H, 9-H), 4.83 – 5.39 (m, 5H, 1''-H, 2 \times OCH₂Ph), 7.31 – 7.59 (m, 10H, ArH);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.1 (C-7''), 22.5 (2C, 2 \times C-6''), 22.9 (C-3'), 23.1 (2C, 2 \times C-3'), 23.2 (C-3'), 23.8 (2-CH₃), 23.9 (2-CH₃), 24.9, 24.9, 25.0, 25.1 (8C, 2 \times 2-CH₃, 4 \times 4-CH₃, 2 \times C-2), 26.3 (C-3''), 26.6 (C-3''), 26.7 (C-9), 26.9 (C-9), 29.0 (C-4''), 29.1 (C-4''), 31.7 (C-5''), 31.8 (C-5''), 37.4 (C-2''), 38.9 (C-2''), 47.4, 47.5 (4C, 2 \times C-1', 2 \times C-4), 56.0 (2C, 2 \times C-2), 68.6 (C-1'), 69.3 (C-1'), 75.8 (OCH₂Ph), 76.0 (OCH₂Ph), 77.7 (OCH₂Ph), 77.7 (OCH₂Ph), 112.7 (C-5), 112.8 (C-5), 113.7 (C-8a), 113.9 (C-8a), 118.3 (C-9a), 118.9 (C-9a), 128.1 (3C, 3 \times C_{Ar}), 128.2 (3C, 3 \times C_{Ar}), 128.3 (3C, 3 \times C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.5 (3C, 3 \times C_{Ar}), 128.7 (7C, 7 \times C_{Ar}), 129.1 (C-7), 129.3 (C-7), 135.9 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 147.4 (2C, 2 \times C-10a), 152.6, 152.8, 152.9, 153.4 (4C, 2 \times C-6, 2 \times C-8), 167.7 (2C, 2 \times C-4a), 197.4 (2C, 2 \times C-1), 212.0 (2C, 2 \times C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₄₂H₅₁ClO₆: 709.32664, found: 709.32760,

Δm_{rel} = 1.36 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-heptanoyl-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-201b)



4-201b

Compound **4-201a**: 24.0 mg, 34.9 μmol , 1.0 eq.

DMP: 18.3 mg, 43.2 μmol , 1.2 eq.

Solvent: 1.0 mL abs. CH_2Cl_2

Stirring time: 1.5 h at r.t.

Column chromatography: petroleum ether/ethyl acetate, 60:1 \rightarrow 30:1

Yield: 14.0 mg, 20.4 μmol , 59%, colorless oil

R_f = 0.28 (petroleum ether/ethyl acetate, 20:1, vanillin)

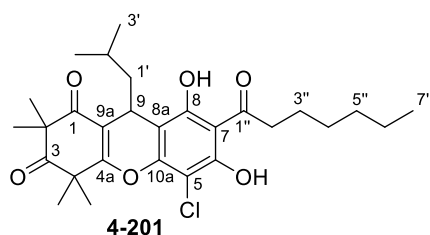
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.77 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H, 7''-H), 0.86 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 1.15 – 1.29 (m, 6H, 4''-H, 5''-H, 6''-H), 1.36 – 1.46 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.40 (s, 3H, 2- CH_3), 1.43 (s, 3H, 2- CH_3), 1.52 – 1.68 (m, 2H, 3''-H), 1.55 (s, 3H, 4- CH_3), 1.65 (s, 3H, 4- CH_3), 2.71 (dt, J = 7.5, 7.5, 7.3, 7.2, 3.1 Hz, 1H, 2''-H), 2.80 (dt, J = 7.3, 7.3, 7.3, 7.3, 3.3 Hz, 1H, 2''-H), 4.29 (t, J = 6.2 Hz, 1H, 9-H), 4.87 (d, J = 10.5 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.93 (d, J = 10.5 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.98 (d, J = 10.1 Hz, 1H, OCH_2Ph), 5.09 (d, J = 10.1 Hz, 1H, OCH_2Ph), 7.31 – 7.51 (m, 10H, ArH);

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.0 (C-7''), 22.4 (C-6''), 22.9 (C-3'), 23.3 (C-3'), 23.4 (C-3''), 24.0 (4- CH_3), 24.8 (2C, C-2', 4- CH_3), 24.9 (2C, 2 \times 2- CH_3), 26.7 (C-9), 28.6 (C-4''), 31.6 (C-5''), 45.2 (C-2''), 47.4 (C-1'), 47.5 (C-4), 56.1 (C-2), 77.3 (OCH_2Ph), 78.6 (OCH_2Ph), 112.8 (C-5), 113.7 (C-8a), 119.2 (C-9a), 128.5 (8C, 8 \times C_{Ar}), 128.7 (2C, 2 \times C_{Ar}), 129.3 (C-7), 135.8 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 148.5 (C-10a), 150.8 (C-6), 151.1 (C-8), 167.7 (C-4a), 197.3 (C-1), 204.0 (C-1''), 211.8 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{ClO}_6$: 707.31099, found: 707.31161,

Δm_{rel} = 0.89 ppm.

5-Chloro-7-heptanoyl-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-201)



Compound **4-201b**: 14.0 mg, 20.4 μmol , 1.0 eq.

$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$: 2.9 mg, 4.1 μmol , 20 mol-%

Solvent: 1.0 mL THF (HPLC grade)

Stirring time: 2.5 h at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 15:1

Yield: 6.7 mg, 13.3 μmol , 65%, colorless oil

R_f = 0.36 (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, KMnO_4)

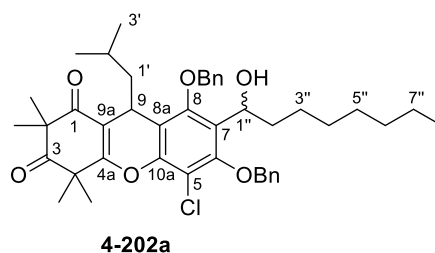
$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.87 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 0.90 – 0.92 (m, 3H, 7''-H), 1.31 – 1.36 (m, 4H, 5''-H, 6''-H), 1.37 (s, 3H, 2- CH_3), 1.38 – 1.48 (obscured, 5H, 1'-H, 2'-H, 4''-H), 1.42 (s, 3H, 2- CH_3), 1.50 (s, 3H, 4- CH_3), 1.62 (s, 3H, 4- CH_3), 1.68 – 1.74 (m, 2H, 3''-H), 3.13 (td, J = 5.4, 2.4, 1.7 Hz, 2H, 2''-H), 4.33 (t, J = 5.8 Hz, 1H, 9-H), 6.55 (s, 1H, OH), 13.86 (s, 1H, OH);

$^{13}\text{C NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.1 (C-7''), 22.6 (C-6''), 23.1 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.0 (4- CH_3), 24.3 (C-3''), 24.6 (4- CH_3), 24.8 (2- CH_3), 24.8 (2- CH_3), 25.2 (C-2'), 25.5 (C-9), 29.0 (C-4''), 31.7 (C-5''), 44.5 (C-2''), 46.2 (C-1'), 47.3 (C-4), 56.3 (C-2), 98.8 (C-5), 106.9 (C-9a), 108.5 (C-8a), 114.7 (C-7), 151.0 (C-10a), 152.5 (C-6), 161.2 (C-8), 166.6 (C-4a), 197.3 (C-1), 206.5 (C-1''), 211.7 (C-3);

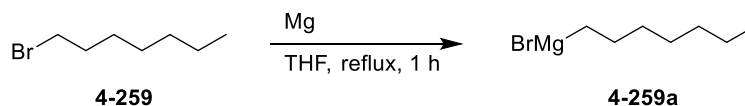
HRMS [ESI] = $[\text{M} - \text{H}]^-$ calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{ClO}_6$: 503.22059, found: 503.22111,

Δm_{rel} = 1.03 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxyoctyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-202a)



Preparation of the Grignard Reagent



Under a nitrogen atmosphere, a solution of 1-bromoheptane (**4-259**) (2.0 mL, 12.7 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (8.0 mL) was added slowly *via* syringe to a suspension of magnesium turnings (464 mg, 19.1 mmol, 1.5 eq.) in 10.0 mL abs. THF at reflux. The resulting mixture was heated for 1 h at 70 °C, then cooled, and titrated (phenolphthalein, 0.1N HCl, $c = 0.62$ M).

Compound **4-179**: 45.4 mg, 75.5 μmol , 1.0 eq.

Grignard: **4-259a** (145 μL , 89.9 μmol , 1.2 eq.)

Solvent: 2.0 mL abs. THF

Stirring time: 2.5 h at 0 °C, 2.5 h at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 12:1

Yield: 28.0 mg, 39.9 μmol , 53%, colorless oil

$R_f = 0.30$ and 0.24 (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, KMnO_4)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.73 – 0.80 (m, 3H, 3'-H), 0.81 – 0.88 (m, 6H, 3'-H, 8''-H), 1.15 – 1.28 (m, 8H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, 7''-H), 1.34 – 1.46 (obscured, 5H, 1'-H, 2'-H, 3''-H), 1.41 (2 s, 3H, 2- CH_3), 1.43 (s, 1.5H, 2- CH_3), 1.44 (s, 1.5H, 2- CH_3), 1.56 (s, 3H, 4- CH_3), 1.65 (s, 1.5H, 4- CH_3), 1.66 (s, 1.5H, 4- CH_3), 1.71 – 2.09 (m, 2H, 2''-H), 4.33 (t, $J = 6.3$ Hz, 0.5H, 9-H), 4.37 (t, $J = 6.3$ Hz, 0.5H, 9-H), 4.86 – 5.37 (m, 5H, 2 \times OCH_2Ph , 1''-H), 7.33 – 7.58 (m, 10H, ArH), OH is obscured;

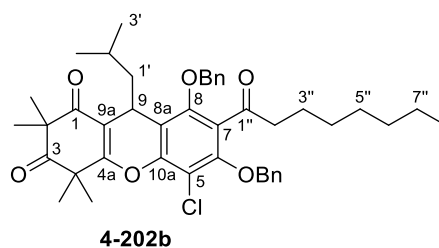
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.1 (2C, 2 \times C-8''), 22.6 (2C, 2 \times C-7''), 22.9 (C-3'), 23.1 (C-3'), 23.1 (C-3'), 23.2 (C-3'), 23.8 (4- CH_3), 23.9 (4- CH_3), 24.8, 24.9, 25.0, 25.1 (8C, 2 \times 4- CH_3 , 4 \times 2- CH_3 , 2 \times C-2'), 26.3 (C-3''), 26.6 (C-3''), 26.7 (C-9), 26.9 (C-9), 29.2,

29.3, 29.4 (4C, 2 × C-4'', 2 × C-5''), 31.8 (2C, 2 × C-6''), 37.4 (C-2''), 38.9 (C-2''), 47.4 (C-1'), 47.5 (3C, 2 × C-4, C-1'), 56.0 (2C, 2 × C-2), 68.6 (C-1''), 69.3 (C-1''), 75.8 (OCH₂Ph), 76.0 (OCH₂Ph), 77.7 (2C, 2 × OCH₂Ph), 112.7 (C-5), 112.8 (C-5), 113.7 (C-8a), 113.9 (C-8a), 118.3 (C-9a), 118.8 (C-9a), 128.1 (2C, 2 × C_{Ar}), 128.2 (3C, 3 × C_{Ar}), 128.3 (2C, 2 × C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.5 (3C, 3 × C_{Ar}), 128.7 (9C, 9 × C_{Ar}), 129.1 (C-7), 129.3 (C-7), 135.9 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 147.4 (2C, 2 × C-10a), 152.6 (C-8), 152.8 (C-6), 152.9 (C-6), 153.4 (C-8), 167.7 (2C, C-4a), 197.4 (2C, 2 × C-1), 212.0 (2C, 2 × C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₄₃H₅₃ClO₆: 723.34229, found: 723.34347,

Δm_{rel} = 1.64 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-octanoyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-202b)



Compound **4-202a**: 27.5 mg, 39.2 μmol, 1.0 eq.

DMP: 21.0 mg, 49.5 μmol, 1.3 eq.

Solvent: 1.5 mL abs. CH₂Cl₂

Stirring time: 2.5 h at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 12:1

Yield: 22.2 mg, 31.7 μmol, 81%, colorless oil

R_f = 0.52 (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, KMnO₄)

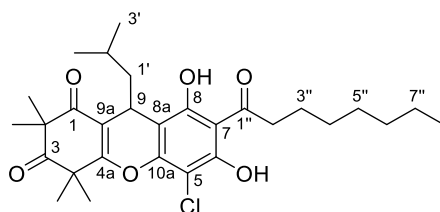
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.77 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 0.83 – 0.89 (m, 6H, 3'-H, 8''-H), 1.14 – 1.28 (m, 8H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, 7''-H), 1.36 – 1.44 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.40 (s, 3H, 2-CH₃), 1.43 (s, 3H, 2-CH₃), 1.55 (s, 3H, 4-CH₃), 1.55 – 1.61 (m, 2H, 3''-H), 1.65 (s, 3H, 4-CH₃), 2.70 (dt, *J* = 7.5, 7.3, 7.3, 7.3, 7.2, 3.3 Hz, 1H, 2''-H), 2.80 (dt, *J* = 7.3, 7.3, 7.3, 7.3, 3.3 Hz, 1H, 2''-H), 4.30 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, 9-H), 4.88 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.94 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.00 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.09 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, OCH₂Ph), 7.32 – 7.50 (m, 10H, ArH);

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.1 (C-8''), 22.6 (C-7''), 22.9 (C-3'), 23.3 (C-3'), 23.4 (C-3''), 24.0 (4- CH_3), 24.8 (2C, C-2', 4- CH_3), 24.9 (2C, 2 \times 2- CH_3), 26.7 (C-9), 28.9, 29.0 (C-4'', C-5''), 31.6 (C-6''), 45.2 (C-2''), 47.4 (C-1'), 47.5 (C-4), 56.1 (C-2), 77.3 (OCH_2Ph), 78.6 (OCH_2Ph), 112.8 (C-5), 113.7 (C-8a), 119.2 (C-9a), 128.5 (8C, 8 \times C_{Ar}), 128.7 (2C, 2 \times C_{Ar}), 129.3 (C-7), 135.8 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 148.5 (C-10a), 150.8 (C-6), 151.1 (C-8), 167.7 (C-4a), 197.3 (C-1), 204.0 (C-1''), 211.8 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{ClO}_6$: 721.32664, found: 721.32713,

Δm_{rel} = 0.68 ppm.

5-Chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-octanoyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-202)



4-202

Compound **4-202b**: 21.7 mh, 31.0 μmol , 1.0 eq.

$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$: 4.4 mg, 6.3 μmol , 20 mol-%

Solvent: 1.0 mL THF (HPLC grade)

Stirring time: 1.5 h at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 12:1

Yield: 15.6 mg, 30.1 μmol , 97%, colorless oil

R_f = 0.39 (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, KMnO_4)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.84 – 0.93 (m, 9H, 2 \times 3'-H, 8''-H), 1.24 – 1.50 (obscured, 11H, 1'-H, 2'-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, 7''-H), 1.37 (s, 3H, 2- CH_3), 1.42 (s, 3H, 2- CH_3), 1.50 (s, 3H, 4- CH_3), 1.62 (s, 3H, 4- CH_3), 1.67 – 1.77 (m, 2H, 3''-H), 3.13 (td, J = 5.9, 2.0 Hz, 2H, 2''-H), 4.33 (t, J = 5.9 Hz, 1H, 9-H), 6.56 (br s, 1H, OH), 13.85 (s, 1H, OH);

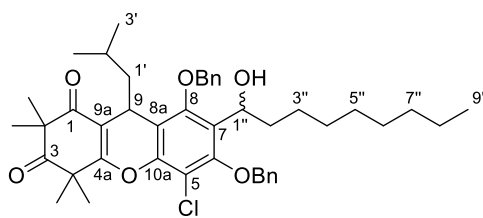
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.1 (C-8''), 22.6 (C-7''), 23.1 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.0 (4- CH_3), 24.4 (C-3''), 24.6 (4- CH_3), 24.8 (2C, 2 \times 2- CH_3), 25.2 (C-2'), 25.5 (C-9), 29.2, 29.3 (C-4'', C-5''), 31.7 (C-6''), 44.5 (C-2''), 46.2 (C-1'), 47.3 (C-4), 56.3 (C-2), 98.8 (C-5),

106.9 (C-8a), 108.5 (C-7), 114.7 (C-9a), 151.0 (C-6), 152.5 (C-8), 161.2 (C-4a), 166.6 (C-10a), 197.3 (C-1), 206.5 (C-1''), 211.7 (C-3);

HRMS [ESI] = [M – H][–] calcd. for C₂₉H₃₉ClO₆: 517.23624, found: 517.23697,

Δm_{rel} = 1.41 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxynonyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-203a)



4-203a

Compound **4-179**: 19.9 mg, 33.1 μmol, 1.0 eq.

Grignard: *n*-Octylmagnesium bromide (2.0 M in Et₂O, 20 μL, 40.0 μmol, 1.2 eq.)

Solvent: 1.0 mL abs. THF

Stirring time: 5 h at 0 °C, o.n. at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 12:1

Yield: 14.8 mg, 20.7 μmol, 63%, colorless oil

R_f = 0.32 and 0.26 (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, vanillin)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.74 – 0.92 (m, 9H, 2 × 3'-H, 9''-H), 1.12 – 1.32 (m, 10H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H), 1.33 – 1.48 (obscured, 5H, 1'-H, 2'-H, 3''-H), 1.41 (s, 3H, 2-CH₃), 1.44 (s, 3H, 2-CH₃), 1.56 (s, 3H, 4-CH₃), 1.65 (s, 1.5H, 4-CH₃), 1.66 (s, 1.5H, 4-CH₃), 1.70 – 2.11 (m, 2H, 2''-H), 4.23 – 4.42 (m, 1H, 9-H), 4.79 – 5.43 (m, 5H, 1''-H, 2 × OCH₂Ph), 7.31 – 7.61 (m, 10H, ArH), OH is obscured;

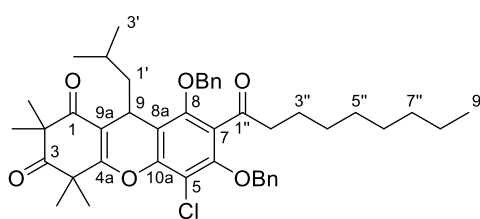
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.1 (2C, 2 × C-9''), 22.6 (2C, 2 × C-7''), 22.9 (C-3'), 23.1 (2C, 2 × C-3'), 23.2 (C-3'), 23.8 (4-CH₃), 23.9 (4-CH₃), 24.8, 24.9, 25.0, 25.1 (8C, 2 × 4-CH₃, 4 × 2-CH₃, 2 × C-2'), 26.3 (C-3''), 26.6 (C-3''), 26.7 (C-9), 26.9 (C-9), 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6 (6C, 2 × C-4'', 2 × C-5'', 2 × C-8''), 31.8 (2C, 2 × C-6''), 37.4 (C-2''), 38.9 (C-2''), 47.4, 47.5 (4C, 2 × C-1', 2 × C-4), 56.0 (2C, 2 × C-2), 68.6 (C-1''), 69.3 (C-1''), 75.8 (OCH₂Ph), 76.0 (OCH₂Ph), 77.7 (2C, 2 × OCH₂Ph), 112.8 (2C, 2 × C-5), 113.7 (C-8a), 113.9 (C-8a), 118.3 (C-9a), 118.8 (C-9a), 128.0 (3C, 3 × C_{Ar}), 128.2 (3C, 3 × C_{Ar}), 128.3 (3C, 3 ×

C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.5 (3C, $3 \times C_{Ar}$), 128.7 (7C, $7 \times C_{Ar}$), 129.1 (C-7), 129.3 (C-7), 135.9 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 147.4 (2C, $2 \times C-10a$), 152.6, 152.8, 152.9, 153.4 (4C, $2 \times C-6$, $2 \times C-8$), 167.7 (2C, $2 \times C-4a$), 197.4 (2C, $2 \times C-1$), 212.0 (C-3), 212.1 (C-3);

HRMS [ESI] = $[M + Na]^+$ calcd. for $C_{44}H_{55}ClO_6$: 737.35794, found: 737.35834,

Δm_{rel} = 0.55 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-nonanoyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-203b)



4-203b

Compound **4-203a**: 18.0 mg, 25.2 μ mol, 1.0 eq.

DMP: 14.4 mg, 34.0 μ mol, 1.4 eq.

Solvent: 1.0 mL abs. CH_2Cl_2

Stirring time: 1.5 h at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 10:1

Yield: 14.3 mg, 20.1 μ mol, 80%, colorless oil

R_f = 0.47 (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, $KMnO_4$)

¹H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.77 (d, J = 6.1 Hz, 3H, 3'-H), 0.84 – 0.91 (m, 6H, 3'-H, 9''-H), 1.15 – 1.31 (m, 10H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H), 1.35 – 1.45 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.40 (s, 3H, 2- CH_3), 1.43 (s, 3H, 2- CH_3), 1.55 (s, 3H, 4- CH_3), 1.50 – 1.61 (m, 2H, 3''-H), 1.65 (s, 3H, 4- CH_3), 2.64 – 2.84 (m, 2H, 2''-H), 4.29 (t, J = 6.2 Hz, 1H, 9-H), 4.87 (d, J = 10.6 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.93 (d, J = 10.5 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.99 (d, J = 10.1 Hz, 1H, OCH_2Ph), 5.09 (d, J = 10.1 Hz, 1H, OCH_2Ph), 7.31 – 7.50 (m, 10H, ArH);

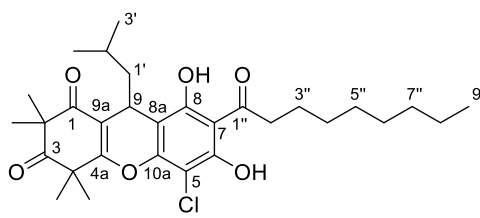
¹³C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 14.1 (C-9''), 22.6 (C-7''), 22.9 (C-3'), 23.3 (C-3'), 23.4 (C-3''), 24.0 (4- CH_3), 24.8 (2C, C-2', 4- CH_3), 24.9 (2C, $2 \times 2-CH_3$), 26.7 (C-9), 29.0, 29.1, 29.4 (C-4'', C-5'', C-8''), 31.8 (C-6''), 45.2 (C-2''), 47.4 (C-1'), 47.5 (C-4), 56.1 (C-2), 77.3 (OCH_2Ph), 78.6 (OCH_2Ph), 112.8 (C-5), 113.7 (C-8a), 119.2 (C-9a), 128.5 (6C, $6 \times C_{Ar}$),

128.7 (4C, 4 × C_{Ar}), 129.3 (C-7), 135.8 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 148.5 (C-10a), 150.8 (C-6), 151.2 (C-8), 167.7 (C-4a), 197.3 (C-1), 204.0 (C-1''), 211.8 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₄₄H₅₃ClO₆: 735.34229, found: 735.34346,

Δm_{rel} = 1.59 ppm.

5-Chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-nonanoyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-203)



4-203

Compound **4-203b**: 14.0 mg, 19.6 μmol, 1.0 eq.

Pd(OH)₂/C: 2.1 mg, 3.0 μmol, 15 mol-%

Solvent: 1.0 mL THF (HPLC grade)

Stirring time: 2.5 h at r.t.

No column chromatography

Yield: 5.5 mg, 10.3 μmol, 53%, yellow oil

R_f = 0.44 (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, KMnO₄)

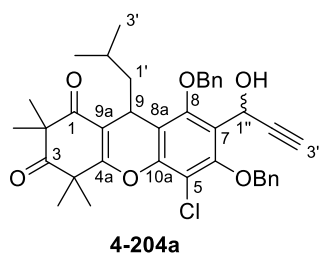
¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.84 – 0.91 (m, 9H, 2 × 3'-H, 9''-H), 1.22 – 1.50 (obscured, 13H, 1'-H, 2'-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H), 1.37 (s, 3H, 2-CH₃), 1.42 (s, 3H, 2-CH₃), 1.50 (s, 3H, 4-CH₃), 1.62 (s, 3H, 4-CH₃), 1.67 – 1.77 (m, 2H, 3''-H), 3.11 – 3.15 (m, 2H, 2''-H), 4.33 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, 9-H), 6.55 (s, 1H, OH), 13.86 (s, 1H, OH);

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.1 (C-9''), 22.7 (C-7''), 23.1 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.0 (4-CH₃), 24.4 (C-3''), 24.6 (4-CH₃), 24.8 (2C, 2 × 2-CH₃), 25.2 (C-2'), 25.5 (C-9), 29.2, 29.4, 29.5 (C-4'', C-5'', C-8''), 31.8 (C-6''), 44.5 (C-2''), 46.2 (C-1'), 47.3 (C-4), 56.3 (C-2), 98.8 (C-5), 106.9 (C-7), 108.5 (C-9a), 114.7 (C-8a), 151.0 (C-10a), 152.5 (C-6), 161.2 (C-8), 166.6 (C-4a), 197.3 (C-1), 206.6 (C-1''), 211.7 (C-3);

HRMS [ESI] = [M – H]⁻ calcd. for C₃₀H₄₁ClO₆: 531.25189, found: 531.25271,

Δm_{rel} = 1.54 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxyprop-2-yn-1-yl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-204a)



Compound **4-179**: 82.5 mg, 137.2 μmol , 1.0 eq.

Grignard: Ethynylmagnesium bromide (0.4 M in Et_2O , 446 μL , 178.4 μmol , 1.3 eq.)

Solvent: 2.0 mL abs. THF

Stirring time: 15 min at 0 $^\circ\text{C}$, 3.5 h at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 10:1

Yield: 64.2 mg, 102.4 μmol , 75%, colorless oil

R_f = 0.41 (petroleum ether/ethyl acetate, 6:1, vanillin)

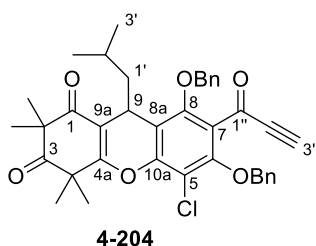
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.73 – 0.88 (m, 6H, 3'-H), 1.33 – 1.43 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.40 (s, 1.5H, 2- CH_3), 1.41 (s, 1.5H, 2- CH_3), 1.43 (s, 1.5H, 2- CH_3), 1.45 (s, 1.5H, 2- CH_3), 1.55 (2 s, 3H, 4- CH_3), 1.65 (s, 1.5H, 4- CH_3), 1.66 (s, 1.5H, 4- CH_3), 2.70 (d, J = 2.3 Hz, 0.5H, 3''-H), 2.73 (d, J = 2.5 Hz, 0.5H, 3''-H), 4.10 (obscured br d, J = 11.1 Hz, 0.5H, OH), 4.17 – 4.25 (br d, J = 11.5 Hz, 0.5H, OH), 4.29 (t, J = 6.4 Hz, 0.5H, 9-H), 4.41 (t, J = 6.4 Hz, 0.5H, 9-H), 4.92 – 5.32 (m, 3H, OCH_2Ph), 5.39 (d, J = 9.9 Hz, 0.5H, OCH_2Ph), 5.46 (d, J = 9.9 Hz, 0.5H, OCH_2Ph), 5.79 – 5.86 (m, 0.5H, 1''-H), 5.87 – 5.94 (m, 0.5H, 1''-H), 7.33 – 7.69 (m, 10H, ArH);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.8 (2C, 2 \times C-3'), 23.1 (2C, 2 \times C-3'), 23.8 (2- CH_3), 23.9 (2- CH_3), 24.8, 24.9, 24.9, 25.1 (8C, 2 \times 2- CH_3 , 4 \times 4- CH_3 , 2 \times C-2'), 26.6 (C-9), 26.7 (C-9), 47.4 (2C, 2 \times C-4), 47.6 (C-1'), 47.7 (C-1'), 56.0 (2C, 2 \times C-2), 57.5 (C-1''), 57.6 (C-1''), 74.3 (2C, 2 \times C-3''), 75.6 (OCH_2Ph), 75.8 (OCH_2Ph), 78.0 (2C, 2 \times OCH_2Ph), 85.3 (2C, 2 \times C-2''), 113.1 (C-5), 113.2 (C-5), 113.8 (C-8a), 113.8 (C-8a), 119.1 (C-9a), 119.2 (C-9a), 126.6 (C-7), 126.7 (C-7), 128.4 (2C, 2 \times C_{Ar}), 128.6 (4C, 4 \times C_{Ar}), 128.7 (4C, 4 \times C_{Ar}), 128.8 (4C, 4 \times C_{Ar}), 128.9 (2C, 2 \times C_{Ar}), 135.4 (2C, 2 \times C_{Ar}), 135.6 (2C, 2 \times C_{Ar}), 136.0 (2C, 2 \times C_{Ar}), 136.1 (2C, 2 \times C_{Ar}), 148.1 (C-10a), 148.4 (C-10a), 151.9, 152.0, 152.4, 152.7 (4C, 2 \times C-8, 2 \times C-6), 167.6 (C-4a), 167.8 (C-4a), 197.3 (C-1), 197.4 (C-1), 211.9 (2C, 2 \times C-3);

$\text{HRMS [ESI]} = [\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{ClO}_6$: 649.23274, found: 649.23291,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.27$ ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-propioloyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-204)



Compound **4-204a**: 28.9 mg, 46.1 μmol , 1.0 eq.

DMP: 15.5 mg, 184.3 μmol , 1.4 eq.

NaHCO_3 : 4.0 eq.

Solvent: 2.0 mL abs. CH_2Cl_2

Stirring time: 2 h at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 10:1

Yield: 24.2 mg, 38.7 μmol , 84%, yellow oil

R_f = 0.38 (petroleum ether/ethyl acetate, 8:1, vanillin)

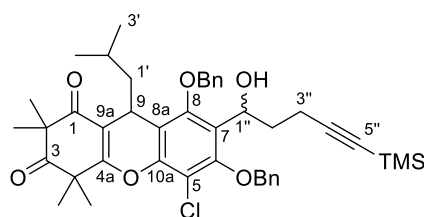
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.75 (d, J = 6.1 Hz, 3H, 3'-H), 0.84 (d, J = 6.1 Hz, 3H, 3'-H), 1.32 – 1.46 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.39 (s, 3H, 2- CH_3), 1.43 (s, 3H, 2- CH_3), 1.54 (s, 3H, 4- CH_3), 1.65 (s, 3H, 4- CH_3), 3.39 (s, 1H, 3''-H), 4.29 (t, J = 6.3 Hz, 1H, 9-H), 4.86 (d, J = 10.4 Hz, 1H, OCH_2Ph), 5.06 (d, J = 10.4 Hz, 1H, OCH_2Ph), 5.12 (d, J = 10.3 Hz, 1H, OCH_2Ph), 5.15 (d, J = 10.3 Hz, 1H, OCH_2Ph), 7.31 – 7.55 (m, 10H, ArH);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.7 (C-3'), 23.2 (C-3'), 23.9 (4- CH_3), 24.8, 24.9 (4C, 4- CH_3 , 2 \times 2- CH_3 , C-2'), 26.6 (C-9), 47.4 (2C, C-4, C-1'), 56.1 (C-2), 77.0 (OCH_2Ph), 78.6 (OCH_2Ph), 80.7 (C-3''), 82.8 (C-2''), 112.9 (C-5), 113.9 (C-8a), 119.4 (C-9a), 126.3 (C-7), 128.6 (8C, 8 \times C_{Ar}), 128.8 (2C, 2 \times C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 150.1 (C-10a), 152.4 (C-6), 152.9 (C-8), 167.4 (C-4a), 176.0 (C-1''), 197.2 (C-1), 211.7 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{ClO}_6$: 647.21709, found: 647.21754,

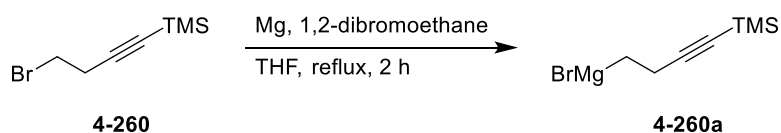
Δm_{rel} = 0.69 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxy-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-205a)



4-205a

Preparation of the Grignard Reagent^[253]



Under an argon atmosphere, a solution of (4-bromobut-1-yn-1-yl)trimethylsilane (**4-260**)^[320] (1.50 g, 7.31 mmol, 1.0 eq.) and 1,2-dibromoethane (50 μ L, 0.58 mmol, 8 mol-%) in abs. THF (4.0 mL) was added *via* syringe to a suspension of magnesium turnings (355 mg, 14.62 mmol, 2.0 eq.) in 4.0 mL abs. THF at reflux over a period of 1 h. The resulting mixture was heated for 1 h, then cooled to r.t., diluted with 10.0 mL abs. THF and titrated (phenolphthalein, 0.1N HCl, $c = 0.72$ M).

Compound **4-179**: 62.7 mg, 104.3 μ mol, 1.0 eq.

Grignard: **4-260a** (380 μ L, 125.4 μ mol, 1.2 eq.)

Solvent: 2.0 mL abs. THF

Stirring time: 15 min at 0 $^{\circ}$ C, 24 h at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 16:1

Yield: 38.3 mg, 52.7 μ mol, 51%, 67% brsm, colorless oil

R_f = 0.32 and 0.26 (petroleum ether/ethyl acetate, 9:1, vanillin)

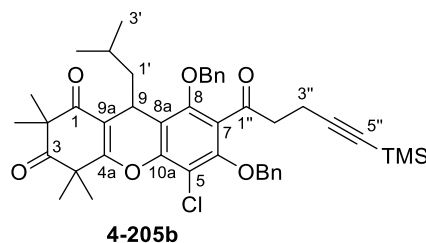
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.10 (s, 4.5H, Si(CH₃)₃), 0.12 (s, 4.5H, Si(CH₃)₃), 0.73 – 0.96 (m, 6H, 2 \times 3'-H), 1.33 – 1.40 (m, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.40 (br s, 3H, 2-CH₃), 1.43 (br s, 3H, 2-CH₃), 1.55 (br s, 3H, 4-CH₃), 1.65 (br s, 3H, 4-CH₃), 1.81 – 2.45 (m, 2H, 2''-H), 2.15 – 2.42 (m, 2H, 3''-H), 4.18 – 4.41 (m, 1H, 9-H), 4.79 – 5.42 (m, 5H, 2 \times OCH₂Ph, 1''-H), 7.31 – 7.64 (m, 10H, ArH), OH is obscured;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.0 (3C, Si(CH₃)₃), 0.1 (3C, Si(CH₃)₃), 17.2 (C-3''), 17.5 (C-3''), 22.8, 22.9, 23.2, 23.3 (4C, 4 × C-3'), 23.8 (4-CH₃), 23.9 (4-CH₃), 24.8, 24.9, 24.9, 25.0, 25.1 (8C, 4 × 2-CH₃, 2 × 4-CH₃, 2 × 2'-H), 26.7 (C-9), 26.8 (C-9), 35.4 (C-2''), 37.3 (C-2''), 47.5 (4C, 2 × C-1', 2 × C-4), 56.0 (2C, 2 × C-2), 67.9 (C-1''), 68.7 (C-1''), 75.9 (OCH₂Ph), 76.1 (OCH₂Ph), 77.8 (OCH₂Ph), 78.0 (OCH₂Ph), 84.8 (C-5''), 85.3 (C-5''), 106.7 (C-4''), 106.8 (C-4''), 112.8 (2C, 2 × C-5), 113.7 (C-8a), 113.9 (C-8a), 118.5 (C-9a), 119.0 (C-9a), 128.1 (C-7), 128.2 (C-7), 128.4 (4C, 4 × C_{Ar}), 128.5 (5C, 5 × C_{Ar}), 128.6 (5C, 5 × C_{Ar}), 128.7 (6C, 6 × C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 147.7 (2C, 2 × C-10a), 152.6, 152.9, 153.1, 153.4 (4C, 2 × C-6, 2 × C-8), 167.7 (2C, 2 × C-4a), 197.4 (2C, 2 × C-1), 212.0 (2C, 2 × C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₄₃H₅₁ClO₆Si: 749.30356, found: 749.30452,

Δm_{rel} = 1.27 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(5-(trimethylsilyl)pent-4-ynyl)-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-205b)



Compound **4-205a**: 52.7 mg, 72.5 μmol, 1.0 eq.

DMP: 41.3 mg, 97.4 μmol, 1.3 eq.

NaHCO₃: 24.3 mg, 289.3 μmol, 4.0 eq.

Solvent: 3.0 mL abs. CH₂Cl₂

Stirring time: 2.5 h at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 16:1

Yield: 41.2 mg, 56.8 μmol, 78%, colorless oil

R_f = 0.45 (petroleum ether/ethyl acetate, 9:1, vanillin)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.10 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.78 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 3'-H), 0.86 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 1.34 – 1.41 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.39 (s, 3H, 2-CH₃), 1.42 (s, 3H, 2-CH₃), 1.54 (s, 3H, 4-CH₃), 1.65 (s, 3H, 4-CH₃), 2.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 3''-H), 2.90 (dt, *J* = 7.7, 7.5, 7.3, 7.1, 3.9 Hz, 1H, 2''-H), 3.09 (dt, *J* = 7.8, 7.8, 7.6, 7.5, 3.3 Hz, 1H,

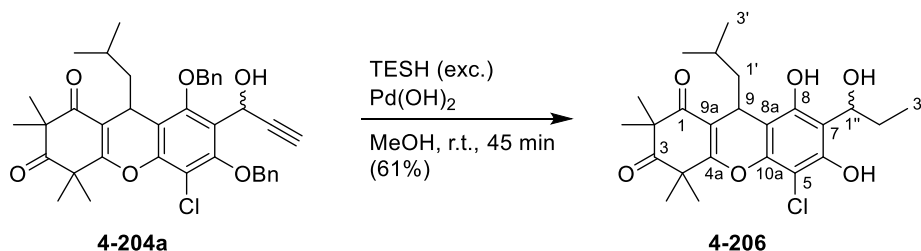
2''-H), 4.26 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, 9-H), 4.88 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.93 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.01 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.06 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, OCH₂Ph), 7.30 – 7.53 (m, 10H, ArH);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.0 (3C, 3 \times Si(CH₃)₃), 14.3 (C-3''), 22.7 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.0 (2-CH₃), 24.8 (2C, 2-CH₃, 4-CH₃), 24.9 (2C, 4-CH₃, C-2'), 26.6 (C-9), 43.9 (C-2''), 47.5 (2C, C-1', C-4), 56.1 (C-2), 77.3 (obscured, OCH₂Ph), 78.7 (OCH₂Ph), 85.1 (C-5''), 105.3 (C-4''), 112.8 (C-5), 113.7 (C-8a), 119.4 (C-9a), 128.3 (C-7), 128.6 (6C, 6 \times C_{Ar}), 128.7 (2C, 2 \times C_{Ar}), 128.8 (2C, 2 \times C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 148.8 (C-10a), 150.9 (C-6), 151.3 (C-8), 167.6 (C-4a), 197.2 (C-1), 201.2 (C-1''), 211.8 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₄₃H₄₉ClO₆Si: 747.28791, found: 747.28877,

$\Delta m_{\text{rel}} = 1.15$ ppm.

5-Chloro-6,8-dihydroxy-7-(1-hydroxypropyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-206)



Alkynol **4-204a** (12.8 mg, 20.4 μ mol, 1.0 eq.) was dissolved in MeOH (1.0 mL, HPLC grade) and Pd(OH)₂ (on charcoal, 20% wt, 2.9 mg, 4.1 μ mol, 20 mol-%) was added. Subsequently, TESH (50 μ L, 313.3 μ mol, 15.4 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred for 45 min at r.t. The mixture was filtered through celite and the filter cake was washed with ethyl acetate. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 5:1) to yield alcohol **4-206** (5.6 mg, 12.4 μ mol, 61%) as a colorless oil.

$R_f = 0.32$ (petroleum ether/ethyl acetate, 6:1, vanillin)

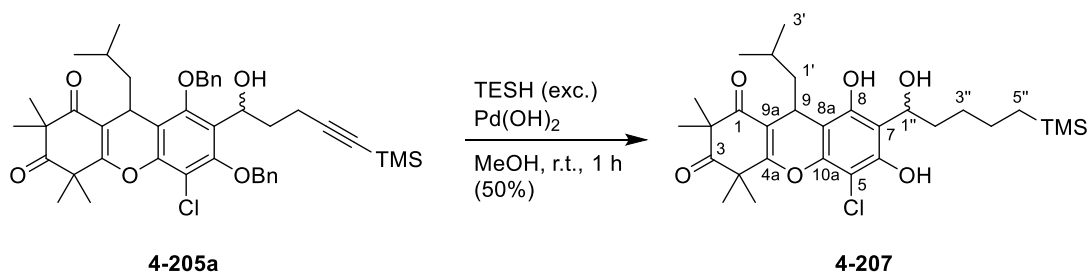
¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.84 – 0.90 (m, 9H, 2 \times 3'-H, 3''-H), 1.37 (2 s, 3H, 2-CH₃), 1.41 (s, 3H, 2-CH₃), 1.50 (2 s, 3H, 4-CH₃), 1.42 – 1.49 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.61 (2 s, 3H, 4-CH₃), 1.76 – 1.96 (m, 2H, 2''-H), 2.57 (br s, 1H, OH), 4.26 – 4.31 (m, 1H, 9-H), 5.29 – 5.35 (m, 1H, 1''-H), 5.70 – 5.75 (m, 1H, OH), 8.80 (s, 0.6H, OH), 8.83 (s, 0.3H, OH);

^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.7 (C-3''), 9.8 (C-3''), 23.1 (C-3'), 23.2 (C-3'), 23.3 (C-3'), 23.5 (C-3'), 24.2 (2- CH_3), 24.3 (2- CH_3), 24.5 (2C, 2 \times 2- CH_3), 24.8 (2C, 2 \times 4- CH_3), 24.9 (2C, 2 \times 4- CH_3), 25.1 (C-2'), 25.2 (C-2'), 25.6 (C-9), 26.0 (C-9), 29.4 (C-2''), 29.6 (C-2''), 46.3 (C-1'), 46.6 (C-1'), 47.4 (2C, 2 \times C-4), 56.1 (2C, 2 \times C-2), 72.0 (C-1''), 72.1 (C-1''), 98.9 (2C, 2 \times C-5), 108.5 (C-8a), 108.7 (C-8a), 110.6 (C-7), 110.8 (C-7), 114.1 (C-9a), 114.3 (C-9a), 146.2 (C-10a), 146.3 (C-10a), 147.0 (2C, 2 \times C-6), 152.7 (C-8), 153.1 (C-8), 167.4 (C-4a), 167.5 (C-4a), 197.4 (C-1), 197.5 (C-1), 212.3 (2C, 2 \times C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} - \text{H}]^-$ calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClO}_6$: 449.17364, found: 449.17389,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.56$ ppm.

5-Chloro-6,8-dihydroxy-7-(1-hydroxy-5-(trimethylsilyl)pentyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-207)



Alkyne **4-205a** (12.0 mg, 16.5 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in MeOH (1.0 mL, HPLC grade) and $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (on charcoal, 20% wt, 2.9 mg, 4.1 μmol , 25 mol-%) was added. Subsequently, TESH (40 μL , 250.8 μmol , 15.2 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred for 1 h at r.t. The mixture was filtered through celite, and the filter cake was washed with ethyl acetate. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 8:1) to yield alcohol **4-207** (4.5 mg, 8.2 μmol , 50%) as a colorless oil.

$R_f = 0.38$ (petroleum ether/ethyl acetate, 6:1, vanillin)

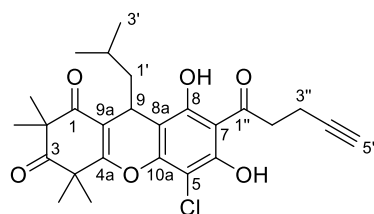
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -0.03 – 0.00 (m, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.47 – 0.53 (m, 2H, 3''-H), 0.86 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, 3'-H), 0.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 3'-H), 1.25 – 1.55 (obscured, 4H, 4''-H, 5''-H), 1.37 (s, 3H, 2- CH_3), 1.39 – 1.49 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.41 (s, 3H, 2- CH_3), 1.50 (s, 3H, 4- CH_3), 1.60 (s, 3H, 4- CH_3), 1.77 – 1.95 (m, 2H, 2''-H), 2.54 (br s, 1H, OH), 4.29 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, 9-H), 5.34 – 5.40 (dd, $J = 5.1, 2.8$ Hz, 1H, 1''-H), 5.72 (s, 1H, OH), 8.61 – 8.91 (m, 1H, OH);

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -1.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 16.6 ($3''\text{-H}$), 23.1 (C-3'), 23.5 (C-3'), 23.7 (C-4''), 24.2 (2- CH_3), 24.5 (2- CH_3), 24.8 (2C, 2 \times 4- CH_3), 25.1 (C-2'), 26.0 (C-9), 29.1 (C-5''), 36.0 (C-2''), 46.3 (C-1'), 47.4 (C-4), 56.1 (C-2), 70.9 (C-1''), 98.9 (C-5), 108.5 (C-8a), 111.0 (C-7), 114.1 (C-9a), 146.2 (C-10a), 146.9 (C-6), 153.0 (C-8), 167.5 (C-4a), 197.5 (C-1), 212.3 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} - \text{H}]^-$ calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{ClO}_6\text{Si}$: 549.24447, found: 549.24516,

$\Delta m_{\text{rel}} = 1.27$ ppm.

5-Chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(pent-4-ynoyl)-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-205)



4-205

Compound **4-205b**: 14.0 mg, 19.3 μmol , 1.0 eq.

BBr_3 : 60 μL , 60.0 μmol , 3.1 eq.

Solvent: 1.5 mL abs. CH_2Cl_2

Stirring time: -78 $^\circ\text{C}$, o.n. at r.t.

Column: petroleum ether/ethyl acetate, 9:1

Yield: 1.8 mg, 3.8 μmol , 20%, colorless oil

$R_f = 0.18$ (petroleum ether/ethyl acetate, 9:1, vanillin)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.87 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, $3'\text{-H}$), 0.89 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, $3'\text{-H}$), 1.38 – 1.48 (obscured, 3H, $1'\text{-H}$, $2'\text{-H}$), 1.38 (s, 3H, 2- CH_3), 1.42 (s, 3H, 2- CH_3), 1.50 (s, 3H, 4- CH_3), 1.62 (s, 3H, 4- CH_3), 2.00 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, $5''\text{-H}$), 2.60 – 2.65 (m, 2H, $3''\text{-H}$), 3.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $2''\text{-H}$), 4.34 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, 9-H), 6.58 (s, 1H, OH), 13.58 (s, 1H, OH);

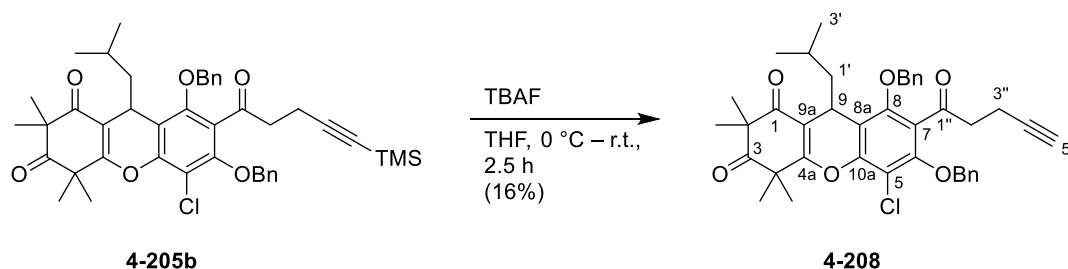
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 13.3 (C-3''), 23.1 (C-3'), 23.3 (C-3'), 23.9 (2- CH_3), 24.6 (2- CH_3), 24.7 (4- CH_3), 24.8 (4- CH_3), 25.2 (C-2'), 25.5 (C-9), 43.2 (C-2''), 46.2 (C-1'), 47.3 (C-4), 56.3 (C-2), 68.7 (C-5''), 83.4 (C-4''), 98.9 (C-5), 106.7 (C-7), 108.7 (C-8a), 114.7

(C-9a), 151.4 (C-10a), 152.5 (C-6), 161.1 (C-8), 166.5 (C-4a), 197.3 (C-1), 203.2 (C-1''), 211.6 (C-3);

HRMS [ESI] = $[M - H]^-$ calcd. for $C_{26}H_{29}ClO_6$: 471.15799, found: 471.15893,

Δm_{rel} = 2.00 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(pent-4-ynoyl)-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-208)



Alkyne **4-205b** (41.2 mg, 56.8 μ mol, 1.0 eq.) was dissolved in abs. THF (2.0 mL) under a nitrogen atmosphere and cooled to 0 °C. Afterwards, TBAF (1.0 M in THF, 170 μ L, 170.0 μ mol, 3.0 eq.) was added, and the solution was stirred for 1 h at 0 °C and additional 1.5 h at r.t. The mixture was concentrated under reduced pressure and the blue residue was purified by a short silica pad (ethyl acetate) to obtain deprotected alkyne **4-208** (6.1 mg, 9.3 μ mol, 16%) as a colorless oil.

R_f = 0.42 (petroleum ether/ethyl acetate, 9:1, vanillin)

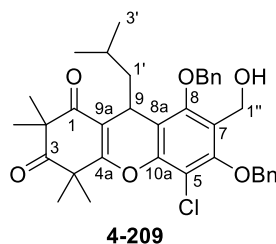
¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.78 (d, J = 6.5 Hz, 3H, 3'-H), 0.86 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 1.36 – 1.41 (obscured, 2H, 1'-H), 1.39 (s, 3H, 4-CH₃), 1.43 (s, 3H, 4-CH₃), 1.51 – 1.55 (obscured, 1H, 2'-H), 1.54 (s, 3H, 2-CH₃), 1.65 (s, 3H, 2-CH₃), 1.86 (t, J = 2.8 Hz, 1H, 5''-H), 2.42 – 2.47 (m, 2H, 3''-H), 2.84 – 2.93 (m, 1H, 2''-H), 3.05 – 3.12 (m, 1H, 2''-H), 4.28 (t, J = 6.3 Hz, 1H, 9-H), 4.88 (d, J = 10.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.92 (d, J = 10.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.00 (d, J = 10.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.09 (d, J = 10.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 7.22 – 7.51 (m, 10H, ArH);

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.8 (C-3''), 22.8 (C-3'), 23.2 (C-3'), 24.0 (2-CH₃), 24.8 (2C, 2-CH₃, 4-CH₃), 24.9 (2C, 4-CH₃, C-2'), 26.6 (C-9), 43.6 (C-2''), 47.5 (2C, C-4, C-1'), 56.1 (C-2), 68.8 (C-5''), 77.4 (OCH₂Ph), 78.7 (OCH₂Ph), 82.8 (C-4''), 91.4 (C-5), 112.8 (C-7), 113.7 (C-8a), 119.3 (C-9a), 127.8 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.5 (2C, 2 \times C_{Ar}), 128.6 (4C, 4 \times C_{Ar}), 128.7 (2C, 2 \times C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 148.9 (C-10a), 150.9, 151.3 (C-6, C-8), 167.6 (C-4a), 197.3 (C-1''), 201.0 (C-1), 211.8 (C-3);

HRMS [ESI] = $[M + Na]^+$ calcd. for $C_{40}H_{41}ClO_6$: 675.24839, found: 675.24804,

Δm_{rel} = 0.52 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(hydroxymethyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-209)



Yield: 8.6 mg, 14.3 μ mol, 20%, 23% brsm, colorless oil

The compound was isolated as a byproduct in the Grignard reaction of alcohols **4-197** and **4-198a**.

R_f = 0.20 (petroleum ether/ethyl acetate, 8:1, vanillin)

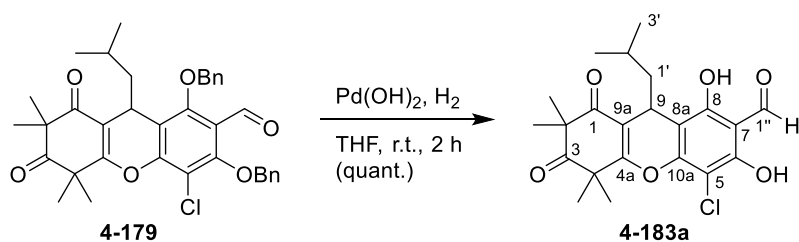
1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.80 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 3'-H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 3'-H), 1.34 – 1.42 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.40 (s, 3H, 2-CH₃), 1.43 (s, 3H, 2-CH₃), 1.55 (s, 3H, 4-CH₃), 1.66 (s, 3H, 4-CH₃), 2.05 (br s, 1H, OH), 4.31 (t, J = 6.3 Hz, 1H, 9-H), 4.54 – 4.69 (q, J = 17.1, 12.1 Hz, 2H, 1''-H), 4.94 (d, J = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.99 (d, J = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.10 (d, J = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.18 (d, J = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 7.31 – 7.56 (m, 10H, ArH);

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 22.9 (C-3'), 23.2 (C-3'), 24.0 (2-CH₃), 24.8 (C-2'), 24.9 (3C, 2-CH₃, 2 \times 4-CH₃), 26.7 (C-9), 47.5 (C-4), 47.6 (C-1'), 55.9 (C-1''), 56.1 (C-2), 76.3 (OCH₂Ph), 78.1 (OCH₂Ph), 112.5 (C-5), 113.8 (C-8a), 118.8 (C-9a), 126.2 (C-7), 128.4 (2C, 2 \times C_{Ar}), 128.6 (2C, 2 \times C_{Ar}), 128.7 (6C, 6 \times C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 148.0 (C-10a), 153.4 (C-6), 153.8 (C-8), 167.7 (C-4a), 197.4 (C-1), 212.0 (C-3);

HRMS [ESI] = $[M + Na]^+$ calcd. for $C_{36}H_{39}ClO_6$: 625.23274, found: 625.23288,

Δm_{rel} = 0.23 ppm.

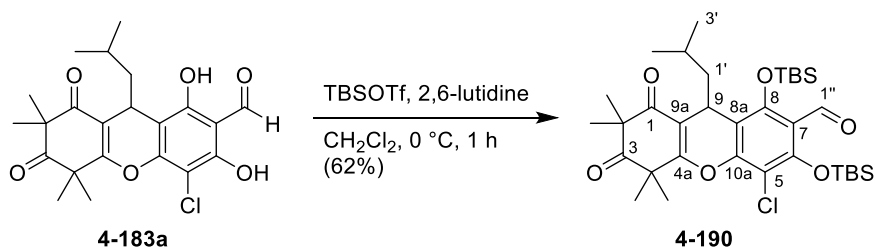
5-Chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-7-carbaldehyde (4-183a)



Aldehyde **4-179** (99.7 mg, 165.9 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in THF (4.0 mL, HPLC grade) and Pd(OH)_2 (on charcoal, 20% wt, 17.5 mg, 24.9 μmol , 15 mol-%) was added. This suspension was stirred for 2 h at r.t. under a hydrogen atmosphere (balloon), subsequently filtered through a silica pad and concentrated *in vacuo* to afford deprotected aldehyde **4-183a** (69.7 mg, 166.5 μmol) as a yellow oil.

The recorded data were consistent with those of **4-183**.

6,8-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-7-carbaldehyde (4-190)



Under a nitrogen atmosphere, to a solution of aldehyde **4-183a** (69.7 mg, 165.6 μmol , 1.0 eq.) in abs. CH_2Cl_2 (2.4 mL), 2,6-lutidine (68 μL , 583.8 μmol , 3.5 eq.) and TBSOTf (124 μL , 503.4 μmol , 3.0 eq.) were added at 0 °C. The mixture was stirred for 1 h at 0 °C, quenched with H_2O (5 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl solution (20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 30:1) to afford protected aldehyde **4-190** (66.6 mg, 102.6 μmol , 62% from **4-179**) as a colorless oil.

R_f = 0.37 (petroleum ether/ethyl acetate, 30:1, vanillin)

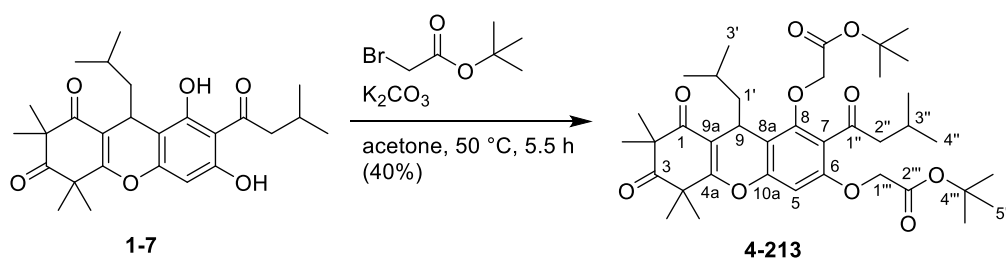
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.15 (s, 3H, Si(CH₃)₂(CH₃)₃), 0.19 (s, 3H, Si(CH₃)₂(CH₃)₃), 0.23 (s, 3H, Si(CH₃)₂(CH₃)₃), 0.26 (s, 3H, Si(CH₃)₂(CH₃)₃), 0.76 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 0.89 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 1.06 (s, 9H, Si(CH₃)₂(CH₃)₃), 1.07 (s, 9H, Si(CH₃)₂(CH₃)₃), 1.32 – 1.38 (obscured, 2H, 1'-H), 1.37 (s, 3H, 4-CH₃), 1.42 (s, 3H, 4-CH₃), 1.49 – 1.53 (obscured, 1H, 2'-H), 1.53 (s, 3H, 2-CH₃), 1.63 (s, 3H, 2-CH₃), 4.33 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, 9-H), 10.20 (s, 1H, 1''-H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -3.8 (2C, 2 × Si(CH₃)₂(CH₃)₃), -3.5 (Si(CH₃)₂(CH₃)₃), -3.3 (Si(CH₃)₂(CH₃)₃), 23.2 (C-3'), 23.8 (C-3'), 24.2 (4-CH₃), 24.5 (4-CH₃), 24.7 (2-CH₃), 25.0 (C-2'), 25.1 (2-CH₃), 25.9 (3C, 3 × Si(CH₃)₂(CH₃)₃), 26.0 (3C, 3 × Si(CH₃)₂(CH₃)₃), 26.4 (C-9), 46.1 (C-1'), 47.4 (C-4), 56.2 (C-2), 108.5 (C-5), 113.9 (C-9a), 114.7 (C-8a), 119.0 (C-7), 152.2 (C-10a), 153.2 (C-8), 153.5 (C-6), 167.8 (C-4a), 187.9 (C-1''), 197.2 (C-1), 211.7 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₃₄H₅₃ClO₆Si₂: 671.29614, found: 671.29720,

Δ*m*_{rel} = 1.58 ppm.

Di-*tert*-butyl 2,2'-(9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(3-methylbutanoyl)-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthene-6,8-diyl)bis(oxy))diacetate (4-213)



Under a nitrogen atmosphere, to a solution of Rhodomyrtone (**1-7**) (20.2 mg, 45.6 μmol, 1.0 eq.) in acetone (1.0 mL, HPLC grade), dry K₂CO₃ (25.3 mg, 183.0 μmol, 4.0 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for 5 min at r.t., before *tert*-butyl bromoacetate (17 μL, 115.0 μmol, 2.5 eq.) was added dropwise. The mixture was heated for 5.5 h at 50 °C, before quenching with H₂O (1 mL). After extraction with ethyl acetate (3 × 5 mL), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. After purification by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 20:1 → 10:1 → 5:1), diester **4-213** (12.2 mg, 18.2 μmol, 40%) was obtained as a colorless oil.

R_f = 0.64 (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1, vanillin)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.77 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 0.87 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 3'-H), 0.98 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H, 4''-H), 1.00 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H, 4''-H), 1.37 (s, 3H, 2-CH₃), 1.40

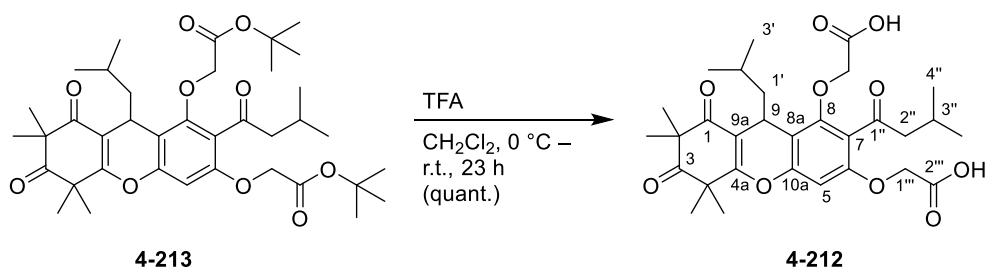
(s, 3H, 2-CH₃), 1.42 – 1.50 (obscured, 2H, 1'-H), 1.43 (s, 3H, 4-CH₃), 1.48 (s, 9H, 5'''-H), 1.50 (s, 9H, 5''''-H), 1.55 (s, 3H, 4-CH₃), 1.61 (s, 1H, 2'-H), 2.23 (qqdd, *J* = 6.8, 6.8, 6.6, 6.6 Hz, 1H, 3''-H), 2.79 (dq, *J* = 10.5, 6.8, 6.8, 6.8 Hz, 1H, 2''-H), 4.19 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, 9-H), 4.35 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, 1'''-H), 4.43 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, 1''''-H), 4.51 (s, 2H, 1''''-H), 6.34 (s, 1H, 5-H);

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.6 (2C, 2 × C-4''), 23.3 (2C, 2 × C-3'), 23.9 (2-CH₃), 24.3 (C-3''), 24.5 (4-CH₃), 24.8 (2-CH₃), 24.8 (4-CH₃), 25.0 (C-2'), 26.1 (C-9), 28.0 (6C, 6 × C-5''), 46.6 (C-1'), 47.2 (C-4), 53.7 (C-2''), 56.0 (C-2), 66.3 (C-1'''), 72.7 (C-1'''), 82.1 (C-4'''), 82.8 (C-4'''), 96.7 (C-5), 113.4 (C-9a), 113.8 (C-8a), 123.4 (C-7), 152.5 (C-10a), 153.4 (C-8), 154.1 (C-6), 166.8 (C-2'''), 167.0 (C-4a), 167.1 (C-2'''), 197.3 (C-1), 203.6 (C-1''), 212.1 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₃₈H₅₄O₁₀: 693.36092, found: 693.36157,

Δ*m*_{rel} = 0.94 ppm.

2,2'-((9-Isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(3-methylbutanoyl)-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthene-6,8-diyl)bis(oxy))diacetic acid (4-212)



Diester **4-213** (12.2 mg, 18.2 μmol) was dissolved under a nitrogen atmosphere in abs. CH₂Cl₂ (0.5 mL), cooled to 0 °C, and trifluoroacetic acid (100 μL) was added dropwise. The ice bath was removed, and the mixture stirred at r.t. for 23 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and dicarboxylic acid **4-212** (10.2 mg, 18,2 μmol, quant.) was obtained as a colorless oil without further purification.

R_f = 0.10 (petroleum ether/ethyl acetate, 3:1, vanillin)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.80 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H, 3'-H), 0.88 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H, 3'-H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, 2 × 4''-H), 1.36 – 1.45 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.38 (s, 3H, 2-CH₃), 1.41 (s, 3H, 2-CH₃), 1.47 (s, 3H, 4-CH₃), 1.58 (s, 3H, 4-CH₃), 2.13 – 2.34 (m, 1H, 3''-H), 2.86 (br d, *J* = 5.7 Hz, 2H, 2''-H), 4.20 – 4.29 (m, 1H, 9-H), 4.58 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, 1''''-

H), 4.65 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, 1''''-H), 4.74 (s, 2H, 1''''-H), 6.50 (s, 1H, 5-H), 8.18 (br s, 1H, COOH), 8.73 (br s, 1H, COOH);

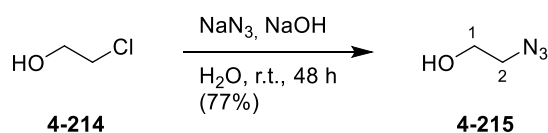
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.5 (C-4''), 22.6 (C-4''), 23.2 (2C, 2 \times C-3'), 24.0 (2- CH_3), 24.6 (4- CH_3), 24.8 (2C, 2- CH_3 , 4- CH_3), 25.0 (2C, C-2', C-3''), 26.1 (C-9), 47.1 (C-1'), 47.3 (C-4), 53.7 (C-2''), 56.0 (C-2), 65.8 (C-1'''), 71.8 (C-1'''), 98.0 (C-5), 113.3 (C-9a), 114.6 (C-8a), 122.4 (C-7), 153.3, 153.8, 154.2 (C-6, C-8, C-10a), 167.5 (3C, 2 \times C-2''', C-4a), 197.7 (C-1), 206.2 (C-1'), 211.8 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} - \text{H}]^-$ calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_{10}$: 557.23922, found: 557.23993,

$\Delta m_{\text{rel}} = 1.27$ ppm.

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[116]

2-Azidoethan-1-ol (**4-215**)^[275,276]



NaOH (0.30 g, 7.5 mmol, 10 mol-%) and NaN_3 (8.03 g, 123.6 mmol, 1.65 eq.) were dissolved in H_2O (27 mL). Subsequently, 2-chloroethan-1-ol (**4-214**) (4.98 mL, 74.9 mmol, 1.0 eq.) was added and the mixture was stirred at r.t. for 48 h. After extraction with Et_2O (3 \times 40 mL) and drying of the combined organic layers over MgSO_4 , the mixture was filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The azide **4-215** was obtained as a colorless liquid (5.02 g, 57.7 mmol, 77%), which was used without further purification.

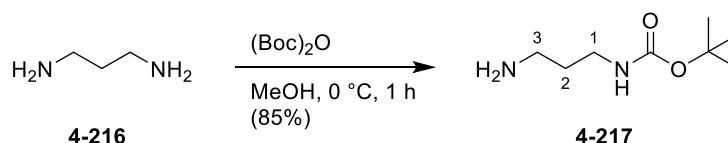
$R_f = 0.18$ (petroleum ether/ethyl acetate, KMnO_4)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.12 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, OH), 3.39 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H, 2-H), 3.73 (q, $J = 4.9, 5.0$ Hz, 2H, 1-H);

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 53.5 (CH_2), 61.1 (CH_2);

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[321]

***tert*-Butyl (3-aminopropyl)carbamate (4-217)**^[322]



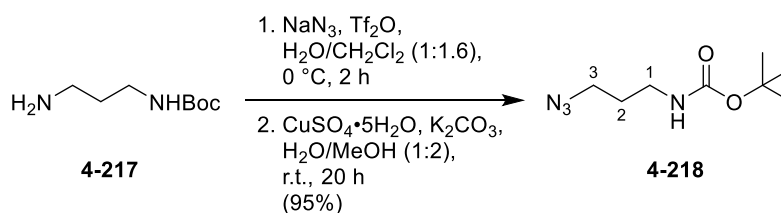
Under a nitrogen atmosphere, 1,3-diaminopropane (**4-216**) (2.1 mL, 25.2 mmol, 3.0 eq.) was dissolved in abs. MeOH (50 mL) and cooled to 0 °C. A solution of (Boc)₂O (1.8 mL, 8.4 mmol, 1.0 eq.) in abs. MeOH (30 mL) was added over a period of 1 h. After complete addition, the solvent was removed under reduced pressure and sat. aq. NaHCO₃ solution (40 mL) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 × 80 mL), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to give amine **4-217** (1.25 g, 7.17 mmol, 85%) as a colorless oil without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.26 (br s, 2H, NH₂), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.59 (quint, *J* = 6.6, 6.6 Hz, 2H, 2-H), 2.75 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 3-H), 3.11 – 3.24 (m, 2H, 1-H), 4.95 (br s, 1H, NH);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.4 (3C, 3 × C(CH₃)₃), 33.4 (CH₂), 38.4 (CH₂), 39.7 (CH₂), 79.0 (C(CH₃)₃), 156.1 (C=O);

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[323]

***tert*-Butyl (3-azidopropyl)carbamate (4-218)**^[278]



NaN₃ (4.66 g, 71.7 mmol, 10.0 eq.) was dissolved in H₂O (11.9 mL) and CH₂Cl₂ (19.8 mL, HPLC grade) at 0 °C. To this solution, Tf₂O (2.41 mL, 14.4 mmol, 2.0 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred for 2 h at 0 °C. After separation of the layers, the organic layer was washed with sat. aq. Na₂CO₃ solution (20 mL). The organic phase, containing the intermediate triflyl azide, was added to a solution of amine **4-217** (1.25 g, 7.2 mmol, 1.0 eq.), CuSO₄·5H₂O (18.0 mg, 70 μmol, 1 mol-%), K₂CO₃ (1.51 g, 10.9 mmol, 1.5 eq.) in H₂O (23.6 mL) and MeOH (46.7 mL, HPLC grade). The reaction mixture was stirred at r.t. for 20 h, concentrated under

reduced pressure, and the residue was taken up in H₂O (42 mL). The aqueous solution was acidified to pH ≈ 2 with 3N HCl and then extracted with CH₂Cl₂ (3 × 80 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and the obtained solution was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 50:1) to yield the azide **4-218** (1.37 g, 6.8 mmol, 95%) as a faint yellow oil.

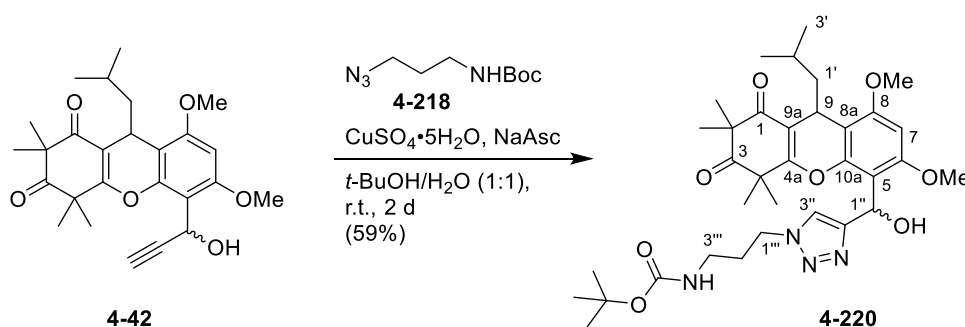
R_f = 0.54 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, KMnO₄)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.67 – 1.80 (m, 2H, CH₂), 3.10 – 3.25 (m, 2H, CH₂), 3.28 – 3.38 (m, 2H, CH₂), 4.80 (br s, 1H, NH);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.2 (3C, 3 × C(CH₃)₃), 29.1 (CH₂), 37.9 (CH₂), 49.0 (CH₂), 79.2 (C(CH₃)₃), 155.9 (C=O);

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[278]

***tert*-Butyl (3-(4-(hydroxy(9-isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthen-5-yl)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)carbamate (**4-220**)**



The diastereomeric alcohols **4-42** (30.8 mg, 69.9 μmol, 1.0 eq.) were dissolved in *t*-BuOH (1.0 mL, HPLC grade) and H₂O (1.0 mL). Afterwards, azide **4-218** (17.0 mg, 84.9 μmol, 1.2 eq.) was added as well as CuSO₄·5H₂O (1.5 mg, 9.4 μmol, 10 mol-%) and NaAsc (4.7 mg, 23.8 μmol, 30 mol-%) at r.t. The mixture was stirred for 2 d at r.t., then the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 1:6) to yield carbamate **4-220** (20.5 mg, 32.0 μmol, 59%) as a colorless solid.

R_f = 0.30 (petroleum ether/ethyl acetate, 1:4, vanillin)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.85 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 0.87 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 1.25 – 1.28 (m, 1H, 2'-H), 1.31 – 1.36 (obscured, 2H, 1'-H), 1.32 (s, 3H, 4-CH₃), 1.33 (s, 3H, 2-CH₃), 1.37 (s, 3H, 2-CH₃), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.48 (s, 3H, 4-CH₃), 2.04 (quint, *J*

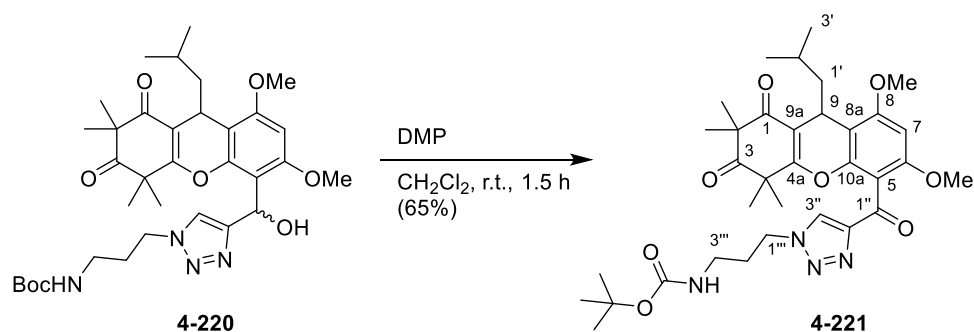
= 6.6, 6.6 Hz, 2H, 2'''-H), 3.09 (q, $J = 6.4, 6.2$ Hz, 2H, 3'''-H), 3.86 (2 s, 6H, 2 × OCH₃), 4.04 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, OH), 4.26 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, 9-H), 4.36 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, 1'''-H), 4.74 (br s, 1H, NH), 6.34 (s, 1H, 7-H), 6.47 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, 1''-H), 7.50 (s, 1H, 3''-H);

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.8 (C-3'), 23.5 (C-3'), 24.1 (2-CH₃), 24.6 (4-CH₃), 24.7, 24.9 (2-CH₃, 4-CH₃), 25.1 (C-2'), 25.4 (C-9), 28.3 (3C, 3 × C(CH₃)₃), 30.8 (C-2'''), 37.2 (C-3'''), 46.7 (C-1'), 47.4 (C-1'''), 47.4 (C-4), 55.5 (OCH₃), 55.8 (C-2), 56.0 (OCH₃), 62.5 (C-1''), 77.2 (C(CH₃)₃), 91.9 (C-7), 108.5 (C-8a), 109.9 (C-5), 113.9 (C-9a), 121.0 (C-3''), 149.2 (C-10a), 151.2 (C-2''), 156.0 (NHC(O)), 157.2, 157.3 (C-6, C-8), 167.4 (C-4a), 197.6 (C-1), 212.5 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₃₄H₄₈N₄O₈: 663.33644, found: 663.33598,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.68$ ppm.

***tert*-Butyl (*tert*-butoxycarbonyl)(3-(4-(9-isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthene-5-carbonyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)carbamate (4-221)**



Under a nitrogen atmosphere, to a solution of carbamate **4-220** (20.3 mg, 31.7 μmol , 1.0 eq.) and NaHCO₃ (4.8 mg, 57.1 μmol , 1.8 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (1.0 mL), DMP was added (20.0 mg, 47.2 μmol , 1.5 eq.). This mixture was stirred for 1.5 h at r.t., then quenched with sat. aq. Na₂SO₃ (1 mL) solution and stirred vigorously for 15 min. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 × 10 mL), the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 2:3) yielded carbamate **4-221** (13.1 mg, 20.5 μmol , 65%) as a colorless oil.

$R_f = 0.35$ (petroleum ether/ethyl acetate, 1:2, vanillin)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 3'-H), 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 3'-H), 1.11 (s, 3H, 4-CH₃), 1.27 (s, 3H, 4-CH₃), 1.33 (s, 3H, 2-CH₃), 1.35 (s, 3H, 2-CH₃), 1.35

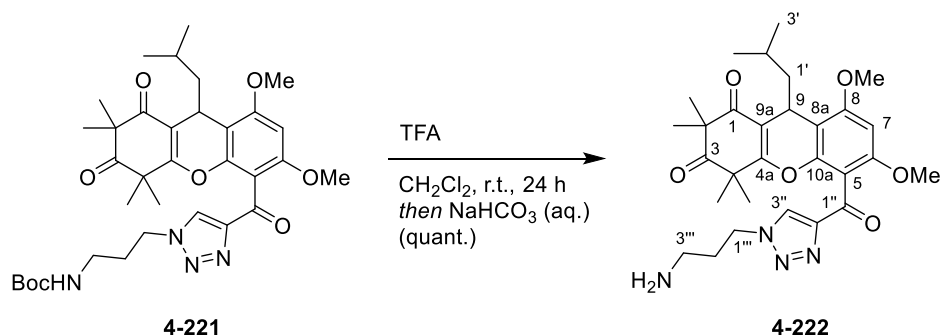
– 1.39 (m, 2H, 1'-H), 1.42 – 1.48 (obscured, 1H, 2'-H), 1.46 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 2.07 – 2.17 (m, 2H, 2'''-H), 3.17 (q, *J* = 6.2, 6.2 Hz, 2H, 3'''-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 4.26 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, 9-H), 4.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 1'''-H), 4.75 (br s, 1H, NH), 6.35 (s, 1H, 7-H), 8.29 (s, 1H, 3''-H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.7 (C-3'), 23.5 (C-3'), 24.0 (2-CH₃), 24.3 (4-CH₃), 24.5 (4-CH₃), 24.7 (2-CH₃), 25.1 (C-2'), 25.3 (C-9), 28.3 (3C, 3 × OC(CH₃)₃), 31.0 (C-2'''), 37.2 (C-3'''), 46.8 (C-1'), 47.1 (C-1'''), 47.9 (C-4), 55.6 (OCH₃), 55.9 (C-2), 56.2 (OCH₃), 77.2 (OC(CH₃)₃), 91.6 (C-7), 108.1 (C-8a), 109.9 (C-5), 113.9 (C-9a), 126.6 (C-3''), 148.9 (C-2''), 149.6 (2C, C-10a, NHC(O)), 157.4 (C-6), 159.2 (C-8), 167.3 (C-4a), 185.8 (C-1''), 197.5 (C-1), 212.4 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₃₄H₄₆N₄O₈: 661.32079, found: 661.32006,

Δ*m*_{rel} = 1.10 ppm.

5-(1-(3-Aminopropyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonyl)-9-isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-222)



Under a nitrogen atmosphere, to a solution of carbamate **4-221** (6.9 mg, 10.8 μmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL, HPLC grade), TFA (40 μL) was added, and the resulting mixture was stirred at r.t. for 24 h. The mixture was washed with sat. aq. NaHCO₃ solution (2 mL) and the organic layer was concentrated *in vacuo* to yield amine **4-222** (5.8 mg, 10.8 μmol, quant.) as a yellow, viscous oil without further purification.

*R*_f = 0.05 (petroleum ether/ethyl acetate, 1:2, vanillin)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.84 – 0.91 (m, 6H, 2 × 3'-H), 1.06 – 1.14 (m, 3H, 4-CH₃), 1.24 – 1.39 (m, 15H, 2 × 2-CH₃, 2 × 4-CH₃, 1'-H, 2'-H), 2.07 – 2.33 (m, 2H, 2'''-H), 2.53 (br s, 1H, NH₂), 3.03 – 3.33 (m, 2H, 3'''-H), 3.74 – 3.82 (m, 3H, OCH₃), 3.88 – 3.93 (m,

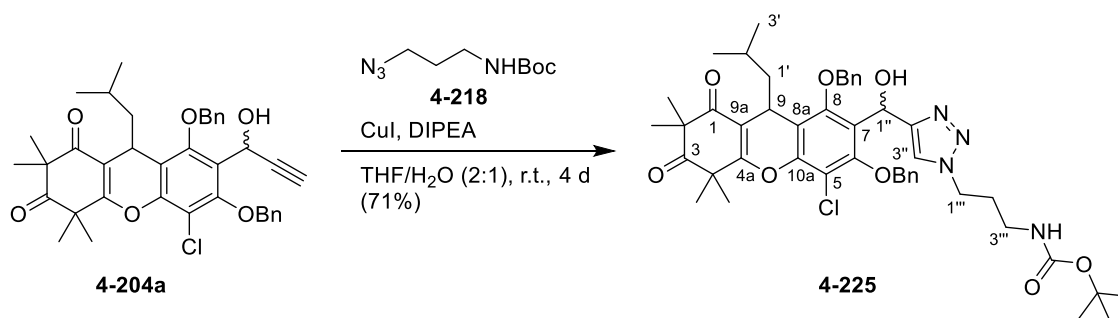
3H, OCH₃), 4.21 – 4.31 (m, 1H, 9-H), 4.49 – 4.63 (m, 1H, 1'''-H), 4.65 – 4.80 (m, 2H, 1'''-H), 6.36 (s, 1H, 7-H), 8.17 – 8.33 (m, 1H, 3''-H), 8.47 (br s, 1H, NH₂);

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.8 (C-3'), 23.4 (C-3'), 24.2 (2-CH₃), 24.3 (2C, 2-CH₃, 4-CH₃), 24.4 (4-CH₃), 24.6 (C-2'), 25.1 (C-9), 31.0 (C-2'''), 37.1 (C-3'''), 46.8 (C-1'), 47.1 (C-4), 47.5 (C-1'''-H), 55.6 (C-2), 55.9 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 91.7 (C-7), 108.2 (C-8a), 109.7 (C-5), 113.9 (C-9a), 126.8 (C-3''), 148.7 (C-2''), 149.6 (C-10a), 157.4 (C-6), 159.4 (C-8), 167.1 (C-4a), 185.6 (C-1''), 197.5 (C-1), 212.5 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + H]⁺ calcd. for C₂₉H₃₈N₄O₆: 539.28641, found: 539.28598,

Δm_{rel} = 0.81 ppm.

tert-Butyl (3-(4-((6,8-bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthen-7-yl)(hydroxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)carbamate (4-225)



To a solution of alkyne **4-204a** (23.4 mg, 37.3 μmol, 1.0 eq.) in THF (1.0 mL, HPLC grade) and H₂O (0.5 mL), copper(I) iodide (2.8 mg, 15.0 μmol, 40 mol-%), azide **4-218** (29.9 mg, 150.2 μmol, 4.0 eq.) and DIPEA (6.5 μL, 37.2 μmol, 1.0 eq.) were added. The resulting mixture was stirred at r.t. for 4 d, before removal of the solvent *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography to yield carbamate **4-225** (22.6 mg, 21.8 μmol, 71%) as a colorless oil.

R_f = 0.58 (petroleum ether/ethyl acetate, 1:1, vanillin)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 3'-H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 3'-H), 1.37 – 1.46 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.40 (s, 3H, 4-CH₃), 1.43 (s, 3H, 4-CH₃), 1.44 (2 s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.55 (s, 2H, 2-CH₃), 1.56 (s, 1H, 2-CH₃), 1.65 (s, 2H, 2-CH₃), 1.66 (s, 1H, 2-CH₃), 1.88 – 1.98 (m, 2H, 2'''-H), 2.94 – 3.05 (m, 2H, 3'''-H), 3.70 (br s, 1H, OH), 4.18 – 4.33 (m, 2H, 1'''-H), 4.31 – 4.40 (m, 1H, 9-H), 4.50 – 4.58 (m, 1H, OCH₂Ph), 4.66 (br s, 1H,

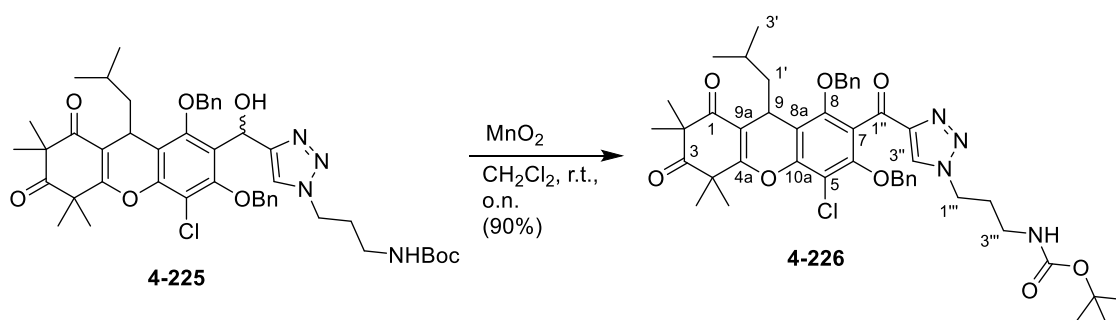
NH), 4.83 – 5.33 (m, 3H, OCH₂Ph), 6.30 (s, 0.3H, 1''-H), 6.42 (s, 0.7H, 1''-H), 7.28 – 7.40 (m, 10H, ArH), 7.45 (br s, 1H, 3''-H);

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.8 (C-3'), 22.9 (C-3'), 23.2 (2C, 2 × C-3'), 24.2 (2-CH₃), 24.4 (2-CH₃), 24.5 (2-CH₃), 24.7 (2-CH₃), 24.8, 24.9 (6C, 4 × 4-CH₃, 2 × C-2''), 26.7 (C-9), 26.8 (C-9), 28.3 (6C, 6 × OC(CH₃)₃), 30.6 (2C, 2 × C-2'''), 37.2 (2C, 2 × C-3'''), 47.5 (2C, 2 × C-4), 47.5 (2C, 2 × C-1'''), 47.7 (2C, 2 × C-1'), 56.0 (2C, 2 × C-2), 63.7 (C-1''), 64.0 (C-1'), 74.9 (OCH₂Ph), 75.5 (OCH₂Ph), 77.2 (obscured, OCH₂Ph), 77.8 (OCH₂Ph), 79.6 (2C, 2 × OC(CH₃)₃), 113.1 (C-7), 113.3 (C-7), 113.8 (C-8a), 113.9 (C-8a), 119.1 (2C, 2 × C-9a), 121.8 (C-3''), 122.1 (C-3''), 127.0 (C-5), 127.1 (C-5), 127.5 (2C, 2 × C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.3 (3C, 3 × C_{Ar}), 128.5 (6C, 6 × C_{Ar}), 128.6 (2C, 2 × C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 136.5 (2C, 2 × C_{Ar}), 148.2 (C-10a), 148.3 (C-10a), 151.5 (2C, 2 × C-2''), 152.7, 153.0, 153.1 (4C, 2 × C-6, 2 × C-8), 156.0 (2C, 2 × NHC(O)), 167.8 (C-4a), 167.9 (C-4a), 197.3 (C-1), 197.4 (C-1), 211.9 (C-3), 212.0 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + H]⁺ calcd. for C₄₆H₅₅ClN₄O₈: 827.37812, found: 827.37852,

Δm_{rel} = 0.48 ppm.

***tert*-Butyl (3-(4-(6,8-bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthene-7-carbonyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)carbamate (4-226)**



Under a nitrogen atmosphere, to a solution of alcohol **4-225** (19.7 mg, 23.8 μmol, 1.0 eq.) in CH₂Cl₂ (2.0 mL, HPLC grade), MnO₂ (8.3 mg, 95.5 μmol, 4.0 eq.) was added, and the resulting mixture was stirred overnight at r.t. After filtration, the solvent was removed *in vacuo*, the residue was filtered through a silica pad, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Ketone **4-226** (17.6 mg, 21.3 μmol, 90%) was obtained as a colorless oil without further purification.

R_f = 0.58 (petroleum ether/ethyl acetate, 1:1, Hanessian's stain)

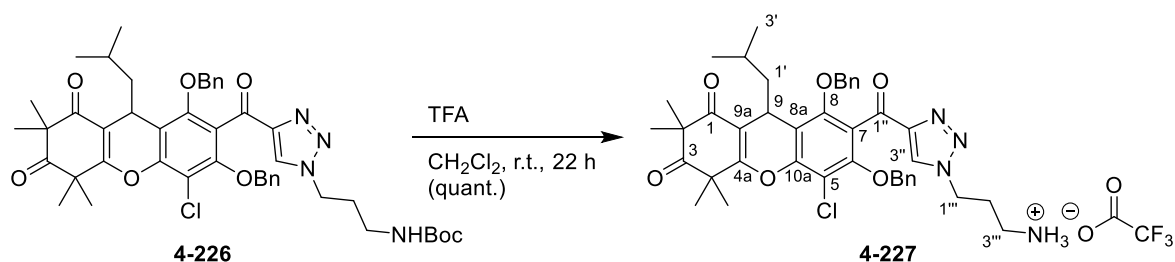
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.78 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 0.85 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 3'-H), 1.39 – 1.43 (obscured, 2H, 1'-H), 1.41 (s, 3H, 2-CH₃), 1.41 – 1.47 (obscured, 1H, 2'-H), 1.43 (s, 3H, 2-CH₃), 1.45 (s, 3H, OC(CH₃)₃), 1.46 (s, 6H, OC(CH₃)₃), 1.57 (s, 3H, 4-CH₃), 1.66 (s, 3H, 4-CH₃), 2.00 (quint, *J* = 6.7, 6.5 Hz, 2H, 2'''-H), 3.03 (dd, *J* = 6.4, 6.2 Hz, 2H, 3'''-H), 4.27 – 4.39 (m, 3H, 9'-H, 1'''-H), 4.66 (br s, 1H, NH), 4.92 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.99 – 5.15 (dd, *J* = 13.7, 10.6 Hz, 2H, OCH₂Ph), 7.23 – 7.34 (obscured, 10H, ArH), 8.03 (s, 1H, 3''-H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.7 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.3 (2-CH₃), 24.6 (2-CH₃), 24.8 (4-CH₃), 24.9 (2C, C-2', 4-CH₃), 26.6 (C-9), 28.3 (2C, 2 × OC(CH₃)₃), 28.4 (OC(CH₃)₃), 30.7 (C-2'''), 37.1 (C-3'''), 47.5 (C-4), 47.6 (C-1'), 47.8 (C-1'''), 56.1 (C-2), 76.3 (OCH₂Ph), 77.6 (OCH₂Ph), 79.7 (OC(CH₃)₃), 112.4 (C-7), 113.9, 119.0 (C-8a, C-9a), 125.8 (C-5), 127.2 (C-3''), 127.9 (2C, 2 × C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 128.2 (5C, 5 × C_{Ar}), 128.3 (2C, 2 × C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 148.2 (C-2''), 149.3 (C-10a), 152.0 (C-6), 152.4 (C-8), 156.1 (NHC(O)), 167.7 (C-4a), 185.8 (C-1''), 197.3 (C-1), 211.9 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₄₆H₅₃ClN₄O₈: 847.34441, found: 847.34532,

Δ*m*_{rel} = 1.07 ppm.

3-(4-(6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthene-7-carbonyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propan-1-aminium 2,2,2-trifluoroacetate (4-227)



To a solution of carbamate **4-226** (27.8 mg, 33.7 μmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL, HPLC grade), trifluoroacetic acid (100 μL) was added, and the resulting mixture was stirred at r.t. for 22 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and co-evaporated with MeOH (4 × 0.1 mL). Finally, ammonium salt **4-227** (28.2 mg, 33.6 μmol, quant.) was obtained as a yellow oil. *R_f* = 0.13 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1, vanillin)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 0.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 3'-H), 0.82 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, 3'-H), 1.35 (s, 3H, 2-CH₃), 1.38 (s, 3H, 2-CH₃), 1.43 – 1.50 (m, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.53 (s,

3H, 4-CH₃), 1.63 (s, 3H, 4-CH₃), 2.16 – 2.29 (m, 2H, 2'''-H), 2.95 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, 3'''-H), 4.26 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, 9-H), 4.46 – 4.56 (m, 2H, 1'''-H), 4.87 (obscured, 2H, OCH₂Ph), 4.99 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.07 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 7.19 – 7.33 (m, 10H, ArH), 8.52 (s, 1H, 3''-H);

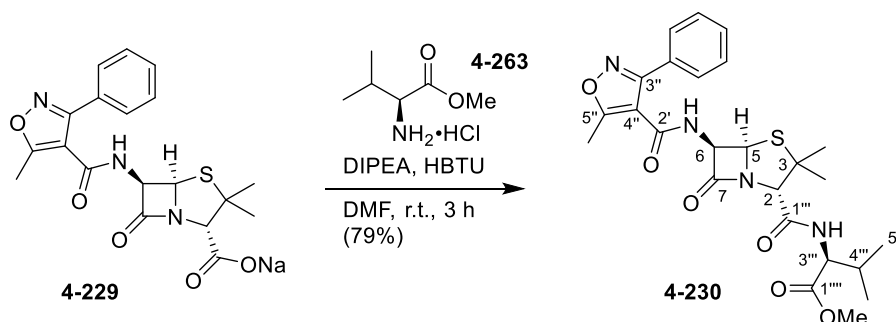
¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 23.5 (C-3'), 23.8 (C-3'), 24.6 (2-CH₃), 25.4 (3C, 2-CH₃, 2 × 4-CH₃), 26.2 (C-2'), 28.1 (C-9), 29.1 (C-2'''), 38.1 (C-3'''), 48.5 (C-1'''), 48.6 (C-1'), 57.3 (C-2), 77.9 (OCH₂Ph), 79.2 (OCH₂Ph), 113.7 (C-7), 115.4, 120.7 (C-8a, C-9a), 127.6 (C-5), 129.3 (2C, 2 × C_{Ar}), 129.5 (2C, 2 × C_{Ar}), 129.6 (2C, 2 × C_{Ar}), 129.7 (4C, 4 × C_{Ar}), 130.0 (C-3''), 137.4 (C_{Ar}), 137.7 (C_{Ar}), 149.3 (C-2''), 150.8 (C-10a), 153.5 (C-8), 153.9 (C-6), 169.4 (C-4a), 187.1 (C-1''), 199.0 (C-1), 212.9 (C-3), CF₃COO⁻ not detectable;

¹⁹F NMR (377 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = -77.10 (s, 3F, CF₃COO⁻);

HRMS [ESI] = [M]⁺ calcd. for C₄₁H₄₆ClN₄O₆⁺: 725.31004, found: 725.31012,

Δm_{rel} = 0.11 ppm.

Methyl ((2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-6-(5-methyl-3-phenylisoxazole-4-carboxamido)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carbonyl)-*L*-valinate (4-230)



Under a nitrogen atmosphere, to a solution of L-valine methyl ester hydrochloride (**4-263**) (19.8 mg, 118.1 μmol, 1.0 eq.) in abs. DMF (2.0 mL), DIPEA (22 μL, 129.4 μmol, 1.1 eq.), Oxacillin sodium salt (**4-229**) (50.0 mg, 118.1 μmol, 1.0 eq.) and HBTU (49.8 mg, 131.1 μmol, 1.1 eq.) were added, as well as additional abs. DMF (1.0 mL) at r.t. The mixture was stirred for 3 h at r.t., immediately concentrated and the resulting residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 1:1) to afford amide **4-230** (47.9 mg, 93.1 μmol, 79%) as a yellow oil.

R_f = 0.46 (petroleum ether/ethyl acetate, 1:1, Hanessian's stain)

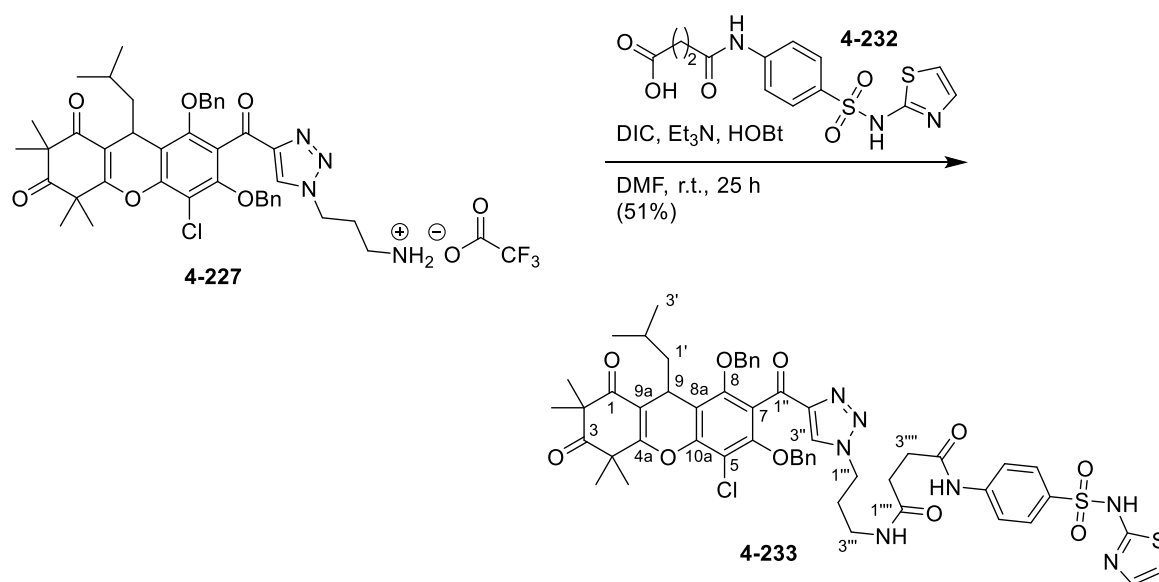
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 5'''-H), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 5''''-H), 1.43 (s, 3H, 3-CH₃), 1.57 (s, 3H, 3-CH₃), 2.11 – 2.25 (m, 1H, 4'''-H), 2.75 (s, 3H, 5'-CH₃), 3.73 (s, 3H, C(O)OCH₃), 4.01 (s, 1H, 2-H), 4.43 – 4.50 (m, 1H, 3'''-H), 5.35 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, 5-H), 5.82 – 5.90 (m, 1H, 6-H), 6.11 (br d, *J* = 9.4 Hz, 1H, NH-Oxacillin), 6.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, NH-Valin), 7.45 – 7.63 (m, 5H, ArH);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.2 (5'-CH₃), 17.7 (C-5'''), 18.9 (C-5'''), 26.3 (3-CH₃), 28.2 (3-CH₃), 31.0 (C-4'''), 52.2 (C(O)OCH₃), 56.9 (2C, C-6, C-3'''), 64.5 (C-5), 65.4 (C-3), 72.5 (C-2), 109.8 (C-4'), 127.6 (C_{Ar}), 129.2 (2C, 2 × C_{Ar}), 129.5 (2C, 2 × C_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 160.1 (C-3), 160.4 (C-2'), 167.1 (C-1'''), 172.0 (C-1'''), 175.5 (C-5'), 176.0 (C-7);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₂₅H₃₀N₄O₆S: 537.17783, found: 537.17849,

Δm_{rel} = 1.24 ppm.

***N*¹-(3-(4-(6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthene-7-carbonyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)-*N*⁴-(4-(*N*-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenyl)succinamide (4-233)**



Under a nitrogen atmosphere, Succinylsulfathiazole (**4-232**) (4.0 mg, 11.3 μmol, 1.0 eq.) was dissolved in 0.5 mL abs. DMF, and HOBT (2.1 mg, 13.7 μmol, 1.2 eq.) and DIC (7.0 μL, 44.7 μmol, 4.0 eq.) were added. The resulting mixture was stirred for 20 min at r.t., then added to a solution of ammonium salt **4-227** (14.1 mg, 16.8 μmol, 1.5 eq.) and Et₃N (4.2 μL, 33.8 μmol, 3.0 eq.) in abs. DMF (1.0 mL). The mixture was stirred for 25 h at r.t., then directly evaporated

under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1 → 10:1 → 5:1) to yield amide **4-233** (6.1 mg, 5.7 μmol, 51%) as a yellow oil.

R_f = 0.54 (petroleum ether/ethyl acetate, 10:1, vanillin)

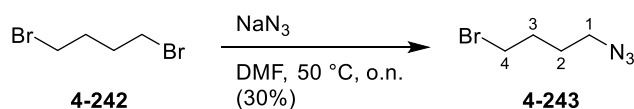
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.76 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 0.83 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 1.37 – 1.43 (obscured, 3H, 1'-H, 2'-H), 1.40 (s, 3H, 2-CH₃), 1.42 (s, 3H, 2-CH₃), 1.55 (s, 3H, 4-CH₃), 1.65 (s, 3H, 4-CH₃), 1.90 – 1.97 (m, 2H, 2''''-H), 2.56 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, 3''''-H), 2.72 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, 2''''-H), 3.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, 3'''-H), 4.25 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, 1'''-H), 4.31 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, 9-H), 4.90 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.99 – 5.10 (m, 2H, OCH₂Ph), 6.45 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, NCHCHS), 6.65 (br s, 1H, 3'''-NH), 7.03 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, NCHCHS), 7.18 – 7.26 (m, 10H, 2 × OCH₂C₆H₅), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, -C₆H₄SO₂-R), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, -C₆H₄SO₂-R), 8.08 (s, 1H, 3''-H), 9.21 (s, 1H, C(O)NHAr), SO₂NH is obscured;

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.7 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.2 (2-CH₃), 24.7 (2-CH₃), 24.9 (3C, 2 × 4-CH₃, C-2'), 26.6 (C-9), 29.7 (C-2'''), 30.9 (C-3''''), 32.3 (C-2''''), 36.3 (C-3'''), 47.5 (C-4), 47.6 (C-1'), 47.8 (C-1'''), 56.1 (C-2), 76.6 (OCH₂Ph), 77.7 (OCH₂Ph), 108.3 (NCHCHS), 112.5 (C-7), 113.9, 119.2 (C-8a, C-9a), 119.4 (2C, 2 × C_{Ar}), 124.2 (NCHCHS), 125.8 (C-5), 127.3 (2C, 2 × C_{Ar}), 127.6 (C-3''), 128.1 (2C, 2 × C_{Ar}), 128.2 (3C, 3 × C_{Ar}), 128.3 (3C, 3 × C_{Ar}), 128.4 (2C, 2 × C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 141.8 (C_{Ar}), 148.0 (C-2''), 149.4 (C-10a), 151.9 (C-6), 152.4 (C-8), 167.8 (C-4a), 169.7 (NHC(NCH₂CH₂S)), 171.3 (C-4''''), 173.1 (C-1''''), 185.9 (C-1''), 197.4 (C-1), 211.8 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₅₄H₅₆ClN₇O₁₀S₂: 1084.31136, found: 1084.31108,

Δ*m*_{rel} = 0.26 ppm.

1-Azido-4-bromobutane (**4-243**)^[324,325]



To a solution of 1,4-dibromobutane (**4-242**) (1.37 mL, 11.6 mmol, 1.1 eq.) in abs. DMF (20.0 mL), NaN₃ (684 mg, 10.5 mmol, 1.0 eq.) was added. The resulting mixture was stirred at 50 °C overnight, before it was quenched with H₂O (20 mL). After extraction with ethyl acetate (3 × 30 mL), the combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl solution (75 mL), and dried over MgSO₄. After filtration, the solvent was removed under reduced pressure, and the

crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 20:1) to yield azide **4-243** (553 mg, 3.11 mmol, 30%) as a colorless oil.

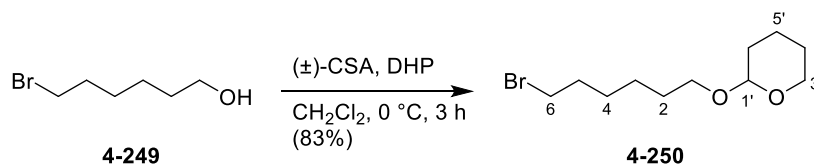
Only the diazide could be detected with 1% wt PPh₃, ninhydrin in petroleum ether/CH₂Cl₂, (10:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.73 – 1.81 (m, 2H, CH₂), 1.93 – 2.00 (m, 2H, CH₂), 3.34 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂), 3.45 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 27.5 (CH₂), 29.7 (CH₂), 32.8 (CH₂), 50.6 (C-1);

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[324,325]

2-((6-Bromohexyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (**4-250**)^[294]



Under a nitrogen atmosphere, 6-bromo-1-hexanol (**4-249**) (2.6 mL, 19.8 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in abs. CH₂Cl₂ (60 mL) along with (±)-CSA (230 mg, 0.99 mmol, 5 mol-%). The solution was cooled to 0 °C, before DHP (2.7 mL, 29.7 mmol, 1.5 eq.) was added in a dropwise manner. The mixture was stirred for 3 h at 0 °C, then sat. aq. NaHCO₃ (3.2 mL) solution and H₂O (70 mL) were added. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 40 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl solution (80 mL), dried over MgSO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 95:1) to yield acetal **4-250** (4.34 g, 16.4 mmol, 83%) as a colorless oil.

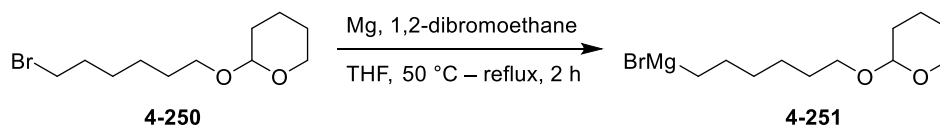
R_f = 0.34 (petroleum ether/ethyl acetate, 20:1, vanillin)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.35 – 1.93 (m, 14H, H_{Alkyl}), 3.36 – 3.54 (m, 4H, H_{Alkyl}), 3.64 – 3.78 (m, 1H, H_{Alkyl}), 3.84 – 3.90 (m, 1H, H_{Alkyl}), 4.56 – 4.60 (m, 1H, 1'-H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.7 (CH₂), 25.5 (2C, 2 × CH₂), 28.0 (CH₂), 29.5 (CH₂), 30.8 (CH₂), 32.7 (CH₂), 33.9 (CH₂), 62.4, 67.4 (C-6, C-3'), 98.9 (C-1');

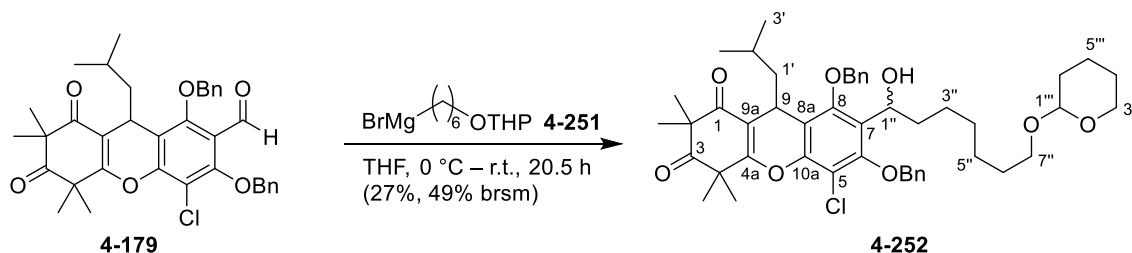
The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[294]

(6-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hexyl)magnesium bromide (4-251)



Under a nitrogen atmosphere, magnesium turnings (111.4 mg, 4.58 mmol, 1.5 eq.) were suspended in abs. THF (8.0 mL), heated to 50 °C, and 1,2-dibromoethane (26.5 μ L, 306.1 μ mol, 10 mol-%) was added dropwise. Then, 0.8 mL of a solution of bromoalkane **4-250** (810.0 mg, 3.05 mmol, 1.0 eq.) in abs. THF (8.0 mL) were added to the suspension and refluxed for 1 h 15 min. The remaining solution of bromoalkane **4-250** was added by syringe pump over 30 min and refluxed further for 15 min after completion. The mixture was cooled to r.t. and titrated (phenolphthalein, 0.1N HCl, $c = 0.4$ M).

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxy-7-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)heptyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-252)



Under a nitrogen atmosphere, to a 0 °C cooled solution of aldehyde **4-179** (509.0 mg, 846.7 μ mol, 1.0 eq.) in abs. THF (12.0 mL), Grignard reagent **4-251** (0.4 M in THF, 4.66 mL, 1.86 mmol, 2.2 eq.) was added at 0 °C in a dropwise manner. The mixture was stirred for 2 h at 0 °C, then overnight for 18.5 h at r.t., before quenching with sat. aq. NH_4Cl solution (5 mL) at 5 °C. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 \times 50 mL), the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 6:1 \rightarrow 4:1) to yield alcohol **4-252** (177.8 mg, 225.7 μ mol, 27%, 49% brsm) as a colorless oil.

$R_f = 0.18$ (petroleum ether/ethyl acetate, 9:1, vanillin)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.77 (2 d appear as t, $J = 6.2$ Hz, 3H, 3'-H), 0.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, 3'-H), 1.15 – 1.70 (obscured, 11H, 2'-H, 10 \times H_{Alkyl}), 1.37 – 1.41 (m, 2H, 1'-H), 1.41 (s, 3H, 2- CH_3), 1.43 (s, 3H, 2- CH_3), 1.55 (s, 3H, 4- CH_3), 1.65 (s, 1.5H, 4- CH_3), 1.66 (s,

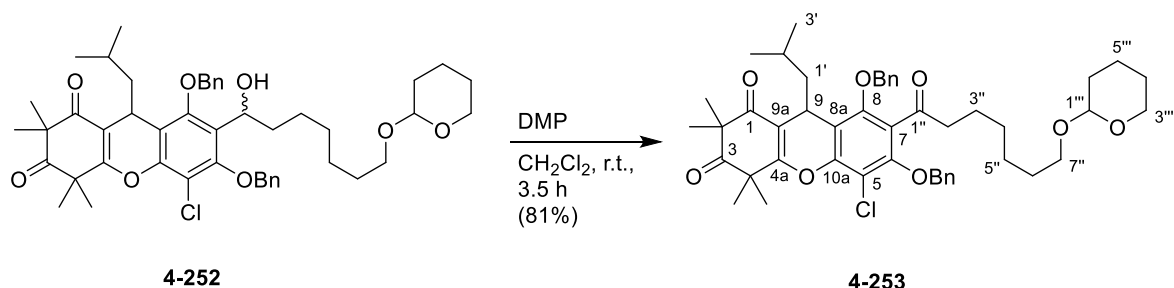
1.5H, 4-CH₃), 1.71 – 2.08 (m, 4H, 4 × H_{Alkyl}), 2.27 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.5H, OH), 3.11 (d, *J* = 10.3 Hz, 0.5H, OH), 3.28 – 3.40 (m, 2H, 2''-H), 3.44 – 3.54 (m, 1H, 3'''-H), 3.61 – 3.74 (m, 1H, 7''-H), 3.80 – 3.91 (m, 1H, 3'''-H), 4.33 (t, *J* = 6.1 Hz, 0.5H, 9-H), 4.37 (t, *J* = 6.1 Hz, 0.5H, 9-H), 4.53 – 4.58 (m, 2H, 1'''-H), 4.84 – 5.37 (m, 5H, 1''-H, 2 × OCH₂Ph), 7.31 – 7.59 (m, 10H, ArH);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.7 (2C, 2 × C-5'''), 22.9 (C-3'), 23.1 (2C, 2 × C-3'), 23.2 (C-3'), 23.8 (2C, 2 × 2-CH₃), 24.8 (2C, 2 × 4-CH₃), 24.9 (2C, 2 × 4-CH₃), 25.0 (2C, 2 × 2-CH₃), 25.1 (2C, 2 × C-2'), 25.5 (2C, 2 × C_{Alkyl}), 26.2 (2C, 2 × C_{Alkyl}), 26.2 (2C, 2 × C_{Alkyl}), 26.3 (2C, 2 × C_{Alkyl}), 26.6 (2C, 2 × C_{Alkyl}), 26.7 (C-9), 26.9 (C-9), 29.7 (2C, 2 × C_{Alkyl}), 30.7 (2C, 2 × C_{Alkyl}), 37.3 (2C, 2 × C_{Alkyl}), 38.8 (2C, 2 × C-2''), 47.4 (C-1'), 47.5 (3C, 2 × C-4, C-1'), 56.0 (2C, 2 × C-2), 62.3 (2C, 2 × C-3'''), 67.6 (2C, 2 × C-7''), 68.6 (C-1''), 69.3 (C-1''), 75.8 (OCH₂Ph), 76.0 (OCH₂Ph), 77.7 (2C, 2 × OCH₂Ph), 98.8 (2C, 2 × C-7), 112.8 (2C, 2 × C-5), 113.7 (C-8a), 113.8 (C-8a), 118.3 (C-9a), 118.8 (C-9a), 128.1 (2C, 2 × C_{Ar}), 128.2 (3C, 3 × C_{Ar}), 128.3 (2C, 2 × C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.5 (3C, 3 × C_{Ar}), 128.7 (7C, 7 × C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 147.4 (2C, 2 × C-10a), 152.6 (C-6), 152.8 (C-8), 152.9 (C-6), 153.4 (C-8), 167.7 (2C, 2 × C-4a), 197.3 (C-1), 197.4 (C-1), 212.0 (2C, 2 × C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₄₇H₅₉ClO₈: 809.37907, found: 809.37992,

Δ*m*_{rel} = 1.06 ppm.

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(7-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)heptanoyl)-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-253)



Under a nitrogen atmosphere, to a solution of alcohol **4-252** (21.5 mg, 27.3 μmol, 1.0 eq.) in abs. CH₂Cl₂ (2.0 mL) was added DMP (13.6 mg, 32.1 μmol, 1.2 eq.) at r.t. The mixture was stirred for 3.5 h at r.t., quenched with sat. aq. Na₂SO₃ solution (2 mL) and extracted with ethyl acetate (3 × 6 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and

concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 9:1 → 5:1) to give ketone **4-253** (17.4 mg, 22.2 μmol, 81%) as a colorless oil.

R_f = 0.28 (petroleum ether/ethyl acetate, 9:1, vanillin)

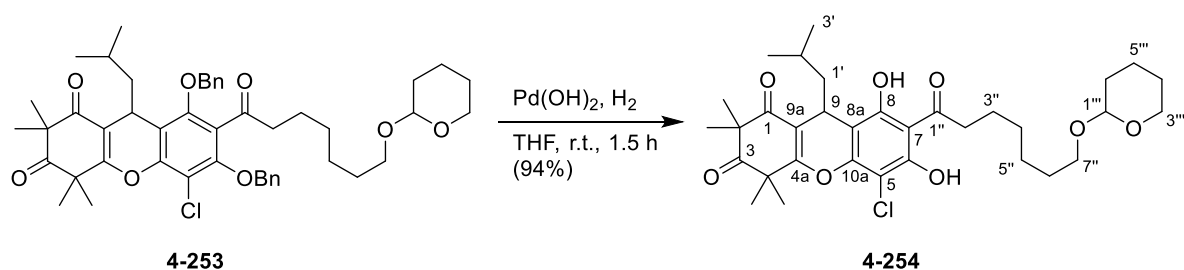
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.77 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 3'-H), 0.86 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 3'-H), 1.20 – 1.34 (m, 4H, 4 × H_{Alkyl}), 1.36 – 1.43 (obscured, 2H, 1'-H), 1.40 (s, 3H, 4-CH₃), 1.43 (s, 3H, 4-CH₃), 1.47 – 1.87 (obscured, 12H, 12 × H_{Alkyl}), 1.55 (s, 3H, 2-CH₃), 1.65 (s, 3H, 2-CH₃), 2.65 – 2.84 (m, 2H, 2''-H), 3.29 – 3.37 (m, 1H, 7''-H), 3.46 – 3.54 (m, 1H, 3'''-H), 3.64 – 3.72 (m, 1H, 7''-H), 3.82 – 3.90 (m, 1H, 3'''-H), 4.29 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, 9-H), 4.53 – 4.58 (m, 1H, 1'''-H), 4.89 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.91 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.99 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.08 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 7.31 – 7.50 (m, 10H, ArH);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.7 (C-5'''), 22.8 (C-3'), 23.3 (C-3'), 23.4 (C_{Alkyl}), 24.0 (4-CH₃), 24.8, 24.9 (4C, 4-CH₃, 2 × 2-CH₃, C-2'), 25.5 (C_{Alkyl}), 26.1 (C_{Alkyl}), 26.7 (C-9), 28.8 (C_{Alkyl}), 29.5 (C_{Alkyl}), 30.8 (C_{Alkyl}), 45.1 (C-2''), 47.3 (C-4), 47.5 (C-1'), 56.1 (C-2), 62.3 (C-3'''), 67.5 (C-7''), 77.2 (obscured, OCH₂Ph), 78.6 (OCH₂Ph), 98.8 (C-1'''), 112.8 (C-5), 113.7 (C-8a), 119.2 (C-9a), 128.5 (8C, 8 × C_{Ar}), 128.7 (2C, C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 148.5 (C-10a), 150.8 (C-8), 151.1 (C-6), 167.7 (C-4a), 197.3 (C-1), 203.8 (C-1''), 211.8 (C-3);

HRMS [ESI] = [M + Na]⁺ calcd. for C₄₇H₅₇ClO₈: 807.36342, found: 807.36358,

Δm_{rel} = 0.20 ppm.

5-Chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(7-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)heptanoyl)-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (**4-254**)



To a solution of ketone **4-253** (17.1 mg, 21.8 μmol, 1.0 eq.) in THF (1.5 mL, HPLC grade), Pd(OH)₂ (on charcoal, 20% wt, 3.1 mg, 4.4 μmol, 20 mol-%) was added and the mixture stirred for 1.5 h under a hydrogen atmosphere (balloon). The mixture was concentrated *in vacuo* and

the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 4:1) to yield deprotected ketone **4-254** (12.4 mg, 20.5 μmol , 94%) as a colorless oil.

R_f = 0.30 (petroleum ether/ethyl acetate, 5:1, vanillin)

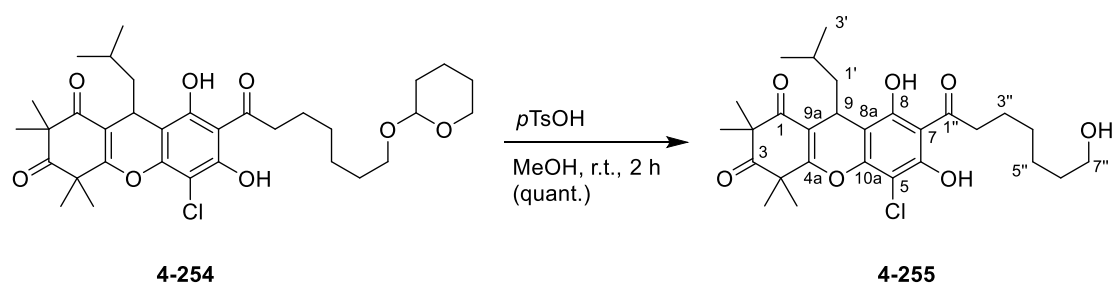
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.87 (d, J = 6.0 Hz, 3H, 3'-H), 0.89 (d, J = 6.0 Hz, 3H, 3'-H), 1.33 – 1.60 (obscured, 13H, , C-1', C-2', $10 \times \text{H}_{\text{Alkyl}}$), 1.37 (s, 3H, 4- CH_3), 1.41 (s, 3H, 4- CH_3), 1.50 (s, 3H, 2- CH_3), 1.62 (s, 3H, 2- CH_3), 1.68 – 1.88 (m, 4H, $4 \times \text{H}_{\text{Alkyl}}$), 3.06 – 3.18 (m, 2H, 2''-H), 3.38 – 3.46 (m, 1H, 7''-H), 3.47 – 3.55 (m, 1H, 3'''-H), 3.71 – 3.79 (m, 1H, 7''-H), 3.84 – 3.93 (m, 1H, 3'''-H), 4.33 (t, J = 5.8 Hz, 1H, 9-H), 4.57 – 4.61 (m, 1H, 1'''-H), 6.65 (br s, 1H, OH), 13.84 (s, 1H, OH);

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.7 (C-5'''), 23.1 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.0 (4- CH_3), 24.3 (C_{Alkyl}), 24.6 (4- CH_3), 24.7 (2- CH_3), 24.8 (2- CH_3), 25.2 (C_{Alkyl}), 25.5 (2C, C-9, C_{Alkyl}), 26.0 (C_{Alkyl}), 29.1 (C_{Alkyl}), 29.5 (C_{Alkyl}), 30.8 (C_{Alkyl}), 44.3 (C-2''), 46.2 (C-1'), 47.3 (C-4), 56.3 (C-2), 62.4 (C-3'''), 67.5 (C-7''), 98.8, 98.9 (C-5, C-1'''), 106.9 (C-7), 108.5 (C-8a), 114.7 (C-9a), 151.1 (C-10a), 152.5 (C-6), 161.2 (C-8), 166.6 (C-4a), 197.3 (C-1), 206.5 (C-1''), 211.7 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} - \text{H}]^-$ calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{ClO}_8$: 603.27302, found: 603.27288,

Δm_{rel} = 0.23 ppm.

5-Chloro-6,8-dihydroxy-7-(7-hydroxyheptanoyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (**4-255**)



Acetal **4-254** (90.5 mg, 149.6 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in MeOH (8.0 mL, HPLC grade) and $p\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (11.3 mg, 59.4 μmol , 40 mol-%) was added at r.t. The mixture was stirred for 2 h, then immediately evaporated under reduced pressure. The residue was re-dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL, HPLC grade) and washed with sat. aq. NaCl solution (5 mL), extracted with 10 mL CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and

concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1) to afford alcohol **4-255** as a yellow solid (77.7 mg, 149.1 μmol , quant.).

$R_f = 0.34$ (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1, vanillin)

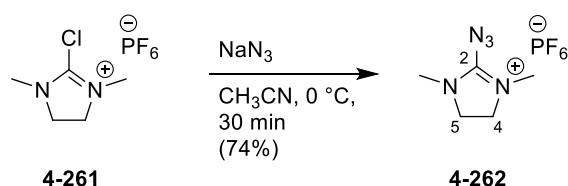
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.87 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, 3'-H), 0.89 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 3'-H), 1.37 (s, 3H, 4- CH_3), 1.41 – 1.47 (obscured, 7H, 1'-H, 2'-H, 4''-H, 5''-H), 1.42 (s, 3H, 4- CH_3), 1.50 (s, 3H, 2- CH_3), 1.58 – 1.65 (obscured, 2H, 6''-H), 1.62 (s, 3H, 2- CH_3), 1.74 (quint, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 2H, 3''-H), 3.07 – 3.20 (m, 2H, 2''-H), 3.68 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, 7''-H), 4.33 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, 9-H), 6.71 (br s, 1H, OH), 13.82 (br s, 1H, OH), one OH-group is obscured;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.1 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.0 (4- CH_3), 24.2 (C-3''), 24.6 (4- CH_3), 24.7 (2- CH_3), 24.8 (2- CH_3), 25.2 (C-2'), 25.5 (2C, C-9, C-5''), 29.0 (C-4''), 32.5 (C-6''), 44.3 (C-2''), 46.2 (C-1'), 47.3 (C-4), 56.3 (C-2), 63.0 (C-7''), 98.8 (C-5), 107.0 (C-7), 108.5 (C-8a), 114.7 (C-9a), 151.1 (C-10a), 152.6 (C-6), 161.2 (C-8), 166.6 (C-4a), 197.3 (C-1), 206.4 (C-1''), 211.7 (C-3);

HRMS [ESI] = $[\text{M} - \text{H}]^-$ calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{ClO}_7$: 519.21550, found: 519.21594,

$\Delta m_{\text{rel}} = 0.84$ ppm.

2-Azido-1,3-dimethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-3-ium hexafluorophosphate(V) (ADMP, **4-262**)^[295]



Under a nitrogen atmosphere, to a solution of 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium hexafluorophosphate (**4-261**) (2.28 g, 8.2 mmol, 1.0 eq.) in abs. CH_3CN (8.0 mL), NaN_3 (718 mg, 11.1 mmol, 1.35 eq.) was added at 0 $^\circ\text{C}$. The mixture was stirred for 30 min, filtered through a celite pad, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_3CN (2.0 mL, HPLC grade), and the solution was poured into Et_2O (20 mL) to form a precipitate. After filtration, ADMP (**4-262**) (1.75 g, 6.1 mmol, 74%) was obtained as a white solid, which decomposes at r.t. and should therefore be stored <5 $^\circ\text{C}$.

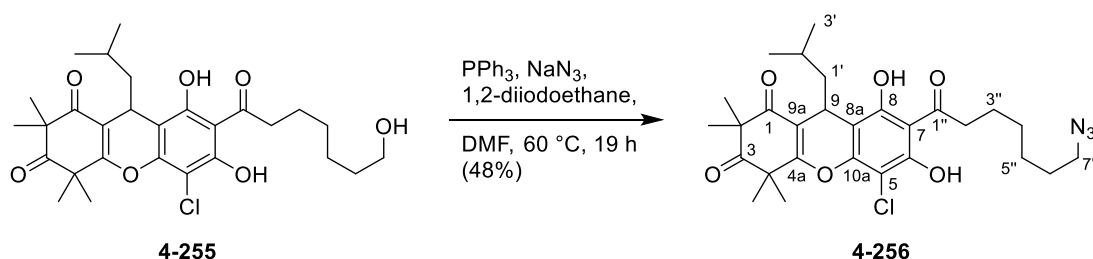
mp = 190.7 – 191.5 $^\circ\text{C}$ (Lit. 203 – 205 $^\circ\text{C}$ ^[295])

$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 3.05 (s, 6H, $2 \times \text{NCH}_3$), 3.78 (s, 4H, 4-H, 5-H);

^{13}C NMR (176 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 33.9 (2C, $2 \times \text{NCH}_3$), 50.0 (2C, C-4, C-5), 156.6 (weak, C-2);

The recorded data are consistent with those reported from the literature.^[295]

7-(7-Azidoheptanoyl)-5-chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-256)



Alcohol **4-255** (10.8 mg, 20.7 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in abs. DMF (0.7 mL) under a nitrogen atmosphere and PPh_3 (6.5 mg, 24.9 μmol , 1.2 eq.) was added. Thereafter, 1,2-diiodoethane (7.0 mg, 24.9 μmol , 1.2 eq.) was added, followed by NaN_3 (6.0 mg, 92.2 μmol , 4.5 eq.). The mixture was heated for 19 h at 60 $^\circ\text{C}$, cooled to r.t., diluted with CH_2Cl_2 (10 mL), and washed with H_2O (3 mL) and sat. aq. NaCl solution (3 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 8:1) to yield azide **4-256** (5.4 mg, 9.9 μmol , 48%) as a yellow oil.

R_f = 0.64 (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1, vanillin)

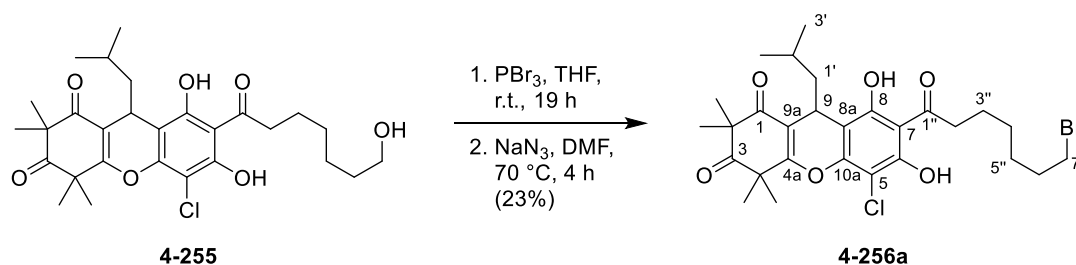
^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.87 (d, J = 6.0 Hz, 3H, 3'-H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 3'-H), 1.38 (s, 3H, 4- CH_3), 1.40 – 1.48 (obscured, 7H, 1'-H, 2'-H, 4''-H, 5''-H), 1.42 (s, 3H, 4- CH_3), 1.50 (s, 3H, 2- CH_3), 1.62 (s, 3H, 2- CH_3), 1.63 – 1.67 (m, 2H, 6''-H), 1.74 (quint, J = 6.7, 6.7 Hz, 2H, 3''-H), 3.10 – 3.17 (m, 2H, 2''-H), 3.29 (t, J = 6.9 Hz, 2H, 7''-H), 4.33 (t, J = 6.0 Hz, 1H, 9-H), 6.56 (br s, 1H, OH), 13.83 (br s, 1H, OH);

^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.1 (C-3'), 23.3 (C-3'), 24.0 (4- CH_3), 24.1 (C-3''), 24.6 (4- CH_3), 24.8 (2C, $2 \times 2\text{-CH}_3$), 25.2 (C-2'), 25.5 (C-9), 26.5 (C-5''), 28.7 (C-6''), 28.8 (C-4''), 44.2 (C-2''), 46.2 (C-1'), 47.3 (C-4), 51.4 (C-7''), 56.3 (C-2), 98.8 (C-5), 106.9 (C-7), 108.6 (C-8a), 114.7 (C-9a), 151.1 (C-10a), 152.4 (C-6), 161.2 (C-8), 166.6 (C-4a), 197.3 (C-1), 206.2 (C-1''), 211.7 (C-3);

HRMS [ESI] = $[M - H]^-$ calcd. for $C_{28}H_{36}ClN_3O_6$: 544.2220, found: 544.2224,

Δm_{rel} = 0.70 ppm.

7-(7-Bromoheptanoyl)-5-chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-256a)



To a solution of alcohol **4-255** (8.7 mg, 16.7 μ mol, 1.0 eq.) in abs. THF (1.0 mL), PBr_3 (9.5 μ L, 100.2 μ mol, 6.0 eq.) was added at r.t. under a nitrogen atmosphere. The resulting solution was stirred at r.t. for 19 h, before quenching with H_2O (3 mL). After extraction with ethyl acetate (3×6 mL), the combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo* to yield a yellow oil. This intermediate was subsequently dissolved in abs. DMF (1.0 mL) and treated with NaN_3 (5.4 mg, 83.5 μ mol, 5.0 eq.) at r.t. The resulting mixture was heated at $70^\circ C$ for 4 h, quenched with H_2O (2 mL), and extracted with ethyl acetate (2×6 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaCl solution (3 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1) to yield the bromide **4-256a** (2.2 mg, 3.8 μ mol, 23%) as a colorless oil.

R_f = 0.73 (petroleum ether/ethyl acetate, 2:1, vanillin)

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.84 – 0.91 (m, 6H, $2 \times 3'$ -H), 1.26 (s, 4H, $4''$ -H, $5''$ -H), 1.35 – 1.44 (obscured, 3H, $1'$ -H, $2'$ -H), 1.38 (s, 3H, 2- CH_3), 1.42 (s, 3H, 2- CH_3), 1.50 (s, 3H, 4- CH_3), 1.62 (s, 3H, 4- CH_3), 1.70 – 1.79 (m, 2H, $6''$ -H), 1.86 – 1.94 (m, 2H, $3''$ -H), 3.10 – 3.19 (m, 2H, $2''$ -H), 3.44 (t, J = 6.8 Hz, 2H, $7''$ -H), 4.34 (t, J = 5.9 Hz, 1H, 9-H), 6.54 (s, 1H, OH), 13.82 (s, 1H, OH);

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 23.1 (C- $3'$), 23.3 (C- $3'$), 23.9 (C- $3''$), 24.0 (4- CH_3), 24.1 (4- CH_3), 24.8 (2- CH_3), 25.2 (C- $2'$), 25.4 (2- CH_3), 25.5 (C-9), 29.7 (2C, C- $4''$, C- $5''$), 32.6 (C- $6''$), 33.9 (C- $7''$), 44.2 (C- $2''$), 46.2 (C- $1'$), 47.3 (C-4), 56.3 (C-2), 98.8 (C-5), 106.9 (C-7),

108.6 (C-8a), 114.7 (C-9a), 151.1 (C-10a), 152.4 (C-6), 161.2 (C-8), 166.6 (C-4a), 197.3 (C-1''), 206.2 (C-1), 211.7 (C-3);

HRMS [ESI] = $[M - H]^-$ calcd. for $C_{28}H_{36}BrClO_6$: 581.13110, found: 581.13056,

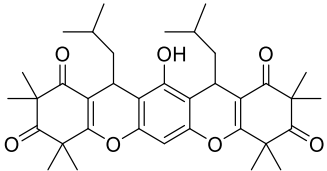
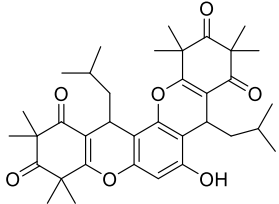
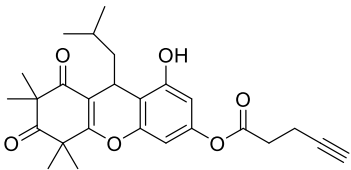
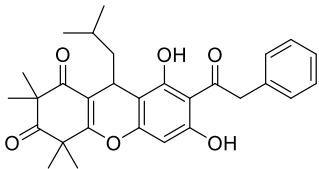
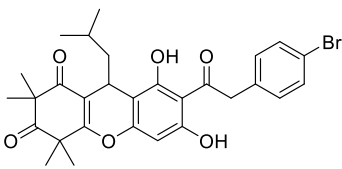
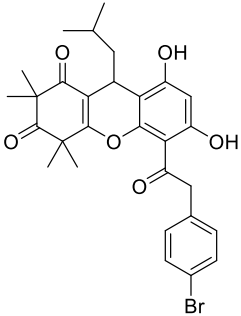
$\Delta m_{rel} = 0.93$ ppm.

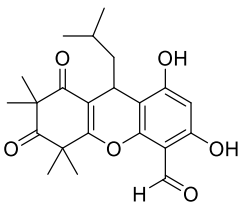
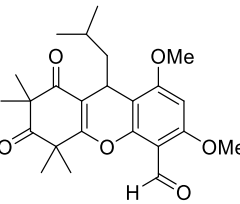
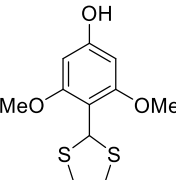
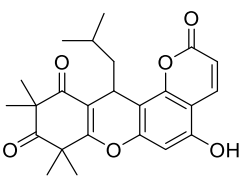
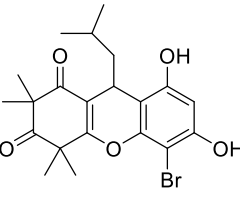
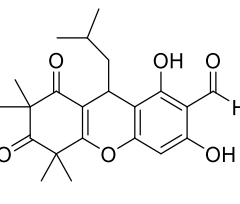
6.5 Biological Studies

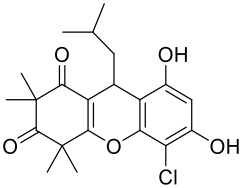
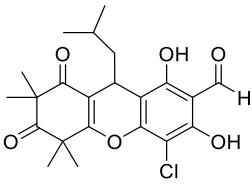
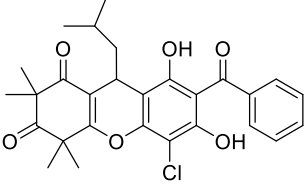
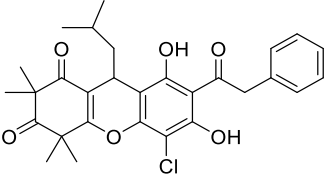
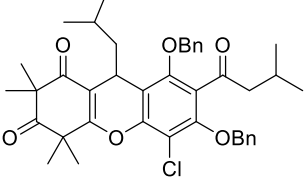
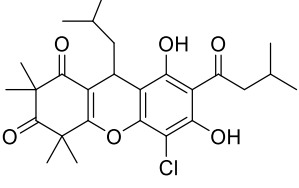
The following MIC experiments were performed by Dr. Li Huang, Dr. Aparna Viswanathan Ammanath, Elisa Liberini and Li Ningna from the group of Prof. Dr. Friedrich Götz, Interfaculty Institute of Microbiology and Infection Medicine, University of Tübingen.

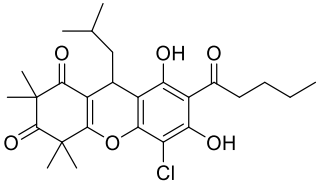
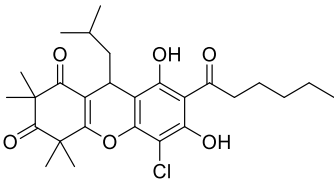
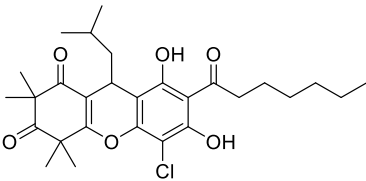
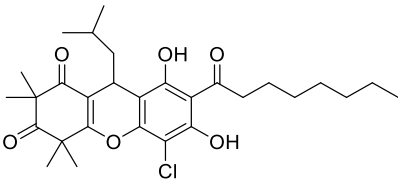
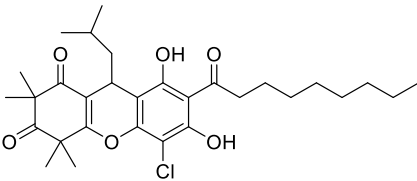
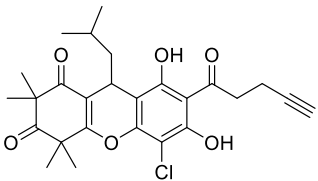
Staphylococcus aureus HG001 and its Rhodomyrtone resistant mutant (Rom^R) were maintained in tryptic soy agar (TSA, Merck Millipore) plates. For liquid cultures, the strains were grown in Basal Medium (BM, containing 0.5% (w/v) NaCl, 0.1% (w/v) K₂HPO₄, 1% (w/v) casein peptone, 0.5% (w/v) yeast extract, 0.1% (w/v) glucose, pH 7.2) with 150 rpm shaking at 37 °C. MIC values of the compounds were determined by the method of microdilution. Here, 50 µg of the corresponding compound was serially diluted from 64 µg/mL to 0.125 µg/mL in a 96-well U-bottom microtiter plate. To this, 50 µL of bacterial culture with an inoculum size of 10⁶ CFU/mL was added to each well and incubated at 37 °C for 16 – 18 h. The inoculated broth without compound and the broth without inoculum were regarded as the positive and the negative control. The lowest concentration that completely inhibited the visible growth of bacteria was taken as the MIC. The experiments were done in triplicates.^[326]

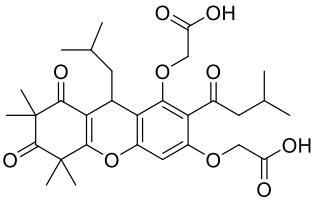
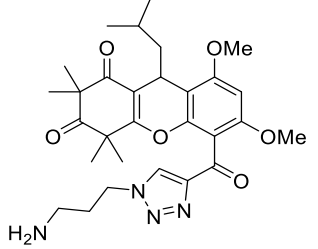
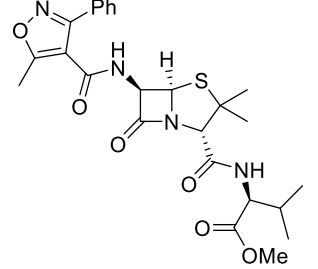
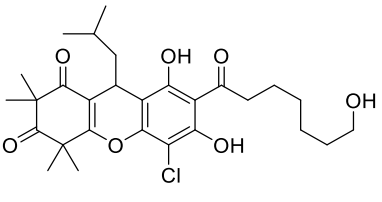
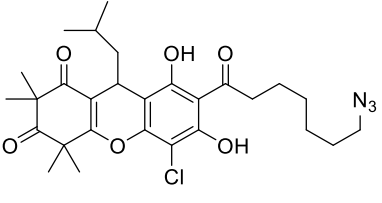
Tabelle 24: MIC Values of Tested Compounds

Structure	Abbreviation	MIC _{HG001}	MIC _{Rom} ^R
	4-7	64	N/A
	4-8	>64	N/A
	4-19	32	32
	4-26	1	4
	4-27	2	>64
	4-36	16	>64

Structure	Abbreviation	MIC _{HG001}	MIC _{Rom} ^R
	2-109	32	32
	4-37	>64	N/A
	4-79	>64	>64
	4-95	>64	N/A
	4-155	8	8
	4-57	8	8-16

Structure	Abbreviation	MIC _{HG001}	MIC _{Rom} ^R
	4-172	4	2-4
	4-183	>64	>64
	4-195	2-4	4
	4-196	2	8
	4-198b	>64	>64
	4-198	0.5	1

Structure	Abbreviation	MIC _{HG001}	MIC _{Rom} ^R
	4-199	0.5	4
	4-200	0.25	16
	4-201	0.5	64
	4-202	1	>64
	4-203	2	>64
	4-205	2	2

Structure	Abbreviation	MIC _{HG001}	MIC _{Rom} ^R
	4-212	>64	>64
	4-222	>64	>64
	4-230	>64	>64
	4-255	2	>128
	4-256	>128	>128

7. Literaturverzeichnis

- [1] C. J. Murray, K. S. Ikuta, F. Sharara, L. Swetschinski, G. Robles Aguilar, A. Gray, C. Han, C. Bisignano, P. Rao, E. Wool, S. C. Johnson, A. J. Browne, M. G. Chipeta, F. Fell, S. Hackett, G. Haines-Woodhouse, B. H. Kashef Hamadani, E. A. P. Kumaran, B. McManigal, R. Agarwal, M. Naghavi, et al., *Lancet* **2022**, *399*, 629–655.
- [2] The Review on Antimicrobial Resistance, *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*, **2016**.
- [3] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray, *CA-Cancer J. Clin.* **2021**, *71*, 209–249.
- [4] E. Martens, A. L. Demain, *J. Antibiot.* **2017**, *70*, 520–526.
- [5] C. Llor, L. Bjerrum, *Ther. Adv. Drug Saf.* **2014**, *5*, 229–241.
- [6] C. L. Ventola, *Compr. Biochem.* **2015**, *11*, 181–224.
- [7] C. A. Michael, D. Dominey-Howes, M. Labbate, *Front. Public Health.* **2014**, *2*, 1–8.
- [8] M. Hutchings, A. Truman, B. Wilkinson, *Curr. Opin. Microbiol.* **2019**, *51*, 72–80.
- [9] WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance, *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine*, **2018**.
- [10] K. C. Nicolaou, S. Rigol, *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 1404–1435.
- [11] P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4751–4755.
- [12] M. T. Morshed, H. T. Nguyen, D. Vuong, A. Crombie, E. Lacey, A. D. Ogunniyi, S. W. Page, D. J. Trott, A. M. Piggott, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1022–1036.
- [13] E. Van Groesen, P. Innocenti, N. I. Martin, *ACS Infect. Dis.* **2022**, *8*, 1381–1407.
- [14] D. Stojković, J. Petrović, T. Carević, M. Soković, K. Liaras, *Antibiotics* **2023**, *12*, 963.
- [15] P. T. Buckley, R. Chan, J. Fernandez, J. Luo, K. A. Lacey, A. L. DuMont, A. O'Malley, R. J. Brezski, S. Zheng, T. Malia, B. Whitaker, A. Zwolak, A. Payne, D. Clark, M. Sigg, E. R. Lacy, A. Kornilova, D. Kwok, S. McCarthy, B. Wu, B. Morrow, J. Nemeth-Seay, T. Petley, S. Wu, W. R. Strohl, A. S. Lynch, V. J. Torres, *Cell Host Microbe* **2023**, *31*, 751–765.
- [16] Dachriyanus, Salni, M. V. Sargent, B. W. Skelton, I. Soediro, M. Sutisna, A. H. White, E. Yulinah, *Aust. J. Chem.* **2002**, *55*, 229–232.
- [17] S. Limsuwan, E. N. Trip, T. R. H. M. Kouwen, S. Piersma, A. Hiranrat, W. Mahabusarakam, S. P. Voravuthikunchai, J. M. van Dijk, O. Kayser, *Phytomedicine* **2009**, *16*, 645–651.
- [18] M. Morkunas, L. Dube, F. Götz, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8559–8563.

- [19] T. S. Vo, D. H. Ngo, *Biomolecules* **2019**, *9*, 1–16.
- [20] H. A. Hamid, S. S. Z. Roziasyahira Mutazah, M. M. Yusoff, *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **2017**, *10*, 10–16.
- [21] Z. Zhao, L. Wu, J. Xie, Y. Feng, J. Tian, X. He, B. Li, L. Wang, X. Wang, Y. Zhang, S. Wu, X. Zheng, *Food Chem.* **2020**, *309*, 125715.
- [22] W.-H. Hui, M.-M. Li, K. Luk, *Phytochemistry* **1975**, *14*, 833–834.
- [23] H. Wai-Haan, L. Man-Moon, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1741–1743.
- [24] C. D. Hufford, B. O. Oguntimein, D. Van Engen, D. Muthard, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7365–7367.
- [25] Y. Kashman, A. Rotstein, A. Lifshitz, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 991–997.
- [26] A. Rotstein, A. Lifshitz, Y. Kashman, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1974**, *6*, 539–542.
- [27] G. A. Mohamed, S. R. M. Ibrahim, *Arkivoc* **2007**, *2007*, 281–291.
- [28] S. P. D. Senadeera, S. Duffy, V. M. Avery, A. R. Carroll, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 2602–2607.
- [29] T. Kaneshima, T. Myoda, K. Toeda, T. Fujimori, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2017**, *8451*, 1–5.
- [30] J. Saising, A. Hiranrat, W. Mahabusarakam, M. Ongsakul, S. P. Voravuthikunchai, *J. Health Sci.* **2008**, *54*, 589–595.
- [31] C. B. E. Braga, A. C. Martins, A. D. E. Cayotopa, W. W. Klein, A. R. Schlosser, A. F. Da Silva, M. N. De Souza, B. W. B. Andrade, J. A. Filgueira-Júnior, W. De Jesus Pinto, M. Da Silva-Nunes, *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* **2015**, 346853.
- [32] H. E. Chaudhry, S. Khan, S. Jamil, T. A. Shaik, S. Ehsan Ullah, A. Bseiso, M. Sathish, F. Saleem, M. A. Z. Ghaffari, *Cureus* **2022**, *14*, 5–8.
- [33] Q. N. Bach, S. Hongthong, L. T. Quach, L. V Pham, V. Thuc, C. Kuhakarn, V. Reutrakul, P. T. M. Nguyen, *Nat. Prod. Res.* **2020**, *34*, 1–6.
- [34] W. Tang, J. Lu, Q.-Y. Song, M.-M. Li, L.-F. Chen, L.-J. Hu, S.-M. Yang, D.-M. Zhang, Y. Wang, Y.-L. Li, W.-C. Ye, *bioRxiv* **2020**, *21*, DOI <https://doi.org/10.1101/2020.11.14.382770>.
- [35] S. Limsuwan, S. Homlaead, S. Watcharakul, S. Chusri, K. Moosigapong, J. Saising, S. P. Voravuthikunchai, *Arch. Oral Biol.* **2014**, *59*, 1256–1265.
- [36] J. Saising, M. T. Nguyen, T. Härtner, P. Ebner, A. Al Mamun Bhuyan, A. Berscheid, M. Muehlenkamp, S. Schäkermann, N. Kumari, M. E. Maier, S. P. Voravuthikunchai, J. Bandow, F. Lang, H. Brötz-Oesterhelt, F. Götz, *Biochim. Biophys. Acta* **2018**, *1860*,

1114–1124.

- [37] A. Traithan, P. Tongtawe, J. Thanongsaksrikul, S. Voravuthikunchai, P. Srimanote, *AMB Expr.* **2020**, *10*, 110.
- [38] S. Srisuwan, K. E. Mackin, D. Hocking, D. Lyras, V. Bennett-Wood, S. P. Voravuthikunchai, R. M. Robins-Browne, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2018**, *52*, 724–729.
- [39] J. Saising, S. P. Voravuthikunchai, *Anaerobe* **2012**, *18*, 400–404.
- [40] P. Na-Phatthalung, M. Teles, S. P. Voravuthikunchai, L. Tort, C. Fierro-Castro, *Fish Physiol. Biochem.* **2018**, *44*, 543–555.
- [41] H. Chai, B. Liu, H. Zhan, X. Li, Z. He, J. Ye, Q. Guo, J. Chen, J. Zhang, S. Li, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2019**, *22*, 157–164.
- [42] T. Siriyong, J. C. Ontong, S. Leejae, S. Suwalak, P. J. Coote, S. P. Voravuthikunchai, *Toxicol. Reports* **2020**, *7*, 919–924.
- [43] S. Leejae, P. W. Taylor, S. P. Voravuthikunchai, *J. Med. Microbiol.* **2013**, *62*, 78–85.
- [44] S. Wunnoo, J. Saising, S. P. Voravuthikunchai, *Anaerobe* **2017**, *43*, 61–68.
- [45] S. Wunnoo, S. Billman, T. Amnuait, J. C. Ontong, S. Singh, S. Auepemkiate, S. P. Voravuthikunchai, *Antibiotics* **2021**, *10*, 1–12.
- [46] J. Chorachoo, D. Saeloh, T. Srichana, T. Amnuait, K. S. Musthafa, S. Sretrirutchai, S. P. Voravuthikunchai, *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, *772*, 144–151.
- [47] J. Chorachoo, S. Lambert, T. Furnhol, L. Roberts, L. Reingold, S. Auepemkiate, S. P. Voravuthikunchai, A. Johnston, *PLoS One* **2018**, *13*, e0205340.
- [48] M. Tayeh, S. Nilwarangoon, W. Mahabusarakum, R. Watanapokasin, *Int. J. Oncol.* **2017**, *50*, 1035–1043.
- [49] M. Tayeh, S. Nilwarangkoon, C. Tanunyutthawongse, W. Mahabusarakum, R. Watanapokasin, *Exp. Ther. Med.* **2018**, *15*, 5035–5040.
- [50] M. Visutthi, P. Srimanote, S. P. Voravuthikunchai, *J. Microbiol.* **2011**, *49*, 956–964.
- [51] W. Sianglum, D. Saeloh, P. Tongtawe, N. Wootipoom, N. Indrawattana, S. P. Voravuthikunchai, *Microb. Drug Resist.* **2018**, *24*, 882–889.
- [52] L. Zhao, H. Liu, L. Huo, M. Wang, B. Yang, W. Zhang, Z. Xu, H. Tan, S. X. Qiu, *Med. Chem. Commun.* **2018**, *9*, 1698–1707.
- [53] D. Saeloh, V. Tipmanee, K. K. Jim, M. P. Dekker, W. Bitter, S. P. Voravuthikunchai, M. Wenzel, L. W. Hamoen, *PLoS Pathog.* **2018**, *14*, 1–35.
- [54] O. F. Nwabor, S. Leejae, S. P. Voravuthikunchai, *Antibiotics* **2021**, *10*, 543.
- [55] M. Nguyen, J. Saising, P. M. Tribelli, M. Nega, S. M. Diene, P. François, J. Schrenzel,

- C. Spröer, B. Bunk, P. Ebner, T. Hertlein, N. Kumari, T. Härtner, B. A. Eijkelkamp, *Front. Microbiol.* **2019**, *10*, 1–14.
- [56] L. Huang, M. Matsuo, C. Calderón, S. H. Fan, A. V. Ammanath, X. Fu, N. Li, A. Luqman, M. Ullrich, F. Herrmann, M. Maier, A. Cheng, F. Zhang, F. Oesterhelt, M. Lämmerhofer, F. Götz, *mBio* **2022**, *13*, e03833-21.
- [57] R. Nicoletti, M. M. Salvatore, P. Ferranti, A. Andolfi, *Molecules* **2018**, *23*, 3370.
- [58] W. Hiranrat, A. Hiranrat, W. Mahabusarakam, *Phytochem. Lett.* **2017**, *21*, 25–28.
- [59] Y. Zhang, W. Li, L. Jiang, L. Yang, N. Chen, Z. Wu, Y. Li, G. Wang, *Phytochemistry* **2018**, *153*, 111–119.
- [60] Q. Su, S. Dalal, M. Goetz, M. B. Cassera, D. G. I. Kingston, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2544–2548.
- [61] C. Wang, J. Yang, P. Zhao, Q. Zhou, Z. Mei, G. Yang, X. Yang, Y. Feng, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3096–3099.
- [62] S. Rattanaburi, W. Mahabusarakam, S. Phongpaichit, A. R. Carroll, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6070–6075.
- [63] A. Hiranrat, W. Mahabusarakam, A. R. Carroll, S. Duffy, V. M. Avery, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 680–683.
- [64] S. J. Bloor, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 43–47.
- [65] A. Hiranrat, W. Mahabusarakam, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11193–11197.
- [66] G. Appendino, F. Bianchi, A. Minassi, O. Sterner, M. Ballero, S. Gibbons, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 334–338.
- [67] J. Q. Cao, X. J. Huang, Y. T. Li, Y. Wang, L. Wang, R. W. Jiang, W. C. Ye, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 120–123.
- [68] N. Tanaka, Y. Jia, K. Niwa, K. Imabayashi, Y. Tatano, H. Yagi, Y. Kashiwada, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 117–123.
- [69] A. Hiranrat, W. Chitbankluoi, W. Mahabusarakam, S. Limsuwan, S. P. Voravuthikunchai, *Nat. Prod. Res.* **2012**, *26*, 1904–1909.
- [70] I. P. Singh, J. Sidana, S. B. Bharate, W. J. Foley, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 393–416.
- [71] Y. L. Phang, S. Liu, C. Zheng, H. Xu, *Nat. Prod. Rep.* **2022**, *39*, 1766–1802.
- [72] S. Faezeh Taghizadeh, A. Panahi, M. Esmaeilzadeh Kashi, N. Kretschmer, J. Asili, S. Ahmad Emami, M. Azizi, A. Shakeri, *Chem. Biodivers.* **2022**, *19*, e202200025.
- [73] O. Celaj, A. G. Durán, P. Cennamo, M. Scognamiglio, A. Fiorentino, A. Esposito, B. D’Abrosca, *Phytochem. Rev.* **2021**, *20*, 259–299.
- [74] Y. Liu, Y. Chen, L. Lin, H. Li, *Int. J. Nanomedicine* **2020**, *15*, 10385–10399.

- [75] E. Hatami, M. Jaggi, S. C. Chauhan, M. M. Yallapu, *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* **2020**, *1874*, 188381.
- [76] J. F. Zeidner, J. E. Karp, *Leuk. Res.* **2015**, *39*, 1312–1318.
- [77] S. S. Chatterjee, S. K. Bhattacharya, M. Wonnemann, A. Singer, W. E. Müller, *Life Sci.* **1998**, *63*, 499–510.
- [78] W. E. Müller, A. Singer, M. Wonnemann, *Pharmacopsychiatry* **2001**, *34*, 98–102.
- [79] G. Bellavance, L. Barriault, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53*, 6701–6704.
- [80] G. Bellavance, L. Barriault, *Angew. Chemie* **2014**, *126*, 6819–6822.
- [81] C. P. Ting, T. J. Maimone, *Synlett* **2016**, *27*, 1443–1449.
- [82] B. A. Sparling, D. C. Moebius, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 644–647.
- [83] G. Bellavance, L. Barriault, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7215–7230.
- [84] C. Guttroff, A. Baykal, H. Wang, P. Popella, F. Kraus, N. Biber, S. Krauss, F. Götz, B. Plietker, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56*, 15852–15856.
- [85] C. Guttroff, A. Baykal, H. Wang, P. Popella, F. Kraus, N. Biber, S. Krauss, F. Götz, B. Plietker, *Angew. Chemie* **2017**, *129*, 16065–16070.
- [86] H. Wang, F. Kraus, P. Popella, A. Baykal, C. Guttroff, P. François, P. Sass, B. Plietker, F. Götz, *Front. Microbiol.* **2019**, *10*, 1–15.
- [87] M. L. Kastens, J. F. Kaplan, *Ind. Eng. Chem.* **1950**, *42*, 402–413.
- [88] A. McKillop, B. D. Howarth, R. J. Kobylecki, *Synth. Commun.* **1974**, *4*, 35–43.
- [89] C. A. Hansen, J. W. Frost, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5926–5927.
- [90] M. T. Richardson, N. L. Pohl, J. T. Kealey, C. Khosla, *Metab. Eng.* **1999**, *1*, 180–187.
- [91] J. Achkar, M. Xian, H. Zhao, J. W. Frost, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5332–5333.
- [92] M. G. Banger, L. S. Thomashow, *J. Bacteriol.* **1999**, *181*, 3155–3163.
- [93] M. Maia, D. I. S. P. Resende, F. Durães, M. M. M. Pinto, E. Sousa, *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *210*.
- [94] T. Amano, T. Komiya, M. Hori, M. Goto, *J. Chromatogr.* **1981**, *208*, 347–355.
- [95] L. P. Robertson, L. Lucantoni, S. Duffy, V. M. Avery, A. R. Carroll, *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 1019–1023.
- [96] M. Carmen de la Fuente, D. Domínguez, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10019–10028.
- [97] M. Carmen de la Fuente, L. Castedo, D. Domínguez, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5818–5822.
- [98] H. Ishibashi, K. Takagaki, N. Imada, M. Ikeda, *Synlett* **1994**, *1*, 49–50.
- [99] R. Vázquez, M. Carmen de la Fuente, L. Castedo, D. Domínguez, *Synlett* **1994**, *6*, 433–434.

- [100] R. H. B. Galt, J. Horbury, Z. S. Matusiak, R. J. Pearce, J. S. Shaw, *J. Med. Chem.* **1989**, *55*, 2357–2362.
- [101] M. Carmen de la Fuente, D. Domínguez, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8804–8810.
- [102] K. Ishibashi, *J. Antibiot. Ser. A* **1961**, *XV*, 161–167.
- [103] H. Miyazaki, K. Kuroda, J. Hamada, *Japanese J. Med. Mycol.* **1969**, *10*, 191–194.
- [104] K. Nose, A. Endo, *J. Bacteriol.* **1971**, *105*, 176–184.
- [105] M. Kato, K. Heima, Y. Matusmura, A. Yoshikoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2434–2435.
- [106] M. Kato, Y. Mitsumura, K. Heim, N. Fukamiya, C. Kabuto, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 711–722.
- [107] B. M. Trost, F. J. Fleitz, W. J. Watkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5146–5147.
- [108] B. M. Trost, H. C. Shen, J. P. Surivet, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2003**, *42*, 3943–3947.
- [109] B. M. Trost, H. C. Shen, J.-P. Surivet, *Angew. Chemie* **2003**, *115*, 4073–4077.
- [110] J. J. Topczewski, J. G. Kodet, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 909–919.
- [111] M. Morkunas, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 9662–9666.
- [112] A. Gervais, K. E. Lazarski, J. A. Porco, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9584–9591.
- [113] P. S. Kalsi, J. Singh, W. D. Crow, B. R. Chhabra, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 3367–3369.
- [114] H. Liu, K. Chen, Y. Yuan, Z. Xu, H. Tan, S. Qiu, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7354–7360.
- [115] S. Leejae, B. E. Yingyongnarongkul, A. Suksamrarn, S. P. Voravuthikunchai, *Chin. Chem. Lett.* **2012**, *23*, 1011–1014.
- [116] A. Dongsawan, K. Dumjun, C. Thongbumrer, S. P. Voravuthikunchai, J. Romsaiyud, B. Yingyongnarongkul, *Ramkhamhaeng Int. J. Sci. Technol.* **2022**, *5*, 13–24.
- [117] J. C. Duff, E. J. Bills, *J. Chem. Soc.* **1932**, 1987–1988.
- [118] N. Grimblat, A. M. Sarotti, T. S. Kaufman, S. O. Simonetti, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10496–10501.
- [119] K. B. Bahnck, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13177–13181.
- [120] M. J. Smith, C. C. Nawrat, C. J. Moody, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3396–3398.
- [121] X. W. Fu, W. C. Pu, G. L. Zhang, C. Wang, *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 8147–8158.
- [122] E. Ortiz-Blanco, M. Mendoza-de la Cruz, R. Tovar-Miranda, G. A. Sosa-Ortiz, T. Guerrero, *Results Chem.* **2023**, *5*, 4–8.
- [123] E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 2596–2619.

- [124] A. C. O. Hann, A. Lapworth, *J. Chem. Soc. Trans.* **1904**, 85, 46–56.
- [125] E. V. Dalessandro, H. P. Collin, L. G. L. Guimarães, M. S. Valle, J. R. Pliego, *J. Phys. Chem. B* **2017**, 121, 5300–5307.
- [126] O. Doebner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 1136–1147.
- [127] W. Lehnert, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 54, 4723–4724.
- [128] W. Lehnert, *Synthesis* **1974**, 9, 667–669.
- [129] F. Texier-Boullet, A. Foucaud, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4927–4928.
- [130] A. C. Cope, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 2327–2330.
- [131] J. van Schijndel, L. A. Canalle, D. Molendijk, J. Meuldijk, *Green Chem. Lett. Rev.* **2017**, 10, 404–411.
- [132] A. Das, K. R. Justin Thomas, *Green Chem.* **2022**, 24, 4952–4957.
- [133] J. Wang, R. G. Zhou, T. Wu, T. Yang, Q. X. Qin, L. Li, B. Yang, J. Yang, *J. Chem. Res.* **2012**, 36, 121–122.
- [134] J. Zakrzewski, M. Karpińska, Z. Maliński, *Arch. Pharm.* **2007**, 340, 103–106.
- [135] W. Riedl, K. H. Risse, *Liebigs Ann. Chem.* **1954**, 585, 209–219.
- [136] A. C. Jain, T. R. Seshadri, *Proc. Indian Acad. Sci. - Sect. A* **1955**, 42, 279–284.
- [137] G. Mitchell, *A3 0283152*, **1988**.
- [138] J. Jauch, *DE 10 2008 044 993 A1*, **2010**.
- [139] X. Zhang, G. Wu, L. Huo, X. Guo, S. Qiu, H. Liu, H. Tan, Y. Hu, *J. Nat. Prod.* **2020**, 83, 3–7.
- [140] B. Adolf, *Chem. Ber.* **1886**, 19, 159–163.
- [141] M. Lohrie, W. Knoche, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 919–924.
- [142] W. H. Dos Santos, E. F. De Oliveira, F. C. Lavarda, I. A. Leonarczyk, M. A. B. Ferreira, L. C. Da Silva-Filho, *Synthesis* **2017**, 49, 2402–2410.
- [143] A. V. Lukashenko, D. V. Osipov, V. Osyanin, Y. N. Klimochkin, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 1004–1006.
- [144] K. Crossey, M. E. Migaud, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 11088–11091.
- [145] P. A. Ledin, F. Friscourt, J. Guo, G. J. Boons, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 839–846.
- [146] X. Zhang, C. Dong, G. Wu, L. Huo, Y. Yuan, Y. Hu, H. Liu, H. Tan, *Org. Lett.* **2020**, 22, 8007–8011.
- [147] E. A. Heaviside, M. G. Moloney, A. L. Thompson, *RSC Adv.* **2014**, 4, 16233–16249.
- [148] L. M. Deng, W. Tang, S. Q. Wang, J. G. Song, X. J. Huang, H. Y. Zhu, Y. L. Li, W. C. Ye, L. J. Hu, Y. Wang, *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 4788–4800.
- [149] I. Jeon, I. K. Mangion, *Synlett* **2012**, 23, 1927–1930.

- [150] B. F. R. Edwards, N. M. Cullinane, *J. Chem. Soc.* **1958**, 596, 2926–2929.
- [151] J. C. Anderson, C. B. Reese, *J. Chem. Soc.* **1963**, 333, 1781–1784.
- [152] H. Obara, H. Takahashi, H. Hirano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, 42, 560–561.
- [153] D. Taub, C. H. Kuo, H. L. Slates, N. L. Wendler, *Tetrahedron* **1963**, 19, 1–17.
- [154] L. Zhao, H. Liu, L. Huo, M. Wang, B. Yang, W. Zhang, Z. Xu, H. Tan, S. X. Qiu, *MedChemComm* **2018**, 9, 1698–1707.
- [155] I. R. Aukrust, L. Skattebøl, *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 132–140.
- [156] H. H. Abdel-Razik, *J. Chin. Chem. Soc.* **2005**, 52, 141–148.
- [157] P. R. Brooks, M. C. Wirtz, M. G. Vetelino, D. M. Rescek, G. F. Woodworth, B. P. Morgan, J. W. Coe, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9719–9721.
- [158] C. Rink, F. Sasse, A. Zubrienè, D. Matulis, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 14469–14478.
- [159] E. H. Vickery, L. F. Pahler, E. J. Eisenbraun, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4444–4446.
- [160] J. S. Tan, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4771–4774.
- [161] J. Chae, *Arch. Pharm. Res.* **2008**, 31, 305–309.
- [162] X. Wei, D. Liang, Q. Wang, X. Meng, Z. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 8821–8831.
- [163] P. Basabe, M. Martín, O. Boderó, A. Blanco, I. S. Marcos, D. Díez, J. G. Urones, *Tetrahedron* **2010**, 66, 6008–6012.
- [164] Y. Thummala, G. V. Karunakar, V. R. Doddi, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 611–616.
- [165] L. Thomas, M. Steffen, *WO 2019/101353 A1*, **2019**.
- [166] J. J. Landi, K. Ramig, *Synth. Commun.* **1991**, 21, 167–171.
- [167] M. Abe, A. Jean, J. Blanchet, J. Rouden, J. Maddaluno, M. De Paolis, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 15448–15475.
- [168] L. Dulog, B. Körner, J. Heinze, J. Yang, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1663–1671.
- [169] D. L. Trumbo, C. S. Marvel, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **1986**, 24, 2311–2326.
- [170] M. Krause, X. Ligneau, H. Stark, M. Garbarg, J. C. Schwartz, W. Schunack, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4171–4176.
- [171] S. Hara, S. Ito, *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 788–792.
- [172] C. Mitsui, H. Tanaka, H. Tsuji, E. Nakamura, *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2296–2300.
- [173] A. Segura-Quezada, Y. Satkar, D. Patil, N. Mali, K. Wrobel, G. González, R. Zárraga, R. Ortiz-Alvarado, C. R. Solorio-Alvarado, *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 1551–1555.
- [174] A. P. L. Alves, J. A. B. C. Junior, G. B. A. Slana, J. N. Cardoso, Q. Wang, R. S. C. Lopes, C. C. Lopes, *Synth. Commun.* **2009**, 39, 3693–3709.

- [175] S. A. Pourmousavi, S. S. Kazemi, *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 917–923.
- [176] M. Mayer, M. Pahl, M. Spanka, M. Grellmann, M. Sickert, C. Schneider, K. R. Asmis, D. Belder, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, *22*, 4610–4616.
- [177] F. Göricke, S. Haseloff, M. Laue, M. Schneider, T. Brumme, C. Schneider, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 11699–11720.
- [178] K. Szwaczko, *Inorganics* **2022**, *10*, 23.
- [179] B. Plietker, M. Niggemann, A. Pollrich, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1116–1124.
- [180] B. Plietker, M. Niggemann, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2402–2405.
- [181] R. A. Moretti, J. Du Bois, T. D. P. Stack, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2528–2531.
- [182] G. Pandey, C. Muralikrishna, U. T. Bhalerao, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6867–6874.
- [183] M. Trkovnik, M. Cacic, J. Rizvani, *WO 2016/156888 A1*, **2016**.
- [184] P. Y. Choy, F. Y. Kwong, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 270–273.
- [185] G. Shan, X. Yang, L. Ma, Y. Rao, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51*, 13070–13074.
- [186] G. Shan, X. Yang, L. Ma, Y. Rao, *Angew. Chemie* **2012**, *124*, 13247–13251.
- [187] F. Mo, L. J. Trzepakowski, G. Dong, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51*, 13075–13079.
- [188] F. Mo, L. J. Trzepakowski, G. Dong, *Angew. Chemie* **2012**, *124*, 13252–13256.
- [189] X. Y. Chen, S. Ozturk, E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6280–6283.
- [190] G. Shan, X. Han, Y. Lin, S. Yu, Y. Rao, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2318–2322.
- [191] V. S. Thirunavukkarasu, L. Ackermann, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6206–6209.
- [192] L. Massignan, X. Tan, T. H. Meyer, R. Kuniyil, A. M. Messinis, L. Ackermann, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2020**, *59*, 3184–3189.
- [193] L. Massignan, X. Tan, T. H. Meyer, R. Kuniyil, A. M. Messinis, L. Ackermann, *Angew. Chemie* **2020**, *132*, 3210–3215.
- [194] F. Yang, K. Rauch, K. Kettelhoit, L. Ackermann, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53*, 11285–11288.
- [195] F. Yang, K. Rauch, K. Kettelhoit, L. Ackermann, *Angew. Chemie* **2014**, *126*, 11467–11470.
- [196] E. Genoux-Bastide, D. Lorendeau, E. Nicolle, S. Yahiaoui, S. Magnard, A. DiPietro, H. Baubichon-Cortay, A. Boumendjel, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 1478–1484.
- [197] J. B. Bharate, Y. S. Batarseh, A. Wani, S. Sharma, R. A. Vishwakarma, A. Kaddoumi, A. Kumar, S. B. Bharate, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5488–5496.
- [198] A. Khaled, M. Sleiman, E. Darras, A. Trivella, C. Bertrand, N. Inguibert, P. Goupil, C. Richard, *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67*, 7258–7265.
- [199] P. Cottet, C. Bleschke, M. G. Capdevila, M. Tissot, A. Alexakis, *Adv. Synth. Catal.*

- 2016**, 358, 417–425.
- [200] D. I. AbuSalim, M. L. Merfeld, T. D. Lash, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10360–10368.
- [201] C. Q. Meng, L. Ni, K. J. Worsencroft, Z. Ye, M. D. Weingarten, J. E. Simpson, J. W. Skudlarek, E. M. Marino, K. L. Suen, C. Kunsch, A. Souder, R. B. Howard, C. L. Sundell, M. A. Wasserman, J. A. Sikorski, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1304–1315.
- [202] A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, 43, 3333–3336.
- [203] A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chemie* **2004**, 116, 3396–3399.
- [204] F. M. Piller, P. Appukkuttan, A. Gavryushin, M. Helm, P. Knochel, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, 47, 6802–6806.
- [205] F. M. Piller, P. Appukkuttan, A. Gavryushin, M. Helm, P. Knochel, *Angew. Chemie* **2008**, 120, 6907–6911.
- [206] T. J. Bellinger, T. Harvin, T. Pickens-Flynn, N. Austin, S. H. Whitaker, M. L. C. T. Y. Tutein, D. T. Hukins, N. Deese, F. Guo, *Molecules* **2020**, 25.
- [207] A. Krasovskiy, B. F. Straub, P. Knochel, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, 45, 159–162.
- [208] A. Krasovskiy, B. F. Straub, P. Knochel, *Angew. Chemie* **2006**, 118, 165–169.
- [209] M. Kulka, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 5469–5471.
- [210] W. Li, H. Li, Y. Li, Z. Hou, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, 45, 7609–7611.
- [211] W. Li, H. Li, Y. Li, Z. Hou, *Angew. Chemie* **2006**, 118, 7771–7773.
- [212] L. D. Taylor, J. M. Grasshoff, M. Pluhar, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1197–1200.
- [213] J. A. Montgomery, H. J. Thomas, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3235–3236.
- [214] Y. Hayakawa, H. Kato, M. Uchiyama, H. Kajino, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2400–2402.
- [215] X. Wu, T. Iwata, A. Scharf, T. Qin, K. D. Reichl, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 5969–5975.
- [216] B. Liégault, I. Petrov, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1047–1060.
- [217] E. Kiehlmann, P. J. Van der Merwe, H. K. L. Hundt, *Org. Prep. Proced. Int.* **1983**, 15, 341–348.
- [218] E. Kiehlmann, M. G. Szczepina, *Cent. Eur. J. Chem.* **2011**, 9, 492–498.
- [219] J. Wu, R. Mu, M. Sun, N. Zhao, M. Pan, H. Li, Y. Dong, Z. Sun, J. Bai, M. Hu, C. F. Nathan, B. Javid, G. Liu, *ACS Infect. Dis.* **2019**, 5, 1087–1104.
- [220] J. C. Anderson, C. Headley, P. D. Stapleton, P. W. Taylor, *Tetrahedron* **2005**, 61, 7703–7711.
- [221] S. Takahashi, Y. Suda, T. Nakamura, K. Matsuoka, H. Koshino, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 3159–3166.

- [222] P. Goswami, B. Das, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 897–900.
- [223] I. Y. Ryu, I. Choi, H. J. Jung, S. Ullah, H. Choi, M. Al-Amin, P. Chun, H. R. Moon, *Bioorg. Chem.* **2021**, *109*, 104688.
- [224] L. Bonan, D. Lijun, L. Jianqi, *Chem. Res. Chin. Univ.* **2016**, *32*, 380–384.
- [225] H. Shiohara, T. Nakamura, N. Kikuchi, T. Ozawa, R. Nagano, A. Matsuzawa, H. Ohnota, T. Miyamoto, K. Ichikawa, K. Hashizume, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3622–3634.
- [226] A. G. Martínez, R. M. Alvarez, J. O. Barcina, S. De La Moya Cerero, E. T. Vilar, A. G. Fraile, M. Hanack, L. R. Subramanian, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, *2*, 1571–1572.
- [227] G. Casiraghi, G. Casnati, M. Cornia, A. Pochini, G. Puglia, R. Ungaro, C. Organica, V. M. D. Azeglio, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 318–321.
- [228] G. Casiraghi, G. Casnati, G. Puglia, G. Sartori, G. Terenghi, C. Organica, V. M. D. Azeglio, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 1862–1865.
- [229] R. Y. Jayaprakash, K. Niranjana, Y. Hemasri, K. G. L. David, *Heterocycl. Commun.* **2011**, *17*, 173–176.
- [230] G. A. Kraus, J. Mengwasser, W. Maury, C. Oh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1399–1401.
- [231] E. Verner, B. A. Katz, J. R. Spencer, D. Allen, J. Hataye, W. Hruzewicz, H. C. Hui, A. Kolesnikov, Y. Li, C. Luong, A. Martelli, K. Radika, R. Rai, M. She, W. Shrader, P. A. Sprengeler, S. Trapp, J. Wang, W. B. Young, R. L. Mackman, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2753–2771.
- [232] Ø. W. Akselsen, *Studies of an Ortho-Formylation Reaction and Its Application for the Syntheses of Anti-Cancer Agents*, **2011**.
- [233] World Health Organization, *Model List of Essential Medicines*, **2021**.
- [234] K. Naumann, *Adv. Synth. Catal.* **1999**, *341*, 417–435.
- [235] J. Zeng, J. Zhan, *Isr. J. Chem.* **2019**, *59*, 387–402.
- [236] D. Chiodi, Y. Ishihara, *J. Med. Chem.* **2023**, *66*, 5305–5331.
- [237] W. Y. Fang, L. Ravindar, K. P. Rakesh, H. M. Manukumar, C. S. Shantharam, N. S. Alharbi, H. L. Qin, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *173*, 117–153.
- [238] D. B. Tiz, L. Bagnoli, O. Rosati, F. Marini, L. Sancineto, C. Santi, *Molecules* **2022**, *27*.
- [239] J. Buddrus, B. Schmidt, *Grundlagen Der Organischen Chemie*, De Gruyter, Berlin/München/Boston, **2015**.
- [240] T. Maibunkaew, C. Thongsornkleeb, J. Tummatorn, A. Bunrit, S. Ruchirawat, *Synlett*

- 2014**, *25*, 1769–1775.
- [241] M. A. B. Mostafa, R. M. Bowley, D. T. Racys, M. C. Henry, A. Sutherland, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7529–7537.
- [242] X. Xiong, Y. Y. Yeung, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 4033–4043.
- [243] M. A. B. Mostafa, E. D. D. Calder, D. T. Racys, A. Sutherland, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 1044–1047.
- [244] E. Yuanita, H. D. Pranowo, M. Mustofa, R. T. Swasono, J. Syahri, J. Jumina, *Chem. J. Mold.* **2019**, *14*, 68–76.
- [245] T. Mahajan, L. Kumar, K. Dwivedi, D. D. Agarwal, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, *51*, 3881–3886.
- [246] K. Greenaway, P. Dambruoso, A. Ferrali, A. J. Hazelwood, F. Sladojevich, D. J. Dixon, *Synthesis* **2011**, 1880–1886.
- [247] S. Song, X. Li, J. Wei, W. Wang, Y. Zhang, L. Ai, Y. Zhu, X. Shi, X. Zhang, N. Jiao, *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 107–115.
- [248] R. A. Rodriguez, C. M. Pan, Y. Yabe, Y. Kawamata, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6908–6911.
- [249] J. Brailey-Partridge, J. S. Carey, C. J. Lovell, G. M. Taylor, *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 2502–2507.
- [250] K. Ohsawa, M. Yoshida, T. Doi, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3438–3444.
- [251] Ø. W. Akselsen, L. Skattebøl, T. V. Hansen, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6339–6341.
- [252] B. M. Fox, H. P. Beck, P. M. Roveto, F. Kayser, Q. Cheng, H. Dou, T. Williamson, J. Treanor, H. Liu, L. Jin, G. Xu, J. Ma, S. Wang, S. H. Olson, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 5256–5273.
- [253] C. Prakash, G. G. Rajeshwaran, A. K. Mohanakrishnan, *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 2097–2107.
- [254] F. Whitmore, R. S. Geroge, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1239–1242.
- [255] Y. Mao, Y. Liu, Y. Hu, L. Wang, S. Zhang, W. Wang, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 3016–3020.
- [256] E. Vedejs, R. A. Buchanan, Y. Watanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8430–8438.
- [257] K. Fuji, K. Ichikawa, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1661–1664.
- [258] W. Pan, C. Li, H. Zhu, F. Li, T. Li, W. Zhao, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 7633–7640.
- [259] M. J. Acerson, K. M. Fabick, Y. Wong, C. Blake, E. D. Lephart, M. B. Andrus, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2941–2944.
- [260] M. H. Park, R. Takeda, K. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3823–3824.

- [261] S. Fletcher, P. T. Gunning, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4817–4819.
- [262] J. Carreras, G. Gopakumar, L. Gu, A. Gimeno, P. Linowski, J. Petušková, W. Thiel, M. Alcarazo, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18815–18823.
- [263] H. Y. Jang, H. J. Park, K. Damodar, J. K. Kim, J. G. Jun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5438–5443.
- [264] L. Li, C. W. Zhang, J. Ge, L. Qian, B. H. Chai, Q. Zhu, J. S. Lee, K. L. Lim, S. Q. Yao, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54*, 10821–10825.
- [265] L. Li, C.-W. Zhang, J. Ge, L. Qian, B.-H. Chai, Q. Zhu, J.-S. Lee, K.-L. Lim, S. Q. Yao, *Angew. Chemie* **2015**, *127*, 10971–10975.
- [266] H. Takemura, M. Kotoku, M. Yasutake, T. Shinmyozu, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2019–2024.
- [267] A. Arcadi, G. Cerichelli, M. Chiarini, R. Vico, D. Zorzan, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3404–3407.
- [268] L. Lerman, M. Weinstock-Rosin, A. Nudelman, *Synthesis* **2004**, 3043–3046.
- [269] M. M. D. Cominetti, D. L. Hughes, S. E. Matthews, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10161–10164.
- [270] T. Hokamp, A. Dewanji, M. Lübbsmeyer, C. Mück-Lichtenfeld, E. U. Würthwein, A. Studer, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56*, 13275–13278.
- [271] T. Hokamp, A. Dewanji, M. Lübbsmeyer, C. Mück-Lichtenfeld, E.-U. Würthwein, A. Studer, *Angew. Chemie* **2017**, *129*, 13459–13462.
- [272] J. M. Jia, F. Liu, X. L. Xu, X. K. Guo, F. Jiang, B. Cherfaoui, H. P. Sun, Q. D. You, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1557–1561.
- [273] R. L. Halterman, D. E. Martyn, X. Pan, D. B. Ha, M. Frow, K. Haessig, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2119–2121.
- [274] E. Takahashi, N. Hirano, T. Nagahara, S. Yoshikawa, S. Momen, H. Yokokawa, R. Hayashi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3154–3156.
- [275] K. A. Nguyen, M. Peuchmaur, S. Magnard, R. Haudecoeur, C. Boyère, S. Mounien, I. Benammar, V. Zampieri, S. Igonet, V. Chaptal, A. Jawhari, A. Boumendjel, P. Falson, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57*, 2948–2952.
- [276] K.-A. Nguyen, M. Peuchmaur, S. Magnard, R. Haudecoeur, C. Boyère, S. Mounien, I. Benammar, V. Zampieri, S. Igonet, V. Chaptal, A. Jawhari, A. Boumendjel, P. Falson, *Angew. Chemie* **2018**, *130*, 2998–3002.
- [277] D. S. Mérel, S. Gaillard, T. R. Ward, J. L. Renaud, *Catal. Letters* **2016**, *146*, 564–569.
- [278] M. C. Nielsen, A. F. Larsen, F. H. Abdikadir, T. Ulven, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *72*,

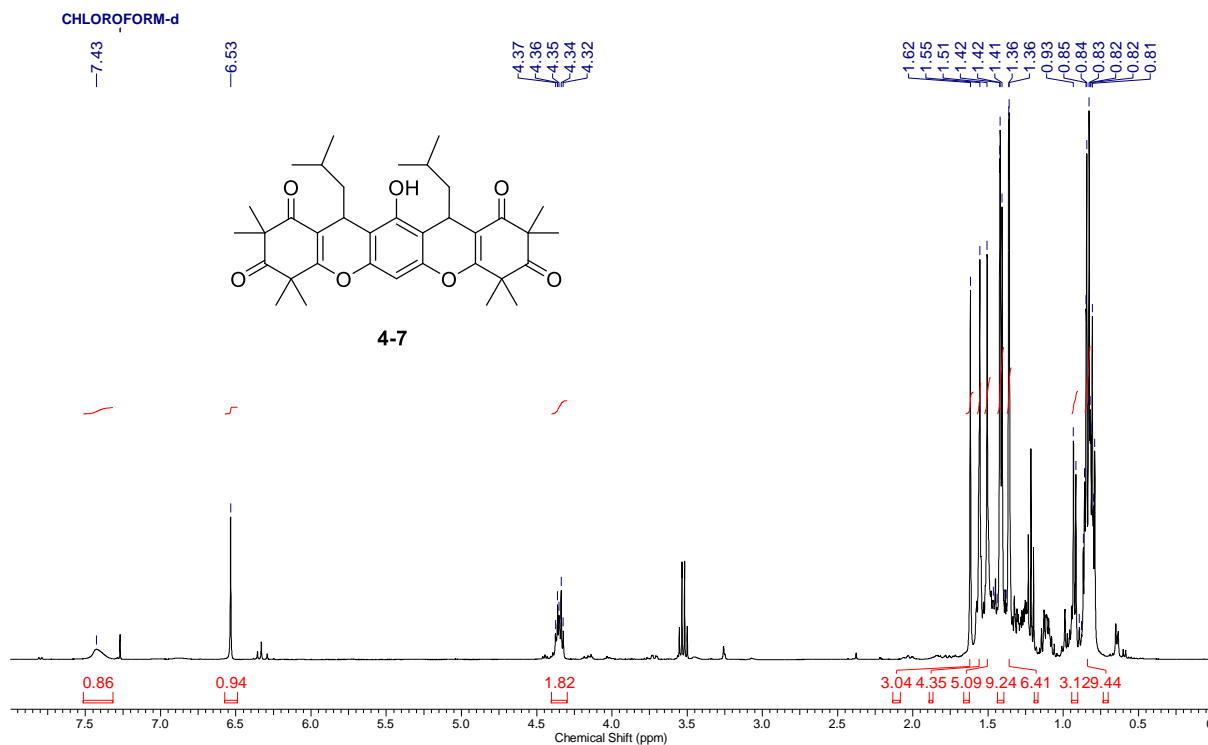
- 119–126.
- [279] P. T. Nyffeler, C.-H. Liang, K. M. Koeller, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10773–10778.
- [280] A. K. Pandiakumar, S. P. Sarma, A. G. Samuelson, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2917–2920.
- [281] M. Utsintong, A. Massarotti, A. Caldarelli, S. Theeramunkong, *Med. Chem.* **2013**, *9*, 510–516.
- [282] S. Xu, X. Zhuang, X. Pan, Z. Zhang, L. Duan, Y. Liu, L. Zhang, X. Ren, K. Ding, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 4631–4640.
- [283] D. D. Vo, F. Gautier, S. Barillé-Nion, P. Juin, N. Levoine, R. Grée, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 301–311.
- [284] A. M. Bernard, M. R. Ghiani, P. P. Piras, A. Rivoldini, *Synthesis* **1989**, *4*, 287–289.
- [285] H. Cerić, M. Šindler-Kulyk, M. Kovačević, M. Perić, A. Živković, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3053–3058.
- [286] J. D. Goodreid, P. A. Duspara, C. Bosch, R. A. Batey, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 943–954.
- [287] M. W. Majewski, P. A. Miller, M. J. Miller, *J. Antibiot.* **2017**, *70*, 292–296.
- [288] M. Charpentier, *Asymmetric Synthesis of Myrtucommulone Derivatives and Synthesis of a Biotin-Linked Myrtucommulone for Affinity Based Target Identification*, **2015**.
- [289] M. J. Uddin, B. C. Crews, S. Xu, K. Ghebreselasie, C. K. Daniel, P. J. Kingsley, S. Banerjee, L. J. Marnett, *ACS Chem. Biol.* **2016**, *11*, 3052–3060.
- [290] T. Meguro, S. Yoshida, K. Igawa, K. Tomooka, T. Hosoya, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4126–4130.
- [291] T. Aimi, T. Meguro, A. Kobayashi, T. Hosoya, S. Yoshida, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 6062–6065.
- [292] H. D. Agnew, R. D. Rohde, S. W. Millward, A. Nag, W. S. Yeo, J. E. Hein, S. M. Pitram, V. Abdul Ahad Tariq, A. M. Burns, R. J. Krom, V. V. Fokin, K. Barry Sharpless, J. R. Heath, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48*, 4944–4948.
- [293] H. D. Agnew, R. D. Rohde, S. W. Millward, A. Nag, W.-S. Yeo, J. E. Hein, S. M. Pitram, A. A. Tariq, V. M. Burns, R. J. Krom, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, J. R. Heath, *Angew. Chemie* **2009**, *121*, 5044–5048.
- [294] Y. Morimoto, S. Kitao, T. Okita, T. Shoji, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2611–2614.
- [295] M. Kitamura, S. Kato, M. Yano, N. Tashiro, Y. Shiratake, M. Sando, T. Okauchi, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4397–4406.

- [296] M. Kitamura, T. Koga, M. Yano, T. Okauchi, *Synlett* **2012**, 23, 1335–1338.
- [297] J. Feng, A. S. Paparella, W. Tieu, D. Heim, S. Clark, A. Hayes, G. W. Booker, S. W. Polyak, A. D. Abell, *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, 7, 1068–1072.
- [298] J. Chen, J. H. Lin, J. C. Xiao, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 7034–7037.
- [299] W. L. Jae, B. K. Kim, H. K. Jung, S. S. Won, S. H. Jin, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, 26, 1790–1794.
- [300] H. Loibner, E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 6, 2100–2113.
- [301] B. Lal, M. S. Pramanik, A. K. Bose, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1977–1980.
- [302] A. S. Thompson, G. R. Humphrey, A. M. Demarco, D. J. Mathre, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5886–5888.
- [303] M. Mizuno, T. Shioiri, *Chem. Commun.* **1997**, 82, 2165–2166.
- [304] N. Iranpoor, H. Firouzabadi, B. Akhlaghinia, N. Nowrouzi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3291–3294.
- [305] L. Rokhum, G. Bez, *J. Chem. Sci.* **2012**, 124, 687–691.
- [306] M. N. Soltani Rad, S. Behrouz, A. Khalafi-Nezhad, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3445–3449.
- [307] R. L. Shriner, E. C. Kleiderer, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, 51, 1267–1270.
- [308] H. Nishiwaki, S. Fujiwara, T. Wukirsari, H. Iwamoto, S. Mori, K. Nishi, T. Sugahara, S. Yamauchi, Y. Shuto, *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 43–49.
- [309] M. Morkunas, *Syntheses of D-Abrines, the Acylphloroglucinol Rhodomyrtone and Oxazol-5 (2H)-One MBH-001; Synthesen von D-Abrinen, Des Acylphloroglucinols Rhodomyrton Und Des Oxazol-5(2H)-Ons MBH-001*, **2016**.
- [310] H. Tan, H. Liu, L. Zhao, Y. Yuan, B. Li, Y. Jiang, L. Gong, S. Qiu, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 125, 492–499.
- [311] R. A. D. Cuellar, *The Total Synthesis of Alternaric Acid and Progress toward the Synthesis of Subglutinol*, **2008**.
- [312] S. H. Sherif, S. Vidavalur, P. Muralidhar, Y. L. N. Murthy, *Der Pharma Chem.* **2015**, 7, 116–123.
- [313] Y. Dokai, A. Fujioka, K. Saito, T. Yamada, *Org. Lett.* **2023**, 25, 2275–2279.
- [314] A. T. Frawley, R. Pal, D. Parker, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 13349–13352.
- [315] E. Kiehlmann, R. W. Lauener, **1989**, 4, 335–344.
- [316] K. D. Kaufman, R. C. Kelly, *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, 2, 91–92.
- [317] C. F. Chang, L. Y. Yang, S. W. Chang, Y. T. Fang, Y. J. Lee, *Tetrahedron* **2008**, 64, 3661–3666.

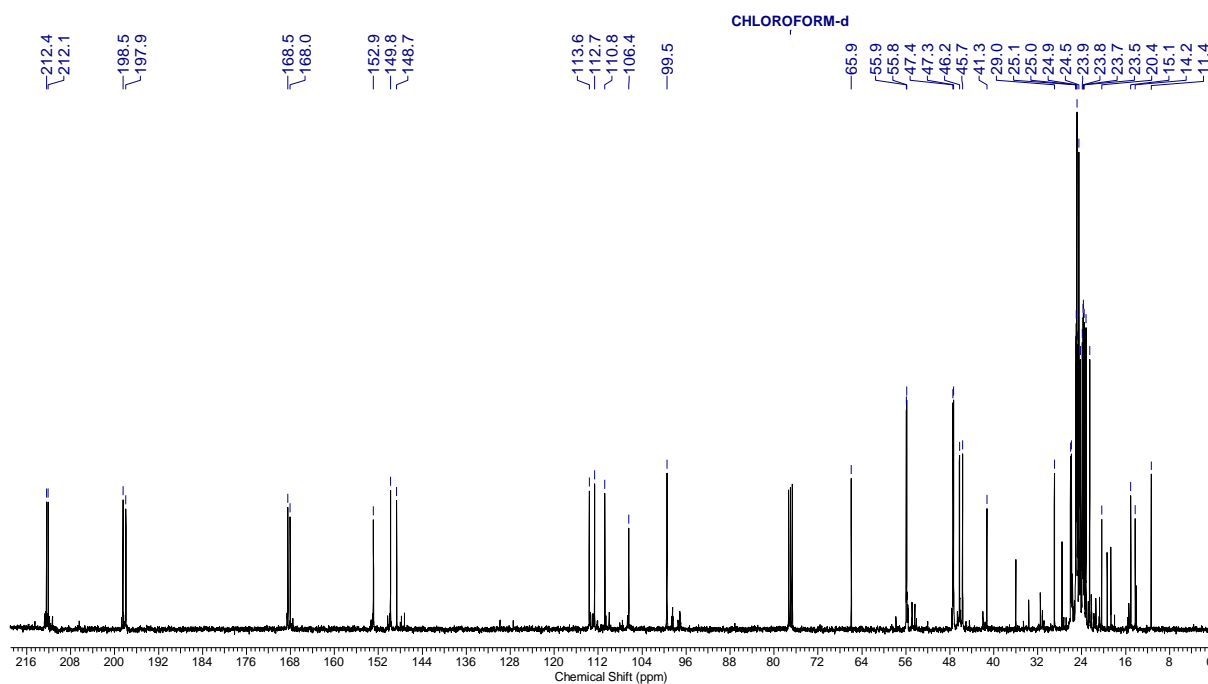
- [318] G. Pandey, C. Muralikrishna, U. T. Bhalerao, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6867–6874.
- [319] D. Heber, T. Berghaus, *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1353–1359.
- [320] C. Leitner, T. Gaich, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 7451–7453.
- [321] F. Macleod, S. Lang, J. A. Murphy, *Synlett* **2010**, 529–534.
- [322] K. Chiba, M. Asanuma, M. Ishikawa, Y. Hashimoto, K. Dodo, M. Sodeoka, T. Yamaguchi, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 8751–8754.
- [323] J. Chadwick, M. Jones, A. E. Mercer, P. A. Stocks, S. A. Ward, B. K. Park, P. M. O'Neill, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2586–2597.
- [324] J. W. Chang, J. E. Montgomery, G. Lee, R. E. Moellering, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57*, 15712–15716.
- [325] J. W. Chang, J. E. Montgomery, G. Lee, R. E. Moellering, *Angew. Chemie* **2018**, *130*, 15938–15942.
- [326] M. T. Nguyen, J. Saising, P. M. Tribelli, M. Nega, S. M. Diene, P. François, J. Schrenzel, C. Spröer, B. Bunk, P. Ebner, T. Hertlein, N. Kumari, T. Härtner, D. Wistuba, S. P. Voravuthikunchai, U. Mäder, K. Ohlsen, F. Götz, *Front. Microbiol.* **2019**, *10*, 1–14.

8. NMR Spectra

13-Hydroxy-12,14-diisobutyl-2,2,4,4,8,8,10,10-octamethyl-4,8,12,14-tetrahydrochromeno[3,2-*b*]xanthene-1,3,9,11(2*H*,10*H*)-tetraone (4-7)

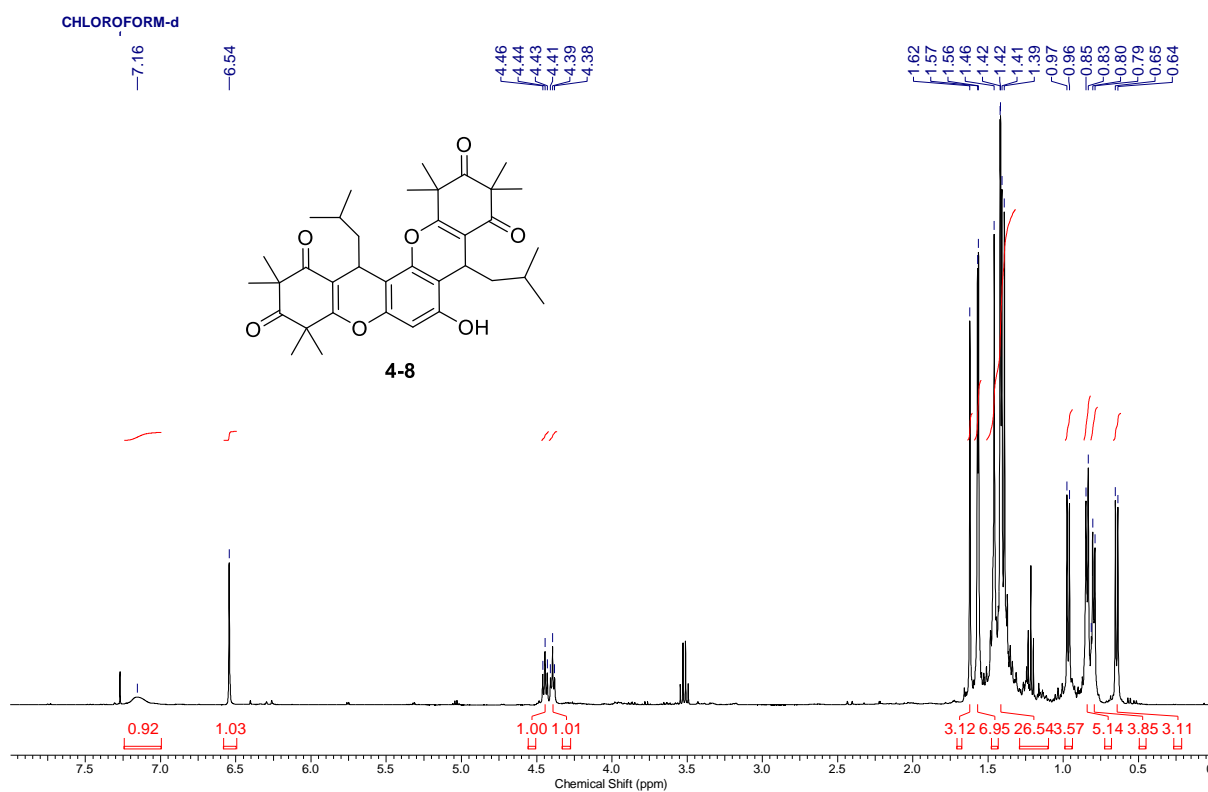


^1H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 8.0 ppm)

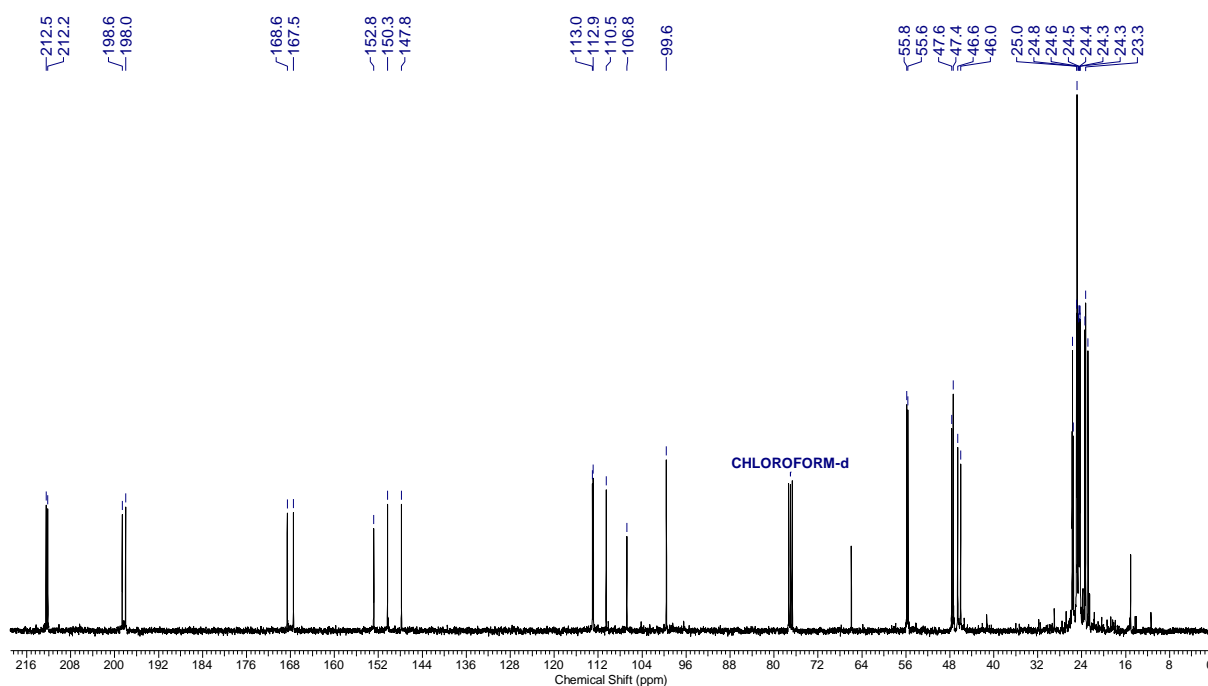


^{13}C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 219.0 ppm)

7-Hydroxy-8,14-diisobutyl-2,2,4,4,10,10,12,12-octamethyl-4,8,12,14-tetrahydrochromeno[2,3-*a*]xanthene-1,3,9,11(2*H*,10*H*)-tetraone (4-8)

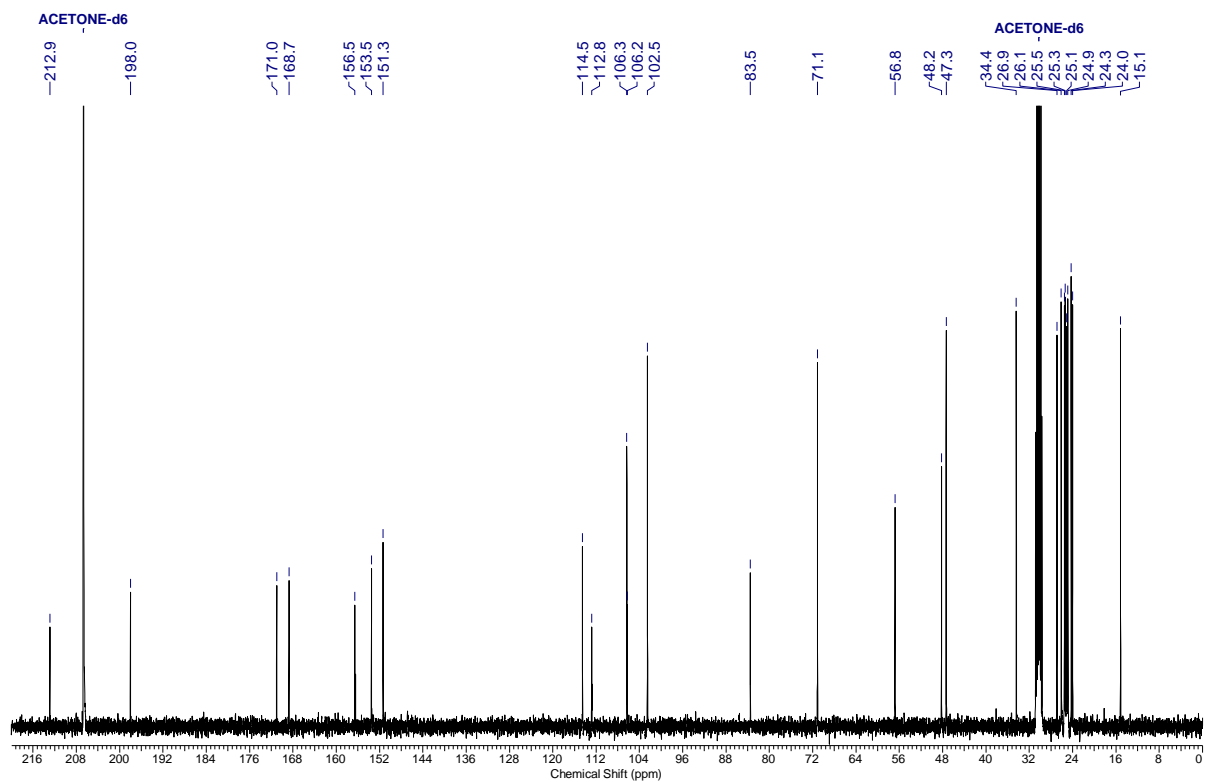
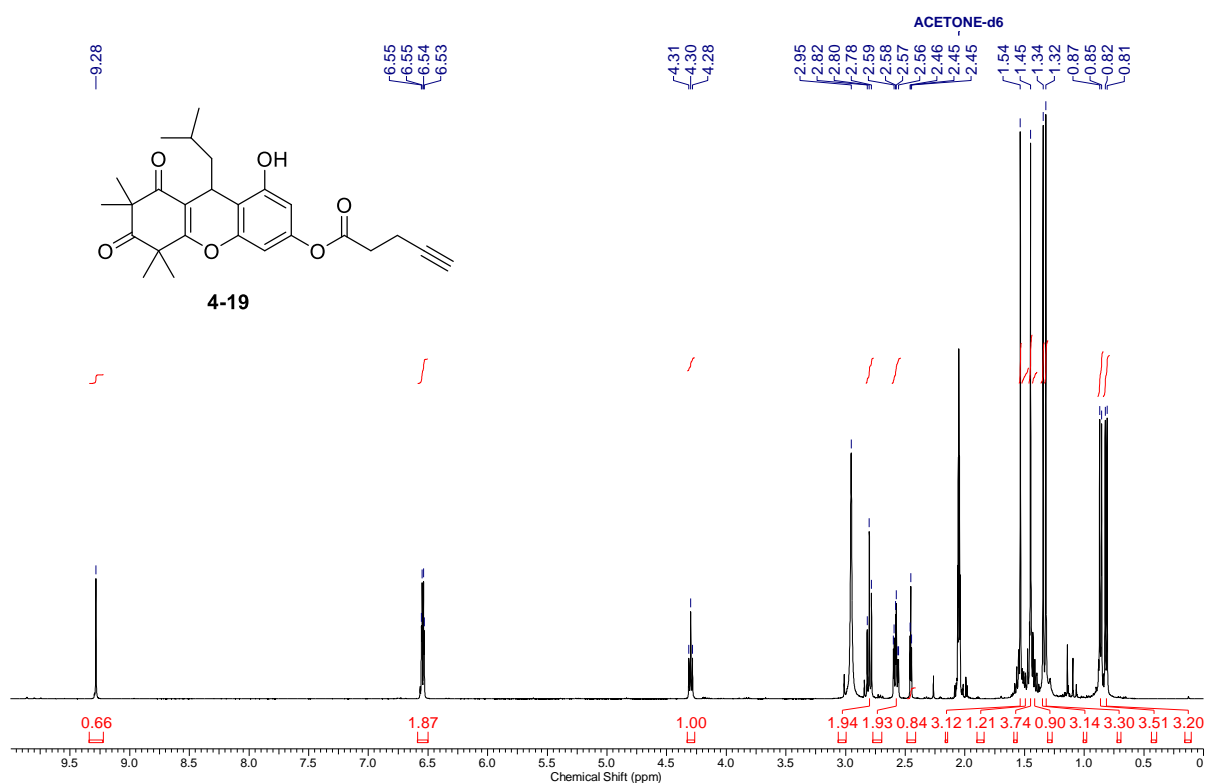


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)



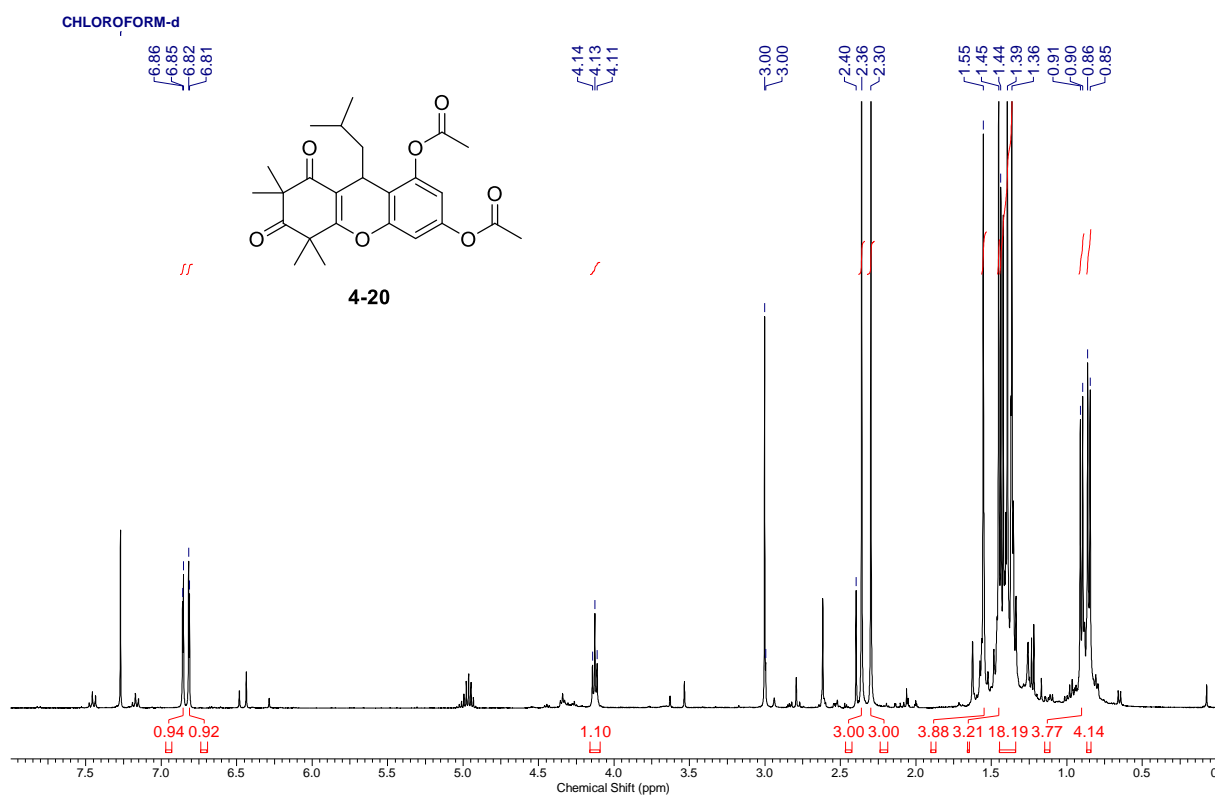
¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 219.0 ppm)

8-Hydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthen-6-yl pent-4-ynoate (4-19)

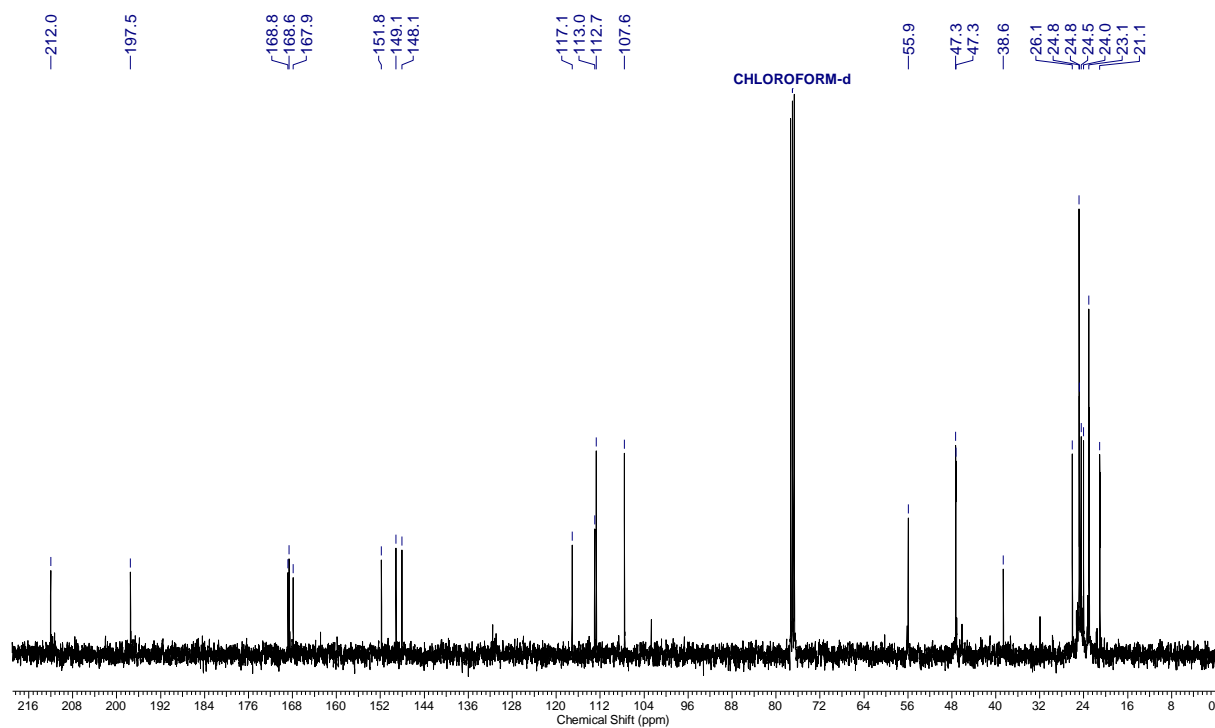


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in acetone-d₆ (0.0 – 220.0 ppm)

9-Isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthene-6,8-diyl diacetate (4-20)

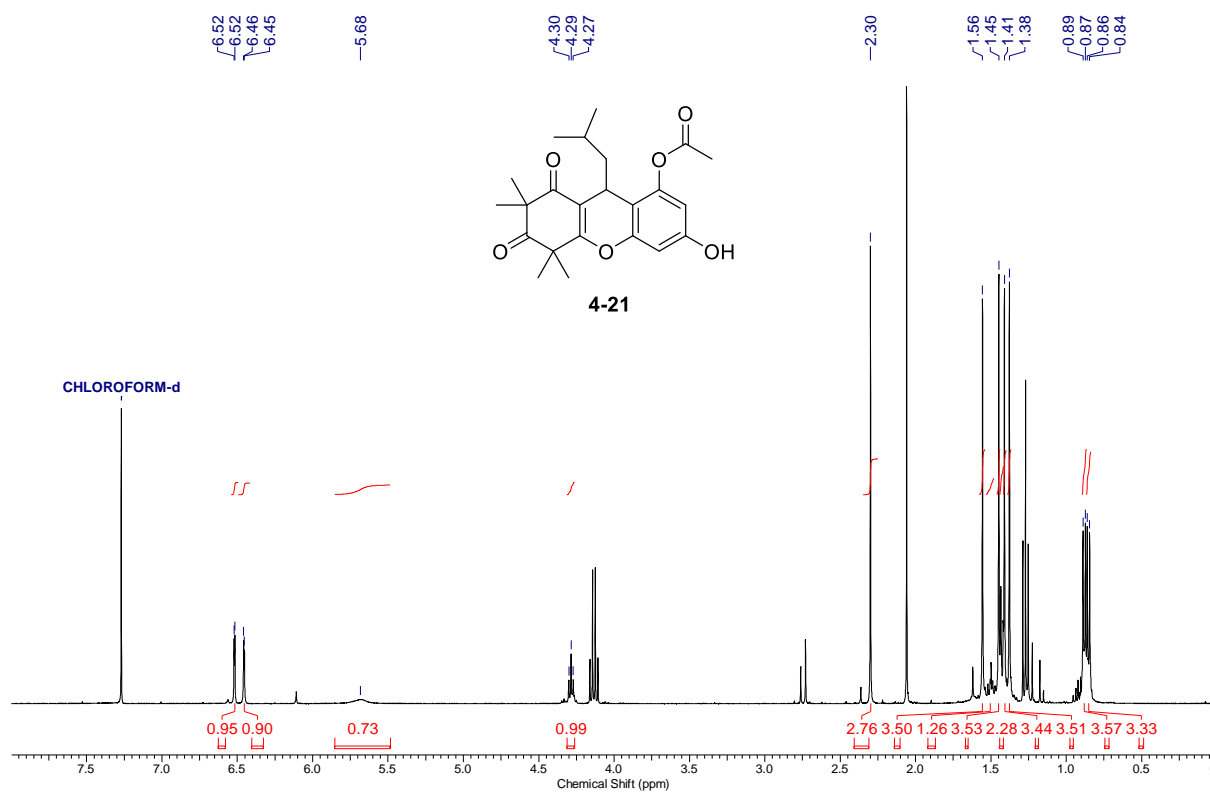


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

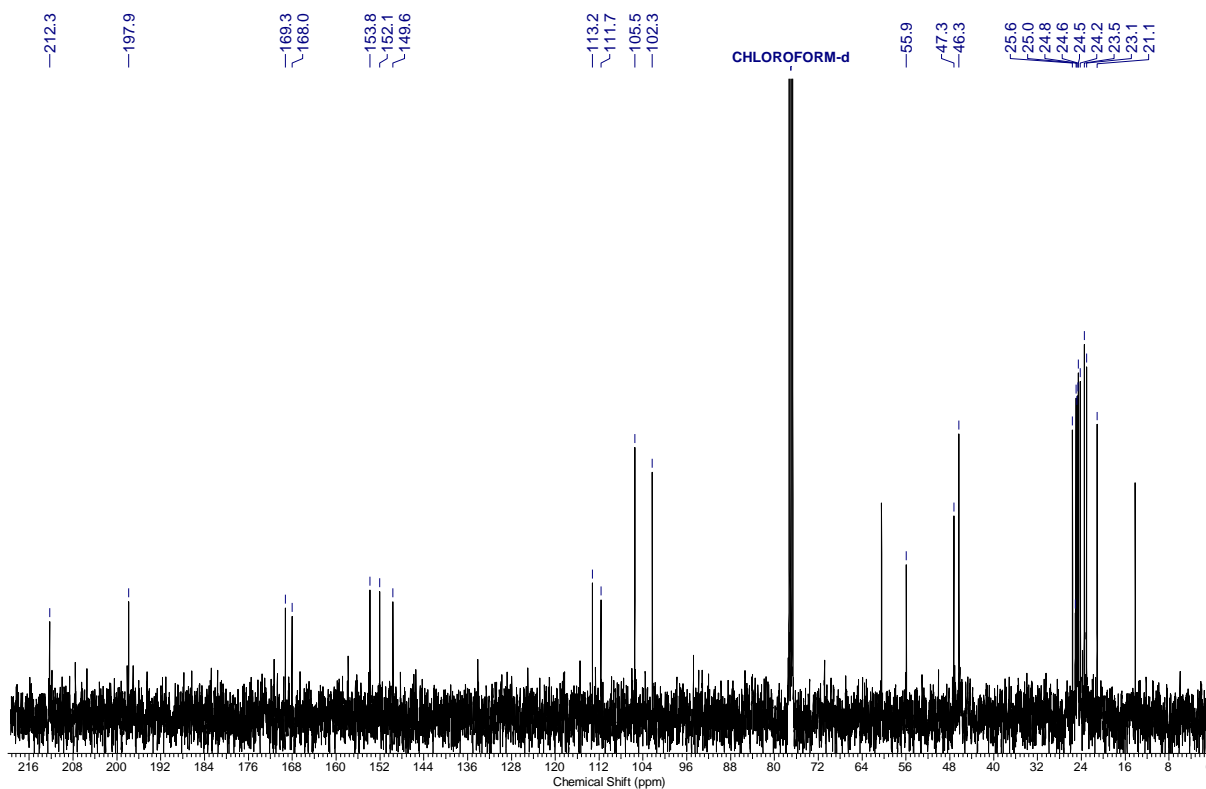


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 219.0 ppm)

6-Hydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthen-8-yl acetate (4-21)

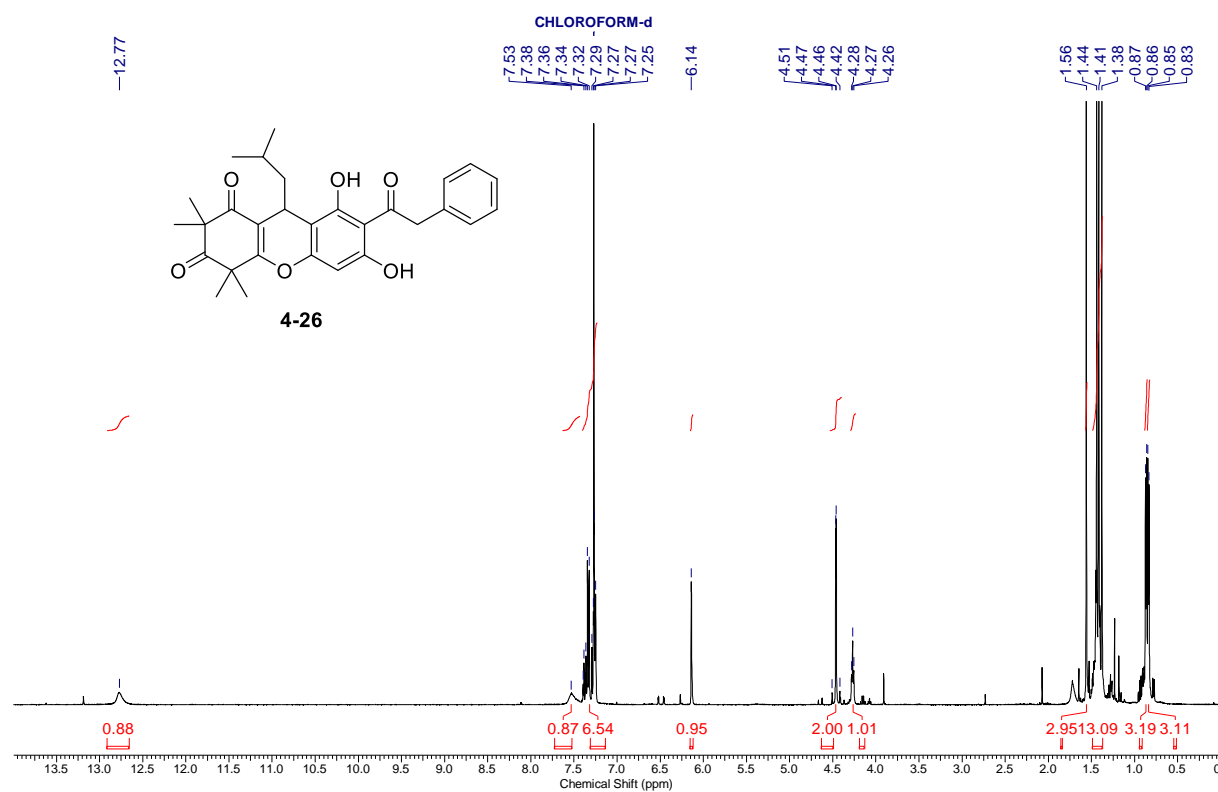


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

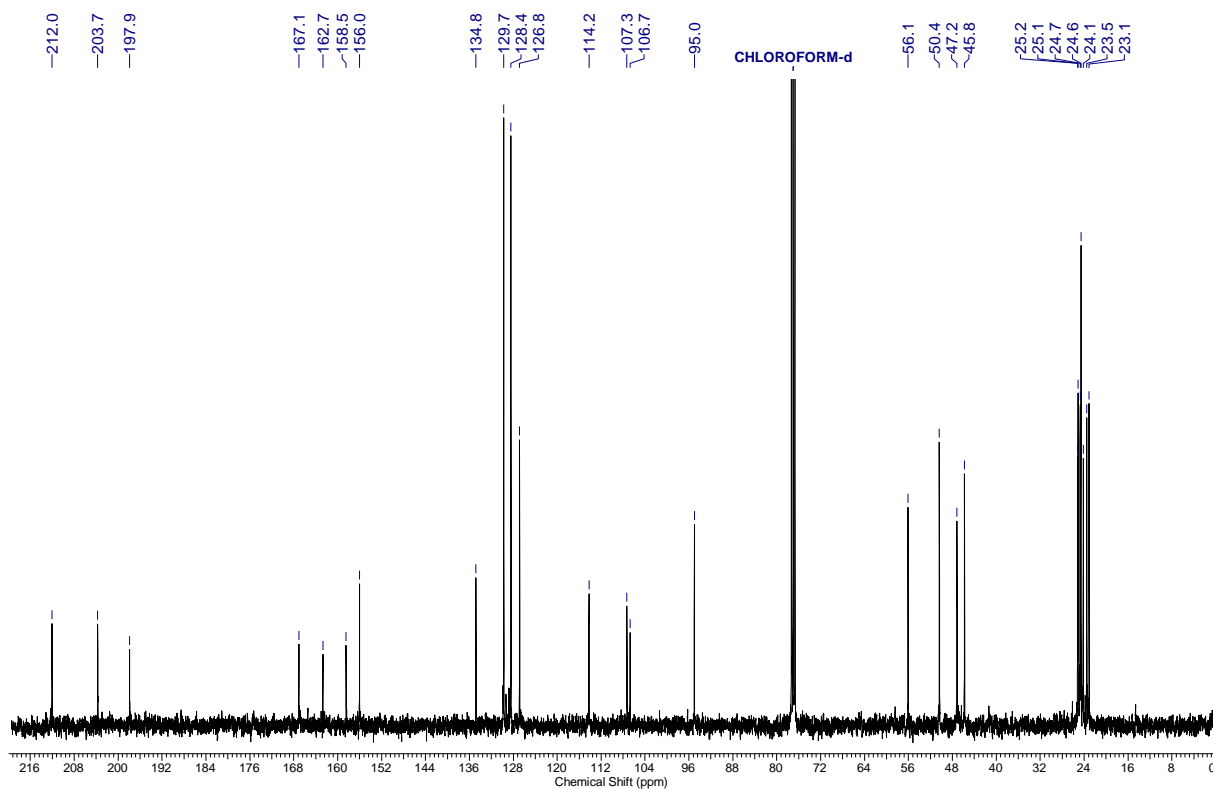


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

6,8-Dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(2-phenylacetyl)-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-26)

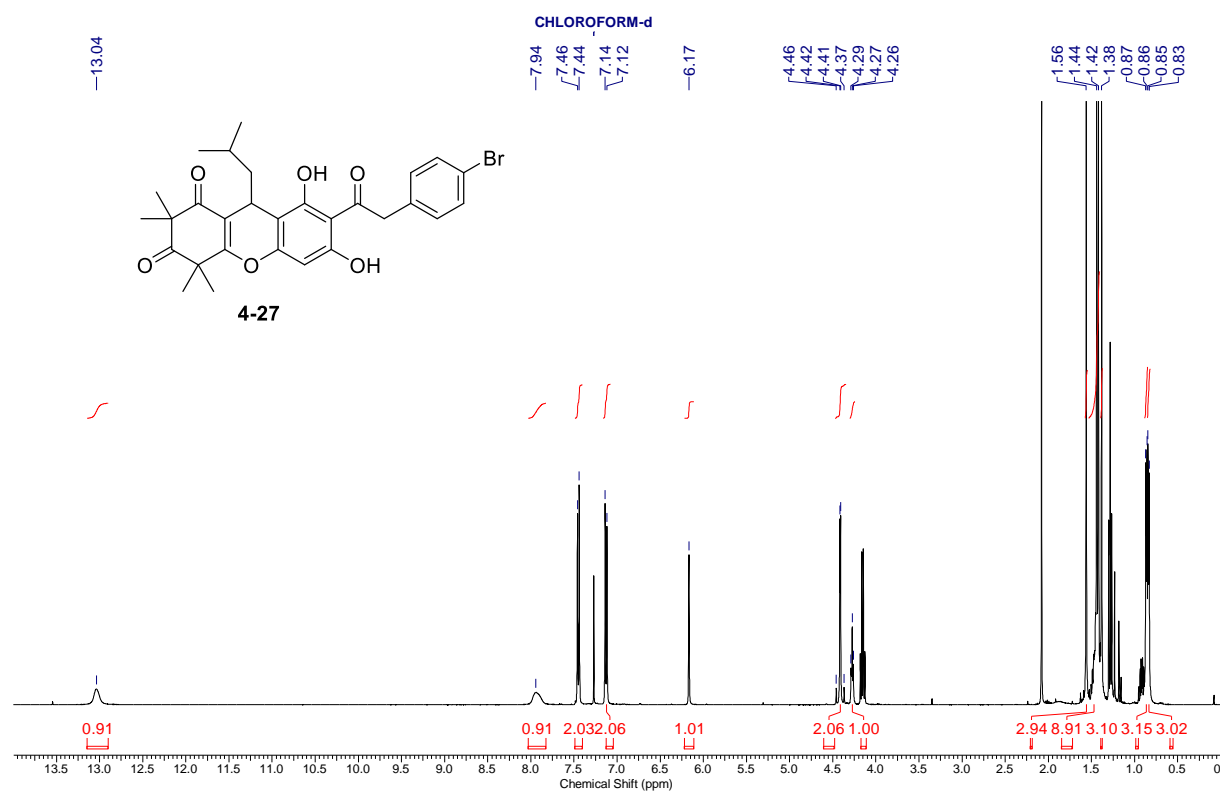


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 14.0 ppm)

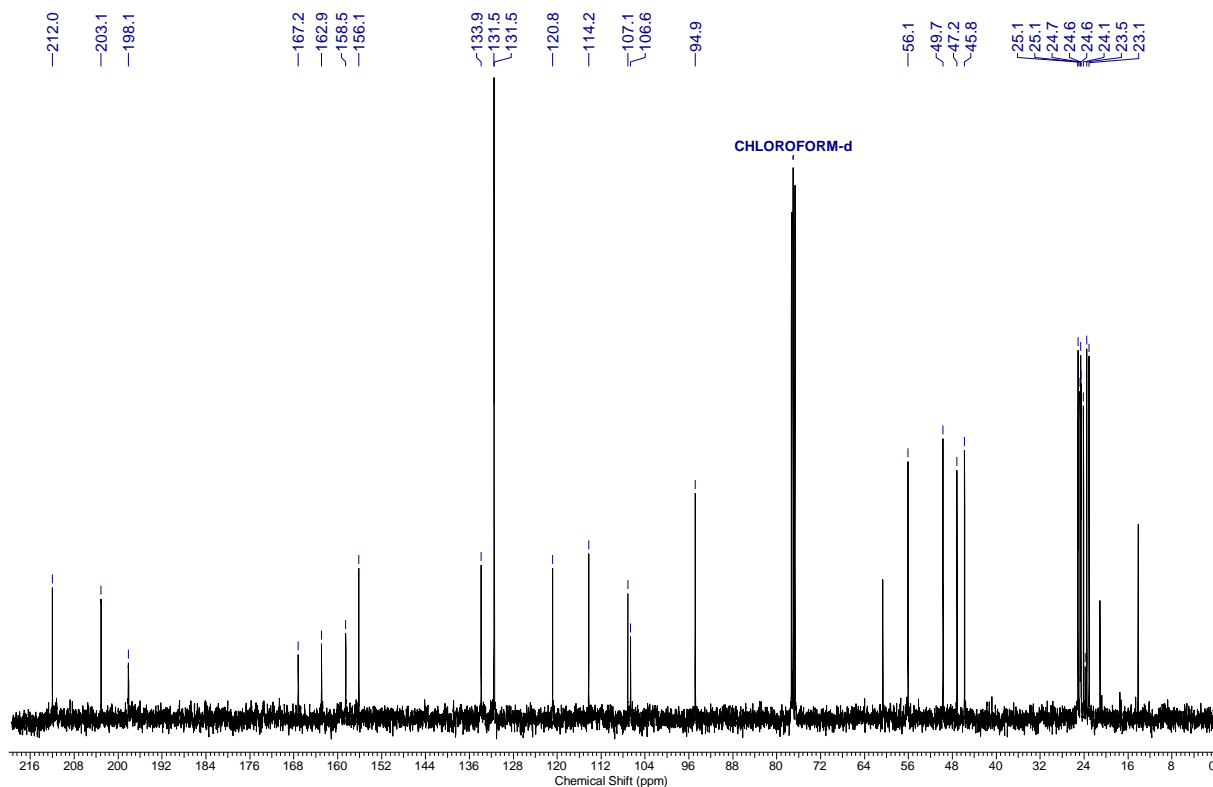


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

7-(2-(4-Bromophenyl)acetyl)-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-27)

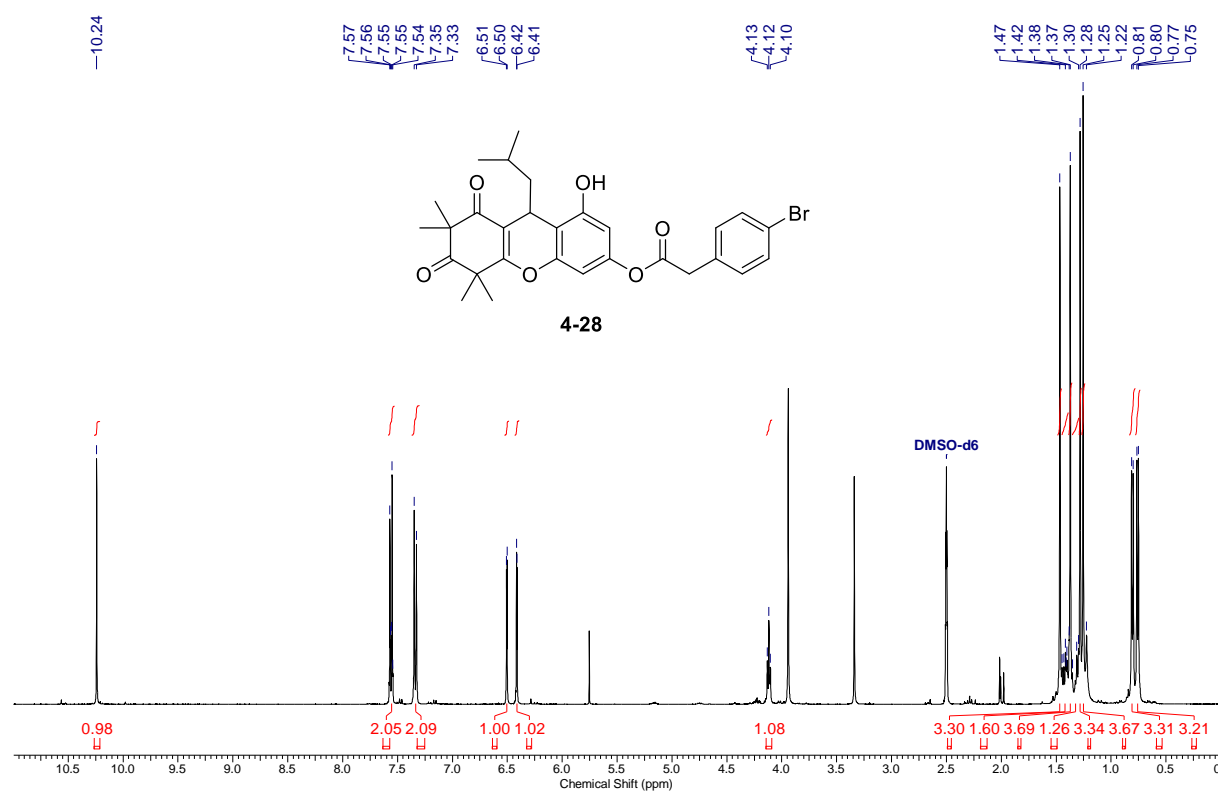


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 14.0 ppm)

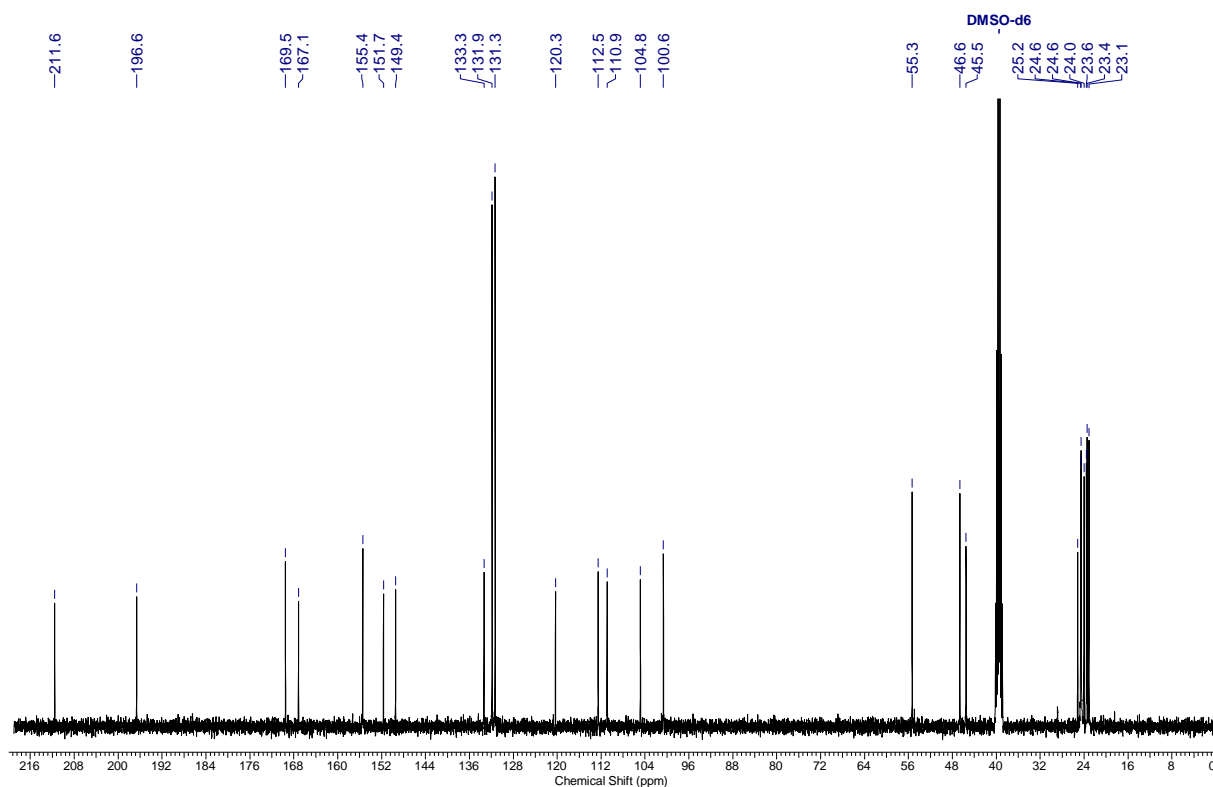


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

**8-Hydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthen-6-yl
2-(4-bromophenyl)acetate (4-28)**

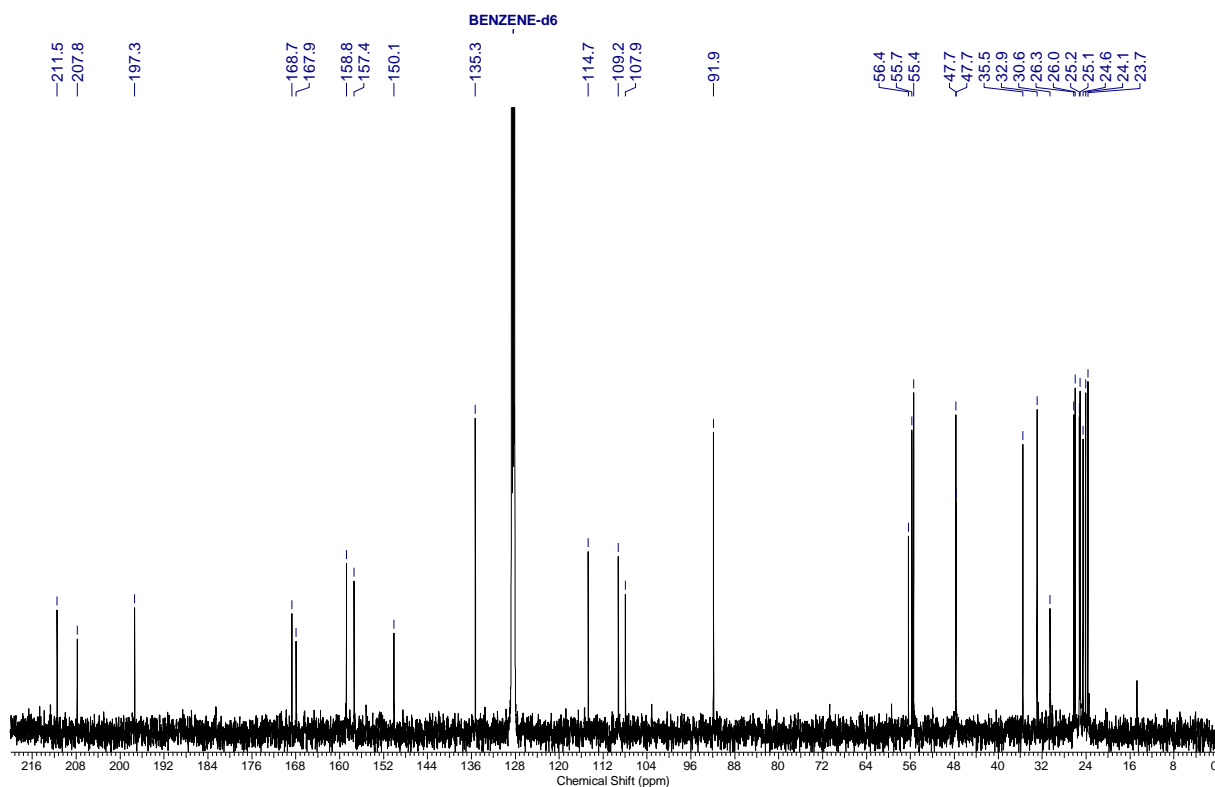
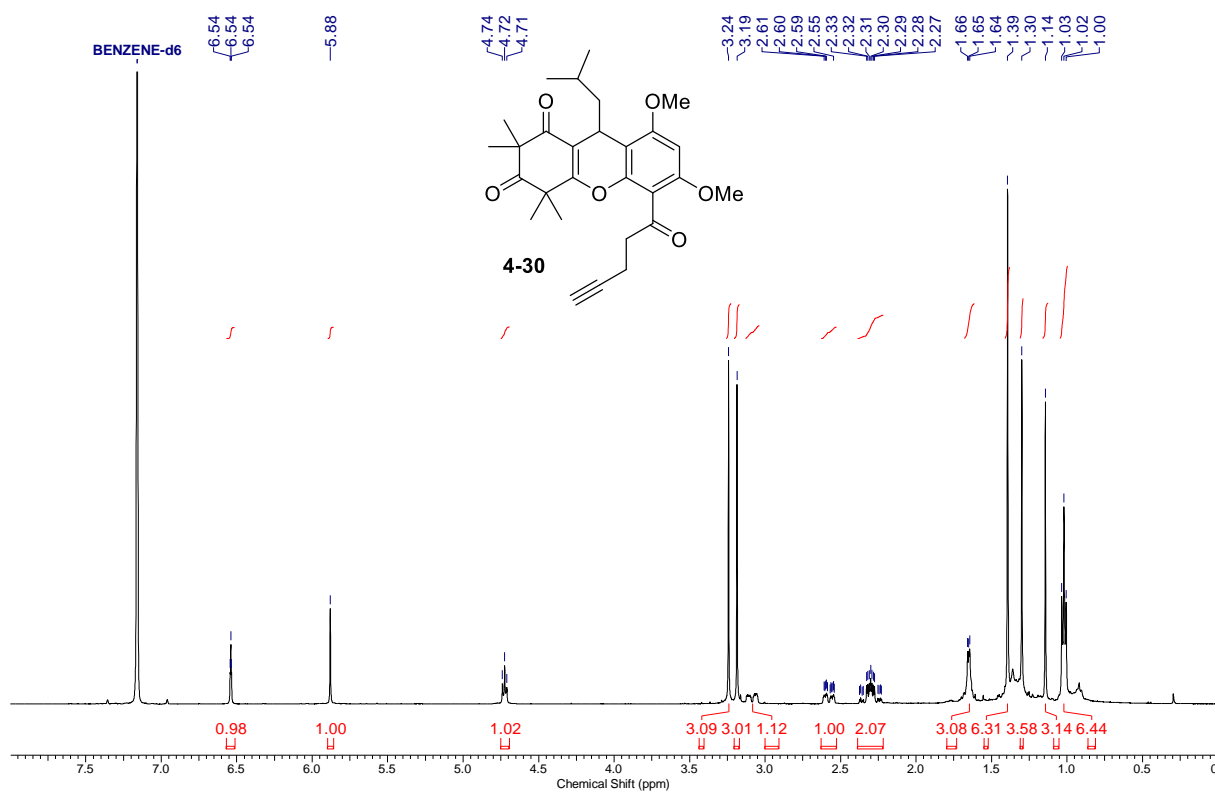


¹H NMR (400 MHz) spectrum in DMSO-d₆ (0.0 – 11.0 ppm)

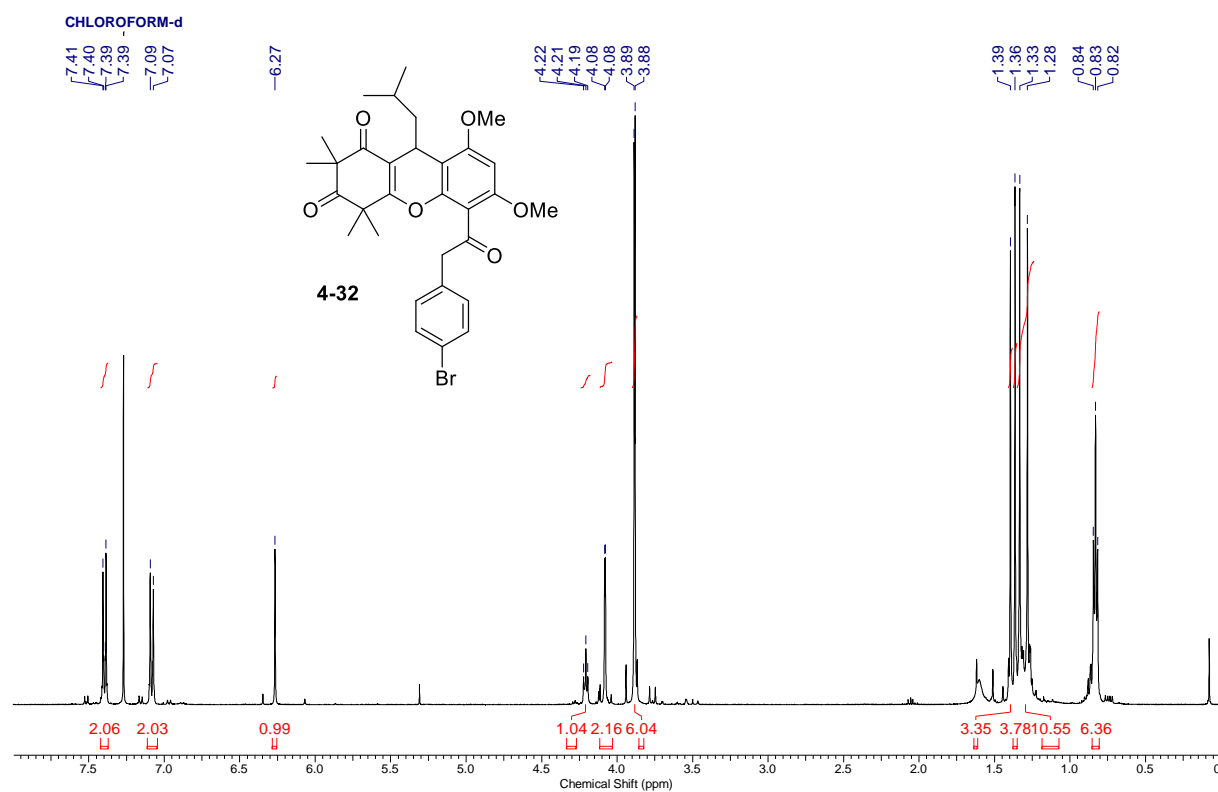


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in DMSO-d₆ (0.0 – 220.0 ppm)

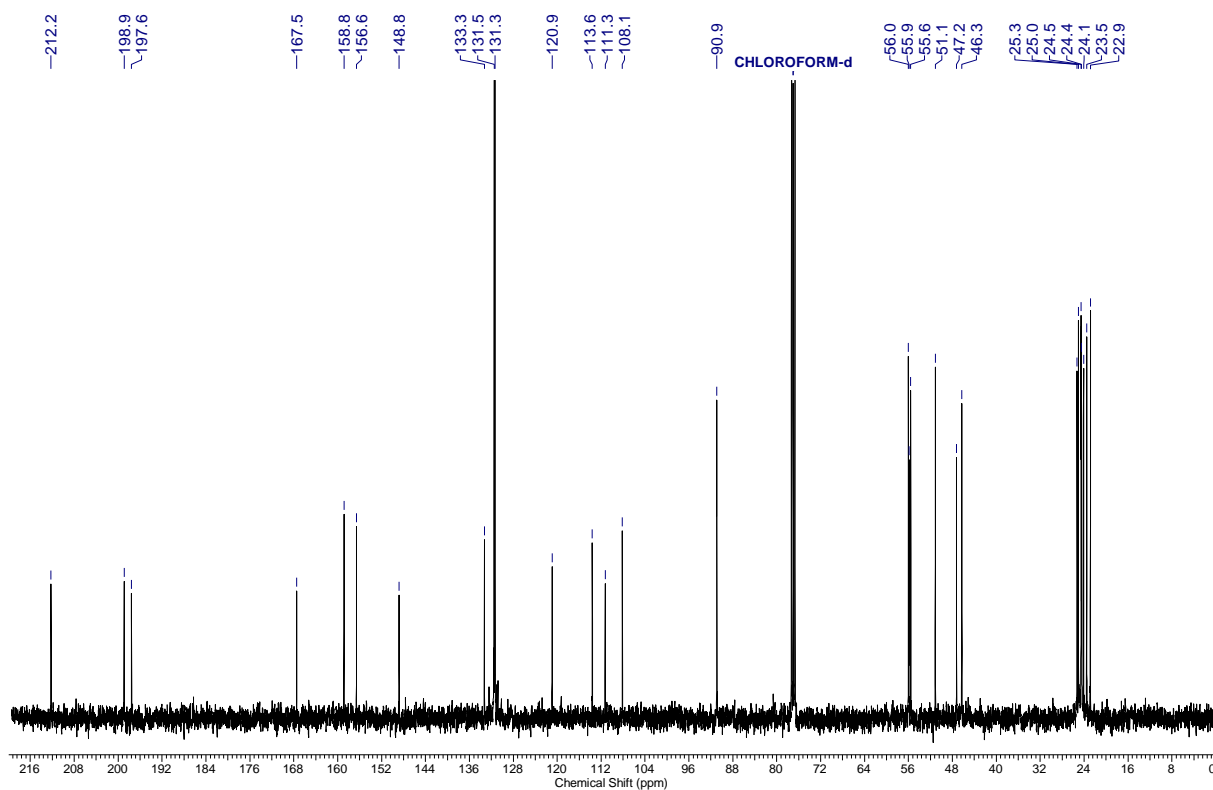
9-Isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-5-(pent-4-ynoyl)-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-30)



5-(2-(4-Bromophenyl)acetyl)-9-isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-32)

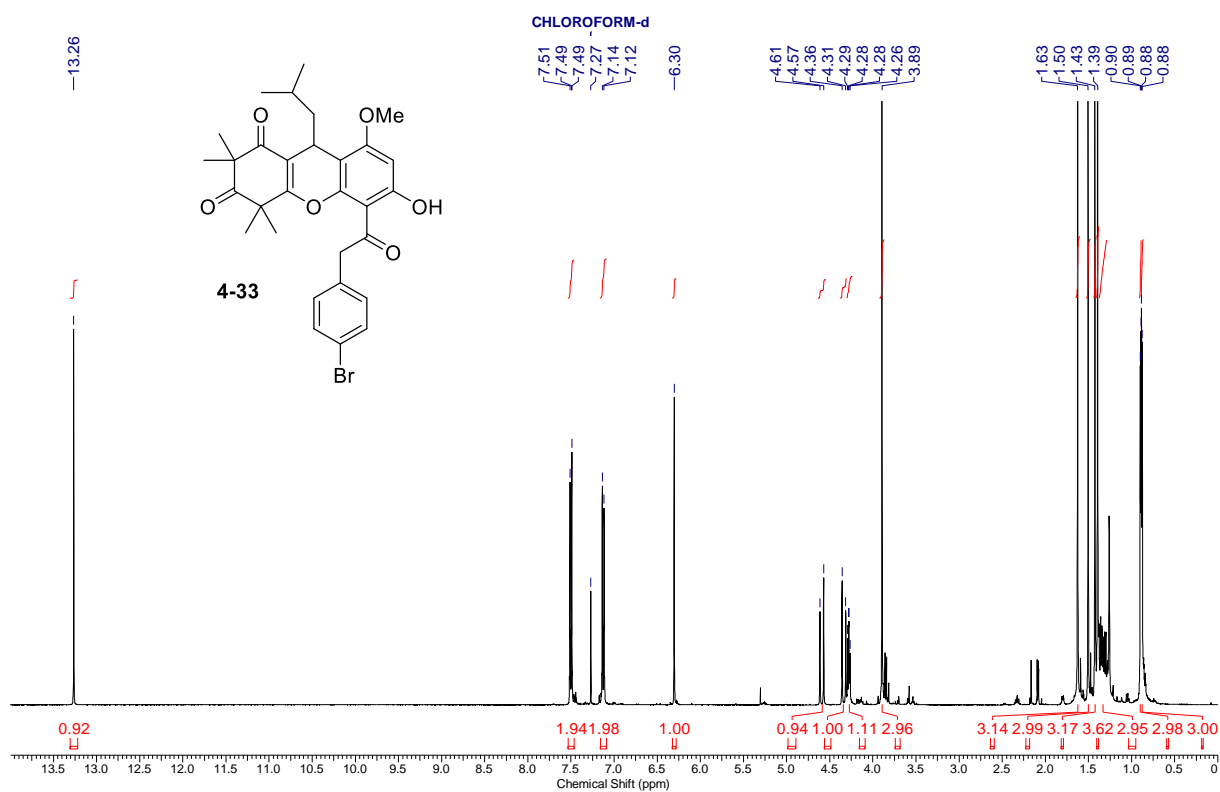


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

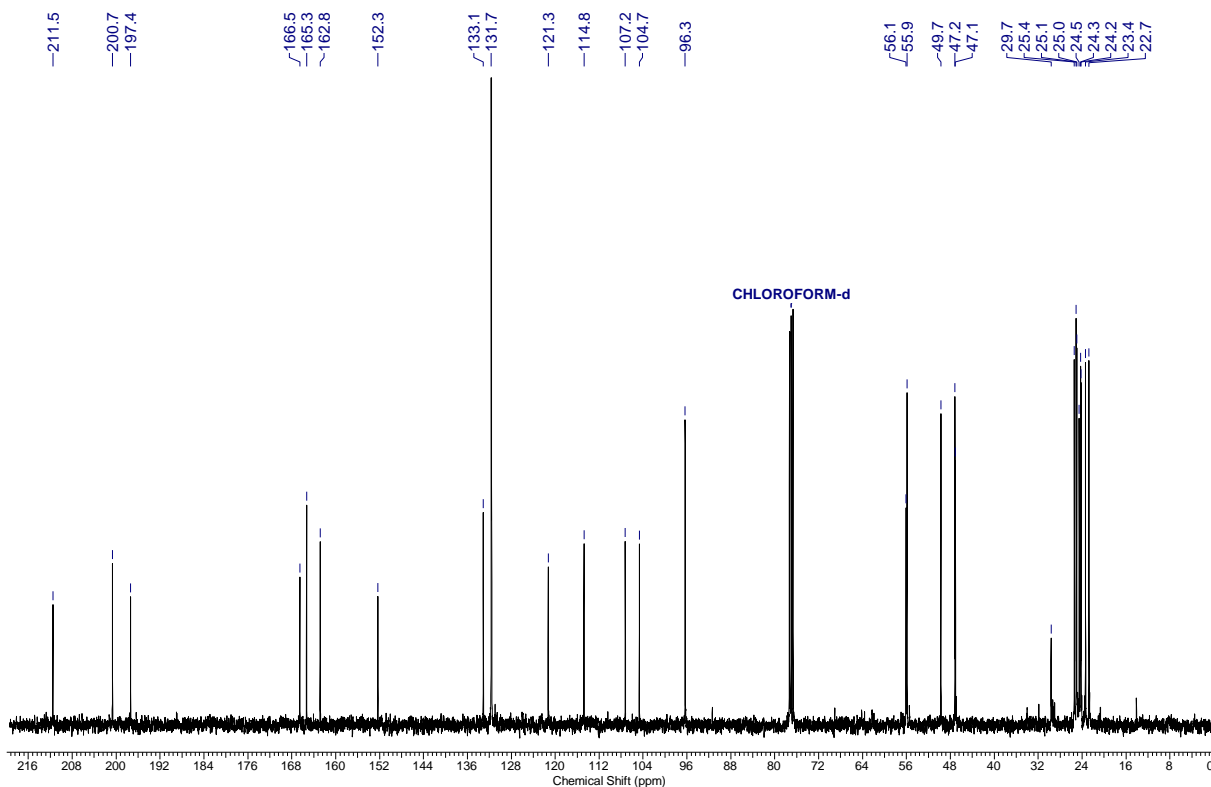


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

5-(2-(4-Bromophenyl)acetyl)-6-hydroxy-9-isobutyl-8-methoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-33)

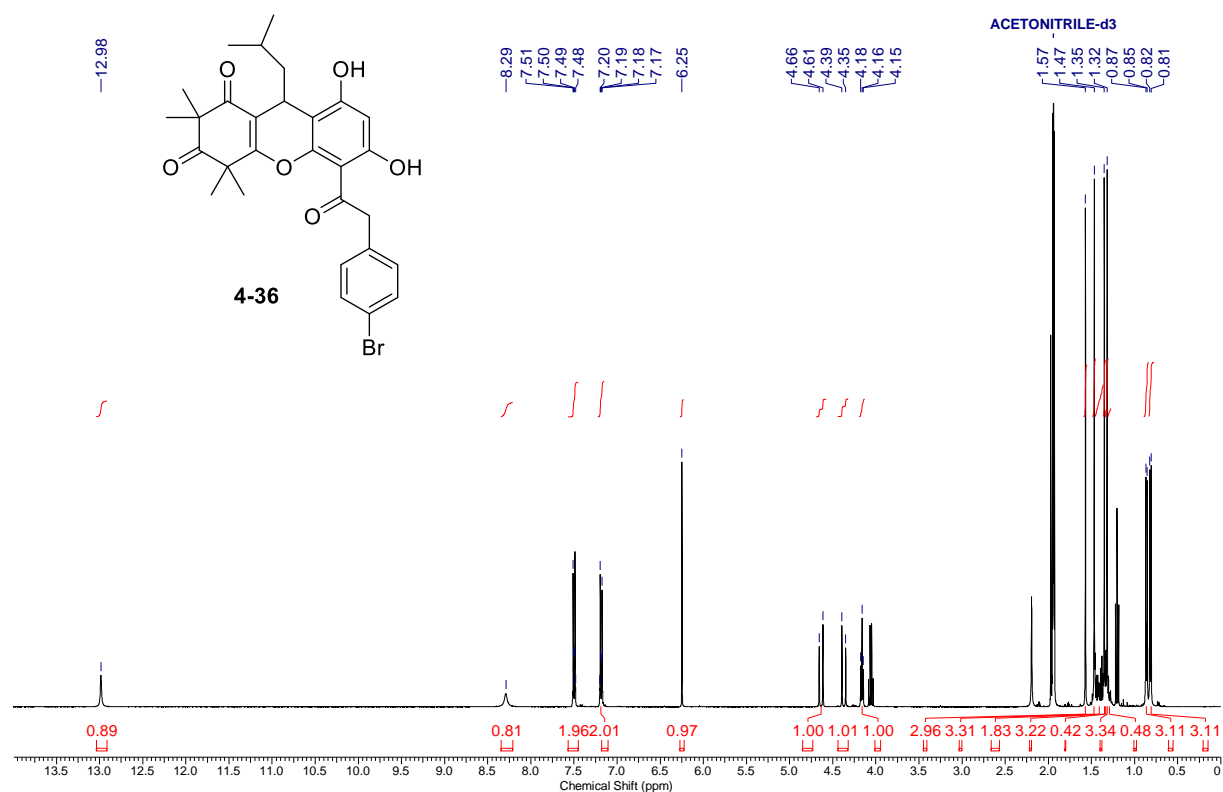


^1H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 14.0 ppm)

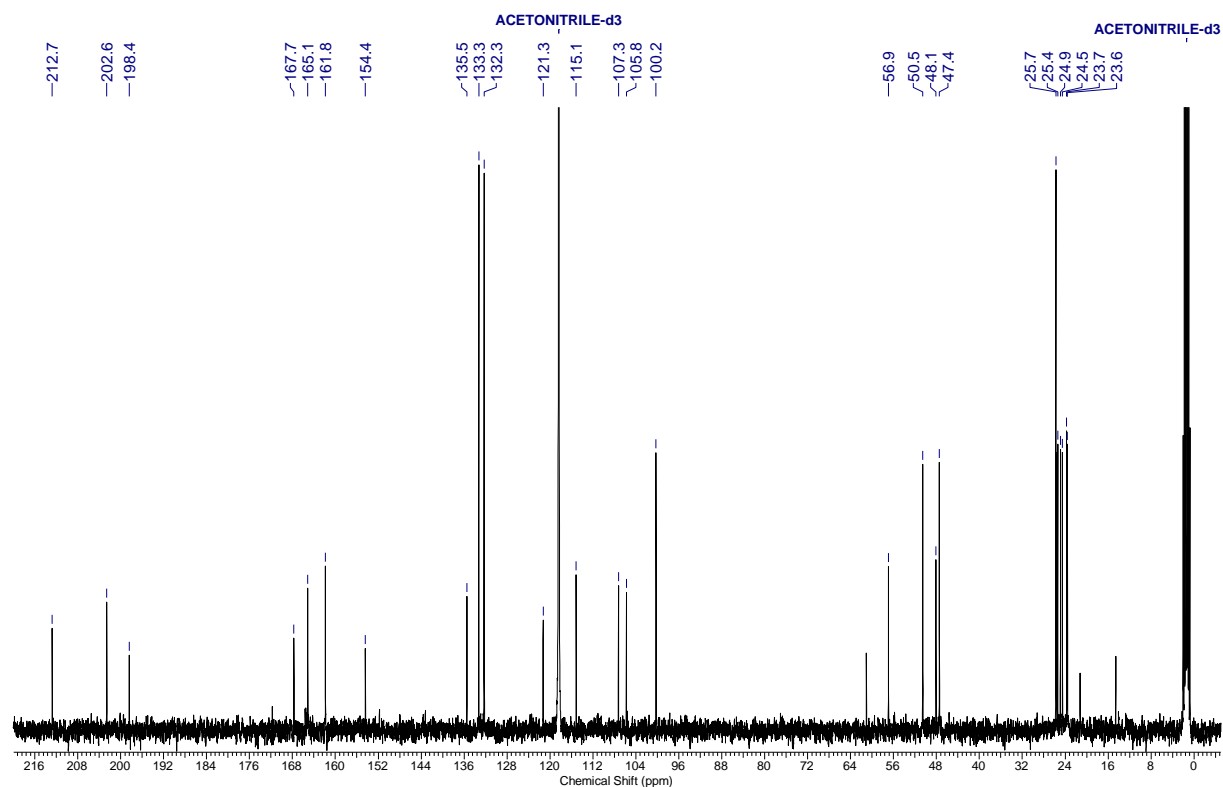


^{13}C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 220.0 ppm)

6-(1-(3-(2-(4-Bromophenyl)acetyl)-2,4,6-trihydroxyphenyl)-3-methylbutyl)-2,2,4,4-tetramethylcyclohexane-1,3,5-trione (4-36)

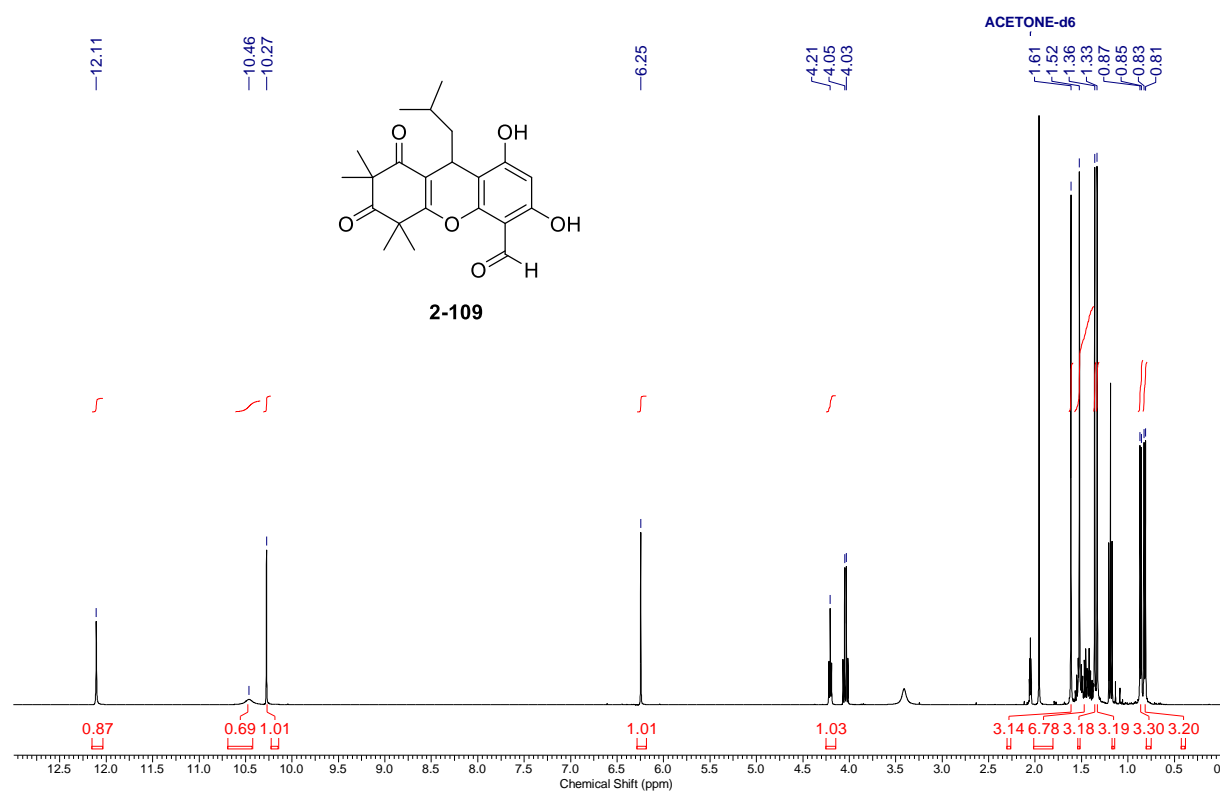


^1H NMR (400 MHz) spectrum in CD_3CN (0.0 – 14.0 ppm)

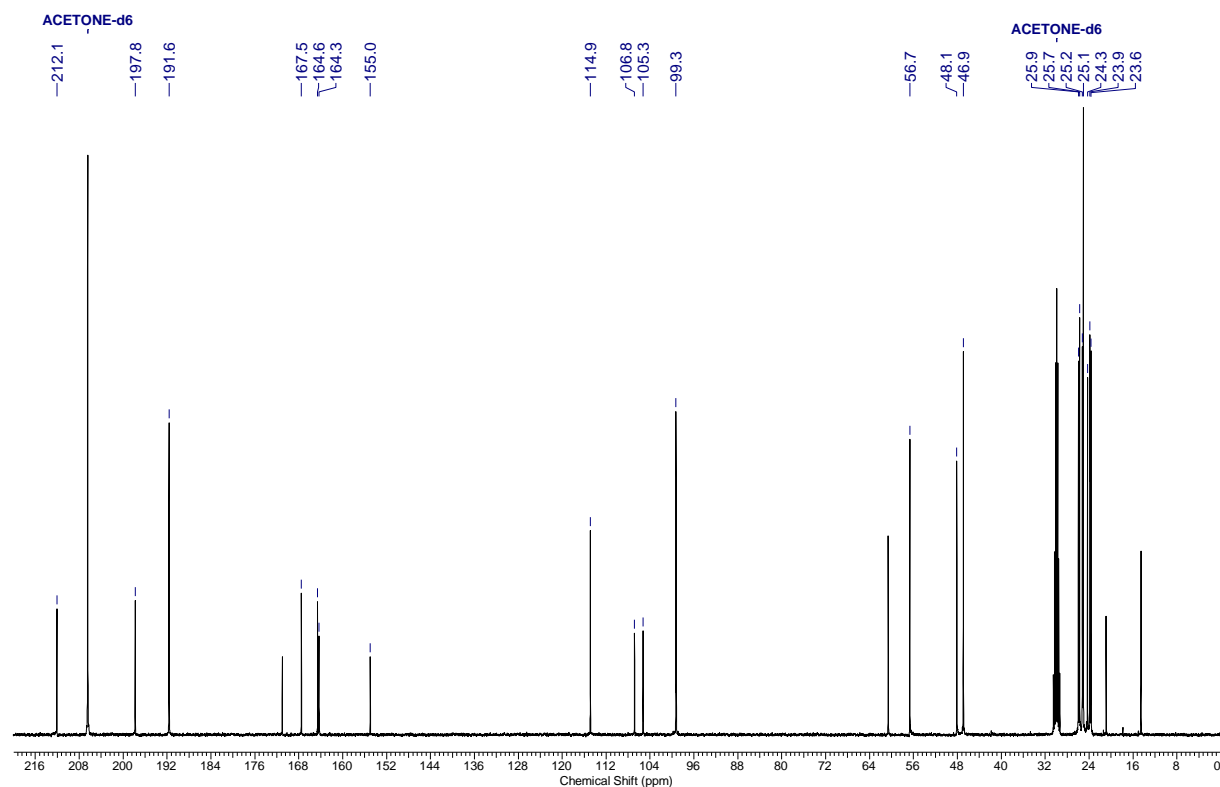


^{13}C NMR (101 MHz) spectrum in CD_3CN (-5.0 – 220.0 ppm)

6,8-Dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-7-carbaldehyde (2-109)

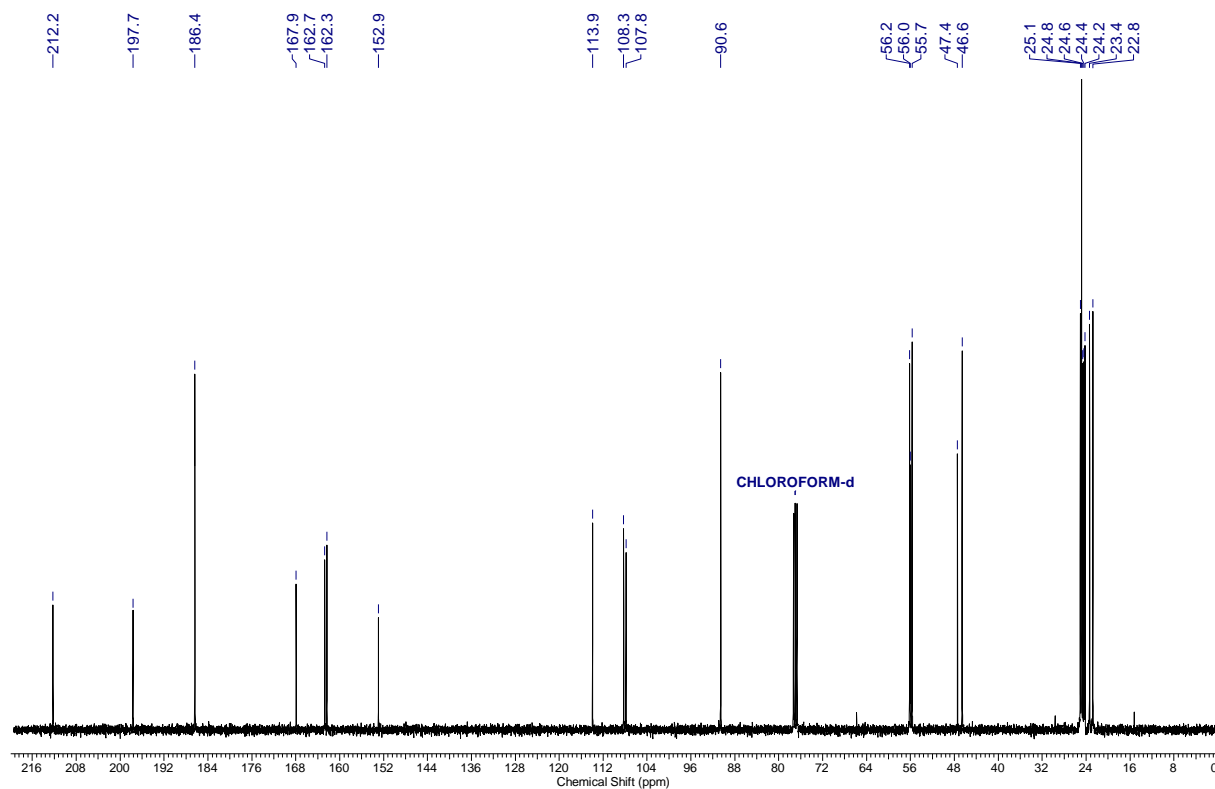
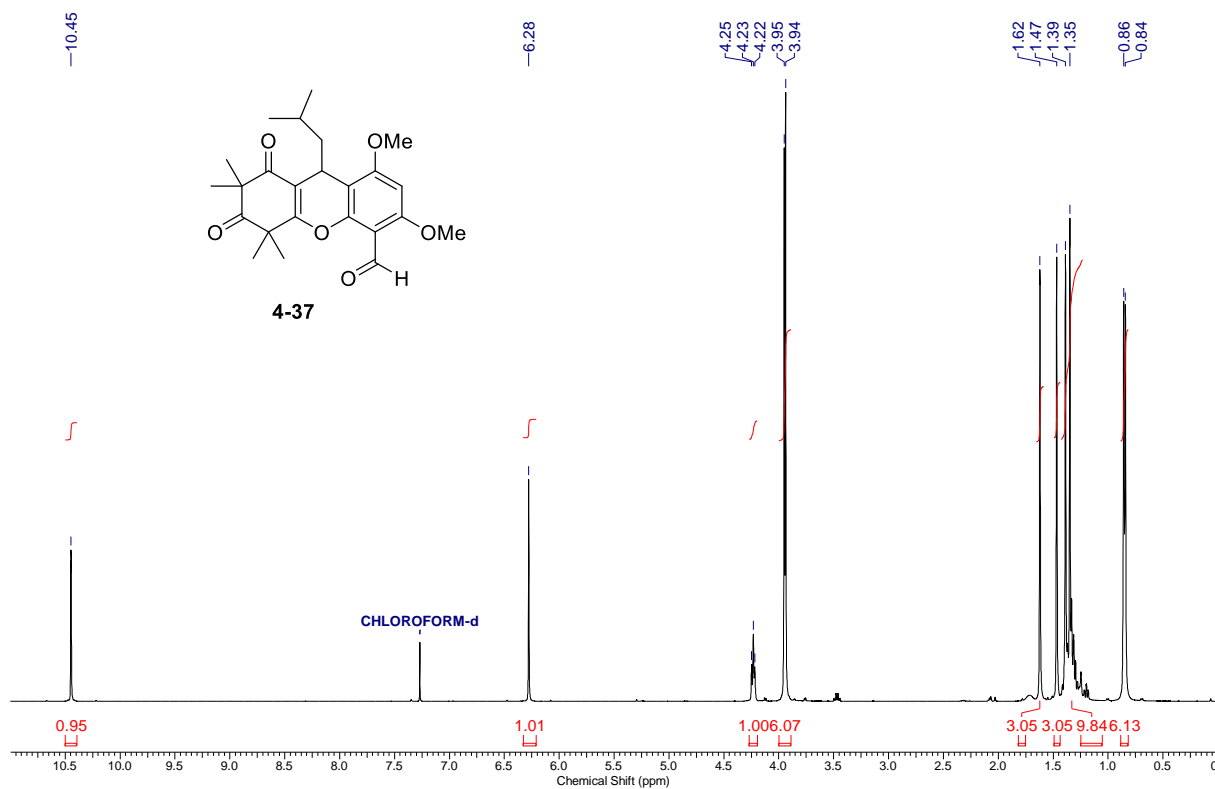


¹H NMR (400 MHz) spectrum in acetone-d₆ (0.0 – 13.0 ppm)

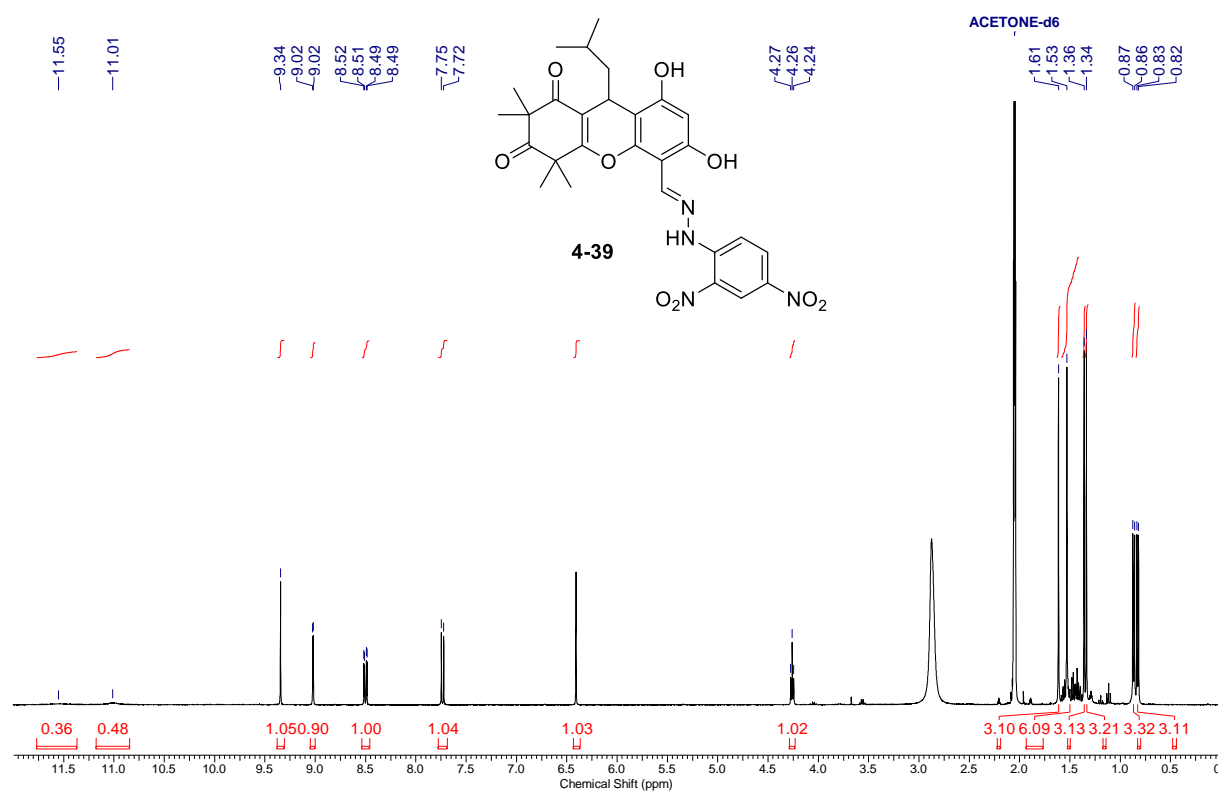


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in acetone-d₆ (0.0 – 220.0 ppm)

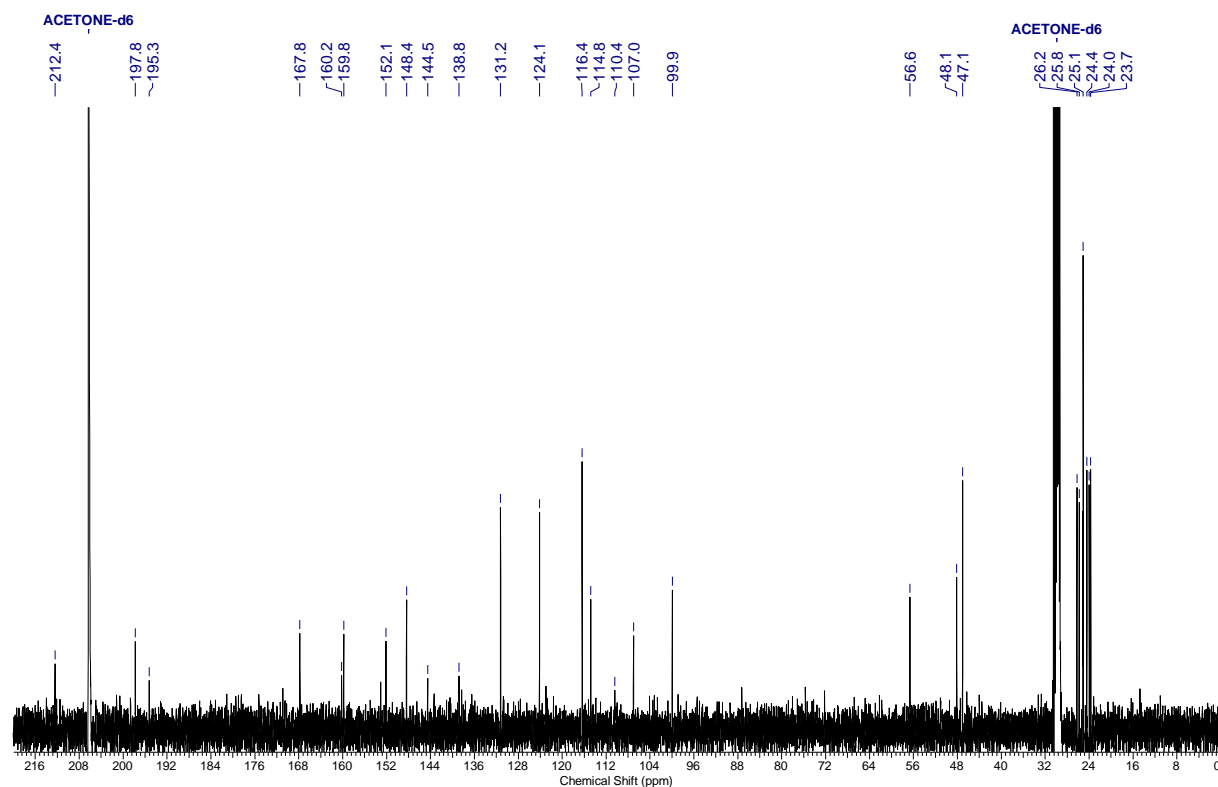
9-Isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthene-5-carbaldehyde (4-37)



(E)-5-((2-(2,4-Dinitrophenyl)hydrazineylidene)methyl)-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-39)

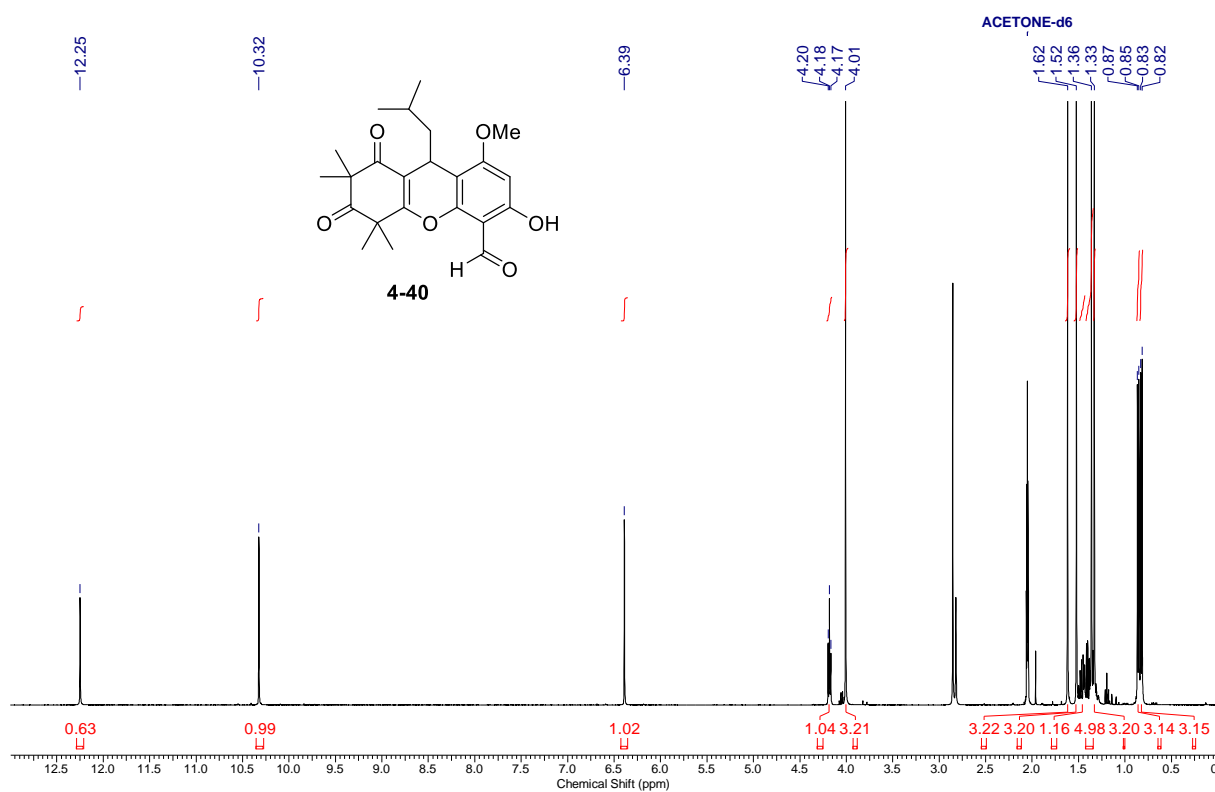


¹H NMR (400 MHz) spectrum in acetone-d₆ (0.0 – 12.0 ppm)

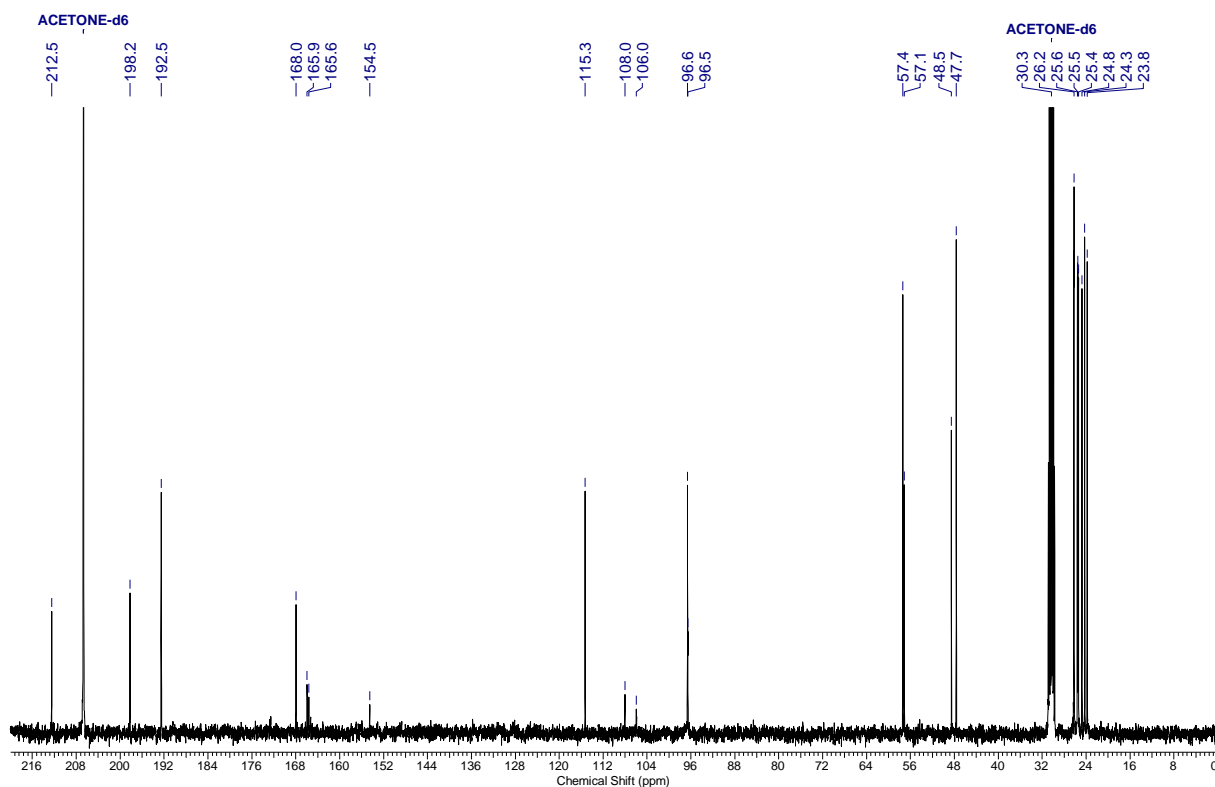


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in acetone-d₆ (0.0 – 220.0 ppm)

6-Hydroxy-9-isobutyl-8-methoxy-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthene-5-carbaldehyde (4-40)

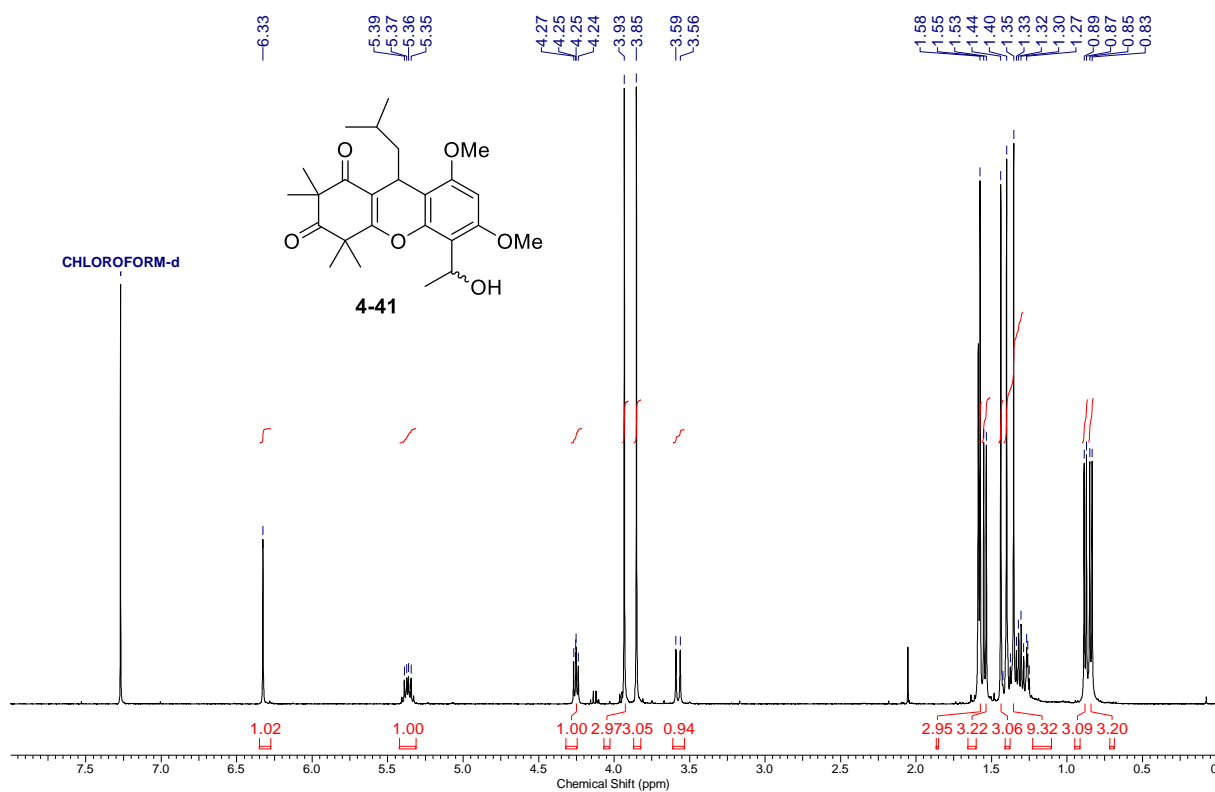


¹H NMR (400 MHz) spectrum in acetone-d₆ (0.0 – 13.0 ppm)

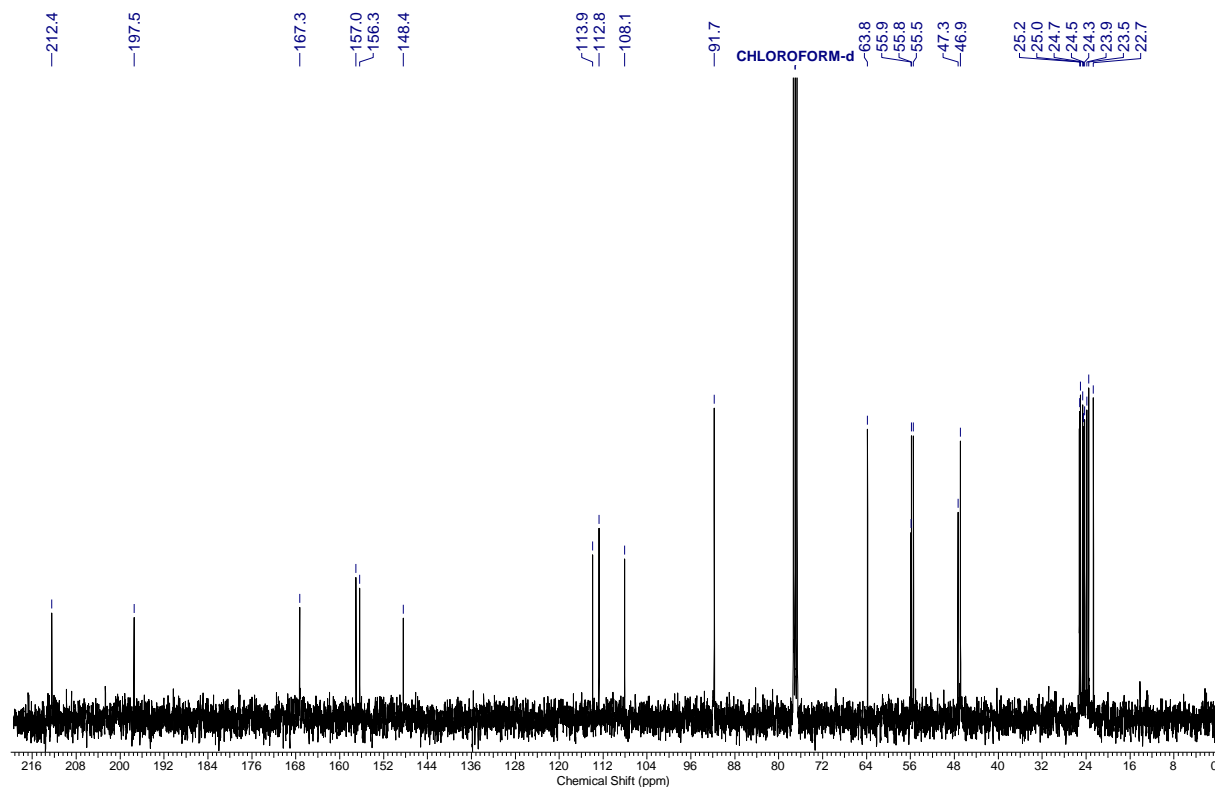


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in acetone-d₆ (0.0 – 220.0 ppm)

5-(1-Hydroxyethyl)-9-isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-41)

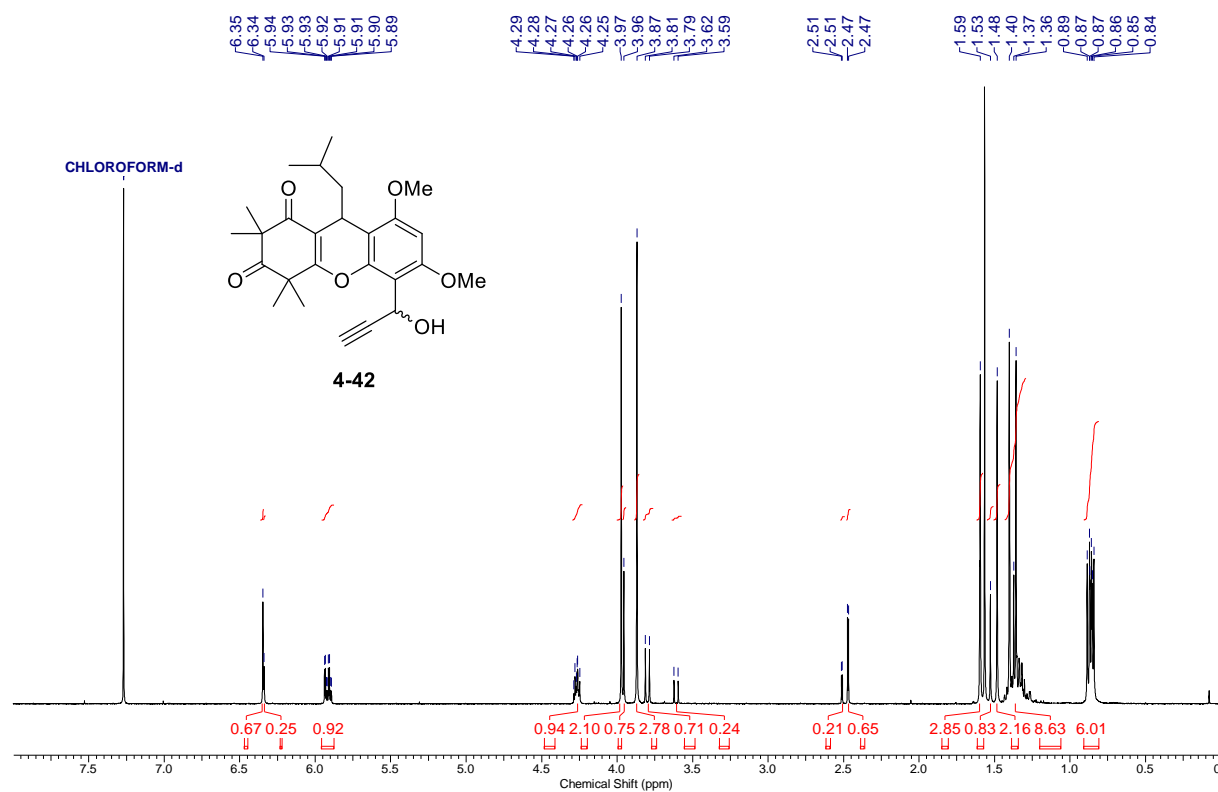


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

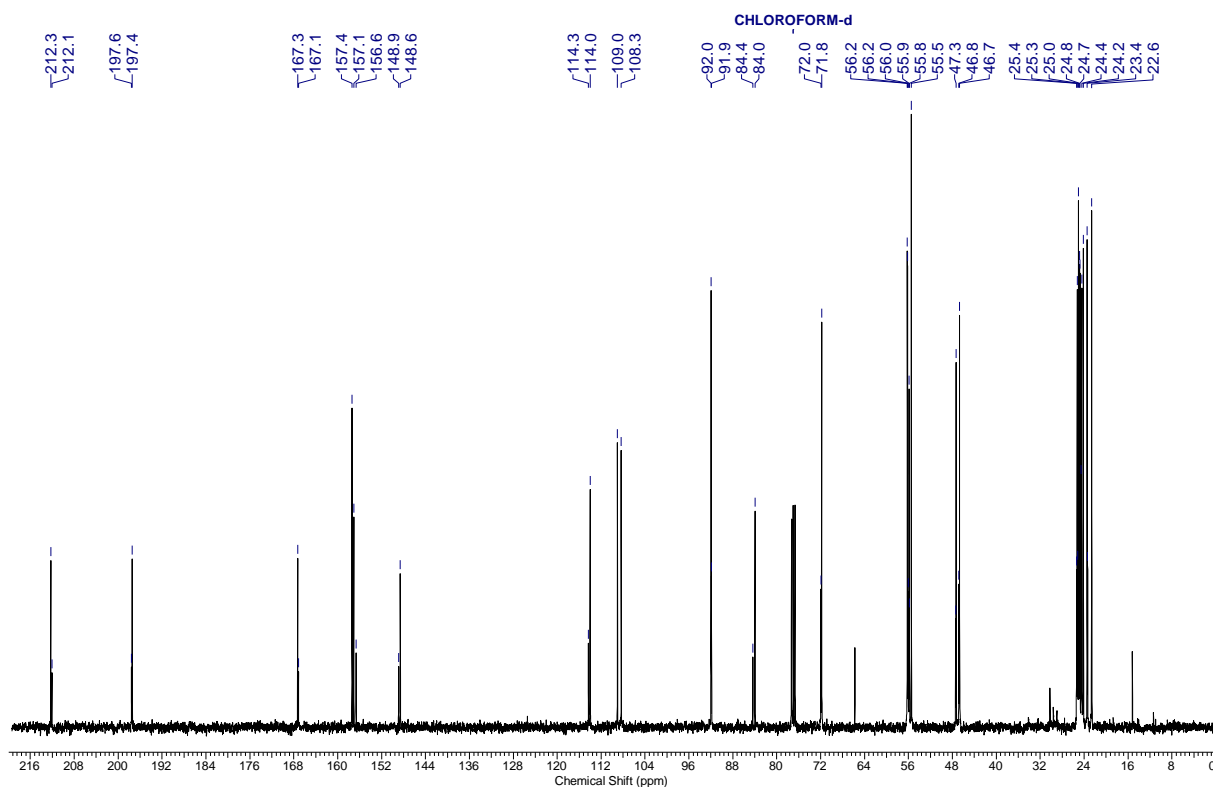


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

5-(1-Hydroxyprop-2-yn-1-yl)-9-isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-42)

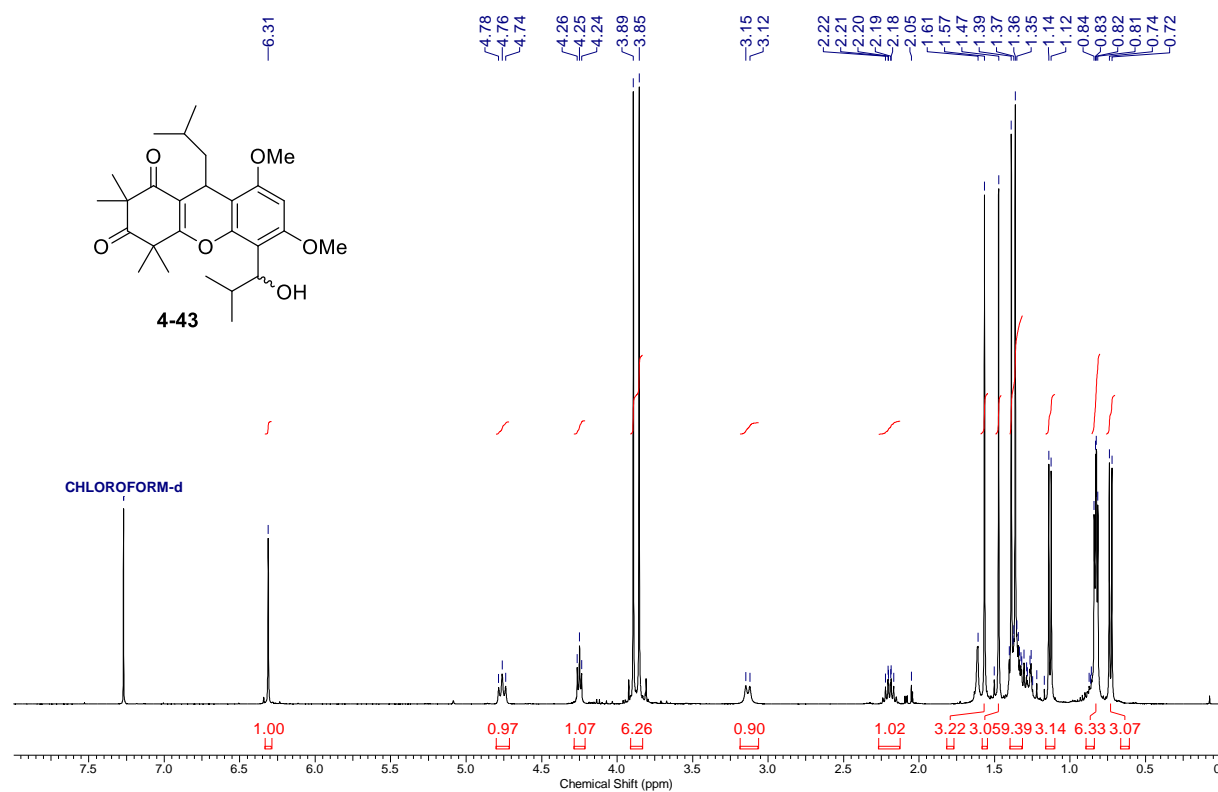


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

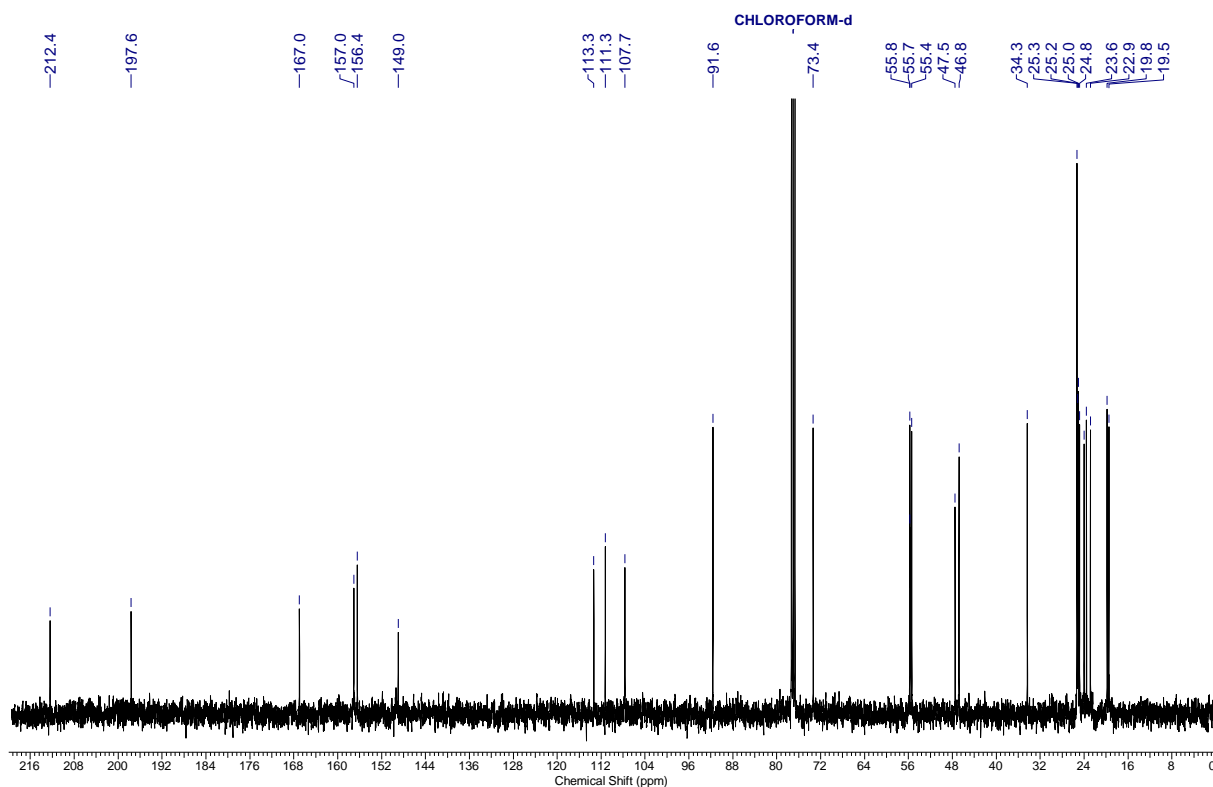


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

5-(1-Hydroxy-2-methylpropyl)-9-isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-43)

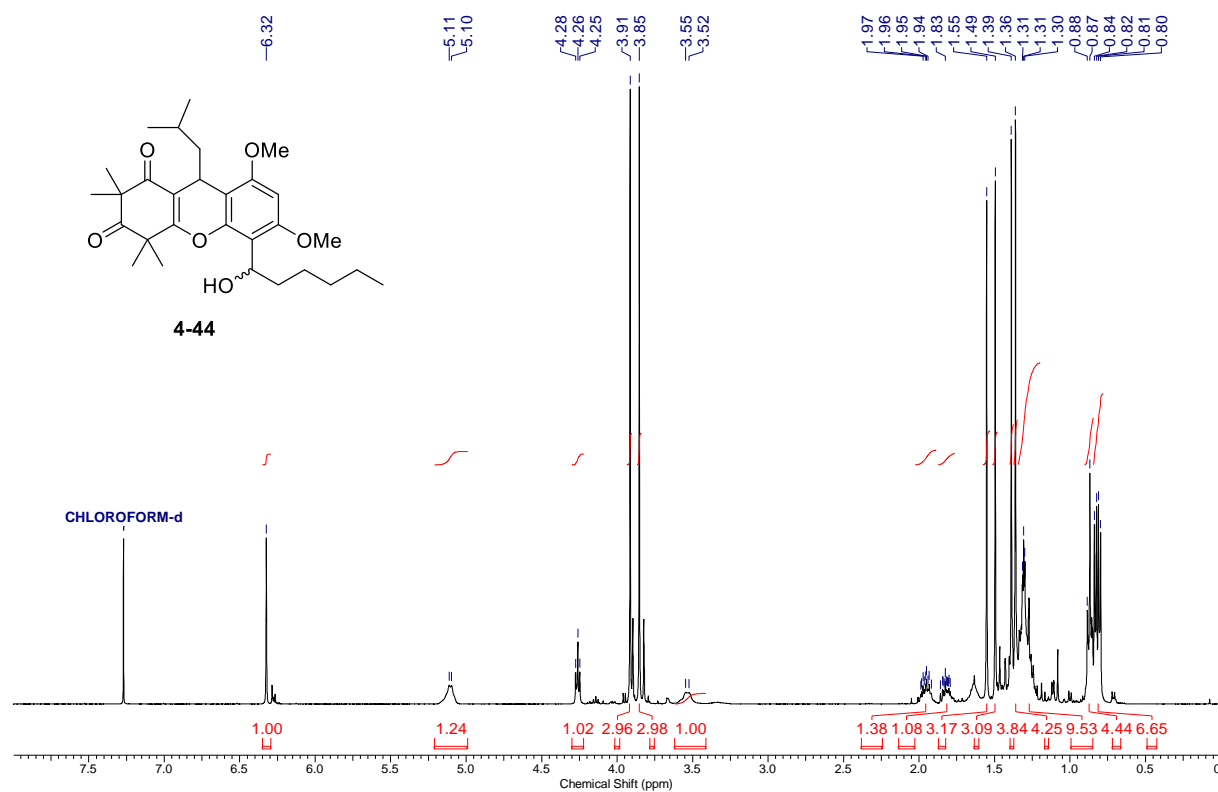


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

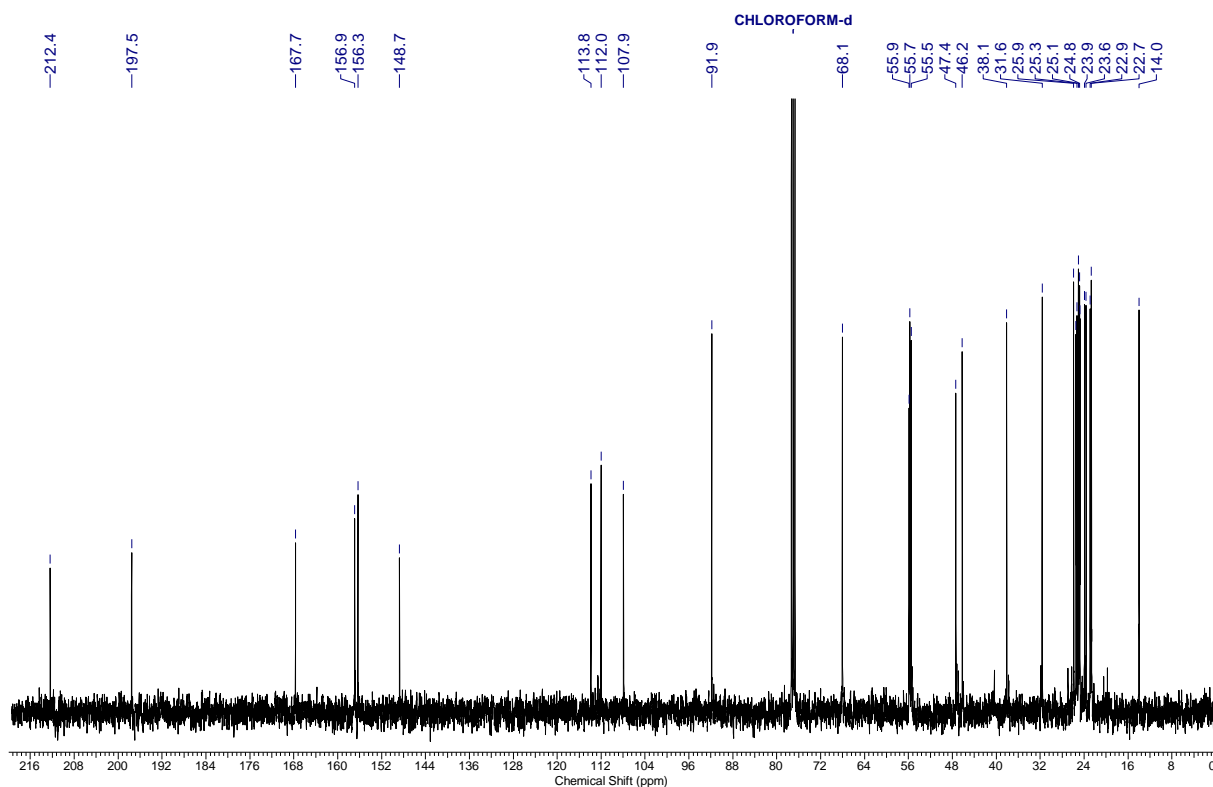


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

5-(1-Hydroxyhexyl)-9-isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-44)

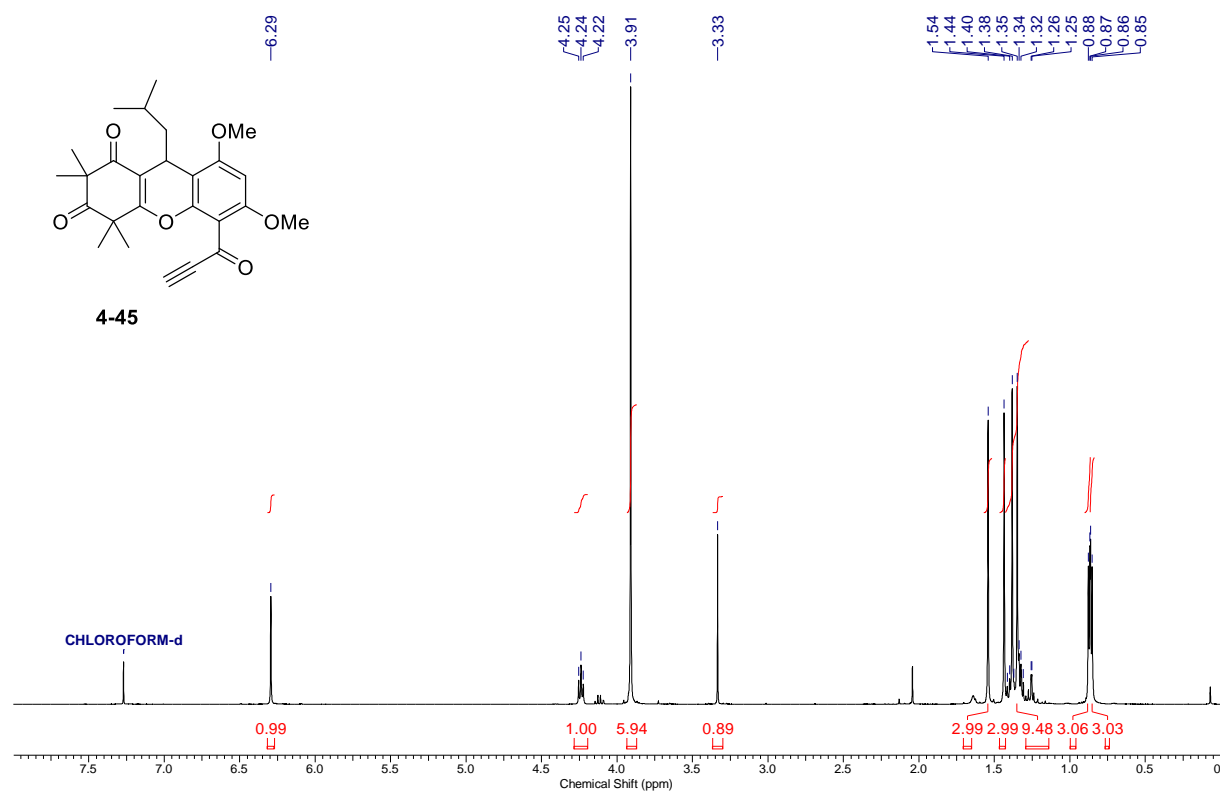


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

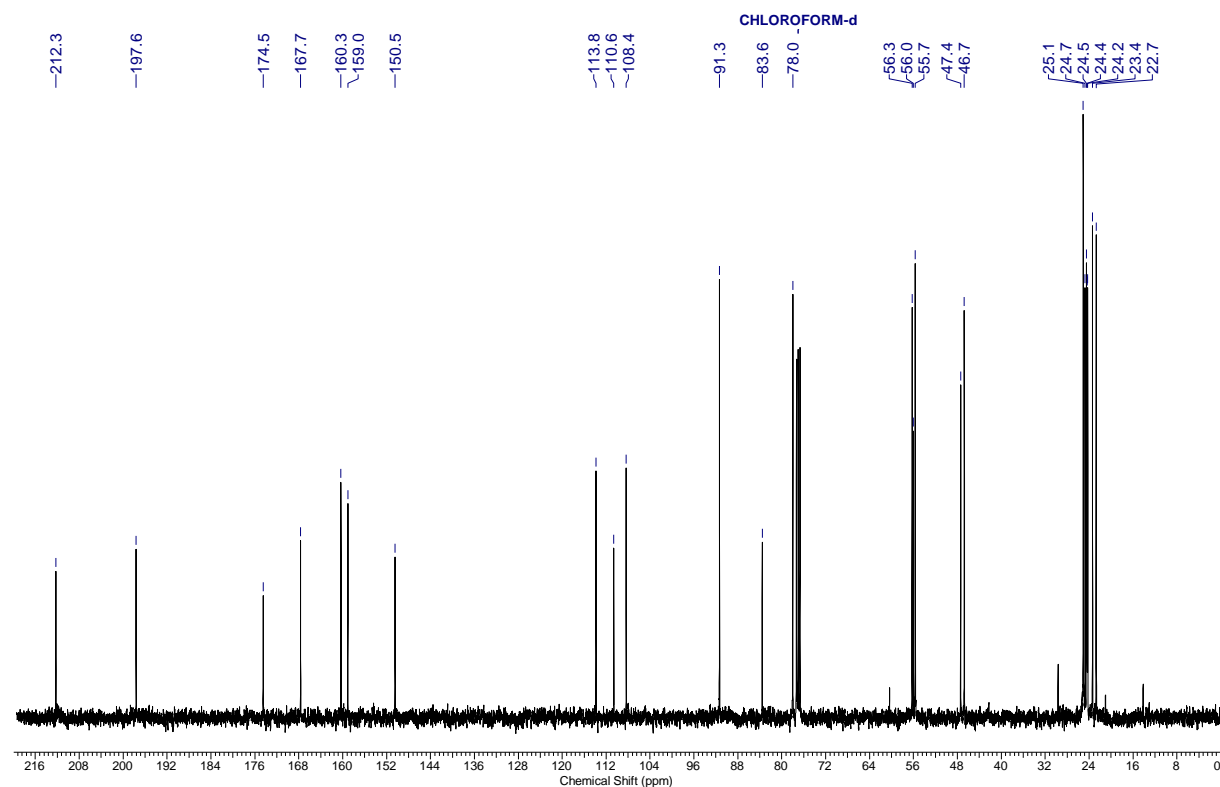


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

9-Isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-5-propioloyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-45)

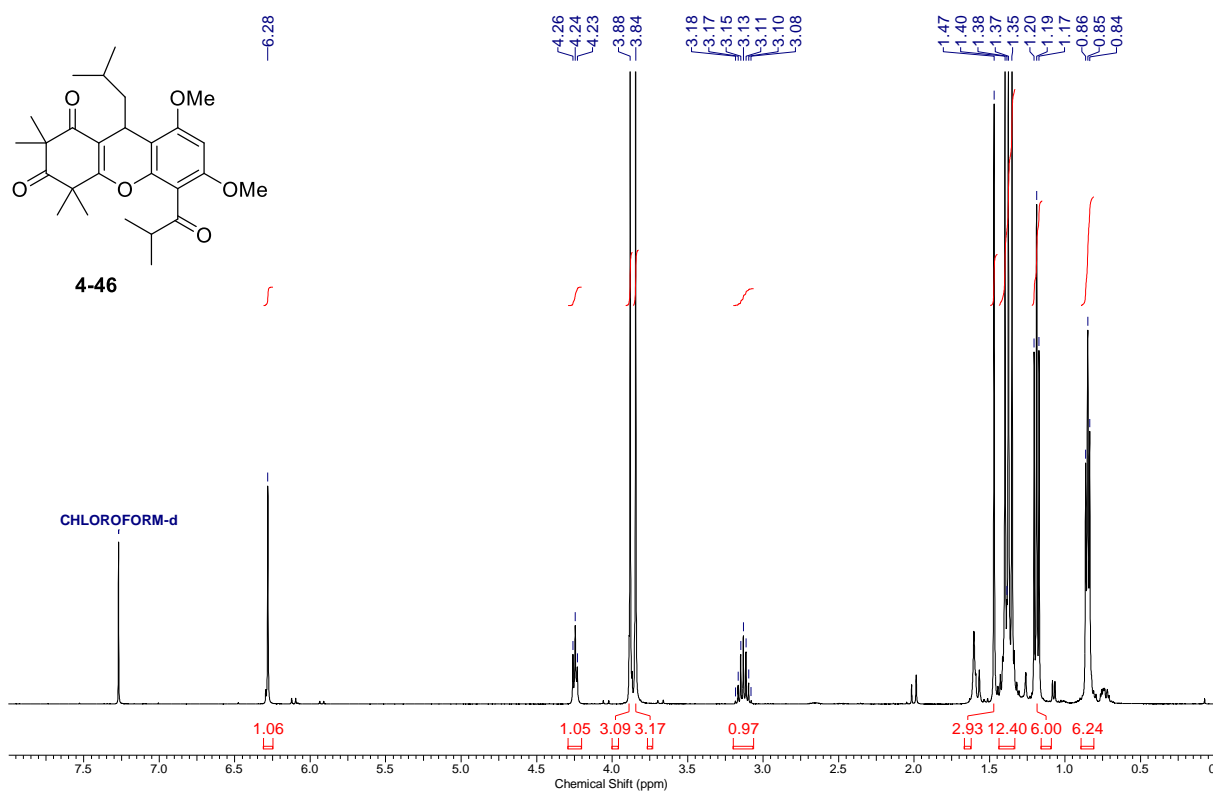


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

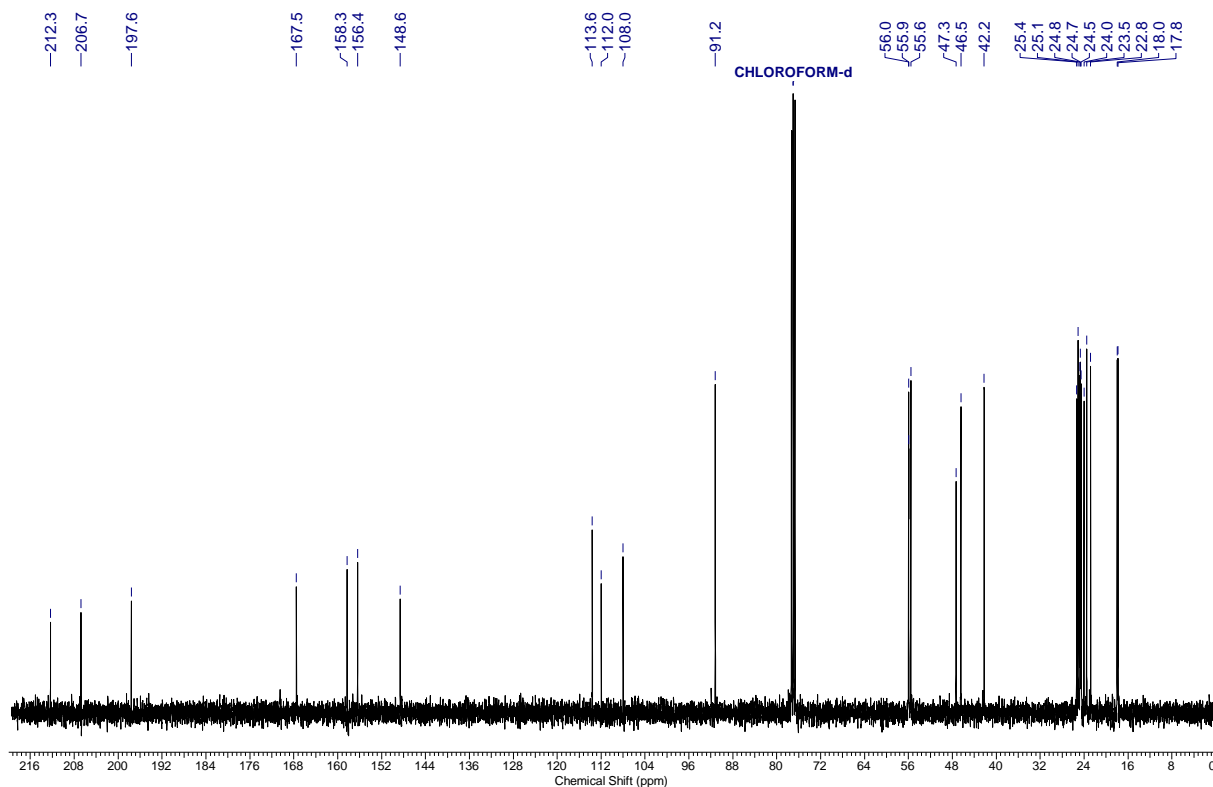


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

9-Isobutyl-5-isobutyryl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-46)

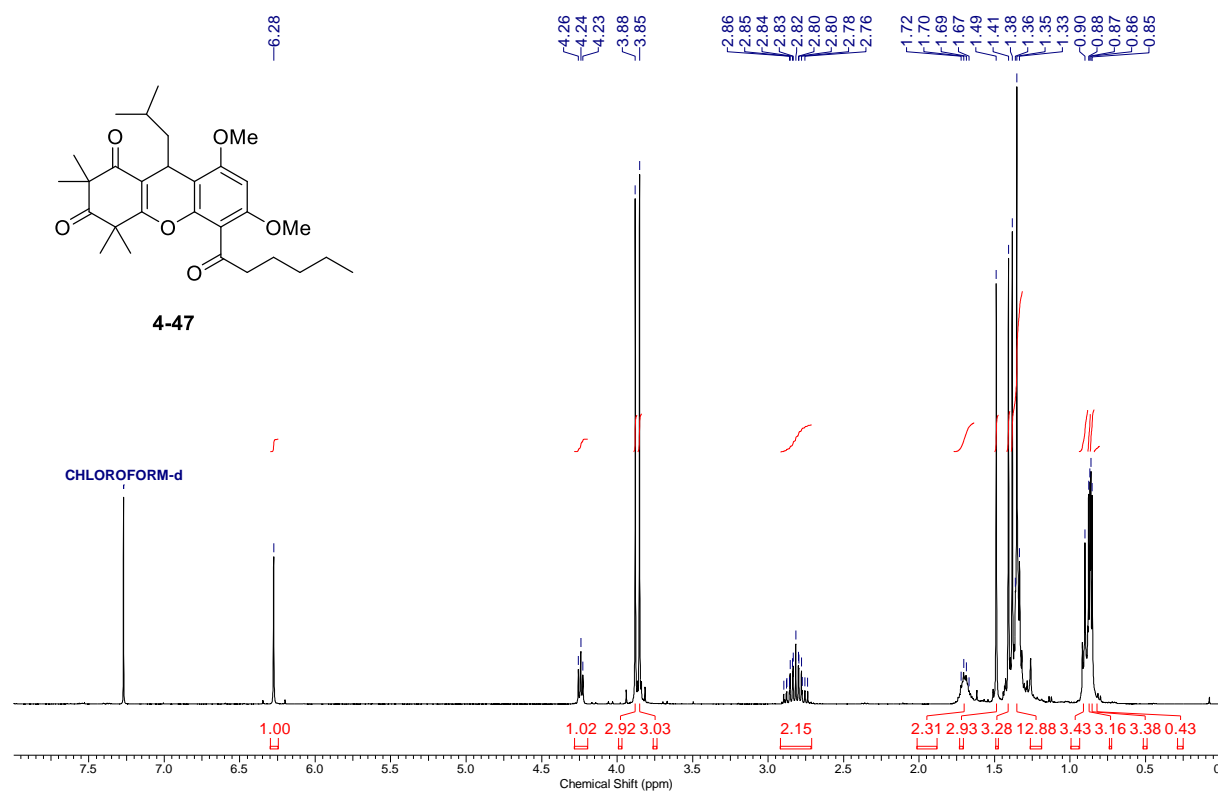


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

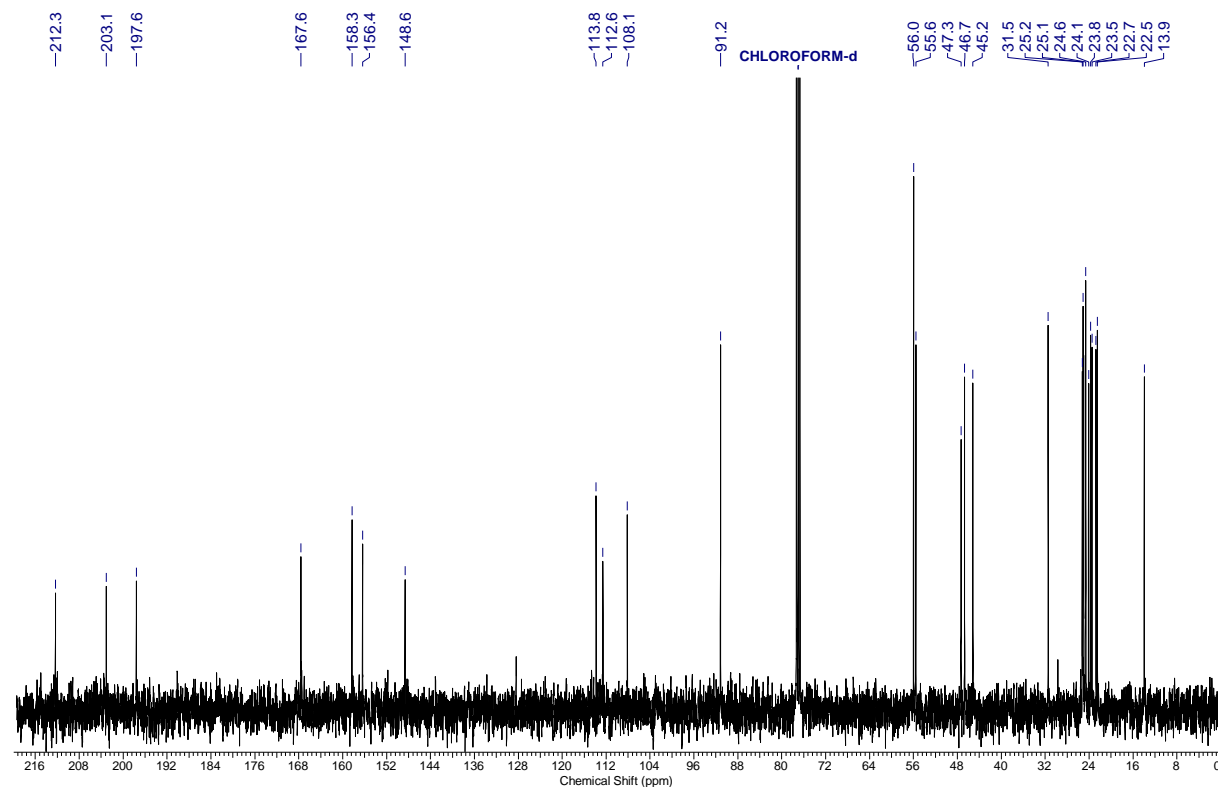


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

5-Hexanoyl-9-isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-47)

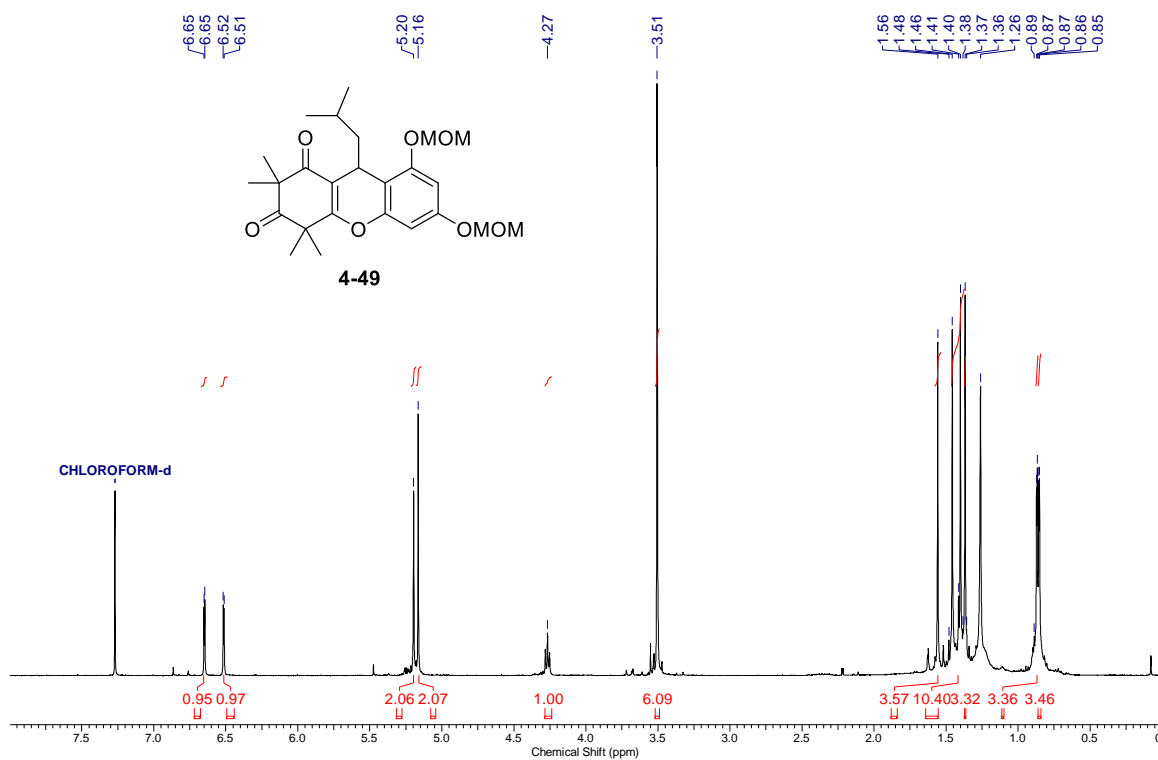


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

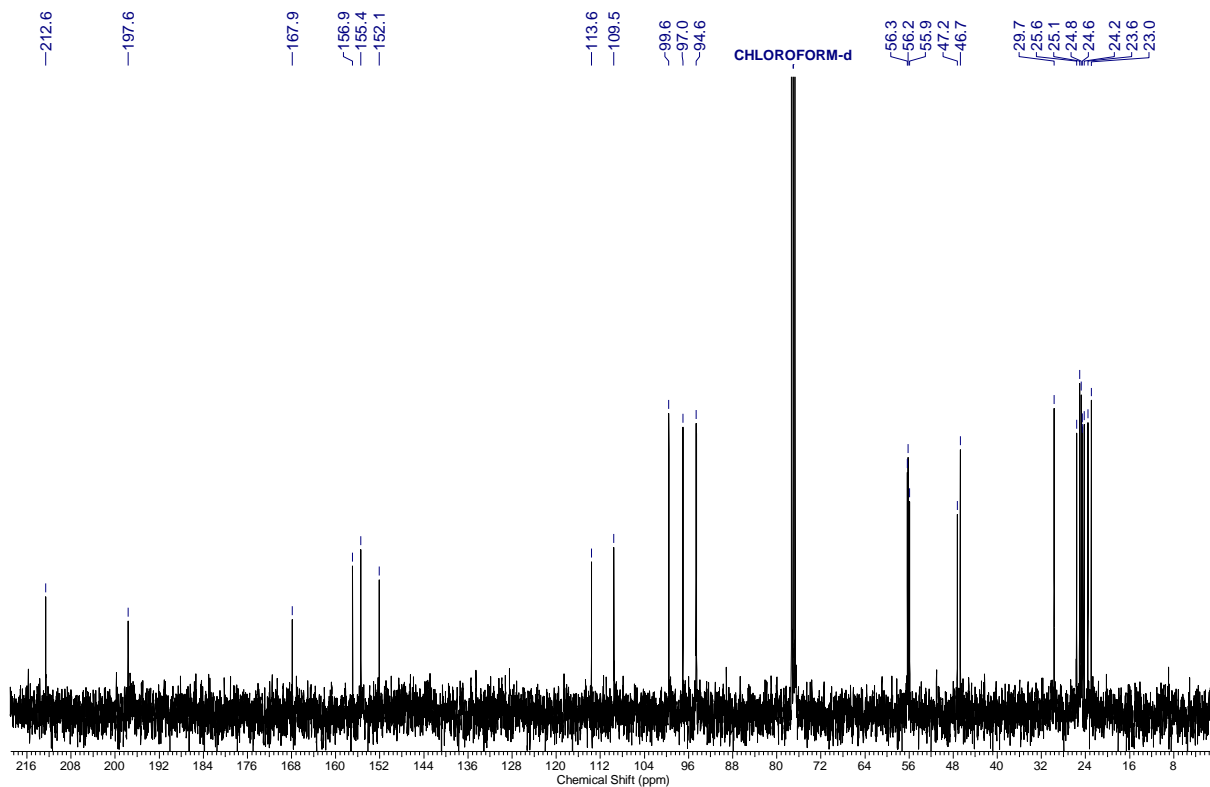


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

9-Isobutyl-6,8-bis(methoxymethoxy)-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-49)

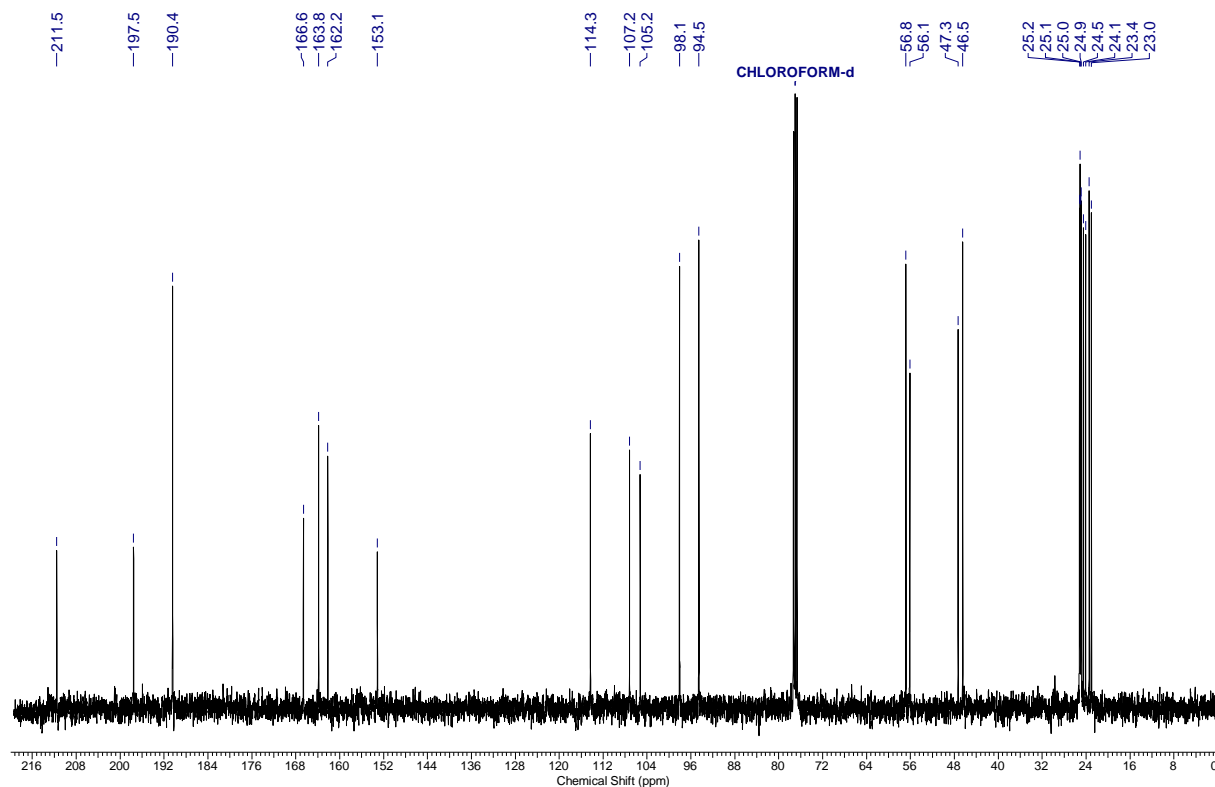
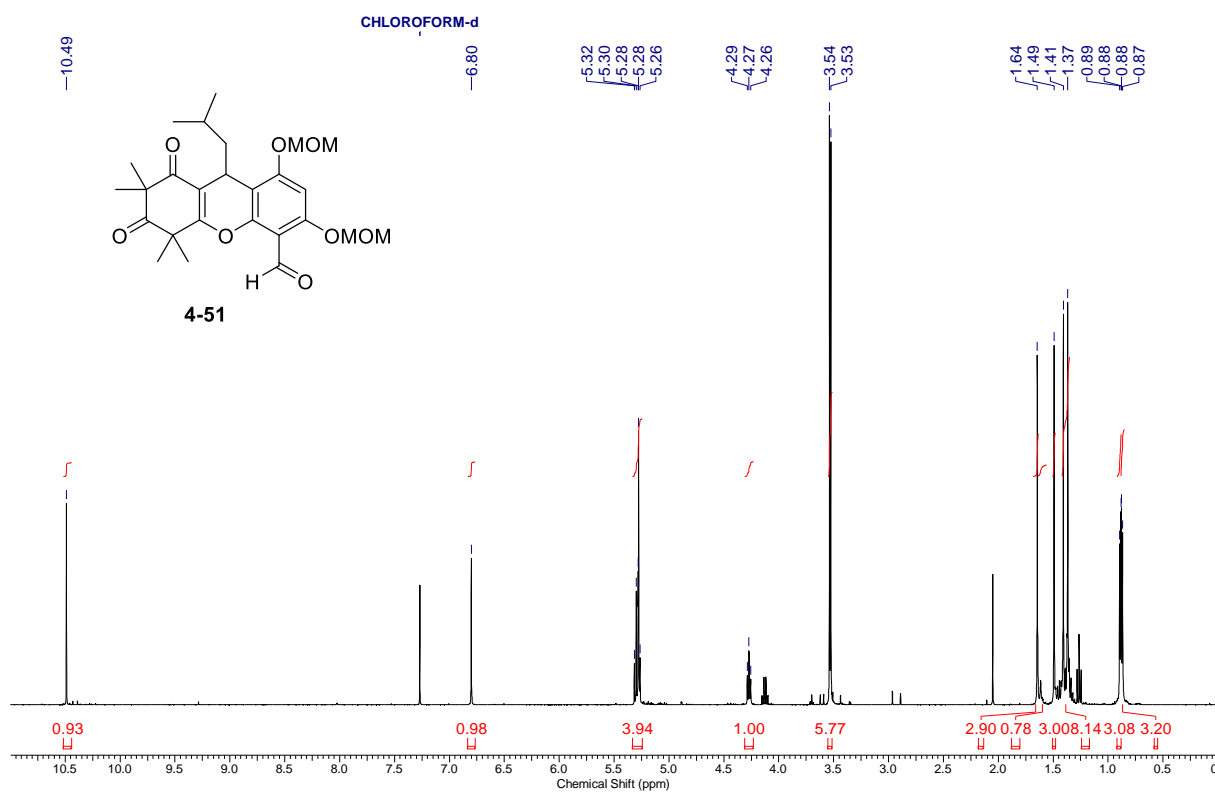


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)



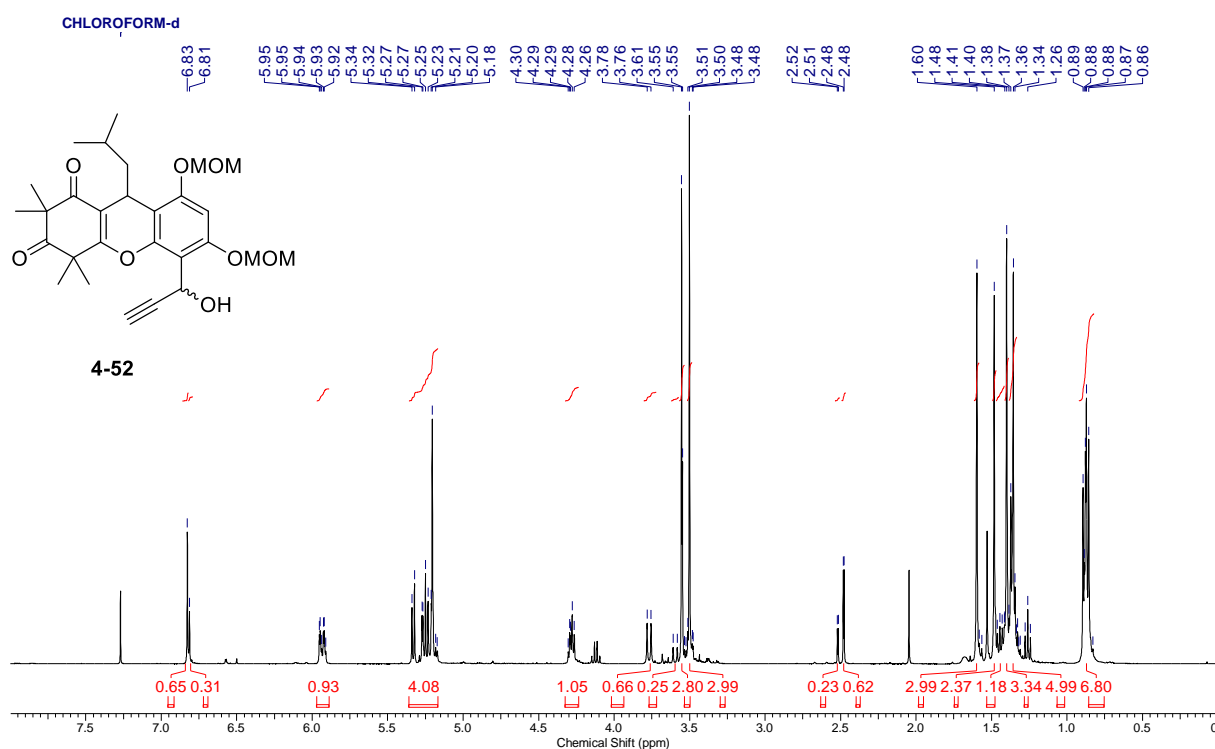
¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 219.0 ppm)

9-Isobutyl-6,8-bis(methoxymethoxy)-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-5-carbaldehyde (4-51)

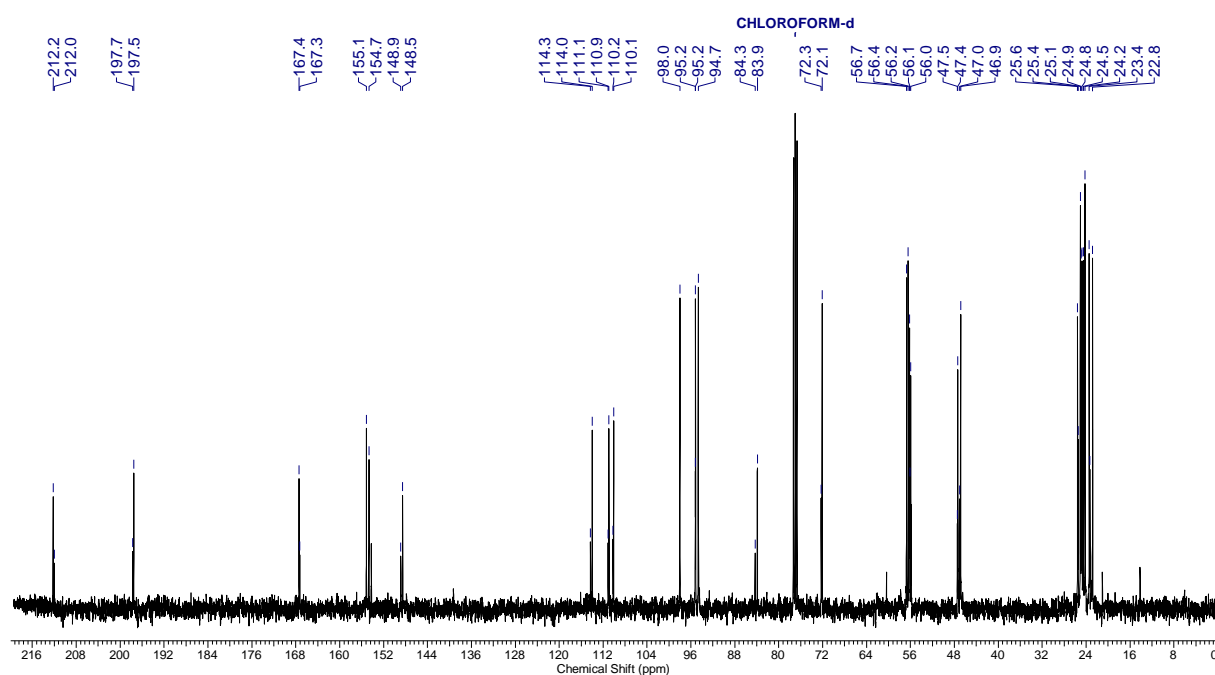


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

5-(1-Hydroxyprop-2-yn-1-yl)-9-isobutyl-6,8-bis(methoxymethoxy)-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-52)

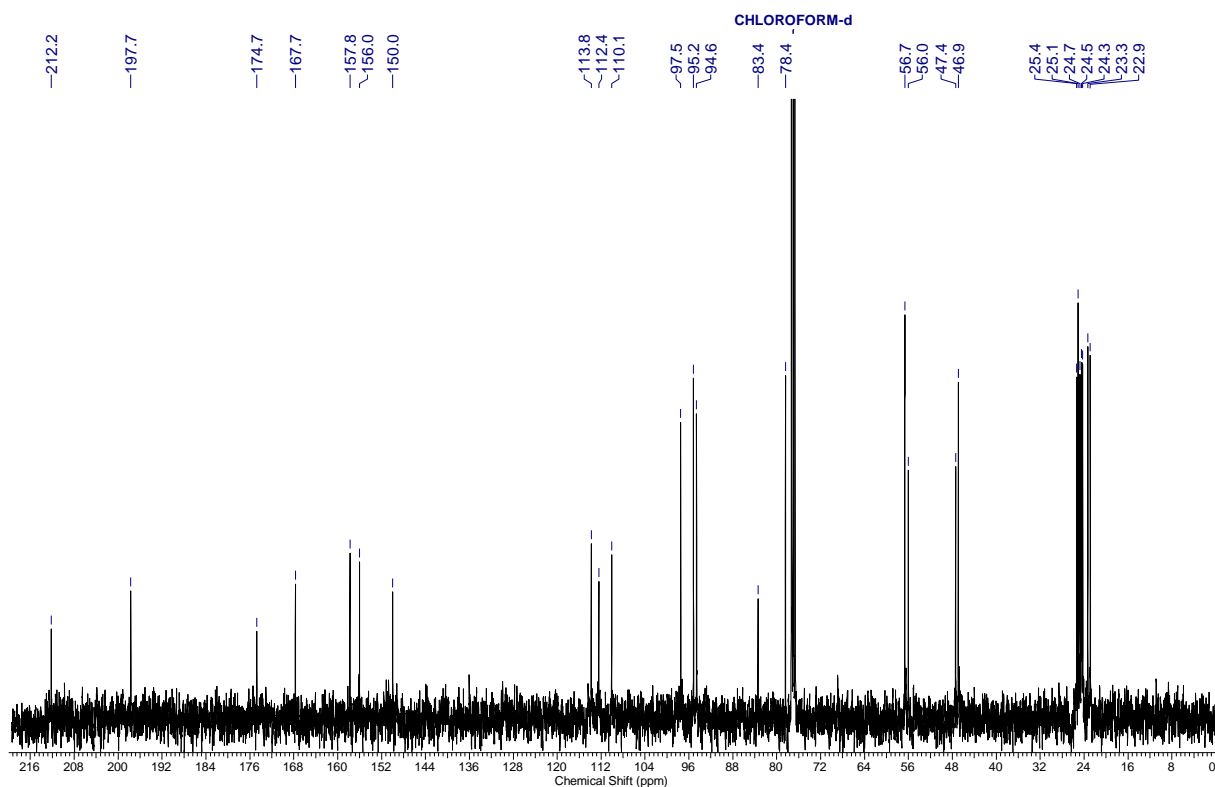
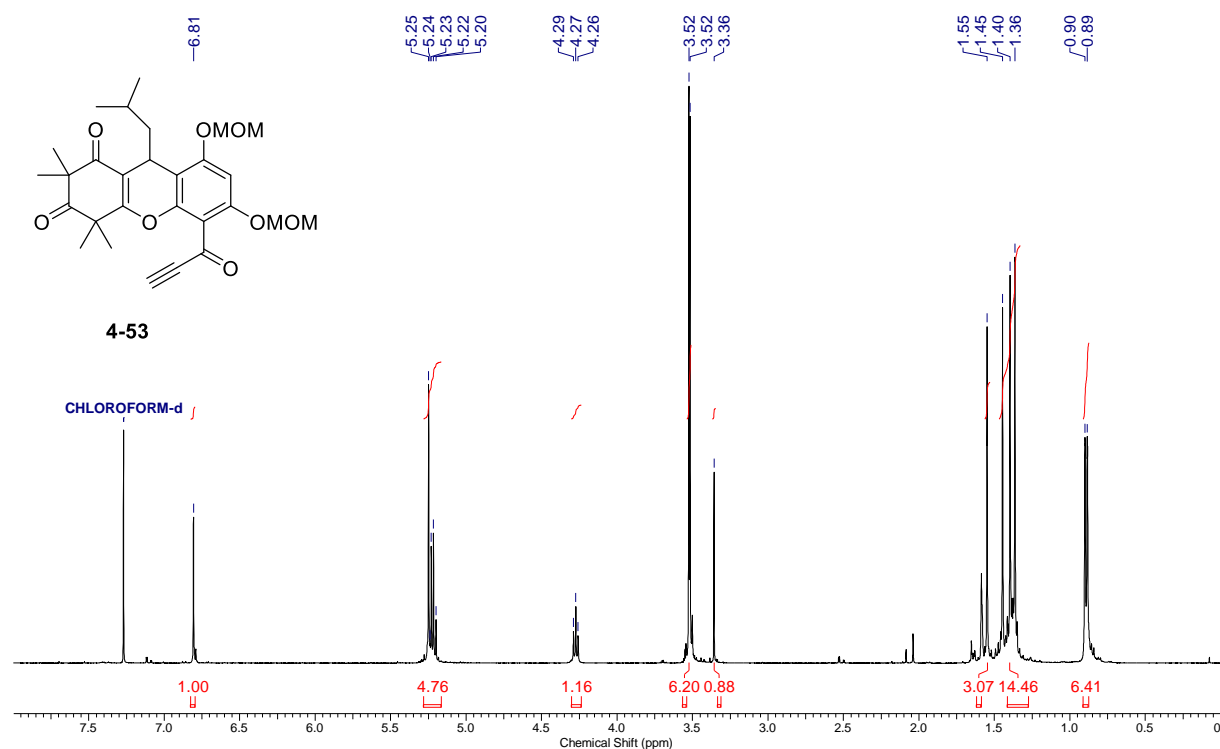


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

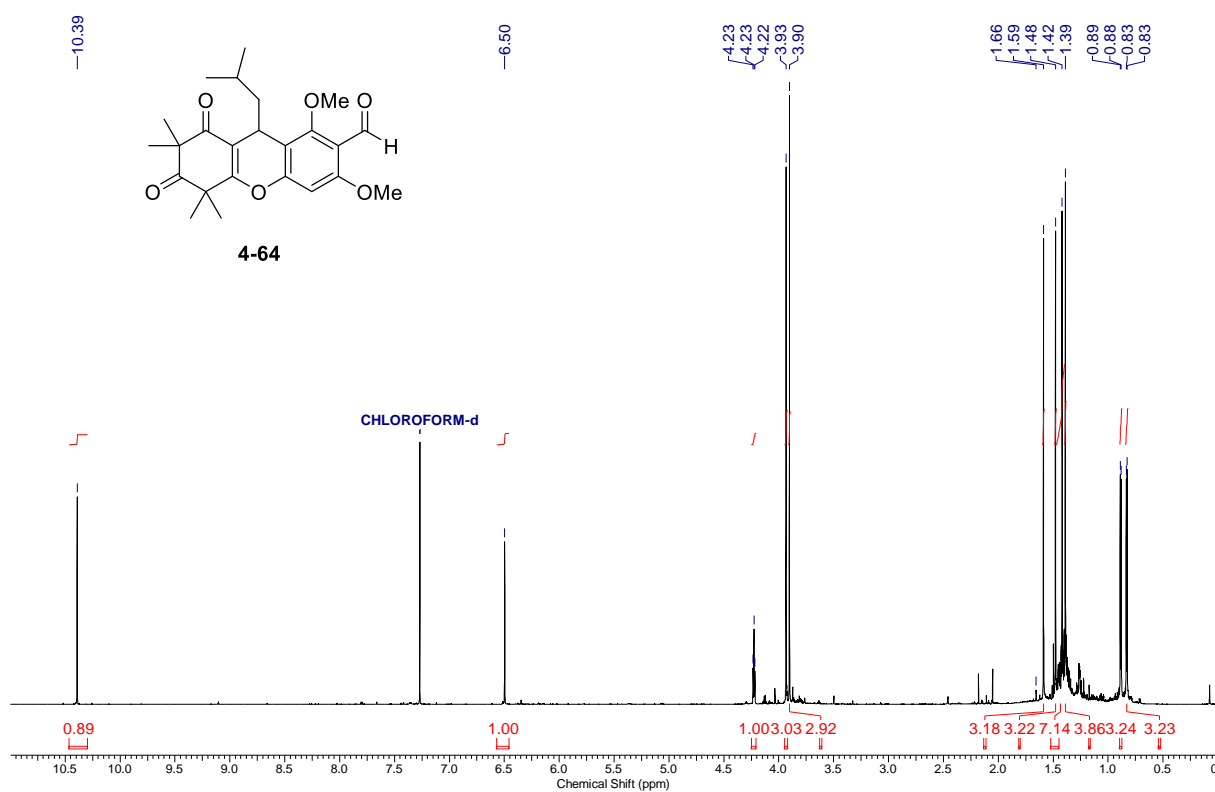


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

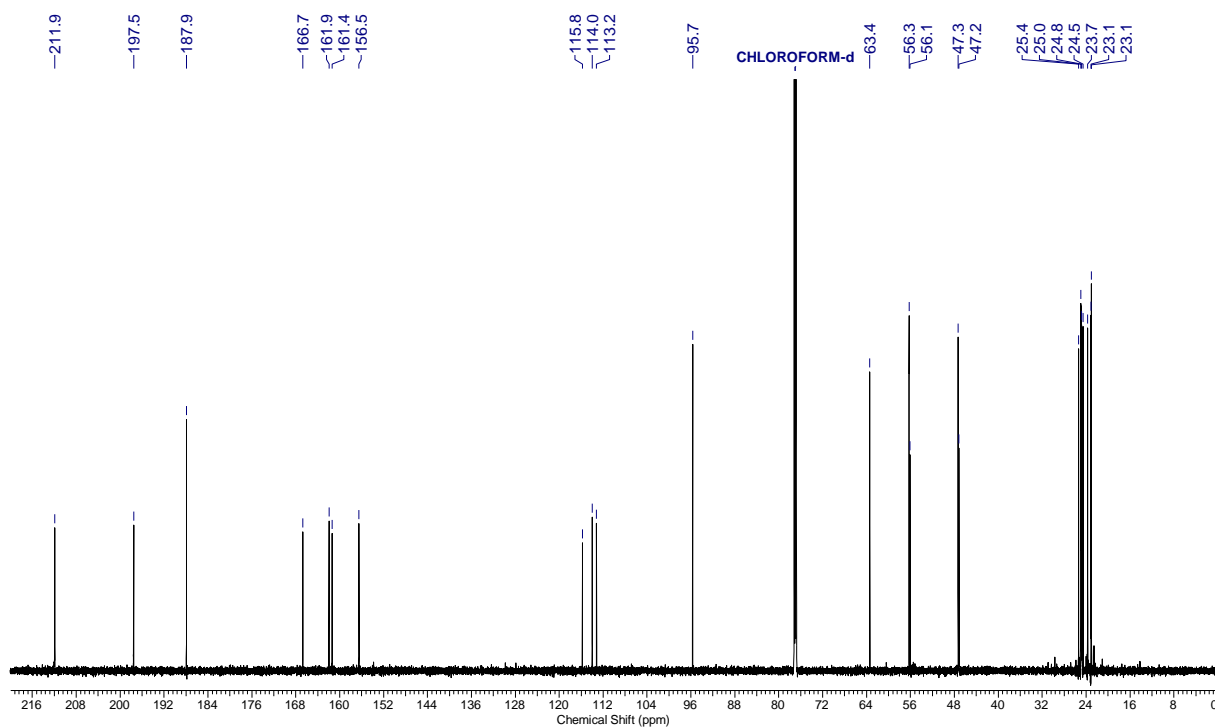
9-Isobutyl-6,8-bis(methoxymethoxy)-2,2,4,4-tetramethyl-5-propioloyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-53)



9-Isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-7-carbaldehyde (4-64)

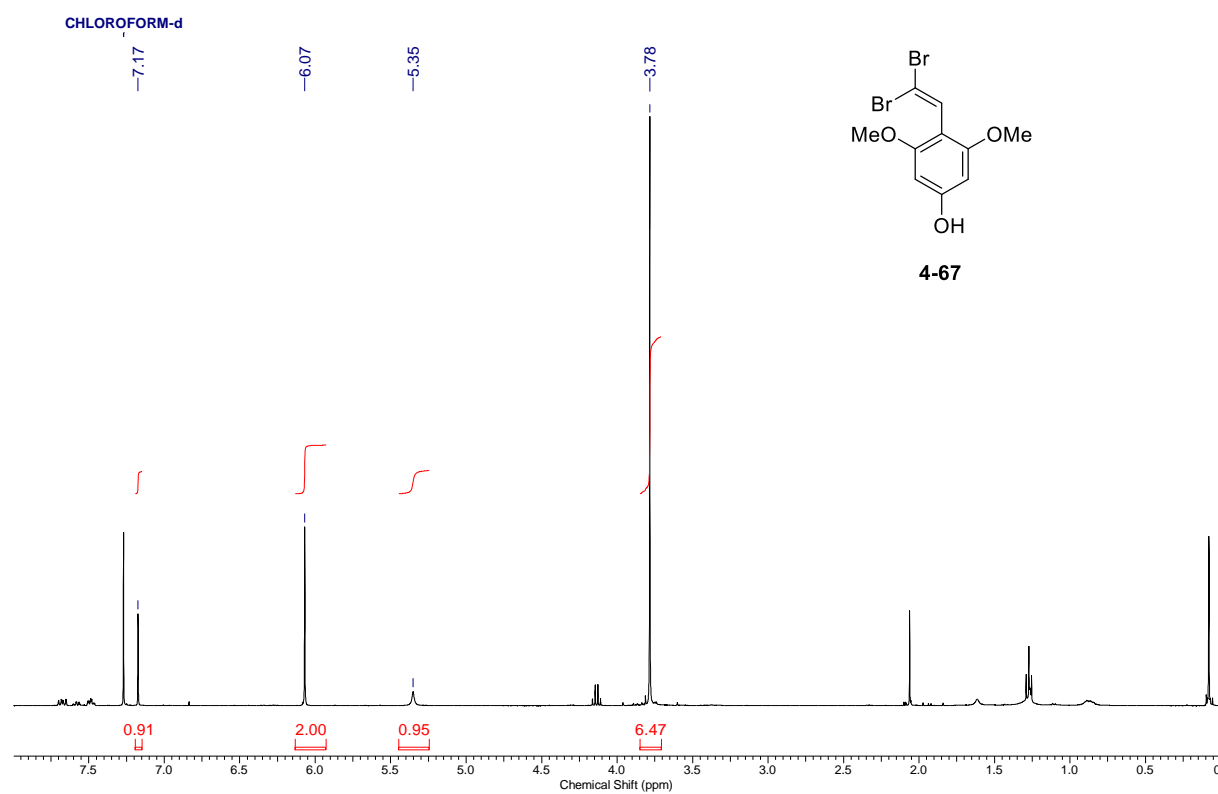


^1H NMR (700 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 11.0 ppm)

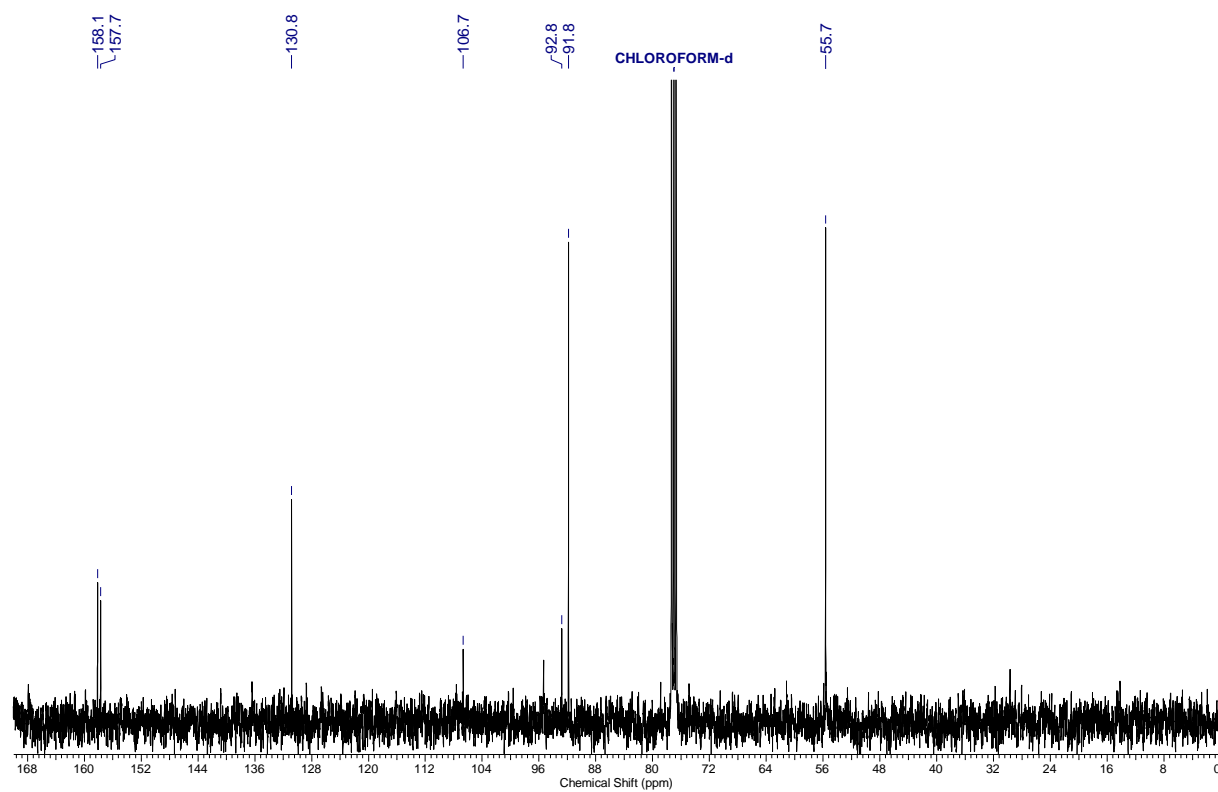


^{13}C NMR (176 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 220.0 ppm)

4-(2,2-Dibromovinyl)-3,5-dimethoxyphenol (4-67)

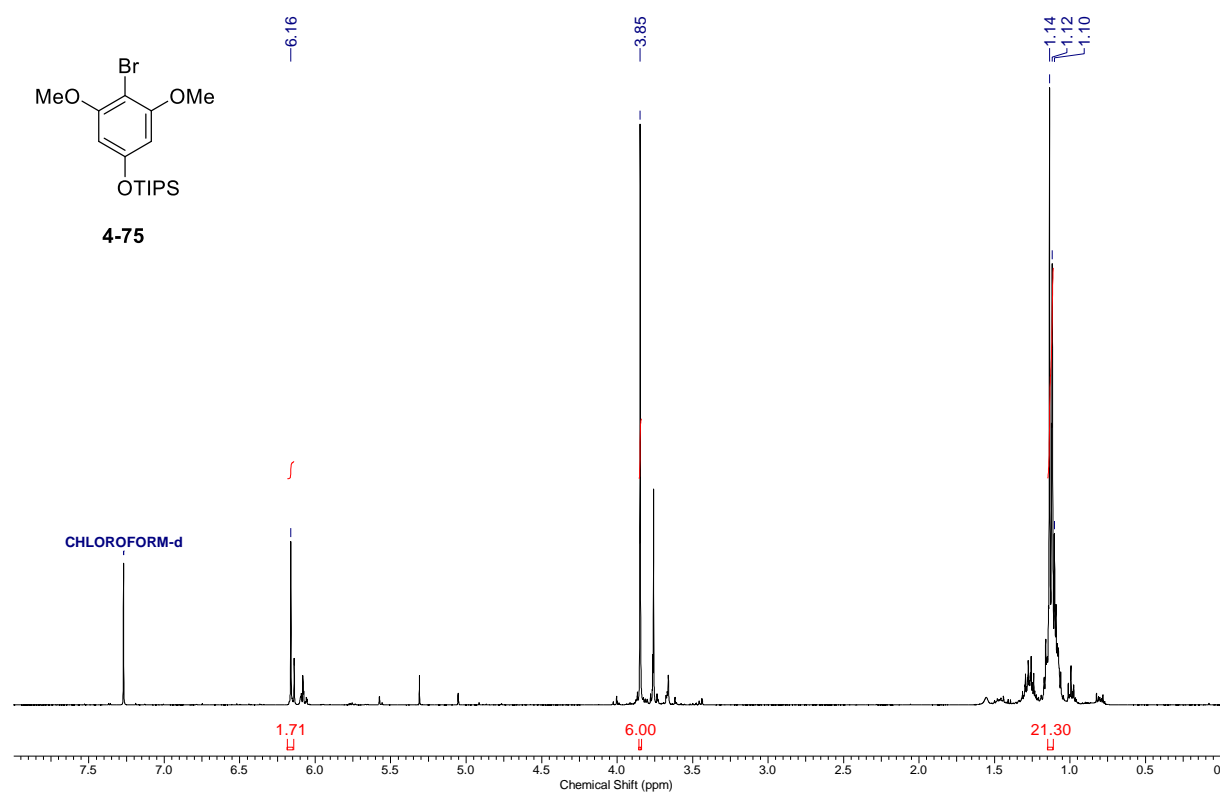


^1H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 8.0 ppm)

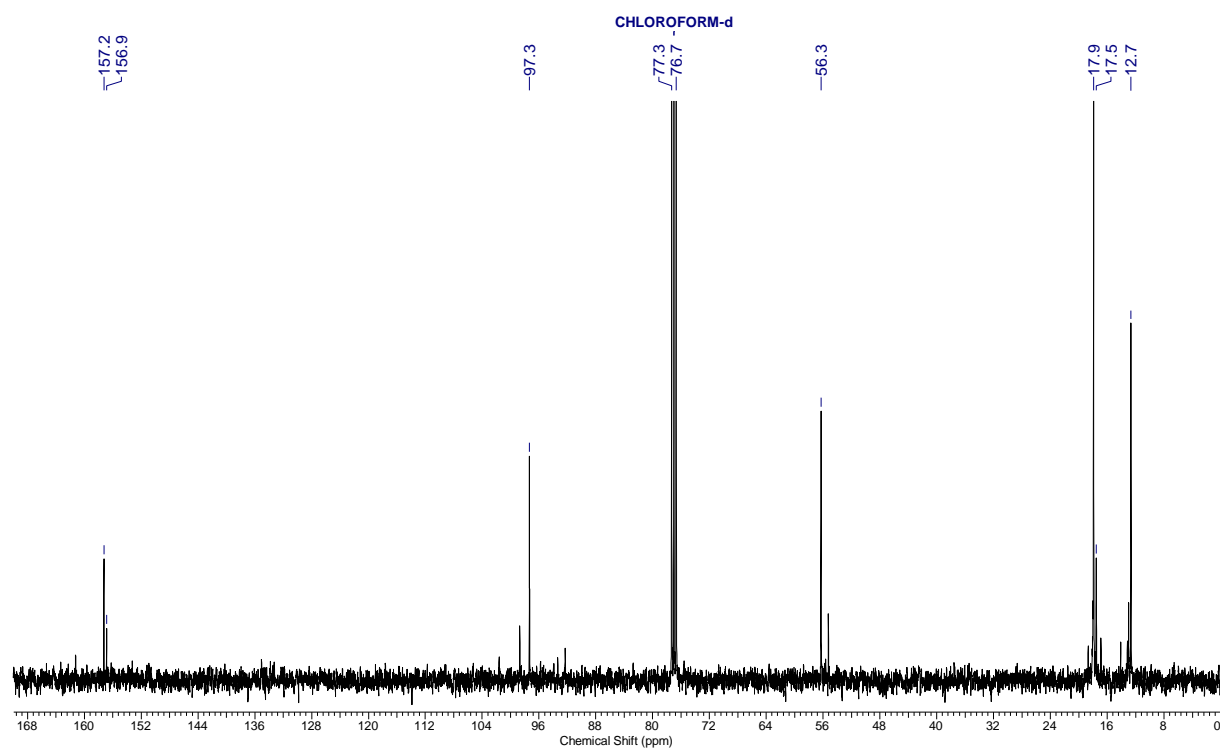


^{13}C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 170.0 ppm)

(4-Bromo-3,5-dimethoxyphenoxy)triisopropylsilane (4-75)

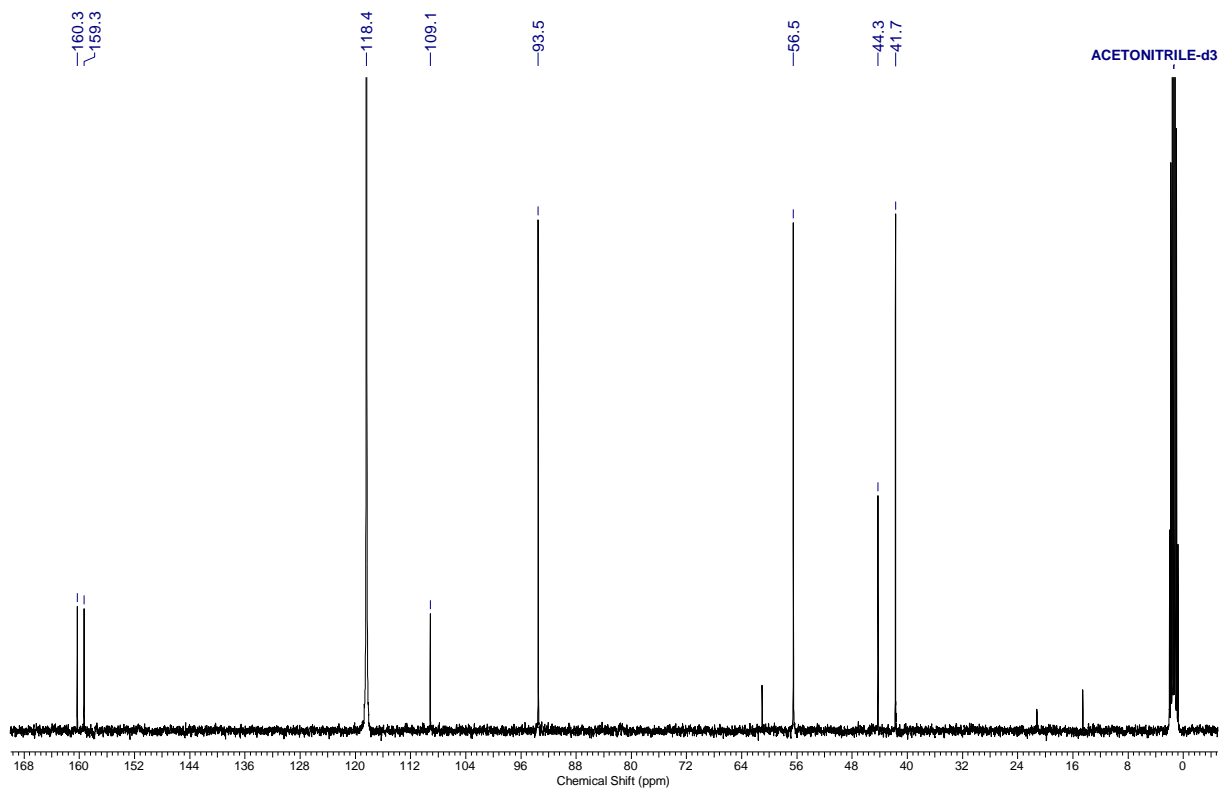
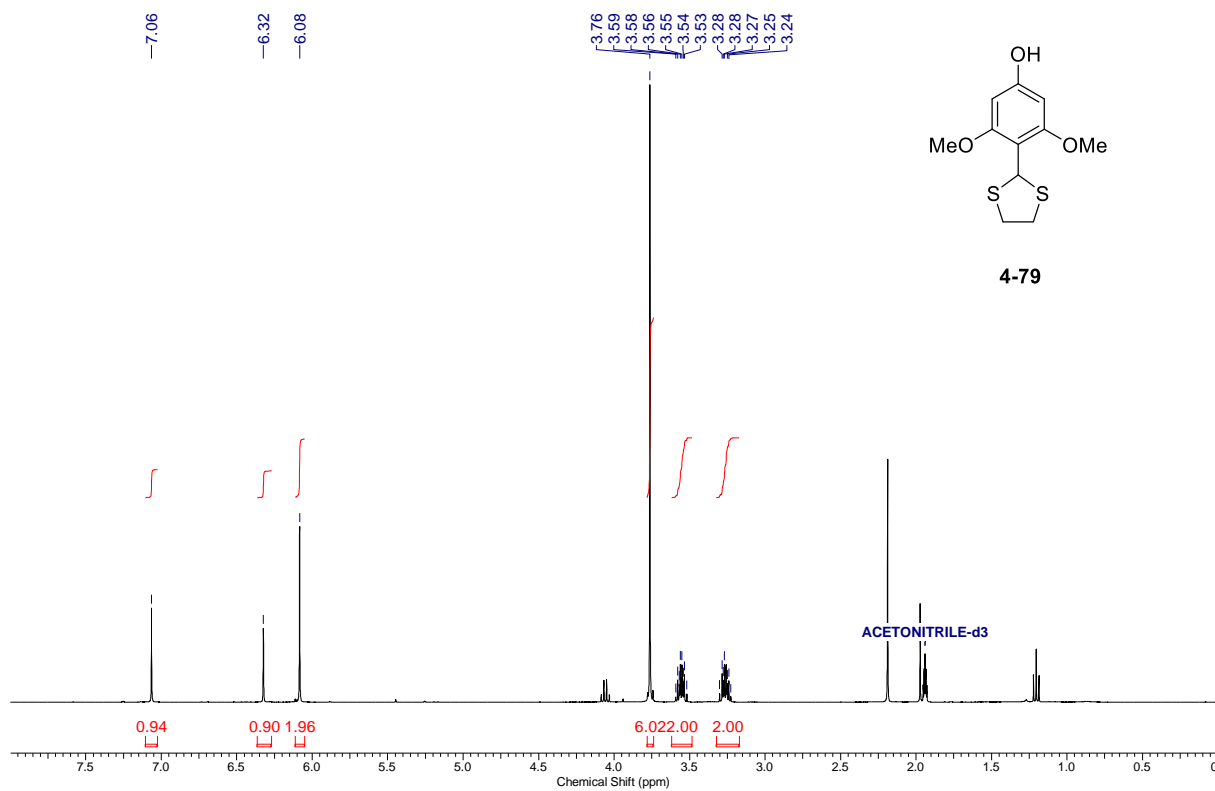


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

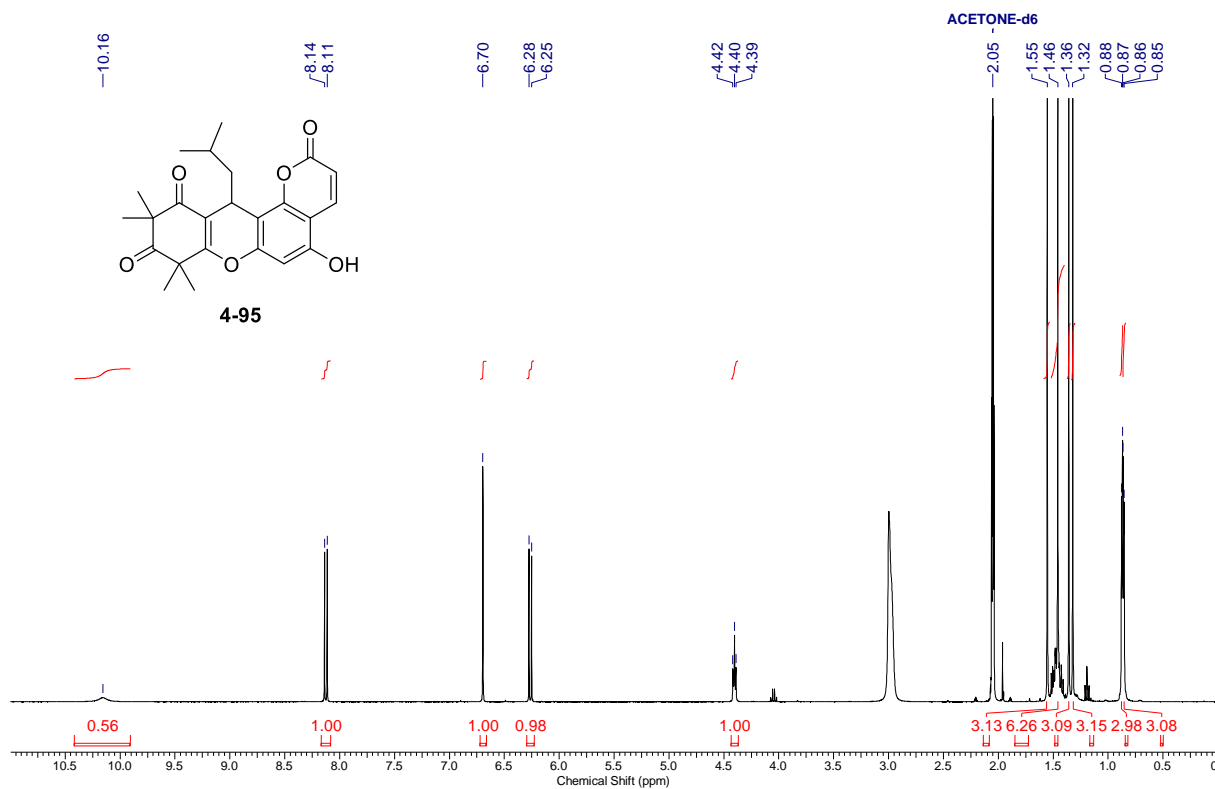


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 170.0 ppm)

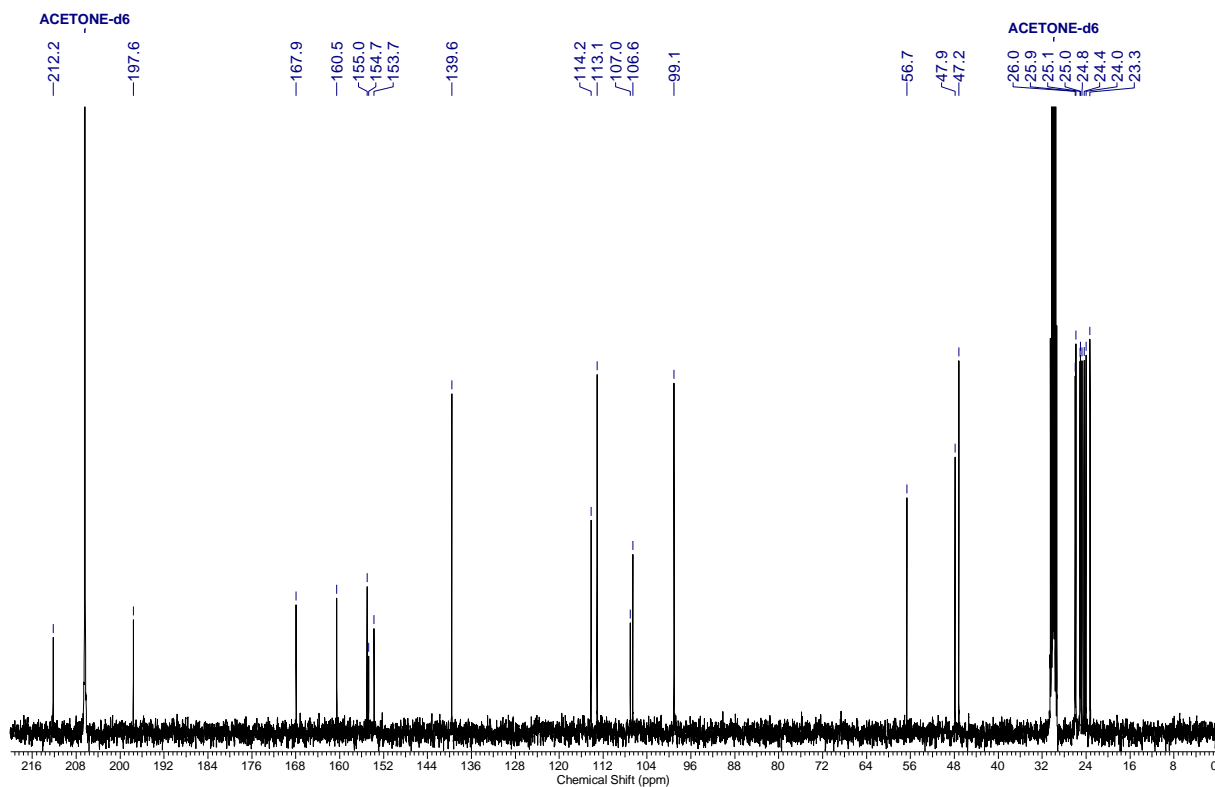
4-(1,3-Dithiolan-2-yl)-3,5-dimethoxyphenol (4-79)



5-Hydroxy-12-isobutyl-8,8,10,10-tetramethyl-8,12-dihydro-2*H*,9*H*-pyrano[2,3-*a*]xanthene-2,9,11(10*H*)-trione (4-95)

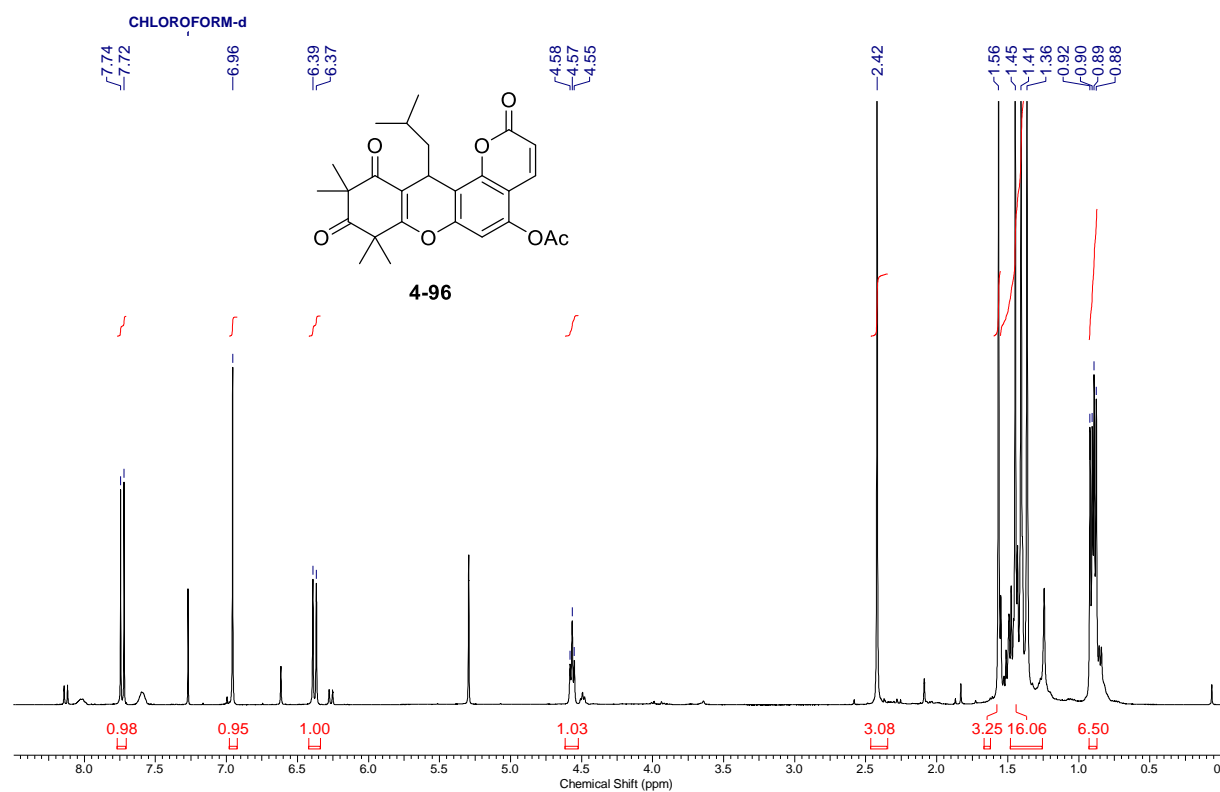


¹H NMR (400 MHz) spectrum in acetone-d₆ (0.0 – 11.0 ppm)

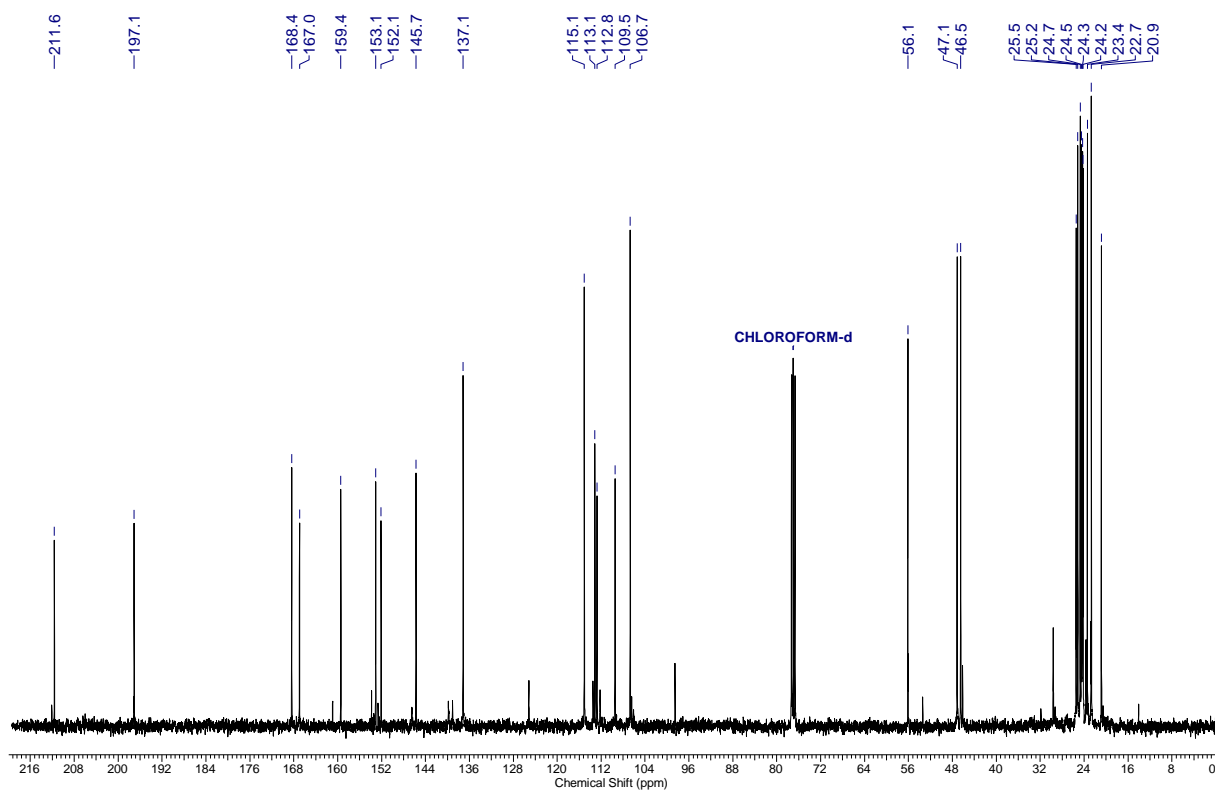


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in acetone-d₆ (0.0 – 220.0 ppm)

12-Isobutyl-8,8,10,10-tetramethyl-2,9,11-trioxo-8,10,11,12-tetrahydro-2H,9H-pyrano[2,3-a]xanthen-5-yl acetate (4-96)

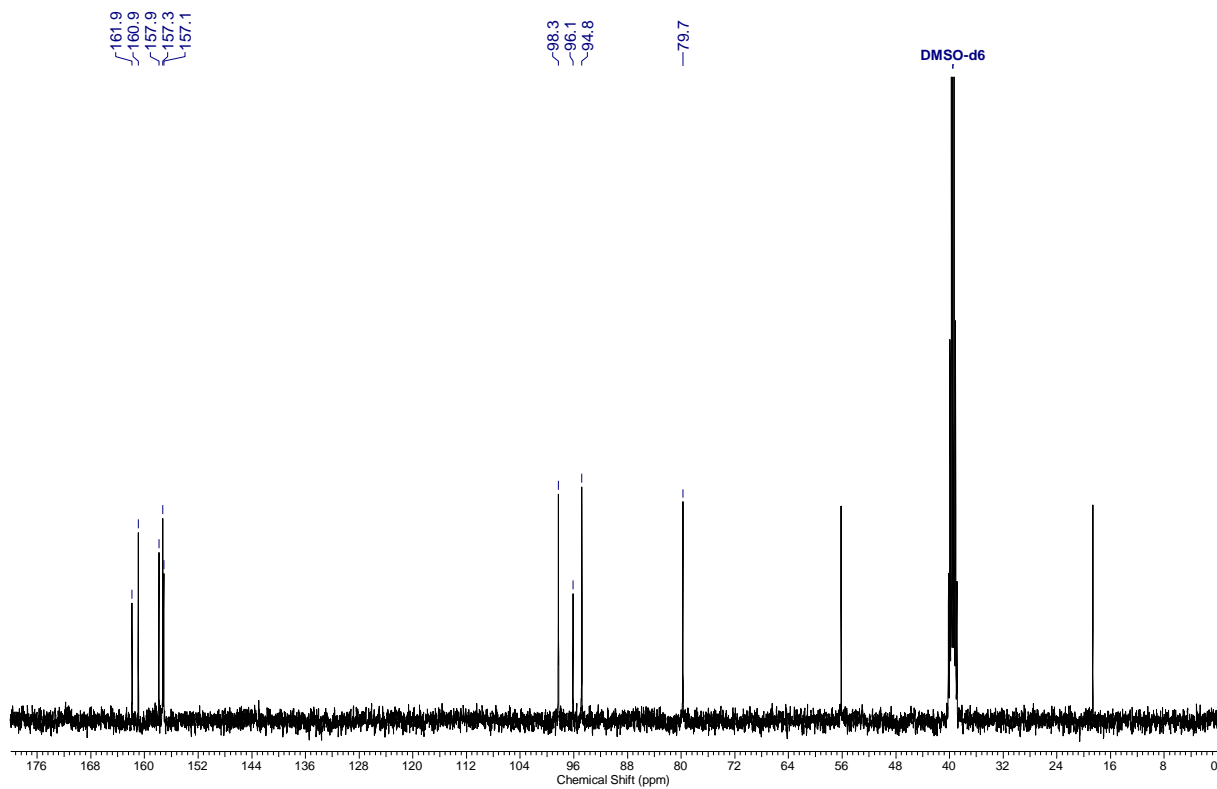
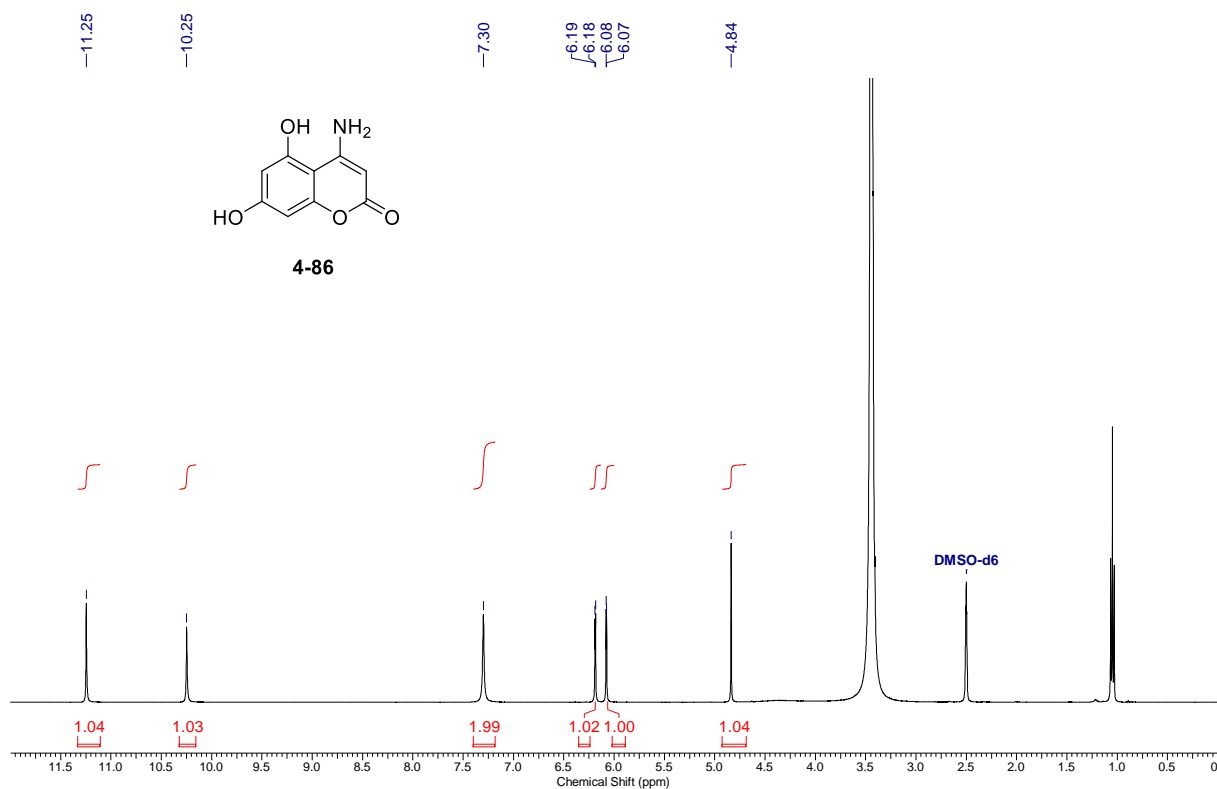


^1H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 8.5 ppm)

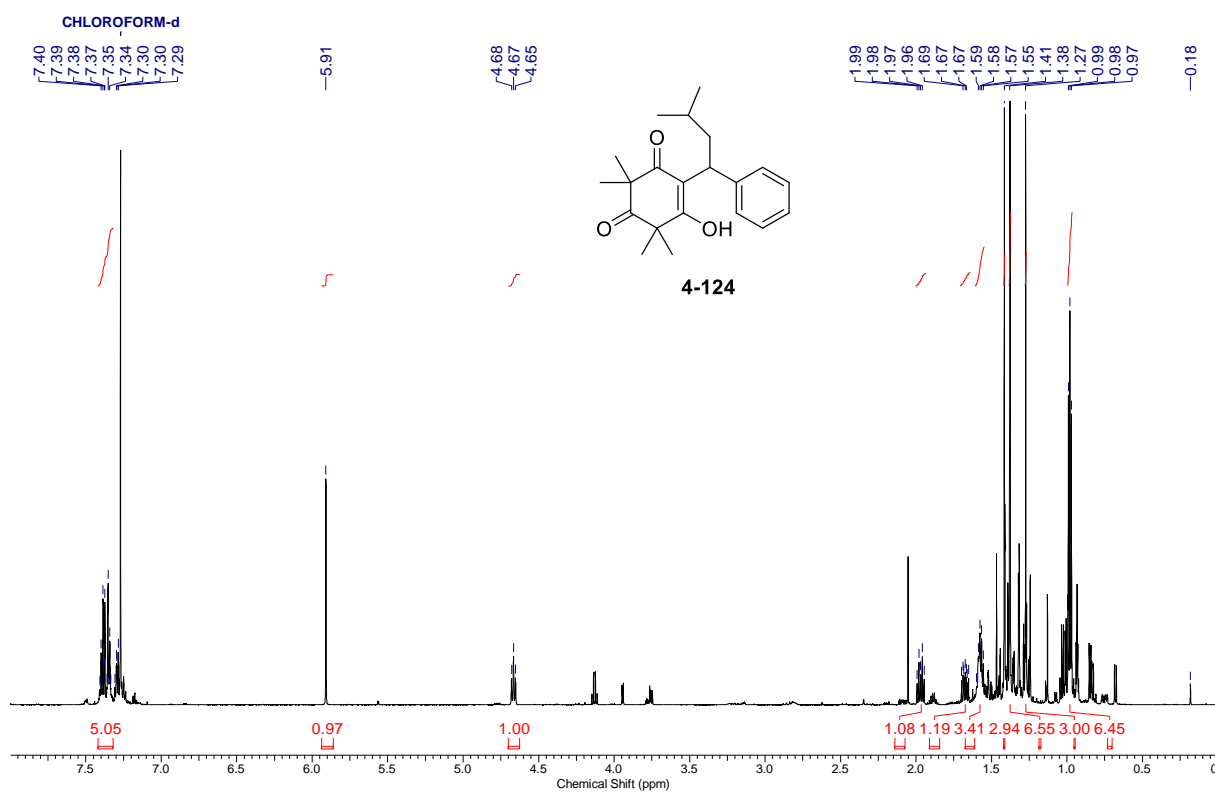


^{13}C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 220.0 ppm)

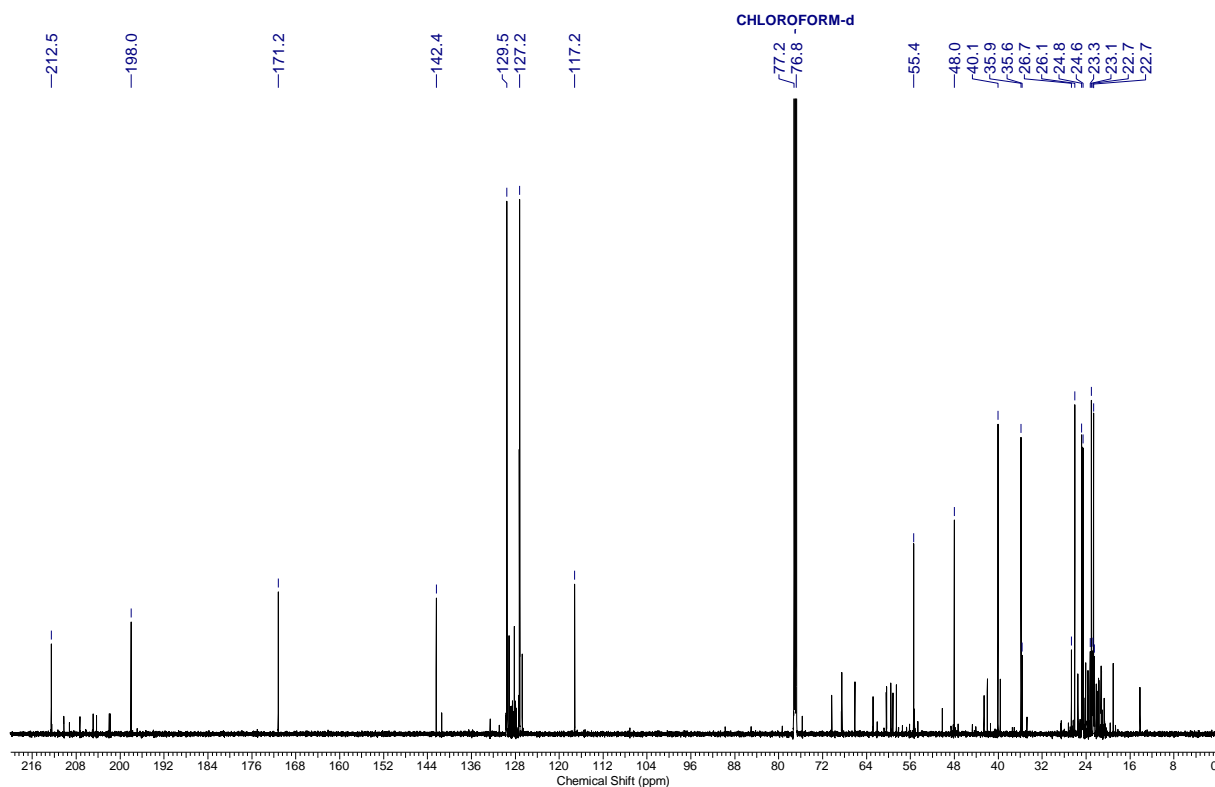
4-Amino-5,7-dihydroxy-2H-chromen-2-one (4-86)



**5-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-(3-methyl-1-phenylbutyl)cyclohex-4-ene-1,3-dione
(4-124)**

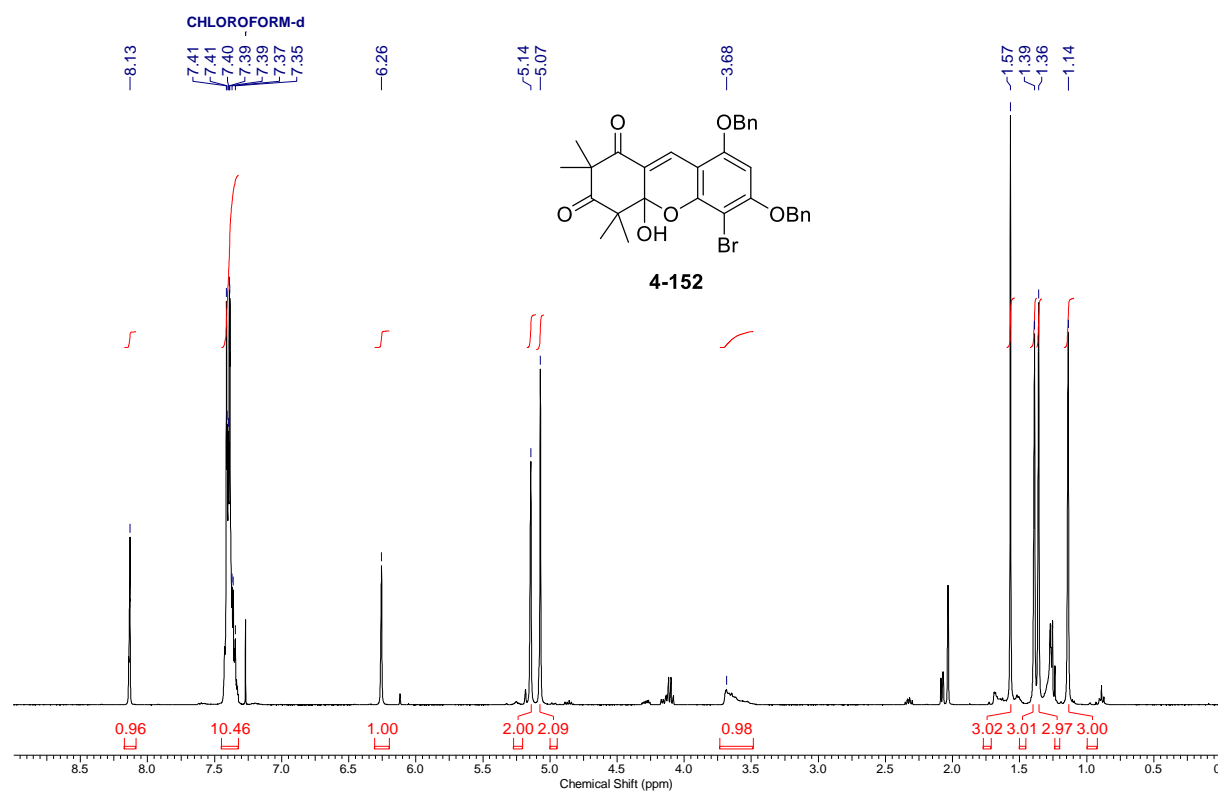


^1H NMR (600 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 8.0 ppm)

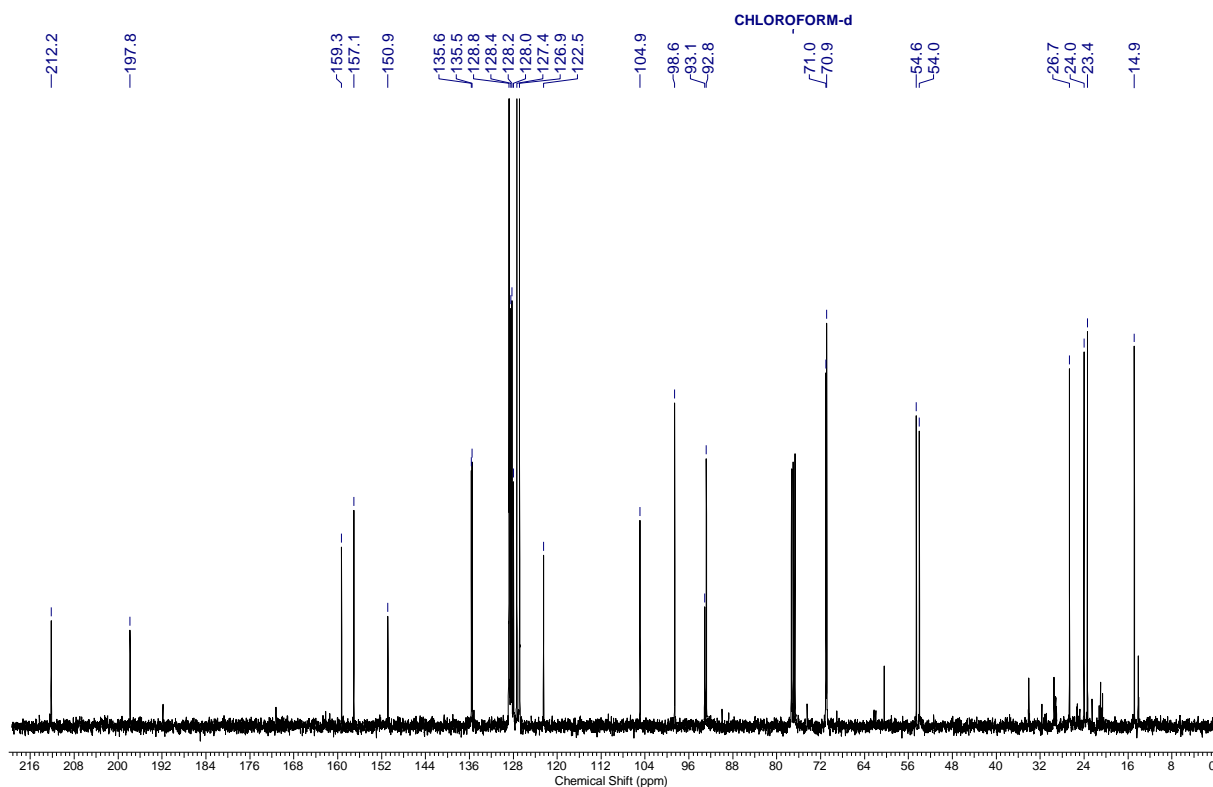


^{13}C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 220.0 ppm)

6,8-Bis(benzyloxy)-5-bromo-4a-hydroxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,4a-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-152)

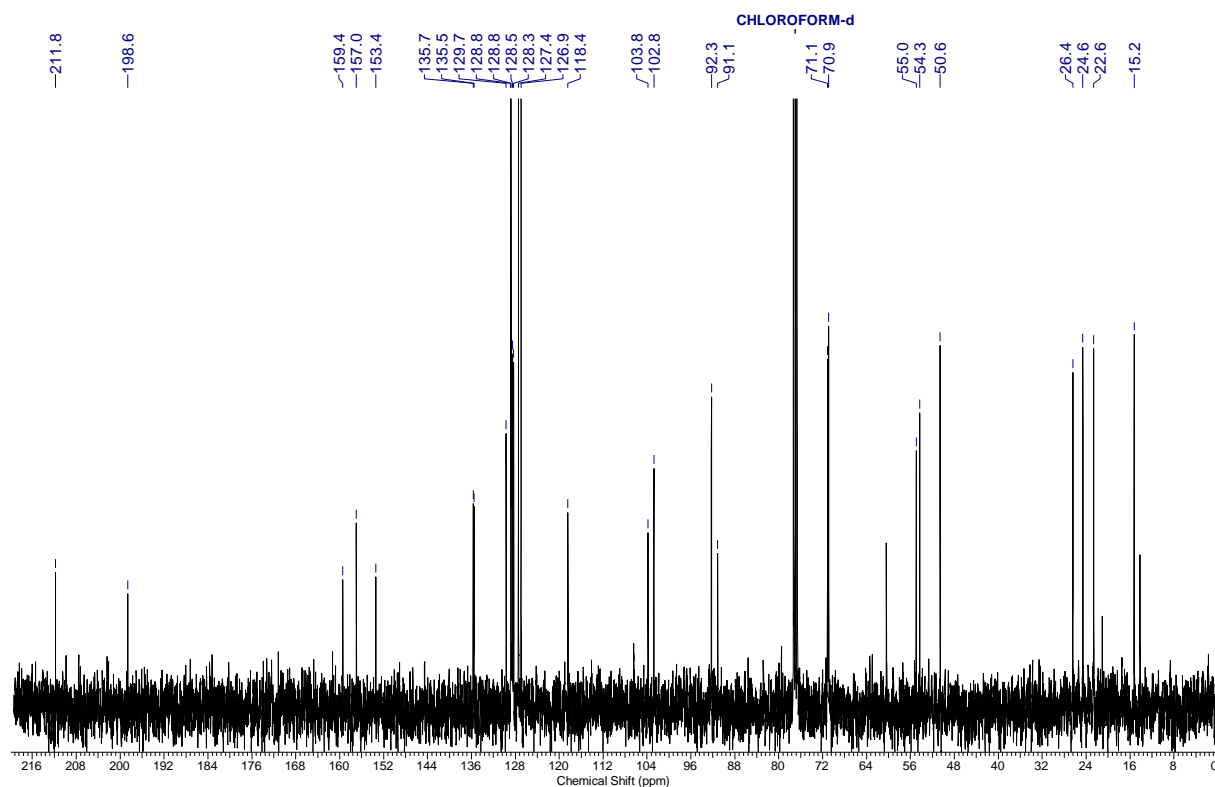
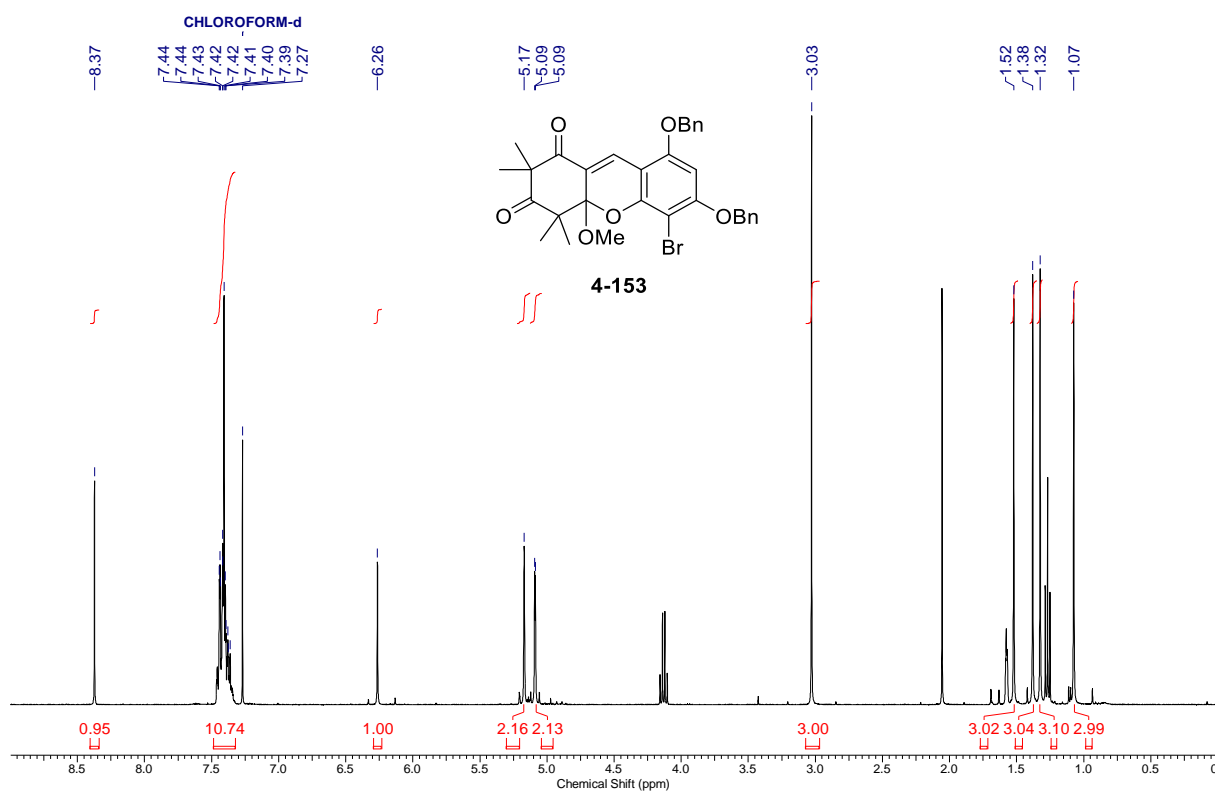


^1H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 9.0 ppm)

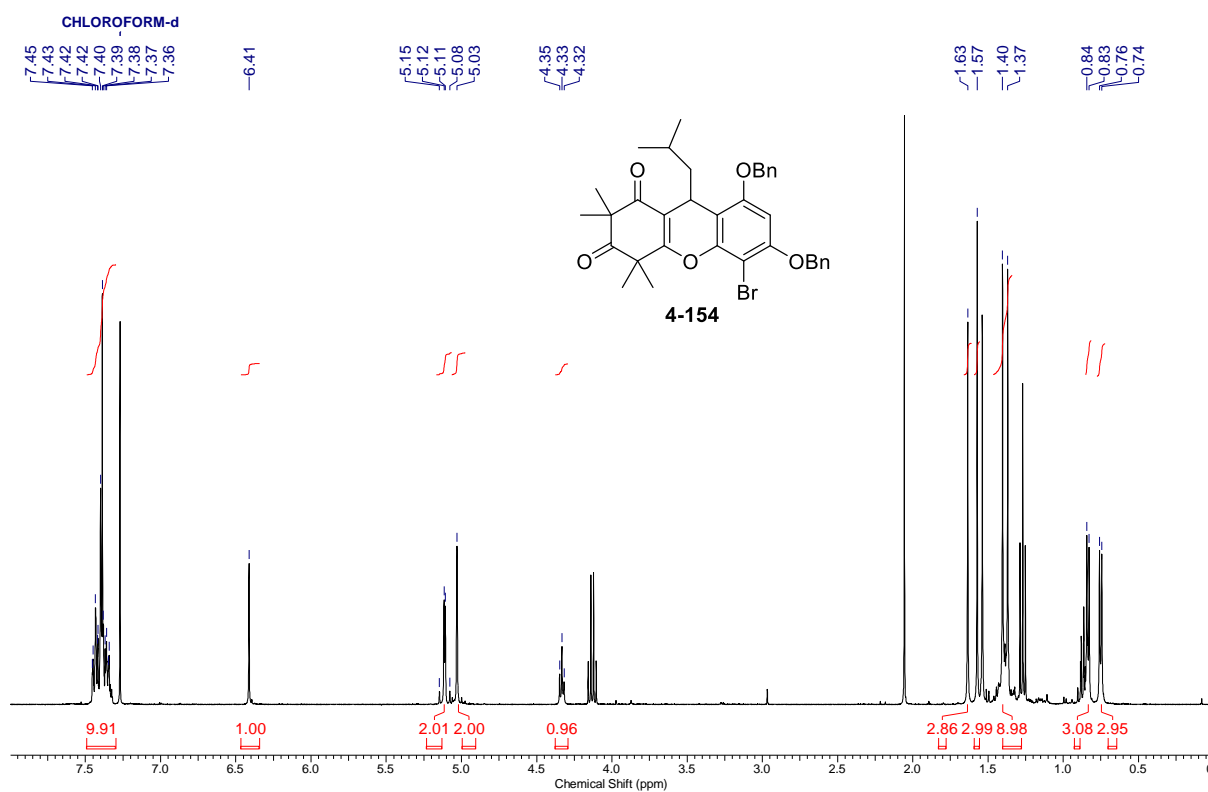


^{13}C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 220.0 ppm)

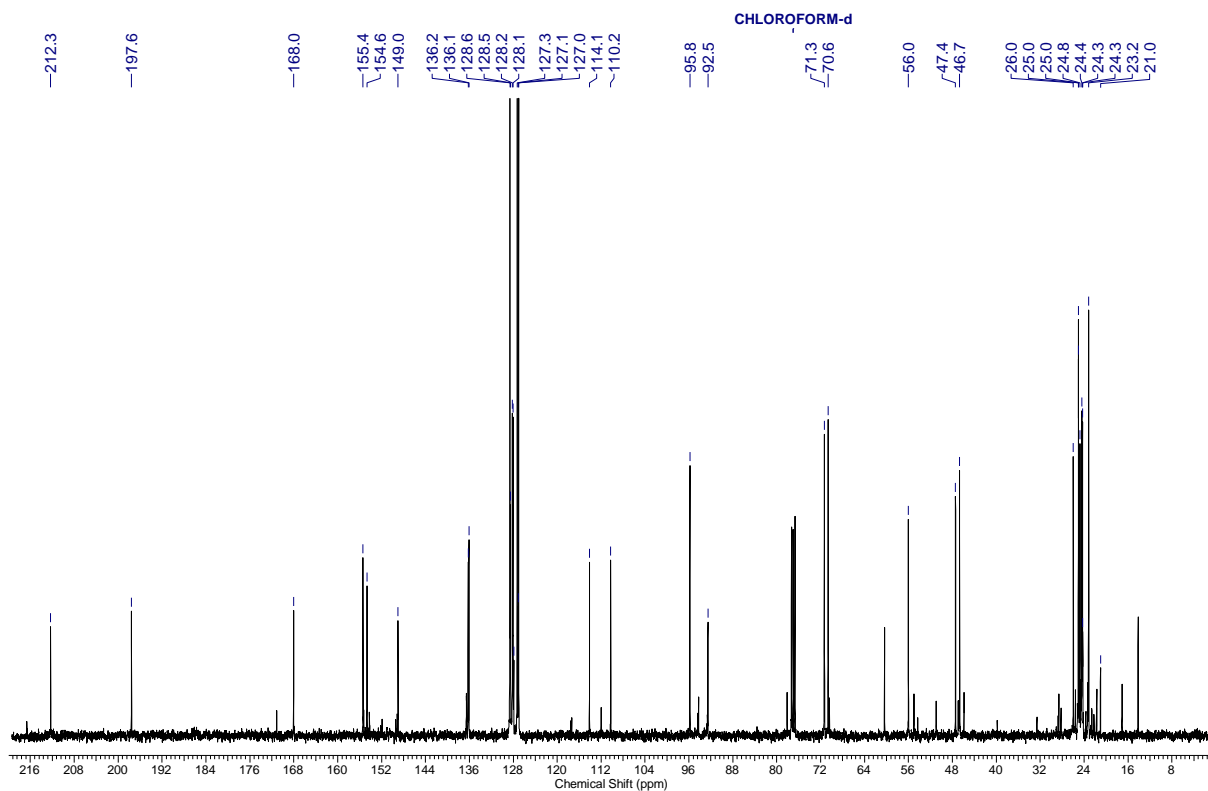
6,8-Bis(benzyloxy)-5-bromo-4a-methoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,4a-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-153)



6,8-Bis(benzyloxy)-5-bromo-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-154)

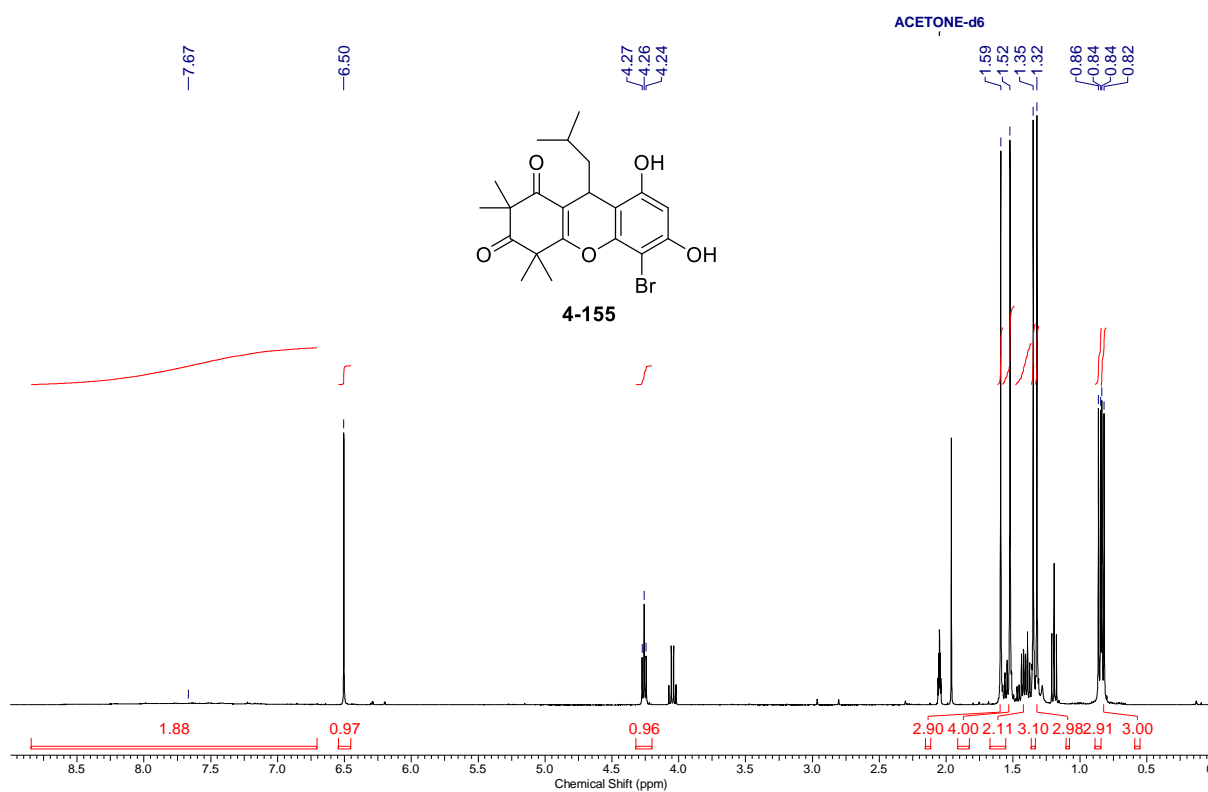


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

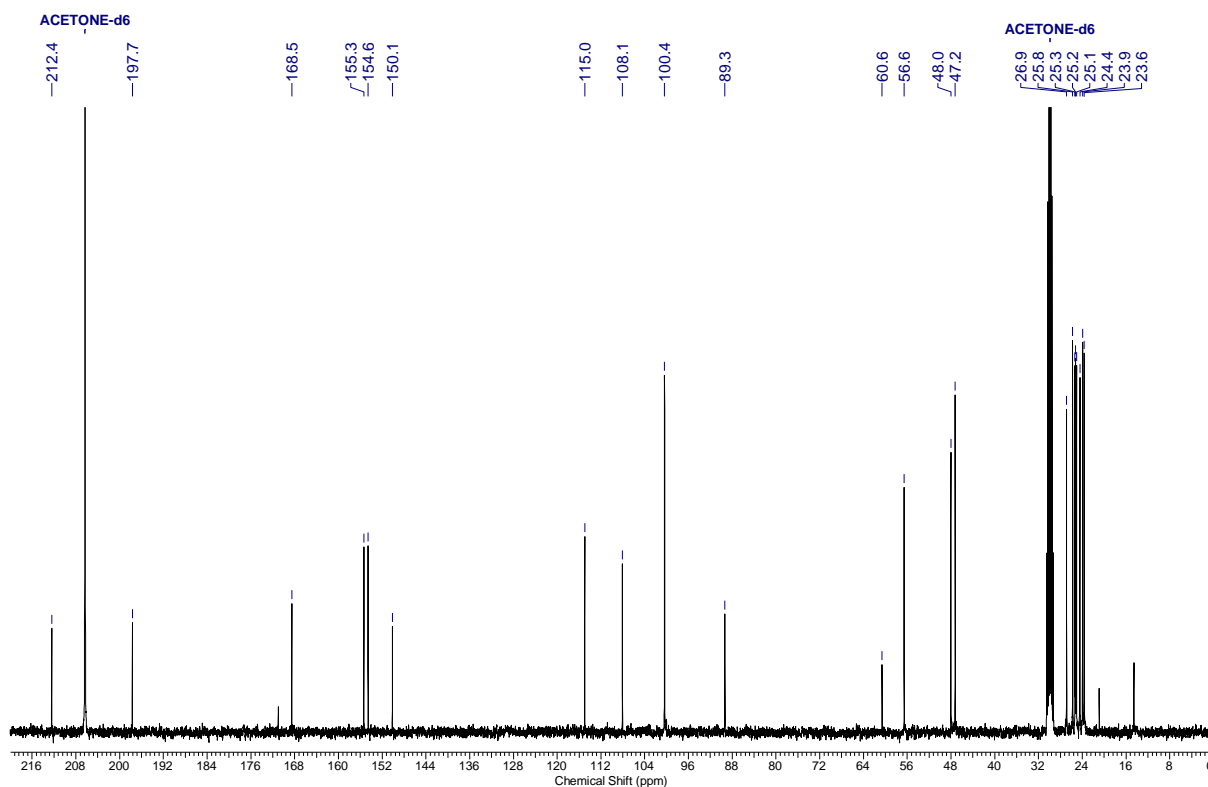


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

5-Bromo-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-155)

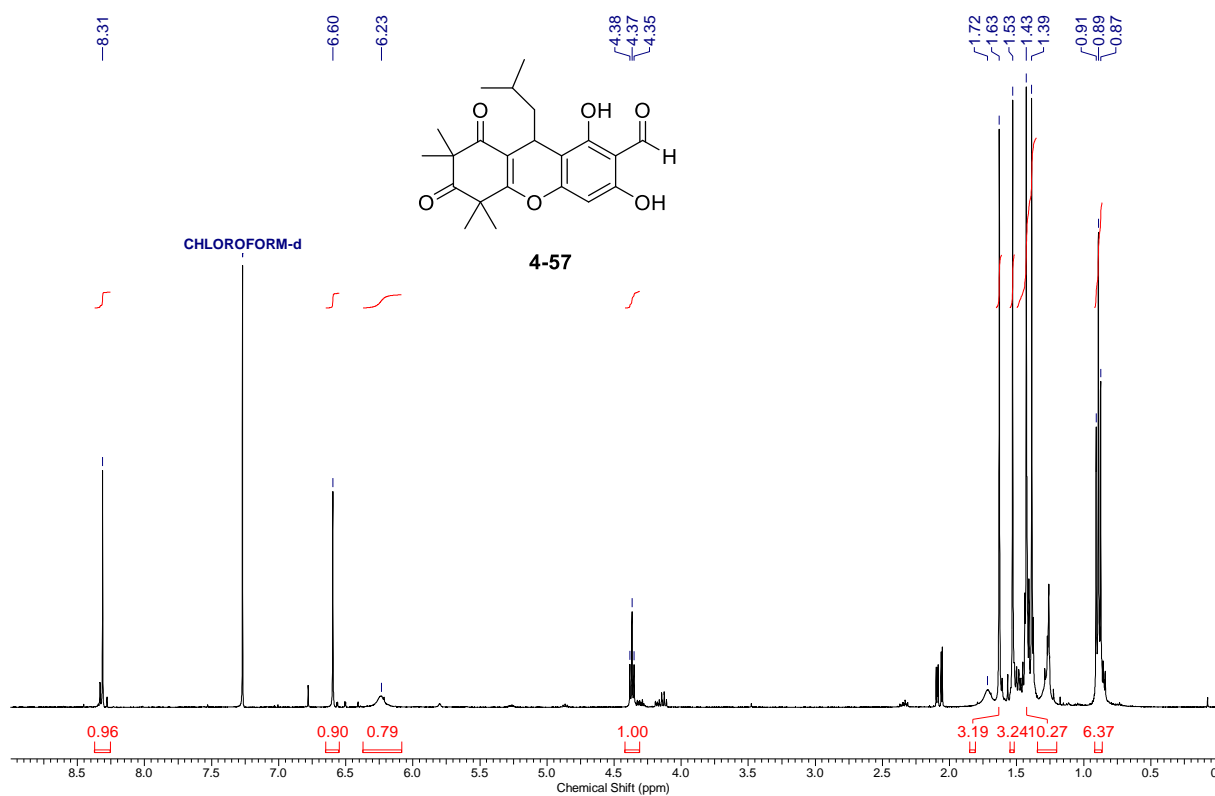


¹H NMR (400 MHz) spectrum in acetone-d₆ (0.0 – 9.0 ppm)

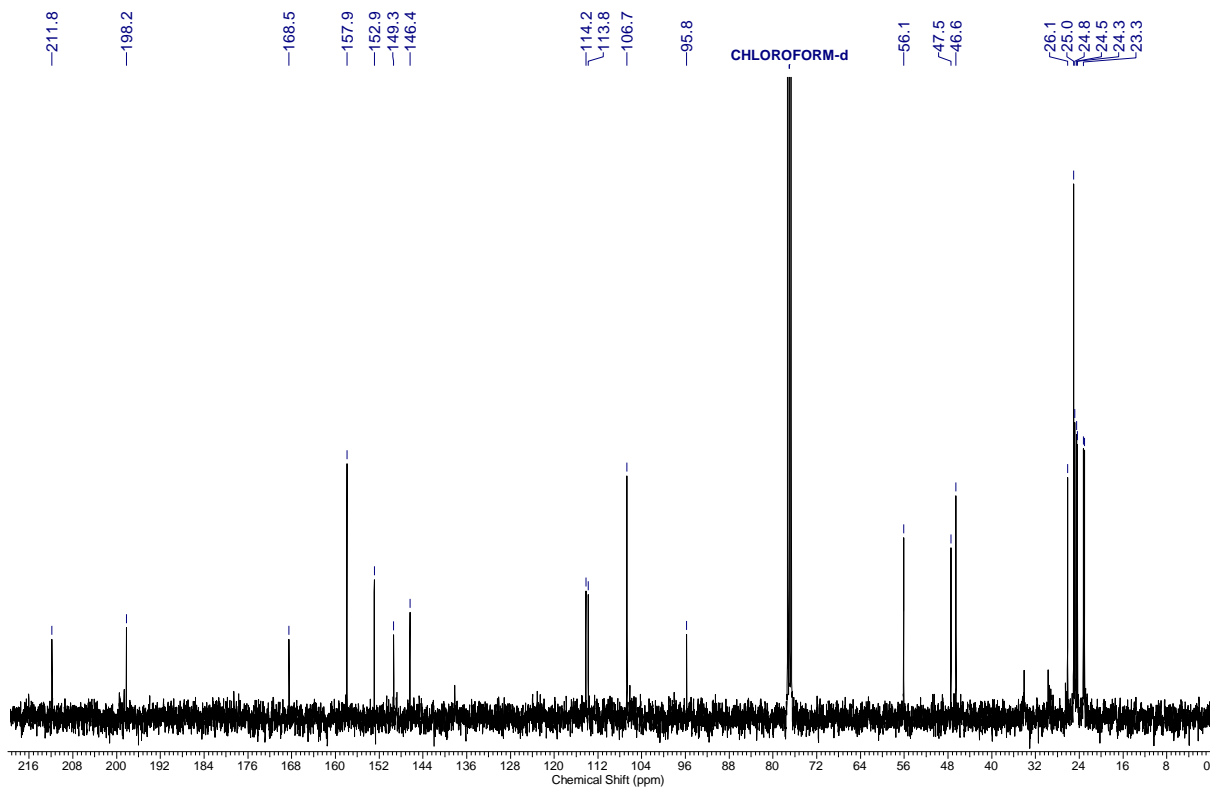


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in acetone-d₆ (0.0 – 220.0 ppm)

6,8-Dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-7-carbaldehyde (4-57)

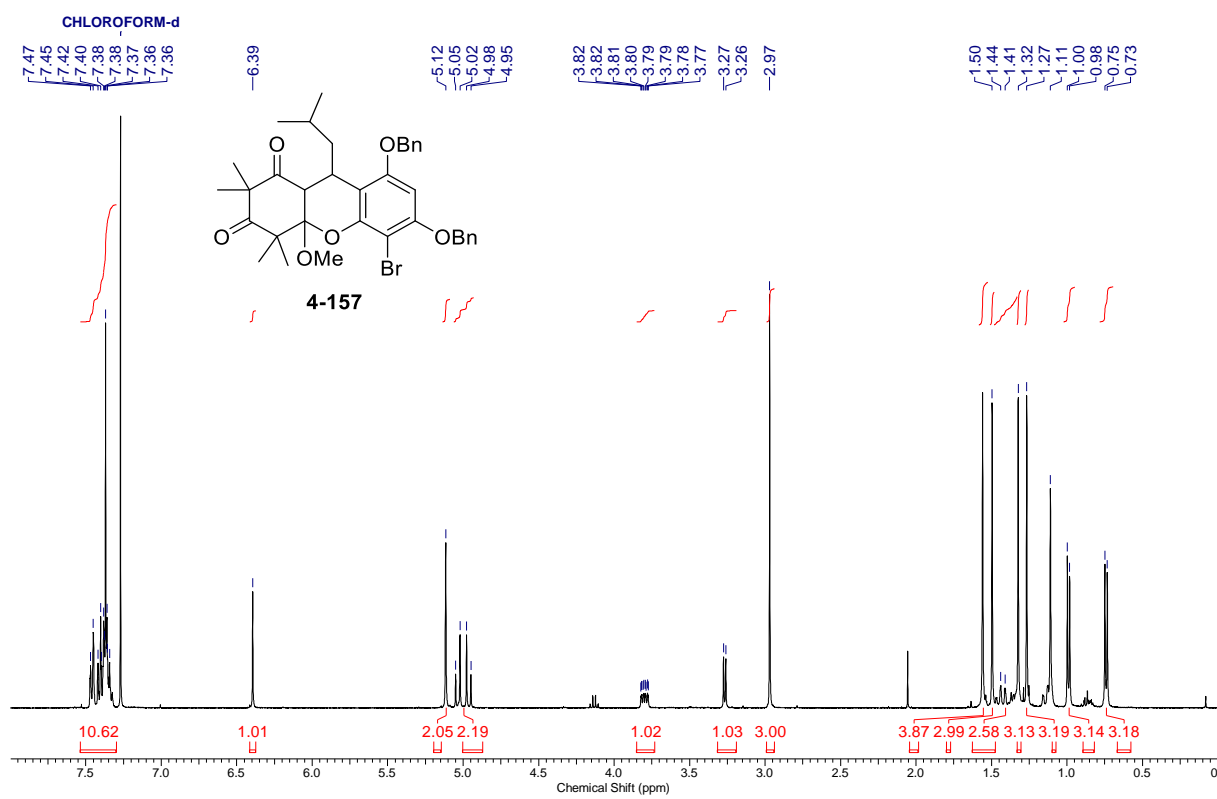


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 9.0 ppm)

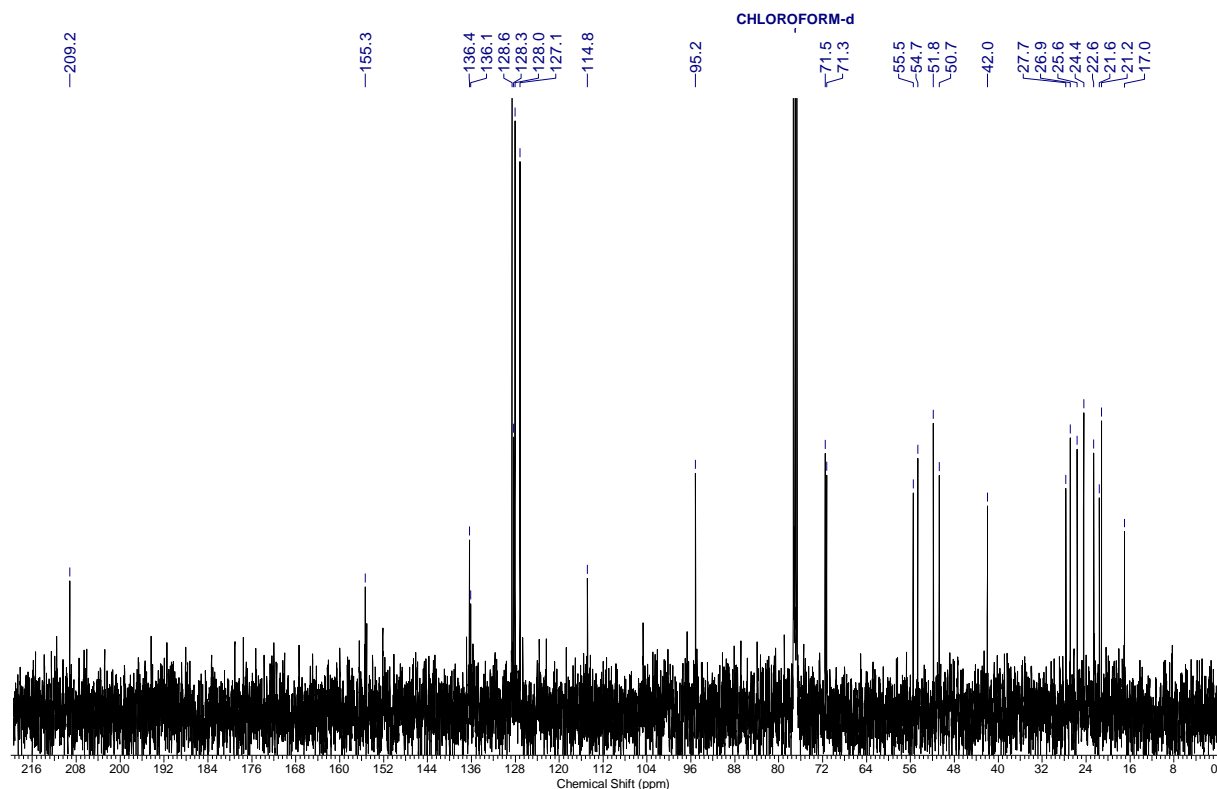


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

6,8-bis(benzyloxy)-5-bromo-9-isobutyl-4a-methoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,4a,9,9a-tetrahydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-157)

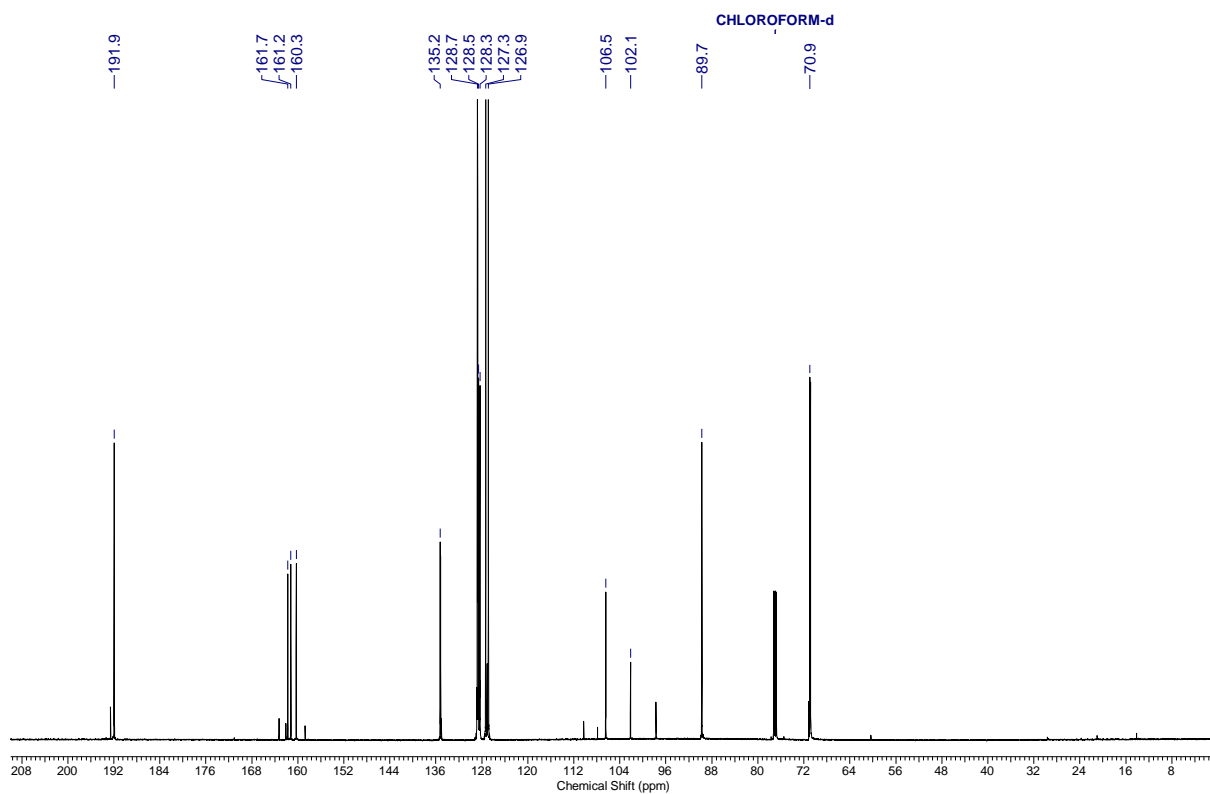
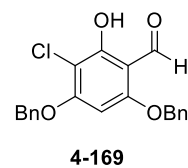
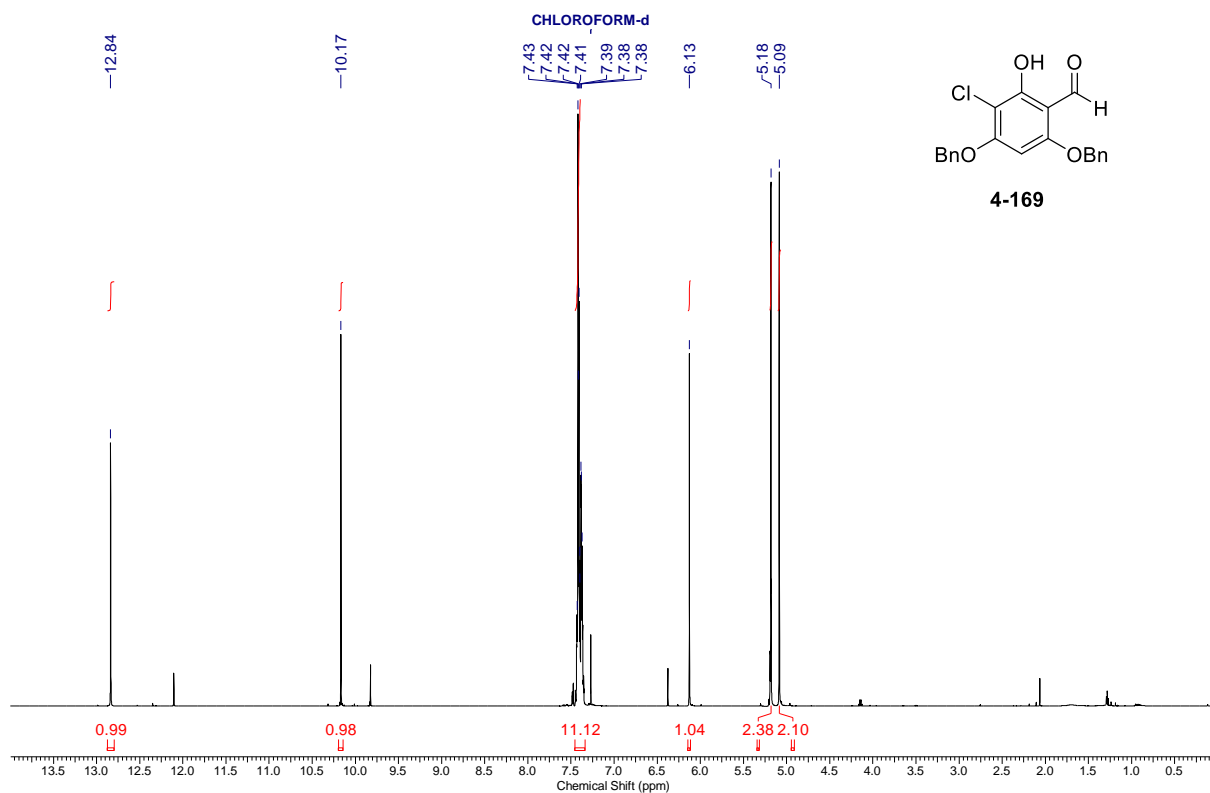


^1H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 8.0 ppm)

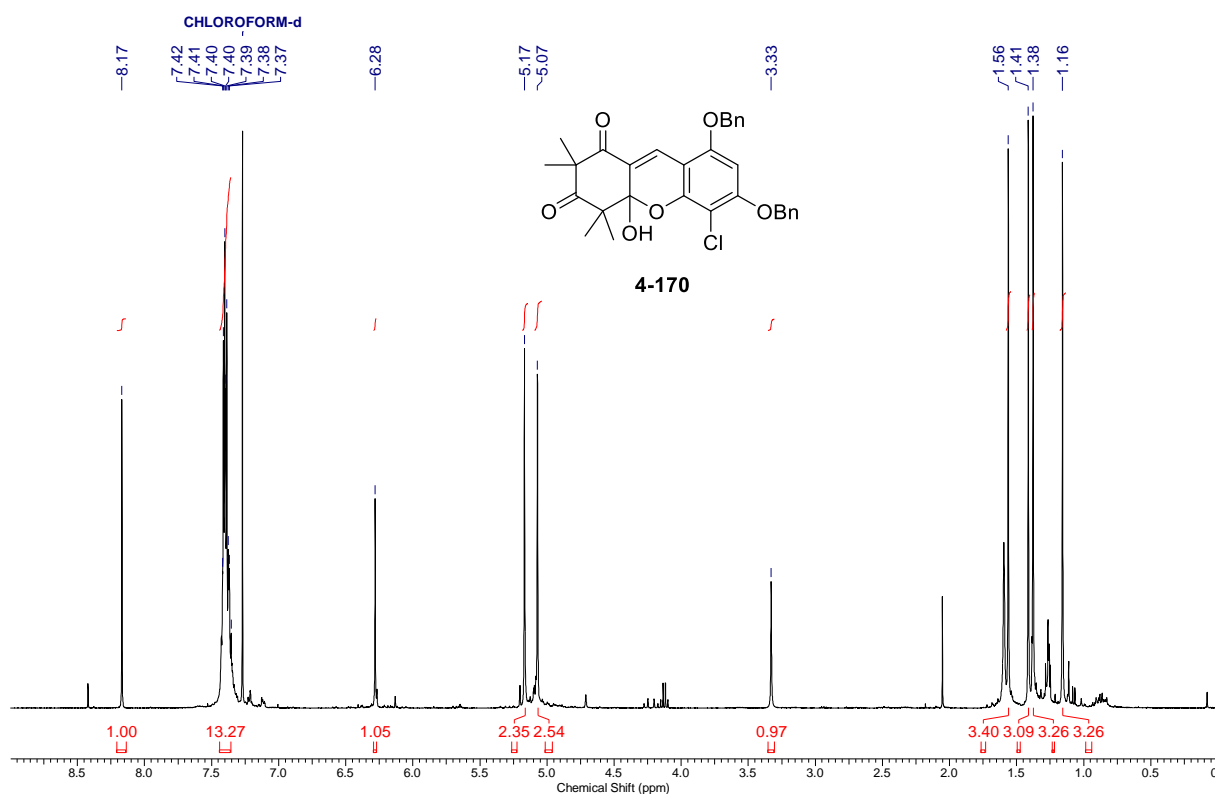


^{13}C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 220.0 ppm)

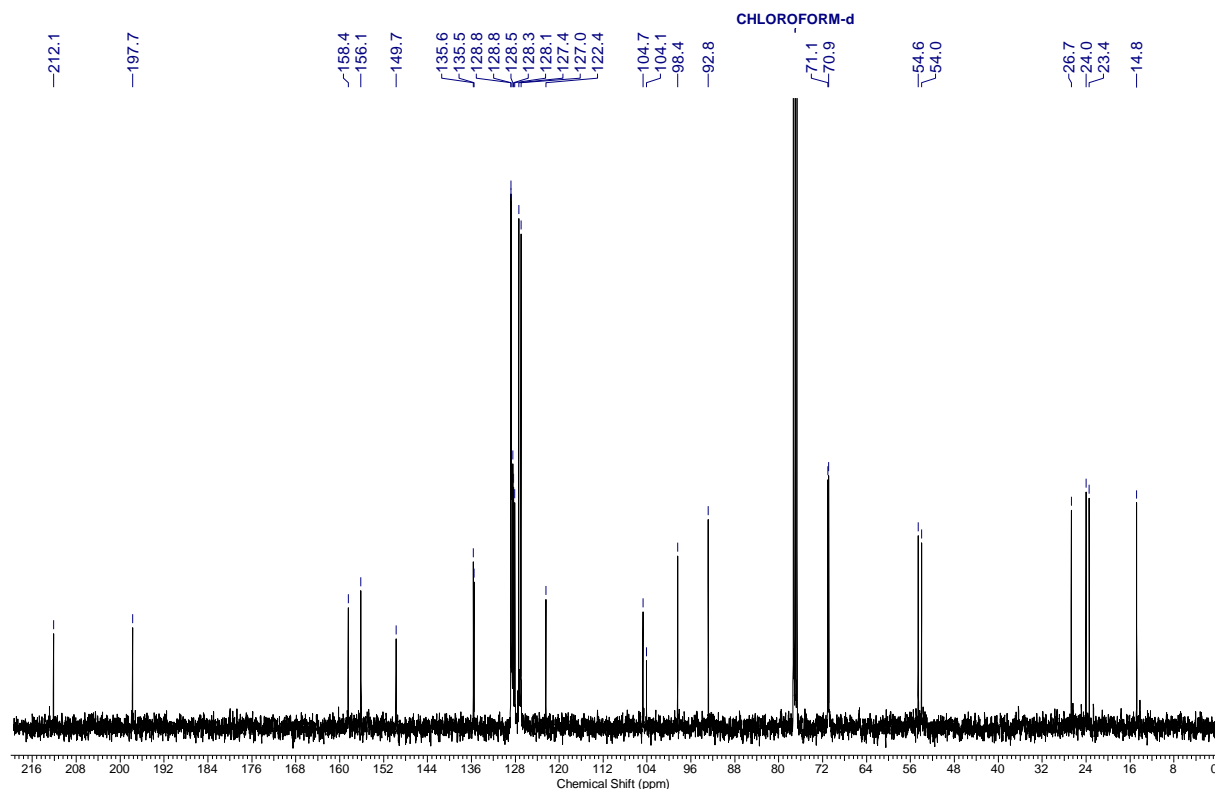
4,6-Bis(benzyloxy)-3-chloro-2-hydroxybenzaldehyde (4-169)



6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-4a-hydroxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,4a-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-170)

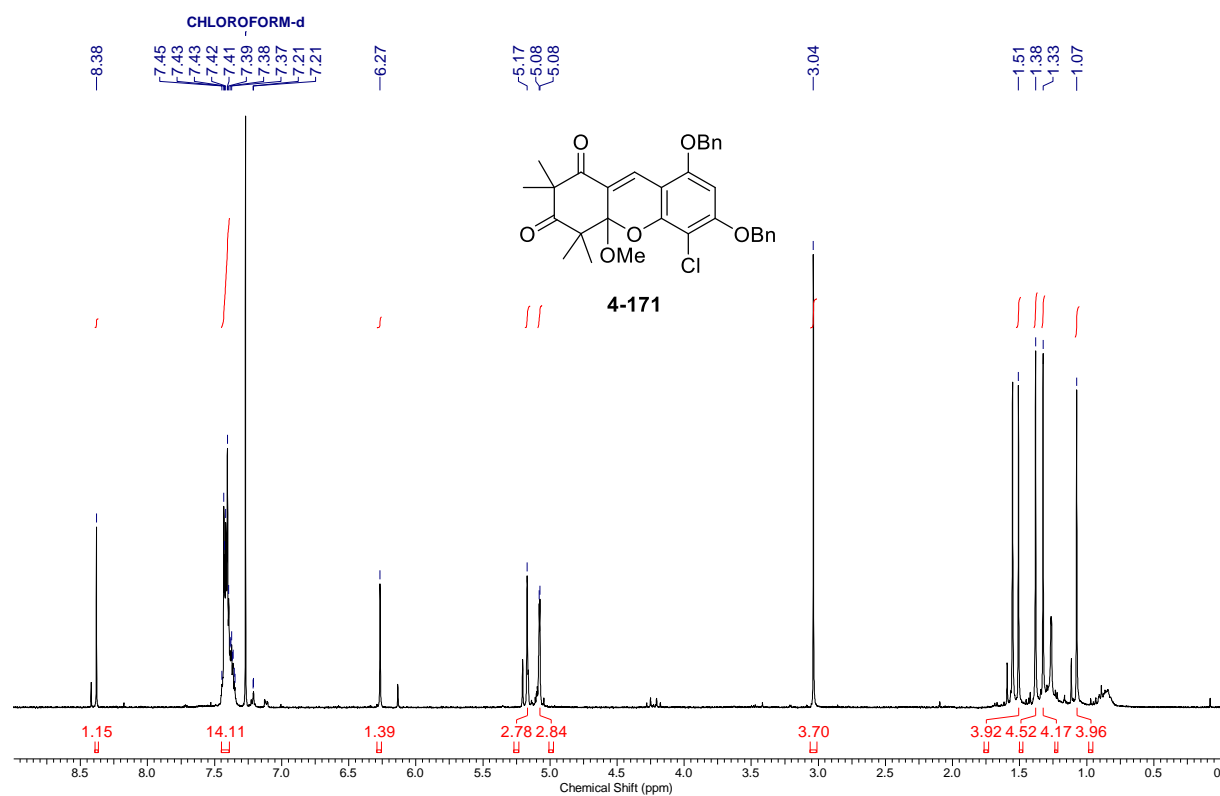


^1H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 9.0 ppm)



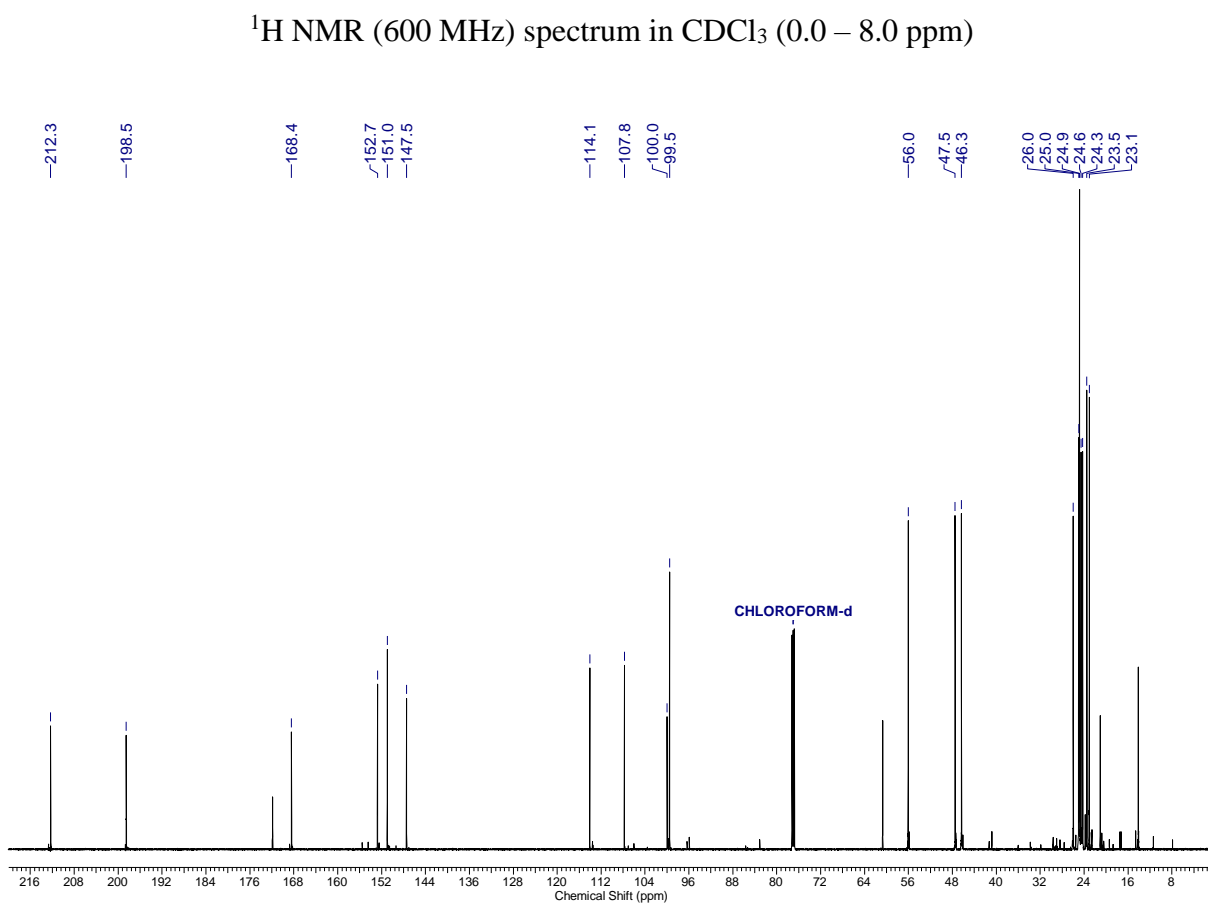
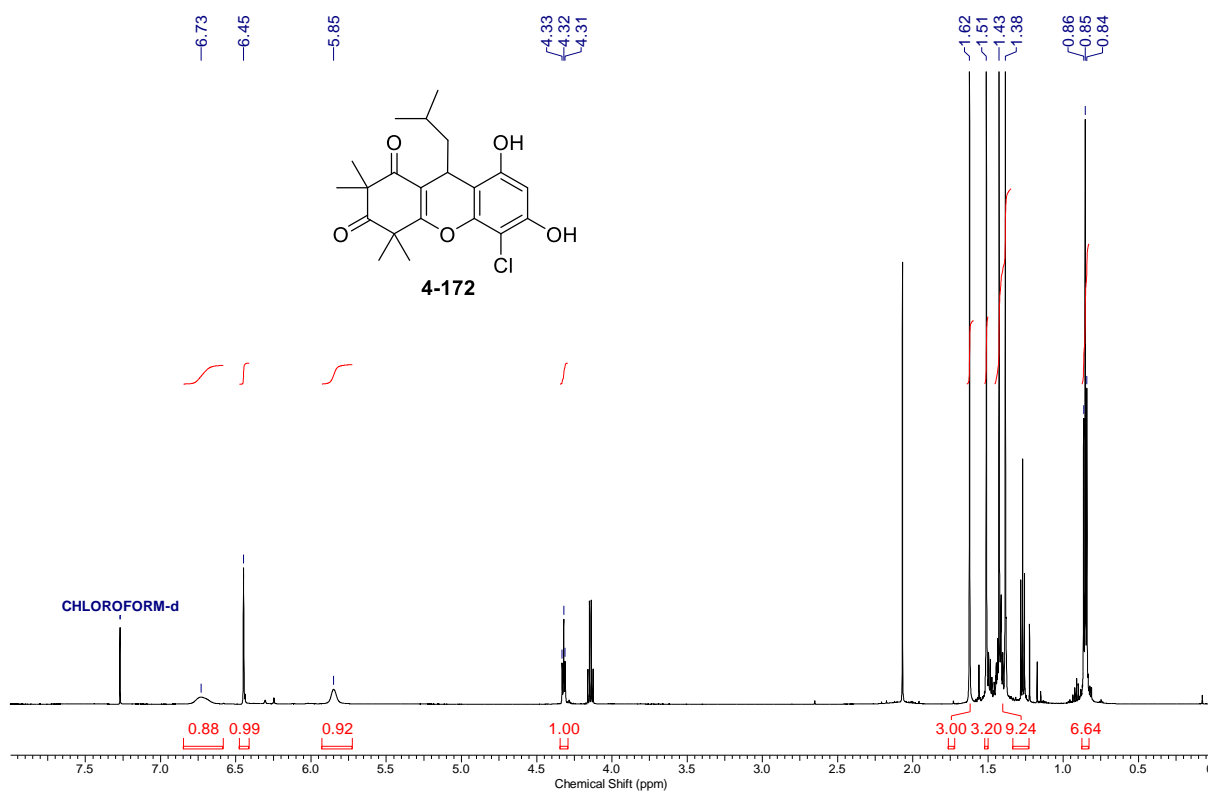
^{13}C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 220.0 ppm)

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-4a-methoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,4a-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-171)

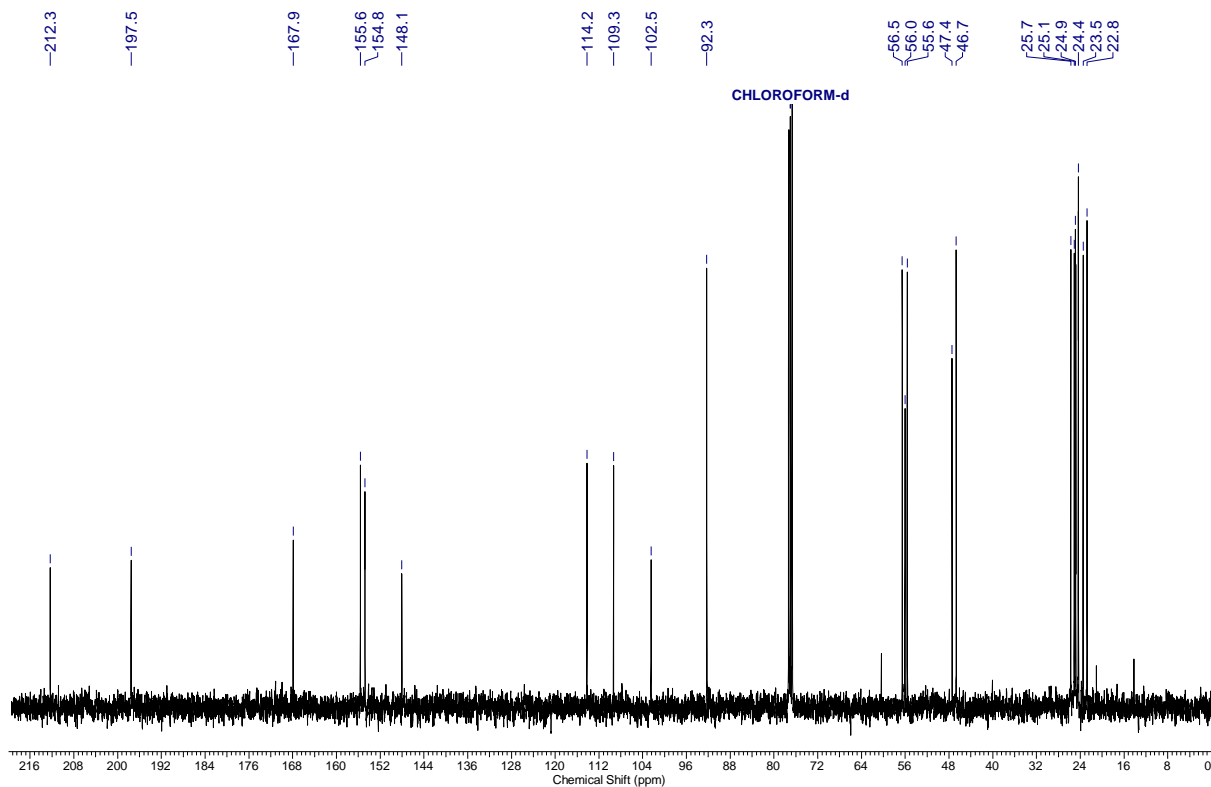
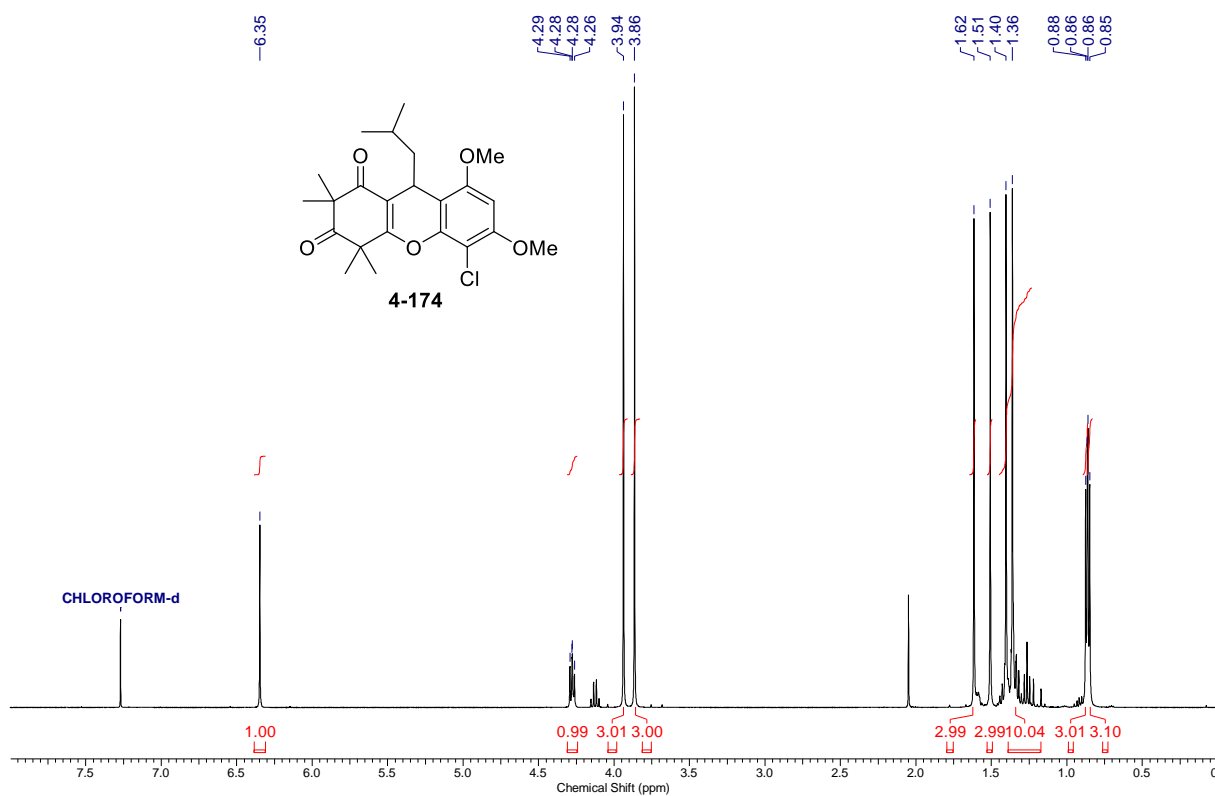


^1H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 9.0 ppm)

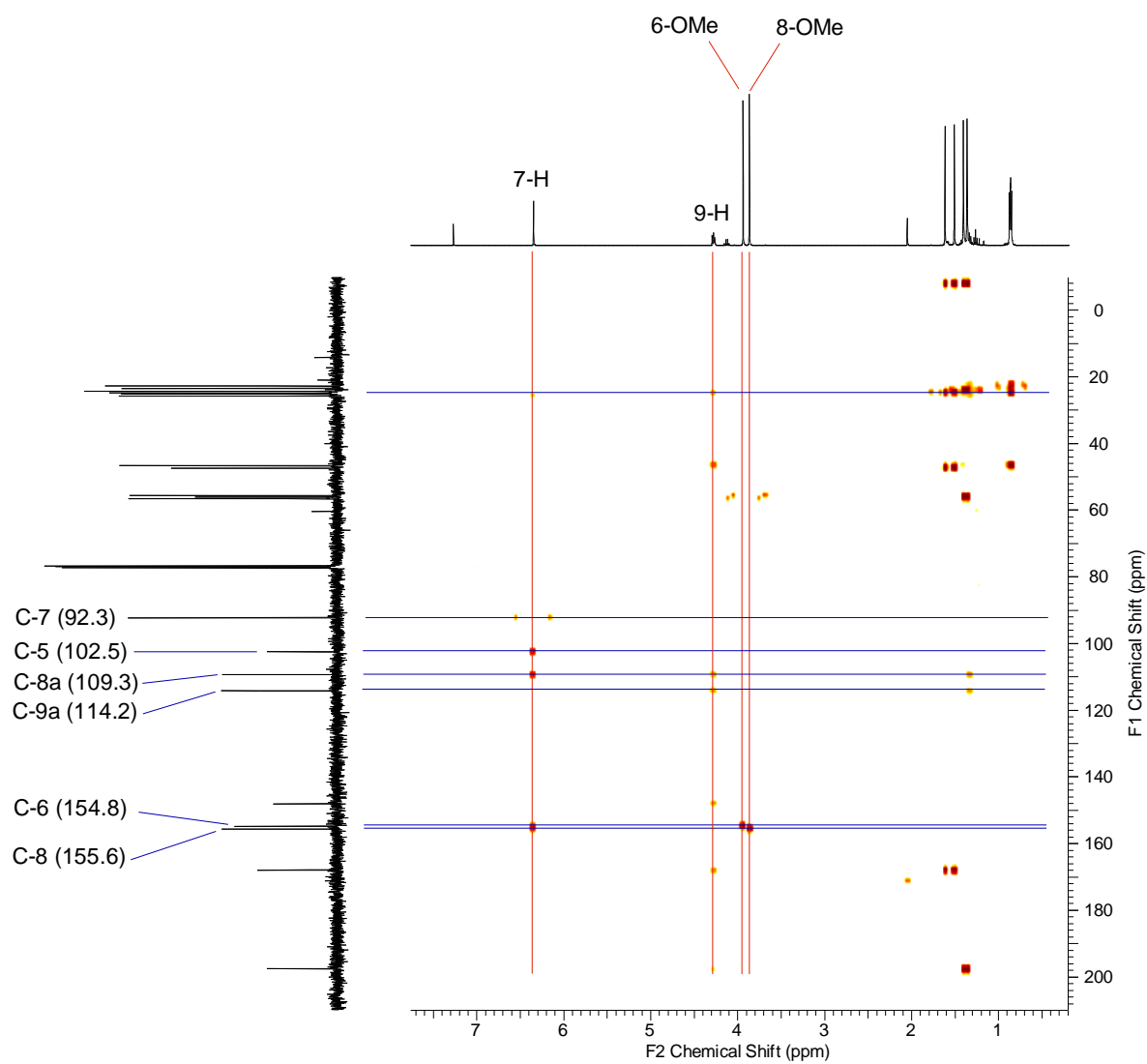
5-Chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-172)



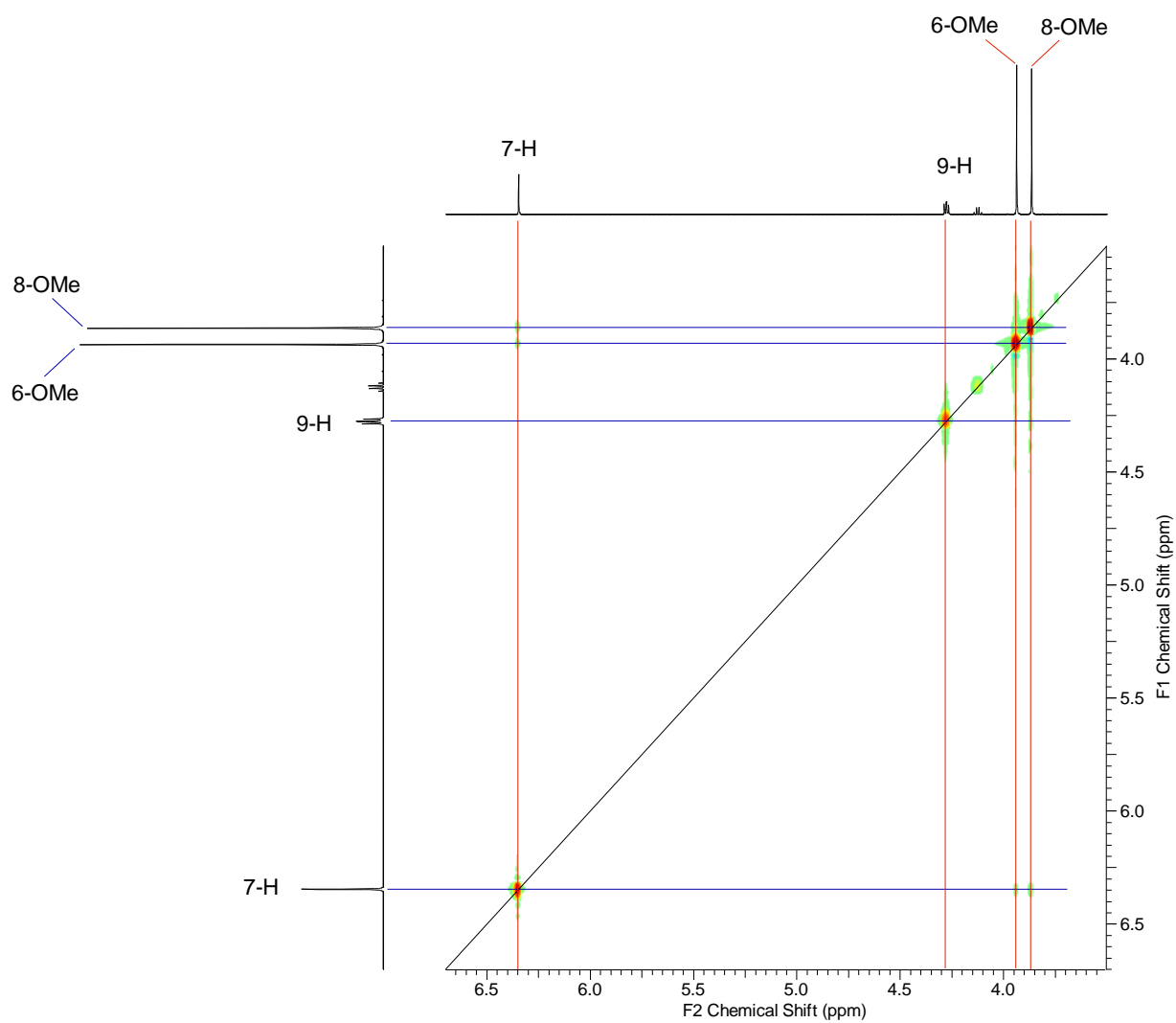
5-Chloro-9-isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-174)



¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

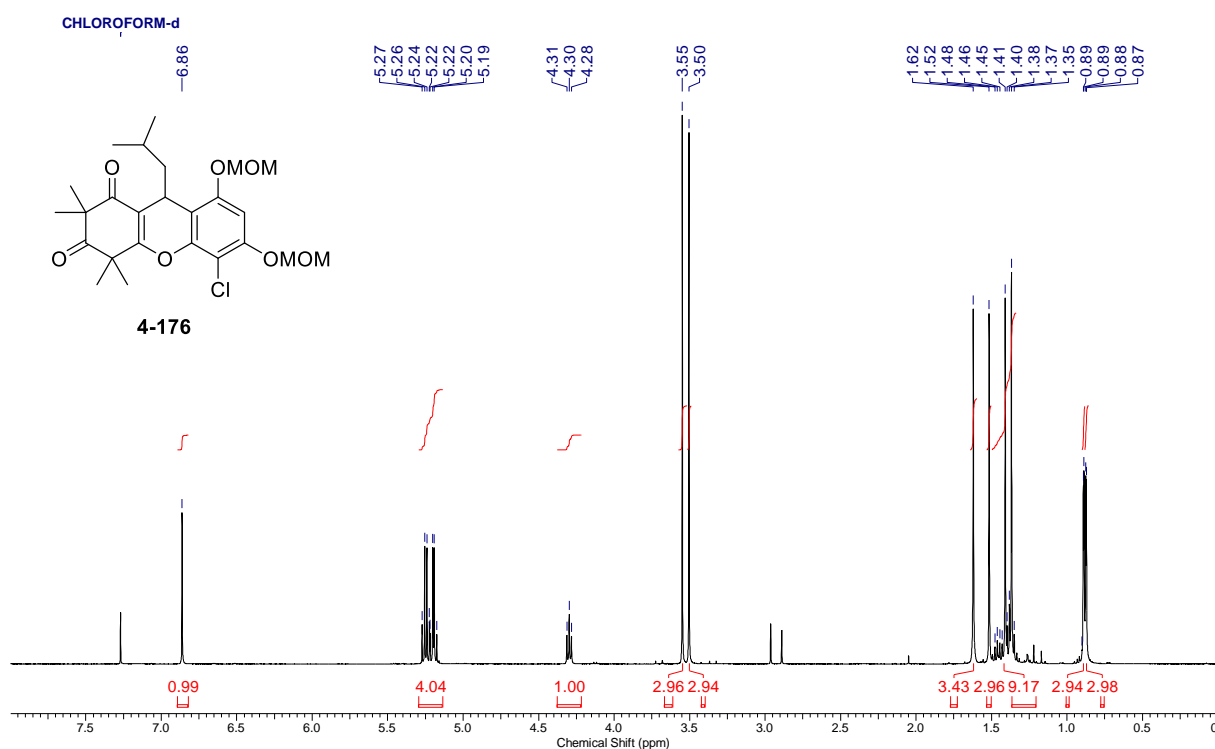


HMBC spectrum of xanthene **4-174** in CDCl_3 (0.0 – 7.8 ppm, 0.0 – 220.0 ppm)

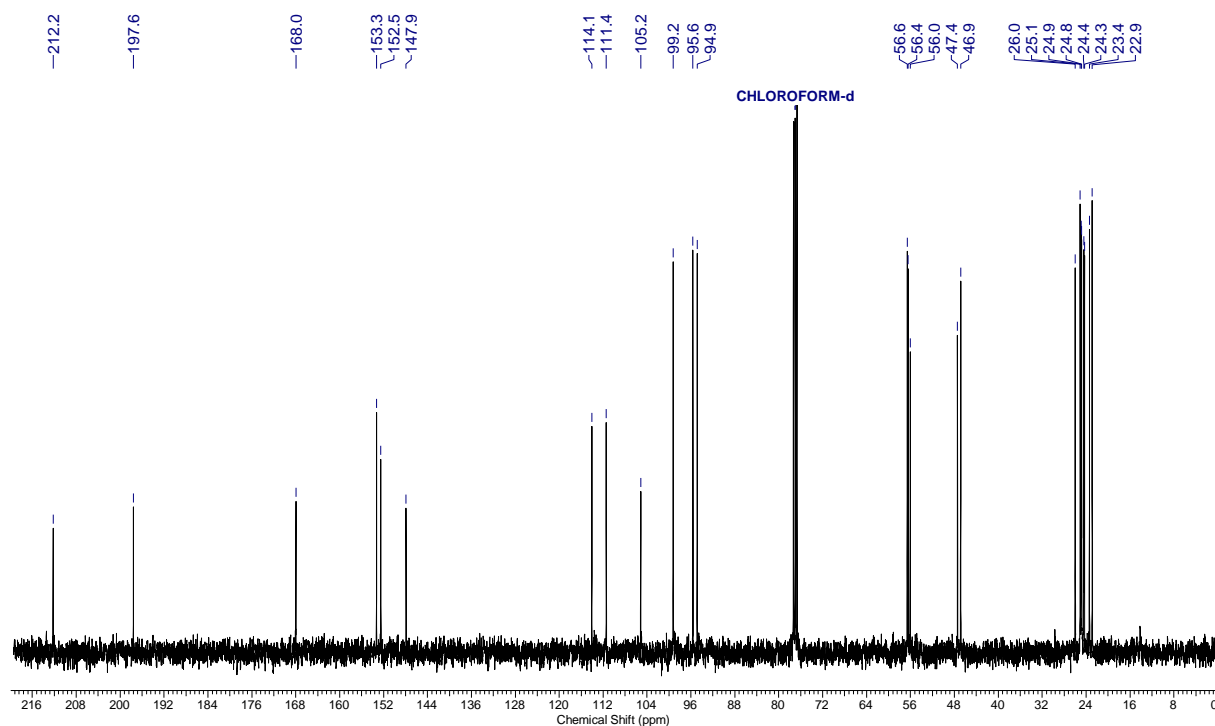


H,H-NOESY spectrum of xanthene **4-174** in CDCl_3 (3.5 – 6.7 ppm, 3.5 – 6.7 ppm)

5-Chloro-9-isobutyl-6,8-bis(methoxymethoxy)-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-176)

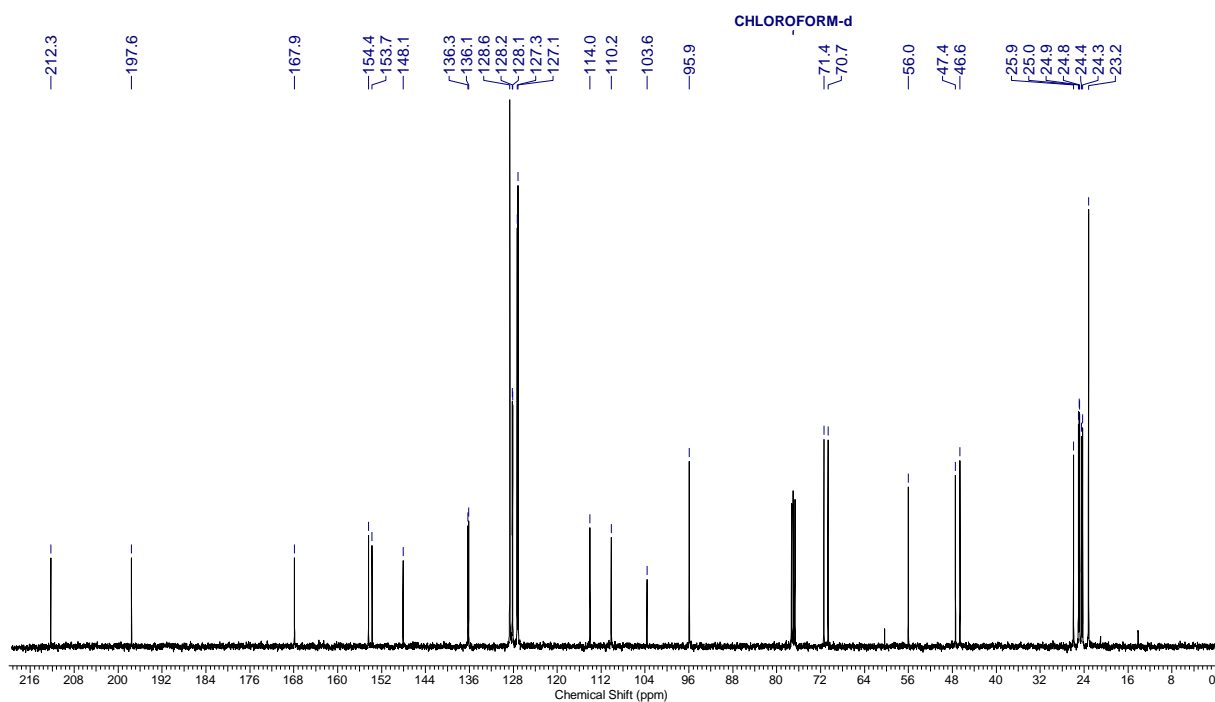
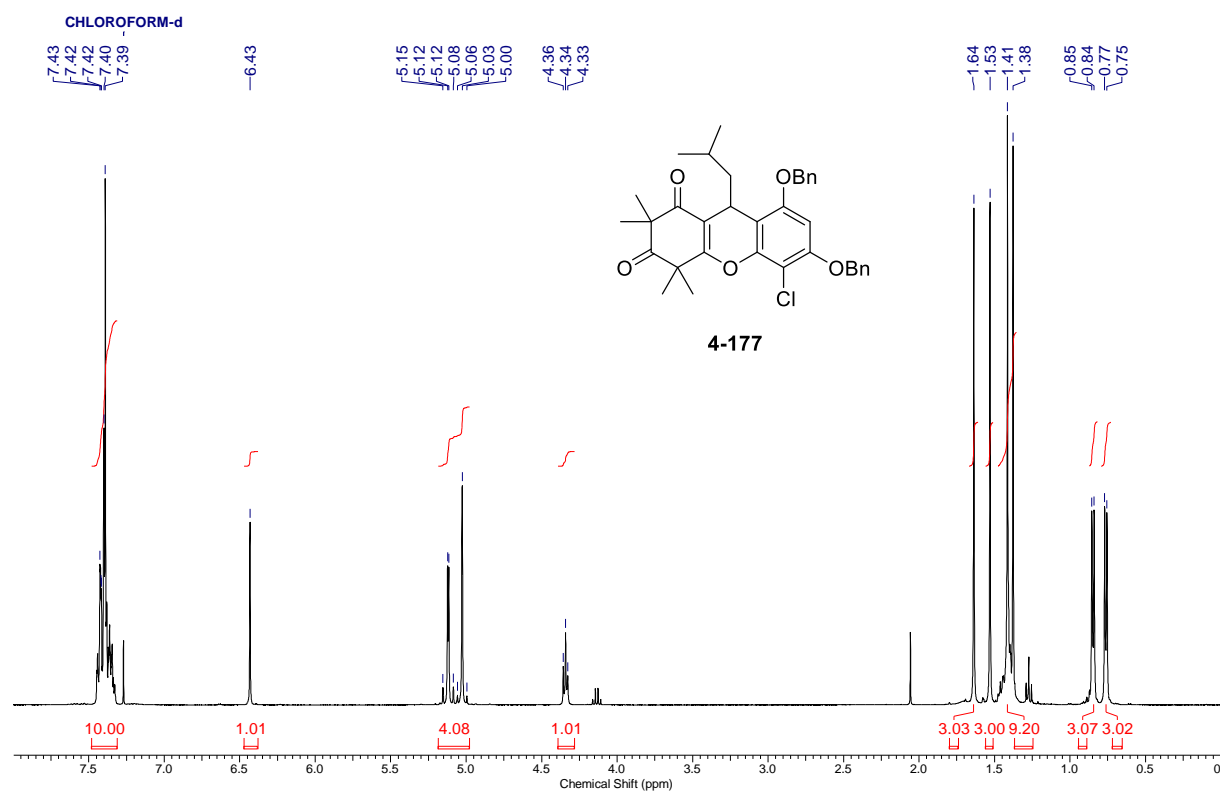


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)



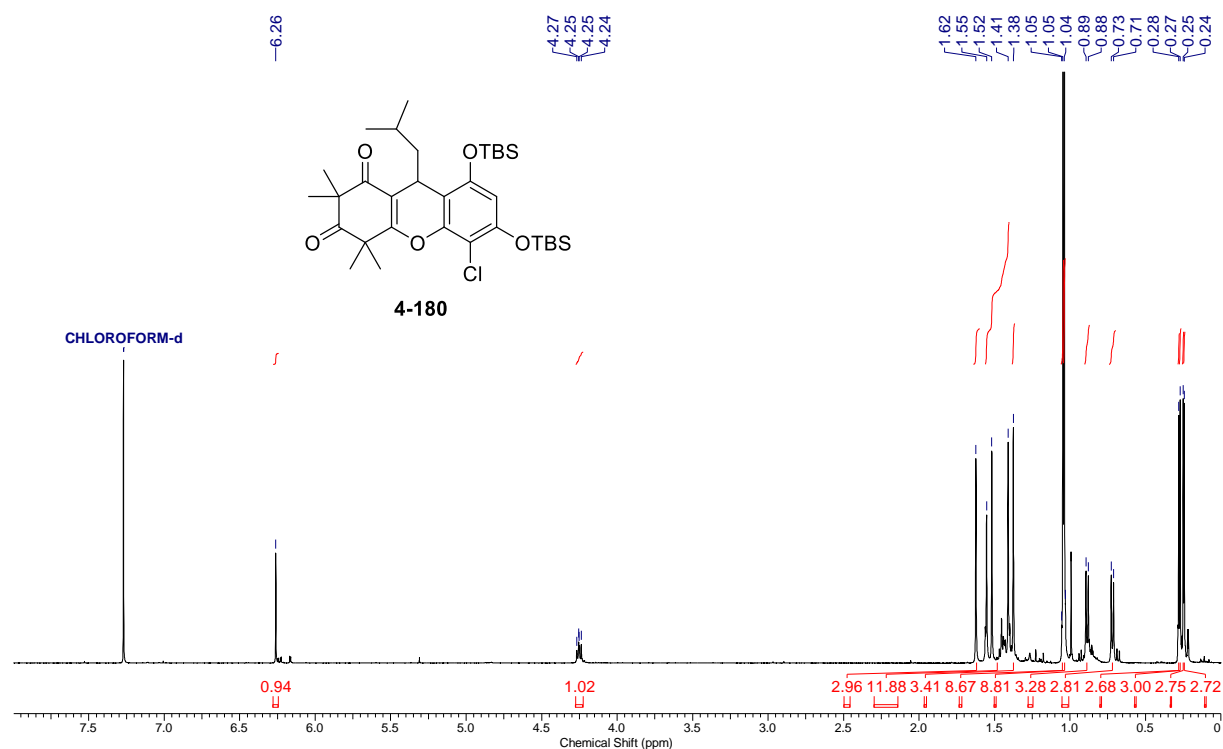
¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-177)

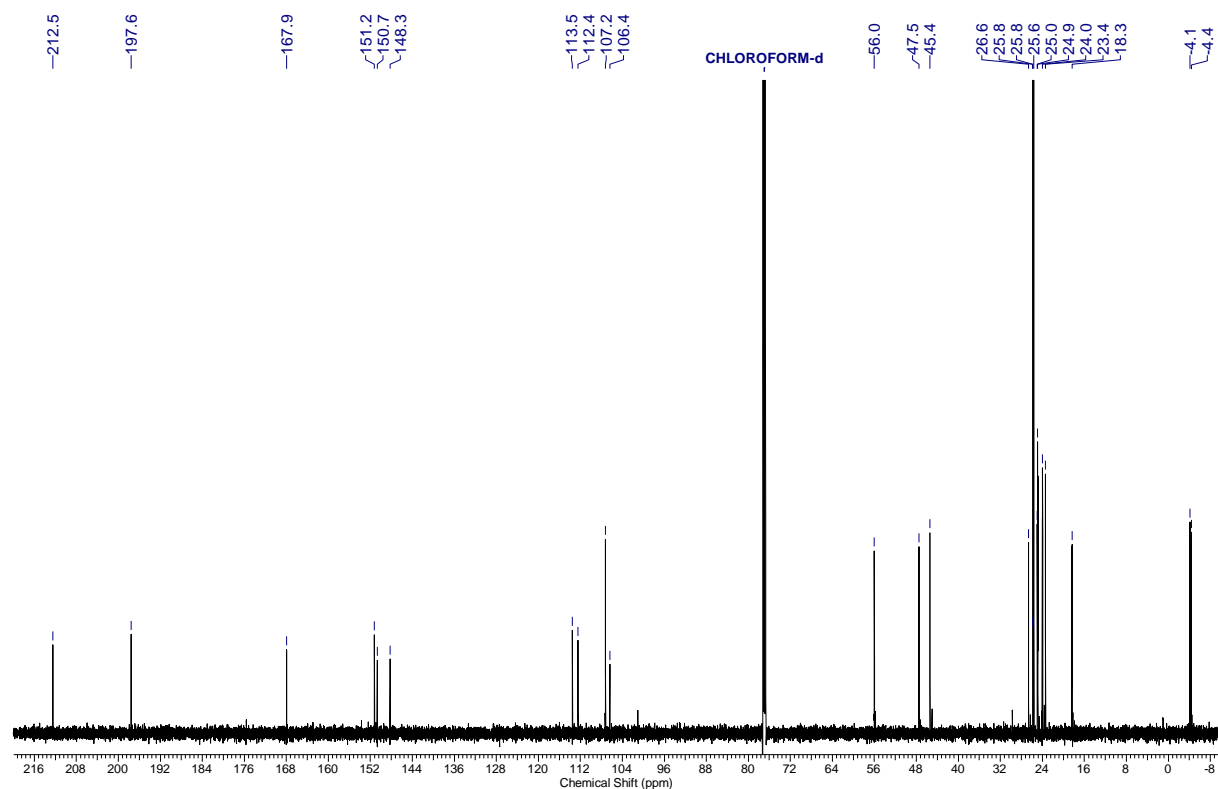


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

6,8-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-180)

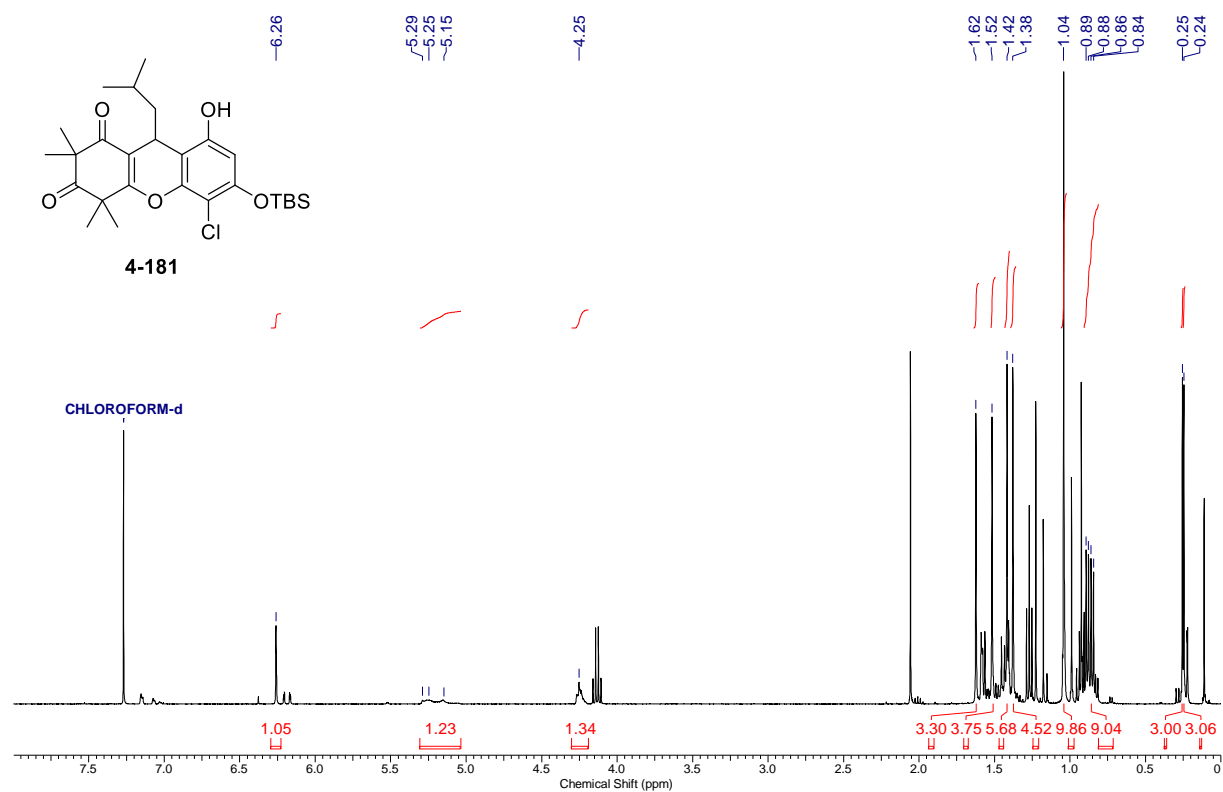


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)



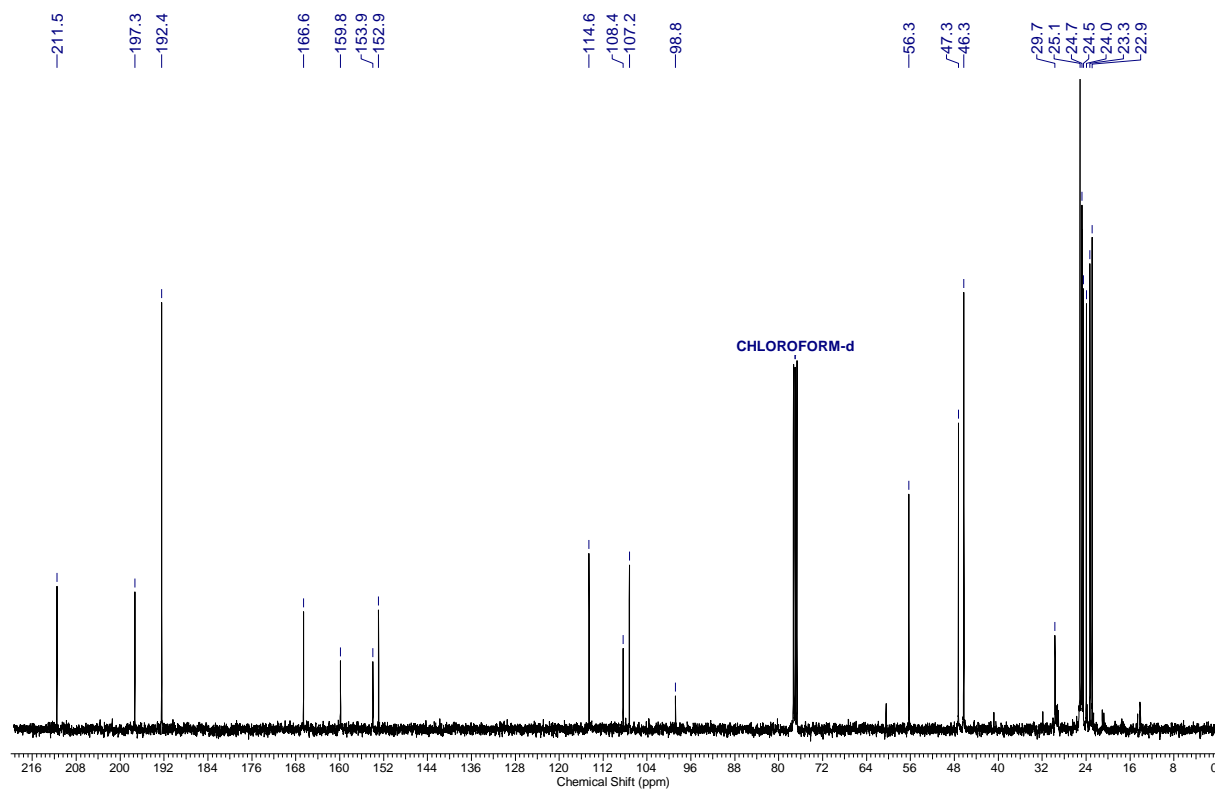
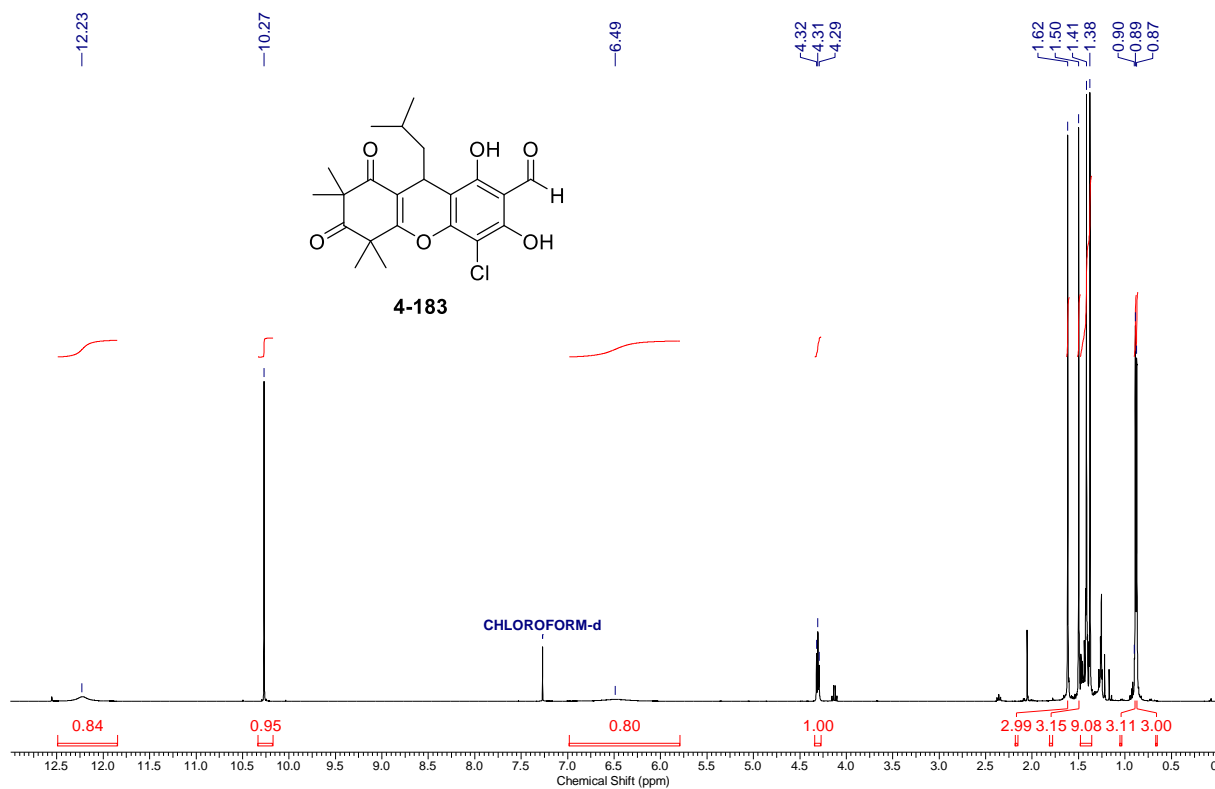
¹³C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl₃ (-10.0 – 220.0 ppm)

6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-chloro-8-hydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-181)

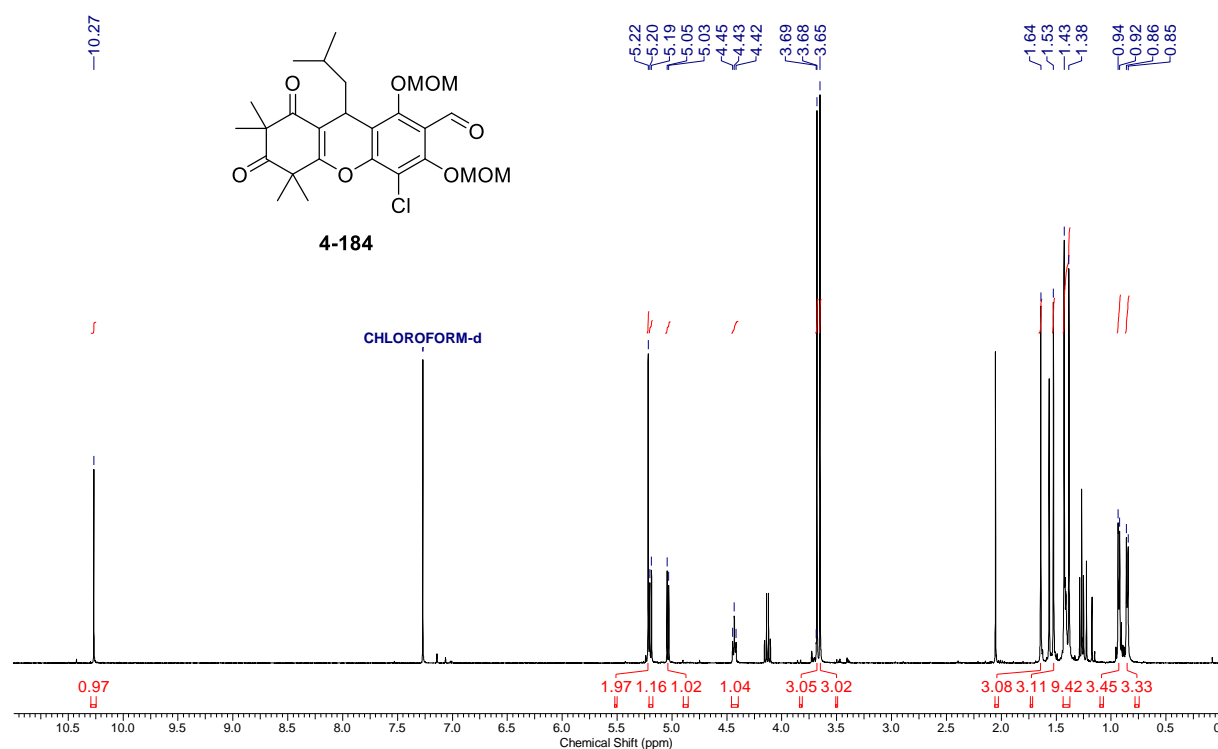


¹H NMR (600 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

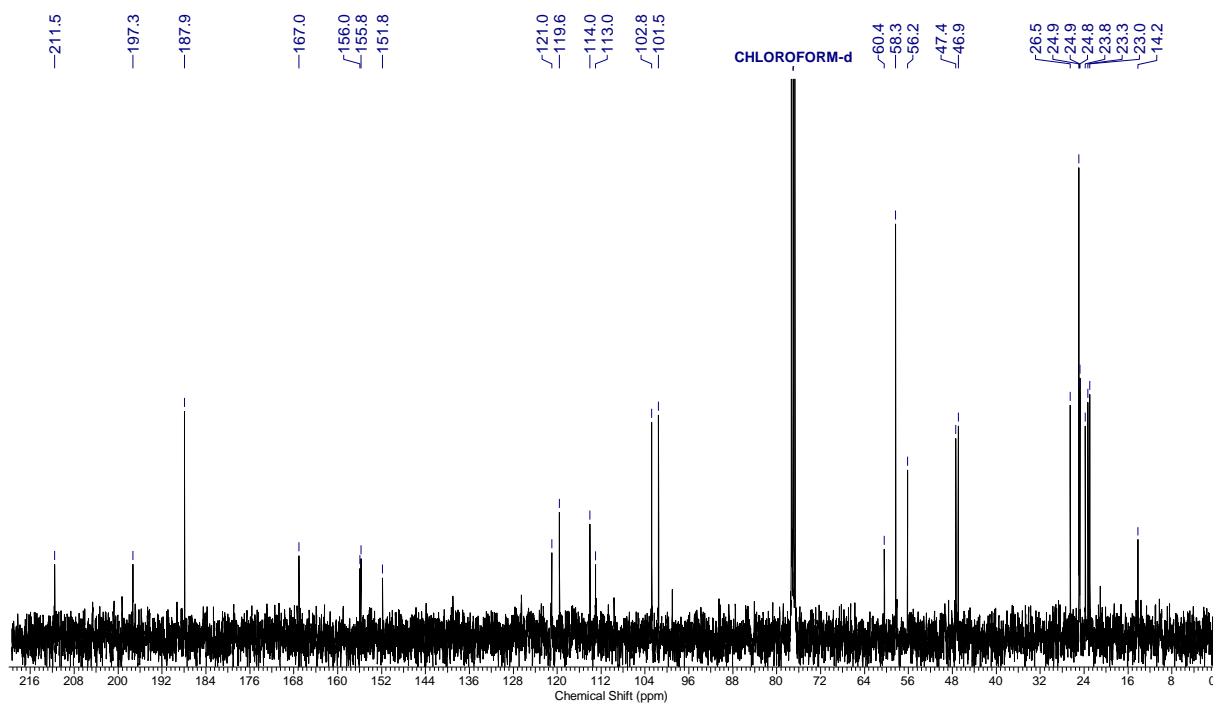
5-Chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-7-carbaldehyde (4-183)



5-Chloro-9-isobutyl-6,8-bis(methoxymethoxy)-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-7-carbaldehyde (4-184)

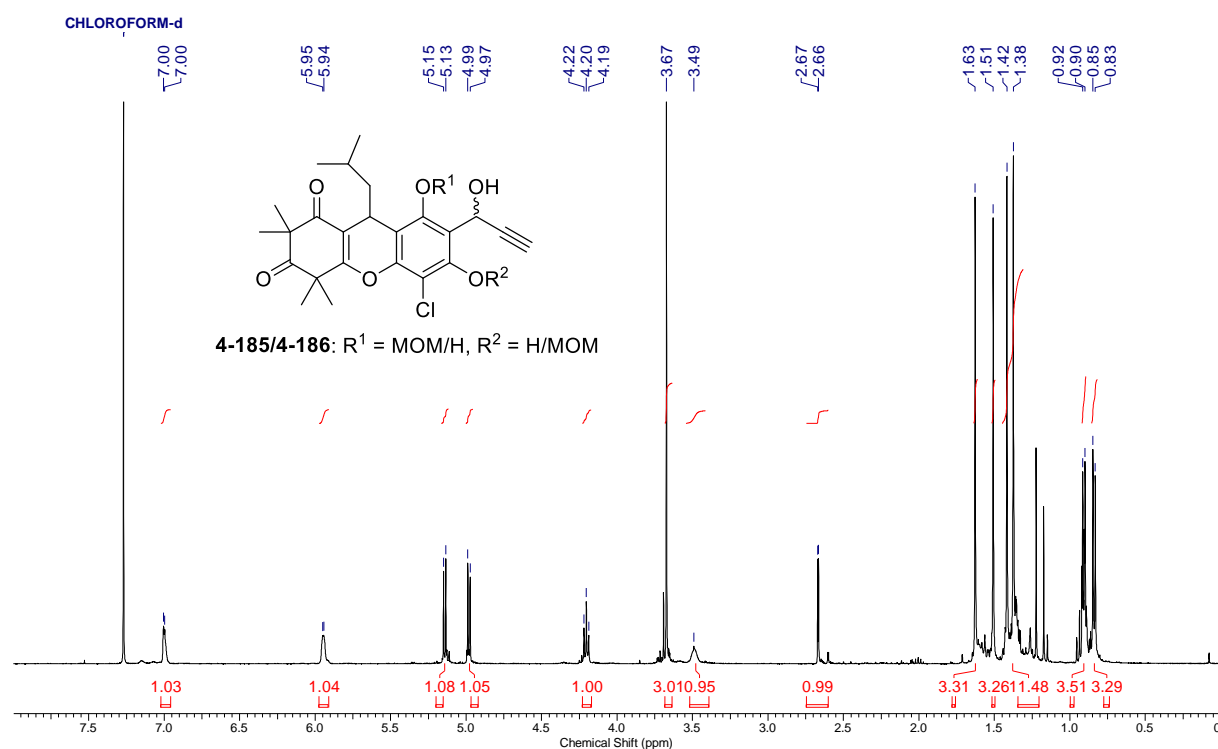


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 11.0 ppm)

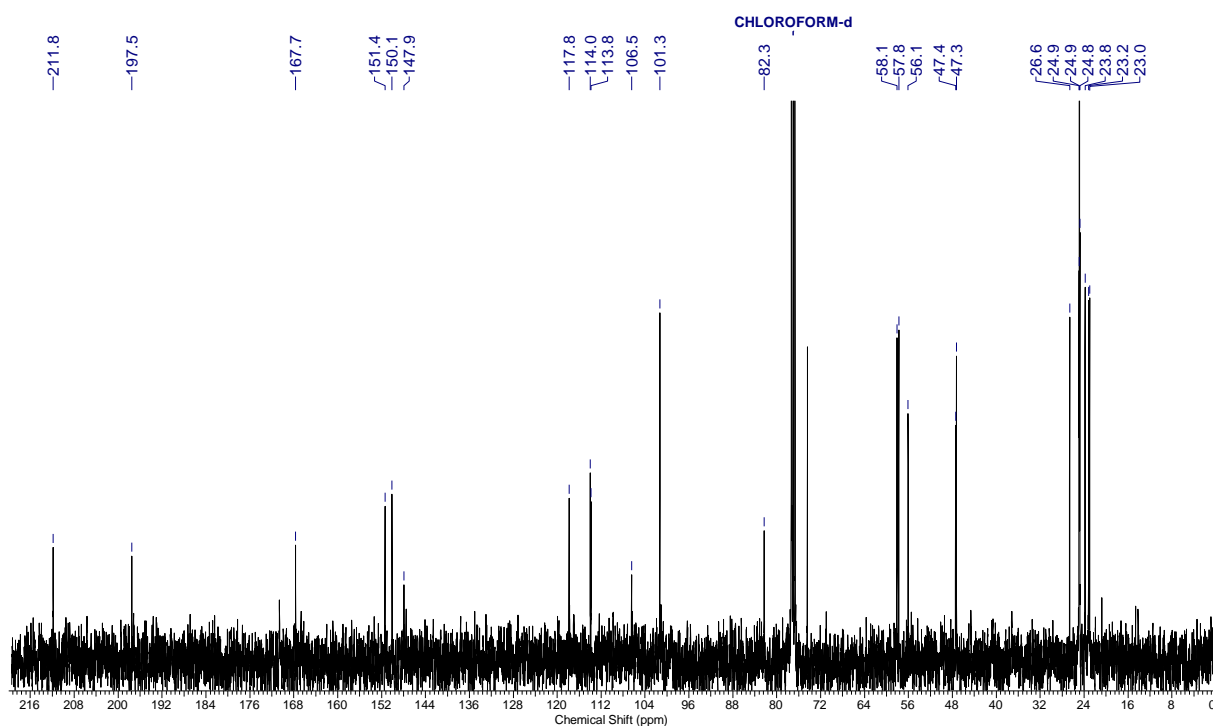


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

**5-Chloro-6-hydroxy-7-(1-hydroxyprop-2-yn-1-yl)-9-isobutyl-8-(methoxymethoxy)-
2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-185/4-186)**

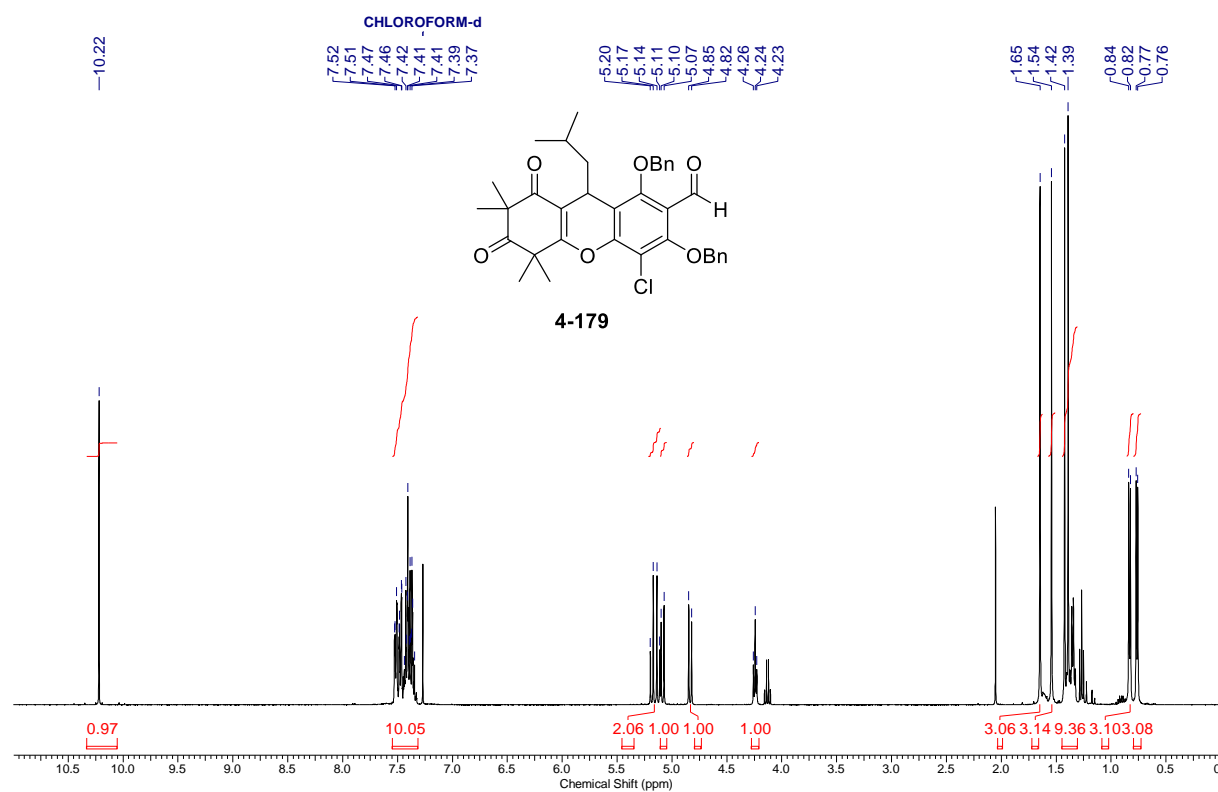


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

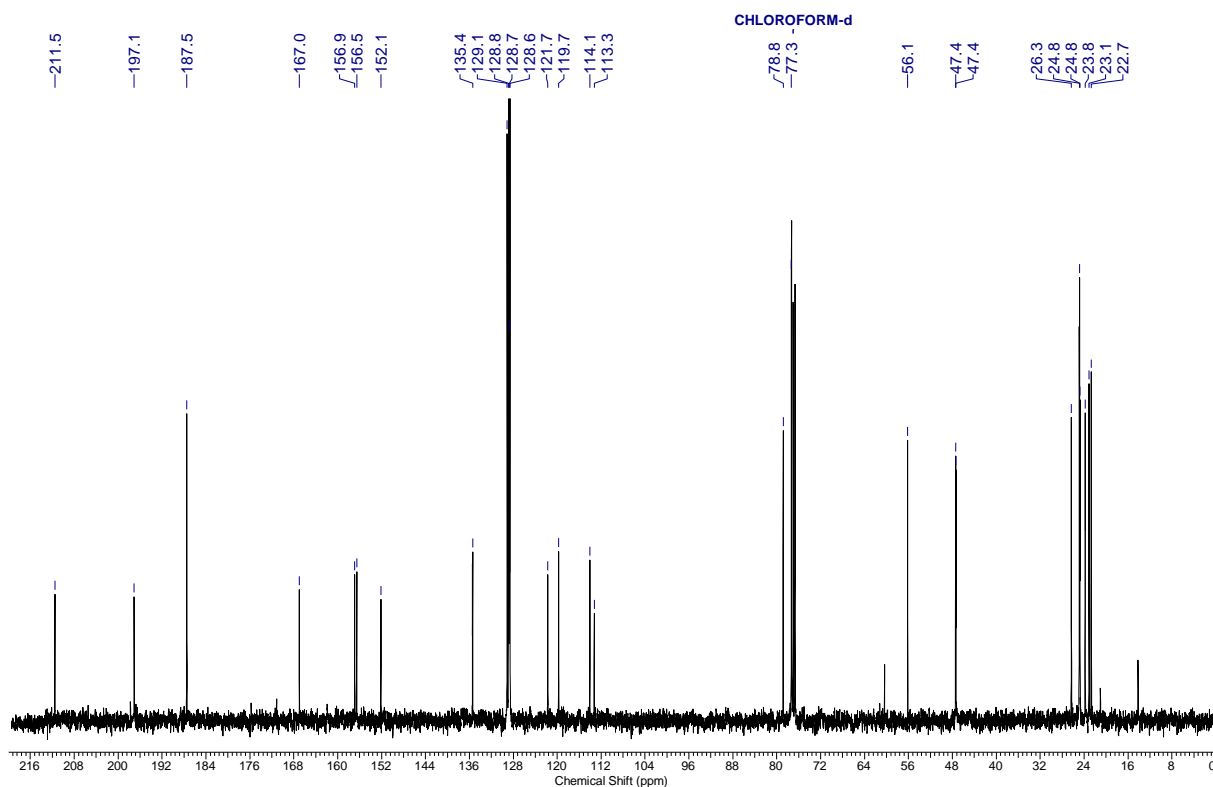


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

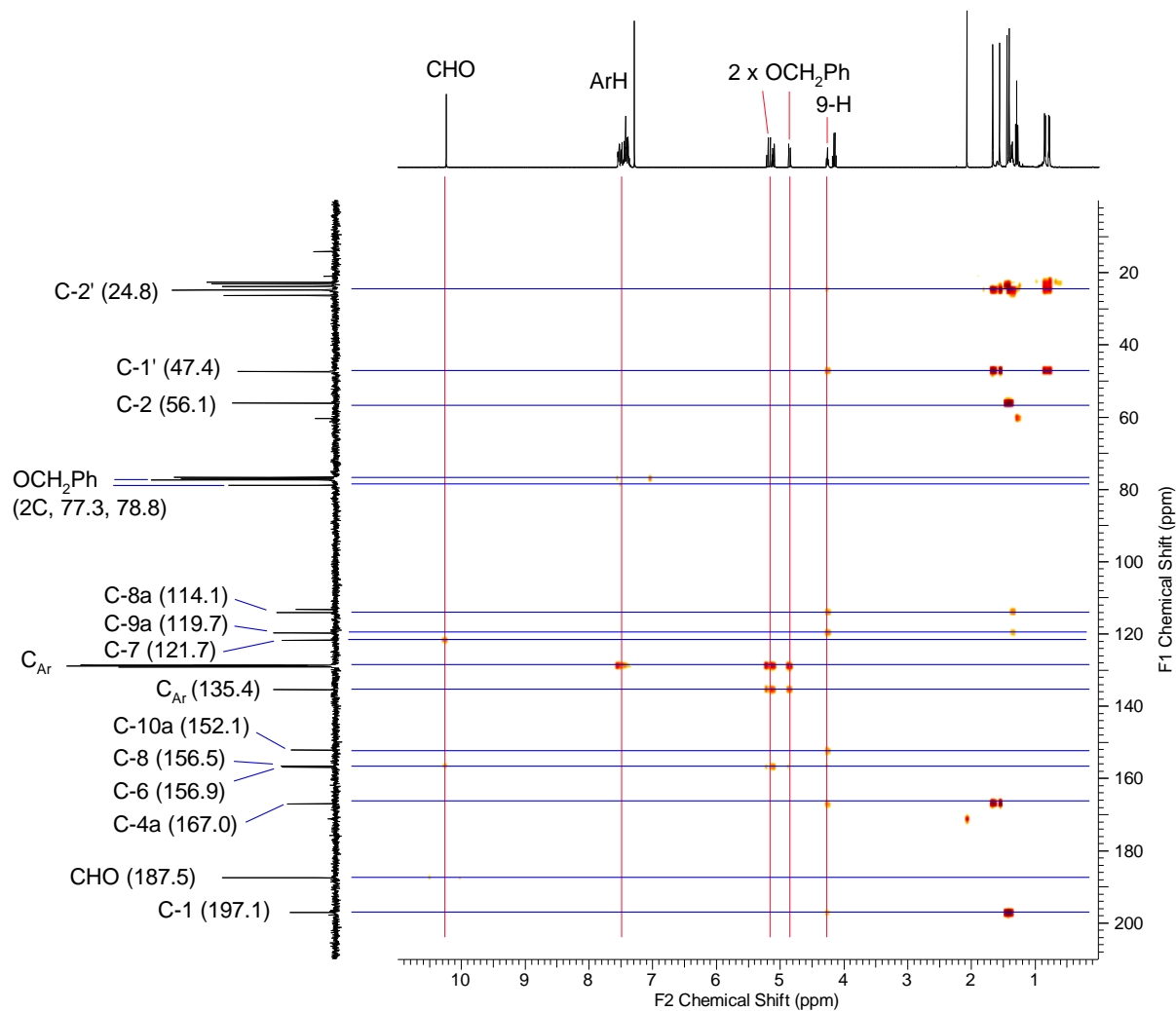
6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-7-carbaldehyde (4-179)



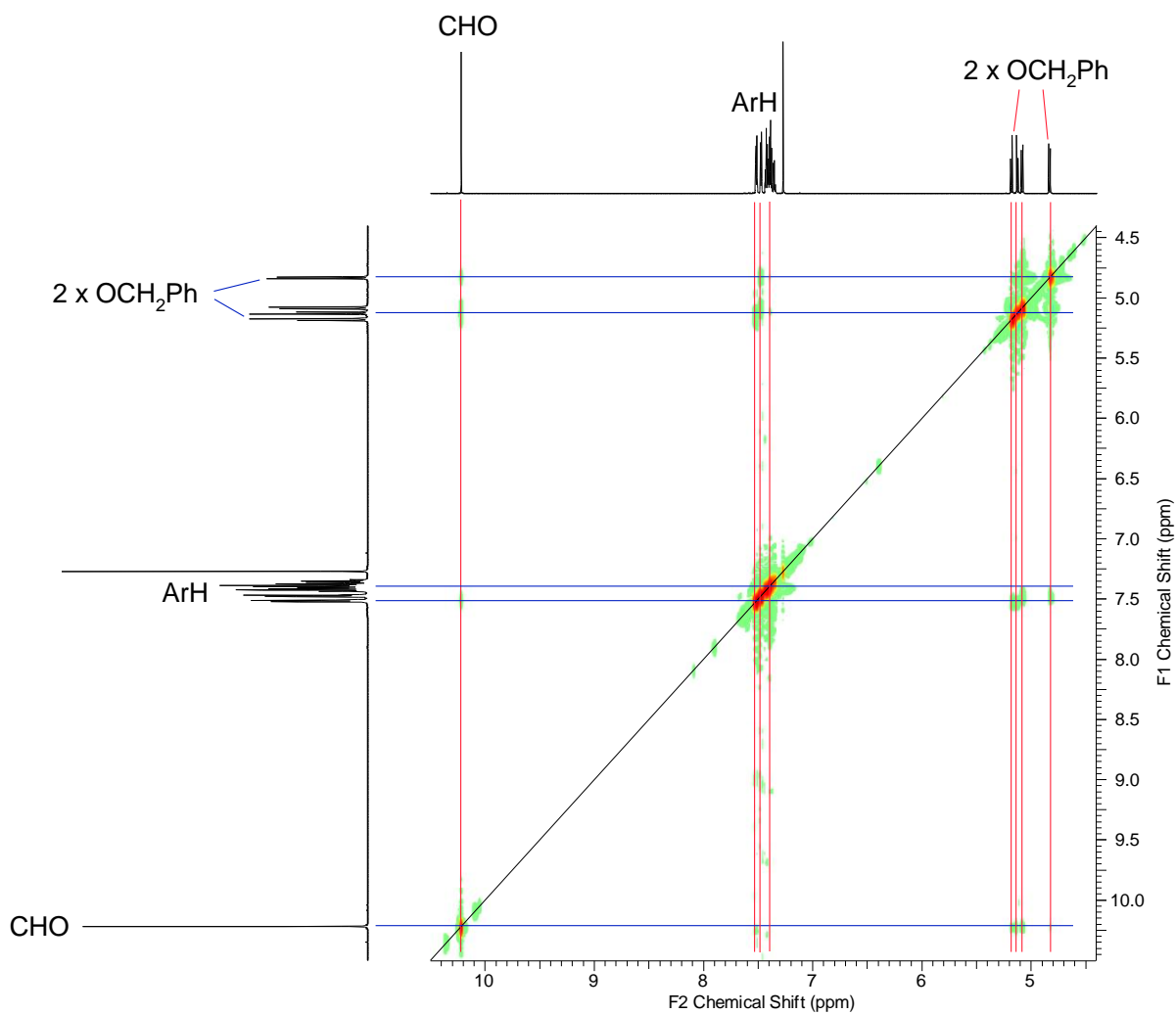
¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 11.0 ppm)



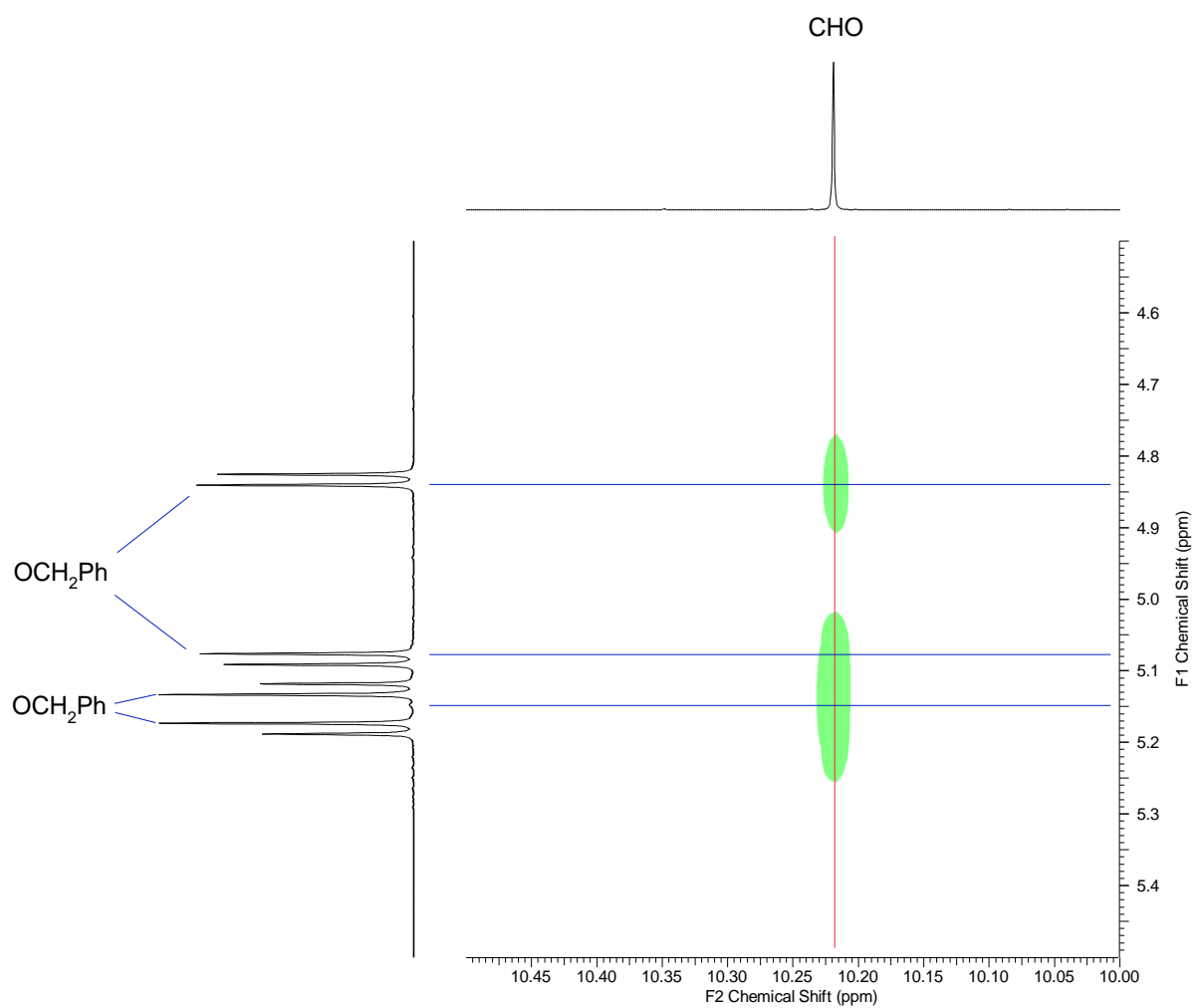
¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)



HMBC spectrum of aldehyde **4-179** in $CDCl_3$ (0.0 – 11.0 ppm, 0.0 – 210.0 ppm)

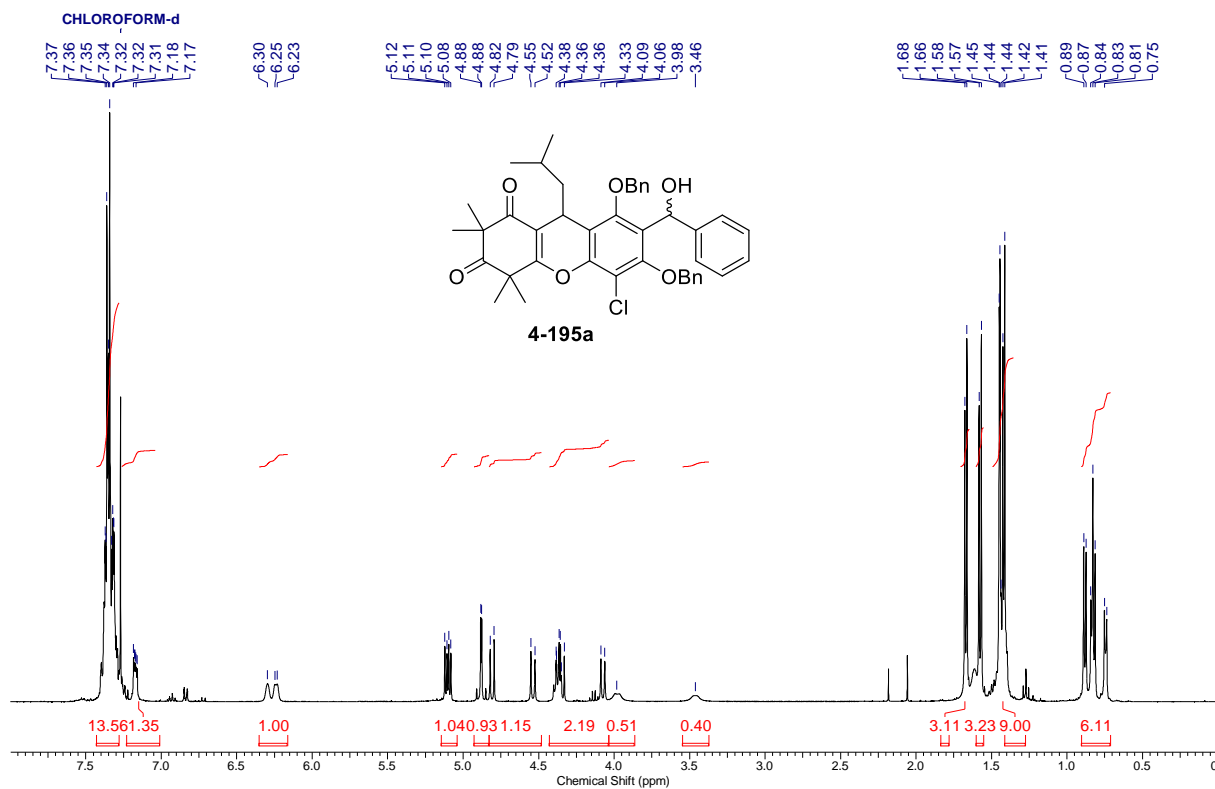


H,H-NOESY spectrum of aldehyde **4-179** in CDCl₃ (4.5 – 10.4 ppm, 4.4 – 11.0 ppm)

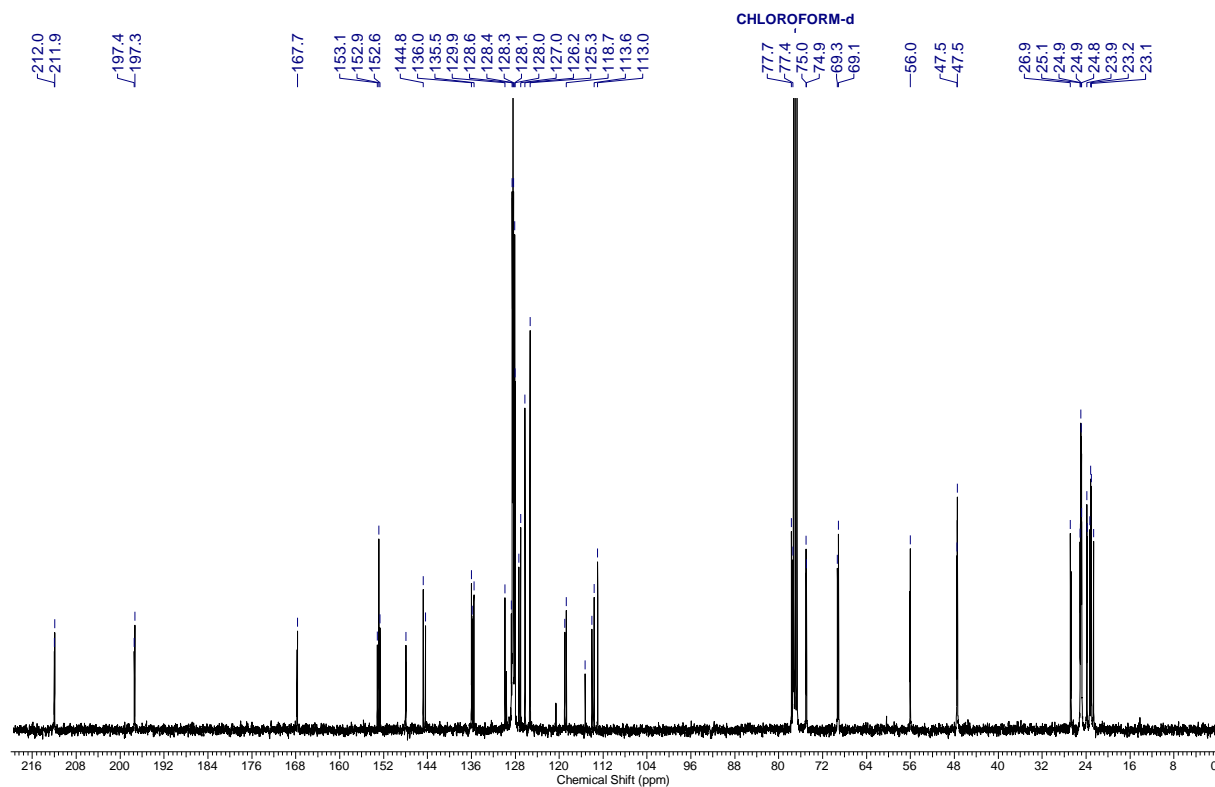


H,H-NOESY spectrum of aldehyde **4-179** in CDCl₃ (4.5 – 5.5 ppm, 10.0 – 10.5 ppm)

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(hydroxy(phenyl)methyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-195a)

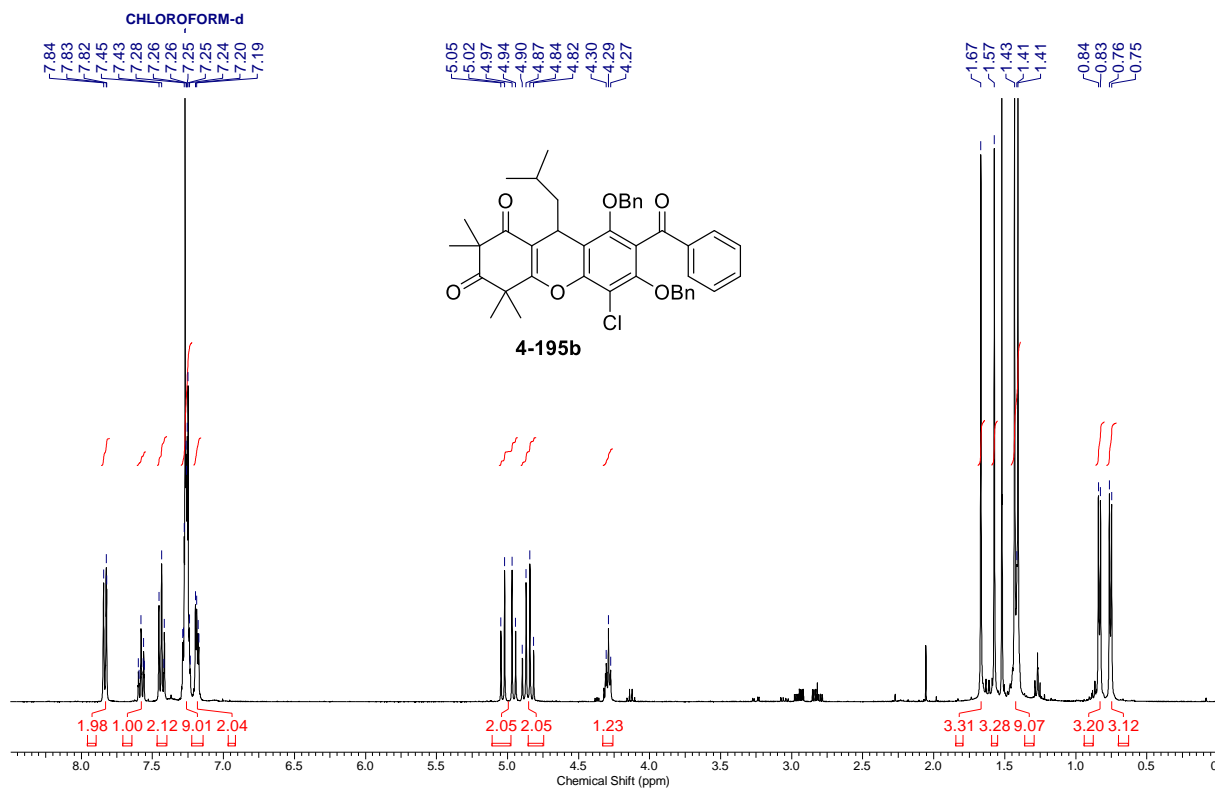


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

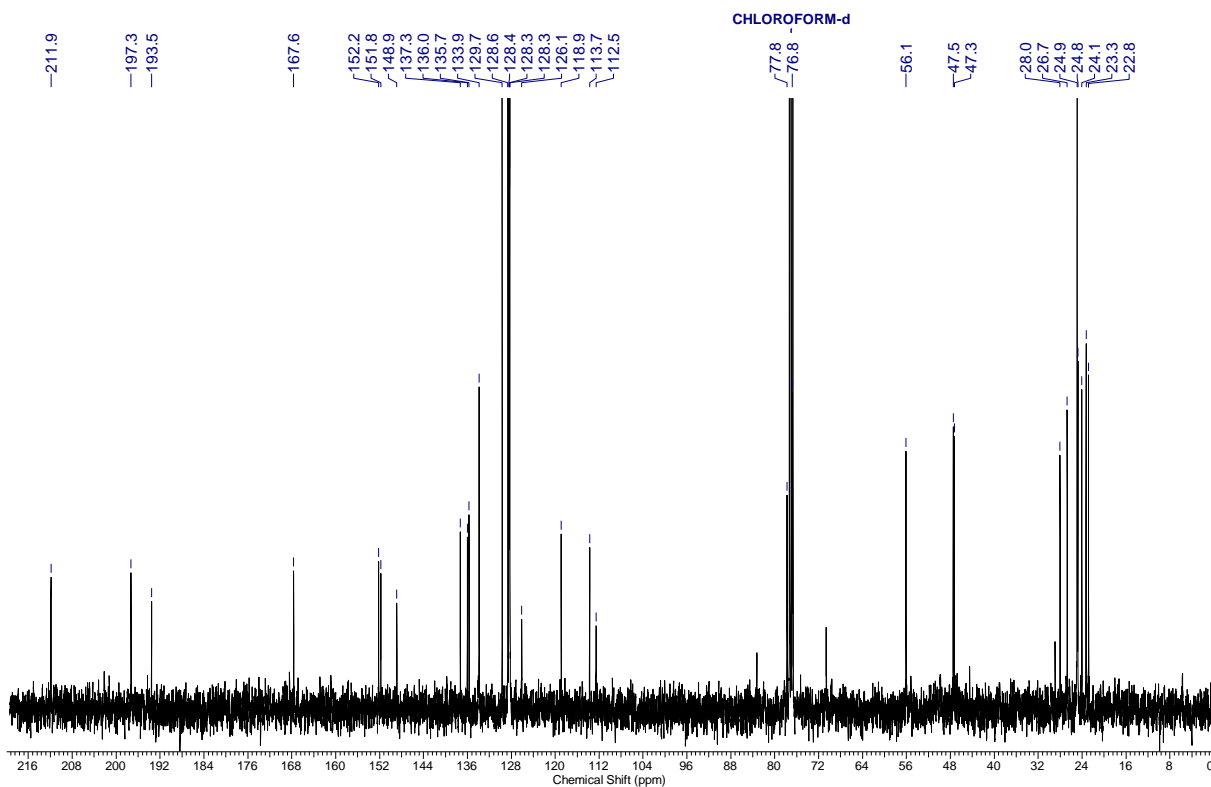


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

7-Benzoyl-6,8-bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-195b)

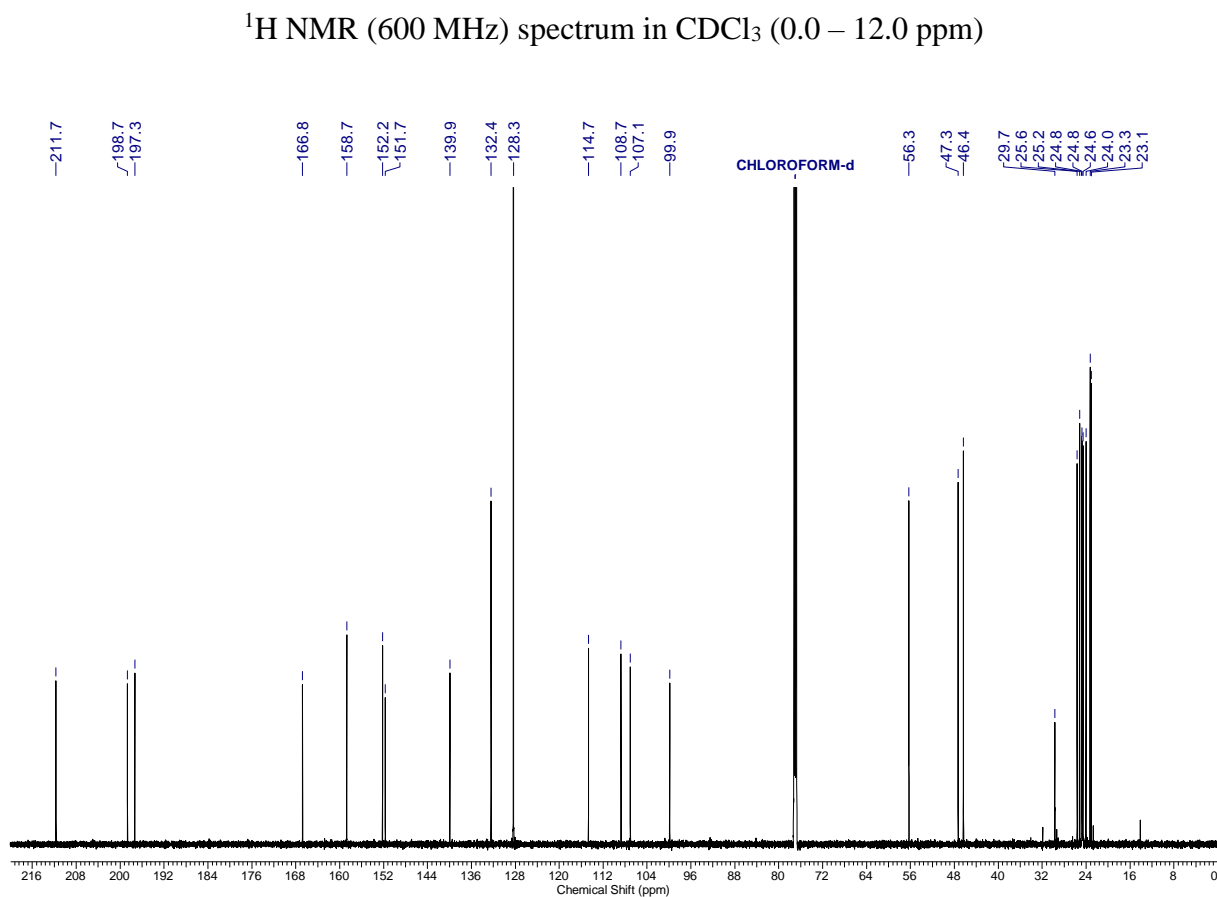
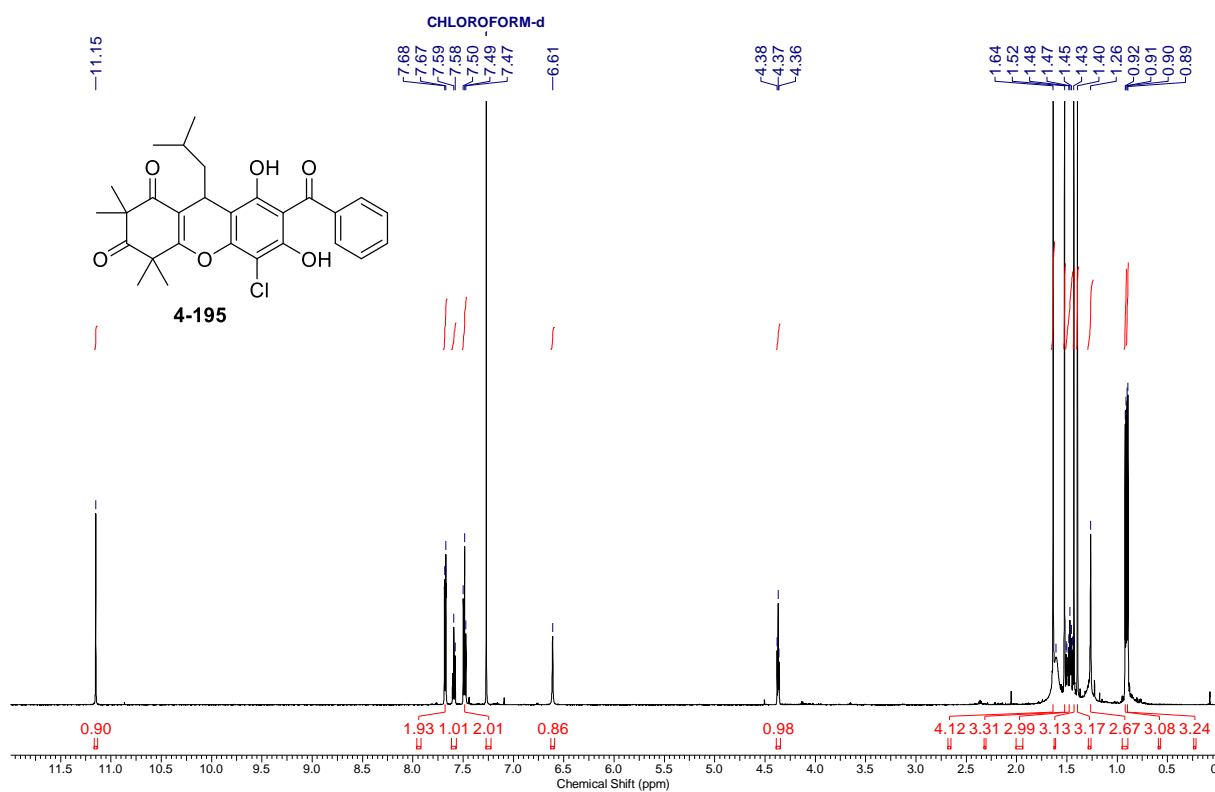


^1H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 8.5 ppm)



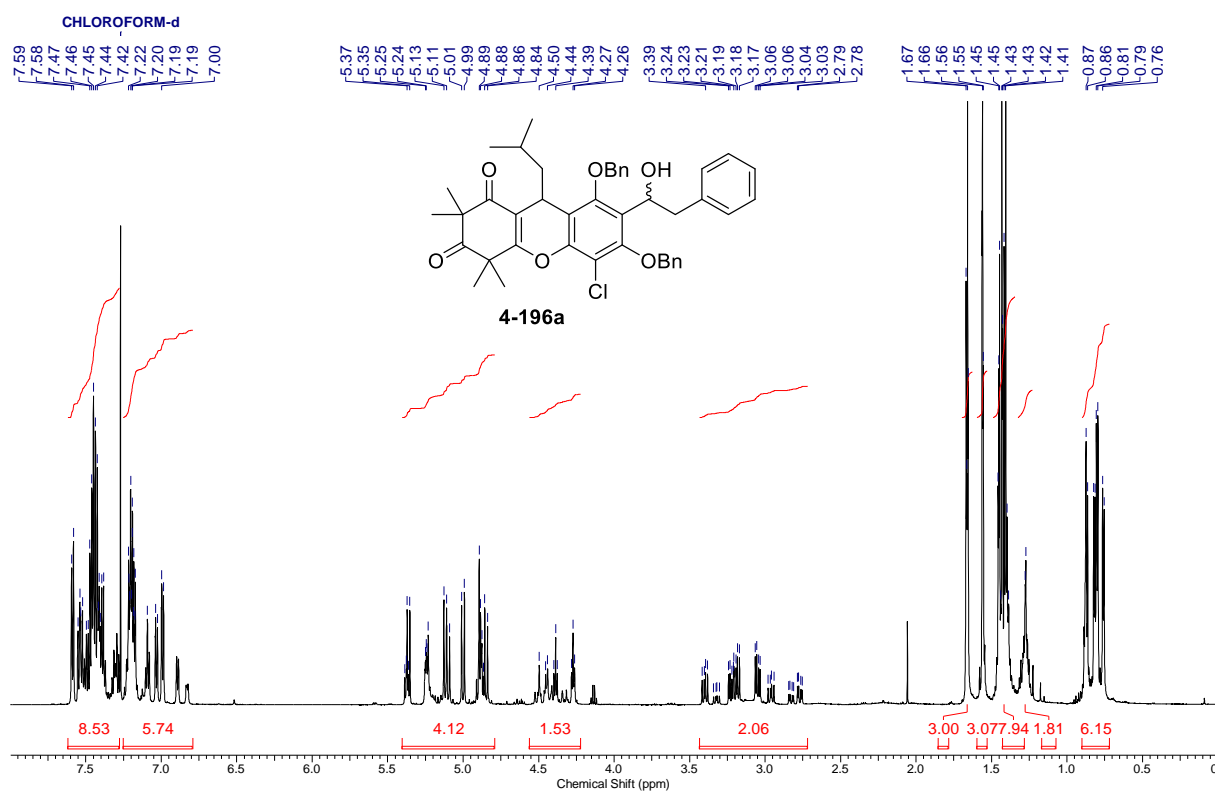
^{13}C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 220.0 ppm)

7-Benzoyl-5-chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-195)

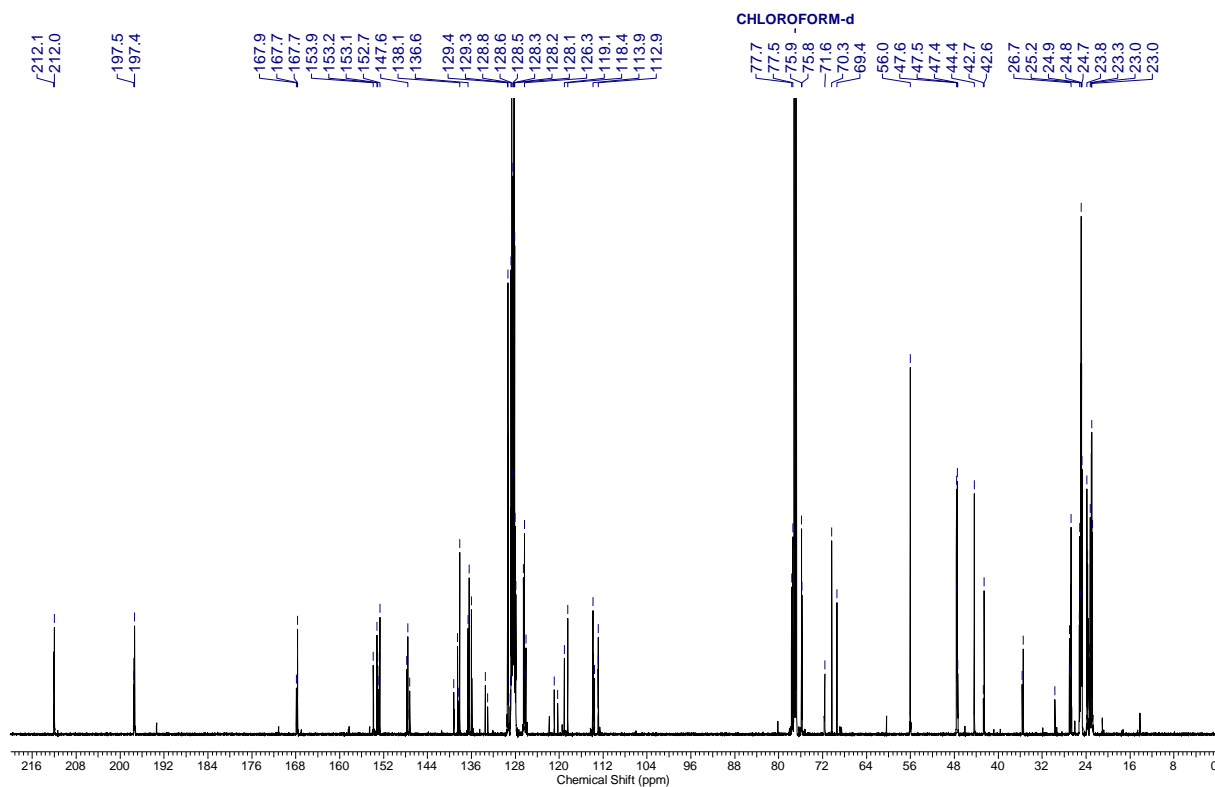


¹³C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxy-2-phenylethyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-196a)

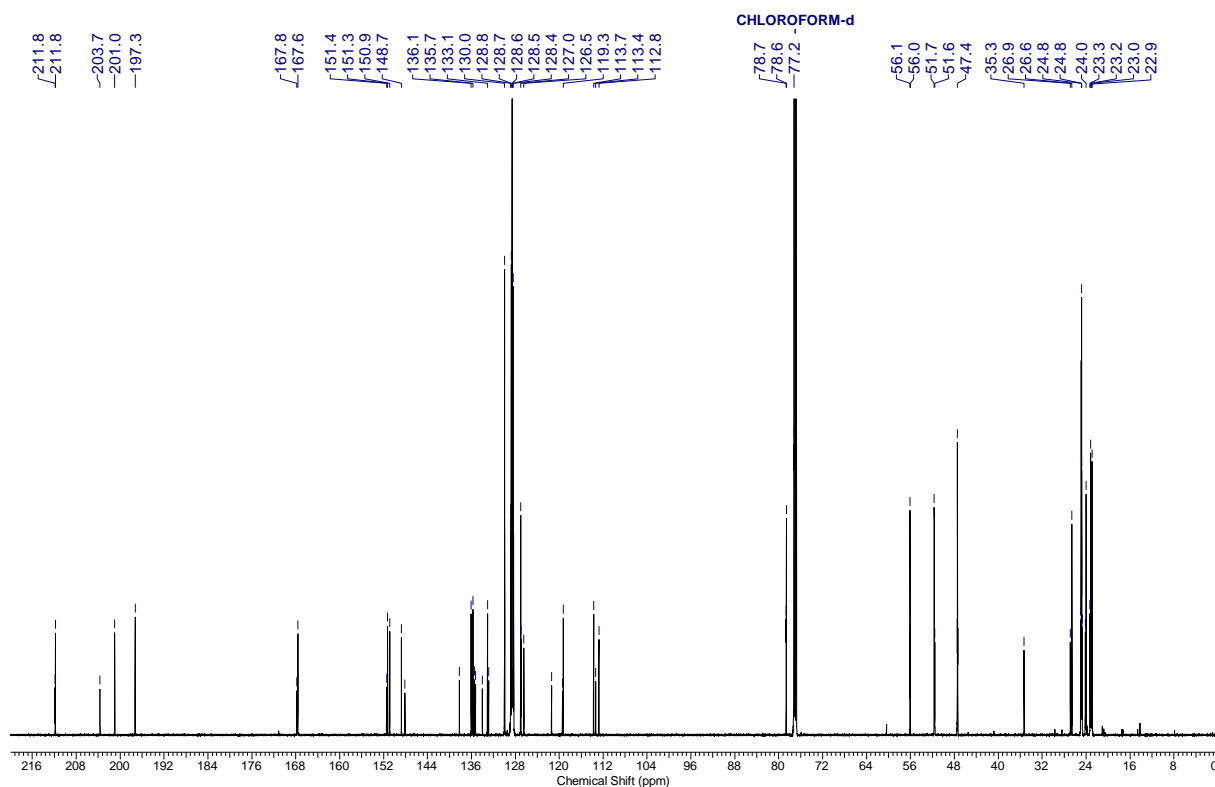
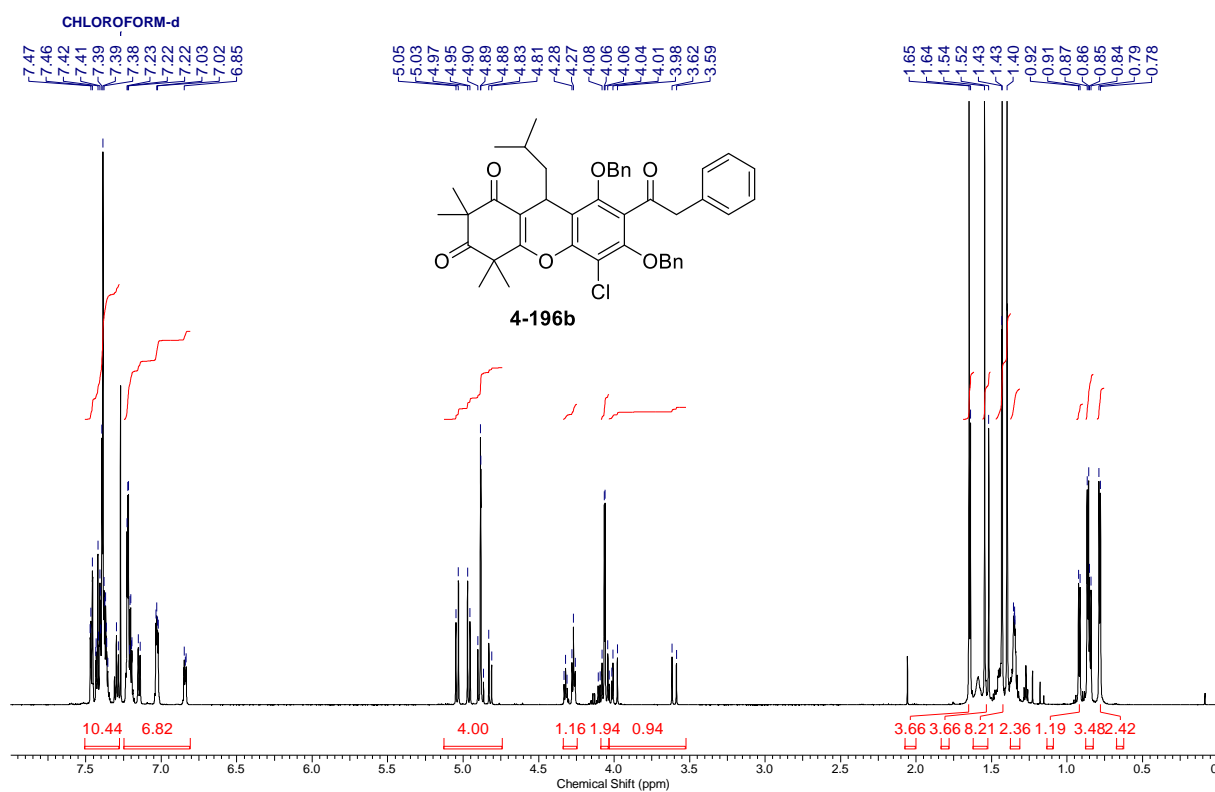


¹H NMR (600 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

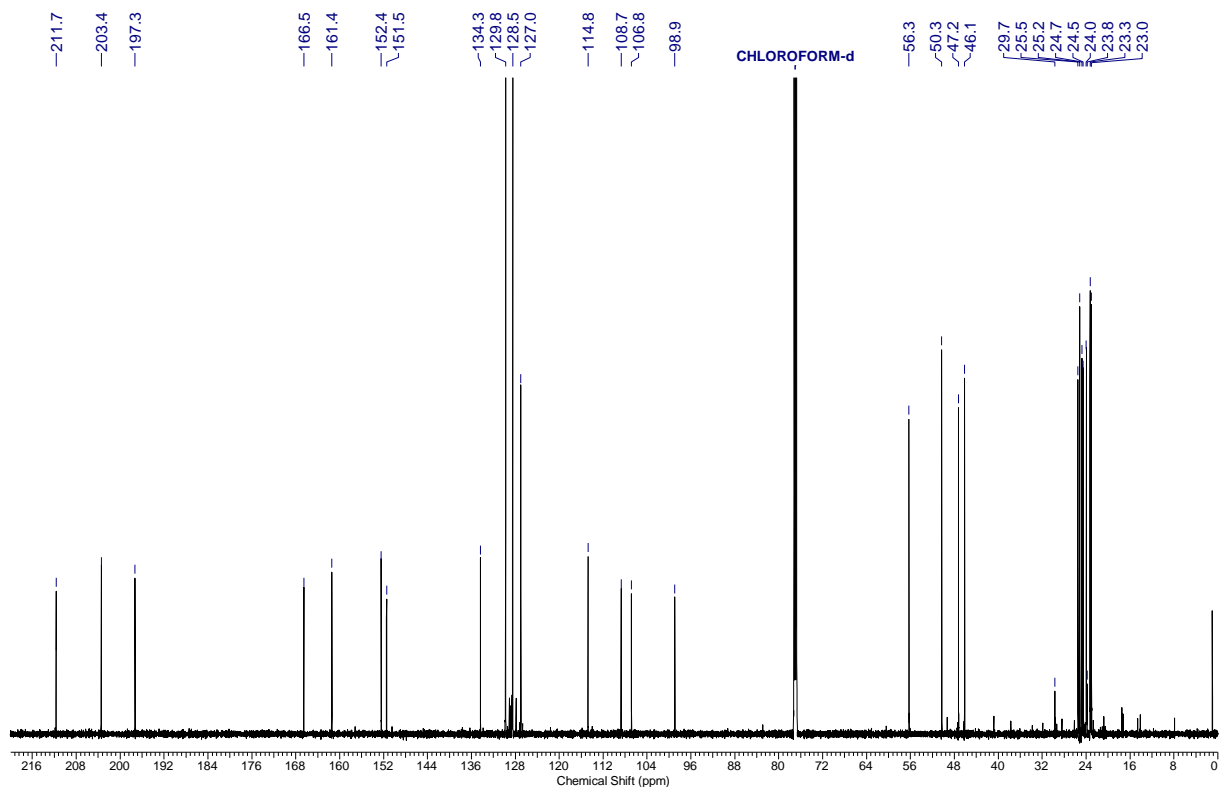
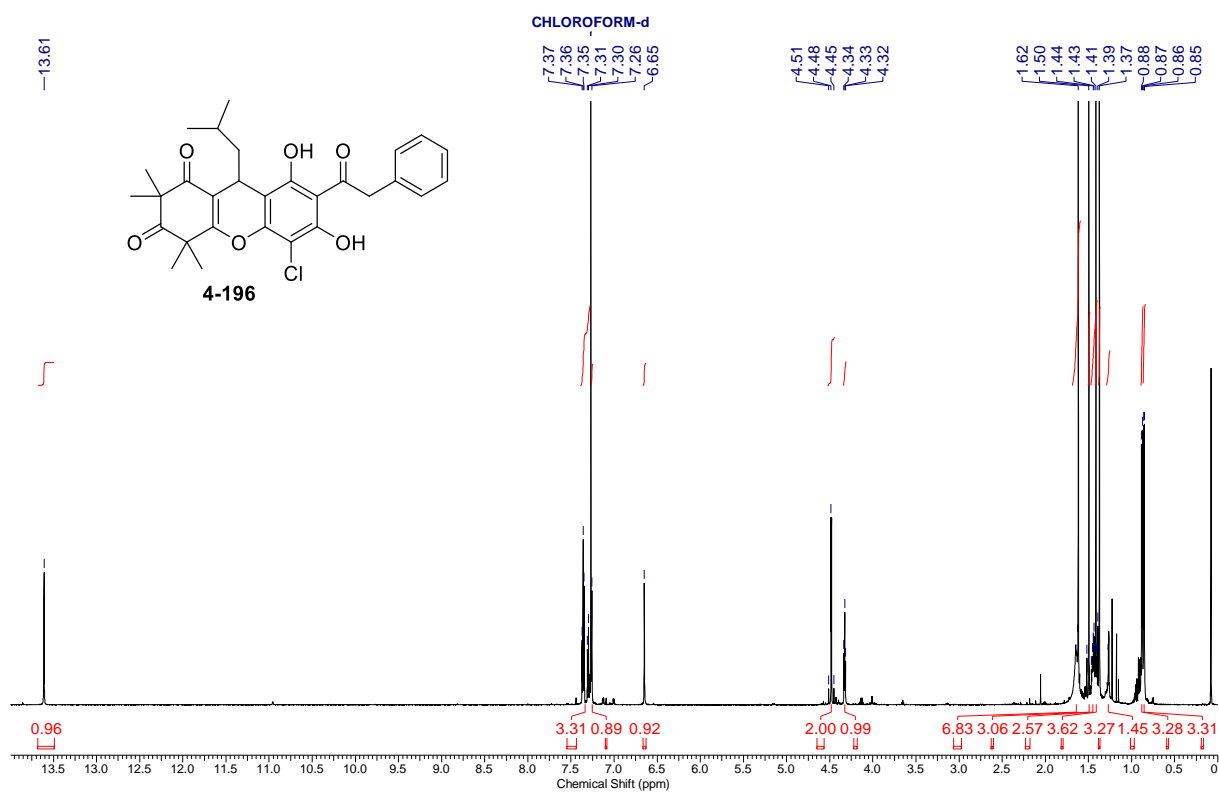


¹³C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

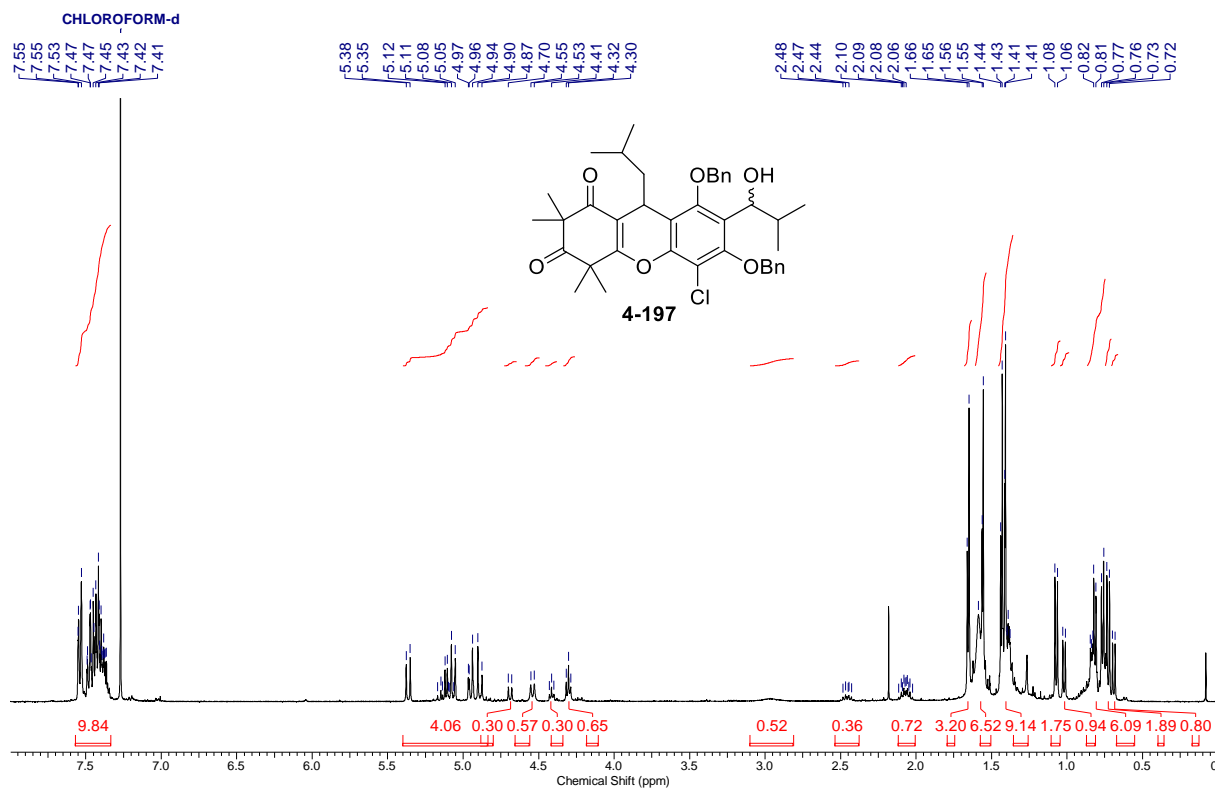
6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(2-phenylacetyl)-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-196b)



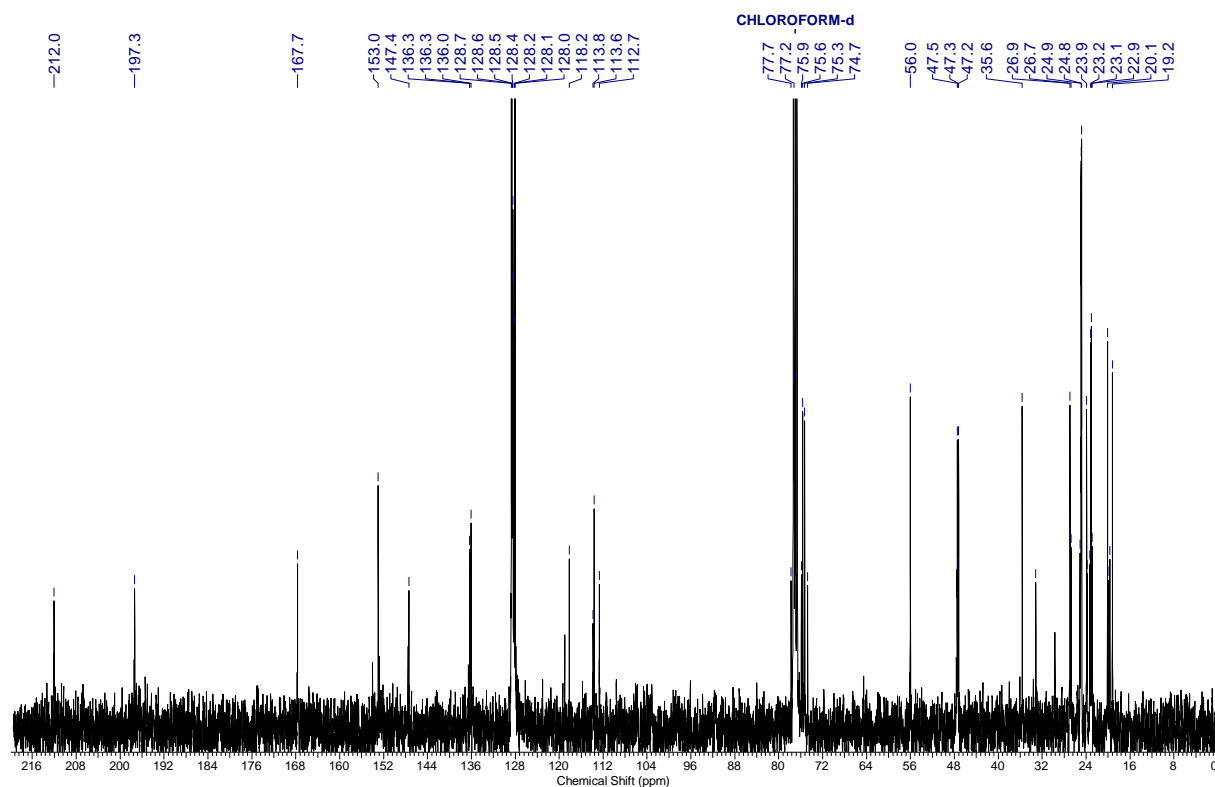
5-Chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(2-phenylacetyl)-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-196)



6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-197)

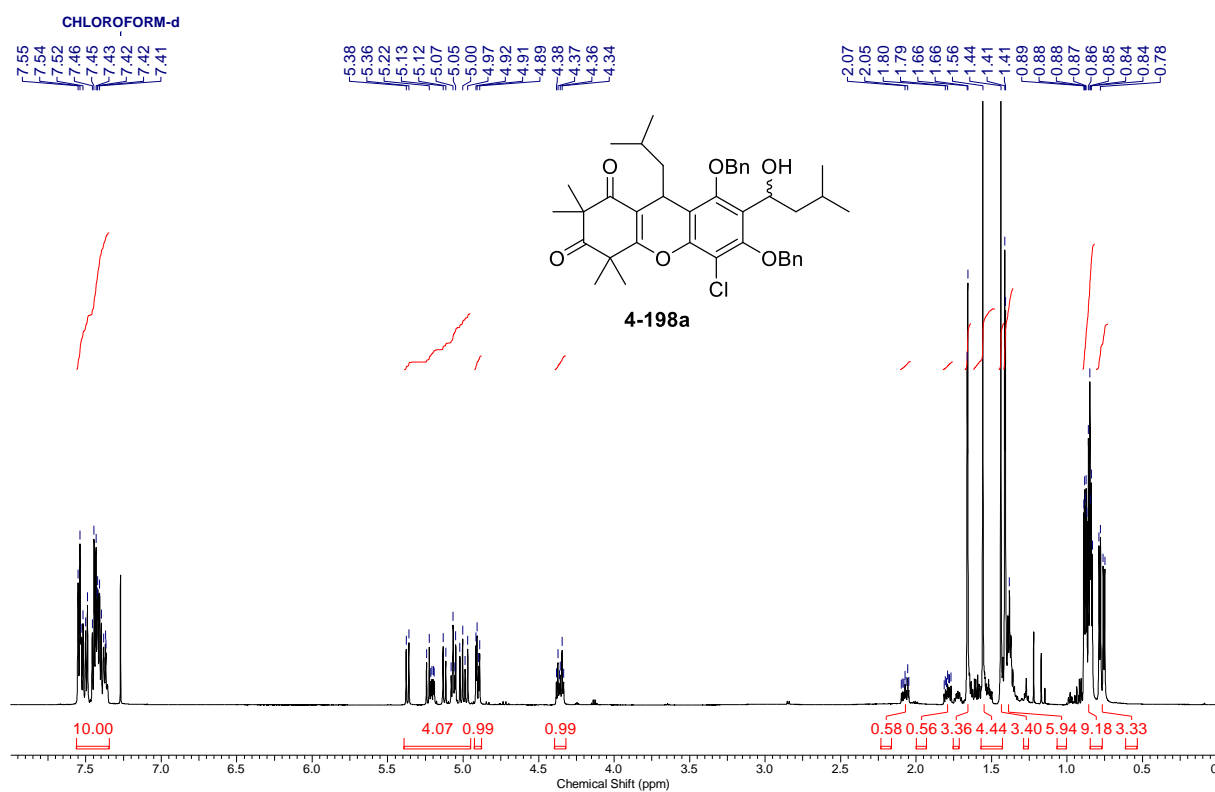


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

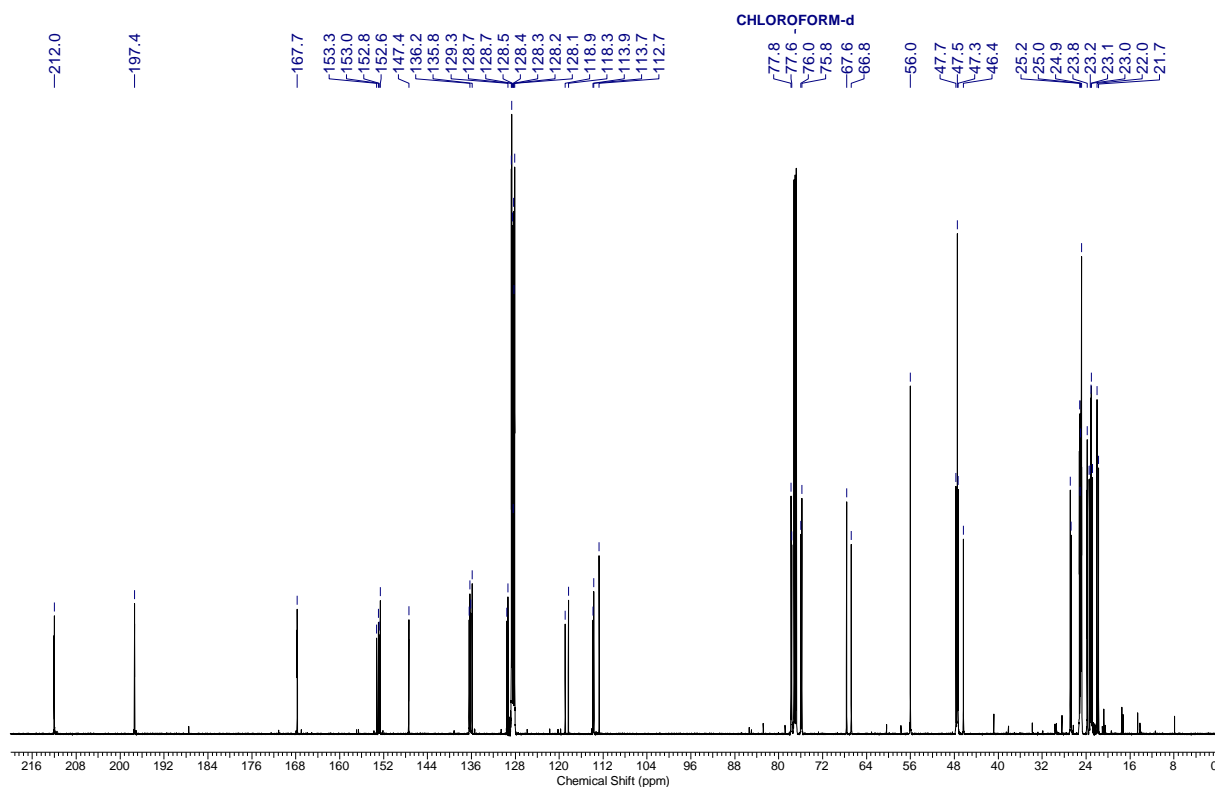


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-198a)

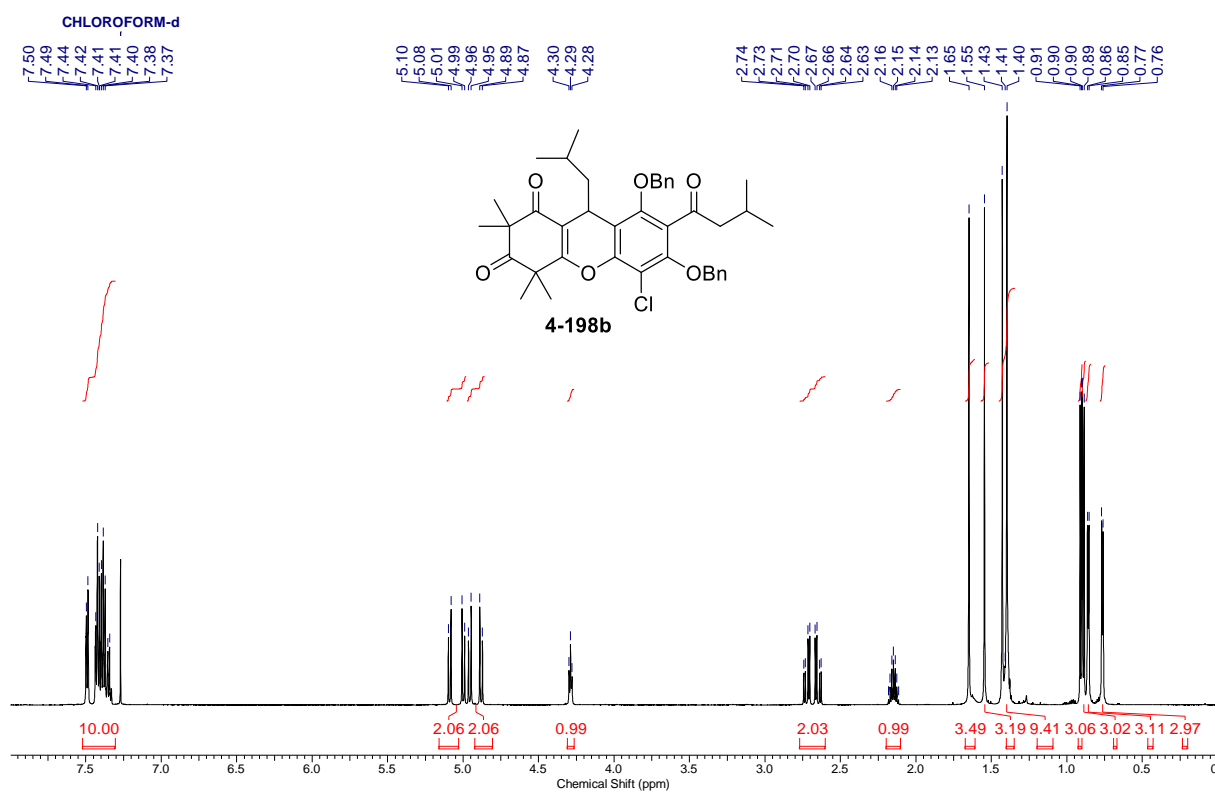


¹H NMR (600 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

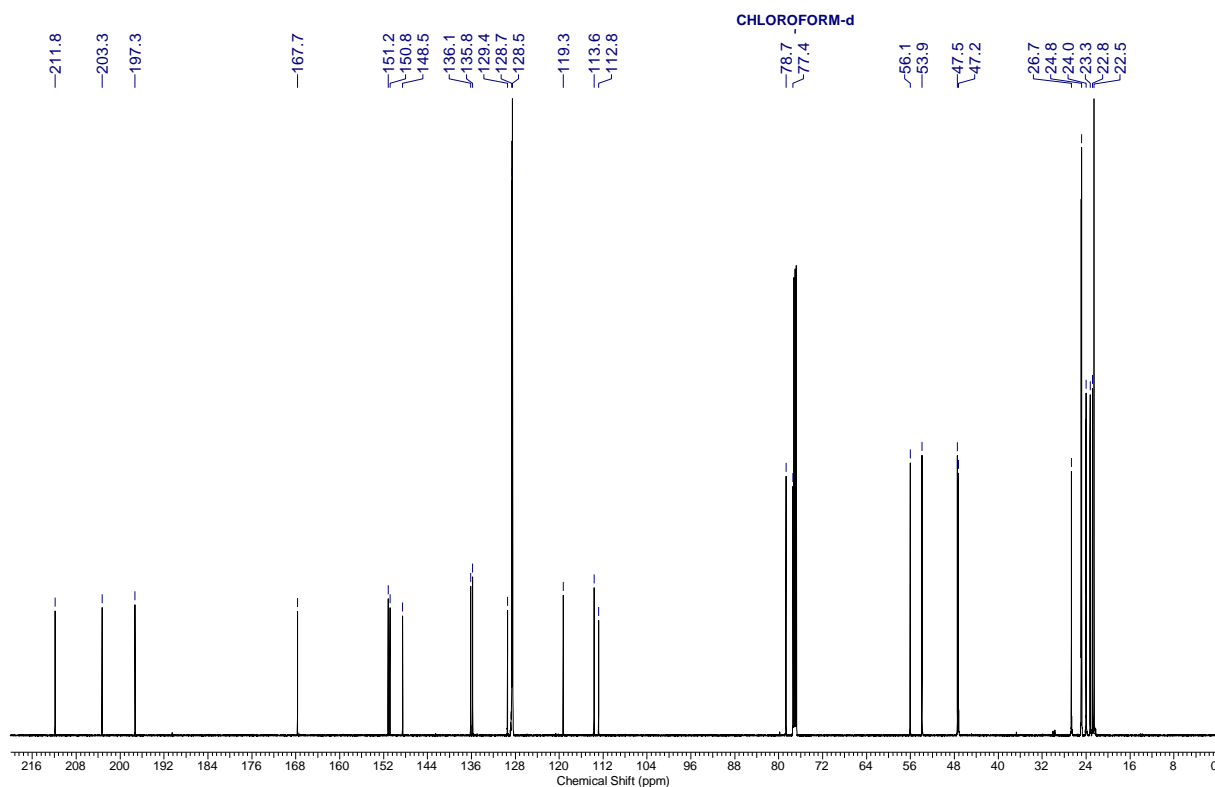


¹³C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(3-methylbutanoyl)-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-198b)

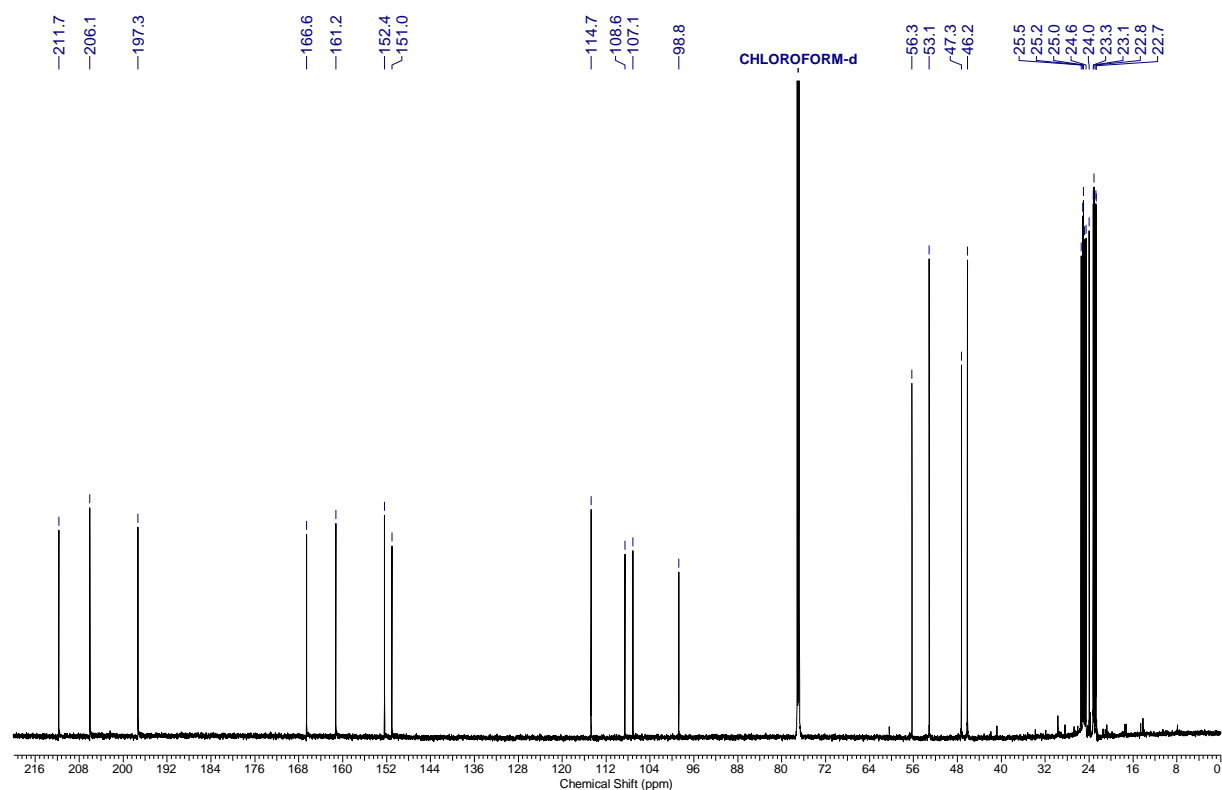
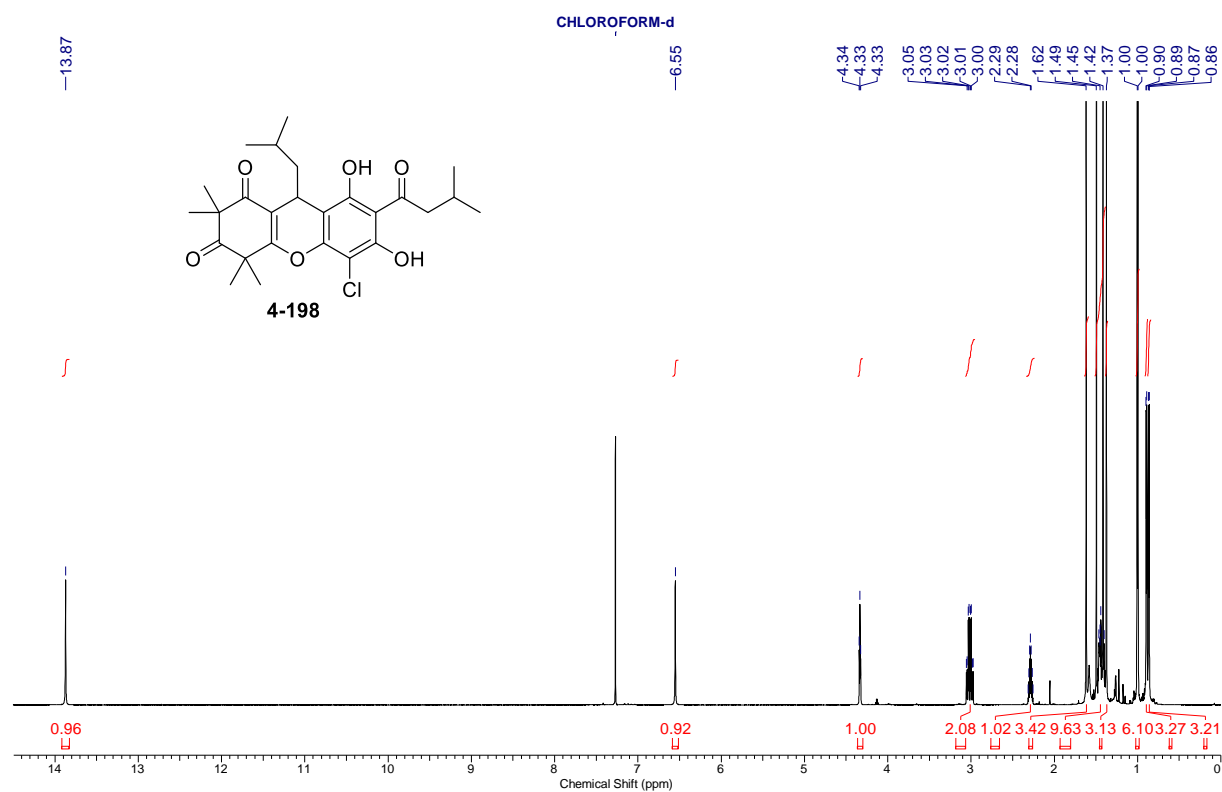


¹H NMR (600 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

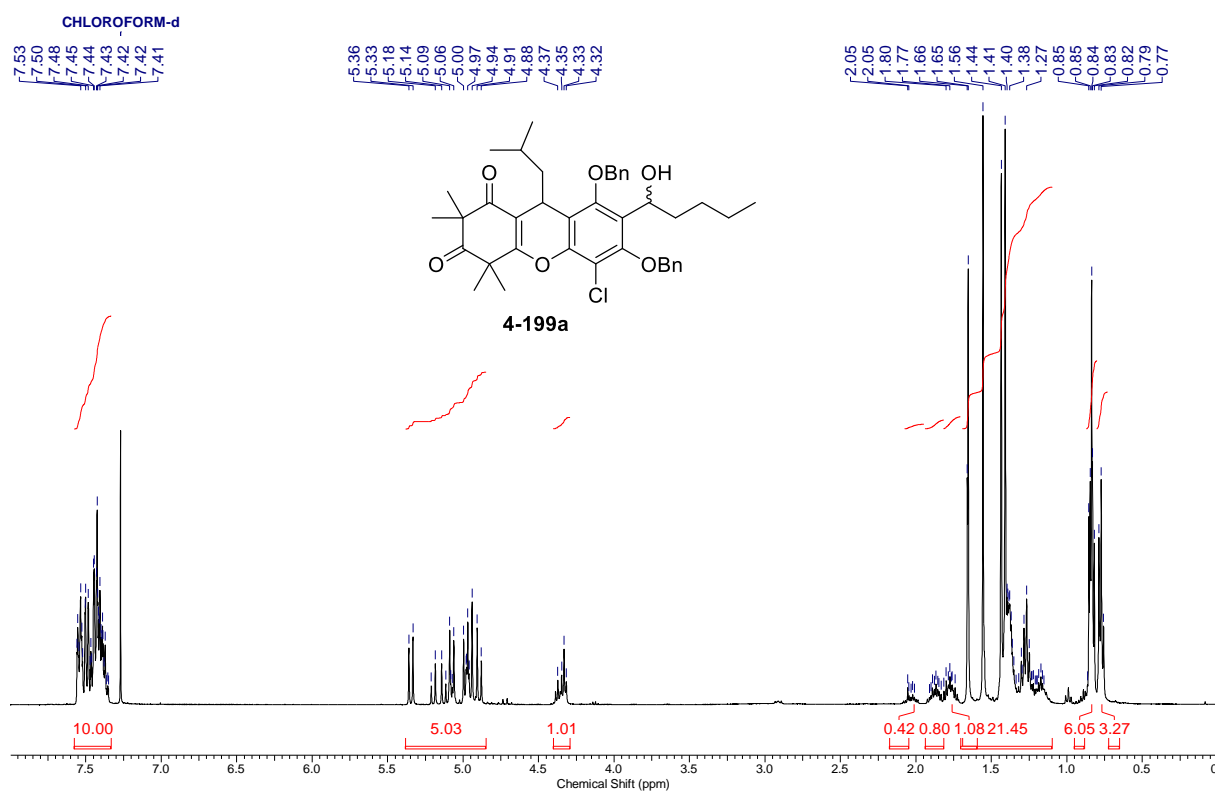


¹³C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

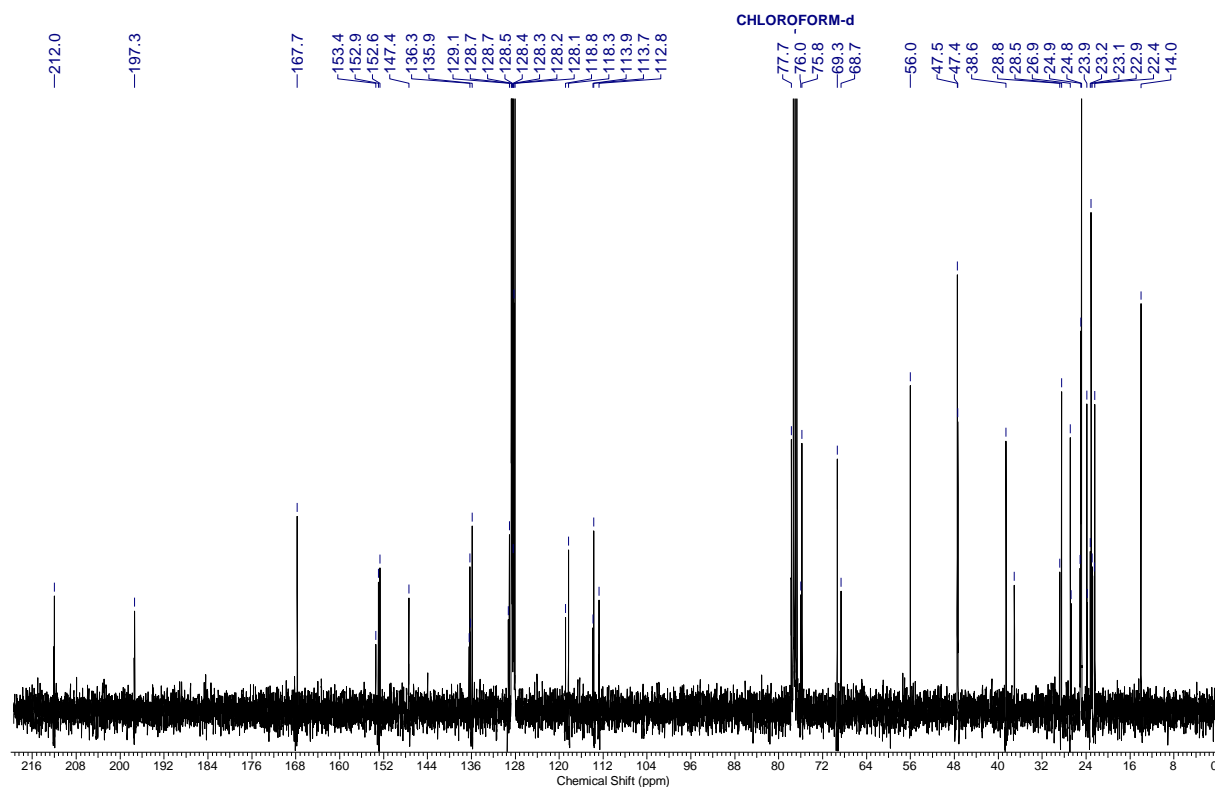
5-Chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(3-methylbutanoyl)-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-198)



6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxypentyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-199a)

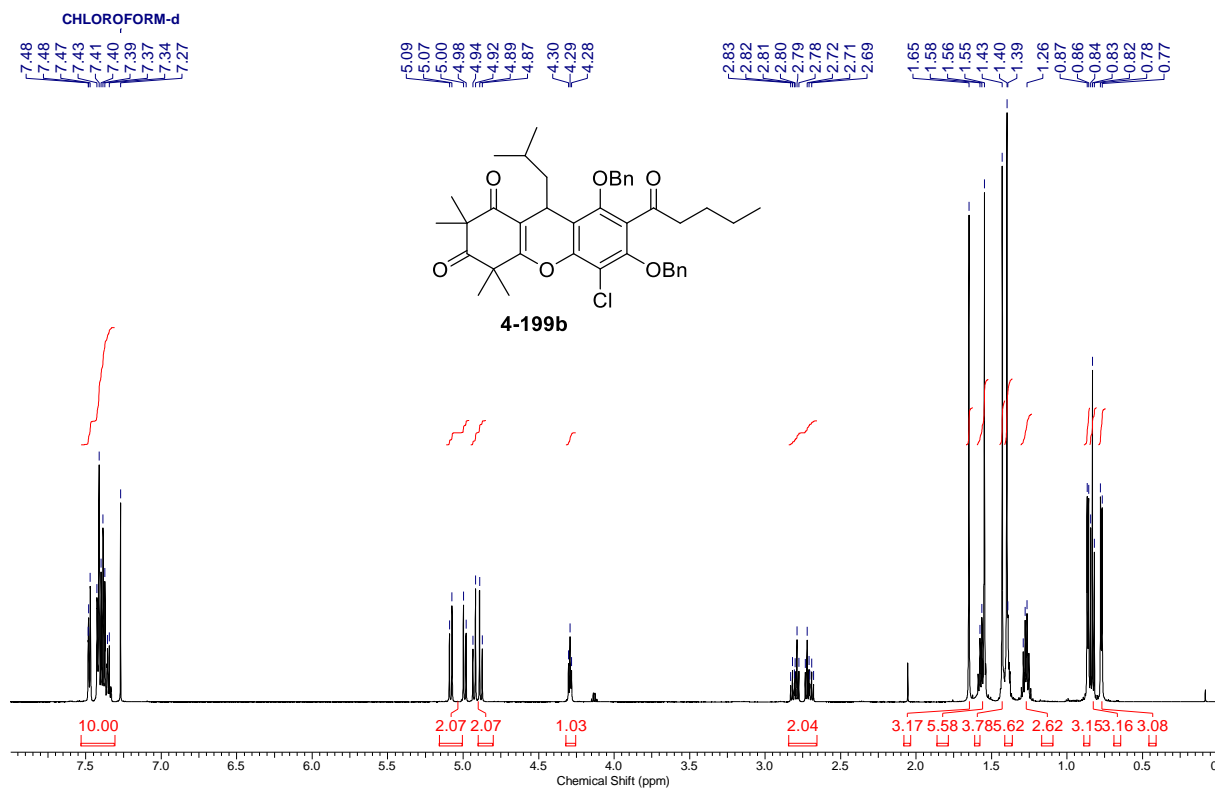


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

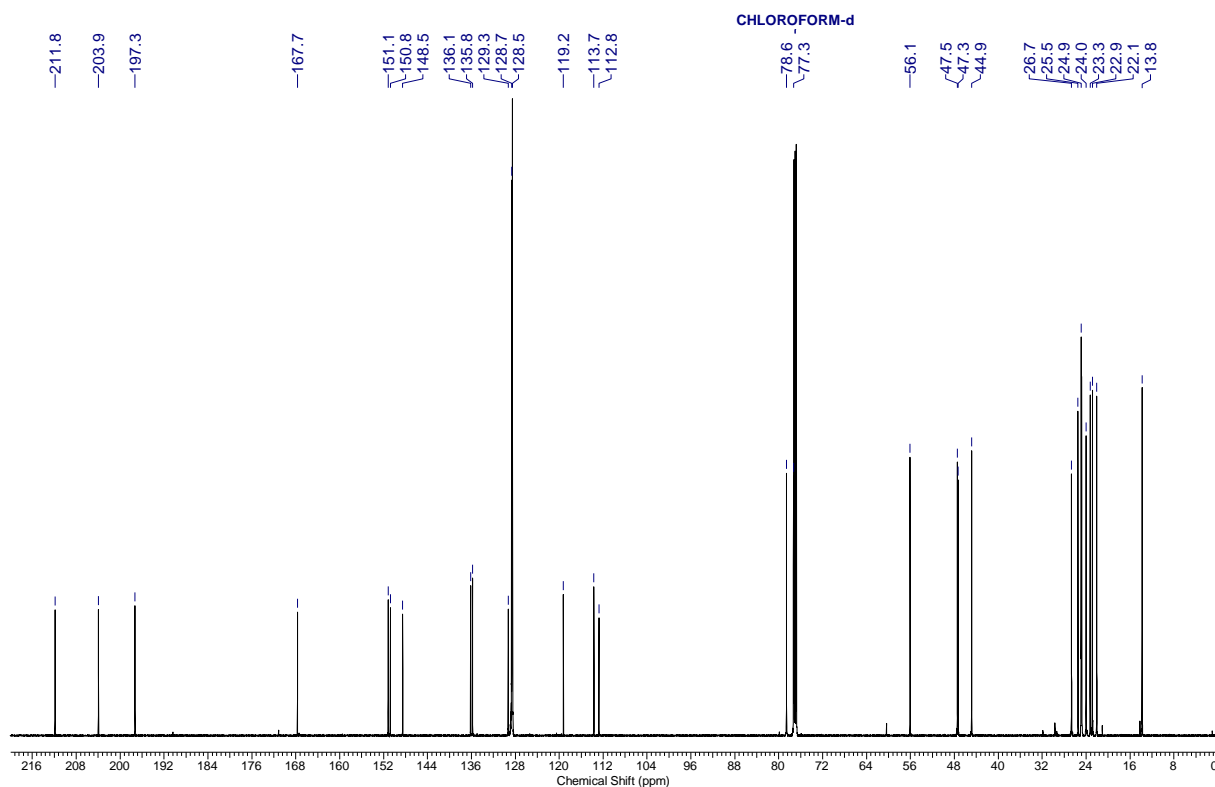


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-pentanoyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-199b)

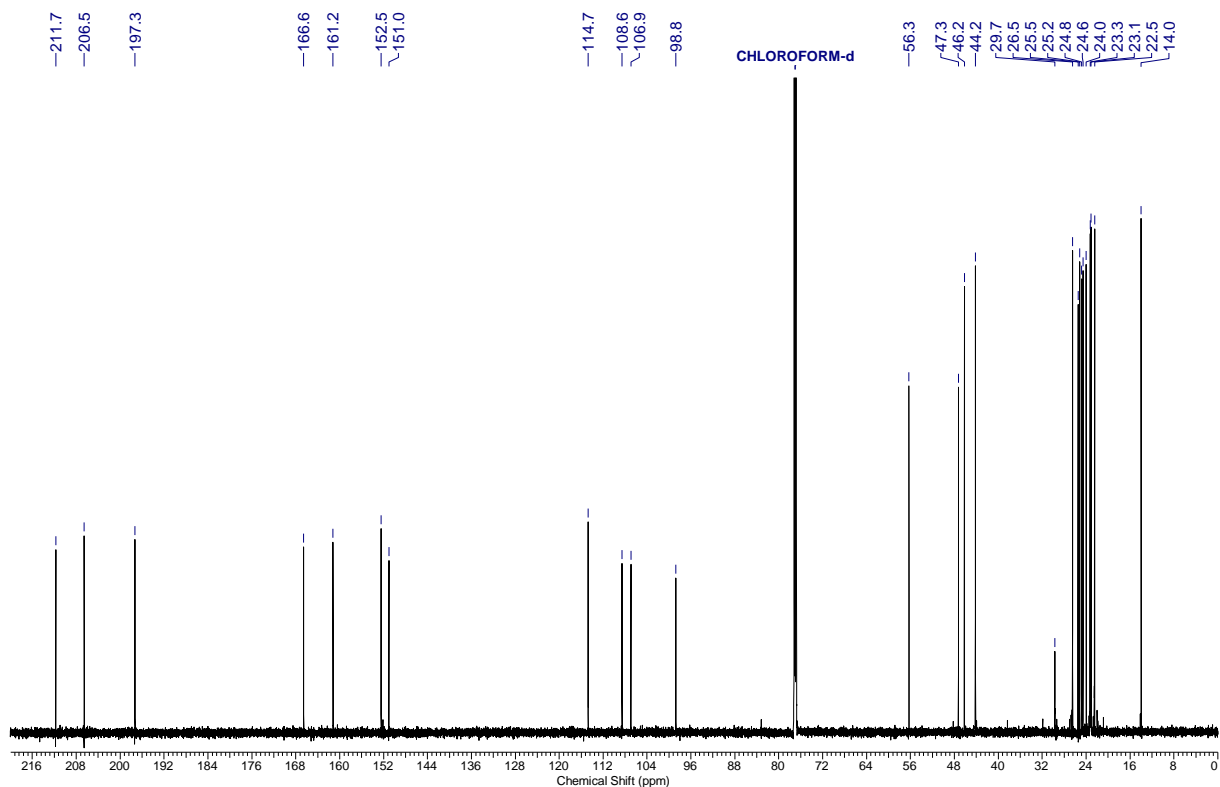
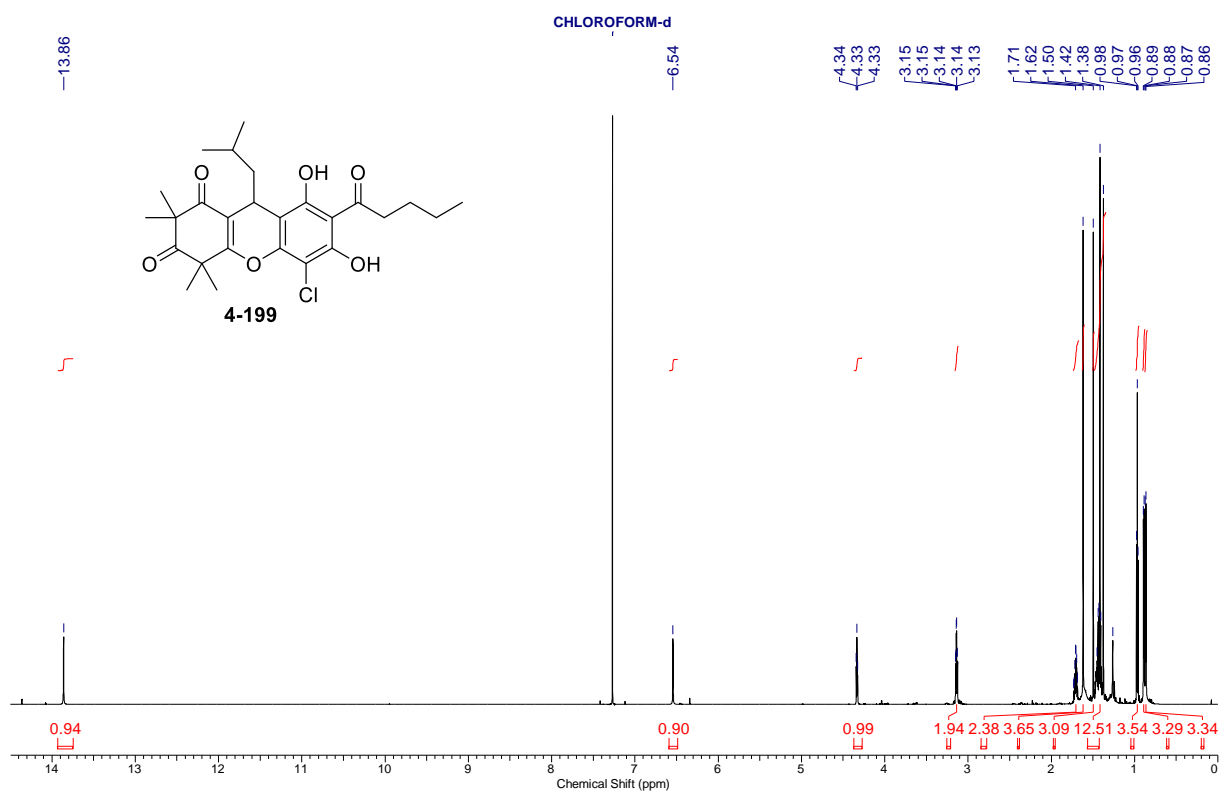


¹H NMR (600 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)



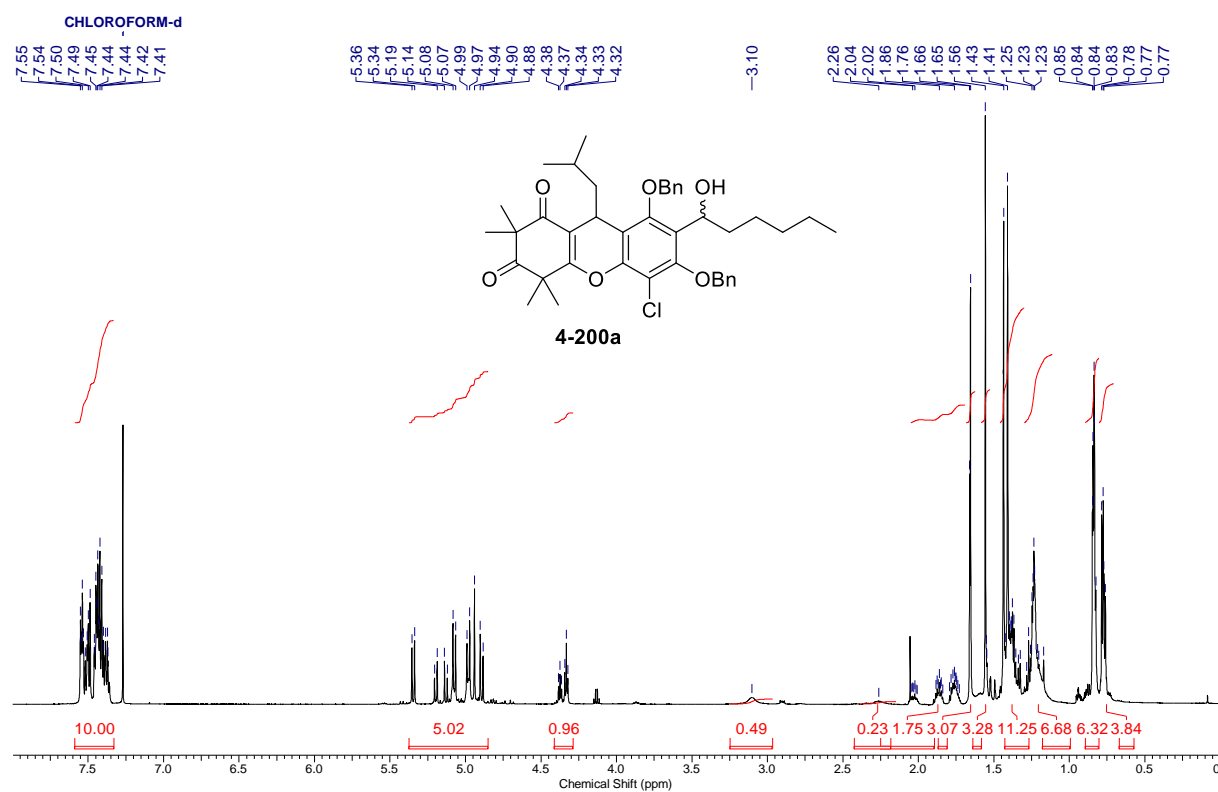
¹³C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

5-Chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-pentanoyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-199)

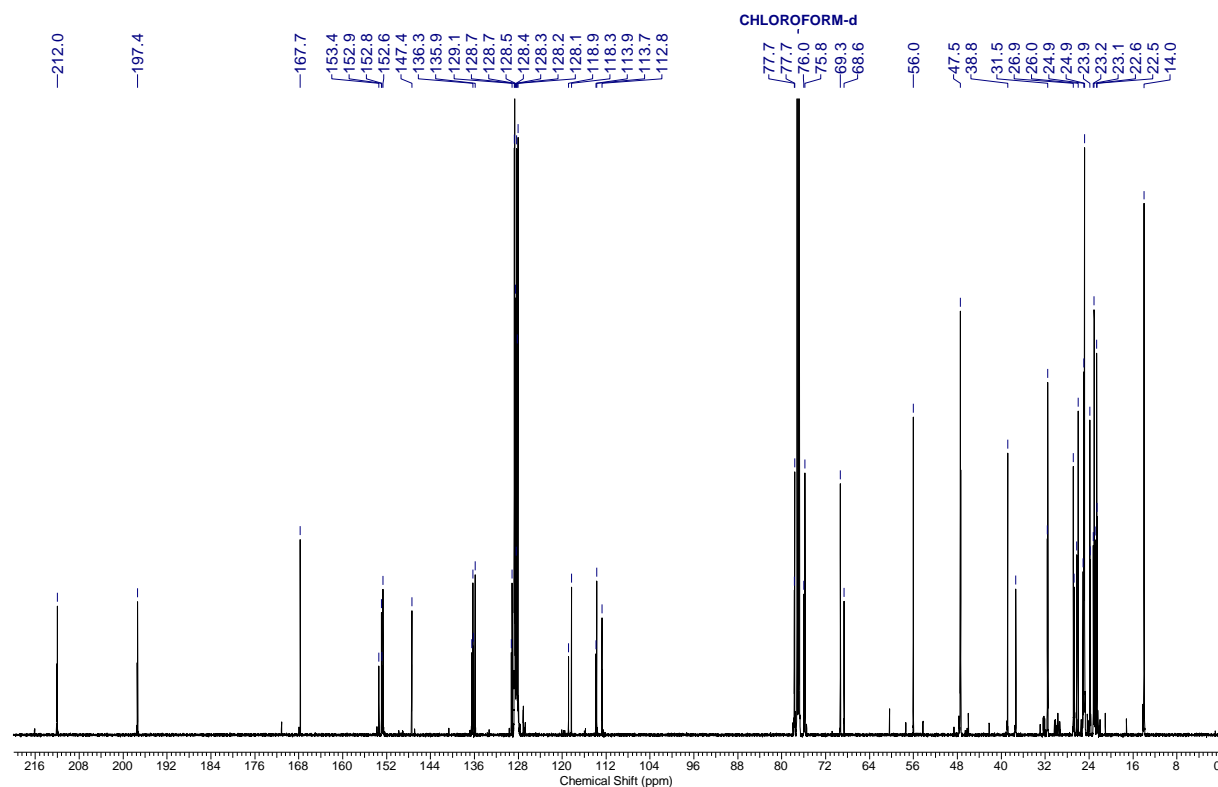


¹³C NMR (176 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxyhexyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-200a)

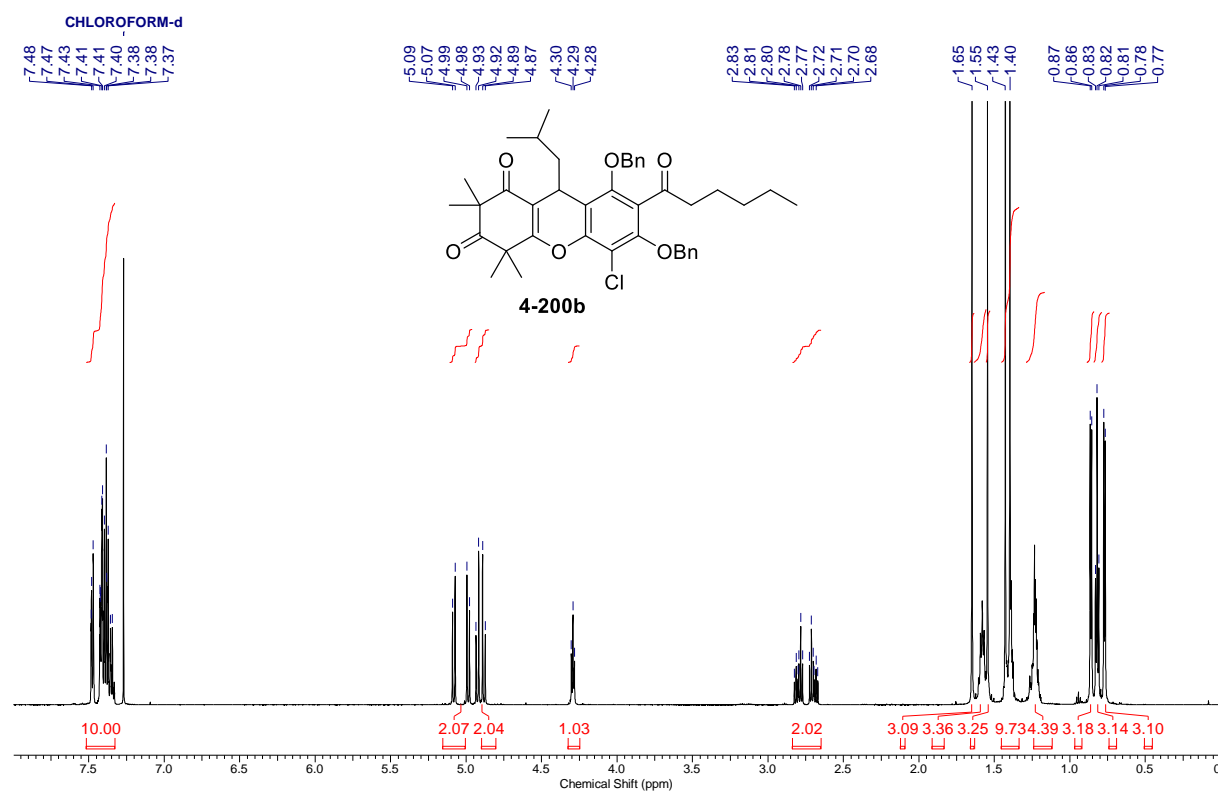


¹H NMR (600 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

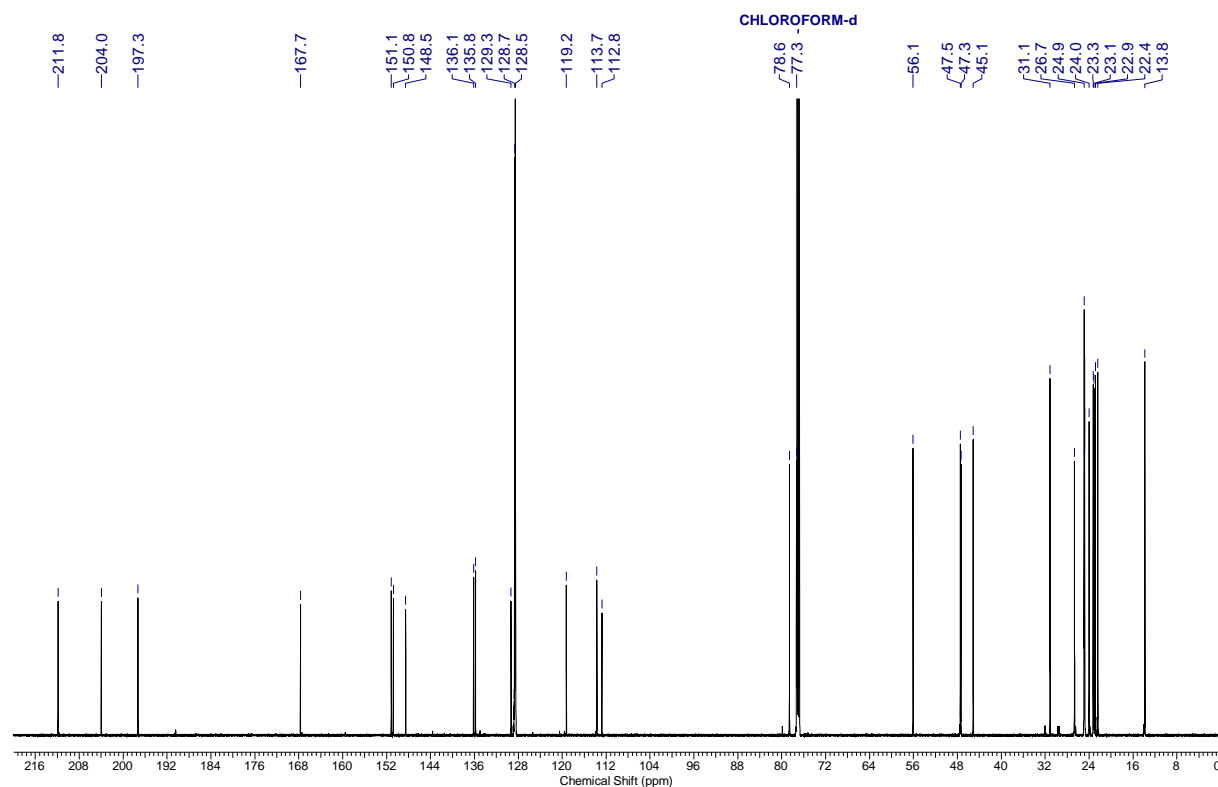


¹³C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-hexanoyl-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-200b)

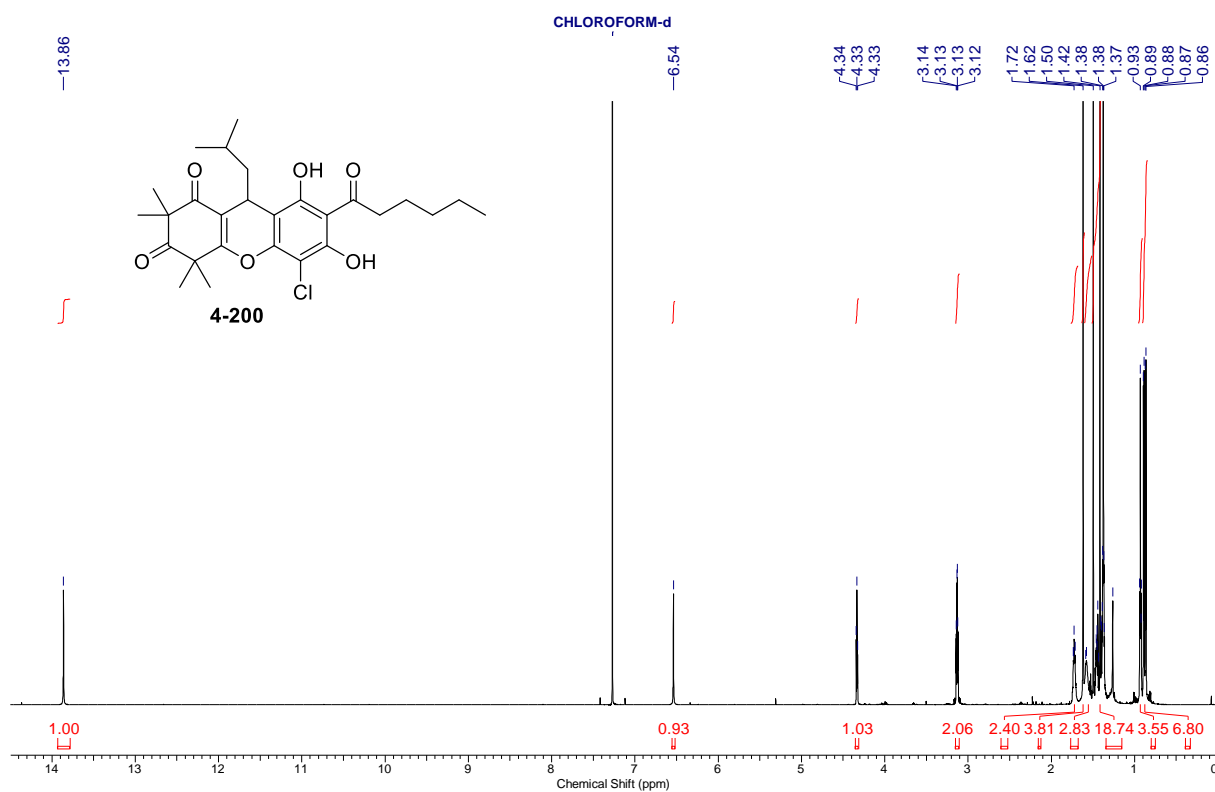


¹H NMR (600 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

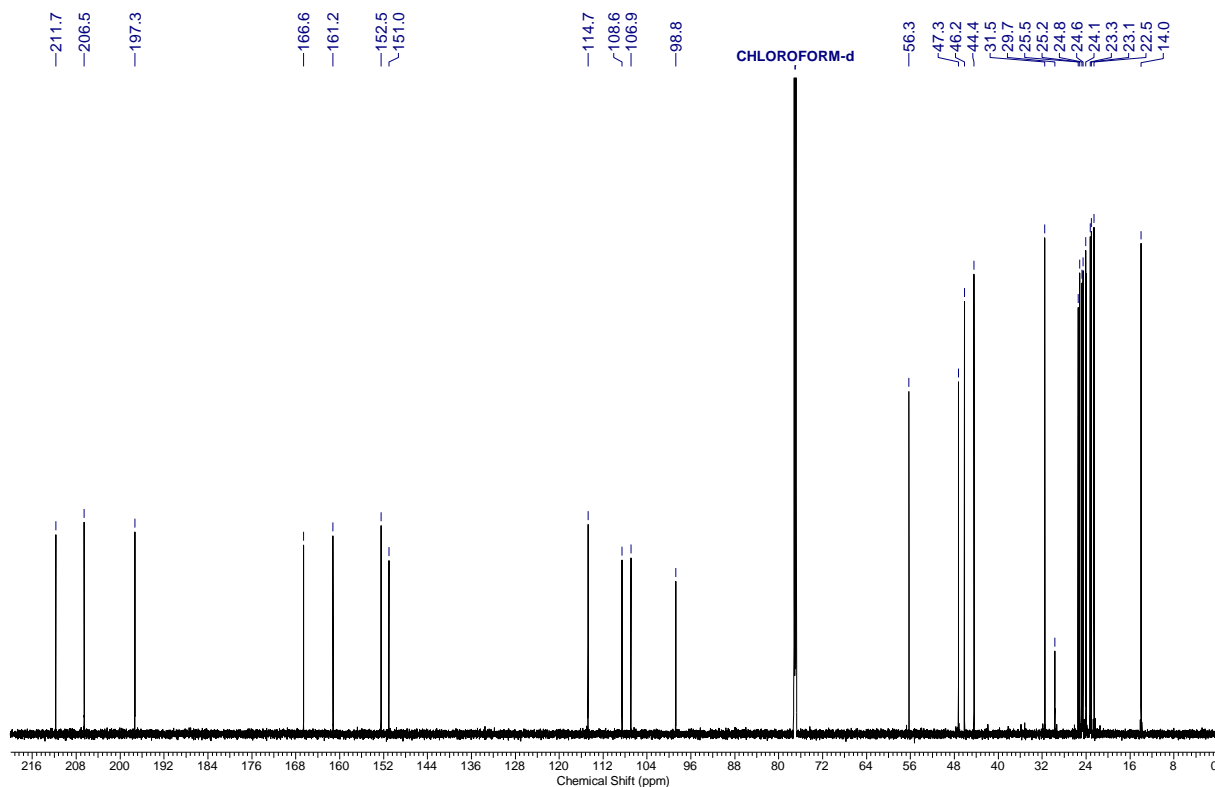


¹³C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

5-Chloro-7-hexanoyl-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-200)

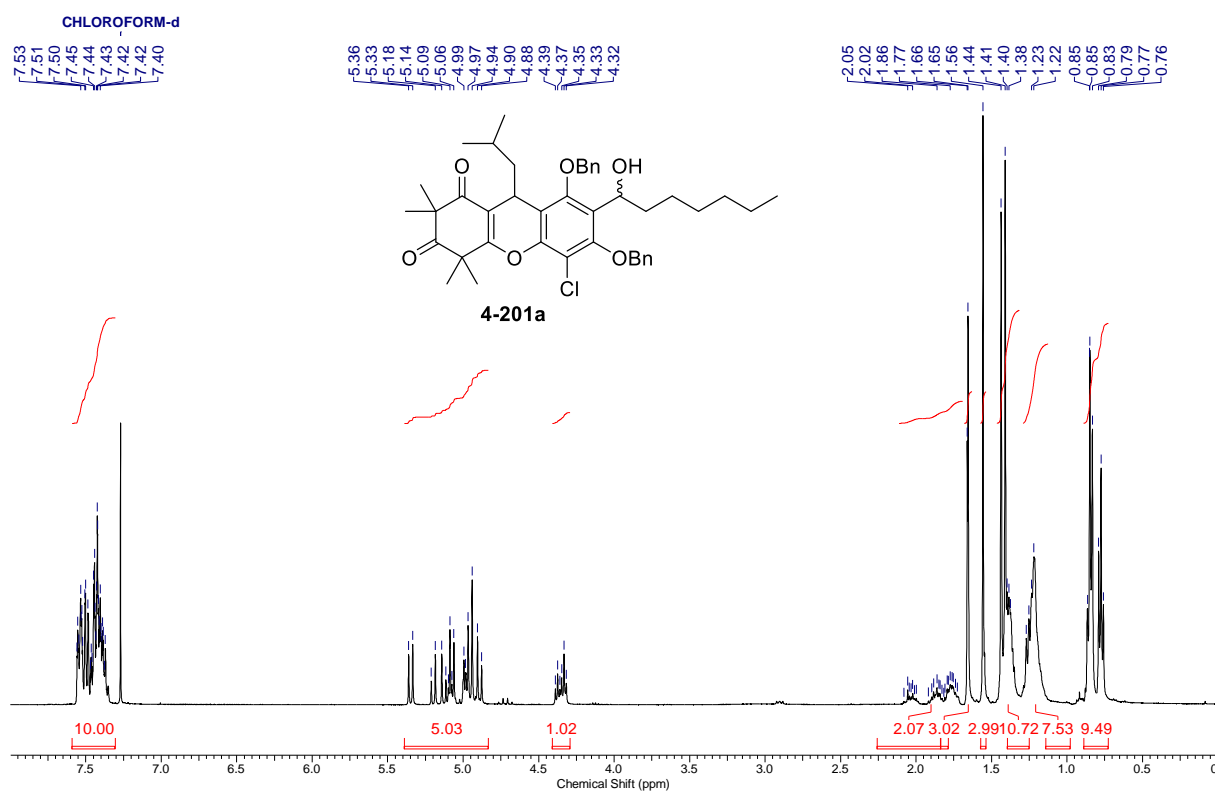


^1H NMR (700 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 14.5 ppm)

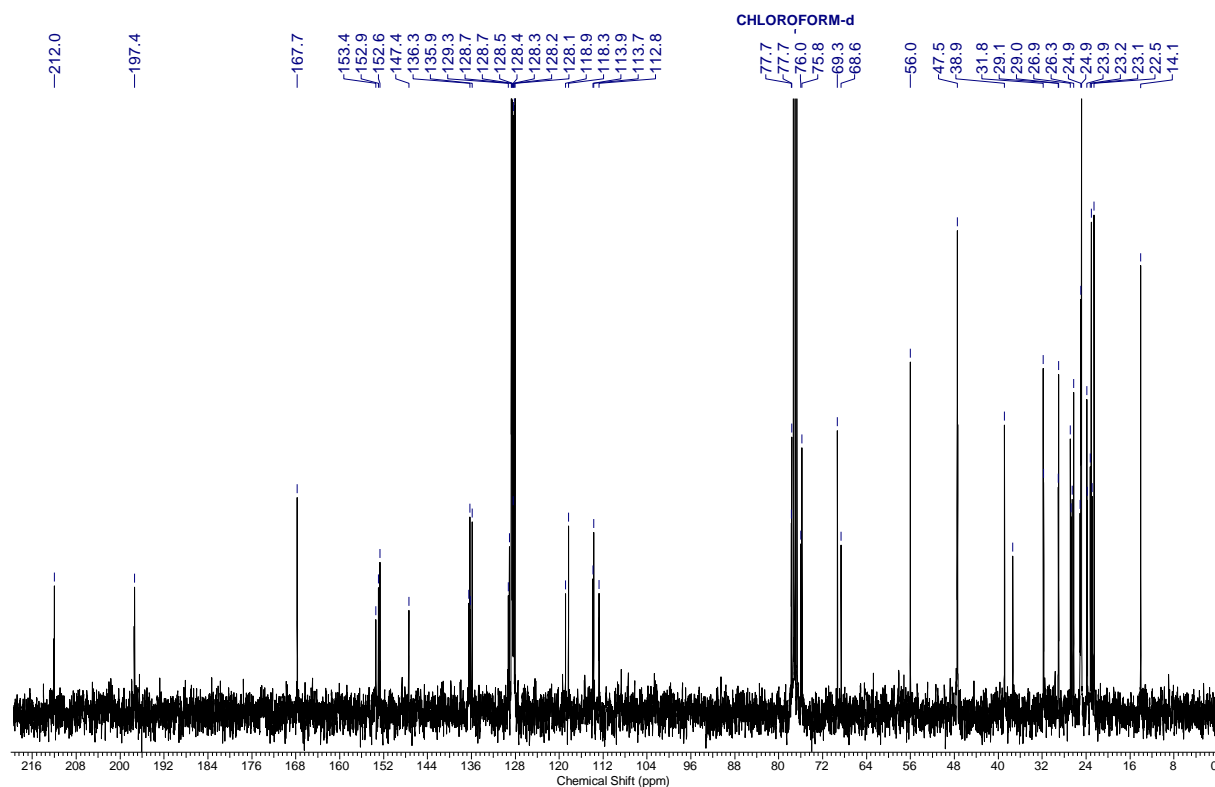


^{13}C NMR (176 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 220.0 ppm)

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxyheptyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-201a)

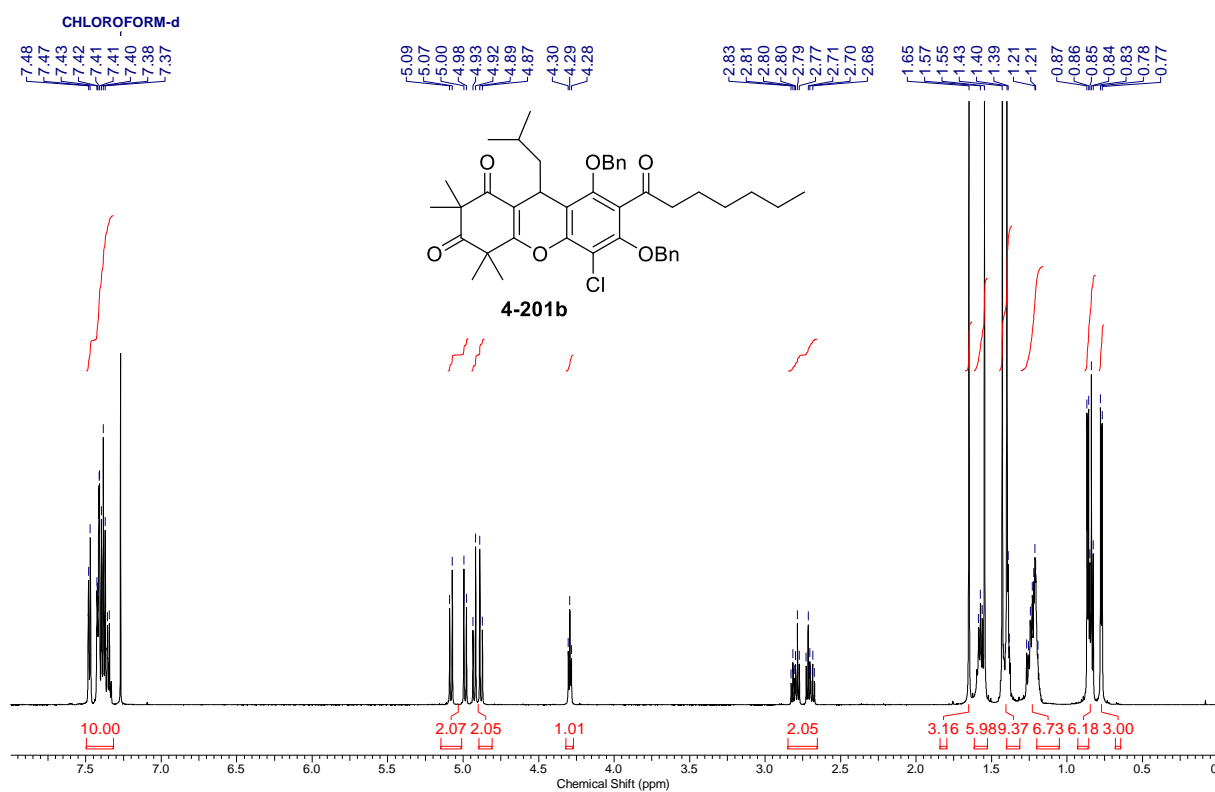


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

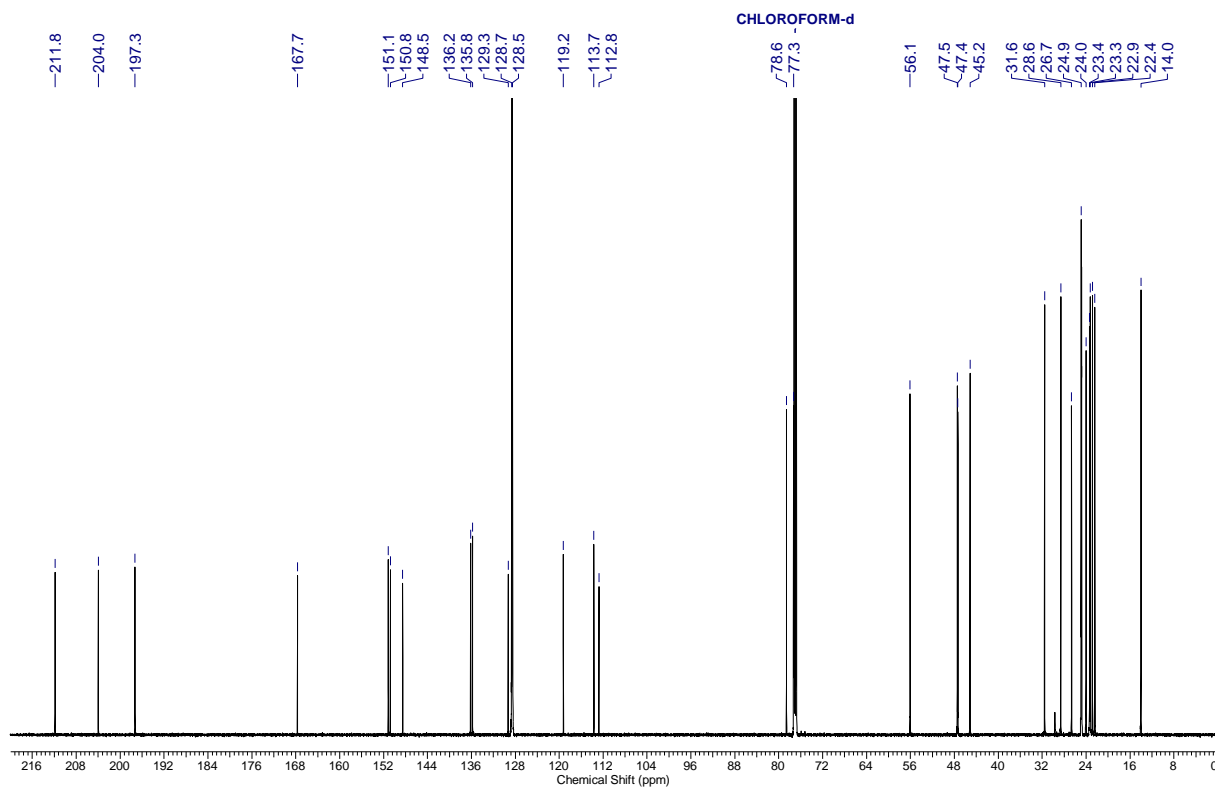


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-heptanoyl-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-201b)

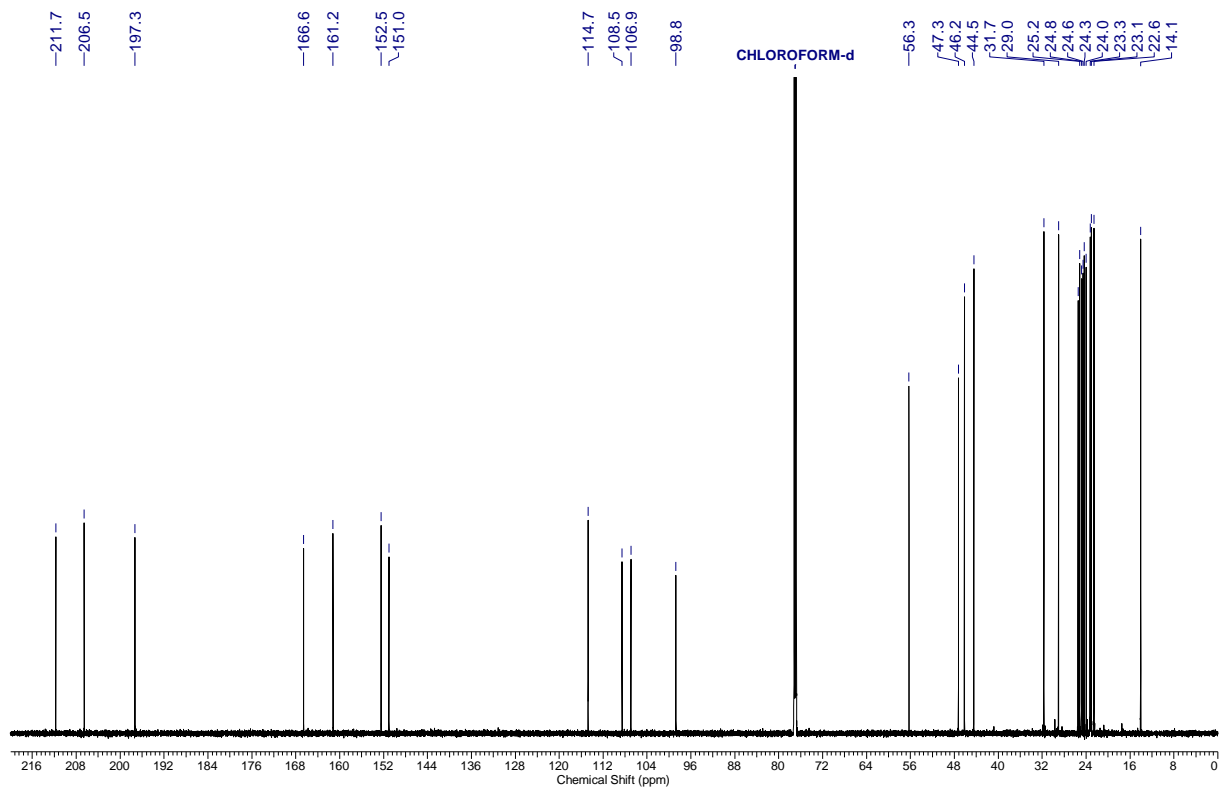
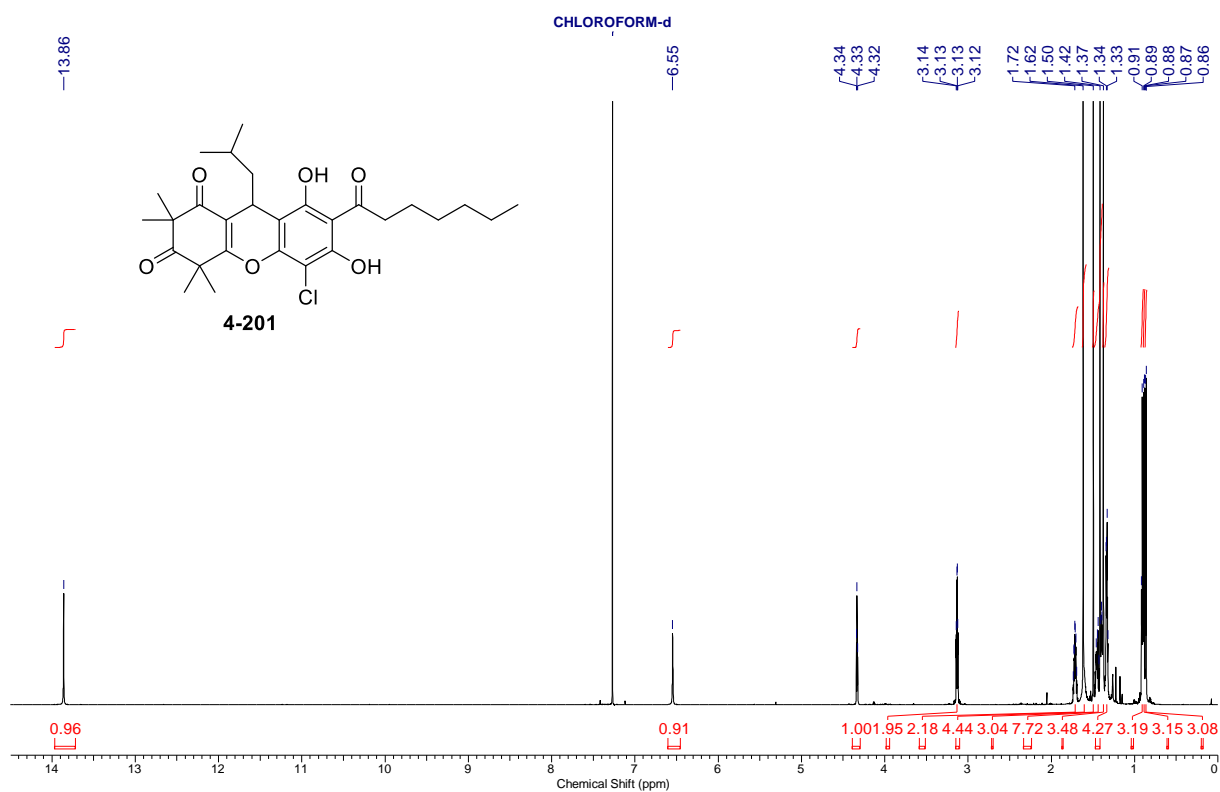


^1H NMR (600 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 8.0 ppm)



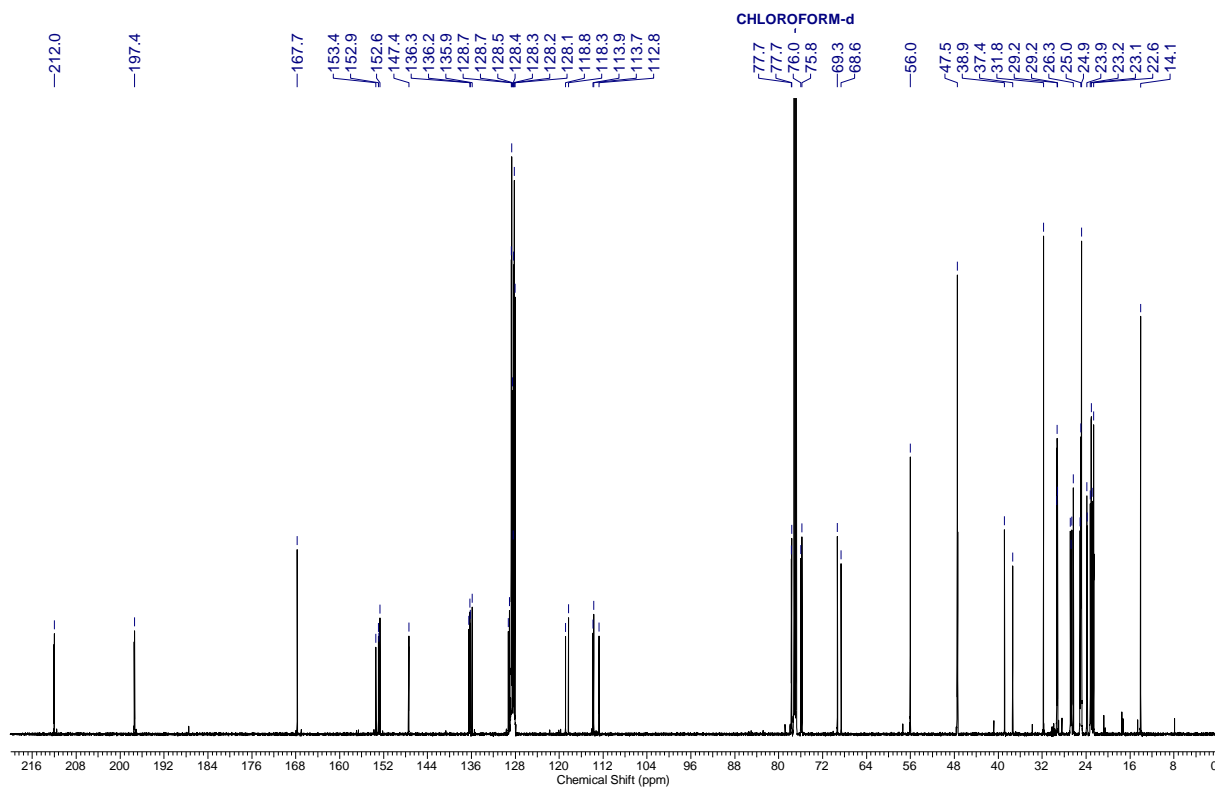
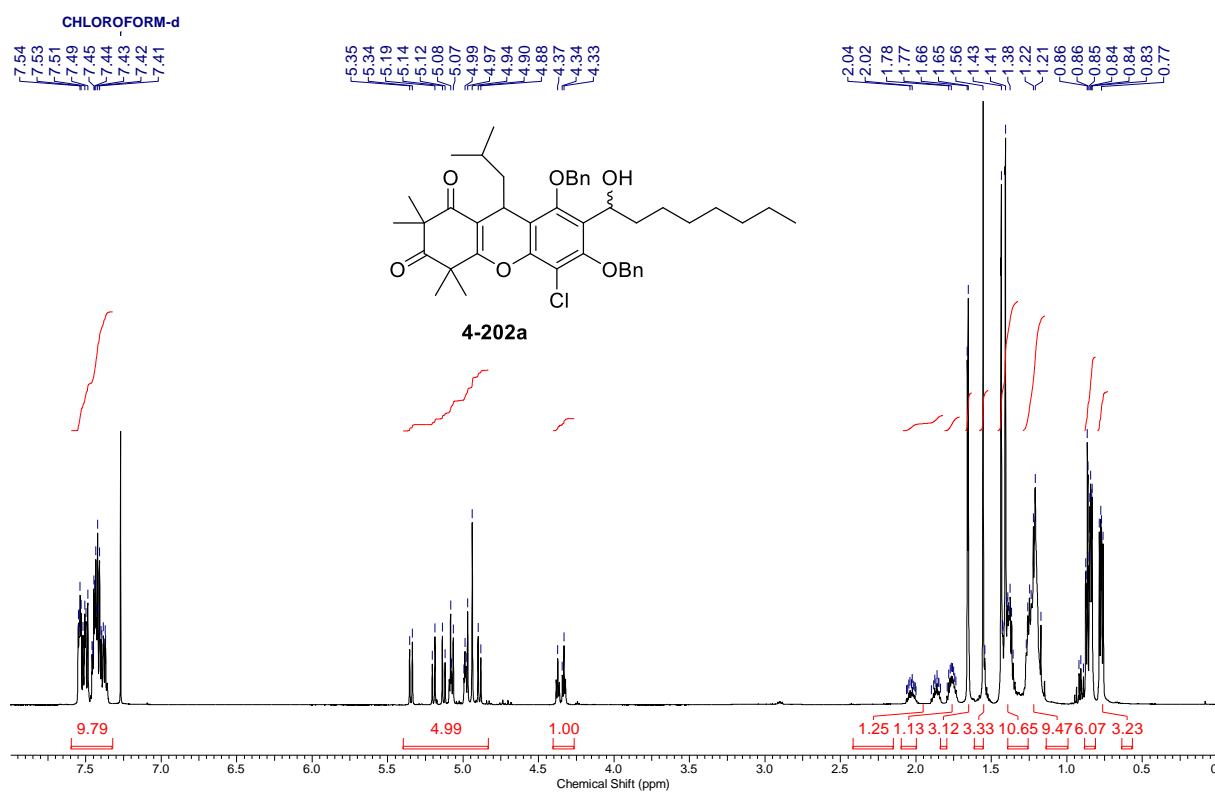
^{13}C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 220.0 ppm)

5-Chloro-7-heptanoyl-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-201)

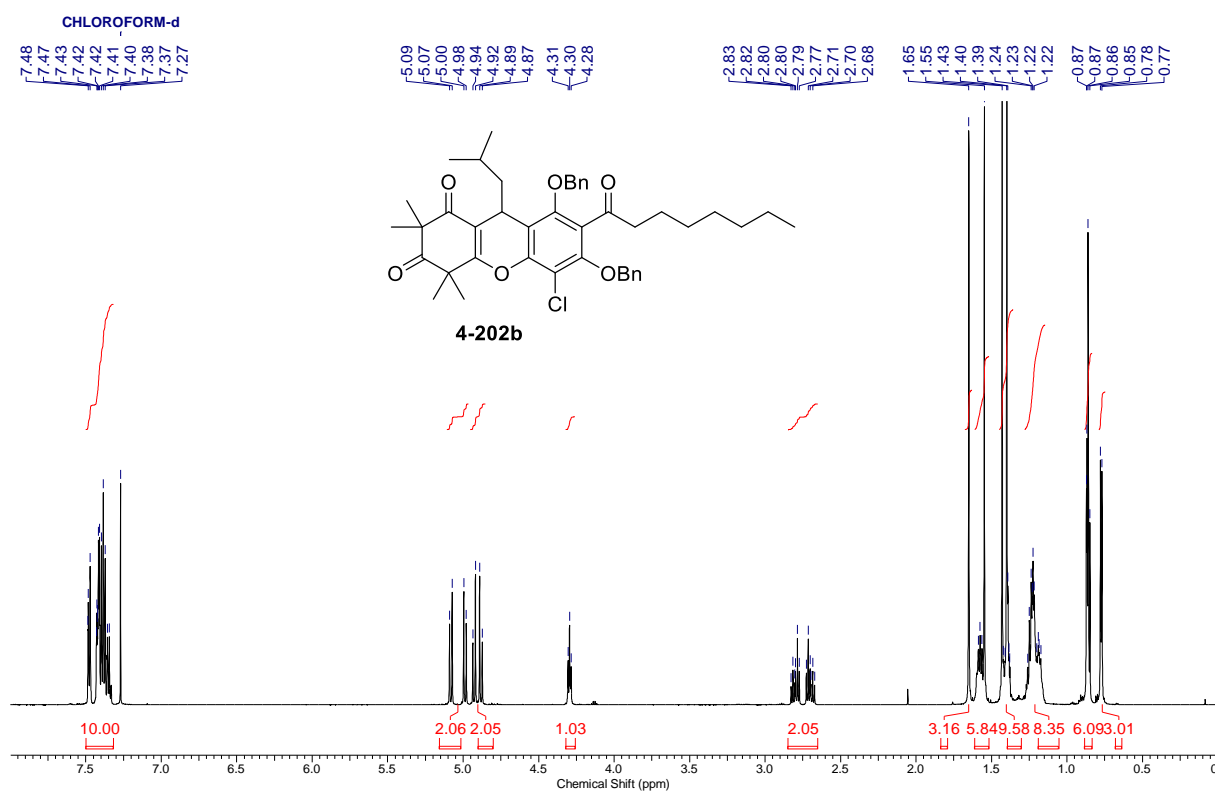


¹³C NMR (176 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

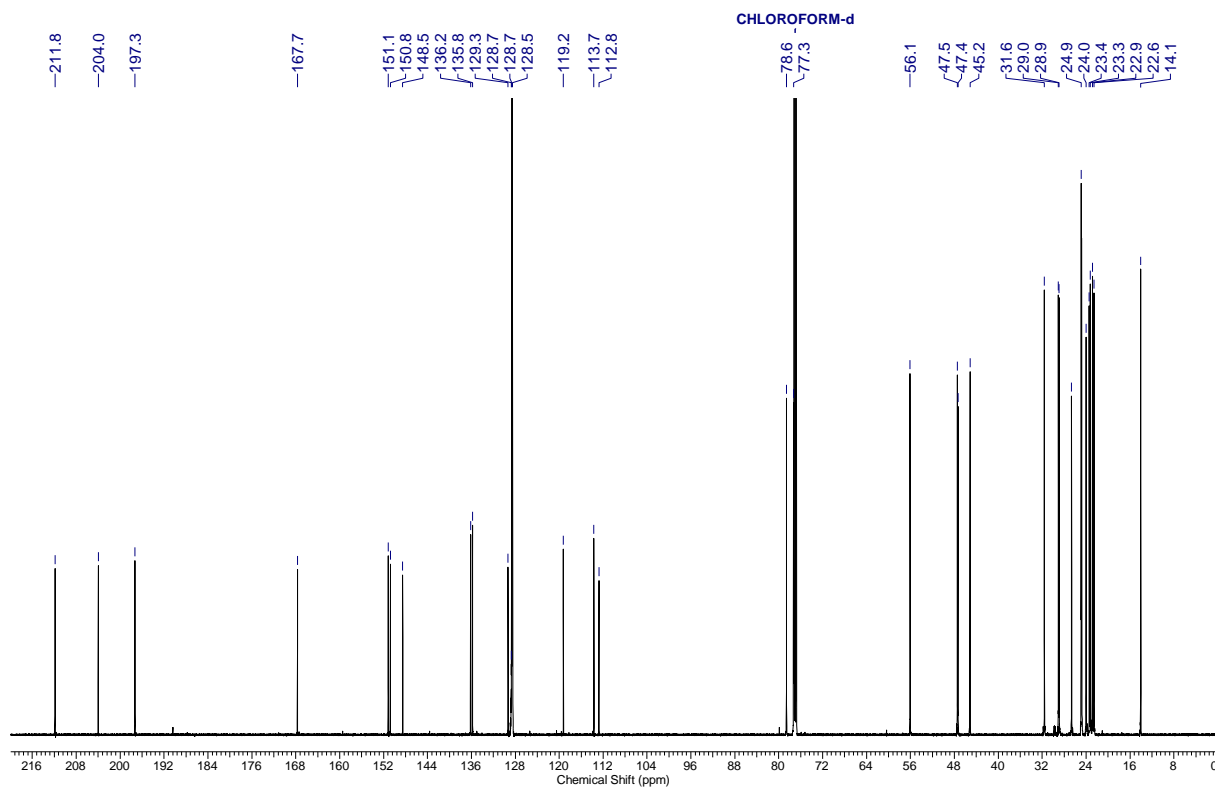
6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxyoctyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-202a)



6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-octanoyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-202b)

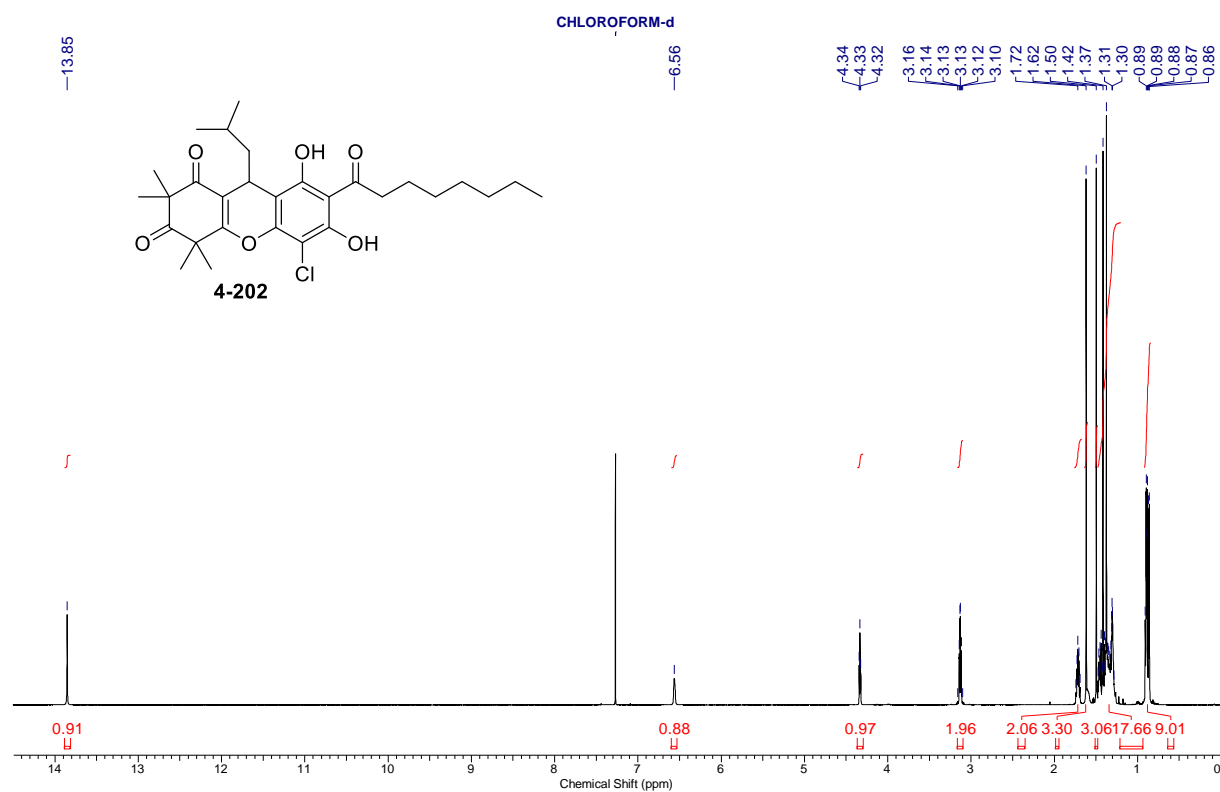


^1H NMR (600 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 8.0 ppm)

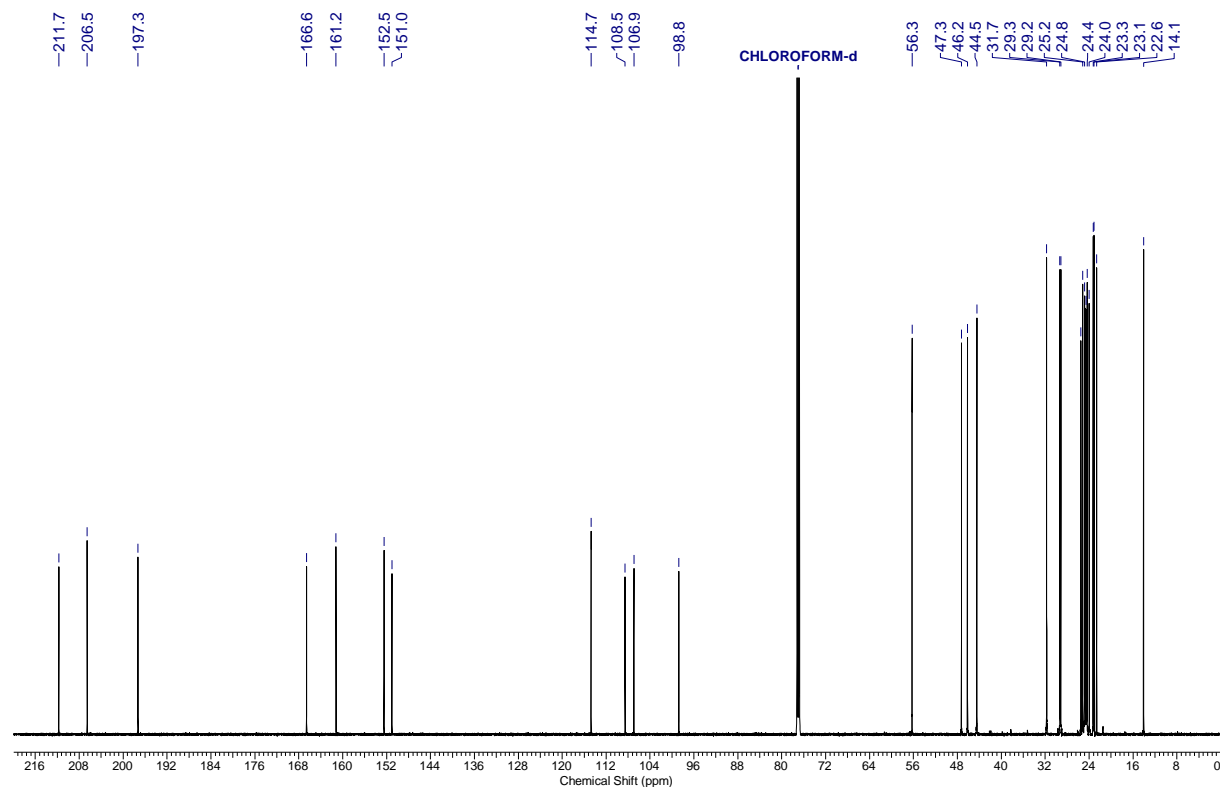


^{13}C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 220.0 ppm)

5-Chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-octanoyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-202)

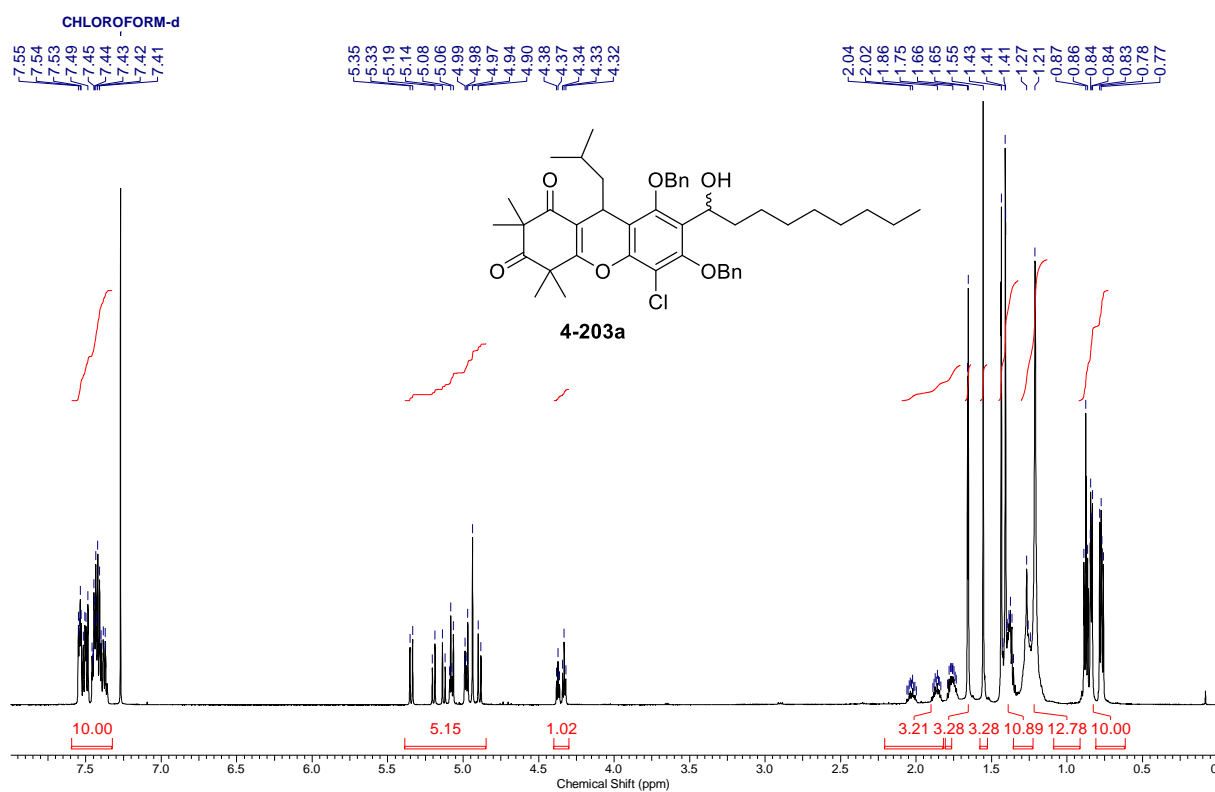


^1H NMR (600 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 14.5 ppm)

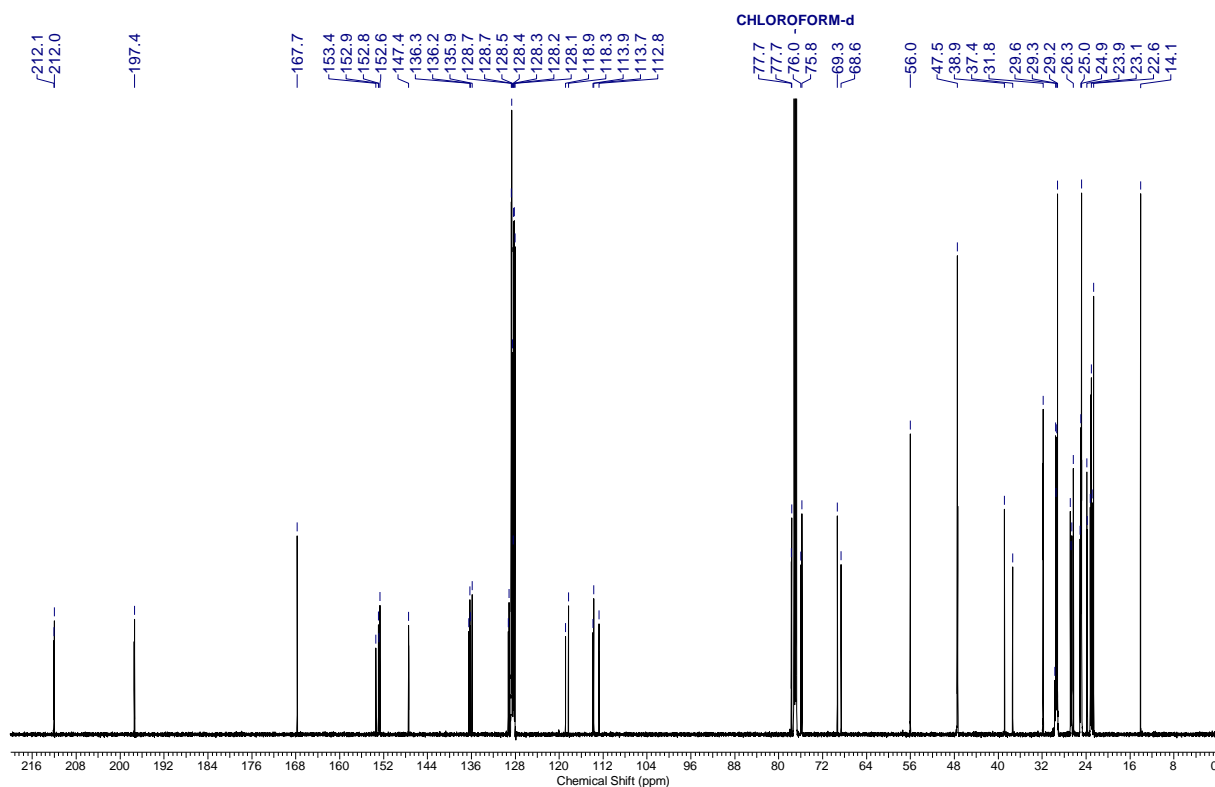


^{13}C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 220.0 ppm)

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxynonyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-203a)

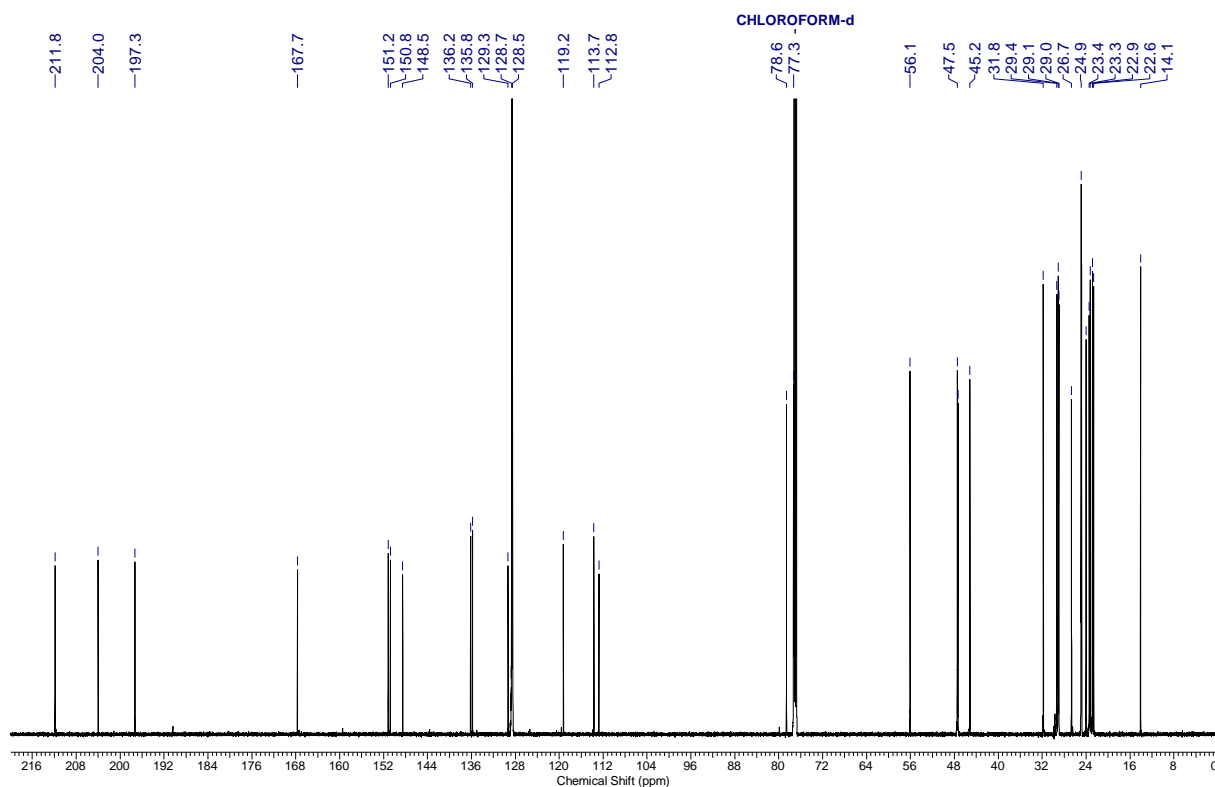
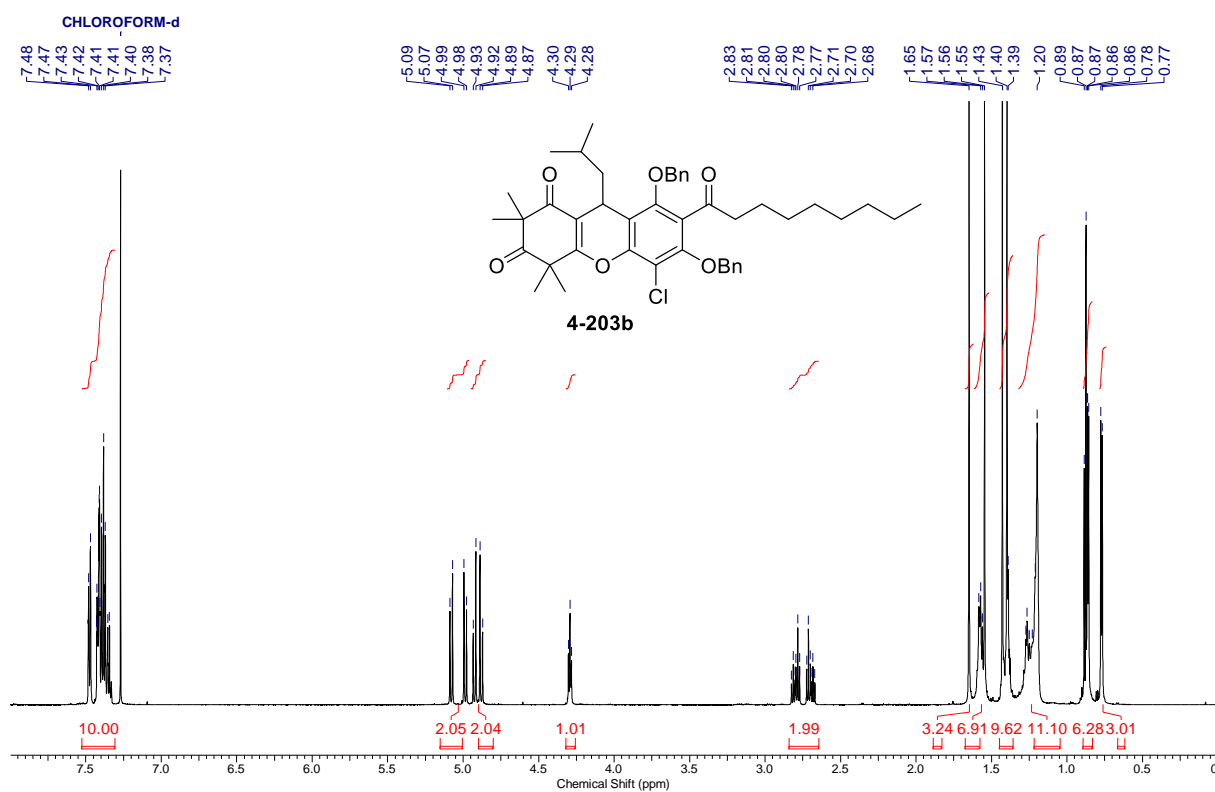


^1H NMR (600 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 8.0 ppm)



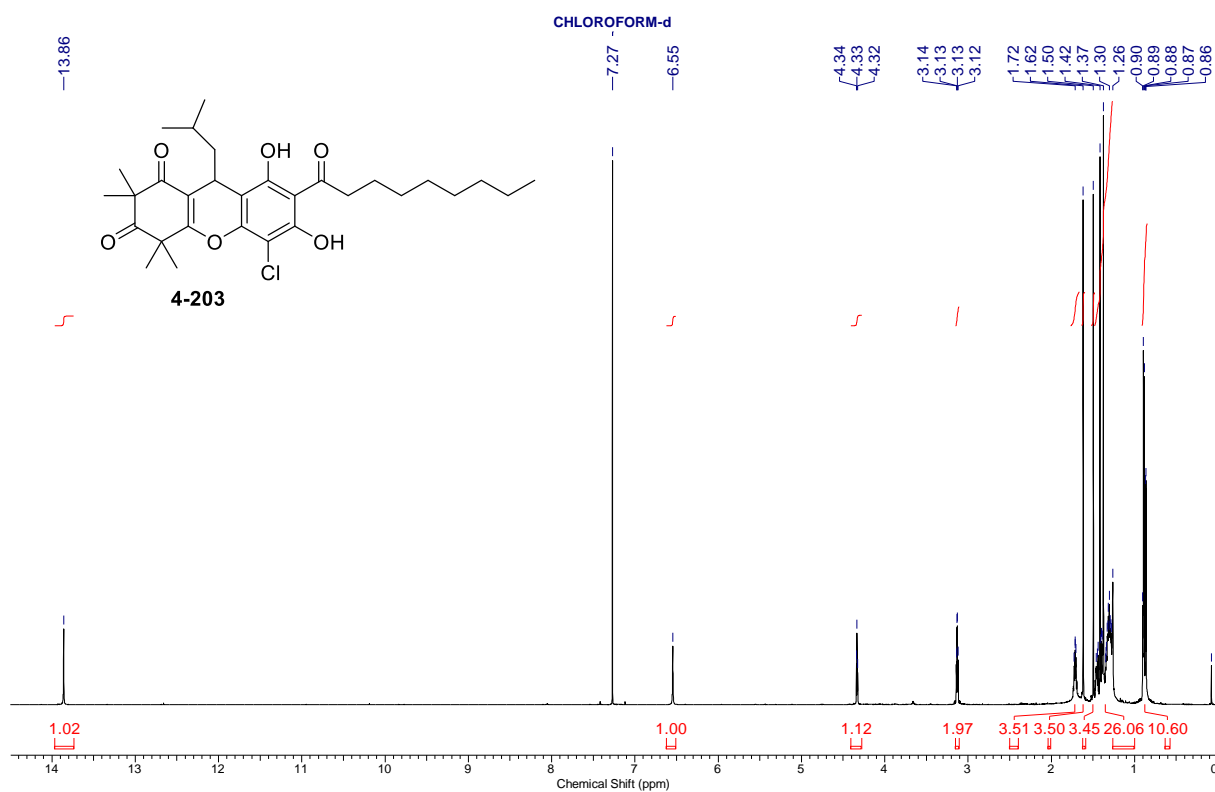
^{13}C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 220.0 ppm)

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-nonanoyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-203b)

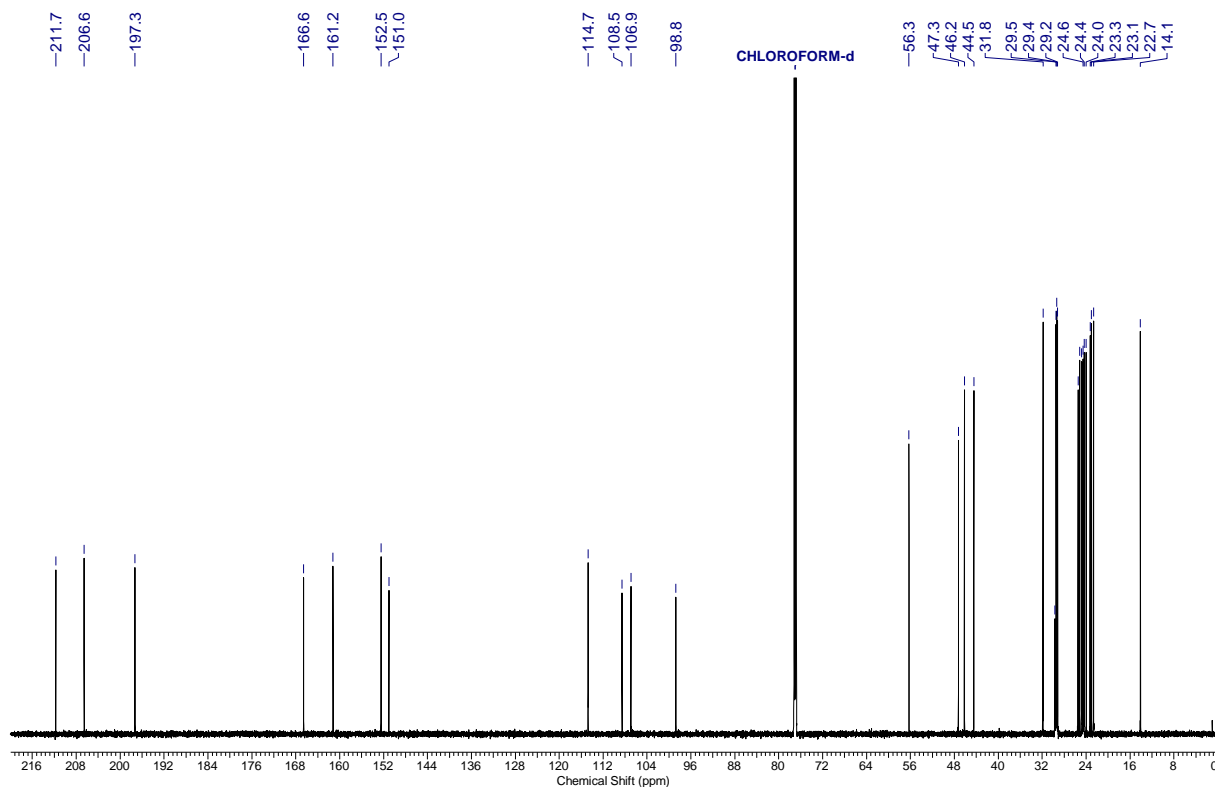


13C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

5-Chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-nonanoyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-203)

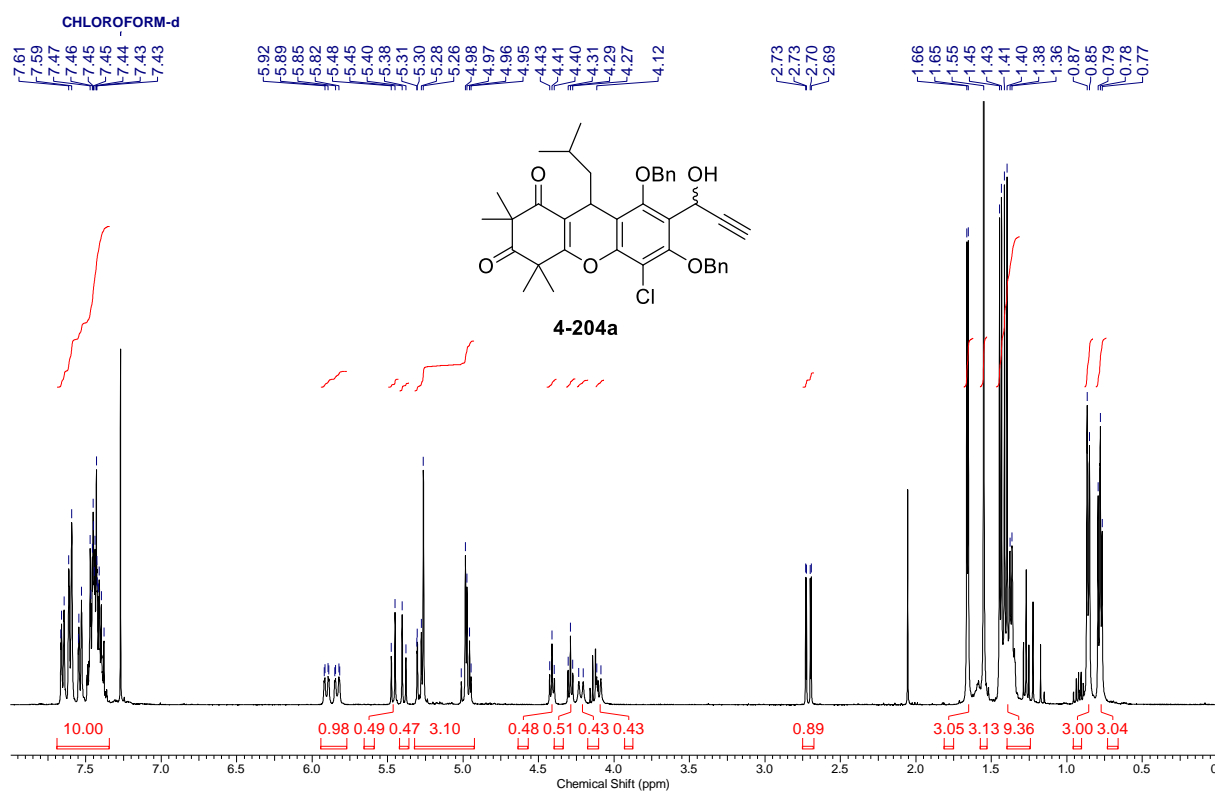


¹H NMR (700 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 14.5 ppm)

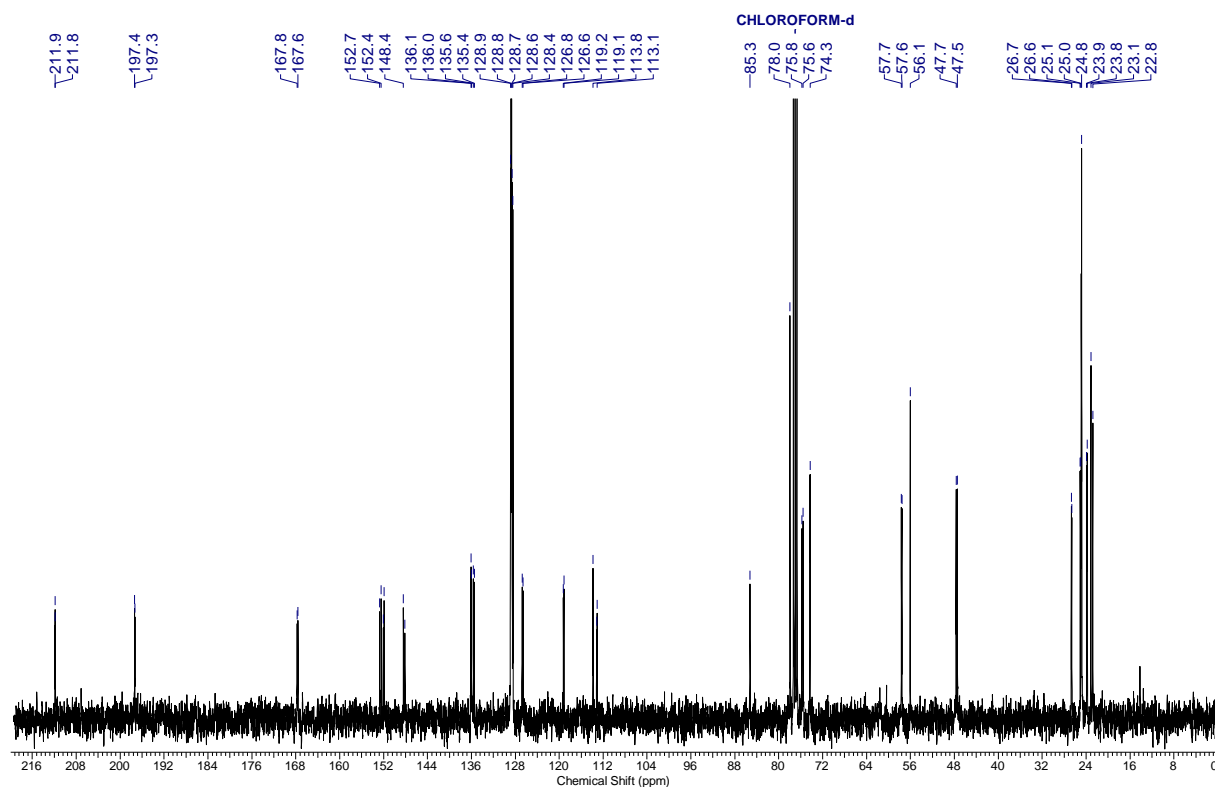


¹³C NMR (176 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxyprop-2-yn-1-yl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-204a)

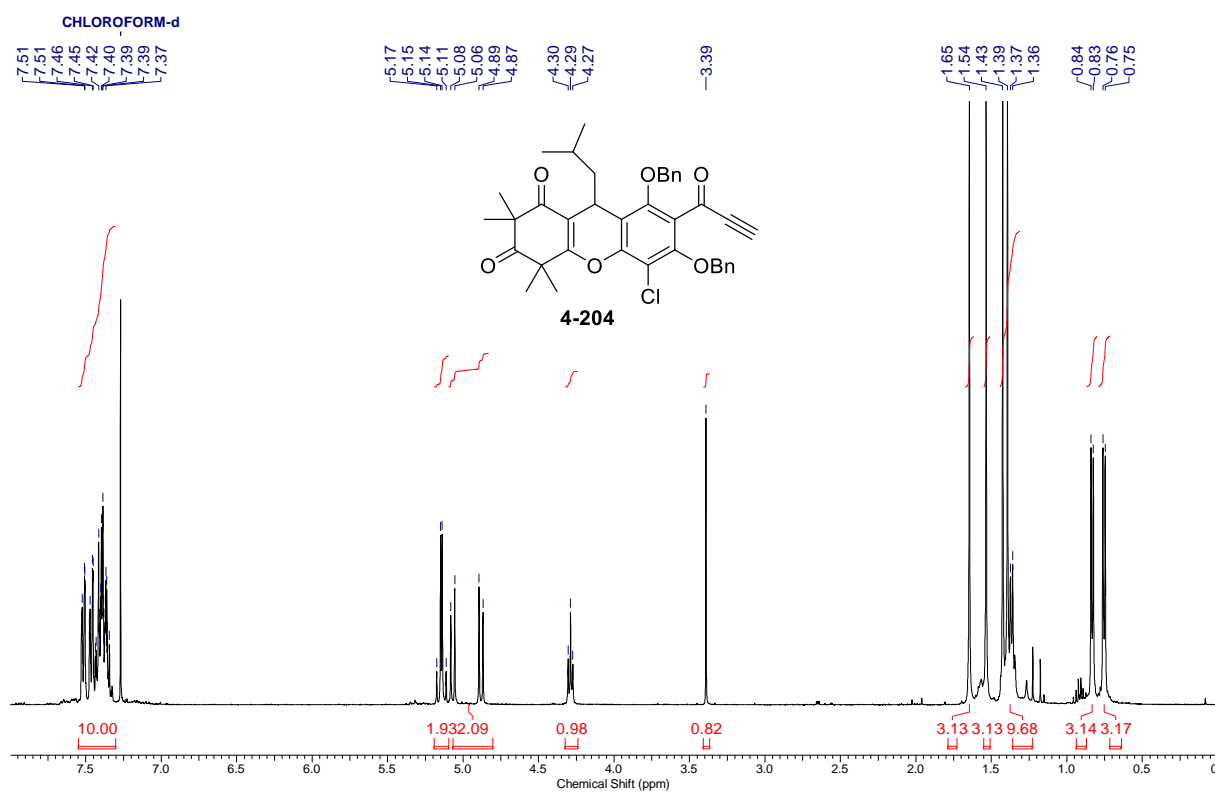


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

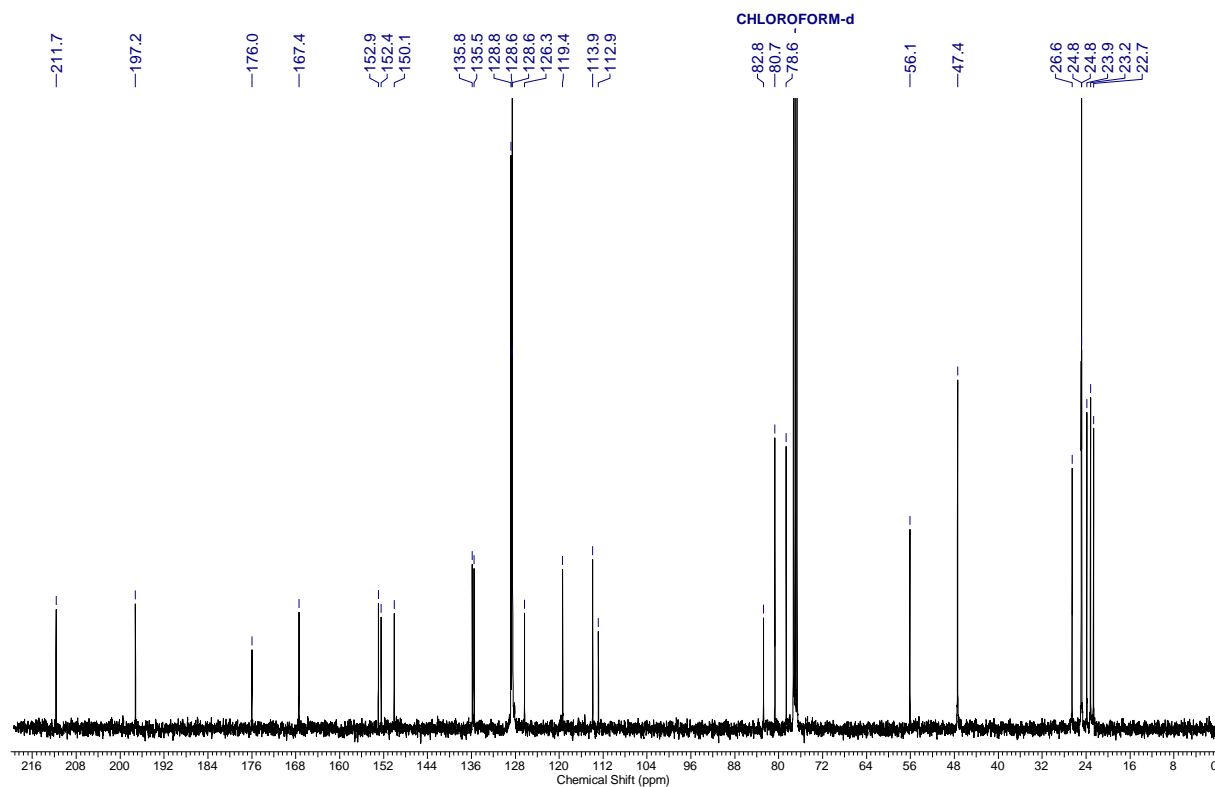


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-propioloyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-204)

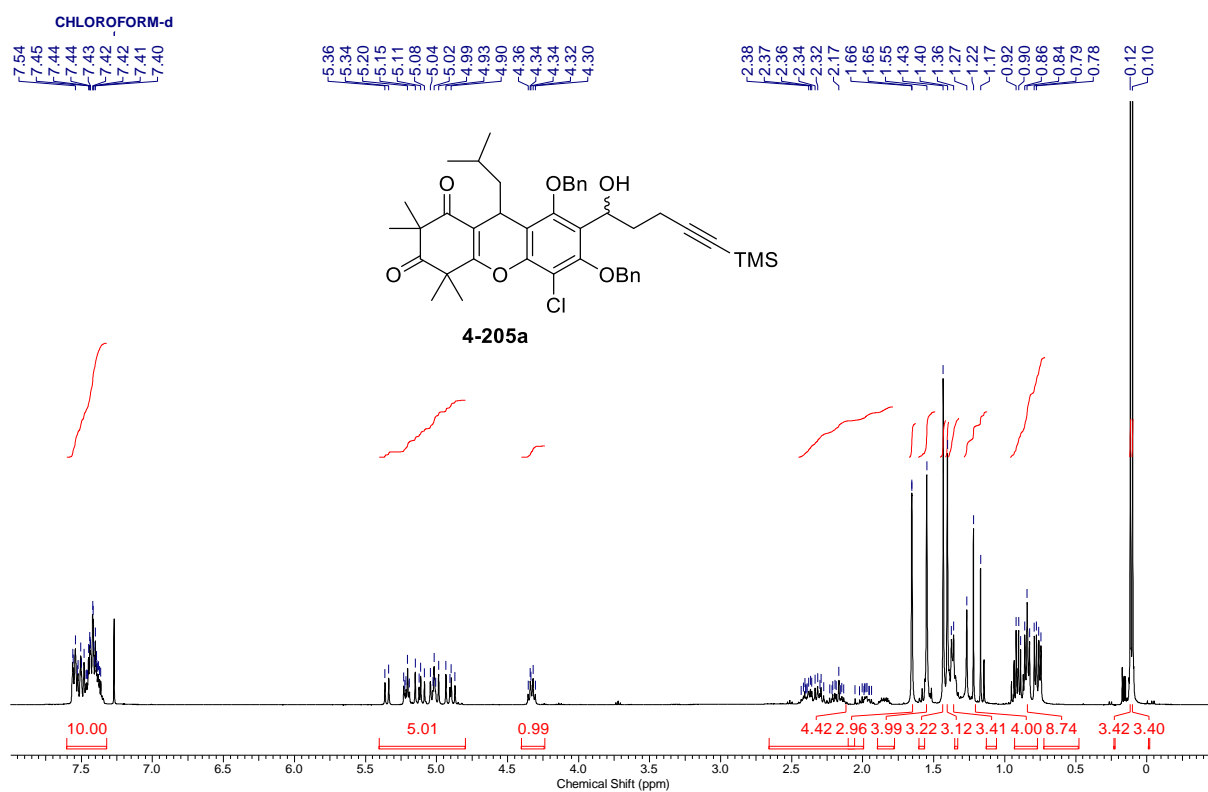


^1H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 8.0 ppm)

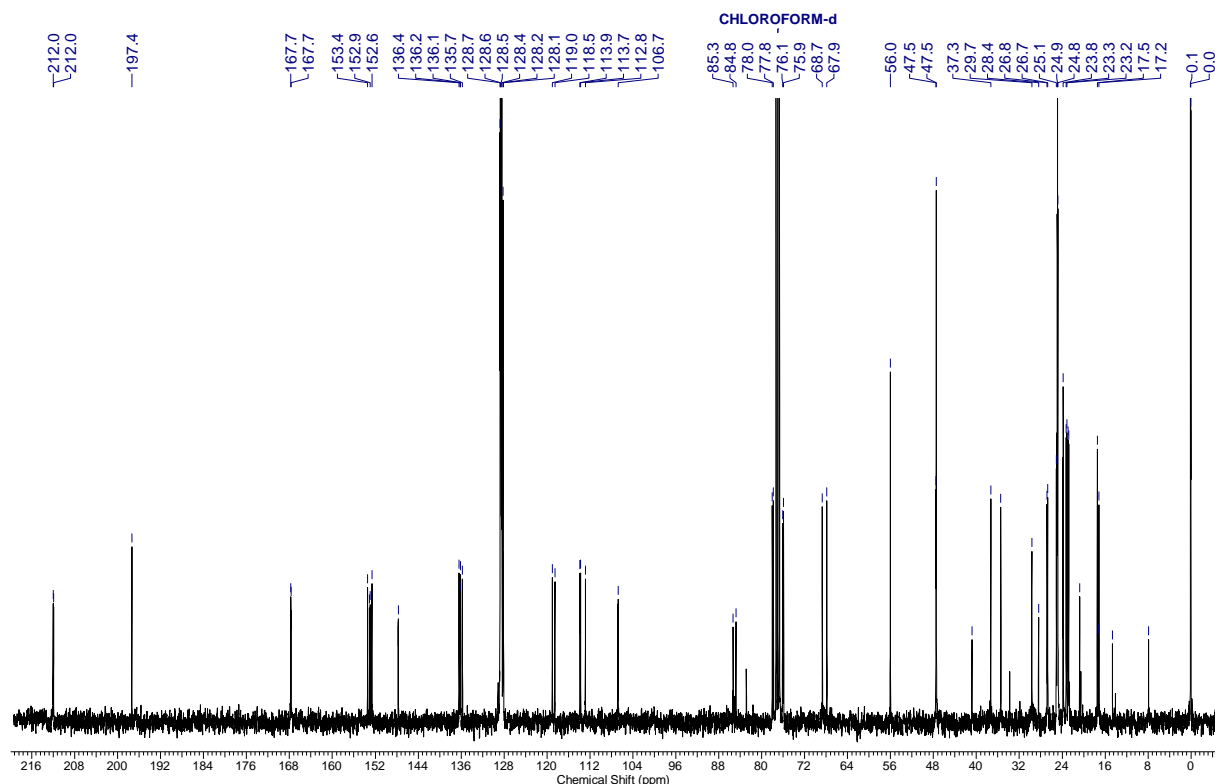


^{13}C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 220.0 ppm)

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxy-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-205a)

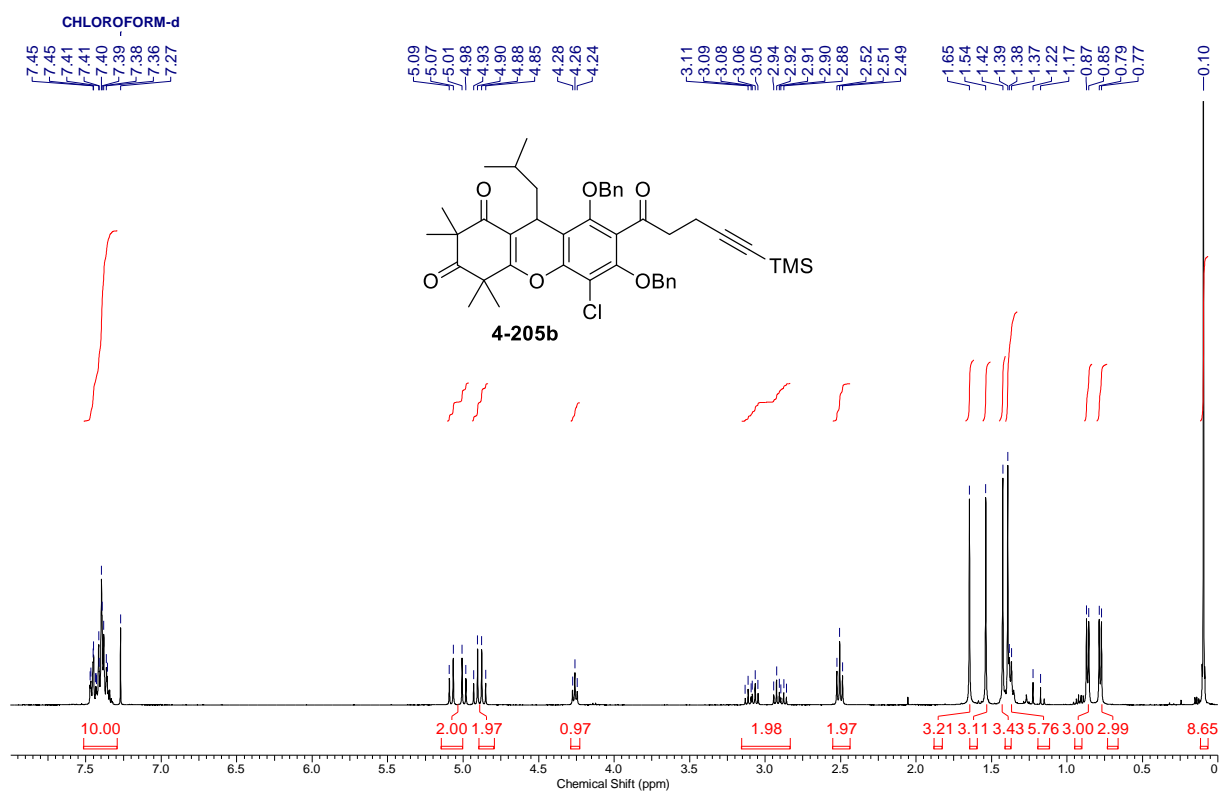


^1H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl_3 (-0.5 – 8.0 ppm)

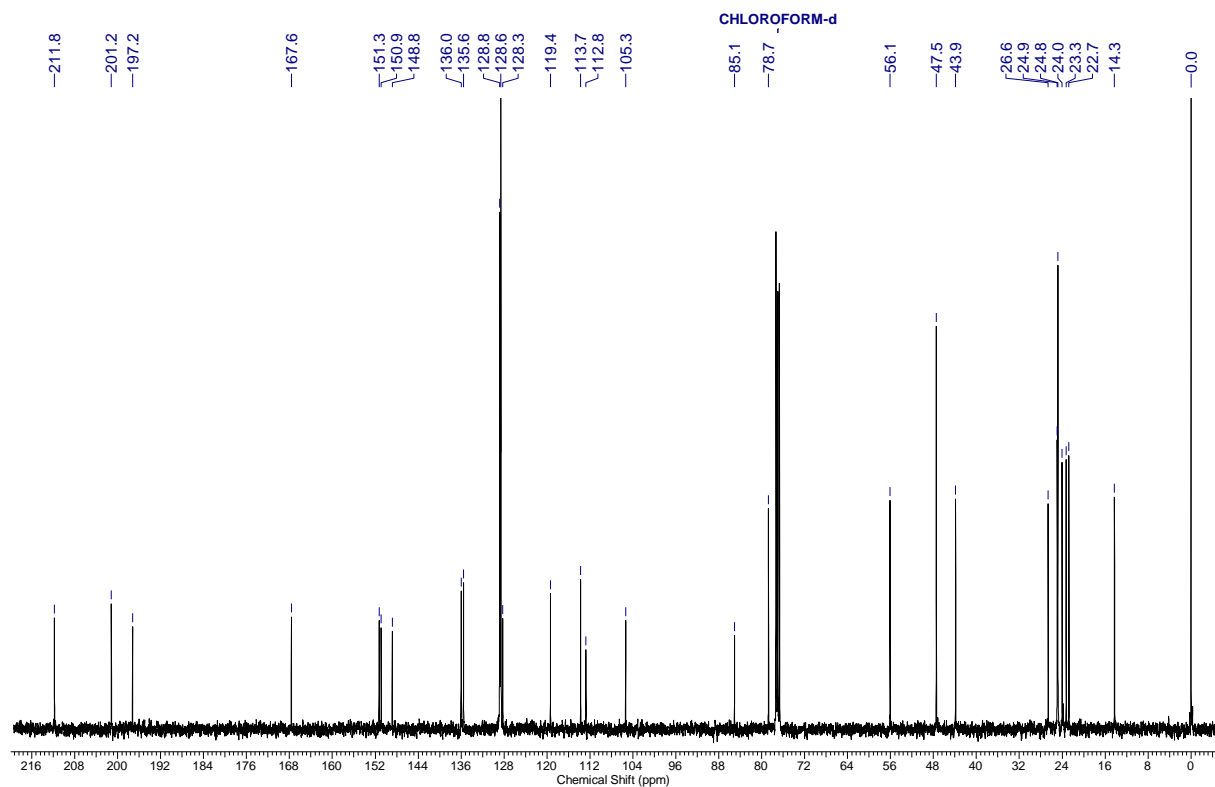


^{13}C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl_3 (-5.0 – 220.0 ppm)

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(5-(trimethylsilyl)pent-4-ynyl)-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-205b)

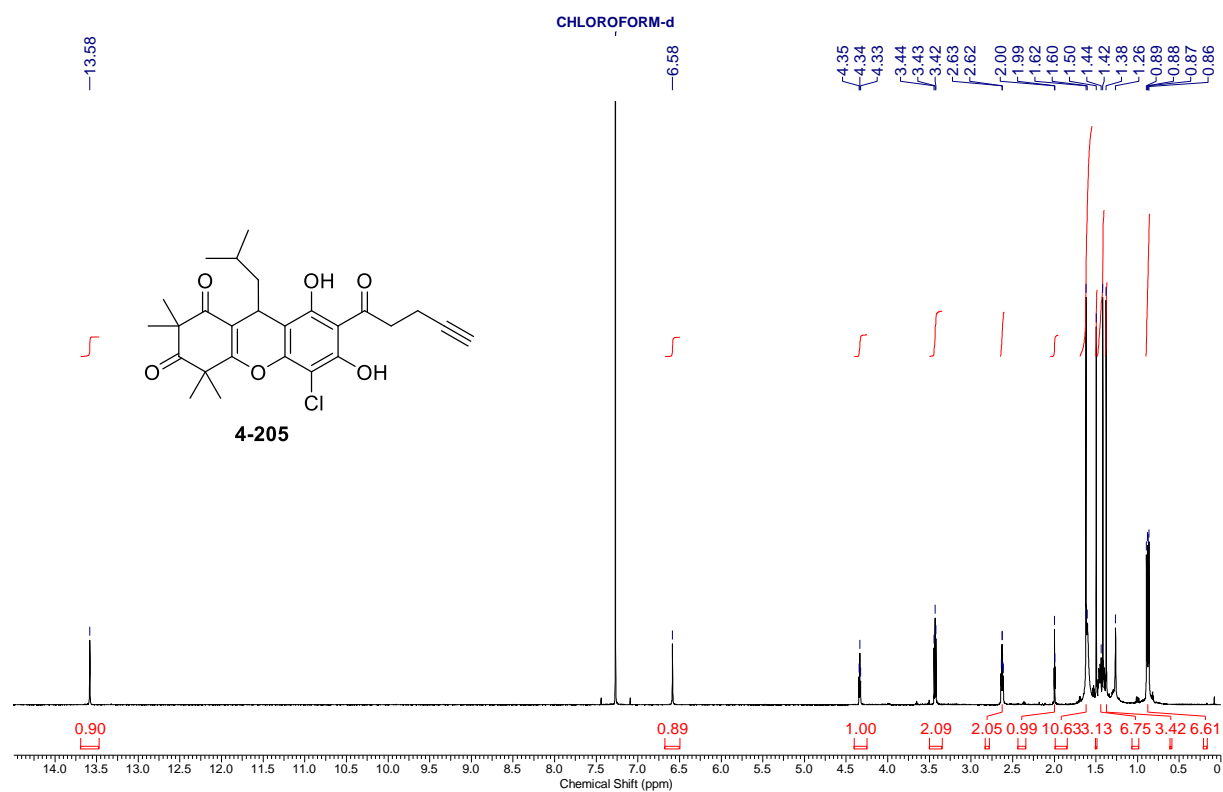


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

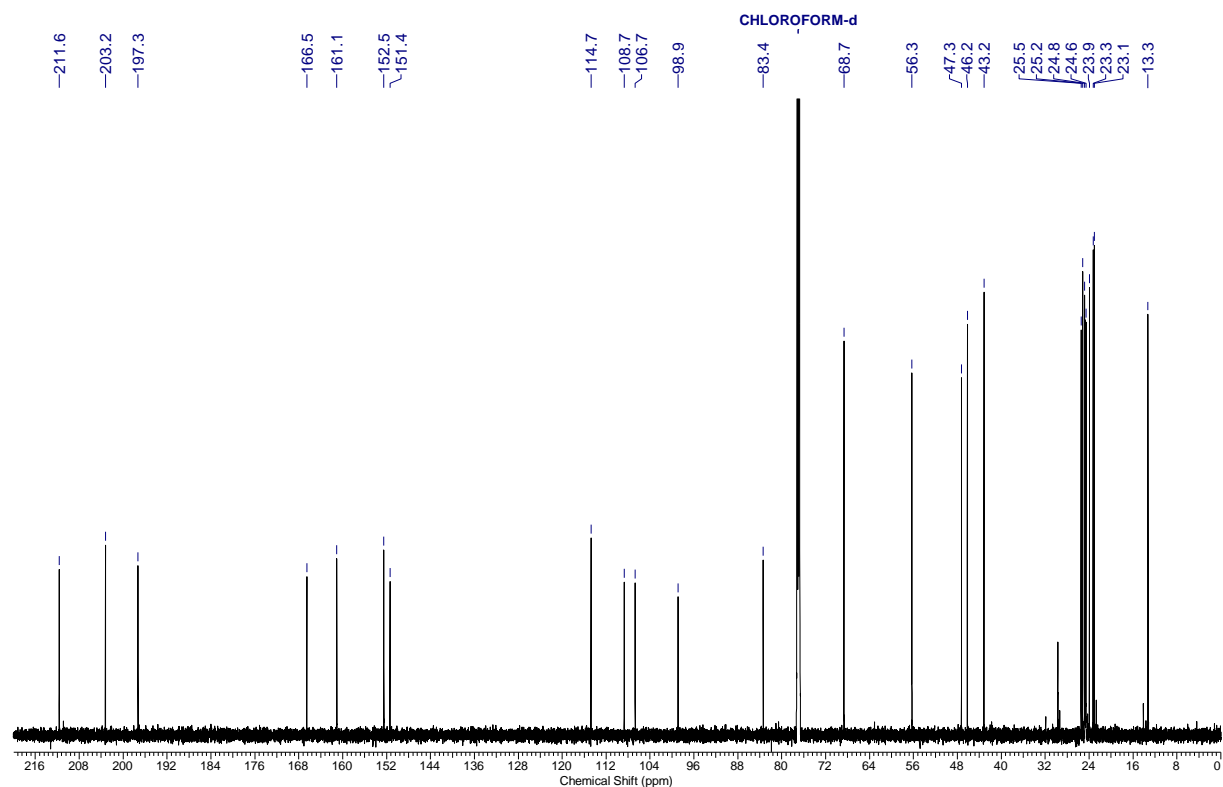


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (-5.0 – 220.0 ppm)

5-Chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(pent-4-ynoyl)-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-205)

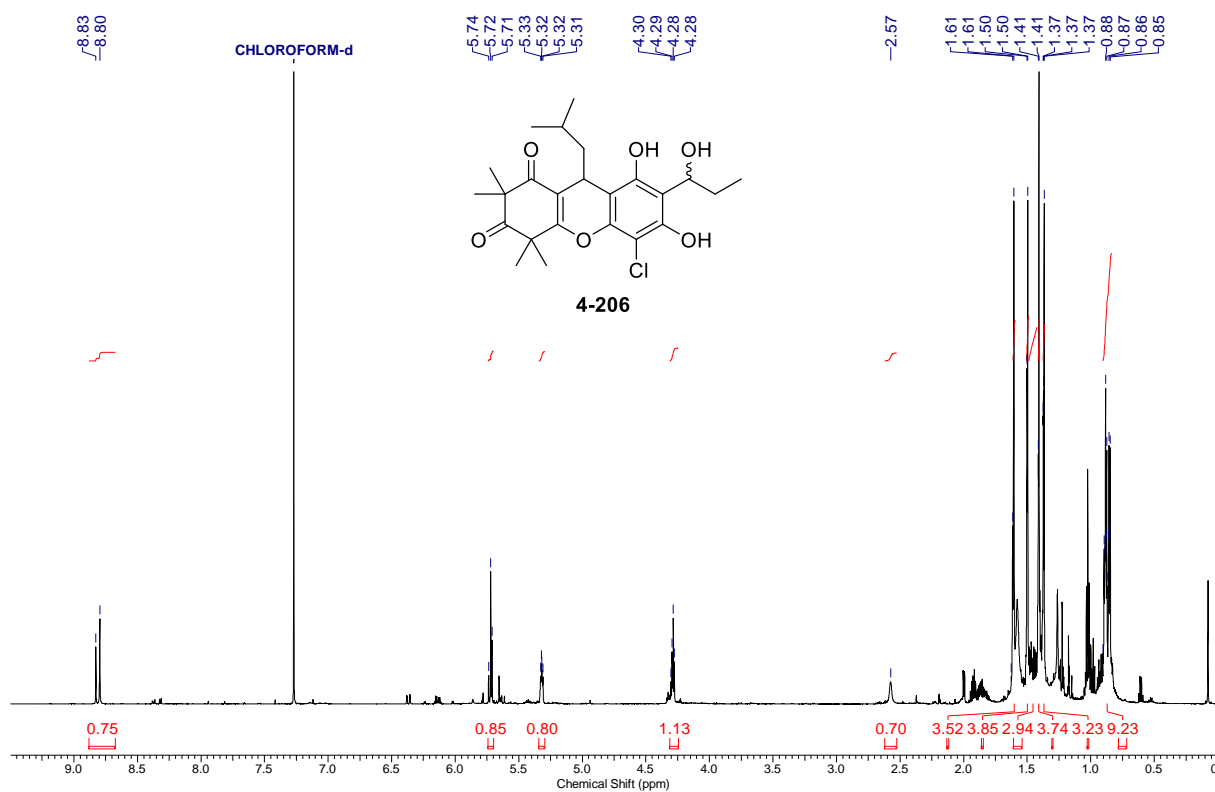


^1H NMR (600 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 14.5 ppm)

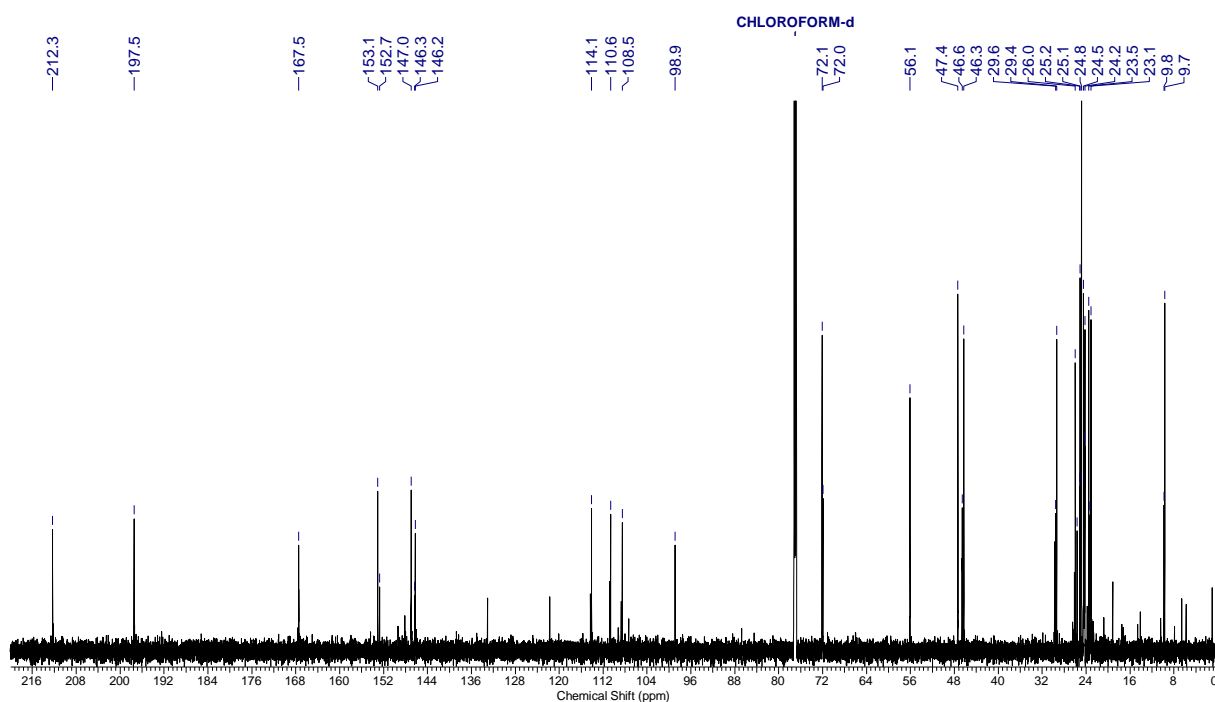


^{13}C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 220.0 ppm)

5-Chloro-6,8-dihydroxy-7-(1-hydroxypropyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-206)

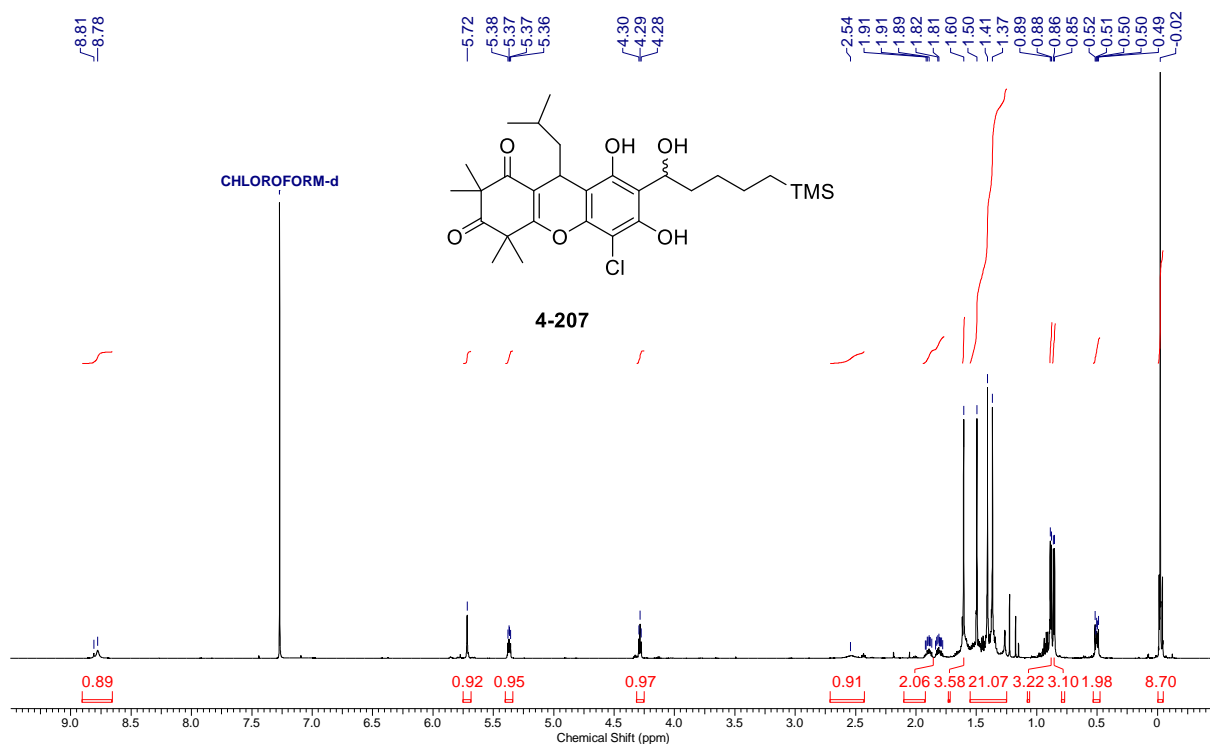


¹H NMR (700 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 9.5 ppm)

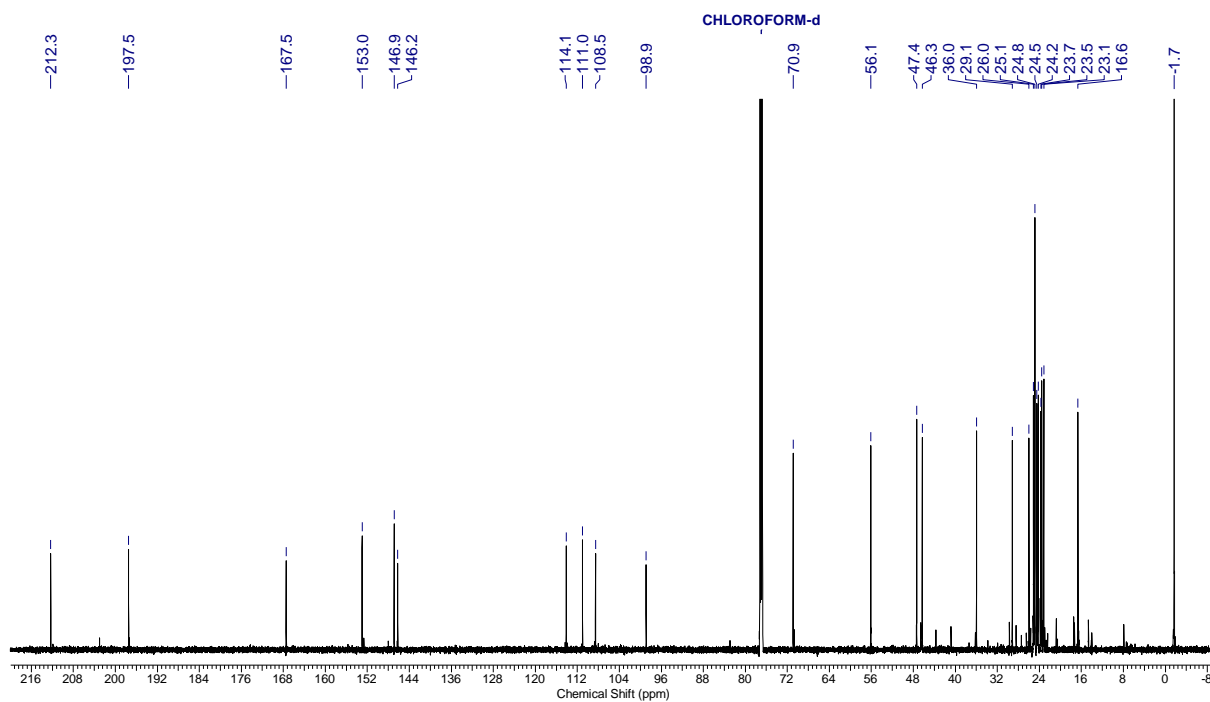


¹³C NMR (176 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

5-Chloro-6,8-dihydroxy-7-(1-hydroxy-5-(trimethylsilyl)pentyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-207)

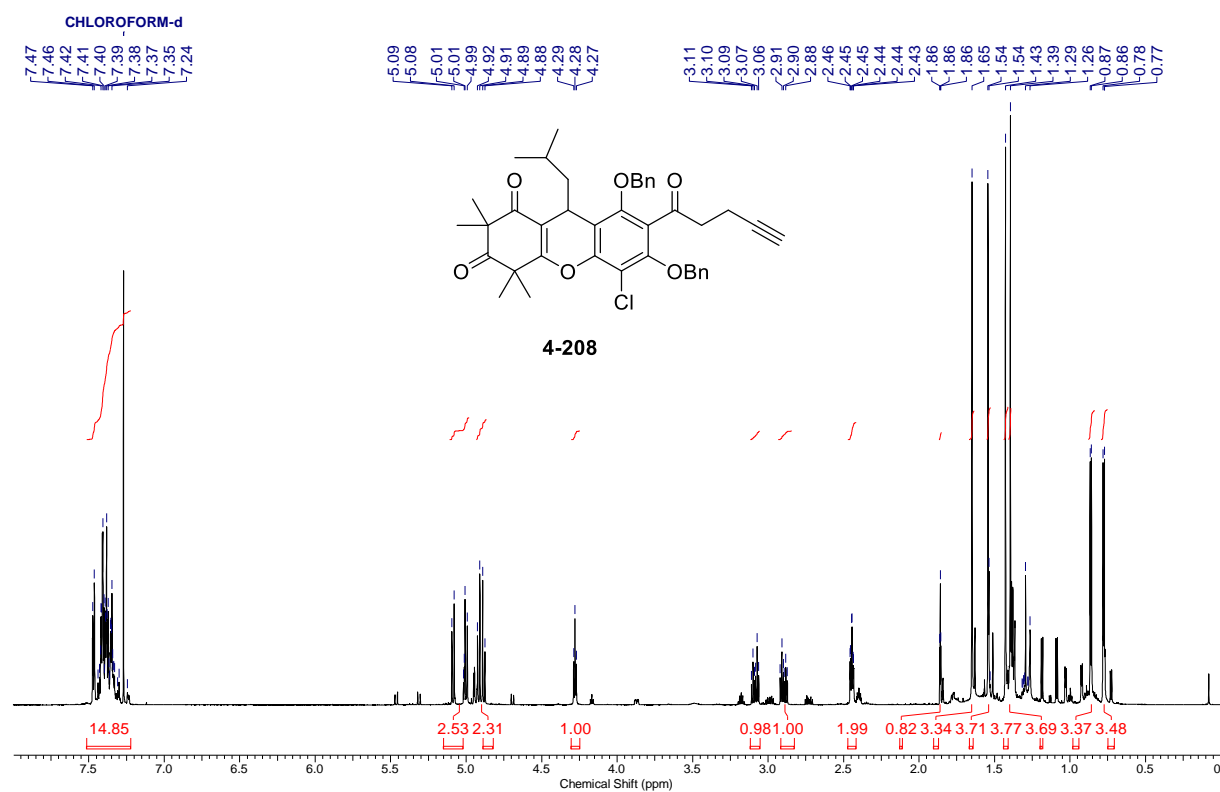


^1H NMR (600 MHz) spectrum in CDCl_3 (-0.5 – 9.5 ppm)

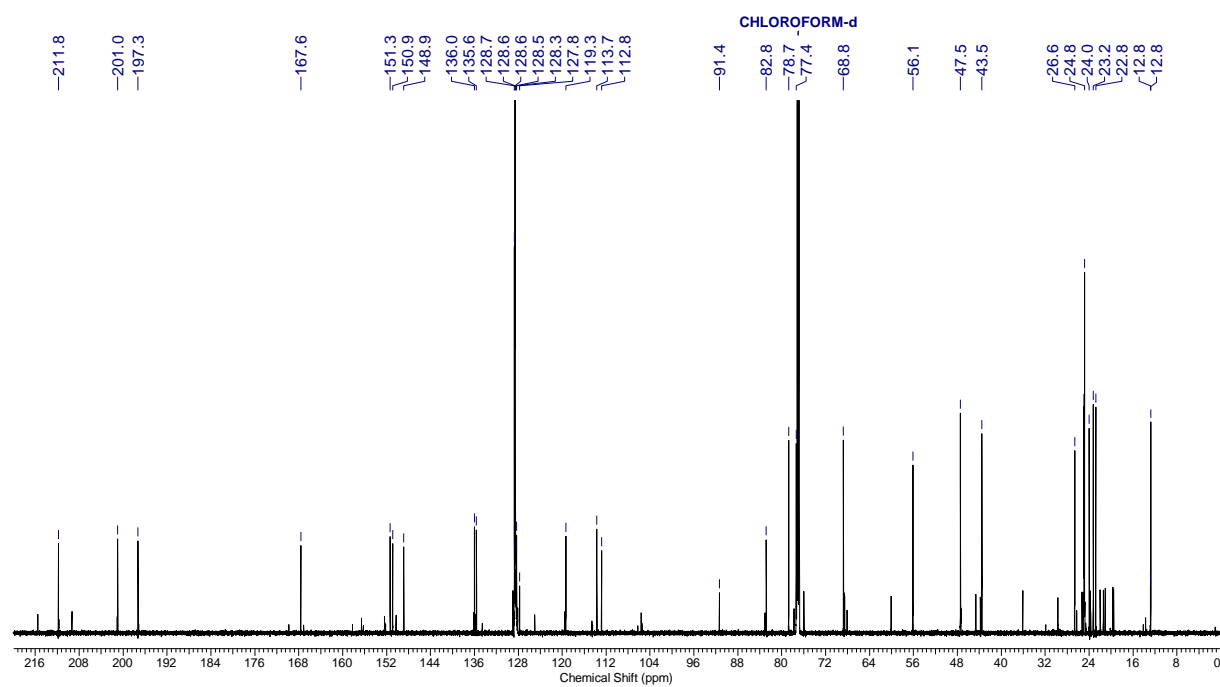


^{13}C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl_3 (-10.0 – 220.0 ppm)

6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(pent-4-ynoyl)-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-208)

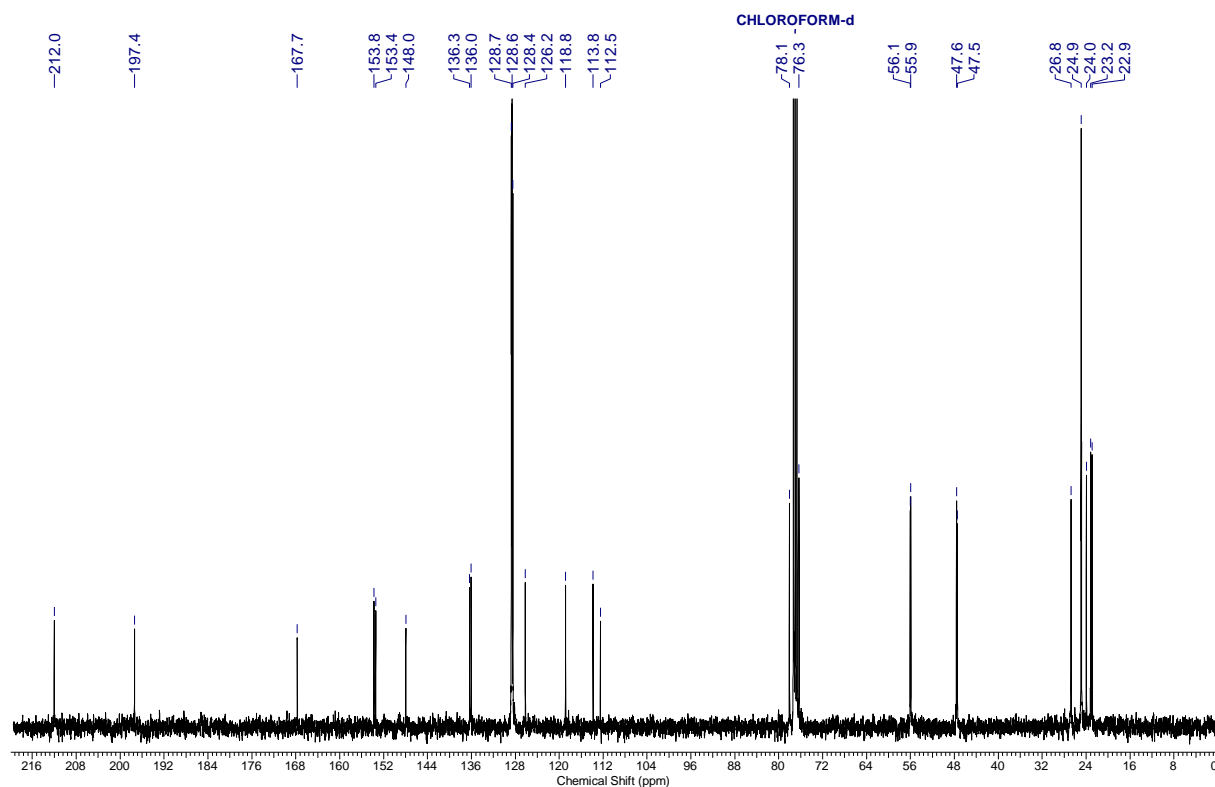
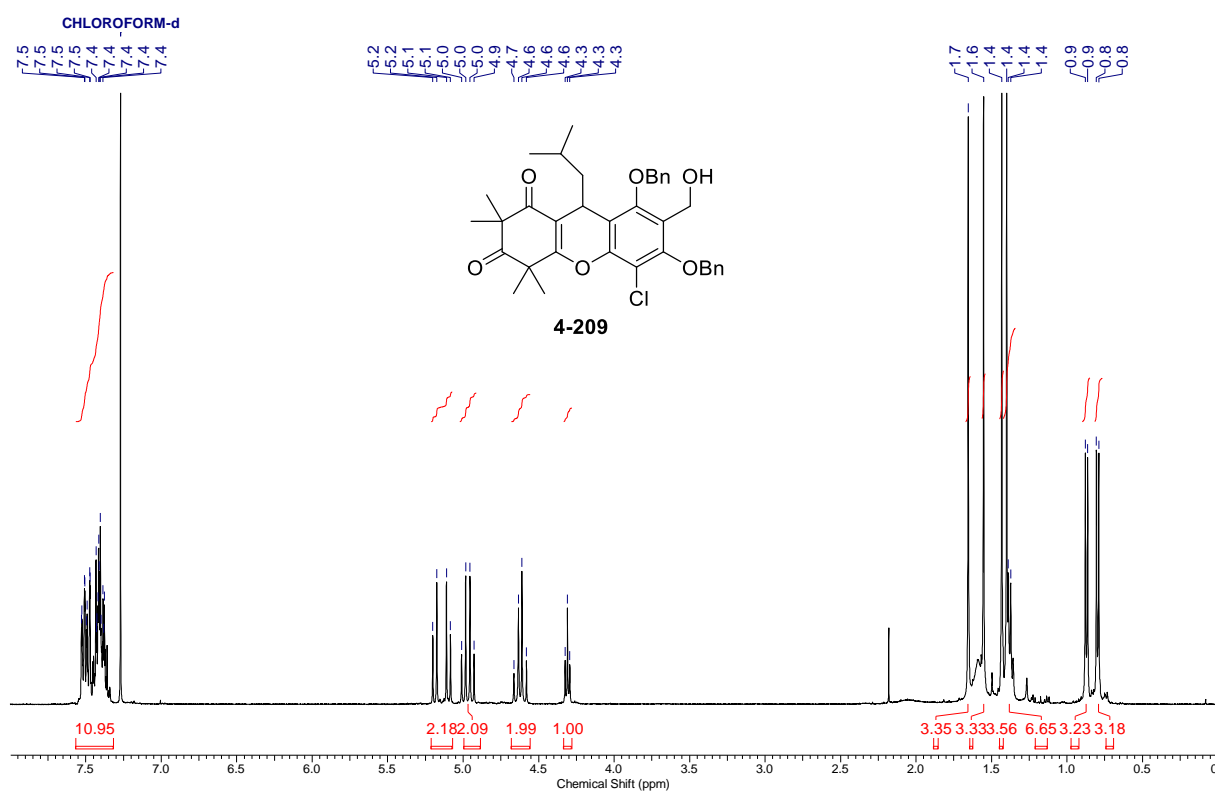


¹H NMR (700 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

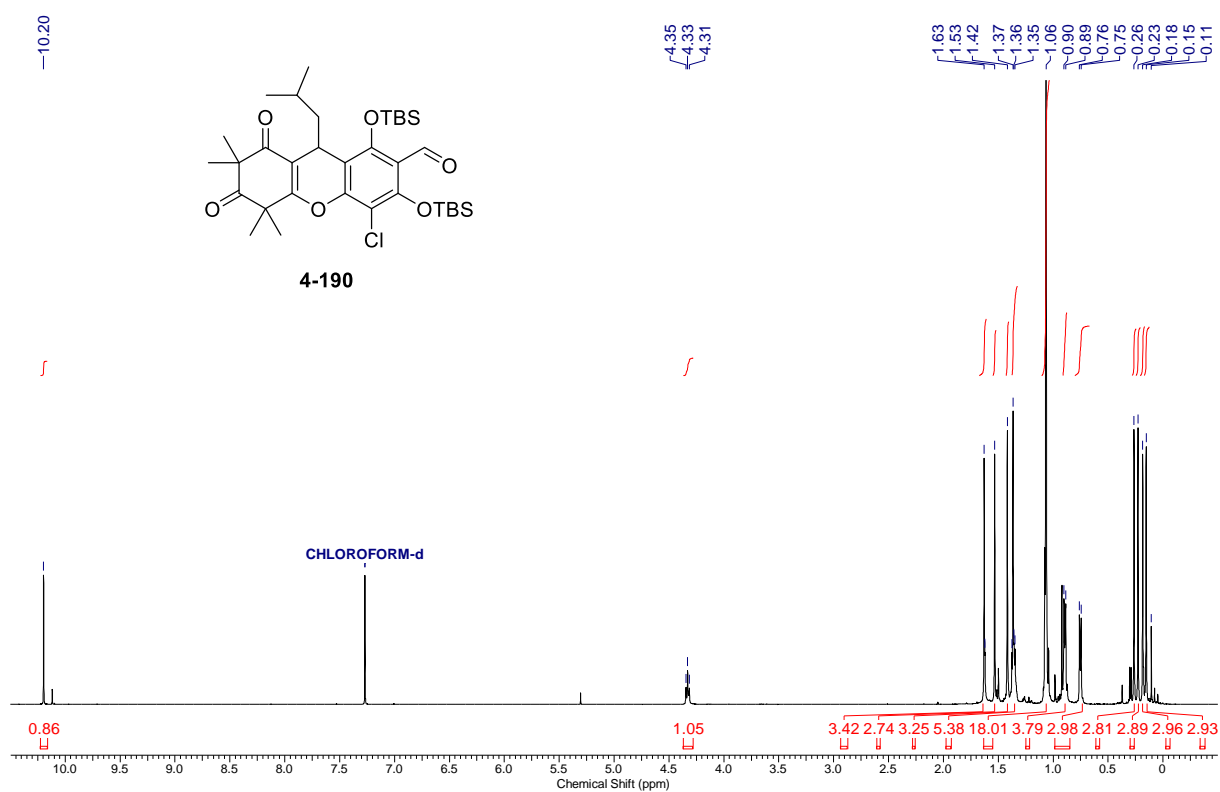


¹³C NMR (176 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

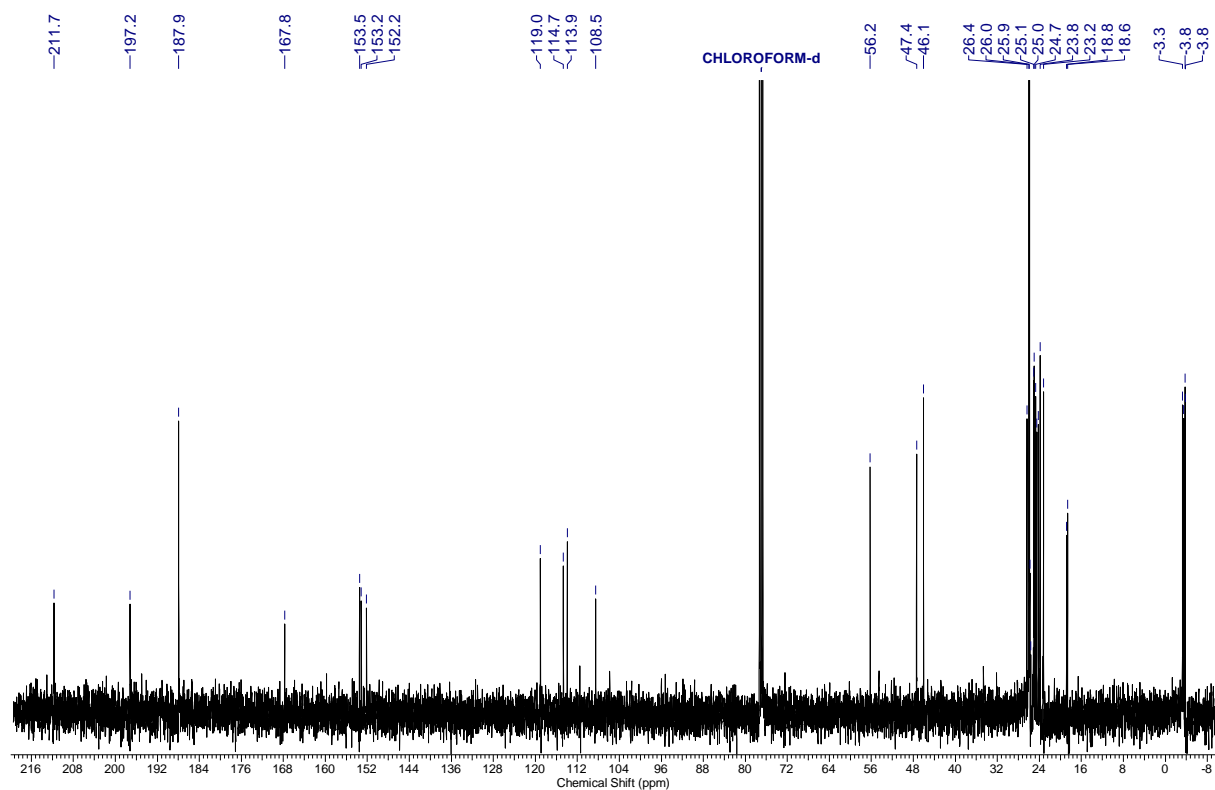
6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(hydroxymethyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-209)



6,8-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthene-7-carbaldehyde (4-190)

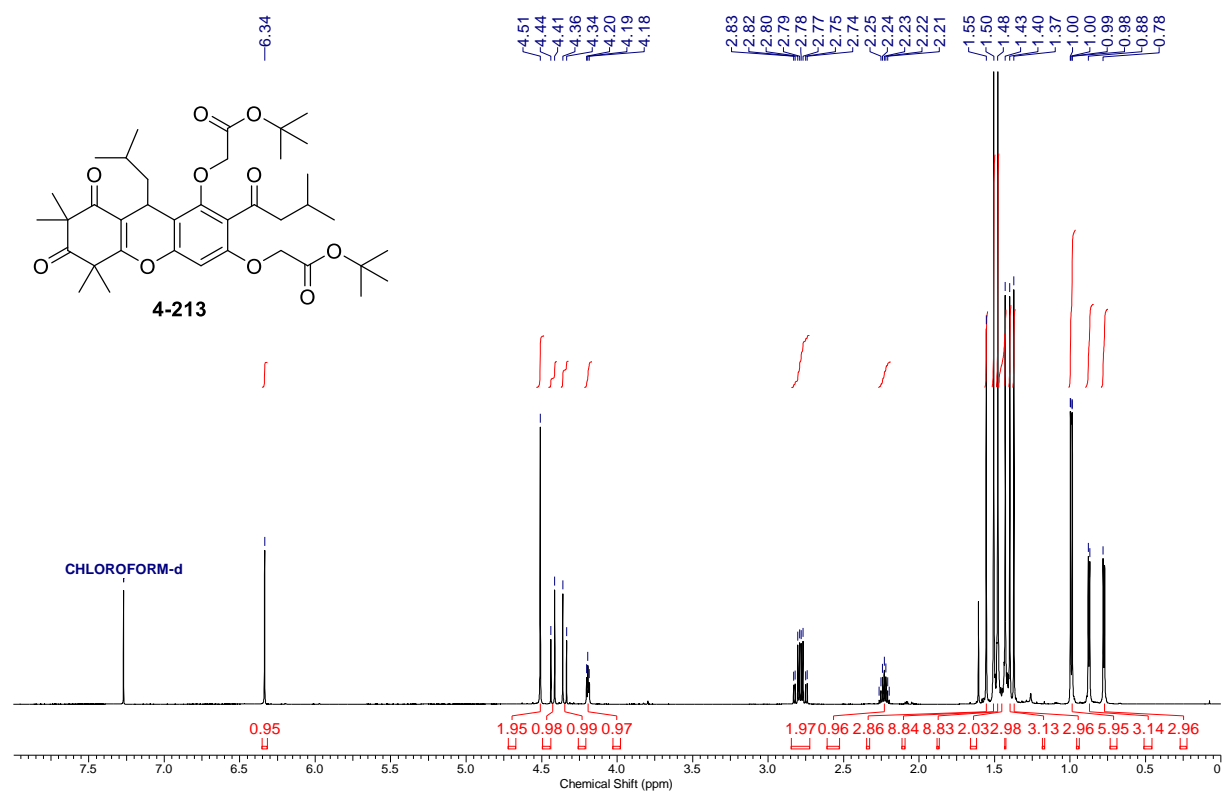


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (-0.5 – 10.5 ppm)

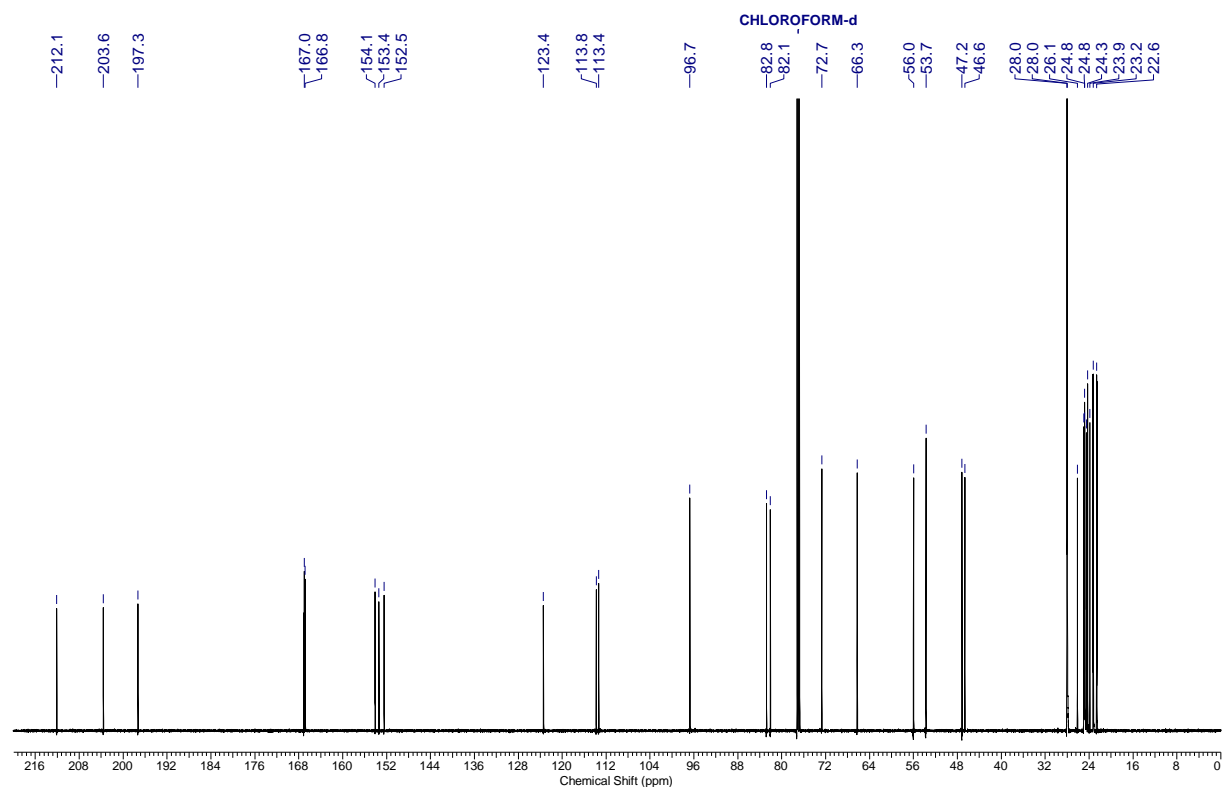


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (-10.0 – 220.0 ppm)

Di-*tert*-butyl 2,2'-((9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(3-methylbutanoyl)-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthene-6,8-diyl)bis(oxy))diacetate (4-213)

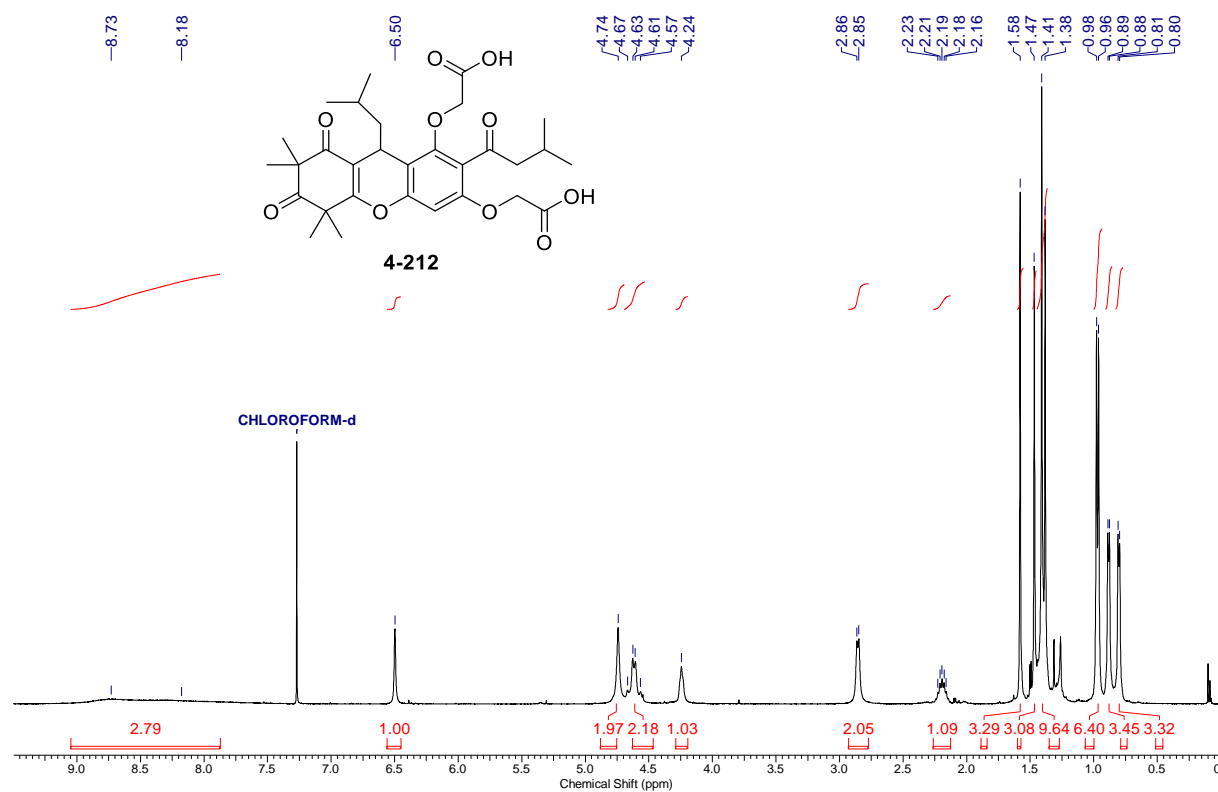


¹H NMR (600 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

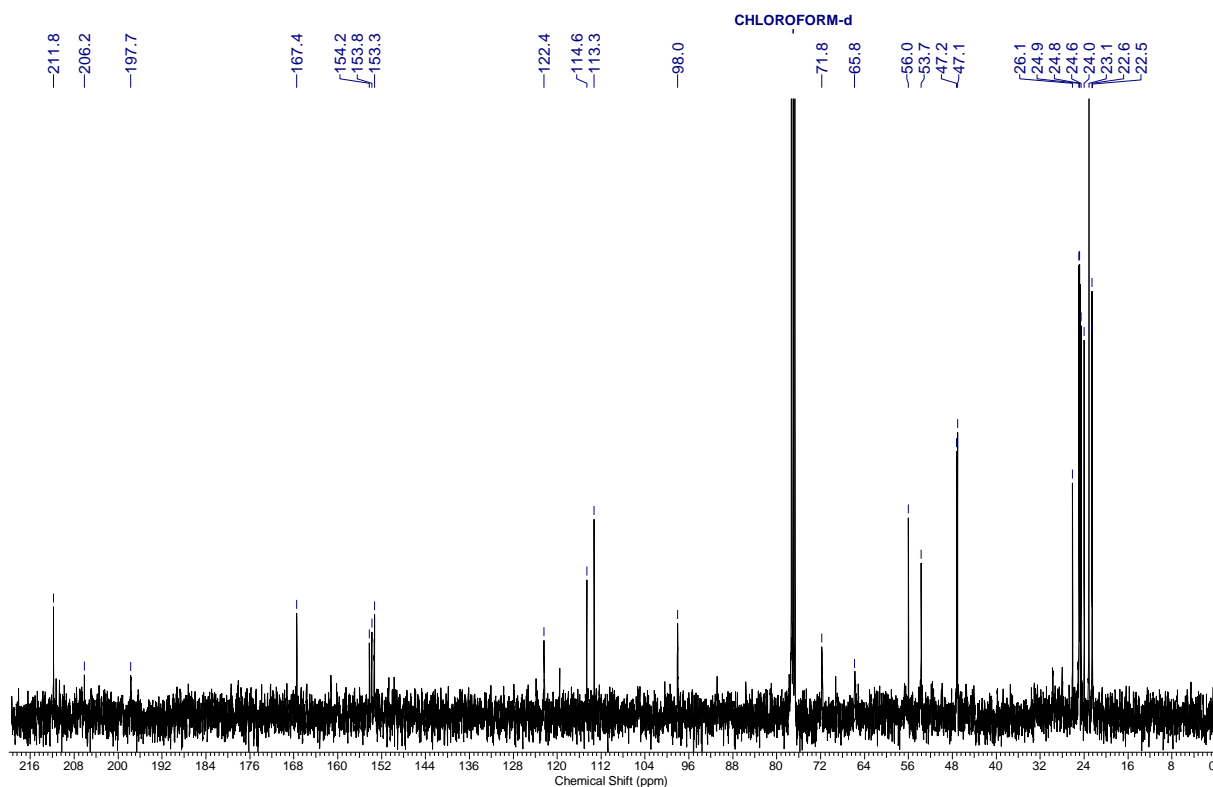


¹³C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

2,2'-((9-Isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(3-methylbutanoyl)-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-6,8-diyl)bis(oxy))diacetic acid (4-212)

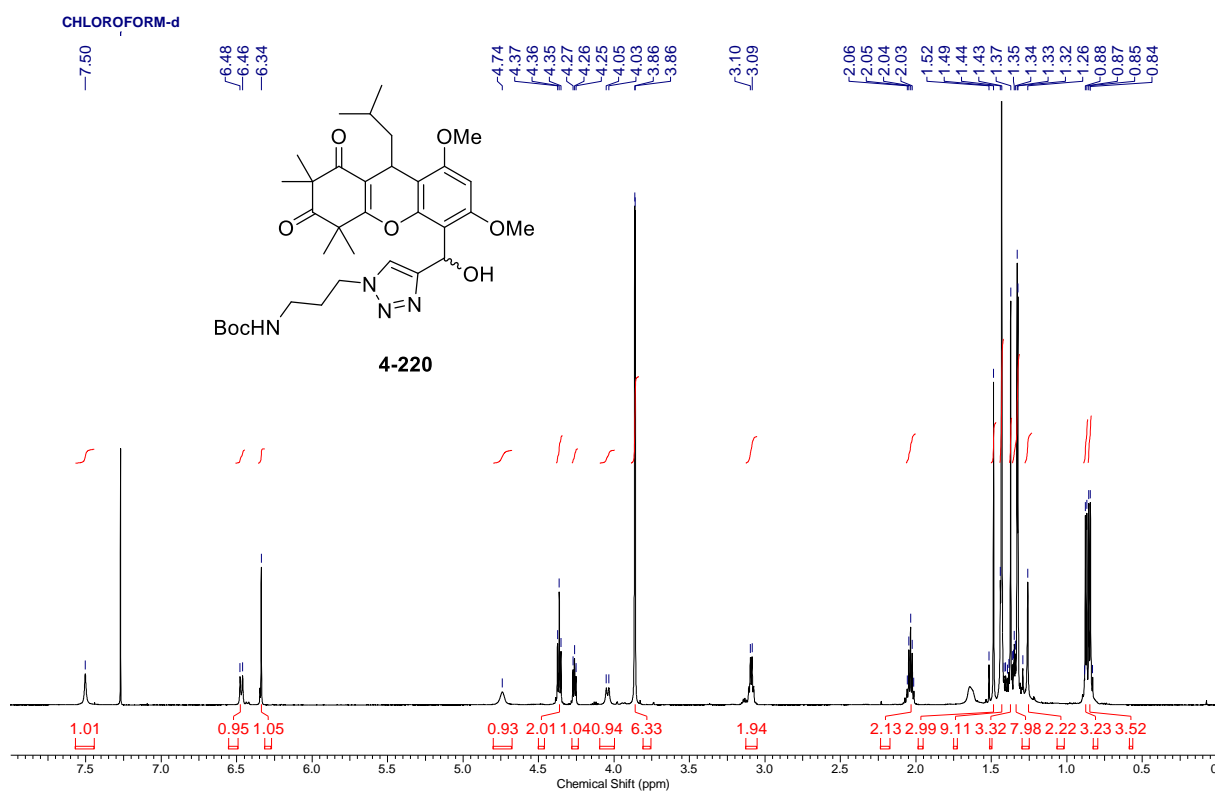


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 9.5 ppm)

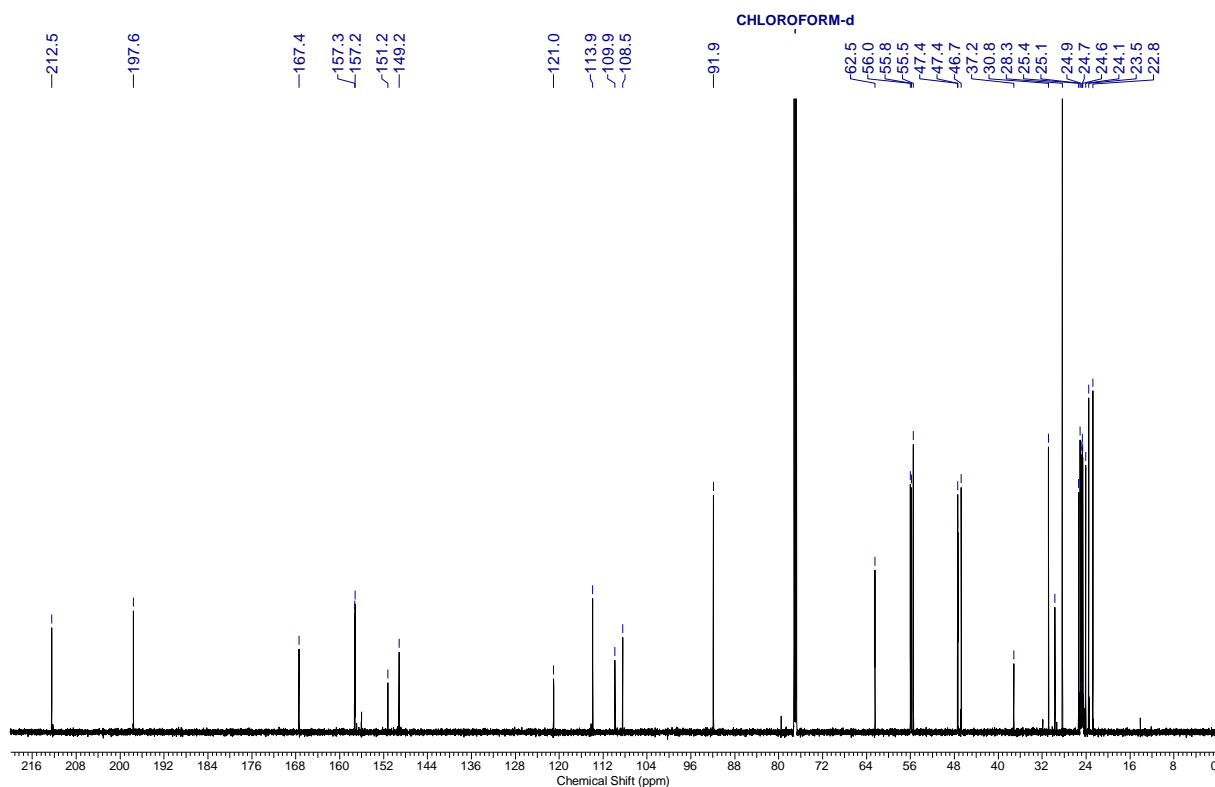


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

***tert*-Butyl (3-(4-(hydroxy(9-isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthen-5-yl)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)carbamate (4-220)**

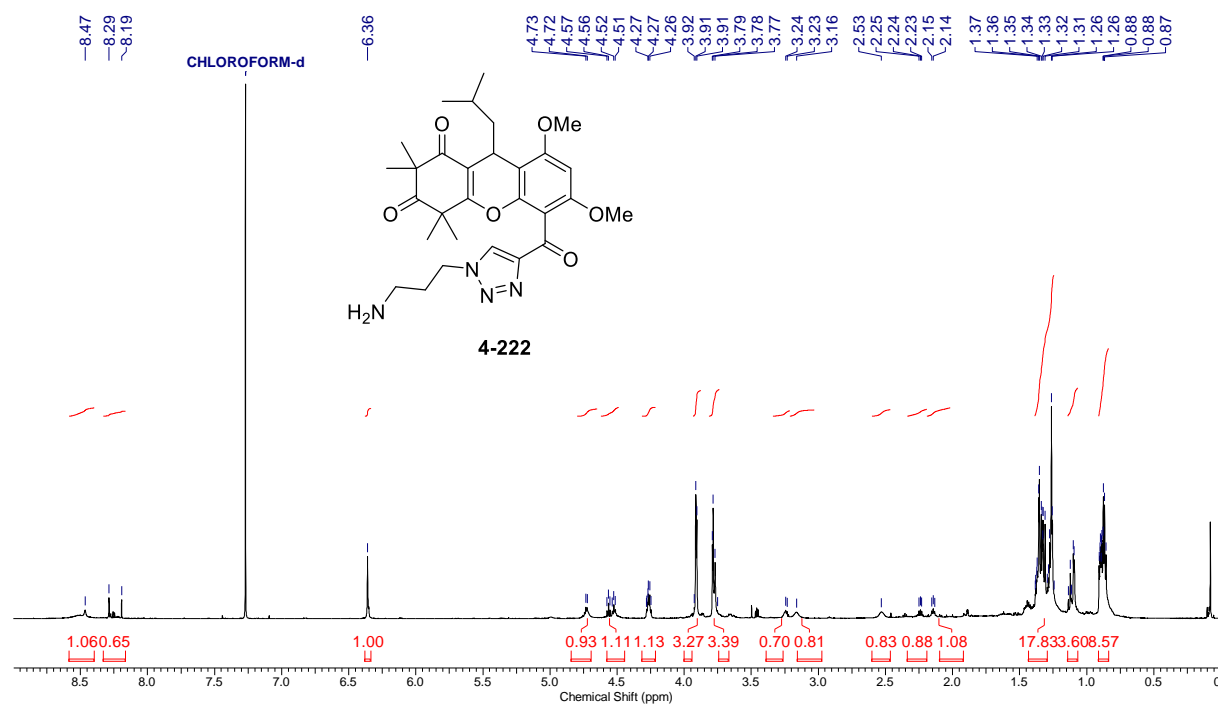


¹H NMR (600 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

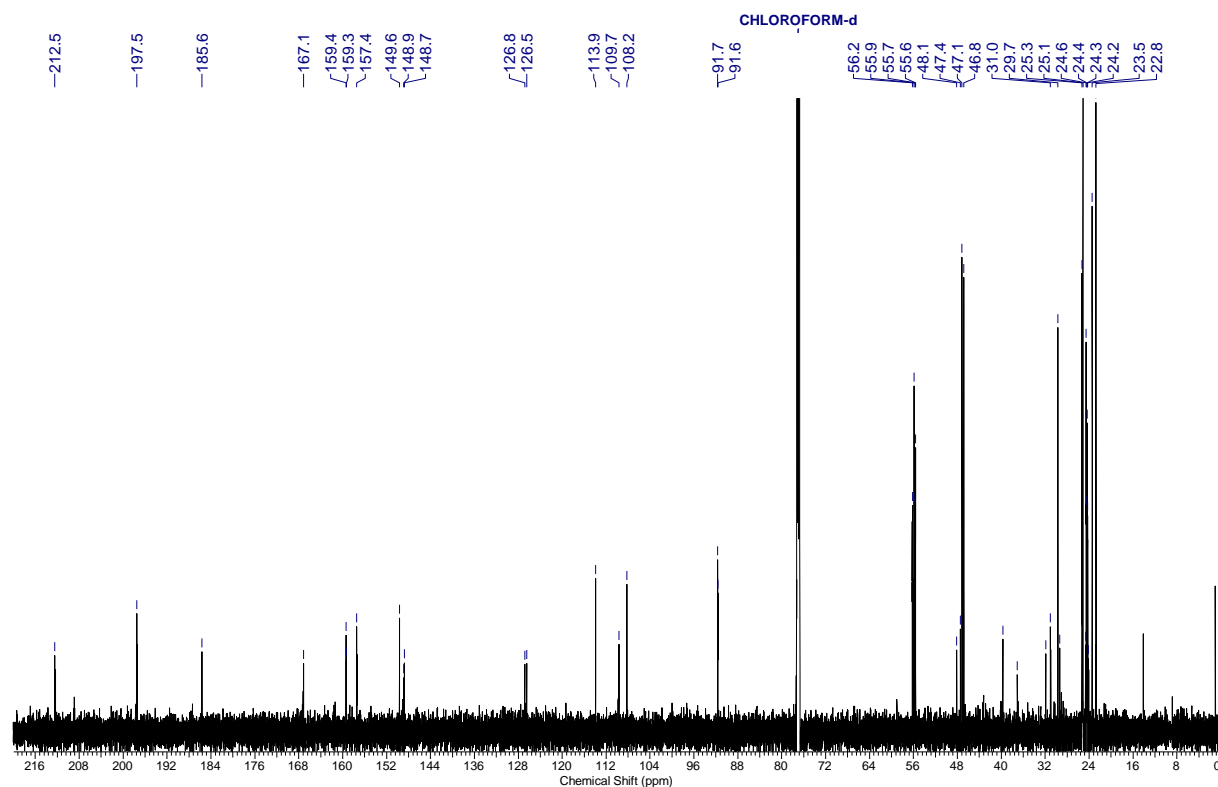


¹³C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

5-(1-(3-Aminopropyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonyl)-9-isobutyl-6,8-dimethoxy-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1*H*-xanthene-1,3(2*H*)-dione (4-222)

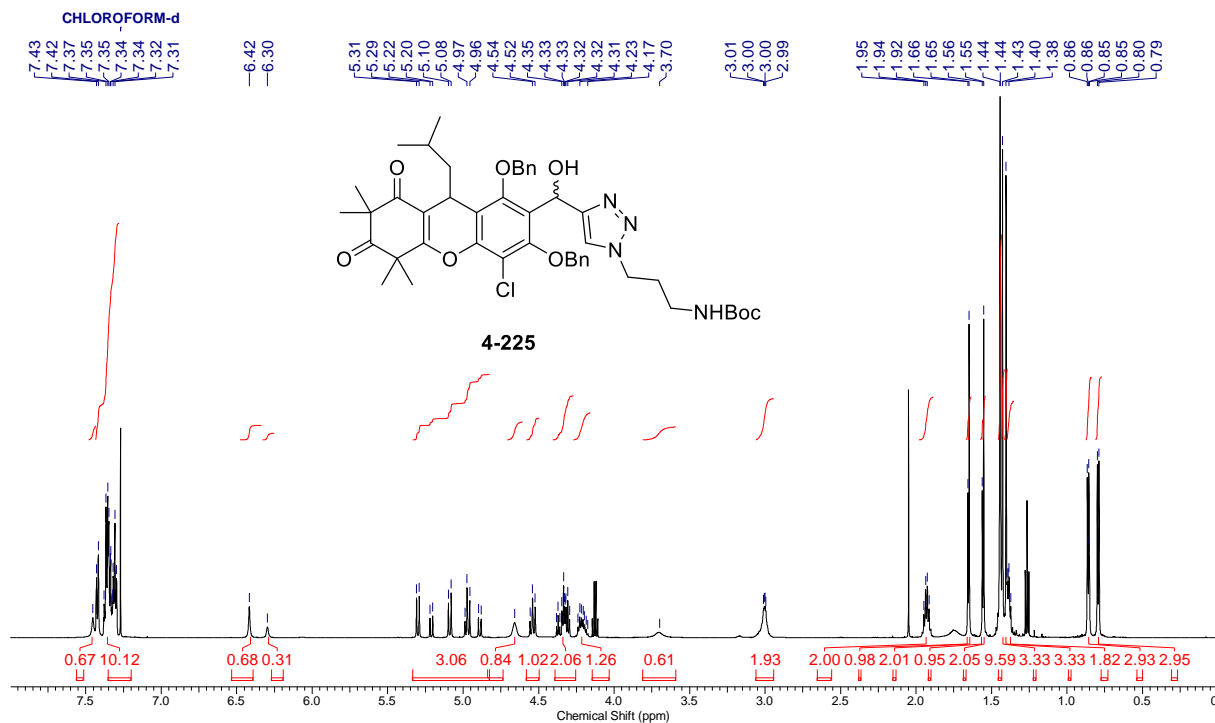


¹H NMR (600 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 9.0 ppm)

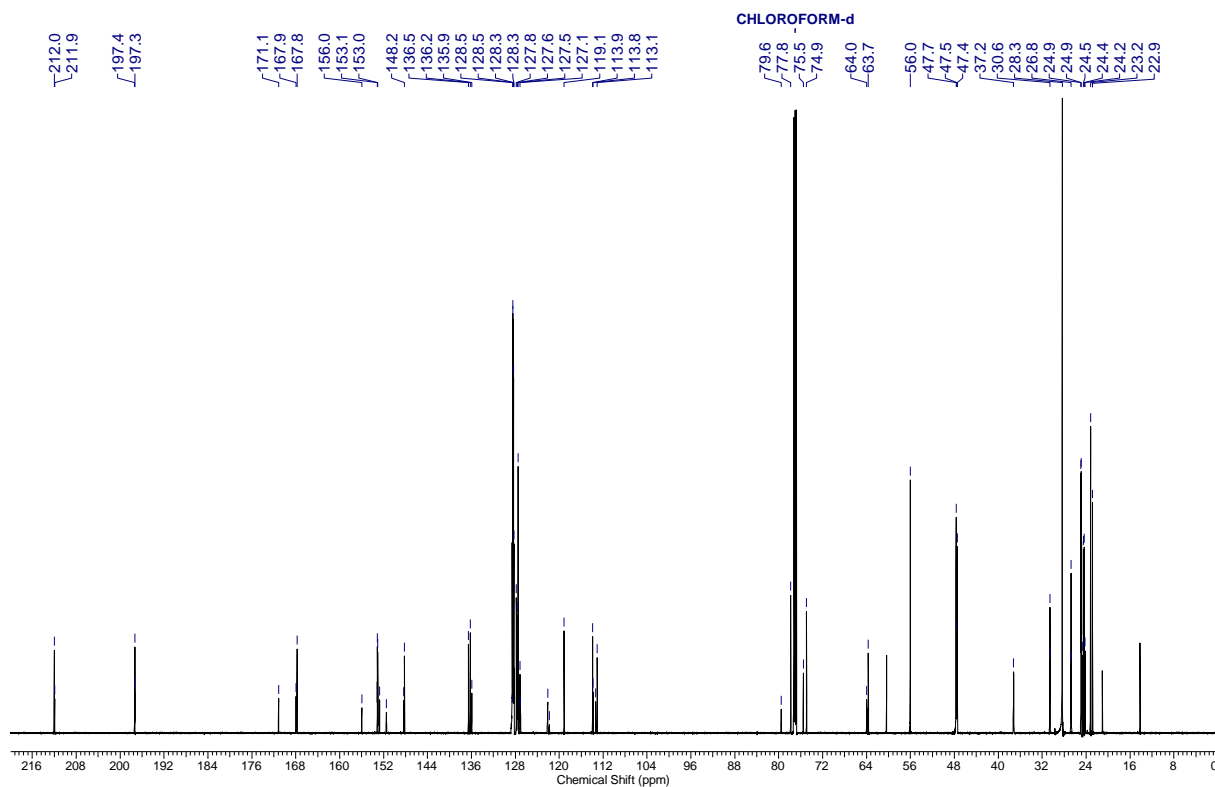


¹³C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

***tert*-Butyl (3-(4-((6,8-bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthen-7-yl)(hydroxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)carbamate (4-225)**

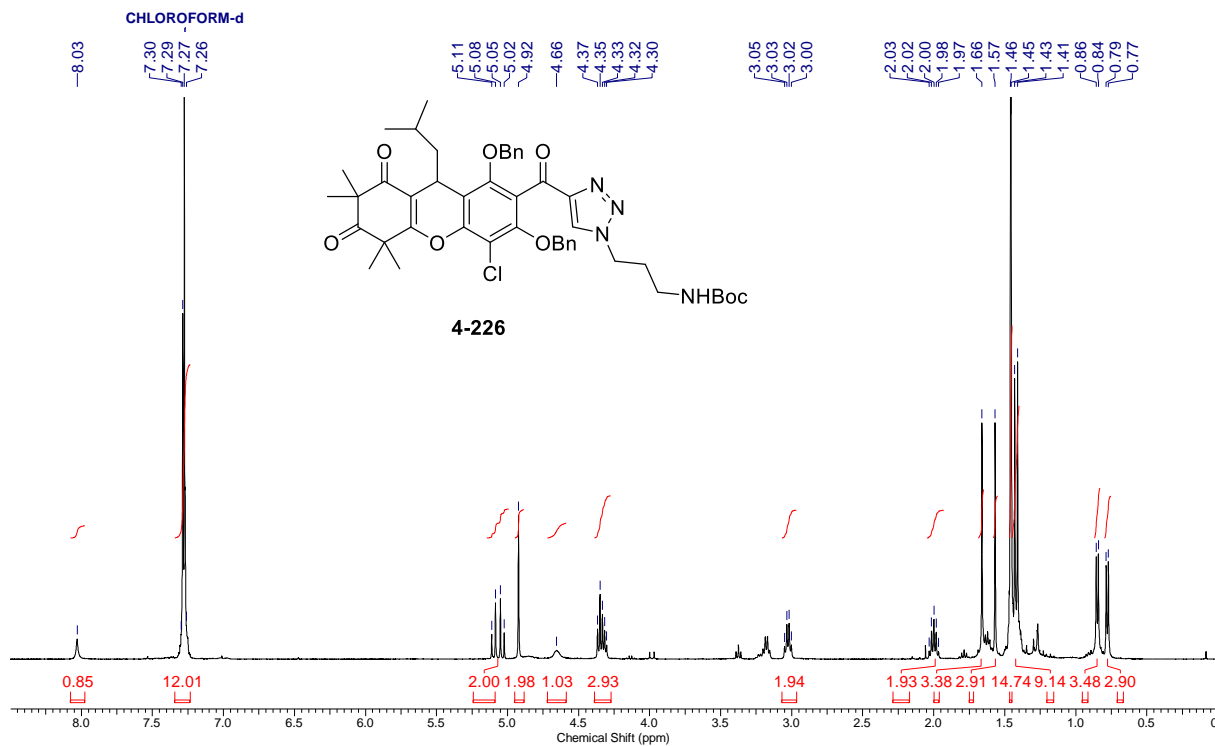


¹H NMR (600 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.0 ppm)

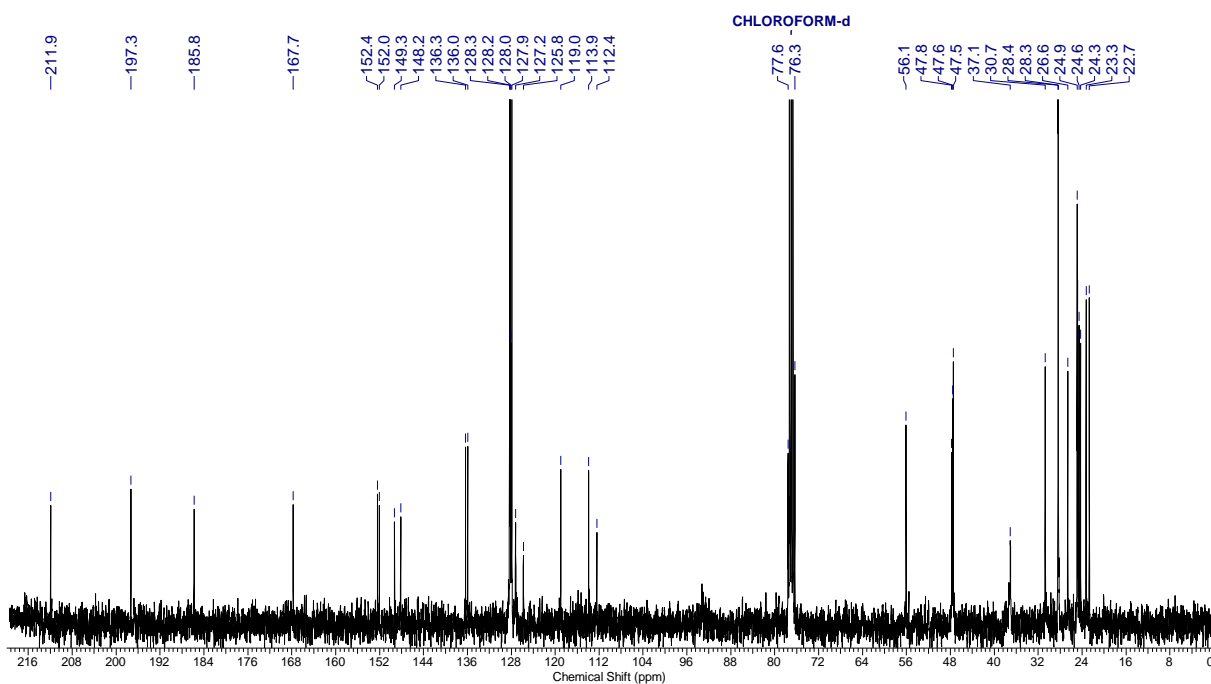


¹³C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

***tert*-Butyl (3-(4-(6,8-bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthene-7-carbonyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)carbamate (4-226)**

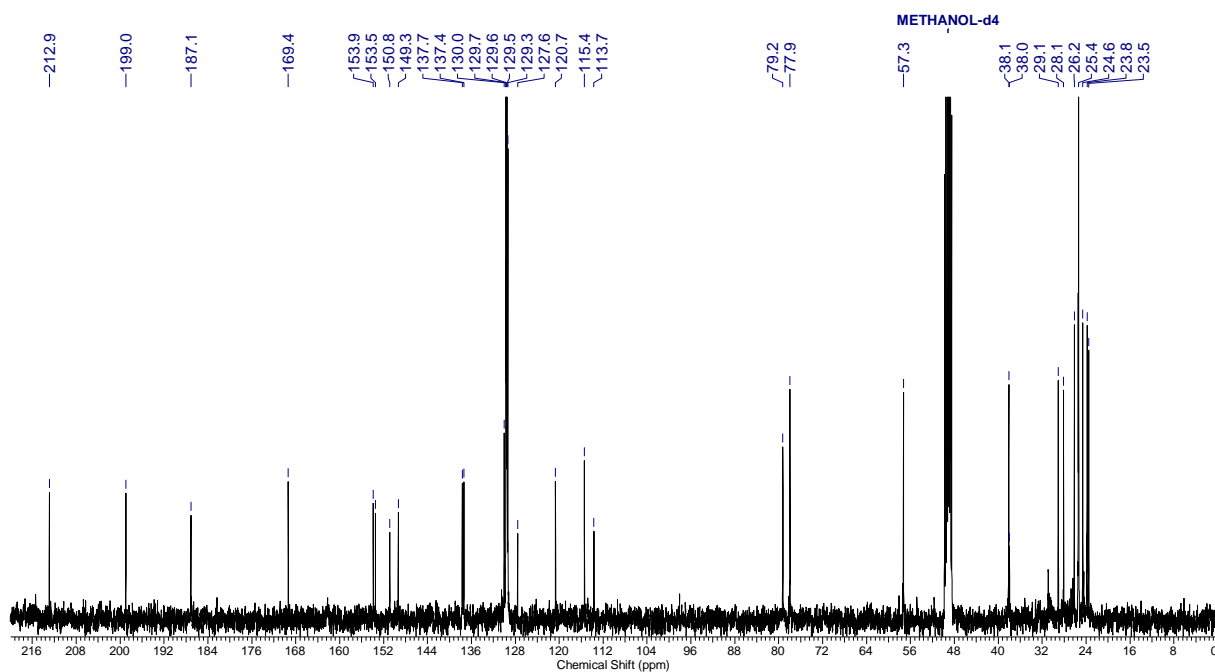
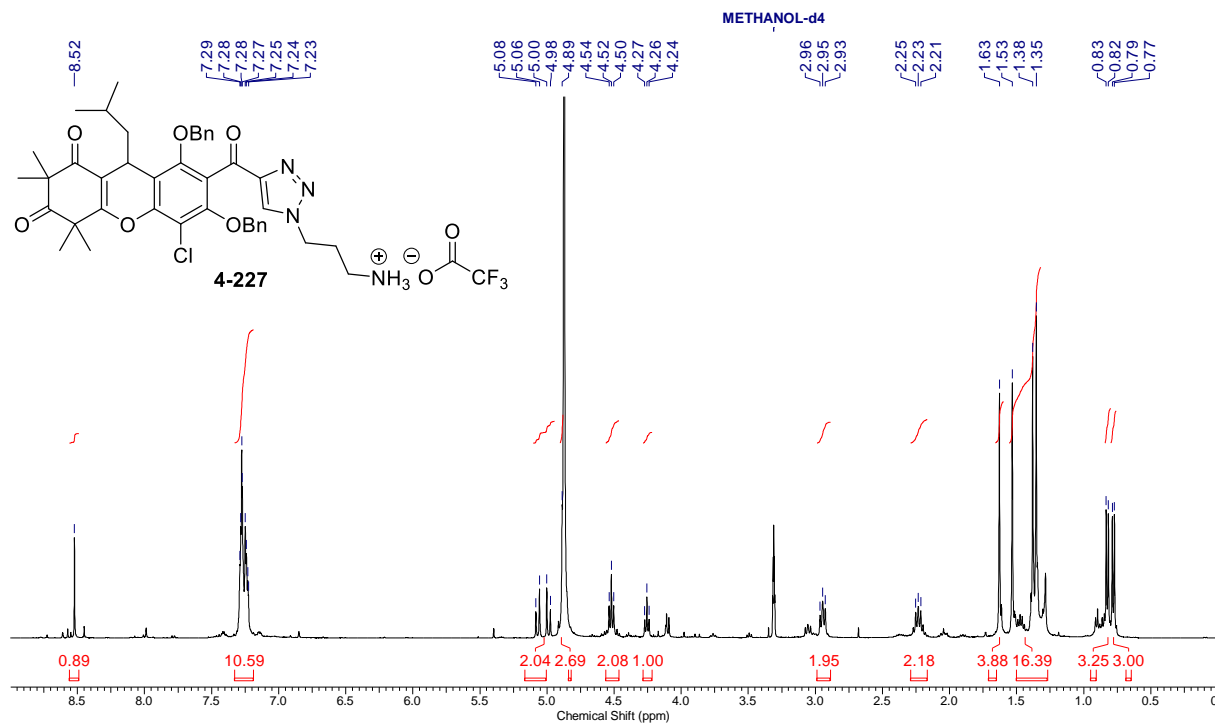


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 8.5 ppm)

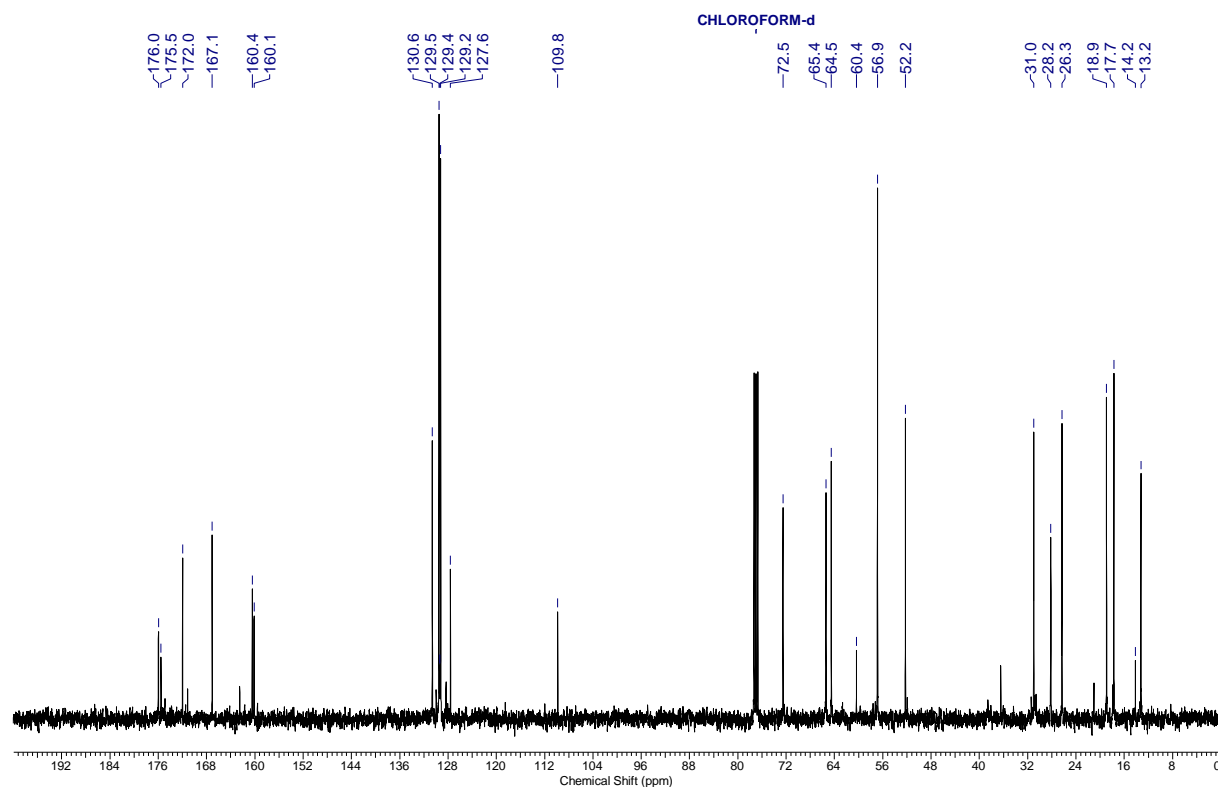
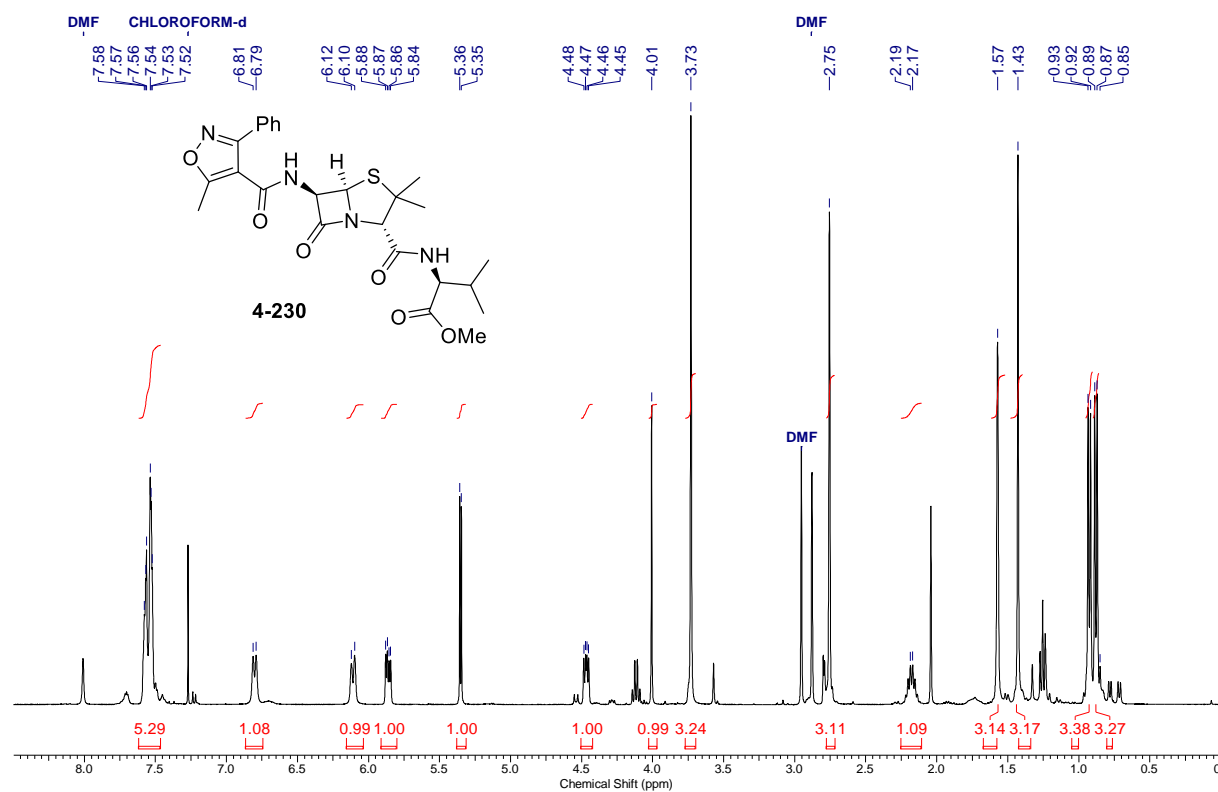


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

**3-(4-(6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xanthene-7-carbonyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propan-1-aminium
2,2,2-trifluoroacetate (4-227)**

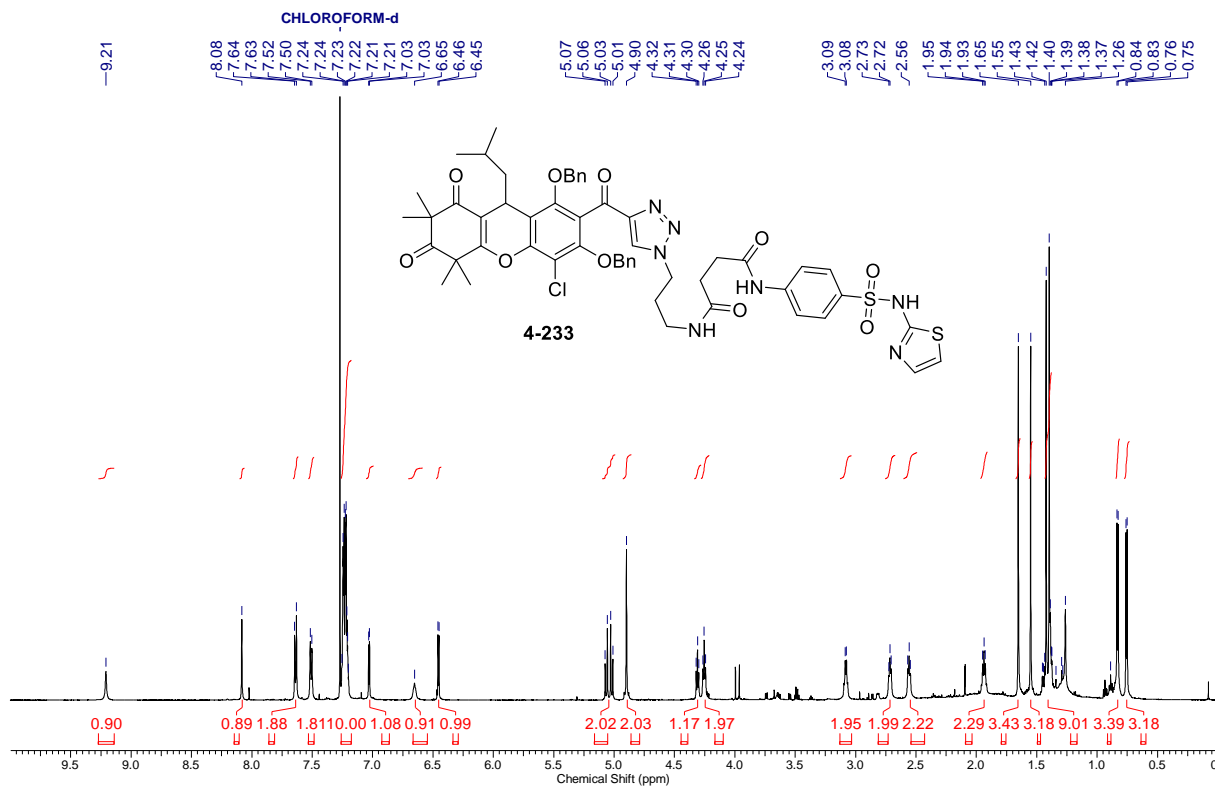


Methyl ((2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-6-(5-methyl-3-phenylisoxazole-4-carboxamido)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carbonyl)-*L*-valinate (4-230)

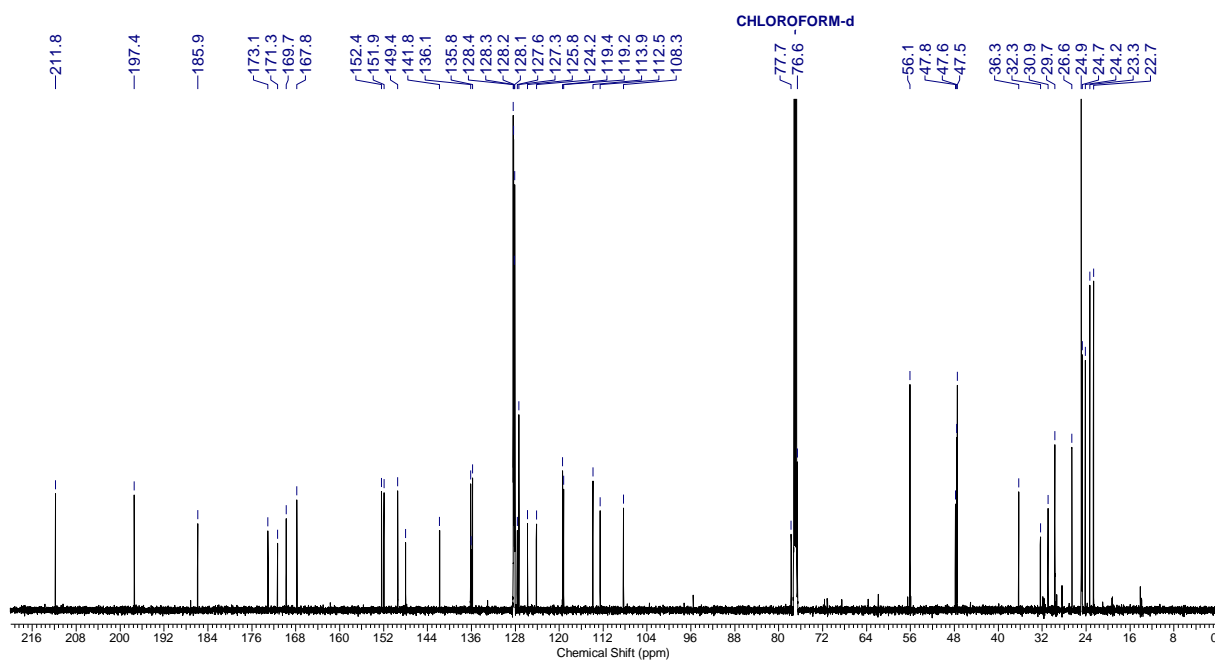


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 200.0 ppm)

***N*¹-(3-(4-(6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthene-7-carbonyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propyl)-*N*⁴-(4-(*N*-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenyl)succinamide (4-233)**

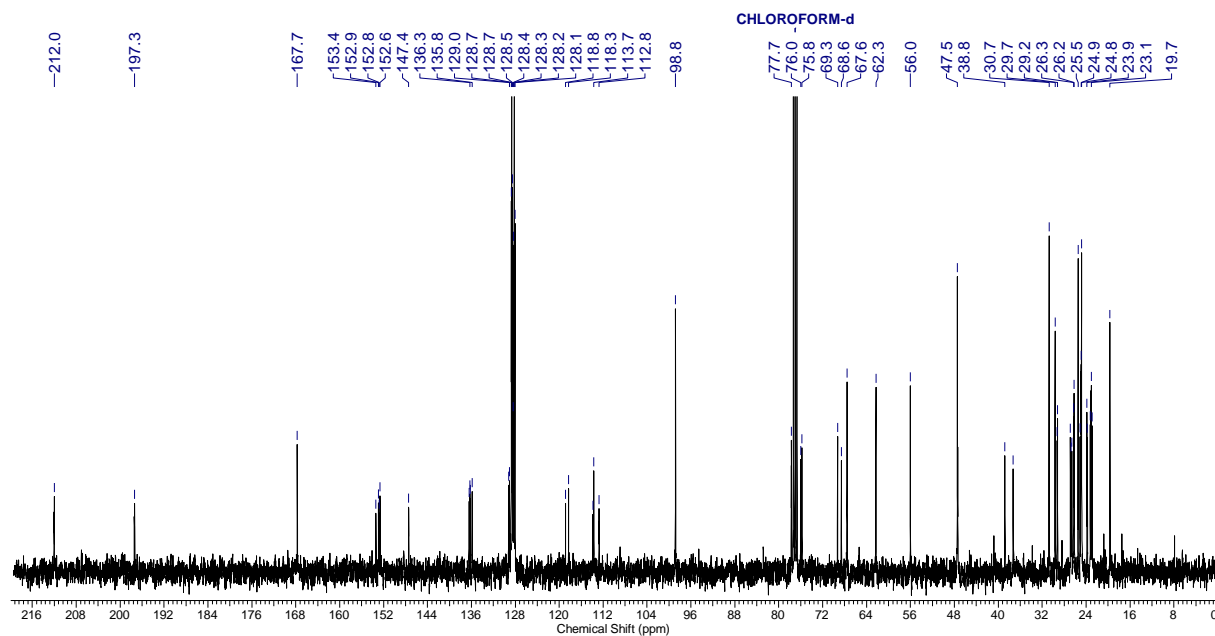
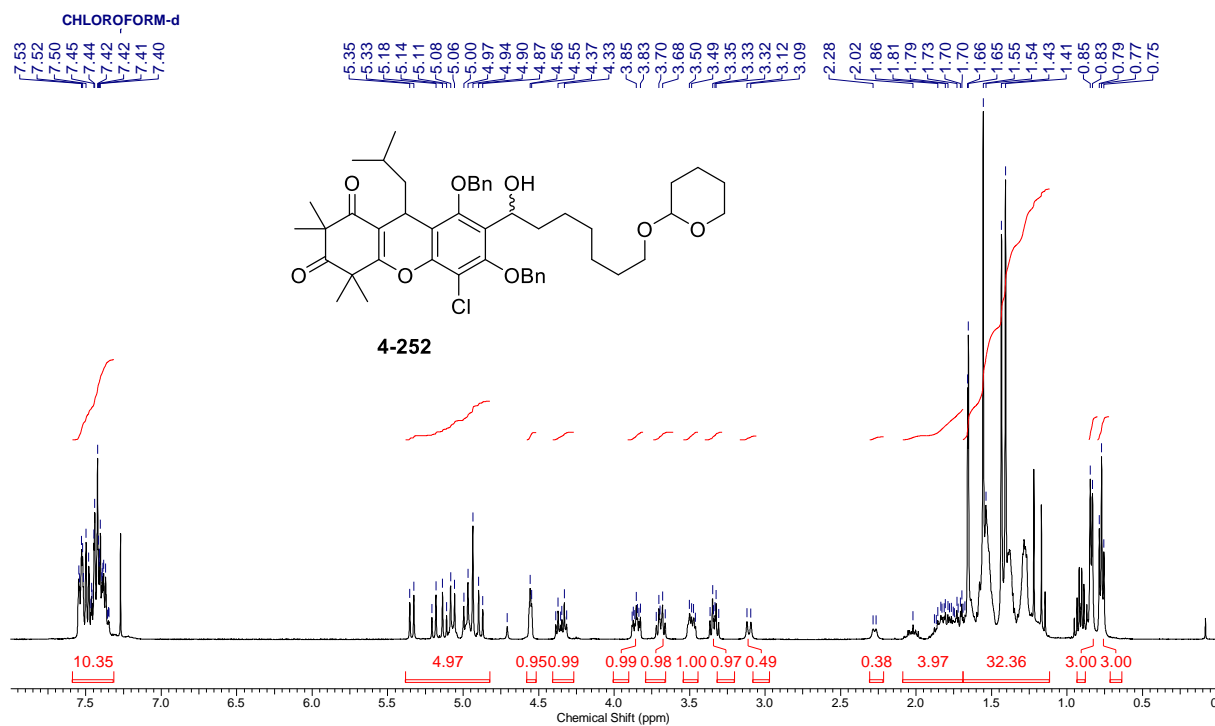


¹H NMR (600 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 10.0 ppm)

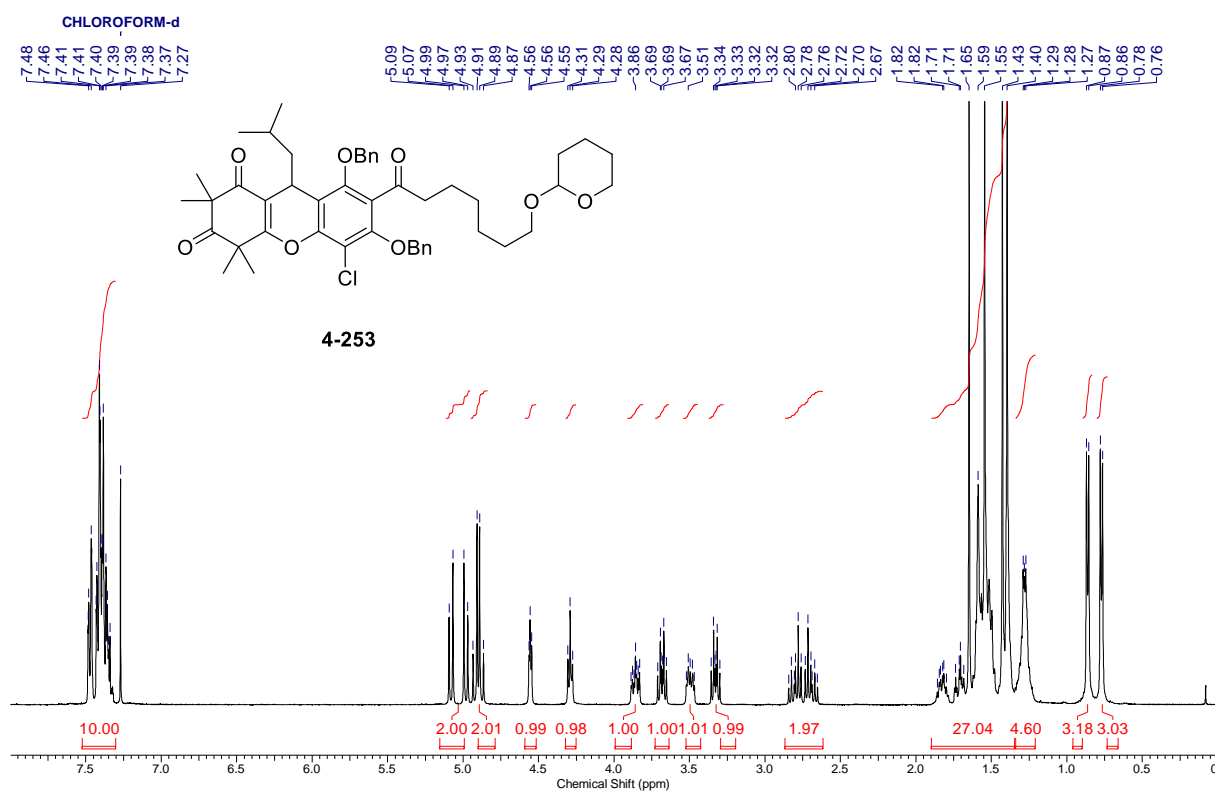


¹³C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

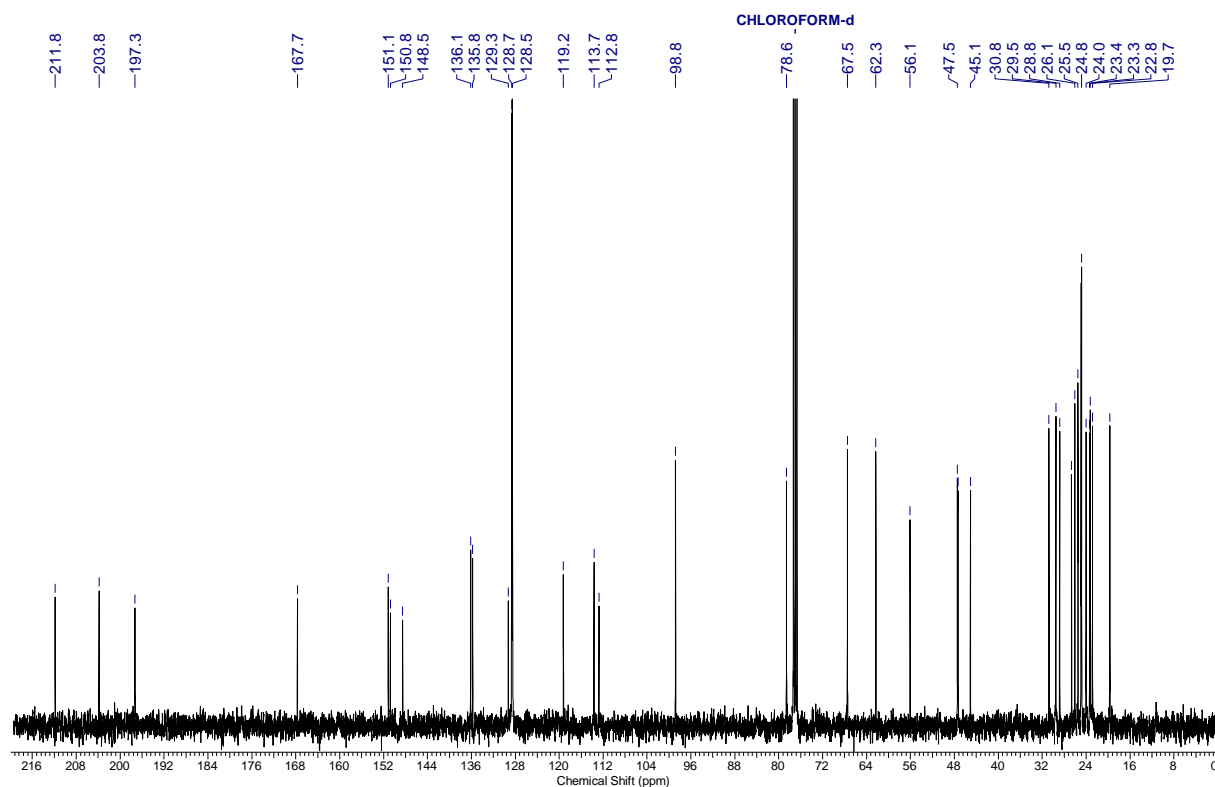
6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-7-(1-hydroxy-7-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)heptyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-252)



6,8-Bis(benzyloxy)-5-chloro-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(7-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)heptanoyl)-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-253)

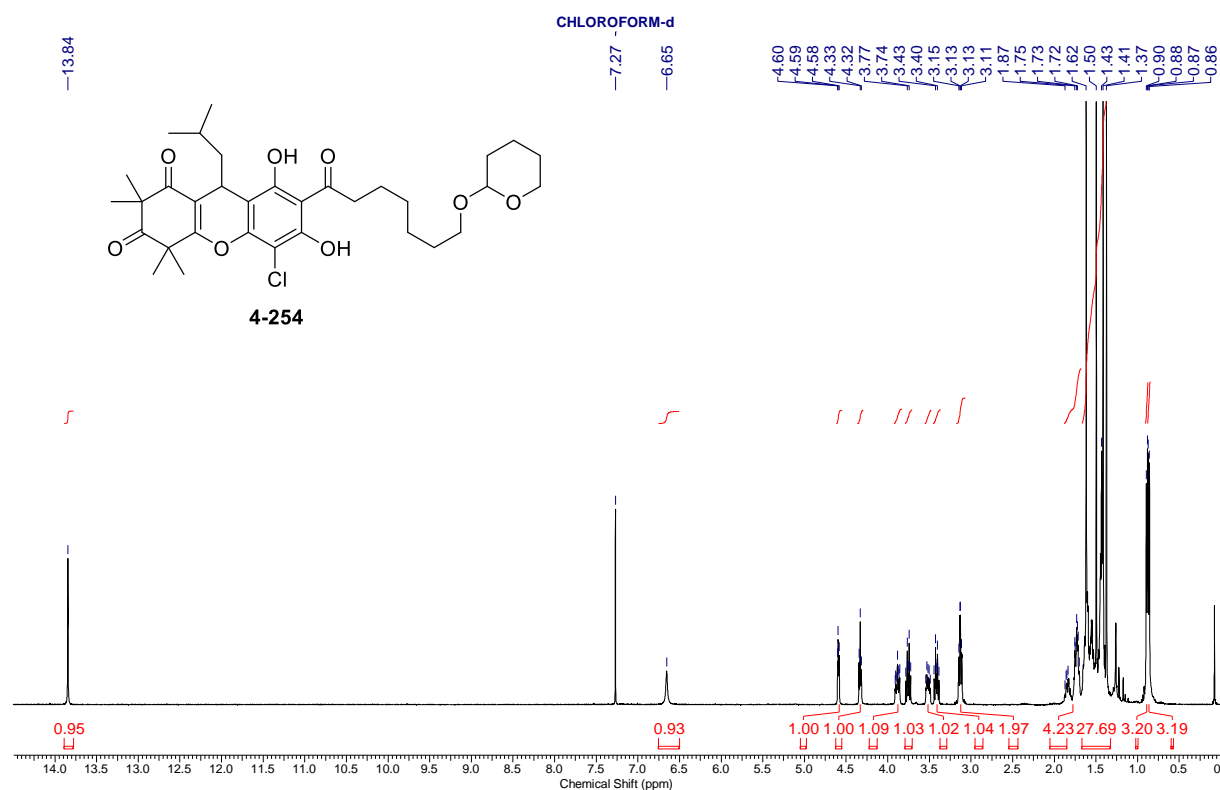


^1H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 8.0 ppm)

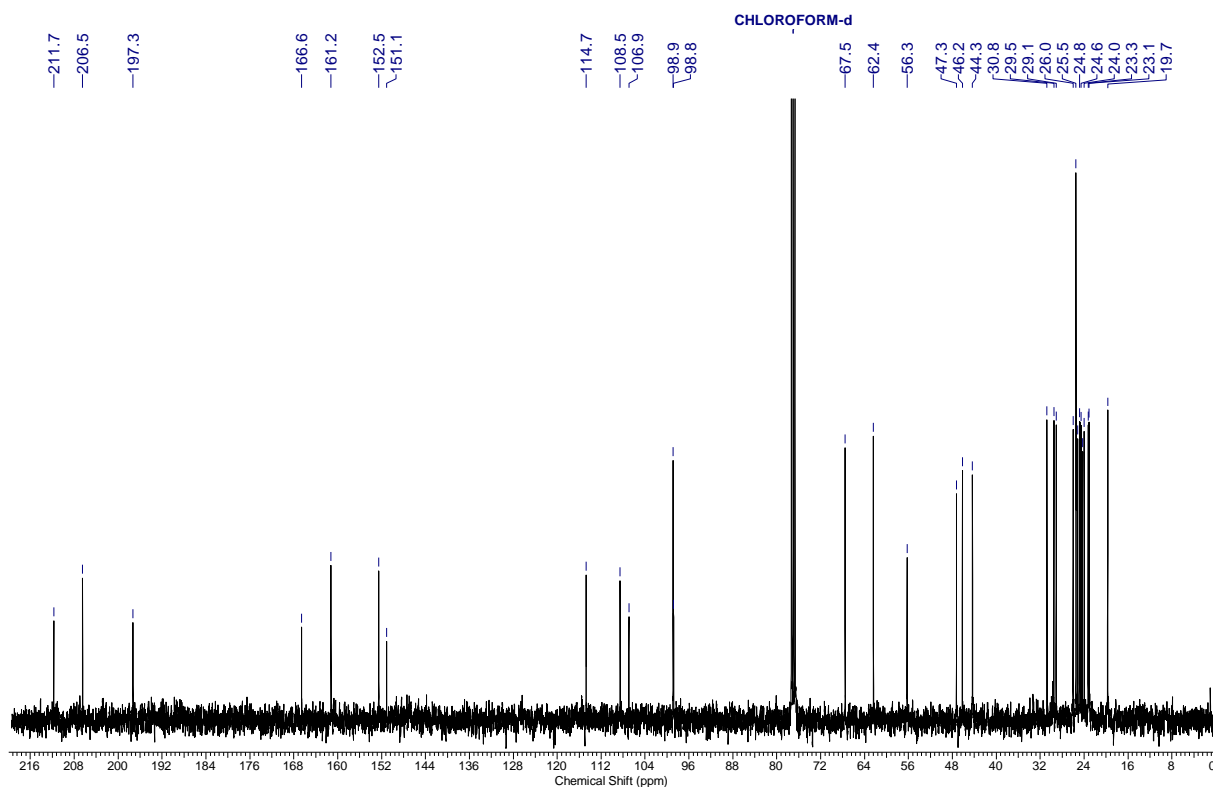


^{13}C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 220.0 ppm)

5-Chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-7-(7-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)heptanoyl)-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-254)

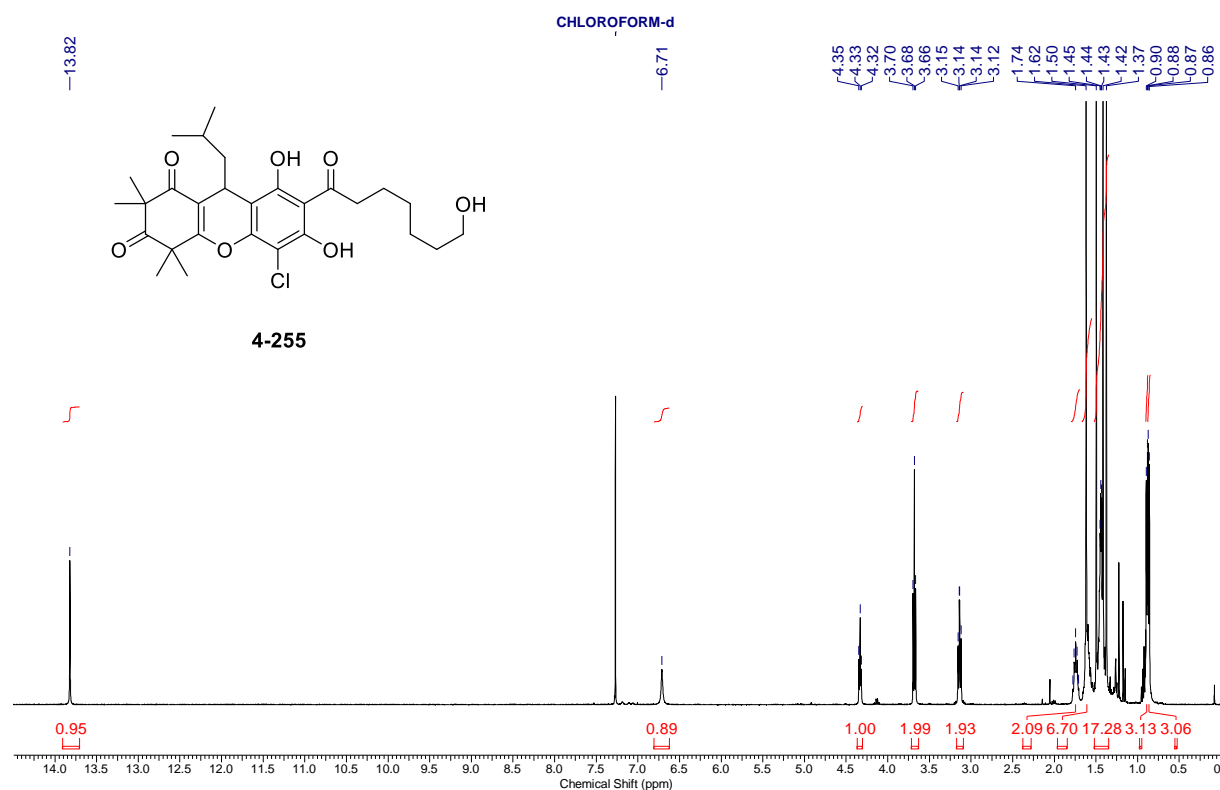


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 14.5 ppm)

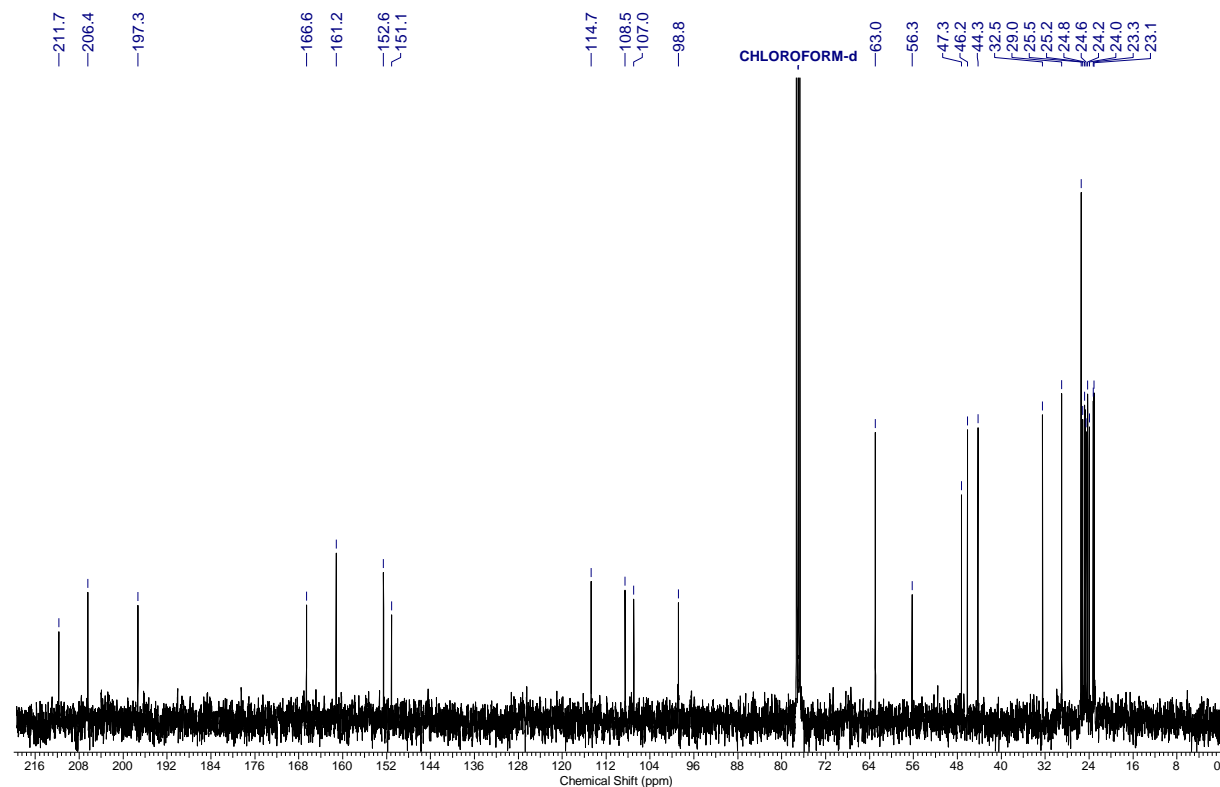


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

5-Chloro-6,8-dihydroxy-7-(7-hydroxyheptanoyl)-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-255)

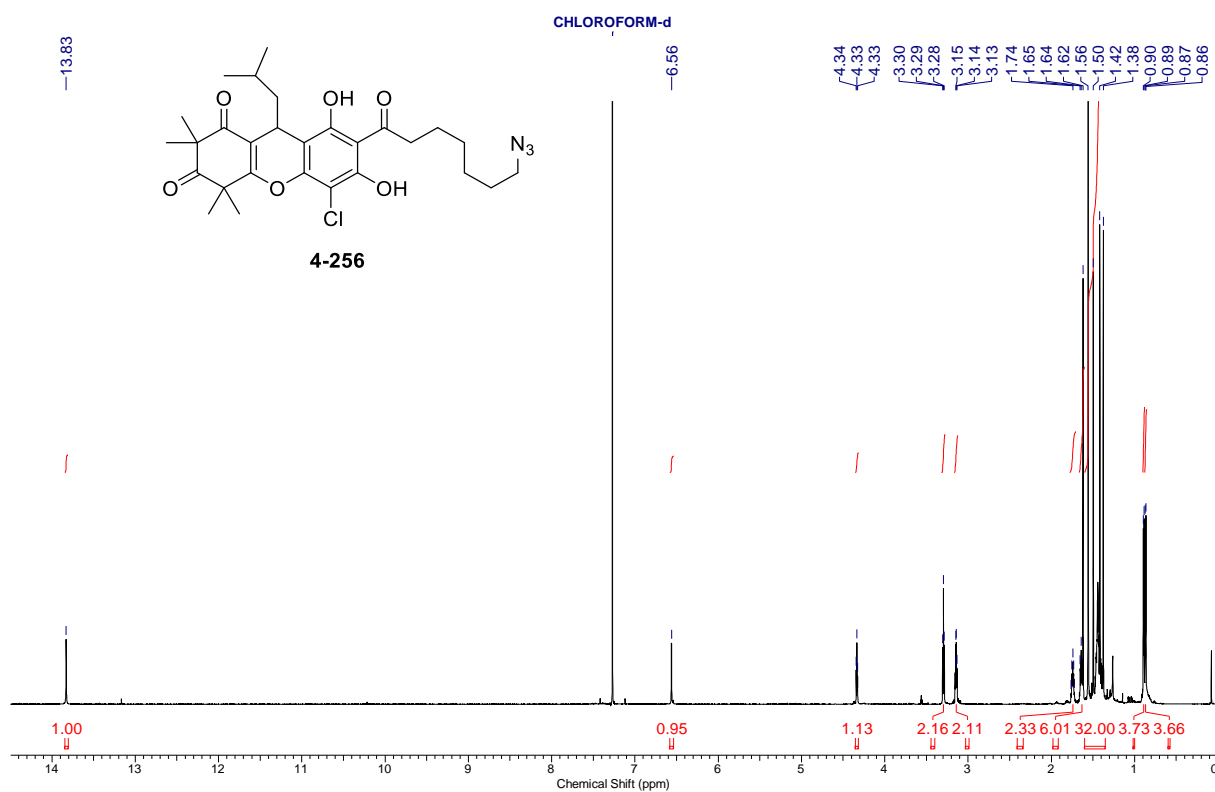


¹H NMR (400 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 14.5 ppm)

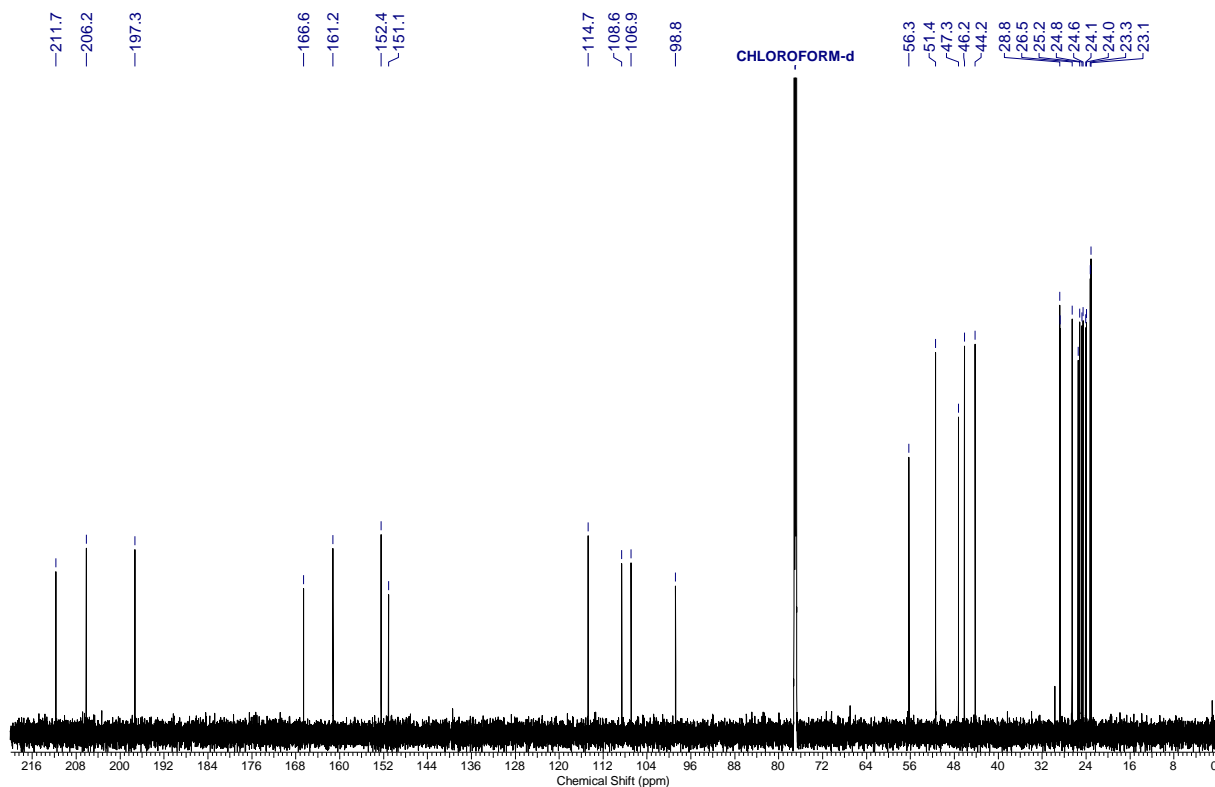


¹³C NMR (101 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

7-(7-Azidoheptanoyl)-5-chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-256)

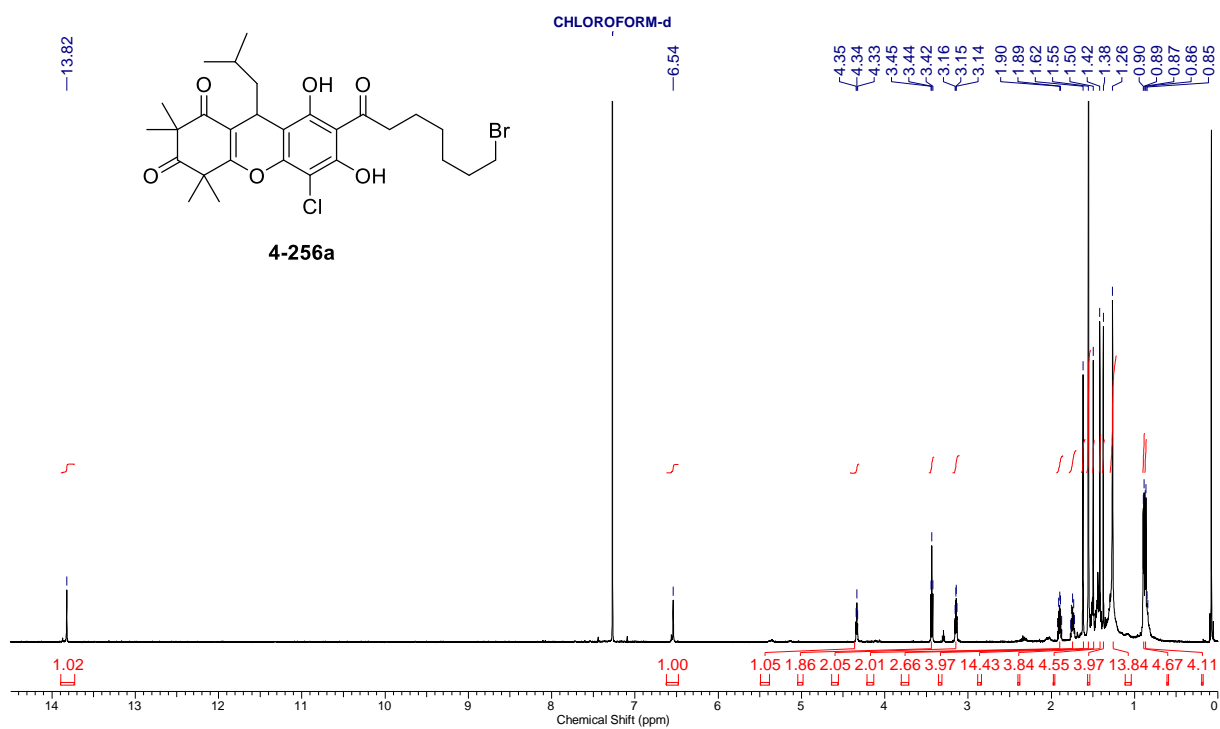


¹H NMR (700 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 14.5 ppm)

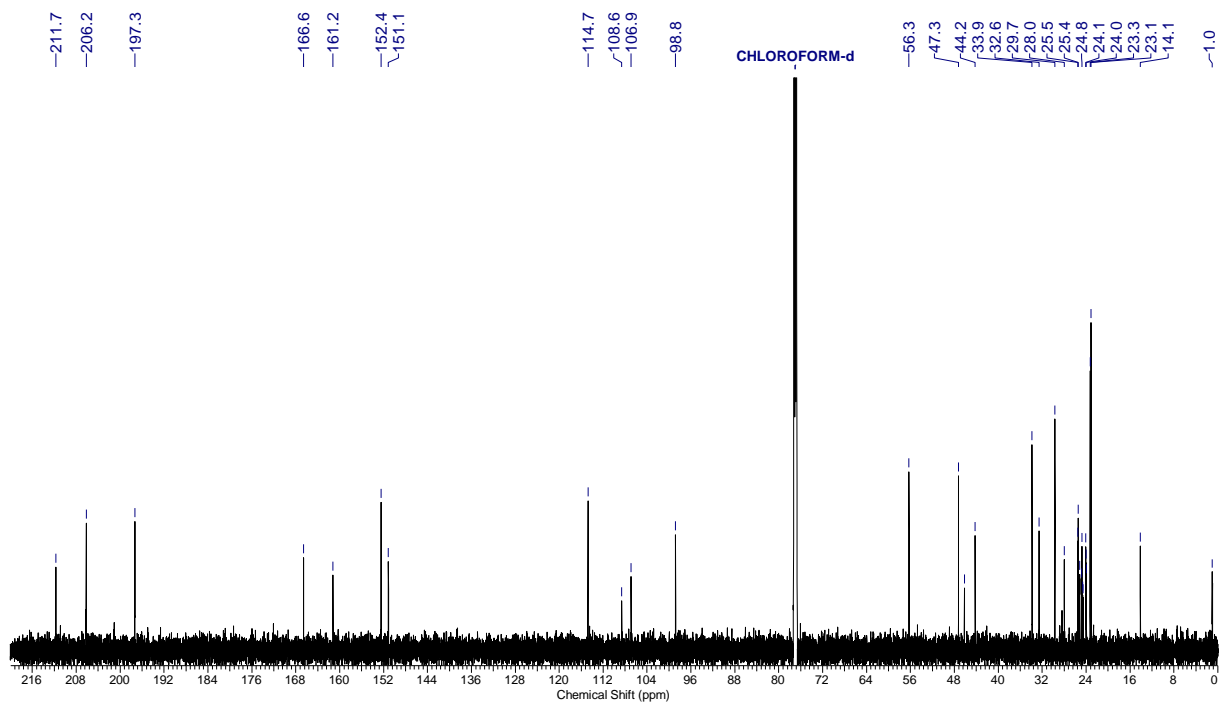


¹³C NMR (176 MHz) spectrum in CDCl₃ (0.0 – 220.0 ppm)

7-(7-Bromoheptanoyl)-5-chloro-6,8-dihydroxy-9-isobutyl-2,2,4,4-tetramethyl-4,9-dihydro-1H-xanthene-1,3(2H)-dione (4-256a)



^1H NMR (600 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 14.5 ppm)



^{13}C NMR (151 MHz) spectrum in CDCl_3 (0.0 – 220.0 ppm)