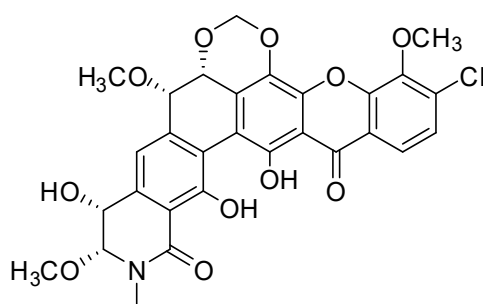




Beiträge zur Totalsynthese von Lysolipin I



Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. Nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Alexander Kilian

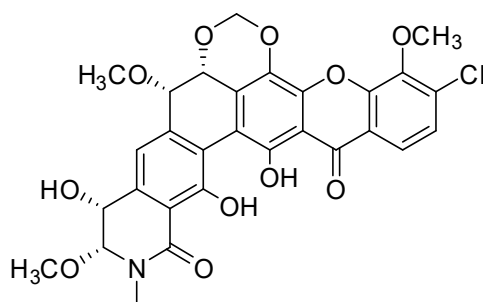
aus

Köln

Bonn, 2020



Beiträge zur Totalsynthese von Lysolipin I



Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. Nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Alexander Kilian

aus

Köln

Bonn, 2020

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter Prof. Dr. Dirk Menche
2. Gutachter Prof. Dr. Sigurd Höger

Tag der Promotion: 15.05.2020
Erscheinungsjahr: 2020

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2015 bis Januar 2020 am Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn unter der Leitung von Prof. Dr. Dirk Menche angefertigt.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Danksagung | I |
| Abkürzungsverzeichnis | III |
| Zusammenfassung..... | VII |
| Abstract | IX |
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Überblick..... | 1 |
| 1.2 <i>Streptomyces</i> | 2 |
| 2 Lysolipin..... | 5 |
| 2.1 Struktur des Lysolipins..... | 5 |
| 2.2 Biosynthese..... | 7 |
| 2.3 Biologische Aktivität | 9 |
| 2.3.1 Biologische Aktivität einiger Lysolipin-Derivate..... | 12 |
| 2.4 Kenntnisstand | 15 |
| 2.4.1 Vorherige Versuche einer Totalsynthese von Lysolipin I | 15 |
| 2.4.2 Zusammenfassung der Masterarbeit | 19 |
| 3 Zielsetzung..... | 25 |
| 4 Ergebnisse und Diskussion (Nordfragment)..... | 27 |
| 4.1 Allgemeine Retrosynthese..... | 27 |
| 4.2 Weiterführende Arbeiten zur Masterarbeit..... | 28 |
| 4.2.1 Vervollständigte Synthese des Fragment A | 28 |
| 4.2.2 Versuche zum Xanthon-Aufbau | 30 |
| 4.2.2.1 Ursprüngliche Friedel-Crafts-Acylierung | 30 |
| 4.2.2.2 Kondensationsreaktion | 32 |
| 4.3 Radikalischer Aufbau des Xanthons | 34 |
| 4.3.1 Anwendbarkeit der radikalischen Synthesestrategie | 35 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 4.3.1.1 | Synthese des neuen Fragments B | 35 |
| 4.3.1.2 | Kupplung der Fragmente..... | 37 |
| 4.3.1.3 | Schließung zum Xanthon | 41 |
| 4.3.2 | Erste Synthese des authentischen Xanthons | 44 |
| 4.3.2.1 | Synthese des Fragments A | 44 |
| 4.3.2.2 | Schließung zum authentischen Xanthon..... | 50 |
| 4.4 | Alternativer Aufbau des Xanthons | 52 |
| 4.4.1 | Test-System zum alternativen Aufbau des Xanthons | 53 |
| 4.4.2 | Alternativer Aufbau des authentischen Xanthons..... | 56 |
| 4.4.3 | Test einer 3. Route zum Aufbau des Xanthons..... | 58 |
| 5 | Ergebnisse und Diskussion (Aufbau des Grundgerüsts)..... | 61 |
| 5.1 | Suzuki-Kupplung | 61 |
| 5.2 | Sonogashira-Kupplung..... | 64 |
| 5.2.1 | Vorarbeiten zur Sonogashira-Kupplung..... | 65 |
| 5.2.2 | Sonogashira-Kupplung des Test-Systems..... | 68 |
| 5.2.3 | Sonogashira-Kupplung mit authentischem System | 73 |
| 5.3 | Studien zum Aufbau des Phenanthrensystems..... | 74 |
| 5.3.1 | Synthese des Z-Alkens | 74 |
| 5.3.2 | Photochemischer Ringschluss | 77 |
| 5.3.3 | Phenanthrensystem über ein Diketon | 82 |
| 5.3.3.1 | Test-System für das Südfragment des Lysolipins I..... | 85 |
| 5.3.3.2 | Annäherung an das System der Literatur..... | 88 |
| 5.3.4 | Alternatives Kupplungsprodukt | 90 |
| 5.3.5 | Oxidative Phenolkupplung | 92 |
| 5.4 | Biologische Aktivitätstests | 100 |
| 6 | Kurzzusammenfassung..... | 103 |
| 6.1 | Lysolipine | 103 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 6.2 | Synthese des Nordfragments | 104 |
| 6.2.1 | Synthese des Fragment A..... | 105 |
| 6.2.2 | Aufbau des Xanthons | 106 |
| 6.3 | Studien zum Aufbau des Phenanthrensystems..... | 108 |
| 6.3.1 | Synthese verschiedener Test-Systeme | 109 |
| 6.3.2 | Reaktionen am internen Alkin..... | 112 |
| 6.3.3 | Schließung zum Phenanthrensystem..... | 113 |
| 6.4 | Ausblick..... | 114 |
| 7 | General Experimental Section..... | 117 |
| 7.1 | General Information | 117 |
| 7.2 | Syntheses..... | 119 |
| 7.2.1 | Syntheses in connection to the master thesis | 119 |
| 7.2.2 | Synthesis of Fragment B..... | 121 |
| 7.2.3 | Coupling of the fragments..... | 123 |
| 7.2.4 | Closing to the Xanthone | 127 |
| 7.2.5 | Synthesis of Fragment A..... | 129 |
| 7.2.6 | Closing to the authentic Xanthone..... | 146 |
| 7.2.7 | Alternative route to the Xanthone..... | 149 |
| 7.2.8 | Tested third route to the Xanthone | 164 |
| 7.3 | Studies towards the backbone | 167 |
| 7.3.1 | Sonogashira-Coupling: Preliminary studies | 167 |
| 7.3.2 | Sonogashira-Coupling | 171 |
| 7.3.3 | Different Sonogashira-products..... | 183 |
| 7.3.4 | Synthesis of Z-alkenes | 189 |
| 7.3.5 | Different Diketones | 193 |
| 7.3.6 | Phenanthrene..... | 199 |
| 7.3.7 | Additional modifications for Bio-testings | 201 |

| | | |
|---|---------------------------|-----|
| 8 | Literaturverzeichnis..... | 203 |
| 9 | Spektrenanhang..... | 209 |

Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. *Dirk Menche* für die Möglichkeit bei dem anspruchsvollen Projekt der Totalsynthese von Lysolipin I mitzuwirken. Von Beginn an schenkte er mir das Vertrauen, das Projekt nach meinen eigenen Vorstellungen zu planen und hatte jederzeit ein offenes Ohr und gute Ratschläge für auftretende Problemstellungen oder neue Ideen und Ansätze. Ohne dieses Vertrauen, die Betreuung und die von Ihm zur Verfügung gestellte, hervorragende Laborausstattung wäre die Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Herrn Prof. Dr. *Sigurd Höger* danke ich für sein Interesse an meiner Arbeit, sowie für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Weiterhin gilt mein Dank allen ehemaligen und aktuellen Arbeitskollegen des Arbeitskreises, besonders Dr. *Sebastian Thiede*, der mich schon in meiner Bachelorarbeit betreut hat und mit dessen Unterstützung ich vieles über die Laborarbeit gelernt habe. Durch Ihn ist mir die Entscheidung für die Anfertigung meiner Masterarbeit und Dissertation in diesem Arbeitskreis noch leichter gefallen. Dr. *Thomas Voigt* danke ich für die vom ersten Tag an herzliche Aufnahme und Heranführung an dieses Projekt. Seine Betreuung und Hilfsbereitschaft während meiner Masterarbeit halfen mir den Grundstein für mein Thema und meine Herangehensweise dieser Dissertation zu gestalten. Mir fällt kein Moment ein, an dem er keine Bereitschaft gezeigt hat, mir bei Fragen und Ideen zur Seite zu stehen. Auch danke ich *Maximilian Heinemann* für die anregenden Gespräche über das Projekt, sowie für die Bereitstellung seines synthetisierten Test-Fragments. Für den erfolgreichen Abschluss eines solch umfangreichen Projektes spielt die Arbeitsatmosphäre eine entscheidende Rolle. Besonders hervorheben möchte ich hierbei die verbachte Zeit mit *Hermann Gleich*, *Lukas Wingen*, *Sven Ueberlein*, *Christopher Knopf* und Dr. *Björn Göricke*. Bei höchstinteressanten Tischgesprächen und zu jeder gemeinsam verbrachten Zeit konnte ich mich stets glücklich schätzen, nicht nur Arbeitskollegen, sondern Freunde um mich herum zu haben. Auch dazu zählen möchte ich Dr. *Solenne Rivière*, die insbesondere durch gemeinsam verbrachte Zeit das tägliche Pendeln von Köln nach Bonn wesentlich angenehmer gestaltet hat, und Dr. *Johal Ruiz*, der als bestmöglicher Laborpartner zwei Jahre lang meine Musik nicht nur ertragen, sondern sogar, zumindest teilweise, lieben gelernt hat. Auch *Tan Hoang Luu* beschreitet nun diesen Weg.

Des Weiteren danke ich allen von mir betreuten Studenten für ihre präparative Mitarbeit, die meist beidseitig eine Bereicherung war.

Ich danke der hervorragend personellen Abteilung der Universität Bonn für ihre große Hilfe in sämtlichen organisatorischen Fragen.

Ein besonderer Dank gilt auch den analytischen Abteilungen der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, ohne deren Kompetenz und Engagement das Erstellen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Darüber hinaus gilt mein Dank *Hermann Gleich* und *Lukas Wingen*, die die Zeit und Geduld aufgebracht haben, diese Arbeit zu korrigieren und wertvolle Vorschläge zu ihrer Verbesserung hervor zu bringen.

Schließlich danke ich meiner Familie, deren bedingungslose und aufbauende Unterstützung ein stetiger Begleiter nicht nur in den letzten vier Jahren, sondern meines gesamten bisherigen Lebens war. Die mir gebotene Möglichkeit, meinen eigenen Lebensweg zu wählen, zu gehen und bei Sackgassen die Hilfe einen neuen zu ebnen werde ich niemals vergessen. Was ich von ihr erhalten habe werde ich niemals zurückgeben, wohl aber verinnerlichen und eines Tages weitergeben können.

Bei diesen Gedanken an mein großes Glück im privatem Umfeld und der großen Liebe, die mir dabei zuteilwird, könnte ich gar nicht mehr nicht an meine Freundin Lena denken. Auch wenn der Umfang dieser Arbeit sich dadurch verdoppeln würde könnte ich nicht auflisten, in wie vielen Momenten ich einfach nur glücklich bin sie an meiner Seite zu haben. Ihre Liebe und Unterstützung hilft mir in jedweder Situation meines Lebens seit den letzten 11 Jahren und in meiner Zukunft. Dafür kann ich nicht genug danken, sondern nur versuchen, diese Liebe zu erwidern.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|---|
| °C | °Celsius |
| 1D, 2D, 3D | Ein-, zwei-, dreidimensional |
| Å | Ångström (Längeneinheit, 1 Å = 100 pm) |
| Abb. | Abbildung |
| Ac | Acetat |
| AcOH | Acetylsäure, Essigsäure |
| ACP | <i>acyl carrier protein</i> |
| AIBN | Azobis(isobutyronitril) |
| Äq | Äquivalente |
| aq. | <i>aqueous</i> , wässrig |
| Ar | Aryl |
| Bn | Benzyl |
| <i>brsm</i> | <i>based on recovered starting material</i> , bezogen auf re-isoliertes Edukt |
| bspw. | beispielsweise |
| BuLi | Butyllithium |
| Bz | Benzoyl |
| bzw. | beziehungsweise |
| c | molare Konzentration |
| cat. | <i>catalytic</i> , katalytisch |
| CLF | <i>chain-length factor</i> , Kettenlängenfaktor |
| δ | chemische Verschiebung relativ zu Tetramethylsilan (δ = 0.00) |
| Δ | Differenz |
| d | Dublett |
| D | Deuterium |
| DC | Dünnschichtchromatography |
| DCM | Dichlormethan |
| DMF | <i>N,N'</i> -Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| EI | Elektronenstoß-Ionisation |
| eq | <i>equivalent(s)</i> , Äquivalent(e) |

| | |
|------------------|---|
| ESI | Elektrospray-Ionisation |
| <i>et al.</i> | <i>et alii</i> , lat. für "und andere" (Autoren) |
| EtOAc | Ethylacetat |
| h | <i>hour(s)</i> , Stunde(n) |
| HHCOSY | <i>¹H-¹H-correlated spectroscopy</i> |
| HMBC | <i>heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy</i> |
| HPLC | <i>high performance liquid chromatography</i> |
| HR-MS | <i>high resolution mass spectrometry</i> |
| HSQC | <i>heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy</i> |
| Hz | Hertz (Einheit der Frequenz, 1 Hz = 1 s ⁻¹) |
| <i>i-</i> | <i>iso-</i> |
| IC ₅₀ | <i>half maximal inhibitory concentration</i> , mittlere Inhibierungskonzentration |
| ISE | ionenselektive Elektrode |
| <i>J</i> | Kopplungskonstante(n) in Hertz |
| kat. | katalytisch |
| L | Liter |
| LS | <i>longest linear sequence</i> , längste lineare Sequenz |
| m | Multipllett |
| <i>m-</i> | <i>meta-</i> |
| M | Molarität |
| M | Molekulargewicht |
| <i>m</i> CPBA | <i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure |
| Me | Methyl |
| MIC | <i>minimum inhibitory concentration</i> , minimale Hemm-Konzentration |
| min | Minute(n) |
| MOM | Methoxymethyl |
| MS | Massenspektrometrie |
| MTA | Mangan(III)acetylacetonat |
| MW | Mikrowelle |
| <i>n-</i> | <i>normal-</i> |
| NaHMDS | Natriumhexamethyldisilazid |
| NBS | <i>N</i> -Bromsuccinimid |
| NCS | <i>N</i> -Chlorsuccinimid |

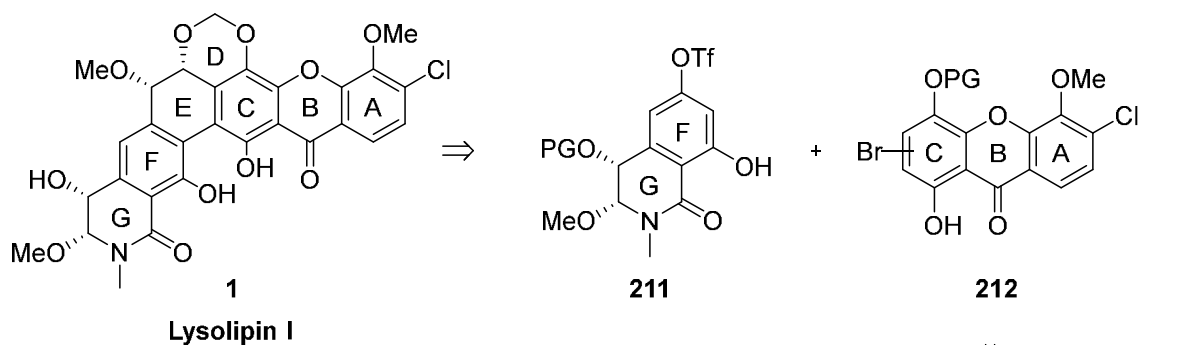
| | |
|-----------------|--|
| NMR | <i>nuclear magnetic resonance</i> , kernmagnetische Resonanz |
| NOE | <i>nuclear Overhauser effect</i> , Kern-Overhauser-Effekt |
| NOESY | <i>nuclear Overhauser effect spectroscopy</i> |
| <i>o</i> - | <i>ortho</i> - |
| <i>p</i> - | <i>para</i> - |
| PG | <i>protecting group</i> , Schutzgruppe |
| pK _s | Negativ dekadischer Logarithmus der Säurekonstante |
| PKS | Polyketidsynthase |
| ppm | <i>parts per million</i> , Einheit der chemischen Verschiebung |
| q | Quartett |
| quant. | quantitativ |
| R | unspezifischer Rest |
| R _f | Laufweite einer Substanz in der Dünnschichtchromatographie |
| r.t. | <i>room temperature</i> , RT (23 °C) |
| RT | Raumtemperatur (23 °C) |
| s | Singulett |
| SAE | Sharpless asymmetrische Epoxidierung |
| T | Temperatur |
| Tab. | Tabelle |
| TBS | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl |
| TBDPS | <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TMEDA | Tetramethylethylen-diamin |
| TMS | Trimethylsilyl |
| v | verunreinigt |
| vgl. | vergleiche |
| z.B. | zum Beispiel |

Zusammenfassung

Beiträge zur Totalsynthese von Lysolipin I

Schlagworte: Naturstoffe Polyketide Totalsynthese Xanthon Sonogashira

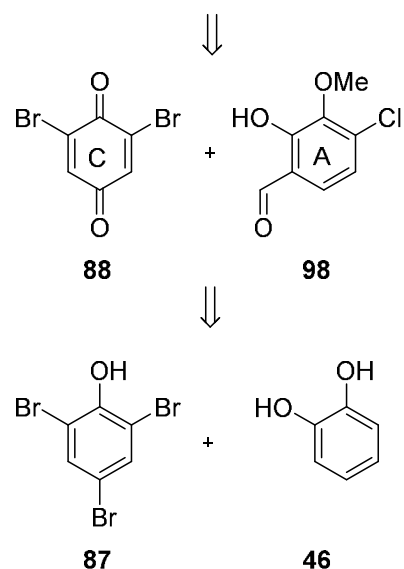
Die vorliegende Dissertation behandelt Studien zur Totalsynthese des Sekundärmetabolits Lysolipin I (**1**), eines der höchst-oxidierten, aromatischen Polyketide. Der heptazyklische Kern dieses potenten Antibiotikums beinhaltet sowohl eine Xanthon- (**A-C**), als auch eine Isochinolineinheit (**F+G**), welche über ein zentrales Phenathrensystem (**C-F**) miteinander verbunden sind. Der siebte Ring (**D**) wird über eine Acetalbrücke zwischen dem Xanthon und dem Phenanthrenkern gebildet. Lysolipin I (**1**) weist sowohl gegen gram-positive als auch gram-negative Bakterienstämme biologische Aktivitäten auf und hemmt das Wachstum verschiedener Tumorzelllinien.



Im Unterschied zu früheren Versuchen der Totalsynthese dieses Naturstoffs wurde Lysolipin I (**1**) bei der Syntheseplanung in die zwei Hauptstrukturmerkmale zerlegt, das Isochinolin als Südfragment **211** und das Xanthon, als Nordfragment **212**, welche über eine flexible Kupplungsstrategie miteinander verknüpft werden können.

Die Synthese des Südfragments wird in der Dissertation von *Thomas Voigt* und in der künftigen Dissertation von *Maximilian Heinemann* behandelt, während der Hauptfokus im ersten Teil dieser Arbeit auf der Synthese des

Nordfragments liegt. Es werden verschiedene kurze, variable Syntheserouten, ausgehend von kommerziell erhältlichen Edukten, zum vorliegenden Xanthon **212** aufgezeigt. In einem zweiten Teil der Arbeit wird mit Studien zur Verknüpfung der Hauptfragmente über Sonogashira-Kupplungen die große Flexibilität der Syntheseplanung verdeutlicht, welche den Grundstein zur Synthese zahlreicher möglicher Analoga des Naturstoffs Lysolipin I (**1**) bilden.

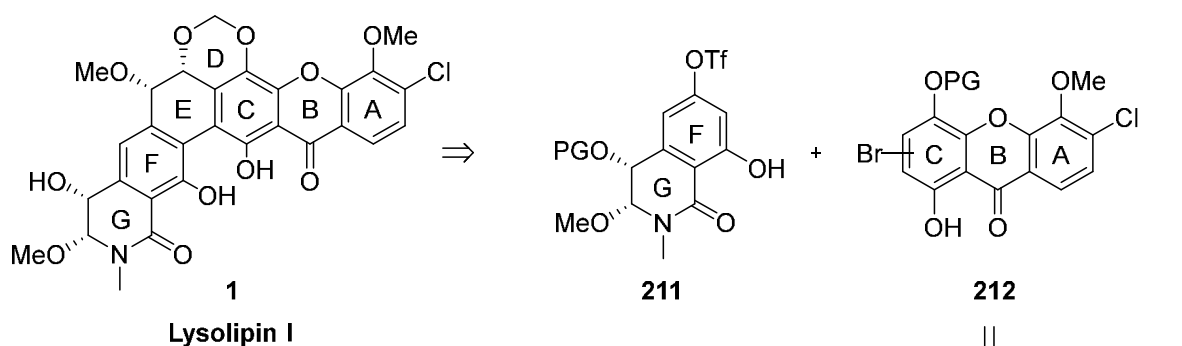


Abstract

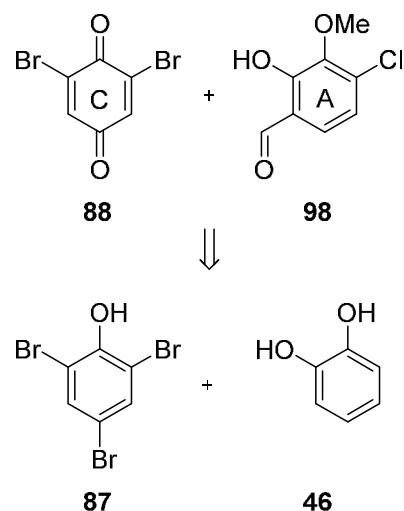
Contributions to the total synthesis of Lysolipin I

Key words: natural products polyketide total synthesis xanthone Sonogashira

This thesis deals with studies towards the total synthesis of Lysolipin I (**1**). With its 11 oxygen atoms this polyketide is one of the highest oxidized secondary metabolites. Its heptacyclic aromatic core combines a xanthone (**A-C**) and an isoquinolinone subunit (**F+G**) which are condensed to a central phenanthrene system (**C-F**). The seventh ring (**D**) is built by an acetalbridge between the xanthone and the phenanthrene core. Lysolipin I exhibits potent biological activities against gram-positive and gram-negative bacteria. Furthermore, it also inhibits the growth of different tumor cell lines.



As distinct from attempts for a total synthesis of this natural product in the past, Lysolipin I (**1**) was disconnected retrosynthetically in two structural moieties, the isoquinolinone system as south- **211**, and the xanthone as northfragment **212**, which can be connected with a highly flexible coupling strategy. The synthesis of the southern fragment is discussed in the dissertation of *Thomas Voigt* and will be the topic of the dissertation of *Maximilian Heinemann*, while the main focus of this thesis is the synthesis of the northern fragment **212**. Different short routes to yield the xanthone moiety from commercially available starting materials are presented. In a second part of the thesis studies towards the connection of the two main fragments via a Sonogashira-coupling illustrate maximum flexibility of the synthetic plan, which paves the way for a variety of potent analogs of the natural product Lysolipin I (**1**).



1 Einleitung

1.1 Überblick

Heutzutage ist es für den Menschen selbstverständlich, bei gewissen körperlichen Beschwerden, beispielsweise Kopfschmerzen, an den Medizinschrank zu gehen und eine Schmerztablette wie Aspirin® zu sich zu nehmen. Bei einem Husten hilft Hustensaft und bei einer Verletzung der Haut reicht oftmals eine Salbe und ein Pflaster. Bei stärkeren Beschwerden kann man einen Arzt aufsuchen und sich ggf. in einer Apotheke ein stärkeres Heilmittel besorgen. Diesen zum Glück erreichten Lebensstandard mit einer solchen Vielfalt an bekannten Wirkstoffen gibt es jedoch nicht seit Anbeginn der Menschheit und fundiert auf einer jahrtausendlangen Forschungs- und Entwicklungsperiode. Die nachweislichen Anfänge der gezielten Einsetzung von Wirkstoffen gegen krankheitsbedingte Beschwerden und somit der wissenschaftlichen Medizin liegen im alten Ägypten.¹ Medizinische Erkenntnisse wurden anhand systematischer Beobachtungen des menschlichen Körpers aufgenommen und festgehalten, nachdem Mittel und Substanzen verwendet wurden, die nach Einsatz eine Verbesserung des Krankheitsbildes des Patienten zeigten, bzw. durch die eine Verbesserung vermutet wurde. Gewonnen wurden diese Substanzen, wie es auch noch zur heutigen Zeit oft der Fall ist, aus natürlichen Quellen, der Flora und Fauna. Auch heute werden noch bereits damalige, verwendete Arzneimittel wie z.B. Aloe Vera, Kamille oder Honig verwendet.

Im Fortschritt der Medizin konnten die rein visuellen Beobachtungen durch Studien und Tests zu Bioaktivitäten im Labor ergänzt werden, wodurch zunehmend die biologische Funktion vieler Reinsubstanzen aus natürlichen Quellen erkannt wurde, welche zur Charakterisierung der Stoffklasse als Naturstoffe bezeichnet wurden. Spätestens seit der Entdeckung des Penicillins durch Alexander Fleming² wird in Naturstoffen eine der wichtigsten Quellen pharmazeutischer Wirkstoffe gesehen, sodass die Gewinnung solcher biologisch aktiver Substanzen sowohl aus wissenschaftlichen, als natürlich auch aus wirtschaftlichen Gründen, immer mehr an Bedeutung gewonnen hat. Durch Aufklärung der Struktur von Naturstoffen können mit nachfolgenden biologischen Aktivitätstests Rückschlüsse auf deren Wirkungsweise erhalten werden, um so diverse Krankheiten gezielt und effektiv zu behandeln. Neben der Gewinnung aus natürlichen Quellen wie z.B. Pflanzen, Pilzen und Bakterien

beschäftigen sich viele wissenschaftliche Forschungsgruppen weltweit mit der Darstellung von Naturstoffen auf chemischem Wege, um sowohl eine mögliche Versorgung mit Medikamenten bei stetig steigender Weltbevölkerung zu gewährleisten, als auch Modifikationen an den Naturstoffen zu Vergrößerung bzw. Verbesserung des Behandlungsspektrums vornehmen zu können. Der Mensch wird somit zum gezielten Design von Medikamenten fähig.

Die Totalsynthese von Naturstoffen ist für die Strukturaufklärung von natürlichen Stoffen, die Wirkstoffforschung und für die moderne Medizin nach wie vor von großer Bedeutung.

1.2 *Streptomyces*

Neben Pflanzen und Pilzen stellen Bakterien eine der wichtigsten natürlichen Quellen zur Gewinnung von Naturstoffen dar. Unter anderem sind für die Human- und Tiermedizin hierbei *Streptomyces*-Arten sehr bedeutsam, da sie eine Vielzahl von Antibiotika, darunter auch Penicillin,³ herstellen können. *Streptomyces* ist eine Gattung von gram-positiven, aeroben Actinobakterien, die Zellen in Form von Filamenten ausbilden, welche als lang gestreckte und verzweigte Einheiten gemeinsame Geflechte, so genannte Myzele, bilden (Abb. 1).

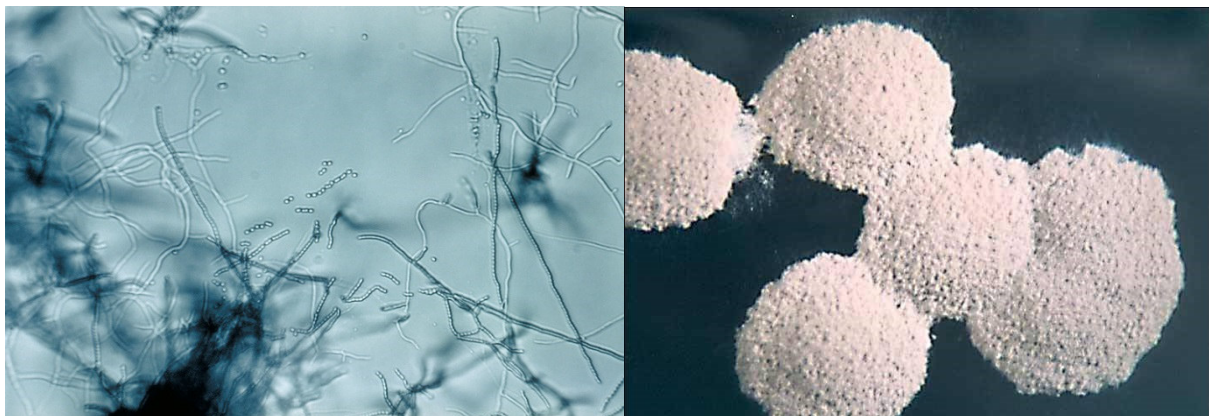


Abbildung 1: *Streptomyces*⁴ (links) und *Streptomyces tendae* Tü 4042⁵ (rechts).

Das Vorkommen von *Streptomyces* beschränkt sich hauptsächlich auf Böden, sodass jeder Mensch schon einmal unbemerkt ihre Existenz wahrgenommen hat, wenn er bsw. einen Wald betritt. Viele Arten dieser Gattung bilden nämlich Duftstoffe, unter anderem Geosmin (**I**), was für den markanten Geruch von Walderde verantwortlich ist.⁴

Die Gattung der *Streptomyces* ist mit etwa 600 umfassten Spezies⁶ sehr artenreich, sodass es nicht verwunderlich ist, dass zahlreiche der von diesen Spezies produzierten Wirkstoffe Mittelpunkt innovativer Forschungen sind. Arbeiten zu gleich zwei solcher Verbindungen wurden mit dem Nobelpreis für Medizin geehrt. Als erstes gegen Tuberkulose wirksame Antibiotikum erhielt S. Waksman für die Isolierung von Streptomycin⁷ aus *Streptomyces griseus* 1952 den Nobelpreis. Für die Entdeckung der Avermectine wie Doramectin (II), produziert von *Streptomyces avermitilis*, und dessen Weiterentwicklung zu Ivermectin (III), das insbesondere zur Bekämpfung tropischer Krankheiten verwendet werden kann, erhielten S. Omura und W. Campbell den Nobelpreis für Medizin 2015. Neben diesen Auszeichnungen verdeutlichen auch die zahlreichen Forschungen um die Gattung *Streptomyces* die Bedeutung der von diesen Spezies hergestellten Naturstoffe. Einen von diesen in der Forschung mit Interesse verfolgten Naturstoffen stellt das von *Streptomyces violaceoniger* bzw. *Streptomyces tendae* (Abb. 1) produzierte Lysolipin I (1) dar (Abb. 2).

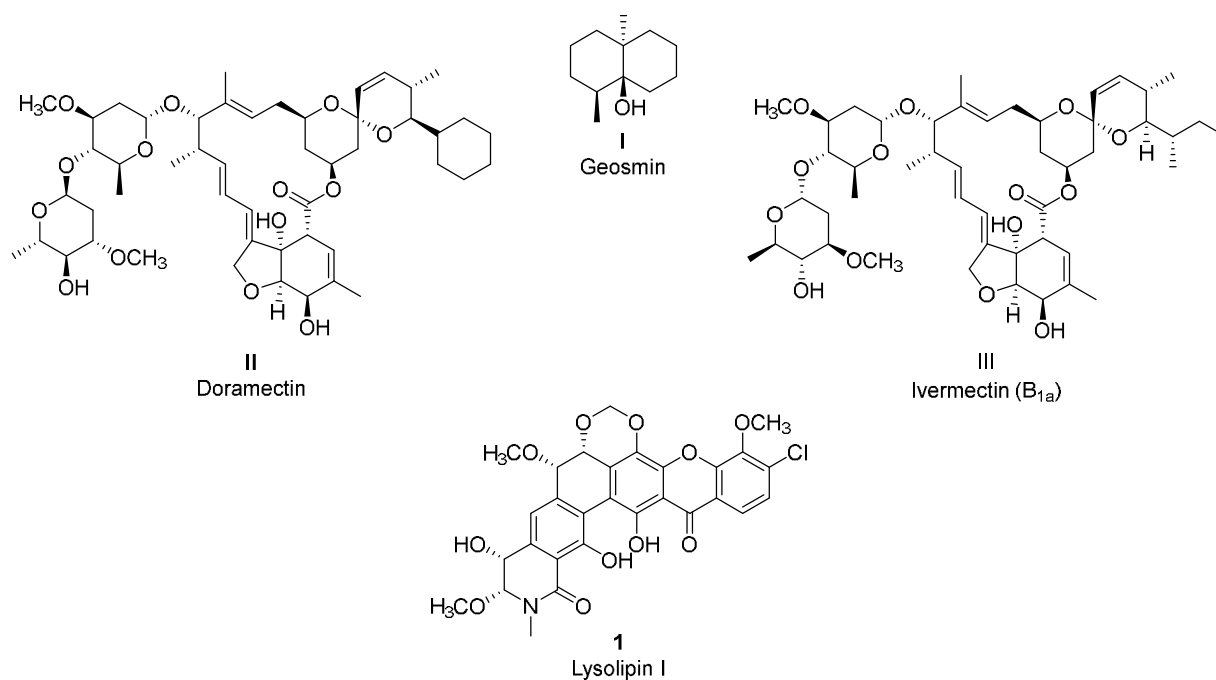
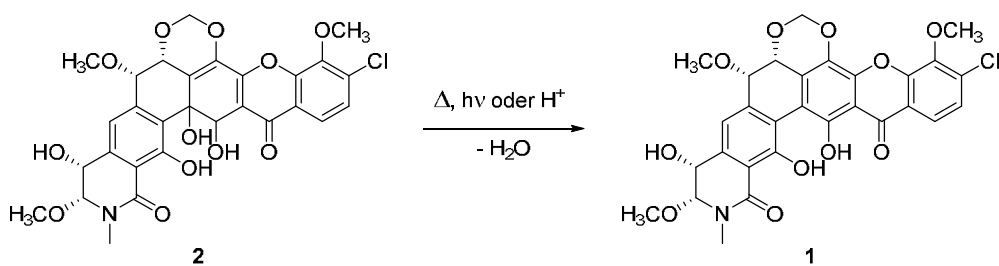


Abbildung 2: Strukturen von Geosmin (I), Doramectin (II), Ivermectin B_{1a} (III) und Lysolipin I (1).

2 Lysolipin

Erstmals wurde die Naturstoffklasse der Lysolipine 1975 von *Drantz et al.*⁸ aus *Streptomyces violaceoniger* und anschließend nochmals 2010 von *Lopez et al.*⁹ aus *Streptomyces tendae* isoliert. Von den Bakterienstämmen wird primär das farblose Lysolipin X (**2**) ausgeschieden, welches sich durch spontane Dehydratation unter Wärme-, UV-Lichtbestrahlung oder im Sauren zum gelblichen Lysolipin I (**1**) umwandelt (Schema 1). Durch diese Umwandlung ändern sich neben der Farbe auch die physikochemischen und biologischen Eigenschaften des Naturstoffes. Beispielsweise verändert sich das Diffusionsverhalten, da Lysolipin X (**2**) viel leichter in einer Zelle diffundiert und somit eine höhere Aktivität vortäuscht. Jedoch wird zugleich auch die minimale Hemmkonzentration (MIC) stark herabgesetzt, was bedeutet, dass Lysolipin I (**1**) „wesentlich aktiver“⁸ ist als Lysolipin X (**2**).



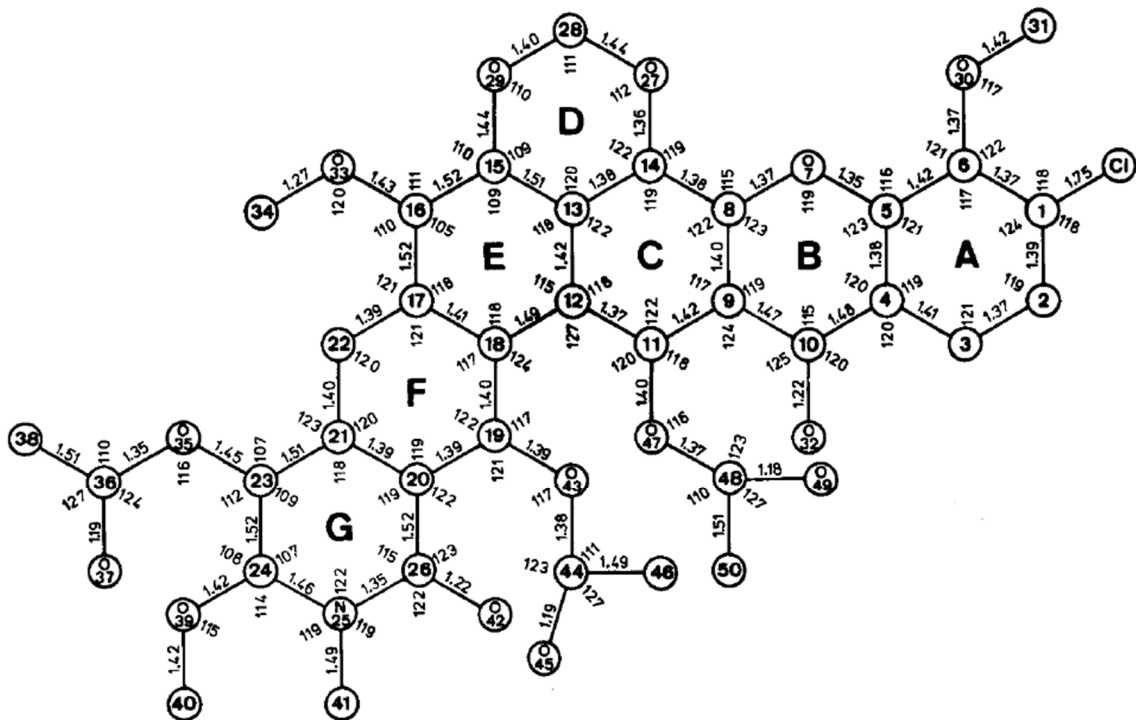
Schema 1: Dehydratation von Lysolipin X (**2**) zu Lysolipin I (**1**).

2.1 Struktur des Lysolipins

Die Strukturaufklärung von Lysolipin I (**1**) gelang erstmals 1977 von *Dobler und Keller-Schierlein*.¹⁰ Das in langen gelben Nadeln kristallisierende, ungeschützte Antibiotikum war jedoch nicht geeignet für Diffraktionsexperimente, sodass für die Studien das an den Sauerstoffatomen O-35, -43 und -47 geschützte Triacetat **3** verwendet wurde (Abb. 3).

Bei den Lysolipinen handelt es sich um eine Stoffklasse höchst-oxidierter, aromatischer Polyketide. Der außergewöhnliche hohe Anteil an Sauerstoffatomen wird bereits bei der Betrachtung der Summenformel des Lysolipins I (**1**), $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{ClNO}_{11}$, dargestellt und macht es zu einem der sauerstoffreichsten Sekundärmetabolite in der Polyketidstruktur. Zwölf der sich im Naturstoff befindlichen 24 Wasserstoffatome werden durch Methoxy- bzw. Methylgruppen beigesteuert. Lediglich drei Wasserstoffatome sitzen am heptazyklischen Kern dieses

potenten Antibiotikum, wodurch das hohe Substitutionsmuster der Lysolipine verdeutlicht wird. Als Strukturelemente beinhaltet dieser Kern sowohl eine Xanthon- (**A-C**), als auch eine Isochinolineinheit (**F+G**), welche über ein zentrales Phenathrensystem (**C-F**) miteinander verbunden sind. Der siebte Ring (**D**) wird über eine Acetalbrücke zwischen dem Xanthon und dem Phenanthrenkern gebildet.



3

Abbildung 3: Bindungslängen (in Å) und Bindungswinkel (in °) des Triacetats des Lysolipins¹⁰.

Die Standardabweichungen für die C-C, C-N und C-O Bindungslängen liegen im Triacetat des Lysolipins (**3**) bei 0.005 Å und 0.011 Å, für Bindungswinkel zwischen 0.5° und 0.8°. Die Ringe A, B und C sind aromatisch und planar, wobei die Atome mit Abweichungen um 0.038 Å aus der Ebene heraustreten. Der aromatische Ring F ist mit Abweichungen von 0.045 Å planar.

Die Acidität des freien Lysolipins **1** entspricht der von Phenolen mit intramolekularen Wasserstoffbrücken ($pK_{MCS}^* = 9.72$).⁸

Durch die Kristallstruktur des Triacetats **3** und Berechnungen mit dem Programm MULTAN 74 konnten *Dobler* und *Keller-Schierlein* auch Stereoinformation über den Naturstoff ermitteln (Abb. 4). Hierbei wurde jedoch nicht die absolute, sondern lediglich die relative Konfiguration der Stereozentren bestimmt. Von dem Stickstoffatom aus das Rückgrat entlanglaufend ergibt sich für die Zentren (*R*), (*R*), (*S*) und (*R*) und somit die gezeigte Struktur für Lysolipin **1**. In

der Literatur über die Lysolipine wird jedoch auch die enantiomere Verbindung des Naturstoffs gefunden, bei der die Zentren dann als *(S)*, *(S)*, *(R)* und *(S)* vorliegen. Solange keine absolute Konfiguration der Lysolipine bestimmt wird, müssen beide Darstellungsformen als korrekt betrachtet werden.

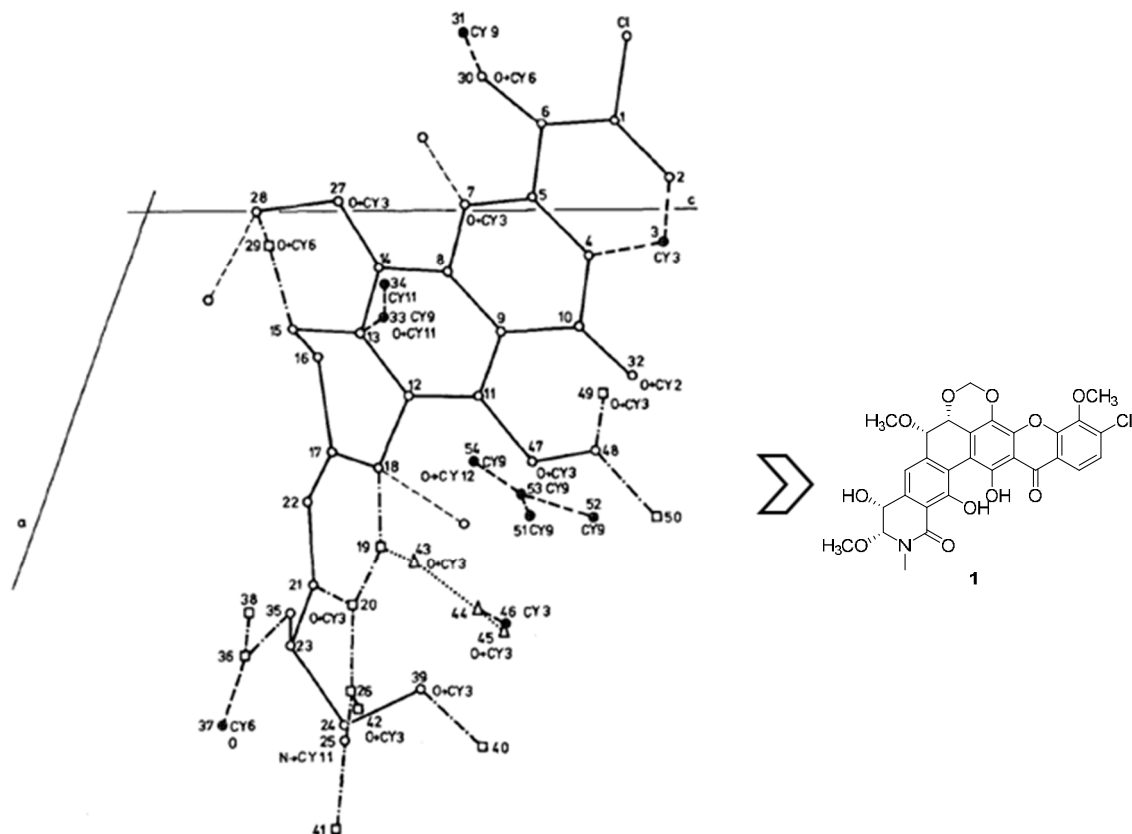
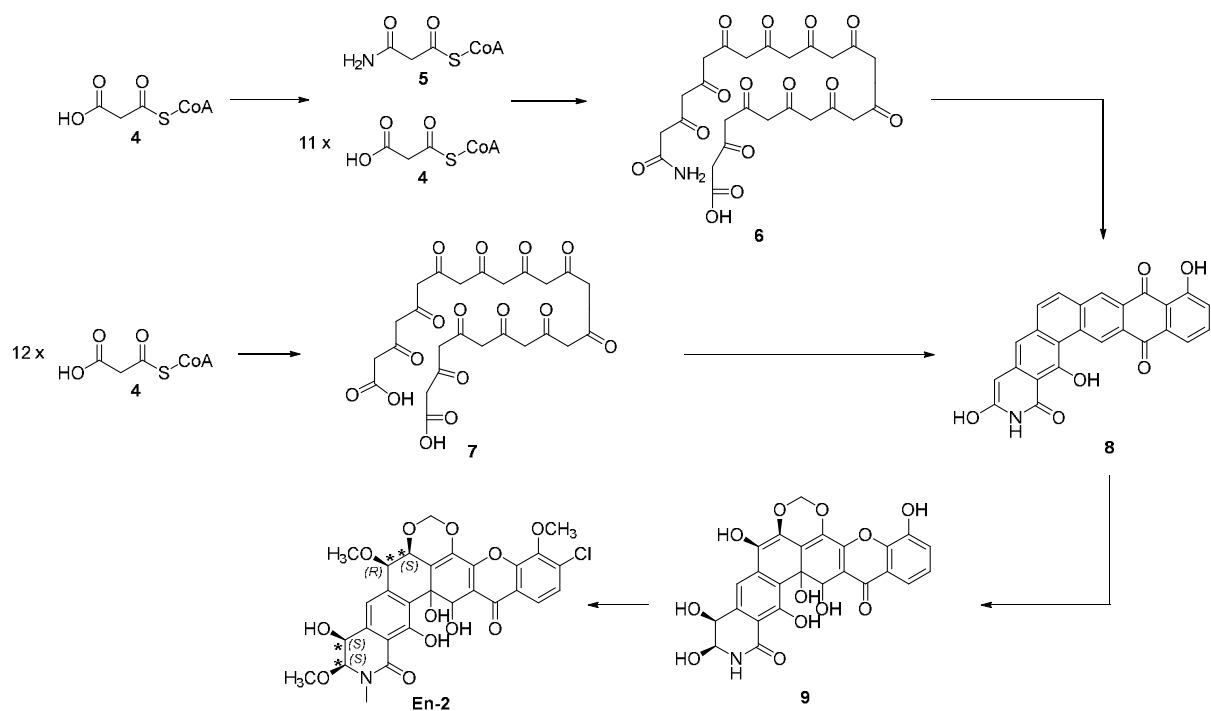


Abbildung 4: Kristallstruktur des Triacetats des Lysolipins¹⁰ und die daraus resultierende chemische Struktur des Lysolipins I (**1**).

2.2 Biosynthese

Bei den Lysolipinen handelt es sich um polyzyklische Xanthone, welche oft über eine Polyketidsynthese vom Typ II (PKS II) entstehen.¹¹ Bei dem Aufbau solcher aromatischen Naturstoffe wiederholt sich, bis zum Erreichen der vorgesehenen Kettenlänge des Grundgerüsts. Die katalytische Kaskade der Domäne, unterliegt also einem iterativem Mechanismus.¹² Innerhalb dieser katalytischen Kaskaden sind zudem keine reduktiven Domänen vorhanden¹³ und es liegt ein zum Aufbau minimal nötiger Satz an Enzymen (minimale PKS) vor, welcher aus einer Ketosynthase α (KS_{α}), einer Ketosynthase β bzw. dem Kettenlängenfaktor (KS_{β} bzw. CLF) und einem Acyl-Carrier-Protein (ACP) besteht.⁹ Die KS_{α} belädt die PKS II und vermittelt eine Claisen-Kondensation des Extenders in die wachsende

Polyketidkette am ACP¹³, während die KS_β bzw. der CLF, wie der Name bereits verdeutlicht, die Kettenlänge kontrolliert.¹² Die minimale PKS ist also für die Synthese der Vorstufe des Polyketids zuständig, welche anschließend zyklisiert und mit weiteren Enzymen durch beispielsweise Oxidationen, Halogenierungen oder strukturelle Umlagerungen modifiziert werden. In diesen Modifikationen liegt ein großer Teil des Einflusses auf die späteren physikochemischen Eigenschaften des Endprodukts der Biosynthese und dessen biologische Aktivität.



* in dem Manuskript ist die enantiomere Konfiguration (vgl. Kap. 2.1) der Stereozentren angegeben

Schema 2: Biosynthese des enantiomeren Lysolipin X (En-2).

Die ersten Studien zur Biosynthese von Lysolipin X (**2**) wurden 1994 von *Bockholt et al.*¹⁴ veröffentlicht. Die von ihm postulierte und von *Lopez et al.*⁹ aufgegriffene und vervollständigte Biosynthese ist in Schema 2 dargestellt. Auf einem ersten möglichen Synthesepfad wird die Polyketidkette **6** nach einer Amidotransferase von Malonyl-CoA (**4**) aus einer Einheit Malonamyl- (**5**) und elf weiteren Einheiten Malonyl-CoA (**4**) aufgebaut. Durch Zyklisierung und Reduktion dieser Vorstufe wird das Polyketid **8** erhalten. Als alternativen Reaktionspfad wird der Aufbau der Polyketidkette **8** aus zwölf Einheiten Malonyl-CoA (**4**) mit einer erst danach folgenden Eingliederung der Aminogruppe vorgeschlagen. Auf diesem Weg würden die Lysolipine zu den wenigen Polyketiden gehören, welche zunächst nur aus Malonatbausteinen zusammengesetzt werden.¹⁴ Insgesamt ist die Verwendung von Malonyl-CoA (**4**) als Starter-

Einheit ohne vorherige Decarboxylierung bereits ungewöhnlich. Bei der Biosynthese des Polyketid-Rückgrats handelt es sich somit, wie zuvor beschrieben, um ein typisches Syntheschema von PKS II. Durch Oxygenasen wird anschließend das hoch oxidierte Zwischenprodukt **9** erhalten. Über eine Halogenase wird letztendlich das Chloratom, und über eine Methyl-Transferase die Methylgruppe am Stickstoffatom eingeführt, sodass Lysolipin X (**2**), bzw. hier dargestellt die enantiomere Verbindung **En-2** (vgl. Kap. 2.1), biosynthetisch entsteht, aus welchem sich dann durch spontane Dehydratation Lysolipin I (**1**) bildet (vgl. Kap. 2).

2.3 Biologische Aktivität

Aus wissenschaftlicher und wirtschaftlicher Sicht sind Naturstoffe vor allem durch ihre biologische Aktivität höchst Interessant. Bei, im Idealfall, hochspezifischer Aktivität gegen einen Krankheitserreger neben einem sehr geringen, bis vollkommenen ausbleibenden, Vorkommen von ungewollten Nebenwirkungen, ließe sich dieser Naturstoff beispielsweise als ein bevorzugtes Antibiotikum in der Medizin verwenden. Zur Aufklärung der biologischen Aktivität ist eine Vielzahl von langjährigen Studien, bis zur Entwicklung eines Medikaments noch wesentlich mehr, rund um den Naturstoff von Nöten, beginnend bei der Entdeckung und Isolation dieses Stoffs, über die Strukturaufklärung, hin zu biologischen Tests und der Ermittlung möglicher geeigneterer Analoga. Fortschritte auf einem dieser Forschungsgebiete führen oft zu neuen Erkenntnissen und weiterführenden Studien.

Erste Ergebnisse zur Isolation (vgl. Kap. 2) und auch zur biologischen Aktivität von der Stoffklasse der Lysolipine wurden 1975 von *Drantz et al.*⁸ veröffentlicht. Bereits der Name dieser Stoffklasse ist auf deren Wirkungsweise zurückzuführen. Lysolipine haben nämlich eine lytische Wirkung auf bakterielle Zellen, die durch verschiedene Lipide antagonisiert wird. Die Wirksamkeit von Lysolipin I (**1**) als Antibiotikum ist mit einer minimalen Hemmkonzentration (MIC) von 0.001 µg/mL⁹ sehr hoch gegen gram-positive Bakterien. Zusätzlich ist auch eine Wirksamkeit gegen einige gram-negative Bakterien zu finden. Die sich in den biologischen Tests ergebende ungewöhnliche Resistenz von *Escherichia coli* und *Salmonella* bei sehr hoher Empfindlichkeit von *Proteus* und *Pseudomonas* leitet sich für *Drantz et al.* aus der Permeationsbeschädigung dieser Stämme ab, ist also eindringungsbedingt.⁸

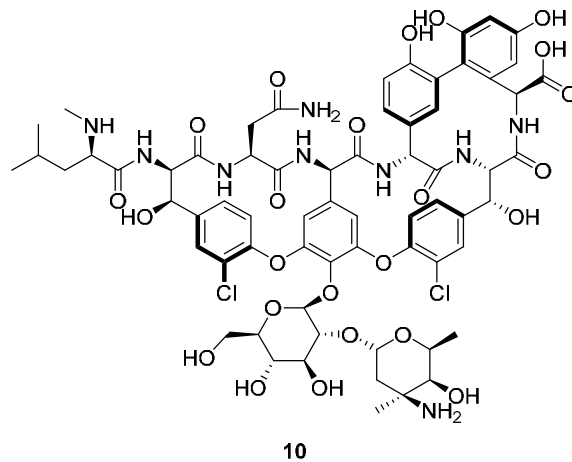


Abbildung 5: Struktur des Vancomycins (10).

Bei einer solch vorliegenden geringen MIC ist ein hochspezifischer Angriffsort des membranophilen Antibiotikums zu erwarten. Über den genauen Wirkmechanismus von Lysolipin I (**1**) existieren noch keine Veröffentlichungen, jedoch haben *Drantz et al.* 1975 bereits die Vermutung aufgestellt, dass der Angriffsort des Naturstoffs die Biosynthese der Bakterienzellwand darstellt. Diese Vermutung fundiert zum einen auf dem Erfüllen aller Kriterien durch Lysolipin I (**1**), die Hinweise auf einen Angriff auf die Bakterienmembran liefern. Diese Kriterien sind die lytische Wirkung auf die Bakterienzelle¹⁵, die Hemmwirkung auf Protoplasten¹⁶, die lytische Wirkung auf ruhende Zellen¹⁷ und der Antagonismus zu Lipiden¹⁸. Zum anderen lagen für *Drantz et al.* Hinweise zu einem Angriff in die Zellwandsynthese durch Lysolipin I (**1**) in einem direkten Vergleich mit dem bekannten Antibiotika Vancomycin (**10**) (Abb. 5). Vancomycin (**10**) verhindert den Einbau von Vernetzungsbausteinen an endständigen Gruppen von Murein, also Peptidoglykanen innerhalb der Zellwand von Bakterien, sodass die Bakterienzelle dem herrschenden osmotischen Druck nicht mehr standhalten kann.¹⁹ Bei dem Vergleich der beiden Naturstoffe konnten Übereinstimmungen in Bezug auf das Bild der Hemmung bei dem Einbau in das Murein festgestellt werden, wobei der Bereich der notwendigen Konzentration zur Hemmung dem der MIC gleicht und bei Lysolipin I (**1**) bei weniger als $1/100$ der nötigen Konzentration des Vancomycins (**10**) liegt⁸, wodurch es hierbei deutlich aktiver ist als das bereits bekannte und verwendete Antibiotikum. Auch, wie beim Wirkmechanismus des Vancomycins (**10**) beschrieben, wird unter dem Einfluss von Lysolipin I (**1**) die lipidgebundene Mureinvorstufe bei Kurzzeitmarkierungen angereichert. Zudem haben beide Wirkstoffe zusammen verwendet eine additive Wirkung. Der genaue Wirkmechanismus der Lysolipine bleibt noch ungeklärt,

jedoch zeigt sich durch die Versuche von *Drantz et al.* die starke Vermutung eines Angriffs auf die Biosynthese der bakteriellen Zellmembran durch eine Hemmung des Einbaus von Vernetzungsbausteinen in das Murein.

Zusätzlich zu der hohen Aktivität gegen gram-positive und gram-negative Bakterien konnte von *T. Pultar* noch eine starke tumorstatische Wirkung gegen verschiedene Tumorzelllinien (IC_{50} 0.001 $\mu\text{g}/\text{mL}$) nachgewiesen werden.²⁰

Trotz der weitreichenden und vielversprechenden Wirkung von Lysolipin als Antibiotikum bleibt der pharmazeutische Einsatz des Wirkstoffes als Antiinfektivum bis heute aus.²¹ Grund hierfür ist die geringe Wasserlöslichkeit (0.762 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0.8% NaCl, pH = 7.2)²² und die starke Cytotoxizität (akute Toxizität: 1 mg/kg Maus intravenös ist letal)²², die mit dem Stoff einhergeht. Zur Verringerung der Toxizität bzw. der physikochemischen Eigenschaften müssen Analoga aus der Natur erhalten, oder der vorliegende Naturstoff chemisch so verändert werden, dass Derivate des Wirkstoffes mit für den pharmazeutischen Einsatz geeigneteren Eigenschaften entstehen. Zur Darstellung solcher Derivate ist jedoch zunächst das Vorliegen einer erfolgreichen Totalsynthese des Naturstoffes von Nöten. Anhand dieser Totalsynthese kann dann versucht werden, die einzelnen Syntheserouten chemisch so zu verändern, dass Derivate mit den gewünschten chemischen bzw. physikalischen Eigenschaften entstehen.

2.3.1 Biologische Aktivität einiger Lysolipin-Derivate

Besonders für die pharmazeutische Industrie ist Lysolipin I (**1**) bedingt durch die hohe Aktivität gegenüber gram-positiven Bakterien von großem Interesse. Der Grund dafür, dass es noch nicht als einsetzbares Medikament getestet wurde, liegt in der schlechten Wasserlöslichkeit und den toxischen Eigenschaften der Substanz. Durch Derivatisierungen des Naturstoffs auf chemischem oder biologischem Wege, kann versucht werden, diesen für die Medizin negativen Eigenschaften entgegenzuwirken, während die hohe biologische Aktivität erhalten bleibt. Da es zu Beginn einer solchen Versuchsreihe, vor allem ohne eine genaue Aufklärung der Wirkungsweise und des Angriffsortes eines Naturstoffs nicht einfach möglich ist, biologische und physikochemische Eigenschaften eines Analogons vorherzusagen, müssen verschieden mögliche Derivatisierungen des Ausgangsstoffes hergestellt und getestet werden.

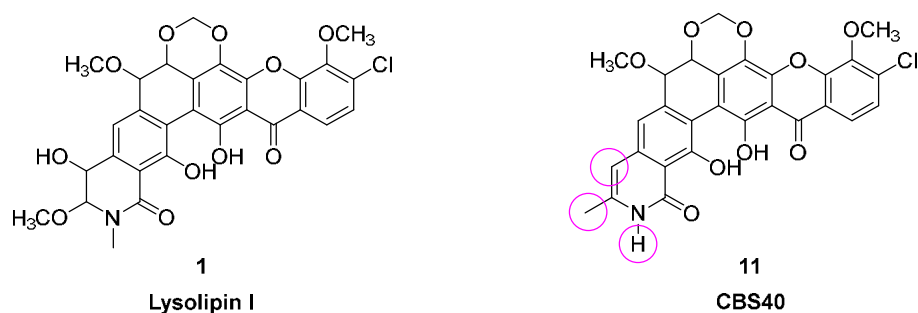


Abbildung 6: Ausgangsstoffe Lysolipin I (**1**) und Lysolipin-Derivat CBS40 (**11**).

Eine erste Studie solcher Synthesen auf biologischem Wege bzw. Isolierungen und biologischen Untersuchungen von Lysolipin-Derivaten wurde von A. Hornung innerhalb seiner Dissertation²² durchgeführt. Als Ausgangsverbindung zur Herstellung dieser Derivate diente ihm nicht nur der Naturstoff Lysolipin I (**1**) selbst, sondern auch das bereits von ihm durch Screening identifizierte Lysolipin-Derivat CBS40 (**11**), welches durch eine unvollständige Klonierung bzw. inaktive Oxidoreduktase durch das Cluster aus dem Bakterienstamm entstand.²² Durch diese Inaktivierung wird vermutet, dass keine Oxigenierung mehr an dem stickstoffhaltigen Heterozyklus erfolgen kann, wodurch wiederum die *N*-Methyltransferase ihr Zielsubstrat nicht mehr erkennt und nicht stattfindet. Strukturell unterscheidet sich dieses Derivat von dem Naturstoff am unteren Ring der Isochinolineinheit (Markierungen Abb. 6). Im Derivat **11** liegt der Stickstoff nicht methyliert, sondern hydriert vor, in α -Stellung zu diesem befindet sich anstelle einer Methoxyfunktion eine Methylgruppe und statt einer sich daneben

befindenden Hydroxygruppe ist die Bindung des Rings ungesättigt und eine Substitution an dieser Position bleibt aus. Somit lag A. *Hornung* bereits ein erstes, sich von Lysolipin I (**1**) strukturell im unteren Ring stark unterscheidendes, Derivat vor.

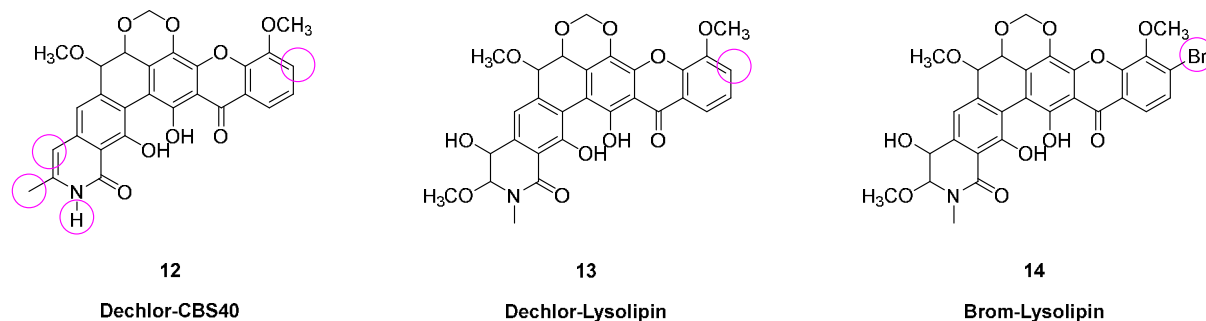


Abbildung 7: Weitere Lysolipin-Derivate.

Wenn ein Naturstoff ein Halogen trägt, wie es bei den Lysolipinen der Fall ist, bietet es sich an, dessen Einfluss auf die biologische Aktivität zu testen. Durch einen Austausch von Natriumchlorid durch Natriumbromid im Medium der Fermentation²³ sollte das Chloratom im CBS40 (**11**) durch ein Bromatom ersetzt werden. Entgegen der Erwartung konnte jedoch lediglich Dechlor-CBS40 (**12**) isoliert werden (Abb. 7). Nicht nur durch den Austausch eines Halogens, sondern besonders durch dessen Eliminierung im Naturstoff können Rückschlüsse auf dessen Einfluss auf die biologische Aktivität gezogen werden. Mit diesem dechlorierten Derivat des CBS40 (**11**) lag demnach eine ideal zum Vergleich geeignete neue Substanz vor. Auch konnte, in der Dissertation von A. *Hornung*²² leider nicht genauer erläutert mit welchen Methoden, Dechlor-Lysolipin (**13**), also dechloriertes Lysolipin I (**1**), und Brom-Lysolipin (**14**), bei dem das Chloratom des Lysolipins I (**1**) durch ein Bromatom ersetzt wurde, als Derivate erhalten werden.

Mit diesen vorliegenden Lysolipin-Derivaten konnten von A. *Hornung* MIC-Werte bestimmt werden, die vor allem den Einfluss der Halogenierung auf diese hervorheben (Tab. 1).²² Bei beiden zur Derivatisierung verwendeten Ausgangsstoffen, Lysolipin I (**1**) und CBS40 (**11**), ist vor allem eine hohe unterschiedliche Aktivität gegenüber gram-negativen Bakterien, teilweise auch gegenüber gram-positiven, festzustellen. Das Derivat **11** weist hierbei stets höhere Aktivitäten als der Naturstoff auf. Auch konnte ein direkter Einfluss der Chlorierung auf die biologische Aktivität der Stoffe festgestellt werden. Unter Verwendung der jeweiligen dechlorierten Verbindungen **12** und **13** verschlechterten sich die MIC-Werte in Bezug auf die getesteten Organismen um den Faktor 3-10. Gegen gram-negative Bakterien ging die Aktivität

in beiden Fällen sogar annähernd gänzlich verloren. Hingegen erzielte der Halogenaustausch von Chlor zu Brom bei Brom-Lysolipin (**14**) teilweise eine Verbesserung um den Faktor 3, also eine Steigerung der antibiotischen Eigenschaften des Naturstoffes. Da von den vorliegenden Verbindungen das Lysolipin-Derivat CBS40 (**11**) in sämtlichen hier durchgeführten biologischen Untersuchungen die höchste Aktivität aufwies und festgestellt werden konnte, dass ein Halogenaustausch von Chlor zu Brom positiven Einfluss auf diese hat, wären Versuche zu der bromierten Variante dieses Lysolipin-Derivates von großer Interesse. Bedauerlicherweise konnte eine solche Verbindung nicht isoliert werden, sodass keine Ergebnisse zu einer biologischen Aktivität dieser vorliegen. Ebenso liegen noch keine Daten zur akuten Toxizität und der Wasserlöslichkeit der Derivate vor, sodass über einen Einsatz dieser Substanzen als Wirkstoffe in der Medizin noch nicht spekuliert werden kann. Die vielversprechenden Steigerungen der biologischen Aktivität bildet jedoch einen großen Motivationsfaktor in Studien rund um Lysolipin I (**1**), sowohl auf biologischem, als auch auf chemischem Wege neue Derivate des Naturstoffes zur Erschließung neuer Daten zu synthetisieren.

Tabelle 1: MIC-Werte verschiedener Lysolipin-Derivate bei diversen Organismen.²²

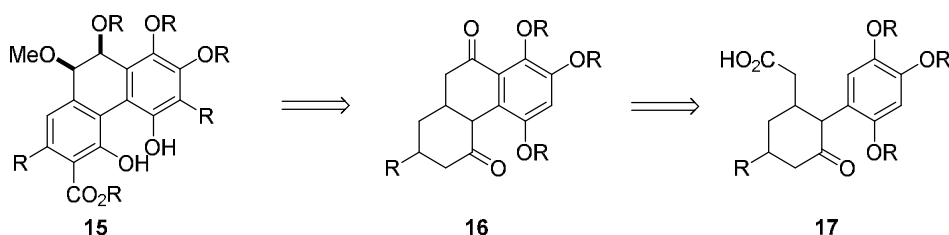
| Organismus | 1 | 11 | 12 | 13 | 14 |
|--|-----------|-----------|-------------|-------------|-----------|
| <i>Enterococcus faecalis</i> VRE ATCC51575 | 30 ng/mL | 10 ng/mL | 30 ng/mL | 30 ng/mL | 30 ng/mL |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC33592 | 1 ng/mL | 0.3 ng/mL | 3 ng/mL | 10 ng/mL | 1 ng/mL |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC12228 | 1 ng/mL | 0.3 ng/mL | 3 ng/mL | 3 ng/mL | 1 ng/mL |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> EM & AM | 10 ng/mL | 10 ng/mL | 30 ng/mL | 10 ng/mL | 3 ng/mL |
| <i>E. coli</i> ATCC10536 | 100 µg/mL | 3 µg/mL | > 100 µg/mL | > 100 µg/mL | 30 µg/mL |

2.4 Kenntnisstand

2.4.1 Vorherige Versuche einer Totalsynthese von Lysolipin I ²⁴

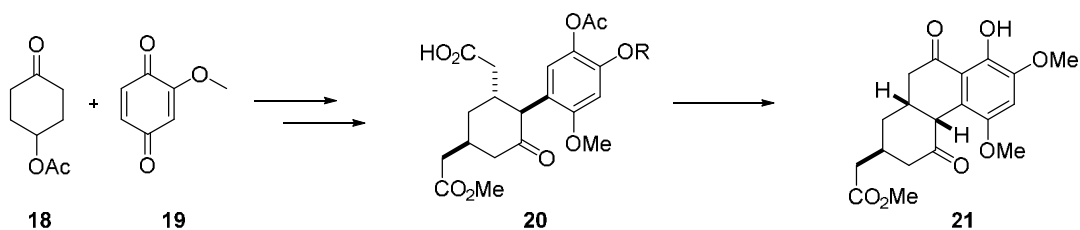
Bei den Lysolipinen handelt es sich um eine Stoffklasse von sehr interessantem strukturellem Aufbau (vgl. Kap. 2.1) und hoher antibakterieller, antimykotischer und antitumorieller Aktivität (vgl. Kap. 2.3). Um an eine größere Substanzmenge zu weiterführenden Forschungen bzw. um einen Einsatz im medizinischen Sektor als Medikament zu ermöglichen, ist es meist unabdinglich, eine Totalsynthese des Naturstoffes, mit ggf. nachfolgender Modifikation zu weiteren Analoga dieses, zu entwickeln. Eine erfolgreiche Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) bleibt bis heute jedoch aus. Die ersten Versuche einer solchen beinhalten die Forschungen von *Duthaler et al.* von 1984.^{25,26,27}

Der retrosynthetische Plan von *Duthaler et al.* sah den Aufbau des Phenanthren-Grundgerüsts mit anschließender Funktionalisierung über vor, also den Naturstoff vom Zentrum des Kerns aus aufzubauen (Schema 3).²⁵



Schema 3: Retrosynthetischer Plan von *Duthaler et al.*²⁵

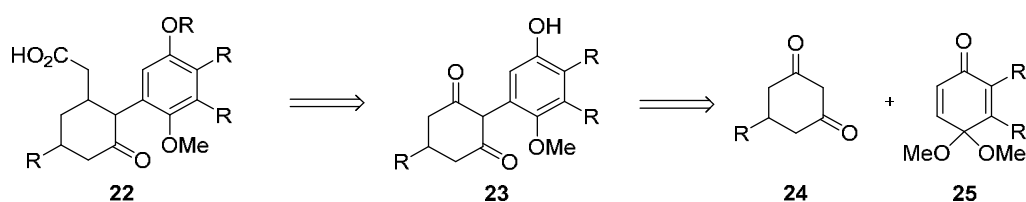
Über eine zwölfstufige Syntheseroute, welche mit dem kommerziell erhältlichen Edukt 4-Oxocyclohexylacetat (**18**) beginnt und unter anderem eine *Michael*-Addition mit dem Benzochinon **19** beinhaltet, konnte nach Acylierung des Zwischenprodukts **20** das dem Ringsystem **16** ähnelnde Octahydrophenanthren **21** mit einer Gesamtausbeute von 12% hergestellt werden (Schema 4).²⁵



Schema 4: Erfolgreiche Synthese eines des Octahydrophenantren **21**.²⁵

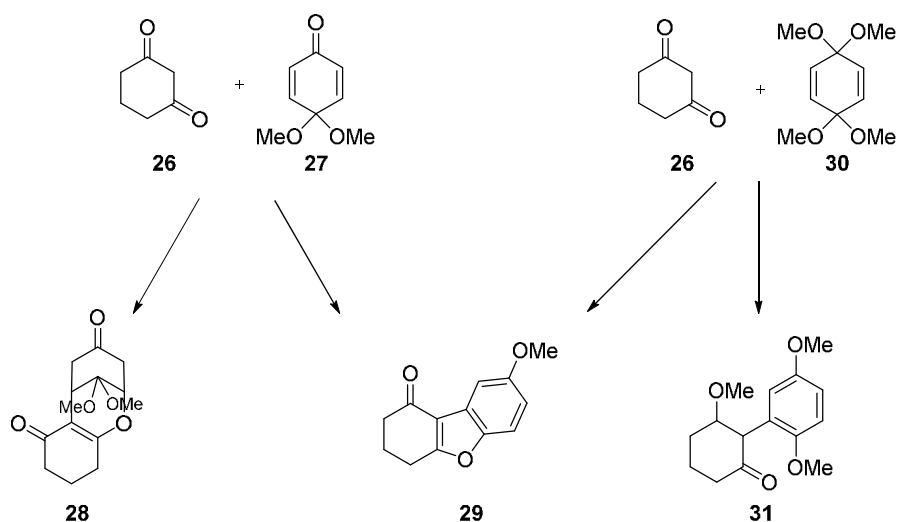
Auf weiterführende Funktionalisierungen des Phenanthren-Gerüsts bzw. die Planung dieser zur fortschreitenden Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) wird an dieser Stelle der Arbeit von *Duthaler et al.* nicht mehr eingegangen, sodass von einem Ausbleiben des Erfolgs durch diesen Ansatz auszugehen ist.

In einem alternativen retrosynthetischen Ansatz zur Totalsynthese von Lysolipin I (**1**), veröffentlicht im selben Jahr, versuchten *Duthaler* und *Wegmann* das Phenanthren-Gerüst über die zu **17** ähnliche Verbindung **22** aufzubauen (Schema 5). Das Cyclohexandion **24** sollte dabei über eine *Michael*-Addition an das Chinonacetal **25** zur Zwischenstufe **23** gekoppelt werden.²⁶



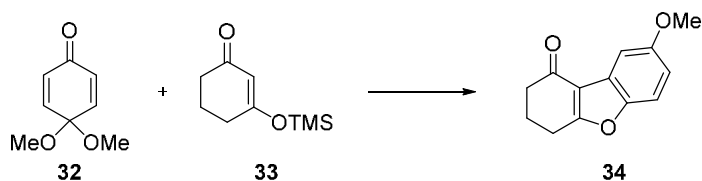
Schema 5: Alternativer retrosynthetischer Ansatz von *Duthaler* und *Wegmann*.²⁶

Kupplungsversuche an einem weniger komplexen Testsystem von Cyclohexandion (**26**) mit dem Chinonacetal **27** ermöglichten jedoch lediglich die Isolation der polycyclischen Verbindungen **28** und **29**, bei denen es zu spontanen Ringbildungen für die Synthese unbrauchbarer Ringgrößen kam (Schema 6). Vielversprechender waren die Kupplungsversuche des Cyclohexandions (**26**) mit dem Bisacetal **30**, die zu einer, dem Grundgerüst von **23** entsprechenden, Verbindung **31** führten (57%).²⁶ An dieser Stelle wird in der Veröffentlichung geschrieben, dass es zu keinen weiteren Versuchen mit dieser erhaltenen Verbindung kommt, da eine dem gewünschten Produkt eher entsprechende Verbindung hergestellt werden konnte, welche in *para*-Stellung zur Bindungsachse der beiden Fragmente Methoxy-substituiert war.²⁶



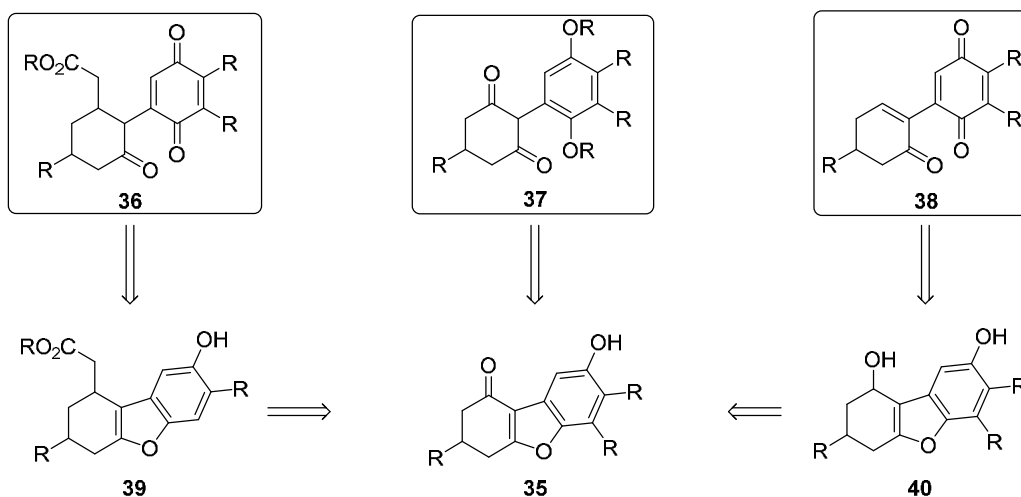
Schema 6: Kupplungsversuche an Testsystemen von Duthaler und Wegmann.²⁶

Auch das vereinfachte System mit Chinonacetalenolether **32** und dem TMS-geschützten Cyclohexanon **33** war in Bezug auf die erwünschte Kupplung nicht erfolgreich. Erneut konnte nur eine zyklische Verbindung **34** in Ausbeuten bis zu 50% synthetisiert werden (Schema 7).²⁶



Schema 7: Testreaktion von dem Chinonacetalenolether **32** mit dem TMS-geschützten Cyclohexanon **33**.²⁶

Da durch die von *Duthaler* und *Wegmann* durchgeführten Kupplungsreaktionen vermehrt polycyclische Verbindungen synthetisiert wurden, stellten *Duthaler* und *Scherrer* den retrosynthetischen Plan zur Synthese des Phenanthren-Gerüsts um (Schema 8).²⁷



Schema 8: Retrosynthetischer Plan nach Duthaler und Scherrer.²⁷

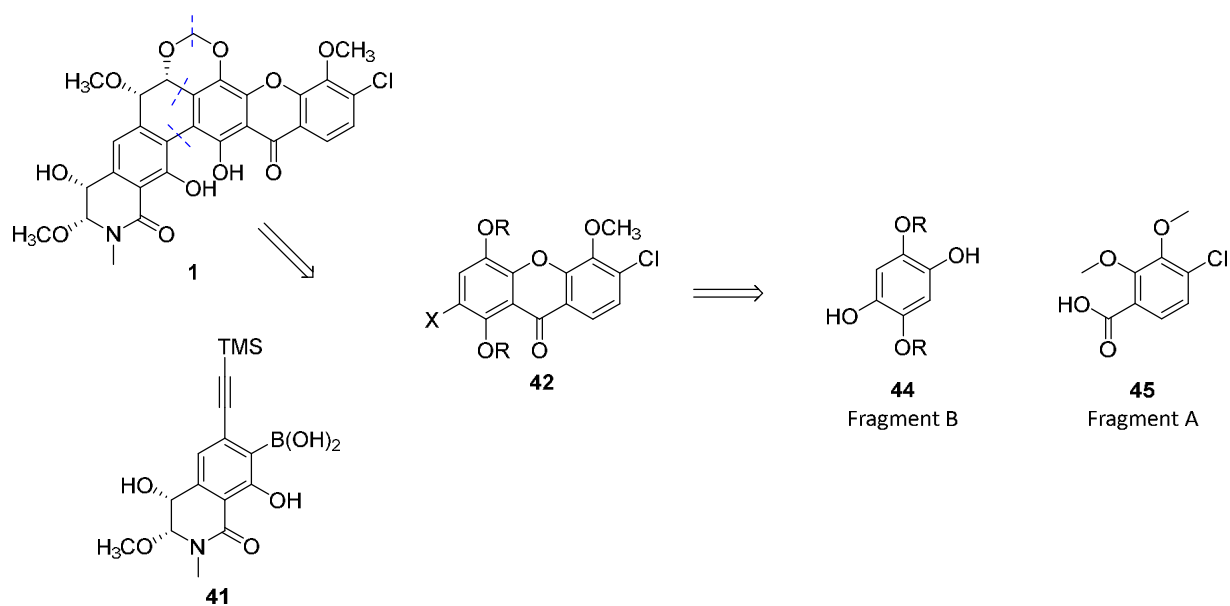
Insgesamt sollte der Naturstoff noch immer vom Zentrum des Kerns aus aufgebaut werden. Durch oxidative Öffnung des Furan-Rings von Verbindungen **39** bzw. **40** sollte das gewünschte Chinon **36** bzw. das Cyclohexenon **38** erhalten werden, aus welchem dann wiederum das Phenanthren-Grundgerüst erhalten werden könnte. Eine hydrolytische Furan-Ring-Öffnung von Kupplungsprodukt **35** sollte direkt zum Cyclohexadion **37** führen.²⁷

Zwar konnten Verbindungen ähnlich zu **29** isoliert werden, jedoch waren die Ausbeuten mit maximal 25%²⁷ nicht zufriedenstellend. Vor allem scheiterte der Aufbau des Phenanthren-Systems daran, dass die gewünschten Verbindungen **36**, **37** oder **38** nicht dargestellt werden konnten, da keine erfolgreiche Furan-Ring-Öffnung durchgeführt wurde.²⁷

Die vorgestellten drei Ansätze zur Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) sind bisher alle zu diesem Thema veröffentlichten wissenschaftlichen Arbeiten. Es konnte dementsprechend noch keine erfolgreiche Totalsynthese zu diesem Naturstoff entwickelt werden. Nach wie vor bleibt eine Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) aufgrund der hohen pharmazeutischen Wirksamkeit, zu weiterführenden Forschungen wie der Bestimmung der absoluten Struktur, sowie einer Derivatisierung zum Erhalt weiterer Analoga höchst erstrebenswert.

2.4.2 Zusammenfassung der Masterarbeit

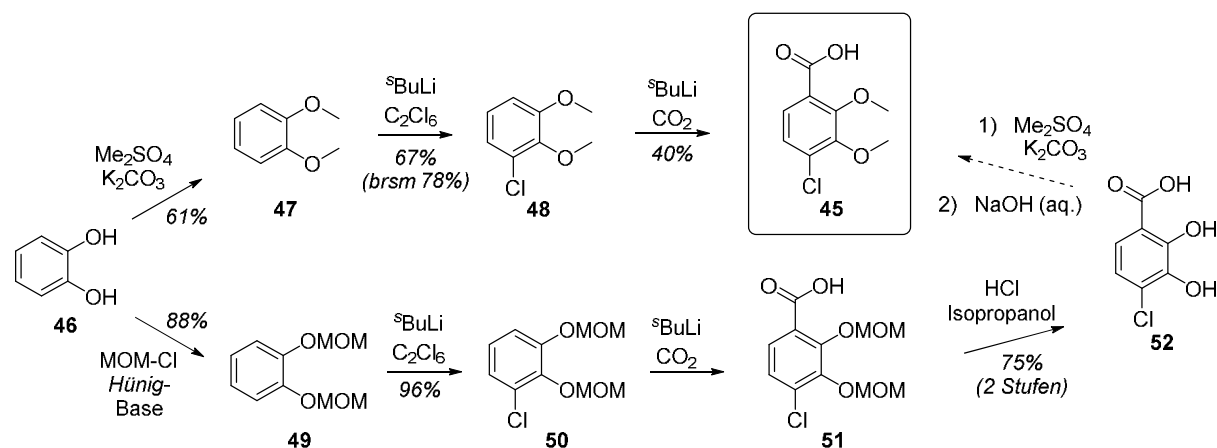
In der bisher einzigen veröffentlichten Arbeit zu einem Versuch der Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) versuchen *Duthaler et al.* den Naturstoff von dem zentralen Kern, dem Phenanthrensystem, aus aufzubauen (vgl. Kap. 2.4.1). Jedoch gestaltet sich bereits der Aufbau dieses Kernsystems selbst als problematisch, sodass dieser Ansatz erfolglos bleibt. In der Arbeitsgruppe von *Prof. Dr. D. Menche* an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn beschäftigte sich zunächst *Thomas Voigt*²⁸ knapp 30 Jahre später ebenfalls mit der Totalsynthese von Lysolipin I (**1**). Im Unterschied zu diesem früheren Versuch der Totalsynthese wurde der Naturstoff retrosynthetisch in die zwei Hauptstrukturmerkmale, das Isochinolin als Südfragment (**41**) und das Xanthon als Nordfragment (**42**), zerlegt, welche über eine flexible Kupplungsstrategie, beispielsweise eine Suzuki-Kupplung, eine platindichlorid-vermittelte Metathese des Alkins mit dem aromatischen System und eine Acetalisierung beinhaltend, miteinander verknüpft werden sollten (Schema 9).



Schema 9: Retrosynthetischer Plan von Lysolipin I (**1**) nach Thomas Voigt.

Während sich *Thomas Voigt* bis zum Ende seiner Dissertation hin mit der Synthese des Südfragments (**41**) beschäftigte,²⁸ begann ich in meiner Masterarbeit²⁴ mit dem Thema der Synthese des Nordfragmentes (**42**), welches wiederum aus zwei kleineren Fragmenten, einer Benzoesäure (**45**) als Fragment A, und einem Hydrochinon (**44**) als Fragment B, aufgebaut werden sollte. An diesem Fragment B sollten zudem verschiedene Schutzgruppenoperationen

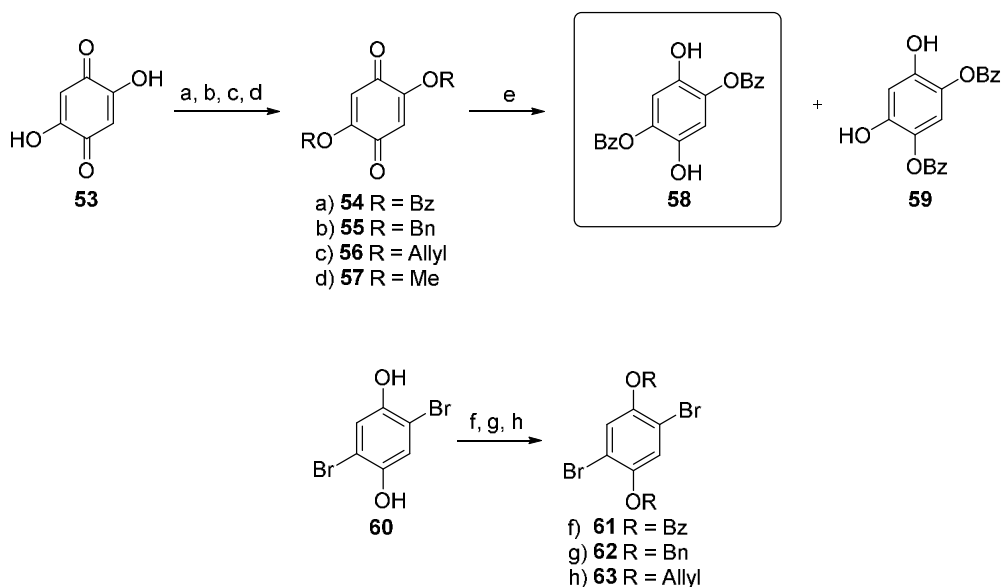
durchgeführt werden, um eine möglichst große Variabilität in folgenden Verknüpfungsreaktionen der Fragmente zu erhalten.



Schema 10: Synthese des Fragments A.

Innerhalb der Masterarbeit wurden zur Synthese des Kupplungsfragmentes A (**45**) zwei verschiedene erfolgreiche Syntheserouten entwickelt (Schema 10), für welche jeweils Katechol (**46**) als Edukt diente. Auf der oberen Route konnte das Fragment A (**45**) erfolgreich mit einer Gesamtausbeute von 16% (*brsm* 19%) über drei Stufen synthetisiert werden. Der diese Ausbeute am drastischsten minimierende Reaktionsschritt war hierbei die zweite *ortho*-Lithiierung, bei der das gewünschte Produkt **45** nur als Nebenprodukt erhalten werden konnte. Zwar war die Gesamtausbeute dieser Route nicht sonderlich hoch, jedoch handelte es sich hierbei um einen sehr kurzen Syntheseweg, auf welchem das Fragment A (**45**) erfolgreich isoliert werden konnte.

Auf der unteren dargestellten Syntheseroute, bei der eine MOM-Schutzgruppe zur besseren Koordination bei der *ortho*-Lithiierung verwendet wurde, konnte die Benzoesäure **52** mit einer Gesamtausbeute von 63% über vier Stufen synthetisiert werden.²⁹ Aus zeitlichen Gründen wurden die zwei letzten Reaktionen, eine globale Methylierung mit anschließender Verseifung, zur Darstellung von Fragment A (**45**) nicht durchgeführt werden. Obwohl diese Route von der Anzahl der Reaktionsschritte zum gewünschten Fragment A (**45**) her doppelt so lang wie der bereits erfolgreiche obere Syntheseweg war, waren sämtliche Ausbeuten wesentlich höher. Diese vielversprechende Route sollte zu einem späteren Zeitpunkt vollendet werden.

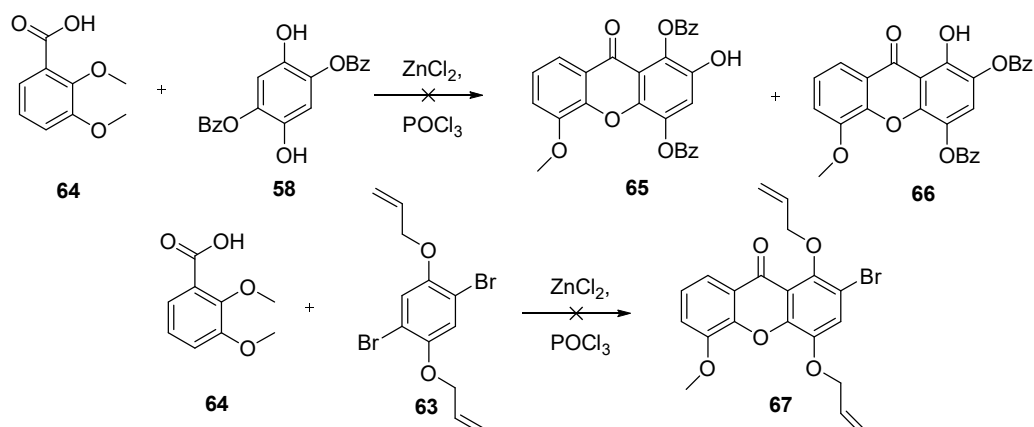


Schema 11: Synthesen zu verschiedenen Fragmenten B: (oben) a) BzCl, Pyridin, 92% b) BnOH, $BF_3 \cdot OEt_2$, quant. c) Allylalkohol, H_2SO_4 , 12% d) MeOH, HCl, 94% e) $Na_2S_2O_4$, Dioxan, quant. f) BzCl, Pyridin, 62% g) BnCl, K_2CO_3 , 94% h) Allylbromid, Na_2CO_3 , 97%.

Bei den durchgeführten Schutzreaktionen zur Synthese der verschiedenen Kupplungsfragmente B konnte bei einer Methylierung und einer Benzylierung (b, d) das jeweilige Produkt zwar in sehr guten Ausbeuten isoliert werden (*quant.* bzw. 94%),²⁴ jedoch waren diese in sämtlichen gängigen Lösungsmitteln unlöslich (Schema 11). Zwar war das Produkt **56** der Allyl-Schätzung (c) löslich, jedoch konnten lediglich 12% Ausbeute erzielt werden. Sehr erfolgreich war hingegen die Benzoyl-Schätzung (a) des Chinons **53**. Das gewünschte Produkt **54** war löslich und konnte mit einer Ausbeute von 92% gewonnen werden. Eine nachfolgende Reduktion mit Natriumdithionit in Dioxan (e) erzielte quantitativ ein nicht trennbares Gemisch aus Regioisomeren **58** und **59**, das in DMSO bei RT ein Verhältnis von 1 : 5 aus Sicht des potentiellen Fragment B (**58**) aufwies.

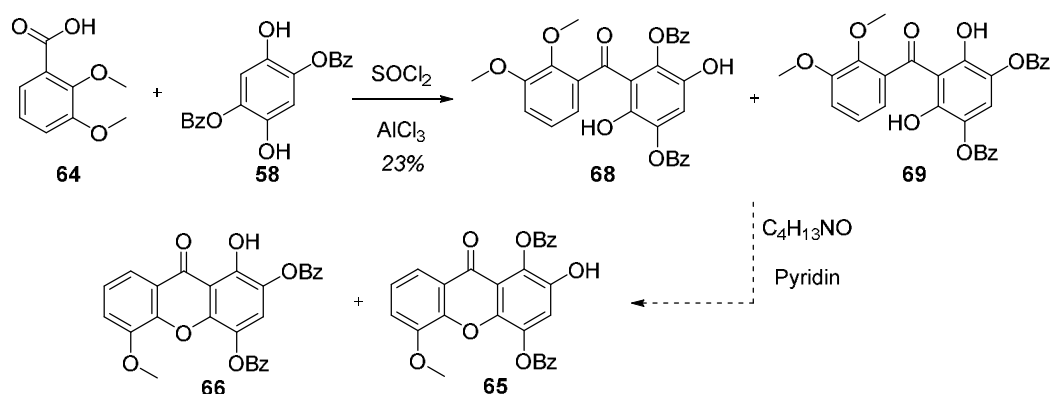
Als zweites, alternatives Fragment B wurden deshalb Schutzreaktionen an dem Edukt 2,5-Dibromohydrochinon (**60**) durchgeführt. Die Benzoyl-Schätzung (a), welche sich bei dem anderen Fragment B als erfolgreichste herausstellte, erreichte hier lediglich Ausbeuten von 62% und war zudem in gängigen Lösungsmitteln unlöslich. Bei der Benzylierung (b) konnte hingegen dafür ein lösliches Produkt **62** mit 92%-iger Ausbeute isoliert werden. Die erfolgreichste Schätzung des Hydrochinon **60** war die Allylierung (c). Wie bei dem anderen Fragment B konnte auch hier ein lösliches Produkt **63**, allerdings mit wesentlich höheren Ausbeuten von 97%, gewonnen werden, welches aus diesem Grund auch als alternatives Fragment B für die Reaktionen zur Kupplung mit dem Fragment A verwendet wurde. Bei

diesem Fragment B **63** konnten keine Gemische aus Regioisomeren, wie es bei dem eigentlichen Fragment B **58** der Fall war, vorliegen.



Schema 12: Geplante Kupplungen der Fragmente.²⁴

Zu Versuchen der Kupplung sollte ein Test-Fragmente A **64** mit dem Regioisomeren-Gemisch **58/59** bzw. dem alternativen Fragment B **63** mittels einer *Friedel-Crafts-Acylierung* und nachfolgender Schließung des Rings über eine saure Veretherung zum Xanthon verknüpft werden (Schema 12). Leider konnte in keinem der getesteten Systeme das jeweilige gewünschte Produkt isoliert werden, da stets ein Gemisch aus einer Vielzahl an untrennbaren Verbindungen entstand.



Schema 13: Aufgeteilte Kupplung der Fragmente.²⁴

Auch eine Aufteilung des Reaktionsprozesses auf zwei einzelne Reaktionen zur Verbesserung der Produktkontrolle über eine definierte Zwischenstufe führte nicht zum gewünschten Erfolg (Schema 13). Zwar konnte mittels einer *Friedel-Crafts-Acylierung* in einer ersten Reaktion ein

gekoppeltes Isomeren-Gemisch **68/69** als erwartetes Zwischenprodukt erhalten werden, jedoch konnte kein Ringschluss zur Xanthon-Einheit **65** in einer intramolekularen, basenvermittelten Umetherung als zweite Reaktion eindeutig anhand von NMR- bzw. massenspektroskopischen Daten nachgewiesen werden.

Innerhalb der von mir durchgeführten Masterarbeit gelang mir dementsprechend zwar die Synthese des Fragmentes A (**45**) und vieler Verbindungen der Struktur des Fragmentes B (**44**), allerdings konnte trotz erfolgreichen Versuchen zur Kupplung solcher Fragmente das gewünschte Nordfragment **42** nach dem aufgestellten retrosynthetischen Plan des Lyolipins I (**1**) nicht erhalten werden. Der Ausgang und die daraus ermittelten Erkenntnisse dieser Masterarbeit bilden jedoch die Grundlage für die von mir angefertigte vorliegende Arbeit, welche nahtlos an die Ergebnisse dieser anknüpft und sie weiterführt.

3 Zielsetzung

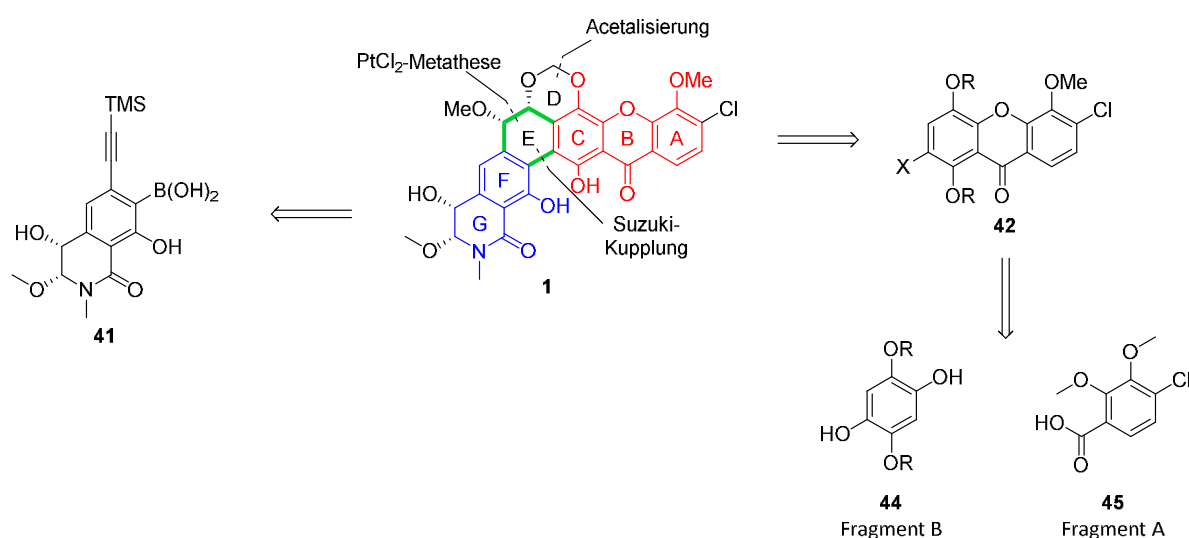
Wie in der bisherigen Arbeit beschrieben handelt es sich bei den Lysolipinen um eine Stoffklasse von sehr interessantem strukturellem Aufbau (vgl. Kap. 2.1) und hoher antibakterieller Aktivität (vgl. Kap. 2.3). Die mit dem in der Natur vorkommenden, stabilen Lysolipin I (**1**) einhergehende Cytotoxizität hindert allerdings den Einsatz dieser Substanz als potenten Wirkstoff im medizinischen Sektor. Durch biosynthetische Modifikationen gelang es erste Lysolipin-Derivate zu isolieren, welche teilweise eine noch höhere antibiotische Aktivität und verringerte Cytotoxizität aufweisen (vgl. Kap. 2.3.1). Oft gelang hierbei jedoch keine gezielte Synthese des gewünschten, modifizierten Stoffs und obwohl auch diese Derivatisierungen zu aufschlussreichen Ergebnissen über die Bioaktivität der Stoffklasse führten, bleibt die Analyse auf Grund fehlender Möglichkeit zur Synthese bestimmter für die Forschung interessanter Derivate aus. Eine chemische Totalsynthese des Naturstoffs Lysolipin I (**1**) und eine folgende gezielte Modifikation der Syntheseroute könnte eine Erschließung solcher Analoga ermöglichen. In Anbetracht der strukturellen Komplexität der Lysolipine stellt diese Aufgabe eine große Herausforderung in der Forschung da, sodass trotz bisheriger Versuche eine Totalsynthese der Naturstoffklasse nicht möglich war (vgl. Kap. 2.4.1). Diese Dissertation beschäftigt sich, anknüpfend an die vorherige durchgeführte Masterarbeit (vgl. Kap. 2.4.2), mit einer solchen Totalsynthese. Da eine solch umfangreiche Herausforderung für einen einzelnen Doktoranden nicht in angemessener Zeit zu realisieren ist, herrschte eine Zusammenarbeit mit Dr. *Thomas Voigt* und später hinzukommend *Maximilian Heinemann*. Es wurden dabei folgende Hauptziele definiert:

- Entwicklung einer modifizierbaren Syntheseroute für das Isochinolinonsystem (*T. Voigt / M. Heinemann*)
- Entwicklung einer modifizierbaren Syntheseroute für das Xanthonsystem (*A. Kilian*)
- Studien zu einer flexiblen Kupplungsstrategie dieser Hauptstrukturelemente, die auch eine vereinfachte Synthese diverser Analoga ermöglicht und Aufbau eines Phenanthrensystems zur Darstellung eines multizyklischen Grundgerüsts (*A. Kilian*)
- Substitutionen des Grundgerüstkerns zur Abschließung einer ersten Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) (*M. Heinemann*)

4 Ergebnisse und Diskussion (Nordfragment)

4.1 Allgemeine Retrosynthese

Der in unserer Arbeitsgruppe entwickelte retrosynthetische Ansatz sollte zu einer möglichst flexiblen und konvergenten Syntheseroute zu Lysolipin I (**1**) führen. Obwohl es sich bei dem Grundgerüst des Naturstoffes um ein verknüpftes Ringsystem handelt, ist ein modularer Aufbau dieses ausgehend von wesentlich kleineren Bausteinen möglich, welche durch Modifikationen zudem einen einfacheren Zugang zu Lysolipin-Derivaten erschließen.



Schema 14: Retrosynthetischer Ansatz zu Lysolipin I (**1**).

Das heptazyklische Grundgerüst beinhaltet als eigenständige Strukturmerkmale eine Xanthon-Einheit (rot, **A-C**) und ein Isochinolin (blau, **F+G**), in welche der Naturstoff retrosynthetisch zu einem sich ergebenden Nordfragment (**42**) und ein Südfragment (**41**) zerlegt wird (Schema 14). Diese beiden Bausteine bilden über zwei Verknüpfungsstellen einen sechsten Ring (grün, **E**) aus, wodurch das im Kern des Moleküls befindliche Phenanthren-System entsteht. Der dargestellte retrosynthetische Ansatz zeigt eine geplante *Suzuki*-Kupplung zur direkten Verknüpfung der beiden Fragmente und eine Schließung des Systems über eine Platindichlorid-vermittelte Metathese. Eine *Sharpless*-Dihydroxilierung ermöglicht die Einführung zweier *syn*-ständiger Hydroxygruppen am Phenanthren-System. Durch eine Acetalisierung soll der siebte Ring (**D**) gebildet werden, der eine dieser Hydroxygruppen mit einer in 1,3-Position zu dieser am Xanthon liegenden verbindet.

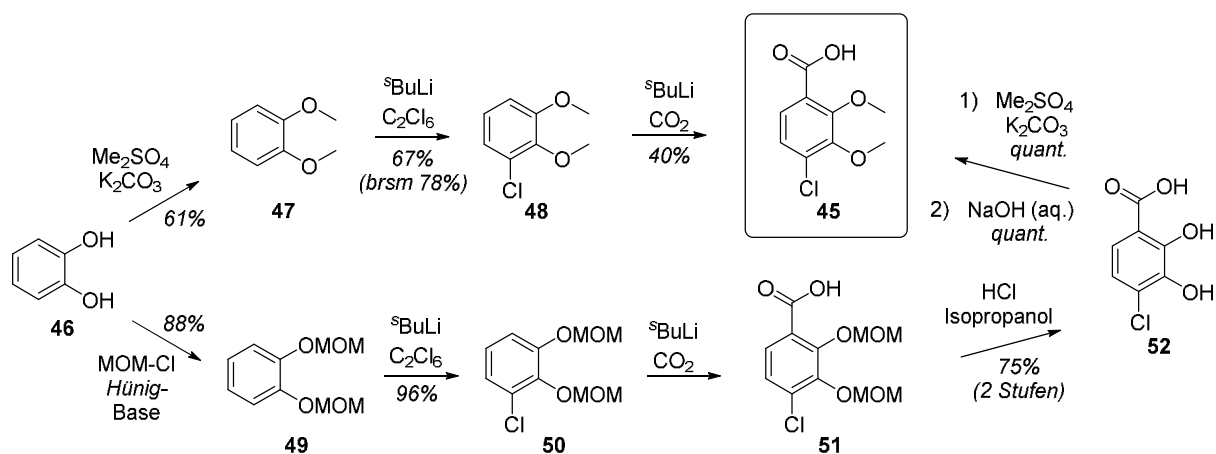
Die beiden Kupplungsfragmente selbst wurden wiederum aus kleineren, letztendlich kommerziell erwerblichen, Fragmenten aufgebaut. Die Synthese des Südfragments (**41**) wird in der Dissertation von *Thomas Voigt*²⁸ bzw. in der zukünftigen Dissertation von *Maximilian Heinemann* behandelt. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich hingegen in einem ersten Teil mit der Synthese des Nordfragments (**42**). Dieses wurde retrosynthetisch mittig geteilt, sodass zwei kleinere Fragmente, ein Hydrochinon **44** und eine Carbonsäure **45**, entstanden. Mittels einer *Friedel-Crafts-Acylierung* sollten diese Moleküle miteinander verknüpft und durch eine intramolekulare, basenvermittelte Umetherung zum Xanthon geschlossen werden. Beide Fragmente sollten in kurzen Syntheserouten aus kommerziell erhältlichen Edukten gewonnen werden.

4.2 Weiterführende Arbeiten zur Masterarbeit

Wie in dieser Arbeit zuvor beschrieben begannen die Studien zu einer Syntheseroute zu dem Nordfragment **42** in meiner Masterarbeit²⁴ (vgl. Kap. 2.4.2). Dieses Kapitel knüpft nahtlos an die dort ermittelten Ergebnisse und die daraus gewonnenen Erkenntnisse an und führt diese fort.

4.2.1 Vervollständigte Synthese des Fragment A

In meiner Masterarbeit wurde bereits eine erfolgreiche Syntheseroute zu Fragment A (**45**) entwickelt (Schema 15). Obwohl es sich bei dieser Route mit lediglich drei Reaktionsschritten um einen sehr kurzen Syntheseweg zum Kupplungsfragment handelt, sind die Ausbeuten in den jeweiligen Schritten, vor allem bei der zweiten *ortho*-Lithiierung mit 40%, für den Anfang einer Studie zur Totalsynthese eines Naturstoffes nicht optimal. Einzelne Fragmente sollten in großer Menge zu einem möglichst weiten Fortschreiten in der Synthese mit einer Vielzahl von verschiedenen Versuchen zu Reaktionen produzierbar sein, sodass bereits einzelne geringe Ausbeuten den gesamten Syntheseablauf stark hemmen können. Aus diesem Grund wurde eine zweite Syntheseroute zum selben Fragment A (**45**) entwickelt, bei der versucht wurde, eine höhere Gesamtausbeute des Fragments zu erzielen.



Schema 15: Vervollständigte Synthese des Fragments A.

Die dargestellte untere neue Syntheseroute konnte aus zeitlichen Gründen in der Masterarbeit nicht beendet werden (Schema 15). Zu Beginn der Dissertation wurde aus diesem Grund die bereits synthetisierte freie Carbonsäure **52** als Edukt zum Abschluss dieser Route verwendet. Eine Methylierung mit Dimethylsulfat, wie sie auch zuvor in der oberen Route durchgeführt wurde, lieferte das gewünschte trimethylierte Produkt in *quantitativer* Ausbeute. Eine anschließende, mit Natronlauge unter Standardbedingungen, Verseifung des Carbonsäureethers synthetisierte als Abschluss dieser neu entwickelten Syntheseroute das Fragment A (**45**) ebenfalls *quantitativ*.

Sowohl die obere, als auch die untere Syntheseroute zu diesem Kupplungsfragment beginnen mit Katechol (**46**) als Edukt (Schema 15). Während dieses Edukt bei der oberen Sequenz direkt Methyl-geschützt wird und so bereits die zwei Methoxygruppen des finalen Fragments beinhaltet, was zu einer sehr kurzen Syntheseroute führt, wird bei der unteren Route eine MOM-Schätzung durchgeführt, welche die nachfolgenden *ortho*-Lithierungen begünstigt. Eine MOM-Gruppe besitzt einen stärkeren *ortho*-dirigierenden Effekt als eine Methoxygruppe, sodass im direkten Vergleich dieser Einführungen des Chlors bzw. der Carbonsäure Die Ausbeuten der unteren Syntheseroute bei diesen Reaktionsschritten deutlich höher liegen. Bei der unteren Route ist jedoch eine nachfolgende Umschätzung von Nöten um das Substitutionsmuster des gewünschten Fragment A (**45**) zu erhalten, wodurch dieser Syntheseweg doppelt so lang wie der obere wird. Auch die bei dieser Route damit einhergehende letzte Reaktion, die Verseifung, ist unumgänglich. Auf Grund des wesentlich niedrigeren pK_S -Wertes der *para*-Chlor-substituierten Carbonsäure ($pK_S = 3.99$)³⁰ im Vergleich zu dem der freien *ortho*- bzw. *meta*-Chlorphenole ($pK_S \approx 8$)³¹ ist eine selektive Methylierung der beiden Phenolgruppen unter den basischen Standardbedingungen nicht möglich. Trotz

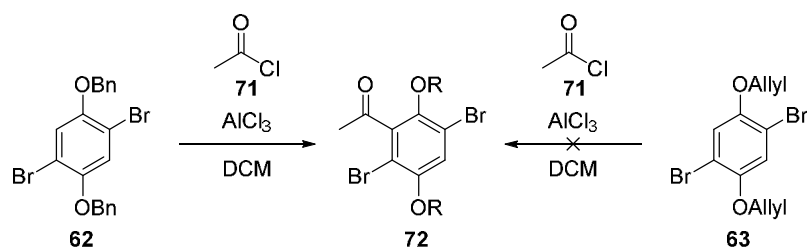
der doppelten Länge der unteren Syntheseroute zu Fragment A (**45**) ist die Gesamtausbeute zu diesem mit 63% beträchtlich höher, als es bei der oberen Route mit einer Gesamtausbeute von 16% der Fall ist. Somit wurden erfolgreich zwei Syntheserouten, eine beachtlich kurze und eine mit durchgehend exzellenten Ausbeuten, zum ersten Kupplungsfragment des retrosynthetischen Ansatzes entwickelt und durchgeführt, sodass dieses Fragment in großen Mengen synthetisiert werden konnte.

4.2.2 Versuche zum Xanthon-Aufbau

Innerhalb meiner Masterarbeit wurden Versuche einer Kupplung von Testsystemen zu Fragment A (**45**) mit verschiedenen geschützten Varianten des Fragment B (**44**) zu einer Xanthon-Struktur durchgeführt (vgl. Kap. 2.4.2). Dem ursprünglichen retrosynthetischen Plan folgend wurden die Kupplungsfragmente hierbei mittels *Friedel-Crafts-Acylierungen* verschiedener Bedingungen verknüpft. Ein Ringschluss zum Xanthon-System sollte anschließend durch eine intramolekulare saure Veretherung bzw. eine basische Umetherung erfolgen. Dieses Kapitel vertieft den in der Masterarbeit geplanten Ansatz zum Aufbau der Xanthon-Einheit und testet zudem die Anwendbarkeit einiger weiterer Methodiken aus der Literatur zum Aufbau einer solchen ausgehend von den bereits synthetisierten Kupplungsfragmenten bzw. Testsystemen dieser.

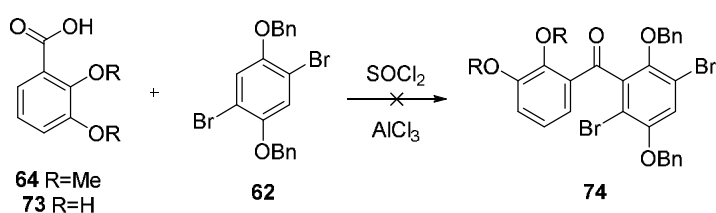
4.2.2.1 Ursprüngliche Friedel-Crafts-Acylierung

Die Kupplung des Testfragments A **64** und Fragments B **58** wurde innerhalb der Masterarbeit mittels einer *Friedel-Crafts-Acylierung* erfolgreich durchgeführt. Allerdings gelang sie lediglich mit einer Ausbeute von 23% und die nachfolgende Schließung des Systems zur Xanthon-Struktur blieb aus. Da es sich bei dem verwendeten Fragment A **64** bereits um ein Testsystem handelte und Fragment B **58** ohnehin als ein Regioisomeren-Gemisch vorlag, war es naheliegend dieses Fragment zu ersetzen um eine mögliche Steigerung der Ausbeute eines Kupplungsproduktes und eine anschließende Ringschließung zu erzielen. Als alternativ hergestellte Fragmente B waren sowohl das Benzyl-geschützte Fragment **62**, als auch das Allyl-geschützte Fragment **63** in gängigen Lösungsmittel löslich und durch hohe Ausbeuten leicht zugänglich.



Schema 16: Reaktivitätstest alternativer Fragmente B.

Um entscheiden zu können, welches der alternativen Fragmente B sich für eine *Friedel-Crafts-Acylierung* zur Kupplung der Fragmente besser eignet, wurden beide Substanzen hinsichtlich ihrer Reaktivität gegenüber dieser Reaktion getestet (Schema 16). Dafür wurde mit Acetylchlorid (**71**) einer der denkbar einfachsten und sterisch am wenigsten anspruchsvollsten Kupplungspartner für eine Acylierung gewählt. Als Standardbedingung wurde als stöchiometrische Lewis-Säure AlCl_3 verwendet. Beide Reaktionen wurden 24 h refluxiert und nach einer kurzen, leicht basischen, Aufarbeitung wurde ein NMR des jeweiligen Rohproduktes vermessen. Während mittels dieser Methode ein Benzyl-geschütztes Kupplungsprodukt **72** identifiziert wurde, konnte kein entsprechendes Allyl-geschütztes Produkt beobachtet werden. Ohne erkennbaren Umsatz lag noch das Allyl-geschützte Edukt nach Aufarbeitung der Reaktion vor. Die unterschiedliche Reaktivität der Edukte könnte von sterischer Natur sein. Zwar ist eine Benzylschutzgruppe größer als ein Allylschutzgruppe, jedoch befindet sich der Phenylrest dieser Schutzgruppe durch die zwischenstehende Methylengruppe weiter entfernt vom Kernsystem und schirmt somit die angreifende Position des aromatischen Rings in *ortho*-Position nicht im gleichen Maße ab, wie es bei einem Allylrest der Fall sein kann. Durch den nebenstehenden großen Bromsubstituenten wird die Schutzgruppe zusätzlich zu dieser Position hingedrängt. Dieser Reaktivitätstest der beiden alternativen Fragmente B hinsichtlich einer *Friedel-Crafts-Acylierung* erzielte somit die Entscheidung, das Benzyl-geschützte Fragment **62** für weitere Kupplungsversuche zu verwenden.



Schema 17: Friedel-Crafts-Acylierung mit alternativem Fragment B **62**.

Zur *Friedel-Crafts-Acylierung* wurden als Test-Fragment A sowohl die bereits zuvor verwendete Dimethoxybenzoesäure **64**, als auch die Dihydroxybenzoesäure **73** verwendet. In einer vorgelagerten Substitutionsreaktion sollte die jeweilige Carbonsäure mittels Thionylchlorid in das entsprechende Carbonsäurechlorid umgewandelt werden, wodurch die Reaktivität des Kohlenstoffs der Carbonylfunktion auf Grund der erhöhten positiven Ladung bedingt durch den negativen induktiven Effekt des Chloratoms deutlich gesteigert werden sollte. Trotz verschiedener Temperaturen bis zum Refluxieren des Reaktionsgemisches und Reaktionszeiten bis hin zu 72 h konnte bei beiden eingesetzten Edukten kein Kupplungsprodukt **74** identifiziert werden. Bei längeren Reaktionszeiten in Verbindung mit den erhöhten Temperaturen wurde lediglich eine Zersetzung der Edukte beobachtet.

Als Lewis-Säure-freie Variante einer *Friedel-Crafts-Acylierung* wurde zusätzlich eine Kupplung unter der Verwendung von Trifluoressigsäure (TFA) in Verbindung mit deren Anhydrid (TFAA), wie sie in der vierstufigen Synthese des Naturstoffs Radermachol von *Buccini* und *Piggott* genutzt wird,³² getestet. Zwar waren die eingesetzten Carbonsäuren **64** bzw. **73** und das Bn-geschützte Fragment B **62** bzw. das Allyl-geschützte **63** trotz Erhitzen unter Reflux stabil gegenüber den harschen Reaktionsbedingungen, allerdings konnte in keinem System ein Umsatz festgestellt werden, sodass lediglich die Edukte reisoliert wurden.

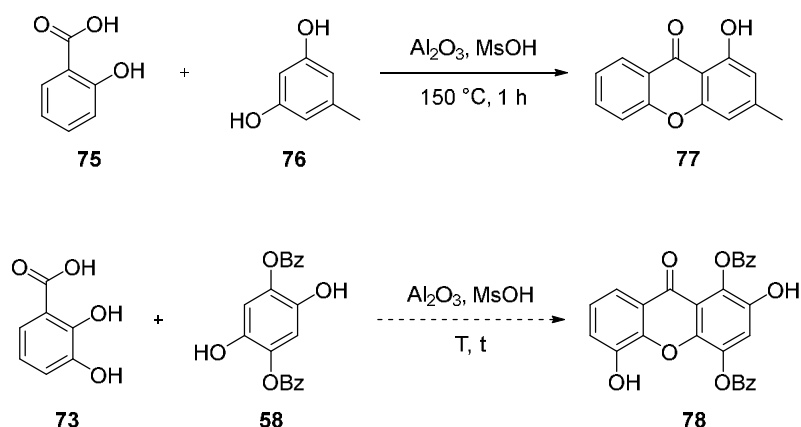
Die *Friedel-Crafts-Acylierung* zur Kupplung der Fragmente mit anschließender Schließung des Systems über eine intramolekulare saure Veretherung bzw. eine basische Umetherung war im ursprünglichen retrosynthetischen Ansatz, der in der Masterarbeit erarbeitet wurde, vorgesehen. Diese Methode wurde an dieser Stelle jedoch auf Grund des ausbleibenden Erfolgs des Aufbaus eines gewünschten Xanthon-Systems verworfen, sodass sich verstärkt auf weitere in der Literatur existierende Ansätze zum Aufbau eines solchen Strukturelements, konzentriert werden konnte.

4.2.2.2 Kondensationsreaktion

Nachdem der vorgestellte Ansatz einer *Friedel-Crafts-Acylierung* zur Kupplung der Fragmente, bei der es sich um eine der am meist verbreiteten Methoden zum Aufbau eines Xanthon-Systems handelt, keine Erfolge erzielt werden konnten, wurden alternative Synthesewege in der Literatur gesucht, die ein ähnliches System an Fragmenten zum Aufbau eines Xanthon

verwenden, sodass die nach dem ursprünglichen Plan synthetisierten Fragmente A und B beibehalten werden konnten.

Als eine solche passende Methode wurde der Ansatz von A. Yari *et al.*³³ erachtet. Innerhalb ihrer Forschung beschäftigten sich Yari *et al.* mit ionenselektiven Elektroden (ISEs). ISEs sind etablierte analytische Werkzeuge, welche je nach Aufbau selektiv die Konzentration bzw. Aktivität bestimmter Ionen aus einer Vielzahl solcher in komplexen Proben über eine konzentrationsabhängige Spannung messen können. Anwendung finden diese ISEs in Bereichen des Umweltschutzes, der Agrarkultur und vor allem der Medizin, da beispielsweise vermutet wird, dass der Einfluss der Toxizität von Aluminiumionen auf Organismen für Krankheiten wie Parkinson oder Alzheimer mit verantwortlich sein kann.³⁴ Yari *et al.* entwickelten eine Elektrode zur Messung von Al(III)-Ionen, die auf dem Xanthon-Derivat HMX (**77**) als neutrales Ionophor basiert (Schema 18). Dieses Xanthon wurde hierbei ausgehend von Saylicylsäure (**75**) und Orcin (**76**) in einer Kondensationsreaktion mittels Alumina und Methansulfonsäure dargestellt.



Schema 18: Vergleich des Systems nach Yari *et al.* (oben) mit dem eigenen (unten).

Als Testsystem für das Fragment A gleicht die bereits zuvor verwendete Dihydroxycarbonsäure **73** bis auf einer weiteren Hydroxyfunktion der bei Yari *et al.* verwendeten Saylicylsäure (**75**). Die größte Ähnlichkeit zu dem dabei verwendeten Orcin (**76**) als Kupplungspartner bietet im eigenen vorliegenden System das Regioisomeren-Gemisch **58** als Fragment B, sodass die Reaktionsbedingungen aus der Literatur an dem gezeigten System getestet wurden, wobei jedoch lediglich eine Zersetzung der Edukts **58** beobachtet werden konnte. Bei den Reaktionsbedingungen der Literatur handelt es sich mit Methansulfonsäure beinhaltend und einstündigem Rühren bei $150\text{ }^\circ\text{C}$ um sehr harsche Bedingungen. Zur

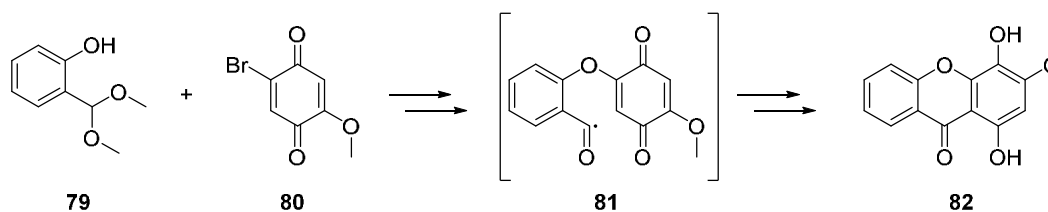
Ermittlung milderer Bedingungen wurden somit temperaturabhängige Zersetzungsversuche durchgeführt. Dabei wurde das Isomeren-Gemisch **58** in Methansulfonsäure gelöst und langsam erhitzt. Bei RT beginnend wurde die Temperatur alle fünf Minuten um 10 °C erhöht, um eine mögliche Zersetzungstemperatur für diese Substanz in Methansulfonsäure zu ermitteln. Während es sich bei dem Gemisch bei RT um eine klare farblose Lösung handelte, verfärbte sich diese ab 50 °C langsam gelblich, bis bei 70 °C eine gelbe Suspension vorlag. Ab 80 °C wurde eine blasse schwarze Farbe angenommen, die sich ab ca. 85 °C verdichtete und eine undurchsichtige Lösung hinterließ. Bei einer Temperatur von 45 °C konnte das Edukt noch zersetzungsfrei mittels Dünnschichtchromatographie (DC) nachgewiesen werden, sodass die Reaktion im Bereich dieser Temperatur wiederholt wurde. Allerdings lag im Vergleich zur Literatur nun ein Unterschied von über 100 °C vor und es konnte auch nach mehrtägiger Reaktionszeit kein Umsatz der Edukte zu Kupplungsprodukt **78** festgestellt werden, sodass auch dieser Ansatz verworfen wurde.

4.3 Radikalischer Aufbau des Xanthons

Der in der Masterarbeit entwickelte ursprüngliche Ansatz zum Aufbau des Xanthon-Systems des Naturstoffs Lysolipin I (**1**) unter der Verwendung eines Carbonsäure-Fragments A **45** und eines Hydrochinon-Fragments B **44** (vgl. Kap. 4.1) blieb ohne Erfolg. Nichtsdestotrotz war die Synthese der einzelnen Fragmente und teilweise auch deren Kupplung erfolgreich, sodass die daraus gewonnenen Erkenntnisse genutzt werden konnten, um ähnliche Systeme zum Aufbau von Xanthonen in der Literatur zu suchen, bei denen eine Modifikation der bestehenden Kupplungsfragmente bzw. lediglich eine kurze neue Syntheseroute zur Darstellung dieser von Nöten sei.

Eine der wenigen sich von einer *Friedel-Crafts-Acylierung* bzw. *-Zyklisierung* unterscheidenden synthetischen Methoden zum Aufbau von hoch-hydroxylierten Xanthonen stellt der Ansatz von *Kraus* und *Liu* dar.³⁵ Ausgehend von dem Acetal **79** und dem Chinon **80** synthetisieren sie über eine acylradikalische Zwischenstufe **81** das Xanthon **82** (Schema 19). Bisherige Versuche einer Kupplung der Fragmente bzw. einer Schließung des Systems zum Xanthon missglückten oftmals auf Grund nicht eintretenden Umsatzes der Edukte. Radikalische Reaktionsbedingungen können solche fehlenden Reaktivitäten zur Reaktion

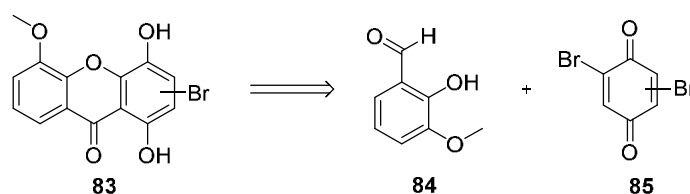
häufig umgehen, sodass dieser Ansatz von *Kraus* und *Liu* für mein vorliegendes System als vielversprechend angesehen wurde.



Schema 19: Syntheseschritte zu einem Xanthon nach *Kraus* und *Liu*.

4.3.1 Anwendbarkeit der radikalischen Synthesestrategie

Vor allem die Entwicklung und Synthese des Fragments A hatte sich in den vorherigen Arbeiten zur Synthese des Nordfragments **42** als komplex und sehr zeitaufwändig dargestellt, sodass die radikalische Synthese eines Xanthons nach dem Ansatz von *Kraus* und *Liu* zunächst an einem weniger komplexen System, einem Test-System, studiert werden sollte. Das in diesem Test-System synthetisierte Xanthon sollte sich allerdings nicht zu sehr von dem zur Synthese von Lysolipin I (**1**) benötigten Xanthon **42** unterscheiden, um eine Übertragung erfolgreich ermittelter Reaktionsbedingungen einzelner Schritte vom Test-System zum authentischen System zu ermöglichen. Anliegend an das von *Kraus* und *Liu* verwendete System und inspiriert durch die unterschiedlichen, biosynthetisch hergestellten Lysolipin-Derivate (vgl. Kap. 2.3.1), bei denen teilweise kein Halogen enthalten war, wurde somit *o*-Vanillin (**84**) als Test-Fragment A und das Chinon **85** als dessen Kupplungspartner und neues Fragment B gewählt (Schema 20).

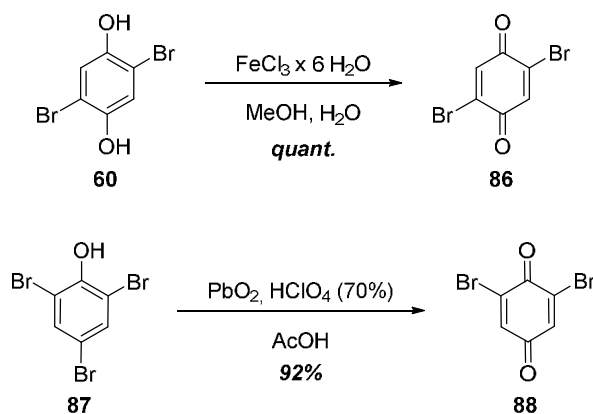


Schema 20: Test-System zur radikalischen Synthesestrategie.

4.3.1.1 Synthese des neuen Fragments B

Als kommerziell erwerbliche Substanz war zu *o*-Vanillin (**84**) als Test-Fragment A keine Synthese mehr nötig. Die Schützung zum Acetal, wie es bei *Kraus* und *Liu* zur Kupplung

verwendet wurde, sollte auf Grund der häufigen Instabilität solcher aromatischer Acetale erst kurz vor der eigentlichen Kupplung der Fragmente erfolgen. Bei Fragment B (**85**) sollte es sich, im Gegensatz zum Kupplungspartner, nicht um ein Test-Fragment handeln. Es wurde geplant die Unterschiede des getesteten und authentischen Systems zur Synthese des Xanthons so gering wie möglich zu halten, sodass dieses Fragment in beiden Systemen identisch sein sollte und in einer kurzen Route darstellbar ist. Auch die zum Ziel gesetzte große Flexibilität der Syntheseroute sollte in diesem kleinen Fragment bereits widerspiegelt werden. Dazu sollte die Position des Bromatoms im resultierenden Xanthon, beim vorliegenden Test-System das Xanthon **83**, variabel für verschieden mögliche Kupplungsreaktionen mit bspw. einem Südfragment **41** sein.



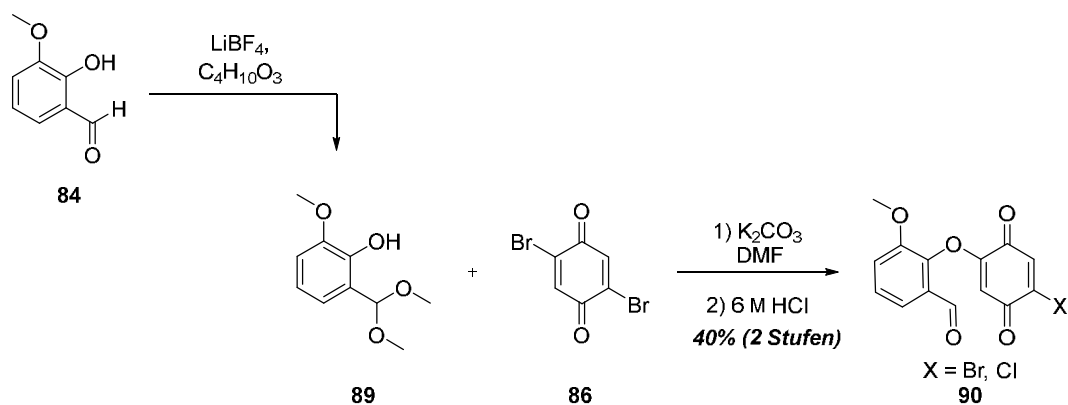
Schema 21: Synthesen zweier neuer Fragmente B.

Diese selbst zum Ziel gesetzten Anforderungen an das Fragment B konnten mit den einstufig synthetisierten Chinonen **86** bzw. **88** erfüllt werden (Schema 21). In einer Oxidation ausgehend von dem in dieser Arbeit bereits zuvor verwendeten Dibromhydrochinon **60** entsteht mittels Eisen(III)-Chlorid³⁶ *quantitativ* ein Fragment B **86**, bei dem sich die beiden Bromsubstituenten in *para*-Stellung gegenüber stehen. Ein alternatives Fragment B **88**, bei dem beide Bromsubstituenten *ortho* zur selben Ketonfunktion stehen, wurde mittels Bleidioxid und Perchlorsäure³⁷ ausgehend von dem Tribromphenol **87** in einer alternativen Oxidationsreaktion mit einer Ausbeute von 92% synthetisiert. Bei dieser Reaktion ist die Notwendigkeit einer säulen-chromatographischen Aufreinigung, trotz Auftreten nur eines Spots bei einer DC, zu beachten. Die Reaktion wird in konzentrierter Essigsäure (Eisessig) durchgeführt, welche trotz intensiver wässriger Aufarbeitung nicht vollständig aus dem entstehenden Rohprodukt zu entfernen ist. Bei der säulen-chromatographischen

Aufreinigung verbleibt die Säure am Beginn der Kieselgelphase und aus dem dunkelorange-braunen Rohprodukt entsteht das saubere gold-gelbe Produkt **88**.

Somit konnten zwei alternative neue Fragmente B in jeweils einstufigen Reaktionen mit exzellenten Ausbeuten dargestellt werden. Ein solch erfolgreicher kurzer Syntheseweg ermöglicht bereits die Produktion eines der beiden zu Beginn benötigten Kupplungsfragmente in großer Menge. Die unterschiedlichen Positionen der Bromsubstituenten ermöglichen eine große Flexibilität bei der Kupplungsstrategie mit einem Südfragment zur Totalsynthese von Lysolipin I (**1**).

4.3.1.2 Kupplung der Fragmente



Schema 22: Kupplung im Test-System.

Um die Kupplung der beiden Fragmente im Test-System unter denselben Reaktionsbedingungen durchführen zu können wie sie bei dem System von *Kraus* und *Liu*³⁵ vorliegen, musste die Aldehydfunktion des *o*-Vanillin (**84**) zunächst mittels LiBF_4 und Trimethylorthoformiat acetalisiert werden (Schema 22). Das dabei entstandene Acetal **89** war unter Normalbedingungen nicht stabil und zerfiel langsam zurück zum Aldehyd, sodass es ohne Isolation sofort für die Kupplung mit Fragment B **86** verwendet wurde. Initiiert durch die Base K_2CO_3 mit anschließender Hydrolyse, bei der das zu diesem Zeitpunkt noch restlich vorliegende Acetal vollständig in den Aldehyd überführt wird, wurde das Kupplungsprodukt **90** gewonnen.

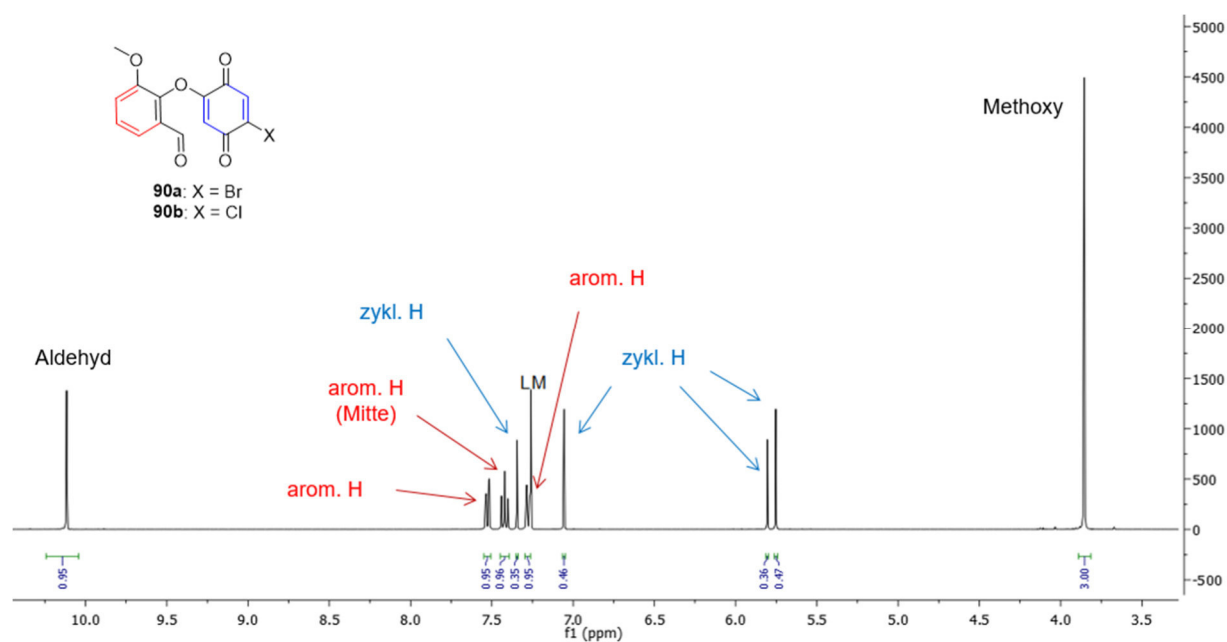
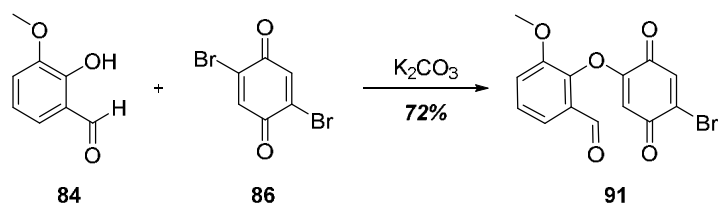


Abbildung 8: ^1H -NMR des Produkt-Gemischs **90a** und **90b**.

Allerdings konnte bei diesem Chinon **90** bereits im ^1H -NMR ein teilweise doppelter Datensatz beobachtet werden (Abb. 8). Während die Signale der Methoxy- und der Aldehydfunktion, sowie die der aromatischen Wasserstoffatome des linken Molekülteils (rot) einfach vorliegen, sind vier Singulett für die im Molekül lediglich zweifach vorhandenen zyklischen Wasserstoffatome des rechten Molekülteils (blau) zu finden. Da nur bei dem rechten Molekülteil ein doppelter Datensatz vorlag war die Vermutung naheliegend, dass es sich bei dem Produkt-Gemisch **90** um zwei Verbindungen handelt, welche sich im Chinon-System des Moleküls unterscheiden und keinen Einfluss auf den aromatischen Ring des Produkts ausüben. Durch Analysen mittels des ^{13}C -NMRs und der Massenspektroskopie wurde ein Gemisch aus dem gewünschten bromierten (**90a**) und einem unerwünschten chlorierten Produkt (**90b**) identifiziert. Im zweiten Abschnitt der Reaktion wird zur Hydrolyse 6 M Salzsäure hinzugefügt, wodurch es zu einem teilweisen Halogen-Austausch zwischen dem bereits im Edukt vorhandenen Brom und dem durch die Säure zugeführten Chlorid kommt. Anschließende Versuche, bei denen 1-4 M Salzsäuren verwendet wurden, ergaben ebenfalls das Produkt-Gemisch **90a/90b**.

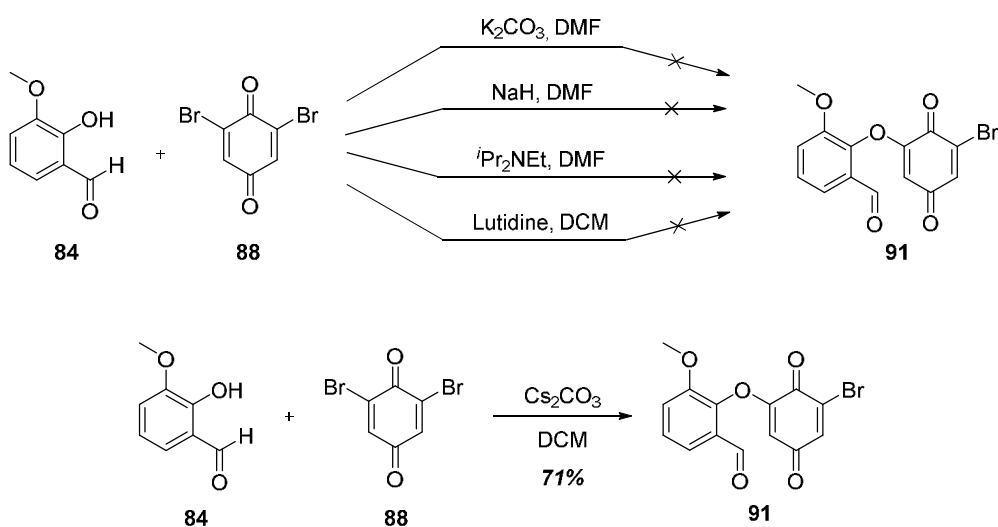
Um den Einsatz der Säure vollkommen umgehen zu können wurde die Kupplung mit dem freien Aldehyd des *o*-Vanillin (**84**) getestet. In der Veröffentlichung von Kraus und Liu³⁵ wurde die Notwendigkeit der Acetalisierung beschrieben, da eine Kupplung ansonsten nicht erfolgreich war, sodass dieser Ansatz zunächst nicht verfolgt wurde.



Schema 23: Modifizierte Kupplung im Test-System.

Es stellte sich heraus, dass die Kupplung im vorliegenden System auch ohne vorläufige Acetalisierung mit einer Ausbeute von 72% erfolgreich war. Durch den Einsatz des freien Aldehyds des *o*-Vanillin (**84**) als Kupplungsfragment war keine nachfolgende Hydrolyse, und somit auch nicht der Einsatz von Salzsäure, nötig und Chinon **91** konnte als reines Produkt erhalten werden.

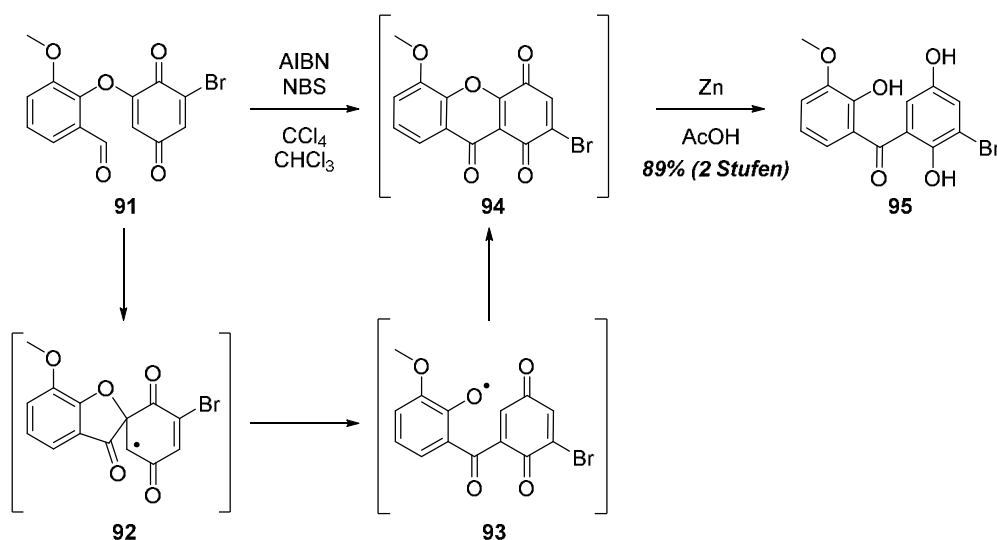
Zur Darstellung der Flexibilität der Syntheseroute sollte diese Kupplung ebenfalls mit dem alternativen Fragment B **88** durchgeführt werden, sodass ein weiteres Kupplungsprodukt **92** entsteht, welches den Bromsubstituenten an einer anderen Position trägt (Schema 24). Entgegen der Erwartung, konnte bei dieser Kupplung unter denselben verwendeten Reaktionsbedingungen wie zuvor kein Umsatz der Edukte beobachtet werden. Auch der Einsatz stärkerer Basen wie NaH blieb ohne Erfolg. Die Verwendung von Hünig's Base oder Lutidin als organische Basen führten ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt. Da es sich bei dem neuen Reaktionssystem während der Reaktion stets um eine Suspension handelte, wurde das Lösungsmittel DMF durch DCM ersetzt, in dem sich das zuvor verwendete K_2CO_3 jedoch nicht mehr löste.



Schema 24: Kupplung mit dem alternativen Fragment B **88**.

Da sich das alternative Kupplungsfragment B **88** gut in DCM löste, die Base K_2CO_3 es jedoch nicht tat, musste eine geeignete neue Base für das System gefunden werden. Als weitere Carbonat-Base, um nicht zu stark vom bereits erfolgreichen vorherigen Kupplungssystem abzuweichen, wurde Cs_2CO_3 gewählt. Nach dem HSAB-Konzept zählt Cs_2CO_3 , vor allem durch die Eigenschaften des Cäsiumkations, als weiche Base und ist somit, obwohl es sich um eine anorganische Verbindung handelt, nahezu vollständig löslich in verschiedensten organischen Lösungsmitteln³⁸ und bietet dadurch nachweislich oftmals Vorteile in organischen Reaktionen wie z.B. in der Suzuki-³⁹ oder der Heck-Kupplung.⁴⁰ Durch diese Modifikationen der Reaktionsbedingungen hinsichtlich des verwendeten Lösungsmittels und der eingesetzten Base war auch die Synthese des alternativen Kupplungsproduktes **91** in gleichen Ausbeuten wie zuvor möglich. Für später durchgeführte, wiederholte Kupplungen wurden stets diese Reaktionsbedingungen verwendet, da die Handhabung von DCM als Lösungsmittel in der Aufarbeitung einer Reaktion, vor allem hinsichtlich der Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wesentlich angenehmer und somit auch effizienter ist, als die von DMF.

4.3.1.3 Schließung zum Xanthon



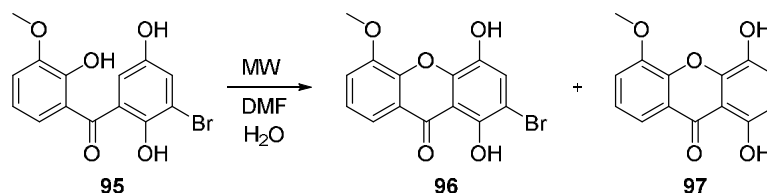
Schema 25: Umsetzung des Kupplungsproduktes **91**.

Den Reaktionsbedingungen der Veröffentlichung von *Kraus* und *Liu*³⁵ folgend wurde das Kupplungsprodukt **91** mit frisch umkristallisierten NBS und AIBN als Radikalstarter in einem Gemisch aus Chloroform und Tetrachlormethan weiter umgesetzt. Durch NBS können Arylaldehyde in Säurebromide umgewandelt und für nachfolgende Reaktionen aktiviert werden.⁴¹ In dem von *Kraus* und *Liu* postulierten Mechanismus zu dieser Reaktion wird angenommen, dass über eine radikalische 5-*exo-trig*-Zyklisierung eine spirozyklische Übergangsstufe **92** entsteht, welche nach der Eliminierung des Phenolatradikals zu **93** eine Rotation der Chinon-Struktur des Moleküls zu Folge hat, wodurch sich die Position des Bromsubstituenten verlagert. Durch eine anschließende Zyklisierung mit nachfolgender Oxidation kann die Xanthon-Struktur **94** entstehen, die durch säulenchromatographische Aufreinigung zerfällt und somit nicht rein bzw. nur in sehr geringer Ausbeute isolierbar ist. Bei der Aufarbeitung der Reaktion war es essentiell, das Rohprodukt über Celite® zu filtrieren bevor es gewaschen und weiter umgesetzt werden konnte, um Rückstände von eingesetzten Reagenzien und Zerfallsprodukten abzutrennen. Versuche ohne eine solche Filtration resultierten stets in der Notwendigkeit einer HPLC-Trennung folgender Produkte, was die Gesamtausbeute der Syntheseroute stark reduzierte.

Durch eine anschließende Reduktion des Chinons **94** zum Hydrochinon **95** mit Zinkstaub in Essigsäure wurde die Xanthon-Struktur wieder geöffnet. Versuche einer katalytischen Hydrierung unter Standardbedingungen durch *Kraus* und *Liu* an deren Systemen führten zu

einer für die weitere Syntheseroute zu geringen Ausbeute.³⁵ Für eine solch komplexe Reaktion über zwei Reaktionsstufen war nach Verbesserung der Reaktionsbedingungen hinsichtlich meines vorliegenden Systems die erreichte exzellente Ausbeute von 89% vollkommen unerwartet.

Tabelle 2: Schließung zum Xanthon-System.



| | Power [W] | Temperatur [°C] | Reaktionszeit [h] | Produkt |
|---|-----------|-----------------|-------------------|--------------------|
| 1 | 300 | 180 | 5 | Zersetzung |
| 2 | 200 | 140 | 2 | 96 (24%) |
| 3 | 200 | 150 | 3 | 97 (45%) |
| 4 | 200 | 140 | 6 | 96 (34%) |
| 5 | 200 | 145 | 6 | 96 / 97 (1:1, 53%) |
| 6 | 200 | 140 | 9 | 96 (45%, brsm 57%) |
| 7 | 200 | 140 | 14 | 96 / 97 (1:1, 34%) |

Für die Schließung des Hydrochinons **95** zum gewünschten Xanthon **96** wurden verschiedene Reaktionsbedingungen in einer Mikrowelle getestet, da sich die angegebenen Bedingungen³⁵ von *Kraus* und *Liu* laboratorisch nur in einer solchen verwirklichen lassen (Tab. 2). Als ein maximal erlaubter Druck im Reaktionsgefäß wurden 6 bar eingestellt und die Aufheizzeit der Probe wurde auf ca. 1.5 min festgelegt. Bei den in der Veröffentlichung verwendeten Bedingungen konnte im vorliegenden System lediglich eine Zersetzung des Eduktes beobachtet werden (Eintrag 1). Die zu harschen Reaktionsbedingungen mit mehrstündigem Rühren bei 180 °C waren nicht auf das System übertragbar. Durch eine Verringerung der Bestrahlungspower der Mikrowelle auf 200 W, der Reaktionstemperatur auf 140 °C und der Reaktionszeit auf 2 h konnte das gewünschte Produkt **96** erhalten werden (Eintrag 2). Um die Ausbeute von 24% hierbei zu steigern, wurde die Temperatur und die Reaktionszeit leicht erhöht (Eintrag 3), wodurch jedoch nur das Xanthon **97** isoliert werden konnte, bei welchem

der Bromsubstituent eliminiert wurde. Eine leichte Erhöhung der Temperatur von 10 °C führte ausschließlich zu einem anderen Produkt in einer Ausbeute von 45%, wodurch die Empfindlichkeit dieser Reaktion gegenüber den Reaktionsbedingungen verdeutlicht wird. Bei gleichbleibender Temperatur und lediglich Erhöhung der Reaktionszeit konnte wieder das gewünschte Xanthon **96** mit leicht verbesserter Ausbeute von 34% synthetisiert werden. (Eintrag 4). Eintrag 5 zeigt eine Annäherung der Bedingungen beider vorheriger Einträge. Die Erhöhung der Temperatur um 5 °C bei gleichbleibender Reaktionszeit führt zu einem homogenen Gemisch beider Xanthane, welches sich nicht auftrennen lässt, wodurch eine Obergrenze der Temperatur für diesen Ringschluss von 140 °C ermittelt wurde. In den nachfolgenden Reaktionen in der Mikrowelle wurde dementsprechend nur noch die Reaktionszeit erhöht, wobei das beste Ergebnis bei einer Reaktionszeit von 9 h mit einer Ausbeute von 45% des gewünschten Xanthon **96** erzielt wurde (Eintrag 6). Als die Reaktion fünf weitere Stunden in der Mikrowelle verblieb, wurde erneut ein Produktgemisch beider Xanthane erhalten (Eintrag 7). Die moderaten Ausbeuten sämtlicher durchgeführter Reaktionen hängen sowohl mit den sehr harschen Bedingungen des Ringschlusses, als auch mit der hohen Polarität des Produktes zusammen, wodurch bei der säulenchromatographischen Aufreinigung der Rohprodukte stets eine gewisse Menge an Produkt verloren ging. Versuche der Durchführung dieser Reaktion ohne die Verwendung der Mikrowelle führten mit Refluxtemperaturen von bis zu 120 °C ebenfalls zu diesem Gemisch oder es konnte kein Umsatz festgestellt werden.

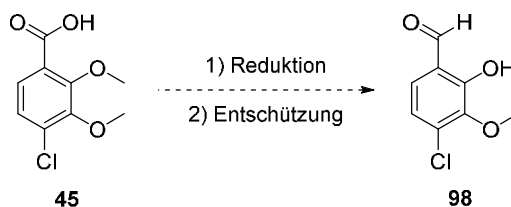
Mit der Darstellung der Verbindung **96** konnte ein erstes Xanthon in der Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) synthetisiert werden, welches sich auf Grund der hohen strukturellen Ähnlichkeit zu Nordfragment **42** und der kurzen Syntheseroute ideal als Test-System für nachfolgende Kupplungsversuche eignete. Bereits biosynthetisch isolierte Lysolipin-Derivate hatten teilweise, zum Vergleich der biologischen Aktivität, die Anforderung einer Eliminierung des Halogens aus der Struktur des Naturstoffs (vgl. Kap. 2.3.1). Die durchgeführte Synthese des Xanthon **96** kann somit einen Grundstein zur gezielten chemischen Darstellung einer Vielzahl von wissenschaftlich interessanten Lysolipin-Derivaten bilden und war essentiell für die nachfolgenden Ergebnisse dieser Dissertation.

4.3.2 Erste Synthese des authentischen Xanthons

Nachdem über die radikalische Synthesestrategie erfolgreich ein erstes Xanthon **96** als Test-System dargestellt werden konnte, sollte diese Route selbstverständlich auch auf das authentische System zu einer ersten Synthese des Nordfragment **42** angewendet werden. Mit einer erfolgreichen Darstellung und Isolation dieses Produkts würde bereits die Hälfte des hexacyklischen Grundgerüsts des Lysolipins I (**1**) vorliegen und es wäre ein großer Schritt hin zu einer ersten erfolgreichen Totalsynthese dieses Naturstoffes.

4.3.2.1 Synthese des Fragments A

Während bei den Versuchen zur Anwendbarkeit des radikalischen Aufbaus der Xanthon-Struktur bereits die Fragmente B **86** bzw. **88**, welche auch in der Synthese des authentischen Systems verwendet werden sollten (vgl. Kap. 4.3.1.1), dargestellt wurden, diente *o*-Vanillin (**84**) als ein Test-Fragment zu Fragment A als Kupplungspartner. Eine Synthese bzw. Modifikation des bereits synthetisierten Fragment A **45** angepasst auf die radikalische Synthesestrategie des Xanthons blieb dementsprechend bisher aus (vgl. Kap. 4.2.1).

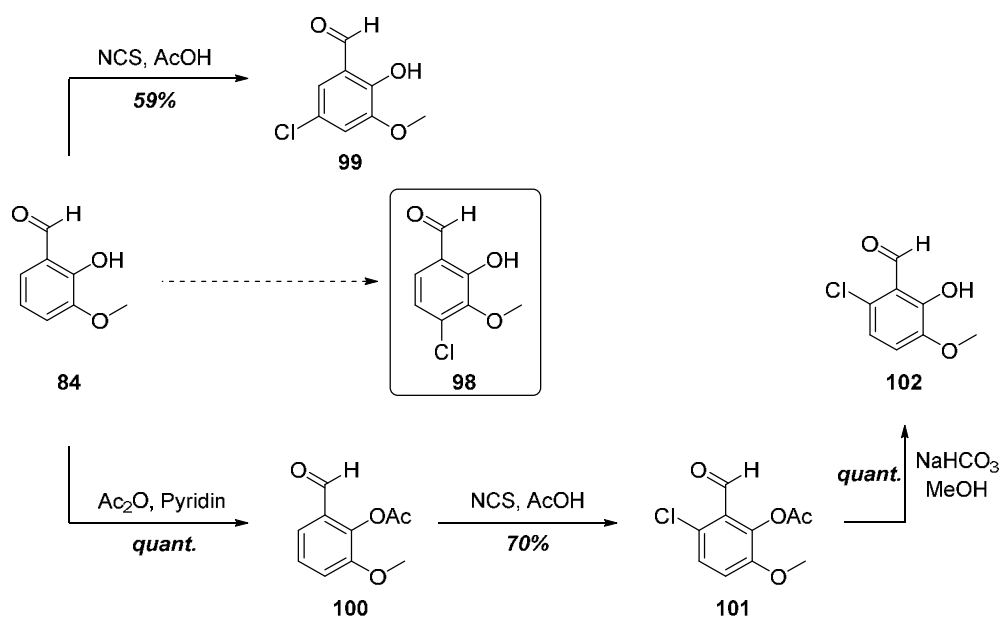


Schema 26: Modifikation des Fragment A **45**.

Das für den ursprünglichen Synthesepfad dargestellte Fragment A **45** sollte durch eine Reduktion der Carbonsäurefunktion in einen Aldehyd, und anschließend durch eine selektive Entschützung der zu der Aldehydfunktion in *ortho*-Stellung befindlichen Methoxygruppe in das neue Kupplungsfragment A **98** überführt werden. Auf Grund von gering verfügbarer Restmenge von Carbonsäure **45** wurden nur wenige Versuche hinsichtlich dieser Modifikation unternommen, welche zu nicht zufrieden stellenden Ergebnissen in Betracht von Aufarbeitung, Aufreinigung und Ausbeute des Produktes führten. Auch eine Umkehr der Reaktionsabfolge führte nicht zu befriedigenden Ergebnissen, da eine selektive Entschützung der Carbonsäure **45** nicht möglich war. Das Fragment A **45** wurde zuvor auf zwei

verschiedenen Routen synthetisiert, bei der eine sehr kurze Route von lediglich drei Reaktionen mit einer geringen Gesamtausbeute von 16% auftrat, und die andere, mit sechs Reaktionsschritten doppelt so lange Route, eine Gesamtausbeute von 63% vorwies. Die Modifikationen zum neuen Kupplungsfragment A **98** würden die Ausbeuten für beide Synthesewege zusätzlich stark reduzieren und mit zwei zusätzlichen Reaktionen beide Routen verlängern, sodass neue Synthesestrategien zur Darstellung des neuen Fragment A **98** entwickelt wurden.

Das, bei den Versuchen zur Anwendbarkeit des radikalischen Aufbaus der Xanthon-Struktur verwendete, *o*-Vanillin (**84**) weist, bis auf ein Chloratom in *para*-Stellung zur Aldehydfunktion, ein identisches Substitutionsmuster wie das gewünschte neue Fragment A **98** auf (Schema 27). Es war daher naheliegend, eine Einführung eines Chlorsubstituenten an diese Position zu versuchen.



Schema 27: Chlorierung von *o*-Vanillin (**84**).

Eine direkte Chlorierung von *o*-Vanillin (**84**) mit NCS in Essigsäure⁴² erzielte Aldehyd **99**, bei welchem der Chlorsubstituent in *meta*-Stellung zur Aldehydfunktion sitzt.

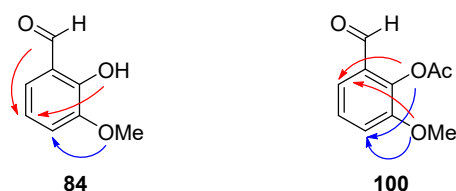
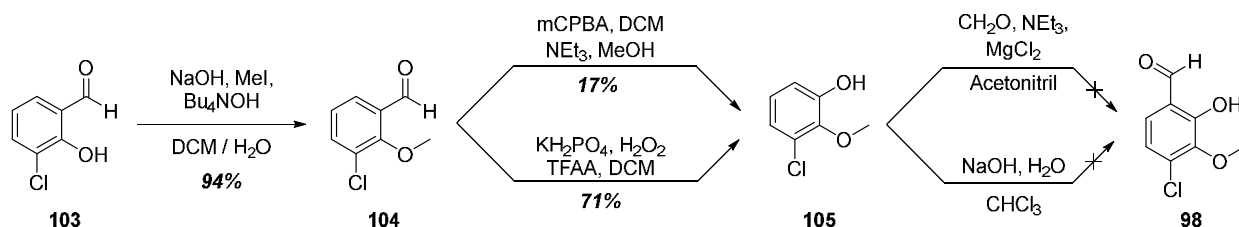


Abbildung 9: Erwünschte (blau) und unerwünschte (rot) dirigierende Substituenteneffekte.

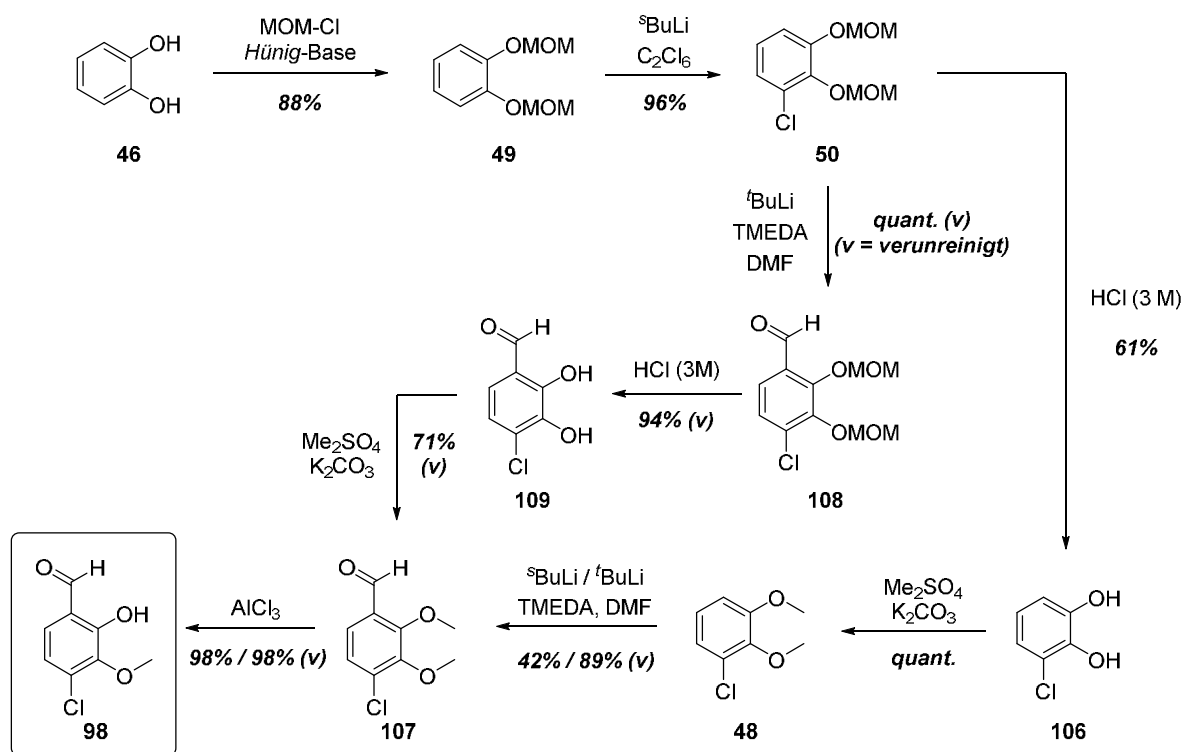
Aldehydfunktionen sind als -I/-M-Substituenten Elektronenakzeptoren und dirigieren somit bei einer elektrophilen aromatischen Substitutionsreaktion ein aktiviertes Halogenid in eine *meta*-Position⁴³ (Abb. 9). Der zusätzliche *para*-dirigierende Effekt der Phenolgruppe als -I/+M-Substituent bekräftigt die Bevorzugung dieser Position für den Chlorsubstituenten, sodass die durch die Methoxygruppe als schwächerer -I/+M-Substituent bevorzugte, im Produkt erwünschte *ortho*-Position unsubstituiert bleibt. Um dennoch eine Bevorzugung dieser Position zu erreichen, wurde die Phenolgruppe durch eine Acetylierung^{44,45} in einen mittelstarken -I/-M-Substituenten⁴⁶ mit einer *meta*-Direktion umgewandelt. Zwar erfolgte im Vergleich zum vorherigen Edukt die Bevorzugung einer *meta*-Position zu dieser Gruppe bei der Chlorierung des Aldehyds **100**, allerdings zeigten spätere NOE-Messungen, dass es sich bei dem Produkt um das unerwünschte *meta*-substituierte Acetyl **101** handelte. Da kein weiteres Produkt isoliert werden konnte, scheint diese Position stark bevorzugt zu sein. Auf Grund des Auftretens von je zwei bevorzugenden Substituenteneffekten der jeweiligen *meta*-Position scheint die Bevorzugung des isolierten Produkts sterischer Natur zu sein. Die Methoxyfunktion in *ortho*-Stellung zur erwünschten Chlorierungsposition schirmt diese Position direkt am Ring liegend stärker ab als die Aldehydgruppe mit ihrer *ortho*-Position. Zusätzlich wäre eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Aldehydwasserstoff und dem Sauerstoff der Acetylgruppe denkbar, wodurch der Aldehyd leicht zu dieser Funktion hingezogen werden würde und mehr Platz für einen elektrophilen Angriff auf die benachbarte freie *ortho*-Position zur Verfügung stehe.

Ein weiterer Ansatz zur Synthese des Fragments A **98** ausgehend von dem geschützten *o*-Vanillin **100** beinhaltete eine Nitrierung⁴⁷ mit anschließender Reduktion⁴⁸ und die Substitution der dabei entstehenden Aminogruppe durch eine Diazotierung mittels einer *Sandmeyer*-Reaktion.⁴⁹ Dieser Ansatz wurde jedoch schnell verworfen, da unter den sehr harschen Reaktionsbedingungen in rauchender Salpetersäure bei der Nitrierung trotz der literaturbekannten Reaktion lediglich Ausbeuten von maximal 11% erhalten werden konnten. Eine Chlorierung des *o*-Vanillin (**84**) war nicht möglich und auch bei vorherigen Synthesen von verschiedenen Fragmenten war oft die Einführung des Chlorsubstituenten problematisch. Somit wurde die Modifikation von 3-Chlorsalicylaldehyd (**103**) versucht, welcher im Substitutionsmuster bereits ein Chloratom trägt (Schema 28).



Schema 28: Modifikationen an 3-Chlorsalicylaldehyd (**103**).

Durch eine Methylierung von 3-Chlorsalicylaldehyd (**103**) konnte der geschützte Aldehyd **104** gewonnen werden. Bei der nachfolgenden Umwandlung der Aldehyd- in eine Hydroxyfunktion konnte das Phenol **105** unter Einsatz des Oxidationsmittels *meta*-Chlorperbenzoesäure nur in Ausbeuten von unter 17% gewonnen werden. Die Änderung der Reaktionsbedingungen zu einer *Dakin*-Reaktion ermöglichten eine Steigerung der Ausbeute hin zu 71%. Der anschließende Versuch der Einführung der Aldehydfunktion mittels Paraformaldehyd und MgCl_2 missglückte jedoch. Mechanistisch sollte hierbei das Magnesium zwischen das Phenol und ein Paraformaldehyd-Molekül koordinieren.⁵⁰ Nach einer Umlagerung des oxidativen Additionsprodukts mit einem weiteren Paraformaldehyd-Molekül wurde die Entstehung des Fragment A **98** neben Methanol erhofft. Allerdings scheint die im Phenol **105** befindliche Methoxygruppe in *ortho*-Stellung zur Hydroxyfunktion diesen Mechanismus zu unterbinden. Es findet vermutlich eine intramolekulare Koordination des Magnesiumchlorids zwischen diese beiden Funktionen statt, sodass kein Paraformaldehyd-Molekül mehr an diesen Komplex koordinieren kann. Auch durch die Durchführung einer *Reimer-Tiemann*-Reaktion mit Natronlauge und Wasser in Chloroform,⁵¹ bei der sich ein Dichlorcarben an das unter den Reaktionsbedingungen vorliegende mesomere Phenolat-Anion hätte anlagern sollen,⁵² konnte das gewünschte Fragment A **98** nicht isoliert werden. Von Phenol **105** ausgehend wäre theoretisch auch eine MOM-Schützung mit anschließender *ortho*-Formylierung und Entschützung denkbar, wie sie bereits ähnlich in der Synthese zu Fragment A **45** durchgeführt wurden (vgl. Kap. 4.2.1). Zeitgleich zu den im vorliegenden Kapitel dargestellten Versuchen wurden zwei Syntheserouten entwickelt, welche einen vergleichbaren Ansatz führen und auf diesen früheren Reaktionen zu diesem Fragment fundieren (Schema 29).



Schema 29: Syntheserouten zu Fragment A 98.

Der chlorierte Aromat **50** wurde wie in dieser Arbeit zuvor präsentiert aus Katechol (**46**) synthetisiert. Ausgehend von diesem, wurden zwei flexible Synthesewege entwickelt, welche sich lediglich durch die Reihenfolge der Reaktionen voneinander unterscheiden. Auf einer ersten Route werden die MOM-Schutzgruppen durch 3 M Salzsäure entfernt. Versuche mit unterschiedlich konzentrierter Säure konnten keine Verbesserung der Ausbeute von 61% bewirken. Durch eine unter gleichen Reaktionsbedingungen wie zuvor durchgeführte Methylierung konnte erneut das Dimethoxybenzol **48** gewonnen werden. In der vorherigen zweistufigen Synthese zu diesem Produkt (vgl. Kap. 4.2.1) konnte es mit einer Ausbeute von 41% gewonnen werden. Die hier gezeigte Route ist bis zu diesem Produkt mit vier Reaktionen zwar doppelt so lang, synthetisiert es jedoch mit einer Gesamtausbeute von 51%. Bei der nachfolgenden *ortho*-Formylierung wurden unter Einsatz von $^s\text{BuLi}$ drei verschiedene Produkte zu gleichem Anteil von je ca. 33% erhalten (Abb. 10).

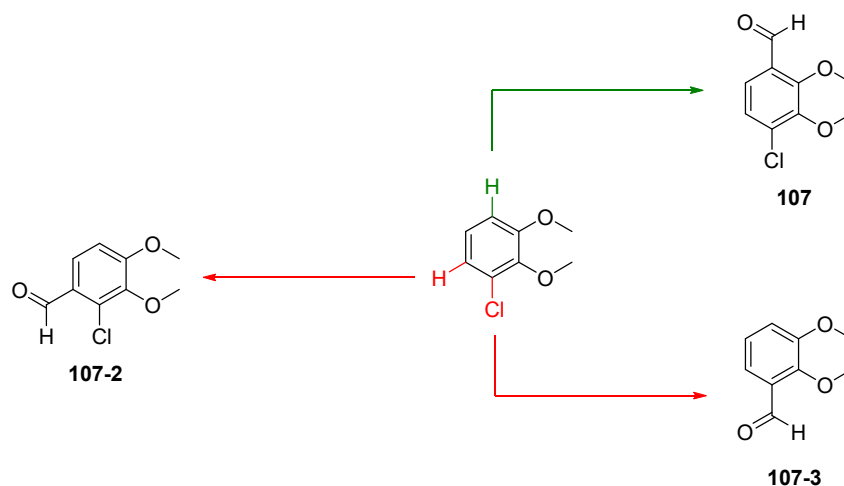


Abbildung 10: Drei *ortho*-Formylierungs-Produkte.

Mechanistisch findet im ersten Teilschritt der *ortho*-Formylierung eine *ortho*-Metallierung statt. Das Aggregationscluster des eingesetzten $^s\text{BuLi}$ wird durch die Metallierungsdirigierenden Substituenten des Aromaten aufgebrochen, wodurch es zu einer Aktivierung der Organolithium-Verbindung und einer Abstraktion eines *ortho*-ständigen Wasserstoffatoms durch das gebildete Carbanion kommt, sodass das entsprechende Kohlenstoff-Atom am Aromaten lithiiert wird.⁵³ Im Edukt **48** dieser Reaktion gibt es mit den beiden Dimethoxyfunktionen und dem Chlorsubstituent drei solcher dirigierender Gruppen mit einem *+M*-Effekt. Bei einer Abstraktion des *ortho*-Wasserstoffs der Dimethoxygruppe kann in der anschließenden Formylierung der gewünschte Aldehyd **107** entstehen. Bei einer Abstraktion des neben dem koordinierenden Chlorsubstituenten ständigen Wasserstoffatoms entsteht der Aldehyd **107-2**. Als drittes Produkt konnte der Aldehyd **107-3** isoliert werden, welcher nach einem Lithium-Halogen-Austausch mit nachfolgender Formylierung entsteht. Eine Bevorzugung zu 89% des gewünschten Produkts **107** konnte durch den Einsatz der leicht sterisch anspruchsvolleren Organolithium-Verbindung $^t\text{BuLi}$ erreicht werden. Allerdings beinhalten sämtliche auch nachfolgende Reaktionen der *ortho*-Formylierung mit $^t\text{BuLi}$ in dieser Synthese zu Fragment A **98** eine nicht durch säulenchromatographische Aufreinigung abzutrennende Verunreinigung (v für verunreinigt) im $^1\text{H-NMR}$. Diese Verunreinigung kann allerdings zu einem späteren Zeitpunkt in dieser Arbeit durch eine weitere Reaktion abgetrennt werden (vgl. Kap. 4.4.2).

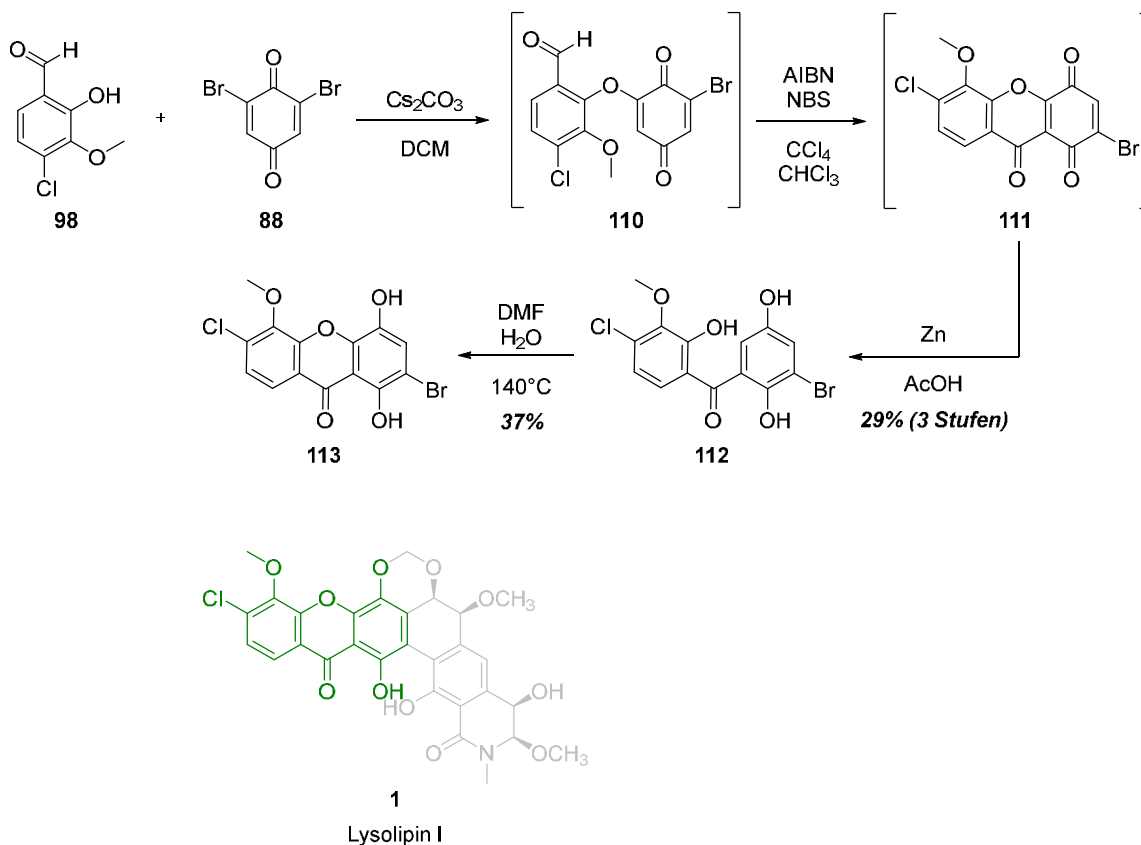
Als alternativen Syntheseweg zu Aldehyd **107** ausgehend von dem chlorierten Benzol **50** wurden die MOM-Schutzgruppen als bessere *ortho*-dirigierende Substituenten im Vergleich zu Methoxyfunktionen für die *ortho*-Formylierung ausgenutzt. Unter dem Einsatz von $^t\text{BuLi}$

zeigt sich, wie erwartet, eine deutliche Verbesserung der Ausbeute zu einem *quantitativ* erhaltenem Aldehyd **108**. Auch die Ausbeute der Entschützung durch die Säure wird durch den zusätzlichen negativen induktiven Effekt der Aldehydfunktion auf 94% erhöht. Die anschließende Methylierung produziert Aldehyd **107** mit einer Gesamtausbeute von 56%, während der erste Syntheseweg eine Gesamtausbeute von 46% zu dieser Verbindung hat. Durch eine Vielzahl von Versuchen mit verschiedenen Lewis-Säuren und Reaktionsbedingungen zur selektiven Entschützung der *ortho*-ständigen Methoxygruppe der Aldehydfunktion konnte in 98%-iger Ausbeute das gewünschte Fragment A **98** synthetisiert werden. Mit einer Gesamtausbeute von 55% über sechs Reaktionen zu diesem komplex-substituierten Fragment stellte sich der gezeigte mittlere Reaktionsweg als äußerst erfolgreich dar, sodass nun Versuche zur Schließung des Xanthon, wie es im Naturstoff vorliegt, erfolgen konnten.

4.3.2.2 Schließung zum authentischen Xanthon

Durch die erfolgreiche Synthese der beiden Kupplungsfragmente, Fragment A (**98**) und Fragment B (**88**), war es nun möglich, Versuche zum Aufbau eines Nordfragments **42**, wie es als Xanthon in der Struktur des Naturstoffs Lysolipin I (**1**) vorkommt, durchzuführen. Die Reaktionsbedingungen zur Darstellung des Xanthons über die radikalische Synthesestrategie wurden bereits durch das Test-System **96** ermittelt und konnten auf das authentische System übertragen werden (vgl. Kap. 4.3.1).

Dennoch entstehen durch den zusätzlichen Chlorsubstituenten im authentischen System Unterschiede in der Durchführung der einzelnen Reaktion (Schema 30). So konnte z.B. das Kupplungsprodukt **110** der Fragmente, im Gegensatz zum Test-System, nicht isoliert werden. Bereits eine saure Aufarbeitung des Produkts führte zu Zerfallsprodukten der Edukte, sodass zu einer rein basischen Aufarbeitung übergegangen wurde.



Schema 30: Schließung zum authentischen Xanthon.

Auch bei sämtlichen Versuchen einer säulenchromatographischen Aufarbeitung konnte ein Zerfall des Kupplungsproduktes beobachtet werden, sodass nach einer Vielzahl von Reaktionen beschlossen wurde mit der Route ohne eine Isolation fortzufahren. Das bei der darauffolgenden Schließung zum Xanthon, durch die radikalischen Bedingungen mit AIBN und NBS, entstandene Chinon **111** wurde bereits im Test-System zu dieser Syntheseroute nicht isoliert, sodass eine erste Isolation auf dieser Route des authentischen Systems letztendlich erst bei dem Hydrochinon **112** nach der Reduktion, bei der sich das Xanthon wieder öffnet, erhalten wird. Wie zuvor in dieser Arbeit beschrieben verläuft der radikalische Ringschluss über ein Spirozentrum, sodass nach einer Rotation die Position des Bromsubstituenten wechselt. Dieses erste isolierte Produkt wurde ausgehend von der Kupplungsreaktion in einer Ausbeute von 29% über drei Reaktionsstufen gewonnen. Unter den zuvor für die Schließung des Xanthons in der Mikrowelle ermittelten Reaktionsbedingungen gelang die Isolation des Xanthons **113** mit einer Ausbeute von 37%. Als Nebenprodukt wurde erneut das Xanthon mit eliminiertem Bromsubstituenten beobachtet. Von Katechol (**46**) zur Synthese des Fragment A **98** beginnend wurde somit das Nordfragment **113** mit einer Gesamtausbeute von 6% über zehn Stufen in der längsten linearen Sequenz synthetisiert. Bei der vorliegenden Route

spiegeln vor allem die Reaktionen zum Aufbau des Xanthons den die Ausbeute am meisten reduzierenden Faktor wider. Im Vergleich dazu lag die Gesamtausbeute zur Synthese des Test-Xanthon **96** bei 29%, allerdings über lediglich fünf Stufen in der längsten linearen Sequenz, da keine Darstellung eines Fragment A nötig war. Dieser Umstand zeigt zusätzlich die Qualität und Dringlichkeit des gewählten Test-Systems für spätere Versuche zur fortführenden Totalsynthese des Naturstoffs.

Trotz einer Gesamtausbeute von 6% stellt diese Syntheseroute mit einem radikalischen Ringschluss als Schlüsselschritt die erste erfolgreiche chemische Synthese eines hochsubstituierten bzw. -oxidierten Xanthons **113** dar, wie es im Naturstoff Lysolipin I (**1**) vorliegt. Hinsichtlich einer Totalsynthese dieses Naturstoffs liegt somit bereits die Hälfte des identisch substituierten Grundgerüsts der Struktur vor, die, durch die modifizierbare Position des Bromsubstituenten, eine große Flexibilität für die fortschreitende Kupplungsstrategie mit einem entsprechenden Südfragment des Grundgerüsts bietet.

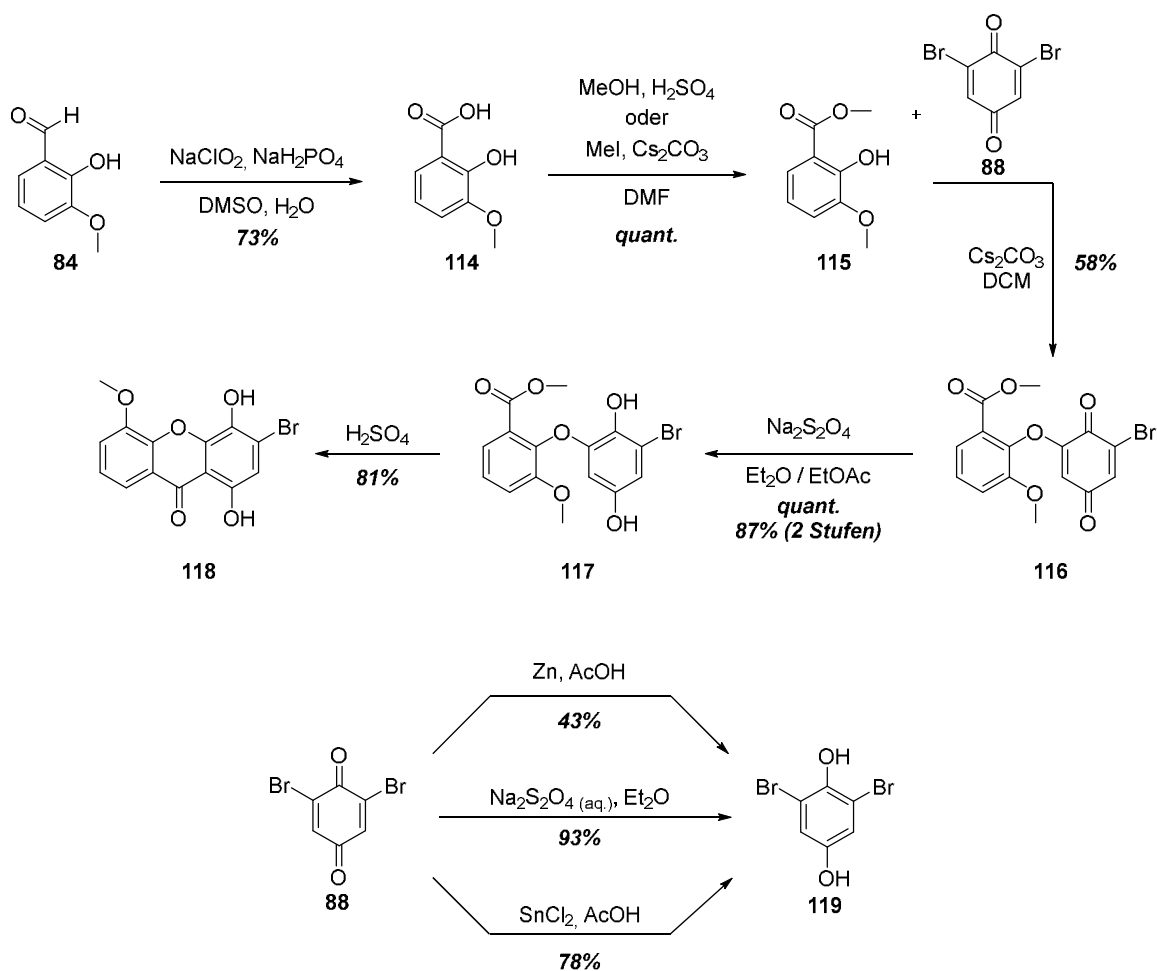
4.4 Alternativer Aufbau des Xanthons

Durch die erfolgreiche Synthese des Xanthons **113** gelang es ein Nordfragment, wie es im Naturstoff identisch vorliegt, darzustellen (vgl. Kap. 4.3.2.2). Für Studien zu anschließenden Kupplungsversuchen mit einem entsprechenden Südfragment wird eine große Menge an Substanz benötigt, um eine möglichst große Vielzahl an verschiedensten Reaktionen austesten zu können. Die angewendete radikalische Synthesestrategie zum Aufbau des Xanthons brachte diesbezüglich, neben der geringen Ausbeute, einen stark limitierenden Faktor durch die letzte Reaktion zur Schließung des Ringsystems hinsichtlich der praktischen Durchführung mit sich. Diese Reaktion wurde in einer Mikrowelle durchgeführt, in der spezielle, den Dampfdruck- und Strahlungsbedingungen bestehende, geschlossene Gefäße verwendet werden. Im vorliegenden System konnten, durch die konzentrationsbestimmende eingeschränkte Menge an verwendetem Lösungsmittel, somit lediglich Ansätze von ca. 20 mg an Edukt durchgeführt werden. Zur Schaffung einer soliden Basis an einer Substanzmenge zum Beginn der Studien zu Kupplungsversuchen sind solche maximal möglichen Ansatzmengen denkbar ungeeignet. Ein weiterer Nachteil der durchgeführten radikalischen Synthesestrategie war der Einsatz von Tetrachlormethan im Schlüsselschritt zur ersten Schließung des Xanthons. Tetrachlormethan ist ein krebserzeugender, stark

leberschädigender Gefahrenstoff, der in Anwesenheit von Feuchtigkeit unter Licht- und Wärmeeinwirkung das Giftgas Phosgen erzeugen kann.⁵⁴ Neben der hohen Toxizität ist Tetrachlormethan zudem schädlich für Wasserorganismen und trägt durch die Abspaltung von Chlorradikalen unter UV-Einwirkung zum Abbau der Ozonschicht bei, sodass der Einsatz dieser Substanz nach der Chemikalien-Ozonschichtverordnung verboten, und lediglich noch zu Forschungszwecken gestattet wurde.⁵⁵ Auch in Laboratorien wird versucht, diesen Stoff vollkommen zu substituieren und somit einen Einsatz zu umgehen. Von den meisten Chemikalienlieferanten wird er nicht mehr hergestellt, sodass der Bestand dieses Gefahrenstoffs zunehmend verringert wird, wodurch dessen Verfügbarkeit begrenzt wird. Um sowohl einen Einsatz des Tetrachlormethans zu vermeiden, als auch mehr Substanzmenge an einem Nordfragment des Lysolipins I (**1**) synthetisieren zu können, sollte eine alternative Synthesestrategie zum Aufbau des Xanthon-Systems entwickelt werden.

4.4.1 Test-System zum alternativen Aufbau des Xanthons

Der alternative Syntheseweg zum Aufbau der Xanthon-Struktur sollte sich nicht zu sehr von der radikalischen Synthesestrategie unterscheiden, sodass nicht vollkommen neue Kupplungsfragmente dargestellt werden müssten. Eine der primären Anforderungen an den neuen Reaktionspfad was dementsprechend die Möglichkeit, die bereits synthetisierten Fragmente wiederzuverwenden, bzw. diese nur durch einfache Modifikationen zu verändern, sodass die bisher entwickelten Syntheserouten nicht verworfen werden mussten. Bei der expliziten Suche nach neuen Reaktionen zur Kupplung der Fragmente mit dieser Anforderung wurden Reaktionen gefunden, bei denen aromatische Carbonsäureester mit einer Chinonstruktur eines anderen Moleküls verknüpfen.⁵⁶ Bis auf die verwendeten Reaktionsbedingungen ähnelt diese Kupplung sehr stark der bereits durchgeführten innerhalb der radikalischen Synthesestrategie, bei der ein Aldehyd mit einem Chinon verknüpft wurde. Das Chinon Fragment B **88** könnte somit beibehalten, und das Aldehyd Fragment A **98**, bzw. *o*-Vanillin (**84**) als Test-Fragment, durch eine Oxidation mit anschließender Veresterung in einen Carbonsäureester umgewandelt werden. Die den Anforderungen entsprechende neue Kupplungsstrategie wurde somit unter Verwendung von *o*-Vanillin (**84**) als Edukt getestet (Schema 31).



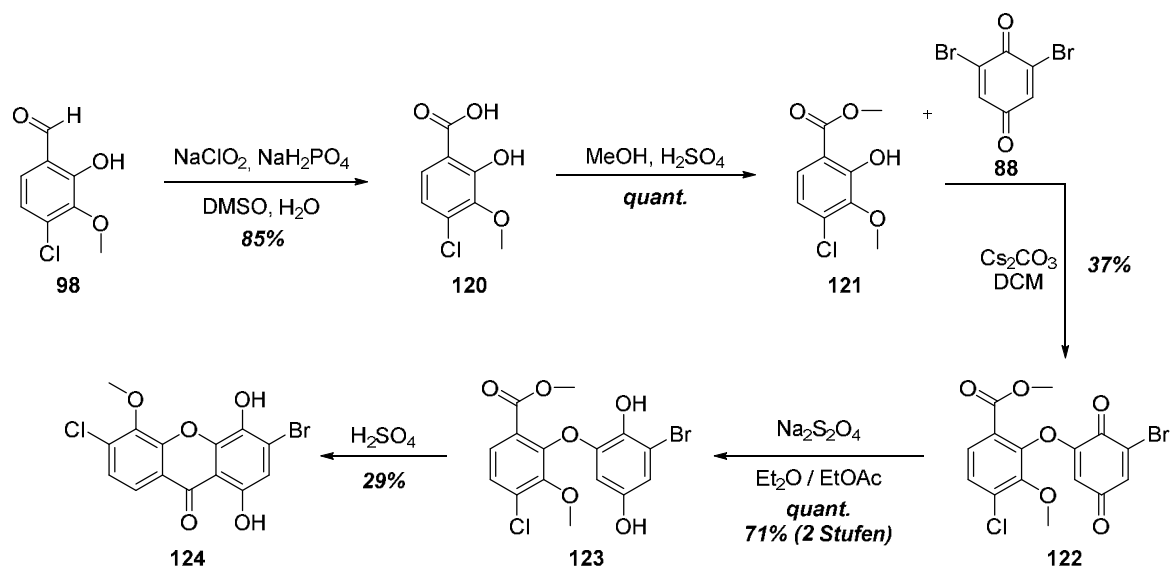
Schema 31: Test-System zum alternativen Aufbau des Xanthons.

O-Vanillin (**84**) wurde mittels einer *Pinnick*-Oxidation⁵⁷ in die Carbonsäure **114** umgewandelt. Die nachfolgende Veresterung wurde zunächst unter Standardbedingungen als *Fischer*-Veresterung⁵⁸ durchgeführt. Zwar konnte das neue Kupplungsfragment A **115** so in quantitativer Ausbeute erhalten werden, jedoch dauerte diese Reaktion über 48 h, sodass eine weitere Variante getestet wurde, bei der mechanistisch die Säurefunktion mit dem geringsten pK_s -Wert im Molekül (≈ 4.2 , Phenol ≈ 9.95)⁵⁹ zunächst deprotoniert wird und anschließend ein nukleophiler Angriff auf ein Methylierungsreagenz erfolgt. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte Fragment A **115** ebenfalls in quantitativer Ausbeute und einer wesentlich geringeren Reaktionszeit von 2 h gewonnen werden. Während bei der *Fischer*-Veresterung zudem refluxierende Temperaturen nötig sind, wurde diese Reaktion bei RT, also unter deutlich milderem Umständen, durchgeführt. Die Kupplung mit Fragment B **88** wurde mit den optimierten Bedingungen der vorherigen Route initiiert, sodass Kupplungsprodukt **116** gewonnen werden konnte. Im Gegensatz zur radikalischen Synthesestrategie war eine säulenchromatographische Aufreinigung und Isolation dieser Verbindung möglich. Die

nachfolgende Reduktion des Chinons zum Hydrochinon wurde zunächst mit verschiedenen Reaktionsbedingungen am Fragment B (**88**) zu Hydrochinon **119** getestet. Neben der Reduktion mit Zink, wie sie im radikalischen Syntheseweg zum Xanthon verwendet wurde, und einer weiteren mit Zinnchlorid, war die Verwendung von Natriumdithionit als Reduktionsmittel mit einer Ausbeute von 93% am erfolgreichsten und konnte, angewendet in der Syntheseroute, Hydrochinon **117** *quantitativ* synthetisieren. Im Vergleich zur radikalischen Route war kein vorheriger Ringschluss zum Xanthon mit anschließender reduktiver Öffnung mehr nötig. Eine Steigerung der Gesamtausbeute konnte erzielt werden, indem das Kupplungsprodukt nicht isoliert, sondern erst nach der Reduktion säulenchromatographisch aufgereinigt wurde. Eine getestete Route, bei der die Kupplung wie zuvor mit dem Aldehyd Fragment A **98** durchgeführt und erst nach dieser erfolgreichen Reduktion mit Natriumdithionit in die Carbonsäure transferiert wurde, blieb erfolglos. Um bei dem nachfolgenden Ringschluss von Hydrochinon **117** zum Xanthon eine Reaktion in der Mikrowelle zu umgehen, mussten neue Reaktionsbedingungen verwendet werden. In einer Publikation entwickelten *Mroß et al.*⁶⁰ eine Strategie, in der Xanthone in einer letzten Reaktion von Diarylethern ausgehend in konz. Schwefelsäure geschlossen werden. Zwar handelt es sich hierbei um sehr harsche Reaktionsbedingungen, jedoch hat das vorliegende System schon bei der radikalischen Synthesestrategie seine Stabilität unter ungewöhnlichen Bedingungen bewiesen, sodass diese Reaktion mit verschiedenen Temperaturen und Reaktionszeiten getestet wurde. Letztendlich konnte über diesen Ringschluss das Xanthon **118** in 81%-iger Ausbeute bei Temperaturen bis zu 60 °C isoliert werden. Dieses Derivat des Nordfragments des Lysolipins I (**1**) konnte mit einer Gesamtausbeute von 51% synthetisiert werden. Die neue entwickelte Synthesestrategie erfüllte somit alle die an sie gestellten Bedingungen von einer höheren Ausbeute (bei der ersten Route lag die Gesamtausbeute des Test-Systems bei 28%), die Vermeidung einer Verwendung von Tetrachlormethan und die Möglichkeit der Vergrößerung der Ansatzmenge zur Darstellung eines Xanthons, indem keine Reaktion mehr in der Mikrowelle durchgeführt werden musste. Ausstehend blieb nun die Anwendung dieser neuen Synthesestrategie auf das authentische System zur Darstellung eines weiteren Nordfragments des Lysolipins I (**1**).

4.4.2 Alternativer Aufbau des authentischen Xanthons

Nach dem erfolgreichen Aufbau des Test-Xanthons **118** mit der alternativen Synthesestrategie sollte diese auch auf das authentische System angewendet werden. Als Edukt diente das bereits zuvor synthetisierte Fragment A **98** (Schema 32).



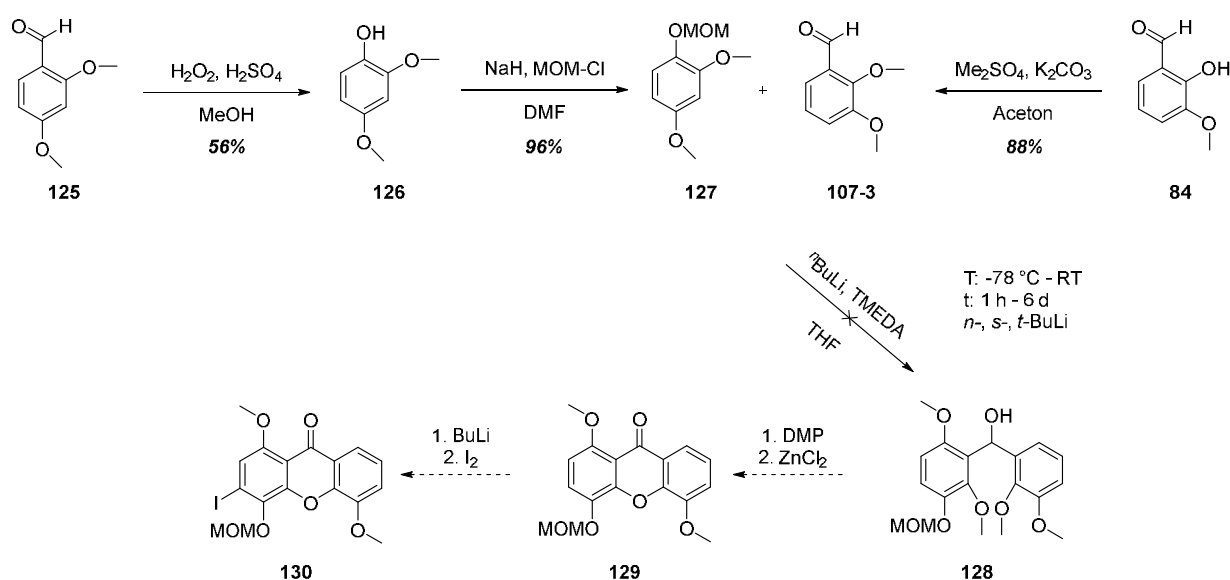
Schema 32: Alternativer Aufbau des authentischen Xanthons.

Bei der Synthese des Fragments A (**98**) wurde eine nicht abzutrennende Verunreinigung bei Verwendung von $t\text{BuLi}$ in der jeweiligen *ortho*-Lithiierung angesprochen (vgl. Kap. 4.3.2.1). Die Aufreinigung der *Pinnick*-Oxidation im ersten Reaktionsschritt ermöglichte an dieser Stelle die Isolation der reinen, verunreinigungs-freien Carbonsäure **120**. Nach Ablauf der Reaktion wurde das Gemisch hierbei mit einer gesättigten Natriumcarbonat-Lösung gequenchet, sodass ein System im basischen Milieu vorlag, in welchem die synthetisierte Säure deprotoniert war. Durch Waschen mit DCM konnte diese über die Reaktionen hinweg verbleibende organische Verunreinigung aus dem System entfernt werden, während die deprotonierte Säure in der wässrigen Phase verblieb. Mittels konz. Salzsäure konnte das Produkt anschließend aus der angesäuerten Phase ausgefällt und vollkommen rein isoliert werden. Unter den bei dem Test-System sehr erfolgreichen Reaktionsbedingungen mit Cs_2CO_3 und MeI zur Veresterung war es im authentischen System nicht möglich selektiv den Ester **121** zu erhalten. Als Nebenreaktion fand unter diesen Bedingungen eine Veretherung der Phenolgruppe statt, was im Test-System nicht beobachtet werden konnte. Durch den Chlorsubstituenten in *meta*-Position zur Phenolgruppe scheint deren Reaktivität durch den Entzug an Elektronendichte im System hinsichtlich einer Veretherung gesteigert, sodass der pK_S -Unterschied zur Säurefunktion von

geringerer Bedeutung wird. Isoliert werden konnten die jeweiligen methylierten Produkte, wie auch das Mischprodukt als zweifach methyliertes. Unter den Standardbedingungen der *Fischer*-Veresterung konnte das neue Fragment A **121** in *quantitativer* Ausbeute isoliert werden. Während die Reaktion im Test-System ungefähr 24 h dauerte, waren es im vorliegenden authentischen System vier Tage. Durch die angesprochene verringerte Elektronendichte wird das System als Ganzes im Allgemeinen unreaktiver, sodass bei sämtlichen Reaktionen wesentlich längere Reaktionszeiten beobachtet werden konnten. Auch waren deutliche Unterschiede bei der nachfolgenden Kupplung der Fragmente zu Kupplungsprodukt **122** zu erkennen. Der Umsatz der Reaktion war sehr langsam und das Produkt schien nach 48 h langsam zurück zu Fragment A **121** zu zerfallen. Bei Versuchen der säulenchromatographischen Aufreinigung dieser Stufe konnte ebenfalls dieser Produktzerfall beobachtet werden, sodass bei einer Isolation nach weniger als zwei Tagen Reaktionszeit lediglich 37% an Kupplungsprodukt **122** isoliert werden konnten. Für spätere Durchführungen dieser Synthese des authentischen Xanthons wurde sich somit für eine Verwendung des Rohprodukts dieser Reaktion zur anschließenden Reduktion zum Hydrochinon **123** entschieden, welches mit einer guten Ausbeute von 71% über zwei Stufen isoliert wurde. Das gleiche Verhalten des Produkts konnte bei dem abschließenden Ringschluss zum Xanthon **124** beobachtet werden. Bei einer Isolation nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung wurde das Produkt in 29%-iger Ausbeute isoliert. Bei Verwendung des Rohprodukts als Edukt für eine nachfolgende Reaktion konnte die Ausbeute auf 70% über zwei Reaktionen gesteigert werden. Mit einer Isolation konnte das Xanthon **124**, einschließlich der Synthese von Fragment A **98**, mit einer Gesamtausbeute von 9% über 12 Stufen synthetisiert werden. Im Vergleich zur radikalischen Synthesestrategie zum Aufbau des Xanthons ist die Gesamtausbeute mit zwei zusätzlichen Reaktionen zwar nur um 3% höher, kann aber durch Verwendung des nicht aufgereinigten Xanthons in einer nachfolgenden Reaktion auf 22% über 13 Stufen deutlich gesteigert werden. Zudem wurde erfolgreich die Verwendung des extrem schädlichen Tetrachlorkohlenstoffs umgangen und die Ansatzgröße jeder einzelnen Reaktion ist frei wählbar, sodass große Mengen an dem Nordfragment **124** des Lysolipins I (**1**) synthetisiert werden können. Durch die Verwendung unterschiedlicher Fragmente B zur Kupplung kann die Position des Bromsubstituenten für nachfolgende bevorzugte Kupplungen zum Grundgerüst des Naturstoffs gewählt werden, sodass sich eine Totalsynthese flexibel gestalten lässt.

4.4.3 Test einer 3. Route zum Aufbau des Xanthons

Mit zwei unterschiedlichen Synthesestrategien konnte durch die Darstellung der Xanthone **113** bzw. **124** die Hälfte des Grundgerüsts des Naturstoffs Lysolipin I (**1**) mit jeweiligen sehr gut repräsentierenden Test-Systemen aufgebaut werden. Während sich beide Routen von der Planung und dem Ablauf der Reaktionen sehr ähneln, gibt es in der Literatur noch eine Vielzahl verschiedenster Strategien zum Aufbau von solchen Xanthon-Strukturen. Mit der Hoffnung, einen kürzeren Syntheseweg zu einer solchen Struktur mit erhöhten Ausbeuten zu finden, wurde eine dritte Synthesestrategie verfolgt und getestet (Schema 33).



Schema 33: Dritte getestete Route zu einem Xanthon.

Bei dieser neuen dritten Route zum Aufbau eines Xanthons konnte das bisher stets beibehaltene Fragment B **88** nicht wiederverwendet werden. Zur neuen Synthese eines solchen wurde in einer *Dakin-* bzw. *Baeyer-Villiger-Oxidation* der Aldehyd **125** in das Phenol **126** umgewandelt.⁶¹ Mit einer Ausbeute von 96% konnte nach einer Schützung der Hydroxyfunktion mit MOM ein neues Kupplungsfragment **127** synthetisiert werden. Für das authentische System könnte der, in der Synthese von Fragment A **98** vor der selektiven Entschützung erhaltene, Aldehyd **107** verwendet werden, wodurch die Syntheseroute bereits gekürzt wäre (vgl. Kap. 4.3.2.1). Für das Test-System wurde *o*-Vanillin (**84**) zu Aldehyd **107-3** methyliert. Zur abgewandelten Kupplungsstrategie sollte das Fragment **127** durch BuLi zwischen den beiden Methoxyfunktionen in die Lithium-Spezies überführt werden, an welche

der Aldehyd **107-3** anschließend oxidativ gekuppelt werden kann.⁶² Die Reaktion wurde mit Temperaturen von -78 °C bis RT, Reaktionszeiten von bis zu sechs Tagen und verschiedenen BuLi-Reagenzien getestet, doch konnte unter keiner dieser Reaktionsbedingungen das Kupplungsprodukt **128** erhalten werden. Entweder trat kein Umsatz der Edukte auf, oder es konnten lediglich Zerfallsprodukte dieser beobachtet werden. Mit einer nachfolgenden *Dess-Martin*-Oxidation zum Keton und einer Zink-vermittelten Ringschließung wäre eine kurze Synthese des Xanthons **129** denkbar gewesen. Durch eine anschließende Halogenierung hätte ein neues Nordfragment **130** zu Kupplungsversuchen zum Aufbau des Grundgerüsts des Lysolipins I (**1**) vorgelegen.

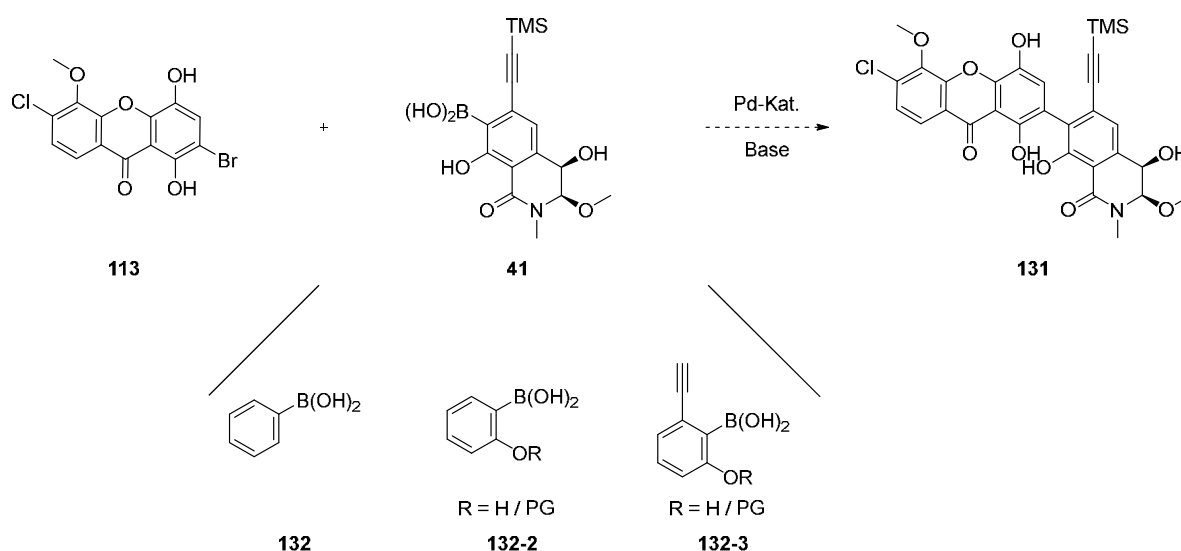
In Anbetracht der bereits zwei erfolgreich entwickelten Synthesestrategien, bei der über die zweite, nicht-radikalische Route eine große Menge an einem Xanthon hergestellt werden konnte, wurde kein weiterer Zeitaufwand für diese dritte Syntheseroute aufgebracht, sodass mit Studien zu nachfolgenden Kupplungsversuchen zum multizyklischen Grundgerüst des Naturstoffs begonnen werden konnte. Dennoch stellt die präsentierte dritte Synthesestrategie zum Aufbau einer Xanthon-Struktur einen interessanten und kurzen Ansatz dar, der zu späteren Optimierungen der Syntheserouten erneut aufgegriffen werden kann.

5 Ergebnisse und Diskussion (Aufbau des Grundgerüsts)

Aufgrund der erfolgreichen Synthese der Xanthone **113** und **124** konnten zwei mit der Struktur des Naturstoffs Lysolipin I (**1**) kongruierende Nordfragmente dargestellt werden. Die freie Wahl der Position des Bromsubstituenten ermöglicht dabei eine flexible Synthesestrategie zur Kupplung mit verschiedenen Südfragmenten zum Aufbau des Grundgerüsts des Naturstoffs.

5.1 Suzuki-Kupplung

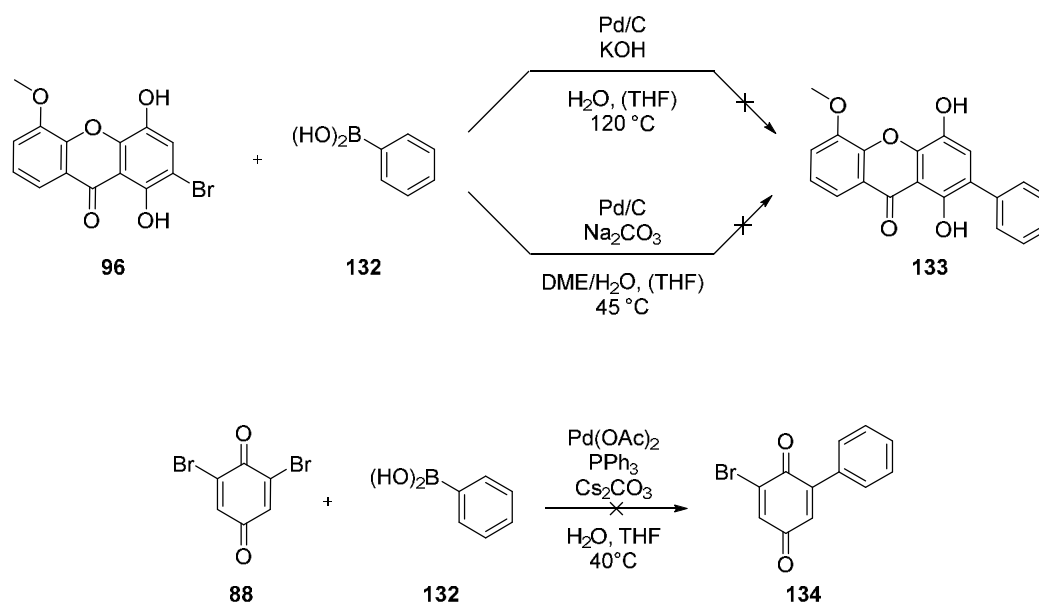
Dem ursprünglichen retrosynthetischen Plan zur Totalsynthese des Lysolipins I (**1**) folgend sollte das Nordfragment **113** mit dem Südfragment **41** über eine *Suzuki*-Kupplung miteinander verbunden werden (Schema 34).



Schema 34: Planung der Suzuki-Kupplung.

Hierbei sollte das über die radikalische Synthesestrategie dargestellte Xanthon **113**, bzw. zu Studien zu dieser Kupplung das Test-Xanthon **96**, als der Halogenaromat dienen, während das Isochinolin **41** die für die *Suzuki*-Kupplung markante Organoboran-Verbindung repräsentieren sollte.⁶³ Zur Vereinfachung des Systems und da eine abgeschlossene Synthese des Südfragments **41** ohnehin noch ausstand, sollte dieses Fragment durch Test-Verbindungen zunächst ersetzt werden. Dabei stellt die Benzolboronsäure (**132**) den einfachst denkbaren Kupplungspartner als Organoboran-Verbindung dar. Bei erfolgreicher Reaktion sollte diese

Säure höher substituiert eingesetzt werden, bis sie mit Molekül **132-3** der direkten Kupplungsumgebung des Südfragments **41** gleicht. Neben einer Vielzahl von getesteten Reaktionen unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphan)palladium als Pd(0)-Katalysator und Natronlauge als Base als Standardbedingungen für eine *Suzuki*-Kupplung wurden auch ungewöhnlichere Reaktionsbedingungen mit verschiedenen Pd-Katalysatoren und Basen untersucht (Schema 35).



Schema 35: Auswahl verschieden getesteter Suzuki-Kupplungen.

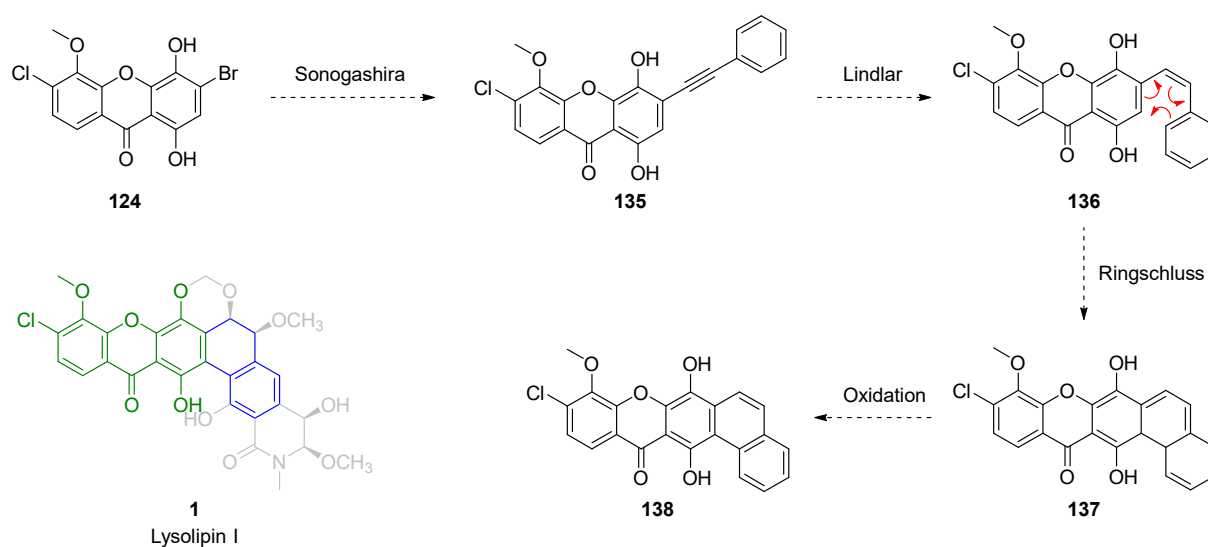
Unter den Standardbedingungen dieser Reaktion konnte kein Kupplungsprodukt **133** isoliert, sondern lediglich die nicht-umgesetzten Edukte zurückgewonnen werden. Aufgrund des ausbleibenden Umsatzes der Reaktion wurden härtere Reaktionsbedingungen in einer Mikrowelle mit Pd/C als Katalysator und Kaliumhydroxid als starke Base bei 120 °C getestet, unter denen in der Literatur Kupplungen in *ortho*-Position zu freien Hydroxyfunktionen zu finden sind.⁶⁴ Bei einer durchgeführten DC kurz nach Beginn der Reaktion konnte bereits eine Vielzahl von verschiedenen Spots beobachtet werden, was auf die Entstehung von Zerfallsprodukten hindeutet. Keine dieser Verbindungen konnte als mögliches Kupplungsprodukt **133** identifiziert werden. Unter den zweiten dargestellten Reaktionsbedingungen konnten in der Literatur Organoboran-Verbindungen an Hydrochinon- bzw. Chinonverbindungen gekuppelt werden.⁶⁵ Obwohl bei dieser Reaktion, wie auch unter Standardbedingungen, beide Edukte noch deutlich in der Analytik zu finden waren, konnte eine weitere entstandene Verbindung durch einen doppelten Datensatzes im ¹³C-NMR

gefunden werden. Diese Verdopplung der Signale war für jedes Kohlenstoffatom, bis auf das der C-Br-Bindung, zu finden, sodass die Vermutung naheliegt, dass es an dieser Stelle zu einer Veränderung im Molekül, ggf. einer Kupplung, gekommen ist. Da diese Verbindung jedoch von den Edukten nicht zu isolieren war, und der Umsatz der Reaktion noch immer fast gänzlich ausblieb, konnte diese Verbindung nicht eindeutig als Kupplungsprodukt **133** der Reaktion identifiziert werden. Um das Kupplungssystem noch weiter zu vereinfachen, wurde als Kupplungspartner für die Benzolboronsäure (**132**) direkt das Fragment B **88** verwendet. Dennoch konnte auch hier unter Verwendung von Pd(OAc)₂ mit Triphenylphosphan als Katalysator und der in der bisherigen Synthese oftmals ausschlaggebenden Base Cäsiumcarbonat keine eindeutig erfolgreiche *Suzuki*-Kupplung durchgeführt werden.

Das über den radikalischen Syntheseweg hergestellte Xanthon **113**, welches gezielt für den ursprünglichen retrosynthetischen Plan zur Verknüpfung der Fragmente über eine *Suzuki*-Kupplung dargestellt wurde, lag auf Grund des Ringschlusses in der Mikrowelle nur in sehr geringen Mengen vor. Hinzukommend konnte in den Test-Reaktionen zu dieser Kupplung kein Kupplungsprodukt **133** eindeutig identifiziert werden. Für ein Fortschreiten der Studien zum Aufbau des Grundgerüsts des Lysolipins I (**1**) wären zudem große Mengen an einem solchen Kupplungsprodukt von Nöten, um eine möglichst große Vielzahl an verschiedenen Test-Reaktionen durchführen zu können. Das Ausbleiben des Erfolgs dieser Reaktionen und die vielversprechenden Ergebnisse eines anderen Ansatzes zur Kupplung der Fragmente führte dazu, dass dieser hier präsentierte Ansatz einer *Suzuki*-Kupplung zum Aufbau des Grundgerüsts von Lysolipin I (**1**) verworfen wurde. Weiterführende Studien zu dieser Kupplung an diesem System an anderer Stelle könnten jedoch einen vielversprechenden alternativen Weg in einer Totalsynthese dieses Naturstoffes bilden, wodurch auf den bisher gewonnenen Ergebnissen und Erkenntnissen dieser Arbeit aufbauend eine noch höhere Flexibilität in der Synthesestrategie dieses Stoffes erreicht werden könnte.

5.2 Sonogashira-Kupplung

Die Flexibilität in der Synthesestrategie zur Xanthon-Struktur des Lysolipins I (**1**) ermöglichte durch die freie Wahl der Position des Bromsubstituenten den Ansatz verschiedenster Kreuzkupplungen zwischen einem Nord- und einem Südfragment zum Aufbau des hexa- bzw. heptazyklischen Grundgerüsts des Naturstoffes. Als Alternative zur *Suzuki*-Kupplung wurde eine *Sonogashira*-Kupplung geplant, welche mit dem Nordfragment **124**, bzw. dem Test-System **118**, der zweiten Syntheseroute zum Darstellung des Xanthons durchgeführt werden sollte, da dieses in größerer Menge zu weitreichenderen Studien herzustellen war (Schema 35).



Schema 35: Schematische Planung des Aufbaus des Grangerüsts.

Mittels der *Sonogashira*-Kreuzkupplung sollten das Nordfragment **124** und ein Südfragment, hier der Einfachheit halber als Test-System lediglich durch einen Phenylring dargestellt, zu einem Alkin **135** verknüpft werden. Durch eine stereospezifische Hydrierung, wie sie bspw. durch den *Lindlar-Katalysator* erfolgt, wurde die Synthese eines Z-Alkens **136** geplant, welches durch einen photochemischen Ringschluss in den Multizyklus **137** umgewandelt werden sollte. Durch eine anschließende Oxidation wurde der Erhalt des Phenanthren **138** geplant, durch welches bereits im dargestellten Test-System der Großteil des Grundgerüsts des Lysolipins I (**1**) synthetisiert wäre. Durch die Verwendung eines dem authentischen System gleichenden Südfragments könnte mit diesem Ansatz eine erste erfolgreiche Totalsynthese dieses Naturstoffes erfolgen.

5.2.1 Vorarbeiten zur Sonogashira-Kupplung

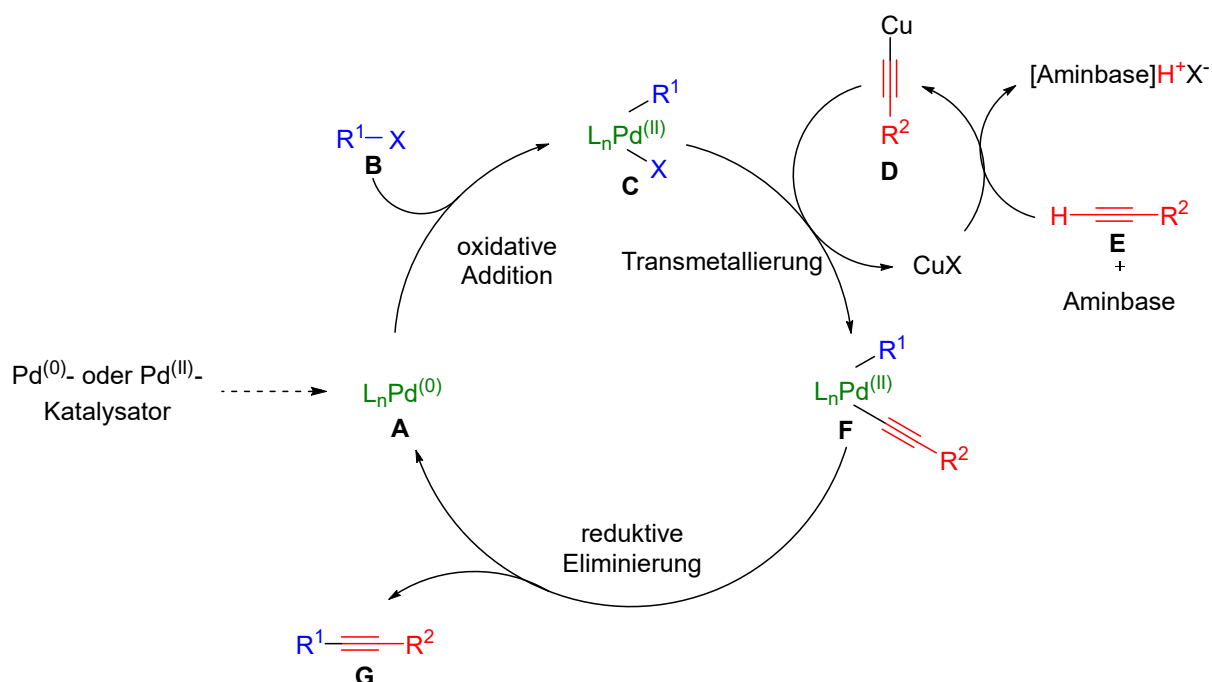
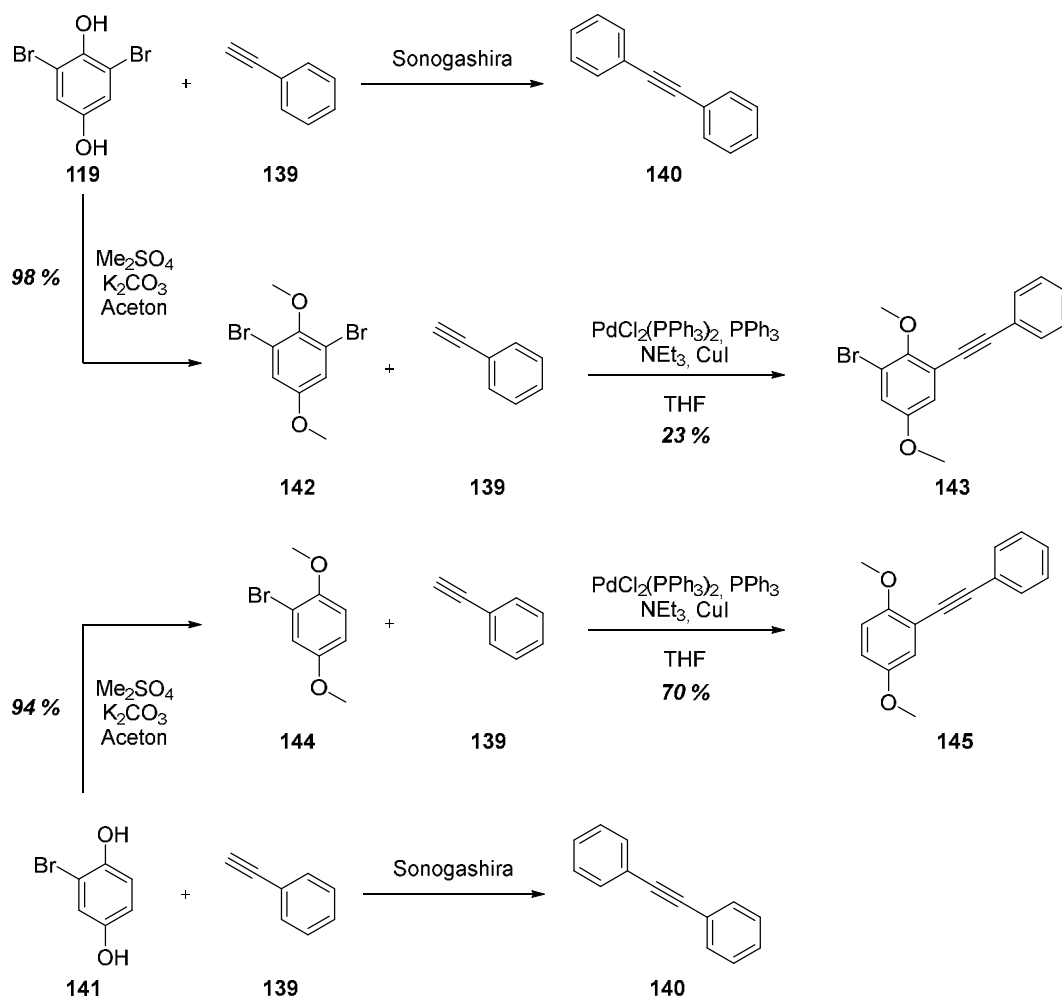


Abbildung 11: Mechanismus der Sonogashira-Kreuzkupplung.

Zunächst musste die Kupplung zweier Fragmente mittels einer *Sonogashira*-Kreuzkupplung geplant werden. Bei Betrachtung des Mechanismus dieser Reaktion⁶⁶ wird der Einsatz vieler verschiedener Reagenzien und Edukte verdeutlicht (Abb. 11). Der Mechanismus beginnt mit einer koordinativ-ungesättigten Pd⁽⁰⁾-Spezies **A** (grün, links), welche aus einem Pd^(II)-Katalysator durch Reduktion mit einem Alkin-Substrat, oder durch Addition eines Phosphinliganden entsteht.⁶⁴ Als häufig verwendete Katalysatoren in Kreuzkupplungen bieten sich hier der PdCl₂(PPh₃)₂- und der Pd(PPh₃)₄-Katalysatoren an. In einem nächsten Schritt erfolgt mechanistisch eine oxidative Addition dieses Pd⁽⁰⁾-Komplexes mit bspw. einem Arylhalogen **B** (blau), welches das zuvor synthetisierte Nordfragment **124** bzw. Test-Xanthon **118** darstellen sollte, zu einem Komplex **C**. Zur nachfolgenden Transmetallierung zum Alkin-Komplex **F** muss zur Generierung einer Cu-Alkin-Verbindung **D** ein Nebenzyklus betrachtet werden. Als Edukt bei diesem dient ein Alkin **E** (rot), welches durch das zur Kupplung verwendete Südfragment, bzw. ein Test-System dieses, repräsentiert werden sollte. Als im Mechanismus deprotonierende Aminbase sollten Pyridin und Triethylamin getestet werden. Unter Einsatz eines Cu^(I)-Halogens, wie es bei einer *Sonogashira*-Kreuzkupplung oft das

Kupferiodid darstellt, wird die zuvor für die Transmetallierung notwendige Verbindung **D** generiert. Im Hauptzyklus entsteht abschließend durch eine reduktive Eliminierung des Komplexes **F** das gewünschte Kupplungsprodukt **G** und die Pd⁽⁰⁾-Spezies **A** wird zurückgewonnen. Die genaue Struktur der katalytischen Spezies und die exakte Rolle des Cu-Katalysators in diesem Mechanismus sind jedoch noch nicht vollends aufgeklärt, auch wenn sich auf die dargestellte Form des Ablaufs der Reaktion geeinigt wurde.⁶⁴



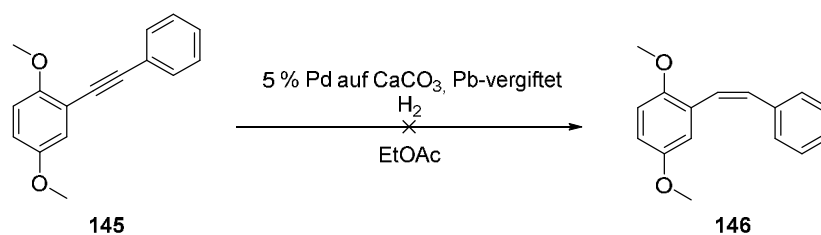
Schema 36: Sonogashira-Kreuzkupplungen an vereinfachten Systemen.

Nach den theoretischen Vorarbeiten zur Bestimmung der zu testenden Reagenzien und Reaktionsbedingungen sollten zunächst, wie schon zuvor bei der *Suzuki*-Kupplung, verschiedene *Sonogashira*-Kreuzkupplungen an vereinfachten Test-Systemen durchgeführt werden (Schema 36). Als Edukte wurden hierbei das ungeschützte reduzierte Fragment **B 119**, sowie das *mono*-bromierte Diphenol **141** zur Darstellung der direkten strukturellen Nachbarschaft der Kupplungsstelle verwendet. Unter sämtlichen zuvor durch den

Mechanismus zur Kreuzkupplung ermittelten Bedingungen konnte jedoch bei dem Versuch einer Kupplung mit Phenylacetylen (**139**) lediglich das Dimerisierungsprodukt **140** und das jeweilige Edukt isoliert werden. Bei diesem Alkin **140** handelt es sich um das Produkt einer *Glaser*-Kupplung, einer Kupfer-vermittelten, oxidativen Dimerisierung typischen Nebenreaktion einer *Sonogashira*-Kreuzkupplungen, bei welcher Sauerstoff als Oxidationsmittel dient.⁶⁷ Eine andere Variante der *Glaser*-Kupplung beinhaltet einen dem Mechanismus der *Sonogashira*-Kupplung sehr ähnlichen Mechanismus, bei dem der Kupferzyklus des Alkins, im vorliegenden Fall des Phenylacetylens (**139**), zweimal durchlaufen wird und eine doppelte Transmetallierung des Kupfer(I)-Phenylacetylids (**D**) auf den verwendeten Katalysator stattfindet.⁶⁸ Durch die nachfolgende reduktive Eliminierung entsteht auf diese Weise das Diphenyldiacetylen (**140**).

Um dennoch eine *Sonogashira*-Kreuzkupplung mit den vereinfachten Systemen zu ermöglichen, wurden die Edukte **119** bzw. **141** methyliert, sodass die freien Phenole geschützt vorlagen. Unter den angegebenen Bedingungen konnte im Falle des Kupplungsfragments **142** das gewünschte Kupplungsprodukt **143** in einer Ausbeute von 23% gewonnen werden. Die geringe Ausbeute ist durch die erneute Isolierung des *Glaser*-Produkts **140** und eines Moleküls, bei der eine doppelte *Sonogashira*-Kupplung an beiden Bromsubstituenten stattgefunden hat, zu erklären. Diese doppelte Kupplungsreaktion konnte bei dem getesteten *mono*-bromierten Kupplungsfragment **144** nicht auftreten, sodass das Kupplungsprodukt **145** in einer guten Ausbeute von 70% isoliert werden konnte. Als ermittelte Reaktionsbedingungen stellte sich hierbei die Verwendung von Triethylamin im Vergleich zu Piperidin unter refluxierender Temperatur als erfolgreicher dar.

Im Anschluss sollte das Alkin **145** in einer stereospezifischen Hydrierung mit dem *Lindlar*-Katalysator zum *Z*-Alken **146** umgewandelt werden (Schema 37). Bei dem *Lindlar*-Katalysator wird Palladium als Katalysator und Calciumcarboant als Trägerstoff eingesetzt.⁶⁹ Wasserstoff wird gasförmig in die Reaktion eingeleitet und ein Bleizusatz in Form von Bleiacetat oder einem Blei(II)-oxid dient als Katalysatorgift um eine weitere Hydrierung zum Alkan zu verhindern.



Schema 37: Versuch einer Lindlar-Reaktion.

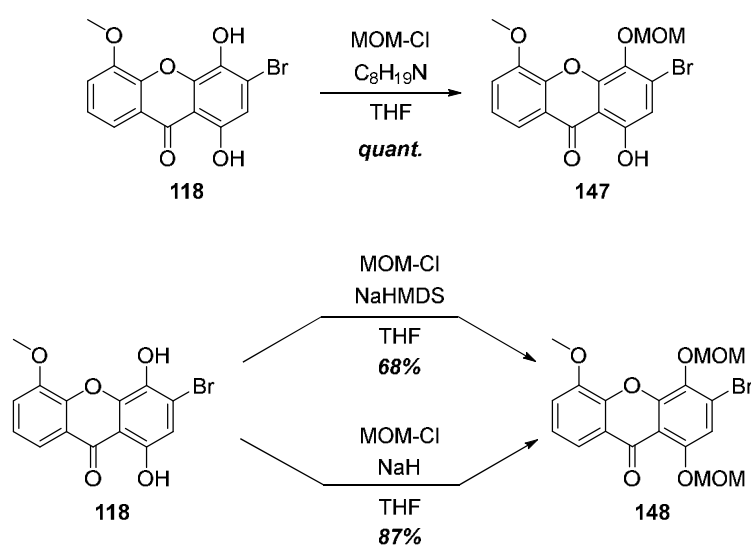
In der durchgeführten Reaktion konnte dennoch kein Alken **146**, sondern lediglich das entsprechende Alkan als Produkt isoliert werden. Die Reaktion war weder mit käuflich-erwerblichem, noch selbst generierten *Lindlar*-Katalysator erfolgreich.

Zwar war der Versuch der Gewinnung eines entsprechenden *Z*-Alkens hier nicht möglich, jedoch lieferte das verwendete, stark vereinfachte Test-System durch die Ermittlung erfolgreicher Reaktionsbedingungen zur *Sonogashira*-Kreuzkupplung wichtige Erkenntnisse zur Anwendung auf das eigentliche Test-Xanthon **118** bzw. das authentische System **124**. Eine Kupplung der Fragmente war in guten Ausbeuten möglich und sollte anschließend auf die zuvor synthetisierten Systeme übertragen werden.

5.2.2 Sonogashira-Kupplung des Test-Systems

Die im vorherigen Kapitel anhand von stark vereinfachten Systemen ermittelten Reaktionsbedingungen für die *Sonogashira*-Kreuzkupplung sollten auf das Test-Xanthon **118** übertragen werden. Wie auch schon bei diesen Systemen, gelang keine direkte Kupplung mit freien Hydroxyfunktionen und Phenylacetylen (**139**) als Kupplungspartner und es konnten lediglich die Edukte reisoliert werden. In den vereinfachten Test-Systemen gelang die *Sonogashira*-Kupplung nach der Methylierung der Phenole, welche bei dem Test-Xanthon **118** ebenfalls nicht möglich war. Reaktionen mit Dimethylsulfat und verschiedenen Basen, wie sie bereits zuvor in dieser Arbeit häufig durchgeführt wurden, blieben erfolglos und es konnte kein Umsatz der Edukte beobachtet werden. Für den fortlaufenden Synthesepfad wäre eine Methylschützung der freien Hydroxyfunktionen allerdings ohnehin nicht optimal. Die dabei resultierenden Methoxygruppen müssten zu einem späteren Zeitpunkt der Vollendung der Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) selektiv neben in der Struktur des Naturstoffs vorhandenen Methoxyfunktionen unter harschen Bedingungen entschützt werden. Ein Erfolg bei einer solchen Reaktion wäre sehr unwahrscheinlich bzw. falls möglich mit sehr geringen Ausbeuten

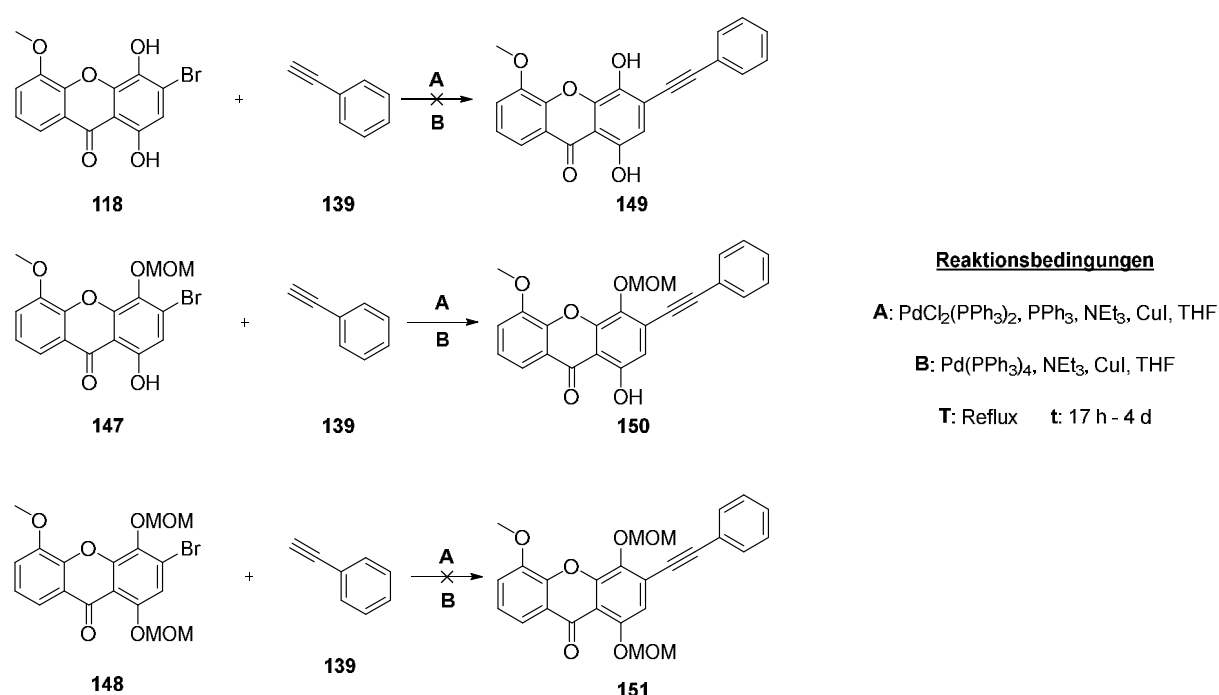
verbunden. Eine Schutzgruppe sollte im besten Fall, solange sie benötigt wird, einfach einzuführen, stabil gegenüber möglichst vielen verwendeten Reaktionsbedingungen und im Nachhinein selektiv unter ohne für das Molekül zu harsche Umstände wieder entfernbare sein. Bei der Beachtung dieser Bedingungen wurde sich für die ebenfalls bereits zuvor verwendete Methoxymethyl-Schutzgruppe (MOM) entschieden. Sie kann unter nicht zu harsch basischen Reaktionsbedingungen eingeführt werden, bleibt unter denen einer *Sonogashira*-Kreuzkupplung stabil, und wird im sauren Milieu abgespalten,⁷⁰ in welchem die synthetisierten Xanthone in einem letzten Reaktionsschritt geschlossen werden, dementsprechend also stabil sein sollten.



Schema 38: Schützung des Test-Xanthons **118**.

Unter Standardbedingungen einer MOM-Schützung mit MOM-Cl und *Hünig's*-Base konnte in *quantitativer* Ausbeute das *mono*-geschützte Xanthon **147** erhalten werden. Auch nach deutlicher Erhöhung der Reaktionstemperatur und der Reaktionszeit wurde das einfachgeschützte Produkt erhalten. In 1,3-Position zur ungeschützten Hydroxyfunktion befindet sich das Keton der Xanthon-Struktur. Die auch in später durchgeführten Reaktionen stets beobachtete sehr geringe Reaktivität dieser Hydroxygruppe hängt höchst wahrscheinlich mit einer starken Wasserstoffbrückenbindung zu dieser Ketonfunktion hin zusammen. Trotz der durch den in *ortho*-Position befindlichen Bromsubstituenten höheren sterischen Hinderung wird ausschließlich die obere Hydroxyfunktion geschützt. In der Struktur des Naturstoffs ist die durch die Wasserstoffbrückenbindung desaktivierte Hydroxyfunktion ohnehin frei und eine geringe Reaktivität an dieser Position würde ggf. ein Fortschreiten der Syntheseroute

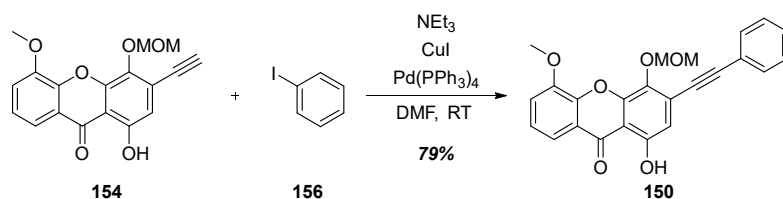
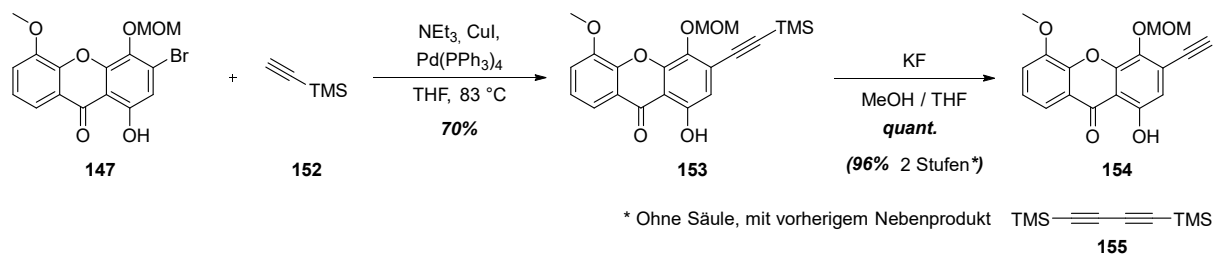
ohne eine notwendige Schützung dieser ermöglichen, sodass auch das in exzellenter Ausbeute erhaltene *mono*-geschützte Xanthon **147** für Studien zur Kupplungsreaktion verwendet werden sollte. Um ebenfalls das zuvor geplante doppelt geschützte Xanthon **148** zu erhalten, wurden harschere Reaktionsbedingungen in Form von stärkeren Basen verwendet. Mit NaHMDS konnte dieses Produkt rein in 68%-iger Ausbeute isoliert werden, während bei der Verwendung von NaH zusätzlich eine nicht identifizierbare oder abtrennbare Nebenverbindung entstand. Auf einer Optimierung dieser Reaktion wurde verzichtet, da das gewünschte Produkt in angemessener Ausbeute sauber isoliert werden konnte, sodass anschließende *Sonogashira*-Kreuzkupplungen getestet werden konnten (Schema 39).



Schema 39: *Sonogashira*-Kreuzkupplungen an verschiedenen Systemen.

Die *Sonogashira*-Kreuzkupplungen wurden mit Phenylacetylen (**139**) an den verschiedenen Edukten, dem ungeschützten Test-Xanthon **118**, dem einfach geschützten Xanthon **147** und dem doppelt geschützten Xanthon **148**, unter den zuvor ermittelten Reaktionsbedingungen, welche sich durch den Einsatz von verschiedenen Katalysatoren unterscheiden, getestet. Wie bereits zuvor erwähnt und durch die Vorarbeiten zu dieser Kupplung erwartet, konnte keine Kupplung im ungeschützten System **118** beobachtet werden. Auch im doppelt geschützten System **148** wurde unter den verschiedenen Reaktionsbedingungen und Reaktionszeiten von bis zu vier Tagen kein Umsatz der Edukte festgestellt. Mit dem einfach geschützten Test-

Xanthon **147** als Edukt konnte unter beiden Reaktionsbedingungen das Kupplungsprodukt **150** gewonnen werden. Jedoch lag es auch nach der säulenchromatographischen Aufreinigung unter den erfolgreicheren Reaktionsbedingungen **A** als ein Gemisch mit dem Edukt in einer Ausbeute von 57% vor. Zwar wäre eine Trennung der Stoffe auf einer HPLC sicher möglich gewesen, allerdings hätte dies die ohnehin bescheidene Ausbeute noch drastisch verringert, sodass fortschreitende Studien zum späteren Aufbau des Phenanthrensystems durch die geringe zur Verfügung stehende Stoffmenge nur sehr eingeschränkt durchzuführen wären. Nachdem durch Versuche der Veränderung der Reaktionstemperatur und -zeit keine Erhöhung des Umsatzes möglich war, wurde sich für eine leichte Modifikation der Kupplungsstrategie an dieser Stelle entschieden (Schema 40).



Schema 40: Modifizierte Kupplungsstrategie.

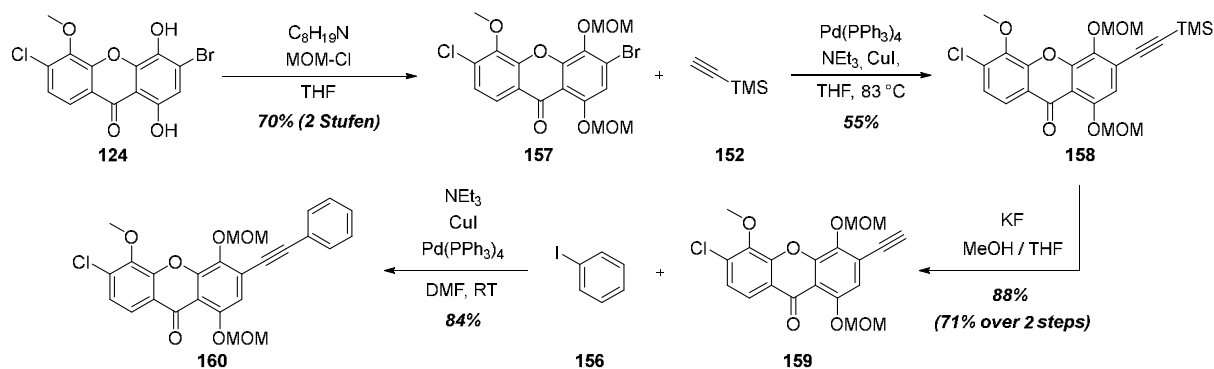
Bei dieser modifizierten Kupplungsstrategie wurde die direkte *Sonogashira*-Kreuzkupplung auf zwei einzelne *Sonogashira*-Kupplungen aufgeteilt. Anstelle des sterisch-anspruchsvolleren Phenylacetylen (**139**) wurde eine erste Kupplung mit Trimethylsilylacetylen (**152**) durchgeführt, bei der das Kupplungsprodukt **153** rein in einer Ausbeute von 70% isoliert werden konnte. Eine anschließende Entschützungsreaktion mit KF synthetisierte das endständige Alkin **154** in *quantitativer* Ausbeute. Eine deutliche Verbesserung der Gesamtausbeute über diese beiden Reaktionsschritte konnte dadurch erzielt werden, dass das Zwischenprodukt **153** nicht säulenchromatographisch aufgereinigt wurde. Bei der ersten *Sonogashira*-Kreuzkupplung war, wie auch bei denen zuvor, ebenfalls die Bildung des *Glaser*-Produkts, in diesem Fall das Dimer **155**, zu beobachten. Bei der darauffolgenden Reaktion handelte es sich um eine TMS-Entschützung, welche selbstverständlich auch diese

Nebenverbindung entschützen konnte. Unter Einsatz einer erhöhten Äquivalentenzahl von KF konnte in dieser Reaktion aus diesem Dimer **155** Diacetylen entstehen, dessen Siedepunkt bei ca. 10 °C liegt,⁷¹ und welches somit gasförmig aus dem Reaktionssystem entweicht. Über zwei Stufen, eine *Sonogashira*-Kreuzkupplung beinhaltend, konnte das Alkin **154** somit in einer exzellenten Ausbeute von 96% synthetisiert werden. Anschließend erfolgte eine zweite *Sonogashira*-Kreuzkupplung, bei der nun im Vergleich zu vorherigen Kupplungsversuchen eine geringere sterische Hinderung vorlag und auch iodierter Kupplungsmoleküle eingesetzt werden konnten. Im zuvor gezeigten Mechanismus zur *Sonogashira*-Kreuzkupplung ist die oxidative Addition des Katalysators in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung einer der geschwindigkeitsbestimmenden Schritte (vgl. Kap. 5.2.1). Die C_{Ar}-Br-Bindung weist eine höhere Stabilität als eine C_{Ar}-I-Bindung auf, wodurch die Reaktivität iodierter Aromaten in der Kreuzkupplung deutlich höher liegt.⁷² Während bei bromierten Molekülen, wie es z.B. bei Test-Xanthon **147** der Fall ist, refluxierende Reaktionstemperaturen zur Durchführung der Kreuzkupplung von Nöten sind, ist bei iodierten Halogenaromaten, wie bei Phenyljodid (**156**) RT und meist eine kürzere Reaktionszeit ausreichend. Dadurch können unter diesen milderen Reaktionsbedingungen komplexere und weniger stabile Kupplungspartner eingesetzt werden, wodurch eine wesentlich höhere Vielfalt an möglichen Derivatprodukten zugänglicher wird. In einer solchen zweiten *Sonogashira*-Kreuzkupplung konnte das zuvor angestrebte Produkt in einer Ausbeute von 79% isoliert werden.

Im Vergleich zu vorherigen Versuchen einer *Sonogashira*-Kreuzkupplung wurde somit in einer ersten Kupplungsreaktion das Alkin auf die Xanthon-Struktur übertragen. Dies ermöglicht den Einsatz einer Vielzahl von verschiedenen Kupplungspartnern, welche auch eine sterisch höhere Komplexität aufweisen können, wodurch die gesamte Synthesestrategie an zusätzlicher Flexibilität gewinnt und bspw. Lysolipin-Derivate durch Modifizierungen an dieser Stelle deutlich einfacher zugänglich werden. Durch die zusätzlich notwendige Entschützungsreaktion und eine zweite *Sonogashira*-Kreuzkupplung wird die modifizierte Kupplungsstrategie zwar um zwei Reaktionen länger als der vorherige Synthesepfad, allerdings konnte das gewünschte Produkt **150** reiner, in deutlich höherer Ausbeute und auf einer wesentlich flexibleren Syntheseroute gewonnen werden. Die Aufteilung dieser Kupplungsreaktion auf zwei einzelne *Sonogashira*-Kreuzkupplungen stellte sich somit als äußerst positiv und erfolgreich raus, und sollte anschließend auf das authentische Xanthon-System des Lysolipins I (**1**) übertragen werden.

5.2.3 Sonogashira-Kupplung mit authentischem System

Die erfolgreich am Test-Xanthon **118** ermittelte Kupplungsstrategie zur Kupplung der Fragmente über die zweifache *Sonogashira*-Kreuzkupplung wurde auch auf das authentische Xanthon-System **124** angewendet (Schema 41).



Schema 41: Sonogashira-Kreuzkupplung mit authentischem Xanthon **124**.

An den zuvor entwickelten Synthesepfad wurde das Xanthon **124** zunächst mittels Standardbedingungen MOM-geschützt. Anders, als es bei dem Test-System **118** der Fall war, reichten diese Bedingungen aus um beide Phenole zu Produkt **157** zu schützen. Durch den negativen induktiven Effekt des zusätzlichen Chlorsubstituenten im System scheint die Elektronegativität der Ketonfunktion herabgesetzt zu sein, sodass sich keine solche Wasserstoffbrückenbindung wie im Test-System bildet. Wie zuvor in dieser Arbeit angesprochen, konnte die beste Ausbeute bei dieser Reaktion über zwei Stufen, ohne Isolierung des Edukts mit 70% erfolgen (vgl. Kap. 4.4.2). Die anschließende *Sonogashira*-Kupplung war mit diesem doppelten geschützten Fragment im Gegensatz zum zuvor getesteten System mit 55% möglich, benötigte von der Reaktionszeit her aber ungefähr das Doppelte der erfolgreichen ersten *Sonogashira*-Kupplung des einfach geschützten Test-Fragments **147**. Nach Isolierung dieses Produkts konnte die nachfolgende Entschützung der TMS-Gruppe in 88%-iger Ausbeute erfolgen, wobei auch hier eine Steigerung der Gesamtausbeute möglich war, indem das Edukt dieser Reaktion nicht zuvor isoliert und sofort zum entschützten Produkt **159** umgesetzt wurde. Trotz der meist geringeren Reaktivität des authentischen Systems im Vergleich mit der des Test-Systems, ist die Reaktionszeit von 3.5 h und die Ausbeute von 84% der zweiten *Sonogashira*-Kreuzkupplung im authentischen System mit Phenyljodid (**156**) zu Kupplungsprodukt **160** mit denen des Test-Systems annähernd gleich.

Trotz unterschiedlichen Verhaltens bei der vorhergehenden Schützungsreaktion konnte auch im authentischen System die mit dem Test-System ermittelten Reaktionsbedingungen zur Kupplung mit einem Aromaten erfolgreich angewendet werden. Durch die Synthese des *Sonogashira*-Produkts **160** wurde diese Kupplungsstrategie als erfolgreich angesehen und sollte den Grundstein zu nachfolgenden Studien zum Aufbau des Phenanthrensystems zur Darstellung des Grundgerüsts des Naturstoffs Lysolipin I (**1**) bilden.

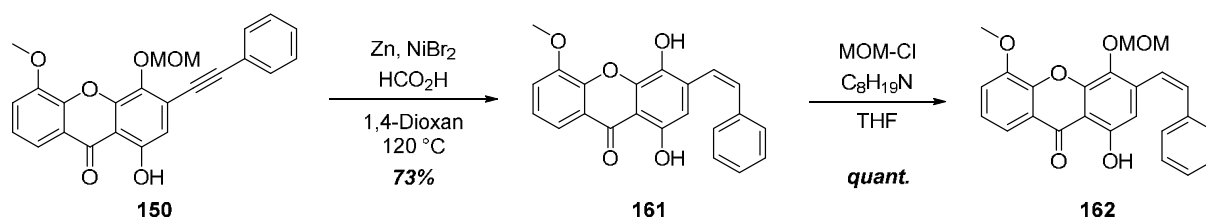
5.3 Studien zum Aufbau des Phenanthrensystems

Die *Sonogashira*-Kreuzkupplung war sowohl im vereinfachten Test-System, als auch am authentischen Xanthon erfolgreich und die ermittelten Reaktionsbedingungen könnten zur Verknüpfung des geschützten Nordfragments **157** mit einem entsprechenden Südfragment zum Aufbau des Grundgerüsts des Lysolipins I (**1**) verwendet werden. In der weiterführenden Synthesepanung zum Aufbau des Phenanthrensystems (vgl. Kap. 5.2) sollte das nach der Kupplung synthetisierte Alkin zum entsprechenden *Z*-Alken hydriert bzw. reduziert werden, bevor das System anschließend geschlossen und zum Phenanthren oxidiert werden kann. Anhand des vereinfachten Test-Systems **150** sollte zunächst die Anwendbarkeit dieser Synthesestrategie auf komplexere Systeme getestet und ggf. Anpassungen und neue Ansätze zu einem möglichen Aufbau des Phenanthrensystems des Naturstoffs entwickelt werden.

5.3.1 Synthese des *Z*-Alkens

Für den zuvor in dieser Arbeit gezeigten Plan zum Aufbau des Phenanthrensystems ist die vorherige Synthese eines *Z*-Alkens zur Koordinierung der zu verknüpfenden Kohlenstoffatome unabdinglich. Erste Vorversuche einer Hydrierung eines Alkins mittels des *Lindlar*-Katalysators zu einem solchen Alken blieben erfolglos, da stets eine „Überreduktion“ zum Alkan stattfand (vgl. Kap. 5.2.1). Um eine solche anschließende Reaktion des gewünschten Produkts zu vermeiden, sollten in der Literatur Reaktionsbedingungen gesucht werden, bei denen das erfolgreich gebildete *Z*-Alken nicht zum Alkan weiter reagieren kann. Dieses Kriterium erfüllende Bedingungen wurden in einer Veröffentlichung von *Richmond* und *Moran* gefunden.⁷³ Sie entwickelten eine Nickel-katalysierte transferhydrogene Semireduktion eines

internen bzw. terminalen Alkins mittels eines Ni(II)-Katalysators, Zink und Ameisensäure. Unter gleichen Bedingungen konnten sie bei internen Alkinen die Entstehung von *Z*-Alkenen, oder die Entstehung von *E*-Alkenen durch Zugabe eines Triphosphinliganden steuern. In der Veröffentlichung wurden zudem viele aromatische Systeme getestet, welche am internen Alkin mit meinem vorliegenden System vergleichbar erfolgreich in guten Ausbeuten zum *Z*-Alken reduziert wurden. Somit sollten diese Reaktionsbedingungen an dem zuvor über die *Sonogashira*-Kreuzkupplungen synthetisierten Alkin **150** getestet werden (Schema 42).



Schema 42: Reaktion zum *Z*-Alken **161** mit anschließender Schützung.

Mit den dargestellten Reaktionsbedingungen aus der Veröffentlichung wurde eine Vielzahl von Reaktionen mit unterschiedlichen Reaktionszeiten durchgeführt, bei denen sich eine Reaktionszeit von ca. 68 h am erfolgreichsten zeigte. Es konnte ein entstandenes Alken mittels NMR- und MS-Analytik bestätigt werden. Allerdings war es so zunächst nicht möglich die Konfiguration des Produkts zu bestimmen. Oft kann über die Kopplungskonstante (J) der beiden Wasserstoffatome an den sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatomen der Doppelbindung eine Aussage über deren Konfiguration getroffen werden. In einer *trans*-Konfiguration liegt die Kopplungskonstante mit Werten zwischen $J = 11 - 18$ Hz höher als bei einer *cis*-Konfiguration der Doppelbindung mit $J = 6 - 15$ Hz.⁷⁴ Mit einer Kopplungskonstante von $J = 12.3$ Hz im synthetisierten Alken lag dieser Wert genau in der Überschneidung beider Konstantenbereiche, sodass anhand dieses keine eindeutigen Aussagen über die vorliegende Konfiguration getroffen werden konnte. Abhilfe bei einer solchen Problemstellung kann durch das NOESY-Experiment erhalten werden, welches, anders als andere spektroskopische 2D-Verfahren wie COSY, HSQC oder HMBC, keine Beziehung der über skalare Spin-Spin-Kopplungen wechselwirkenden Kerne dargestellt wird, sondern eine Darstellung der direkten Wechselwirkung von koppelnden Kerndipolen über den Raum erfolgt.⁷⁵ Zunächst wurde dabei erhofft ein Signal auftretend durch die beiden H-Atome der Doppelbindung zu beobachten, was eine direkte Wechselwirkung über den Raum anzeigen würde, wie es nur bei einem *Z*-Alken auftreten kann. Die beiden Dubletts der Atome lagen allerdings so dicht beisammen,

dass ein mögliches Signal unter der Diagonalsignallinie des NOESY-Spektrums der Eigenkopplungen lag, also nicht zur Bestimmung der Konfiguration ausreichte. Dennoch konnte ein Alken mittels dieses NOESY-Experiments eindeutig identifiziert werden (Abb. 12).

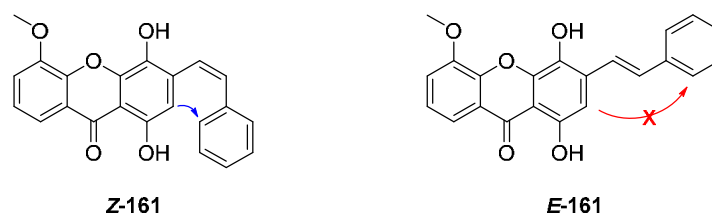
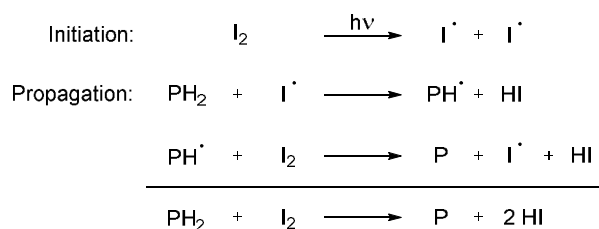
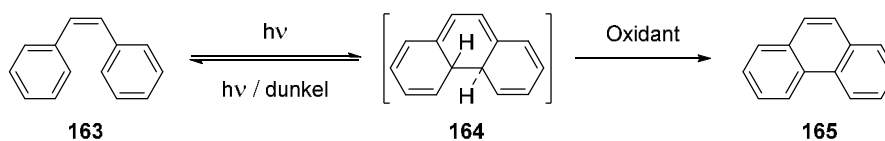


Abbildung 12: NOESY-Signal zur Bestimmung der Konfiguration.

Gezeigt sind zwei mögliche Konfigurationen des gewünschten *Z*-Alkens **Z-161** bzw. des unerwünschten *E*-Alkens **E-161**. Zwar war es nicht möglich, ein Signal zwischen den beiden H-Atomen der neu geformten Doppelbindung eindeutig zu beobachten, jedoch konnte über eine Zuordnung aller Atome im Molekül eine Wechselwirkung im NOESY-Spektrum zwischen dem Singulett des aromatischen H-Atoms der Chinon-Struktur zu den Atomen des über die Doppelbindung verknüpften Phenylrings beobachtet werden (blau). Eine solche Wechselwirkung kann lediglich im *Z*-Alken, nicht aber bei einer *E*-Konfiguration des Alkens auftreten (rot). Mittels dieses Umstandes, der ohnehin übereinstimmenden Kopplungskonstante und in dieser Arbeit später durchgeführten bestätigenden Reaktionen konnte das entstandene Produkt der Reaktion eindeutig als das gewünschte *Z*-Alken **161** identifiziert werden. Bei einer guten Ausbeute von 73% waren die angewandten Reaktionsbedingungen von 68 h bei 120 °C jedoch sehr harsch, sodass die MOM-Schutzgruppe entfernt wurde, die restliche Struktur des Xanthons jedoch stabil war. Um den Aufbau des Phenanthrensystems sowohl mit dem ungeschützten Alken **161**, als auch einem geschützten testen zu können, wurde erneut eine MOM-Schützung vorgenommen, welche in *quantitativer* Ausbeute das *Z*-Alken **162** lieferte.

Somit war es unter den verwendeten Reaktionsbedingungen möglich zwei Alkene mit einer *Z*-Konfiguration in guten Ausbeuten zu synthetisieren, wie es zuvor durch die Verwendung des *Lindlar*-Katalysators nicht möglich war. Beide Produkte sollten anschließend als Edukte zu Studien zum Aufbau eines die Kernstruktur des Grundgerüsts des Lysolipins I (**1**) darstellenden Phenanthrensystems verwendet werden.

5.3.2 Photochemischer Ringschluss



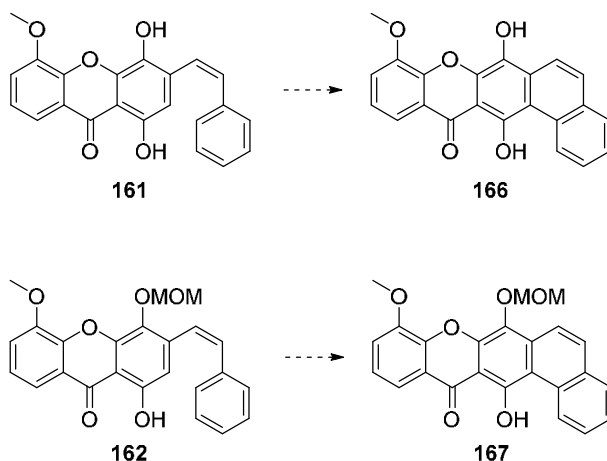
Schema 43: Oxidative Photozyklisierung.

Die oxidative Photozyklisierung von Stilbenen ist in der Wissenschaft der Synthese seit der Entdeckung der Katalyse mit Iod durch *Mallory* 1964 eine etablierte Methode zum Aufbau von Phenanthrenen.⁷⁶ Unter UV-Licht unterwandern *cis*-Stilbene (wie bspw. **163**) eine reversible Photozyklisierung hin zu einem Dihydrophenanthren **164**, welches instabil ist und sich wieder öffnet, solange es nicht mit einem Oxidant wie Sauerstoff, Iod oder Tetracyanoethylen abgefangen wird, wodurch sich das gewünschte Phenanthren **165** bilden kann (Schema 43). In einer höher konzentrierten Lösung kann als Nebenreaktion eine [2+2]-Zykloaddition zu einem Dimer des eingesetzten Stilbens erfolgen,⁷⁷ weshalb typische Konzentrationen geringer als 10^{-2} M vorliegen.⁷¹ Durch die Zugabe von Spuren von Iod zum verwendeten Sauerstoff im zweiten oxidativen Reaktionsschritt konnte *Mallory* diesen erheblich beschleunigen. Postuliert wurde, dass Iod dabei photochemisch in zwei Radikale gespalten wird, welche das Dihydrophenanthren (**PH₂**) in einem Propagationsschritt selbst in ein Radikal umwandeln und Iodwasserstoff als Nebenprodukt entsteht. Dieses neugebildete Radikal kann anschließend durch einen Angriff auf ein Iodmolekül zum Phenanthren **P** reagieren, wobei ein weiteres Iodradikal und wiederum Iodwasserstoff entstehen. Durch Sauerstoff kann der gebildete Iodwasserstoff wieder zu Iod oxidiert werden. Dennoch können durch zu hohe Konzentrationen des stark sauren Iodwasserstoffs weitere Nebenreaktionen erfolgen, wodurch die Ausbeute der Reaktion gemindert wird. Zur Lösung dieses Problems wurden Reaktionsbedingungen von *Katz* entwickelt, bei denen Propylenoxid zum Abfangen des gebildeten Iodwasserstoffs eingesetzt wird.⁷⁸ Resultierend aus dieser Maßnahme konnte das Iod jedoch nicht mehr zurückgebildet und somit nicht mehr katalytisch eingesetzt werden,

wodurch die Reaktion stöchiometrisch und ohne die Notwendigkeit von Sauerstoff unter inertem Gas ablaufen konnte, was die Verwendung einer höheren Vielzahl von instabileren Edukten ermöglichte. In anderen Veröffentlichungen wurde neben Kaliumcarbonat⁷⁹ auch THF zum Abfangen des Iodwasserstoffs verwendet.⁸⁰ In weiteren Modifikationen dieser Reaktionsbedingungen wurde bspw. Iod durch Kaliumiodid ersetzt, wodurch sehr kurze Reaktionszeiten mit guten Ausbeuten und einer vereinfachten praktischen Durchführung erreicht wurde.⁸¹ Verschiedene Variationen dieser Modifikationen der oxidativen Photozyklisierung sollten anhand der zuvor synthetisierten *cis*-Stilbene **161** bzw. **162** zum Aufbau des Phenanthrensystems des Grundgerüsts des Lysolipins I (**1**) getestet werden (Tabelle 3).

Zunächst wurde das ungeschützte Edukt **161** mit einer 300 W Lampe aus einer Entfernung von 15 cm für 48 h bestrahlt (Eintrag 1). Als Reaktionsbedingungen nach *Mallory* wurde katalytisch Iod als Oxidant mit THF als Lösungsmittel verwendet, da das Edukt in diesem gut löslich war. Nach der Aufarbeitung der Reaktion konnten durch die Massenspektroskopie neben dem Edukt allerdings nur Spuren des gewünschten Phenanthrens **166** gefunden werden, mit denen eine weitere Synthese nicht möglich war. Mit der Hoffnung, den Umsatz zum Produkt zu erhöhen, wurde in einer folgenden Reaktion eine 500 W starke Lampe verwendet (Eintrag 2).

Tabelle 3: Versuche zur oxidativen Photozyklisierung.



| | Edukt | Lampe | Abstand | Oxidant | LM | Zeit | Produkt |
|-----------|------------|-------|---------|----------------|--------|--------|---------------------------------|
| 1 | 161 | 300 W | 15 cm | I ₂ | THF | 48 h | Spuren |
| 2 | 161 | 500 W | 15 cm | I ₂ | THF | 24 h | Spuren |
| 3 | 161 | 500 W | 10 cm | I ₂ | THF | 42 h | Spuren + <i>E</i> -Edukt |
| 4 | 162 | 500 W | 10 cm | I ₂ | THF | 43 h | entschütztes <i>E</i> -Edukt |
| 5 | 161 | Hg | Kühlung | I ₂ | THF | 1.5 h | - |
| 6 | 161 | Hg | Kühlung | KI | CH | 1.75 h | <i>E</i> -/ <i>Z</i> -Edukt |
| 7 | 161 | Hg | Kühlung | KI | CH/DCM | 1.5 h | <i>E</i> -/ <i>Z</i> -Edukt |
| 8 | 161 | Hg | Kühlung | KI | CH | 2.5 h | - |
| 9 | 161 | Hg | - | KI | CH | 1 h | - |
| 10 | 162 | Hg | Kühlung | KI | CH | 1.75 h | - |

Allerdings konnten auch hier nur Spuren des Produkts gefunden werden, welche lediglich in der Massenspektroskopie zu sehen und nicht ausreichend für ein Spektrum einer NMR-Messung waren. Um die Intensität der Strahlung und gleichzeitig auch die Temperatur im System deutlich zu erhöhen, wurde der Abstand der Lampe um 5 cm verringert und zusätzlich wurde die Bestrahlungszeit wieder auf ca. zwei Tage erhöht (Eintrag 3). Neben erneuten Spuren des Phenanthrens **166** wurde als Hauptprodukt das *E*-Edukt **E-161** erhalten. Bei Betrachtung des aromatischen Bereichs der ¹H-Spektren der beiden jeweiligen Isomere wird der Unterschied beider Verbindungen sofort deutlich und somit die vorherige Bestimmung der Konformation des Alkens **161** nochmals bestätigt (Abb. 12).

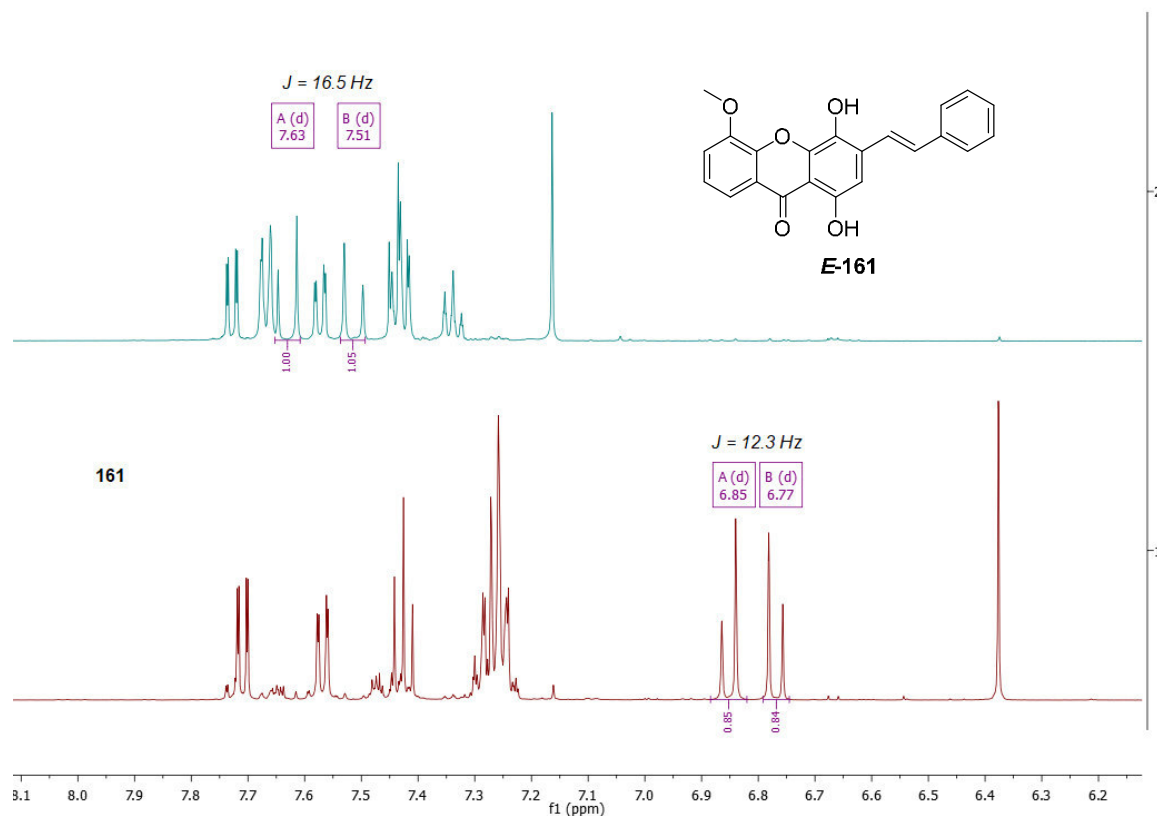


Abbildung 12: Vergleich der ¹H-Spektren des *Z*- (rot) und des *E*-Edukts (blau).

Das untere, rote Spektrum zeigt hierbei das eingesetzte *Z*-Edukt **161**. Die markierten Wasserstoffatome der Doppelbindung haben ihre Signale bei einer Verschiebung hin zum Bereich von 6.8 ppm und eine Kopplungskonstante von $J = 12.3$ Hz. Das Singulett rechts daneben wird durch das einzelne aromatische H-Atom des Hydrochinonrings des Xanthons erzeugt. Im Vergleich hierzu stellt das obere, blaue Spektrum das aus nach der Reaktion erhaltene *E*-Edukt **E-161** dar. Sämtliche Signale, vor allem die der beiden Wasserstoffe der Doppelbindung und das des einzelnen aromatischen H-Atoms, sind weiter ins Tieffeld des Spektrums verschoben. Bei einer Verschiebung hin zu ca. 7.6 ppm beträgt die Kopplungskonstante der Alkenwasserstoffe hier $J = 16.5$ Hz, liegt also, wie zuvor in dieser Arbeit erläutert (vgl. Kap. 5.3.1), in einem gängigen Bereich für ein aromatisches *E*-Alken. Durch die höhere Bestrahlungsintensität und Temperatur im System schien somit nicht der Umsatz der Reaktion hin zum Produkt, sondern lediglich die thermische Isomerisierung der Doppelbindung bevorzugt zu werden. Bei dem Einsatz des geschützten Edukts **162** unter den gleichen Reaktionsbedingungen wurde die MOM-Schutzgruppe entfernt und erneut das isomerisierte Edukt **E-161** isoliert (Eintrag 4). Da unter Verwendung der 300 W bzw. der 500 W starken Lampe im besten Fall nur Spuren des gewünschten Phenanthrens erhalten werden

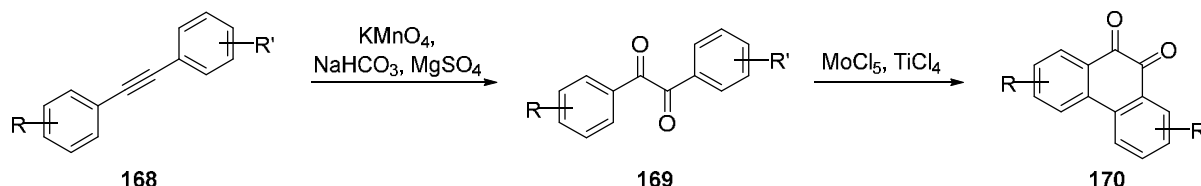
konnten, wurde für die folgenden Reaktionen, wie in vielen Veröffentlichungen zur Photozyklisierung üblich, eine Quecksilberlampe verwendet, bei der die Lichtquelle im Zentrum saß und direkt durch Quarzglas abgetrennt vom Reaktionsraum umschlossen wurde. Die zur Unterdrückung der [2+2]-Zykloaddition zu einem Dimer ohnehin schwach konzentrierte Lösung wurde hierbei aus präparativen Gründen bei Verwendung der Quecksilberlampe noch weiter hin zu 10^{-2} nM verdünnt. Unter Verwendung des gleichen Oxidants und THF als LM konnte jedoch kein Umsatz des Edukts festgestellt werden (Eintrag 5). Für eine möglichst hohe Lichtdurchlässigkeit im UV-Bereich der Quecksilberstrahlung wurde für nachfolgende Reaktionen Cyclohexan als Lösungsmittel verwendet.⁸² Zusätzlich wurde eine Modifikation der Reaktionsbedingungen von *Mallory* bzw. von *Katz* angewendet, bei der Iod durch Kaliumiodid als Oxidant ersetzt wurde. Erhalten wurde in einem ersten Versuch hierbei ein schwer trennbares Gemisch aus *Z*- und *E*-Edukt. Zudem war das Edukt, trotz der starken Verdünnung, nicht gut löslich in Cyclohexan, sodass in einer weiteren Reaktion das Edukt in einer kleinen Menge DCM vorgelöst wurde (Eintrag 7).

Das Ergebnis der Reaktion blieb allerdings dasselbe und es wurde erneut ein Gemisch aus den beiden Edukten erhalten. In den letzten Versuchen zur Photozyklisierung wurde die Reaktionszeit erhöht (Eintrag 8), die Kühlung der Quecksilberlampe zur Erhöhung der Reaktionstemperatur im System stets nur kurzzeitig eingeschaltet (Eintrag 9) und auch das geschützte Edukt **162** eingesetzt, jedoch konnte in sämtlichen Reaktionen weder eines der Edukte, noch Spuren des Produkts isoliert werden. Es wird vermutet, dass unter den harscheren Reaktionsbedingungen eine Zersetzung der Substanzen stattfand, deren Zerfallsprodukte in der stark verdünnten Lösung nicht zu isolieren waren.

Trotz der Häufigkeit, in der, vor allem in älterer Literatur, der Aufbau eines Phenanthrensystems über eine Photozyklisierung in Veröffentlichungen beschrieben wird, handelt es sich dabei meist um weniger komplexe Systeme und der Ansatz blieb bei dem vorliegenden vereinfachten Test-System ohne Erfolg. Die Entstehung von Spuren des gewünschten Phenanthrens, wie es bei einigen der zuvor erläuterten Reaktionen der Fall war, ist für eine Totalsynthese nicht ausreichend und kann nicht für weitere Studien zum Abschluss einer solchen verwendet werden. Auf Grund des ausbleibenden Erfolgs des photochemischen Ringschlusses in Verbindung mit dem hohen präparativen Aufwand der Durchführung dieser Reaktionen wurde der Ansatz nicht weiterverfolgt. Zum Aufbau des Phenanthrensystems und damit des Kerns des Grundgerüsts des Naturstoffs Lysolipin I (**1**) sollten andere, chemische Wege gefunden werden, auch wenn sie in der Literatur nicht sehr verbreitet scheinen.

5.3.3 Phenanthrensystem über ein Diketon

Als alternative, chemische Synthesestrategie zur oxidativen Photozyklisierung zum Aufbau des Phenanthrensystems sollte ein Ansatz von *Trosien* und *Waldvogel* getestet werden⁸³ (Schema 44).



Schema 44: Ansatz von *Trosien* und *Waldvogel*.⁸³

Von einem Alkin **168** aus startend, welches, wie bereits in dieser Arbeit gezeigt, über eine *Sonogashira*-Kreuzkupplung synthetisiert werden kann, führten *Trosien* und *Waldvogel* eine 1,2-Dicarbonyl-Einheit oxidativ mittels KMnO_4 an der Dreifachbindung bei RT ein. Das Gemisch aus NaHCO_3 und MgSO_4 diente als pH-Puffer ($\approx 7.0 - 7.4$)⁸⁴ zur Neutralisierung von den bei der Reduktion des Permanganats entstehenden Hydroxyionen. In einer nachfolgenden oxidativen Zyklisierung mit MoCl_5 wird das Diketon **169** zu einem Phenanthrenchinon **170** geschlossen. Durch die hohe oxidative Stärke des MoCl_5 sollte die zweite Reaktion sehr schnell sein und das System muss nicht lange unter den harschen Reaktionsbedingungen verweilen. Das in der vorherigen Reaktion eingesetzte KMnO_4 ist als Oxidant für diese Zyklisierung nicht ausreichend elektrophil. Das eingesetzte TiCl_4 diente neben dem Abfangen der bei der Reaktion entstehenden Salzsäuremoleküle vor allem zur Komplexbildung zwischen die 1,2-Dicarbonyl-Einheit des Diketons **169**, sodass dieses in eine reaktive Konformation, ähnlich zu der eines *Z*-Alkens, gedrängt wird. Durch diesen Umstand war, angewendet auf das zuvor synthetisierte System, keine selektive Umwandlung des Alkins in eine bestimmte Konformation mehr nötig. Auch die 1,2-Dicarbonyl-Einheit ließ sich problemlos in den aufgestellten Synthesepfad zur Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) integrieren (Abb. 13).

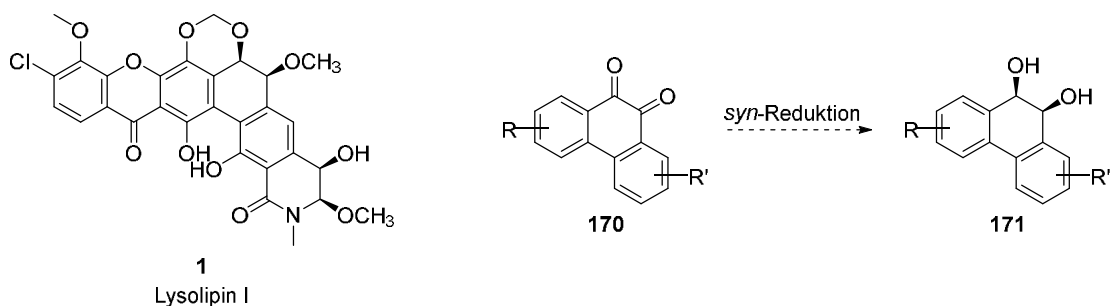
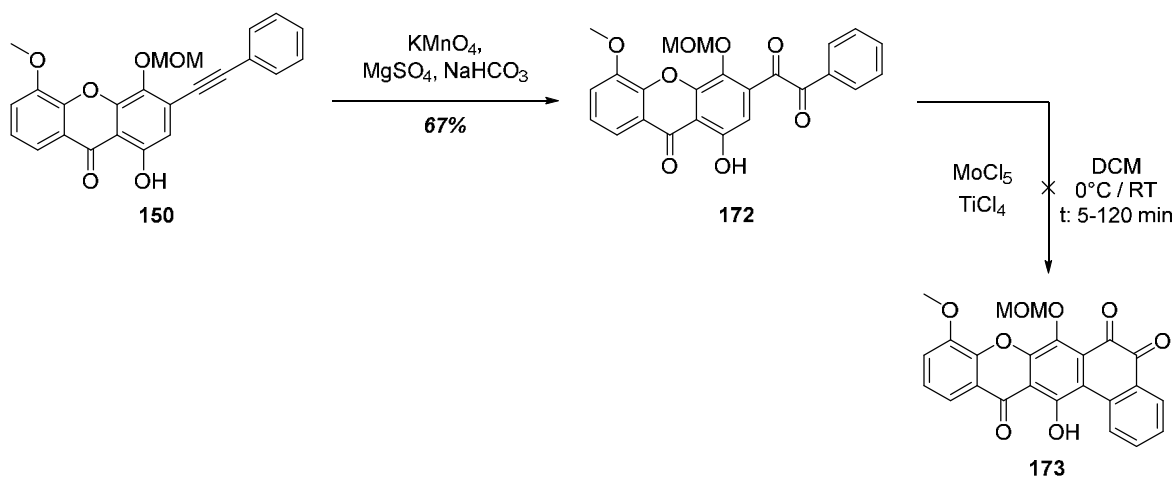


Abbildung 13: Anpassung der Synthesestrategie zur Totalsynthese des Lysolipins I (1).

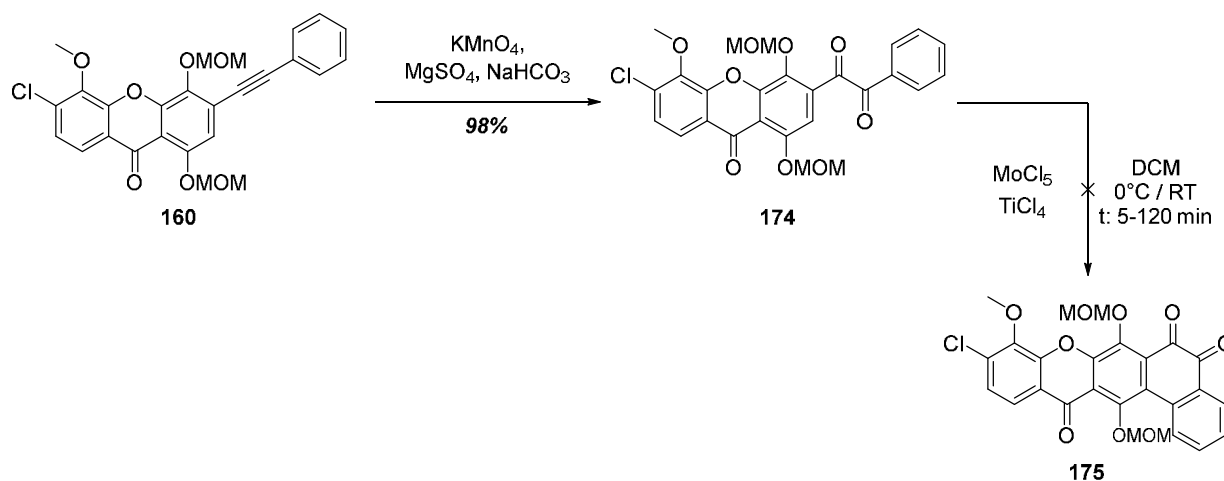
Durch eine *syn*-Reduktion eines Diketons **170** könnte man am Kern des Grundgerüsts eine für die Darstellung des Naturstoffs nötige 1,2-*syn*-Dihydroxyl-Einheit erhalten, welche nach einer Acetalisierung mit der in 1,3-Position vorhandenen Hydroxyfunktion der Xanthon-Struktur und einer Methylierung der bleibenden freien Hydroxyfunktion dem Substitutionsmuster des Lysolipins I (**1**) entspräche. Eine solche Reduktion würde also eine ursprünglich geplante *Sharpless*-Dihydroxylierung an der Doppelbindung eines aufgebauten Phenanthrensystems ersetzen.



Schema 45: Angewandtes Test-System über ein Diketon.

Als erstes getestetes Alkin über diese Diketonstrategie zum Aufbau des Grundgerüsts des Naturstoffs sollte das zuvor über die *Sonogashira*-Kreuzkupplung synthetisierte Alkin **150** verwendet werden (Schema 45). Nach anfänglichen Versuchen einer Filtration der Feststoffe bei der Aufarbeitung der Reaktion, was stets zu geringeren Ausbeuten führte, konnte durch intensiveres Waschen und mehrfaches Phasentrennen das Diketon **172** mit einer Ausbeute von 67% isoliert werden. Bei dem nachfolgenden Ringschluss wird das TiCl_4 bei 0°C zum System gegeben und kurz darauf das MoCl_5 bei gleichbleibender Temperatur zugefügt. Trotz

einer Vielzahl von Versuchen, bei denen sowohl die Reaktionszeit, als auch die Temperatur nach Zugabe des TiCl_4 stets variierte, konnte kein Phenanthrenchinon **173** gewonnen werden. Isoliert wurde in den meisten Fällen das entschützte Edukt, bei welchem unter diesen Bedingungen ebenfalls kein Ringschluss erfolgte. In anderen Veröffentlichungen wurden ähnliche Ringschlüsse nur mit TiCl_4 durchgeführt,⁸⁵ aber auch diese Versuche blieben beim vorliegenden System, ebenso wie die ledigliche Verwendung von MoCl_5 , ohne Erfolg.



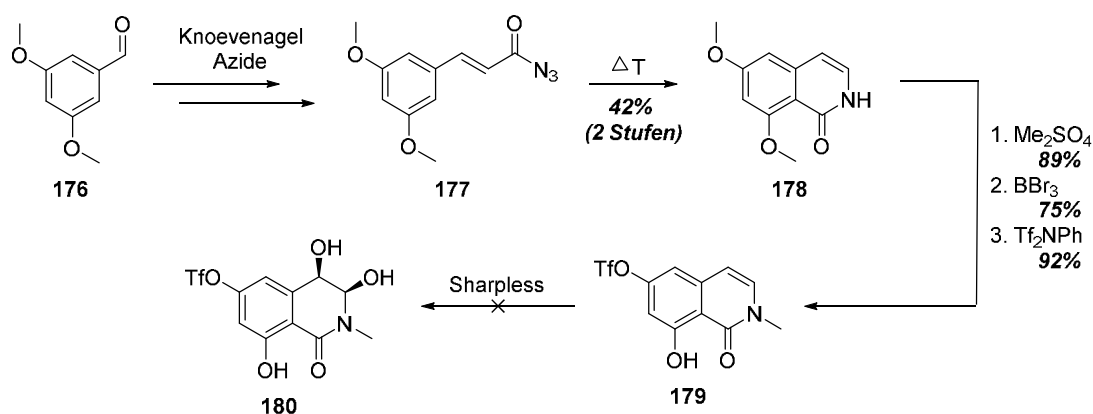
Schema 46: Diketonstrategie am authentischen Xanthon.

Um zu testen, ob sich das Alkin **160**, welches das authentische, im Naturstoff auftretende Xanthon enthielt, unter den gleichen Reaktionsbedingungen ebenfalls nicht schließt, sollte die Reaktionsabfolge auch auf dieses angewendet werden. Dabei war vor allem interessant, ob die zweite geschützte Hydroxyfunktion einen ausschlaggebenden Unterschied liefert, sodass im vorliegenden System ein Ringschluss zu einem Phenanthrenchinon **175** erfolgt. Die Bildung des Diketons **174** verlief erneut erfolgreich, jedoch konnte in keinem Versuch ein vollständiger Umsatz des Edukts erzielt werden. Trotz säulenchromatographischer Aufreinigung war das Produkt nicht von dem Edukt zu trennen, sodass ein Gemisch aus beiden Verbindungen erhalten wurde. Nichtsdestotrotz war die Ausbeute bei Verwendung des authentischen Xanthons wesentlich höher als die des Test-Systems, da im Gemisch auch das Diketon **174** in deutlichem Überschuss vorlag. Über eine HPLC-Trennung wären die Verbindungen einzeln zu isolieren gewesen, was aber für die Studien zur Diketonstrategie an dieser Verbindung nicht nötig war. Wie bereits bei dem Test-System zuvor konnte auch bei dem authentischen Xanthon kein Ringschluss zu einem Phenanthrenchinon **175** herbeigeführt werden, jedoch konnte durch die sehr erfolgreiche Synthese des Diketons gezeigt werden, dass das

authentische Xanthon nicht, wie bei den meisten Reaktionen zuvor, stets unreaktiver als das Test-System war und das unter den richtig ermittelten Reaktionsbedingungen bzw. –strategien auch in einem solch komplexen System kompliziertere Modifikationen sehr erfolgreich vorgenommen werden können.

5.3.3.1 Test-System für das Südfragment des Lysolipins I

Zur gleichen Zeit, in der die beschriebenen Studien zum Aufbau des Grundgerüsts des Lysolipins I (**1**) durchgeführt wurden, konnten durch *Maximilian Heinemann* erste Erfolge hinsichtlich einer Synthese eines Südfragments des Naturstoffs erzielt werden (Schema 47).

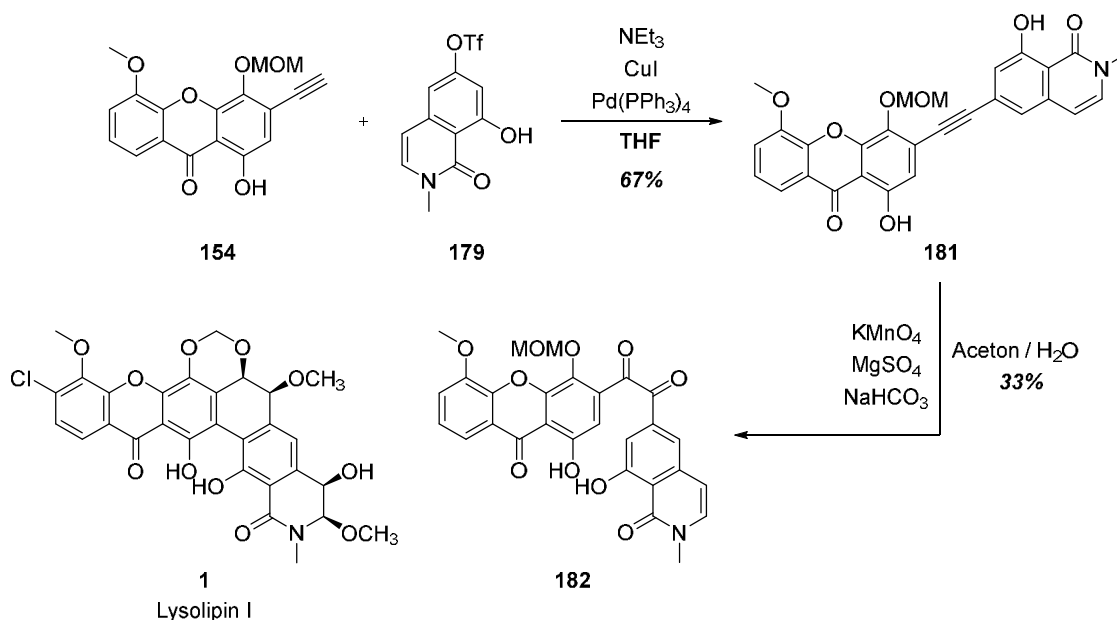


Schema 47: Studien zu einem Südfragment von Lysolipin I (**1**) durch Maximilian Heinemann.

Beginnend von 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**176**) führte *Maximilian Heinemann* eine *Knoevenagel*-Reaktion durch und wandelte die Säure in das Azid **177** um. Durch einen thermischen Ringschluss konnte das Isochinolin **178** gewonnen werden, welches daraufhin einer Methylierung, einer Entschützung und einer Triflierung unterzogen wurde. Zur Synthese eines Südfragments **180** des Lysolipins I (**1**) sollte die Doppelbindung des Triflats **179** durch eine *Sharpless*-Reaktion dihydroxiliert werden, was zu diesem Zeitpunkt auf Grund von Unreaktivität des Eduktes nicht gelang. Eine detailliertere Ausführung dieser Synthese wird der laufenden Dissertation von *Maximilian Heinemann* zu entnehmen sein.

Trotz des ausbleibenden Erfolgs bei der letzten Reaktion in diesem Synthesepfad konnte das Triflat **179**, welches die Isochinolin-Struktur des Grundgerüsts des Naturstoffs beinhaltet, erfolgreich synthetisiert werden. Um die allgemeine Kompatibilität eines späteren Südfragments mit den von mir bereits synthetisierten Nordfragmenten des Lysolipins I (**1**) zu

testen, wurden von mir erste Kupplungsversuche dieses Test-Systems für ein Südfragment **179** mit meinem modifizierten Test-System für das Nordfragment **154** durchgeführt (Schema 48).



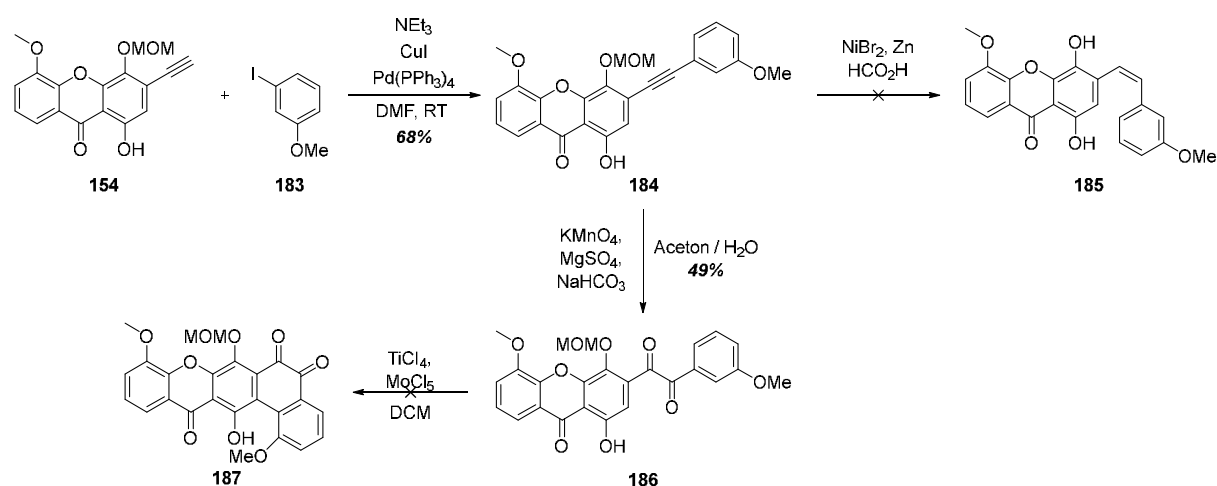
Schema 48: Kupplung der Test-Systeme des Lysolipins I (**1**).

Dem erfolgreich zuvor ermittelten Synthesepfad zur Kupplung der Fragmente folgend, wurde das modifizierte Test-Nordfragment **154** mit dem Test-Südfragment **179** mittels einer *Sonogashira*-Kreuzkupplung verknüpft. Nach verschiedenen Reaktionen, bei denen das Lösungsmittel, die Reaktionszeiten und die Bedingungen bei der säulenchromatographischen Aufreinigung variierten, konnte das Kupplungsprodukt **181** mit einer Ausbeute von 67% isoliert werden. Von den nötigen Reaktionsbedingungen her ist bei der *Sonogashira*-Kupplung die Triflatfunktion des Kupplungspartners des Alkins mit der eines Bromsubstituenten zu vergleichen, sodass die Reaktion unter Reflux durchgeführt wurde. Anschließend nach dieser ersten erfolgreichen Kupplung der Fragmente wurde die Transformation des internen Alkins in das Diketon **182** getestet. Trotz unterschiedlicher getesteter Reaktionstemperaturen, Lösungsmittel und Reaktionszeiten konnte kein vollständiger Umsatz des Eduktes **181** zum Produkt **182** erzielt werden, sodass stets ein Gemisch aus beiden Verbindungen, welches auf säulenchromatographischem Wege nicht zu trennen war, erhalten. Bei Versuchen einer Substanztrennung mittels HPLC gingen sämtliche aufgetragenen Stoffe verloren, sodass keine einzelne Fraktion isoliert werden konnte. Anhand des Stoffgemisches im NMR wurde die Ausbeute des Produkts auf ca. 33% errechnet.

Trotz der nicht möglichen Isolation des reinen Diketons **182** wurde die dargestellte Reaktionsabfolge als großer Erfolg angesehen. Nach der ersten erfolgreichen Kupplung der beiden Hauptstrukturmerkmale des Grundgerüsts des Lysolipins I (**1**), des Xanthons **154** und des Isochinolins **179**, konnte das Kupplungsprodukt **181** einer weiteren Reaktion unterzogen werden, sodass das Diketon **182** erfolgreich synthetisiert wurde. Bei der Betrachtung der Struktur und des Substitutionsmusters dieser Verbindung fällt sofort die große Ähnlichkeit zur Struktur des Lysolipins I (**1**) auf und die Verbindung kann als Vorstufe dieses Naturstoffs angesehen werden. Das authentische Xanthon, welches den hier noch fehlenden Chlorsubstituenten trägt, wurde bereits erfolgreich synthetisiert und vorherige Kupplungsversuche zeigen, dass auch diese Verbindung erfolgreich in sehr guten Ausbeuten solche Kupplungsreaktionen und Modifikationen eingeht. Auf Grund der geringen Stoffmenge wurden keine weitergehenden Versuche mit dem Diketon **182** durchgeführt, jedoch wäre eine anschließende *Sharpless*-Dihydroxylierung der Doppelbindung des südlichen Molekülteils denkbar, falls sie nicht ohnehin bereits bei dem zu kuppelnden Südfragment des Naturstoffs enthalten sein sollte. Wenn die Schließung zum Phenanthrensystem gelänge, läge das gesamte Grundgerüsts des Naturstoffs vor und die erste erfolgreiche Totalsynthese des Lysolipins I (**1**) wäre nach einer *syn*-Reduktion des Diketons und einer anschließenden 1,3-Acetalisierung abgeschlossen. Eine Schließung des Phenanthrensystems des vorliegenden Diketons **182** würde ein neues, strukturell sehr interessantes Lysolipin-Derivat darstellen.

5.3.3.2 Annäherung an das System der Literatur

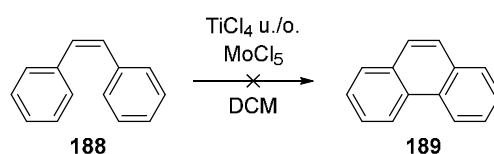
Auf Grund der geringen zur Verfügung stehenden Stoffmenge des Test-Südfragments **179** und der resultierenden Komplexität des Kupplungsprodukts **181** wurden nachfolgende Studien zum Aufbau des Phenanthrensystems mit, wie bereits zuvor in dieser Arbeit, vereinfachten Test-Systemen durchgeführt. Zwar konnten verschiedene, unter anderem auch komplexe, Diketone erfolgreich synthetisiert werden, jedoch gelang es nicht auf diese Weise einen Ringschluss zu einem Phenanthrensysteem herbeizuführen. In der Veröffentlichung zu dieser Reaktion trugen sämtliche getesteten Systeme eine bis fünf Methoxysubstituenten an der zu schließenden Ringstruktur.⁷⁸ Bei einem Methoxysubstituenten liegt zwar ein *-I*-Effekt vor, welcher jedoch von einem starken *+M*-Effekt durch die freien Elektronenpaare des Sauerstoffatoms, durch welche die Elektronendichte des Rings weiter delokalisiert und letztendlich so im konjugierten System erhöht wird, überwogen wird. Für das aromatische System resultiert durch Methoxysubstituenten dementsprechend eine starke aktivierende Wirkung.⁸⁶ Um sich diesen in der Veröffentlichung getesteten Systemen leicht anzunähern, wurde versucht, dem System einen Methoxysubstituenten hinzuzufügen (Schema 49).



Schema 49: Annäherung an die Systeme aus der Veröffentlichung.

An dieser Stelle wird erneut die große Flexibilität der entwickelten Synthesestrategie zum Aufbau des Grundgerüsts des Lysolipins I (**1**) verdeutlicht. Zur Kupplung der Fragmente musste unter den ermittelten Reaktionsbedingungen der *Sonogashira*-Kreuzkupplung lediglich eines der beiden Edukte ausgetauscht werden. Auf Grund der Strategie der aufgeteilten *Sonogashira*-Reaktionen konnte zur Kupplung mit dem modifiziertem Nordfragment **154**

3-Iodanisol (**183**) als Kupplungspartner verwendet werden, welches zur Kupplung einen bevorzugten Iodsubstituenten und für das System den gewünschten Methoxysubstituenten trägt, und zudem kommerziell günstig zu erwerben ist. In einer Ausbeute von 68% konnte das Kupplungsprodukt **184** isoliert werden. Mit diesem Alkin wurde auch die Überführung in das entsprechende Z-Alken **185** getestet, jedoch konnte die Bildung des gewünschten Produkts nicht beobachtet werden. Die Umwandlung in das Diketon **186** gelang hingegen mit einer Ausbeute von 49%. Eine, wie in der Veröffentlichung von *Waldvogel* anhand von weniger komplexen Systemen beschriebene, Schließung zum Phenanthrensystem konnte jedoch auch bei diesem einen Methoxysubstituenten enthaltenen Test-System nicht herbeigeführt werden. Isoliert wurde stets das entschützte Edukt. Zur weiteren Aktivierung des Systems wäre, wie in den meisten Systemen der Veröffentlichung, die Einführung von weiteren Methoxyfunktionen nötig, was sich letztendlich jedoch nicht mehr auf den Synthesepfad zur Darstellung des Naturstoffs Lysolipin I (**1**) übertragen ließe, und somit für eine Totalsynthese nicht weiterführend wäre.

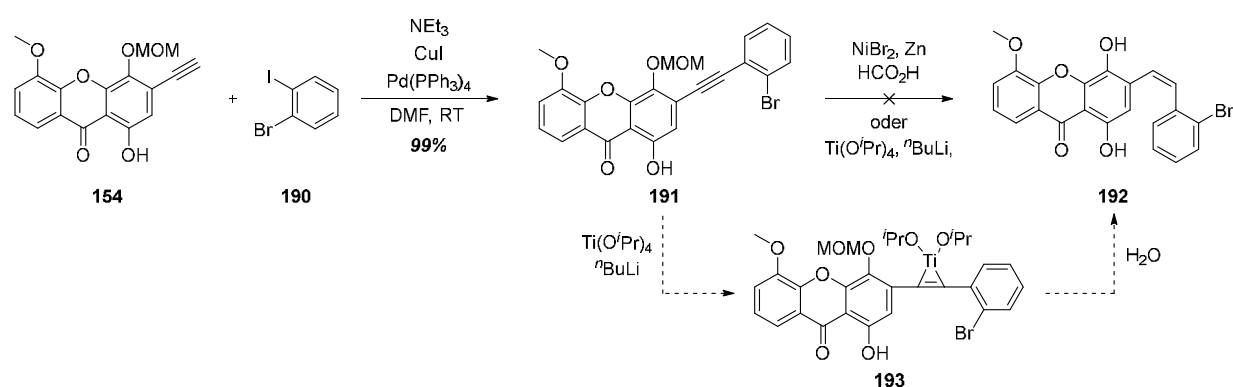


Schema 50: Stark vereinfachtes System zum Test der Reaktionsbedingungen.

Zum Abschluss dieses Ansatzes zur Schließung des Phenanthrensystems wurden die zuvor verschiedenen getesteten Reaktionsbedingungen noch an *cis*-Stilben (**188**) als stark vereinfachtes, elektronenarmes aromatisches System mit einer Doppelbindung zur Übertragung auf dargestellte Z-Alkene angewandt (Schema 50). Allerdings konnte auch hierbei keine Bildung des Phenanthrens **189** beobachtet werden, sodass vermutet wird, die Reaktionsbedingungen mit TiCl_4 und MoCl_5 zur Schließung solcher Ringsysteme setzten elektronenreichere Systeme voraus. Eine Übertragung auf das authentische System zur Totalsynthese des Naturstoffs Lysolipin I (**1**) erschien mit diesem Ansatz als nicht möglich.

5.3.4 Alternatives Kupplungsprodukt

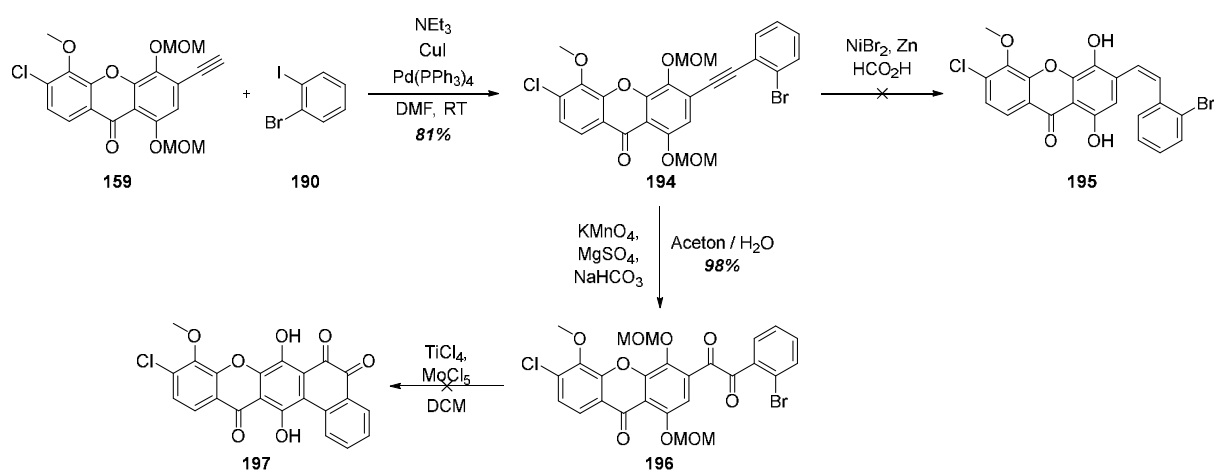
Da die bisherigen in dieser Arbeit vorgestellten Synthesestrategien zum Aufbau des Phenanthrensystems an den synthetisierten Systemen keinen Erfolg zeigten, sollten zur Studie zu diesen Reaktionen noch alternative, sich von den vorherigen Verbindungen leicht unterscheidende, Test-Systeme entwickelt werden. Es wurde entschieden, ein Halogen in das System an die Kupplungsstelle des Ringschlusses zum Phenanthrensysteem einzufügen. Durch diese aktivierte Position wäre bspw. eine intramolekulare *Heck*-, *Stille*- oder *Hiyama*-artige Kupplung zur Schließung des Systems denkbar.



Schema 51: Alternatives Test-System.

Erneut wies die Syntheseplanung an dieser Stelle den Vorteil ihrer großen Flexibilität auf, in der der Bromsubstituent durch einen Austausch des Kupplungspartners in der zweiten *Sonogashira*-Kreuzkupplung mit dem modifizierten Nordfragment **154** in das System eingeführt werden konnte (Schema 51). Zwar wird die iodierte Position der bromierten bei der *Sonogashira*-Reaktion am eingesetzten Edukt 1-Brom-2-Iodbenzol (**190**) vorgezogen, jedoch war es dennoch empfehlenswert die Reaktion zum absoluten Ausschließen einer Kupplung an der unerwünschten Stelle bei RT durchzuführen. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte keine Kreuzkupplung an der bromierten Position erfolgen und das erwünschte Kupplungsprodukt **191** konnte selektiv mit einer Ausbeute von 99% synthetisiert werden. Bei dem Versuch der Umwandlung dieses Alkins in das *Z*-Alken **192** unter den bereits zuvor verwendeten Bedingungen mit NiBr_2 und Zink konnte lediglich das entschützte Edukt isoliert werden. Auch der Einsatz einer erhöhten Äquivalentenzahl an verwendeten Reagenzien um eine mögliche Komplexierung des NiBr_2 an dem im System befindlichen Bromsubstituenten zu kompensieren konnte diesen Umstand nicht ändern. In

einem einmalig erhaltenen Gemisch aus mindestens drei Verbindungen konnte auf Grund von geringer Stoffmenge keine Trennung der Substanzen mittels HPLC erfolgen und eine eindeutige Identifizierung des Produktes war nicht möglich. Als alternative Darstellung des Z-Alkens **192** wurden zusätzlich Reaktionsbedingungen mit dem Einsatz von $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ und $^n\text{Buli}$ getestet.⁸⁷ Mechanistisch sollte unter diesen Reaktionsbedingungen das $^n\text{Buli}$ als Reduktionsmittel fungieren und die Bildung eines $\text{Ti}(\text{II})$ -Diaryl-Komplexes **193** ermöglichen, welcher durch eine anschließende Hydrolyse in das gewünschte Z-Alken **192** überführt werden sollte.⁸⁸ Auch bei dieser Reaktion konnte das gewünschte Produkt nicht isoliert werden. Eine naheliegende Überführung des alternativen Kupplungsproduktes **191** in das entsprechende Diketon war zu diesem Zeitpunkt der Arbeit nicht möglich, da keine ausreichende Stoffmenge des modifizierten Nordfragments **154** mehr für die *Sonogashira*-Kreuzkupplung vorlag und dieses zunächst erneut synthetisiert werden musste. Um diese Reaktion dennoch zeitnah an einem den Bromsubstituenten enthaltenen System testen zu können, wurde anstelle des Test-Fragments das modifizierte, authentische Xanthon **159** als Kupplungspartner für das 1-Brom-2-Iodbenzol (**190**) verwendet (Schema 52).



Schema 52: Alternatives System mit authentischem Xanthon.

Bei der selektiven *Sonogashira*-Kreuzkupplung wies das modifizierte, authentische Nordfragment **159** hinsichtlich der Reaktionsdauer und -temperatur eine gleiche Reaktivität wie das zuvor verwendete Test-System **154** auf und stellte das alternative Kupplungsprodukt **194** mit einer Ausbeute von 81% dar. Allerdings war auch hier, wie schon häufig bei vorheriger Verwendung des authentischen Xanthons, ein geringer Anteil an Edukt in den NMR-Spektren zu finden, der sich durch säulenchromatographische Aufreinigung nicht abtrennen ließ. Wie

bei dem verwendeten Test-System zuvor, konnte unter verschiedenen Reaktionsbedingungen, auch bei dem vorliegenden System, keine Transformation in das entsprechende Z-Alken **195** beobachtet werden. Die Reaktion zum Diketon **196** verlief mit einer Ausbeute von 98% hingegen exzellent. Der Aufbau des Phenanthrensystems zu einem Phenanthrenchinon **197** war jedoch, trotz aktivierter bromierter Kupplungsposition, nicht möglich und es konnte nur geschütztes Edukt isoliert werden.

Das alternative System mit der bromierten Kupplungsposition wurde für eine mögliche intramolekulare Kreuzkupplungsreaktion entwickelt und angedacht. Für diese wäre die Synthese eines entsprechenden Z-Alkens als Vorstufe unausweichlich, welche unter den verwendeten Methoden jedoch nicht synthetisiert werden konnte. Aus diesem Grund wurde der Ansatz dieses alternativen Kupplungssystems verworfen und die Studien zum Aufbau eines Phenanthrensystems zur Totalsynthese des Naturstoffs Lysolipin I (**1**) wurden auf ein neues System bzw. eine neue Kupplungsstrategie ausgeweitet.

5.3.5 Oxidative Phenolkupplung

Die bisher in dieser Arbeit vorgestellten Ansätze zum Aufbau von Phenanthrensystemen blieben erfolglos und ein geschlossenes System konnte in den wenigen Fällen, wo ein Ringschluss erfolgte, nur in Spuren in der Massenspektroskopie ohne mögliche Analyse der genauen Struktur gefunden werden. Aus diesem Grund wurde in der Literatur nicht mehr explizit nach Möglichkeiten zu einem intramolekularen Aufbau eines Phenanthrensystems gesucht, sondern das Molekül wurde gedanklich auf die für den Ringschluss erforderliche Kupplungsstelle reduziert, also weniger komplex betrachtet (Abb. 14). Durch diese Betrachtungsweise der Kupplungsstelle mit der direkten Umgebung, abgesondert von dem zu bildenden Phenanthrensystem als Ganzes, konnten als Ansätze auch intermolekulare Reaktionen zur Kupplung, nicht mehr als Ringschluss betrachtet, herangezogen werden. Beide Hauptstrukturelemente des Lysolipins I (**1**), das Xanthon und das Isochinolin, tragen in α -Position zur Kupplungsstelle, betrachtet wurde nur ein aromatischer Ring der jeweiligen Elemente, eine Hydroxyfunktion. Eine intermolekulare Kupplungsreaktion zweier solcher Phenole an einer α -Position zu den jeweiligen Hydroxyfunktionen ist in der Literatur bekannt und gängig. Beispielsweise wird 2-Naphthol (**199**) oxidativ mit einem zweiten Äquivalent **199**

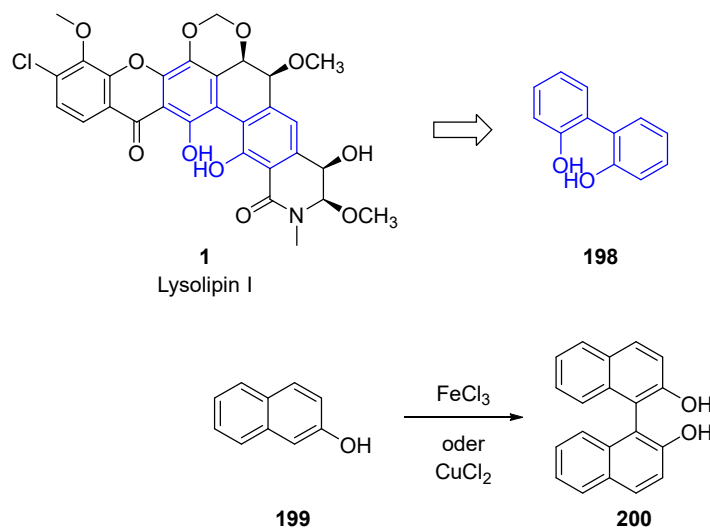
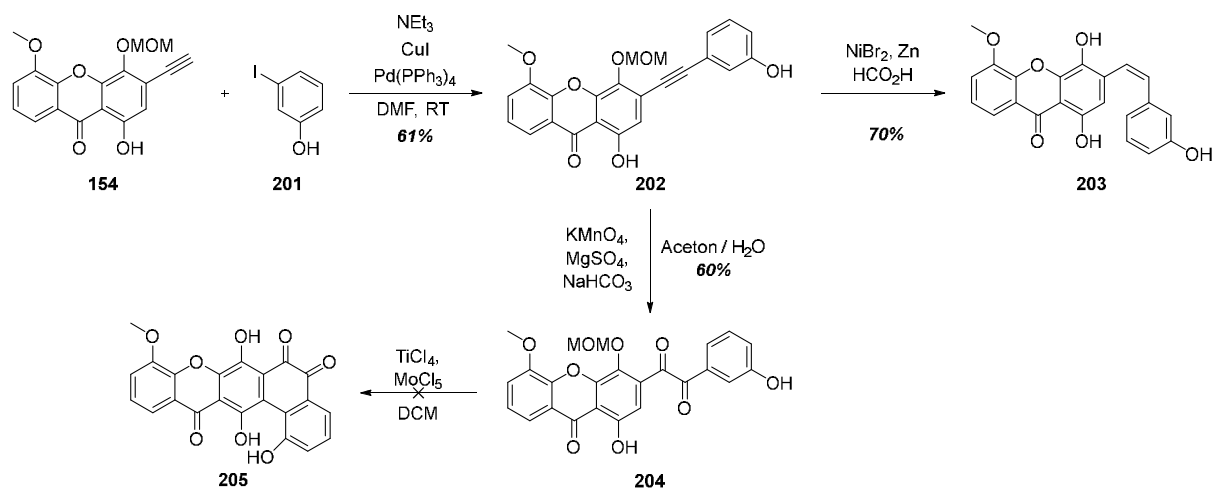


Abbildung 14: Reduzierung des komplexen Naturstoffs auf die Kupplungsstelle.

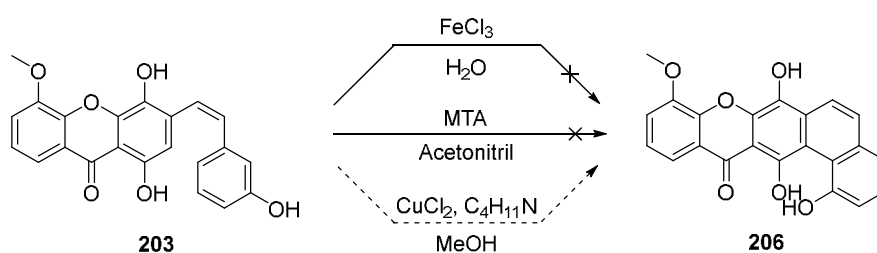
mittels FeCl_3 oder CuCl_2 oxidativ in sehr guten Ausbeuten zu BINOL (**200**) gekuppelt.⁸⁹ Diese sogenannte oxidative Phenolkupplung wird in der Regel intermolekular und mit zwei Molekülen der gleichen Substanz durchgeführt, sollte zu meinen Studien zum Aufbau des Phenanthrensystems jedoch intramolekular mit unterschiedlichen Strukturelementen des Moleküls getestet werden.



Schema 53: Neues Test-System für die oxidative Phenolkupplung.

Als Test-System zur oxidativen Phenolkupplung wurde 3-Iodphenol (**201**) als Kupplungspartner zu dem modifizierten Nordfragment **154** in der *Sonogashira*-Kreuzkupplung verwendet (Schema 53). Mit einer Ausbeute von 61% konnte mit den zuvor ermittelten Bedingungen das Kupplungsprodukt **202** isoliert werden. Das für die intramolekulare, oxidative Phenolkupplung benötigte Z-Alken **203** konnte in 70%-iger Ausbeute synthetisiert

und durch eine Kopplungskonstante von $J = 12.3$ Hz und mittels einer NOESY-Messung bestätigt werden. Der Vollständigkeit halber wurde das Kupplungsprodukt **202** auch in das Diketon **204** überführt. Wie bereits bei ähnlichen Verbindungen zuvor, ging auch hier eine große Stoffmenge an Produkt bei einer säulenchromatographischen Aufreinigung verloren. Ohne diese Aufreinigung wurde stets das Produkt mit einem kleinen Anteil an Edukt erhalten. Nach verschiedenen Versuchen zur Schließung des Diketons zum Phenanthrenchinon **205** mittels TiCl_4 / MoCl_5 und des jeweiligen einzelnen Reagens, konnte jedoch auch hier kein Produkt eindeutig identifiziert werden. Ebenfalls blieben Reaktionen an dem Diketon **204** erfolglos, welche zur Schließung das in der oxidativen Phenolkupplung häufig verwendete FeCl_3 zum Ringschluss beinhalteten. Isoliert wurde hier lediglich das Edukt, sodass vermutet wird, dass das Diketon **204** durch das FeCl_3 nicht durch Komplexbildung in die für die Reaktion nötige *syn*-Konformation der Molekülstrukturen gedrängt wird.



Schema 54: Getestete oxidative Phenolkupplungen.

Zu den Studien zur intramolekularen oxidativen Phenolkupplung wurde das synthetisierte Z-Alken **203** verwendet (Schema 54). Bei der Verwendung von FeCl_3 in Wasser konnte lediglich Edukt reisolieren werden. Auch durch die Zugabe von THF bzw. Aceton zur Steigerung der Löslichkeit der Substanz konnte kein Umsatz zum Phenanthren **206** beobachtet werden. Durch das in Veröffentlichungen verwendete Mangan(III)acetylacetonat (MTA) in Acetonitril konnte ebenfalls kein Ringschluss zum gewünschten Produkt herbeigeführt werden.⁹⁰ Unter den Reaktionsbedingungen mit CuCl_2 und t Butylamin in MeOH konnten hingegen drei verschiedene, durch säulenchromatographische Aufreinigung mit anschließender HPLC trennbare, Fraktionen erhalten werden (Abb. 15).

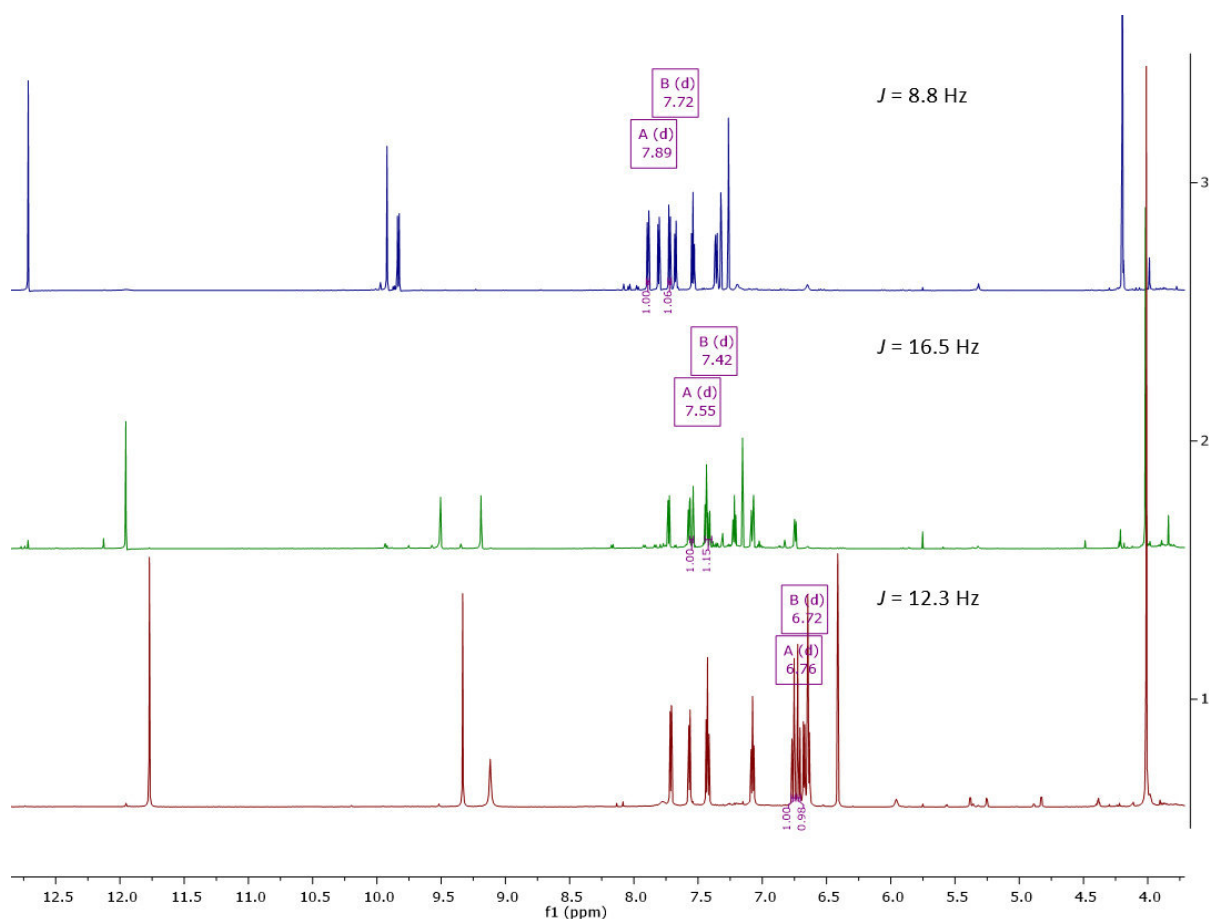


Abbildung 15: ^1H -NMR-Spektren der drei separierten Fraktionen (eine Aufklärung der Strukturen ist im nachfolgenden Textabschnitt zu finden).

Gezeigt sind die für sämtliche Wasserstoffatome im jeweiligen Molekül vollständigen ^1H -NMR-Spektren der drei separierten Fraktionen. Die in dieser Abbildung **lila** gekennzeichneten H-Atome stellen die Brückenkopfatome der Alken-Doppelbindung dar, deren Kopplungskonstante J ebenfalls gezeigt wird. Die erste Fraktion, zu welcher das untere, **rote** Spektrum gehört, zeigte reisoliertes Edukt. Auch bei höheren Reaktionstemperaturen und –zeiten konnte kein vollständiger Umsatz bewirkt werden. Durch weitere analytische Methoden wie einer NOESY- und MS-Messung konnte die zweite, **grün**-dargestellte Fraktion als entsprechendes, isomerisiertes *E*-Edukt identifiziert werden. Bereits im ^1H -NMR-Spektren wird die Verschiebung der Doppelbindungs-H-Atome mit der typischen Erhöhung der Kopplungskonstante auf $J = 16.5$ Hz für aromatische *E*-Alkene deutlich. Die dritte Fraktion mit dem zugehörigen **blauen** Spektrum ließ sich nicht über solch typische Merkmale bestimmen. Im Vergleich zu beiden isolierten Alkenen sind die Brückenkopfatome der Doppelbindung noch weiter ins Tieffeld verschoben und im Gegensatz zum isomerisierten *E*-Alken fand eine Verringerung der Kopplungskonstante zu $J = 8.8$ Hz statt. In beiden anderen Spektren werden,

wie auch bei sämtlichen Verbindungen zuvor, die drei Singulets im Tieffeld zwischen 9 – 13 ppm durch die Hydroxyfunktionen im Molekül gebildet. Bei dem dritten, obersten Spektrum liegen lediglich zwei Singulets und dafür ein zusätzliches Dublett in diesem Bereich vor. Bei der Betrachtung des durch die in den Molekülen vorhandene Methoxygruppe gebildeten Singulets im Hochfeld bei 4 ppm wird deutlich, dass bei den jeweiligen isomeren Edukten keine, bzw. eine verschwindend geringe, Verschiebung dieses Signals vorkommt. Die Methoxygruppe befindet sich im jeweiligen Molekül weiter entfernt von der Doppelbindung, sodass eine Isomerisierung deren Verschiebung im NMR-Spektrum nicht maßgeblich beeinflusst. Eine solche Verschiebung ist allerdings bei dem dritten gewonnenen Produkt der Reaktion um 0.2 ppm zu finden, sodass von einer gravierenderen Veränderung des Systems ausgegangen werden konnte. Mit Hilfe sämtlicher für ein mögliches Produkt sinnvoller Analysemethoden konnte diese Veränderung des Systems und damit einhergehend die neu gebildete Substanz identifiziert und durch die Massenspektroskopie bestätigt werden. Der Komplexität aller analytischen Daten wegen wird sich hier auf eine Aufklärung bzw. Erklärung der Struktur anhand des ^1H -NMR-Spektrums beschränkt (Abb. 16).

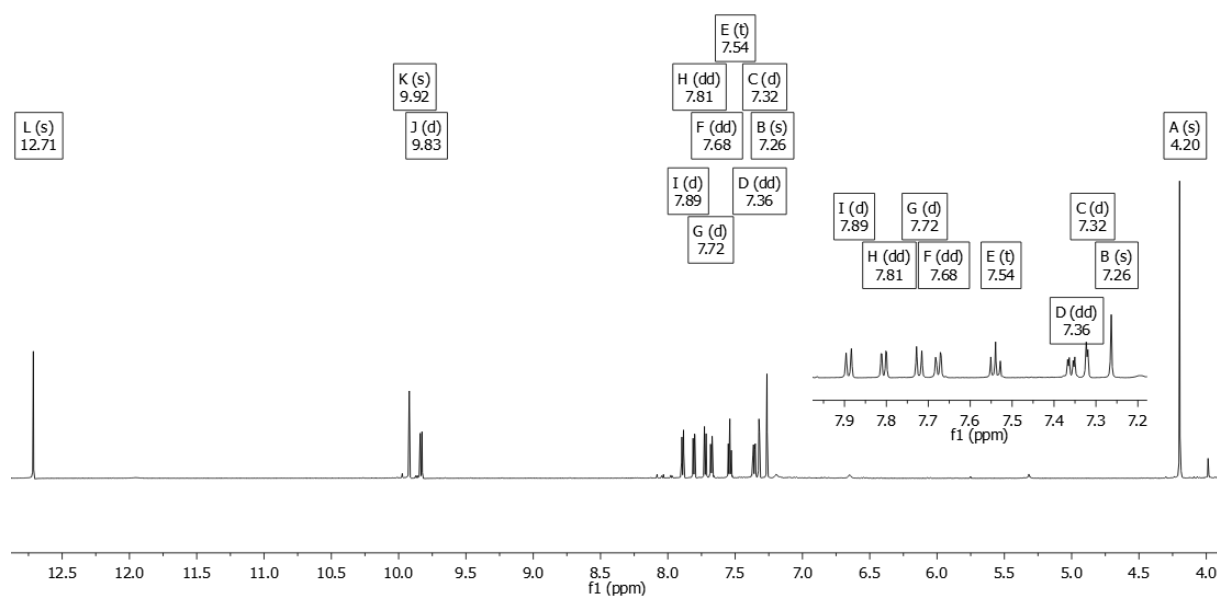
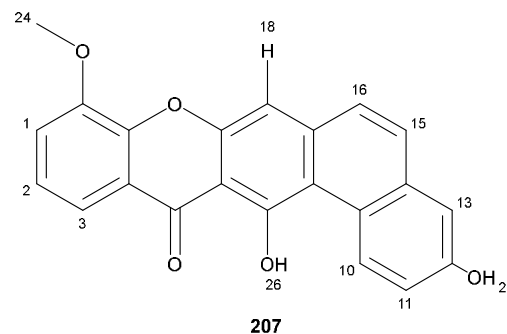


Abbildung 16: ^1H -NMR-Spektrum der dritten Fraktion.

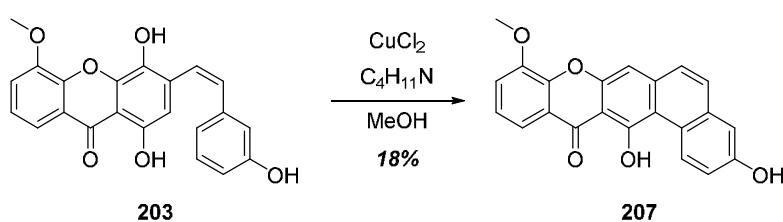
Tabelle 4: Signale des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums mit ermittelter Struktur.

| H-Atom | ^1H -Signal [ppm] | Multiplizität |
|--------|----------------------------|-------------------------|
| 1 | 7.72 | dd ($J = 8.1, 1.4$ Hz) |
| 2 | 7.54 | dd ($J = 8.1, 1.4$ Hz) |
| 3 | 7.81 | dd ($J = 8.1, 8.1$ Hz) |
| 10 | 9.83 | d ($J = 9.2$ Hz) |
| 11 | 7.36 | dd ($J = 9.2, 2.8$ Hz) |
| 13 | 7.32 | d ($J = 2.8$ Hz) |
| 15 | 7.89 | d ($J = 8.8$ Hz) |
| 16 | 7.72 | d ($J = 8.8$ Hz) |
| 18 | 7.26 | s |
| 24 | 4.20 | s |
| 26 | 12.71 | s |
| 27 | 9.92 | s |



Aufgelistet sind sämtliche Signale des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums mit der jeweiligen Multiplizität der dargestellten ermittelten Struktur (Tabelle 4). Die Signale im Spektrum sind aufgrund einer Messung an einem 700 MHz NMR-Gerät sehr deutlich aufgelöst und können dementsprechend gut anhand der gezeigten Struktur nachvollzogen werden. Von vorherigen Verbindungen dieser Xanthon-Struktur wurden zunächst bekannte Signale auf die zu Beginn unbekannte Verbindung übertragen und mittels anderer Messmethoden wie HHCOSY, HSQC, HMBC und NOESY bestätigt. Wie bereits zuvor angesprochen zählen hierzu die Singulett der Methoxygruppe-24 und die beiden Hydroxyfunktionen-26 bzw. -27. Auch die aromatischen H-Atome-1-3 der Xanthon-Struktur können, bis auf eine geringe unterschiedliche Verschiebung im Spektrum, in jeglichen Spektren von diesen Xanthonen gefunden werden. Die weiter ins Tieffeld verschobenen Brückenkopfatome-15 und -16 zeigen klare Dubletts mit einer zugehörigen großen Kopplungskonstante $J = 8.8$ Hz und konnten somit ebenfalls eindeutig identifiziert werden. Auf Grund der gemessenen Massenspektroskopie wurde deutlich, dass dieses Produkt im Vergleich zum eingesetzten Edukt **203** eine Hydroxyfunktion und zwei weitere H-Atome weniger trägt. Zudem konnte für das einzig verbleibende Singulett-18 ein HSQC-Signal gefunden werden, sodass es an einem Kohlenstoffatom sitzen musste und es sich dabei nicht um eine Hydroxyfunktion handeln konnte. Die Verschiebung bei 7.26 ppm passte in vorherigen Spektren zum einzelnen aromatischen H-Atom der Xanthon-Struktur, an welchen der Ringschluss zum Phenanthren erfolgen sollte, konnte aber durch die Massenspektroskopie

in Verbindung mit den räumlichen Kopplungen des NOESY ausgeschlossen werden, sodass sich eine Abspaltung der oberen Hydroxyfunktion zu einem aromatischen H-18 ergab. Für den über die Doppelbindung an das Xanthon gekuppelten Ring verblieben drei Signale der H-Atome-10, -11 und -13. Als Multiplizitäten traten hierbei ein Dublett-10, ein dd-11 und ein dd-13 mit einer sehr geringen Kopplungskonstante von $J = 2.8$ Hz auf. Wäre das gewünschte Phenanthren **206** entstanden, ergäbe sich für diese Signale das gleiche Multiplizitätsmuster wie für die H-Atome-1-3, drei dd mit einer bei allen Signalen auftretenden, gleich hohen Kopplungskonstante. Während sich H-10 auf Grund der Kopplungskonstante, bestätigt durch das HHCOSY und das NOESY, neben dem H-11 befinden musste, muss, bedingt durch die zusätzliche kleine Kopplungskonstante von $J = 2.8$ Hz, dieses eine weitere Kopplung über einen nicht koppelnden Substituenten am gleichen Ring, die Hydroxyfunktion-27, hin zu dem dd-13 bilden. Dies war möglich, indem ein Ringschluss mit der gedrehten Phenol-Struktur ausgehend vom Edukt **203** erfolgte. Über den kompletten Datensatz der NMR-Messung und die Massenspektroskopie konnte für die dritte Fraktion somit die Verbindung **207** identifiziert werden (Schema 55).



Schema 55: Dritte Fraktion der oxidativen Phenolkupplung.

Mit der dritten Fraktion der durchgeführten oxidativen Phenolkupplung konnte erstmals erfolgreich ein Phenanthren-System aus dem zuvor synthetisierten Xanthon hergestellt werden. Es wurde gehofft, dass über eine Wasserstoffbrückenbindung der Phenolring hin zur Hydroxyfunktion der Xanthon-Struktur gedreht wird, und wie bei der oxidativen Phenolkupplung z.B. zu BINOL (**200**) eine neue Bindung in α -Position beider Hydroxygruppen entsteht. Jedoch schienen die sterischen Effekte hierbei die elektronischen zu überwiegen, sodass ein Ringschluss zum Phenanthren an der sterisch weniger gehinderten Position des Phenolrings erfolgte. Bei einem möglichen Z-Alken **208** des authentischen Systems zu einer Totalsynthese des Lysolipins I (**1**) könnte dieser Umstand jedoch höchstwahrscheinlich umgangen werden (Abb. 17).

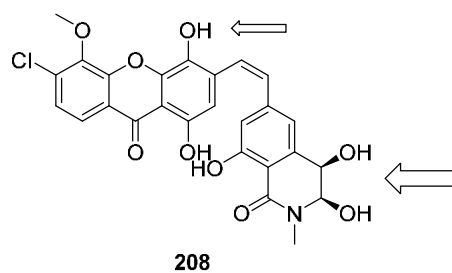


Abbildung 17: Mögliches Z-Alken **208** zur Totalsynthese des Lysolipins I (**1**).

In dem für die *Sonogashira*-Kreuzkupplung geplanten authentischen Südfragment existieren zwei durch eine vorangegangene Dihydroxilierung gebildete Hydroxyfunktionen. Somit wäre es möglich, die sterische Hinderung auf der konvexen Seite des Grundgerüsts des Moleküls erheblich zu vergrößern, indem eine für die Reaktionsbedingungen stabile, große Schutzgruppe, wie bspw. TBDPS, einzuführen und diese Hydroxyfunktionen zu schützen. Durch die wesentlich höhere sterische Hinderung auf dieser Seite könnte das Alken in die für den Ringschluss zum Phenanthren gewünschte Konformation gedrängt werden, sodass das gewünschte Phenanthren entsteht. Auch die in der Reaktion abgespaltene Hydroxyfunktion der Xanthon-Struktur könnte mittels einer solchen Schutzgruppe ggf. erhalten bleiben.

Die geringe Ausbeute der Reaktion von 18% hängt mit der Bildung des *E*-Alkens und des geringen Umsatzes der Reaktion zusammen. Zudem ging vor allem sehr viel Substanz bei der säulenchromatographischen Aufreinigung und der in späteren Wiederholungen der Reaktion erfolgten HPLC-Trennung verloren. Nichtsdestotrotz konnte nach verschiedenen Ansätzen und Strategien das erste erfolgreiche Phenanthren-System in den Studien zur Totalsynthese des Lysolipins I (**1**) synthetisiert werden. Durch die zuvor geschilderten möglichen Anpassungen eines authentischen Z-Alken **208** wäre die Synthese des Grundgerüsts des Naturstoffs möglich und abgeschlossen. Die Strategie der oxidativen Phenolkupplung zum Aufbau des Grundgerüsts stellte sich somit von den verschieden getesteten Ansätzen als vielversprechendste raus und sollte für eine mögliche Route zur Totalsynthese weiterverfolgt werden. Auf Grund von geringer Substanzmenge und zeitlicher Entwicklung der laufenden Dissertation wurden die Studien zur Totalsynthese des Naturstoffs Lysolipin I (**1**) meinerseits an dieser Stelle beendet. Fortführende Arbeiten zu diesem Ansatz der oxidativen Phenolkupplung bzw. zur Totalsynthese dieses Naturstoffs können der zukünftigen Dissertation von *Maximilian Heinemann*, oder derer weiterer Doktoranden dieses Themas entnommen werden.

5.4 Biologische Aktivitätstests

In der medizinischen Chemie sind Studien über Xanthon-Strukturen natürlicher und synthetischer Herkunft weit verbreitet.⁹¹ Ihre große Vielfalt in biologischen bzw. pharmalogischen Effekten, welche auch Antitumoraktivitäten einschließen, macht diese Stoffklasse für diesen Sektor höchst interessant. In Naturstoffen tritt diese Struktur neben verschieden und teilweise sehr komplex substituierten Xanthonen als Grundgerüst⁹² vor allem auch in polyzyklischen Grundgerüsten, wie es auch bei Lysolipin I (**1**) der Fall ist, auf.⁹³ Auch in diesen polyzyklischen Xanthonen werden Großteile des Ursprungs der jeweiligen biologischen Aktivität oft der Xanthon-Struktur zugesprochen, sodass diese für die biologischen bzw. pharmalogischen Effekten maßgeblich verantwortlich sind. In der Einleitung dieser Arbeit wurden verschiedene, biologisch synthetisierte, Lysolipin-Derivate mit ihrer einhergehenden biologischen Aktivität getestet und verglichen (vgl. Kap. 2.3.1). Auf dem Weg der biologischen Synthese ist es nicht einfach möglich bestimmte Zwischenprodukte bzw. Einzelreaktionsprodukte zu isolieren und auf diese Weise Teilstrukturen des Grundgerüsts des Naturstoffes auf die auftretende biologische Aktivität hin zu testen. Auf dem chemischen Syntheseweg wird meist jedes Produkt auch mit geringster Änderung der Struktur einer einzelnen Reaktion aufgereinigt und isoliert, sodass vereinzelte Strukturmerkmale und deren Modifikationen hinsichtlich der biologischen Aktivität getestet werden können. Für den vorgesehenen Effekt eines in der Natur produzierten Naturstoff ist selbstverständlich die gesamte Struktur dieser Verbindung essentiell, jedoch sind im medizinischen Sektor für den Menschen meist Einzeleffekte von Derivaten des Naturstoffs interessanter. Bei Auftreten der gewünschten biologischen Aktivität einer Teilstruktur des Grundgerüsts des Naturstoffs kann dieses Verbindung als Derivat modifiziert ausreichen, ohne die Komplexität der gesamten Struktur synthetisieren zu müssen. Auf diese Weise können kleinere Stoffe auf kürzeren Synthesewegen und somit wesentlich günstiger produziert werden.

Die in dieser Arbeit synthetisierten Xanthone bilden eine solche Teilstruktur des Grundgerüsts des Lysolipins I (**1**) und eignen sich zur Messung der biologischen Aktivität. Neben den komplexer substituierten Xanthonen im zweiten Teil der Arbeit sollen vor allem die einfacheren, weniger modifizierten Zwischenprodukte der anfänglichen Xanthon-Struktur getestet werden, welche durch die große Flexibilität der Syntheseroute in die verschiedensten Derivate überführt werden können (Abb. 18).

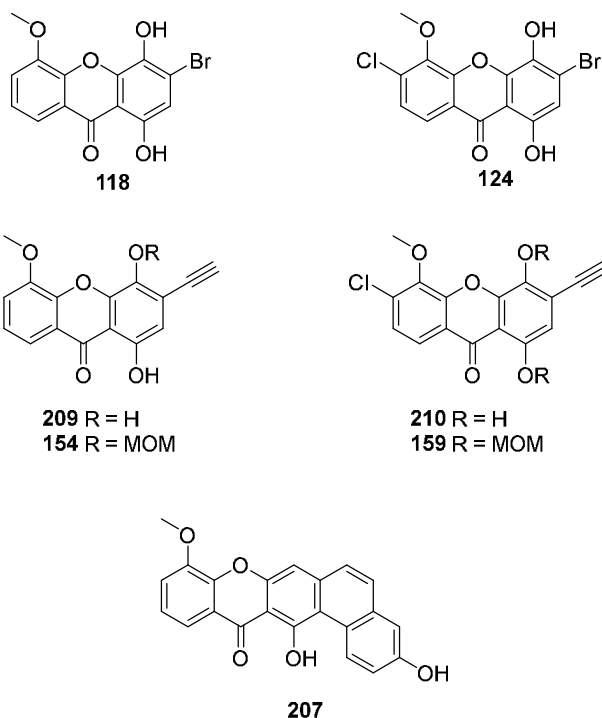


Abbildung 18: Auf biologische Aktivität zu testende Xanthone.

Bei den auf biologischem Weg synthetisierten Lysolipin-Derivaten wies das Br-Lysolipin **14** eine teilweise höhere biologische Aktivität gegenüber verschiedener Organismen auf als der Naturstoff selbst. In Anlehnung an dieses Derivat sollten somit zunächst das Test-Nordfragment **118** und das authentische Nordfragment **124**, welches sowohl einen Brom-, als auch einen Chlorsubstituenten trägt, getestet werden. Innerhalb der unterschiedlichen isolierten Lysolipin-Derivate wurde verdeutlicht, dass die Halogenierung einen großen Einfluss auf die jeweiligen MIC-Werte trägt. Eine Studie über die ausgewählten Fragmente des Grundgerüsts des Lysolipins I (**1**) könnte somit neue Erkenntnisse über deren Notwendigkeit im System liefern. Mit den Fragmenten **154** bzw. **209** und **159** bzw. **210** sollen ungeschützte und geschützte Varianten des terminalen Alkins zur nachfolgenden *Sonogashira*-Kreuzkupplung des Test-Systems und des authentischen Systems getestet werden. Diese Verbindungen werden mit potentiellen Südfragmenten verknüpft und können zu verschiedensten Lysolipin-Derivaten auf chemischem Syntheseweg führen. Eine Messung der biologischen Aktivität dieser Fragmente könnte Aufschlüsse über potentiell hochaktive Derivate bringen, sodass eine spätere Planung von zu synthetisierenden Derivaten gezielter erfolgen kann. Zudem können ggf. Aussagen über die freien Hydroxyfunktionen an der Xanthon-Struktur getroffen werden, da das Test-System **154** nur einfach geschützt ist,

während das authentische Xanthon **159** zweifach geschützt vorliegt. Ein Vergleich der jeweiligen geschützten und ungeschützten Variante der Verbindung könnte den Einfluss der Hydroxyfunktionen auf die biologische Aktivität des Stoffes verdeutlichen. Die entschützten Varianten der Verbindungen, **209** bzw. **210**, wurden aus den geschützten Verbindungen mittels 3M HCl hergestellt. Zuletzt ist das synthetisierte Phenanthren **207** gezeigt, welches das größte geschlossene Ringsystem hinsichtlich des Grundgerüsts des Naturstoffs Lysolipin I (**1**) aufweist. Veränderungen in der biologischen Aktivität im Vergleich zu vorherigen getesteten Fragmenten könnte den Einfluss des Phenanthren-Systems auf diese zeigen. Bei maßgeblicher Veränderung der Aktivität wäre verdeutlicht, dass stark vereinfachte Südfragmente zur Veränderung der biologischen Aktivität ausreichen, sodass Syntheserouten hin zu zu testenden Lysolipin-Derivaten wesentlich verkürzt und somit kostengünstiger und präparativ stark vereinfacht und zeitsparender gestaltet werden könnten. Unter den auf biologischem Weg synthetisierten Lysolipin-Derivaten wies das CBS40 (**11**), welches eine vereinfachte Form der südlichen Isochinolin-Struktur bei erhaltener authentischer Xanthon-Struktur beinhaltet, die höchste biologische Aktivität auf. Eine vielversprechende zu Derivaten mit erhöhter biologischer Aktivität führende Strategie in der Synthese könnte somit die Vereinfachung des Südfragments darstellen. Diese Derivate könnten dann effizient über die in dieser Arbeit entwickelte, hoch flexible Synthesestrategie über die *Sonogashira*-Kreuzkupplung dargestellt werden.

Zu diesem Zeitpunkt wurden noch keine Tests der biologischen Aktivität an den präsentierten Fragmenten durchgeführt. Nach erfolgreicher Synthese des Südfragments des Lysolipins I (**1**) durch *Maximilian Heinemann* sollen bei diesem, ähnlich wie hier bei dem Nordfragment geschehen, verschiedene ausgewählte Modifikationen dieses Fragments auf die biologische Aktivität hin getestet werden. Sowohl die Messungen der Modifikationen des Nordfragments, als auch die des Südfragments, können eine spätere, gezieltere Synthese von Lysolipin-Derivaten ermöglichen. Auf chemischem Wege können auch kleinste Modifikationen an den Fragmenten durchgeführt werden, sodass möglichst potente Derivate entwickelt werden können. Die Synthese dieser hier gezeigten Fragmente und die Vermessung dieser kann den Grundstein solcher erfolgreichen Studien für den chemischen und den medizinischen bzw. pharmalogischen Sektor legen und weitgreifenden Einfluss haben.

6 Kurzzusammenfassung

In diesem Kapitel folgt eine kurze Zusammenfassung der in dieser Dissertation zuvor vorgestellten Ergebnisse. Ohne das erneute Aufführen von Syntheserouten, welche nicht zum Erfolg führten, wird erneut die im ersten Teil der Arbeit beschriebene Synthese eines Nordfragments **212** zur Totalsynthese des Lysolipins I (**1**) aufgezeigt. Daraufhin erfolgt eine Zusammenfassung der Studien zum Aufbau des Grundgerüsts des Naturstoffs, des zweiten Teils dieser Dissertation.

6.1 Lysolipine

In der vorliegenden Dissertation werden Studien zu einer ersten Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) beschrieben. Die Naturstoffklasse der Lysolipine wurde erstmals 1975 von *Drantz et al.*⁸ aus dem Bakterienstamm *Streptomyces violaceoniger* isoliert, bei denen sich aus dem primär ausgeschiedenen Lysolipin X (**2**) durch spontane Dehydratation unter Wärme-, UV-Lichtbestrahlung oder im Sauren das Lysolipin I (**1**) bildet (vgl. Kap. 2).

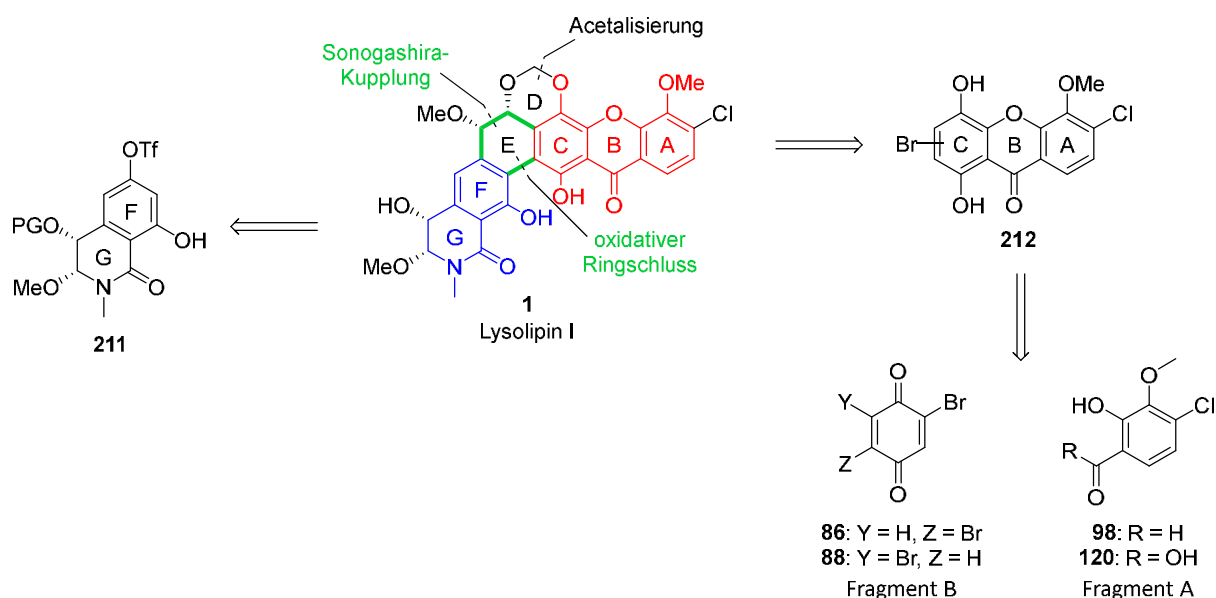
Strukturell handelt es sich bei den Lysolipinen um eine Stoffklasse höchst-oxidierter, aromatischer Polyketide¹⁰ (vgl. Kap. 2.1). Als eines der sauerstoffreichsten Sekundärmetabolite besteht Lysolipin I (**1**) aus einem heptazyklischen Kern, welcher wiederum als Hauptstrukturmerkmale eine Xanthon- und eine Isochinolineinheit trägt, die über ein Phenanthrensystem miteinander verknüpft sind. Der siebte Ring wird über eine Acetalbrücke vom Xanthon hin zum Phenanthrenkern gebildet.

Die Namensgebung der Lysolipine ist auf deren biologische Wirkungsweise im Organismus zurückzuführen. Sie haben eine lytische Wirkung auf bakterielle Zellen,⁸ die durch verschiedene Lipide antagonisiert wird (vgl. Kap. 2.3). Als Angriffsort wird hierbei die Biosynthese der Bakterienzellwand vermutet. Neben einer sehr hohen Wirksamkeit gegen Gram-positive Bakterien (MIC = 0.001 µg/mL)⁹ ist Lysolipin I (**1**) als Antibiotikum auch gegen einige Gram-negative Bakterienstämme aktiv. Damit weist dieser Naturstoff eine wesentlich höhere Aktivität gegen bestimmte Bakterienstämme auf als es bspw. bei dem bereits als Antibiotikum eingesetzte Vancomycin (**10**) der Fall ist.⁸ Zusätzlich zu der hohen Aktivität gegen gram-positive und gram-negative Bakterien konnte von *T. Pultar* noch eine tumorstatische Wirkung gegen verschiedene Tumorzelllinien (IC₅₀ 0.001 µg/mL) nachgewiesen werden.²⁰ Ein Einsatz als Antibiotikum bzw. pharmazeutisches Antiinfektivum dieses höchst interessanten,

biologisch aktivem Naturstoffs bleibt bis heute allerdings auf Grund der geringen Wasserlöslichkeit und der starken Cytotoxizität aus.²²

Zur Verwendbarkeit dieses höchst-potenten Naturstoffs im medizinischen bzw. pharmazeutischen Sektor besteht ein großes Interesse in der Derivatisierung des Lysolipins I (**1**) um dessen biologische und physikochemischen Eigenschaften als Wirkstoff zu optimieren. Erste Lysolipin-Derivate²² konnten bereits auf biologischem Wege synthetisiert und getestet werden (vgl. Kap. 2.3.1). Dabei konnte unter anderem ein großer Einfluss eines Halogenaustauschs beobachtet und eine Steigerung der biologischen Aktivität erzielt werden. Daten zur akuten Toxizität der Derivate liegen noch nicht vor und auch die Darstellung bestimmter für biologische Tests interessanter Lysolipin-Derivate gelang auf biologischem Wege nicht. Dieser Umstand bildet in der Wissenschaft einen höchst motivierenden Faktor einer chemischen Totalsynthese des Lysolipins I (**1**) und einer auf chemischem Wege möglichen gezielten Modifizierung dieses Naturstoffs zur Darstellung weiterer für den medizinischen bzw. pharmazeutischen Sektor interessanter Lysolipin-Derivate.

6.2 Synthese des Nordfragments

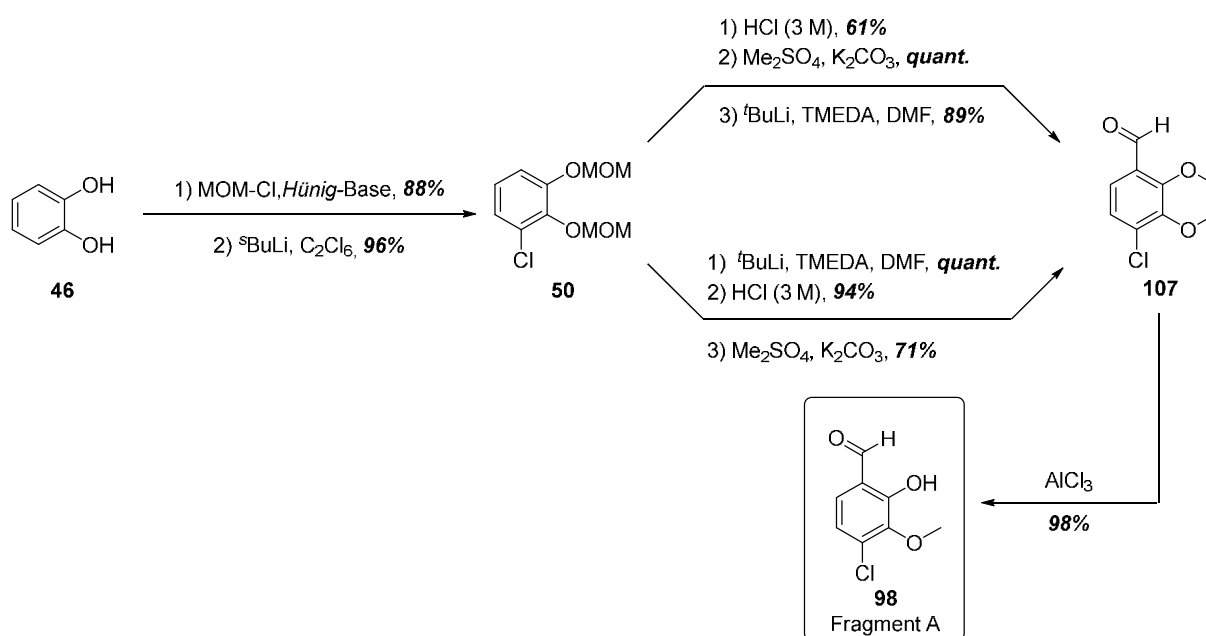


Schema 56: Retrosynthese zur Totalsynthese von Lysolipin I (**1**).

Anders, als bei früheren Versuchen einer Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) (vgl. Kap. 2.4.1), wurde der Naturstoff retrosynthetisch in die zwei Hauptstrukturmerkmale zerlegt. Die Synthese des Isochinolin als Südfragment **211** wird in der künftigen Dissertation von

Maximilian Heinemann behandelt, während eine Darstellung des Xanthons als Nordfragment **212** ein Thema der hier vorliegenden Dissertation war. Verknüpft werden sollten die beiden Fragmente zunächst über eine *Sonogashira*-Kreuzkupplung. Über einen oxidativen Ringschluss sollte anschließend der Ring **E**, und somit das Phenanthrensystem des Grundgerüsts des Lysolipins I (**1**) aufgebaut werden. Eine Acetalisierung würde den letzten Ring **D** der Grundstruktur bilden. In dieser Arbeit wurde gezeigt, wie das Nordfragment **211** aus einem Aldehyd **98** bzw. einer Säure **120** als Fragment A und einem Dibromchinon **86** bzw. **88** aufgebaut wurde.

6.2.1 Synthese des Fragment A

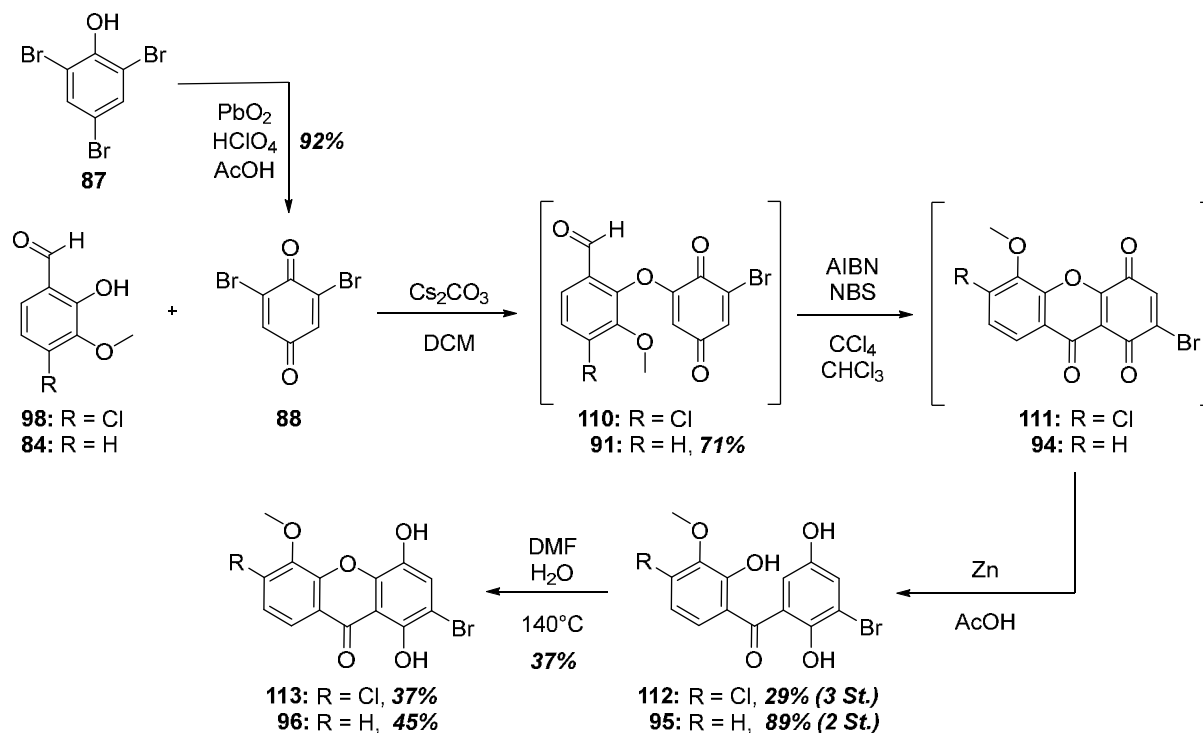


Schema 57: Synthese des Fragments A.

Die im Rahmen dieser Dissertation für die Retrosynthese entwickelte Syntheseroute für Fragment A begann mit dem kommerziell erhältlichen Catechol (**46**) (vgl. Kap. 4.3.2.1). Nach einer MOM-Schützung und einer Chlorierung mittels einer *o*-Lithiierung in jeweils exzellenten Ausbeuten wurde der Aromat **50** erhalten. Zwei verschiedene Synthesewege, bei denen die Reaktionsabfolge variiert wurde, führten zu Aldehyd **107**. Der gezeigte untere Syntheseweg, bei dem zunächst die Aldehydfunktion eingeführt und anschließend entschützt und methyliert wurde, stellte sich hinsichtlich der Ausbeute als erfolgreicher dar. Durch eine selektive Entschützung in *ortho*-Position zur Aldehydfunktion konnte der komplex-substituierte

Aromat **98** als erstes Fragment A mit einer Gesamtausbeute von 55% über sechs Reaktionsstufen erfolgreich synthetisiert werden.

6.2.2 Aufbau des Xanthons



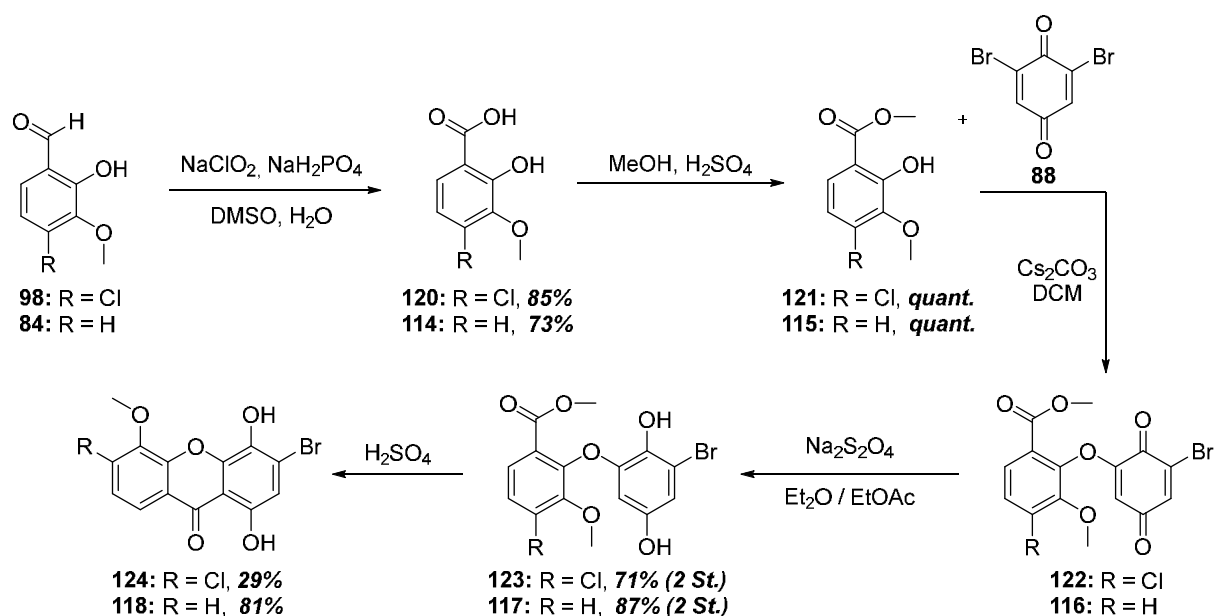
Schema 58: Aufbau des Xanthons über den 1. Syntheseweg.

Das zur Kupplung der Fragmente benötigte Chinon **88** wurde in einer einstufigen Reaktion aus dem Phenol **87** in sehr guter Ausbeute gewonnen (vgl. Kap. 4.3.1.1). Innerhalb dieser Arbeit wurden zwei erfolgreiche Synthesewege zum Aufbau der Xanthon-Struktur entwickelt und modifiziert. Beide Routen wurden zunächst mit durch Studien mit *o*-Vanillin (**84**) als Test-System erstellt und getestet, bevor sie auf das authentische System mit dem zuvor synthetisierten Fragment A übertragen wurden.

Über den ersten Syntheseweg (vgl. Kap. 4.3) wurde das jeweilige Fragment A, initiiert durch die Base Cs_2CO_3 , an das Fragment B gekuppelt. Das authentische Kupplungsprodukt **110** stellte sich hierbei als instabil heraus und wurde deshalb sofort für die nachfolgende Reaktion weiterverwendet. Bei dieser handelte es sich um die radikalische Schließung des Ringsystems über ein Spirozentrum zu den Zwischenprodukten **94** bzw. **111**, welches in einer darauffolgenden Reduktion zum jeweiligen Hydrochinon erneut geöffnet wurde. In einer Mikrowelle erfolgte die finale Schließung zur Xanthon-Struktur und somit einem

Nordfragment **212**, bei welchem der Bromsubstituent zur Kupplung mit einem Südfragment **211** anti-periplanar zum Chlorsubstituenten steht, und somit bspw. für eine *Suzuki*-Kupplung zum Grundgerüst des Naturstoffs zur Verfügung stände. Von Catechol (**46**) zur Synthese des Fragment A **98** beginnend wurde somit das Nordfragment **113** mit einer Gesamtausbeute von 6% über zehn Stufen in der längsten linearen Sequenz synthetisiert. Bei der vorliegenden Route spiegeln vor allem die Reaktionen zum Aufbau des Xanthons den die Ausbeute am meisten reduzierenden Faktor wider. Im Vergleich dazu lag die Gesamtausbeute zur Synthese des Test-Xanthon **96** bei 29%, allerdings über lediglich fünf, da keine Darstellung eines Fragment A nötig war.

Die die Ausbeute und die zu produzierbare Menge an Xanthon am meisten einschränkende Reaktion stellte die Schließung des Systems in der Mikrowelle. Ein weiterer Nachteil war der Einsatz des Tetrachlormethans im radikalischen Schlüsselschritt der Reaktion, weshalb eine alternative, zweite Syntheseroute zu einem Nordfragment **212** entwickelt wurde (vgl. Kap. 4.4).

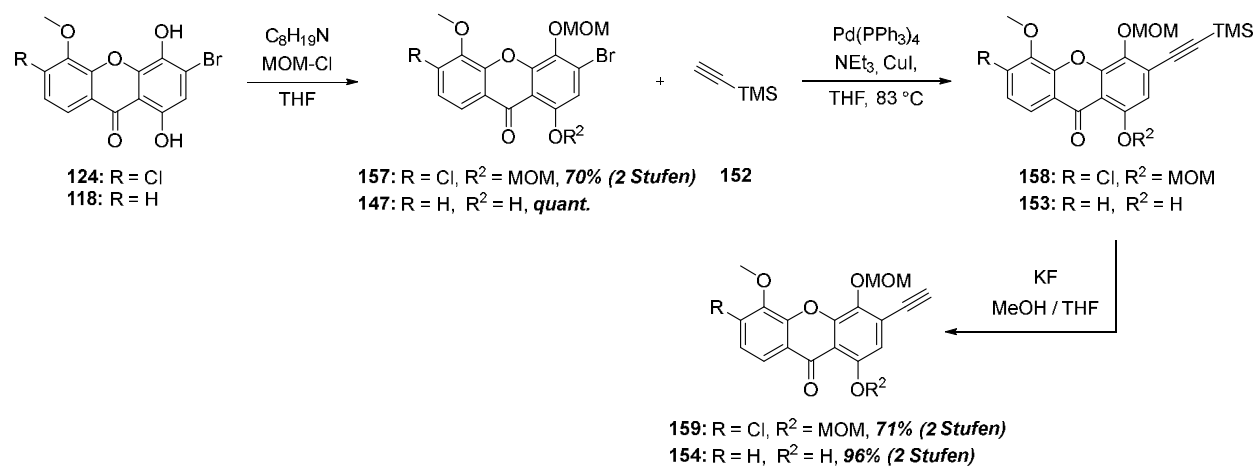


Schema 59: Aufbau des Xanthons über den 2. Syntheseweg.

Bei dem zweiten Syntheseweg zum Aufbau der Xanthon-Struktur wurde zunächst das Fragment A **98** bzw. das Test-Fragment **84** über eine *Pinnick*-Oxidation und eine anschließende Veresterung in den jeweiligen Ester **121** / **115** überführt, bevor eine Kupplung mit dem Fragment B **88** stattfand. Die nach der Reduktion erhaltenen Hydrochinone **123** bzw. **117** konnten in Schwefelsäure zu den Xanthon-Strukturen **124** / **118** geschlossen werden. Im

authentischen System steht bei diesem Nordfragment **212** der Bromsubstituent *syn* zum Chlorsubstituenten. Mit einer Isolation konnte dieses Xanthon **124**, einschließlich der Synthese von Fragment A **98**, mit einer Gesamtausbeute von 9% über 12 Stufen synthetisiert werden. Im Vergleich zum ersten Syntheseweg, der radikalischen Synthesestrategie zum Aufbau des Xanthons, ist die Gesamtausbeute mit zwei zusätzlichen Reaktion zwar nur um 3% höher, kann aber durch Verwendung des nicht aufgereinigten Xanthons in einer nachfolgenden Reaktion auf 22% über 13 Stufen deutlich gesteigert werden. Das Test-Xanthon **118** konnte über 5 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 51% synthetisiert werden. Die zwei verschiedenen entwickelten Synthesestrategien, welche zu zwei unterschiedlichen Konfigurationen des Nordfragments **212** führten, wiesen bereits die in dieser Arbeit angestrebte Flexibilität der gesamten Syntheseroute auf. Durch die gezeigten Reaktionswege konnte erstmals das Nordfragment des Grundgerüsts des Lysolipins I (**1**) aufgebaut werden. Die kurzen und effektiven Synthesewege zu den jeweiligen Test-Xanthonen können dabei den Grundstein zur Synthese weiterer Lysolipin-Derivate bilden.

6.3 Studien zum Aufbau des Phenanthrensystems



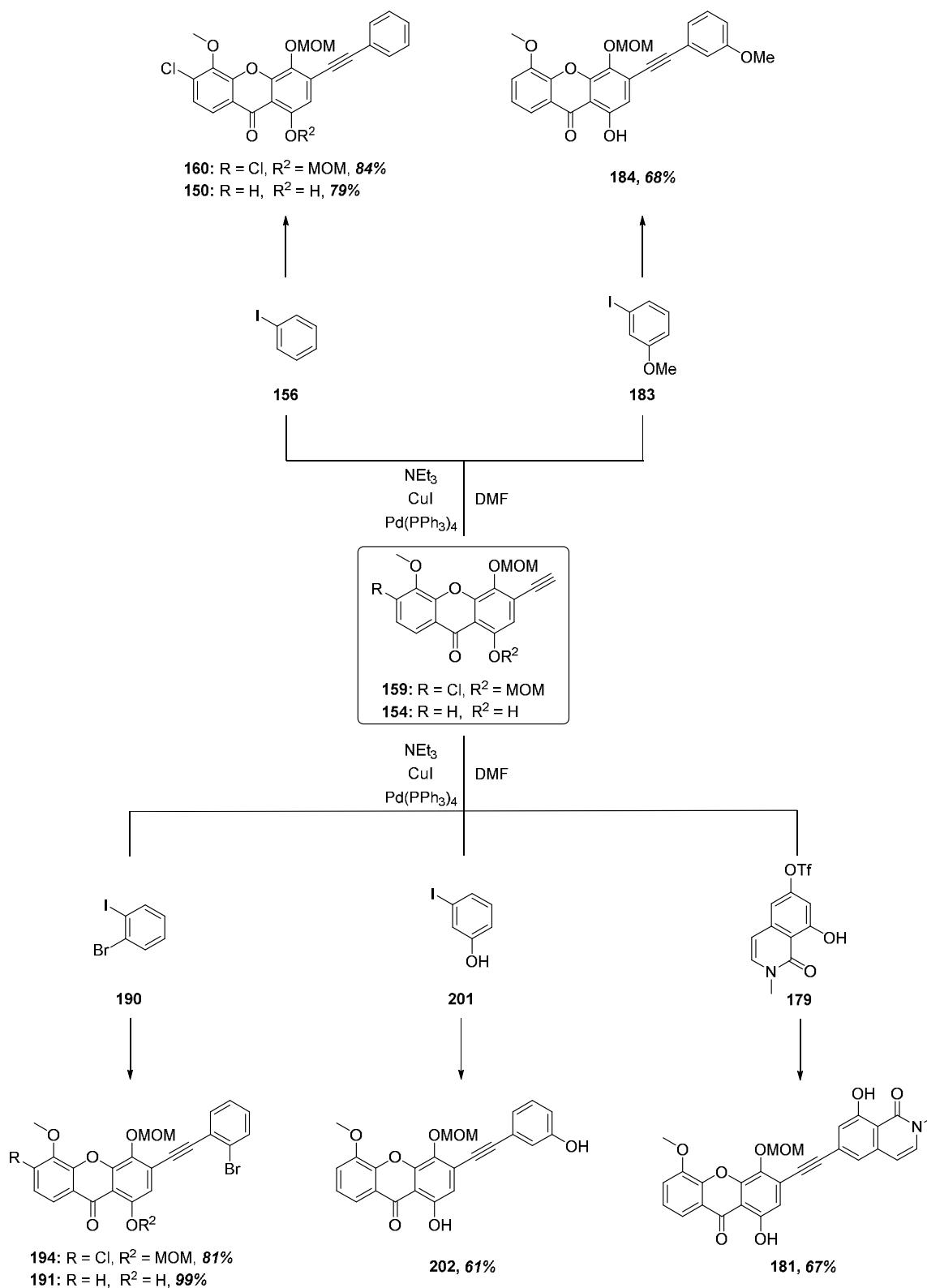
Schema 60: Schützung und 1. Sonogashira-Kreuzkupplung mit dem jeweiligen Nordfragment.

Dem entwickelten retrosynthetischen Plan folgend wurden Reaktionsbedingungen für eine *Sonogashira*-Kreuzkupplung für die Nordfragmente ermittelt (vgl. Kap. 5.2.1). Neben zu verwendenden Reagenzien und Reaktionstemperaturen wurde auch eine notwendige Schützung der Hydroxyfunktionen des jeweiligen Nordfragments festgestellt. Während unter Standardbedingungen einer MOM-Schützung auf Grund einer starken 1,3-Wasserstoffbrückenbindung bei dem Test-Xanthon **118** lediglich die obere Hydroxyfunktion

geschützt wurde (vgl. Kap. 5.2.2), wurden unter gleichen Bedingungen im authentischen Nordfragment **124** beide Funktionen MOM-geschützt (vgl. Kap. 5.2.3). Durch die nachfolgende *Sonogashira*-Kreuzkupplung mit Trimethylsilylacetylen (**152**) und die Entschützung der TMS-Gruppe konnten über zwei Stufen mit sehr guten Ausbeuten, vor allem im Fall des Test-Systems, die terminalen Alkine **154** bzw. **159** synthetisiert werden. Die Synthese dieser Alkine als Zwischenverbindung spiegelt die selbst angestrebte große Flexibilität der Syntheseroute wieder. Eine direkte *Sonogashira*-Kupplung mit den geschützten Xanthonen **147** / **157** zu den gewünschten Kupplungsprodukten schränkt die Möglichkeiten an Kupplungspartnern aus sterischen Gründen und auf Grund des Bromsubstituenten als Kupplungsstelle stark ein. Zudem können nur geringere Ausbeuten des Produkts erhalten werden. Die Synthese des terminalen Alkins modifiziert das jeweilige Nordfragment hin zum eigentlichen Kupplungspartner der *Sonogashira*-Kreuzkupplung. Die Kupplungsstelle des Alkins ist wesentlich ungehinderter als die des Bromsubstituenten direkt am Xanthon-Kern. Zudem können Kupplungspartner mit Iodsubstituenten eingesetzt werden, wodurch die Kupplungsreaktion unter wesentlich mildereren Reaktionsbedingungen vonstattengehen kann. Auf diese Weise kann eine Vielzahl von sterisch-komplexen und ggf. unter refluxierenden Reaktionsbedingungen, wie sie im Falle eines Bromsubstituenten zur Kupplung benötigt werden, instabilen Kupplungspartnern verwendet werden. Dies erschließt die Möglichkeit der Synthese verschiedenster Lysolipin-Derivate mit vorhandener Xanthon-Struktur.

6.3.1 Synthese verschiedener Test-Systeme

Innerhalb der Dissertation wurde durch die Strategie der aufgeteilten *Sonogashira*-Kreuzkupplungen eine Reihe von Test-Systemen zu Studien des Aufbaus des Phenanthrensystems der Grundstruktur des Lysolipins I (**1**) synthetisiert. Die hergestellten Kupplungsprodukte sollten zu Versuchen verschiedener Synthesestrategien des Phenanthrensystems dienen, sodass sie aus möglichst wenig komplexen Systemen aufgebaut werden sollten.

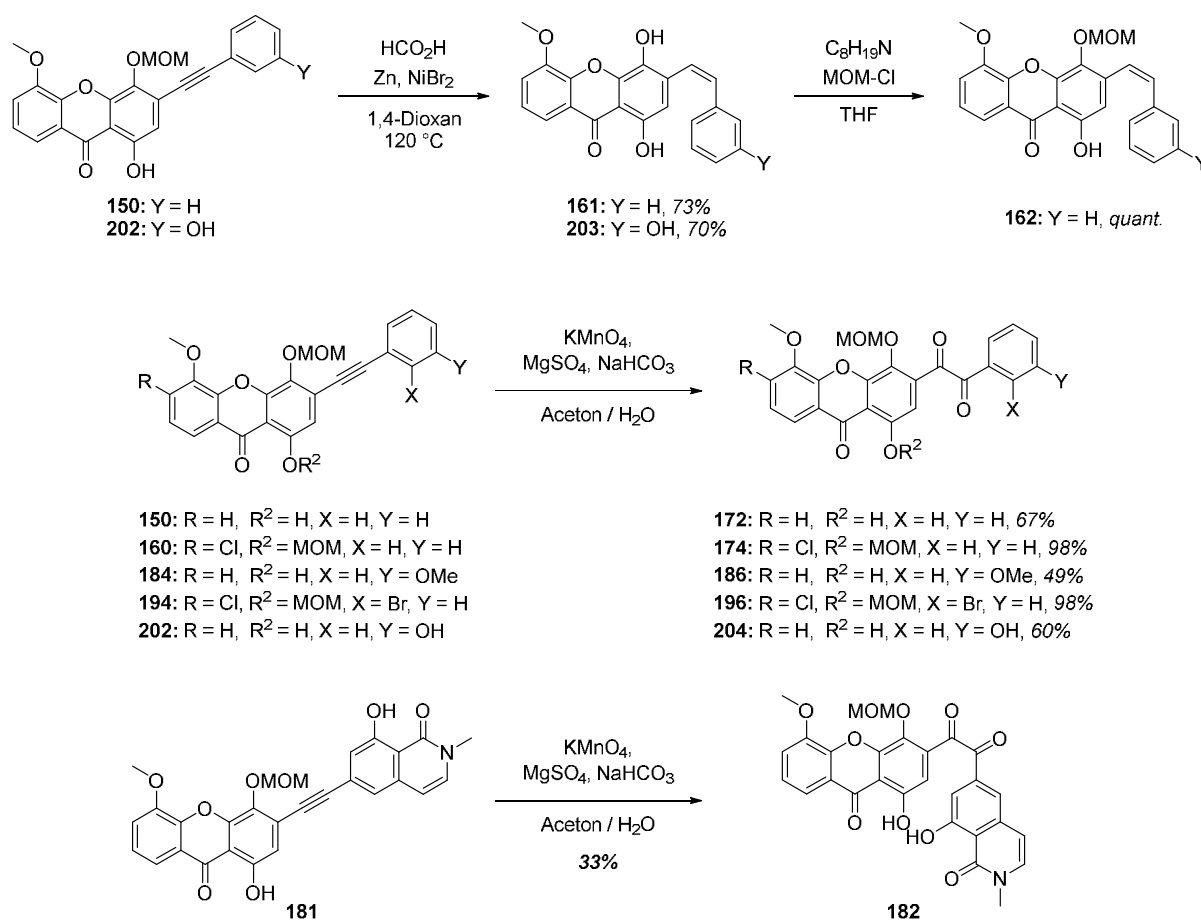


Schema 61: Verschiedene Test-Systeme aus der 2. Sonogashira-Kreuzkupplung.

So wurde ein unsubstituierter aromatischer Ring als einfachstes mögliches Phenanthrensystem durch die Verwendung von Phenyljodid (**156**) als Kupplungspartner an die Xanthon-Struktur geknüpft. Durch die Synthese des Alkins **184** wurde die Elektronendichte in

dem System durch den Methoxysubstituenten erhöht (vgl. Kap. 5.3.3.2). Die Verwendung von 1-Brom-2-Iodbenzol (**190**) zeigt die Möglichkeit einer selektiven *Sonogashira*-Kreuzkupplung zur Herstellung eines Alkins mit zusätzlich aktivierter Position und im Falle des Test-Xanthons **191** in *quantitativer* Ausbeute (vgl. Kap. 5.4.3). Mit 3-Iodphenol (**201**) konnte in das System eine zusätzliche Hydroxyfunktion eingeführt werden (vgl. Kap. 5.3.5). Die größte Annäherung an das authentische Grundgerüst des Naturstoffs Lysolipin I (**1**) gelang durch die Verknüpfung mit dem von *Maximilian Heinemann* dargestellten Test-Systems des Südfragments **179** zu dem Alkin **182**. Für den Aufbau eines solch komplexen Systems ist die Ausbeute von 67% sehr gut und zeigt erneut, mit der gesamten Synthese der verschiedenen Systeme, den Erfolg der entwickelten Synthesestrategie über die aufgeteilte *Sonogashira*-Kreuzkupplung.

6.3.2 Reaktionen am internen Alkin



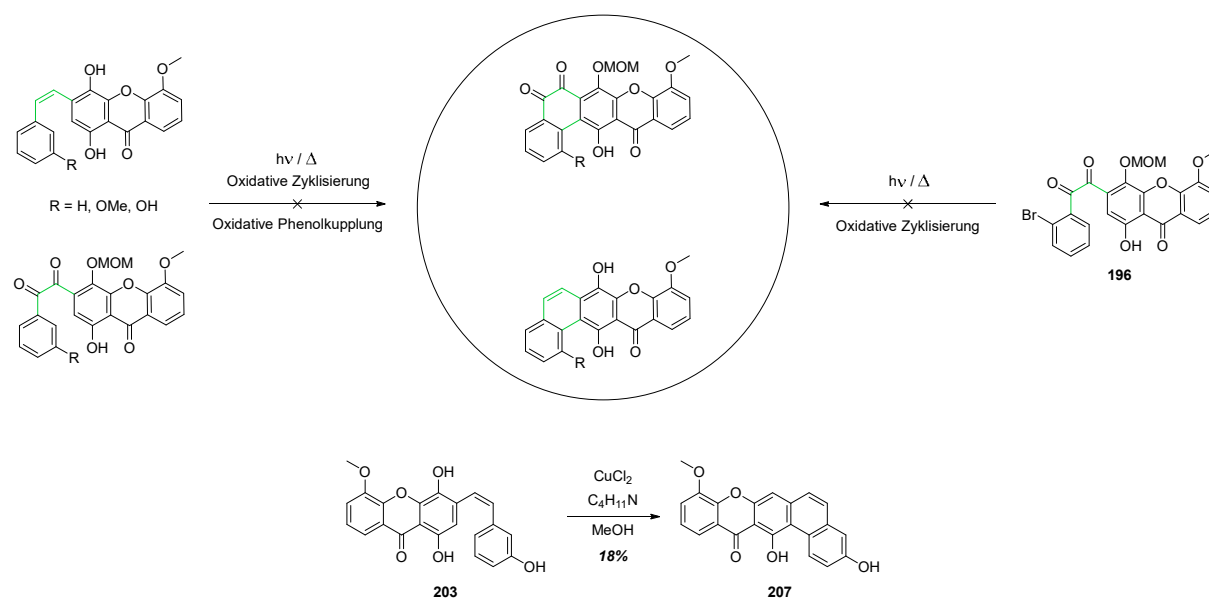
Schema 62: Reaktionen am internen Alkin.

Zur Vorbereitung der Studien zu den verschiedenen Schließungsstrategien des Phenanthrensystems wurden die über die *Sonogashira*-Kreuzkupplungen hergestellten internen Alkine in die entsprechenden Vorstufen umgewandelt. Durch den Einsatz von Zn und NiBr₂ wurden das einfachste Test-Alkin **150** und das Phenol **202** in die jeweiligen *Z*-Alkene überführt. Bei diesen harschen Reaktionsbedingungen mit Temperaturen von 120 °C wurde die MOM-Schutzgruppe abgespalten, sodass zum Erhalt eines weiteren, in diesem Falle geschützten, *Z*-Alkens **162** eine anschließende Schützung in *quantitativer* Ausbeute vorgenommen wurde.

Als weitere Vorstufen zu den verschiedenen Strategien zum Aufbau des Phenanthrengrundgerüsts wurden die verschiedenen dargestellten internen Alkine **150 – 202** erfolgreich, mit teils exzellenten Ausbeuten von 98%, in die gezeigten Diketone **172 – 204** überführt. Besonders hervorzuheben ist hierbei die erfolgreiche Synthese des Diketons **182**, bei welchem sofort die große strukturelle Ähnlichkeit zu dem angestrebten Naturstoff

Lysolipin I (**1**) deutlich wird. Bis auf einige wenige Modifikationen liegt nicht nur das Grundgerüst des Naturstoffs, sondern der Naturstoff selbst vor. Das Diketon **182** kann, synthetisiert aus dem authentischen Nordfragment **124**, als eine Vorstufe zur ersten erfolgreichen Totalsynthese des Naturstoffs Lysolipin I (**1**) betrachtet werden.

6.3.3 Schließung zum Phenanthrensystem



Schema 63: Schließung des Phenanthrensystems.

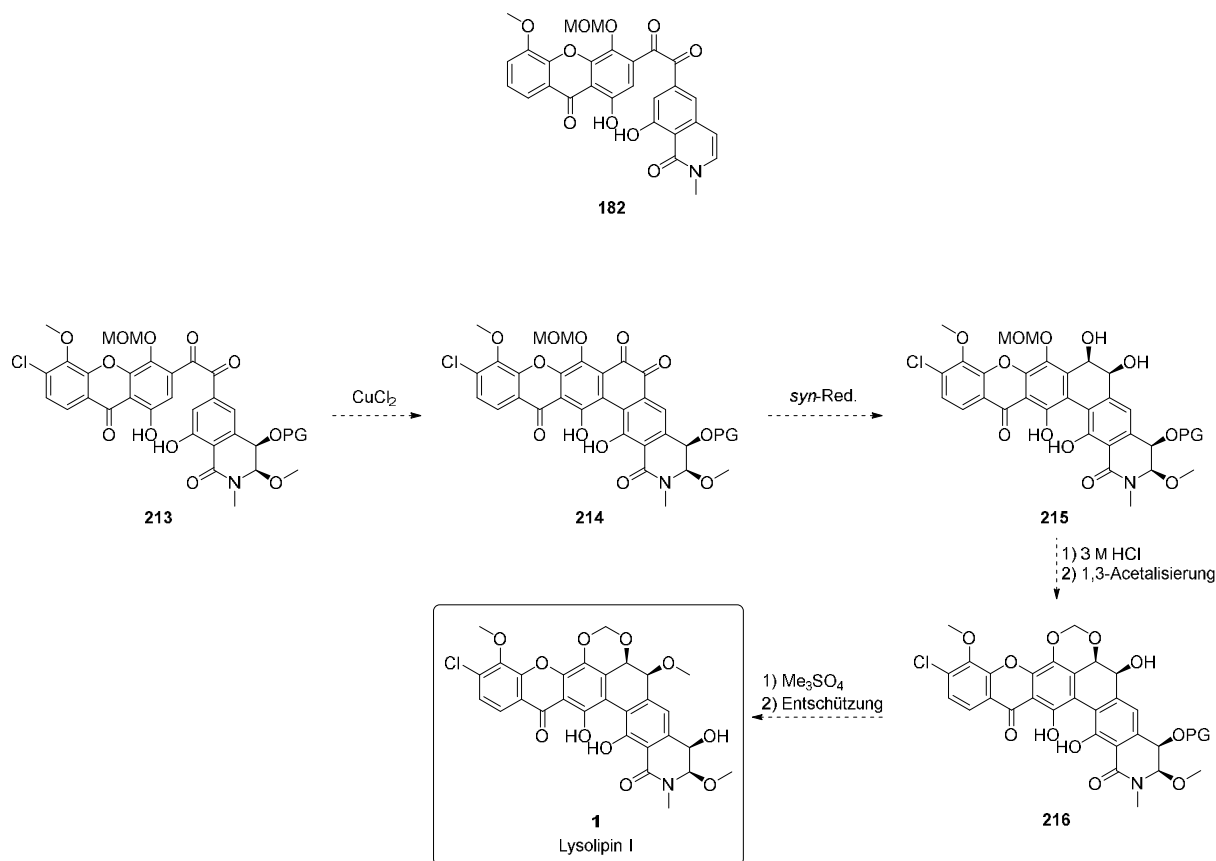
Auf Grund der verbreiteten Erfolge in der Literatur wurden bei der Schließung zum Phenanthrensystem aus den entsprechenden Z-Alkenen zunächst photochemische Reaktionsbedingungen verwendet (vgl. Kap. 5.3.2). Trotz der Verwendung verschiedenster Strahlungsquellen und Reaktionsbedingungen konnten in den besten Fällen lediglich Spuren des gewünschten Produkts erhalten werden. Eine Vielzahl von Reaktionen wurde auch bei dem Versuch einer oxidativen Zyklisierung mit MoCl_5 und / oder TiCl_4 durchgeführt, bei der verschieden substituierte Z-Alkene und Diketone als Edukte dienten. Unter diesen Bedingungen konnte entweder kein Umsatz, oder lediglich eine Zersetzung des jeweiligen Eduktes festgestellt werden. Der Versuch einer internen Heck-artigen Kupplung mit dem bromierten Diketon **196** blieb aus zeitlichen Gründen leider aus. Auch die oxidative Phenolkupplung führte nicht zum gewünschten Produkt, allerdings konnte bei der Reaktion von Z-Alken **203** erstmals ein Phenanthren **207** aufgebaut werden, bei welchem sich die Hydroxyfunktion des geschlossenen Systems allerdings nicht auf der gewünschten ortho-,

sondern auf der para Seite des Grundgerüsts des Moleküls befindet (vgl. Kap. 5.3.5). Zudem ist eine Hydroxygruppe der Xanthon-Struktur eliminiert worden. Im authentischen Molekül zur Totalsynthese des Lysolipins I (**1**) könnte diesen aufgetretenen Problemen jedoch durch vorherige Schützungsreaktionen entgegnet werden, sodass ein erfolgreicher Aufbau des Grundgerüsts des Naturstoffs ermöglicht wird.

6.4 Ausblick

In der vorliegenden Dissertation konnten ausgehend von kommerziell erhältlichen Edukten verschiedene Nordfragmente des Lysolipins I (**1**) synthetisiert werden. Durch hoch-flexible Synthesestrategien wurden zudem verschiedenste substituierte Xanthone dargestellt und erfolgreich konnte ein Phenanthrensystem aufgebaut werden. Mit einem Test-Fragment des südlichen Fragments des Naturstoffs konnte ein Diketon **182** isoliert werden, welches vom Aufbau und Substitutionsmuster bereits sehr stark der Struktur des Naturstoffs ähnelt.

Die in dieser Arbeit durchgeführten Studien zeigen, dass Reaktionen, welche mit dem nicht-chlorierten Test-Xanthon durchgeführt wurden, auch mit dem authentischen, chlorierten Xanthon durchführbar sind. Dem entwickelten Synthesepfad folgend und mit dem bereits synthetisierten authentischen Nordfragment und dem authentischen Südfragment durchführend, kann über bereits durchgeführte Syntheserouten das Diketon **213** erhalten werden. Mit einer größeren



Schema 64: Synthesepfad zur Vollendung der ersten Totalsynthese des Lysolipins I (**1**).

Schutzgruppe, bspw. TPDPS, an der freien Hydroxyfunktion der Isochinolin-Struktur versehen, könnte das Phenanthrensensystem **214** mit den bereits erfolgreich ermittelten Reaktionsbedingungen erhalten werden. Nach einer *syn*-Reduktion der Diketon-Einheit, in der Literatur z.B. durchgeführt mit NaBH_4 oder anderen Reagenzien,^{94,95,96} könnte das 1,2-Dihydroxid **215** erhalten werden. Eine saure Entschützung der MOM-Gruppe, gefolgt von einer 1,3-Acetalisierung mit angepasstem Reagenz,⁹⁷ sollte zu der Vorstufe **216** führen. Vorherige Studien dieser Dissertation zeigen die Unreaktivität der beiden konkaven Hydroxyfunktionen auf Grund der Wasserstoffbrückenbindungen mit den jeweiligen Ketonen in 1,3-Position, sodass eine selektive Methylierung der freien verbleibenden Hydroxyfunktion, auch aus sterischen Gründen, durchführbar sein müsste. Eine Entschützung der verbleibenden Schutzgruppe an der Isochinolin-Struktur würde zur ersten Totalsynthese des Naturstoffs Lysolipin I (**1**) führen.

Nach durchgeführten Tests zur biologischen Aktivität der zuvor in dieser Arbeit ausgewählten und synthetisierten Verbindungen könnten zudem weitere Erkenntnisse über die biologische Funktionsweise des Naturstoffs gewonnen werden. Über die hier entwickelten Syntheserouten können anschließend gezielt modifizierte, neuartige aktive Lysolipin-Derivate

dargestellt werden. Neben der im Naturstoff auftretenden Struktur der Xanthon-Einheit wurde ebenfalls eine nicht-chlorierte Variante des Nordfragments hergestellt, sodass bei erhaltenem, am Naturstoff anlehnenden, Xanthon eine einfache Modifizierung der südlichen Struktur des Grundgerüsts über die gezeigten Reaktionswege vorgenommen werden kann. Eine Modifizierung der Fragment A bzw. B würde zusätzliche Variation im Aufbau der Xanthon-Struktur liefern.

Auch nach Abschluss der in dieser Arbeit präsentierten Arbeiten meinerseits werden in unserer Forschungsgruppe die Studien zu der hier behandelten Thematik und mit ihr zusammenhängender Projekte mit sehr vielversprechenden Ergebnissen fortgeführt. Die hier vorliegende Dissertation kann dabei den Grundstein zur Entwicklung verschiedenster Lysolipin-Derivate und zur ersten erfolgreichen Totalsynthese des Naturstoffs Lysolipin I (**1**) bilden.

7 General Experimental Section

7.1 General Information

Heating and Cooling

Temperatures above room temperature (r.t.) (23 °C) refer to oil bath temperatures which were controlled by a temperature modulator. For cooling, water/ice (0 °C) and acetone/dry ice (-78 °C) baths were used. For other temperatures below 0 °C a *Huber TC100E-F-NR* cooler was used.

Chemicals and solvents

All solvents were purchased from the central chemical store of the Chemistry Institutes of the University of Bonn. Ethyl acetate was distilled over a packed column (1 m). Dichloromethane (DCM) and cyclohexane were distilled over a *Vigreux* column. All other solvents were used without further purification. Dry solvents (DCM and tetrahydrofuran (THF)) were taken out of an MB-SPS 800 solvent purification system from *MBraun*, Garching using drying columns from the working group of *Prof. D. Menche*. Reactions in dry solvents were performed under an atmosphere of argon in flame-dried glassware, which had been cooled under argon. All reactants were handled using standard *Schlenk* techniques.

All other chemicals were bought from the central chemical store or directly from the following companies: *Sigma-Aldrich*, St. Louis; *Merck*, Darmstadt; *TCI*, Antwerpen and *Arcos-Organics*, Geel. Unless otherwise noted the chemicals were used without further purification.

Analytic Thin Layer Chromatography (TLC)

TLC was carried out with "*Polygram® SIL G/UV254*" plastic sheets from *Macherey-Nagel GmbH & Co. KG*, Düren. Detection was carried out using short wave UV light (254 nm and 366 nm) or anisaldehyde (1 % anisaldehyde in 100 mL HOAc containing 2 mL of conc. H₂SO₄).

High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

HPLC was carried out by *Andreas Schneider* of the *Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie* at the University of Bonn. Diastereomeric analysis was done with a PLATINBlue HPLC Plus high pressure gradient system from *Knauer*, Berlin. The system was equipped with a PLATINBlue PDA-1 photodiode array detector, which had a dual-lamp configuration (high brightness deuterium, tungsten-halogen), a wavelength range of 190 - 1000 nm and six detection channels. For preparative separations, a Smartline low pressure gradient system

from *Knauer*, Berlin was used. This system was equipped with similar detection configuration. All systems were operated with ChromGate Software version 3.3.2., also from *Knauer*, Berlin.

Flash column chromatography

Gedura Si 60 silica gel (pore size 60 Å, 40-63 µm) from *Merck*, Darmstadt was used for this method of purification.

NMR Spectroscopy

¹H- and ¹³C-NMR spectra were recorded at room temperature on the following spectrometers at the analytic department of the Chemistry Institutes of the University of Bonn: DPX300, DPX400, DPX500 and AVIII-700 from *Bruker, Analytische Messtechnik*, Karlsruhe. All measurements were done in deuterated chloroform or deuterated DMSO from *Eurisotop*, Saint Aubin Cedex. Chemical shifts are given in δ units relative to chloroform (¹H-NMR, singlet: δ_H = 7.26 ppm; ¹³C-NMR, central line of triplet: δ_C = 77.00 ppm). First-order principles were applied in the analysis of the spectra.

The following abbreviations are used constantly: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet. Coupling constants *J* are given as experimental average in Hertz [Hz].

Mass Spectrometry (MS) and High-Resolution Mass Spectrometry (HR/MS)

MS and HR/MS were performed at the analytical department of the Chemistry Institutes of the University of Bonn by *Dr. Marianne Engeser* and her team on the following mass spectrometers: MAT 95 XL from *Thermo Finnigan*, Bremen and micrOTOF-Q from *Bruker*, Bremen.

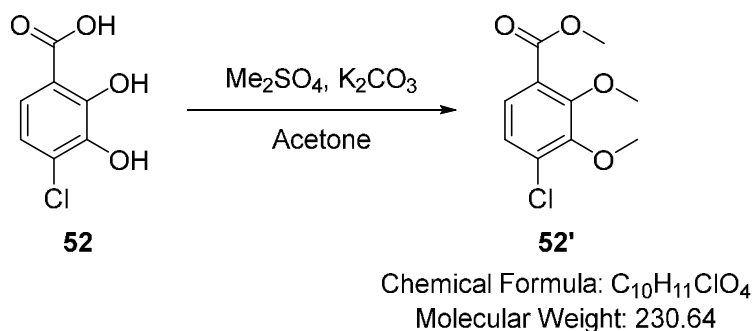
Software

Text processing was executed with Microsoft Word 2016 from *Microsoft*, Redmond. IUPAC names, chemical formulas, chemical structures and atom numbering described in the experimental section were determined with ChemDraw Ultra 13.0 *CambridgeSoft*, Cambridge. NMR-spectra were processed with MestReNova v8.0.1-10878 0 *CambridgeSoft*, Cambridge.

7.2 Syntheses

7.2.1 Syntheses in connection to the master thesis

Methyl 4-chloro-2,3-dimethoxybenzoate (**52'**)



A mixture of 4-chloro-2,3-dihydroxybenzoic acid (**52**) (200 mg, 1.06 mmol, 1.0 eq), dimethyl sulfate (0.35 mL, 3.71 mmol, 3.5 eq) and potassium carbonate (513 mg, 44.8 mmol, 3.71 eq) in acetone (25 mL) was refluxed for 18 h. Filtration of the solid and evaporation of the solvent gave 244 mg (1.06 mmol, quant.) of **52'** as a yellow oil.

R_f: 0.44 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 3:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

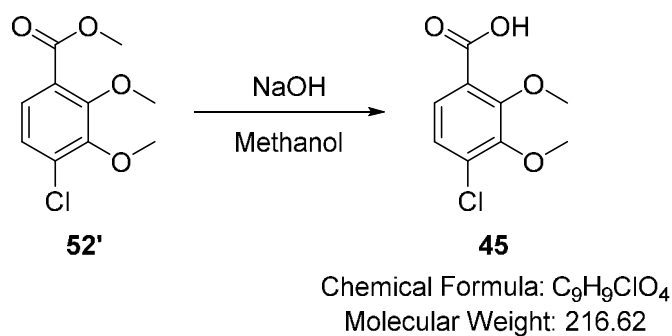
δ = 3.91 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 52.5, 61.1, 62.0, 125.0, 125.1, 126.3, 133.1, 150.8, 154.7, 165.8 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₁₀H₁₁ClO₄Na⁺ [M+Na]⁺: 230.0346, found: 230.0342.

4-Chloro-2,3-dimethoxybenzoic acid (**45**)



A solution of benzoate **52'** (100 mg, 0.43 mmol, 1 eq) in methanol (1 mL) was treated at r.t. with NaOH (0.50 mL, 40% aq) and refluxed for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in water and washed with ethyl acetate (2 x 5 mL). The aq. phase was adjusted to pH < 2 with conc. HCl (37% aq.). The suspension was extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL). The organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to give 93.2 mg (0.43 mmol, quant.) of **45** as a white solid.

R_f: 0.27 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 3:1).

¹H-NMR (DMSO-D₆, 300 MHz):

δ = 3.83 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ppm.

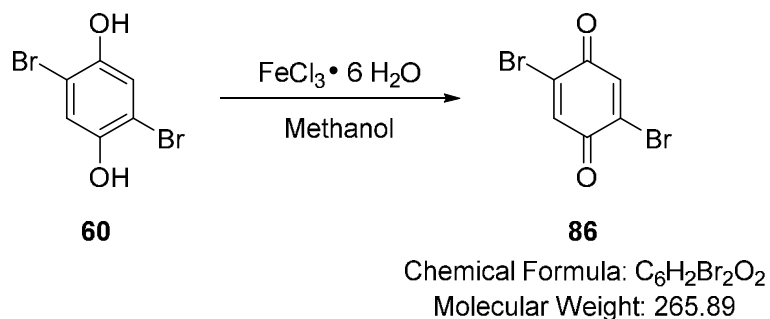
¹³C-NMR (DMSO-D₆, 75 MHz):

δ = 60.8, 61.7, 124.7, 125.8, 126.6, 130.8, 149.8, 153.5, 166.3 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₉H₉ClO₄Na⁺ [M+Na]⁺: 239.0082, found: 239.0091.

7.2.2 Synthesis of Fragment B

2,5-Dibromocyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (**86**)



To a solution of 2,5-dibromohydroquinone (**60**) (1.00 g, 3.73 mmol, 1 eq) in methanol (15 mL) a solution of FeCl₃ · 6 H₂O (5.04 g, 18.7 mmol, 5 eq) in water (15 mL) was added as a single portion. The resulting mixture was stirred for 2.5 h at r.t.. The product was collected by filtration and washed with water to give 992 mg (3.73 mmol, quant.) of **86** as a yellow solid.

R_f: 0.60 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 7.48 (s, 6H) ppm.

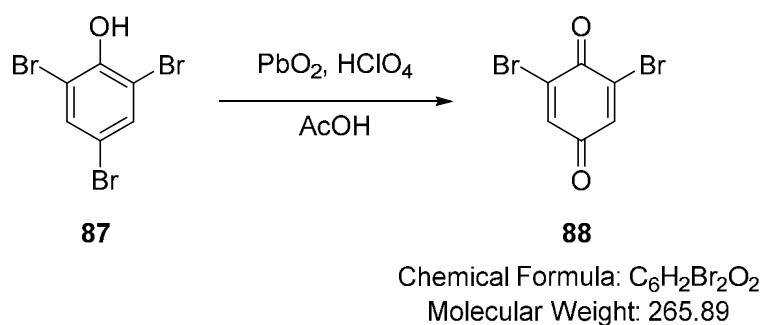
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 125.1, 137.2, 137.9, 177.1 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₆H₃Br₂O₂⁺ [M+H]⁺: 264.8494, found: 264.8491.

The spectroscopic data were in agreement with those previously reported.⁹⁸

2,6-Dibromocyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (**88**)



To a suspension of PbO_2 (2.39 g, 10.0 mmol, 2.5 eq) and HClO_4 (70%, 5.00 mL) in AcOH (15 mL) a solution of 2,4,6-tribromophenol (**87**) (1.32 g, 4.00 mmol, 1.0 eq) in AcOH (15 mL) was added dropwise over a period of 3 min. The resulting mixture was stirred for 5 min and filtered into a flask containing water (130 ml). After washing the filter cake with DCM, the organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with DCM (2 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with water (70 mL) and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate = 4:1) to yield **88** (925 mg, 3.58 mmol, 90%) as a golden solid.

R_f: 0.46 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz):

δ = 7.33 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz):

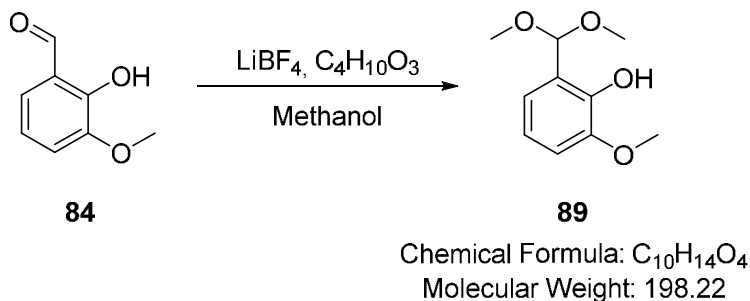
δ = 135.8, 138.4, 172.6, 182.5 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for $\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}_2\text{O}_2^+$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 264.8494, found: 264.8491.

The spectroscopic data were in agreement with those previously reported.⁹⁹

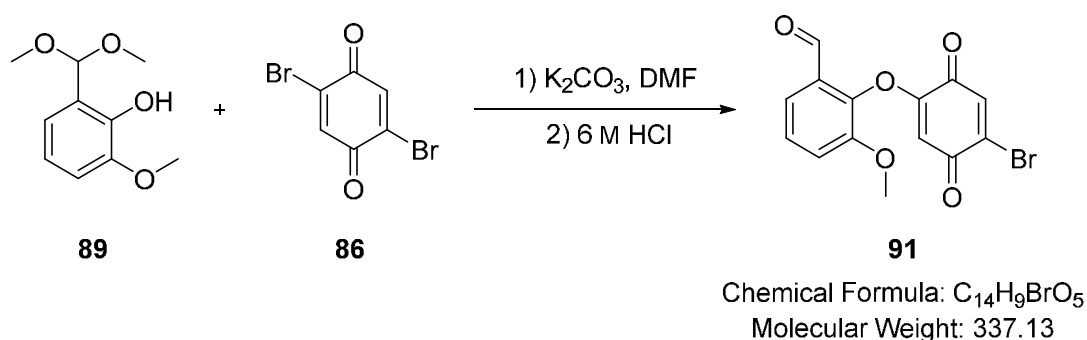
7.2.3 Coupling of the fragments

2-(Dimethoxymethyl)-6-methoxyphenol (**89**)



To a solution of *o*-Vanillin (**84**) (200 mg, 1.01 mmol, 1.00 eq) and LiBF₄ (3.70 mg, 39.4 μmol, 0.03 eq) in dry methanol (3 mL) trimethylorthoformate (187 μL, 1.71 mmol, 1.30 eq) was added dropwise. The mixture was refluxed for 35 min. Afterwards a saturated solution of NaHCO₃ (4 mL) was added and the reaction mixture was extracted with EtOAc (3 x 4 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. Removal of the solvent gave the crude-product of **89**, that was used for the next reaction without further purifications.

2-((4-Bromo-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)oxy)-3-methoxybenzaldehyde (**91**)



A solution of phenol **89** (50.0 mg, 0.25 mmol, 1 eq) in dry DMF (8 mL) was treated at r.t. with K₂CO₃ (105 mg, 0.76 mmol, 3 eq). The suspension was stirred for 1 h. Quinone **86** (66.5 mg,

0.25 mmol, 1 eq) was added and the mixture was stirred for another 3 h. After addition of 6M HCl (4 mL) the reaction mixture was allowed to stir for one more hour and poured into ice-cold water. The residue was dried *in vacuo* and purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1) to give **91** (20.8 mg, 61.7 μmol, 25%) as yellow solid.

R_f: 0.46 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

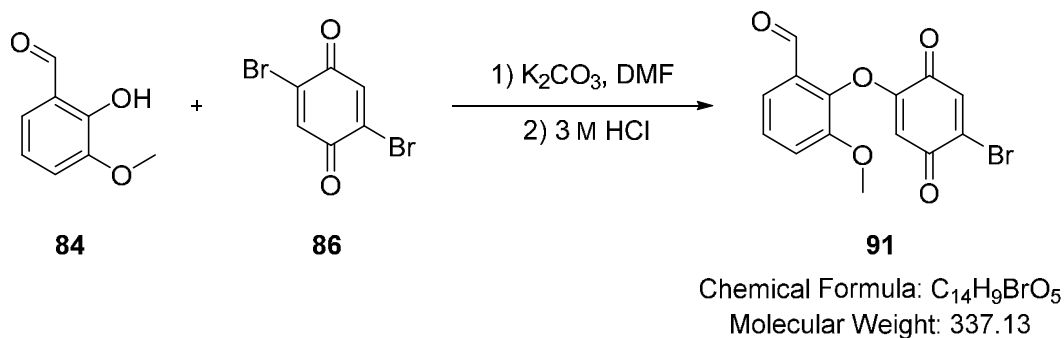
δ = 3.86 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 10.12 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 56.5, 110.8, 118.6, 121.5, 128.0, 131.8, 136.1, 139.0, 142.4, 151.1, 157.7, 178.7, 179.4, 187.8 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₁₄H₉BrO₅Na⁺ [M+Na]⁺: 358.9526, found: 358.9524.

2-((4-Bromo-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)oxy)-3-methoxybenzaldehyde (**91**)



A solution of *o*-Vanillin **84** (76.0 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq) in dry DMF (12 mL) was treated at r.t. with K₂CO₃ (210 mg, 1.52 mmol, 3.0 eq). The suspension was stirred for 1 h. Quinone **86** (199 mg, 0.75 mmol, 1.5 eq) was added and the mixture was stirred for another 3 h. After addition of 3M HCl (3.5 mL) the reaction mixture was allowed to stir for one more hour and poured into ice-cold water. The residue was dried *in vacuo* and purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1) to give **91** (121 mg, 0.35 mmol, 72%) as a yellow solid.

R_f: 0.46 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

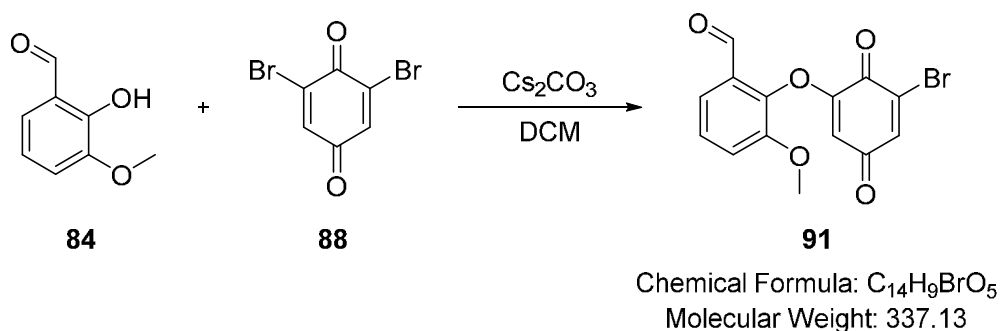
δ = 3.86 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 10.12 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 56.5, 110.8, 118.6, 121.5, 128.0, 131.8, 136.1, 139.0, 142.4, 151.1, 157.7, 178.7, 179.4, 187.8 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₁₄H₉BrO₅Na⁺ [M+Na]⁺: 358.9526, found: 358.9531.

2-((5-Bromo-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)oxy)-3-methoxybenzaldehyde (**91**)



To a solution of *o*-Vanillin (**84**) (640 mg, 4.16 mmol, 1.0 eq) in dry DCM (64 mL) was added Cs₂CO₃ (4.08 g, 12.5 mmol, 3.0 eq) under argon. After stirring for 50 min, quinone **88** (1.66 g, 6.40 mmol, 1.5 eq) was added and the solution was stirred for 20 h at r.t.. Cold water (80 mL) was added and the resulting mixture was filtered over Celite[®]. After washing the filter cake with DCM, the organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 50 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 5:1, 3:1, 2:1, 1:1) to yield **91** (988 mg, 2.94 mmol, 71%) as a red solid.

R_f: 0.35 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 3.85 (s, 3H), 5.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 10.13 (s, 1H) ppm.

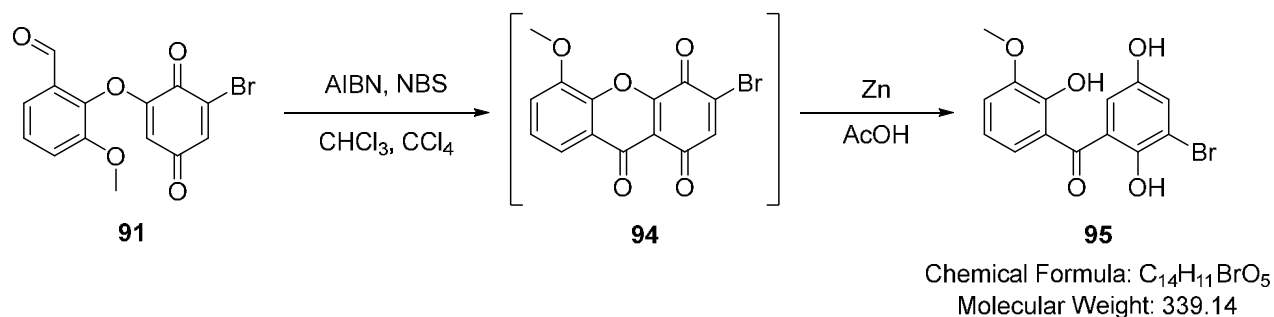
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ = 56.5, 111.3, 118.6, 121.4, 128.0, 129.1, 134.8, 138.4, 142.6, 151.1, 157.0, 173.7, 184.7, 187.9 ppm.

HR-MS (EI-TOF): calculated for C₁₄H₉BrO₅ [M]⁺: 355.9633, found: 355.9634.

7.2.4 Closing to the Xanthone

(3-Bromo-2,5-dihydroxyphenyl)(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)methanone (**95**)



To a mixture of quinone **91** (70.0 mg, 206 μ mol, 1.0 eq), AIBN (6.76 mg, 41.2 μ mol, 0.2 eq) and NBS (73.7 mg, 412 μ mol, 2.0 eq) was added dry CHCl₃ (2 mL) and CCl₄ (6 mL) at r.t. under argon. The resulting mixture was refluxed for 18.5 h. After cooling to r.t. the solvents were removed *in vacuo* and the residue was dissolved in AcOH (6 mL). Zn metal powder (135 mg, 2.06 mmol, 10 eq) was added. After 30 min at r.t. the suspension was heated to 30 °C and stirred for another 1.5 h. The reaction mixture was filtered through Celite[®] and the filter cake was washed with DCM and water. The organic layer was washed with water and brine and dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1) to yield **95** (62.3 mg, 184 μ mol, 89% over 2 steps) as a yellow oil.

R_f: 0.13 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

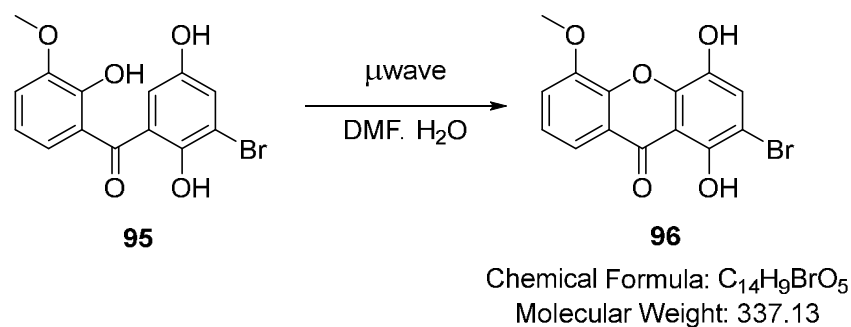
δ = 3.95 (s, 3H), 6.91 (dd, *J* = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.07 (dq, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.84 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ = 56.5, 112.2, 115.7, 118.2, 119.4, 121.0, 121.7, 123.0, 127.1, 147.6, 148.3, 148.7, 152.3, 201.0 ppm.

HR-MS (ESI⁻): calculated for C₁₄H₁₀BrO₅⁻ [M-H]⁻: 336.9717, found: 336.9723.

2-bromo-1,4-dihydroxy-5-methoxy-9H-xanthen-9-one (96)



Hydroquinone **95** (100 mg, 0.29 mmol, 1 eq) was dissolved in DMF (1.5 mL) and water (2.5 mL) in a sealable tube. The mixture was heated at 140 °C for 9 h in a microwave (MODE: discover, RAMP: 1:30 min, POWER: 200 W, PRESS: 10.0 bar). After cooling to r.t., the mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was washed with brine and dried over MgSO₄. After removal of the solvent the residue was purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1, 1:1) to yield **96** (44.1 mg, 0.13 mmol, 45%, 57% brsm) as a yellow solid.

R_f: 0.20 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

δ = 4.00 (s, 3H), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 10.13 (s, 1H), 12.55 (s, 1H) ppm.

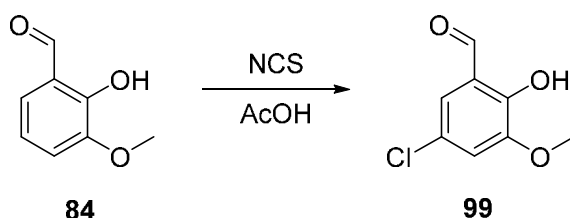
^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz):

δ = 56.4, 99.8, 109.4, 115.9, 117.4, 120.4, 124.5, 125.2, 138.7, 143.8, 145.9, 148.5, 148.6, 181.6 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrO}_5^-$ [M-H] $^-$: 334.9550, found: 334.9549.

7.2.5 Synthesis of Fragment A

5-Chloro-2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (**99**)



Chemical Formula: $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClO}_3$
Molecular Weight: 186.59

A mixture of *o*-Vanillin (**84**) (91.3 mg, 0.60 mmol, 1 eq) and NCS (80.1 mg, 0.60 mmol, 1 eq) in AcOH (2 mL) was heated to 105 °C over a period of time of 30 min. After some minutes of refluxing the mixture was allowed to cool down to r.t. and water (7 mL) was added slowly. After another 5 min the resulting solid was filtrated to give **99** (65.9 mg, 353 μmol , 59%) as a yellow solid.

R_f: 0.52 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 700 MHz):

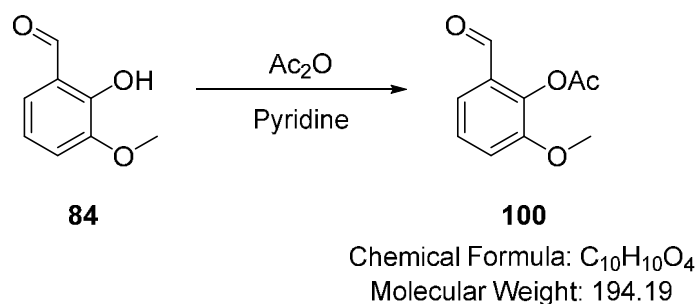
δ = 3.88 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 7.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 10.25 (d, J = 1.1 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 56.6, 117.1, 118.0, 123.0, 123.2, 149.7, 149.8, 189.9 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for C₈H₆ClO₃⁻ [M-H]⁻: 185.0011, found: 185.0011.

2-Formyl-6-methoxyphenyl acetate (**100**)



To a solution of *o*-Vanillin (**84**) (9.82 g, 64.5 mmol, 1.0 eq) in dry pyridine (10 mL) acetic anhydride (6.70 mL, 71.0 mmol, 1.1 eq) was added. The mixture was stirred at r.t. for 5.5 h before poured into ice-cold 6M HCl. The residue was washed with 1M HCl and water, solved in EtOAc and dried under reduced pressure to yield 12.5 g (64.5 mmol, quant.) of **100** as a white solid.

R_f: 0.17 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 2.40 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.21 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 10.13 (s, 1H) ppm.

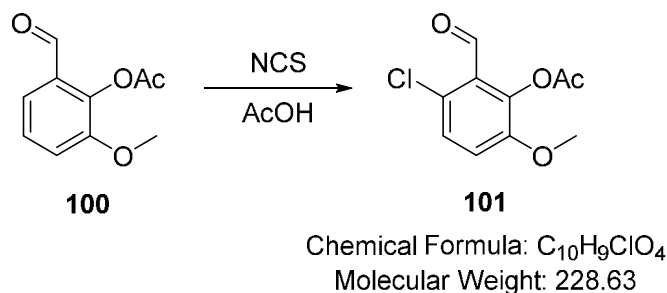
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 20.6, 56.5, 118.0, 121.4, 126.9, 129.3, 141.7, 151.9, 168.8, 188.8 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for C₁₀H₉O₄⁻ [M-H]⁻: 193.0506, found: 193.0506.

The spectroscopic data were in agreement with those previously reported.¹⁰⁰

3-Chloro-2-formyl-6-methoxyphenyl acetate (**101**)



A mixture of aldehyde **100** (117 mg, 0.60 mmol, 1 eq) and NCS (80.1 mg, 0.60 mmol, 1 eq) in AcOH (2 mL) was heated to 105 °C over a period of time of 30 min. After some minutes of refluxing the mixture was allowed to cool down to r.t. and water (7 mL) was added slowly. After another 5 min the resulting solid was filtrated to give **101** (96.7 mg, 423 μmol, 70%) as a yellow solid.

R_f: 0.45 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

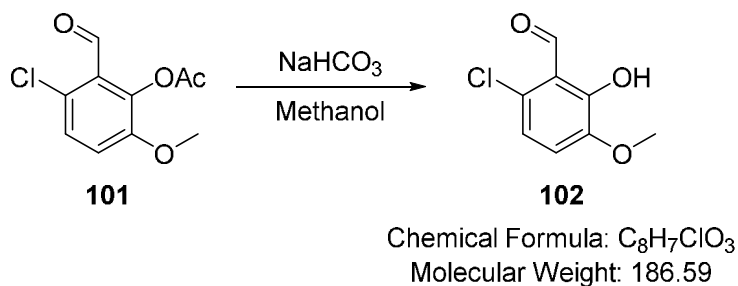
δ = 2.38 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 10.38 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 175 MHz):

δ = 20.7, 56.6, 117.6, 125.8, 128.4, 128.8, 140.4, 151.4, 168.9, 188.7 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₁₀H₁₀ClO₄⁺ [M+H]⁺: 229.0262, found: 229.0261.

6-Chloro-2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (**102**)



A solution of aldehyde **101** (20.0 mg, 87.5 μ mol, 1.0 eq) in methanol (1.2 mL) was treated with NaHCO₃ (8.08 mg, 96.2 μ mol, 1.1 eq) and stirred for 2.5 h. The suspension was acidified with 1M HCl (1 mL) and extracted with DCM (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to yield **102** (16.3 mg, 87.4 μ mol, quant.) as a yellow solid.

R_f: 0.46 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

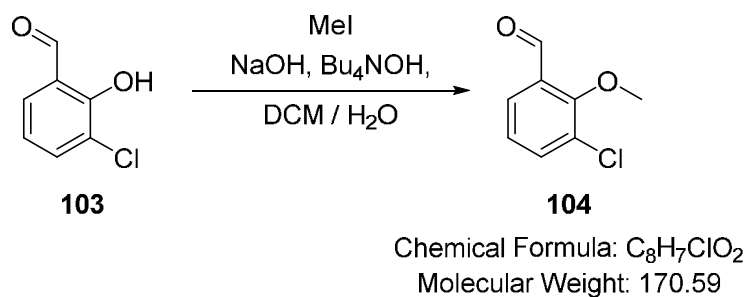
δ = 3.89 (s, 3H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 10.38 (s, 1H), 12.20 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 175 MHz):

δ = 56.5, 116.8, 118.1, 120.1, 128.2, 147.9, 154.4, 196.2 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for C₈H₆ClO₃⁻ [M-H]⁻: 185.0011, found: 185.0011.

3-chloro-2-methoxybenzaldehyde (**104**)



To a mixture of 3-chloro-2-hydroxybenzaldehyde (**103**) (500 mg, 3.19 mmol, 1.0 eq), NaOH (436 mg, 10.9 mmol, 3.4 eq) and tetrabutylammonium hydroxide (1M in methanol, 6.39 mL, 6.39 mmol, 2.0 eq) in DCM (21 mL) and water (21 mL) methyl iodide (0.99 mL, 15.9 mmol, 5.0 eq) was added dropwise. After 25 h of stirring at r.t. the phases were separated, the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 20 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and after purification by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1) **104** (513 mg, 3.01 mmol, 94%) was yielded as yellow needles.

R_f: 0.61 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

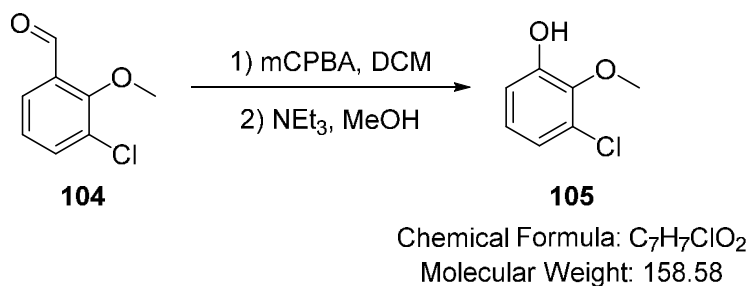
δ = 4.01 (s, 3H), 7.19 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 10.38 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ = 63.3, 125.3, 127.2, 129.0, 131.0, 136.6, 159.2, 189.2 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₈H₇ClO₂Na⁺ [M+Na]⁺: 193.0027, found: 193.0023.

3-Chloro-2-methoxyphenol (**105**)



A solution of aldehyde **104** (50.0 mg, 293 μ mol, 1.0 eq) in DCM (1.2 mL) was treated with mCPBA (70%, 65.8 mg, 381 μ mol, 1.3 eq) and stirred for 20 h. The mixture was diluted with DCM (4 mL) and washed with saturated solutions of NaHCO₃ and Na₂SO₃. The solvent was removed under reduced pressure and the residue dissolved in methanol (2.3 mL), treated with NEt₃ (40.6 μ L, 293 μ mol, 1.0 eq) and stirred for another 22 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, alkalified with 1M NaOH (0.5 mL) and washed with Et₂O. The aqueous layers were acidified with conc. HCl (1 mL) and extracted with Et₂O (2 x 3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to give **105** (8.00 mg, 50.4 μ mol, 17%) as a yellow oil.

R_f: 0.39 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

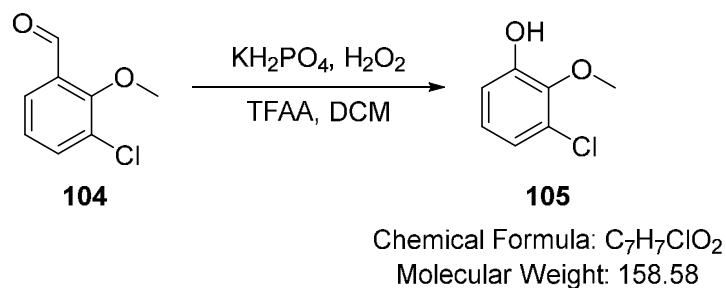
δ = 3.93 (s, 3H), 6.96 – 6.86 (m, 3H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 61.2, 114.4, 121.8, 125.3, 127.0, 143.5, 150.2 ppm.

HR-MS (ESI⁻): calculated for C₇H₆ClO₂⁻ [M-H]⁻: 157.0062, found: 157.0062.

3-Chloro-2-methoxyphenol (**105**)



To a mixture of H₂O₂ (35%, 78.2 μ L, 0.88 mmol, 1.5 eq) in DCM (0.15 mL) cooled to 0 °C TFAA (0.62 mL, 4.42 mmol, 7.5 eq) was added dropwise. After stirring at this temperature for 1 h, this mixture was added to another cooled to 0 °C solution of aldehyde **104** (100 mg, 0.59 mmol, 1.0 eq) and KH₂PO₄ (1.60 g, 11.7 mmol, 20 eq) in DCM (4.3 mL). This resulting suspension was stirred for 4 h at 0 °C. Afterwards, it was quenched with a solution of saturated NaHSO₃ and brine. The aqueous layers were extracted with DCM (2 x 12 mL) and the combined organic layers dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in methanol (6 mL), acidified with conc. HCl (50 μ L) and stirred for 16 h at r.t.. Again, the solvent was removed under reduced pressure and purification by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 9:1) yielded **105** (66.0 mg, 0.42 mmol, 71%) as a yellow oil.

R_f: 0.39 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

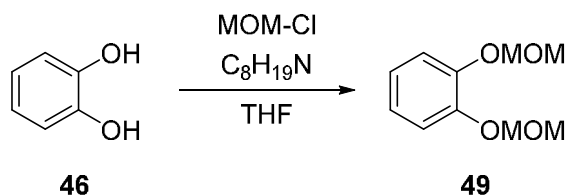
δ = 3.93 (s, 3H), 6.96 – 6.86 (m, 3H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 61.2, 114.4, 121.8, 125.3, 127.0, 143.5, 150.2 ppm.

HR-MS (ESI⁻): calculated for C₇H₆ClO₂⁻ [M-H]⁻: 157.0062, found: 157.0062.

1,2-Bis(methoxymethoxy)benzene (49)



Chemical Formula: C₁₀H₁₄O₄
Molecular Weight: 198.22

A solution of catechol (**46**) (2.00 g, 18.2 mmol, 1.0 eq) and Hünig's base (9.27 mL, 54.5 mmol, 3.0 eq) in dry THF (20 mL) was treated with MOM-Cl (3.45 mL, 45.4 mmol, 2.5 eq) dropwise and stirred for 22 h at r.t.. The reaction mixture was quenched with water (20 mL), extracted with EtOAc (2 x 15 mL) and the combined organic layers washed with brine. After drying over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure, purification by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 9:1) yielded **49** (2.97 mg, 15.0 mmol, 83%) as a colorless oil.

R_f: 0.39 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 3:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz):

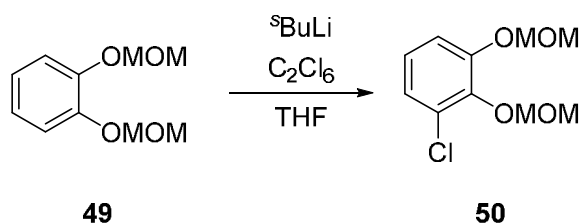
δ = 3.40 (s, 6H), 5.17 (s, 4H), 6.95 (dd, *J* = 6.1, 3.6 Hz, 2H), 7.10 (dd, *J* = 6.0, 3.6 Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz):

δ = 55.7, 94.9, 117.4, 122.4, 147.0 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₁₀H₁₄O₄Na⁺ [M+Na]⁺: 221.0784, found: 221.0784.

1-Chloro-2,3-bis(methoxymethoxy)benzene (**50**)



Chemical Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClO}_4$
Molecular Weight: 232.66

A stirred solution benzene **49** (2.96 g, 14.9 mmol, 1.00 eq) in dry THF (150 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was treated with a solution of $^s\text{BuLi}$ (1.40M solution in cyclohexane, 13.2 mL, 18.5 mmol, 1.24 eq) and stirred for 1 h at this temperature under an argon atmosphere. A solution of C_2Cl_6 (7.07 g, 29.9 mmol, 2.00 eq) in dry THF (8 mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for another 1 h and allowed to warmed up to r.t.. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was poured with a saturated solution of NH_4Cl (100 mL) and Et_2O (150 mL). The phases wer separated and the organic layer was washed with water and brine. Drying over MgSO_4 , removal of the solvent under reduced pressure and purification by column chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate = 4:1) yielded **50** (2.48 g, 10.7 mmol, 71%) as a colorless oil.

R_f: 0.39 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz):

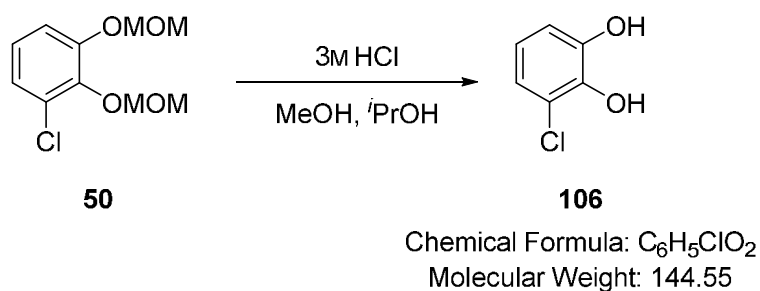
δ = 3.40 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.05 – 7.14 (m, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz):

δ = 55.9, 57.1, 94.7, 98.2, 115.3, 122.8, 124.9, 127.4, 142.5, 150.9 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClO}_4\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 255.0400, found: 255.0395.

3-Chlorobenzene-1,2-diol (**106**)



A solution of phenyl **50** (2.50 g, 10.7 mmol, 1.0 eq) in methanol (92 mL) and *i*PrOH (92 mL) was treated with 3M HCl (92 mL, 276 mmol, 25 eq) and stirred for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure, the residue spilled with water and extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1) yielded **106** (950 mg, 6.57 mmol, 61%) as a yellow oil.

R_f: 0.32 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

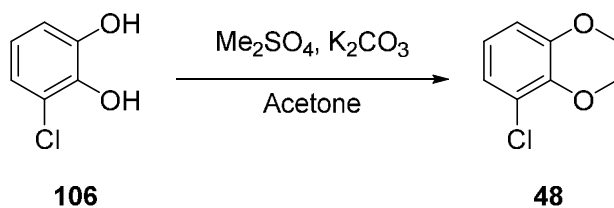
δ = 5.43 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ = 114.4, 119.9, 120.6, 121.4, 139.4, 145.0 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for C₅H₄ClO₂⁻ [M-H]⁻: 142.9894, found: 142.9897.

1-Chloro-2,3-dimethoxybenzene (**48**)



Chemical Formula: C₈H₉ClO₂

Molecular Weight: 172.61

A mixture of diphenole **106** (940 mg, 6.50 mmol, 1.0 eq), K₂CO₃ (2.25 g, 16.3 mmol, 2.5 eq) and dimethyl sulfate (1.54 mL, 16.3 mmol, 2.5 eq) in acetone (15 mL) was refluxed for 20 h. The suspension was filtrated and the solvent was removed under reduced pressure to yield **48** (1.12 g, 6.50 mmol, quant.) as a yellowish oil.

R_f: 0.43 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz):

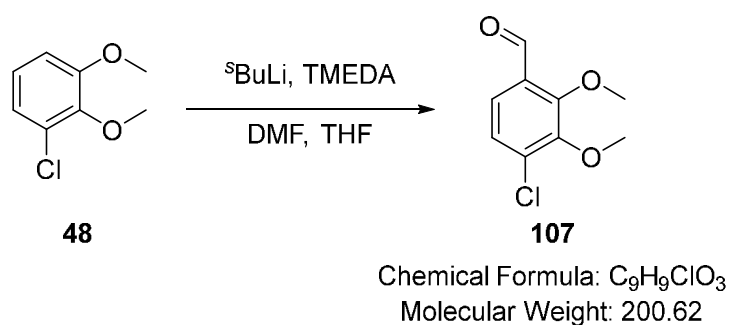
δ = 3.74 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.99 – 7.11 (m, 3H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz):

δ = 56.0, 60.1, 111.9, 121.3, 124.8, 126.9, 144.7, 153.8 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₈H₉ClO₂Na⁺ [M+Na]⁺: 195.0183, found: 195.0186.

4-Chloro-2,3-dimethoxybenzaldehyde (**107**)



A stirred solution of dimethoxybenzene **48** (41.0 μL , 0.29 mmol, 1.0 eq) and TMEDA (57.3 μL , 0.38 mmol, 1.3 eq) in dry THF (2 mL) was treated dropwise with a solution of $^s\text{BuLi}$ (1.4 M in hexane, 0.38 mL, 0.54 mmol, 1.9 eq) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and the resulting solution was stirred for 1 h at this temperature. The solution was cooled to $-100\text{ }^\circ\text{C}$ and DMF (89.3 μL , 1.16 mmol, 4.0 eq) was added. The mixture was allowed to warm up to r.t., quenched with water and 1M HCl and extracted with EtOAc (3 x 4 mL). After drying over MgSO_4 and evaporation of the solvent under reduced pressure the residue was purified by column chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate = 9:1) to yield **107** (244 mg, 1.22 mmol, 42%) as a colorless oil.

R_f: 0.43 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

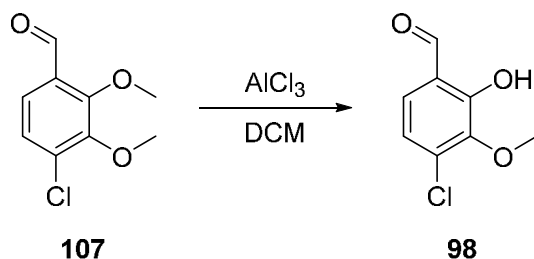
δ = 3.93 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.21 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 10.33 (d, J = 0.9 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz):

δ = 61.1, 62.6, 123.5, 125.6, 129.1, 136.0, 149.9, 157.3, 189.0 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClO}_3\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 223.0132, found: 223.0133.

4-Chloro-2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (**98**)



Chemical Formula: $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClO}_3$
Molecular Weight: 186.59

To a solution of aldehyde **107** (20.0 mg, 0.10 mmol, 1 eq) in dry DCM (1.5 mL) was added AlCl_3 (26.7 mg, 0.20 mmol, 2 eq) in one portion at $-5\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring at this temperature for 5 min, the mixture was warmed up to $30\text{ }^\circ\text{C}$ to stir for another 5 h, while another portion of AlCl_3 (26.7 mg, 0.20 mmol, 2 eq) was added after 4 h. Afterwards, the reaction mixture was poured into cold water, extracted with DCM (3 x 5 mL) and washed with a saturated solution of NaHCO_3 and brine. After drying over MgSO_4 , the solvent was removed under reduced pressure to yield **98** (18.3 mg, 98.1 μmol , 98%) as a yellow solid.

R_f: 0.36 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

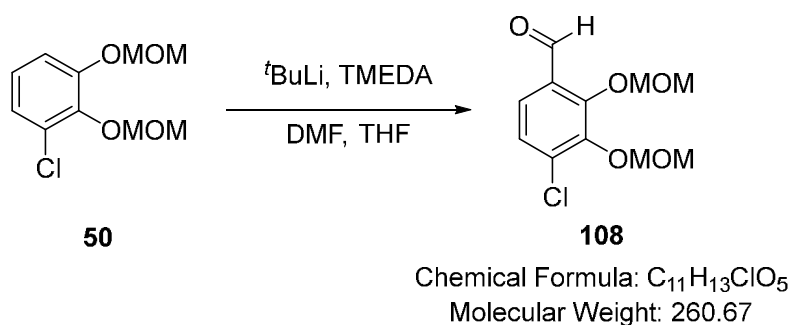
δ = 3.96 (s, 3H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.86 (s, 1H), 11.29 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):

δ = 60.8, 120.6, 121.2, 128.5, 136.5, 144.9, 156.0, 195.9 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClO}_3^-$ [M-H] $^-$: 185.0011, found: 185.0008.

4-Chloro-2,3-bis(methoxymethoxy)benzaldehyde (**108**)



A stirred solution of chlorobenzene **50** (50.0 mg, 215 μ mol, 1.00 eq) and TMEDA (42.2 μ L, 279 μ mol, 1.30 eq) in dry THF (1.5 mL) was treated dropwise with a solution of ^tBuLi (1.7M in hexane, 157 μ L, 266 μ mol, 1.24 eq) at -78 °C and the resulting solution was stirred for 1.5 h at this temperature. The solution was cooled to -100 °C and DMF (66.1 μ L, 860 μ mol, 4.00 eq) was added. The mixture was allowed to warm up to r.t., quenched with water (2 mL) and extracted with DCM (3 x 2 mL). Drying over MgSO₄ and evaporation of the solvent under reduced pressure the residue yielded **108** (52.7 mg, 202 μ mol, 94%) as a brown oil.

R_f: 0.42 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

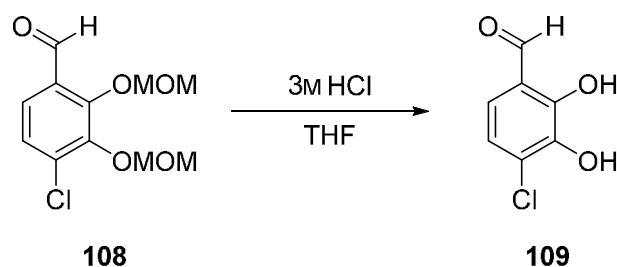
δ = 3.49 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 10.23 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 57.5, 57.6, 99.0, 100.3, 123.6, 126.1, 129.7, 134.4, 146.7, 153.5, 189.2 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₁₁H₁₃ClO₅Na⁺ [M+Na]⁺: 283.0344, found: 283.0340.

4-Chloro-2,3-dihydroxybenzaldehyde (**109**)



Chemical Formula: C₇H₅ClO₃
Molecular Weight: 172.56

A solution of aldehyde **108** (50.0 g, 192 μ mol, 1 eq) in THF (2 mL) was treated with 3M HCl (0.26 mL, 767 μ mol, 4 eq) and stirred for 120 h. The reaction mixture was quenched with water (2 mL) and the aqueous layer extracted with DCM (2 x 3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to yield **109** (31 mg, 180 μ mol, 94%) as a brown solid.

R_f: 0.43 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz):

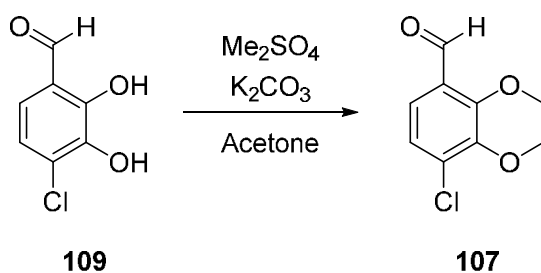
δ = 7.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 10.13 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 120.4, 120.8, 121.4, 127.2, 142.7, 150.7, 192.9 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for C₇H₄ClO₃⁻ [M-H]⁻: 170.9854, found: 170.9859.

4-Chloro-2,3-dimethoxybenzaldehyde (107)



Chemical Formula: C₉H₉ClO₃
Molecular Weight: 200.62

A solution of phenol **109** (52.0 mg, 301 μ mol, 1.0 eq) and Me₂SO₄ (71.4 μ L, 753 μ mol, 2.5 eq) in acetone (5 mL) was treated with K₂CO₃ (104 mg, 753 μ mol, 2.5 eq) and refluxed for 23 h. Afterwards, the reaction mixture was filtered through Celite® and the filter cake was washed with acetone. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 9:1) to yield **107** (42.7 mg, 213 μ mol, 71%) as a brownish solid.

R_f: 0.51 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

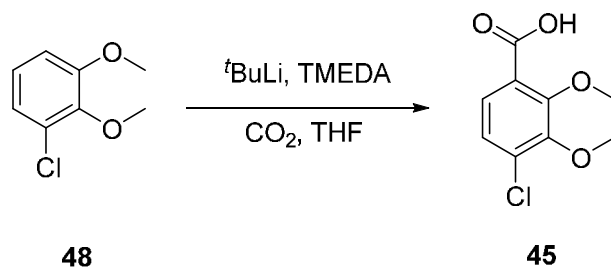
δ = 3.93 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.21 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 10.33 (d, J = 0.9 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ = 61.1, 62.6, 123.5, 125.6, 129.1, 136.0, 149.9, 157.3, 189.0 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₉H₉ClO₃Na⁺ [M+Na]⁺: 223.0132, found: 223.0133.

4-Chloro-2,3-dimethoxybenzoic acid (**45**)



Chemical Formula: $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClO}_4$
Molecular Weight: 216.62

A stirred solution of chlorobenzene **48** (1.00 mg, 5.79 mmol, 1.00 eq) and TMEDA (1.14 mL, 7.53 mmol, 1.30 eq) in dry THF (8 mL) was treated dropwise with a solution of $t\text{BuLi}$ (1.7M in hexane, 4.23 mL, 7.18 mmol, 1.24 eq) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and the resulting solution was stirred for 1 h at this temperature. The solution was cooled to $-100\text{ }^\circ\text{C}$ and dry ice (2.55 g, 57.9 mmol, 10.0 eq) was added. The mixture was allowed to warm up to r.t., quenched with a saturated solution of NaHCO_3 (8 mL) and washed with DCM. The aqueous phase was acidified with conc. HCl (3 mL) and extracted with DCM (3 x 5 mL). Drying over MgSO_4 , evaporation of the solvent under reduced pressure and purification by column chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate = 4:1 + 2% AcOH) yielded **45** (504 mg, 2.33 mmol, 40%) as a white solid.

R_f: 0.13 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz):

δ = 3.83 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 13.10 (s, 1H) ppm.

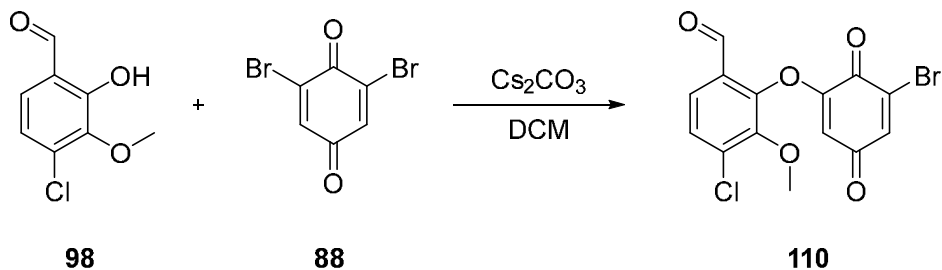
$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz):

δ = 60.8, 61.6, 124.7, 125.8, 126.7, 130.7, 149.8, 153.5, 166.3 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClO}_4\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 239.0082, found: 239.0091.

7.2.6 Closing to the authentic Xanthone

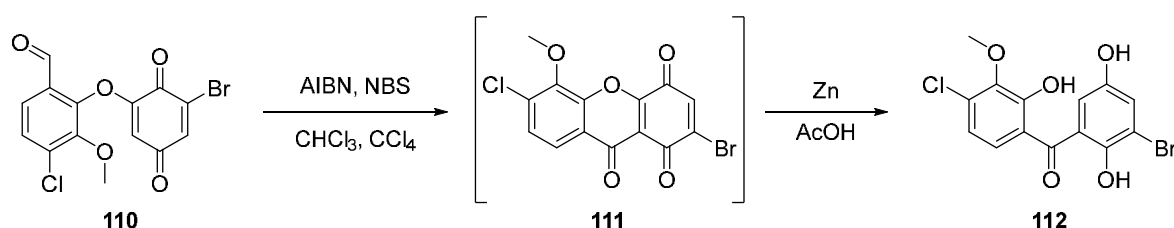
2-((5-Bromo-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)oxy)-4-chloro-3-methoxybenzaldehyde (**110**)



Chemical Formula: C₁₄H₈BrClO₅
Molecular Weight: 371.57

To a solution of aldehyde **98** (72.9 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq) in dry DCM (6 mL) was added Cs₂CO₃ (381 mg, 1.17 mmol, 3.0 eq) under argon. After stirring for 50 min, quinone **88** (155 mg, 0.60 mmol, 1.5 eq) was added and the solution was refluxed for 47 h. Cold water (8 mL) was added and the resulting mixture was filtered over Celite®. After washing the filter cake with DCM, the organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄. Removal of the solvent gave the crude-product of **110**, that was used for the next reaction without further purifications.

(3-Bromo-2,5-dihydroxyphenyl)(4-chloro-2-hydroxy-3-methoxyphenyl)methanone (**112**)



Chemical Formula: C₁₄H₁₀BrClO₅
Molecular Weight: 373.58

To a mixture of the crude-product of quinone **110** (59.3 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq), AIBN (5.24 mg, 31.9 μmol, 0.2 eq) and NBS (56.8 mg, 0.32 mmol, 2.0 eq) was added dry CHCl₃

(1.5 mL) and CCl_4 (4.8 mL) at r.t. under argon. The resulting mixture was refluxed for 21 h. After cooling to r.t. the solvents were removed *in vacuo* and the residue was dissolved in AcOH (4.5 mL). Zn metal powder (105 mg, 1.60 mmol, 10 eq) was added. After 1.5 h at r.t. the suspension was heated to 30 °C and stirred for another 1.5 h. The reaction mixture was filtered through Celite® and the filter cake was washed with DCM and water. The organic layer was washed with water and brine and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate = 3:1) to yield **112** (19.3 mg, 51.7 μmol , 30% over 3 steps) as a yellow solid.

R_f: 0.34 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz):

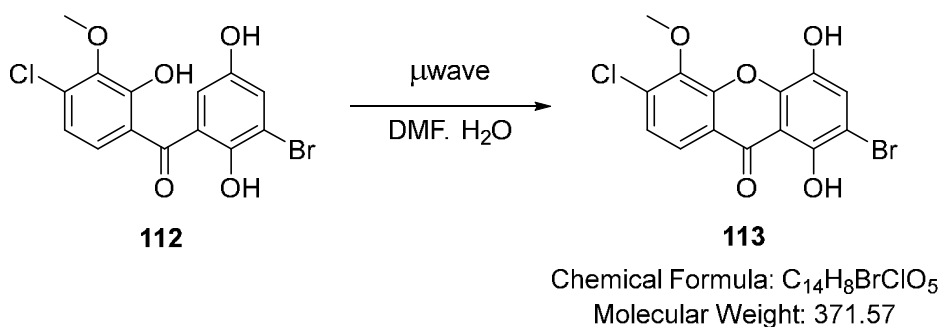
δ = 3.99 (s, 3H), 6.94 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3.0 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl_3 , 125 MHz):

δ = 61.0, 112.5, 117.5, 120.0, 120.4, 121.3, 126.7, 127.7, 135.1, 145.4, 148.1, 151.0, 155.6, 200.4 ppm.

HR-MS (ESI⁻): calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrClO}_5^-$ [M-H]⁻: 370.9327, found: 370.9316.

2-bromo-6-chloro-1,4-dihydroxy-5-methoxy-9H-xanthen-9-one (113)



Hydroquinone **112** (19.3 mg, 51.7 μmol , 1 eq) was dissolved in DMF (1.4 mL) and water (2.1 mL) in a sealable tube. The mixture was heated at 140 °C for 9 h in a microwave (MODE: discover, RAMP: 1:30 min, POWER: 200 W, PRESS: 10.0 bar). After cooling to r.t., the mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was washed with brine and dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the residue was purified by HPLC to yield **113** (7.10 mg, 19.1 μmol , 37%) as a yellow solid.

R_f: 0.31 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

δ = 4.09 (s, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 10.20 (s, 1H), 12.32 (s, 1H) ppm.

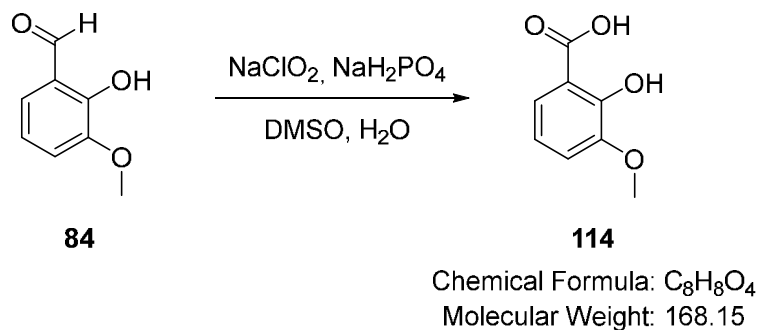
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 61.4, 100.4, 109.3, 120.2, 120.7, 125.4, 125.7, 133.4, 138.6, 143.5, 144.7, 148.6, 150.0, 181.0 ppm.

HR-MS (ESI⁻): calculated for C₁₄H₇BrClO₅⁻ [M-H]⁻: 368.9171, found: 368.9173.

7.2.7 Alternative route to the Xanthone

2-Hydroxy-3-methoxybenzoic acid (**114**)



To a mixture of *o*-Vanillin (**84**) (2.00 g, 13.1 mmol, 1.00 eq) and KH₂PO₄ (480 mg, 3.53 mmol, 0.27 eq) in DMSO (14 mL) and water (5.3 mL) a solution of NaClO₂ (80%, 2.62 g, 23.2 mmol, 1.77 eq) in water (24 mL) was added over a period of 2 h. The resulting mixture was stirred at r.t. for another 1.5 h and quenched with a saturated solution of NaHCO₃ (15 mL) afterwards. After washing with DCM (2 x 20 mL), the aqueous phase was acidified with conc. HCl (4 mL). The resulting solid was filtrated and washed with water to yield **114** (1.61 g, 9.58 mmol, 73%) as a bright brown solid.

R_f: 0.13 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 3:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

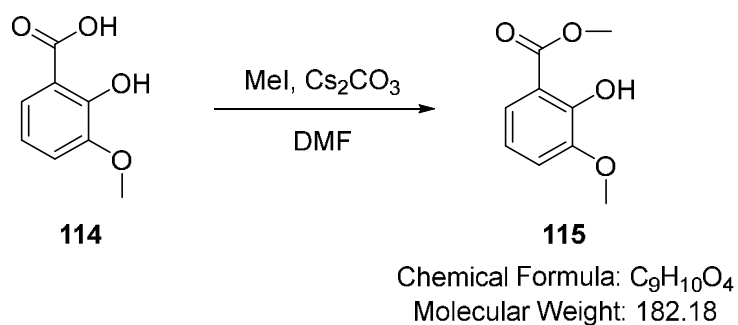
δ = 3.79 (s, 3H), 6.84 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 11.41 (s, 1H), 13.89 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 55.8, 112.9, 117.2, 118.4, 121.1, 148.1, 151.7, 172.3 ppm.

HR-MS (EI): calculated for C₁₆H₁₄O₂ [M]: 168.0423, found: 168.0425.

Methyl 2-hydroxy-3-methoxybenzoate (115)



To a solution of acid **114** (100 mg, 0.59 mmol, 1.00 eq) and Cs₂CO₃ (96.9 mg, 0.29 mmol, 0.50 eq) in DMF (5 mL) was added MeI (38.9 μ L, 0.62 mmol, 1.05 eq) dropwise. After stirring for 2 h, the mixture was diluted with Et₂O (6 mL) and EtOAc (6 mL) and washed with water (4 mL), a saturated solution of NaHCO₃ (5 mL) and brine (5 mL). Drying over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure gave **115** (87.6 mg, 0.48 mmol, 81%) as a yellow oil.

R_f: 0.43 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

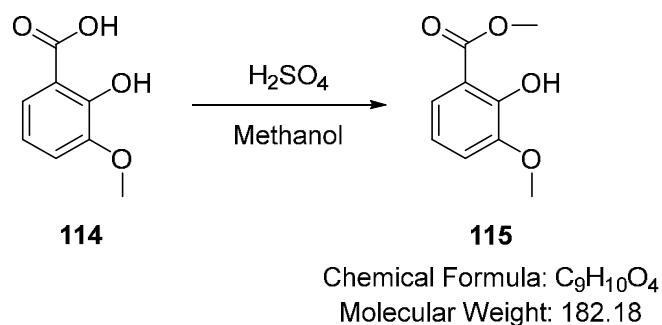
δ = 3.80 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.88 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 10.49 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 52.5, 55.9, 113.0, 117.1, 118.8, 120.7, 148.2, 150.5, 169.6 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₉H₁₁O₄ [M+H]⁺: 183.0652, found: 183.0652.

Methyl 2-hydroxy-3-methoxybenzoate (**115**)



A solution of *o*-Vanillin (**114**) (1.50 g, 8.92 mmol, 1.00 eq) and conc. H_2SO_4 (0.81 mL, 15.2 mmol, 1.70 eq) in methanol (72.4 mL, 1.78 mol, 200 eq), was refluxed for 24 h. Afterwards, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was poured with water (50 mL). The mixture was extracted with EtOAc (3 x 25 mL), the combined organic layers dried over MgSO_4 and the solvent removed under reduced pressure to yield **115** (1.61 g, 8.84 mmol, 99%) as a brown solid.

R_f: 0.38 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 3:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

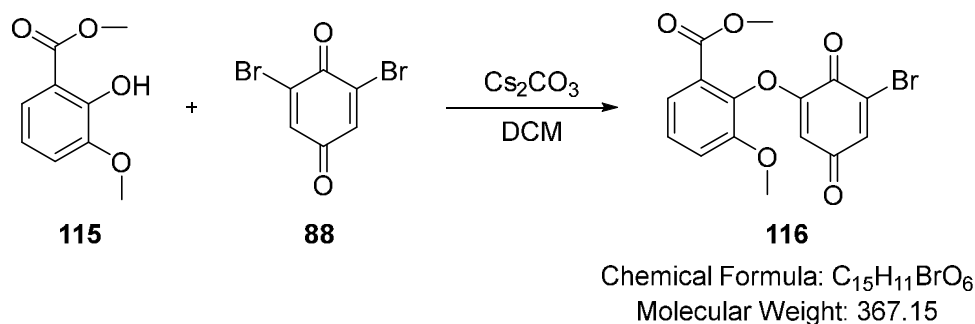
δ = 3.80 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.88 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 10.49 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 52.5, 55.9, 113.0, 117.1, 118.8, 120.7, 148.2, 150.5, 169.6 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_4$ [M+H]⁺: 183.0652, found: 183.0652.

Methyl 2-((5-bromo-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)oxy)-3-methoxybenzoate (**116**)



To a solution of ester **115** (75.0 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq) in dry DCM (6 mL) was added Cs₂CO₃ (404 mg, 1.24 mmol, 3.0 eq). After stirring for 50 min, quinone **88** (164 mg, 0.62 mmol, 1.5 eq) was added and the solution was refluxed for 48 h. The resulting mixture was filtered over Celite®. After washing the filter cake with DCM, the organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 mL) and the combined organic layers were washed with water (15 mL) and dried over MgSO₄. Removal of the solvent and purification by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1) yielded **116** (107 mg, 0.29 mmol, 71%) as a yellow solid.

R_f: 0.13 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

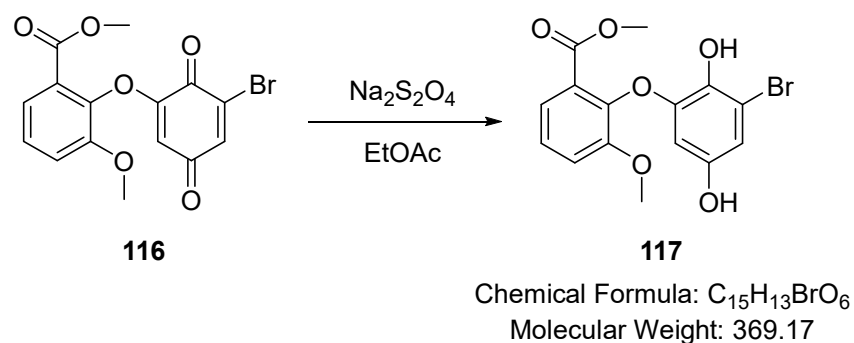
δ = 3.73 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.49 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.52 (m, 4H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 52.4, 56.4, 109.8, 117.9, 122.5, 123.8, 127.7, 133.7, 138.2, 139.5, 151.3, 156.7, 164.0, 173.7, 184.8 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₁₅H₁₄BrO₆⁺ [M+H]⁺: 368.9968, found: 368.9966.

Methyl 2-(3-bromo-2,5-dihydroxyphenoxy)-3-methoxybenzoate (**117**)



To a solution of quinone **116** (40.0 mg, 0.11 mmol, 1 eq) in EtOAc (1 mL) a saturated solution of Na₂S₂O₄ (1 mL) was added. The mixture was stirred for 2 h at r.t. and the phases separated afterwards. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 1 mL) and the combined organic layers were washed with brine. Drying over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure yielded **117** (41.1 mg, 0.11 mmol, quant.) as a bright brown solid.

R_f: 0.36 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz):

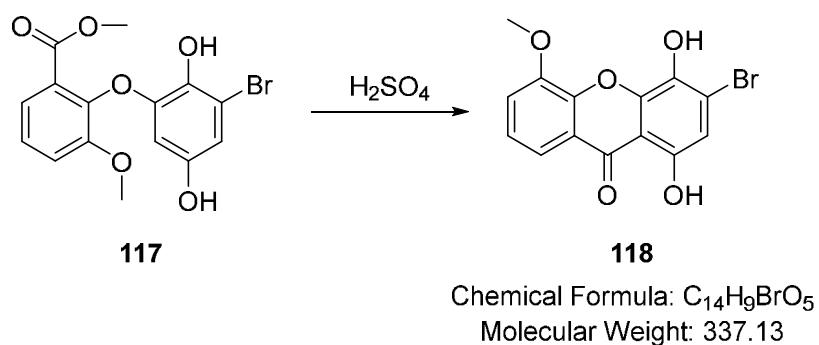
δ = 3.67 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.46 (m, 3H), 8.92 (s, 1H), 8.96 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 52.1, 56.2, 101.2, 109.8, 111.2, 117.2, 122.0, 125.8, 126.2, 136.3, 141.7, 147.8, 149.9, 152.6, 165.0 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for C₁₅H₁₃BrO₆⁻ [M-H]⁻: 366.9823, found: 366.9825.

3-Bromo-1,4-dihydroxy-5-methoxy-9H-xanthen-9-one (118)



A suspension of hydroquinone **117** (157 mg, 0.43 mmol, 1 eq) in conc. H_2SO_4 (2.5 mL) was first stirred for 5 min at r.t., and then heated up to 60 °C to stir for another 25 min. Afterwards, the solution was diluted with cold water (60 mL) and filtrated. The filter cake was washed with water to yield **118** (116 mg, 0.34 mmol, 81%) as a yellow solid.

R_f: 0.31 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

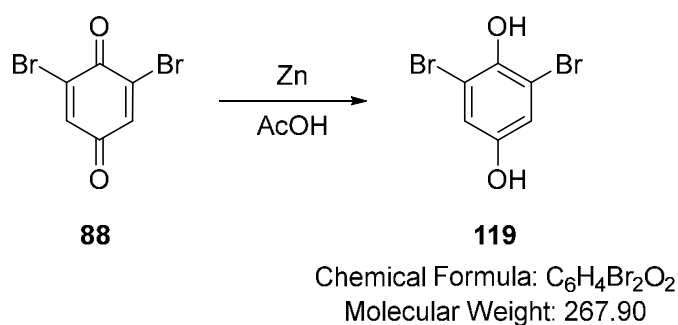
δ = 4.01 (s, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H), 12.06 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 56.4, 108.3, 112.5, 115.8, 117.6, 120.6, 121.5, 124.6, 135.2, 145.7, 146.0, 148.4, 153.1, 181.6 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrO}_5^-$ [M-H]⁻: 334.9561, found: 334.9558.

2,6-Dibromobenzene-1,4-diol (**119**)



A solution of quinone **88** (100 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq) in AcOH (10 mL) was treated with Zn metal powder (246 mg, 3.80 mmol, 10 eq) and stirred for 30 min at r.t.. The reaction mixture was filtered through Celite® and the filter cake was washed with DCM and water. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 8 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . Removal of the solvent yielded **119** (43.3 mg, 0.16 mmol, 43%) as a bright brownish solid.

R_f: 0.51 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

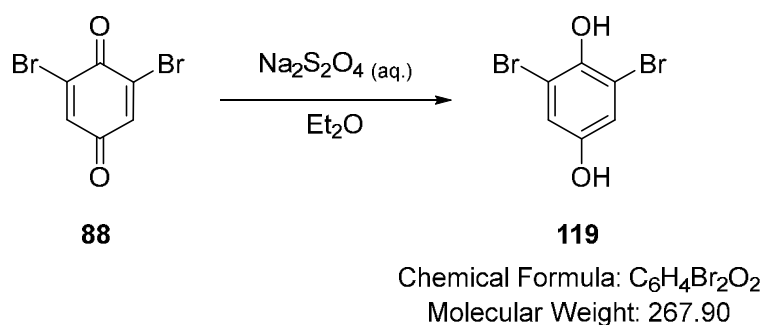
δ = 6.94 (s, 2H), 9.07 (s, 1H), 9.57 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 112.8, 118.7, 143.3, 151.6 ppm.

HR-MS (ESI⁻): calculated for $\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}_2\text{O}_5^-$ [M-H]⁻: 264.8505, found: 264.8503.

2,6-Dibromobenzene-1,4-diol (**119**)



A solution of quinone **88** (200 mg, 0.76 mmol, 1 eq) in Et_2O (5 mL) was treated with a saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (5 mL) and stirred for 2.5 h at r.t.. After separation of the phases, the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 5 mL), the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . Removal of the solvent yielded **119** (190 mg, 0.71 mmol, 93%) as a white solid.

R_f: 0.51 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

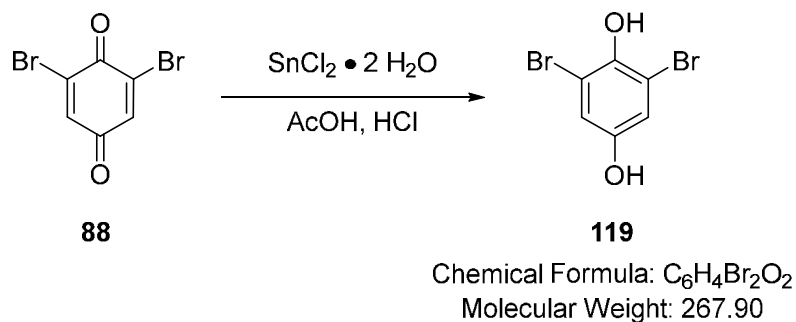
δ = 6.94 (s, 2H), 9.07 (s, 1H), 9.57 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 112.8, 118.7, 143.3, 151.6 ppm.

HR-MS (ESI⁻): calculated for $\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}_2\text{O}_5^-$ [M-H]⁻: 264.8505, found: 264.8503.

2,6-Dibromobenzene-1,4-diol (**119**)



To a solution of quinone **88** (200 mg, 0.76 mmol, 1.0 eq) in AcOH (2 mL) SnCl₂ · 2 H₂O (100 mg, 0.46 mmol, 0.6 eq) in conc. HCl (1.2 mL) was added dropwise. The reaction mixture refluxed for 2.5 h and allowed to cool to r.t. afterwards. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 mL), the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. Removal of the solvent yielded **119** (159 mg, 0.59 mmol, 78%) as a white solid.

R_f: 0.51 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

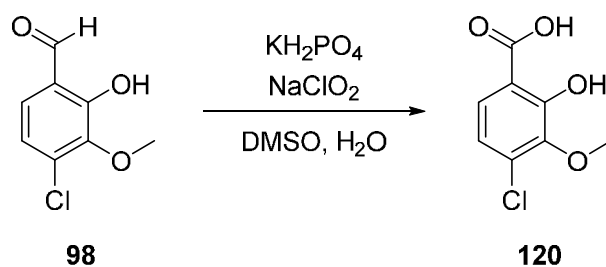
δ = 6.94 (s, 2H), 9.07 (s, 1H), 9.57 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 112.8, 118.7, 143.3, 151.6 ppm.

HR-MS (ESI⁻): calculated for C₆H₃Br₂O₅⁻ [M-H]⁻: 264.8505, found: 264.8503.

4-Chloro-2-hydroxy-3-methoxybenzoic acid (**120**)



Chemical Formula: $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClO}_4$
Molecular Weight: 202.59

To a mixture of aldehyde **98** (479 mg, 2.57 mmol, 1.00 eq) and KH_2PO_4 (94.3 mg, 693 μmol , 0.27 eq) in DMSO (3 mL) and water (1 mL) a solution of NaClO_2 (80%, 514 mg, 4.54 mmol, 1.77 eq) in water (3 mL) was added over a period of 2 h. The resulting mixture was stirred at r.t. for another 3 h and quenched with a saturated solution of NaHCO_3 (5 mL) afterwards. After washing with DCM (2 x 3 mL), the aqueous phase was acidified with conc. HCl (0.8 mL). The resulting solid was filtrated and washed with water to yield **120** (445 mg, 2.20 mmol, 85%) as a bright brown solid.

R_f : 0.15 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz):

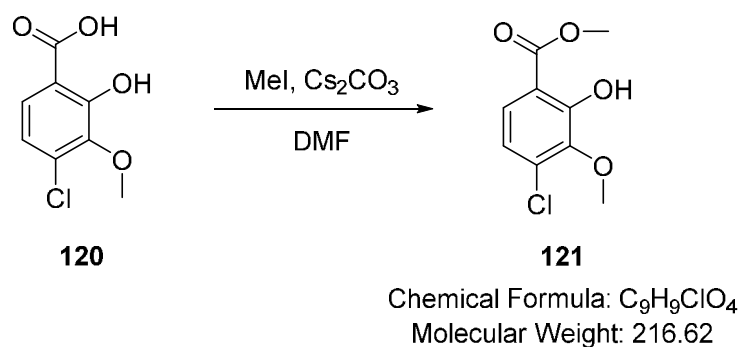
δ = 3.81 (s, 3H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz):

δ = 60.1, 113.5, 119.5, 125.5, 132.7, 144.1, 155.8, 171.6 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4^-$ [M-H]: 200.9960, found: 200.9956.

Methyl 4-chloro-2-hydroxy-3-methoxybenzoate (**121**)



To a solution of acid **120** (100 mg, 494 μ mol, 1.00 eq) and Cs₂CO₃ (80.4 mg, 247 μ mol, 0.50 eq) in DMF (4 mL) was added MeI (32.3 μ L, 518 μ mol, 1.05 eq) dropwise. After stirring for 2 h, the mixture was diluted with Et₂O (6 mL) and EtOAc (6 mL) and washed with water (4 mL), a saturated solution of NaHCO₃ (5 mL) and brine (5 mL). Drying over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure gave **121** (38.7 mg, 179 μ mol, 36%) as a yellow oil.

R_f: 0.42 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz):

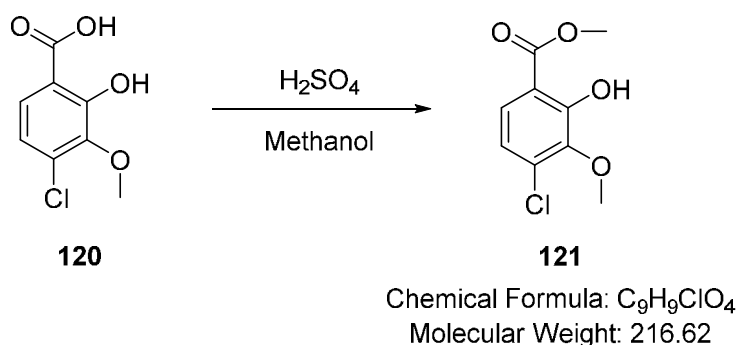
δ = 3.81 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 10.77 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 52.8, 60.2, 113.6, 120.0, 125.3, 132.8, 144.4, 154.6, 168.7 ppm.

HR-MS (ESI⁻): calculated for C₉H₈ClO₄⁻ [M-H]⁻: 215.0117, found: 215.0120.

Methyl 4-chloro-2-hydroxy-3-methoxybenzoate (121)



A solution of acid **120** (50.0 mg, 247 μmol , 1.00 eq) and conc. H_2SO_4 (22.4 μL , 420 μmol , 1.70 eq) in methanol (2.00 mL, 49.4 μmol , 200 eq), was refluxed for 90 h. Afterwards, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was poured with water (1.7 mL). The resulting suspension was filtrated and the filter cake washed with water to yield **121** (53.5 mg, 247 μmol , quant.) as a yellow oil.

R_f: 0.42 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz):

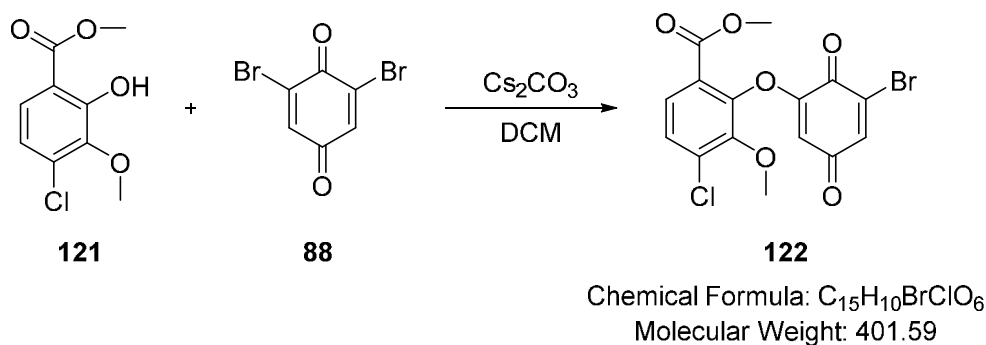
δ = 3.81 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 10.77 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 52.8, 60.2, 113.6, 120.0, 125.3, 132.8, 144.4, 154.6, 168.7 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClO}_4^-$ [M-H]⁻: 215.0117, found: 215.0120.

**Methyl 2-((5-bromo-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)oxy)-4-chloro-3-methoxybenzoate
(122)**



To a solution of ester **121** (30.0 mg, 138 μmol , 1.0 eq) in dry DCM (2 mL) was added Cs_2CO_3 (135 mg, 415 μmol , 3.0 eq). After stirring for 50 min, quinone **88** (55.2 mg, 208 μmol , 1.5 eq) was added and the solution was refluxed for 48 h. The resulting mixture was filtered over Celite[®]. After washing the filter cake with DCM, the organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 3 mL) and the combined organic layers were washed with water (8 mL) and dried over MgSO_4 . Removal of the solvent and purification by column chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate = 9:1) yielded **122** (20.3 mg, 50.6 μmol , 37%) as a yellow solid.

R_f: 0.31 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

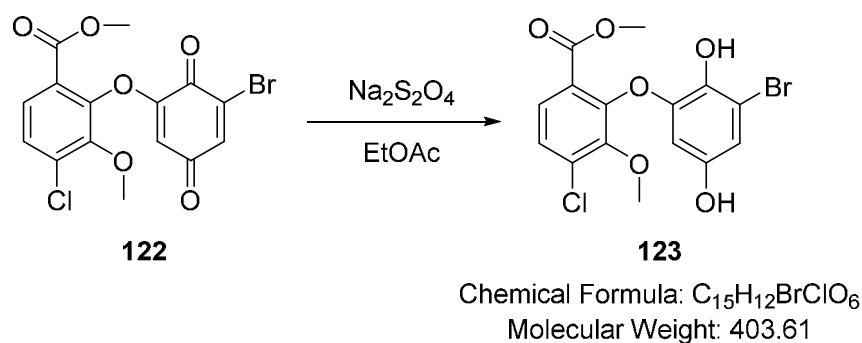
δ = 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 52.6, 61.7, 110.7, 123.0, 127.2, 128.2, 132.9, 133.8, 138.2, 145.9, 148.5, 156.7, 163.1, 173.5, 184.7 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrClO}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 402.9579, found: 402.9577.

Methyl 2-(3-bromo-2,5-dihydroxyphenoxy)-4-chloro-3-methoxybenzoate (**123**)



To a solution of quinone **122** (15.0 mg, 37.4 μ mol, 1 eq) in EtOAc (2 mL) a saturated solution of Na₂S₂O₄ (2 mL) was added. The mixture was stirred for 2 h at r.t. and the phases separated afterwards. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 2 mL) and the combined organic layers were washed with brine. Drying over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure yielded **123** (15.1 mg, 37.4 μ mol, quant.) as a brown oil.

R_f: 0.13 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):

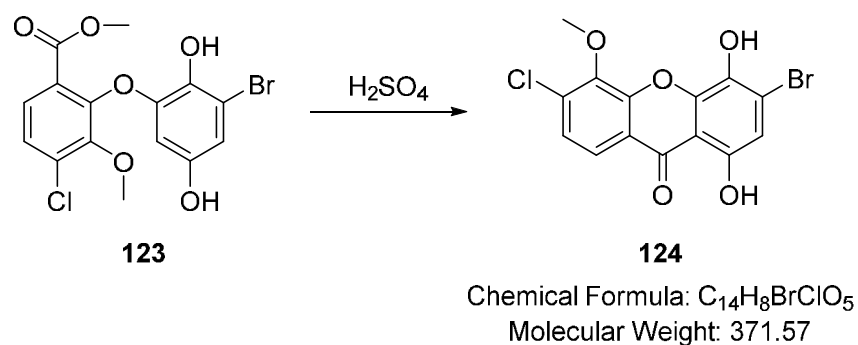
δ = 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.11 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ = 52.8, 61.7, 103.3, 109.8, 113.6, 124.2, 127.1, 127.3, 134.2, 138.1, 146.6, 149.1, 149.1, 150.7, 164.9 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for C₁₅H₁₁BrClO₆⁻ [M-H]⁻: 400.9433, found: 400.9435.

3-Bromo-6-chloro-1,4-dihydroxy-5-methoxy-9H-xanthen-9-one (124)



A suspension of hydroquinone **123** (16.0 mg, 39.6 μmol , 1 eq) in conc. H_2SO_4 (0.5 mL) was first stirred for 5 min at r.t., and then heated up to 60 °C to stir for another 25 min. Afterwards, the solution was diluted with cold water (25 mL) and filtrated. The filter cake was washed with water and purified by column chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate = 4:1) to yield **124** (4.30 mg, 11.6 μmol , 29%) as a yellow solid.

R_f: 0.29 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

δ = 4.09 (s, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 9.77 (s, 1H), 11.85 (s, 1H) ppm.

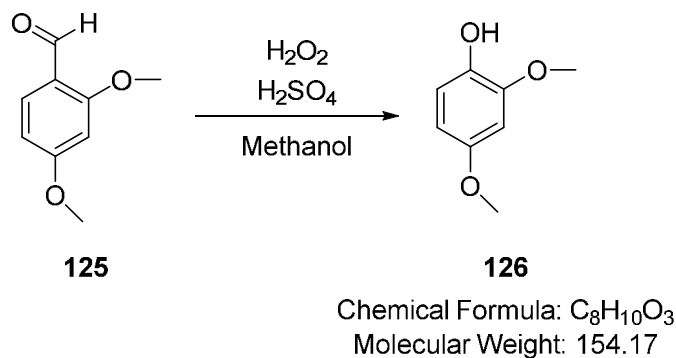
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 61.6, 108.2, 113.0, 120.4, 120.6, 121.9, 125.5, 133.6, 135.1, 144.7, 145.7, 149.8, 153.0, 181.0 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{BrClO}_5^-$ [M-H]⁻: 368.9171, found: 368.9168.

7.2.8 Tested third route to the Xanthone

2,4-Dimethoxyphenol (**126**)



To a solution of aldehyde **125** (5.00 g, 30.1 mmol, 1.0 eq) and conc. H_2SO_4 (0.50 mL, 9.38 mmol, 0.3 eq) in methanol (50 mL) was slowly added H_2O_2 (30%, 5.00 mL, 49.0 mmol, 1.6 eq). The mixture was stirred for 23 h, concentrated *in vacuo* and filtrated afterwards. After extraction with EtOAc (3 x 10 mL), drying over MgSO_4 and removal of the solvent, purification by column chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate = 4:1) yielded **126** (2.61 g, 16.9 mmol, 56%) as a yellow oil.

R_f: 0.26 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 3:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

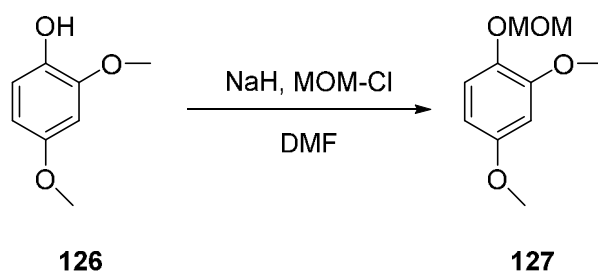
δ = 3.66 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 6.32 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 55.3, 55.6, 100.3, 104.2, 115.3, 140.4, 148.2, 152.6 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_3^-$ [M-H]⁻: 153.0557, found: 153.0557.

2,4-Dimethoxy-1-(methoxymethoxy)benzene (127)



Chemical Formula: C₁₀H₁₄O₄
Molecular Weight: 198.22

A suspension of NaH (60%, 547 mg, 13.0 mmol, 2 eq) in dry DMF (25 mL) was cooled to 0 °C and treated with phenol **126** (1.00 g, 6.48 mmol, 1 eq) under an argon atmosphere. The reaction mixture was allowed to warm up to r.t. and stirred for 30 min. Again, the mixture was cooled to 0 °C and then treated with MOM-Cl (0.99 mL, 13.0 mmol, 2 eq) and stirred for 30 min at this temperature, before it was stirred for additional 20 h at r.t.. The mixture was quenched with a saturated solution of NaHCO₃ (8 mL) and water (8 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water and brine and dried over MgSO₄, before the solvent was removed under reduced pressure. Purification by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 3:1) yielded **127** (1.23 g, 6.21 mmol, 96%) as a colorless oil.

R_f: 0.35 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 3:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

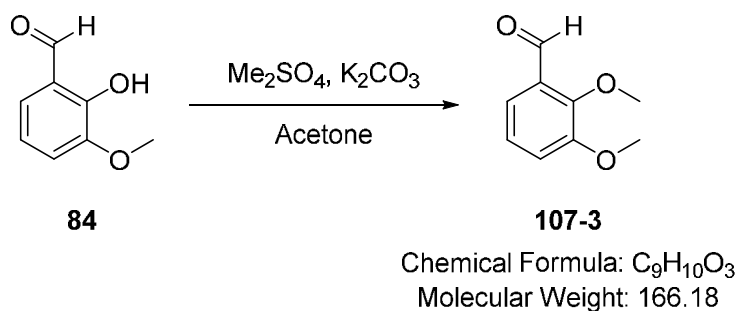
δ = 3.38 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 6.41 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 55.3, 55.6, 55.6, 95.8, 100.3, 103.9, 118.9, 139.6, 151.1, 155.3 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₁₀H₁₄O₄Na⁺ [M+Na]⁺: 221.0784, found: 221.0780.

2,3-Dimethoxybenzaldehyde (107-3)



A solution of *o*-Vanillin (**84**) (2.00 g, 13.1 mmol, 1.0 eq) and Me_2SO_4 (1.87 mL, 19.7 mmol, 1.5 eq) in acetone (30 mL) was treated with K_2CO_3 (2.73 mg, 19.7 mmol, 1.5 eq) and refluxed for 6 h. Afterwards, the reaction mixture was filtered through Celite® and the filter cake was washed with acetone. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate = 9:1) to yield **107-3** (1.91 g, 11.4 mmol, 88%) as a colorless oil.

R_f: 0.37 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 3:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

δ = 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.21 (ddd, J = 7.9, 7.9, 0.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 10.31 (d, J = 0.8 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

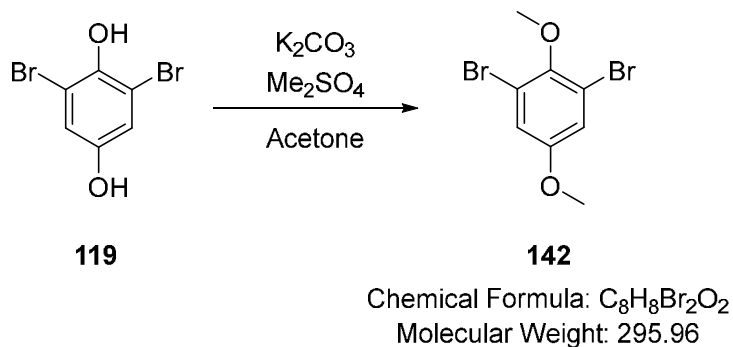
δ = 56.1, 61.9, 118.3, 118.9, 124.4, 129.2, 152.0, 152.9, 190.0 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 189.0522, found: 189.0525.

7.3 Studies towards the backbone

7.3.1 Sonogashira-Coupling: Preliminary studies

1,3-Dibromo-2,5-dimethoxybenzene (**142**)



A solution of hydroquinone **119** (500 mg, 1.86 mmol, 1.0 eq) and Me₂SO₄ (0.42 mL, 4.67 mmol, 2.5 eq) in acetone (4.5 mL) was treated with K₂CO₃ (642 mg, 4.67 mmol, 2.5 eq) and refluxed for 3 h. Afterwards, the reaction mixture was filtered through Celite[®] and the filter cake was washed with acetone. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 9:1) to yield **142** (537 mg, 1.82 mmol, 98%) as a brownish solid.

R_f: 0.51 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 3:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):

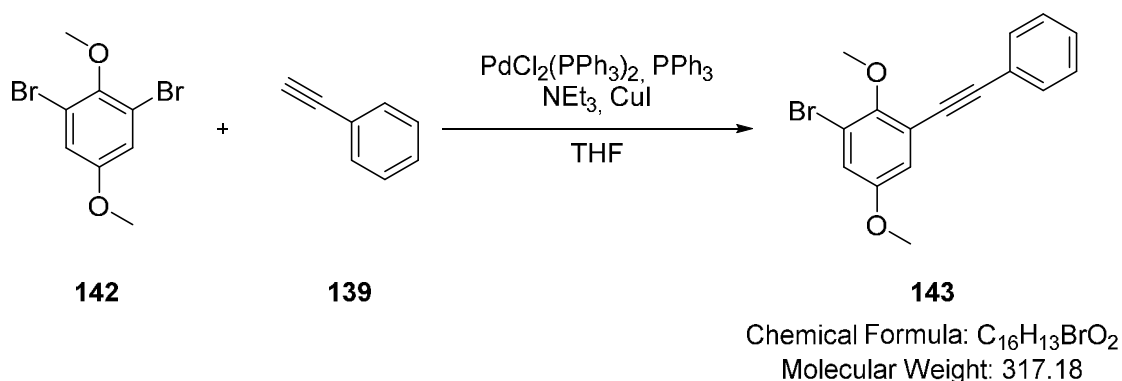
δ = 3.76 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.05 (s, 2H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ = 56.1, 60.9, 118.3, 156.5. ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₈H₈Br₂O₂Na⁺ [M+Na]⁺: 316.8783, found: 316.8787.

1-Bromo-2,5-dimethoxy-3-(phenylethynyl)benzene (**143**)



To a mixture of **142** (100 mg, 0.34 mmol, 1.000 eq), phenylacetylene (**139**) (37.3 μ L, 0.34 mmol, 1.000 eq), PPh₃ (1.33 mg, 5.06 μ mol, 0.015 eq) and PdCl₂(PPh₃)₂ (4.74 mg, 6.76 μ mol, 0.020 eq) in dry THF (1 mL) was added NEt₃ (0.19 mL, 1.35 mmol, 4.000 eq) dropwise under an argon atmosphere. After 20 min of stirring, the solution was treated with CuI (2.00 mg, 10.1 μ mol, 0.030 eq) and refluxed for 48 h. The reaction mixture was quenched with 1M HCl (2 mL), the aqueous layer extracted with DCM (4 x 3 mL), and the combined organic layers were washed with brine. After drying over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 24:1) to yield **143** (25.1 mg, 78.8 μ mol, 23%) as a colorless oil.

R_f: 0.38 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 9:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

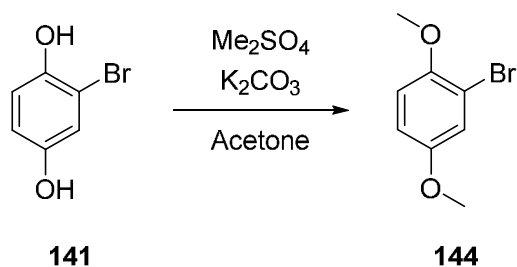
δ = 3.77 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.11 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.49 (m, 2H), 7.55 – 7.60 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 56.1, 61.0, 84.8, 94.1, 117.2, 117.3, 118.3, 119.5, 121.9, 128.9, 129.3, 131.4, 151.3, 155.6 ppm.

HR-MS (EI): calculated for C₁₆H₁₃BrO₂ [M]: 316.0099, found: 316.0099.

2-Bromo-1,4-dimethoxybenzene (**144**)



Chemical Formula: C₈H₉BrO₂
Molecular Weight: 217.06

A solution of hydroquinone **141** (500 mg, 2.65 mmol, 1.0 eq) and Me₂SO₄ (0.63 mL, 6.61 mmol, 2.5 eq) in acetone (6.4 mL) was treated with K₂CO₃ (914 mg, 6.61 mmol, 2.5 eq) and refluxed for 3 h. Afterwards, the reaction mixture was filtered through Celite[®] and the filter cake was washed with acetone. After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 9:1) to yield **144** (540 mg, 2.49 mmol, 94%) as a colorless oil.

R_f: 0.43 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 3:1).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):

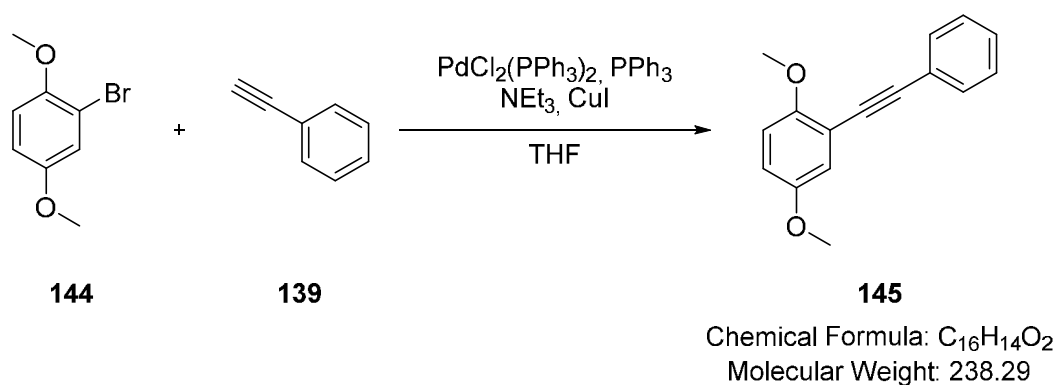
δ = 3.76 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.80 – 6.86 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ = 56.1, 57.0, 112.1, 113.1, 113.8, 119.2, 150.5, 154.2 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₈H₉BrO₂Na⁺ [M+Na]⁺: 238.9678, found: 238.9673.

1,4-Dimethoxy-2-(phenylethynyl)benzene (**145**)



To a mixture of **144** (440 mg, 2.03 mmol, 1.000 eq) and phenylacetylene (**139**) (334 μ L, 3.04 mmol, 1.500 eq) in dry THF (4 mL) was added NEt₃ (5.00 mL, 36.1 mmol, 17.80 eq) dropwise under an argon atmosphere. After degassing for 10 min, the solution was treated with PPh₃ (7.98 mg, 30.4 μ mol, 0.015 eq), CuI (2.00 mg, 10.1 μ mol, 0.030 eq) and PdCl₂(PPh₃)₂ (28.5 mg, 40.5 μ mol, 0.020 eq) and refluxed for 25 h. The reaction mixture was quenched with 1M HCl (2 mL), the aqueous layer extracted with DCM (4 x 3 mL), and the combined organic layers were washed with brine. After drying over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 9:1) to yield **145** (337 mg, 1.41 mmol, 70%) as a brown oil.

R_f: 0.24 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 9:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

δ = 3.73 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.96 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.45 (m, 3H), 7.50 – 7.54 (m, 2H) ppm.

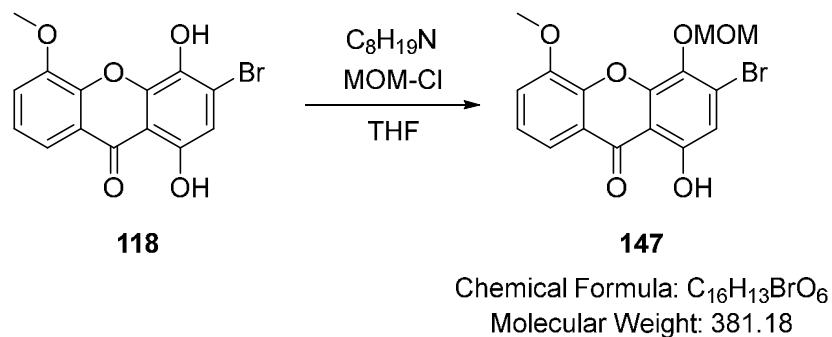
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 55.6, 56.1, 86.1, 92.8, 111.7, 112.6, 116.1, 117.5, 122.6, 128.6, 128.7, 131.2, 152.8, 154.0 ppm.

HR-MS (EI): calculated for C₁₆H₁₄O₂ [M]: 238.0994, found: 238.0994.

7.3.2 Sonogashira-Coupling

3-Bromo-1-hydroxy-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-9H-xanthen-9-one (147)



A solution of xanthone **118** (20.0 mg, 59.3 μ mol, 1.0 eq) and Hünig's base (30.3 μ L, 178 μ mol, 3.0 eq) in dry THF (1 mL) was treated with MOM-Cl (11.3 μ L, 148 μ mol, 2.5 eq) dropwise and stirred for 46 h at r.t.. The reaction mixture was quenched with water (2 mL), extracted with Et₂O (2 x 2 mL) and the combined organic layers washed with brine. After drying over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure, **147** (22.6 mg, 59.3 μ mol, quant.) was yielded as a yellow solid.

R_f: 0.44 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

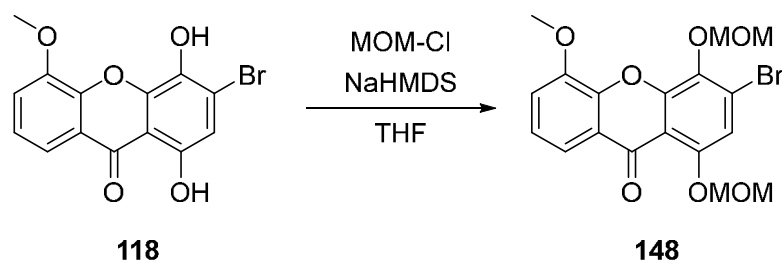
δ = 3.67 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 12.36 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 56.5, 57.6, 98.9, 108.4, 113.2, 115.7, 117.6, 120.6, 124.9, 125.5, 134.3, 145.5, 148.4, 148.8, 156.4, 181.5 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for C₁₆H₁₂BrO₆⁻ [M-H]⁻: 378.9823, found: 378.9822.

3-Bromo-5-methoxy-1,4-bis(methoxymethoxy)-9H-xanthen-9-one (**148**)



Chemical Formula: C₁₈H₁₇BrO₇
Molecular Weight: 425.23

A solution of xanthone **118** (20.0 mg, 59.3 μ mol, 1.0 eq) and NaHMDS (2M in THF, 89.0 μ L, 178 μ mol, 3.0 eq) in dry THF (1 mL) was degassed for 5 min under an argon atmosphere. Afterwards, MOM-Cl (11.3 μ L, 148 μ mol, 2.5 eq) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 26 h at r.t.. It was quenched with water (2 mL), extracted with Et₂O (2 x 2 mL) and the combined organic layers washed with brine. After drying over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure, **148** (17.2 mg, 40.4 μ mol, 68%) was yielded as a yellow solid.

R_f: 0.37 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

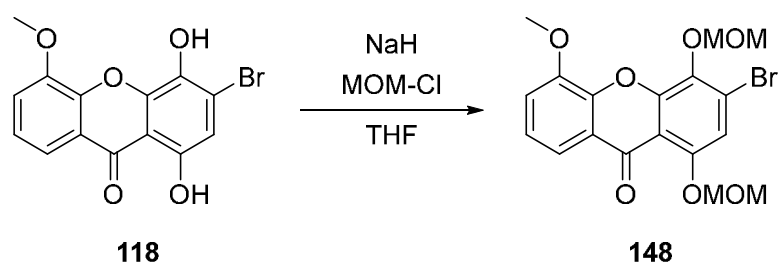
δ = 3.46 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 56.2, 56.4, 57.6, 95.4, 98.9, 113.0, 113.9, 116.2, 116.3, 122.6, 122.8, 124.4, 137.2, 144.2, 148.2, 150.5, 152.7, 174.4 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₁₈H₁₇BrO₇Na⁺ [M+Na]⁺: 447.0050, found: 447.0054.

3-Bromo-5-methoxy-1,4-bis(methoxymethoxy)-9H-xanthen-9-one (148)



Chemical Formula: C₁₈H₁₇BrO₇
Molecular Weight: 425.23

A solution of xanthone **118** (20.0 mg, 59.3 μ mol, 1.0 eq) and NaH (60%, 7.12 mg, 178 μ mol, 3.0 eq) in dry THF (1 mL) was treated with MOM-Cl (11.3 μ L, 148 μ mol, 2.5 eq) dropwise and stirred for 23 h at r.t.. The reaction mixture was quenched with water (2 mL), extracted with Et₂O (2 x 2 mL) and the combined organic layers washed with brine. After drying over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure, **148** (21.9 mg, 51.5 μ mol, 87%) was yielded as a yellow solid.

R_f: 0.37 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

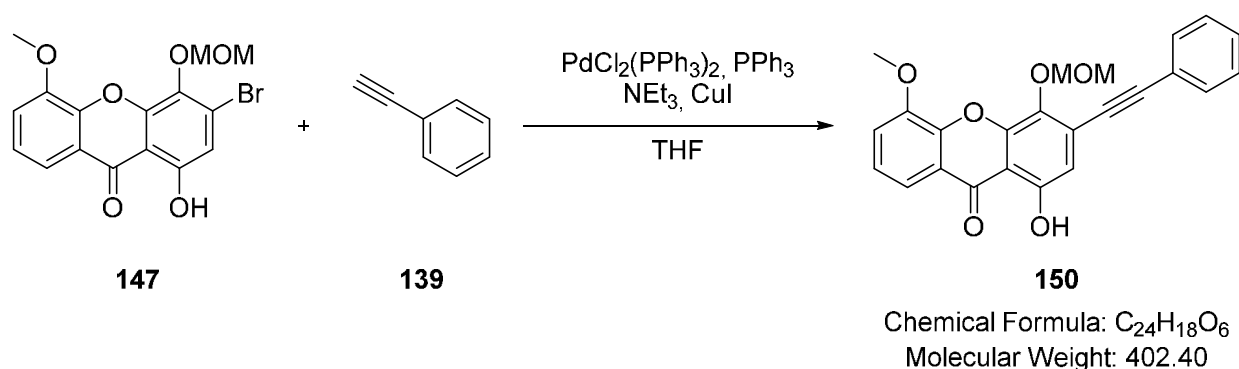
δ = 3.46 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 56.2, 56.4, 57.6, 95.4, 98.9, 113.0, 113.9, 116.2, 116.3, 122.6, 122.8, 124.4, 137.2, 144.2, 148.2, 150.5, 152.7, 174.4 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₁₈H₁₇BrO₇Na⁺ [M+Na]⁺: 447.0050, found: 447.0054.

1-Hydroxy-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-3-(phenylethynyl)-9H-xanthen-9-one (150)



To a mixture of xanthone **147** (19.0 mg, 49.9 μ mol, 1.00 eq) and phenylacetylene (9.31 μ L, 84.7 μ mol, 1.70 eq) in dry THF (1.2 mL) was added NEt₃ (0.15 mL, 1.08 mmol, 21.7 eq) dropwise under an argon atmosphere. After degassing for 10 min, the solution was treated with PPh₃ (261 μ g, 1.00 μ mol, 0.02 eq), CuI (285 μ g, 1.50 μ mol, 0.03 eq) and PdCl₂(PPh₃)₂ (699 μ g, 1.00 μ mol, 0.02 eq) and refluxed for 71 h. The reaction mixture was quenched with 1M HCl (1.2 mL), the aqueous layer extracted with DCM (4 x 2 mL), and the combined organic layers were washed with brine. After drying over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 6:1, 4:1, 2:1) to yield **150** (8.60 mg, 21.4 μ mol, 43%) as a brown oil.

R_f: 0.38 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

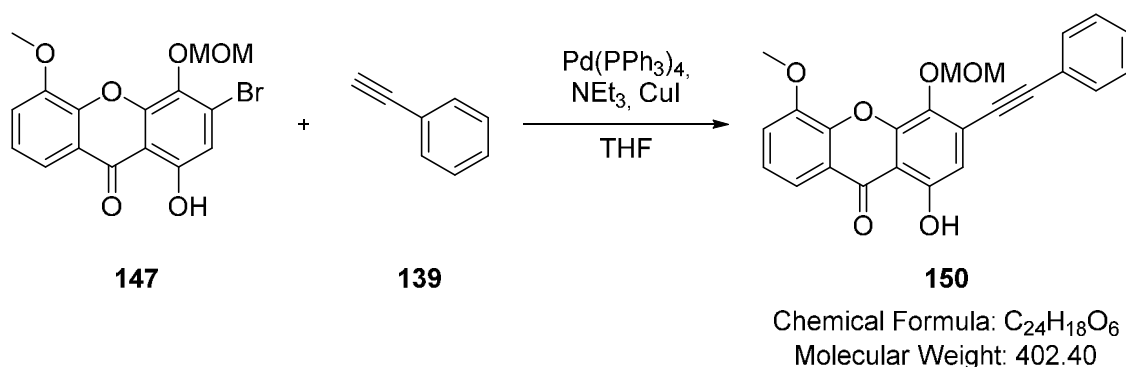
δ = 3.69 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.51 (m, 3H), 7.60 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.65 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 56.5, 57.1, 85.0, 97.1, 98.8, 109.0, 112.0, 115.8, 117.6, 120.7, 121.4, 124.6, 124.8, 129.0, 129.7, 131.6, 137.6, 145.7, 148.4, 148.7, 155.8, 181.4 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for C₂₄H₁₇O₆⁻ [M-H]⁻: 401.1031, found: 401.1033.

1-Hydroxy-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-3-(phenylethynyl)-9H-xanthen-9-one (150)



To a mixture of xanthenone **147** (19.0 mg, 49.9 μ mol, 1.00 eq) and phenylacetylene (9.31 μ L, 84.7 μ mol, 1.70 eq) in dry THF (1.2 mL) was added NEt₃ (0.15 mL, 1.08 mmol, 21.7 eq) dropwise under an argon atmosphere. After degassing for 10 min, the solution was treated with CuI (285 μ g, 1.50 μ mol, 0.03 eq) and Pd(PPh₃)₄ (1.15 mg, 1.00 μ mol, 0.02 eq) and refluxed for 22.5 h. The reaction mixture was quenched with 1M HCl (1.2 mL), the aqueous layer extracted with DCM (4 x 2 mL), and the combined organic layers were washed with brine. After drying over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1, 2:1) to yield **150** (9.84 mg, 24.5 μ mol, 49%) as a brown oil.

R_f: 0.38 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

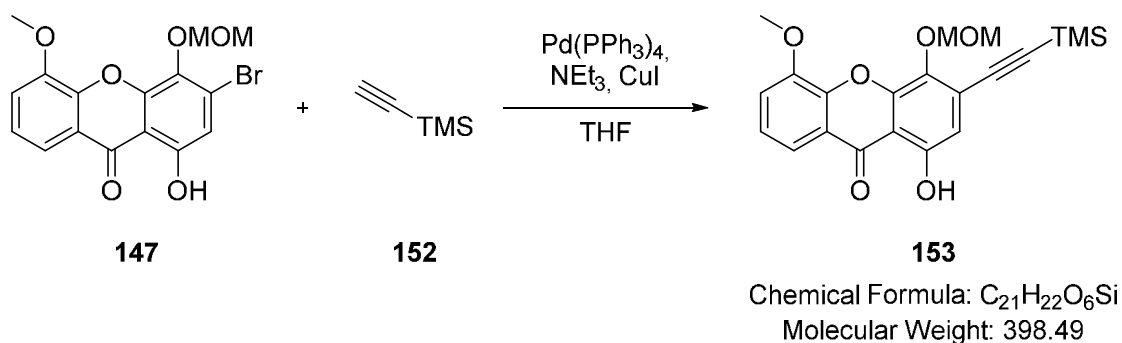
δ = 3.69 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.51 (m, 3H), 7.60 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.65 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 56.5, 57.1, 85.0, 97.1, 98.8, 109.0, 112.0, 115.8, 117.6, 120.7, 121.4, 124.6, 124.8, 129.0, 129.7, 131.6, 137.6, 145.7, 148.4, 148.7, 155.8, 181.4 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for C₂₄H₁₇O₆⁻ [M-H]⁻: 401.1031, found: 401.1033.

**1-hydroxy-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-3-((trimethylsilyl)ethynyl)-9H-xanthen-9-one
(153)**



To a mixture of xanthone **147** (19.0 mg, 49.9 μ mol, 1.00 eq) and trimethylsilylacetylene (**152**) (12.1 μ L, 84.7 μ mol, 1.70 eq) in dry THF (1 mL) was added NEt₃ (0.15 mL, 1.08 mmol, 21.7 eq) dropwise under an argon atmosphere. After degassing for 10 min, the solution was treated with CuI (285 μ g, 1.50 μ mol, 0.03 eq) and Pd(PPh₃)₄ (1.15 mg, 1.00 μ mol, 0.02 eq) and refluxed for 52 h. The reaction mixture was quenched with 1M HCl (1 mL), the aqueous layer extracted with DCM (3 x 2 mL), and the combined organic layers were washed with brine. After drying over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1, 1:1, EtOAc) to yield **153** (13.9 mg, 34.9 μ mol, 70%) as a brown solid.

R_f: 0.38 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

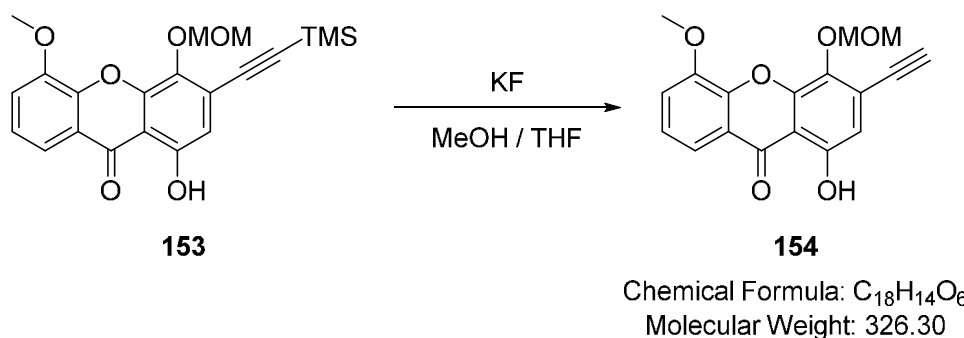
δ = 0.27 (s, 9H), 3.67 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 12.22 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = -0.4, 56.5, 57.1, 98.5, 100.1, 103.4, 109.2, 112.1, 115.7, 117.6, 120.7, 124.2, 124.8, 138.0, 145.7, 148.4, 148.7, 155.7, 181.4 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for C₂₁H₂₁O₆Si⁻ [M-H]⁻: 397.1113, found: 397.1112.

3-Ethynyl-1-hydroxy-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-9H-xanthen-9-one (154)



A solution of xanthone **153** (7.00 mg, 17.6 μ mol, 1.0 eq) in methanol (0.5 mL) and THF (0.5 mL) was treated with KF (1.12 mg, 19.3 μ mol, 1.1 eq) and stirred for 3 h at r.t.. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NH₄Cl (1 mL) and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 1 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄. Removal of the solvent under reduced pressure yielded **154** (5.73 mg, 17.6 μ mol, quant.) as a brown solid.

R_f: 0.28 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

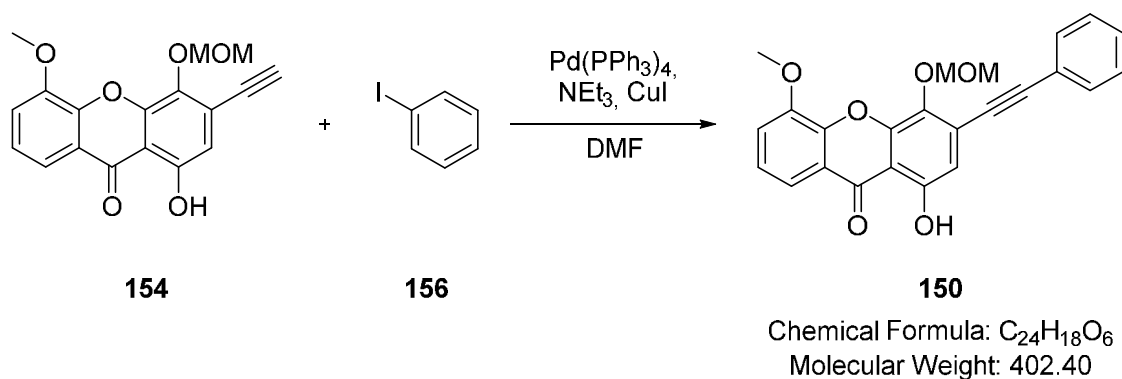
δ = 3.66 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.79 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 12.24 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 56.5, 57.1, 78.8, 89.0, 98.6, 109.2, 112.5, 115.7, 117.6, 120.6, 123.9, 124.8, 138.1, 145.7, 148.4, 148.7, 155.7, 181.4 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for C₁₈H₁₃O₆⁻ [M-H]⁻: 325.0718, found: 325.0722.

1-Hydroxy-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-3-(phenylethynyl)-9H-xanthen-9-one (150)



To a mixture of xanthone **154** (20.0 mg, 61.3 μ mol, 1.00 eq) and iodobenzene (**156**) (11.7 μ L, 104 μ mol, 1.70 eq) in dry DMF (1 mL) was added NEt₃ (0.18 mL, 1.33 mmol, 21.7 eq) dropwise under an argon atmosphere. After degassing for 10 min, the solution was treated with CuI (350 μ g, 1.84 μ mol, 0.03 eq) and Pd(PPh₃)₄ (1.42 mg, 1.23 μ mol, 0.02 eq) and refluxed for 5.5 h. The reaction mixture was quenched with 1M HCl (1 mL) and filtered through Celite[®]. The filter cake was washed with DCM and water, the aqueous layer extracted with DCM (3 x 2 mL), and the combined organic layers were washed with brine. After drying over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1) to yield **150** (19.6 mg, 48.7 μ mol, 79%) as a brown solid.

R_f: 0.38 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

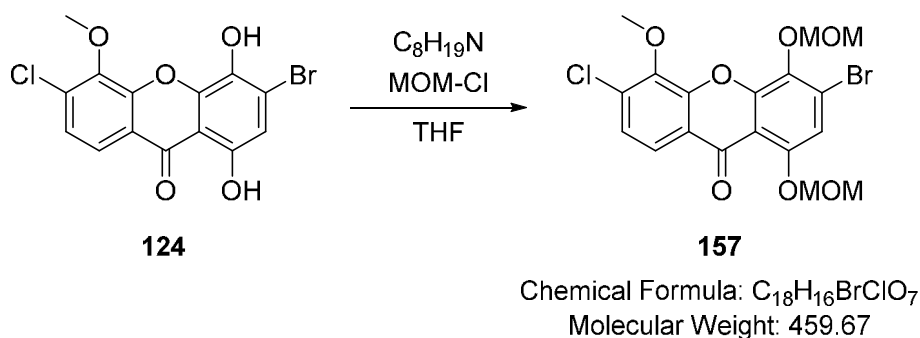
δ = 3.69 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.51 (m, 3H), 7.60 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.65 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 56.5, 57.1, 85.0, 97.1, 98.8, 109.0, 112.0, 115.8, 117.6, 120.7, 121.4, 124.6, 124.8, 129.0, 129.7, 131.6, 137.6, 145.7, 148.4, 148.7, 155.8, 181.4 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for C₂₄H₁₇O₆⁻ [M-H]⁻: 401.1031, found: 401.1029.

3-Bromo-6-chloro-5-methoxy-1,4-bis(methoxymethoxy)-9H-xanthen-9-one (157)



A solution of crude product of **124** (1.10 g, 2.96 mmol, 1.0 eq) and Hünig's base (1.51 mL, 8.88 mmol, 3.0 eq) in dry THF (5 mL) was treated with MOM-Cl (562 μ L, 7.40 mmol, 2.5 eq) dropwise and stirred for 147 h at r.t.. The reaction mixture was quenched with water (5 mL), extracted with DCM (3 x 5 mL) and the combined organic layers washed with brine. After drying over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure, purification by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1, 3:1, 2:1) yielded **157** (881 mg, 1.92 mmol, 70% over 2 steps) as a yellowish solid.

R_f: 0.18 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

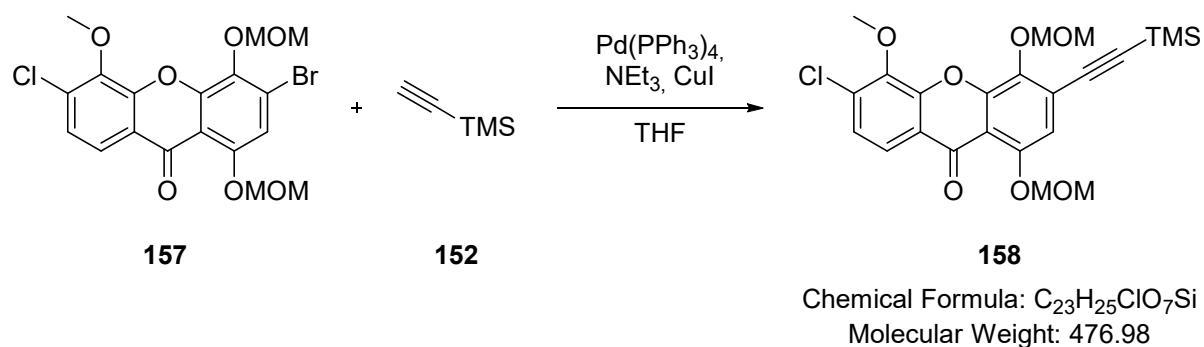
δ = 3.46 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 56.2, 57.7, 61.4, 95.4, 99.3, 112.9, 114.2, 121.4, 122.6, 123.2, 125.2, 132.4, 137.5, 144.4, 148.7, 150.4, 152.7, 173.8 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₁₈H₁₇BrClO₇⁺ [M+H]⁺: 460.9821, found: 460.9816.

6-Chloro-5-methoxy-1,4-bis(methoxymethoxy)-3-((trimethylsilyl)ethynyl)-9H-xanthen-9-one (158)



To a mixture of xanthone **157** (26.0 mg, 56.5 μ mol, 1.00 eq) and trimethylsilylacetylene (**152**) (13.7 μ L, 96.2 μ mol, 1.70 eq) in dry THF (1 mL) was added NEt₃ (0.24 mL, 1.73 mmol, 30.0 eq) dropwise under an argon atmosphere. After degassing for 10 min, the solution was treated with CuI (323 μ g, 1.70 μ mol, 0.03 eq) and Pd(PPh₃)₄ (1.31 mg, 1.13 μ mol, 0.02 eq) and refluxed for 97 h. The reaction mixture was quenched with 1M HCl (1 mL), the aqueous layer extracted with DCM (3 x 2 mL), and the combined organic layers were washed with brine. After drying over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1, 2:1) to yield **158** (14.9 mg, 31.2 μ mol, 55%) as a yellow solid.

R_f: 0.31 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

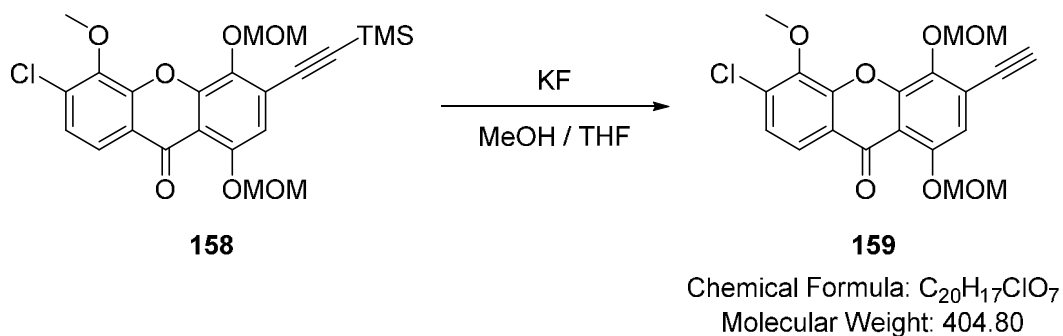
δ = 0.27 (s, 9H), 3.45 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = -0.4, 56.1, 57.2, 61.4, 95.2, 98.9, 100.1, 102.9, 113.3, 113.8, 121.4, 122.3, 122.7, 125.2, 132.3, 141.1, 144.4, 148.8, 150.3, 152.2, 173.8 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₂₃H₂₆ClO₇Si⁺ [M+H]⁺: 477.1131, found: 477.1134.

6-Chloro-3-ethynyl-5-methoxy-1,4-bis(methoxymethoxy)-9*H*-xanthen-9-one (159)



A solution of xanthone **158** (84.0 mg, 176 μ mol, 1.0 eq) in methanol (4 mL) and THF (4 mL) was treated with KF (20.5 mg, 352 μ mol, 2 eq) and stirred for 2.5 h at r.t.. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NH₄Cl (8 mL) and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄. Removal of the solvent under reduced pressure yielded **159** (69.9 mg, 173 μ mol, 98%) as a brown solid.

R_f: 0.28 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

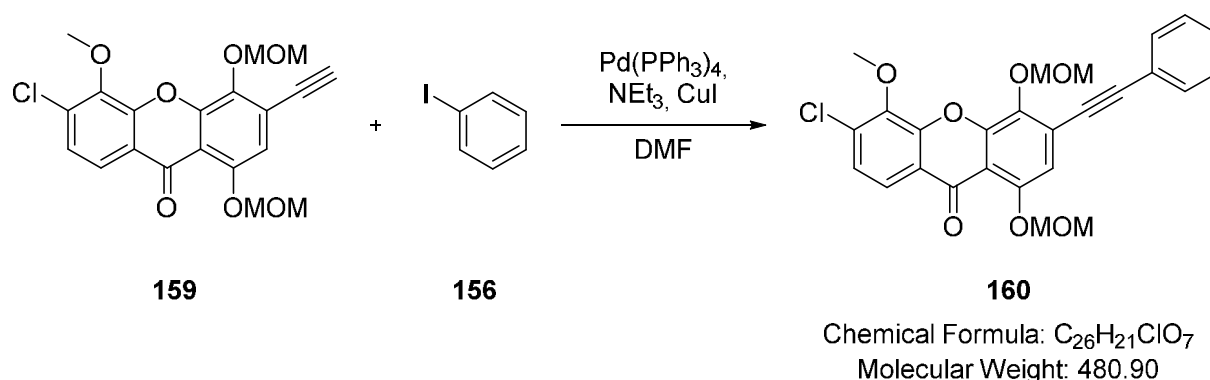
δ = 3.45 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 56.1, 57.3, 61.4, 78.9, 88.7, 95.4, 99.0, 113.8, 113.9, 121.4, 122.0, 122.7, 125.2, 132.4, 141.3, 144.4, 148.8, 150.3, 152.2, 173.9 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₂₀H₁₈ClO₇⁺ [M+H]⁺: 405.0736, found: 407.0540.

6-Chloro-5-methoxy-1,4-bis(methoxymethoxy)-3-(phenylethynyl)-9H-xanthen-9-one (160)



To a mixture of xanthenone **159** (42.0 mg, 104 μ mol, 1.00 eq) and iodobenzene (**156**) (19.7 μ L, 176 μ mol, 1.70 eq) in dry DMF (1.7 mL) was added NEt₃ (431 μ L, 3.11 mmol, 30.0 eq) dropwise under an argon atmosphere. After degassing for 10 min, the solution was treated with CuI (593 μ g, 3.11 μ mol, 0.03 eq) and Pd(PPh₃)₄ (2.40 mg, 2.08 μ mol, 0.02 eq) and refluxed for 3.5 h. The reaction mixture was quenched with 1M HCl (1.5 mL) and filtered through Celite[®]. The filter cake was washed with DCM and water, the aqueous layer extracted with DCM (3 x 2 mL), and the combined organic layers were washed with brine. After drying over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1) to yield **160** (41.7 mg, 86.7 μ mol, 84%) as a yellow solid.

R_f: 0.16 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

δ = 3.47 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.46 – 7.53 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.66 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H) ppm.

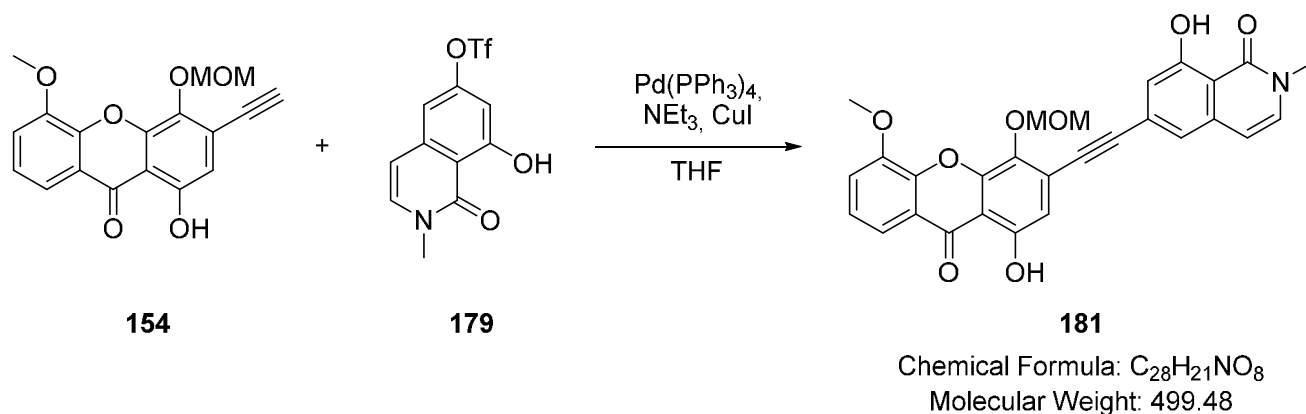
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 56.1, 57.2, 61.4, 85.0, 95.3, 96.6, 99.2, 113.3, 113.6, 121.4, 121.5, 122.7, 122.7, 125.1, 129.0, 129.7, 131.5, 132.3, 140.7, 144.4, 148.8, 150.3, 152.3, 173.8 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₂₆H₂₂ClO₇⁺ [M+H]⁺: 481.1049, found: 481.1045.

7.3.3 Different Sonogashira-products

8-Hydroxy-6-((1-hydroxy-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-9-oxo-9*H*-xanthen-3-yl)ethynyl)-2-methylisoquinolin-1(2*H*)-one (**181**)



To a mixture of xanthone **154** (100 mg, 306 μ mol, 1.00 eq) and isoquinolinone **179** (168 mg, 521 μ mol, 1.70 eq) in dry THF (5 mL) was added NEt₃ (0.92 mL, 6.65 mmol, 21.7 eq) dropwise under an argon atmosphere. After degassing for 10 min, the solution was treated with CuI (1.75 mg, 9.19 μ mol, 0.03 eq) and Pd(PPh₃)₄ (7.08 mg, 6.13 μ mol, 0.02 eq) and refluxed for 18.5 h. The reaction mixture was quenched with 1M HCl (5 mL) and filtered through Celite[®]. The filter cake was washed with DCM and water, the aqueous layer extracted with DCM (3 x 5 mL), and the combined organic layers were washed with brine. After drying over MgSO₄

and removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1, EtOAc) to yield **181** (103 mg, 206 μmol, 67%) as a brown solid.

R_f: 0.20 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

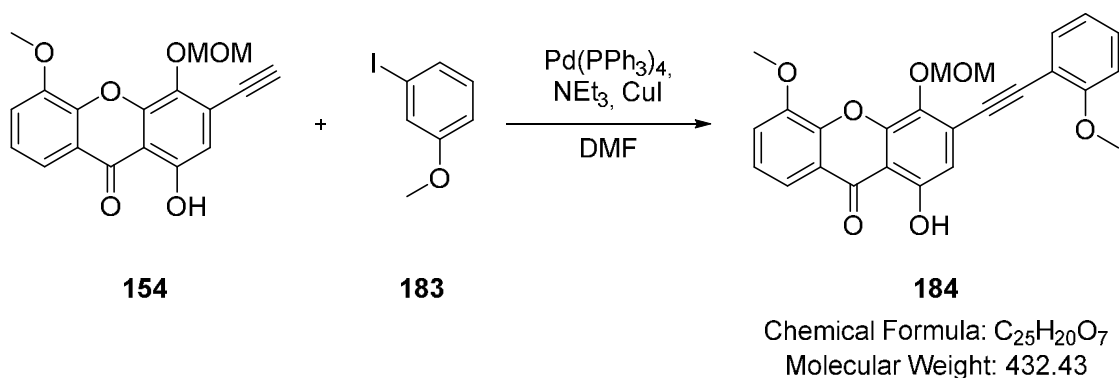
δ = 3.54 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 6.77 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 12.29 (s, 1H), 13.19 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 36.0, 56.6, 57.1, 86.6, 95.9, 98.9, 106.7, 109.4, 111.6, 112.2, 113.7, 115.8, 117.6, 119.1, 120.7, 123.9, 126.9, 128.7, 134.7, 137.9, 138.4, 145.7, 148.4, 148.7, 155.8, 160.5, 164.8, 181.4 ppm.

HR-MS (ESI⁻): calculated for C₂₈H₂₀NO₈⁻ [M-H]⁻: 498.1194, found: 498.1197.

1-hydroxy-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-3-((2-methoxyphenyl)ethynyl)-9H-xanthen-9-one (184)



To a mixture of xanthone **154** (50.0 mg, 153 μmol , 1.00 eq) and iodobenzene (**183**) (61.0 μL , 260 μmol , 1.70 eq) in dry DMF (2 mL) was added NEt_3 (637 μL , 4.60 mmol, 30.0 eq) dropwise under an argon atmosphere. After degassing for 10 min, the solution was treated with CuI (875 μg , 4.60 μmol , 0.03 eq) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3.54 mg, 3.06 μmol , 0.02 eq) and refluxed for 3.5 h. The reaction mixture was quenched with 1M HCl (1.3 mL) and filtered through Celite[®]. The filter cake was washed with DCM and water, the aqueous layer extracted with DCM (3 x 2 mL), and the combined organic layers were washed with brine. After drying over MgSO_4 and removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate = 2:1, 1:1) to yield **184** (44.8 mg, 104 μmol , 68%) as a yellow solid.

R_f: 0.27 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

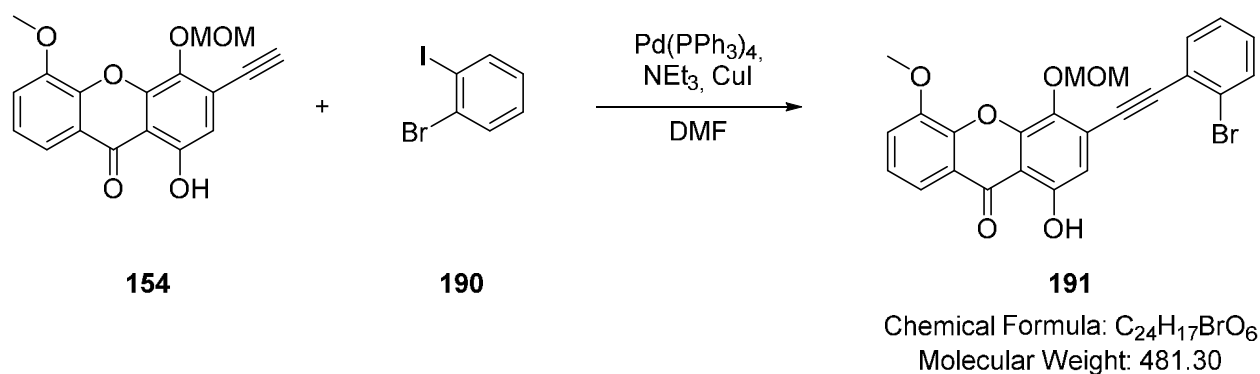
δ = 3.69 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.4, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 7.5, 1.1, 1.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.3, 7.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 12.28 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 55.3, 56.5, 57.1, 84.8, 97.0, 98.8, 109.1, 112.0, 115.8, 116.2, 116.3, 117.6, 120.7, 122.5, 124.0, 124.5, 124.8, 130.1, 137.6, 145.7, 148.4, 148.7, 155.8, 159.3, 181.3 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{O}_7^+$ [M+H]⁺: 433.1282, found: 433.1279.

3-((2-Bromophenyl)ethynyl)-1-hydroxy-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-9H-xanthen-9-one (191)



To a mixture of xanthone **154** (20.0 mg, 61.3 μ mol, 1.00 eq) and 2-bromoiodobenzene (**190**) (13.4 μ L, 104 μ mol, 1.70 eq) in dry DMF (1 mL) was added NEt₃ (0.18 mL, 1.33 mmol, 21.7 eq) dropwise under an argon atmosphere. After degassing for 15 min, the solution was treated with CuI (350 μ g, 1.84 μ mol, 0.03 eq) and Pd(PPh₃)₄ (1.42 mg, 1.23 μ mol, 0.02 eq) and stirred for 2.5 h at r.t.. The reaction mixture was quenched with 1M HCl (1 mL) and filtered through Celite®. The filter cake was washed with DCM and water, the aqueous layer extracted with DCM (3 x 2 mL), and the combined organic layers were washed with brine. After drying over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1) to yield **191** (29.2 mg, 60.7 μ mol, 99%) as a yellow solid.

R_f: 0.37 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

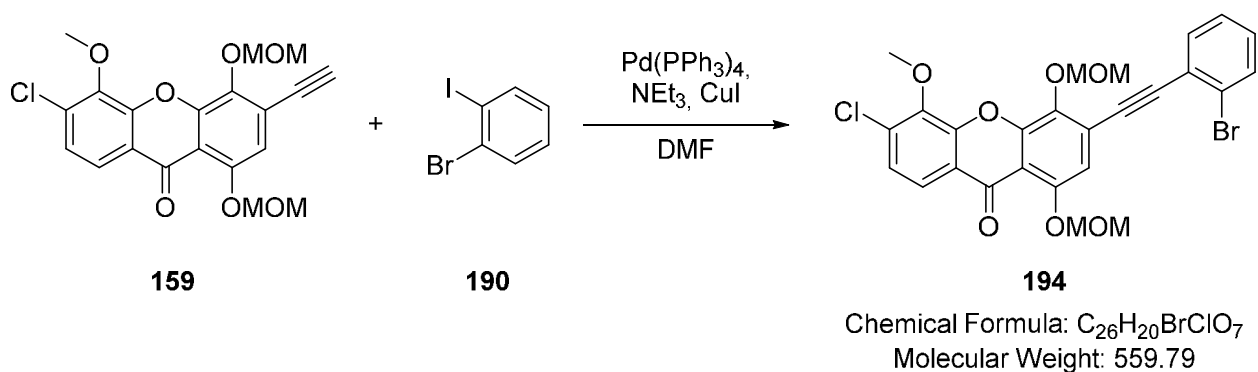
δ = 3.69 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 8.1, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.1, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 12.30 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 56.5, 57.2, 88.9, 95.3, 99.0, 109.3, 112.1, 115.8, 117.6, 120.7, 123.4, 124.0, 124.8, 124.8, 128.0, 131.4, 132.7, 133.9, 137.6, 145.7, 148.4, 148.9, 155.8, 181.4 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₂₄H₁₈O₆⁺ [M+Na]⁺: 481.0281, found: 481.0281.

3-((2-Bromophenyl)ethynyl)-6-chloro-5-methoxy-1,4-bis(methoxymethoxy)-9H-xanthen-9-one (194)



To a mixture of xanthone **159** (50.0 mg, 124 μ mol, 1.00 eq) and 2-bromoiodobenzene (**190**) (32.8 μ L, 260 μ mol, 1.70 eq) in dry DMF (2 mL) was added NEt₃ (637 μ L, 4.60 mmol, 30.0 eq) dropwise under an argon atmosphere. After degassing for 15 min, the solution was treated with CuI (875 μ g, 4.60 μ mol, 0.03 eq) and Pd(PPh₃)₄ (3.54 mg, 3.06 μ mol, 0.02 eq) and stirred for 3 h at r.t.. The reaction mixture was quenched with 1M HCl (1 mL) and filtered through Celite[®]. The filter cake was washed with DCM and water, the aqueous layer extracted with DCM (3 x 2 mL), and the combined organic layers were washed with brine. After drying over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1) to yield **184** (55.7 mg, 99.5 μ mol, 81%) as a yellow solid.

R_f: 0.32 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

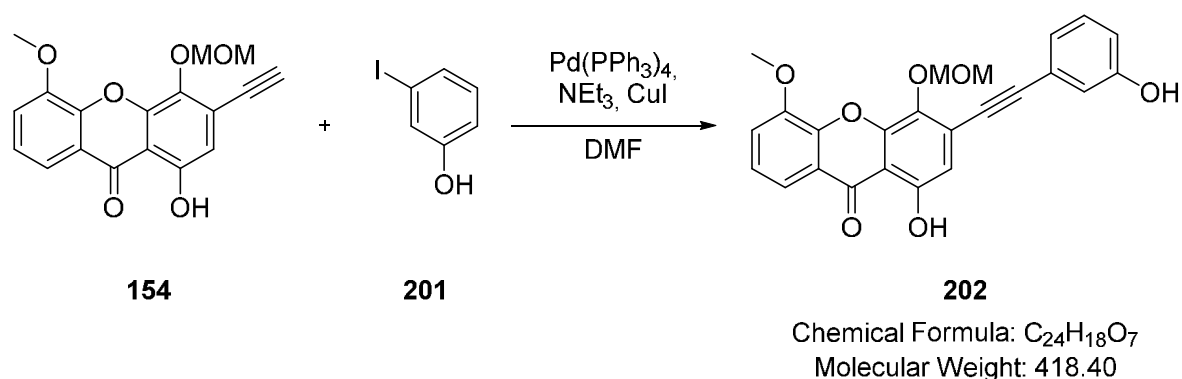
δ = 3.48 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.43 (ddd, J = 7.9, 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 56.2, 57.3, 61.4, 88.8, 94.9, 95.4, 99.3, 113.4, 113.9, 121.4, 122.1, 122.7, 124.7, 125.2, 128.1, 129.1, 130.0, 132.7, 132.8, 133.9, 140.3, 144.4, 148.8, 150.5, 152.3, 173.9 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₂₆H₂₁BrClO₇⁺ [M+H]⁺: 561.0134, found: 561.0131.

1-Hydroxy-3-((3-hydroxyphenyl)ethynyl)-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-9H-xanthen-9-one (202)



To a mixture of xanthone **154** (300 mg, 919 μ mol, 1.00 eq) and 3-iodophenol (**201**) (344 mg, 1.56 mmol, 1.70 eq) in dry DMF (15 mL) was added NEt₃ (3.81 mL, 27.6 mmol, 30.0 eq) dropwise under an argon atmosphere. After degassing for 10 min, the solution was treated with CuI (5.25 mg, 27.6 μ mol, 0.03 eq) and Pd(PPh₃)₄ (21.3 mg, 18.4 μ mol, 0.02 eq) and refluxed for 4 h. The reaction mixture was quenched with 1M HCl (10 mL) and filtered through Celite[®]. The filter cake was washed with DCM and water, the aqueous layer extracted with DCM (3 x 8 mL), and the combined organic layers were washed with brine. After drying over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by

column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1) to yield **202** (233 mg, 557 μmol, 61%) as a yellow solid.

R_f: 0.32 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

δ = 3.69 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 6.89 (ddd, *J* = 8.2, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.05 (ddd, *J* = 7.6, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 9.79 (s, 1H), 12.27 (s, 1H) ppm.

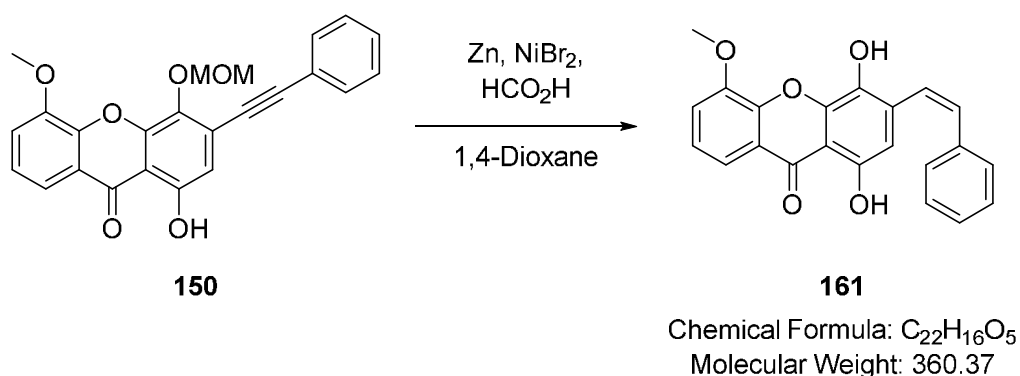
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 56.5, 57.1, 84.4, 97.3, 98.7, 109.0, 112.0, 115.8, 117.2, 117.5, 117.9, 120.7, 122.3, 122.5, 124.7, 124.7, 130.1, 137.5, 145.7, 148.4, 148.6, 155.8, 157.5, 181.3 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₂₄H₁₉O₇⁺ [M+H]⁺: 419.1125, found: 419.1122.

7.3.4 Synthesis of Z-alkenes

(Z)-1,4-dihydroxy-5-methoxy-3-styryl-9H-xanthen-9-one (161)



To a suspension of alkyne **150** (53.0 mg, 132 μmol , 1.0 eq), Zn (43.1 mg, 659 μmol , 5.0 eq) and NiBr_2 (2.88 mg, 13.2 μmol , 0.1 eq) in 1,4-dioxane (7 mL) was added formic acid (24.8 μL , 659 μmol , 5.0 eq) dropwise. The reaction mixture was stirred for 67.5 h at 120 $^\circ\text{C}$, allowed to cool down to r.t. and filtrated through Celite[®]. The filter cake was washed with DCM. After removal of the solvent under reduced pressure, purification by column chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate = 2:1, 1:1, EtOAc) yielded **161** (39.0 mg, 96.4 μmol , 73%) as a yellow solid.

R_f: 0.13 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

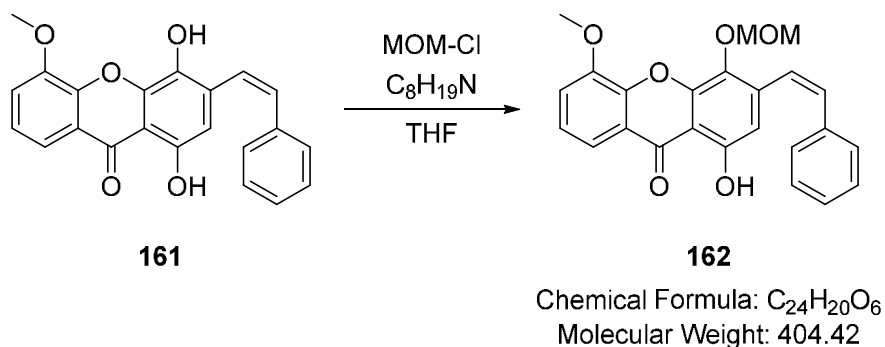
δ = 4.01 (s, 3H), 6.38 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.23 – 7.29 (m, 5H), 7.43 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 11.76 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 56.4, 108.1, 108.6, 115.8, 117.3, 120.8, 124.3, 125.0, 127.7, 128.4, 128.7, 128.8, 131.7, 132.7, 135.1, 135.2, 136.1, 145.8, 145.9, 148.4, 152.0, 181.4 ppm.

HR-MS (ESI⁻): calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}_5^-$ [M-H]⁻: 359.0925, found: 359.0924.

(Z)-1-Hydroxy-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-3-styryl-9H-xanthen-9-one (162)



A solution of xanthone **161** (10.0 mg, 27.8 μmol , 1.0 eq) and Hünig's base (14.2 μL , 83.3 μmol , 3.0 eq) in dry THF (1 mL) was treated with MOM-Cl (5.27 μL , 69.4 μmol , 2.5 eq) dropwise and stirred for 5.5 h at r.t.. The reaction mixture was quenched with water (2 mL), extracted with DCM (2 x 2 mL) and the combined organic layers washed with brine. After drying over MgSO_4 and removal of the solvent under reduced pressure, purification by column chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate = 2:1) yielded **162** (11.2 mg, 27.8 μmol , quant.) as a thick yellow oil.

R_f: 0.36 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

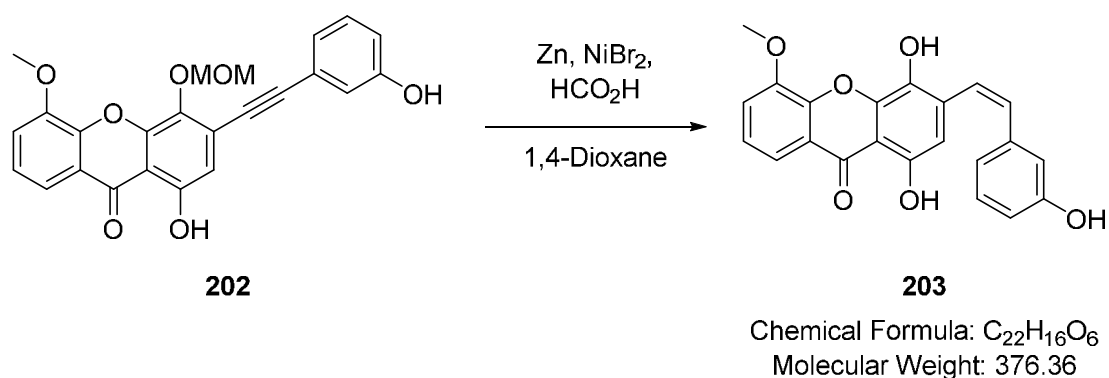
δ = 3.62 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 6.41 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.23 – 7.30 (m, 5H), 7.44 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 12.07 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 56.5, 57.1, 98.7, 108.1, 109.3, 115.7, 117.3, 120.7, 124.6, 124.7, 127.2, 127.9, 128.5, 128.7, 129.0, 133.5, 134.5, 135.8, 139.9, 145.7, 148.4, 148.7, 155.4, 181.2 ppm.

HR-MS (ESI⁻): calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{O}_6^-$ [M-H]⁻: 403.1187, found: 403.1190.

(Z)-1,4-Dihydroxy-3-(3-hydroxystyryl)-5-methoxy-9H-xanthen-9-one (203)



To a suspension of alkyne **202** (90.0 mg, 215 μ mol, 1 eq), Zn (70.3 mg, 1.08 mmol, 5 eq) and NiBr₂ (94.0 mg, 430 μ mol, 2 eq) in 1,4-dioxane (20 mL) was added formic acid (40.6 μ L, 1.08 mmol, 5 eq) dropwise. The reaction mixture was stirred for 43.5 h at 120 °C, allowed to cool down to r.t. and filtrated through Celite®. The filter cake was washed with DCM. After removal of the solvent under reduced pressure, purification by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1, EtOAc) yielded **203** (56.7 mg, 151 μ mol, 70%) as a yellow solid.

R_f: 0.15 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

δ = 4.01 (s, 3H), 6.41 (s, 1H), 6.62 – 6.64 (m, 0H), 6.64 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 11.77 (s, 1H) ppm.

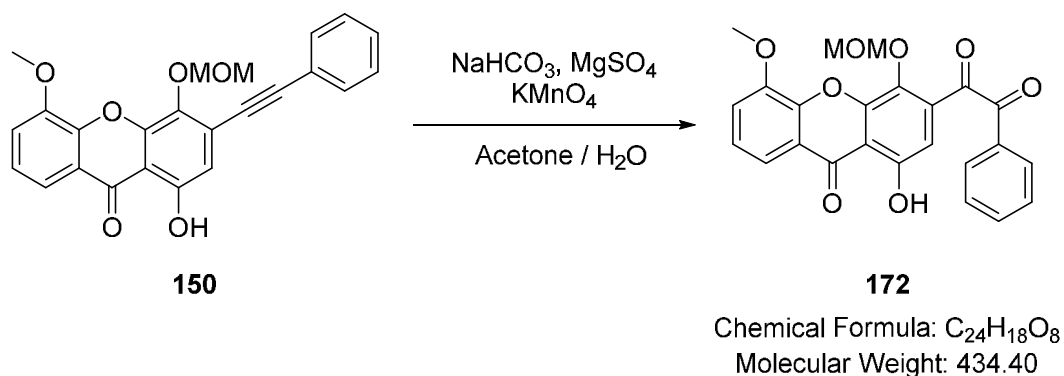
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 56.4, 108.0, 108.8, 114.9, 115.2, 115.8, 117.3, 119.6, 120.7, 124.3, 124.7, 129.4, 133.0, 135.2, 135.2, 137.3, 145.7, 145.9, 148.4, 151.9, 157.2, 181.3 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₂₂H₁₇O₆⁺ [M+H]⁺: 377.1020, found: 377.1015.

7.3.5 Different Diketones

1-(1-hydroxy-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-9-oxo-9H-xanthen-3-yl)-2-phenylethane-1,2-dione (**172**)



To a solution of alkyne **150** (24.8 mg, 61.6 μ mol, 1.00 eq) in acetone (3 mL) was added a solution of MgSO₄ (14.8 mg, 123 μ mol, 2.00 eq) and NaHCO₃ (8.54 mg, 102 μ mol, 1.65 eq) in water (1.4 mL) and KMnO₄ (37.0 mg, 234 μ mol, 3.80 eq). After 3.5 h of stirring at r.t., the reaction mixture was diluted with DCM (10 mL) and water (8 mL) and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure yielded **172** (17.9 mg, 41.2 μ mol, 67%) as a yellow solid.

R_f: 0.24 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

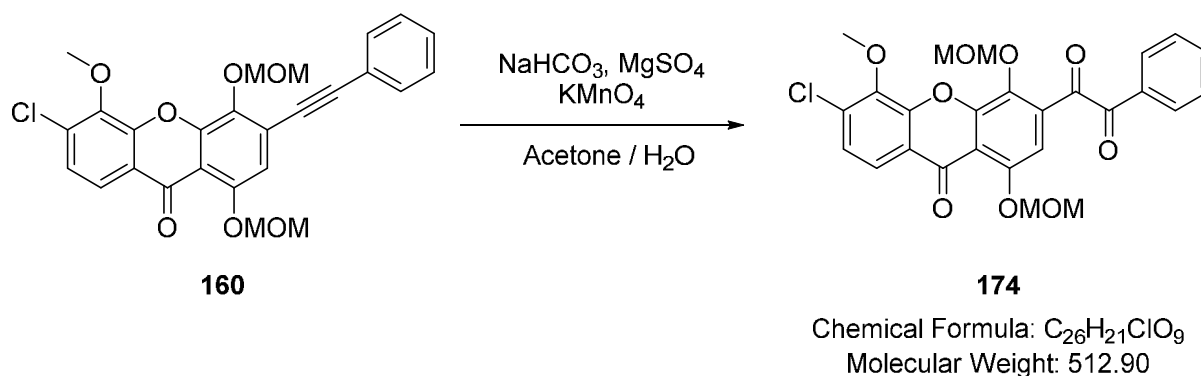
δ = 3.24 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.74 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (tt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.96 – 7.99 (m, 2H), 12.21 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 56.5, 57.5, 99.6, 107.7, 112.5, 115.8, 117.7, 120.9, 125.1, 129.2, 129.7, 131.7, 133.5, 135.0, 137.0, 145.8, 148.3, 148.8, 155.8, 181.7, 191.6, 193.3 ppm.

HR-MS (ESI): calculated for C₂₄H₁₇O₈⁻ [M-H]⁻: 433.0929, found: 433.0930.

1-(6-Chloro-5-methoxy-1,4-bis(methoxymethoxy)-9-oxo-9H-xanthen-3-yl)-2-phenylethane-1,2-dione (174)



To a solution of alkyne **160** (19.0 mg, 39.5 μmol , 1.00 eq) in acetone (2.5 mL) was added a solution of MgSO₄ (9.51 mg, 79.0 μmol , 2.00 eq) and NaHCO₃ (5.48 mg, 62.2 μmol , 1.65 eq) in water (0.7 mL) and KMnO₄ (11.4 mg, 72.3 μmol , 3.80 eq). After 3.75 h of stirring at r.t., the reaction mixture was diluted with DCM (3 mL) and water (3 mL) and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure yielded **174** (19.8 mg, 38.6 μmol , 98%) as a yellow solid.

R_f: 0.10 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 4:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

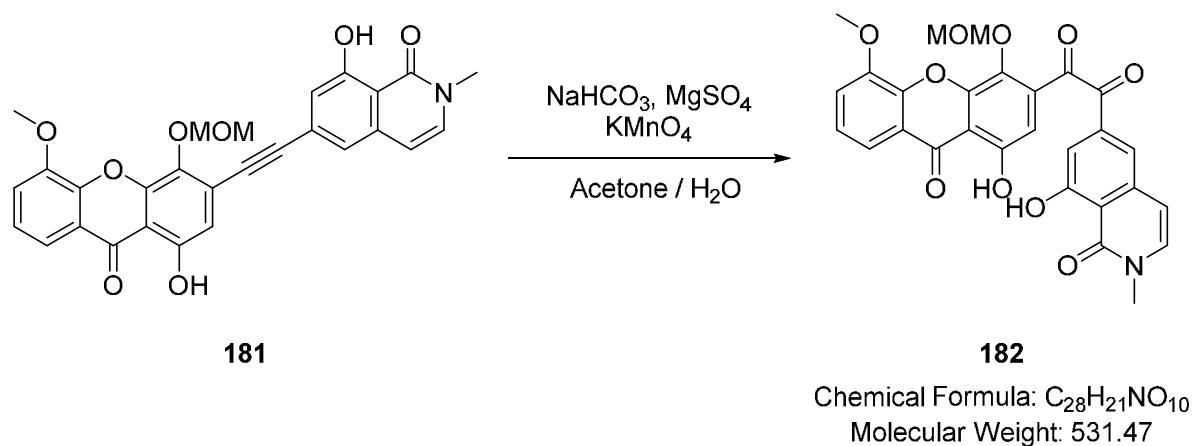
δ = 3.07 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.3, 8.3 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 56.2, 57.4, 61.5, 95.3, 99.8, 108.6, 117.2, 121.5, 122.8, 125.5, 129.2, 129.9, 131.6, 131.7, 132.8, 135.0, 140.2, 144.5, 148.9, 150.4, 152.6, 174.1, 191.5, 193.0 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₂₆H₂₂ClO₉⁺ [M+H]⁺: 513.0947, found: 513.0944.

1-(8-Hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-6-yl)-2-(1-hydroxy-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-9-oxo-9H-xanthen-3-yl)ethane-1,2-dione (182**)**



To a solution of alkyne **181** (9.50 mg, 19.0 μ mol, 1.0 eq) in acetone (1 mL) was added a solution of MgSO₄ (4.58 mg, 38.0 μ mol, 2.0 eq) and NaHCO₃ (959 μ g, 11.4 μ mol, 0.6 eq) in water (0.7 mL) and KMnO₄ (11.4 mg, 72.3 μ mol, 3.8 eq). After 70 h of stirring at r.t., the reaction mixture was diluted with DCM (2 mL) and water (2 mL) and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure yielded a not separable mixture of **181** and **182** (4.70 mg, 8.84 μ mol, 47%) as a yellow solid.

R_f: 0.08 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

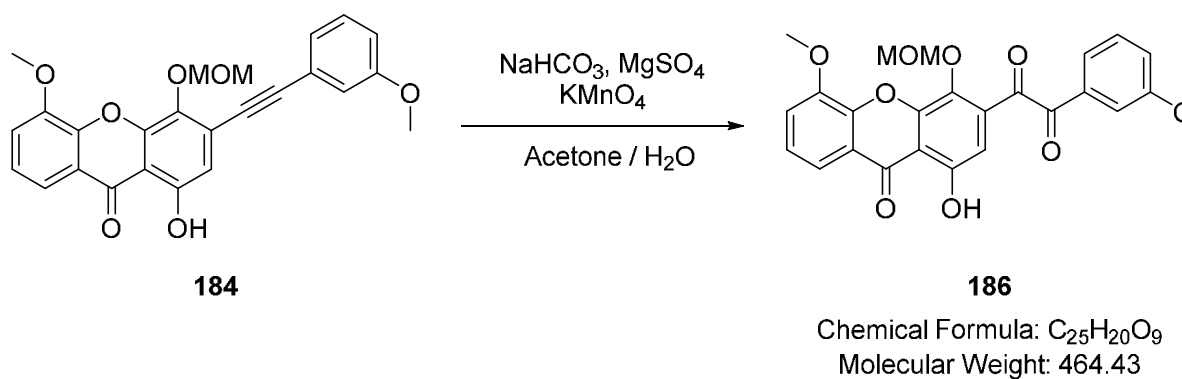
δ = 3.26 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 6.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 – 7.48 (m, 1H), 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 3H), 12.21 (s, 1H), 13.24 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 36.0, 56.6, 57.1, 98.9, 106.7, 109.3, 111.6, 113.7, 115.8, 117.6, 118.2, 119.1, 120.7, 123.9, 131.5, 133.0, 134.7, 137.9, 138.4, 148.3, 148.7, 148.8, 155.8, 160.5, 164.8, 181.4, 191.2, 192.7 ppm.

HR-MS (ESI⁻): calculated for C₂₈H₂₀NO₁₀⁻ [M-H]⁻: 530.1093, found: 530.1091.

1-(1-Hydroxy-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-9-oxo-9H-xanthen-3-yl)-2-(3-methoxyphenyl)ethane-1,2-dioneone (186)



To a solution of alkyne **184** (28.7 mg, 66.4 μ mol, 1.00 eq) in acetone (4.7 mL) was added a solution of MgSO₄ (16.0 mg, 133 μ mol, 2.00 eq) and NaHCO₃ (9.20 mg, 110 μ mol, 1.65 eq) in water (2.6 mL) and KMnO₄ (40.0 mg, 252 μ mol, 3.80 eq). After 1.5 h of stirring at r.t., the reaction mixture was diluted with DCM (5 mL) and water (5 mL) and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 4 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure yielded **186** (15.1 mg, 32.5 μ mol, 49%) as a yellow solid.

R_f: 0.16 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

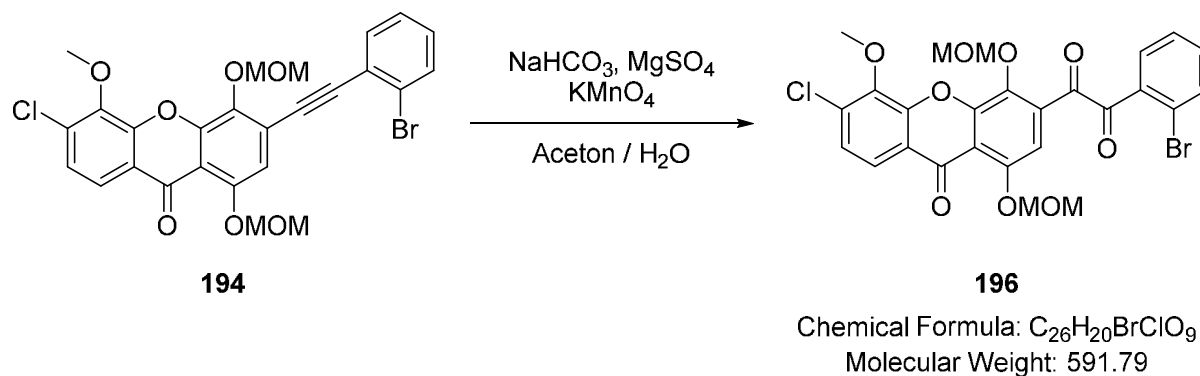
δ = 3.27 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 8.2, 2.7, 1.1 Hz, 1H), 7.46 – 7.51 (m, 3H), 7.54 (dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 12.21 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 55.5, 56.5, 57.6, 99.6, 107.7, 112.5, 113.2, 115.8, 117.7, 120.9, 121.2, 122.6, 125.1, 130.4, 133.1, 133.5, 137.0, 145.8, 148.3, 148.8, 155.8, 159.6, 181.7, 191.3, 193.1 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₂₅H₂₁O₉⁺ [M+H]⁺: 465.1180, found: 465.1179.

1-(2-bromophenyl)-2-(6-chloro-5-methoxy-1,4-bis(methoxymethoxy)-9-oxo-9H-xanthen-3-yl)ethane-1,2-dione (196)



To a solution of alkyne **194** (20.0 mg, 35.7 μmol, 1.00 eq) in acetone (2.5 mL) was added a solution of MgSO₄ (8.60 mg, 71.5 μmol, 2.00 eq) and NaHCO₃ (4.95 mg, 59.0 μmol, 1.65 eq) in water (1.4 mL) and KMnO₄ (21.5 mg, 136 μmol, 3.80 eq). After 3 h of stirring at r.t., the reaction mixture was diluted with DCM (3 mL) and water (3 mL) and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and

removal of the solvent under reduced pressure yielded an unseparable mixture of **194** and **196** (19.2 mg, 32.4 μmol , 91%) as a thick yellow oil.

R_f: 0.28 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 2:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

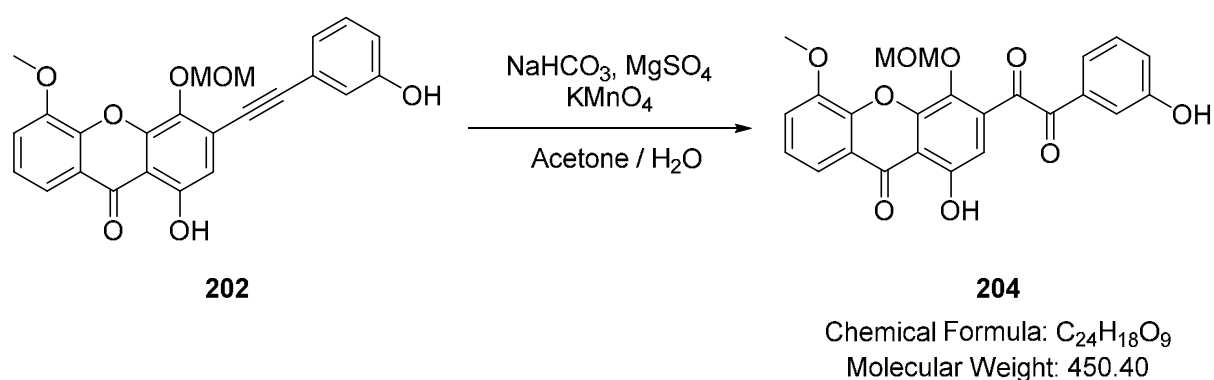
δ = 3.49 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 7.13 dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 56.2, 57.3, 61.5, 95.4, 99.3, 108.8, 116.8, 117.2, 121.6, 122.8, 125.5, 128.3, 129.1, 130.0, 130.8, 132.8, 133.4, 134.6, 140.3, 144.5, 148.9, 150.3, 152.4, 174.2, 190.4, 190.8 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₂₆H₂₀BrClO₉Na⁺ [M+Na]⁺: 614.9850, found: 614.9848.

1-(1-Hydroxy-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-9-oxo-9H-xanthen-3-yl)-2-(3-hydroxyphenyl)ethane-1,2-dione (204**)**



To a solution of alkyne **202** (8.00 mg, 19.1 μmol , 1.00 eq) in acetone (2 mL) was added a solution of MgSO₄ (4.60 mg, 38.2 μmol , 2.00 eq) and NaHCO₃ (2.65 mg, 31.6 μmol , 1.65 eq) in water (0.8 mL) and KMnO₄ (11.5 mg, 72.7 μmol , 3.80 eq). After 2.5 h of stirring at r.t., the

reaction mixture was diluted with DCM (3 mL) and water (3 mL) and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and removal of the solvent under reduced pressure and purification by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1) yielded **204** (5.2 mg, 11.6 μmol, 60%) as a yellow solid.

R_f: 0.23 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

δ = 3.29 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 10.00 (s, 1H), 12.20 (s, 1H) ppm.

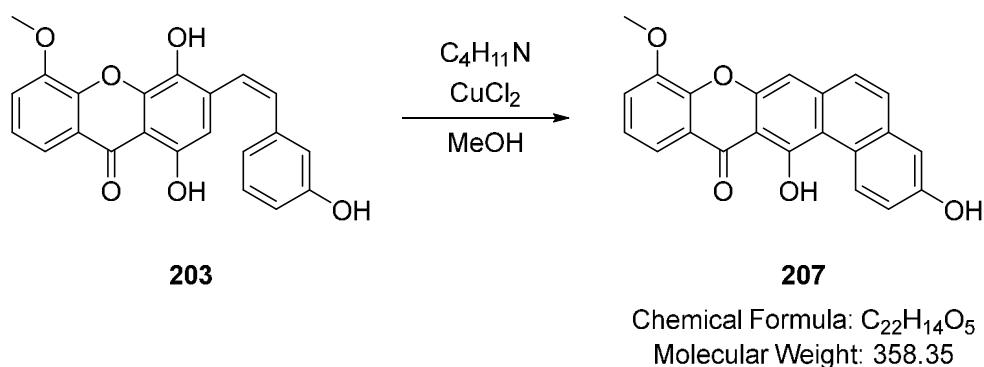
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 56.5, 57.6, 99.6, 107.7, 112.5, 115.2, 115.8, 117.7, 120.8, 120.9, 122.2, 125.1, 130.4, 133.0, 133.4, 137.0, 145.8, 148.3, 148.8, 155.8, 157.8, 181.7, 191.5, 193.3 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for C₂₄H₁₉O₉⁺ [M+H]⁺: 451.1024, found: 451.1020.

7.3.6 Phenanthrene

3,14-Dihydroxy-9-methoxy-13*H*-naphtho[1,2-*b*]xanthen-13-one (**207**)



A solution of alkene **203** (13.3 mg, 35.3 μmol , 1.0 eq) in dry methanol (1 mL) was degassed for 10 min under an argon atmosphere. The solution was treated with CuCl_2 (14.3 mg, 106 μmol , 3.0 eq) and stirred for another 15 min before a solution of *tert*-butylamine (16.6 μL , 159 μmol , 4.5 eq) in dry methanol (0.85 mL) was added over a period of time of 30 min. After being stirred for 2 h at r.t., the reaction mixture was cooled down to 0 °C and 6M HCl (2 mL) was added. The solvent was removed under reduced pressure, the residue solved in EtOAc and then washed with brine. The organic layer was dried over MgSO_4 and removal of the solvent under reduced pressure and purification by column chromatography (SiO_2 , cyclohexane / ethyl acetate = 2:1) yielded **207** (1.5 mg, 4.19 μmol , 12%) as a yellow solid.

R_f: 0.25 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 700 MHz):

δ = 4.20 (s, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 9.92 (s, 1H), 12.71 (s, 1H) ppm.

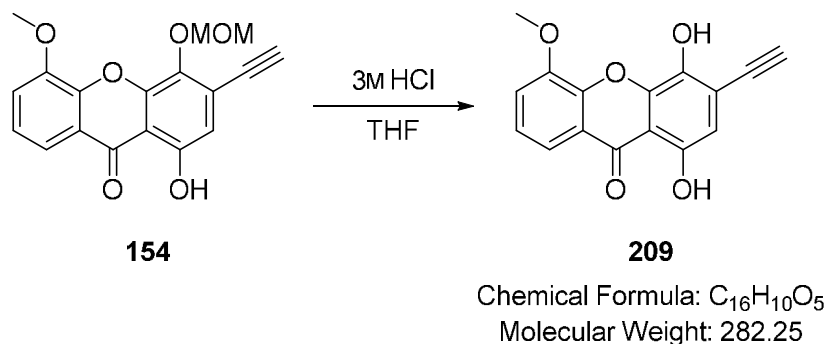
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 175 MHz):

δ = 56.9, 107.7, 107.8, 112.3, 112.3, 115.5, 116.8, 118.6, 120.8, 122.0, 125.0, 126.2, 129.0, 131.9, 133.3, 138.0, 145.6, 148.4, 154.3, 155.4, 155.9, 181.9 ppm.

HR-MS (ESI⁺): calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}_5^+$ [M+H]⁺: 359.0914, found: 359.0914.

7.3.7 Additional modifications for Bio-testings

3-Ethynyl-1,4-dihydroxy-5-methoxy-9H-xanthen-9-one (209)



A solution of xanthone **154** (100 mg, 306 μmol , 1.0 eq) in THF (6 mL) was treated with 3M HCl (4.00 mL, 12.0 mmol, 40 eq) and refluxed for 3 h. The reaction mixture was diluted with water (10 mL) and DCM (10 mL) and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 8 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by column chromatography (SiO₂, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1, EtOAc) yielded **209** (54.2 mg, 192 μmol , 63%) as a yellow solid.

R_f: 0.20 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

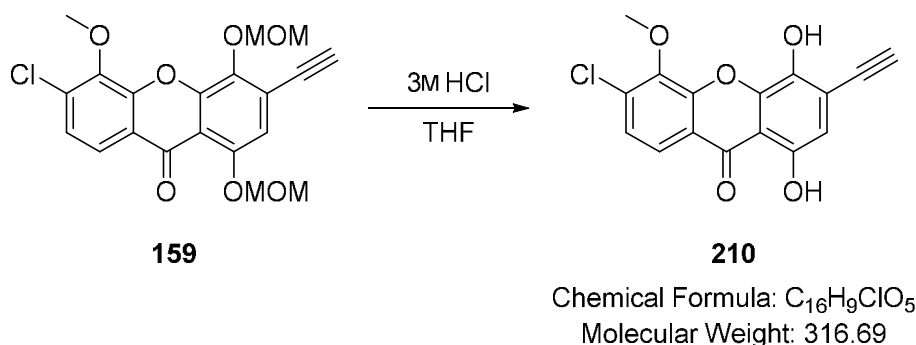
δ = 4.01 (s, 3H), 4.69 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H), 11.91 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz):

δ = 56.4, 79.4, 88.9, 109.3, 111.6, 115.8, 117.5, 119.0, 120.7, 124.5, 131.5, 139.4, 145.7, 148.4, 152.2, 181.6 ppm.

HR-MS (ESI⁻): calculated for C₁₆H₉O₅⁻ [M-H]⁻: 281.0455, found: 281.0450.

6-Chloro-3-ethynyl-1,4-dihydroxy-5-methoxy-9H-xanthen-9-one (**210**)



A solution of xanthone **159** (30.0 mg, 74.1 μmol , 1.0 eq) in THF (2.5 mL) was treated with 3M HCl (0.99 mL, 2.96 mmol, 40 eq) and refluxed for 3 h. The reaction mixture was diluted with water (4 mL) and DCM (4 mL) and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 4 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure to yield **210** (23.5 mg, 74.1 μmol , quant.) as a yellow solid.

Rf: 0.50 (silica gel Si 60 plastic sheets, cyclohexane / ethyl acetate = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz):

δ = 4.09 (s, 3H), 4.71 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 9.69 (s, 1H), 11.72 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz):

δ = 61.6, 79.2, 89.1, 109.2, 112.1, 119.5, 120.5, 120.6, 125.4, 133.5, 139.3, 144.7, 145.5, 150.0, 152.1, 181.0 ppm.

HR-MS (ESI $^-$): calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{ClO}_5^-$ [M-H] $^-$: 315.0066, found: 315.0064.

8 Literaturverzeichnis

- ¹ J. Budka, *Kemet* **2000**, 4, 13-19.
- ² A. Fleming, *Bull. World Health Organ.* **1929**, 79, 780-790.
- ³ M. T. Madigan, J. M. Martinko, J. Parker, Brock Mikrobiologie, deutsche Übersetzung herausgegeben von Werner Goebel, 1. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg/Berlin **2000**, 577-582.
- ⁴ <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=2983>, Stand: 12.08.2019.
- ⁵ <http://www.hpriedler-group.de>, Stand: 12.08.2019.
- ⁶ H. Schrempf, U. Keller, *Streptomyceten: Relevanz für Ökologie, Medizin und Biotechnologie*, Springer-Verlag **2016**, 22-25.
- ⁷ A. Schatz, S. A. Waksman, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **1944**, 57, 244-248.
- ⁸ H. Drautz, W. Keller-Schierlein, H. Zähler, *Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen*, Archives of Microbiology, Springer-Verlag Berlin **1975**, Volume 106, Number 3, 175-190.
- ⁹ P. Lopez, A. Hornung, K. Welzel, C. Unsin, W. Wohlleben, T. Weber, S. Pelzer, *Gene* **2010**, 461, 5-14.
- ¹⁰ M. Dobler, W. Keller-Schierlein, *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 178-185.
- ¹¹ D. A. Hopwood, D. H. Sherman, *Annu. Rev. Genet.* **1990**, 24, 37-66.
- ¹² C. Heeck, A. Luzhetskyy, Y. Rebets, A. Bechthold, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 162-190.
- ¹³ T. Hofeditz, *Dissertation*, Universität Tübingen **2012**.
- ¹⁴ H. Bockholt, G. Udvarnoki, J. Rohr, U. Mocek, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2064-2069.
- ¹⁵ M. R. J. Salton, *J. Gen. Physiol.* **1968**, 52, 227-252.
- ¹⁶ S. C. Kinsky, *J. Bact.* **1962**, 83, 351-358.
- ¹⁷ E. F. Gale, E. Cundliffe, P. E. Reynolds, M. H. Richmond, M. J. Waring, *The molecular basis of antibiotic action*, Wiley, London-New York-Sidney-Toronto **1972**.
- ¹⁸ W. Pache, D. Chapman, *Arch. Mikrobiol.* **1969**, 66, 281-288.
- ¹⁹ H. R. Perkins, *Pharmacology & Therapeutics* **1982**, 16, 181.
- ²⁰ T. Pultar, *Dissertation*, Universität Tübingen **1988**.
- ²¹ WO2007079715 A2, C. Fischer, A. Hornung, M. Holzenkaempfer, S. Pelzer, H. Priefert, U.-D. Renner, S. Vierling, S.-E. Wohler, *Neue Lysolipin Derivate*, **2007**.
- ²² A. Hornung, *Dissertation*, Universität Freiburg im Breisgau **2005**.

- ²³ B. Bister, D. Bischoff, G. J. Nicholson, S. Stockert, J. Wink, C. Brunati, S. Donadio, S. Pelzer, W. Wohlleben, R. D. Süssmuth, *Chembiochem.* **2002**, 4, 658-662.
- ²⁴ A. Kilian, *Masterarbeit*, Universität Bonn **2015**.
- ²⁵ R. O. Duthaler, P. Mathies, W. Petter, C. Heuberger, V. Scherrer, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1217-1221.
- ²⁶ R. O. Duthaler, U. H. U. Wegmann, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1755-1766.
- ²⁷ R. O. Duthaler, V. Scherrer, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1767-1775.
- ²⁸ T. Voigt, *Dissertation*, Universität Bonn **2019**.
- ²⁹ W. Li, *Bachelorarbeit*, Universität Bonn **2015**.
- ³⁰ http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf, Stand: 28.08.2019.
- ³¹ M. D. Liptak, K. C. Gross, P. G. Seybold, S. Feldgus, G. C. Shields, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6421-6427.
- ³² M. Buccini, M. J. Piggott, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2490-2493.
- ³³ A. Yari, L. Darvishi, M. Shamsipur, *Analytica Chimica Acta* **2006**, 555, 329-335.
- ³⁴ S. R. Paik, J. H. Lee, D. H. Kim, C. S. Chang, J. Kim, *Arch. Biochem. Biophys.* **1994**, 344, 325.
- ³⁵ G. Kraus, F. Liu, *Tetrahedron Letters* **2012**, 53, 111-114.
- ³⁶ M. Inman, C. J. Moody, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2179-2187.
- ³⁷ Y. Feng, J. Liu, Y. P. Carrasco, J. B. MacMillan, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 22, 7130-7142.
- ³⁸ F. Lehmann, *Synlett* **2004**, 13, 2447-2448.
- ³⁹ A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3387.
- ⁴⁰ G. A. Grasa, R. Singh, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 269.
- ⁴¹ Y. F. Cheung, *Tetrahedron Letters* **1979**, 3809-3810.
- ⁴² X. Jia, Z. Wang, C. Xia, K. Ding, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 15288-15295.
- ⁴³ K. L. Nelson, *Am. Chem. Soc.* **1956**, 21, 2, 145-155.
- ⁴⁴ WO2016/160552 A1, D. M. Neumann, B. S. Jursic, *Antimicrobial Pyridinohydrazide And Hydratomethylpyridine-Based Agents* **2016**.
- ⁴⁵ D. V. Smil, A. Laurent, N. S. Spassova, A. G. Fallis, *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 5129-5132.
- ⁴⁶ R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg **2004**, 211-217.

- ⁴⁷ WO2U12/U371U8 A1, A. L. Banka, J. Botyanszki, S. H. Dickerson, M. Duan, M. R. Lefvers, R. B. McFadyen, C. B. Moore, A. M. Redman, J. B. Shotwell, V. W. F. Tai, M. D. Tallant, J. Xue, *Aminoquinoline Derivatives As Antiviral Agents* **2012**.
- ⁴⁸ N. Jiao, Z. Li, C. Xia, J. Liu, *ChemistrySelect* **2017**, 2, 4545-4556.
- ⁴⁹ J. van der Lee, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1926**, 45, 674-709.
- ⁵⁰ N. U. Hofsløkken, L. Skattebøl, *Ac. Chem. Scan.* **1999**, 53, 258-262.
- ⁵¹ M. E. Jung, T. I. Lazarova, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1553-1555.
- ⁵² Z. Wang, *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, 3. Band, Wiley-Verlag Hoboken NJ **2009**, 2329.
- ⁵³ G. Wittig, G. Fuhrmann, *Chem. Ber.* **1940**, 73, 1197-1218.
- ⁵⁴
- http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/000000.xml?f=templates&fn=default.htm&vid=gestisdeu:sdbdeu, Stand: 11.09.2019.
- ⁵⁵ <https://www.gesetze-im-internet.de/chemozonschichtv/index.html>, Stand: 11.09.2019.
- ⁵⁶ WO2016/040896 A1, P. Borgstrom, A. Chrastina, V. T. Baron, P. Abedinpour, K. L. Miller, *Compositions And Methods For Treatment Of Prostate Carcinoma* **2016**.
- ⁵⁷ E. Dalcanale, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 567-569.
- ⁵⁸ E. Fischer, A. Speier, *Chem. Ber.* **1895**, 28, 3252-3258.
- ⁵⁹ http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf, Stand: 04.12.2019.
- ⁶⁰ G. Mroß, H. Reinke, C. Fischer, P. Langer, *Tetrahedron* **2009**, 65, 3910-3917.
- ⁶¹ M. B. Andrus, E. J. Hicken, E. L. Meredith, B. L. Simmons, J. F. Cannon, *Org. Lett.* **2003**, 5, 21, 3859-3862.
- ⁶² V. Jeso, K. C. Nicolaou, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1161-1163.
- ⁶³ L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Inc. **2005**, 448-449.
- ⁶⁴ M. Rueda-Becerril, O. Mahé, M. Drouin, M. B. Majewski, J. G. West, M. O. Wolf, G. M. Sammis, J.-F. Paquin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 2637-2641.
- ⁶⁵ A. Termentzi, I. Khouri, T. Gaslonde, S. Prado, B. Saint-Joanis, F. Bardou, E. P. Amanatiadou, I. S. Vizirianakis, J. Kordulakova, M. Jackson, R. Brosch, Y. L. Janin, M. Daffé, F. Tillequin, S. Michel, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5833-5847.
- ⁶⁶ L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Inc. **2005**, 424-425.

- ⁶⁷ C. Glaser, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1869**, 2, 422-424.
- ⁶⁸ <https://www.organische-chemie.ch/OC/Namen/glaser.htm>, Stand: 04.10.2019.
- ⁶⁹ H. Lindlar, R. Dubuis, *Organic Syntheses* **1966**, 46, 89-91.
- ⁷⁰ P. A. Wender, C. R. D. Correia, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2523-2525.
- ⁷¹ https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_DE_CB4851976.htm, Stand: 27.09.2019.
- ⁷² M. Reinhard an der Heiden, *Dissertation*, Darmstadt **2006**.
- ⁷³ E. Richmond, J. Moran, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 6922-6929.
- ⁷⁴ [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Map%3A_Organic_Chemistry_\(Bruice\)/14%3A_NMR_Spectroscopy/14.12%3A_Coupling_Constants_Identify_Coupled_Protons](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Map%3A_Organic_Chemistry_(Bruice)/14%3A_NMR_Spectroscopy/14.12%3A_Coupling_Constants_Identify_Coupled_Protons), Stand: 02.10.2019.
- ⁷⁵ http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/3/anc/nmr_spek/zweidimensionale_nmr.vlu/Page/vsc/de/ch/3/anc/nmr_spek/m_50/nmr_10_6/zweidnoesy_m50te0104.vscml.html, Stand: 02.10.2019.
- ⁷⁶ F. B. Mallory, C. W. Mallory, *Org. React.* **1984**, 30, 1-456.
- ⁷⁷ K. B. Jørgensen, *Molecules* **2010**, 15, 4334-4358.
- ⁷⁸ L. Liu, B. Yang, T. J. Katz, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3769-3775.
- ⁷⁹ M. Mastalerz, W. Hueggenberg, G. Dyker, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3977-3978.
- ⁸⁰ H. R. Talele, M. J. Gohil, A. V. Bedekar, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, 82, 9, 1182-1186.
- ⁸¹ T. Matsushima, S. Kobayashi, S. Watanabe, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7799-7806.
- ⁸² <http://www.analytik.ethz.ch/vorlesungen/biopharm/Spektroskopie/UV.pdf>, Stand: 10.10.2019.
- ⁸³ S. Trosien, S. R. Waldvogel, *Org. Lett.* **2012**, 14, 12, 2976-2979.
- ⁸⁴ N. S. Srinivasan, D. G. Lee, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1574-1574.
- ⁸⁵ S. Thangaraj, W.-S. Tsao, Y.-W. Luo, Y.-J. Lee, C.-F. Chang, C.-C. Lin, B.-J. Uang, C.-C. Yu, J.-H. Guh, C.-M. Teng, *Tetrahedron* **2011**, 67, 6166-6172.

http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/12/oc/vlu_organik/aromaten/reaktionen/reaktionen_aromaten.vlu/

Page/vsc/de/ch/12/oc/aromaten/reaktionen/ar_se/i_m_effekte/i_m_effekte.vscml.html,

Stand: 16.10.2019.

⁸⁷ X. Pu, X. Qi, J. M. Ready, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10364-10365.

⁸⁸ F. Lara-Ochoa, G. Espinosa-Pérez, *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 7007-7010.

⁸⁹ K. Wongma, N. Bunbamrung, T. Thongpanchang, *Tetraherdon* **2016**, 72, 1533-1540.

⁹⁰ M. J. S. Dewar, T. Nakaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 7134-7135.

⁹¹ M. M. M. Pinto, M. E. Sousa, M. S. J. Nascimento, *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 2517-2538.

⁹² Y. Na, *J. Phar. Pharm.* **2009**, 61, 707-712.

⁹³ D. K. Winter, D. L. Sloman, J. A. Porco Jr., *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 382-391.

⁹⁴ M. R. Naimi-Jamal, J. Mokhtari, M. G. Dekamin, G. Kaupp, *Eur. J. Chem.* **2009**, 3567-3572.

⁹⁵ L. De Luca, A. Mezzetti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 11949-11953.

⁹⁶ X. Chen, W. Jia, R. Guo, T. W. Graham, M. A. Gullons, K. Abdur-Rashid, *Dalton Trans.* **2009**, 1407-1410.

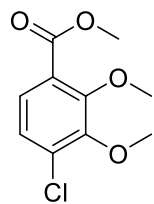
⁹⁷ S. L. Crawley, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2003**, 5, 18, 3169-3171.

⁹⁸ M. Inman, C. J. Moody, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2179-2187.

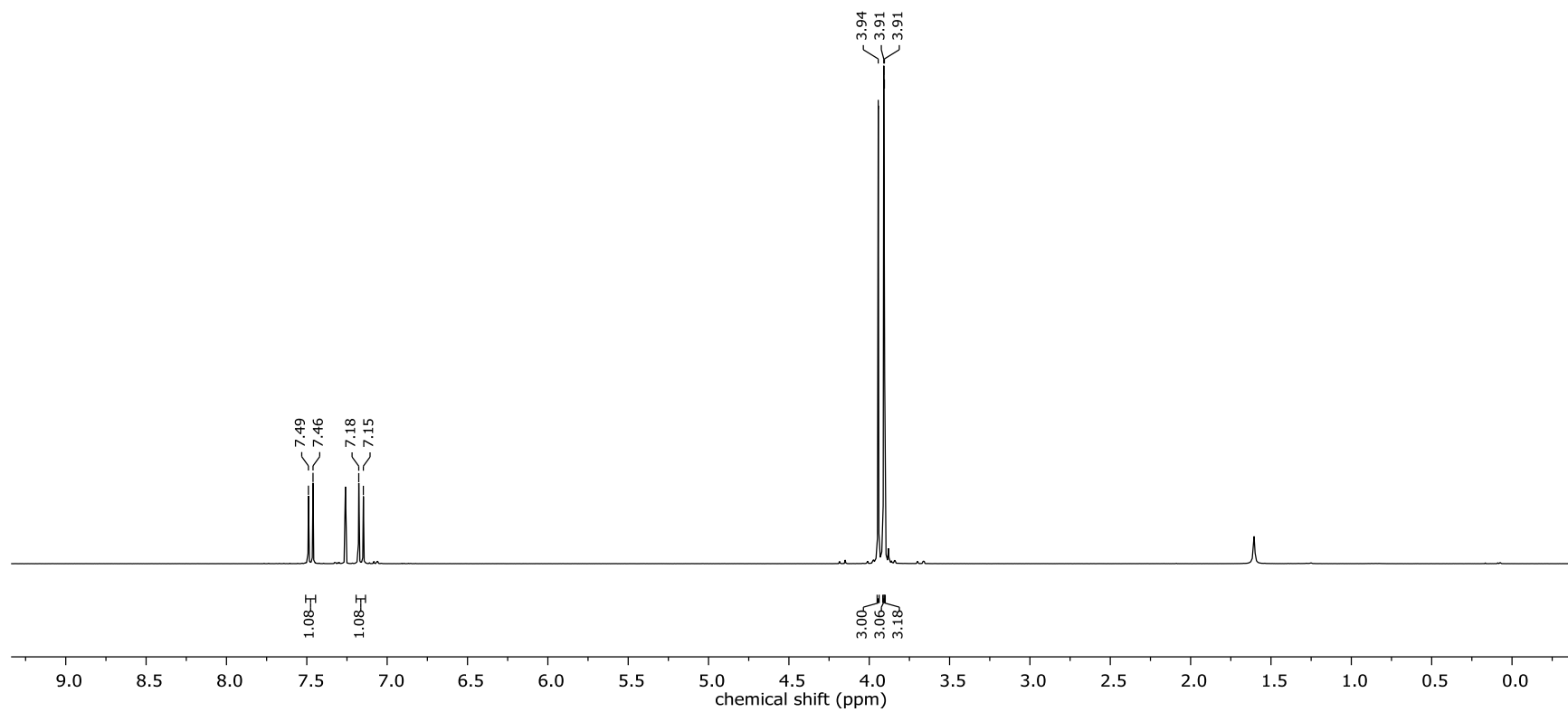
⁹⁹ Y. Feng, J. Liu, Y. P. Carrasco, J. B. MacMillan, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 22, 7130-7142.

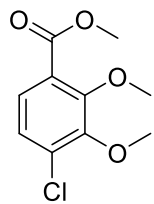
¹⁰⁰ S. Kishimoto, S. Nishimura, M. Hatano, M. Igarashi, H. Kakeya, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 6076-6082.

9 Spektrenanhang

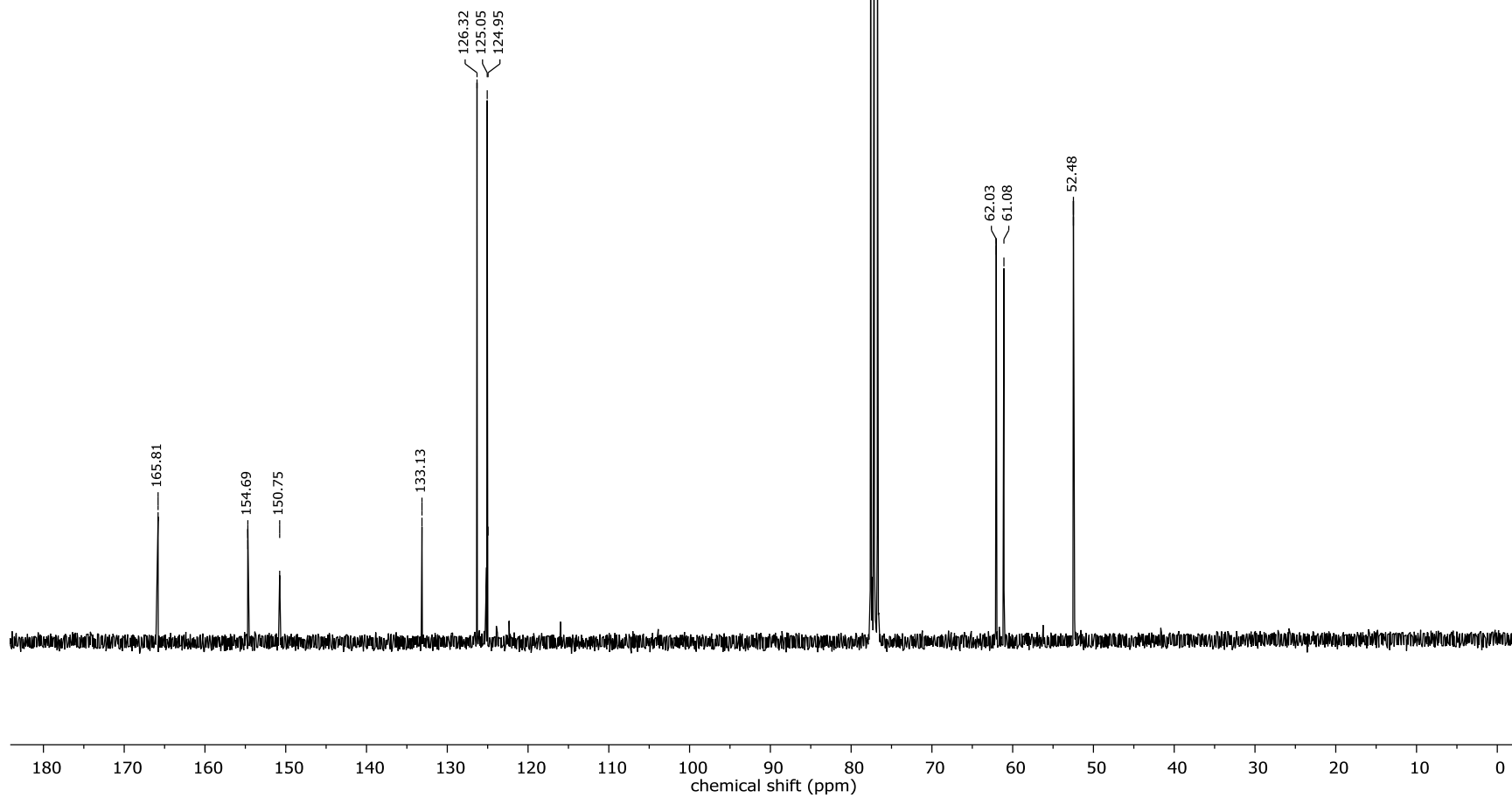


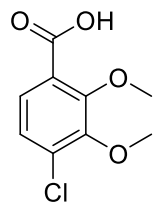
52'



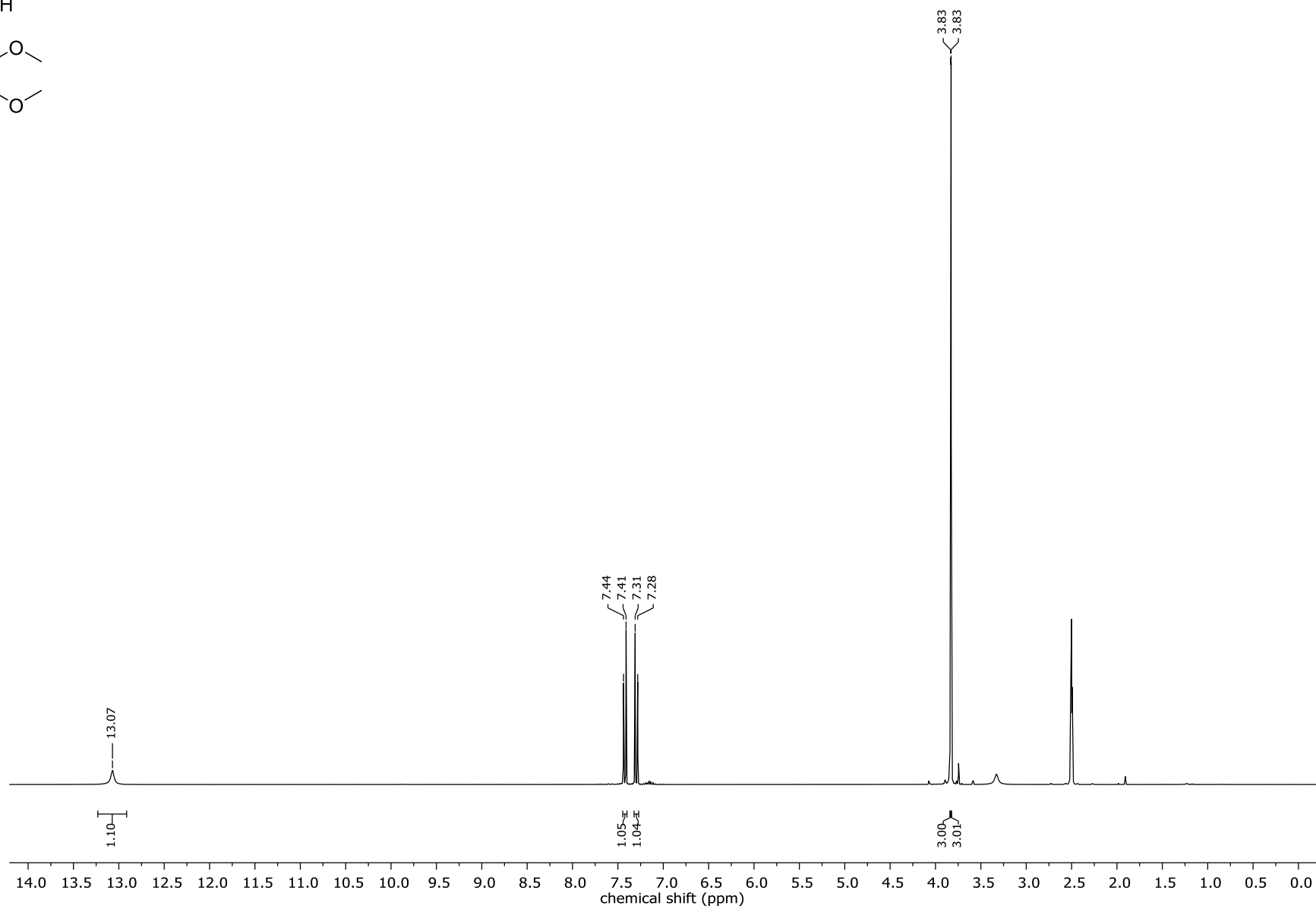


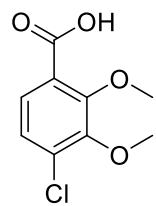
52'



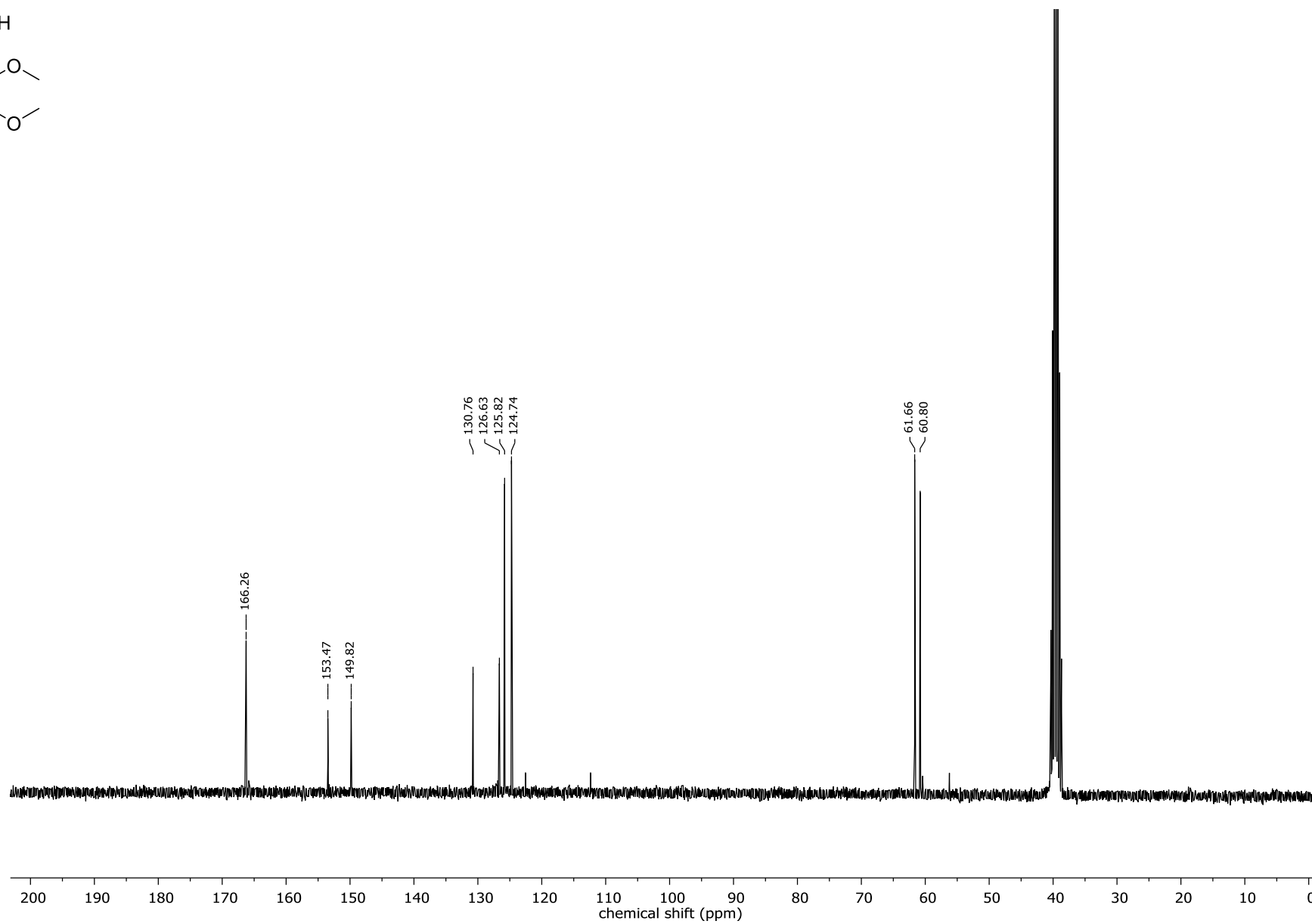


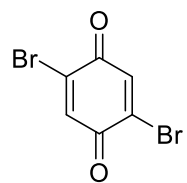
45



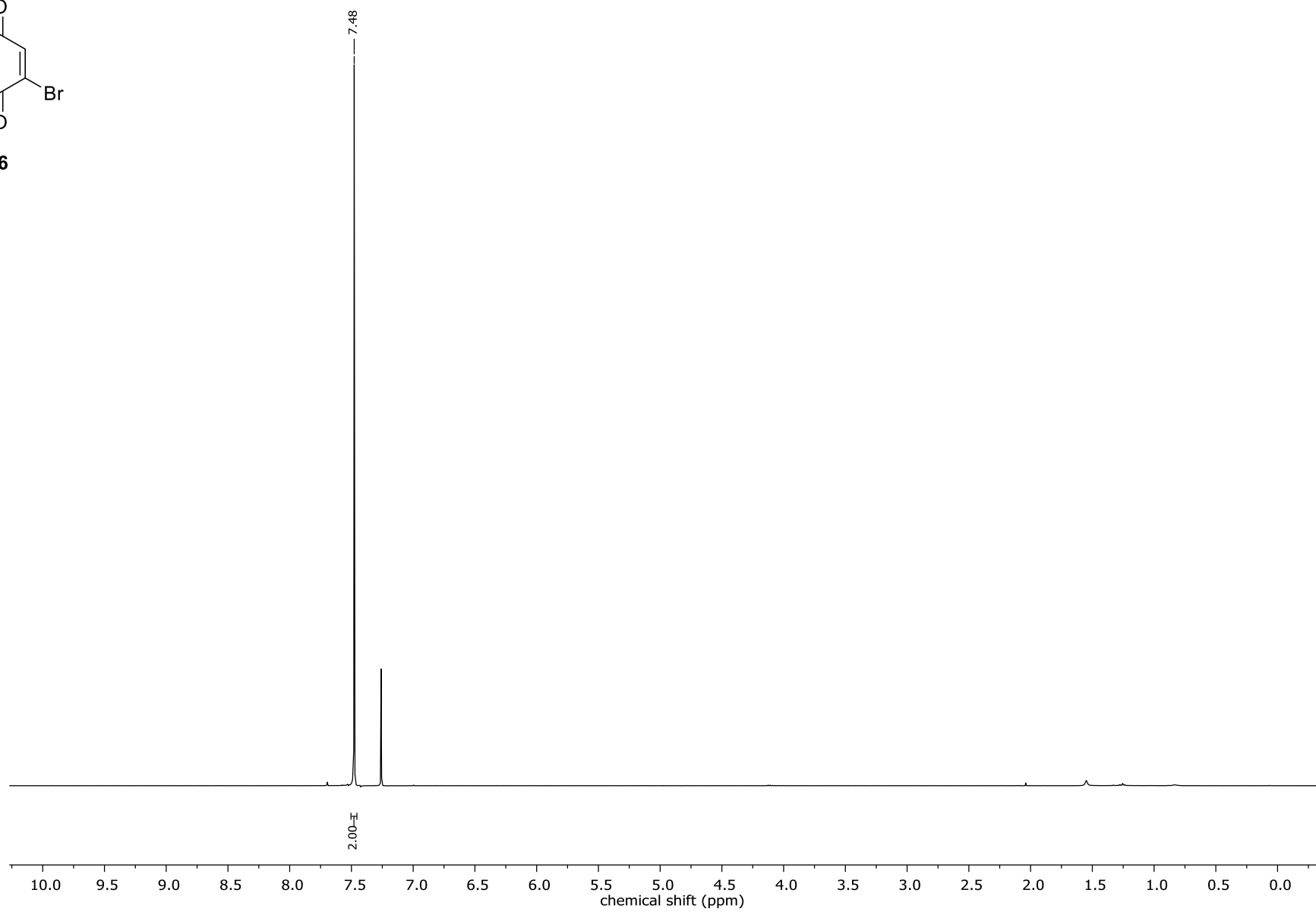


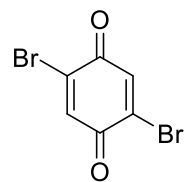
45



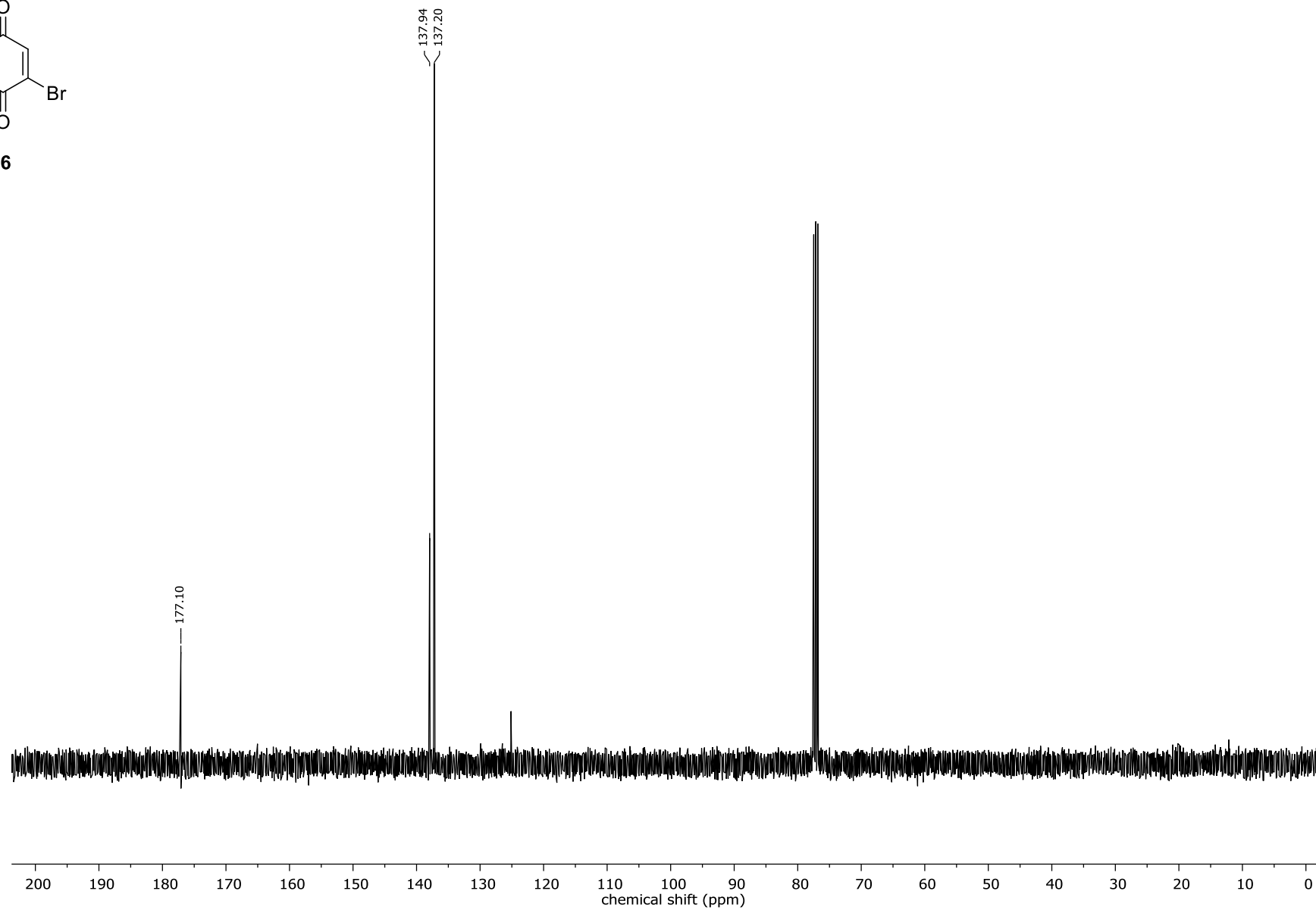


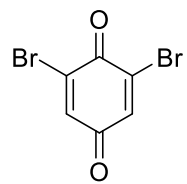
86



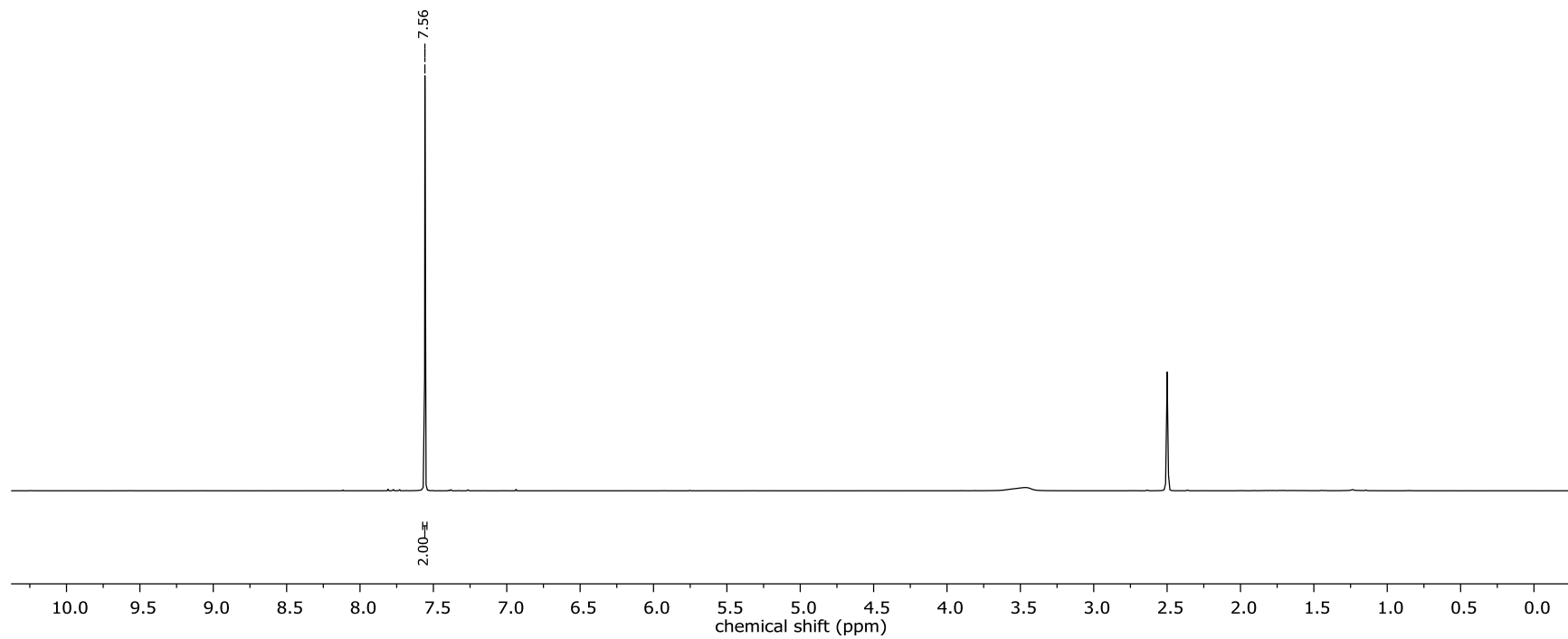


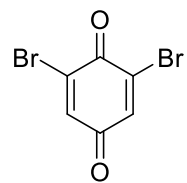
86



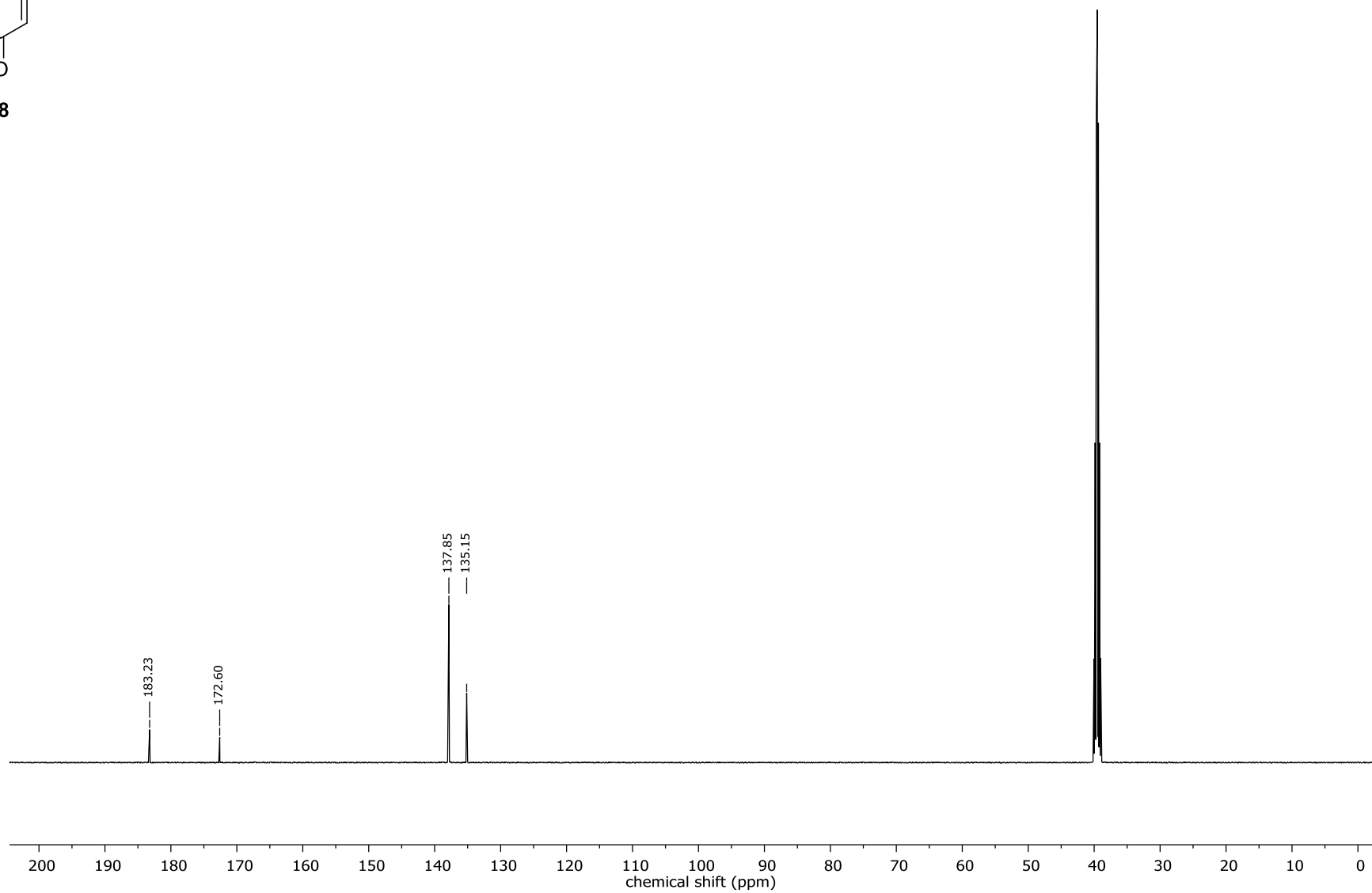


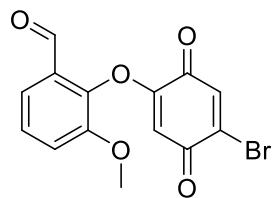
88



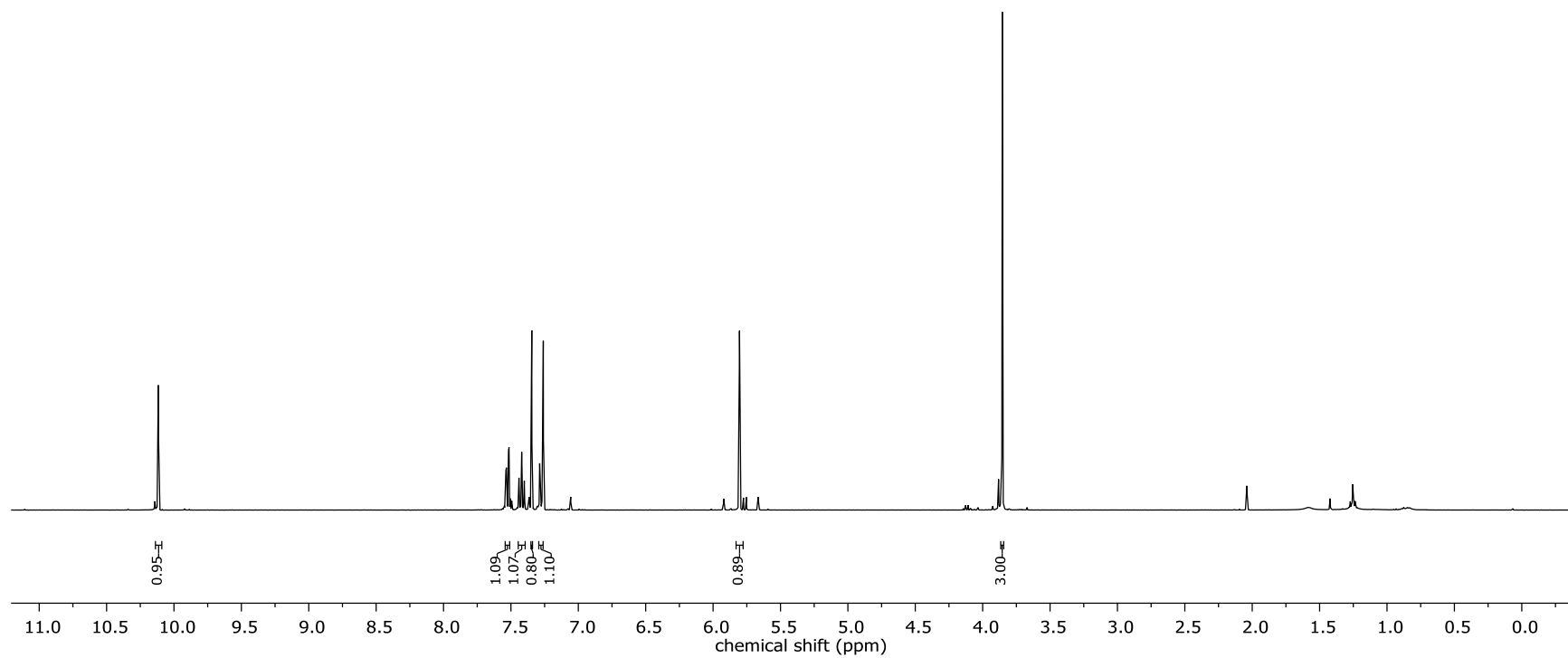


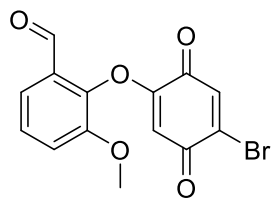
88



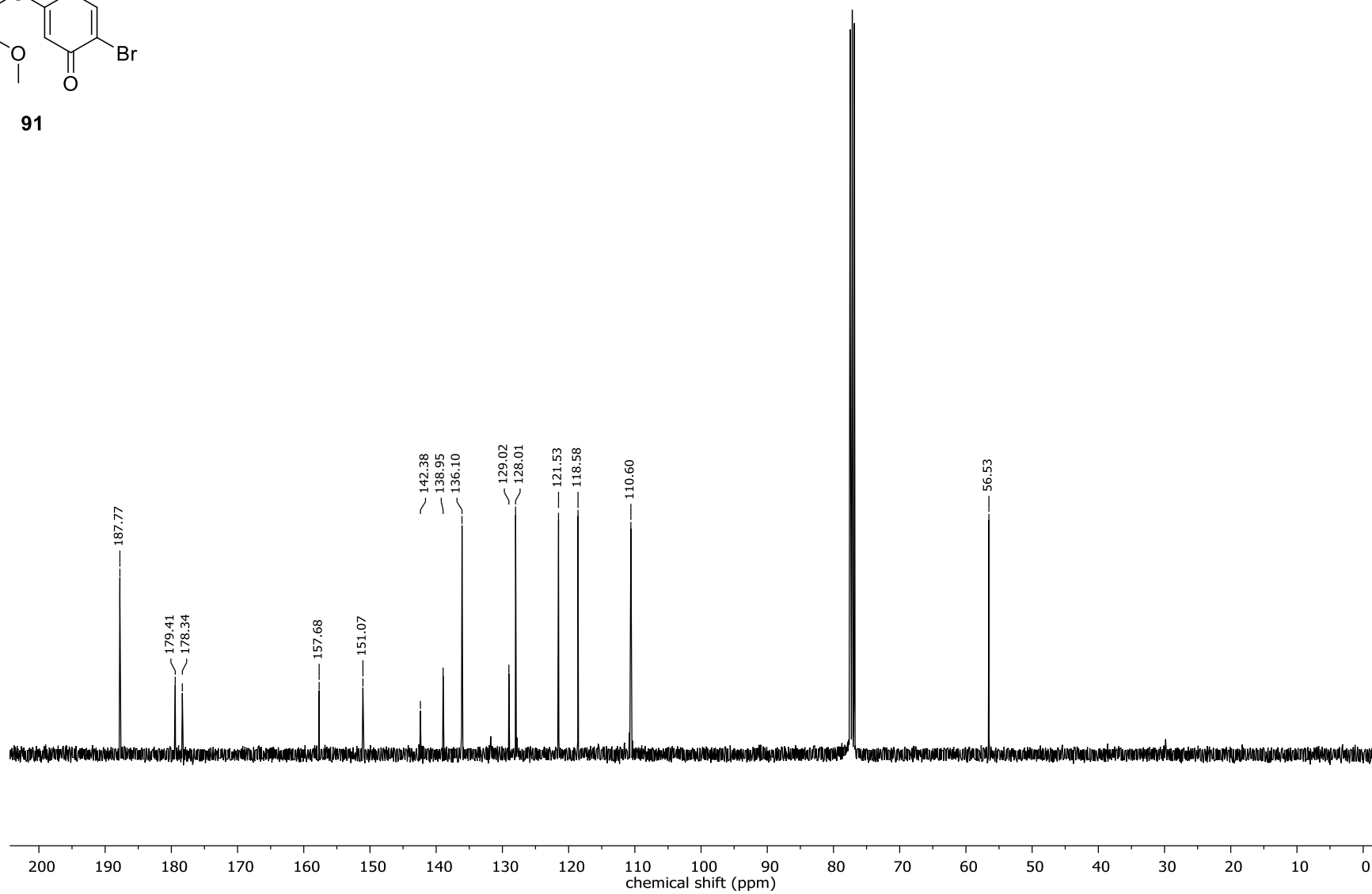


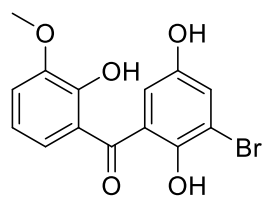
91



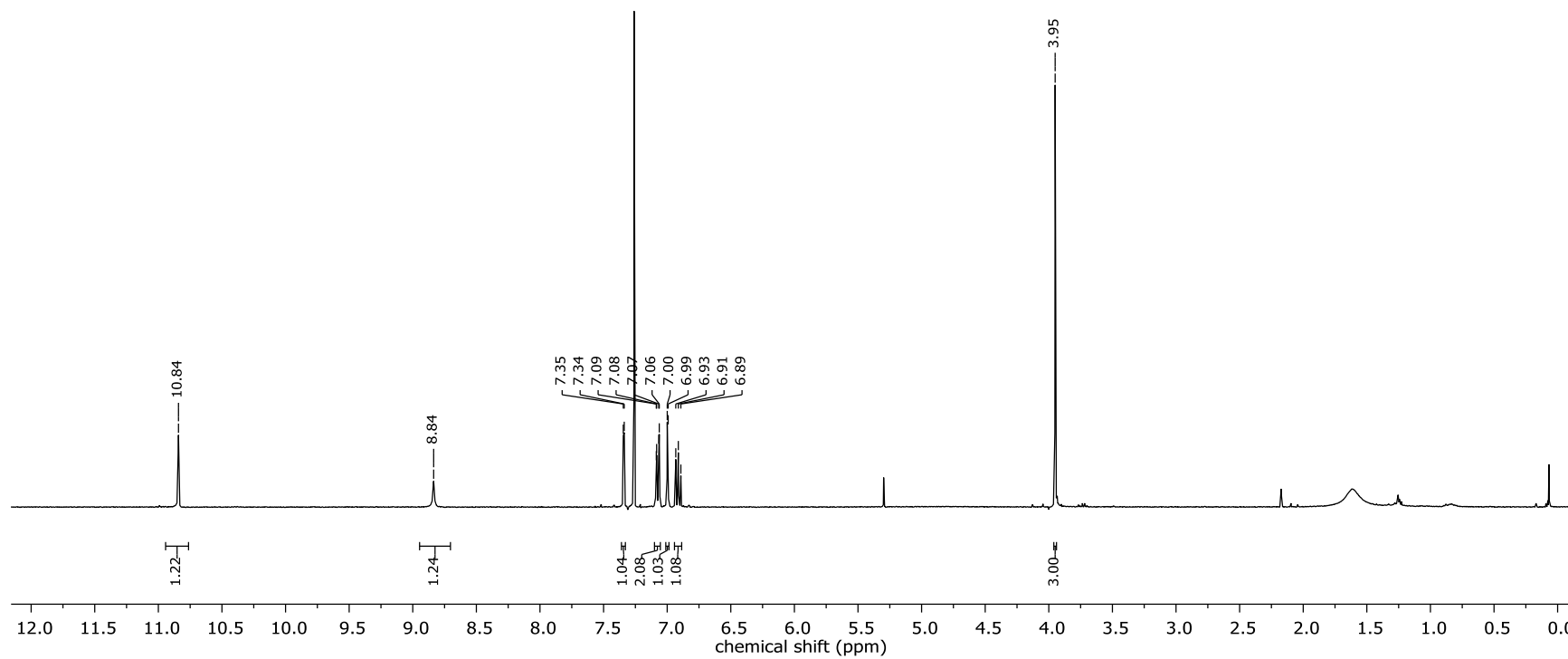


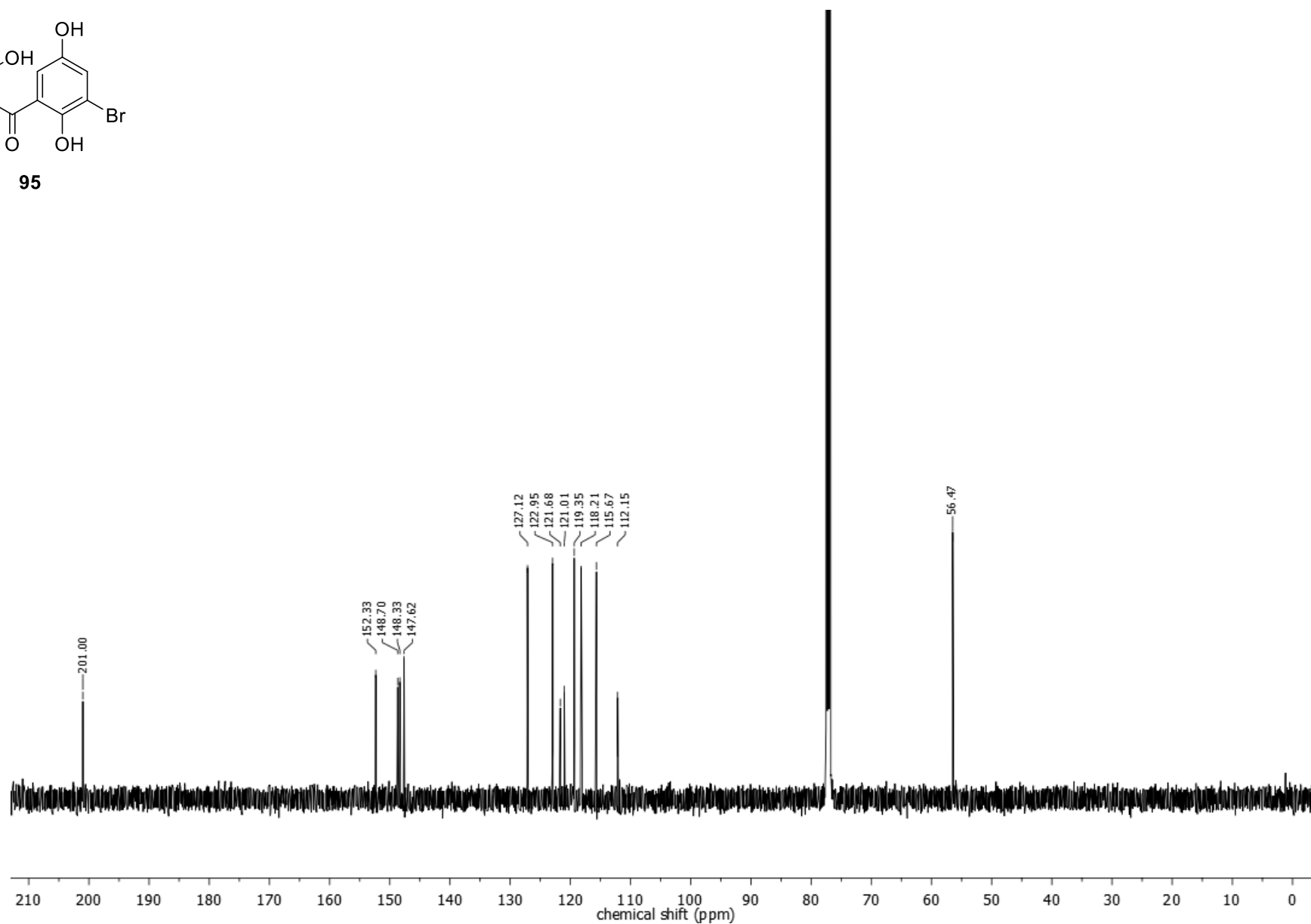
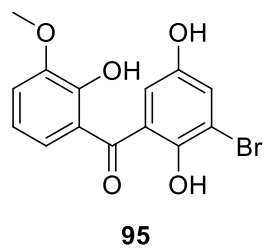
91

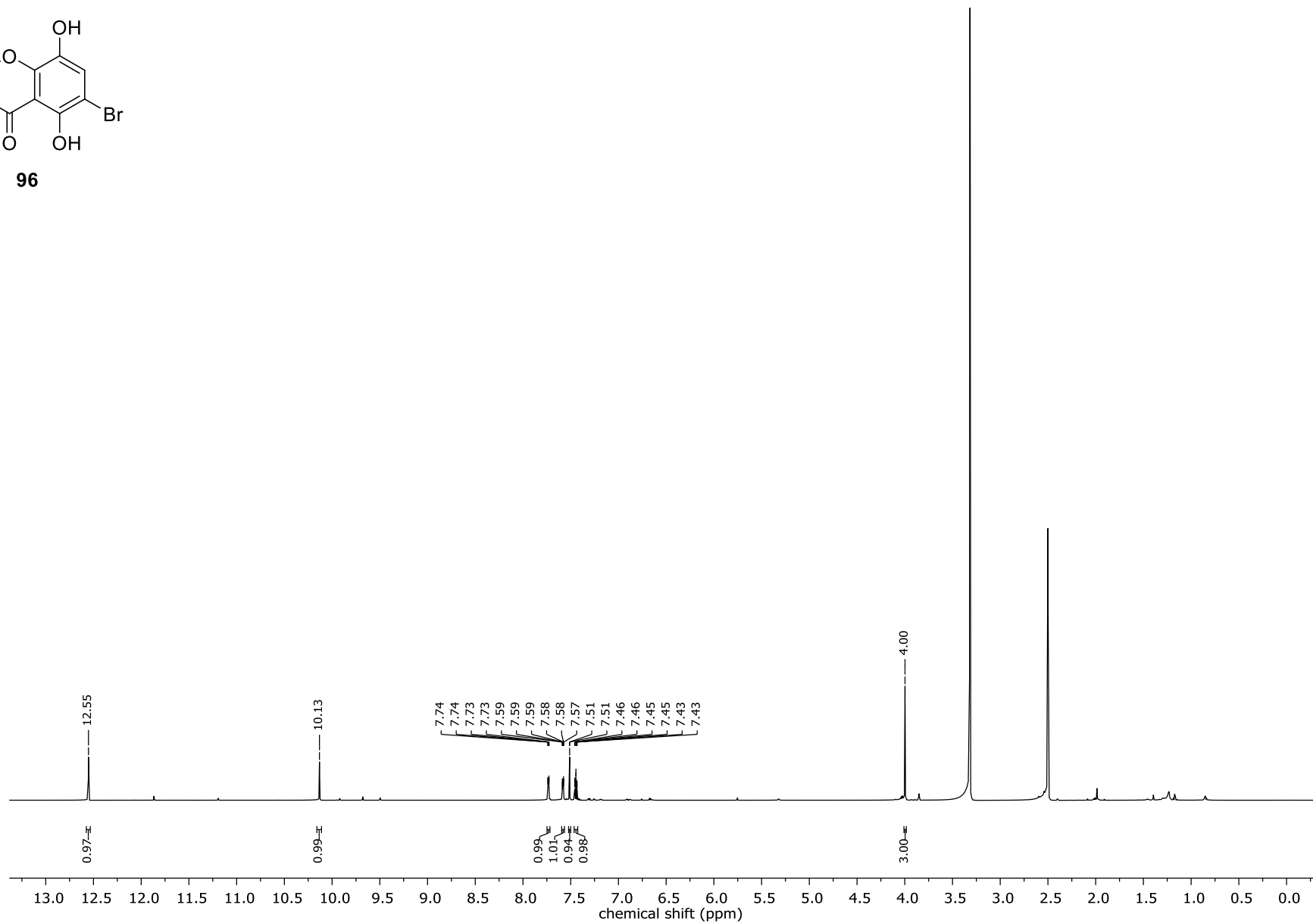
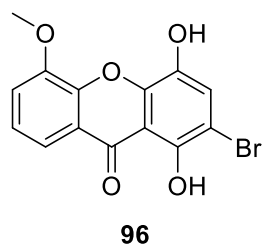


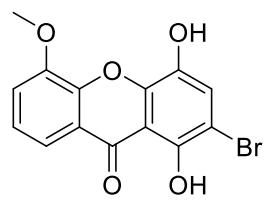


95

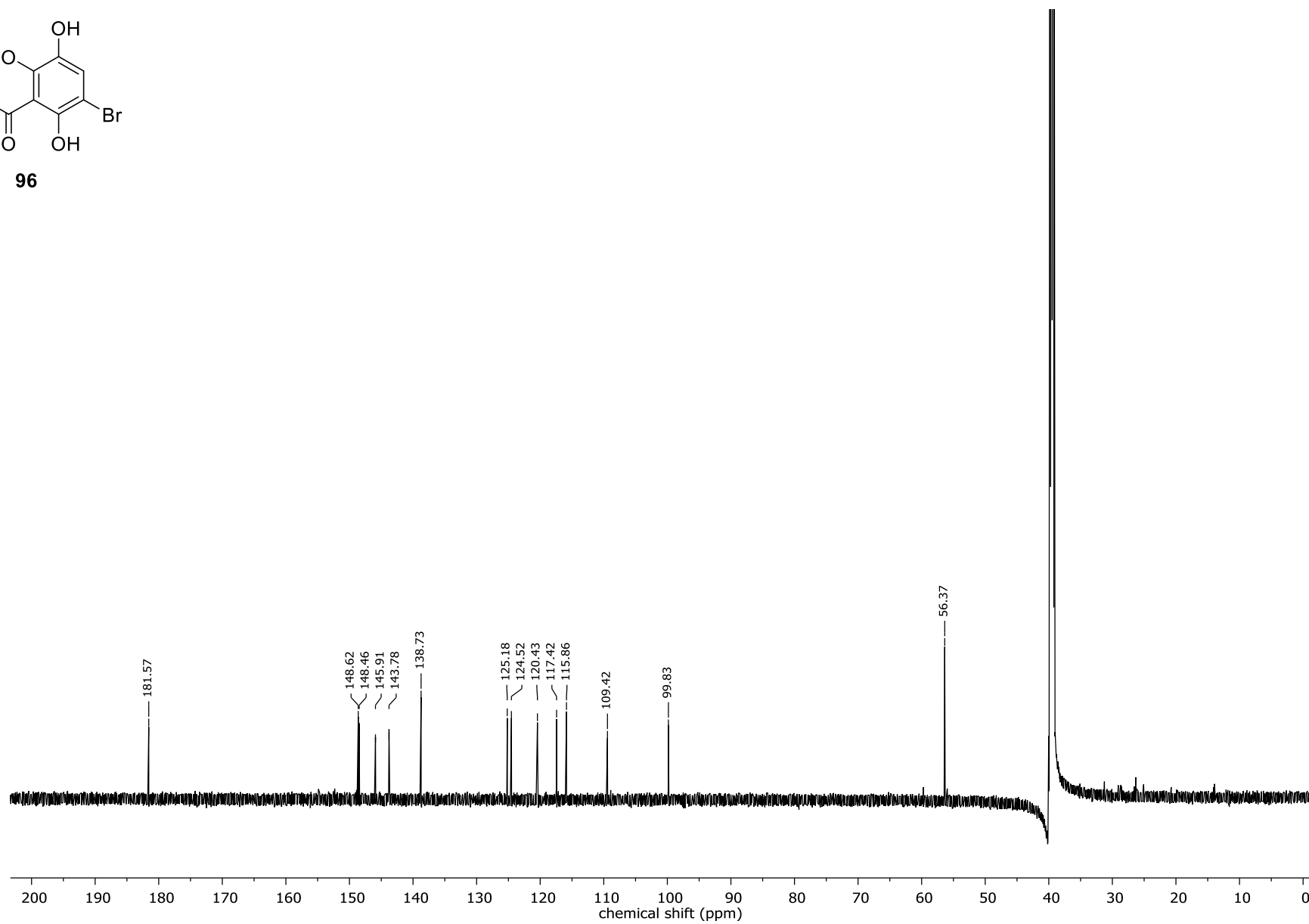


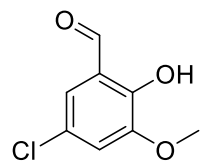




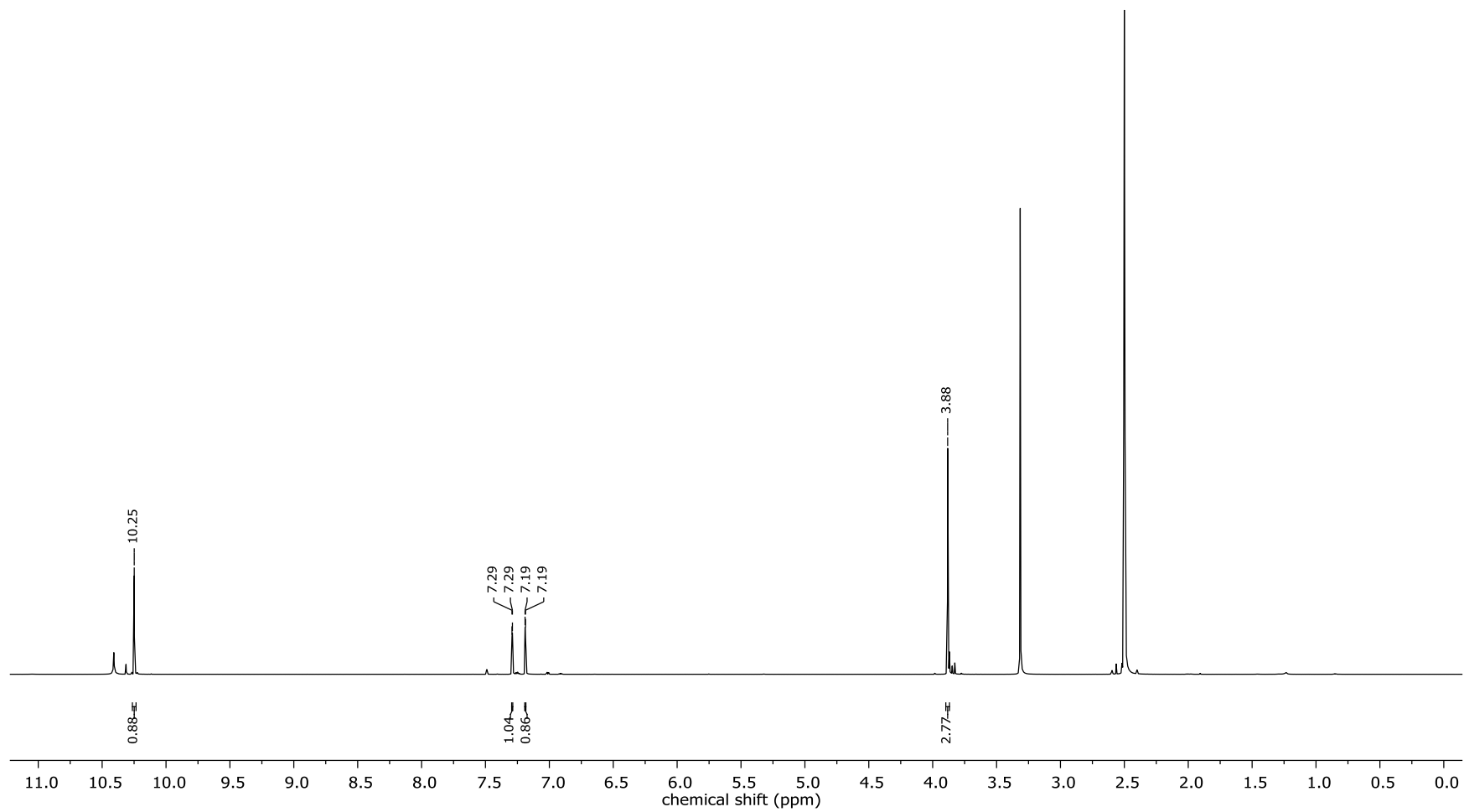


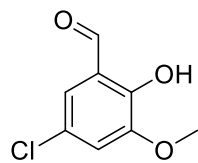
96



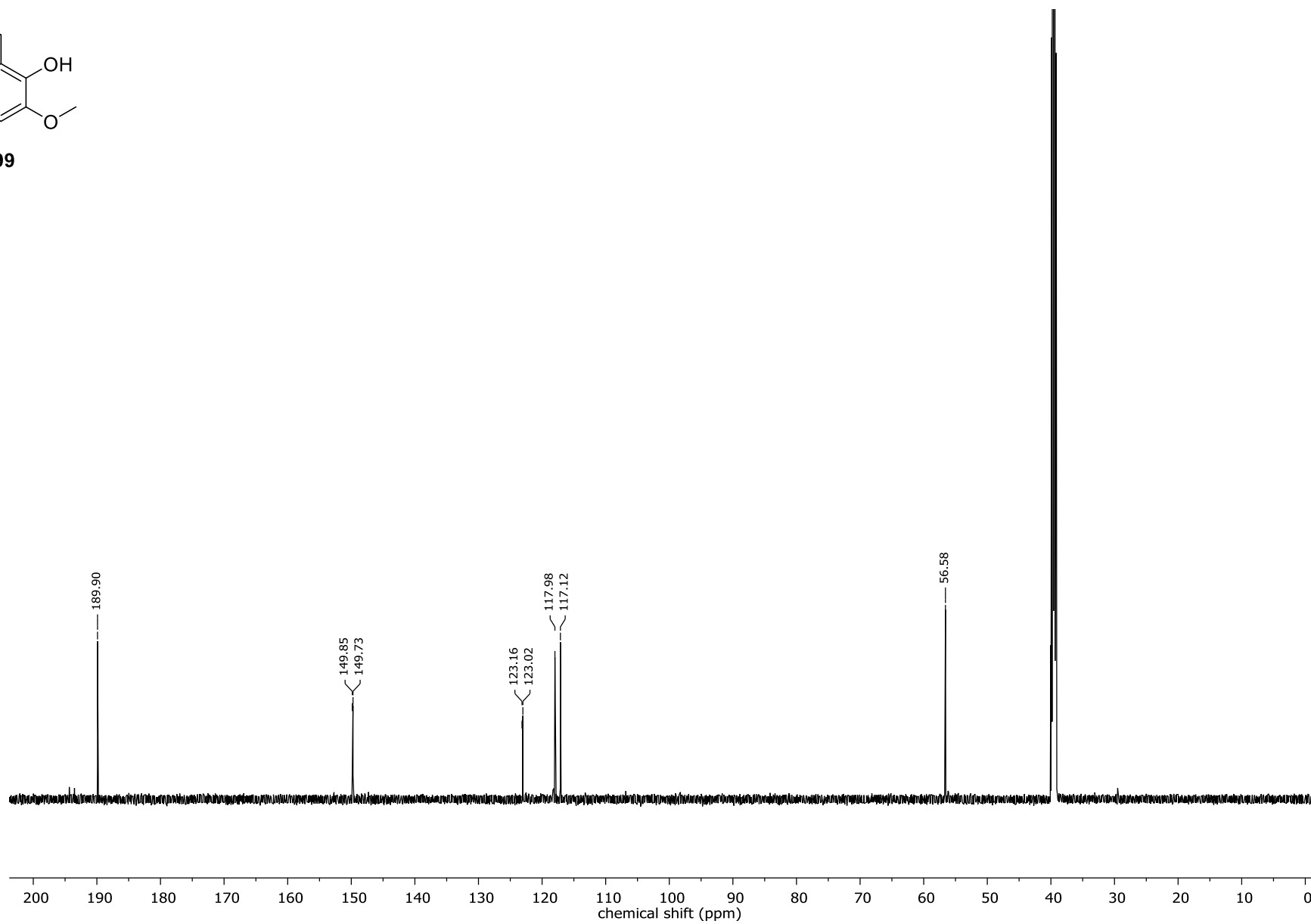


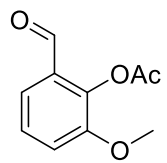
99



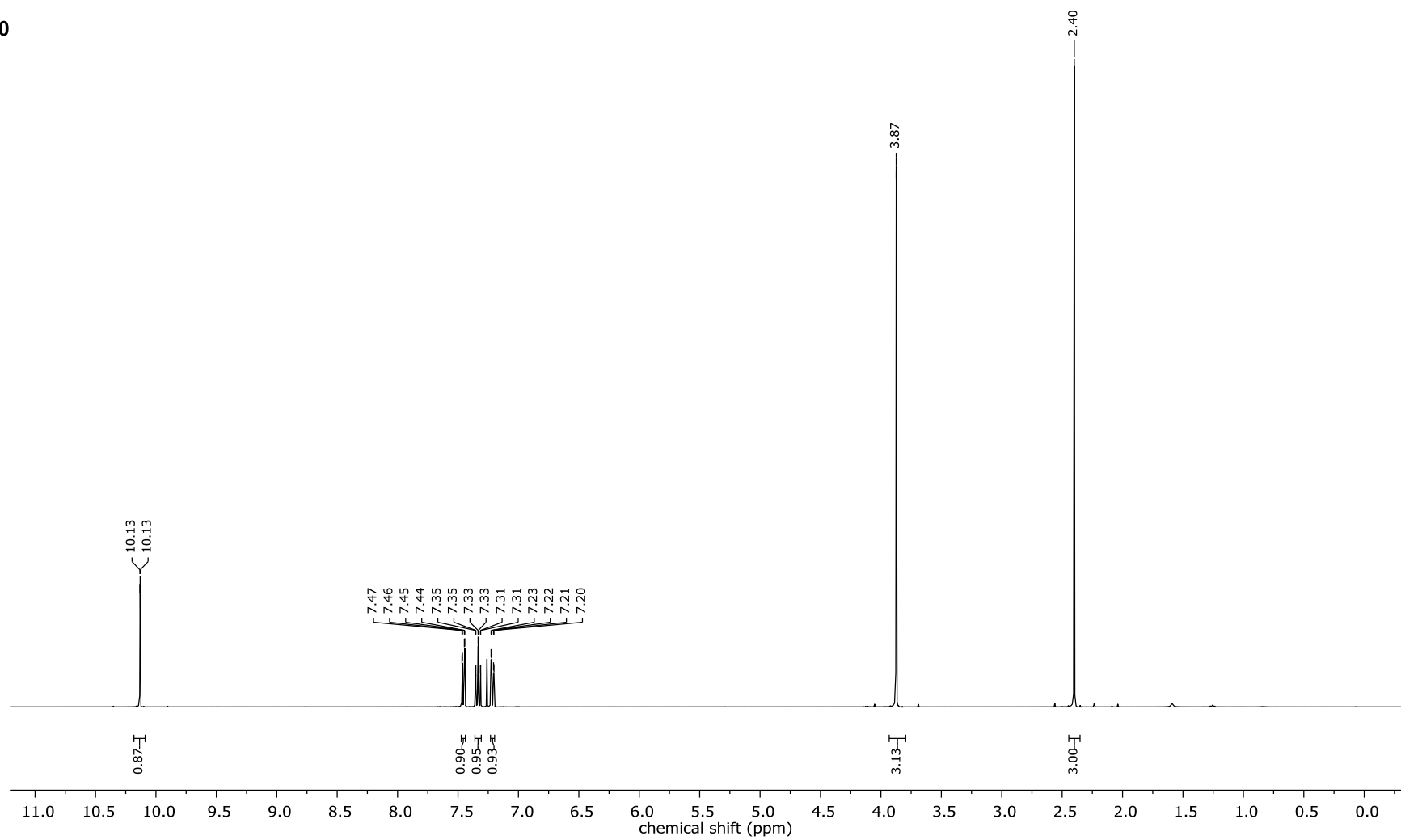


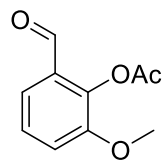
99



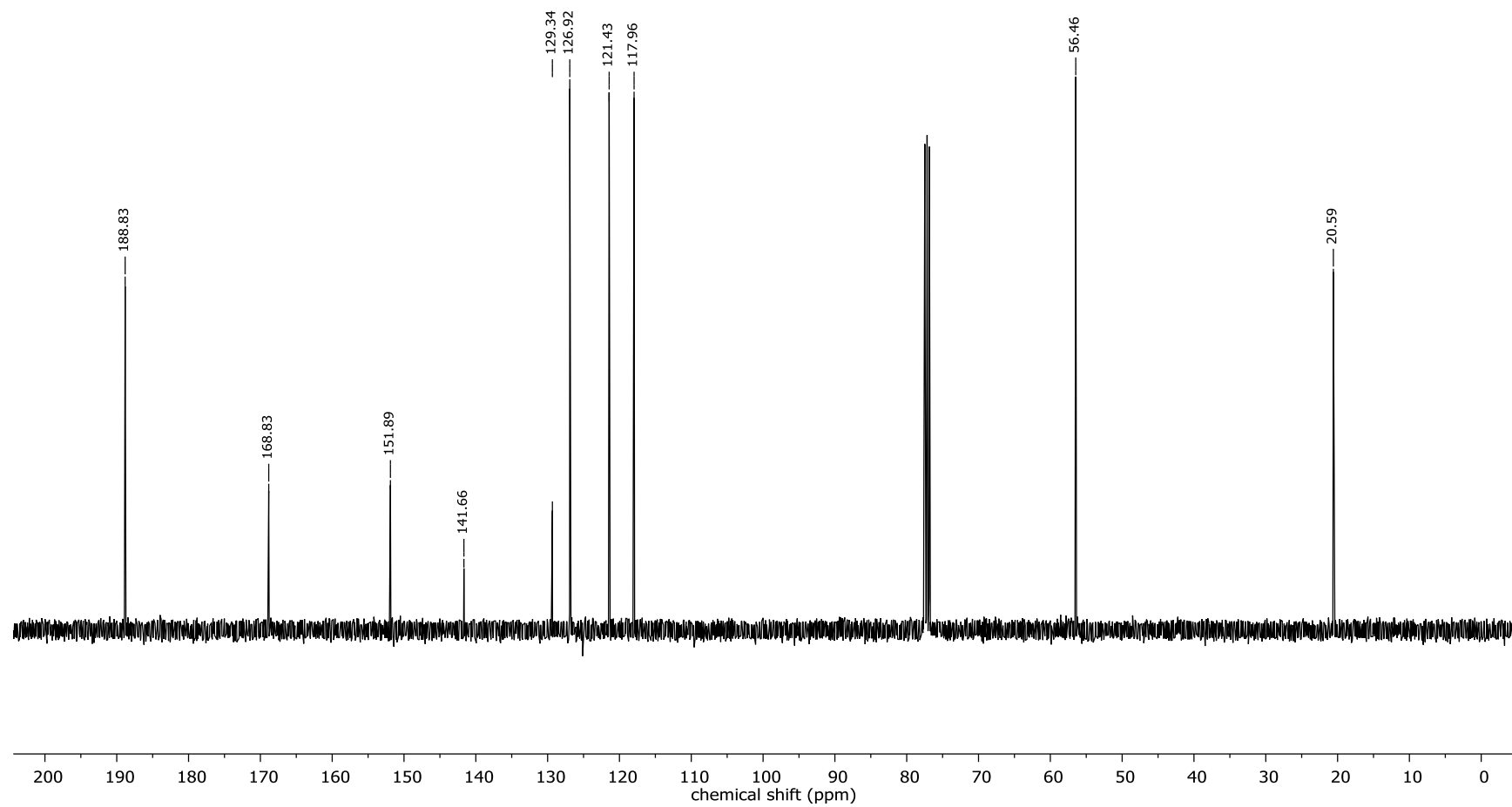


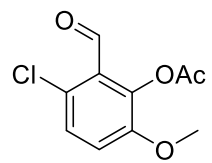
100



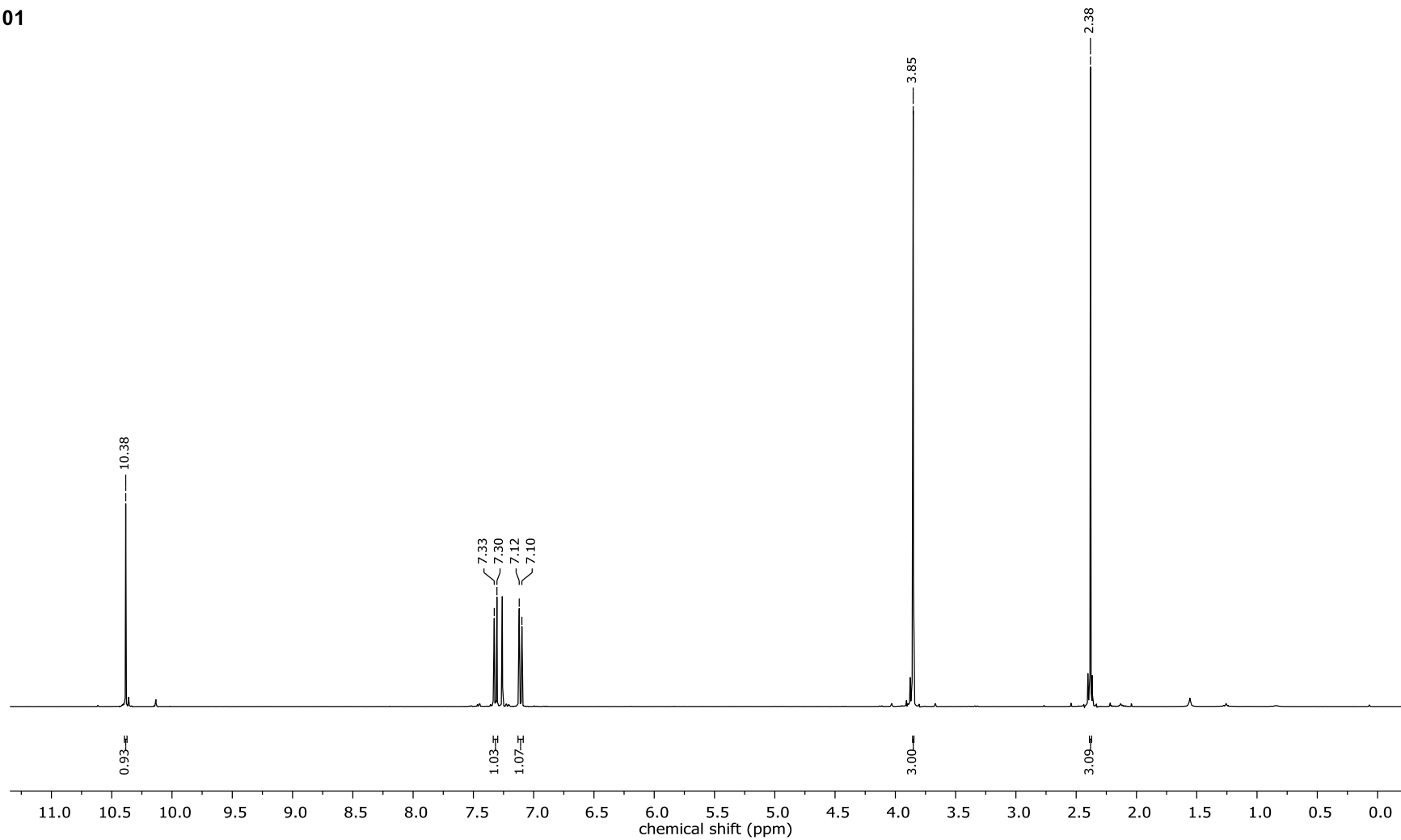


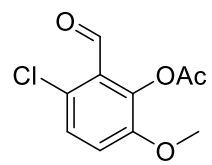
100



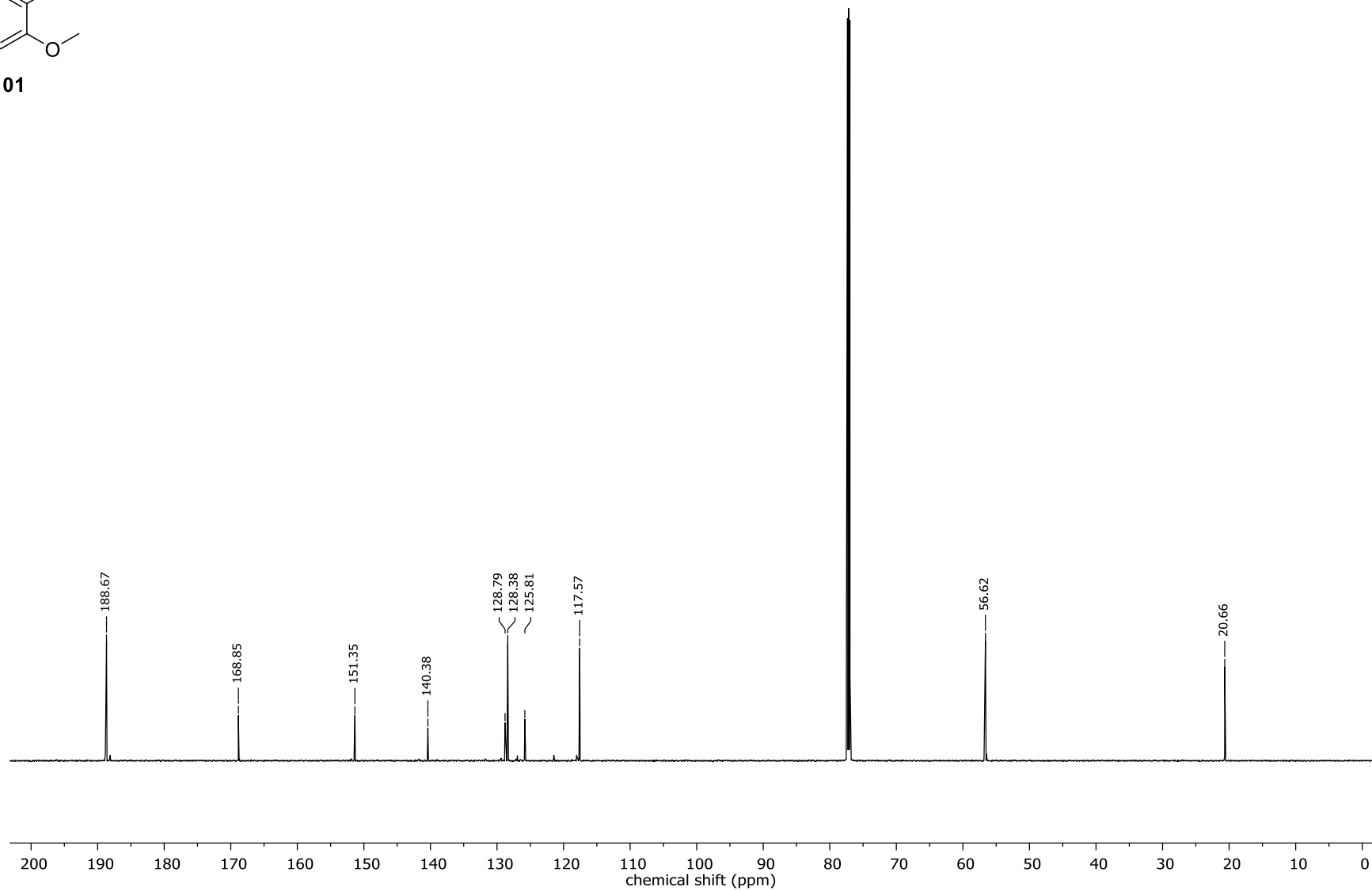


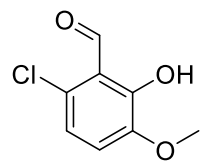
101



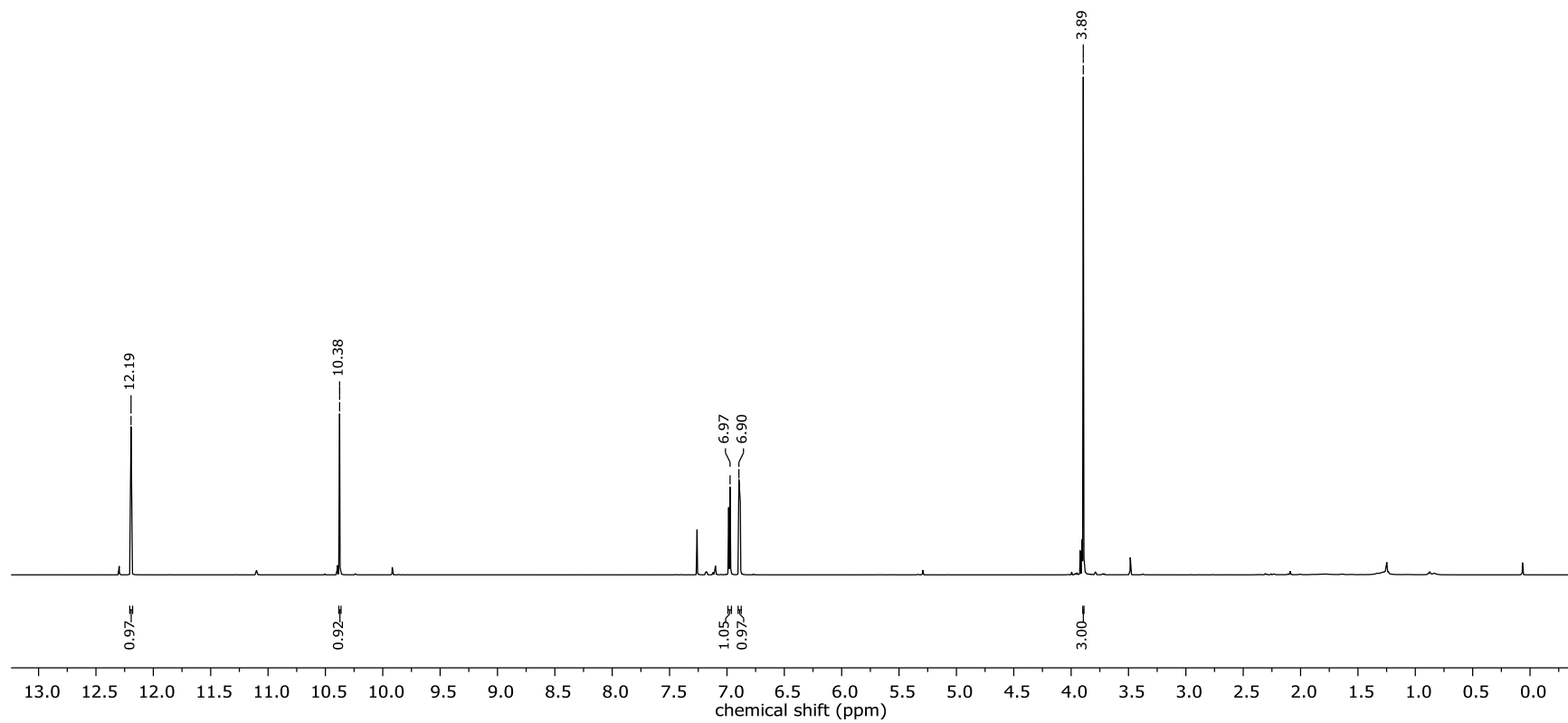


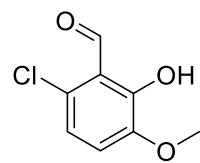
101



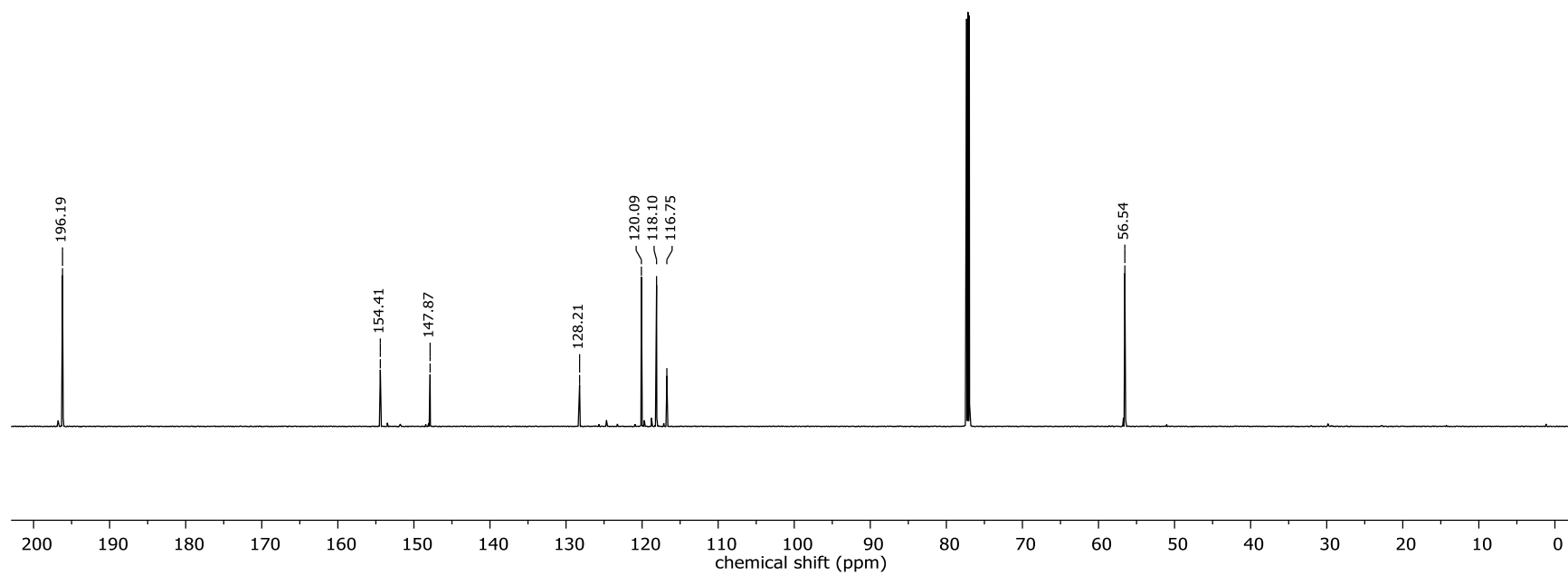


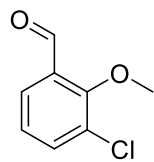
102



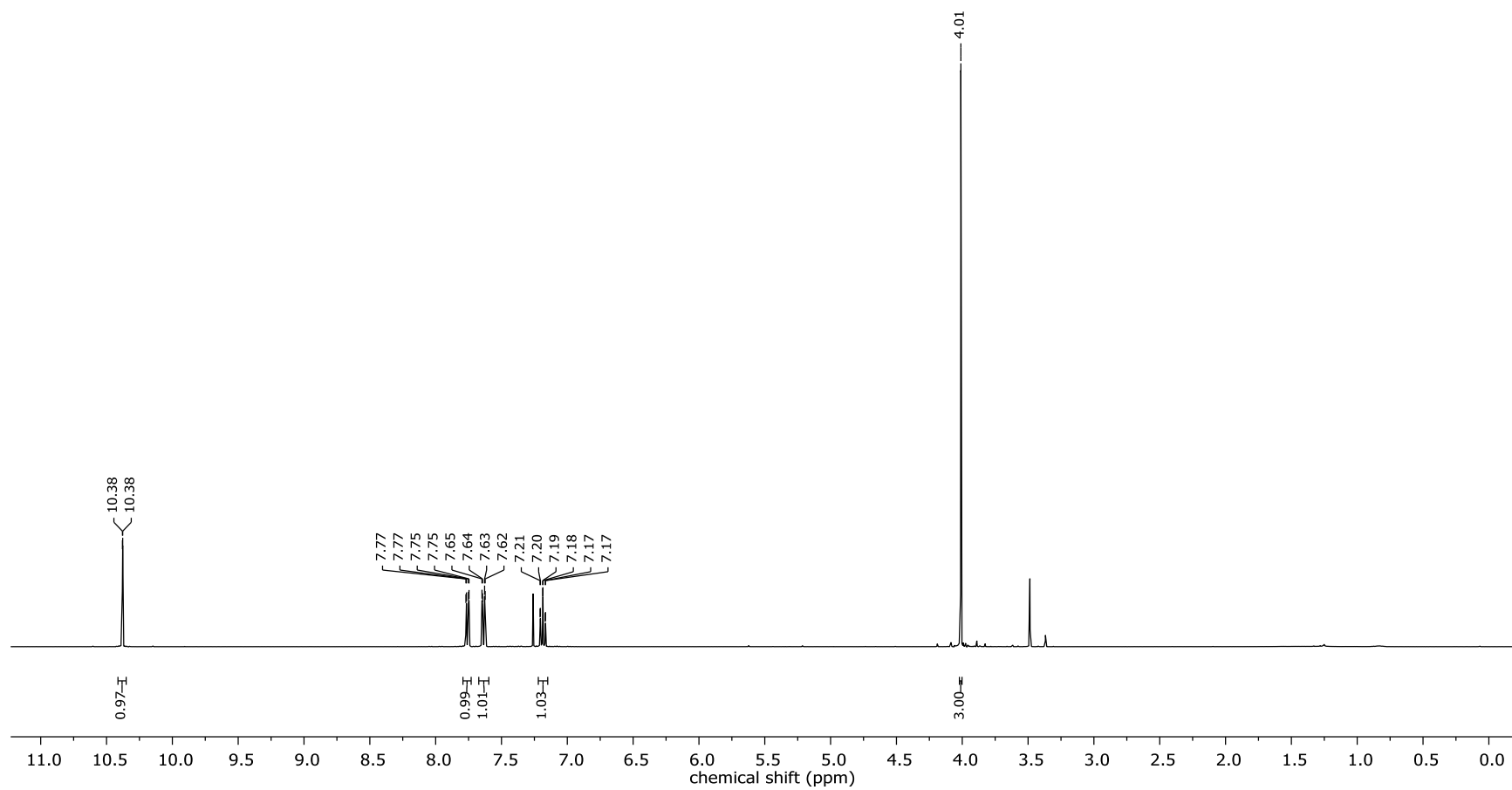


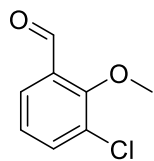
102



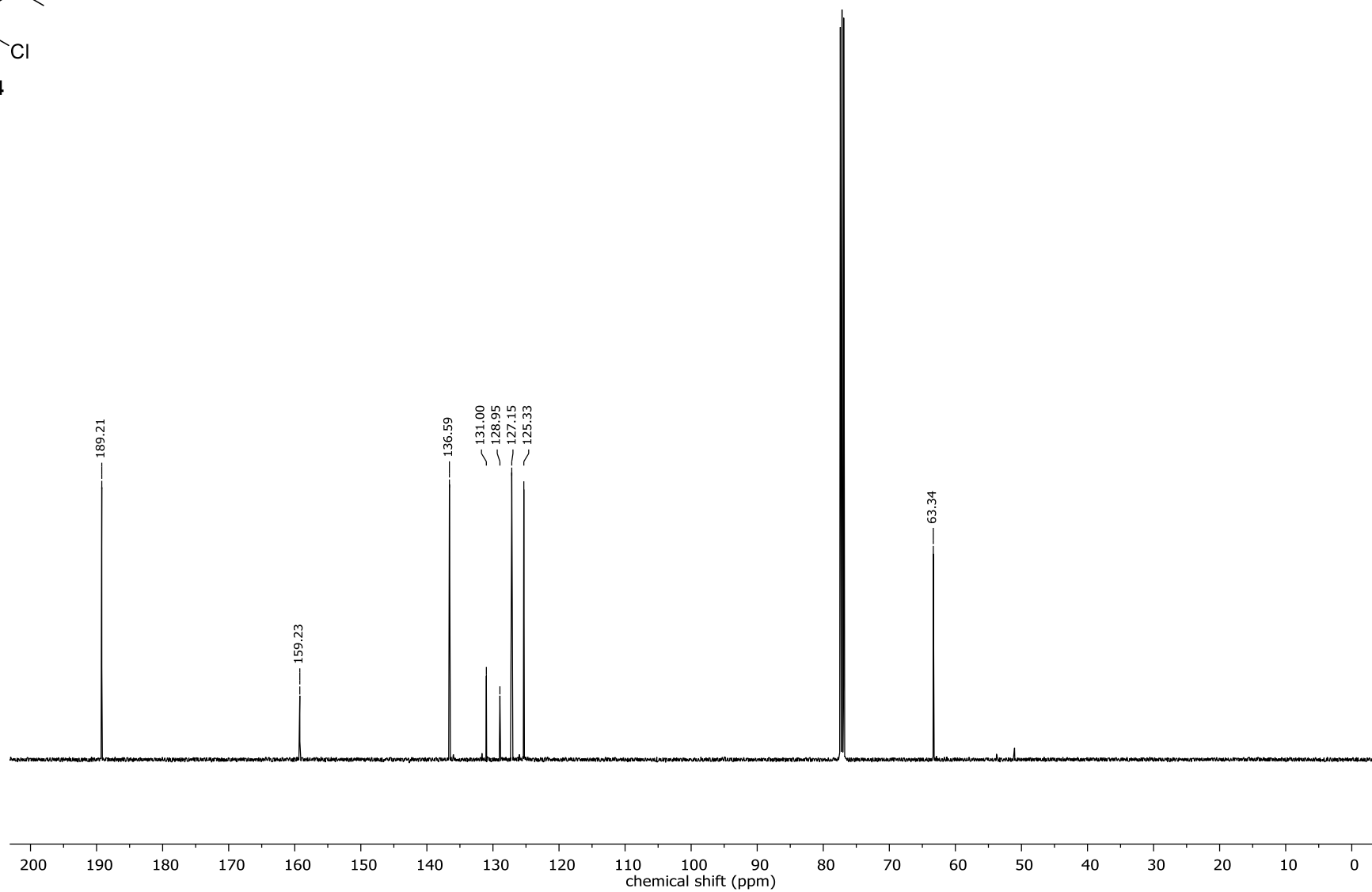


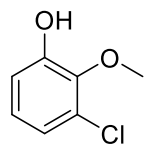
104



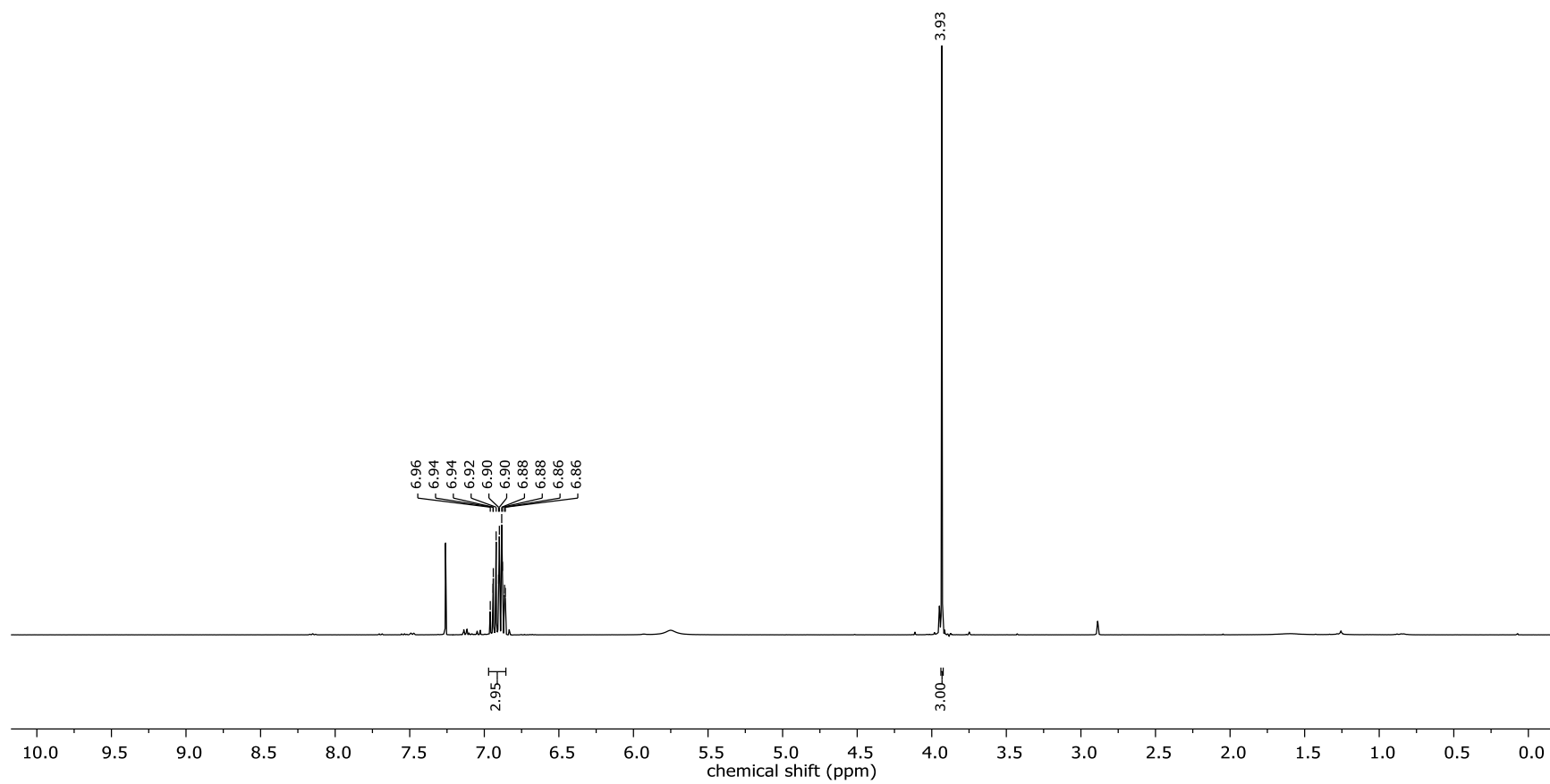


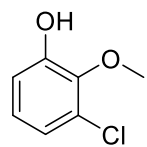
104



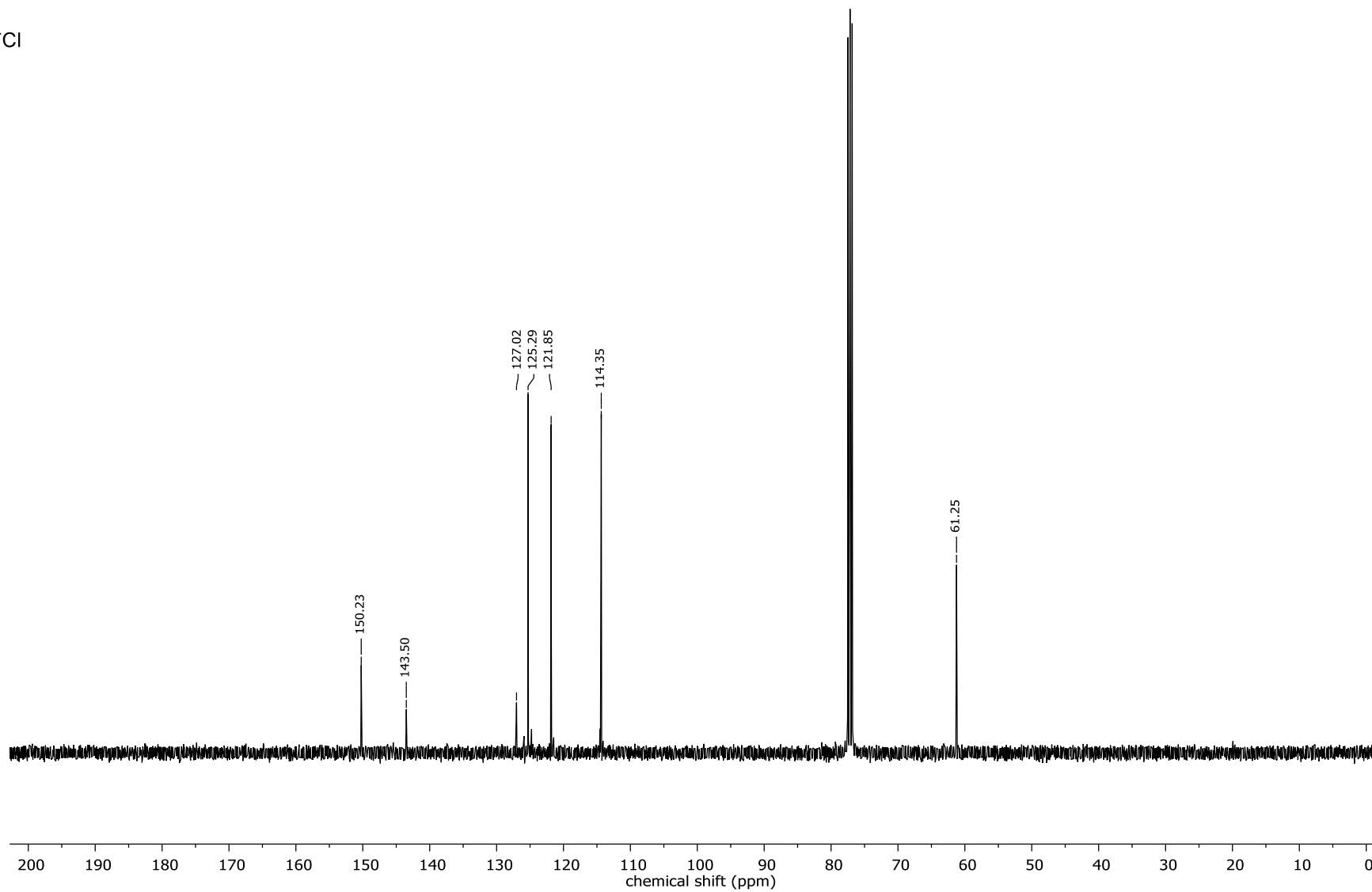


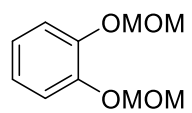
105



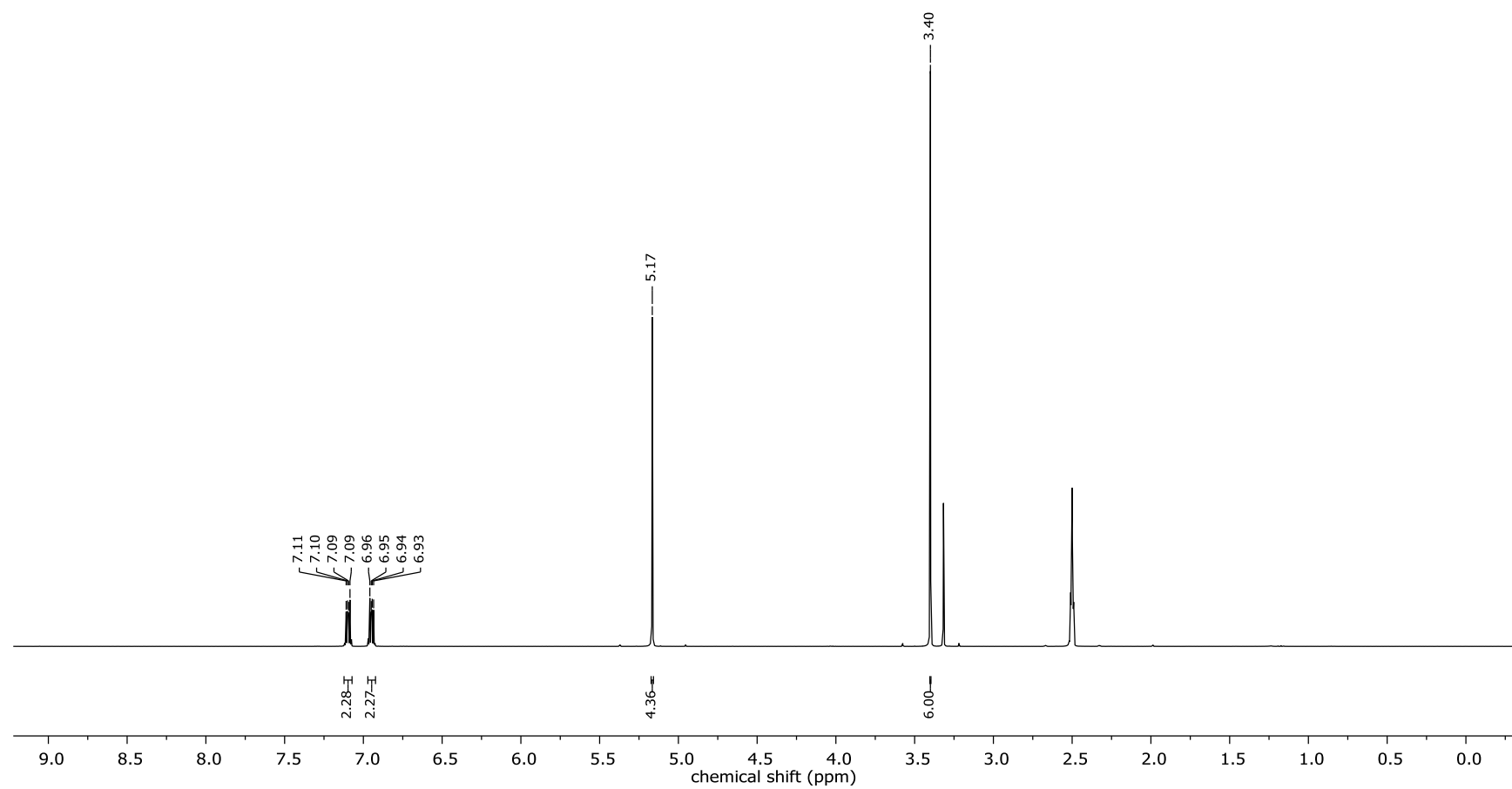


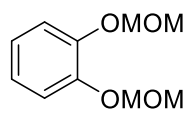
105



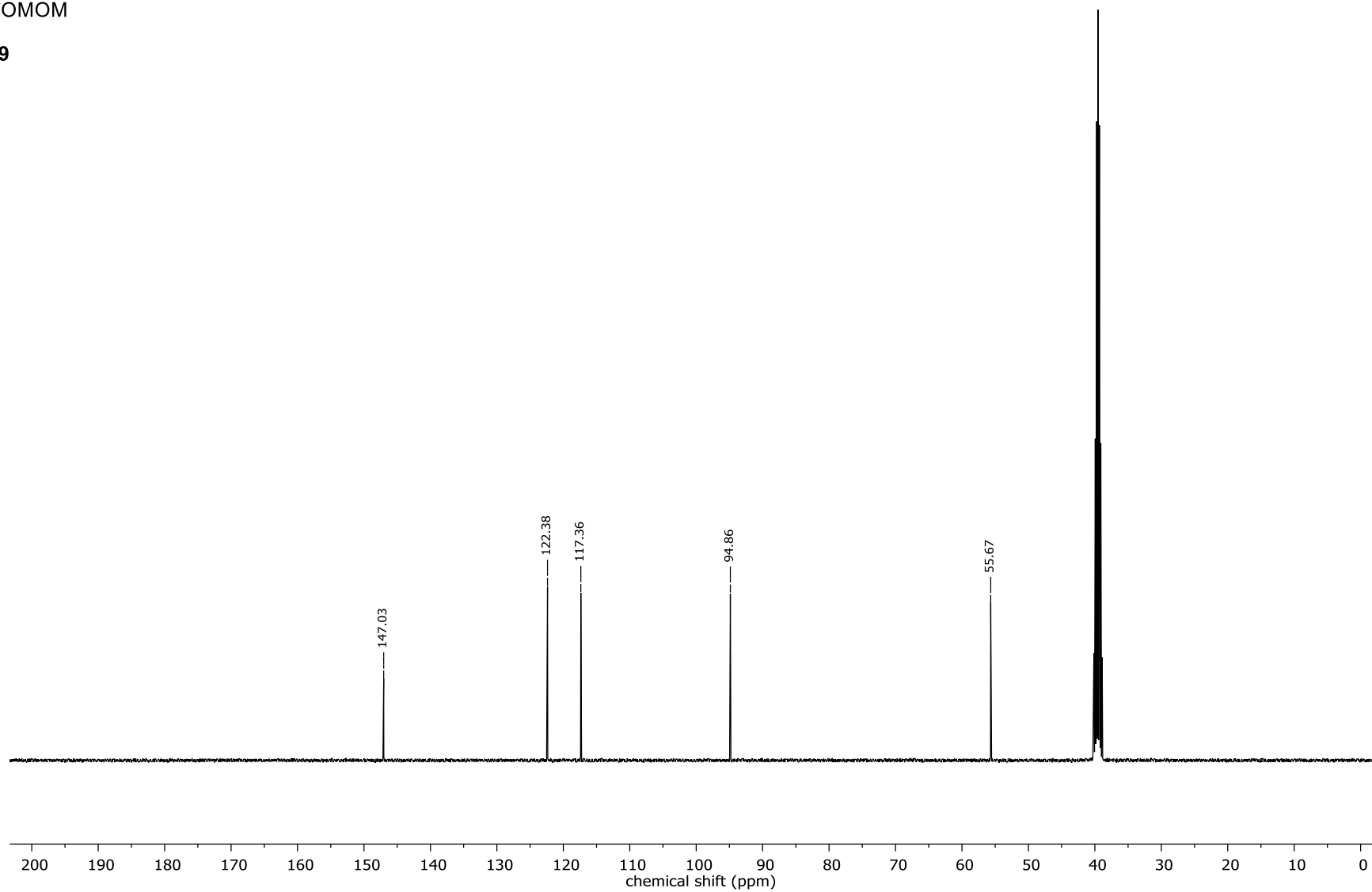


49

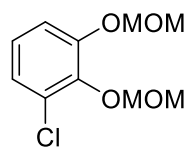




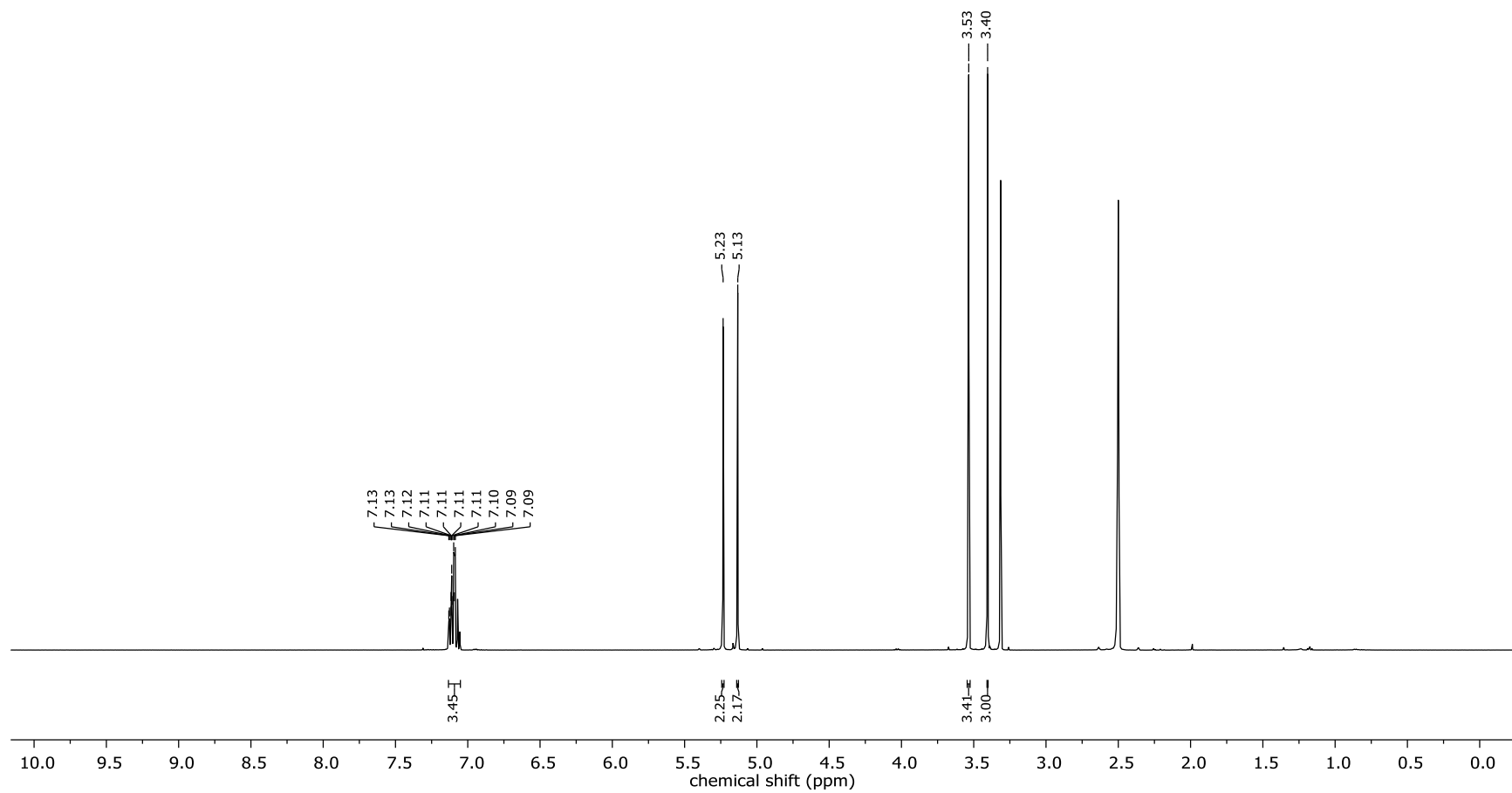
49



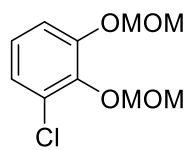
237



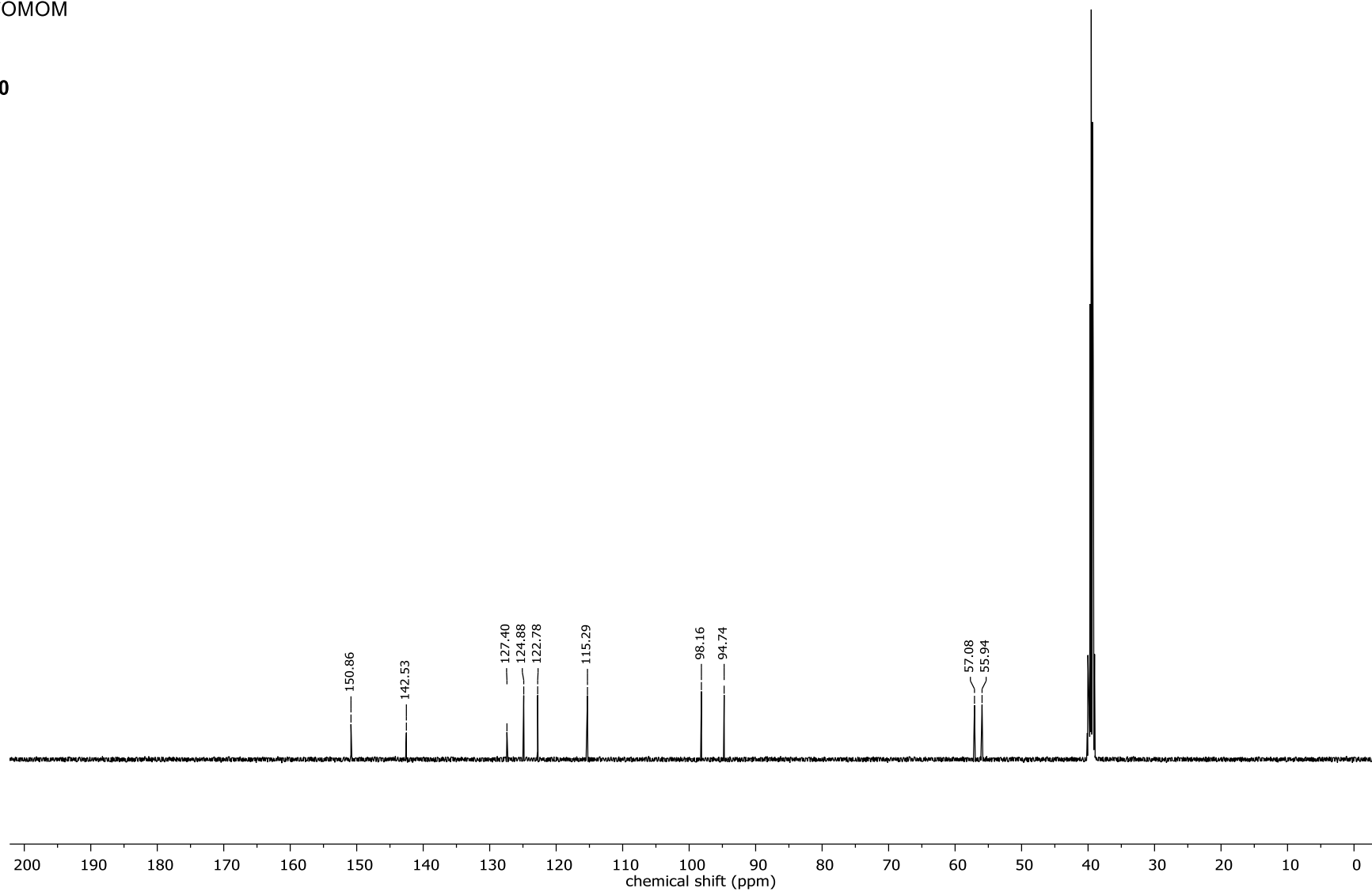
50

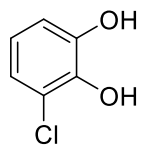


238

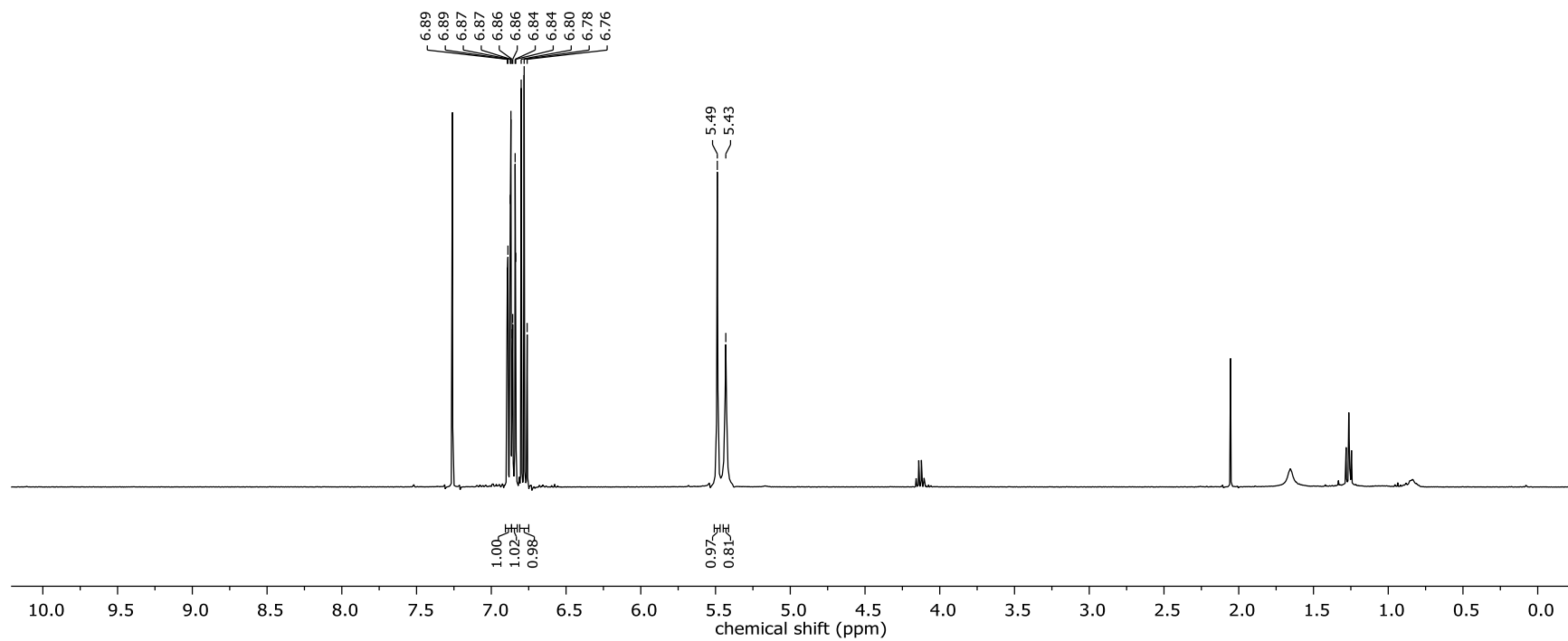


50

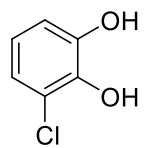




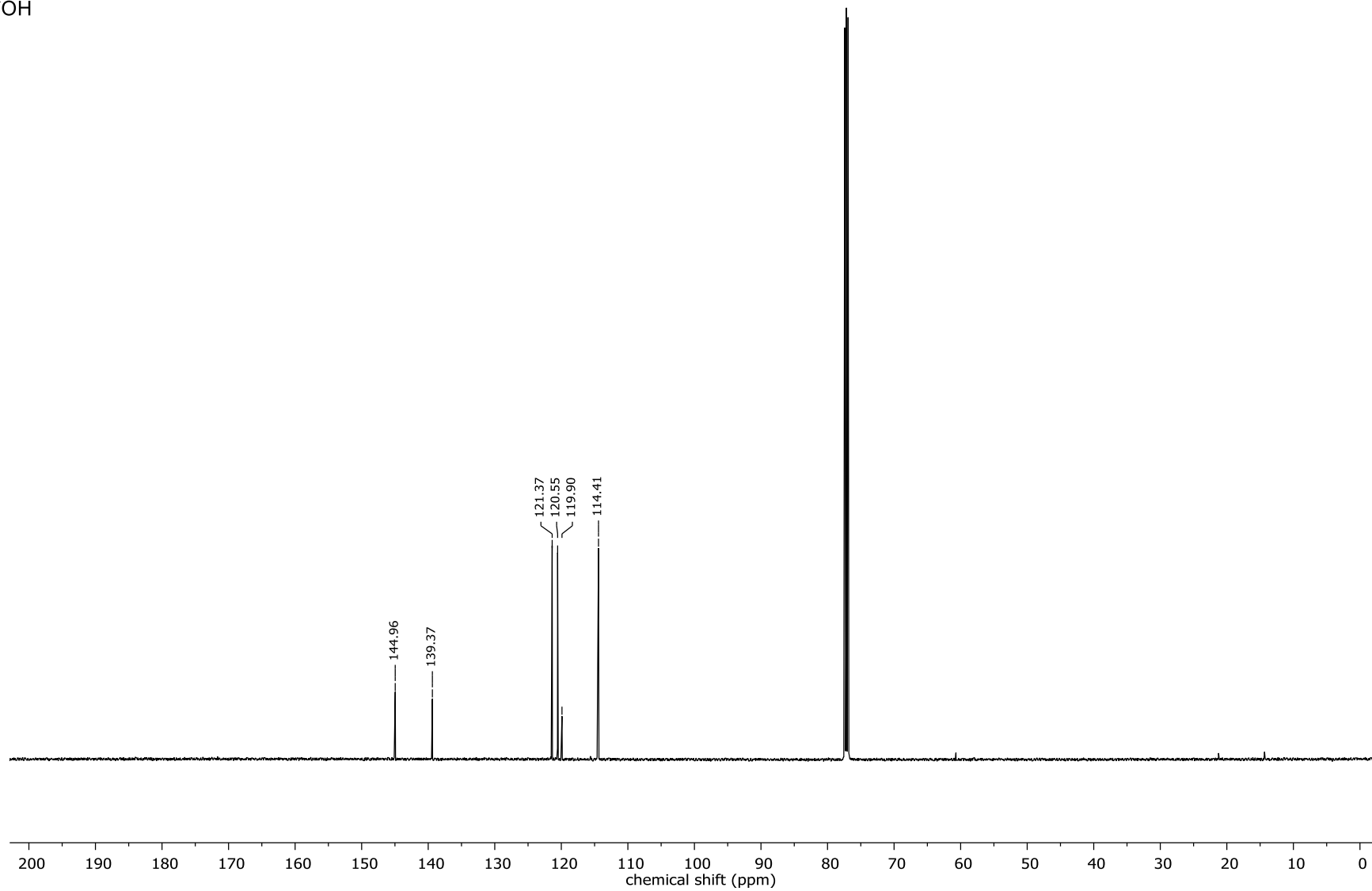
106



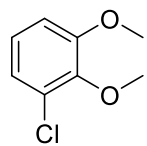
240



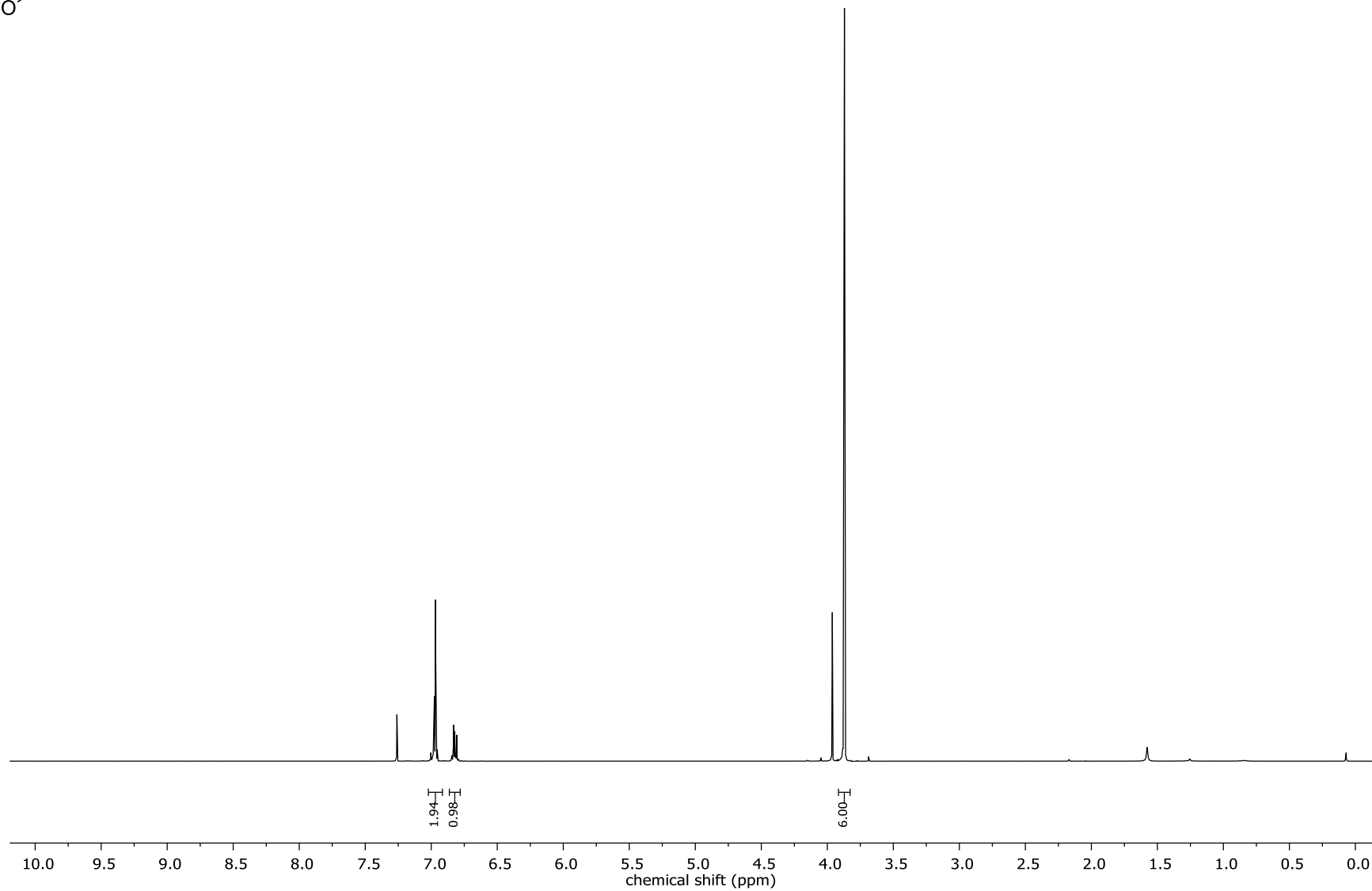
106

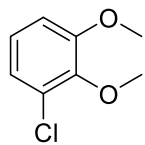


241

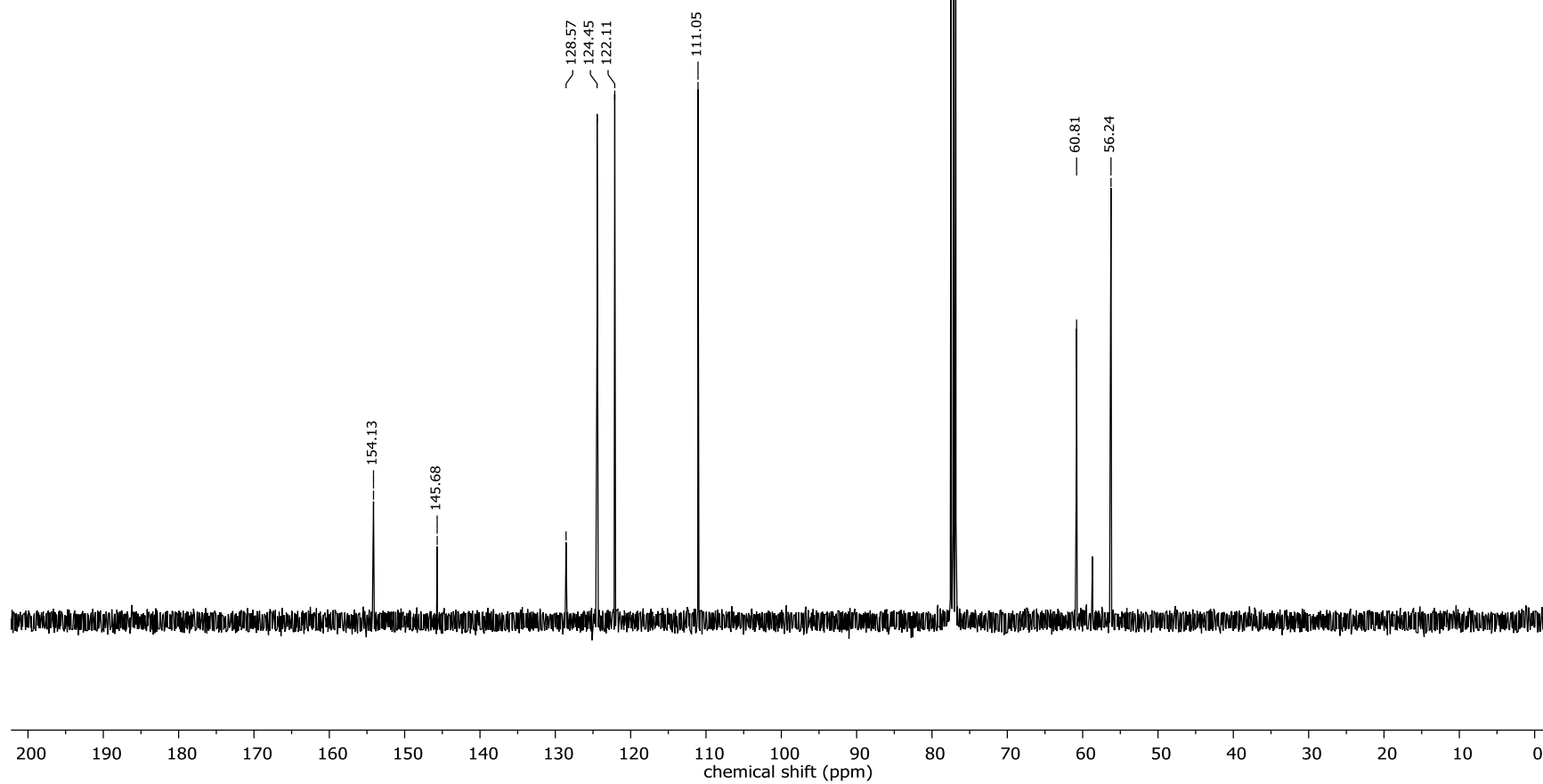


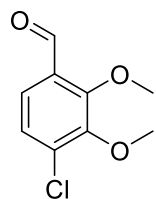
48



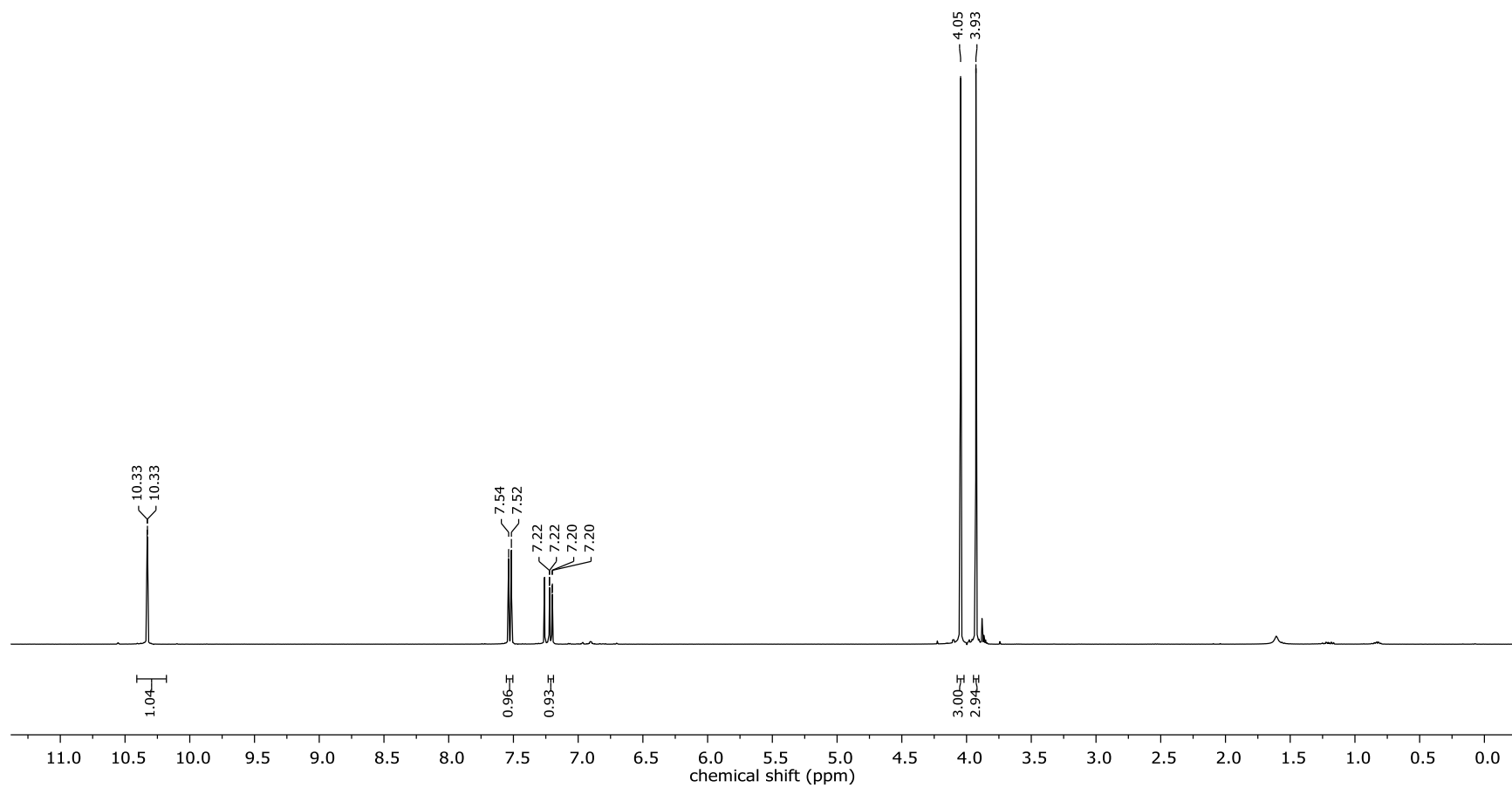


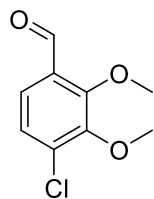
48



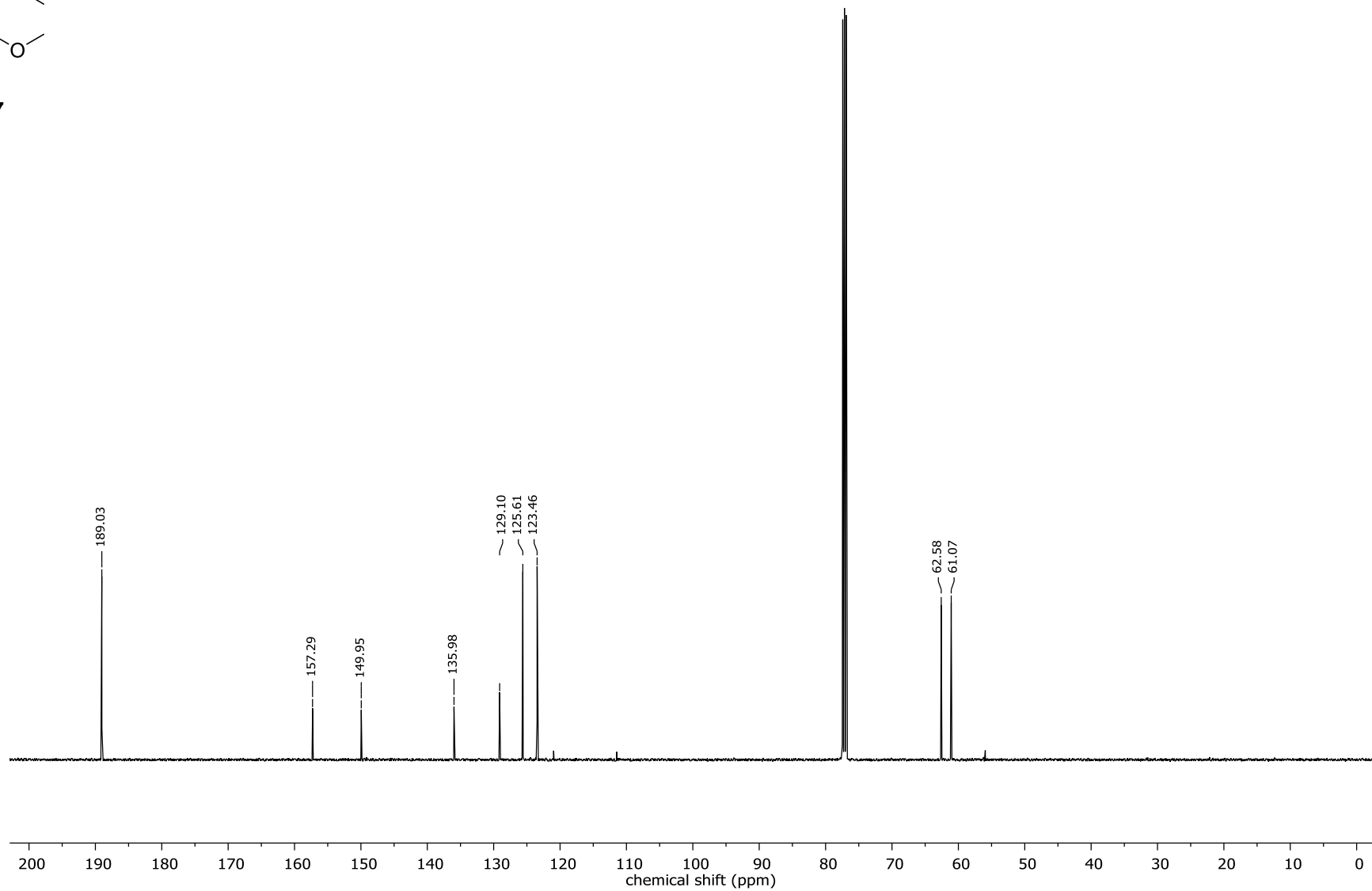


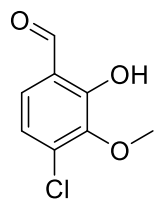
107



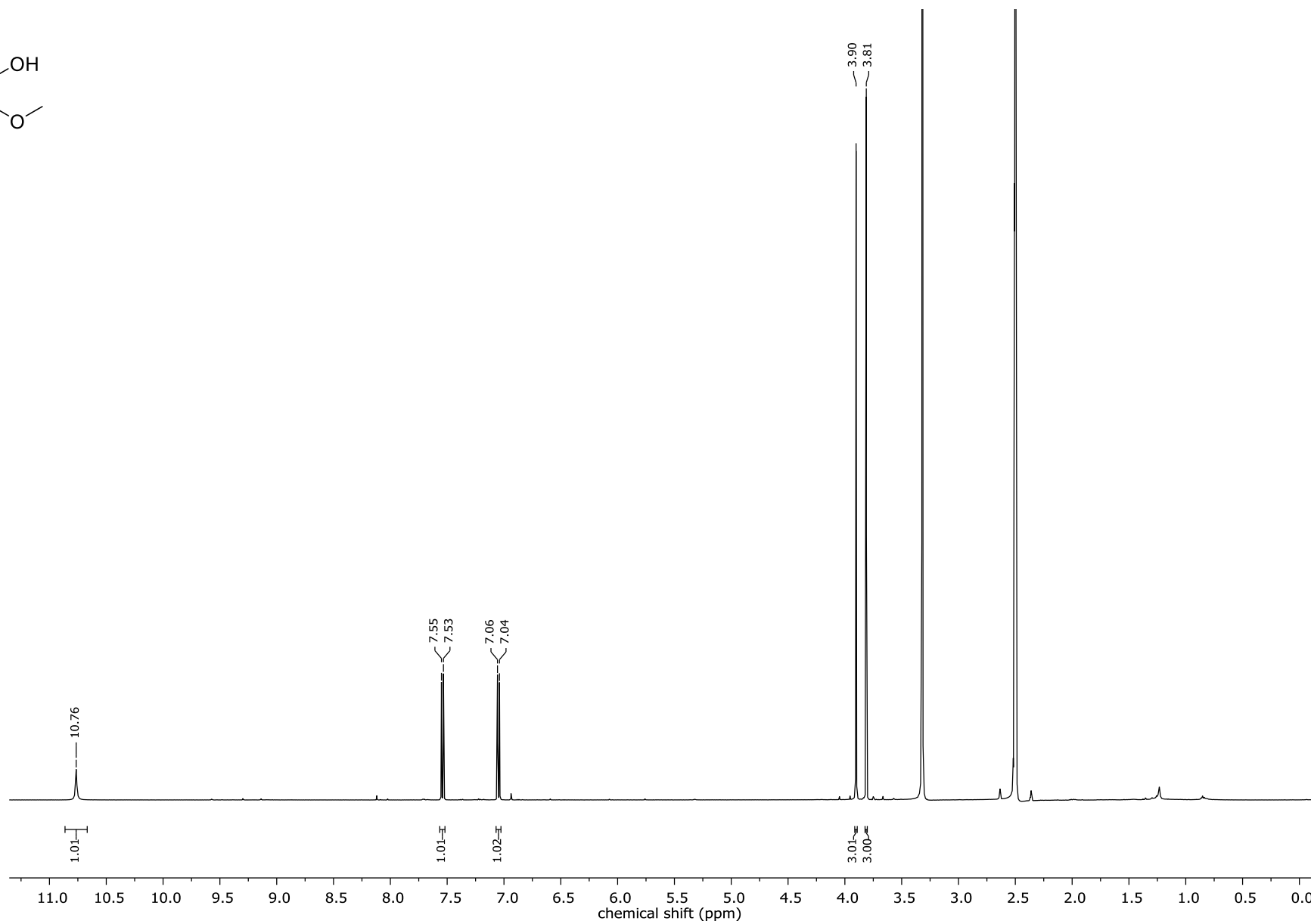


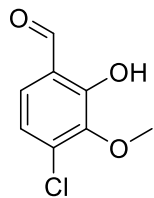
107



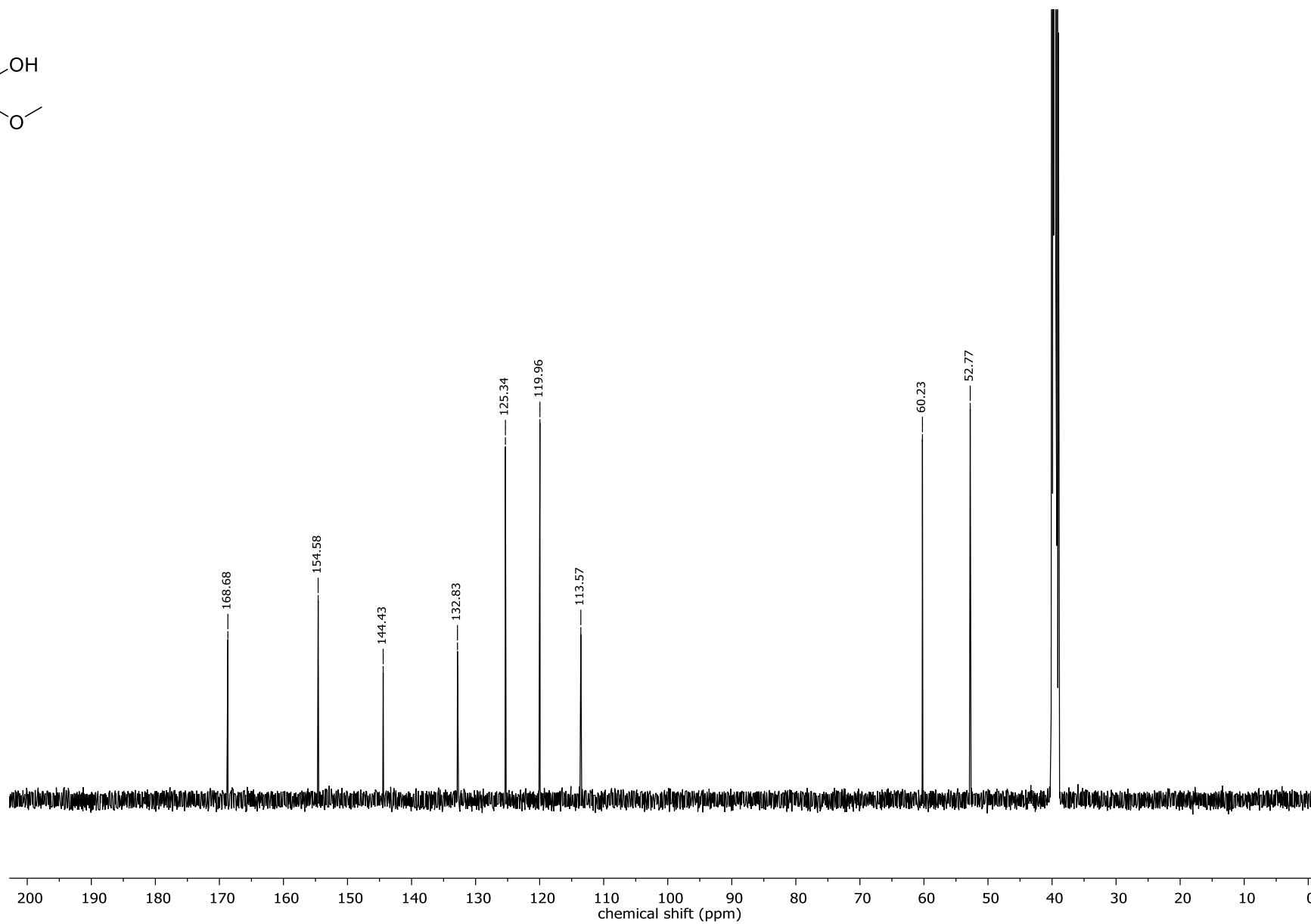


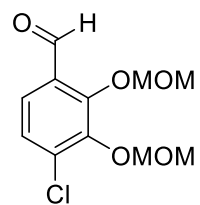
98



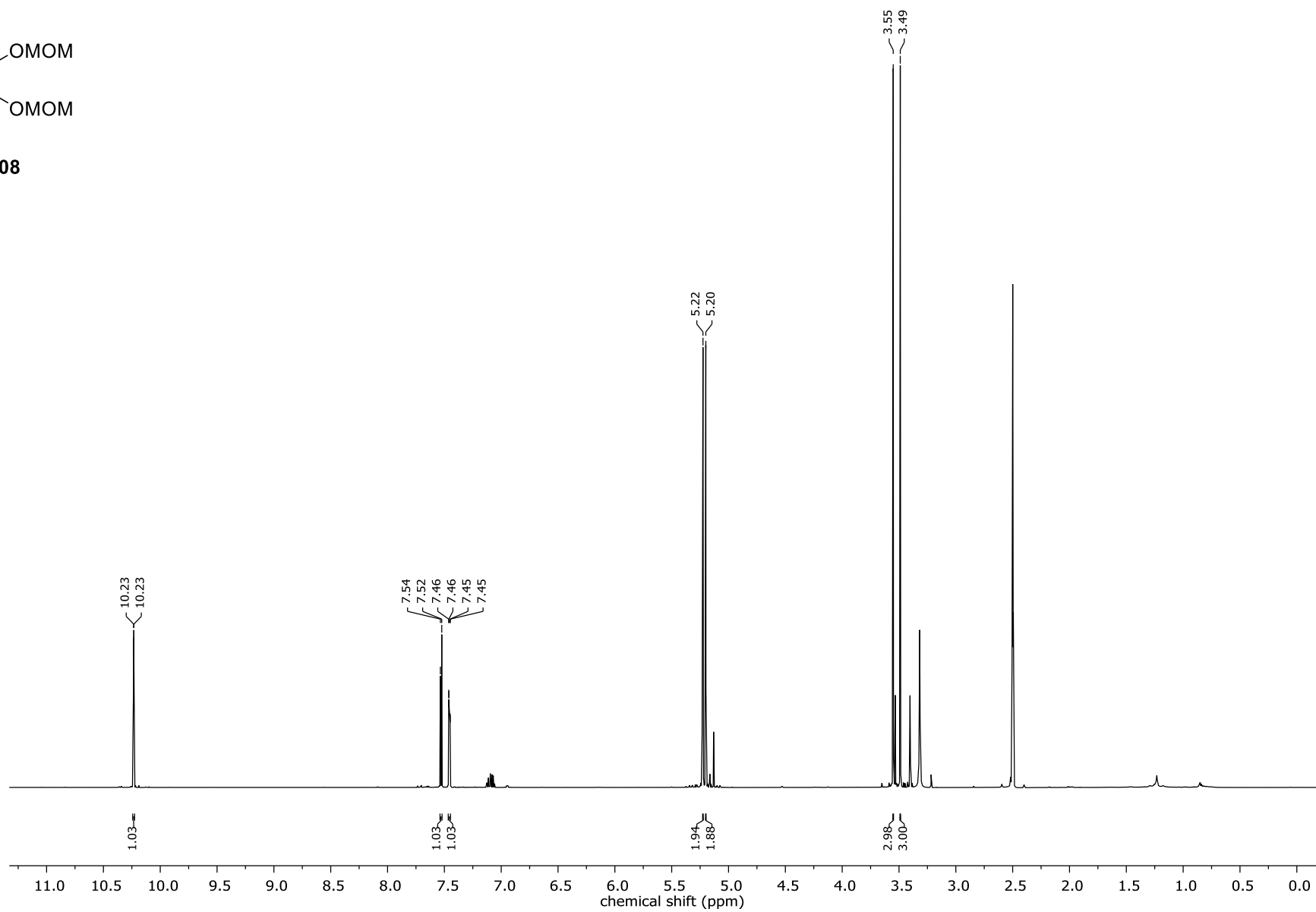


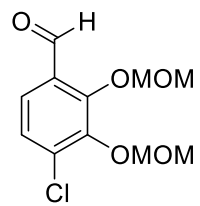
98



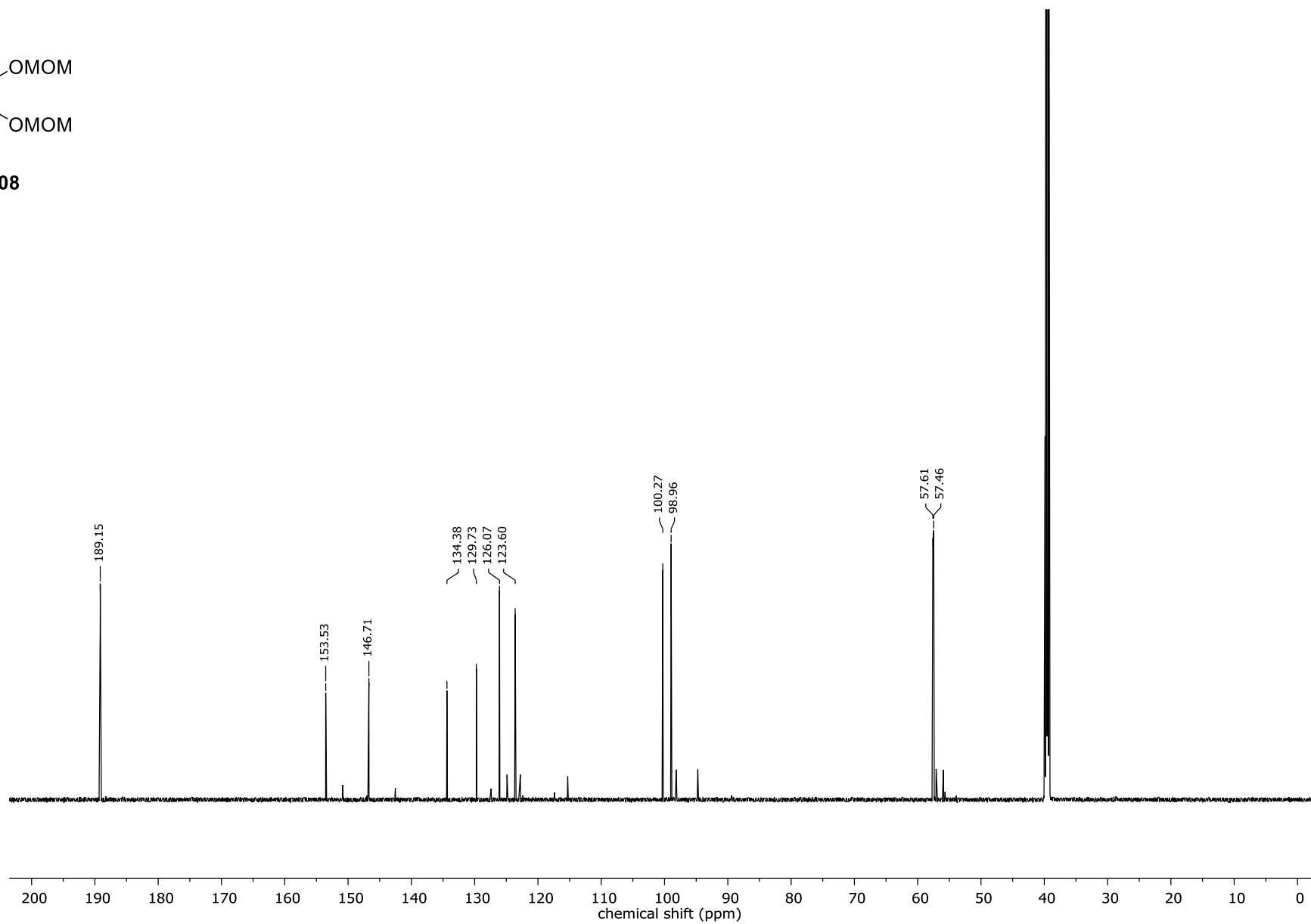


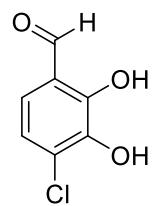
108



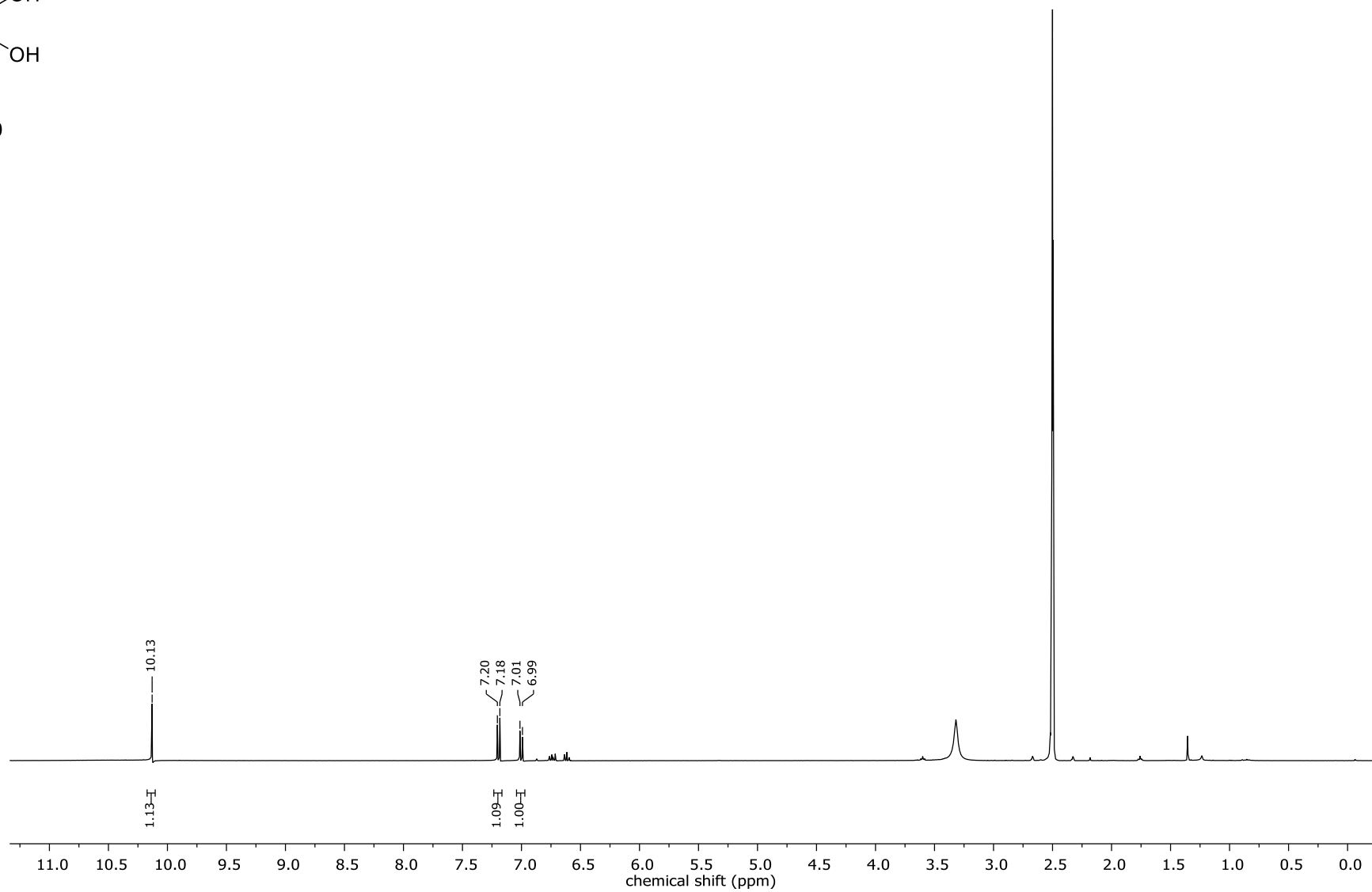


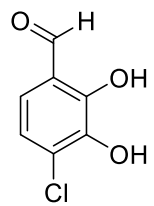
108



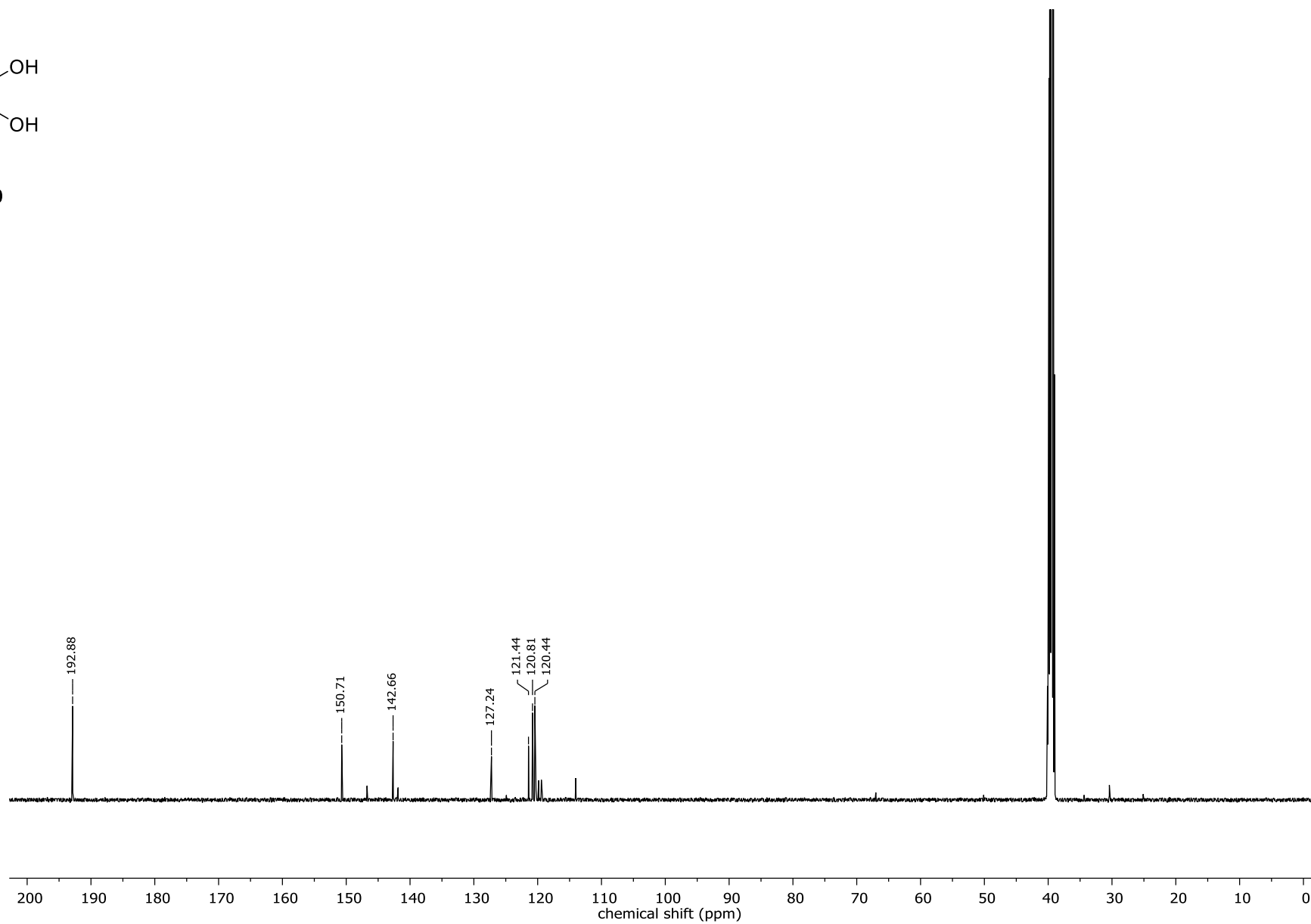


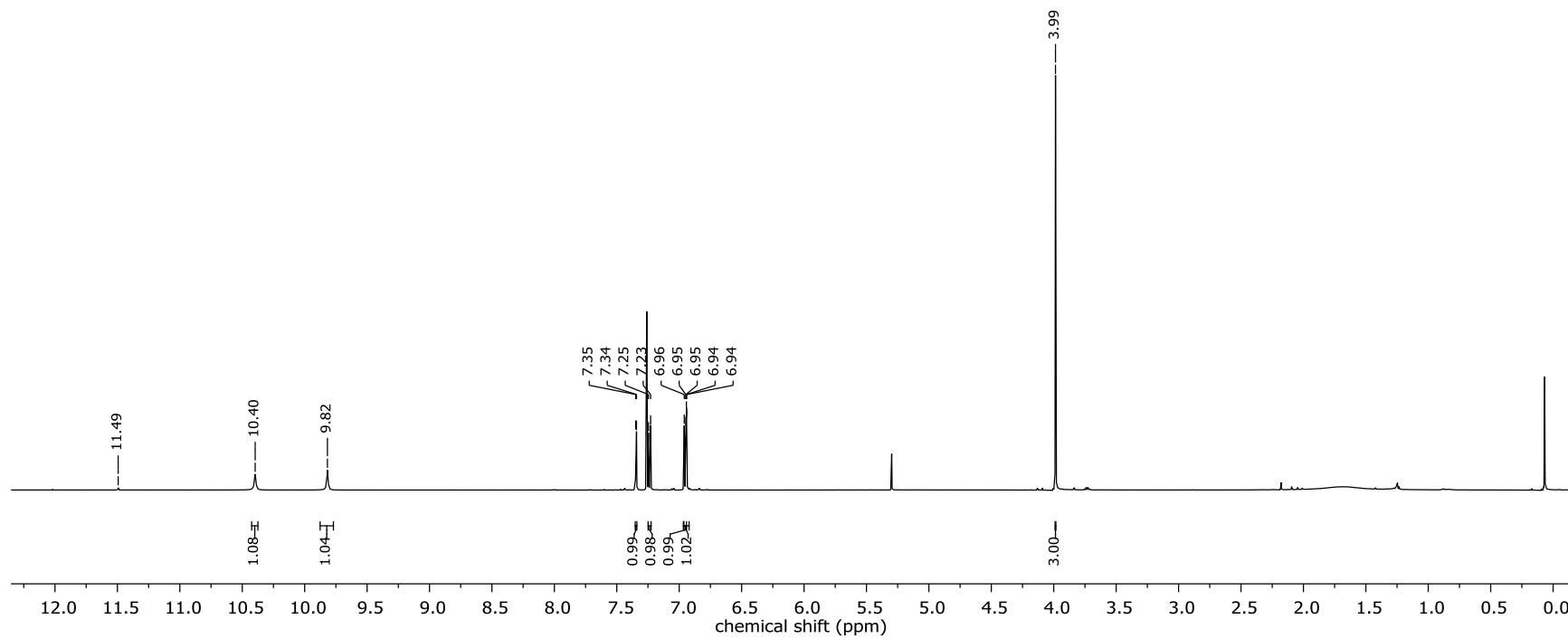
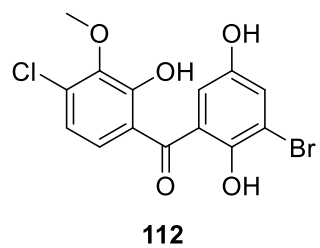
109

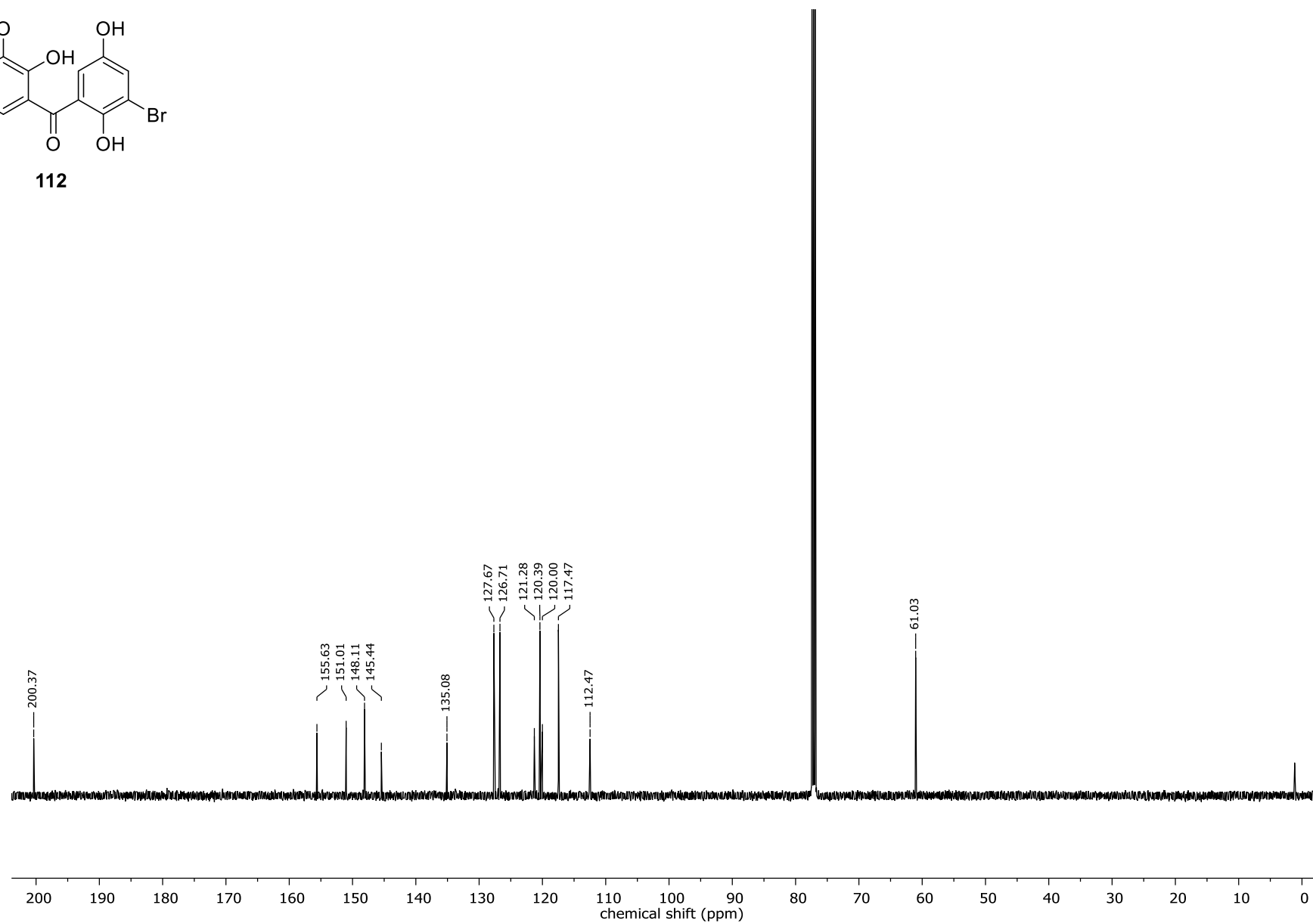
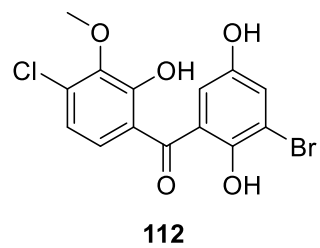


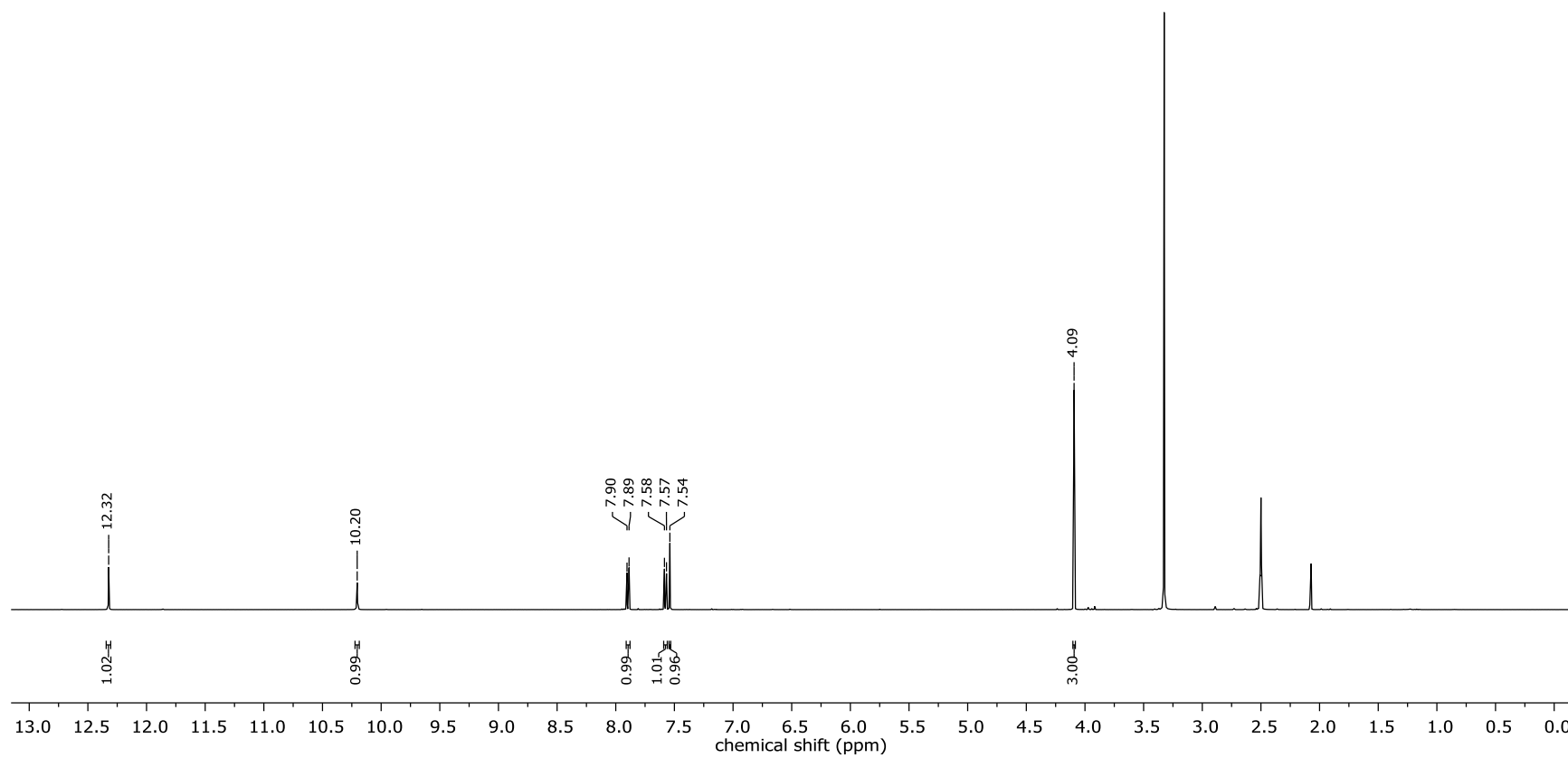
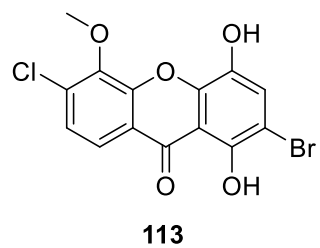


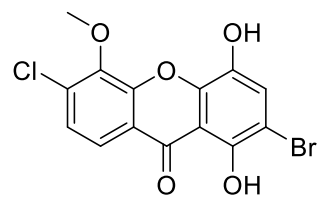
109



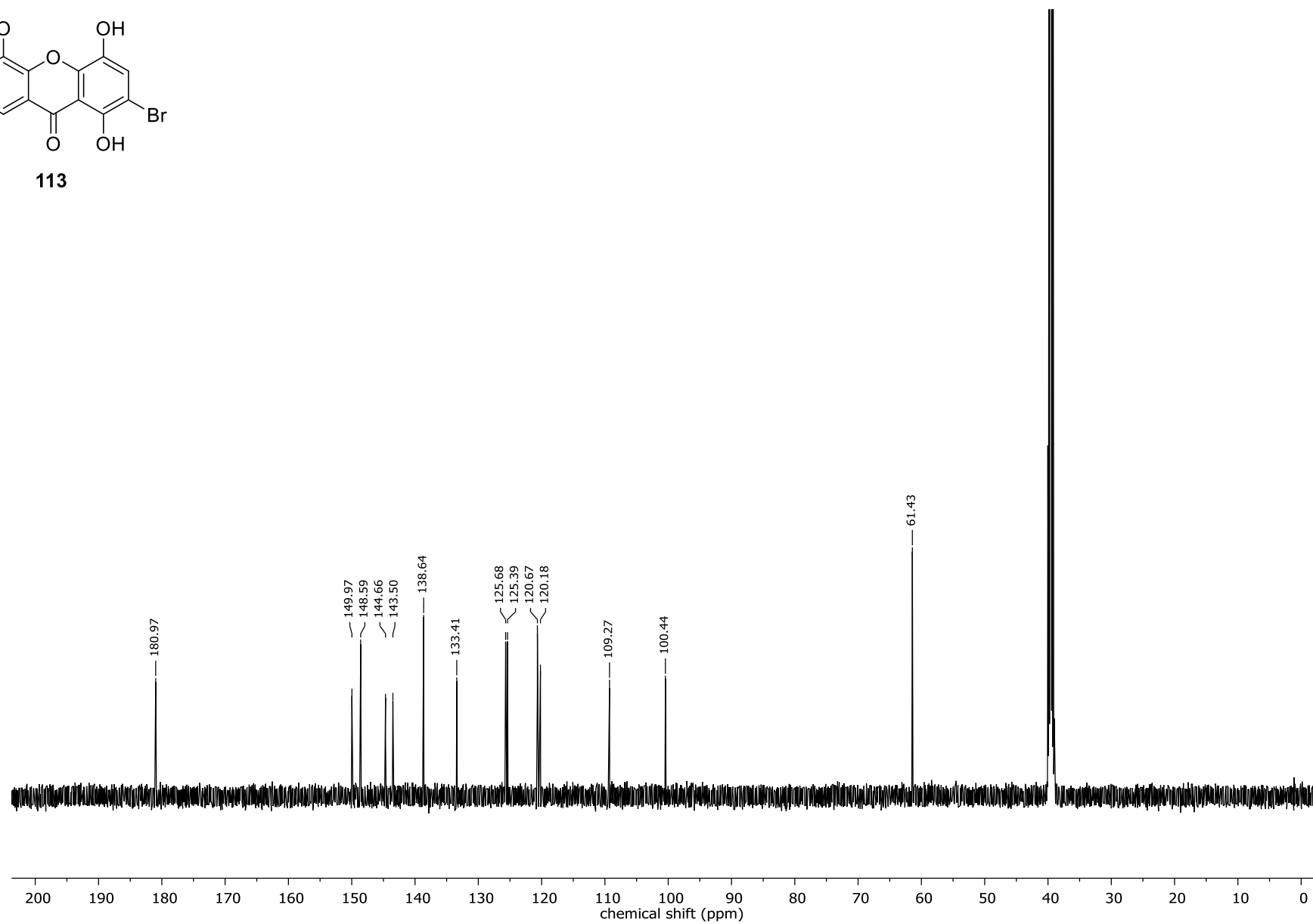




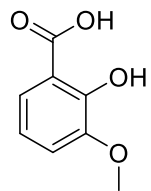




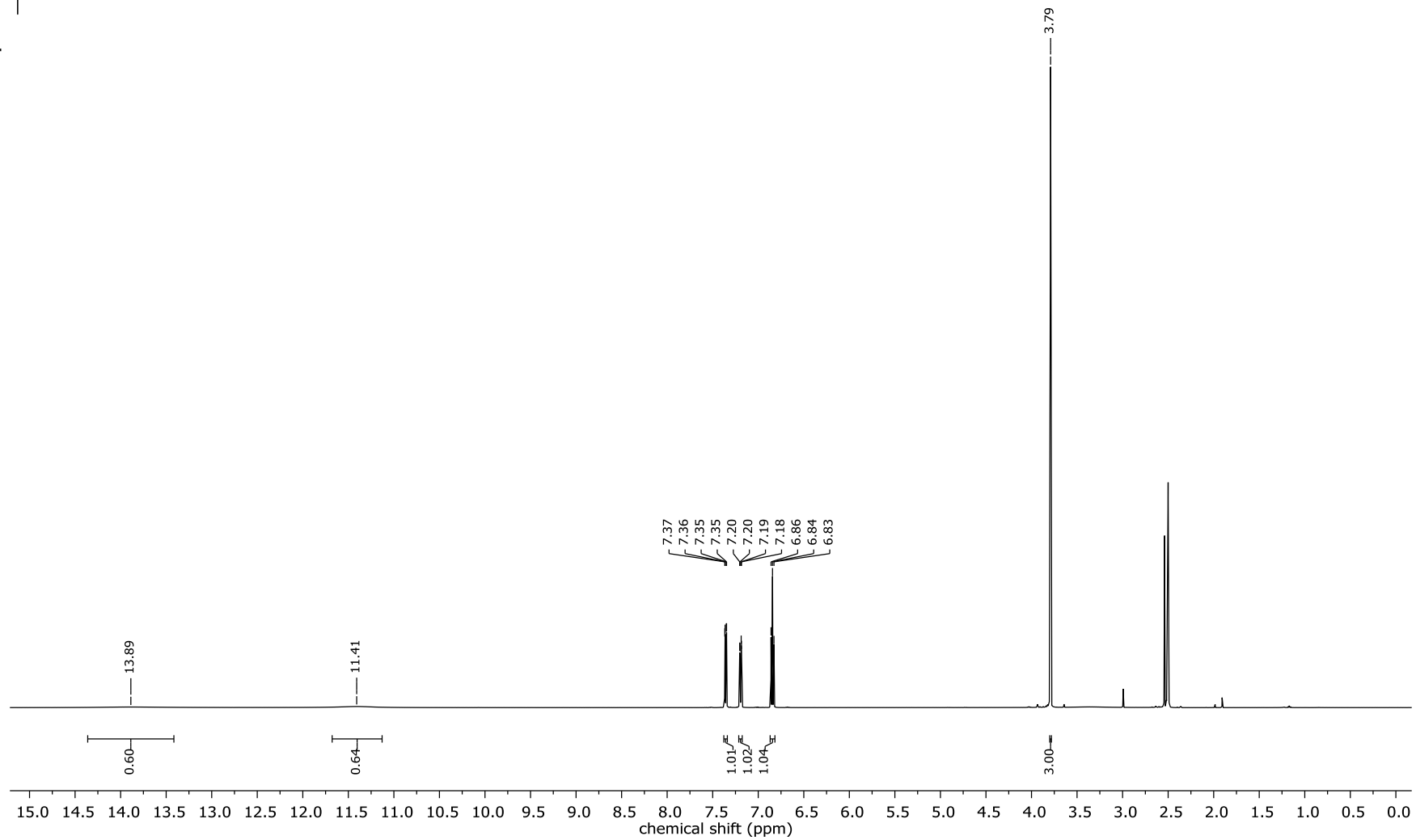
113

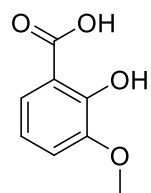


255

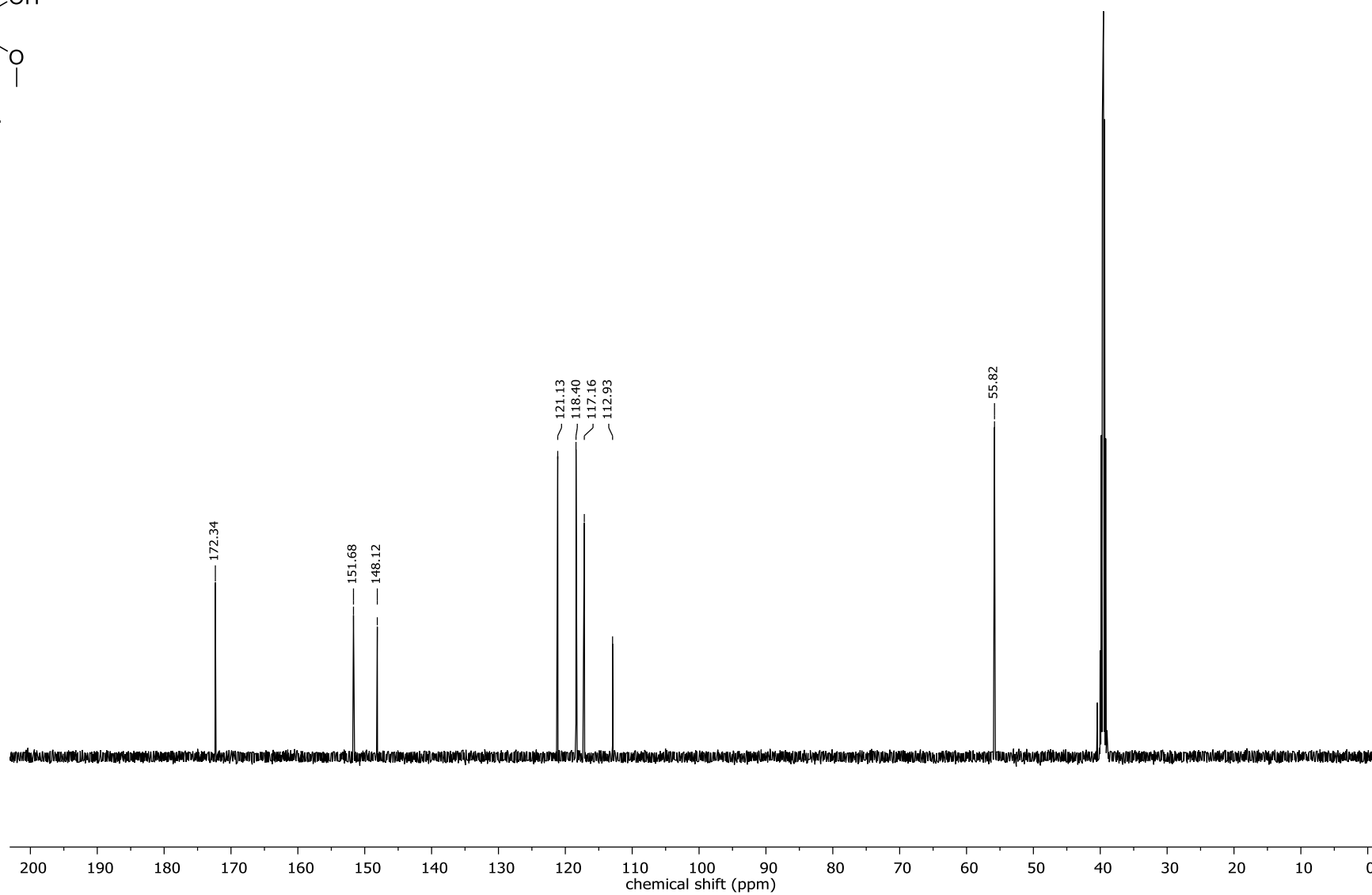


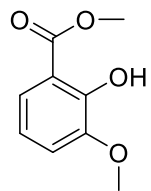
114



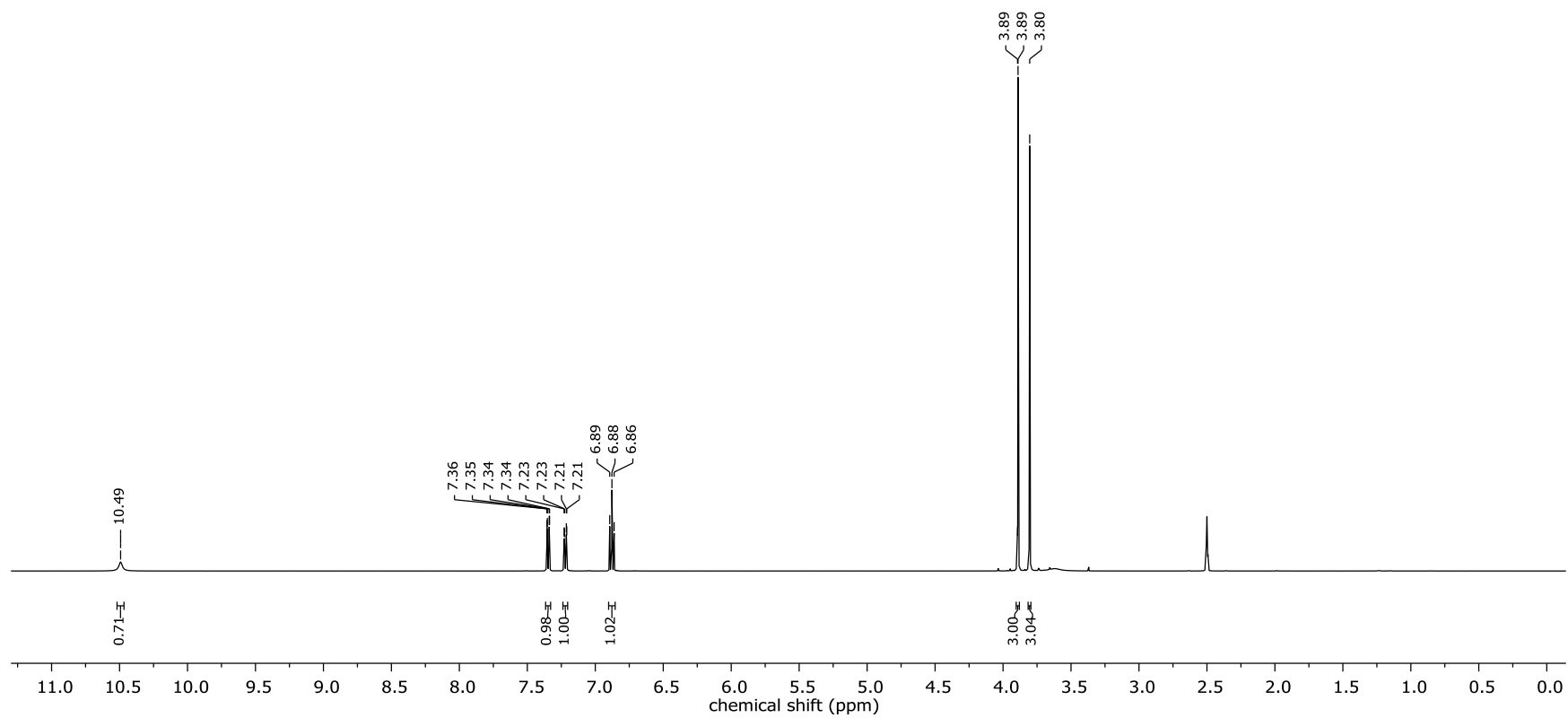


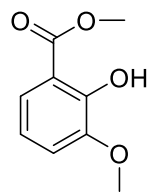
114



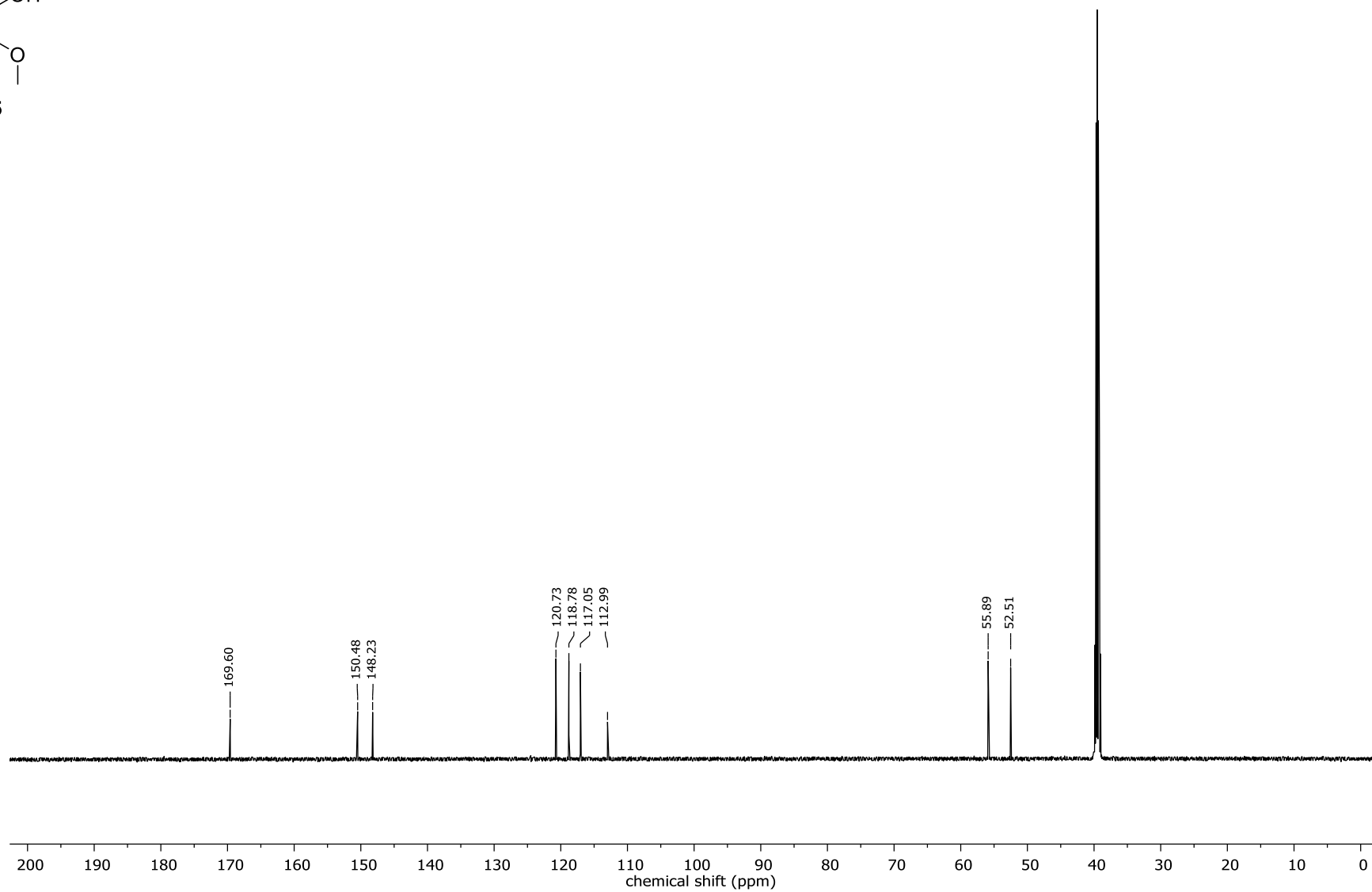


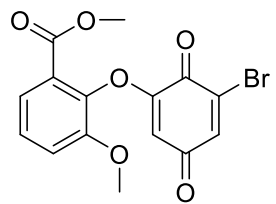
115



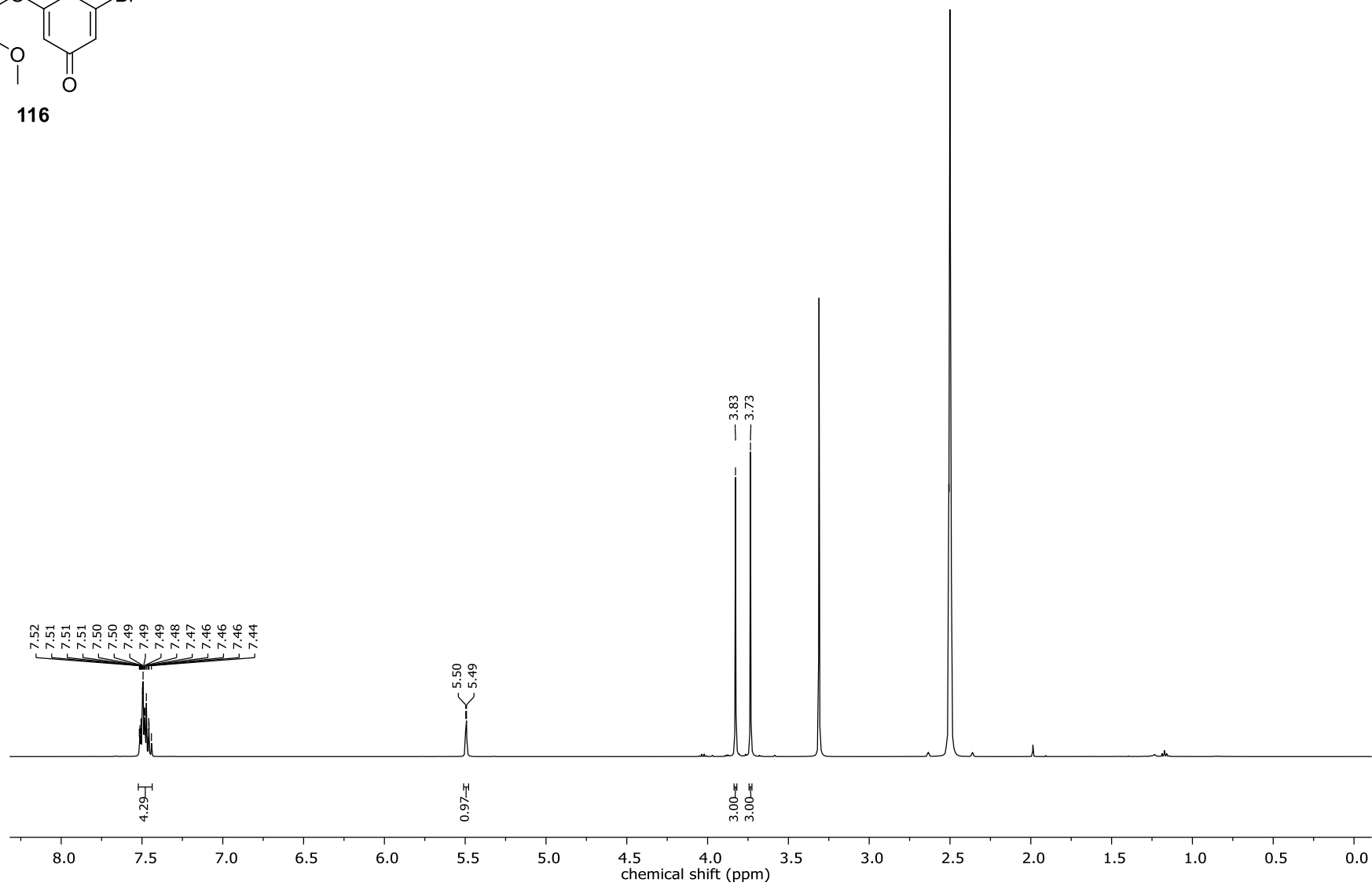


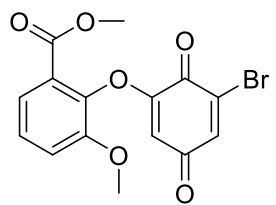
115



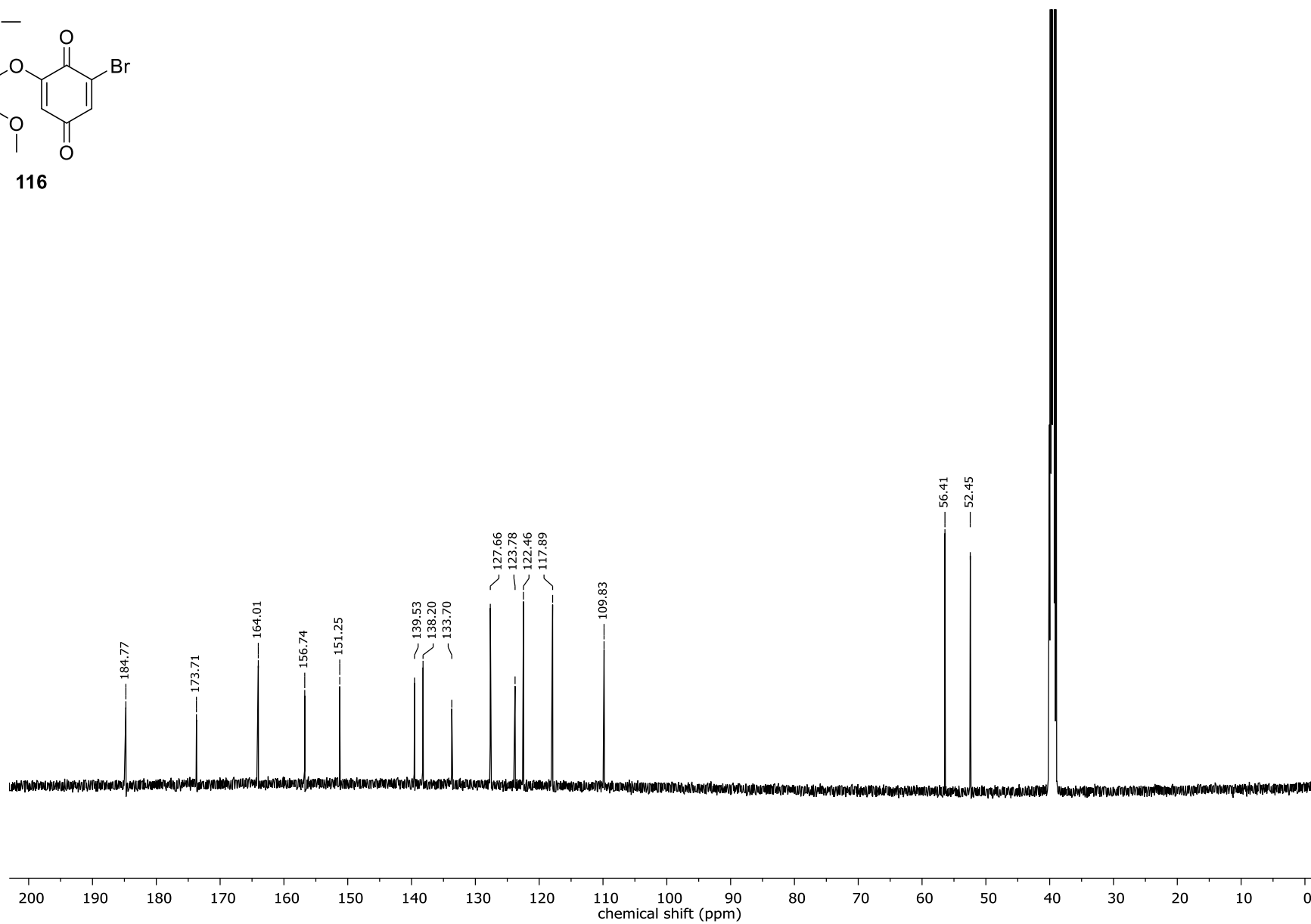


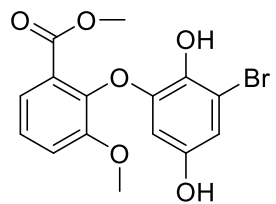
116



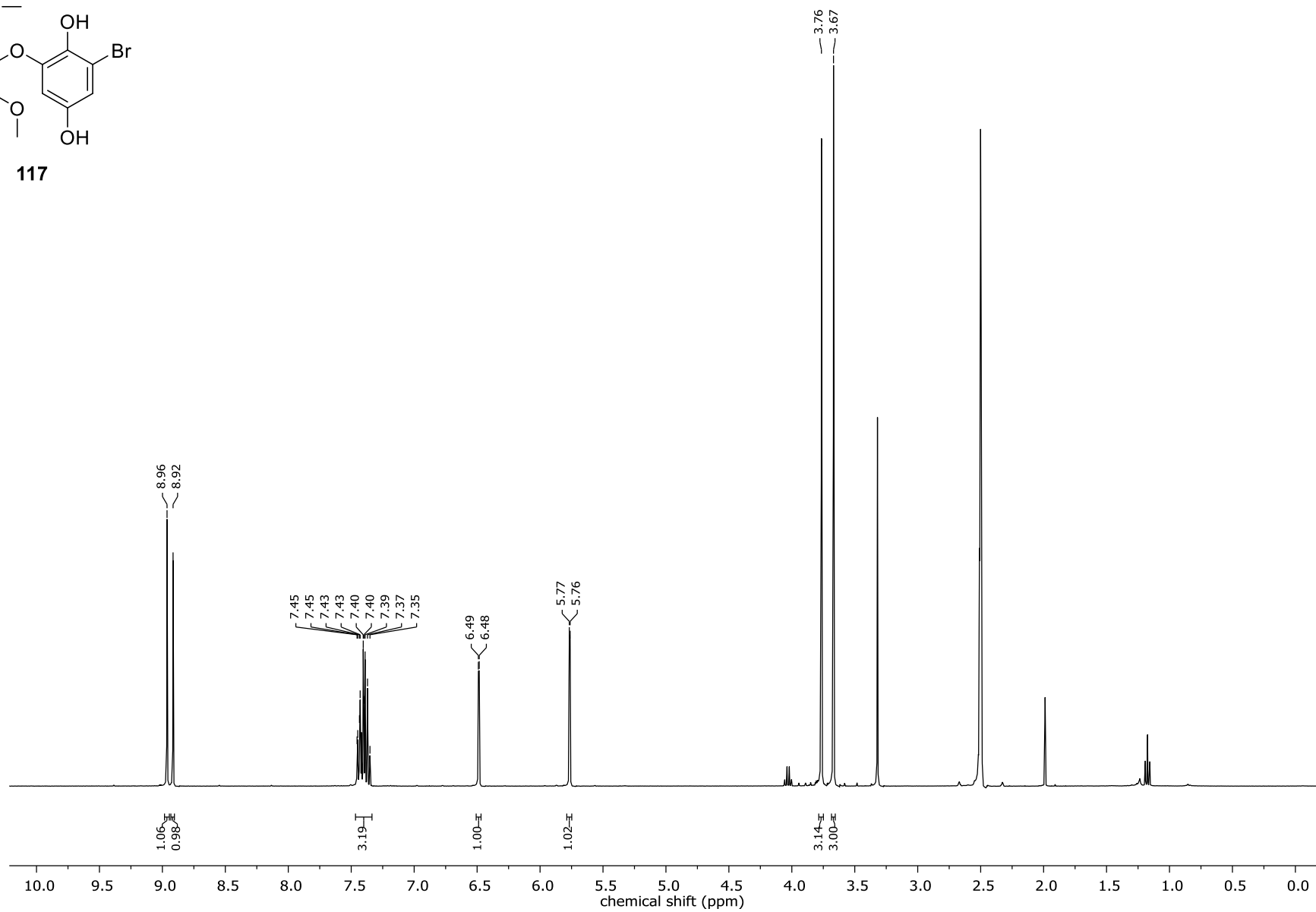


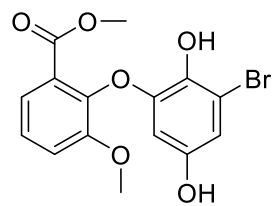
116



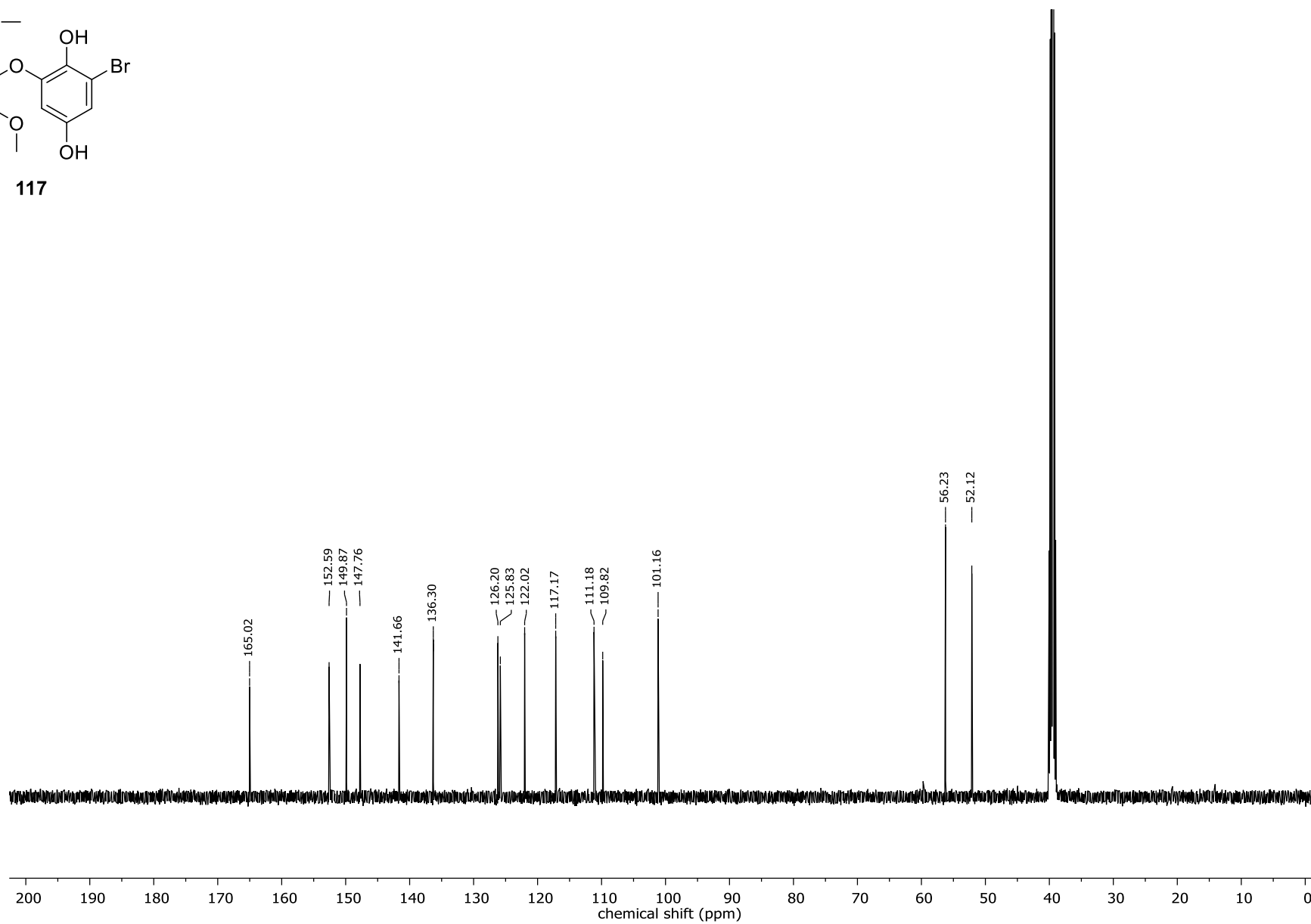


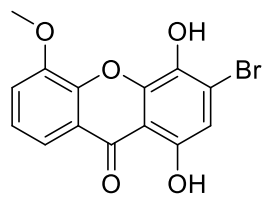
117



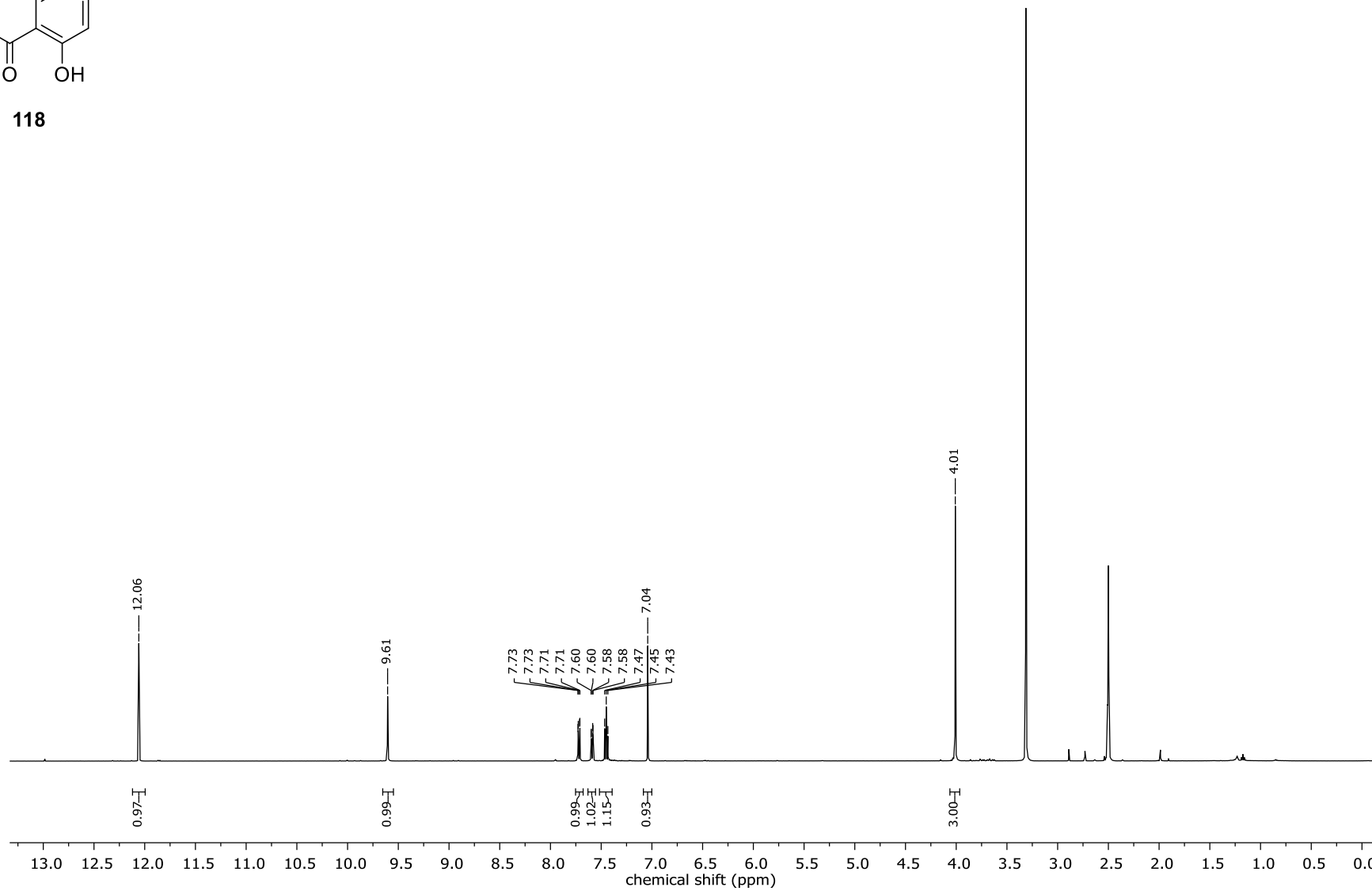


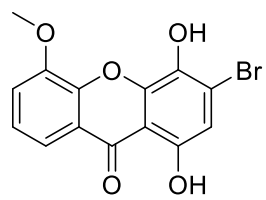
117



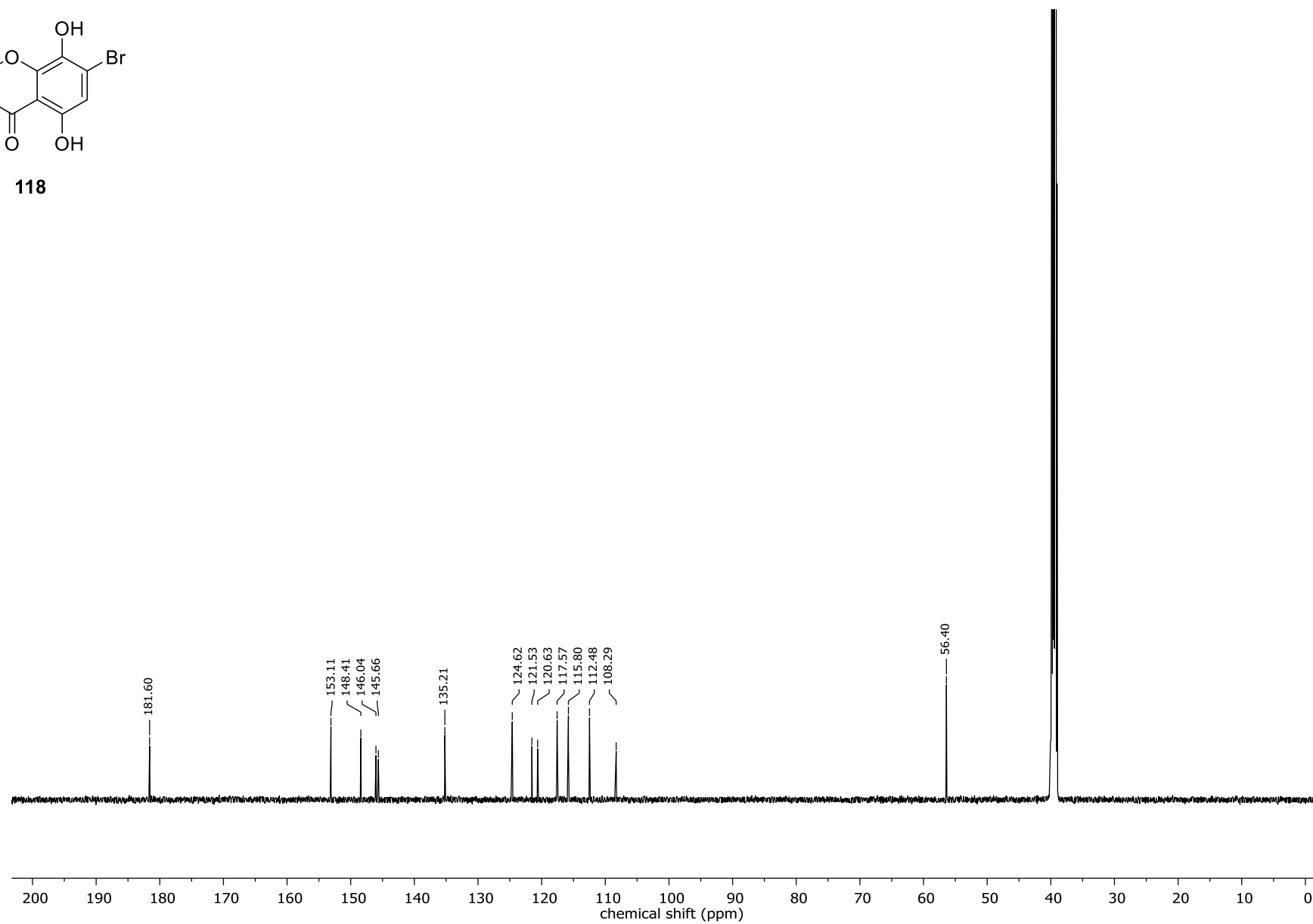


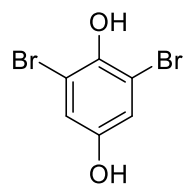
118



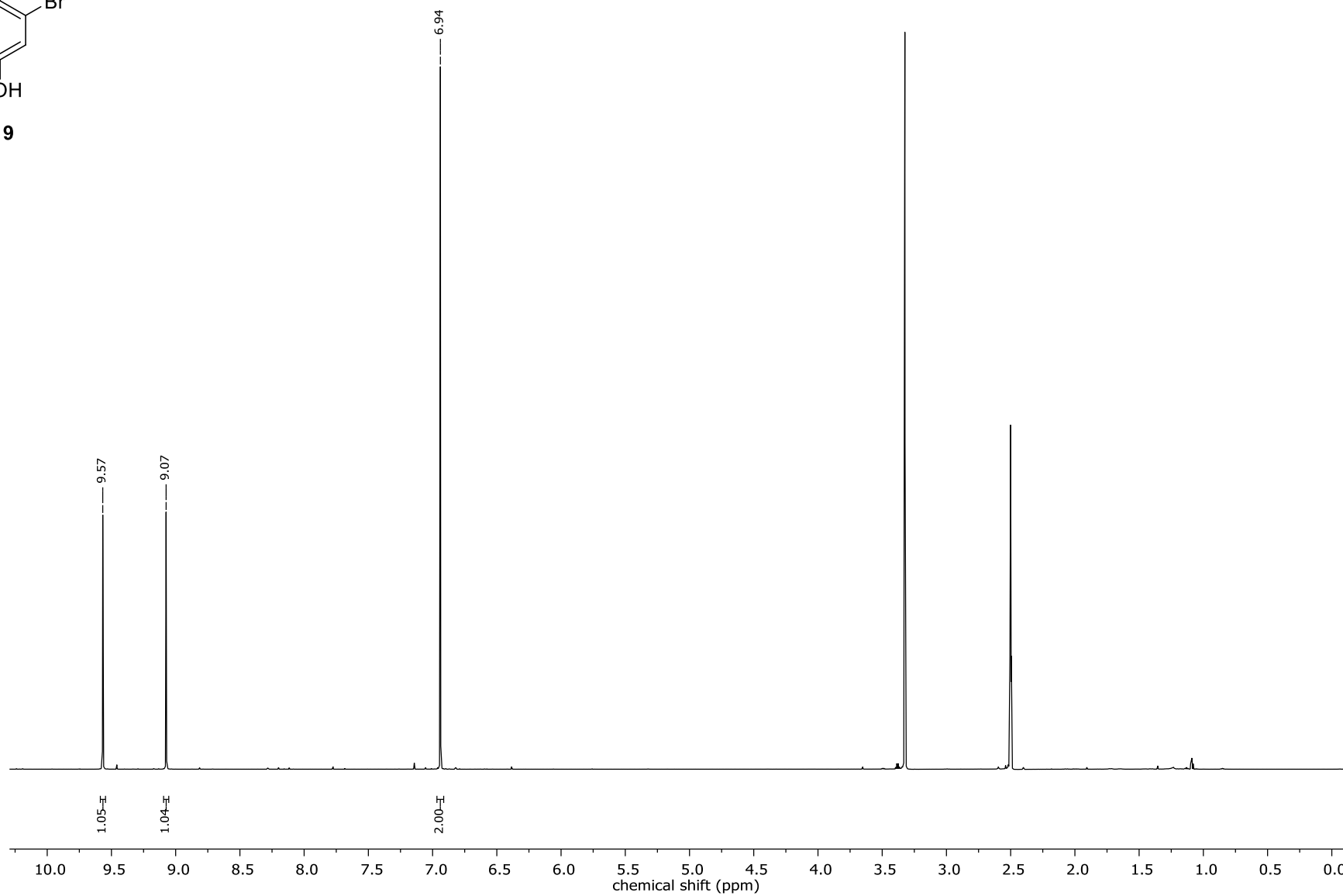


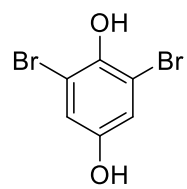
118



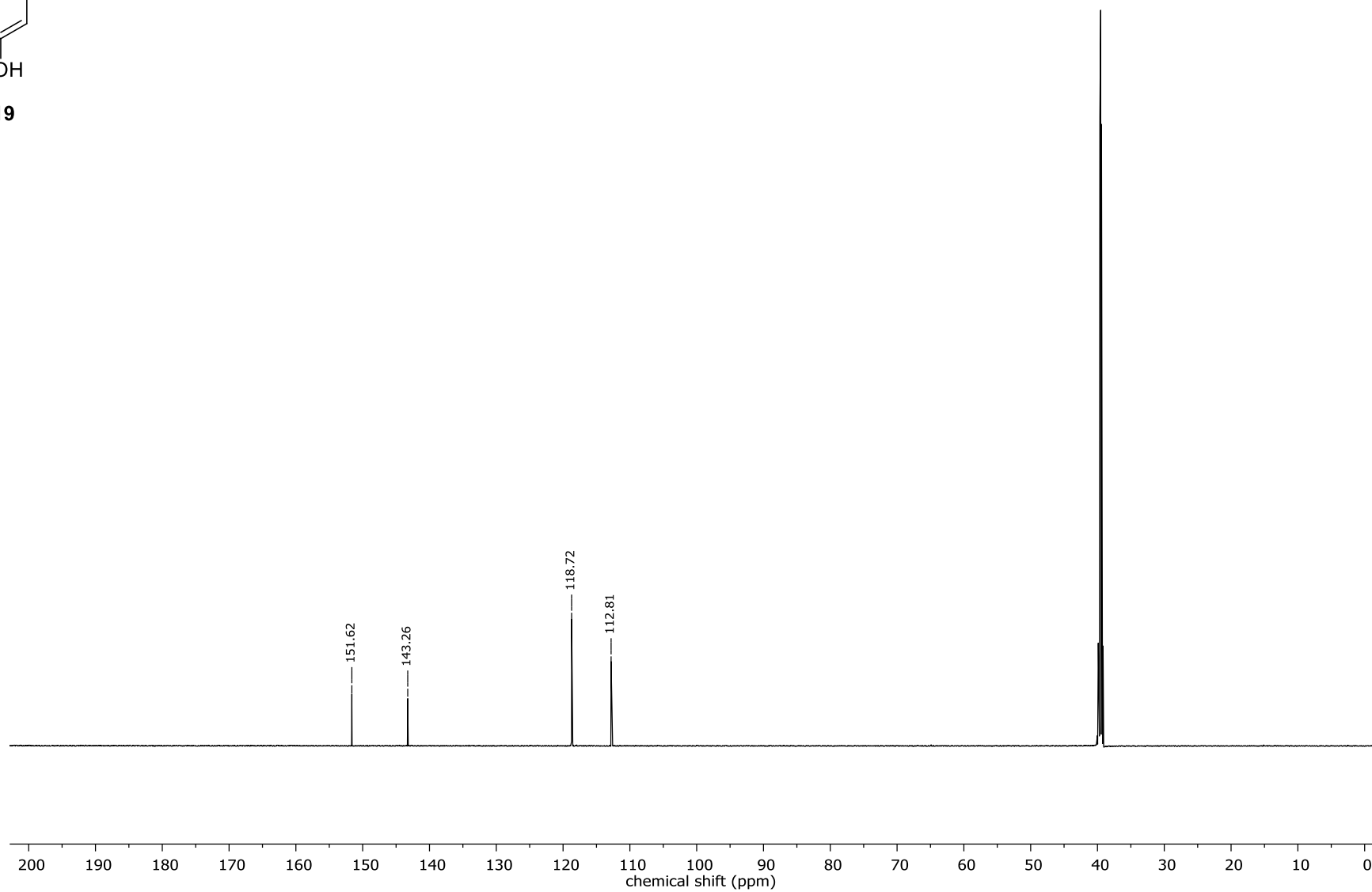


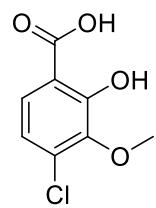
119



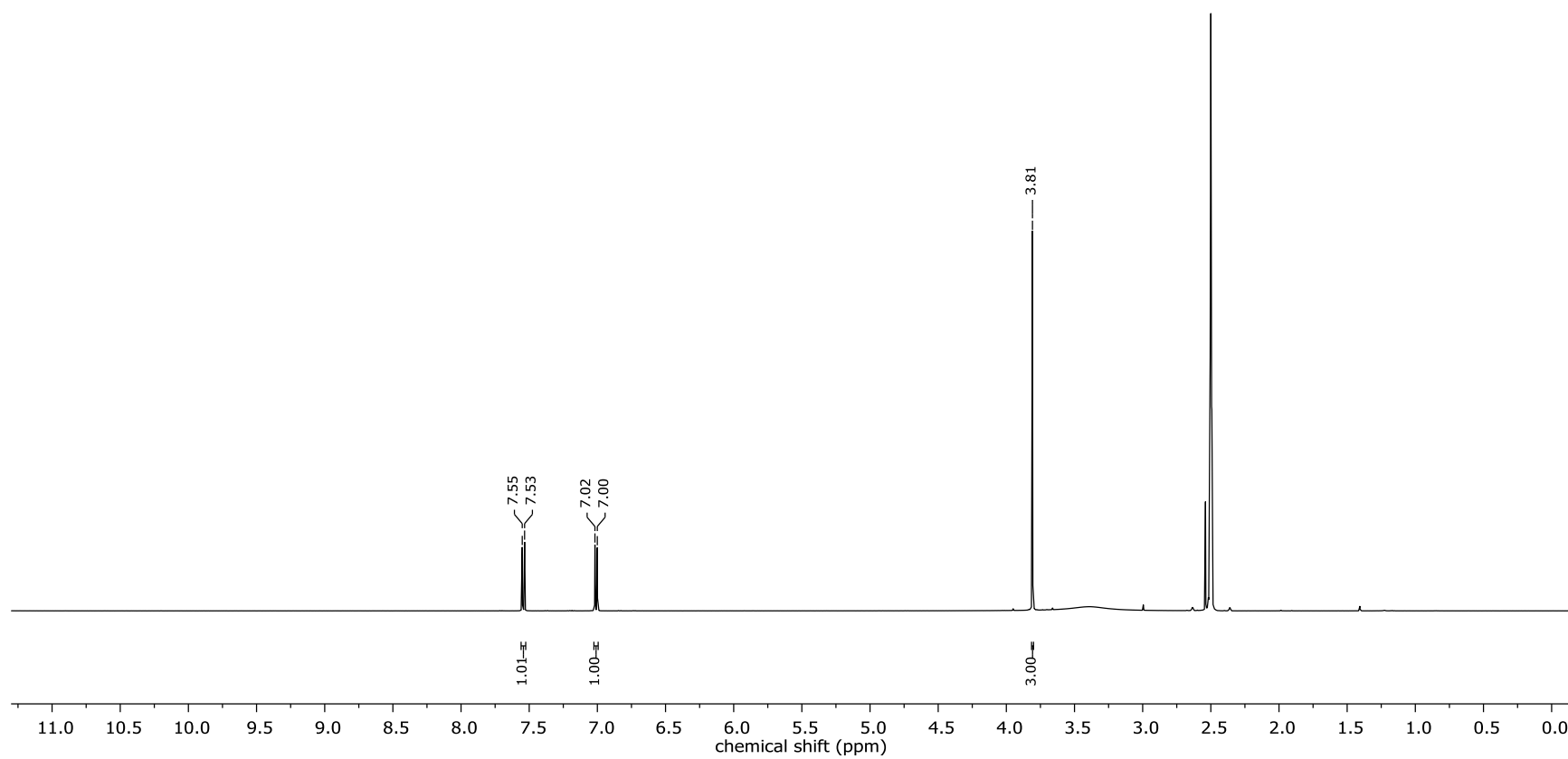


119

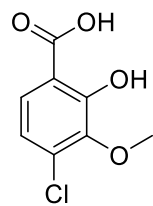




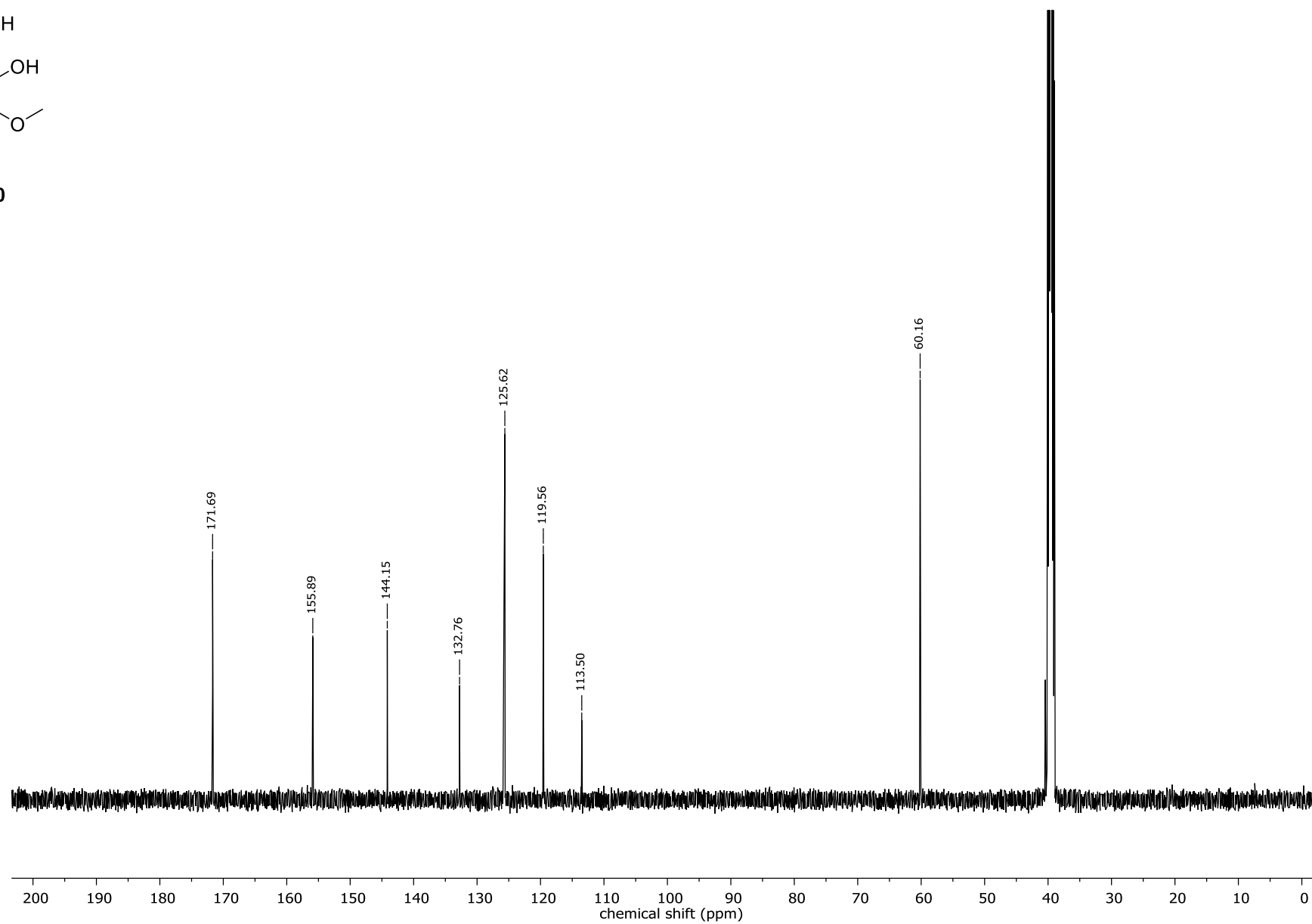
120



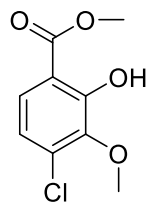
268



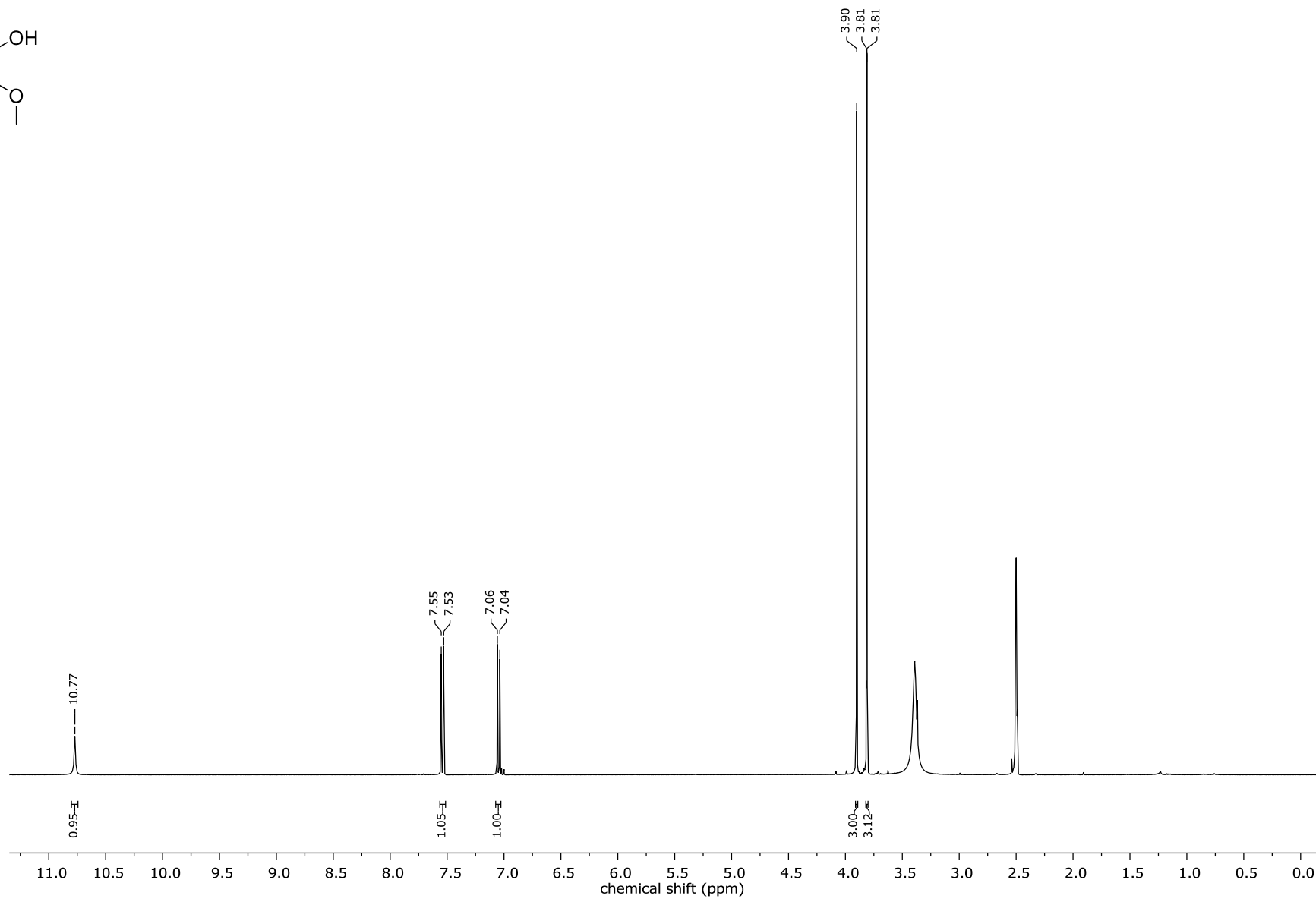
120



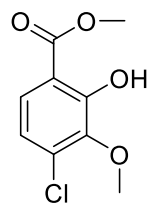
269



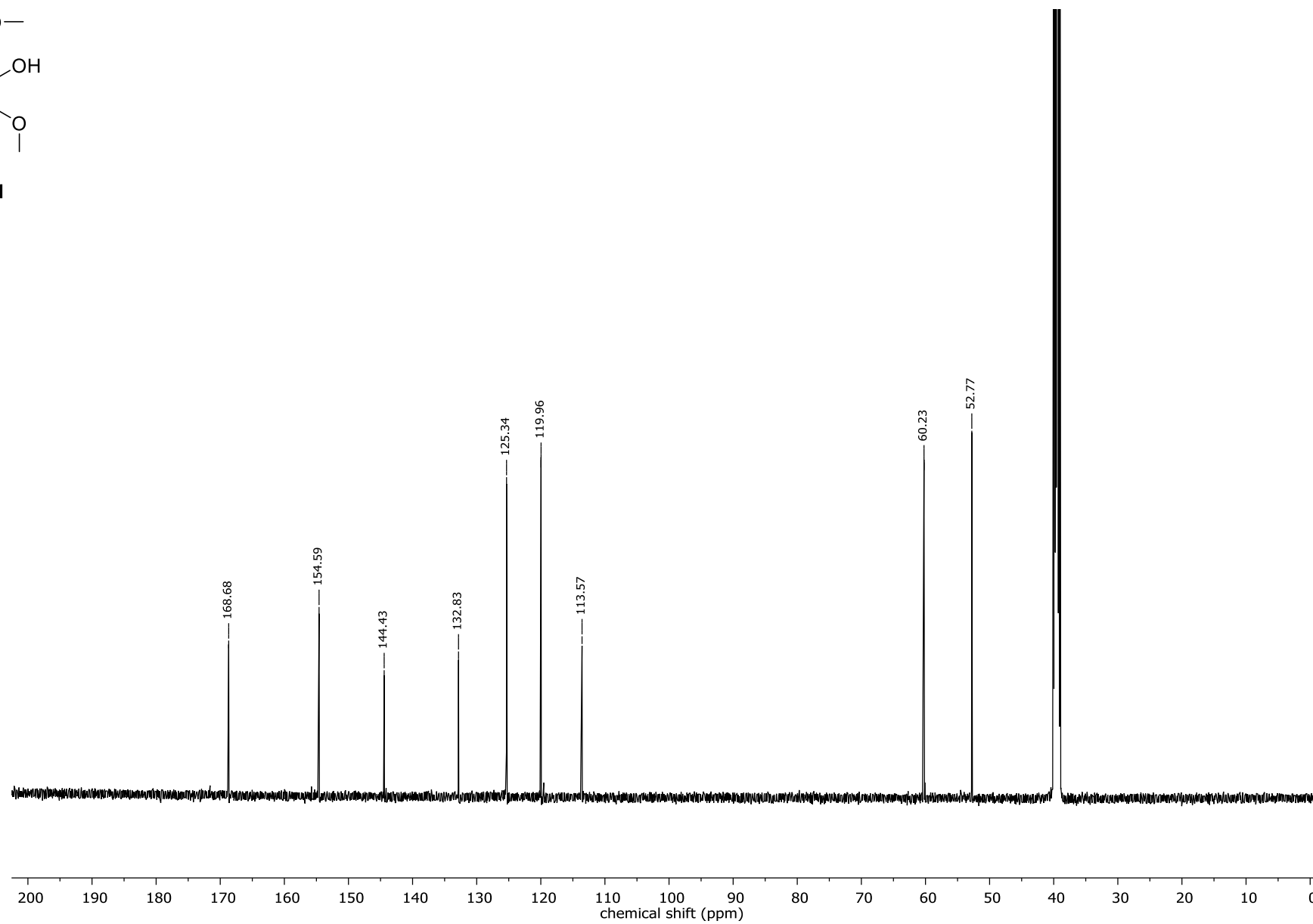
121



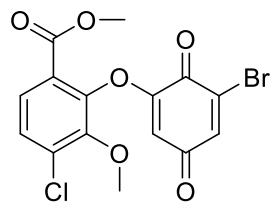
270



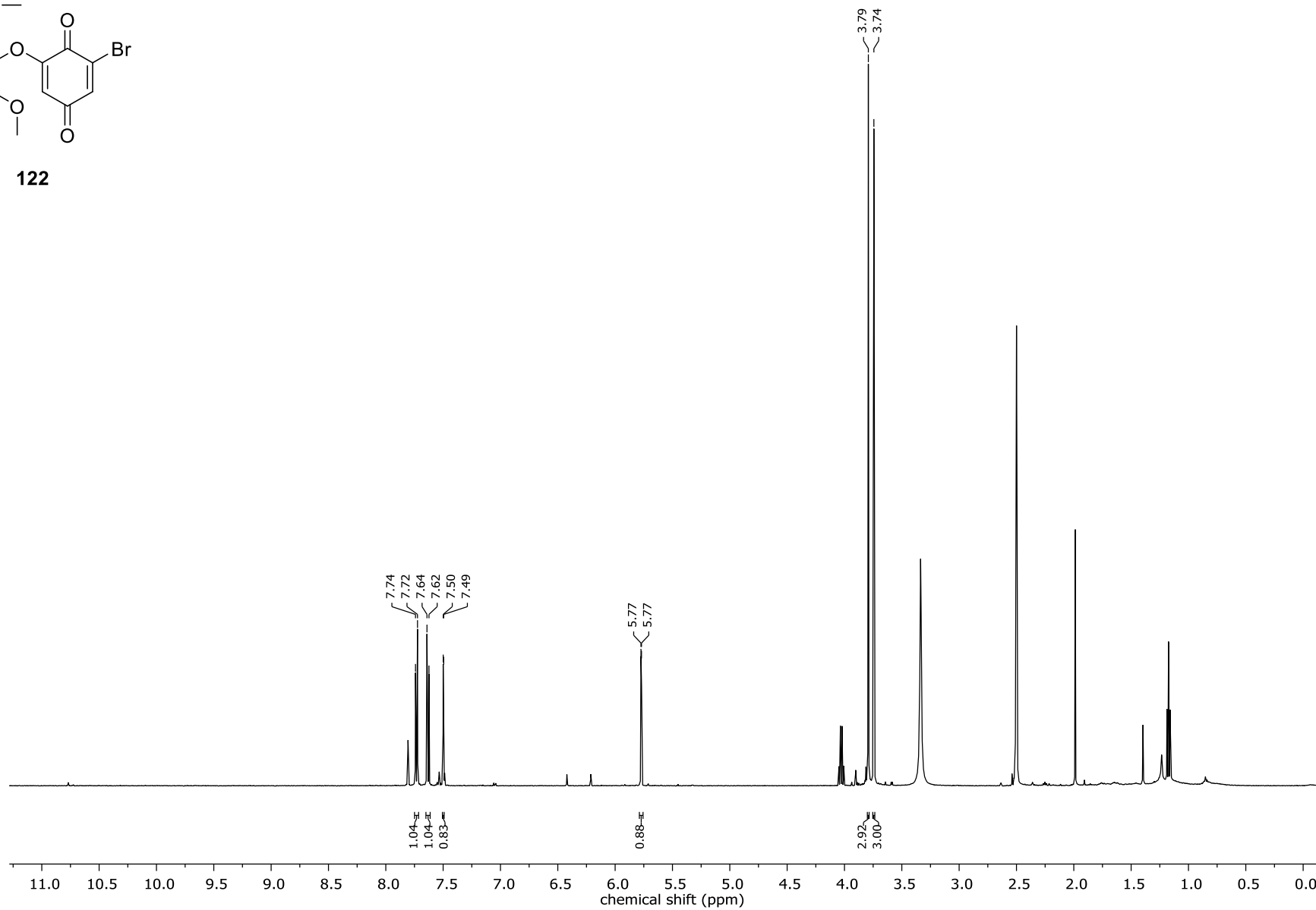
121



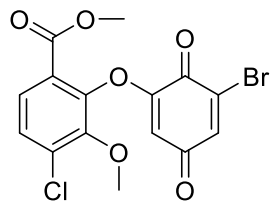
271



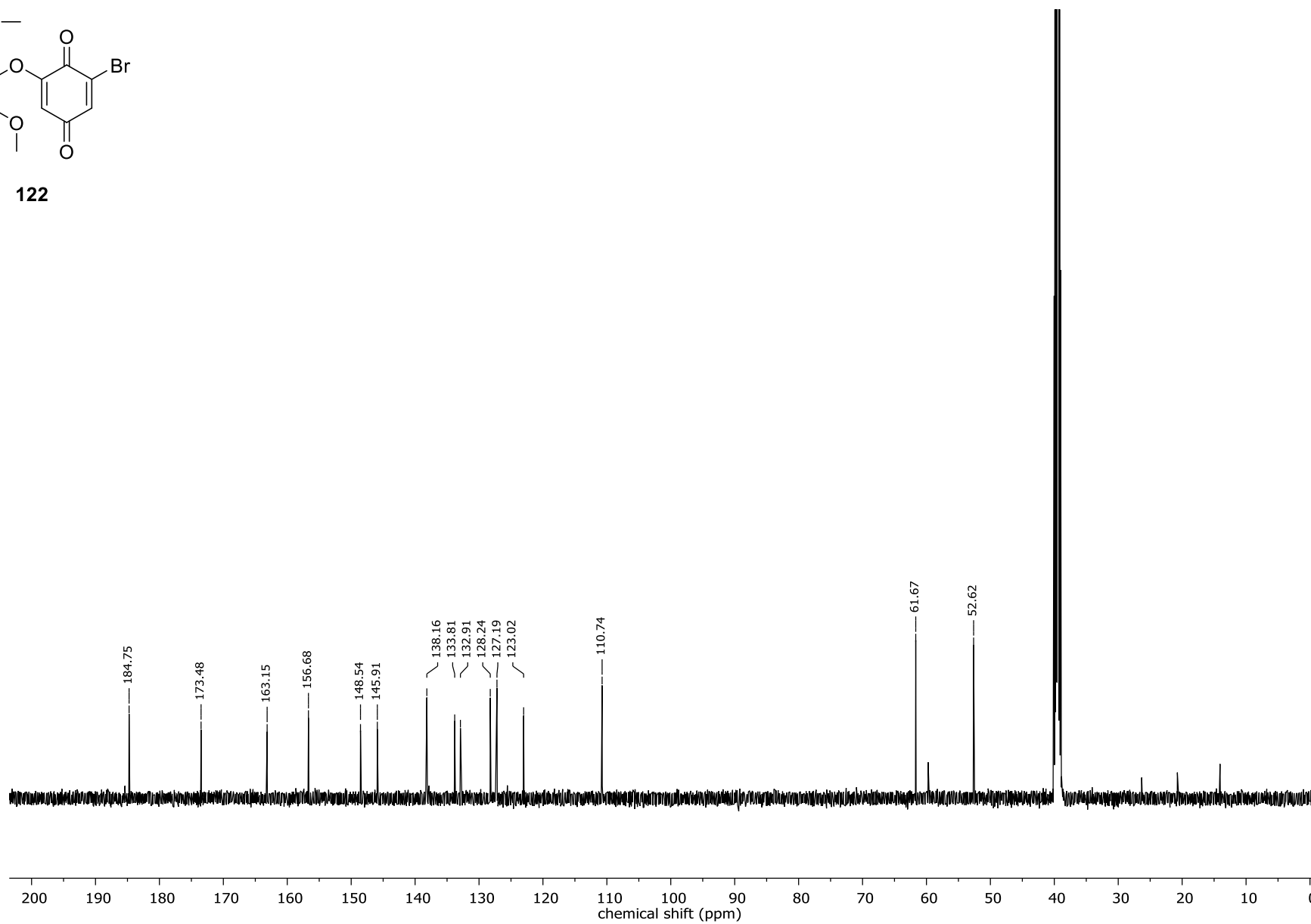
122



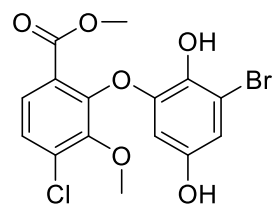
272



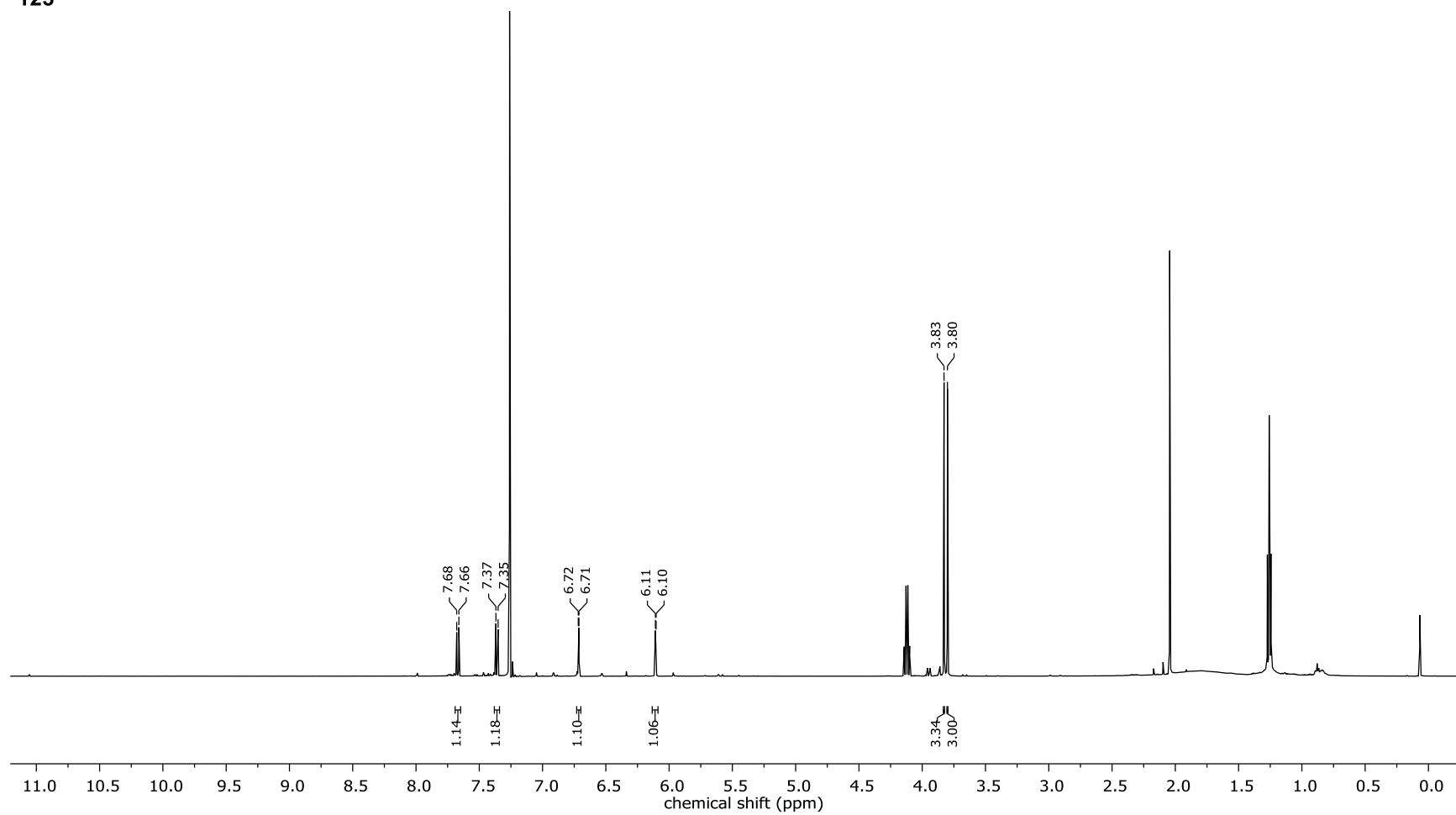
122

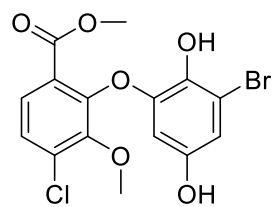


273

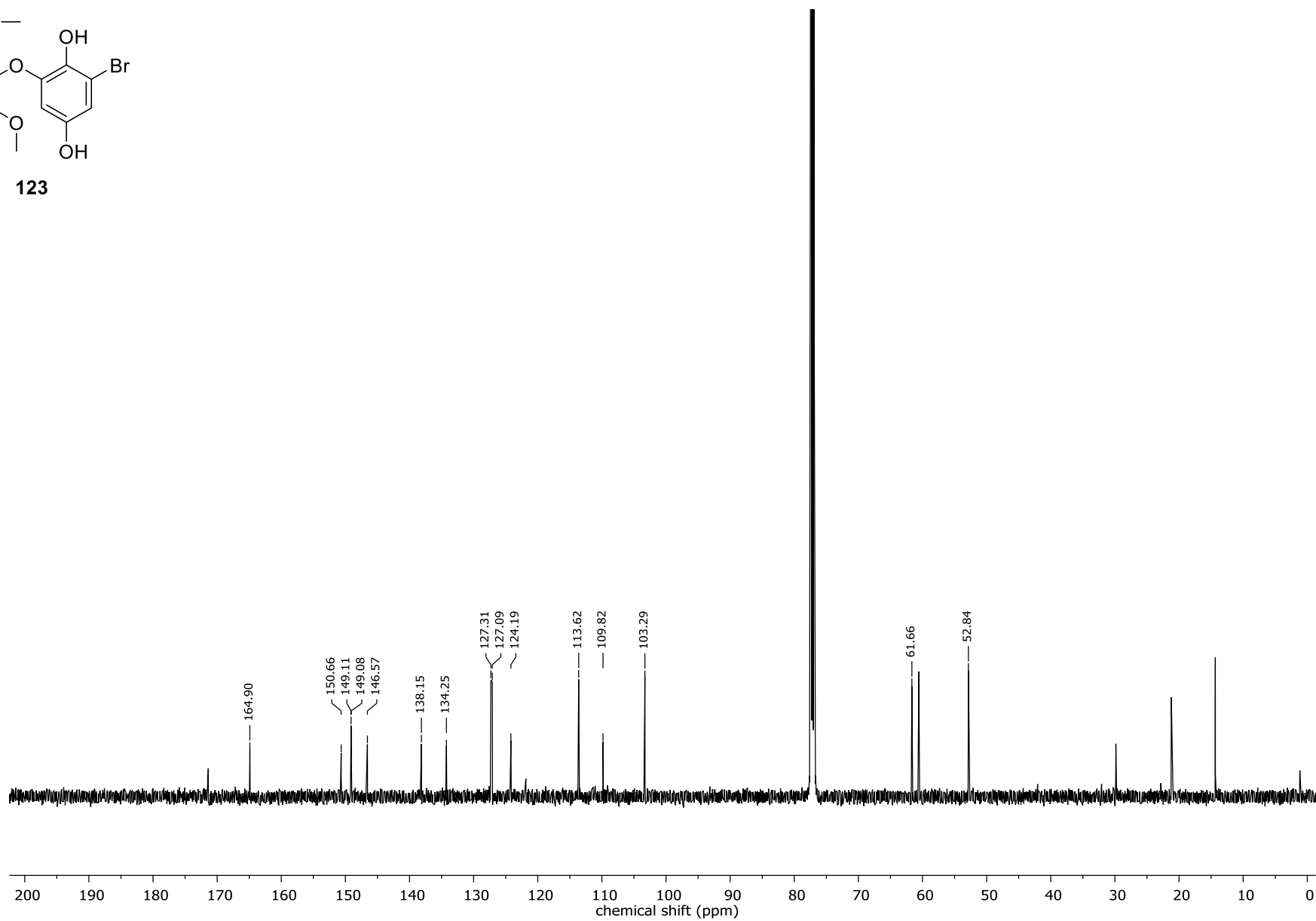


123

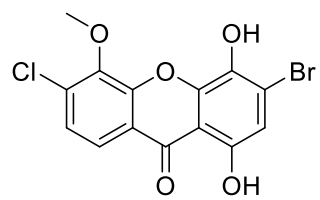




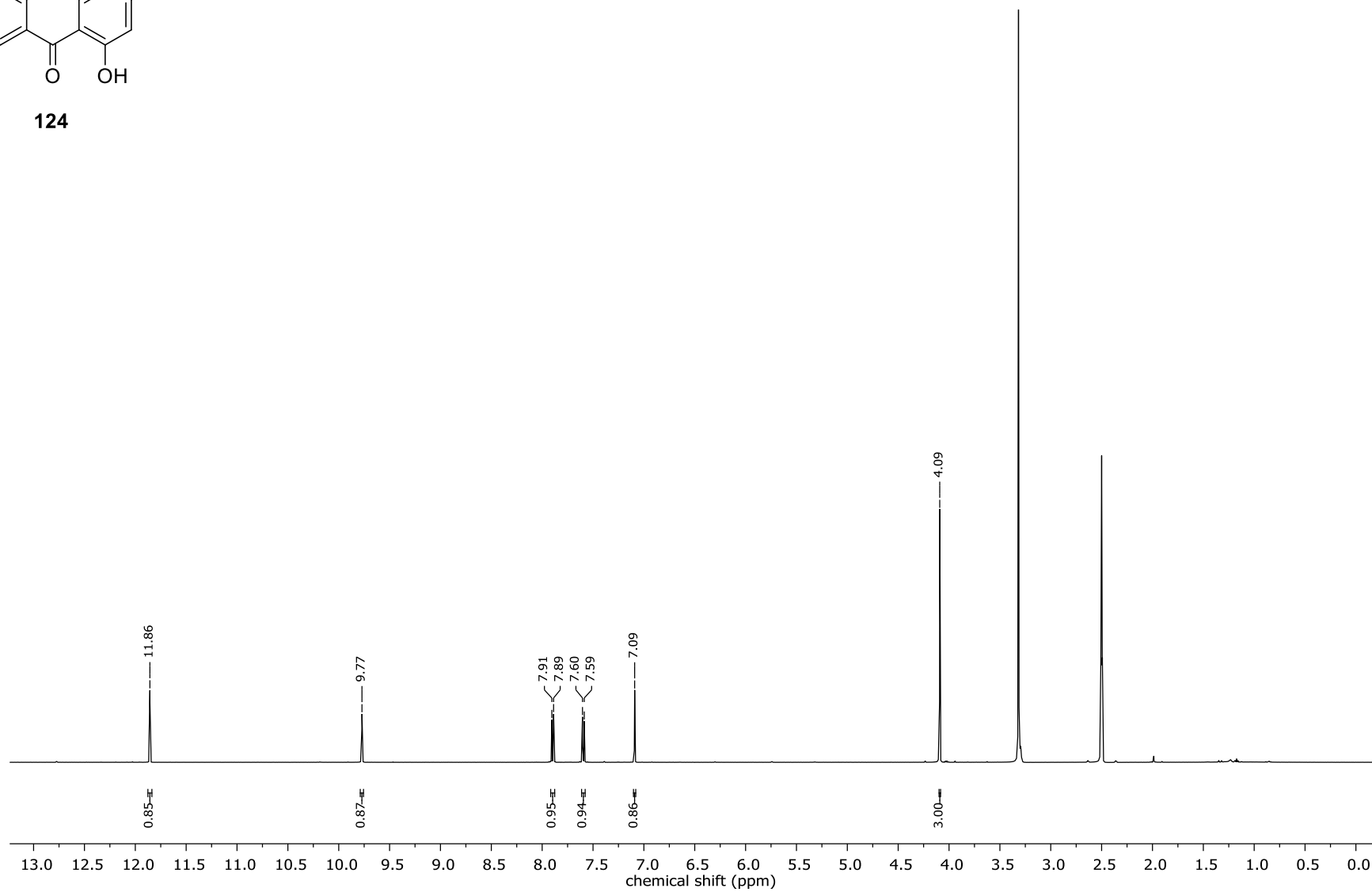
123

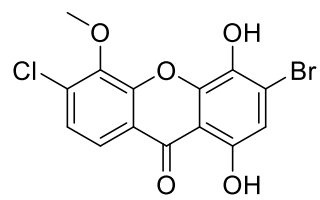


275

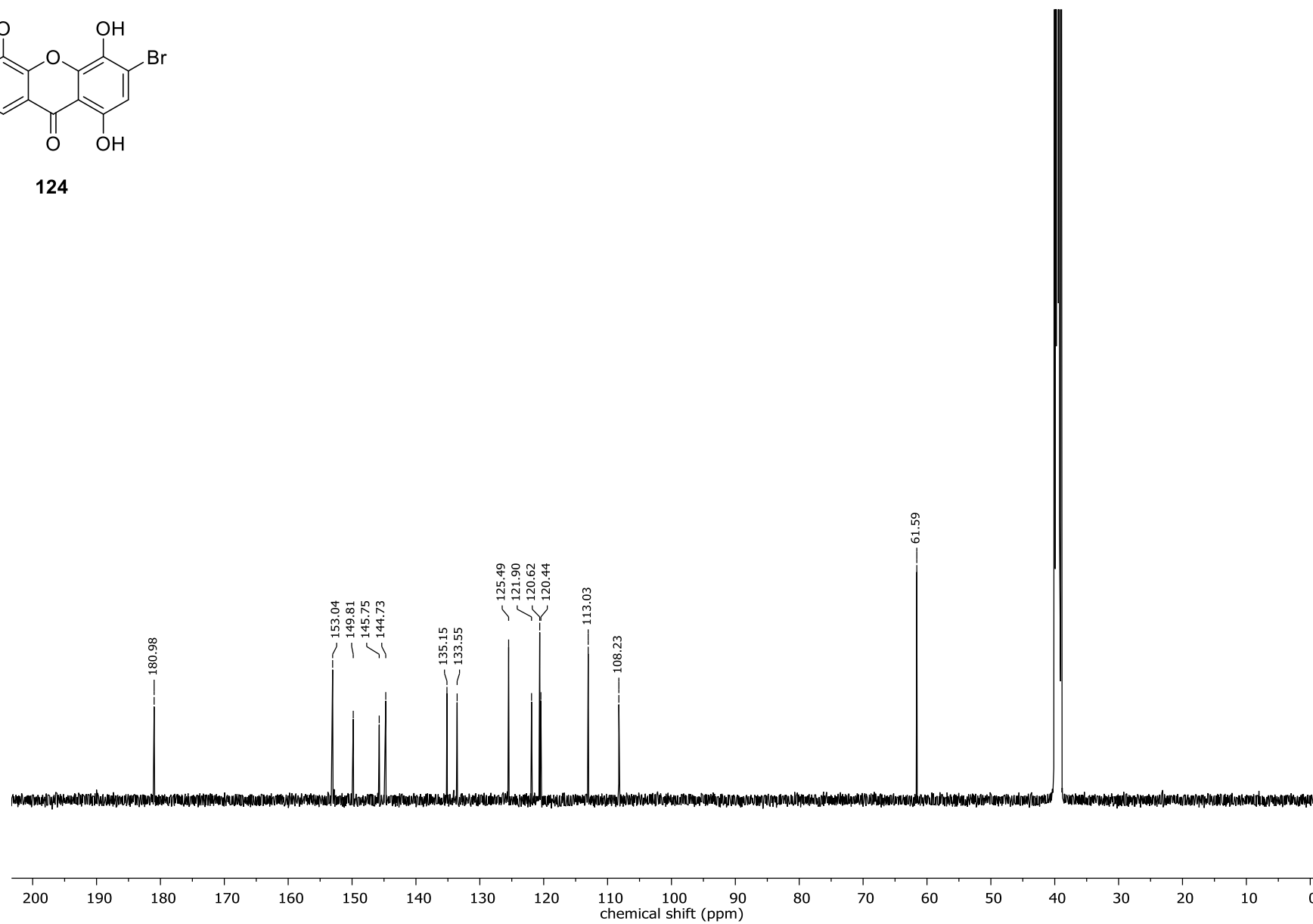


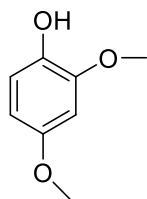
124



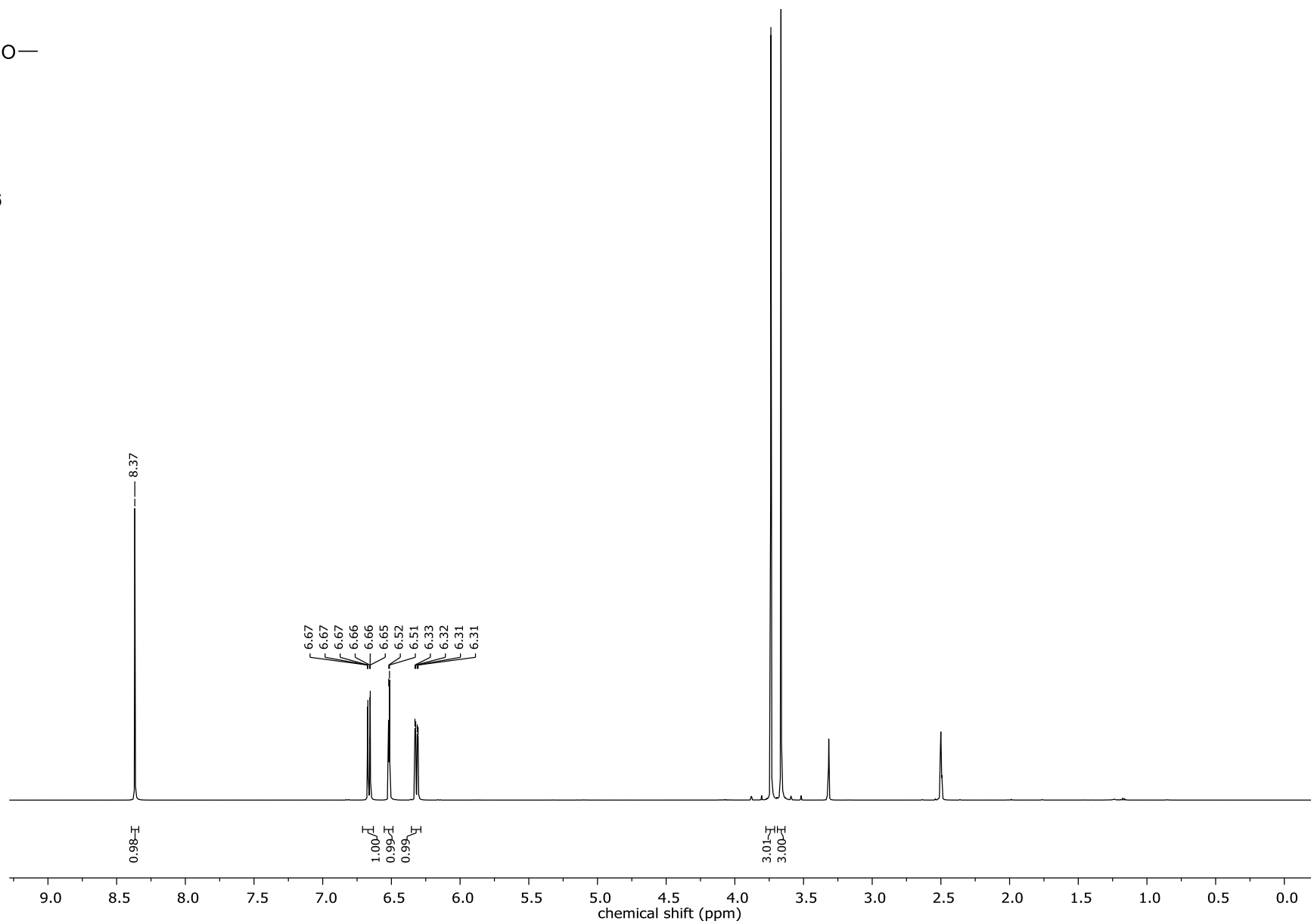


124

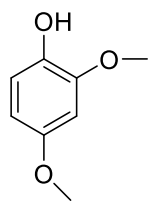




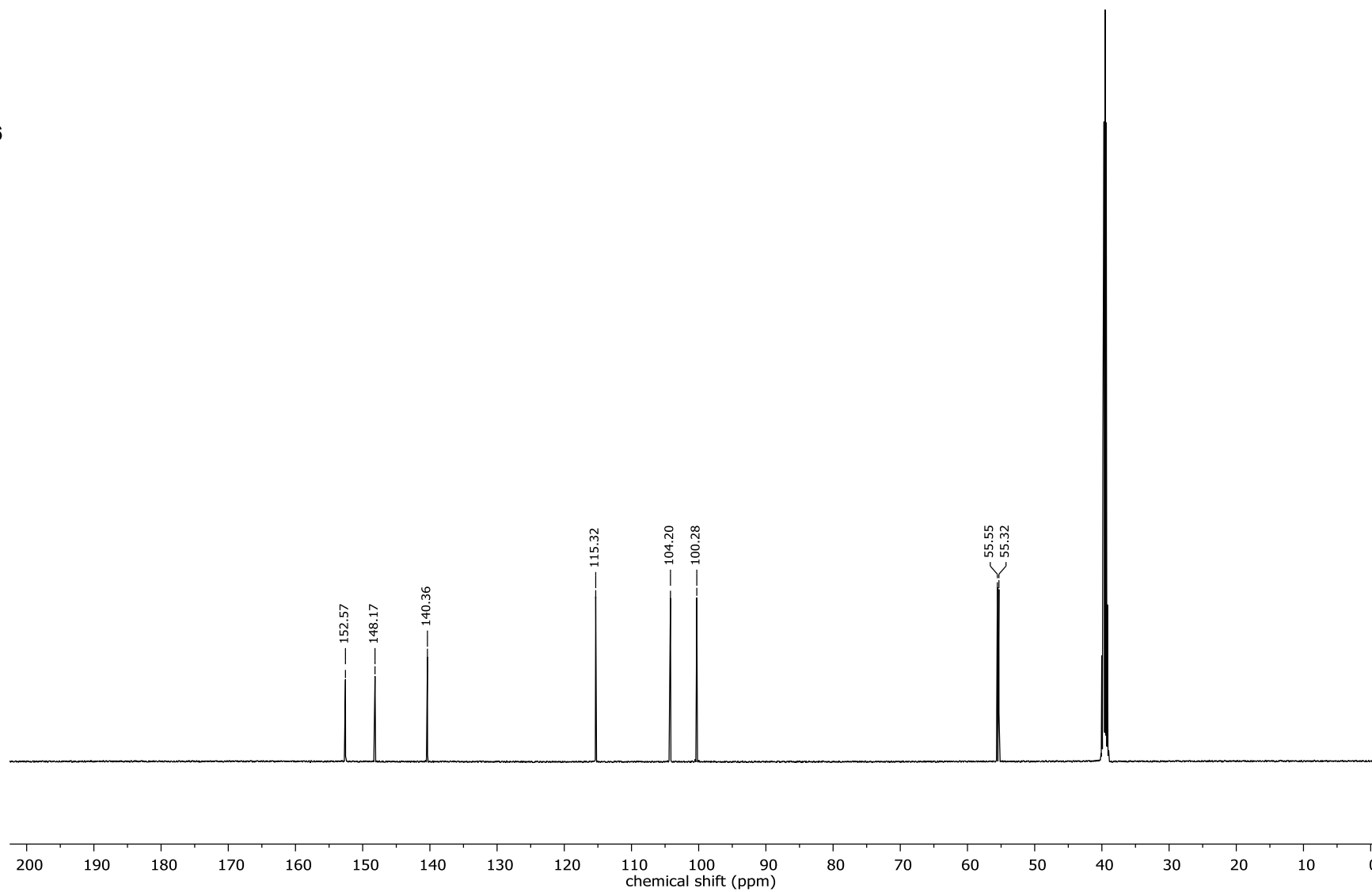
126



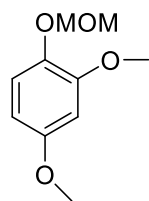
278



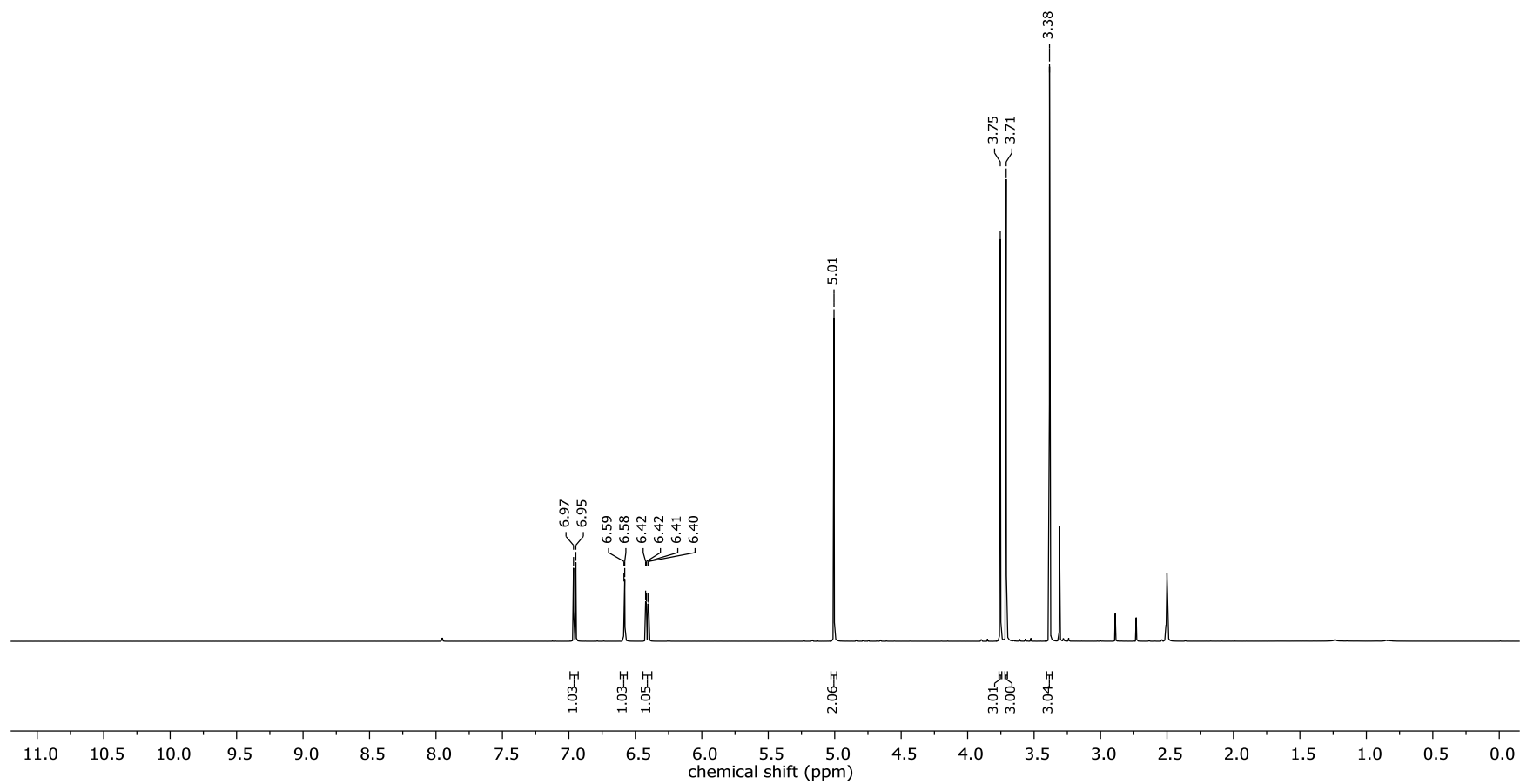
126



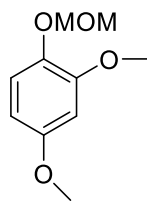
279



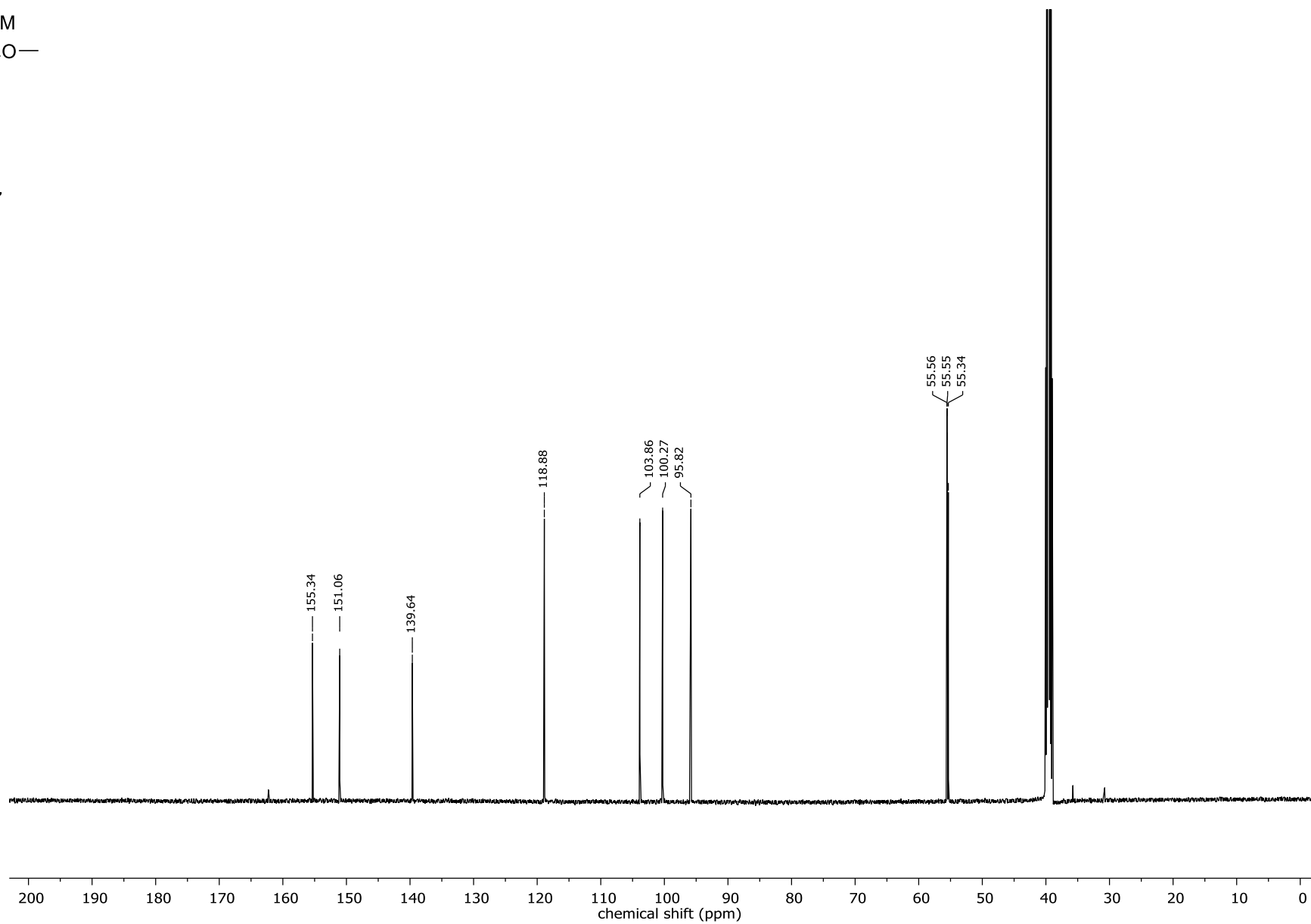
127



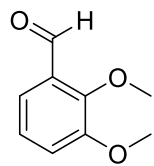
280



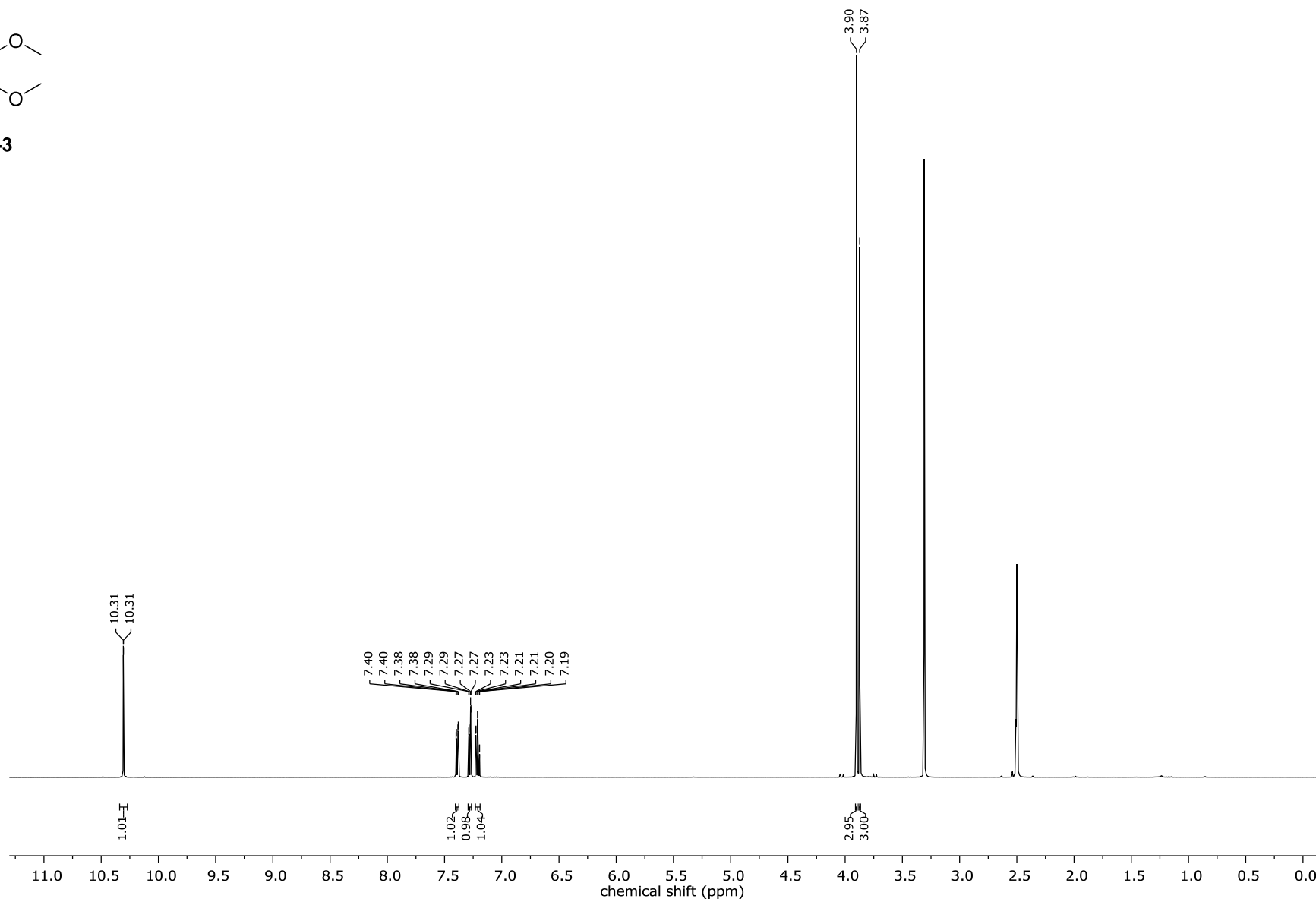
127

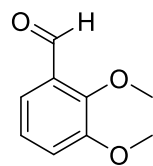


281

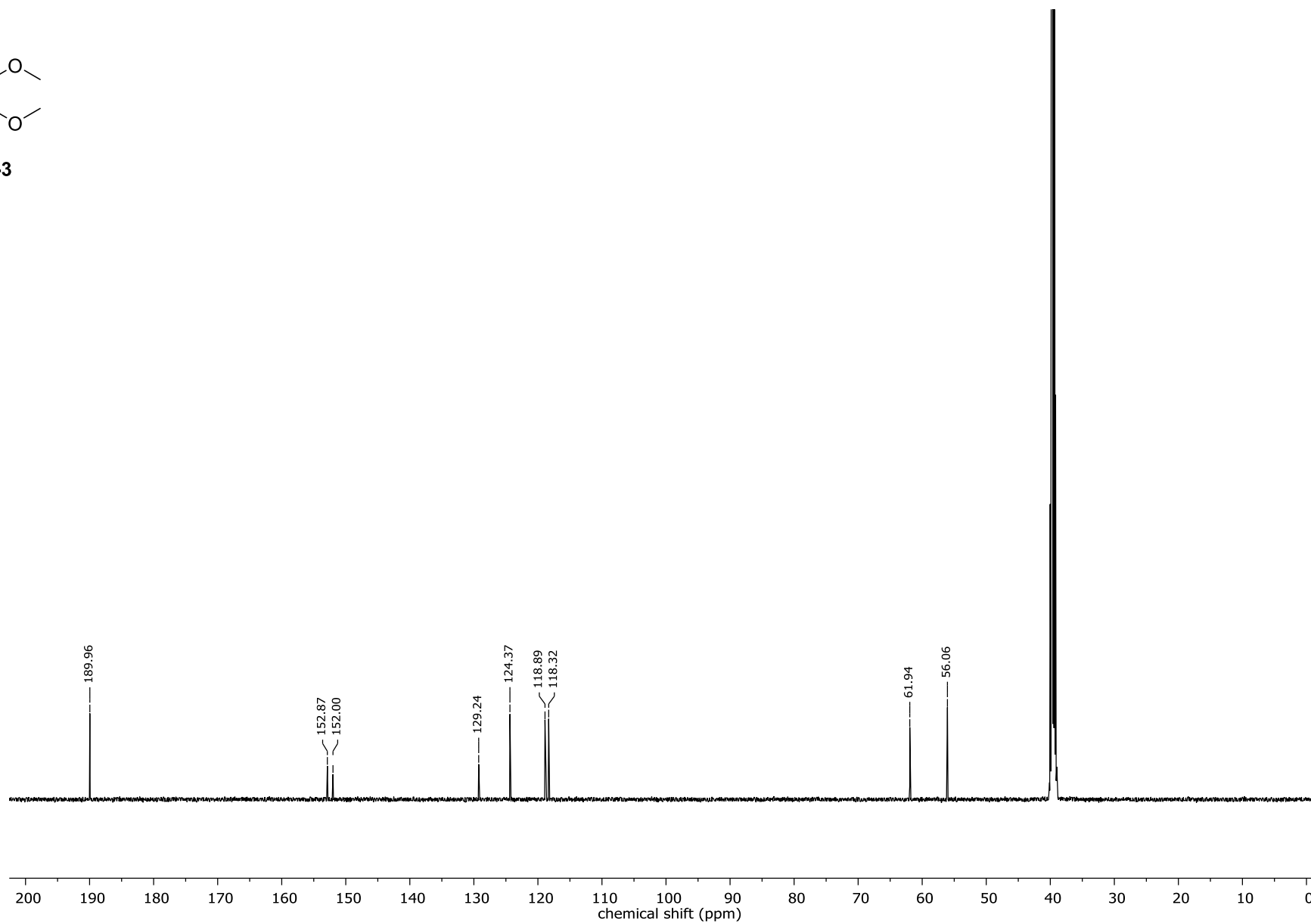


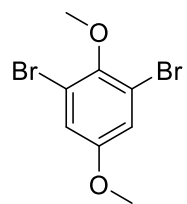
107-3



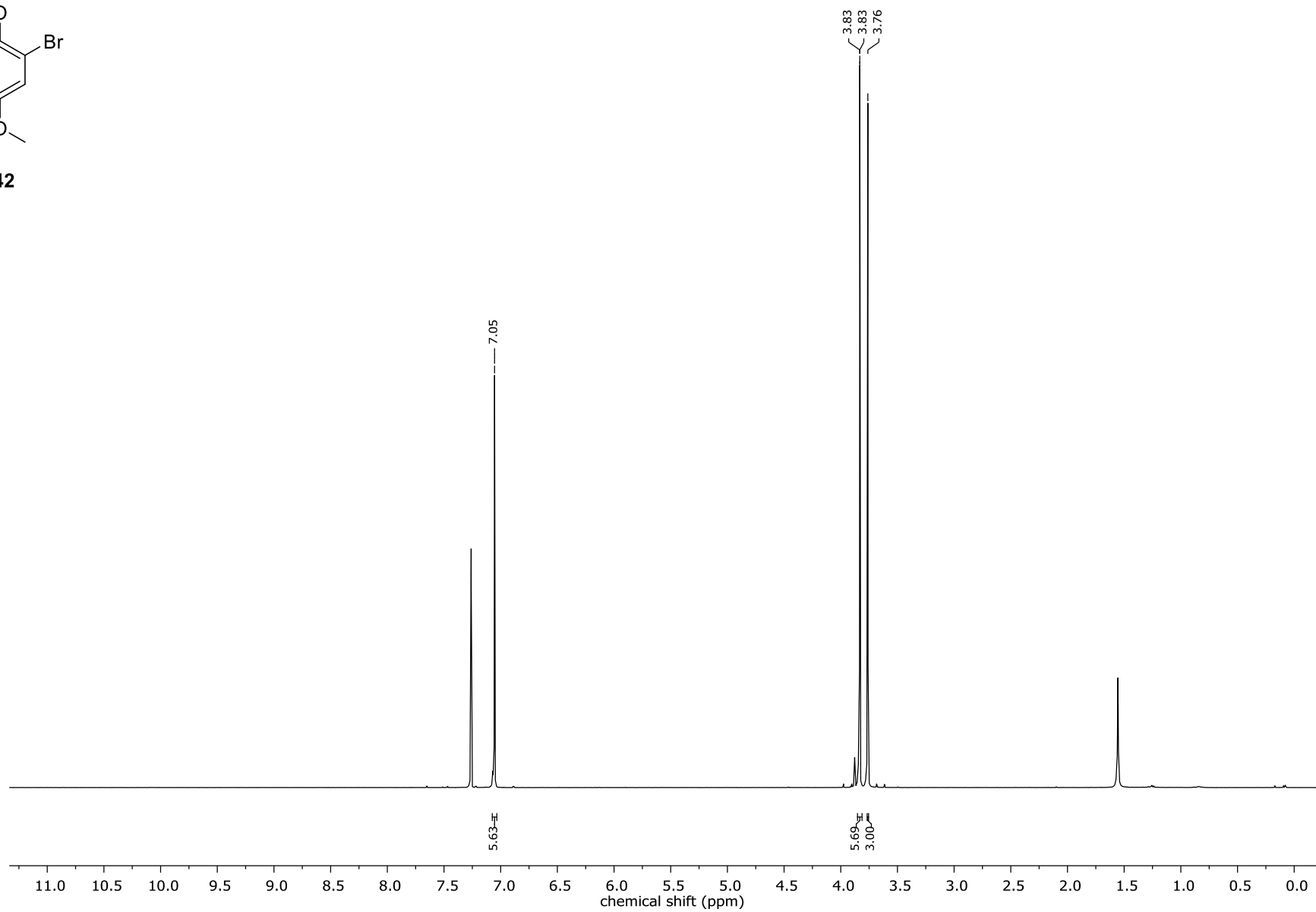


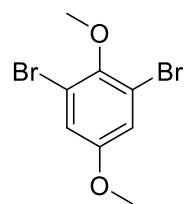
107-3



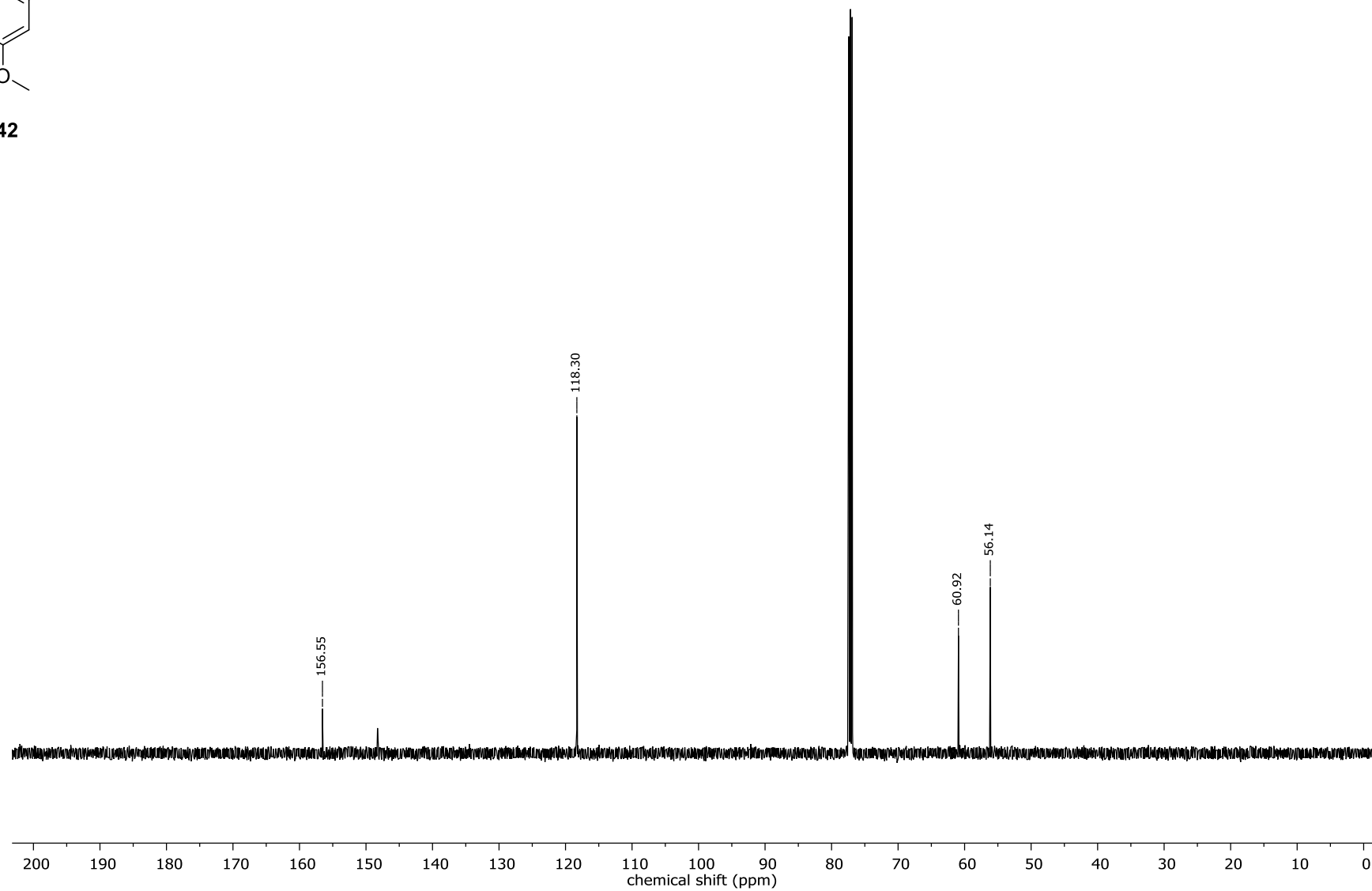


142

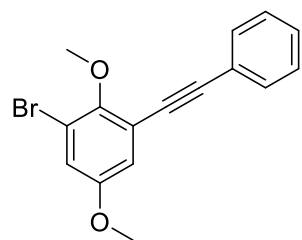




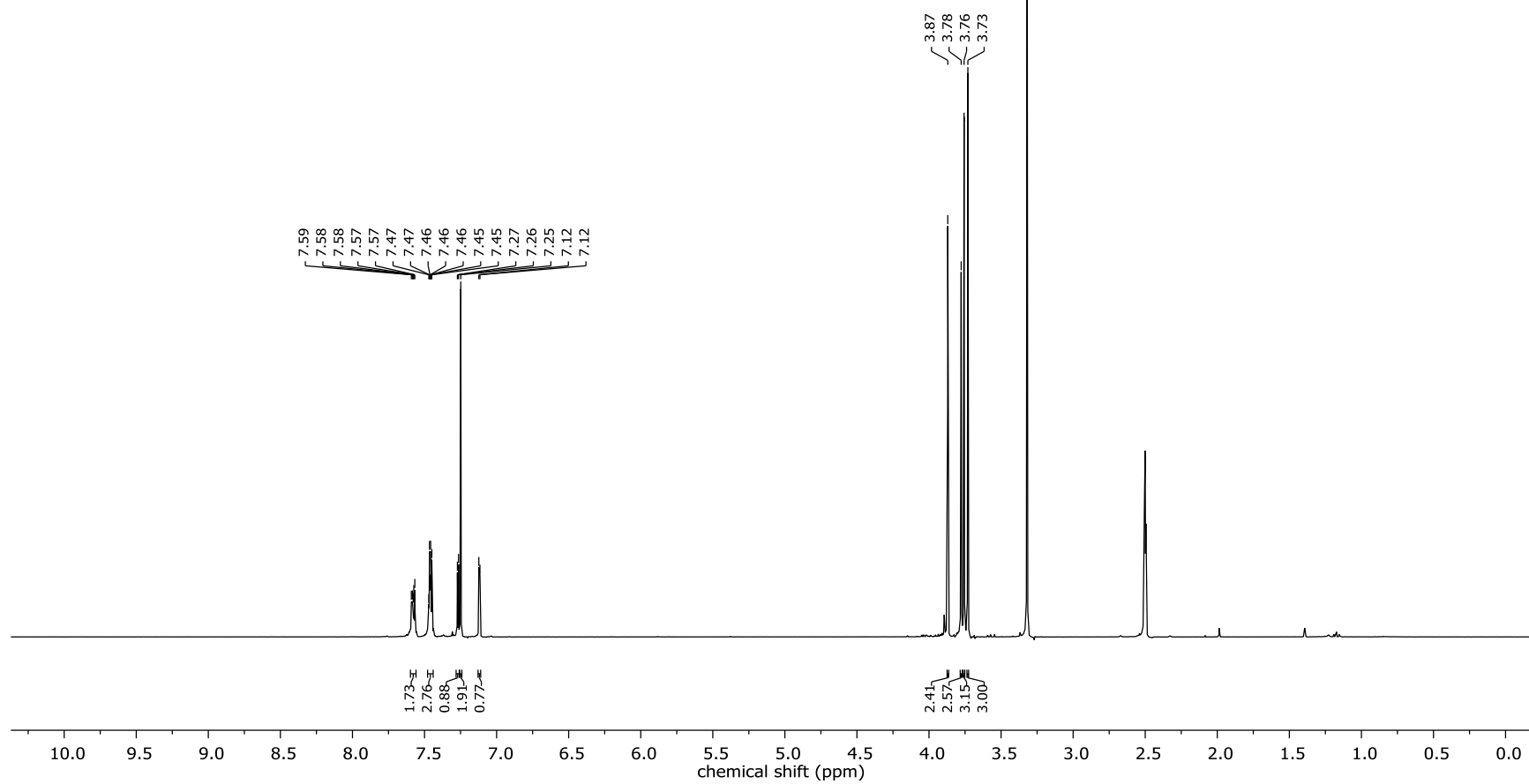
142



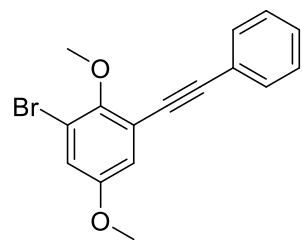
285



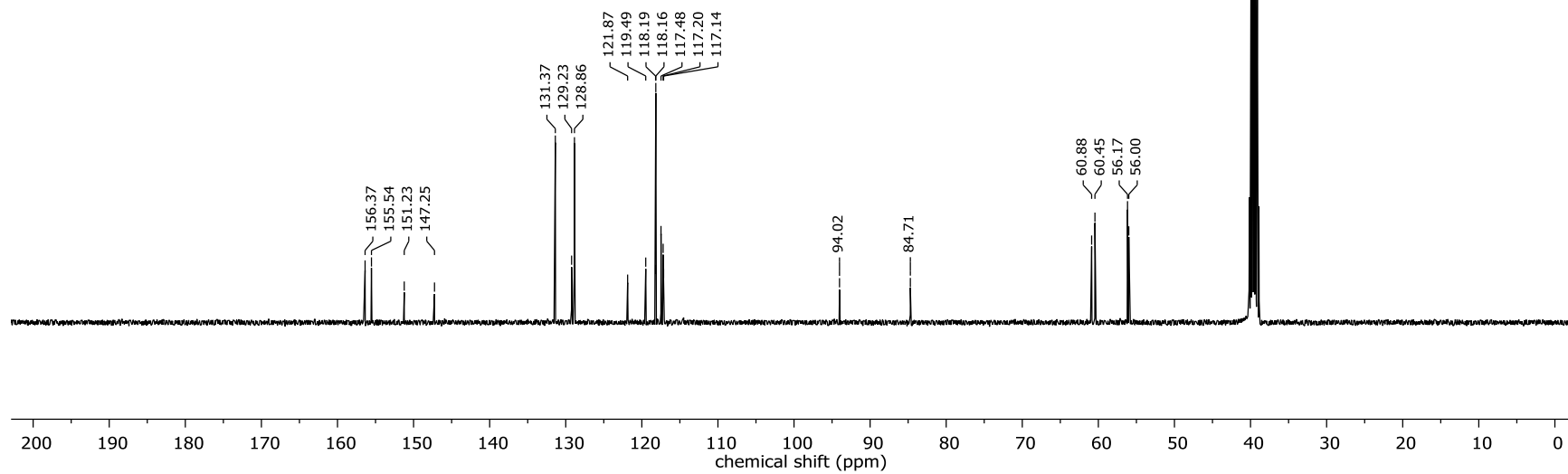
143

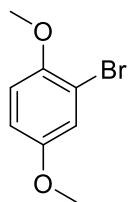


286

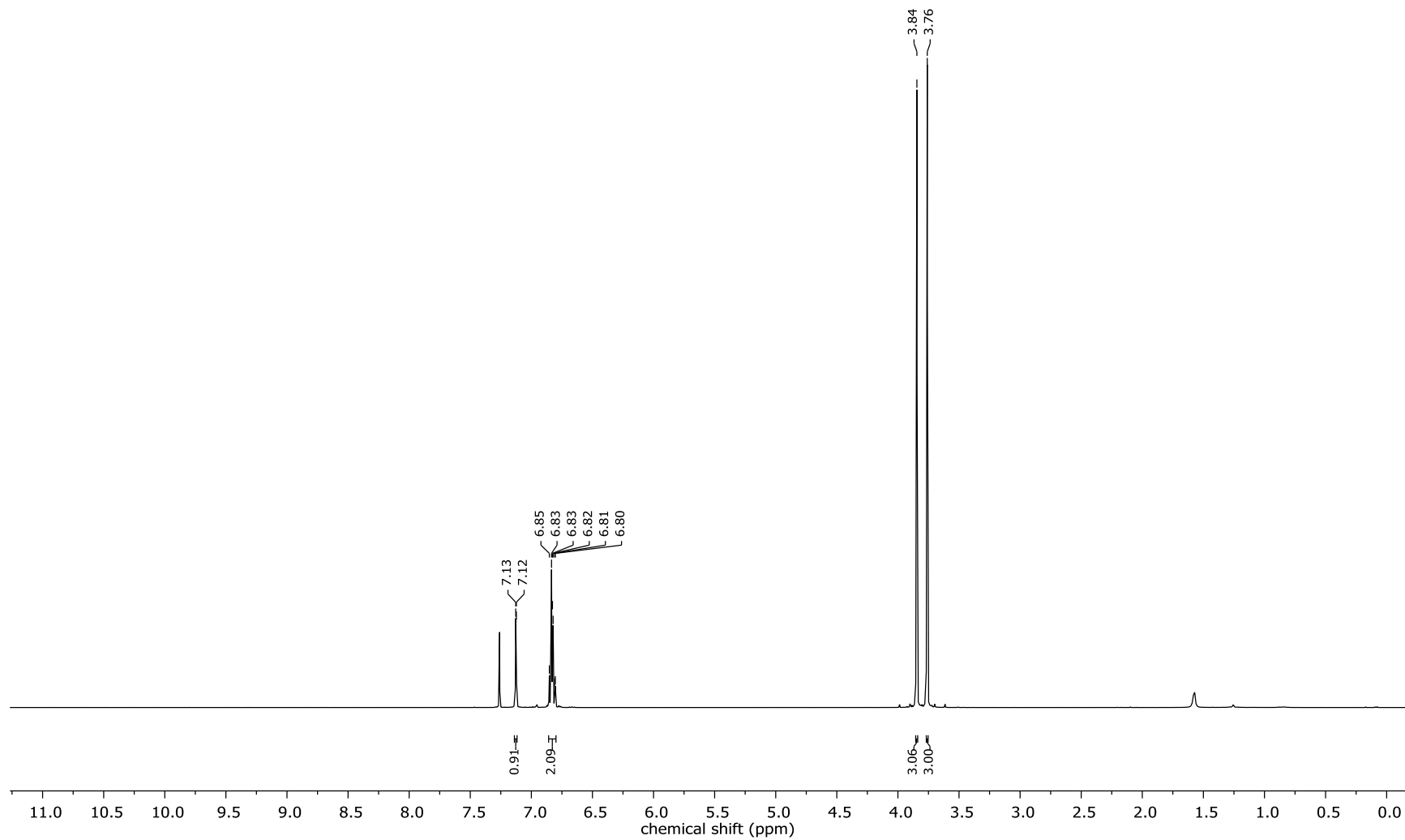


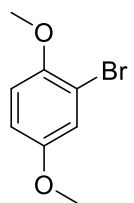
143



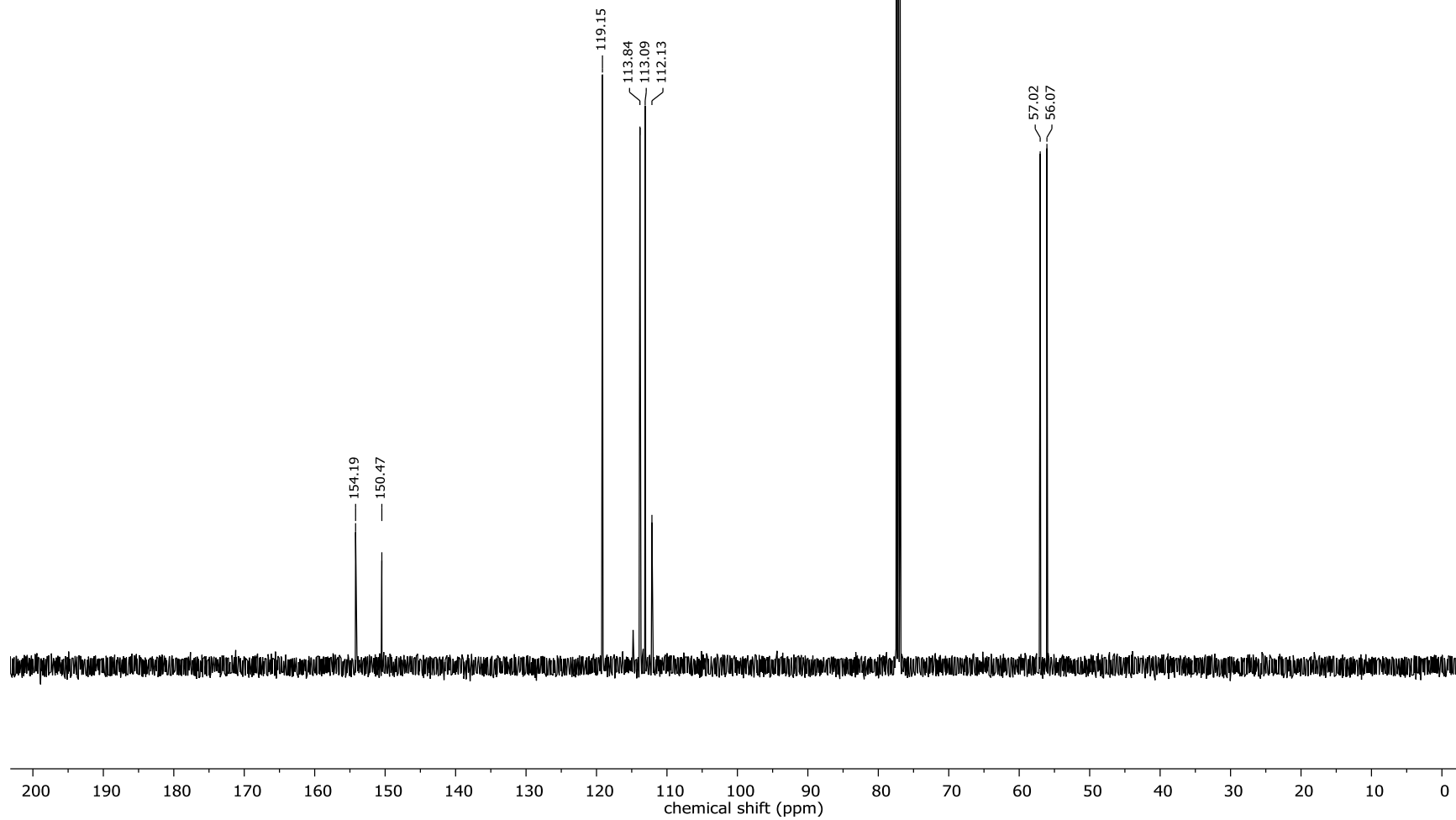


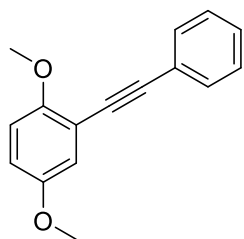
144



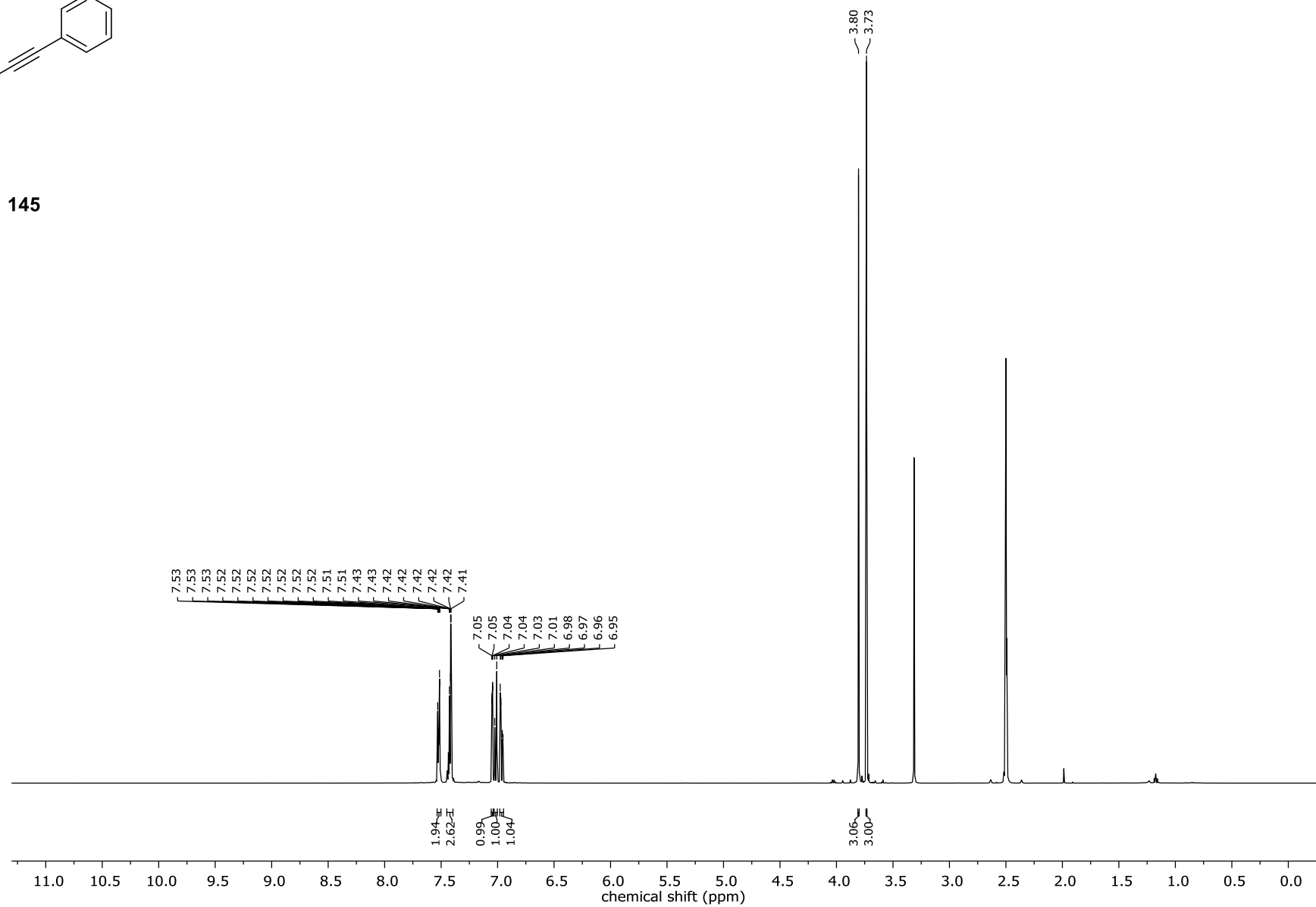


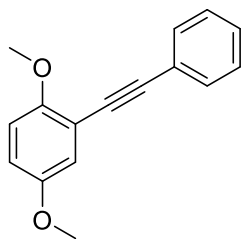
144



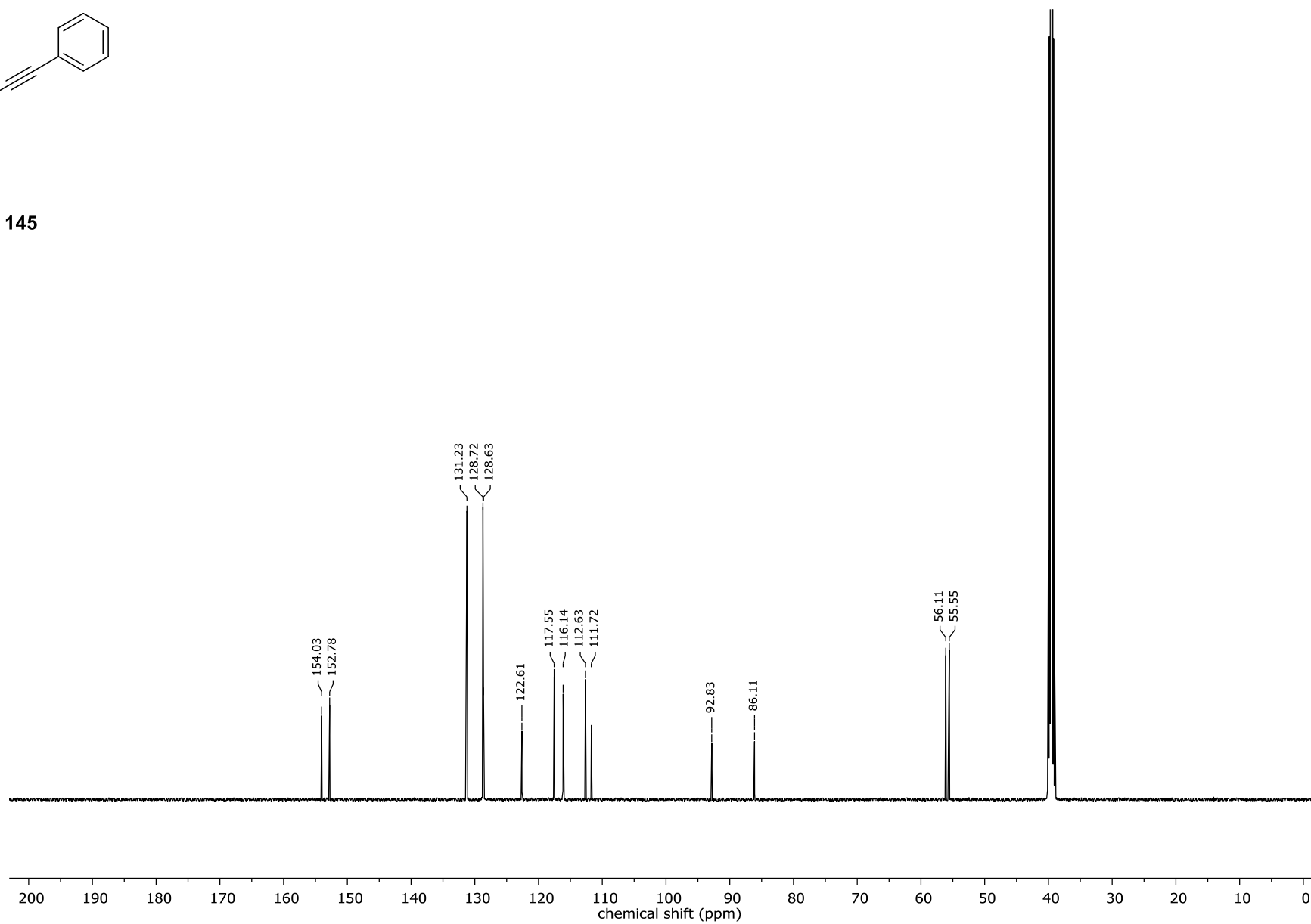


145

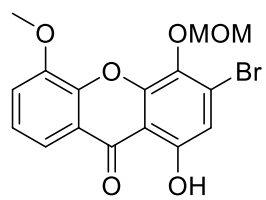




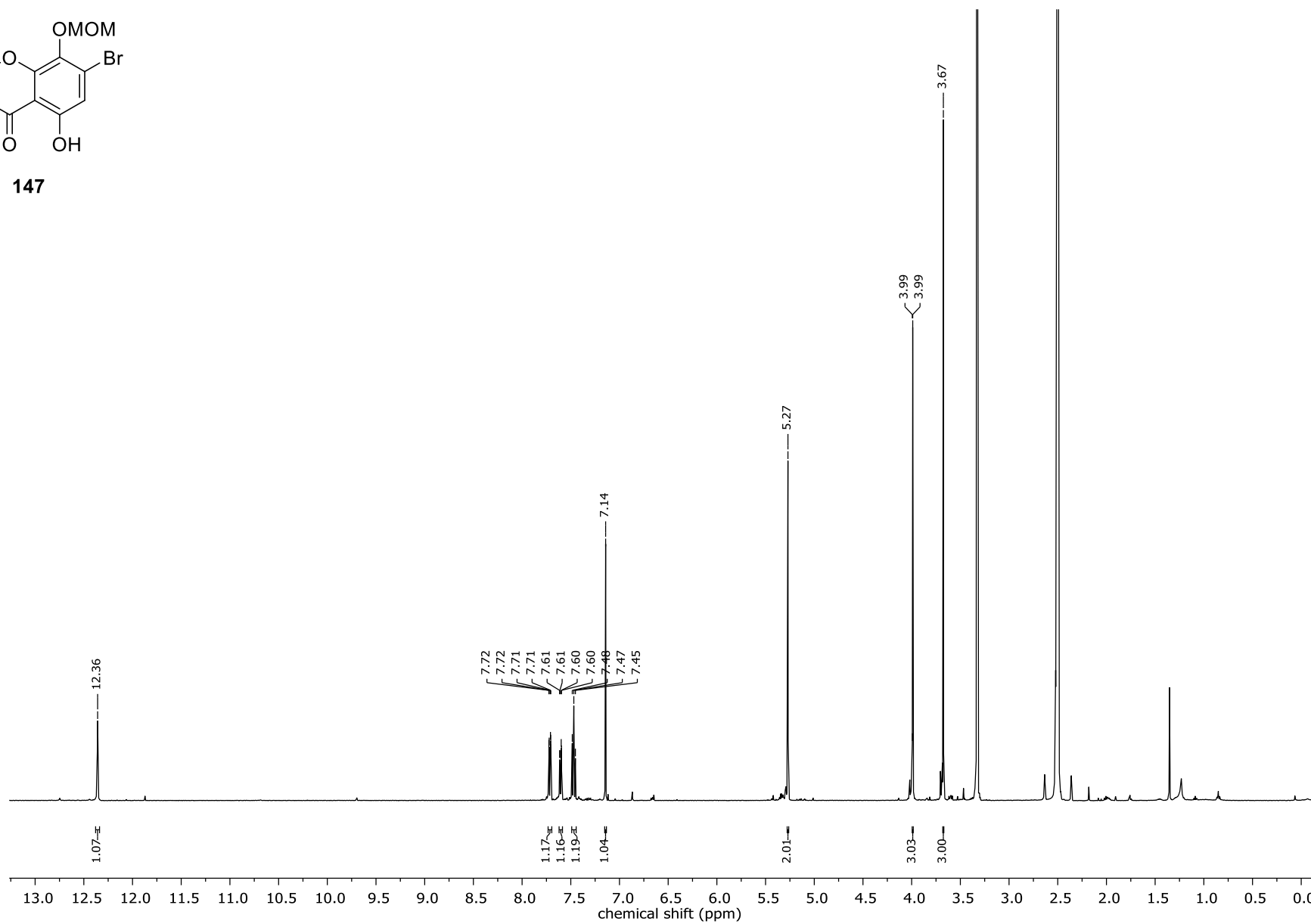
145

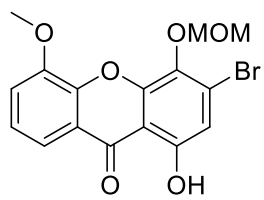


291

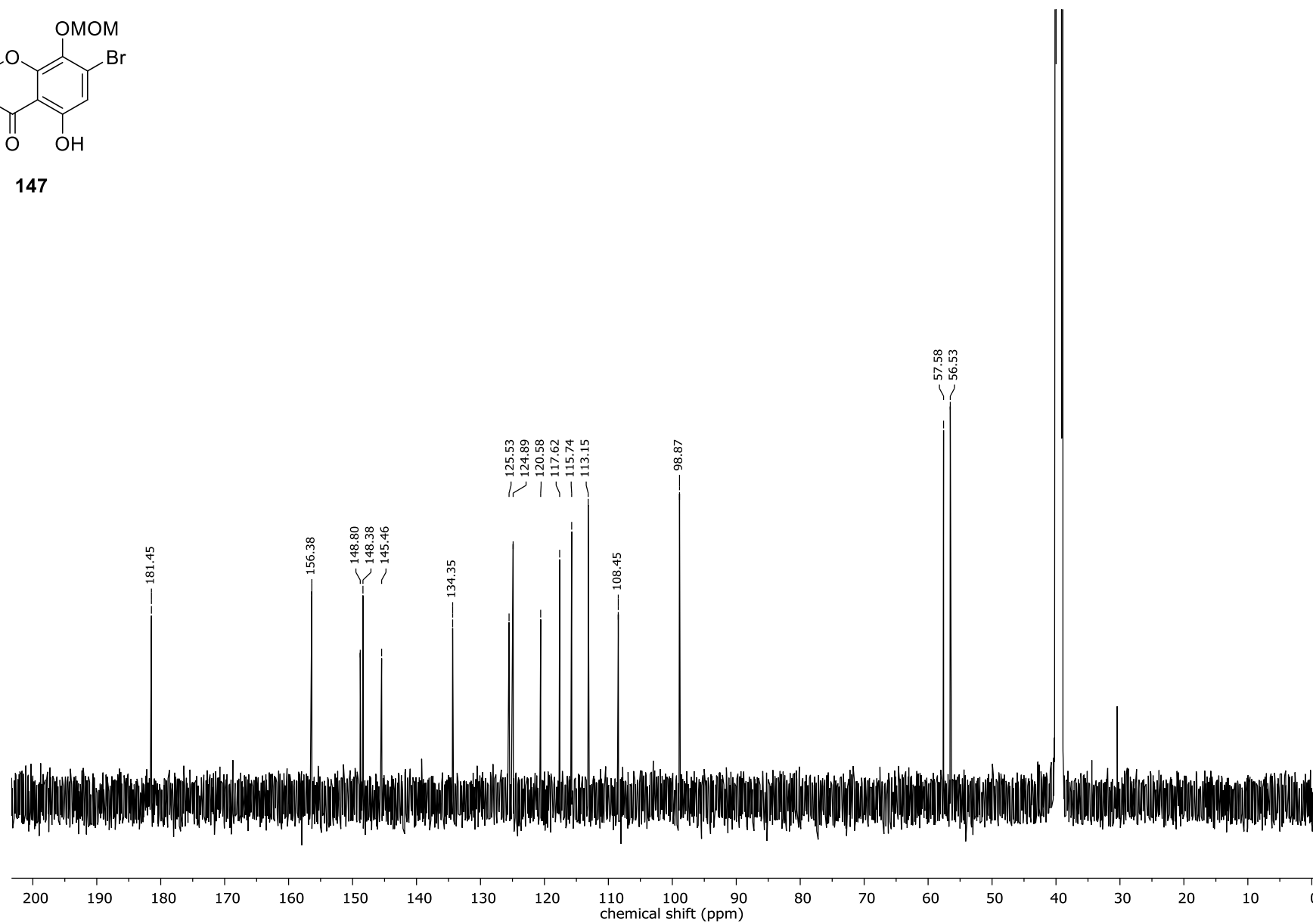


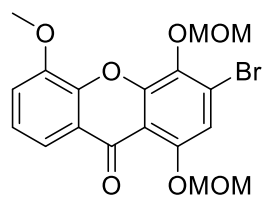
147



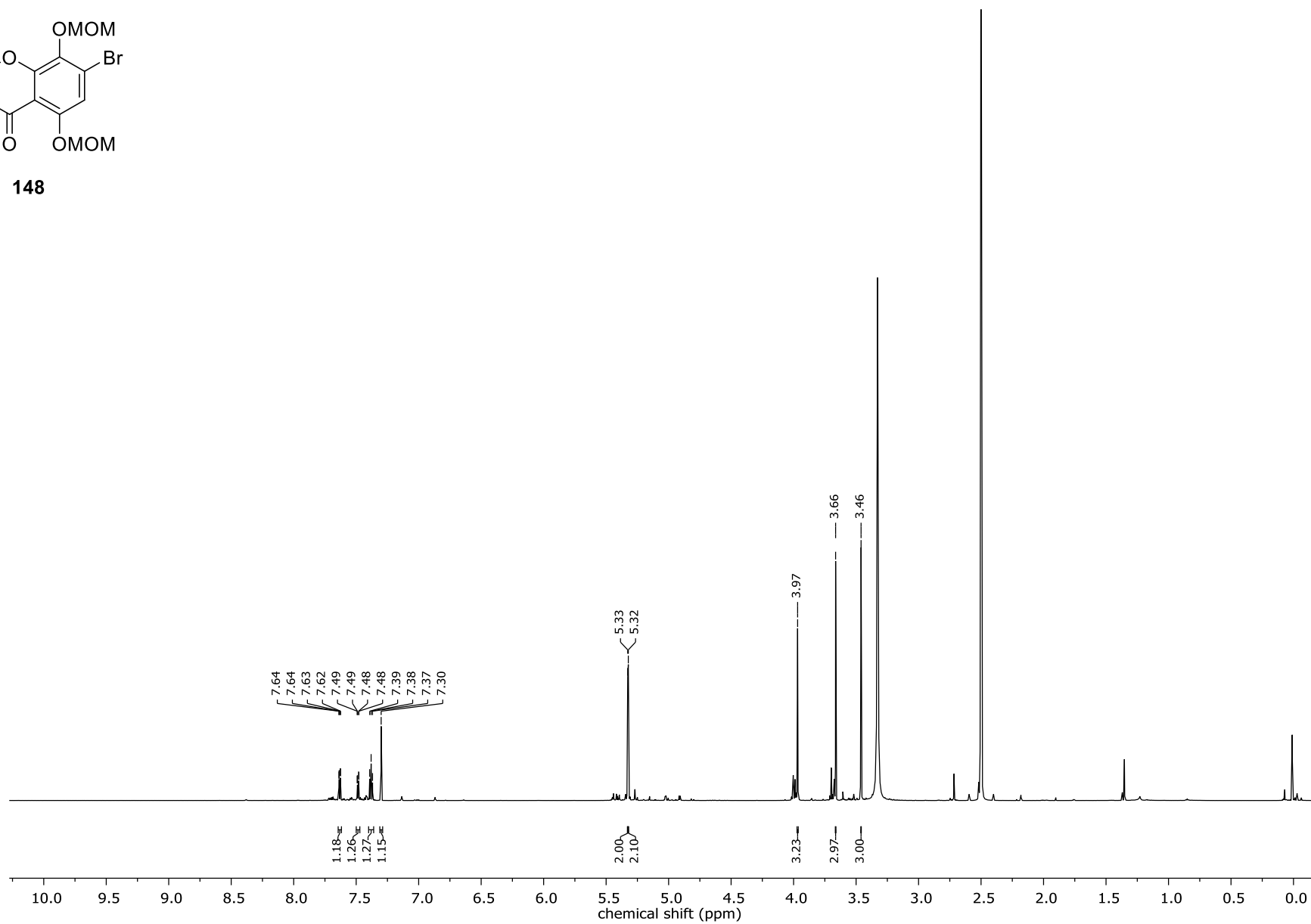


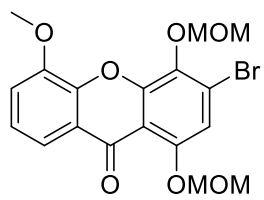
147



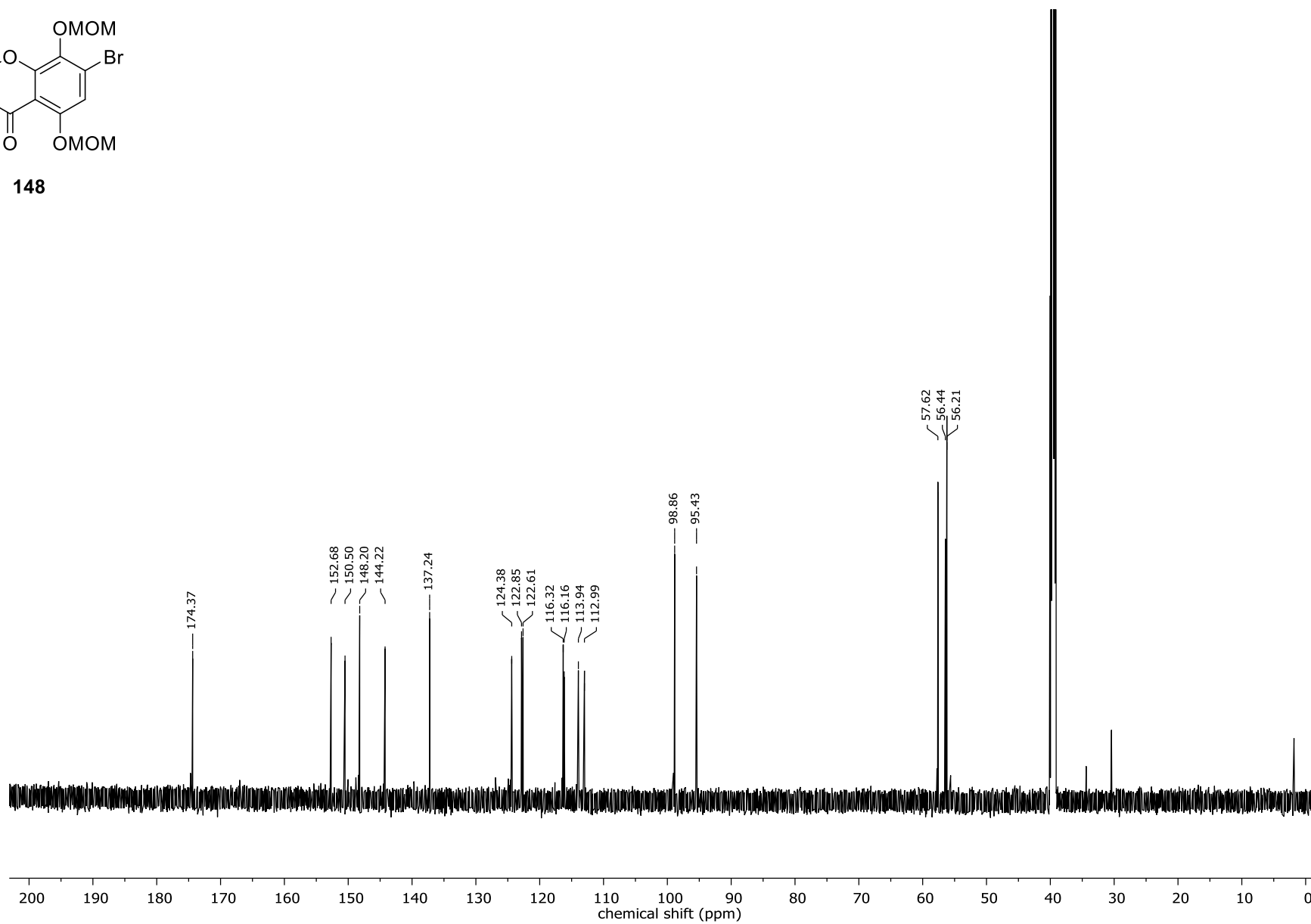


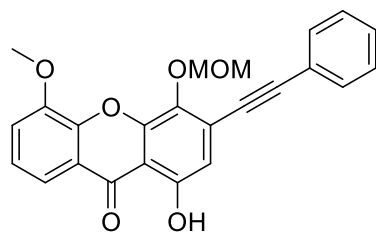
148



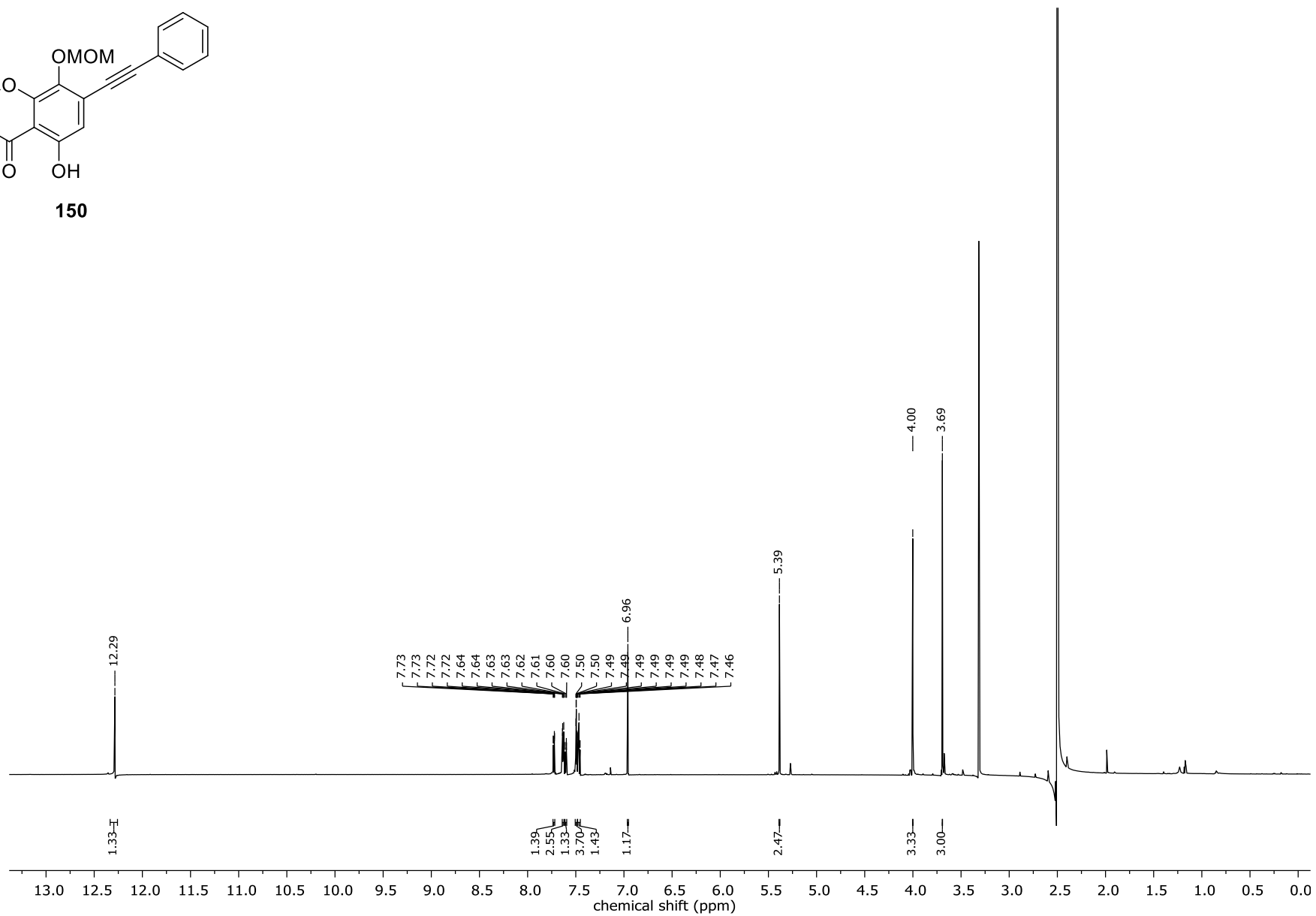


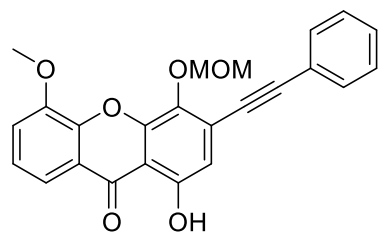
148



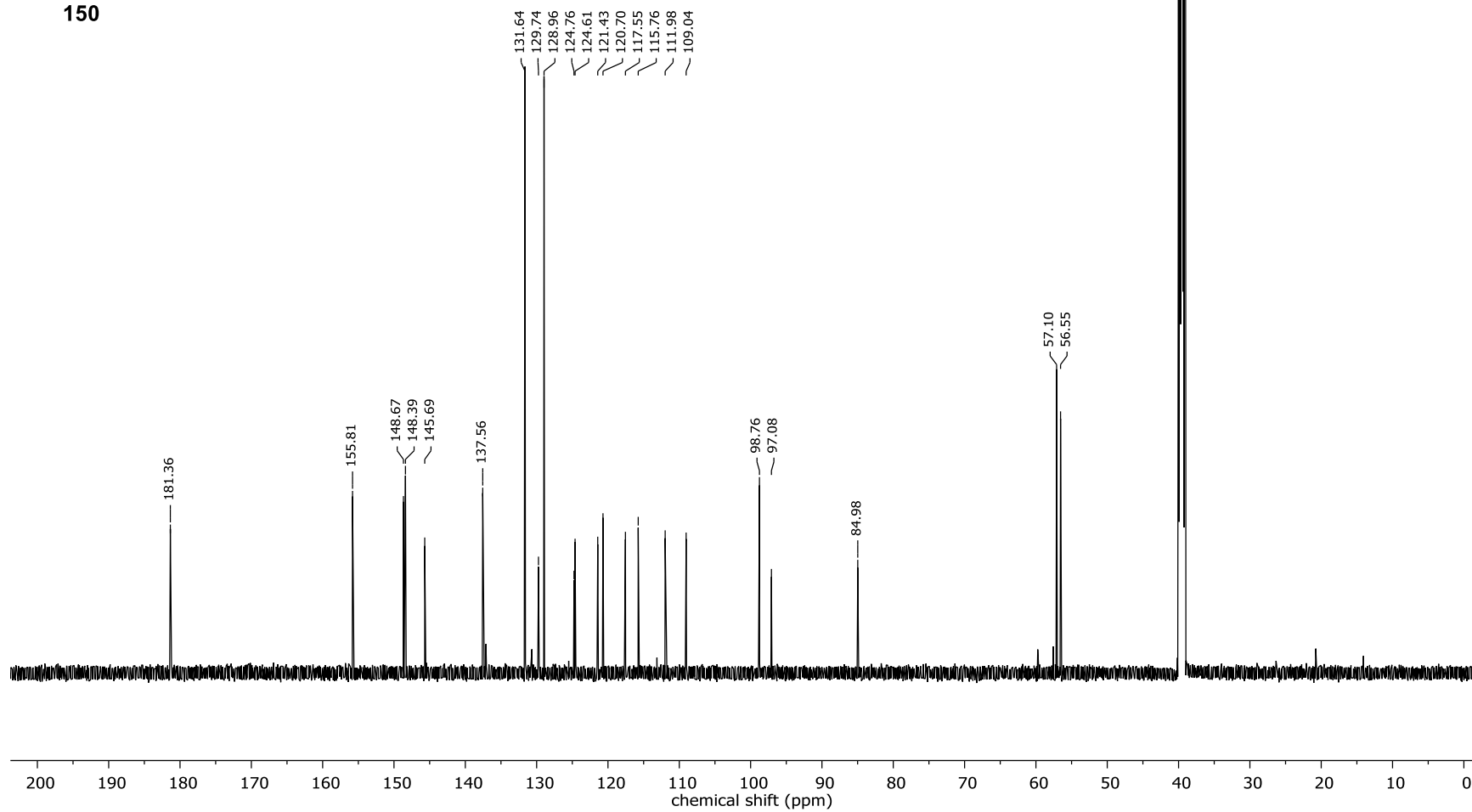


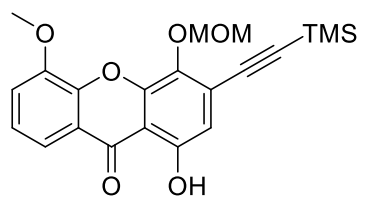
150



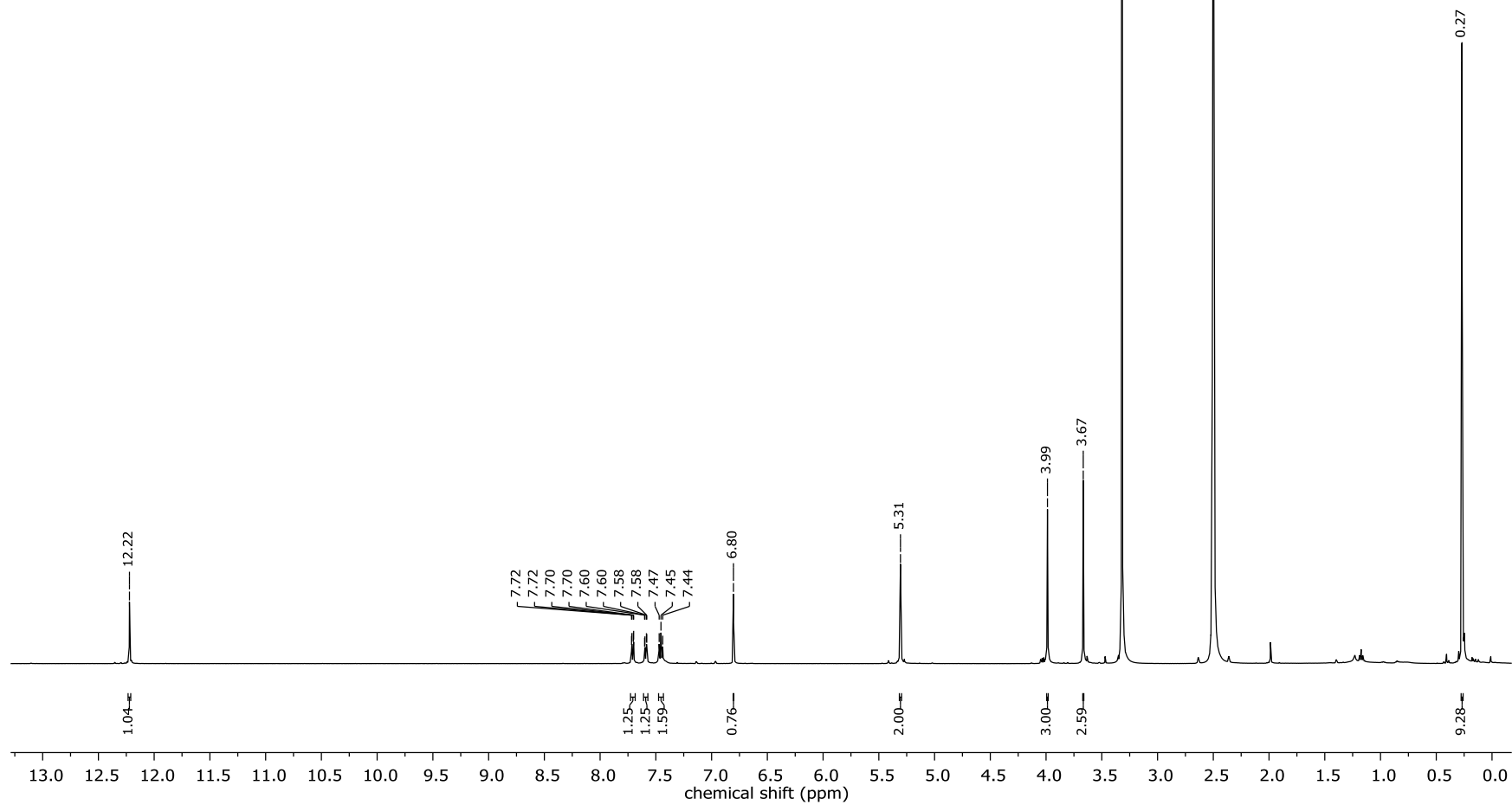


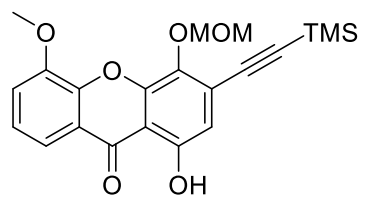
150



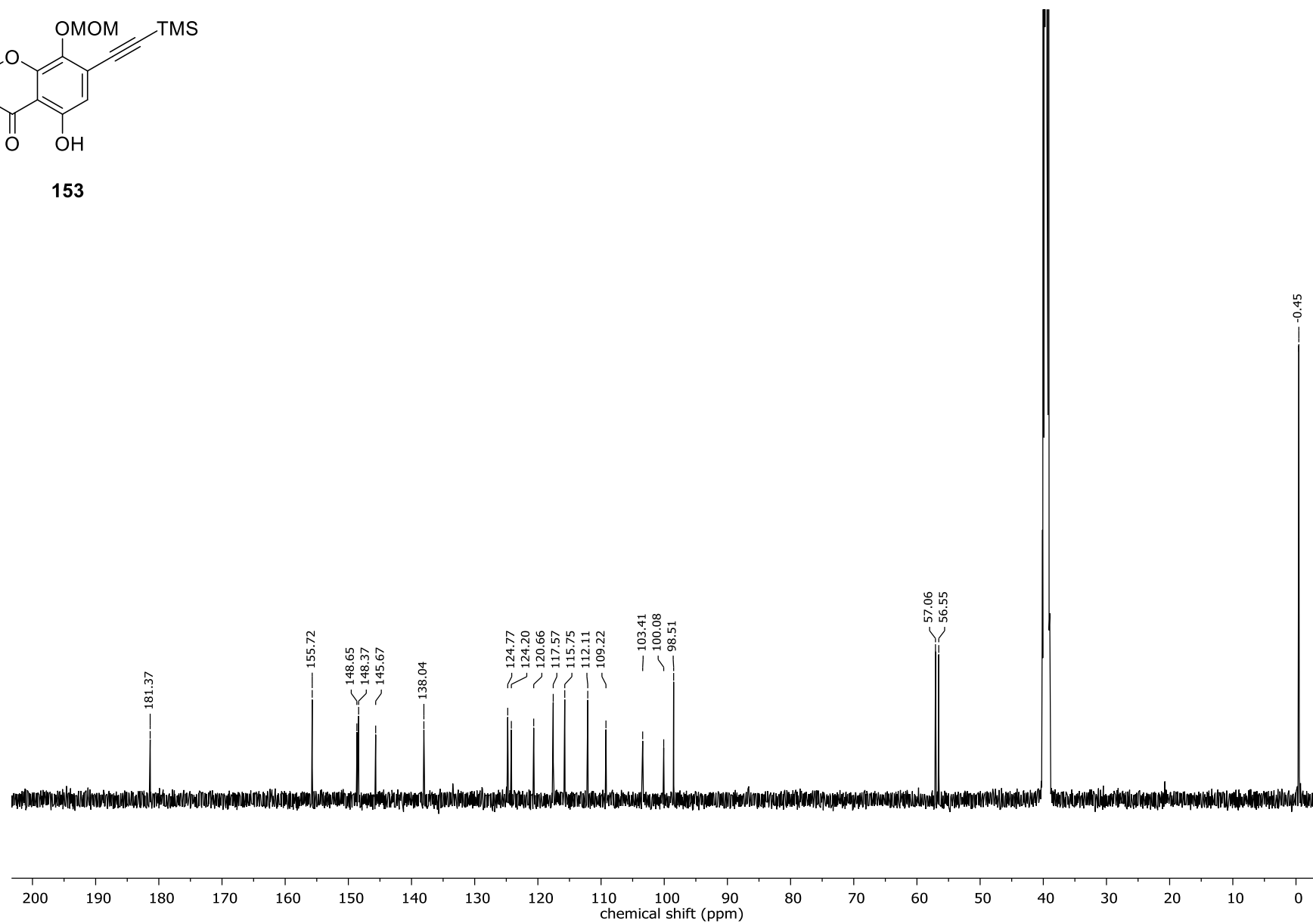


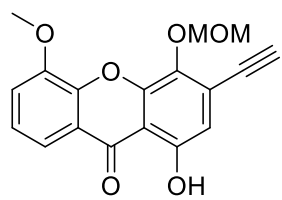
153



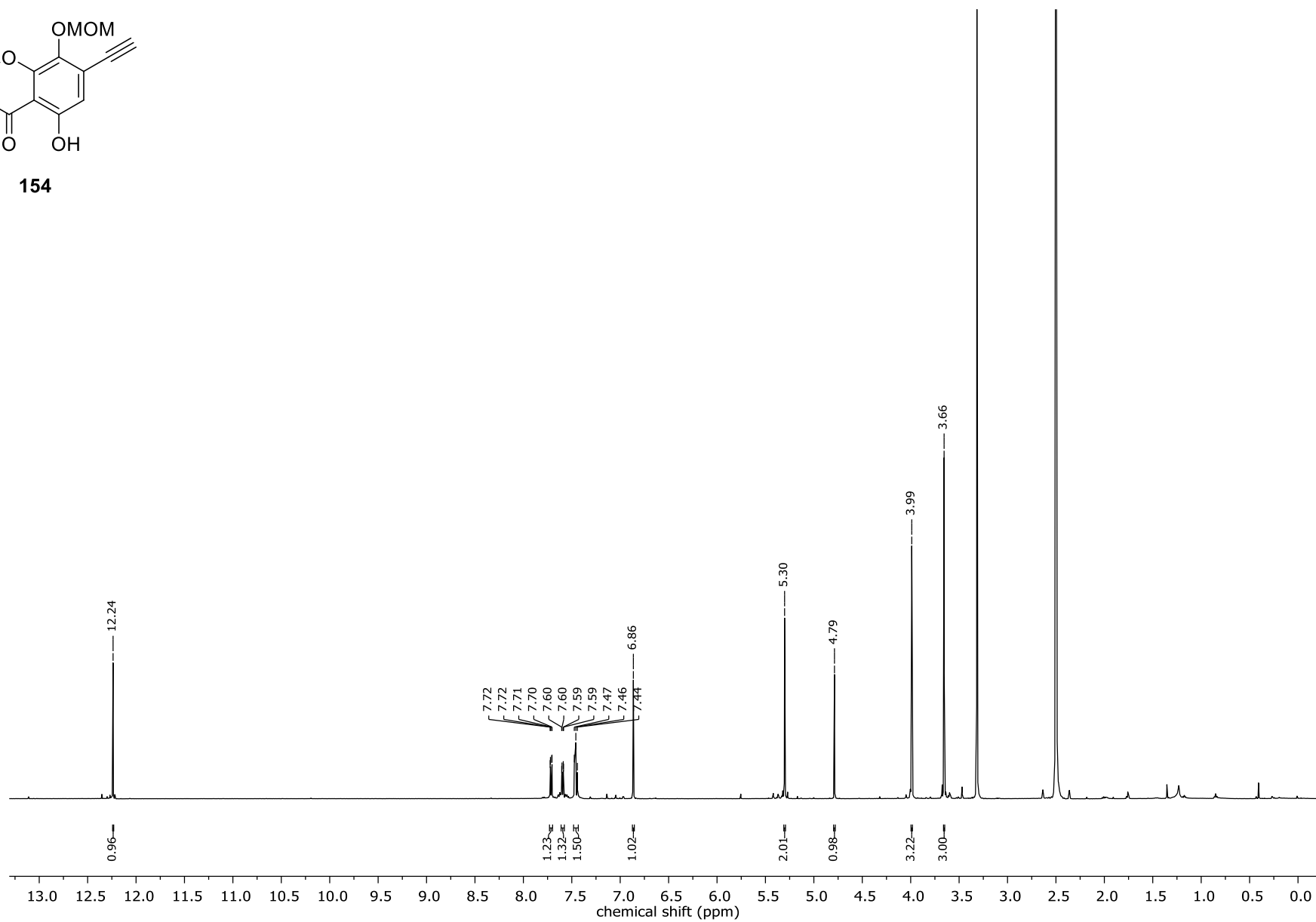


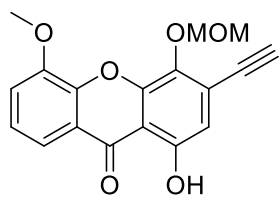
153



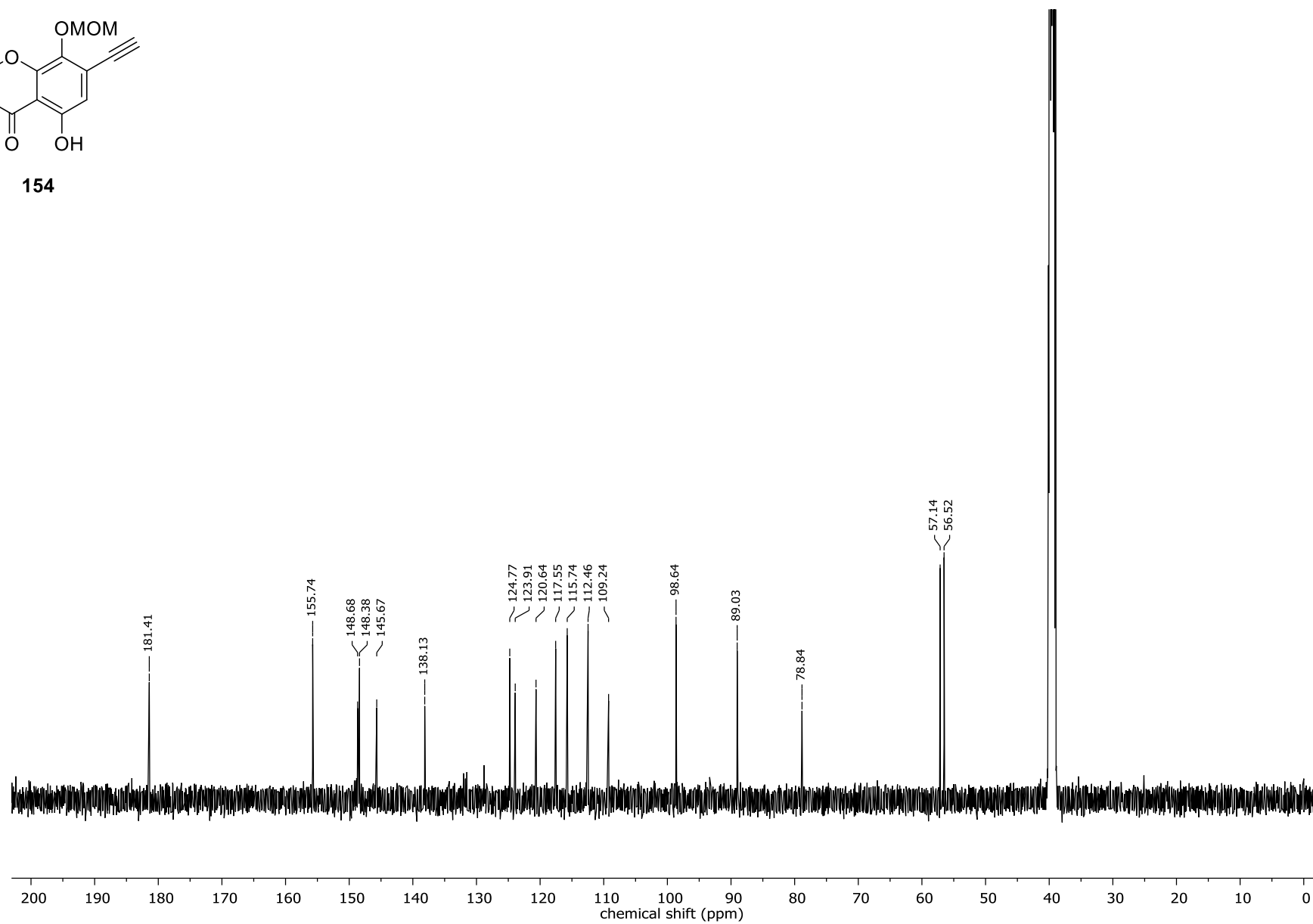


154

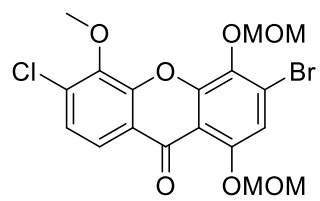




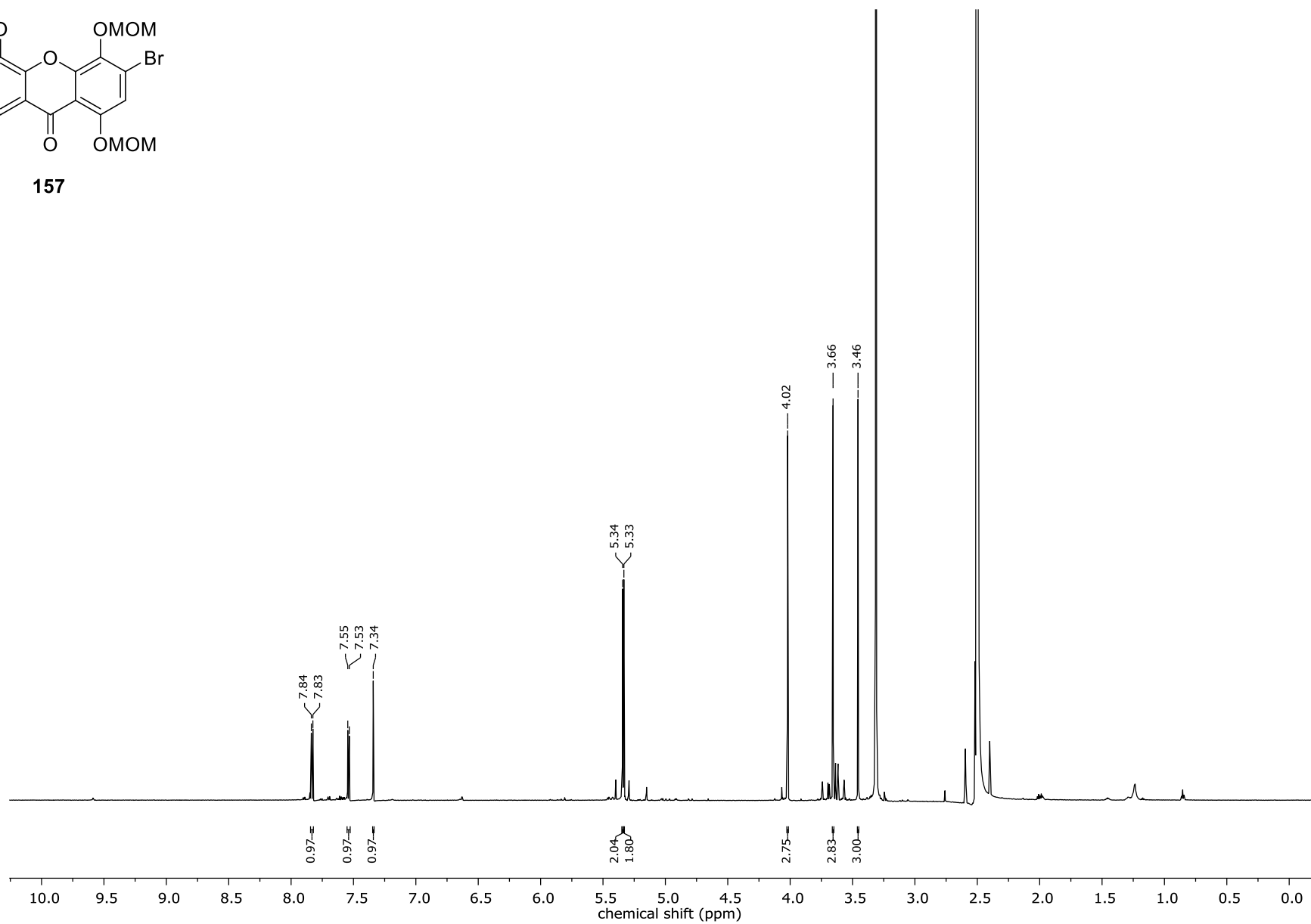
154



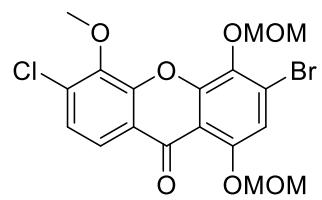
301



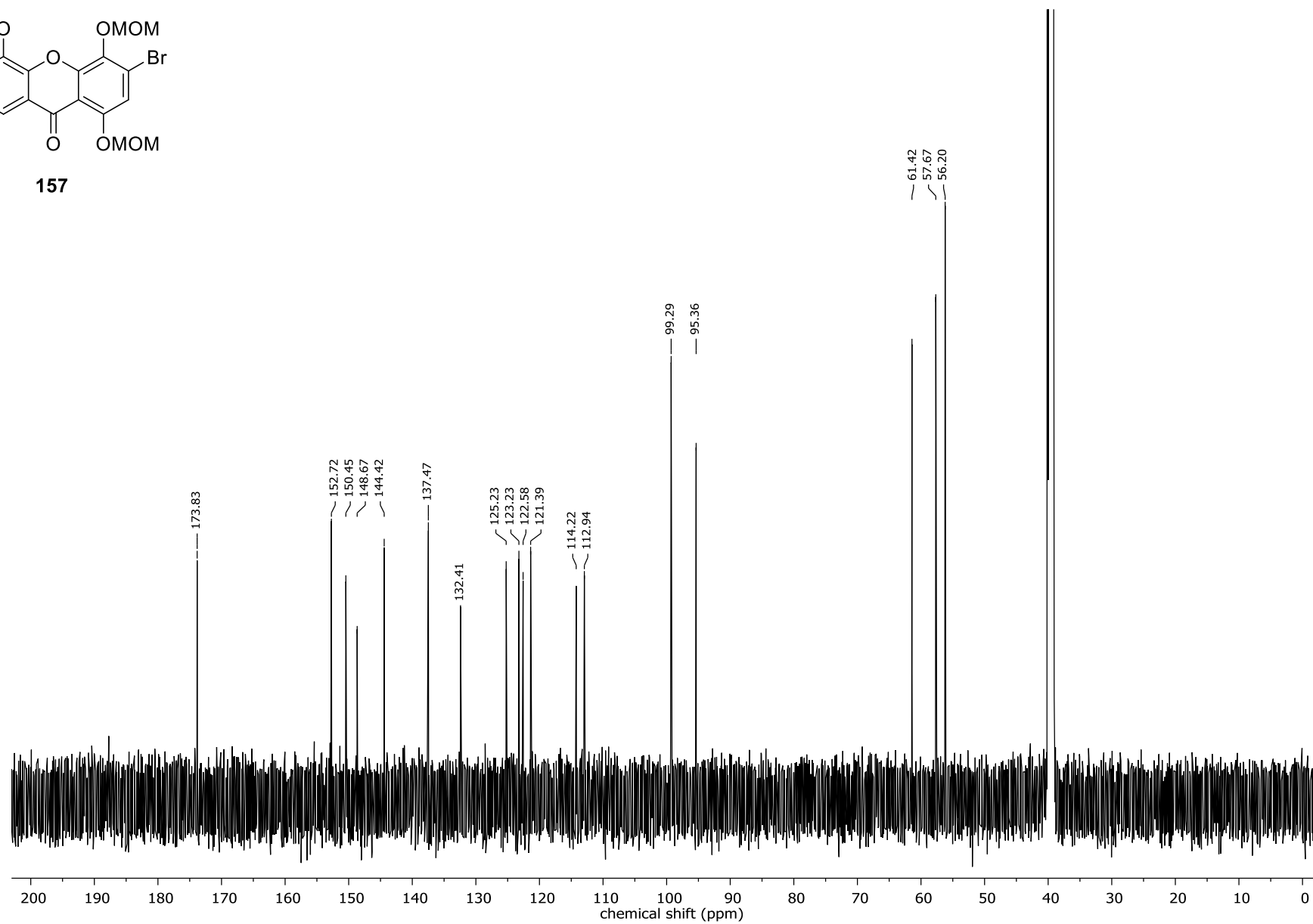
157

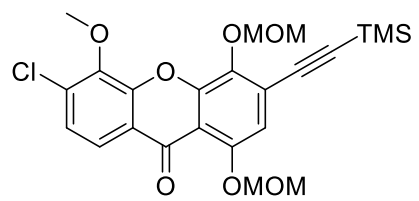


302

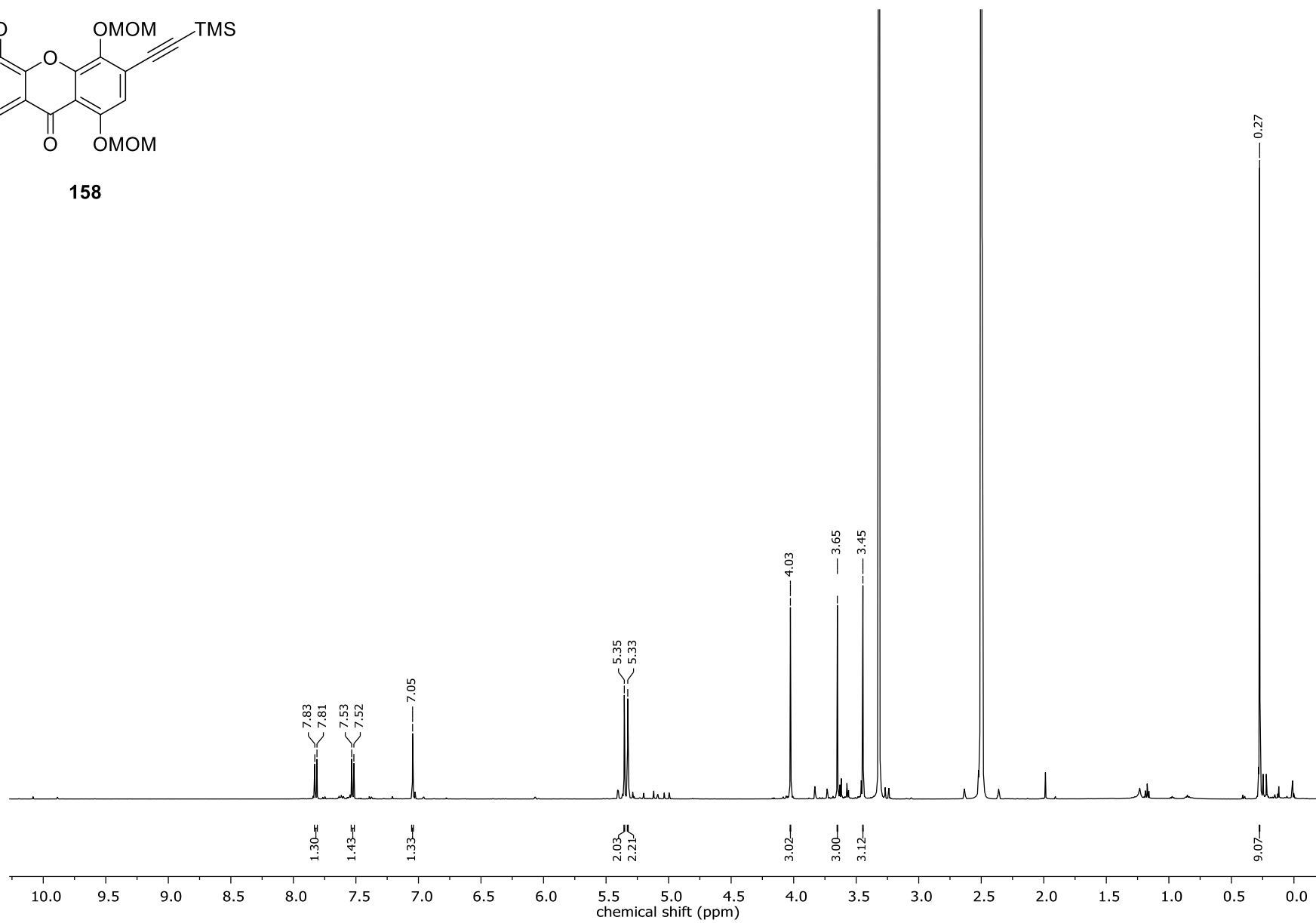


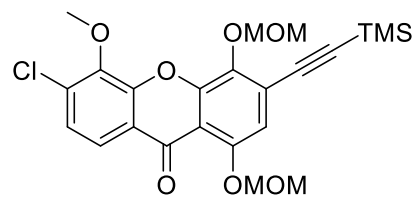
157



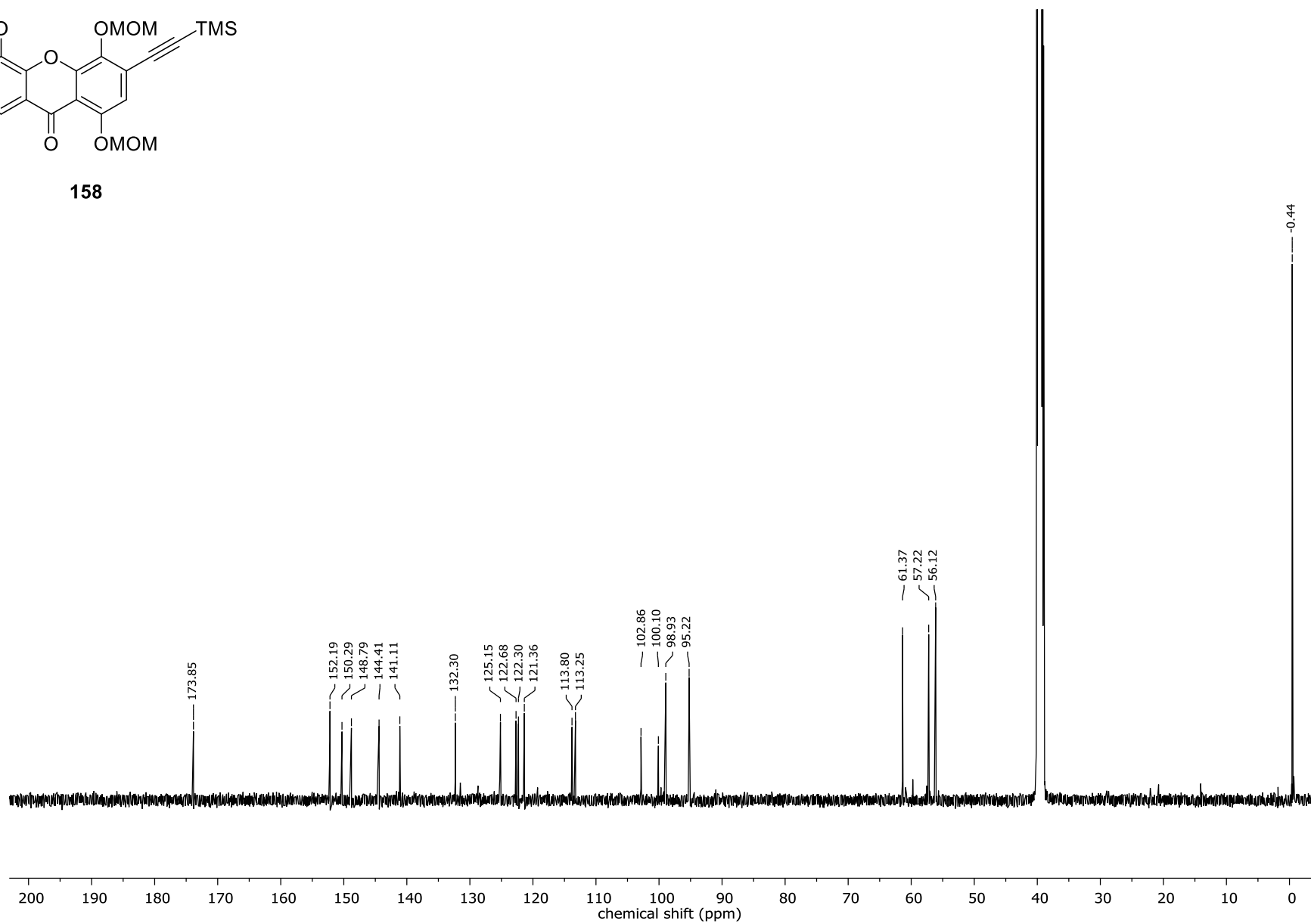


158

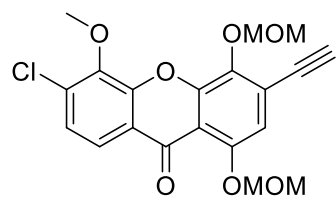




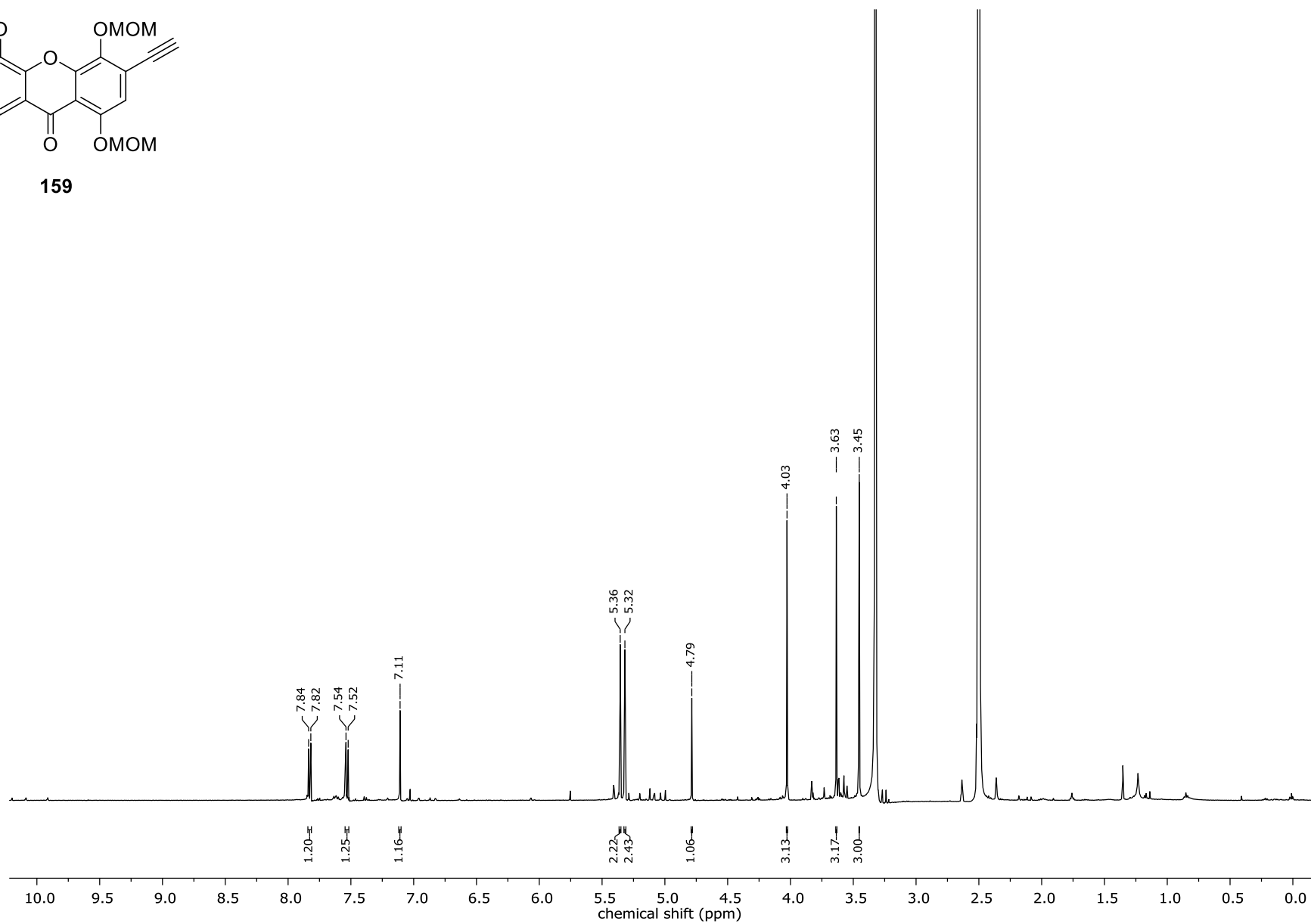
158



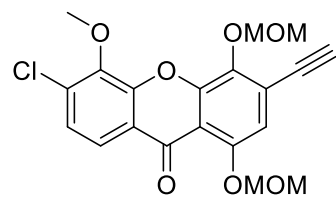
305



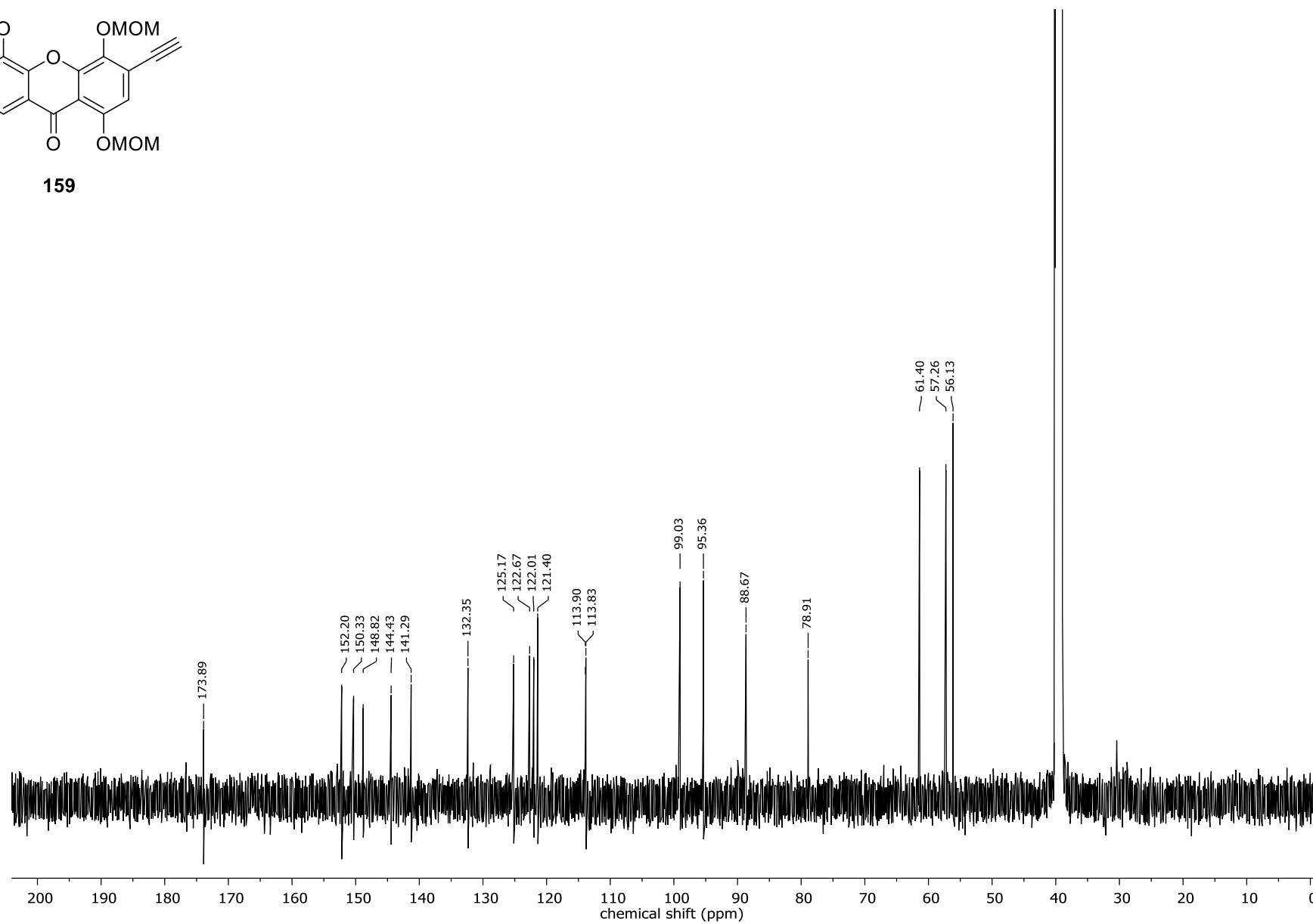
159



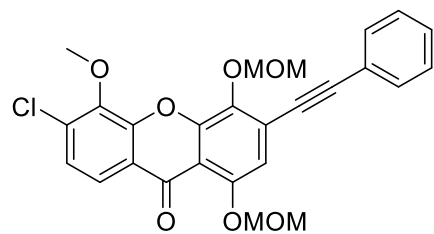
306



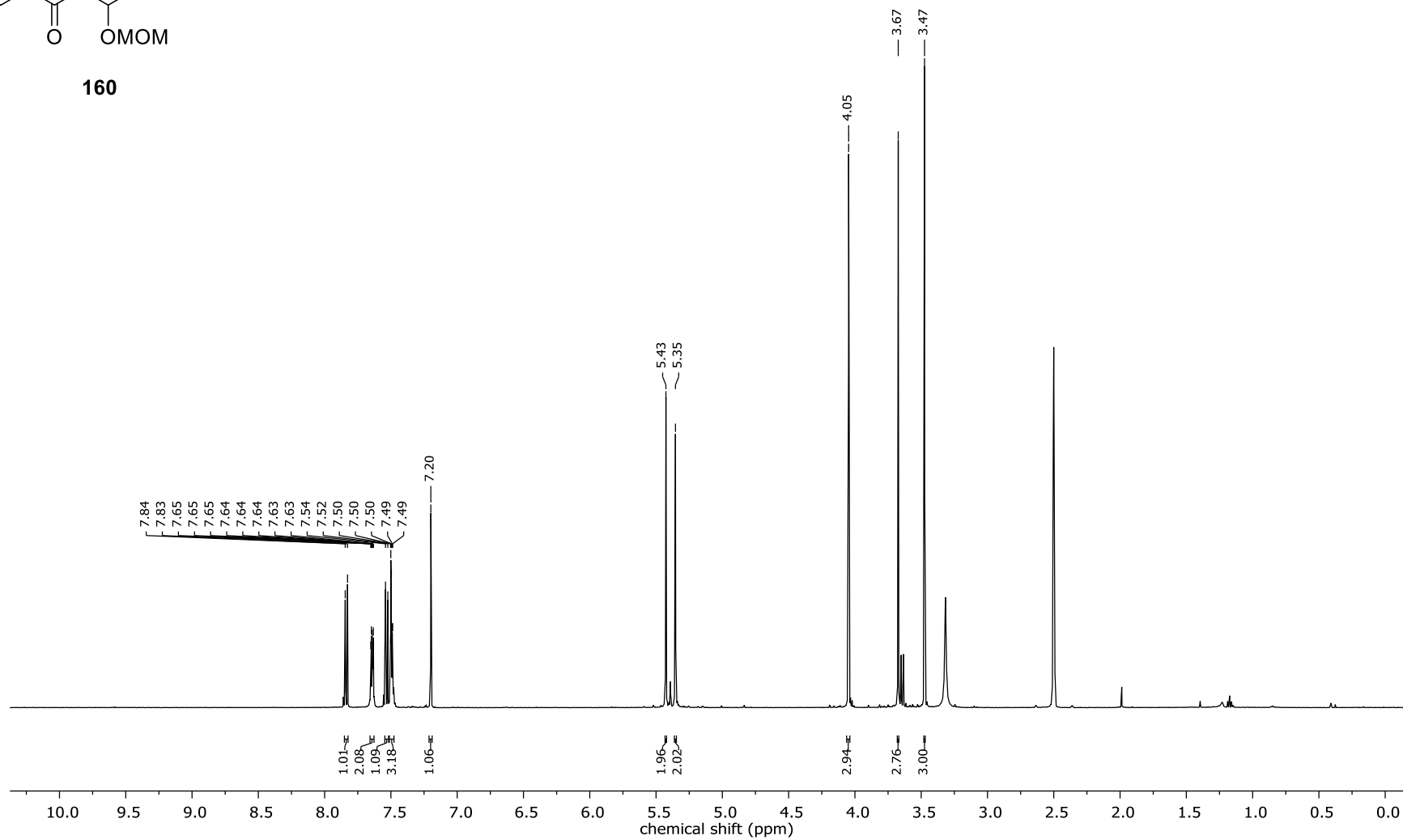
159

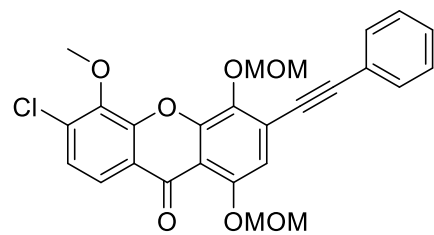


307

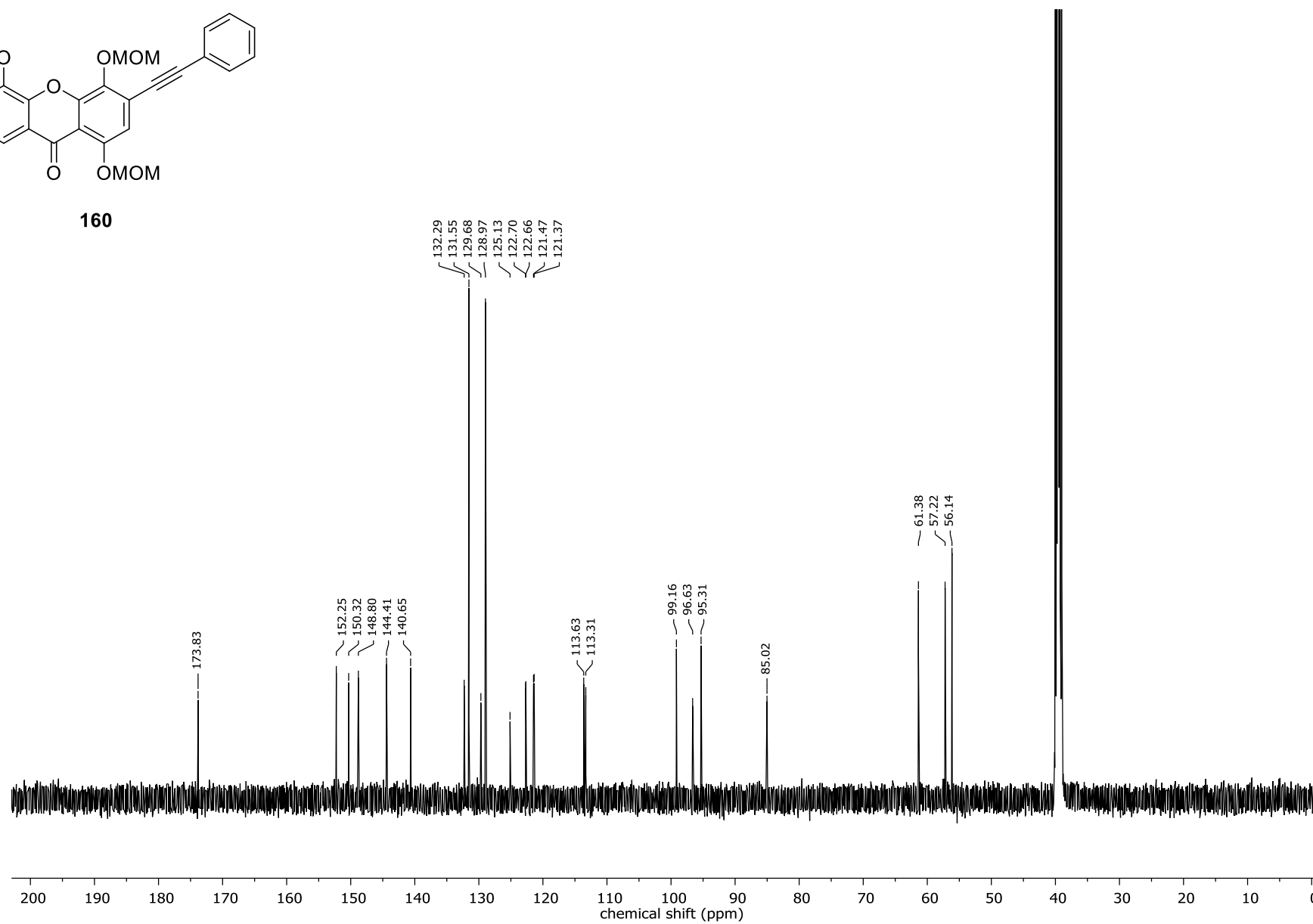


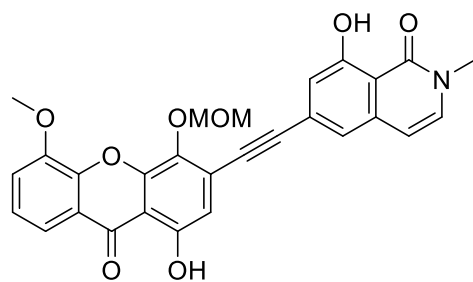
160



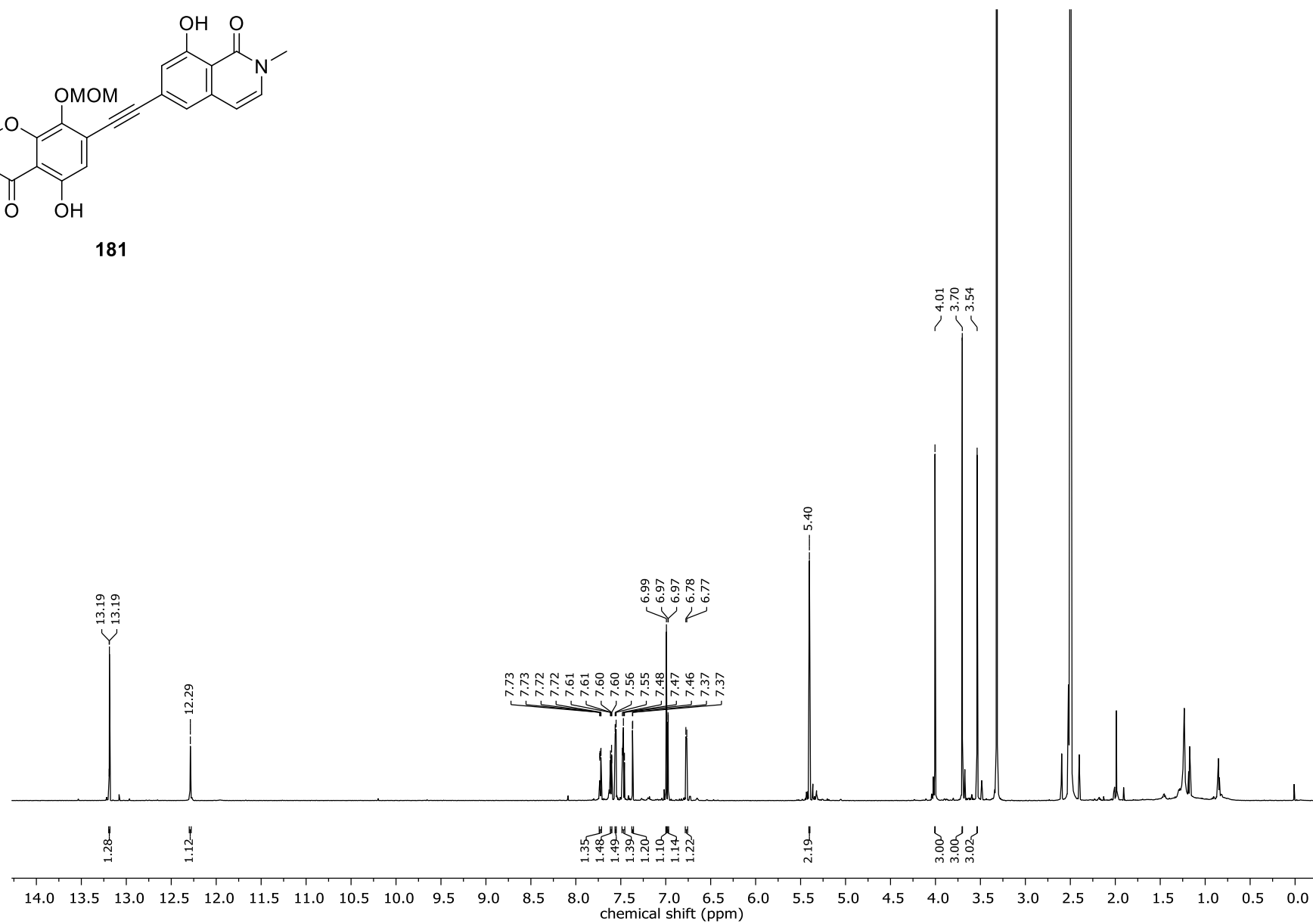


160

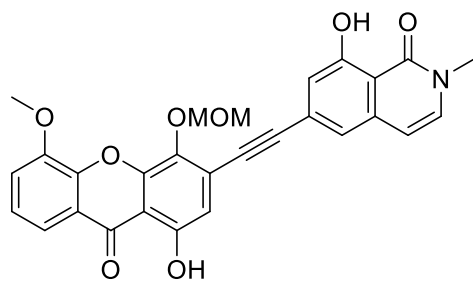




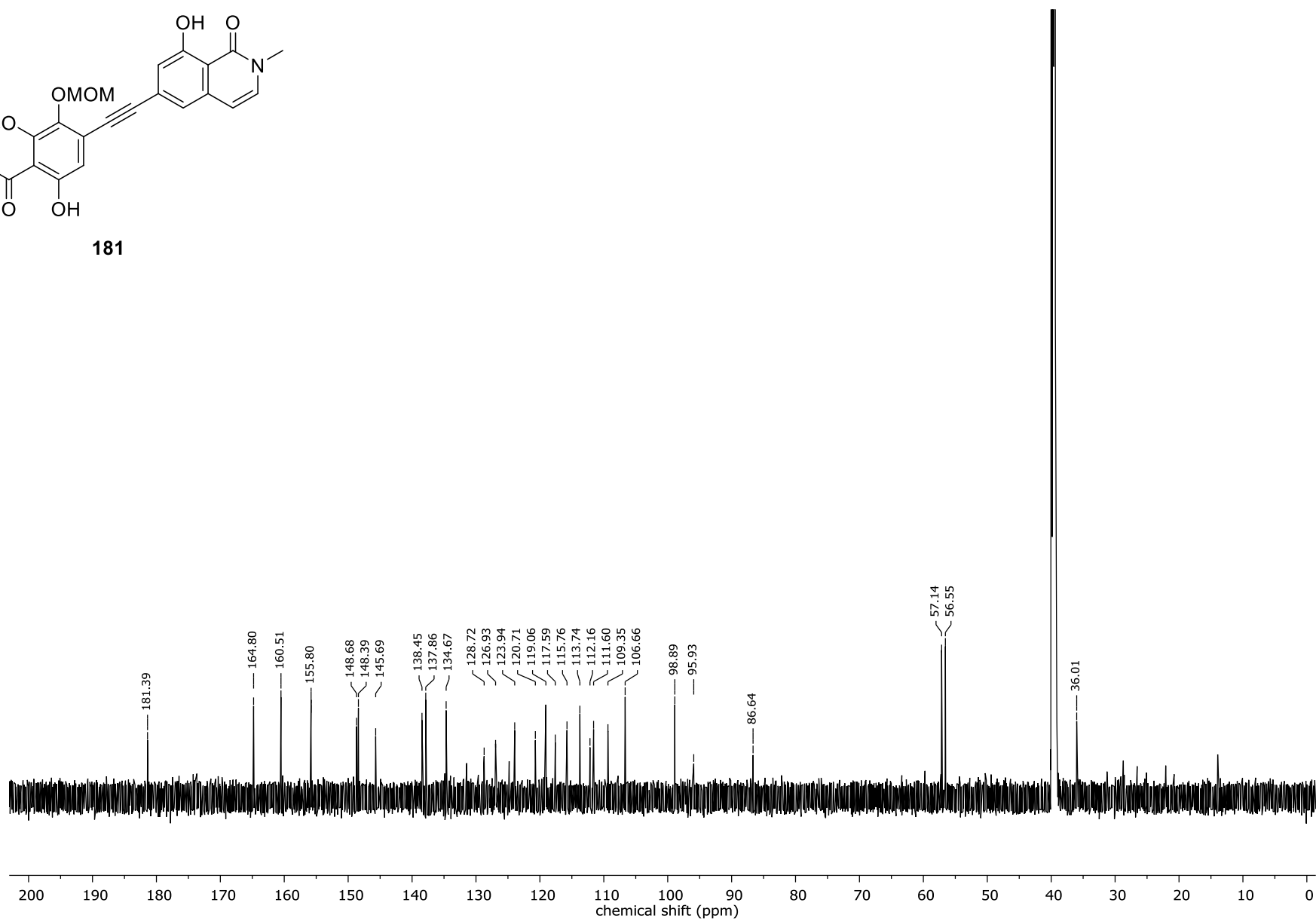
181

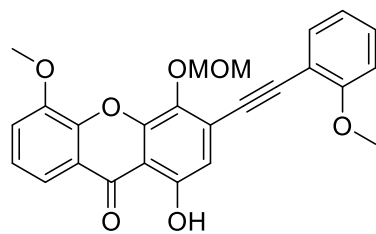


310

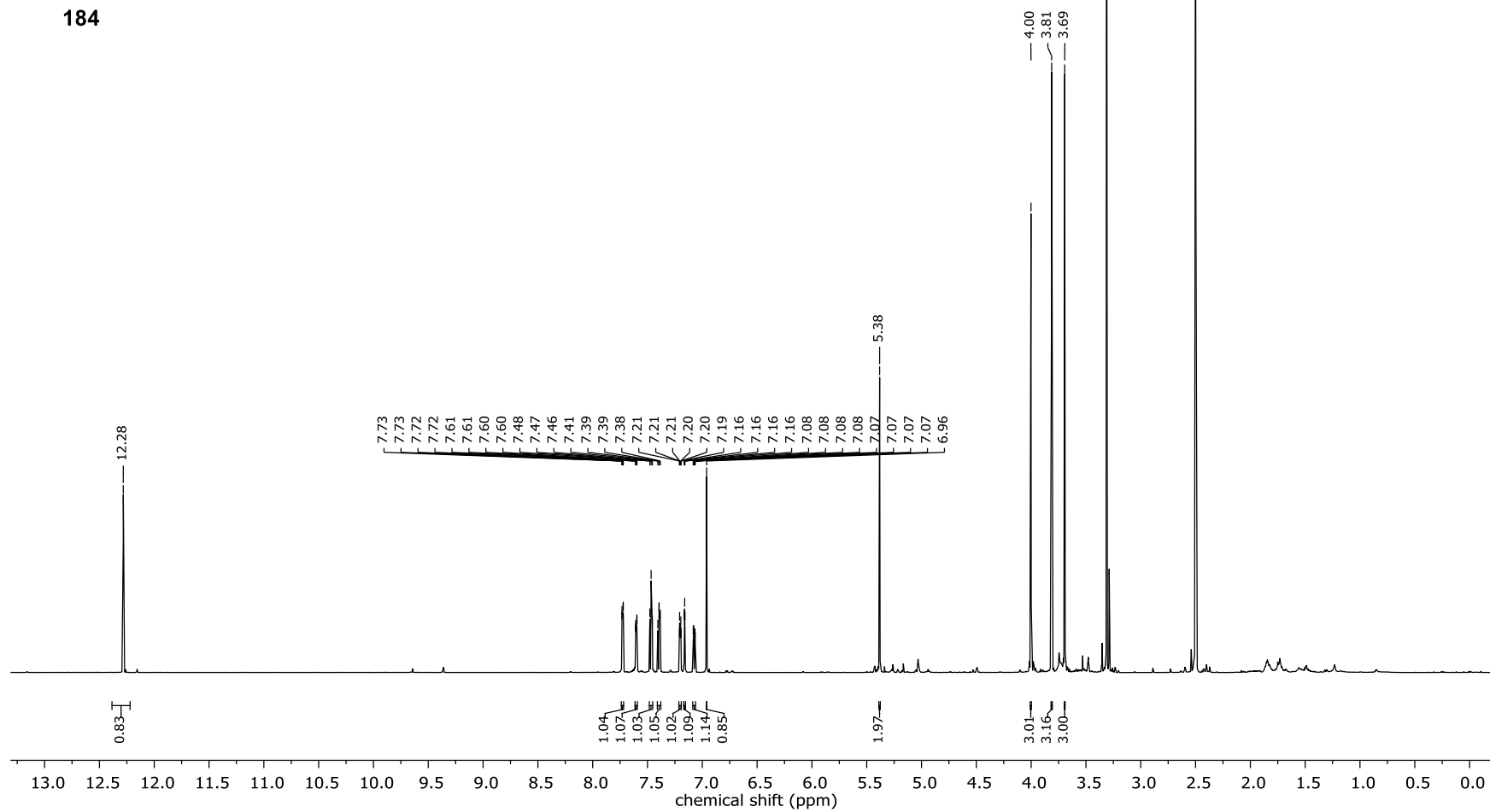


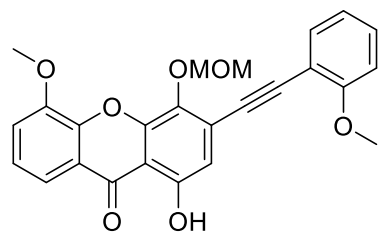
181



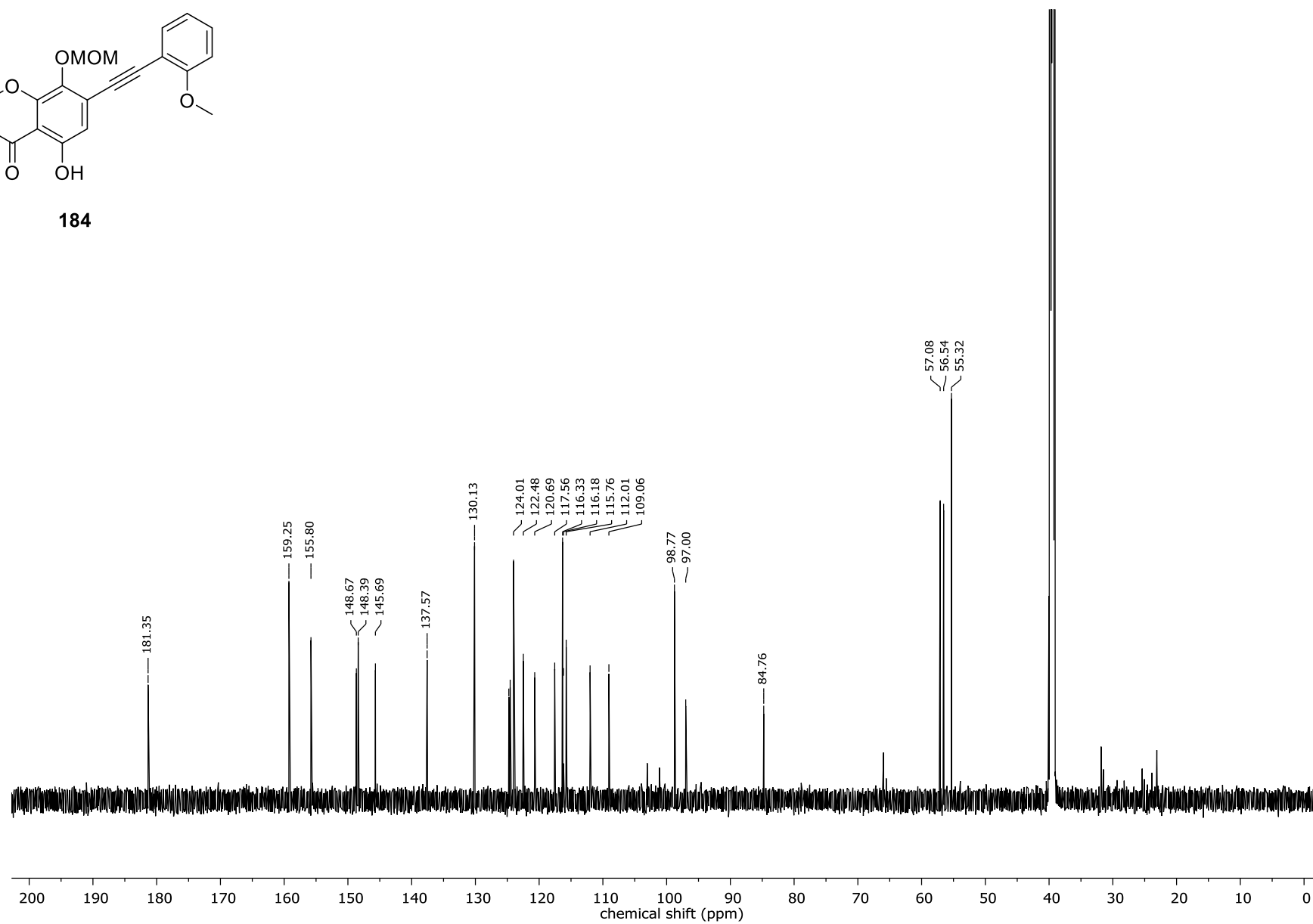


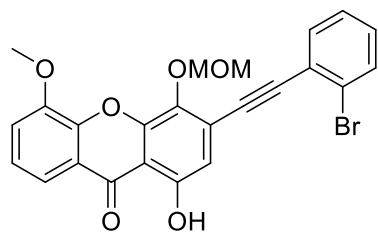
184



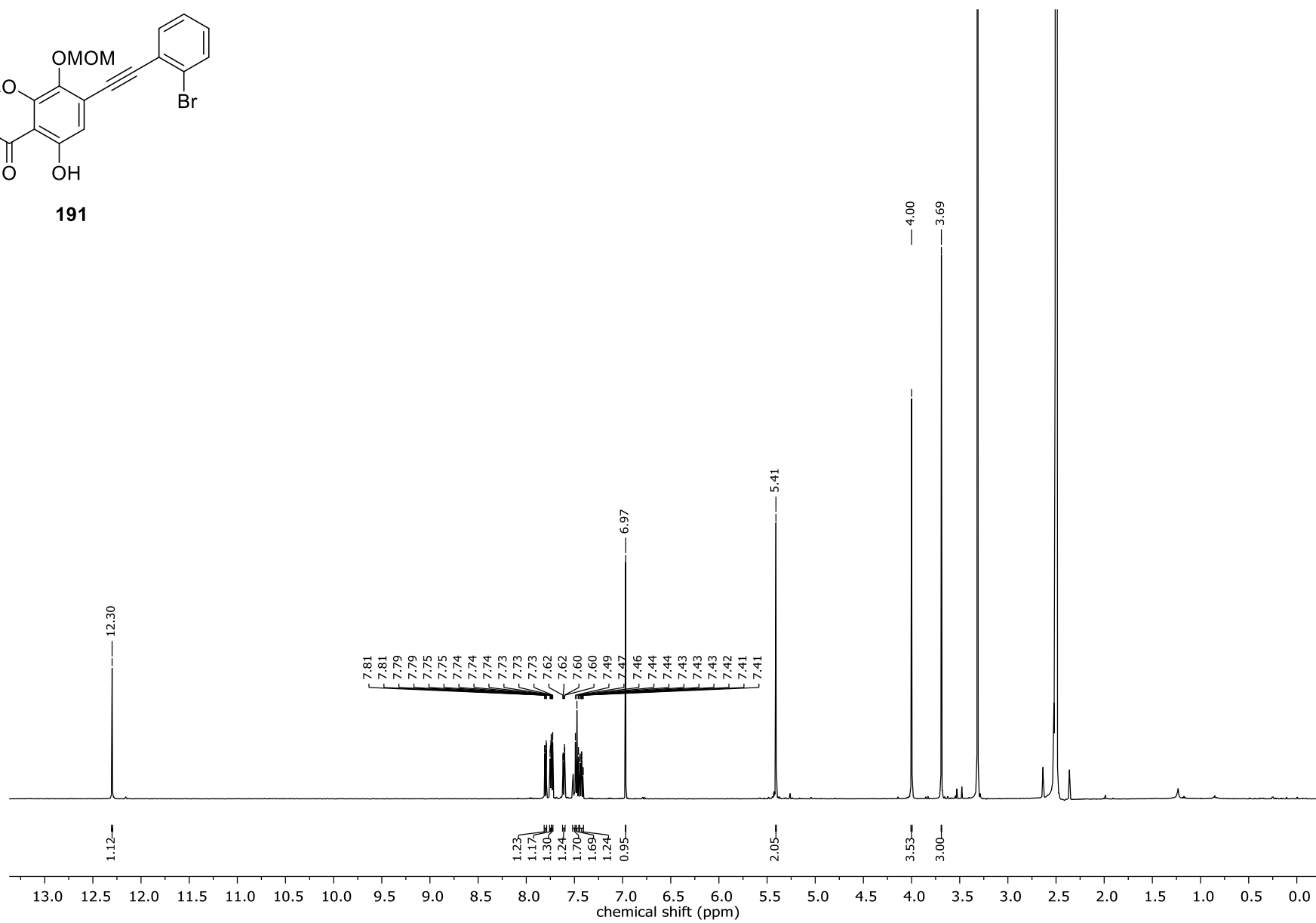


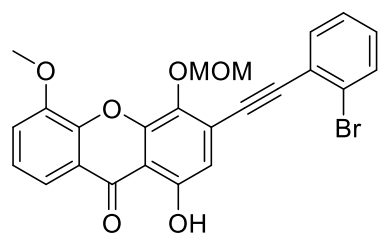
184



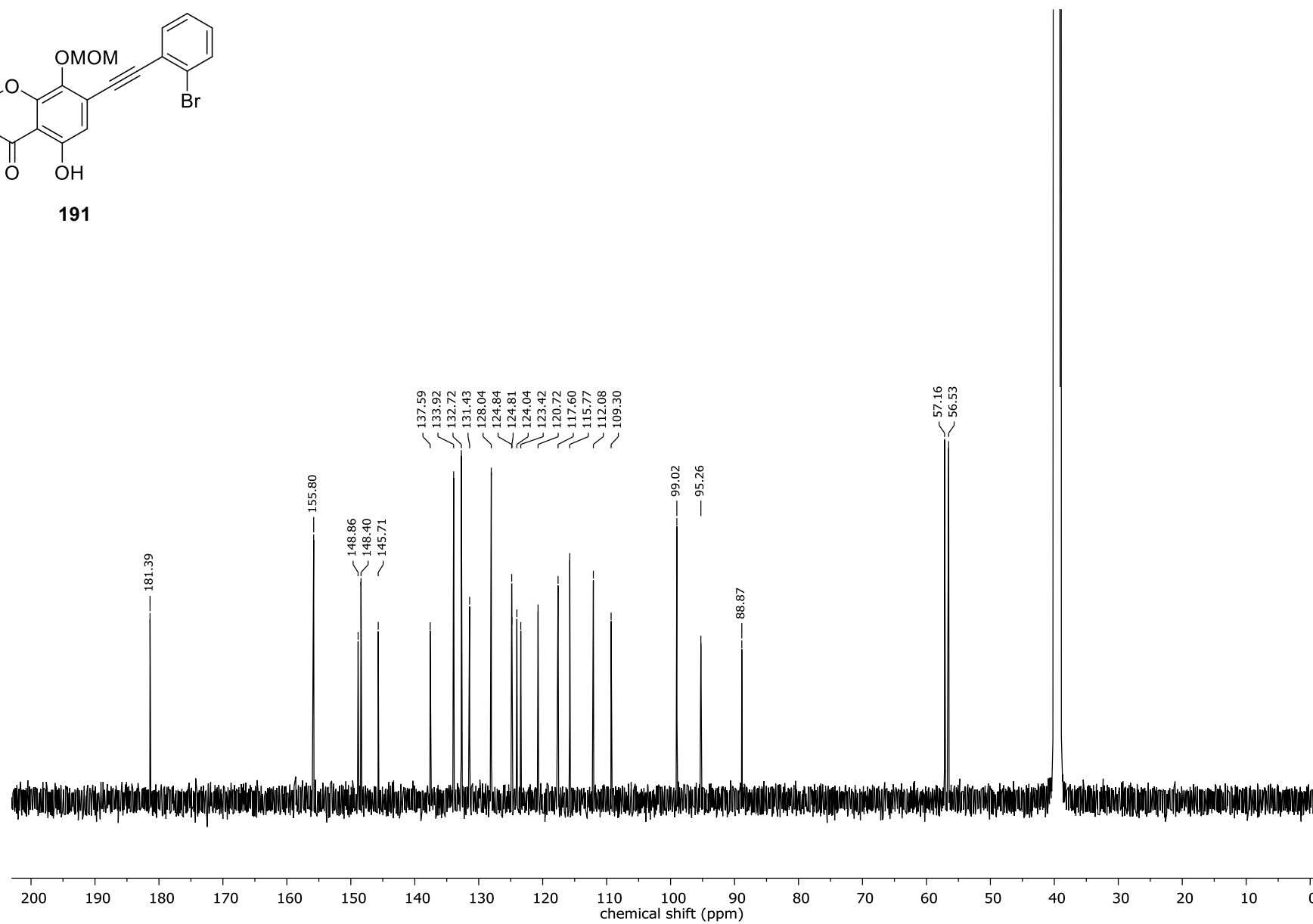


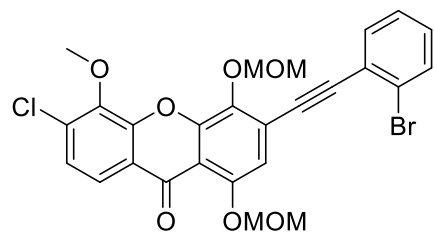
191



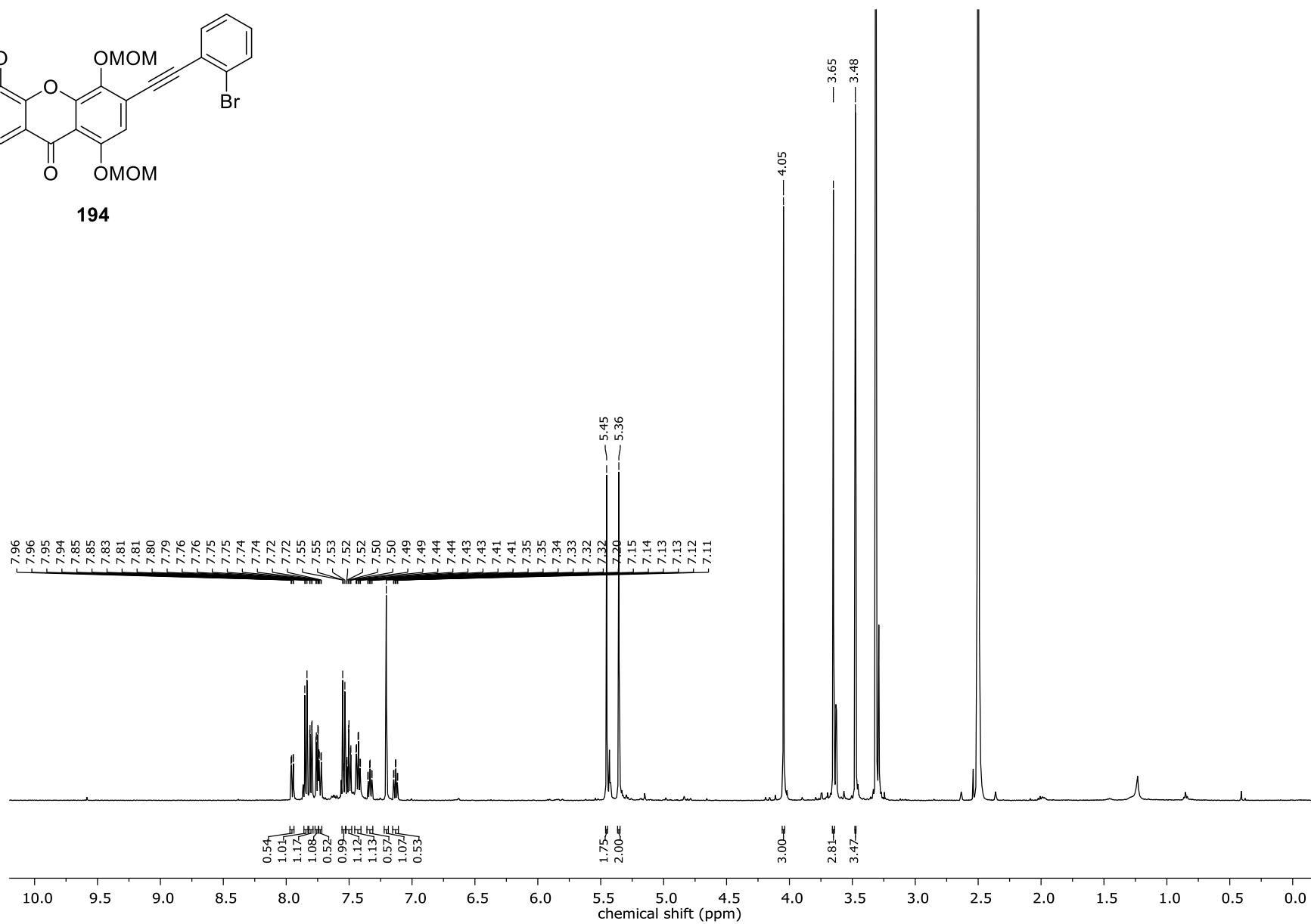


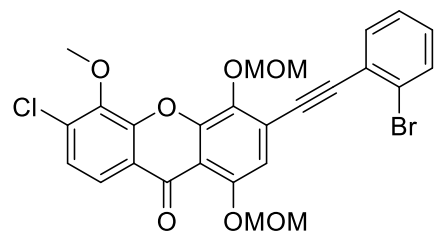
191



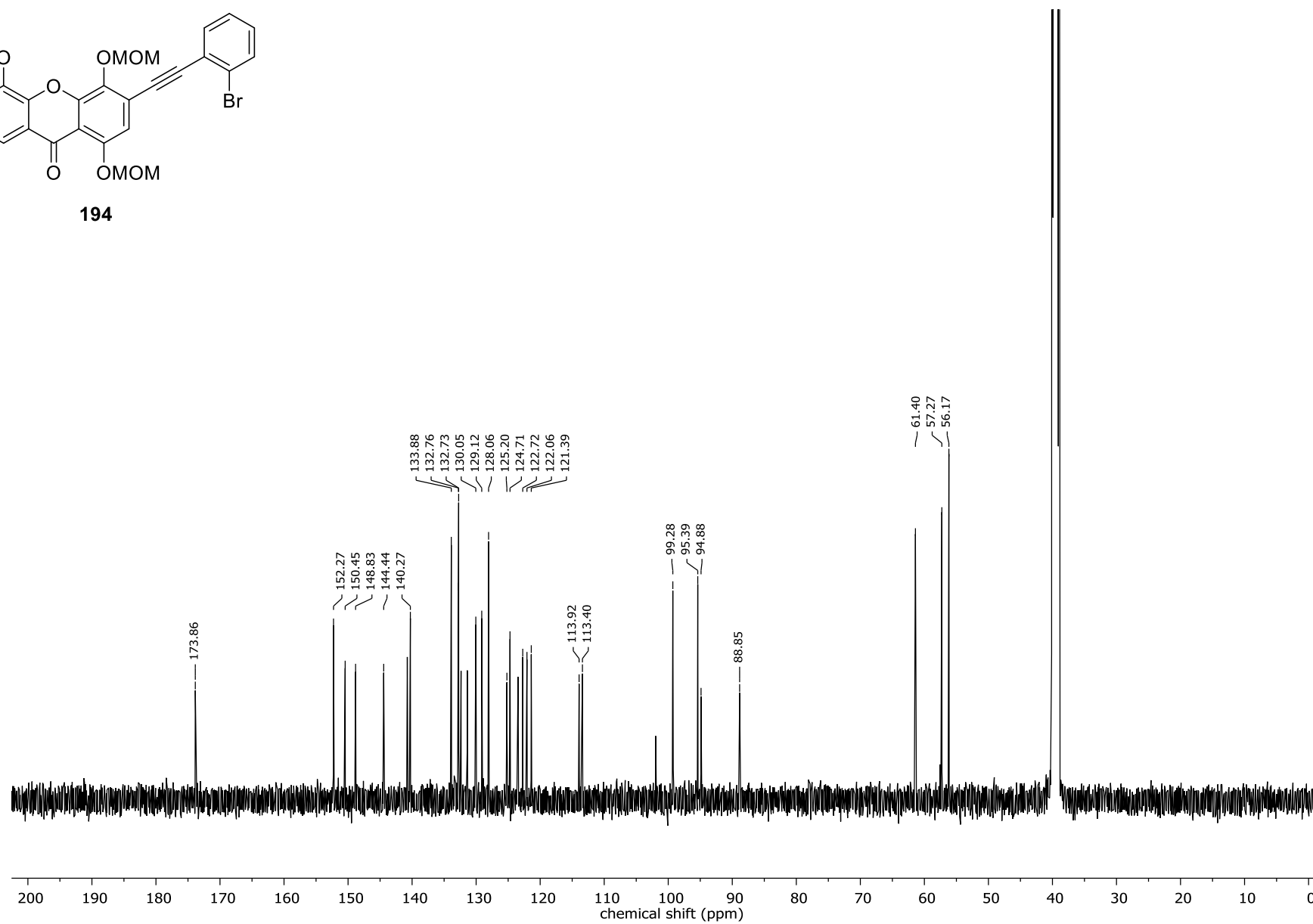


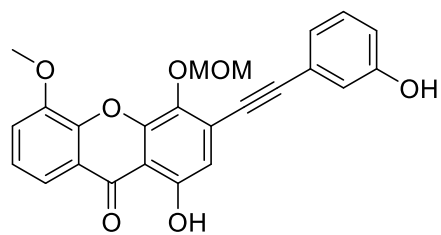
194



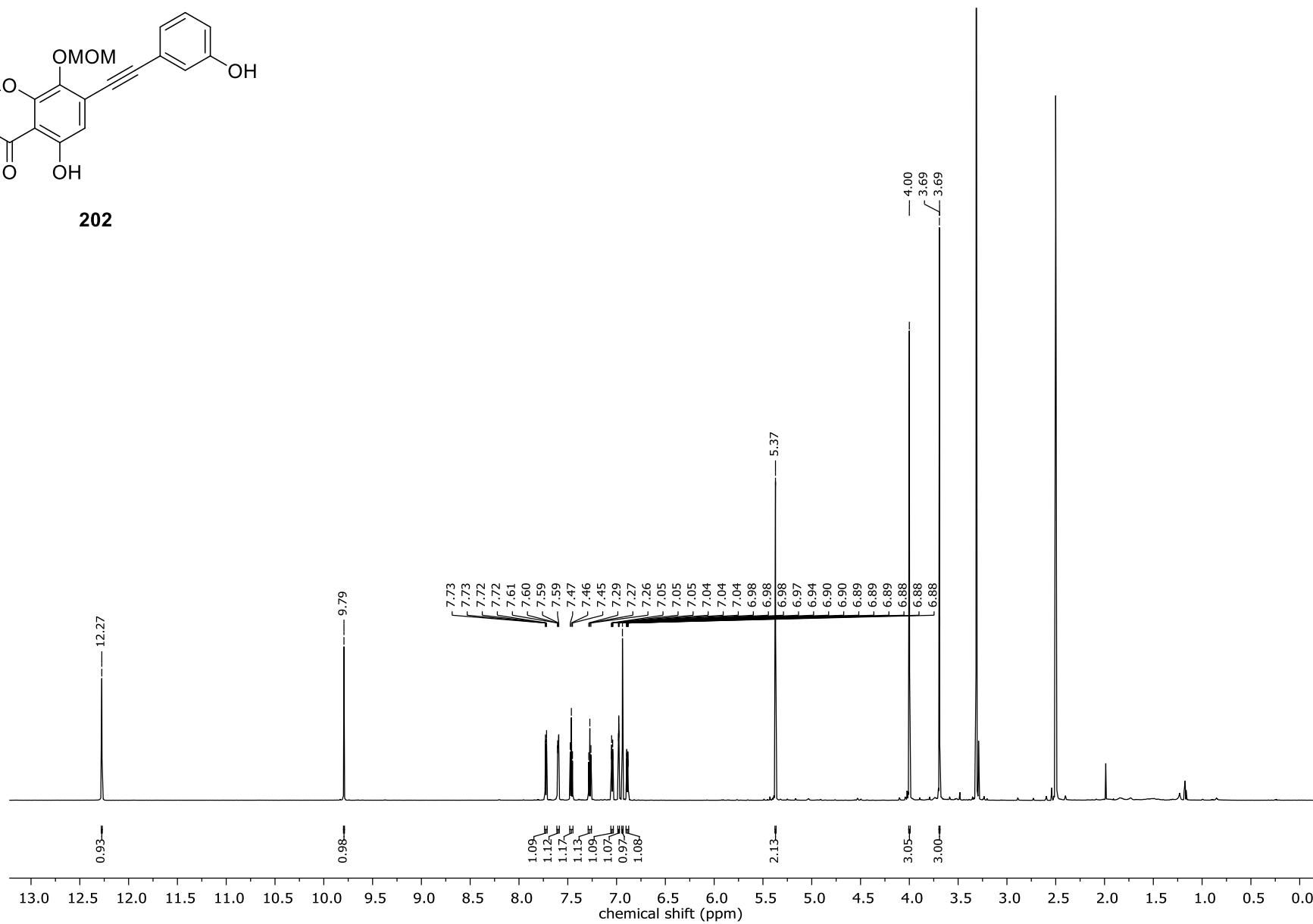


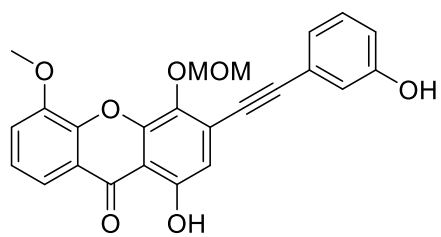
194



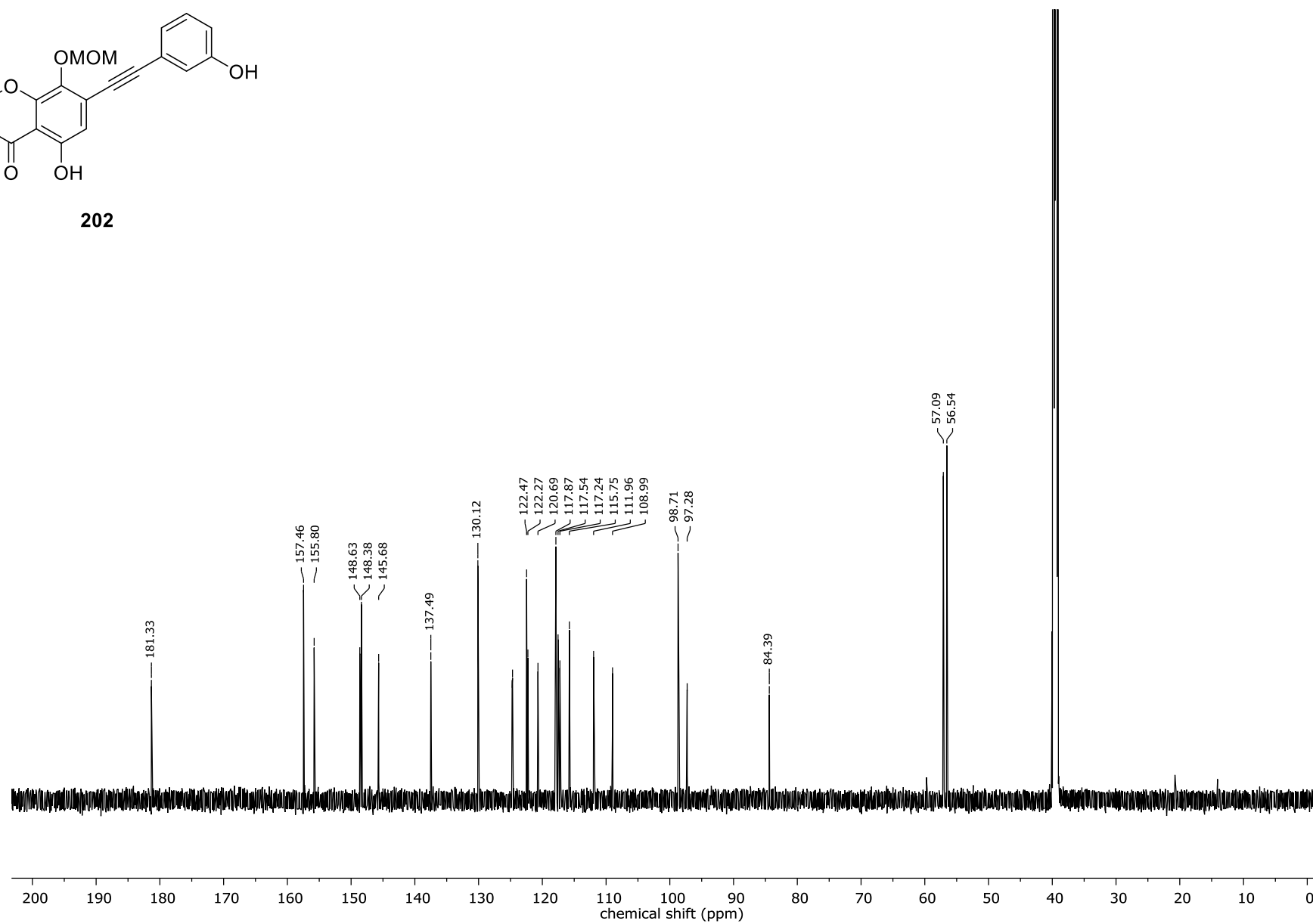


202

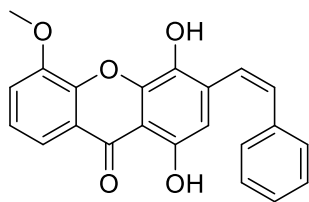




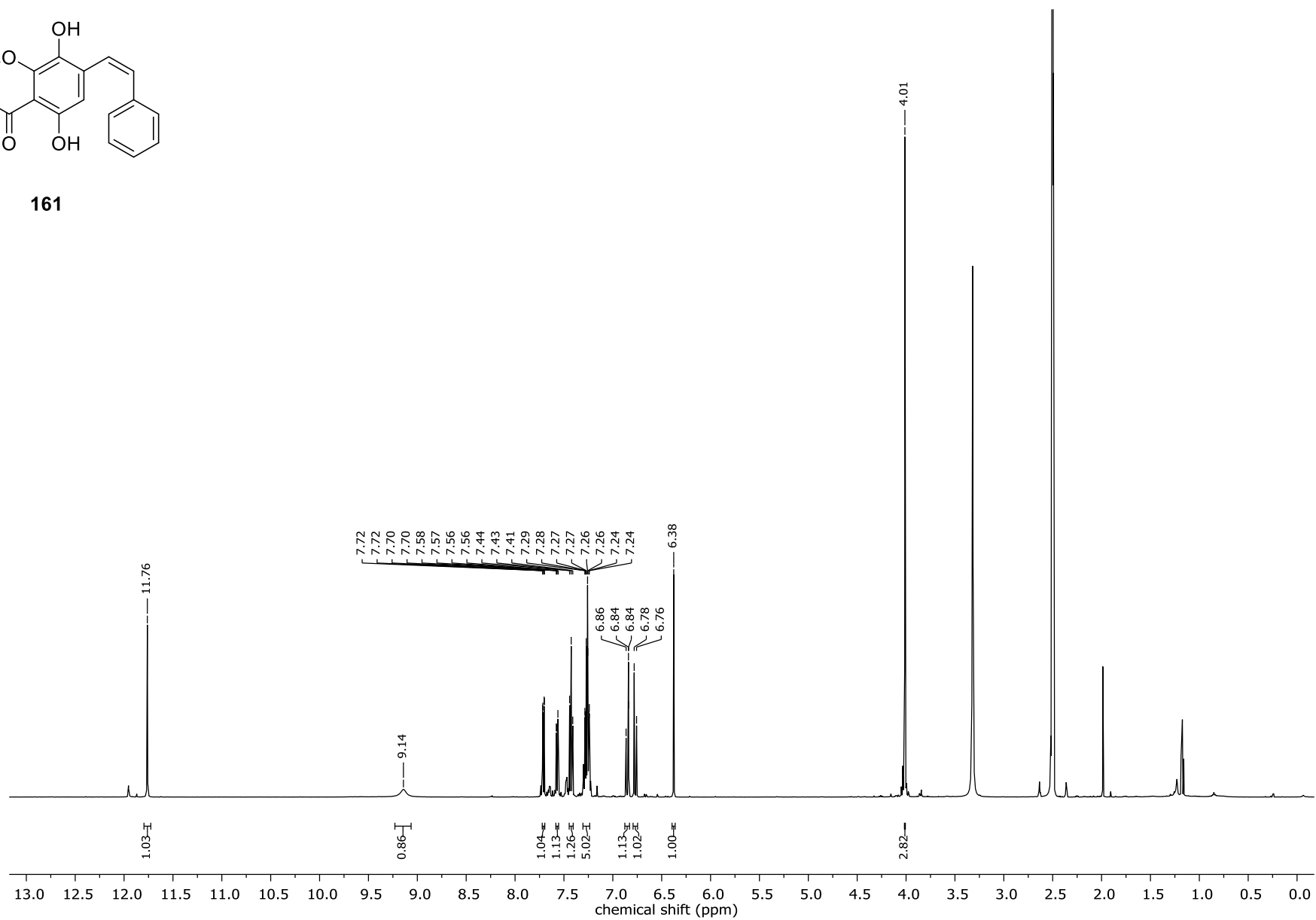
202

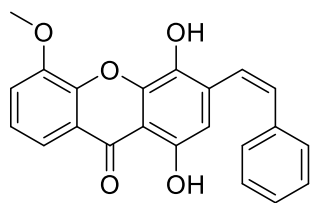


319

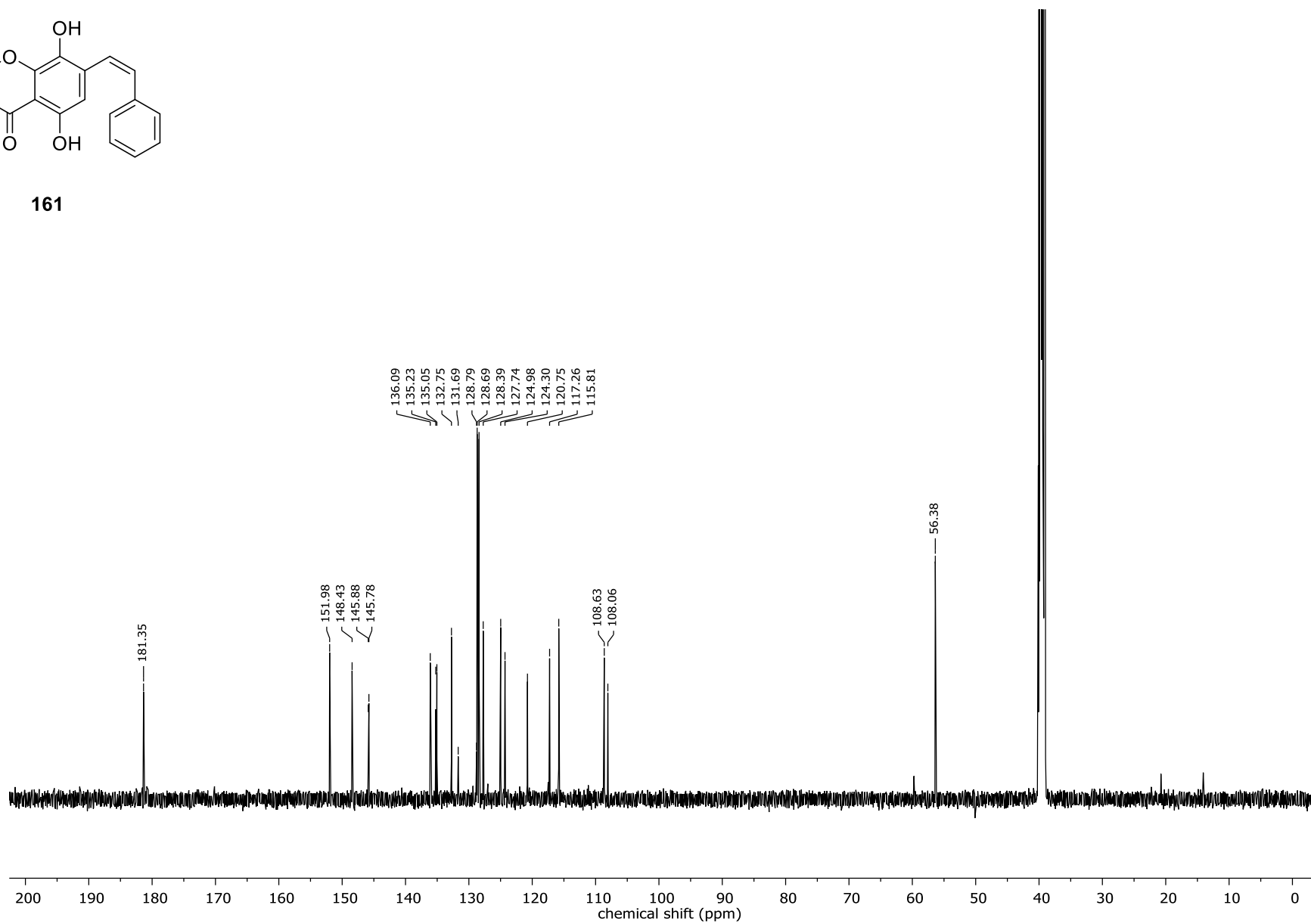


161

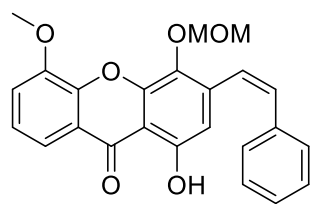




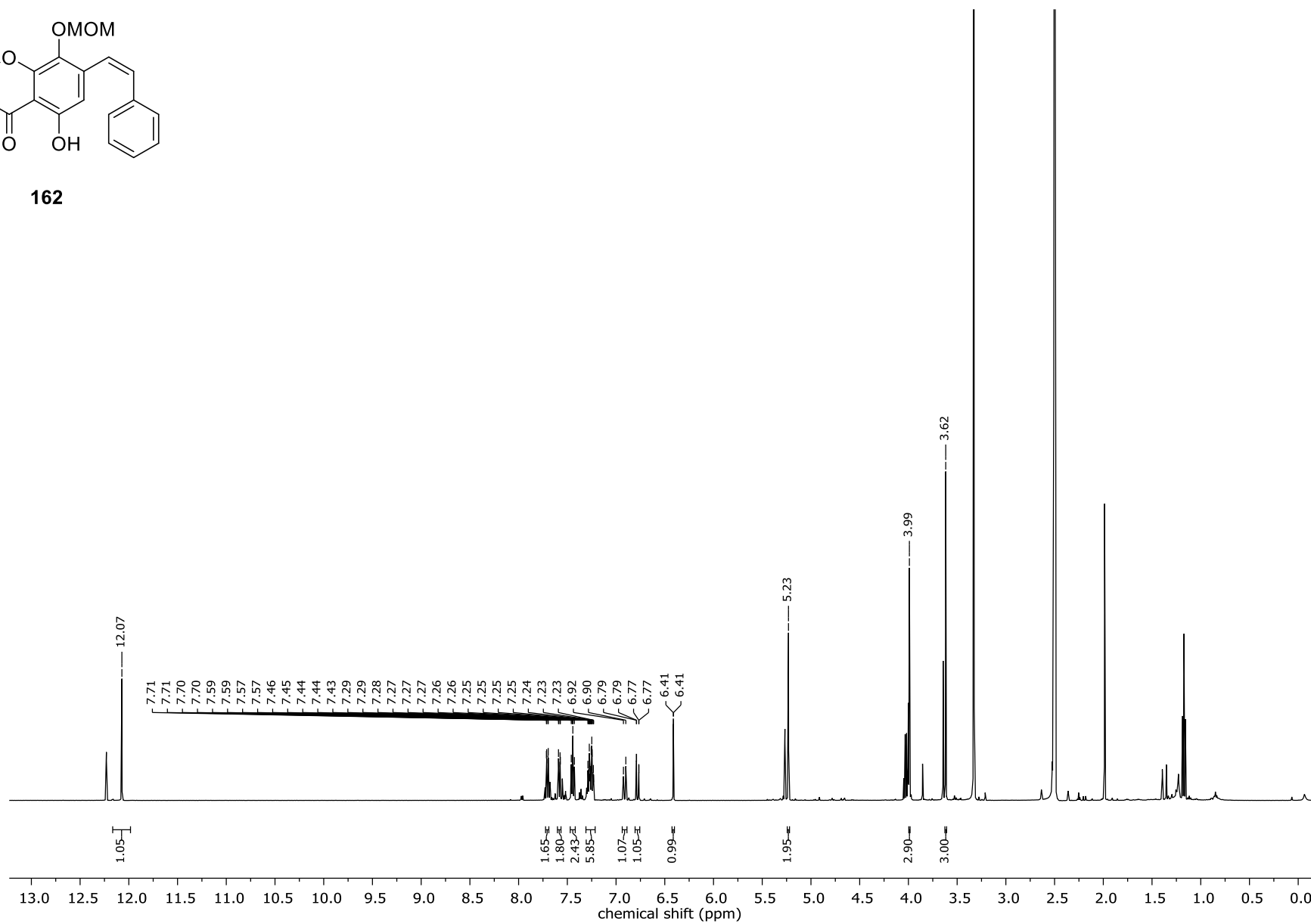
161

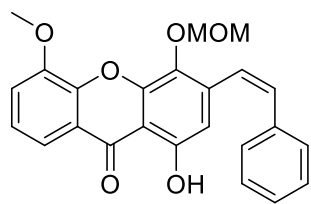


321

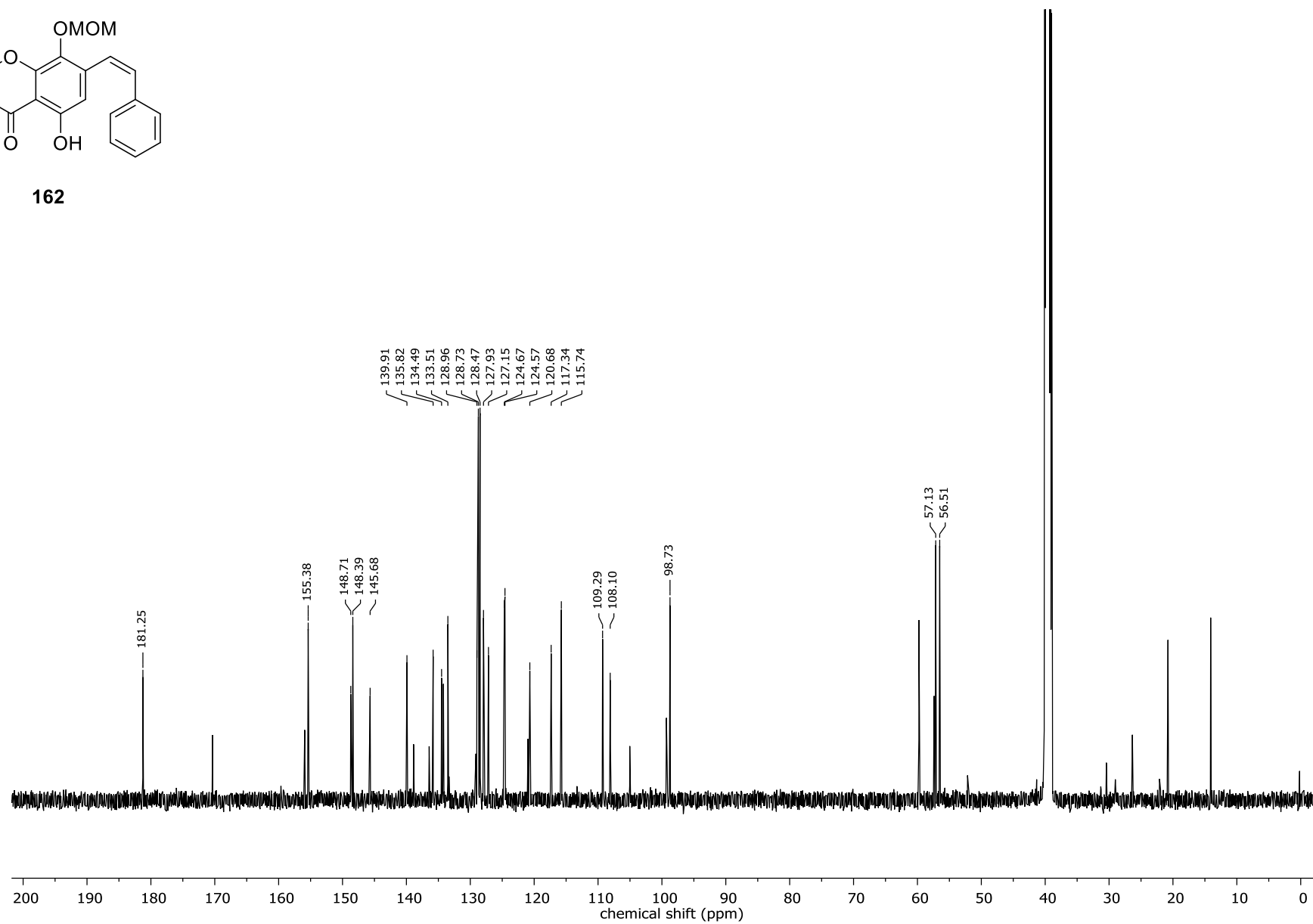


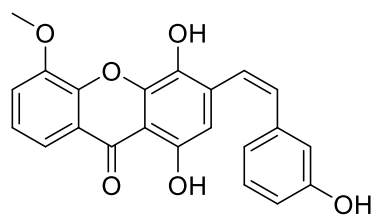
162



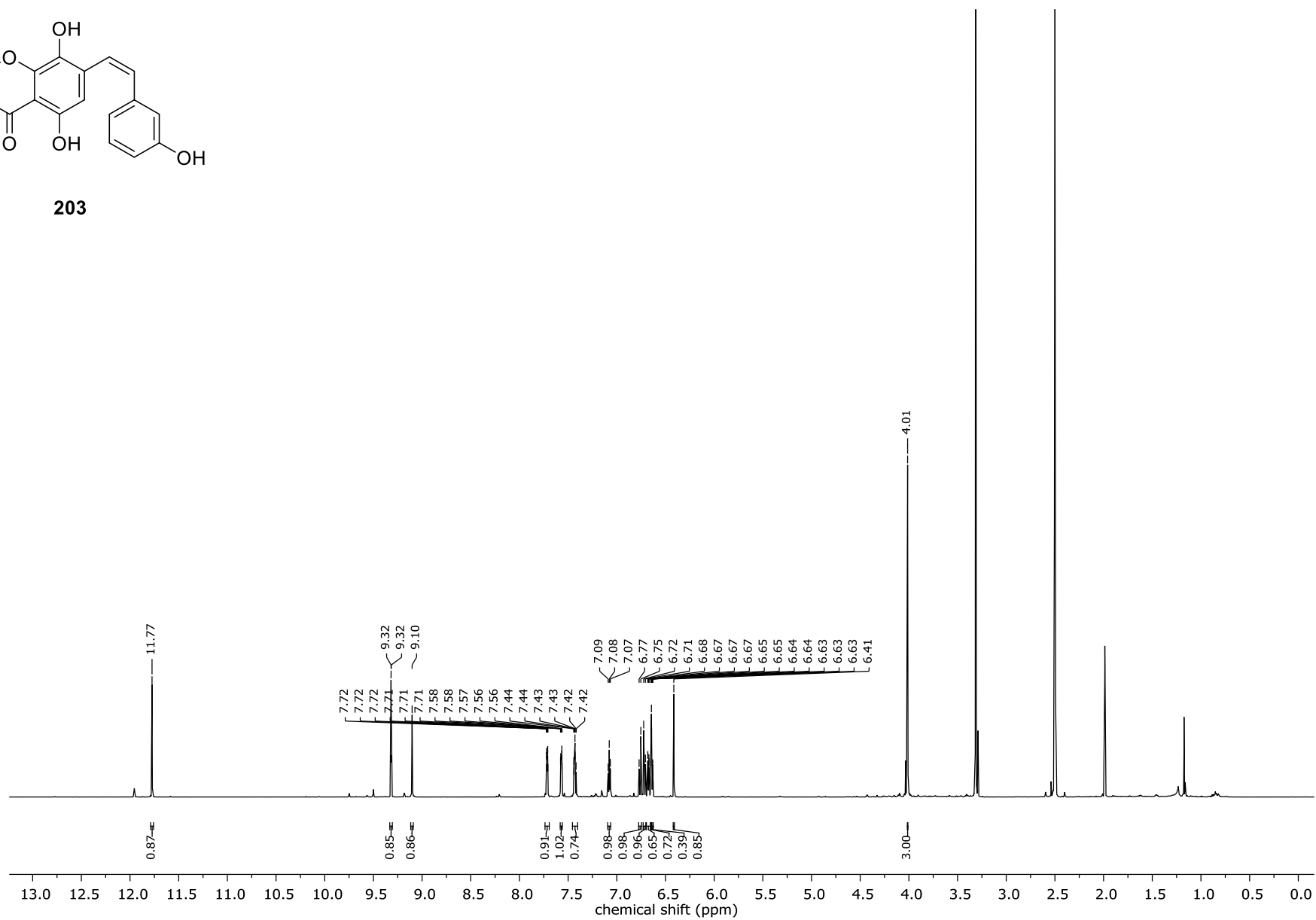


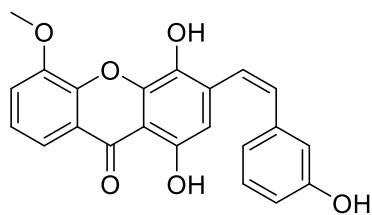
162



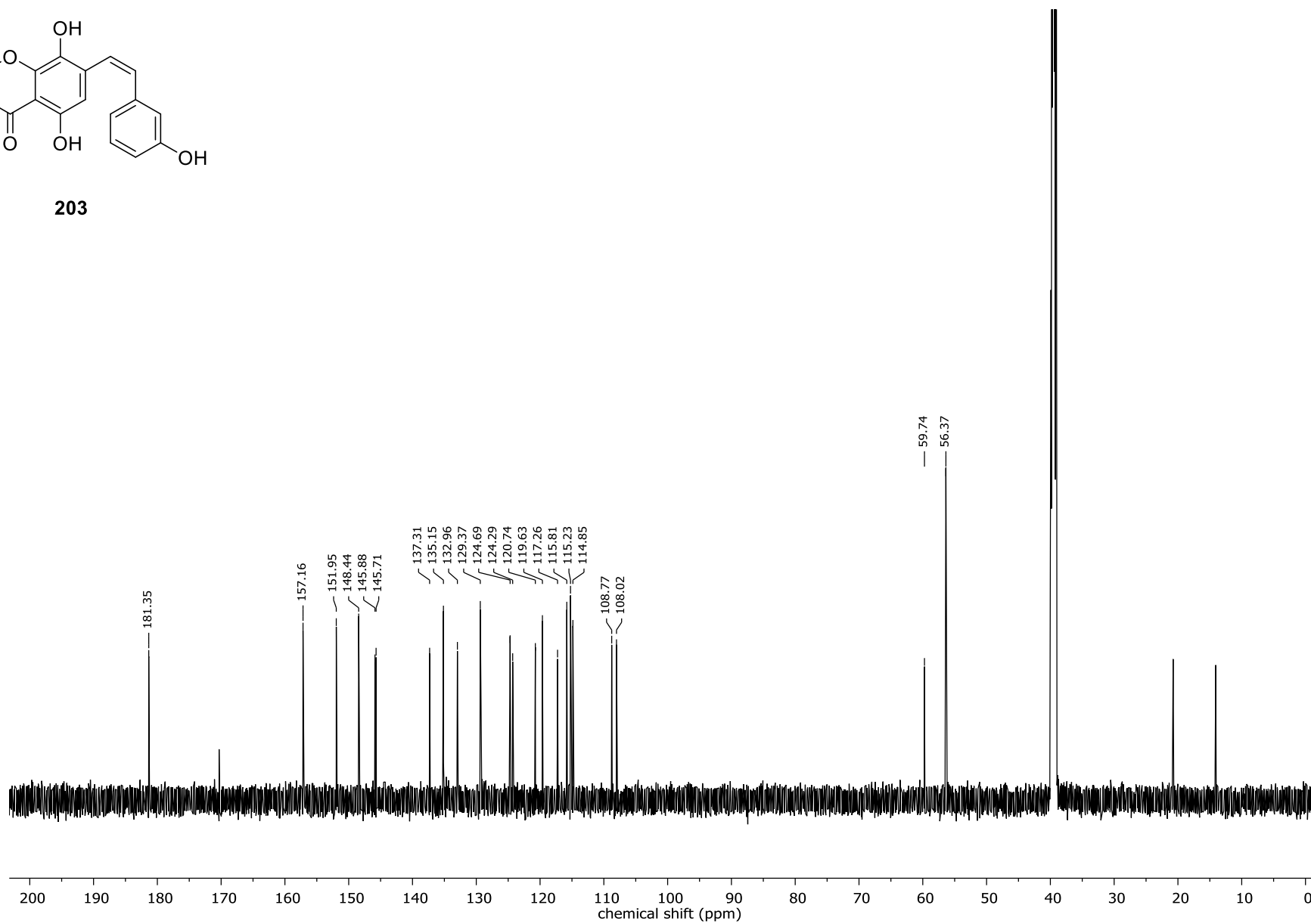


203

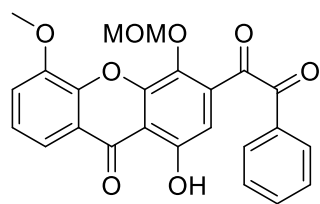




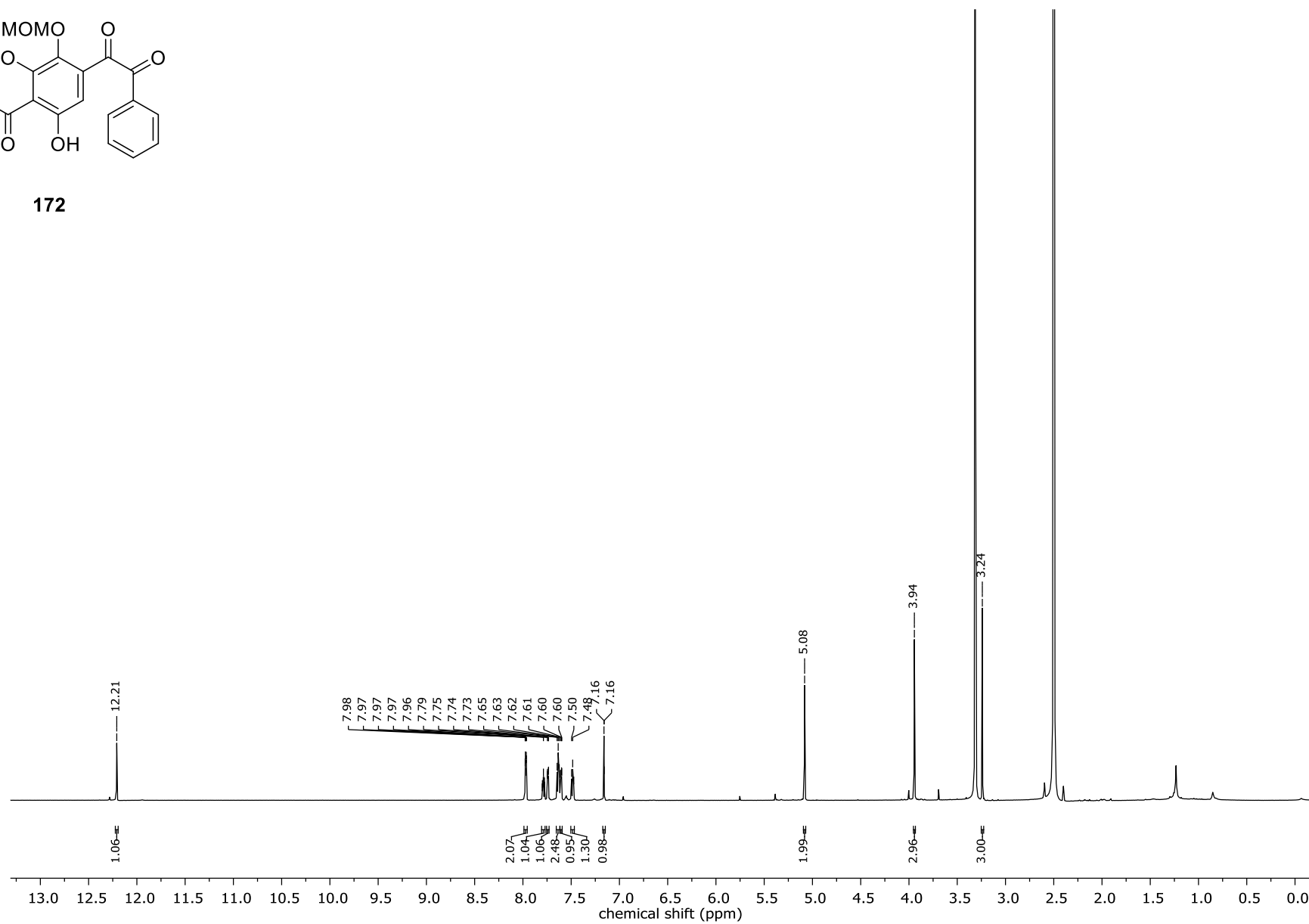
203

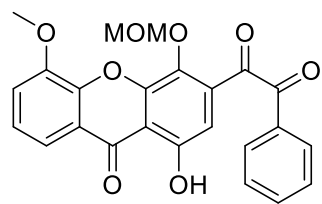


325

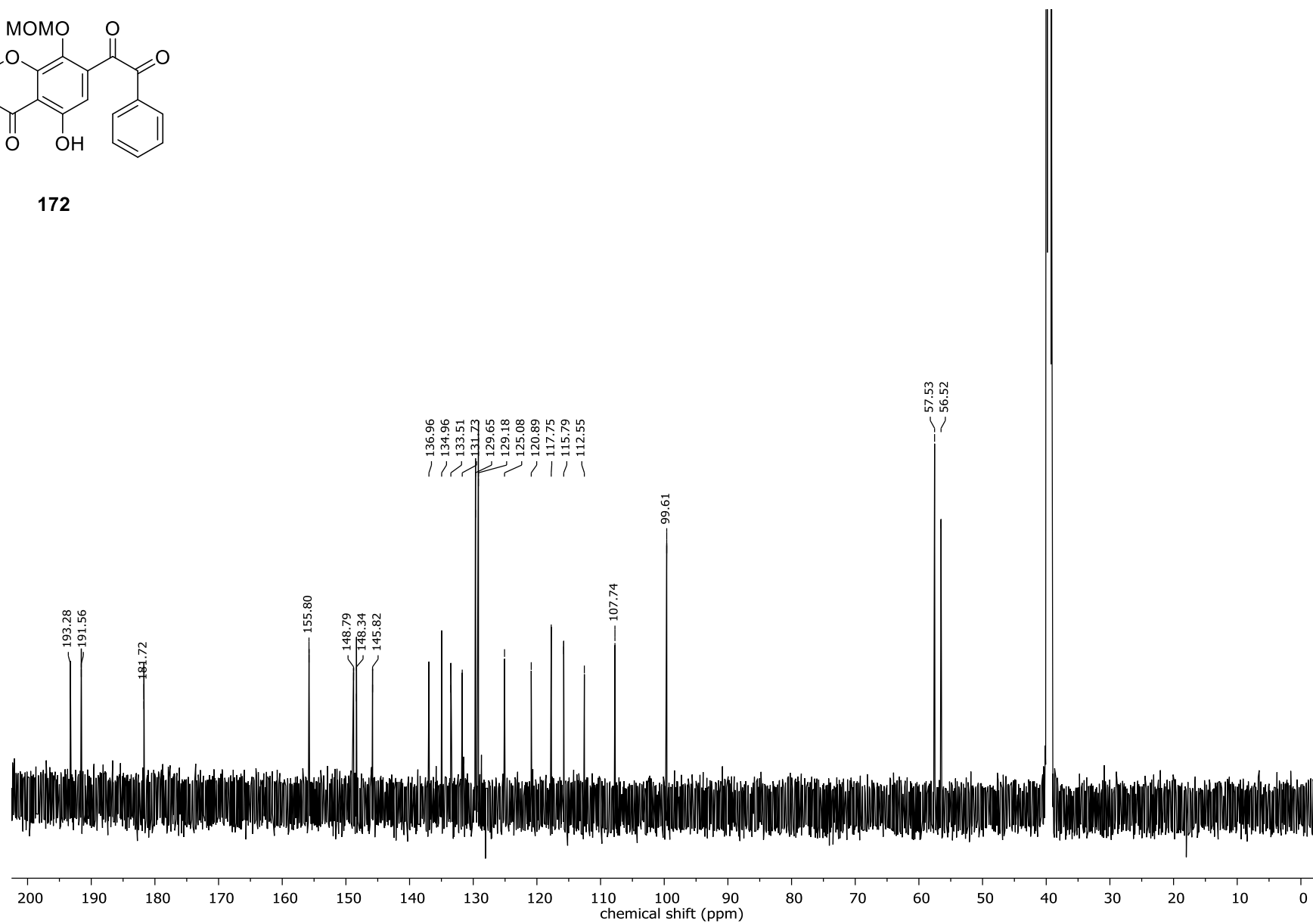


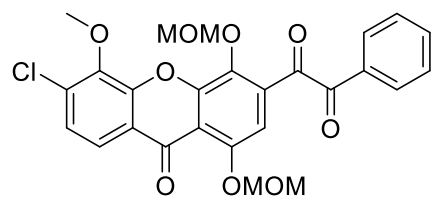
172



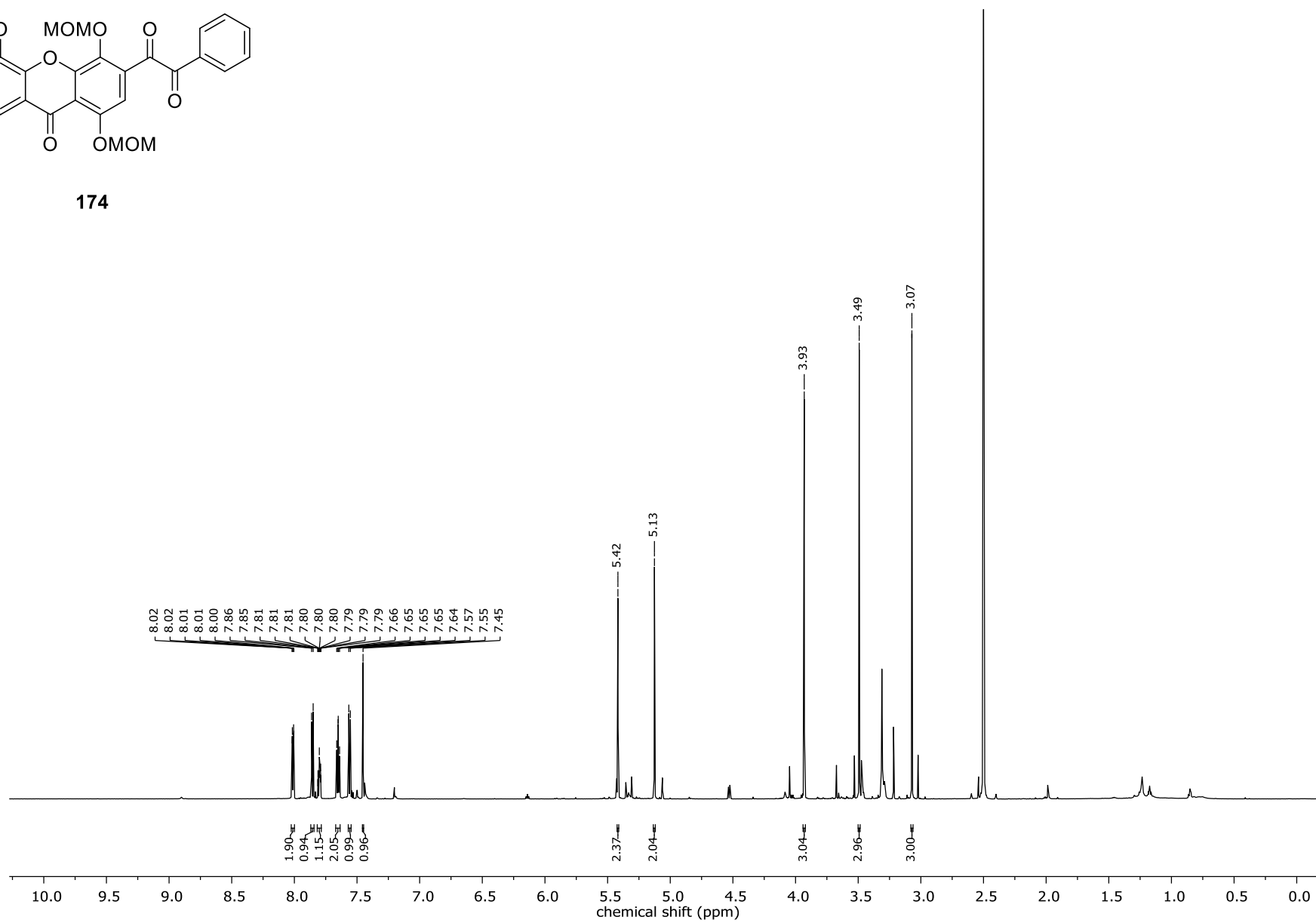


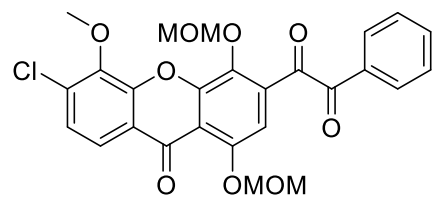
172



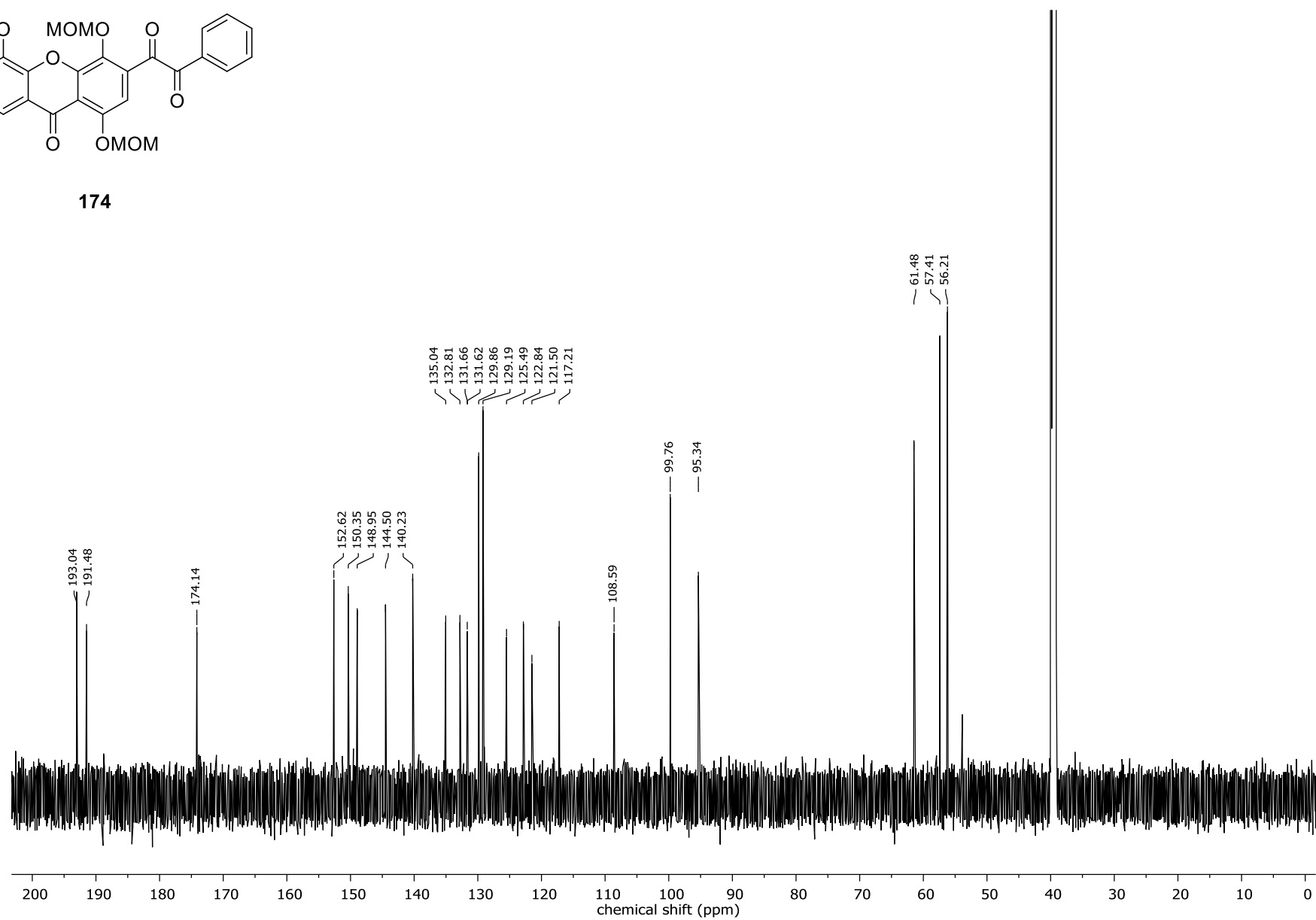


174

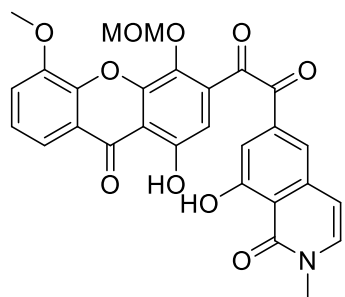




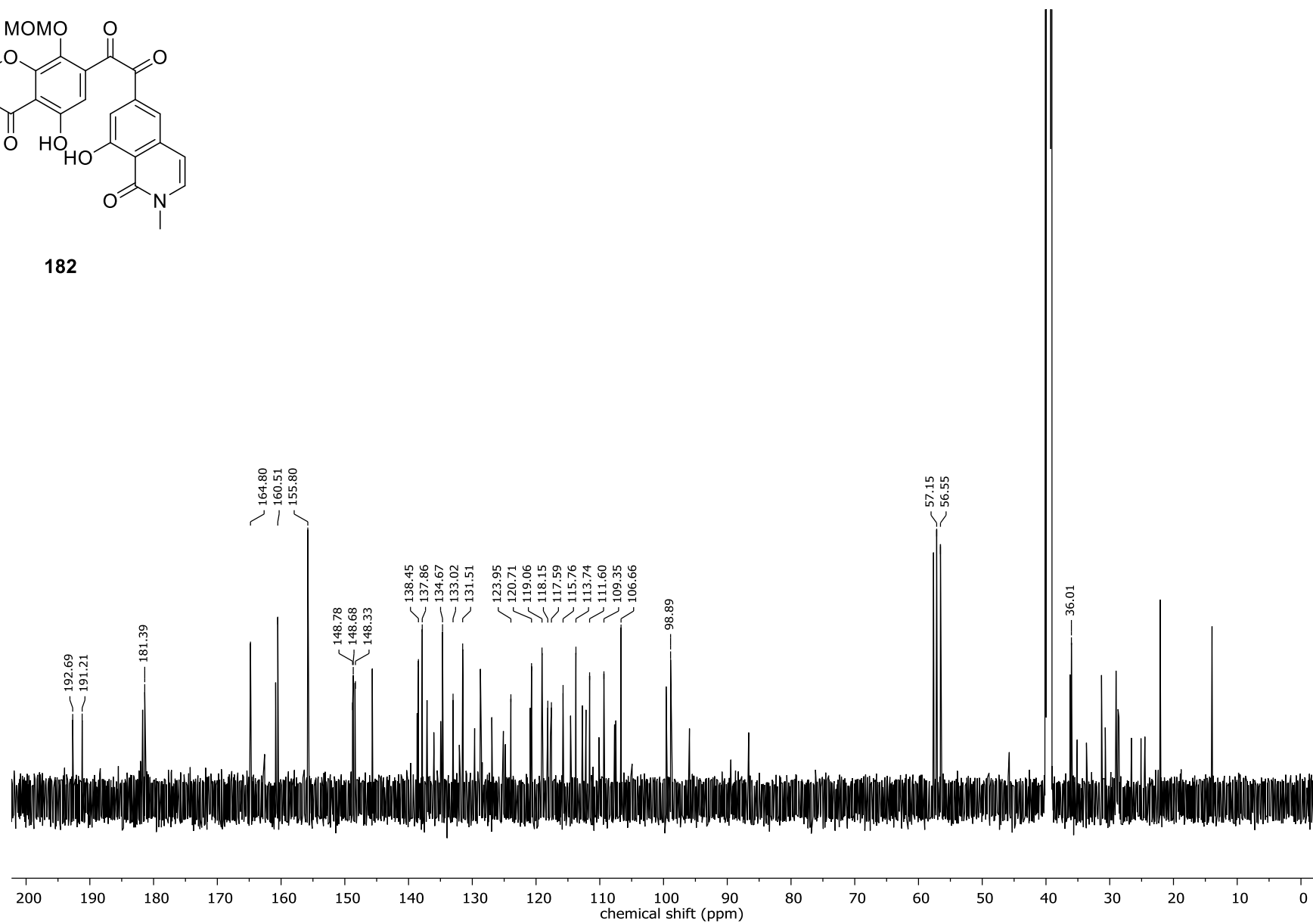
174



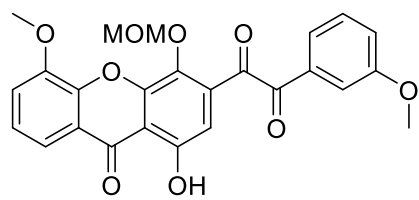
329



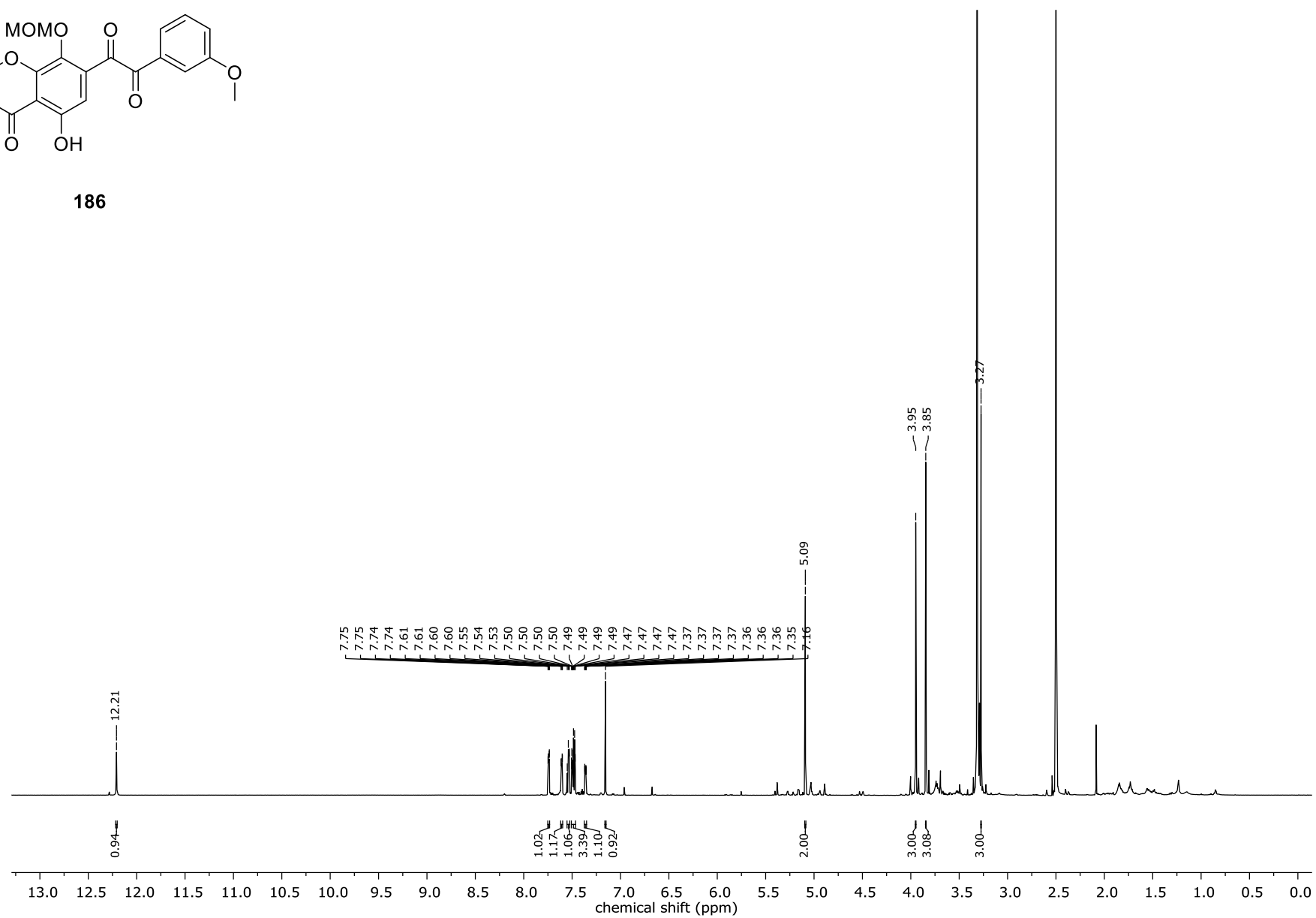
182



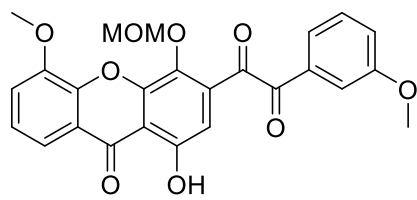
331



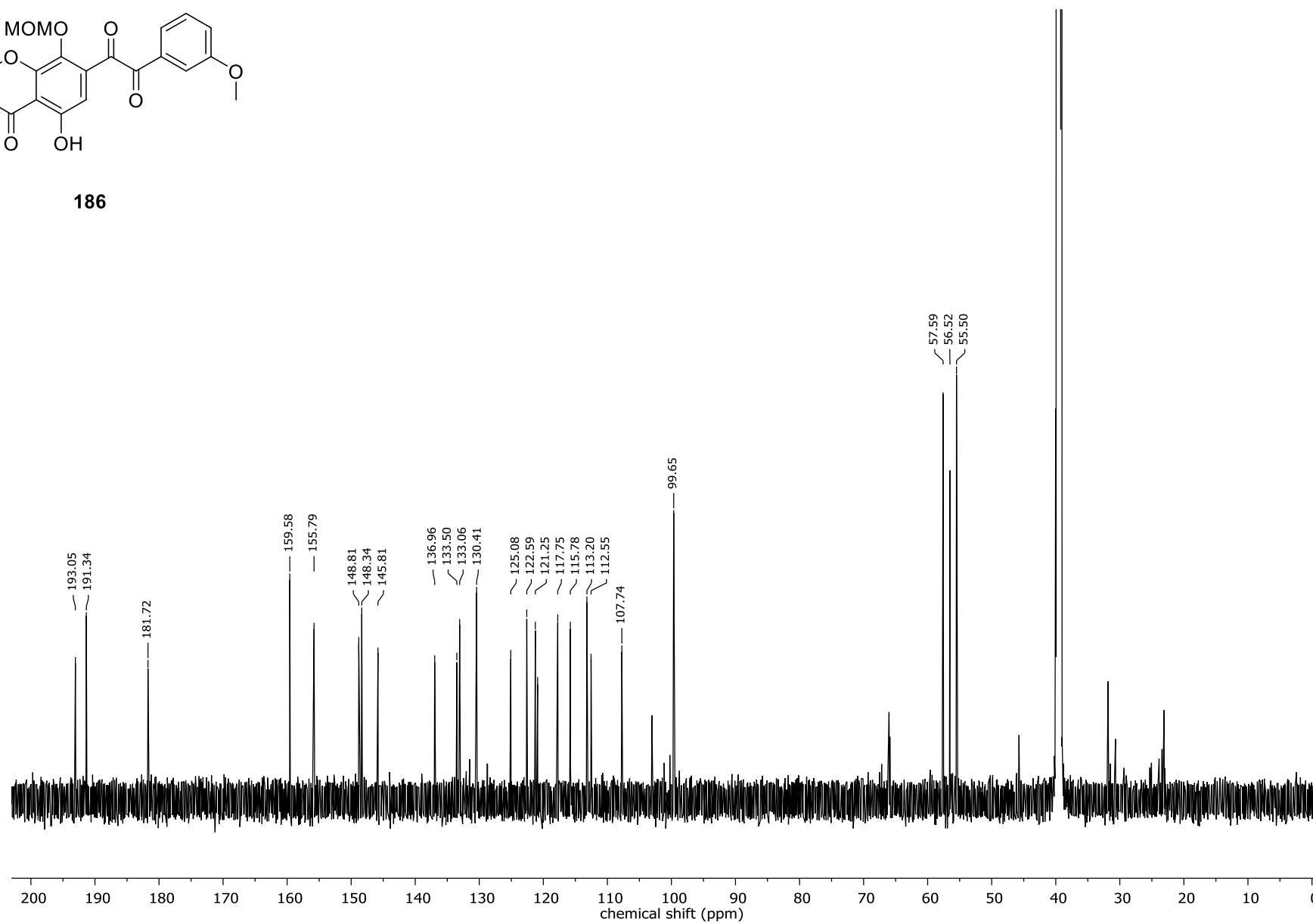
186

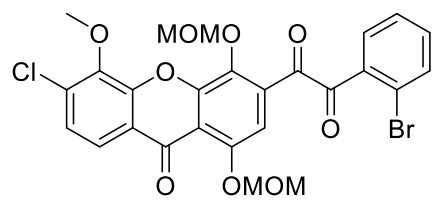


332

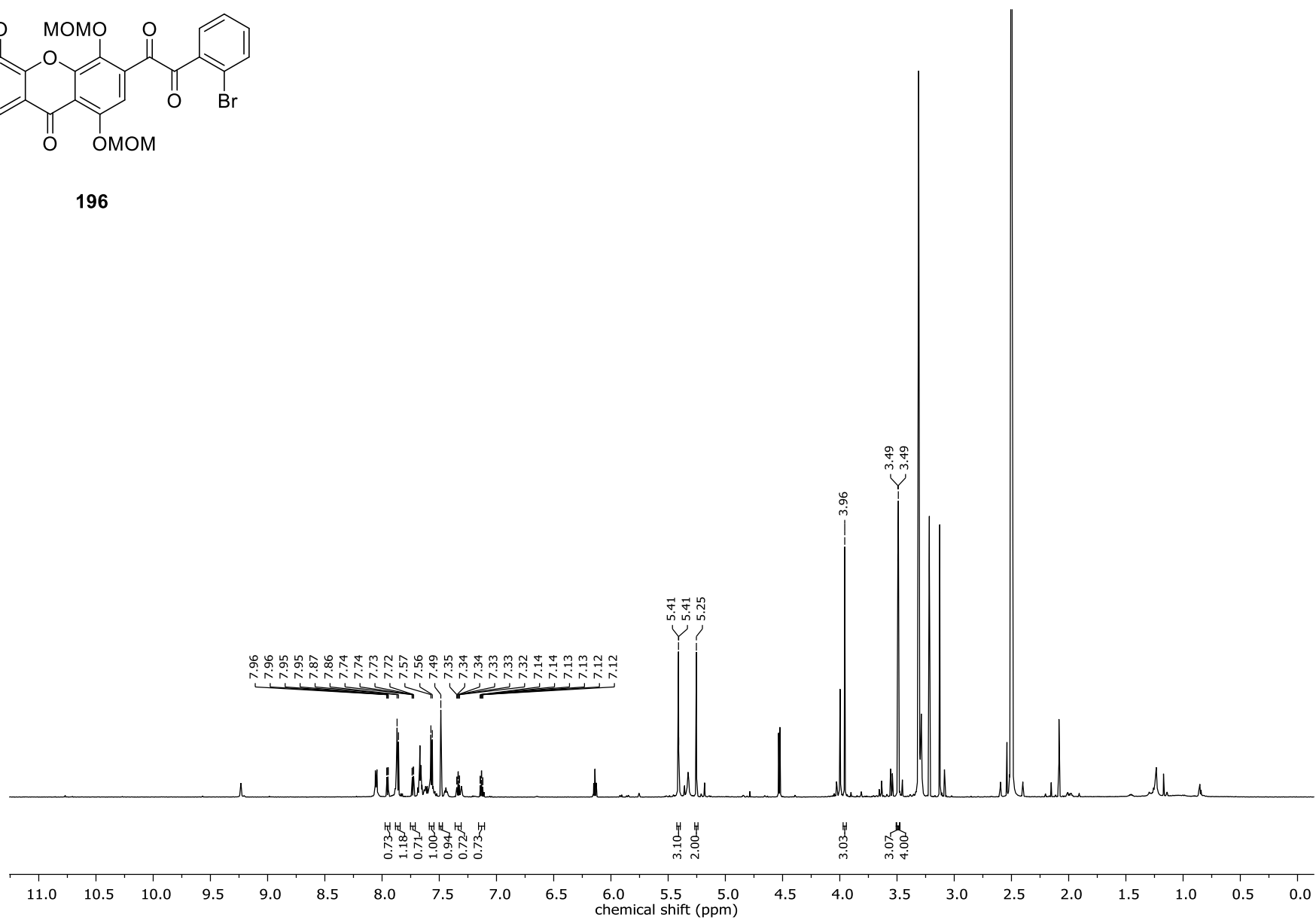


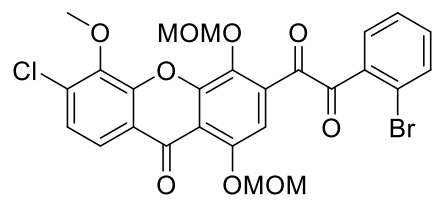
186



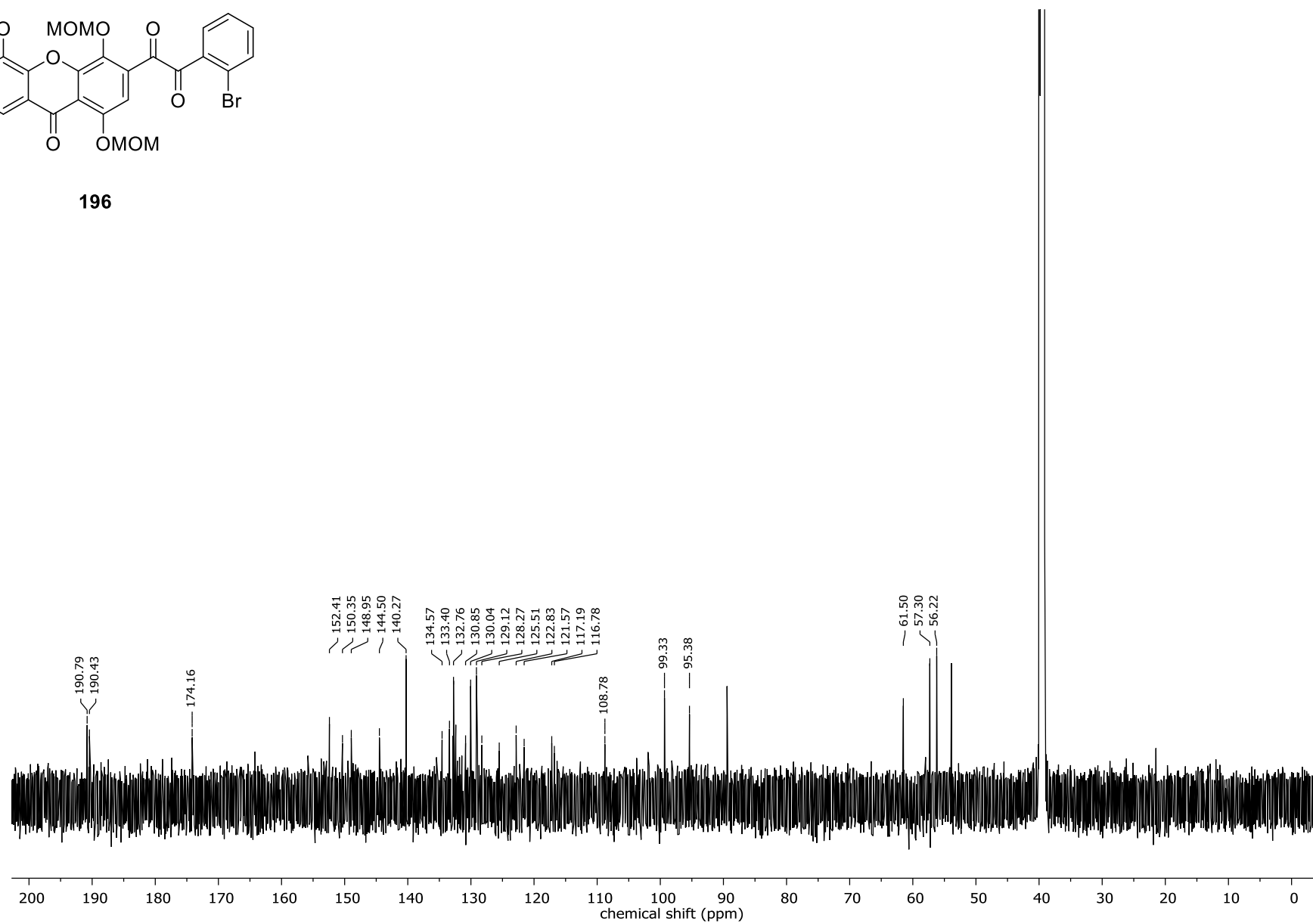


196

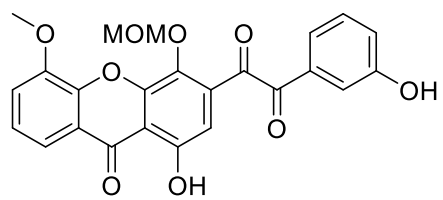




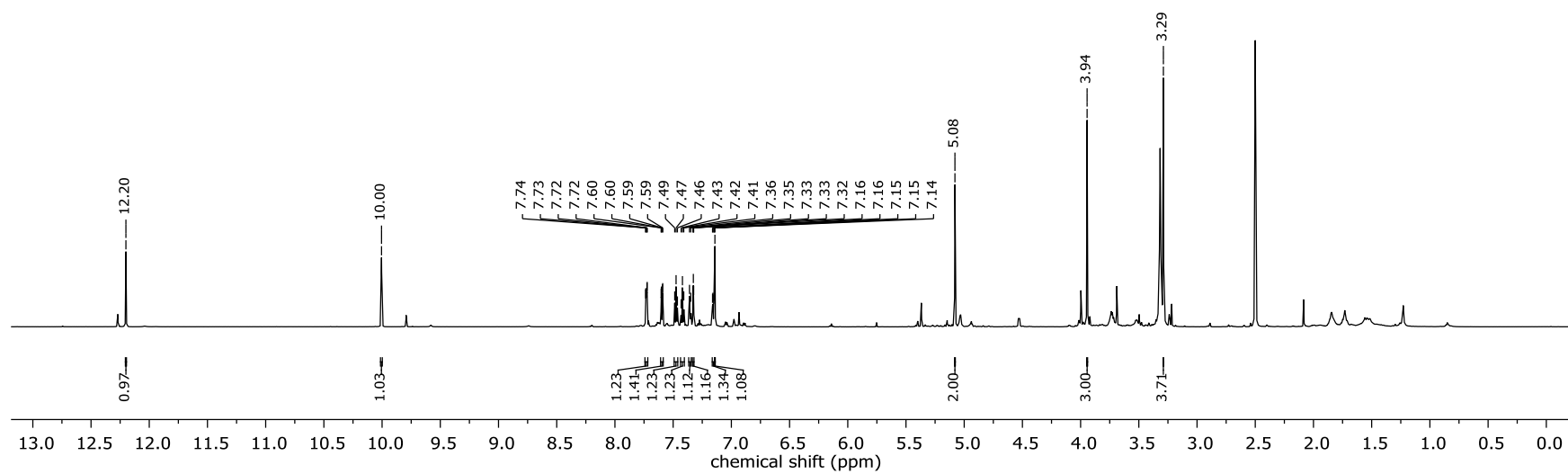
196



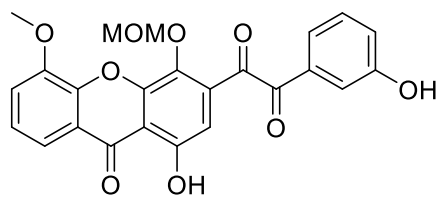
335



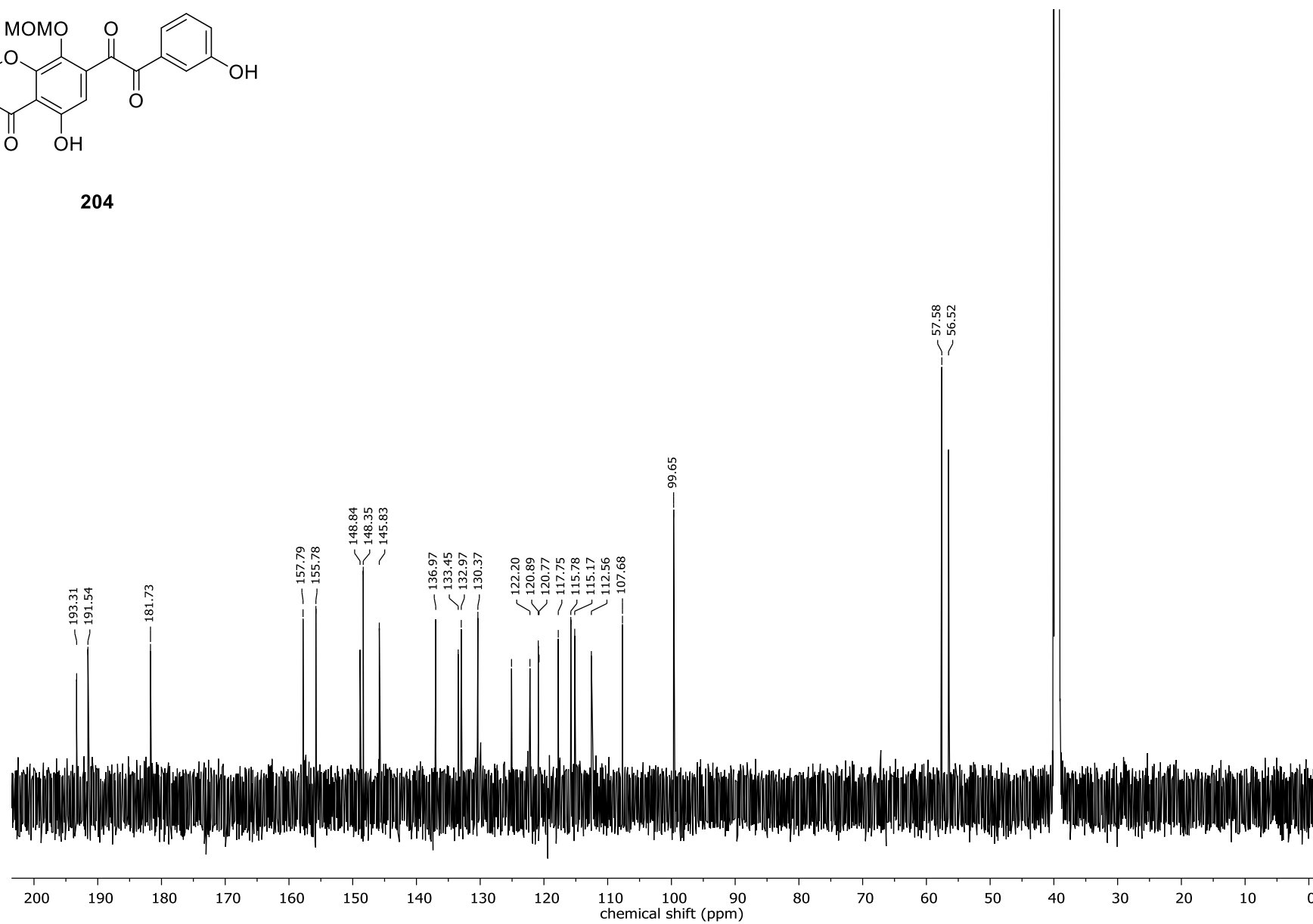
204



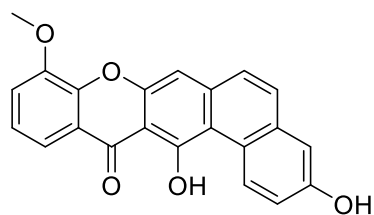
336



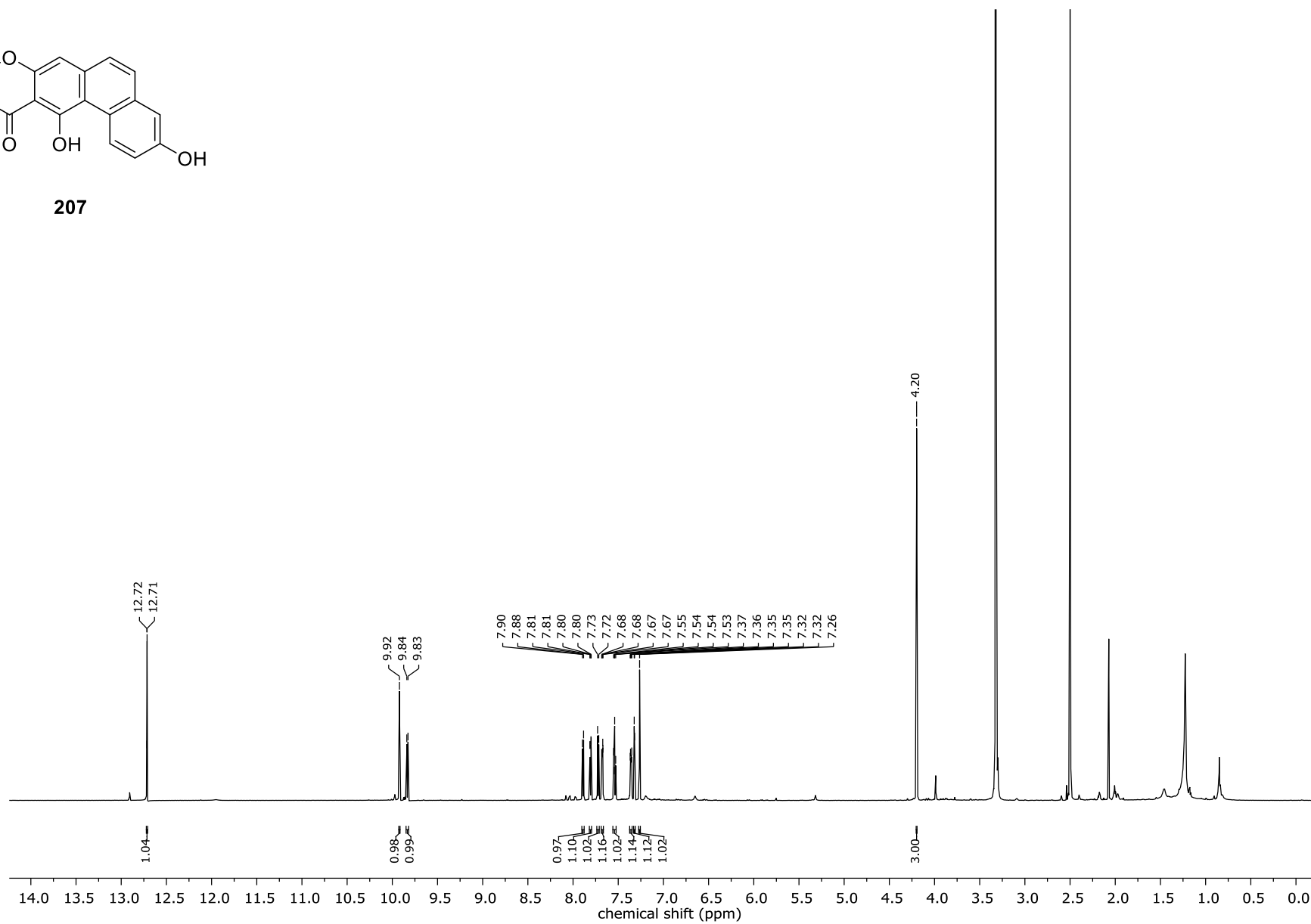
204

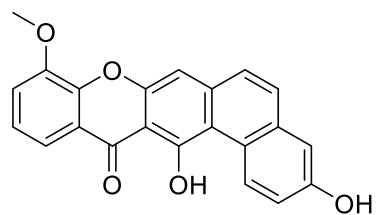


337

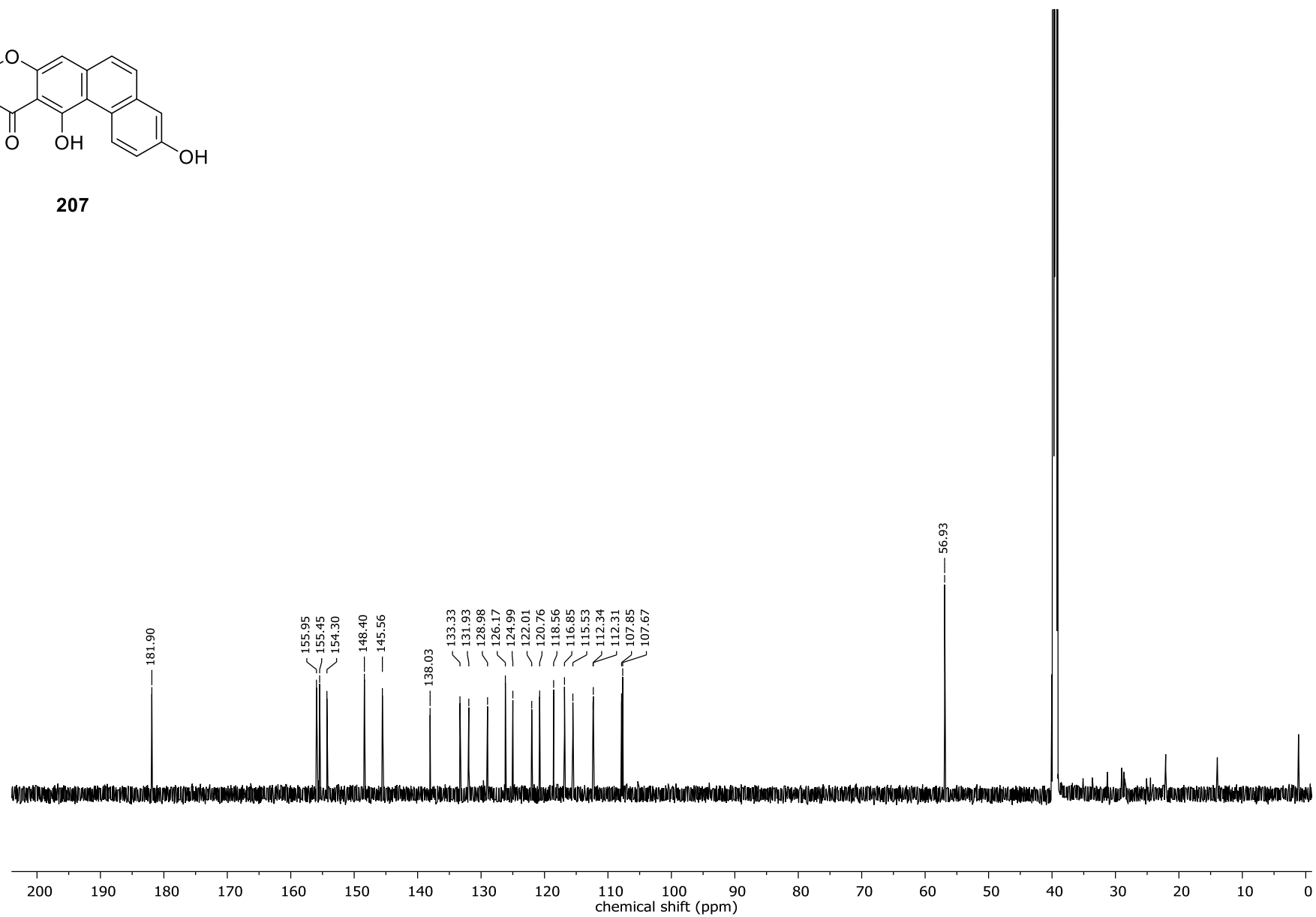


207

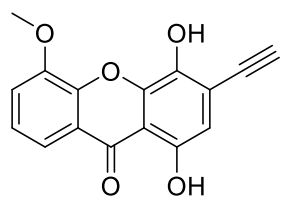




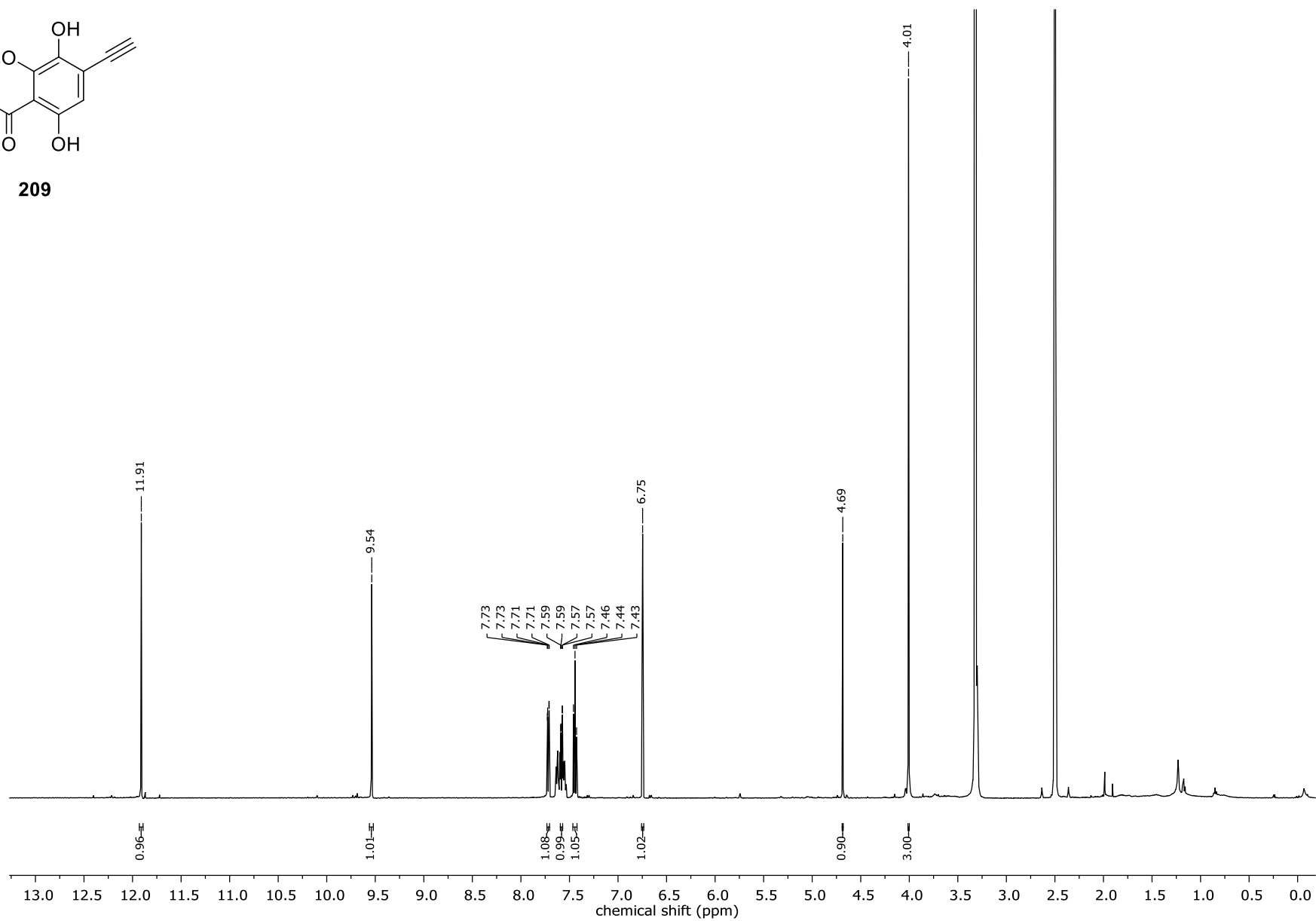
207

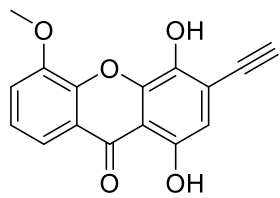


339

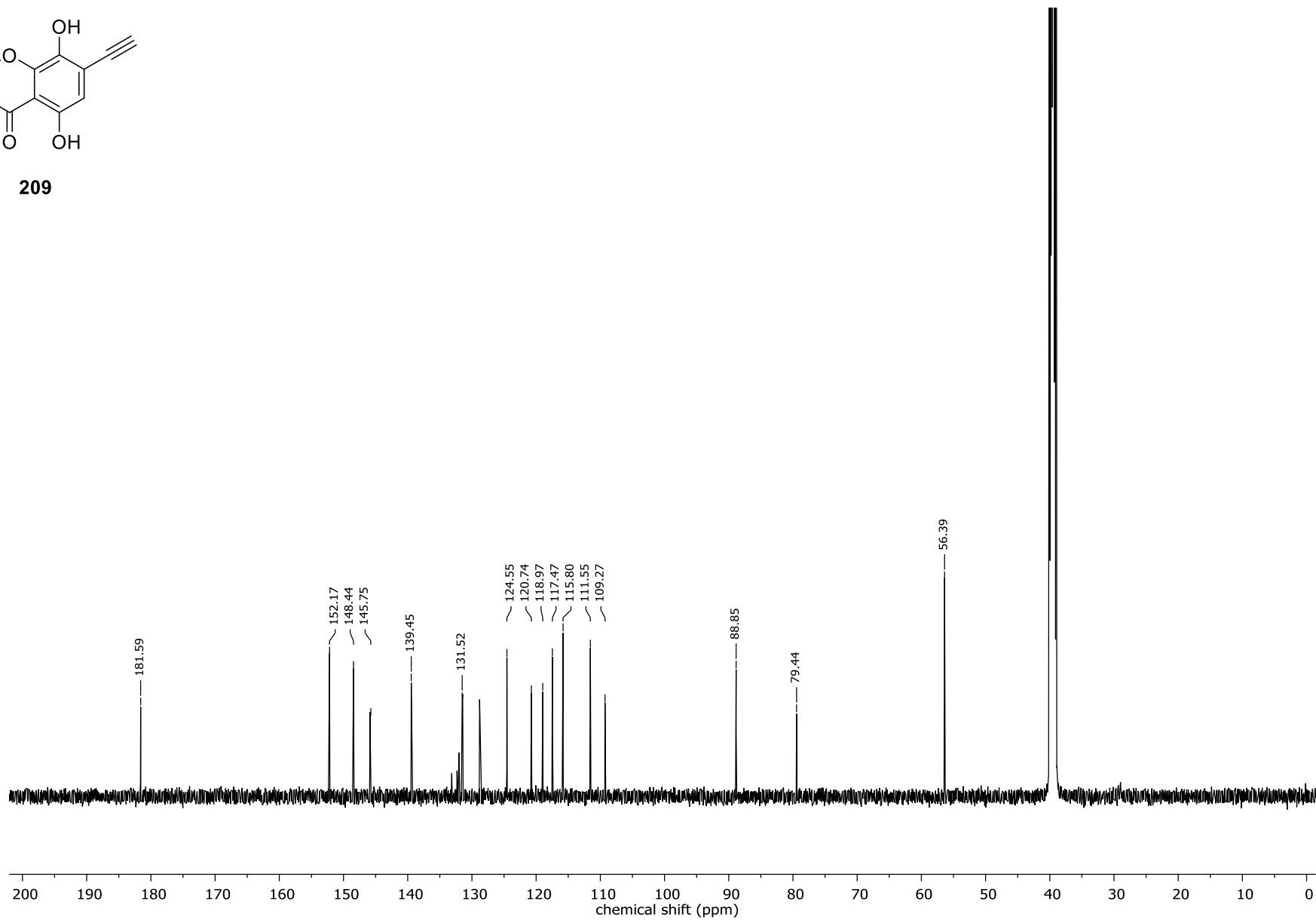


209

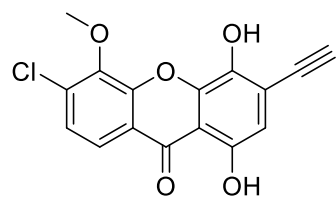




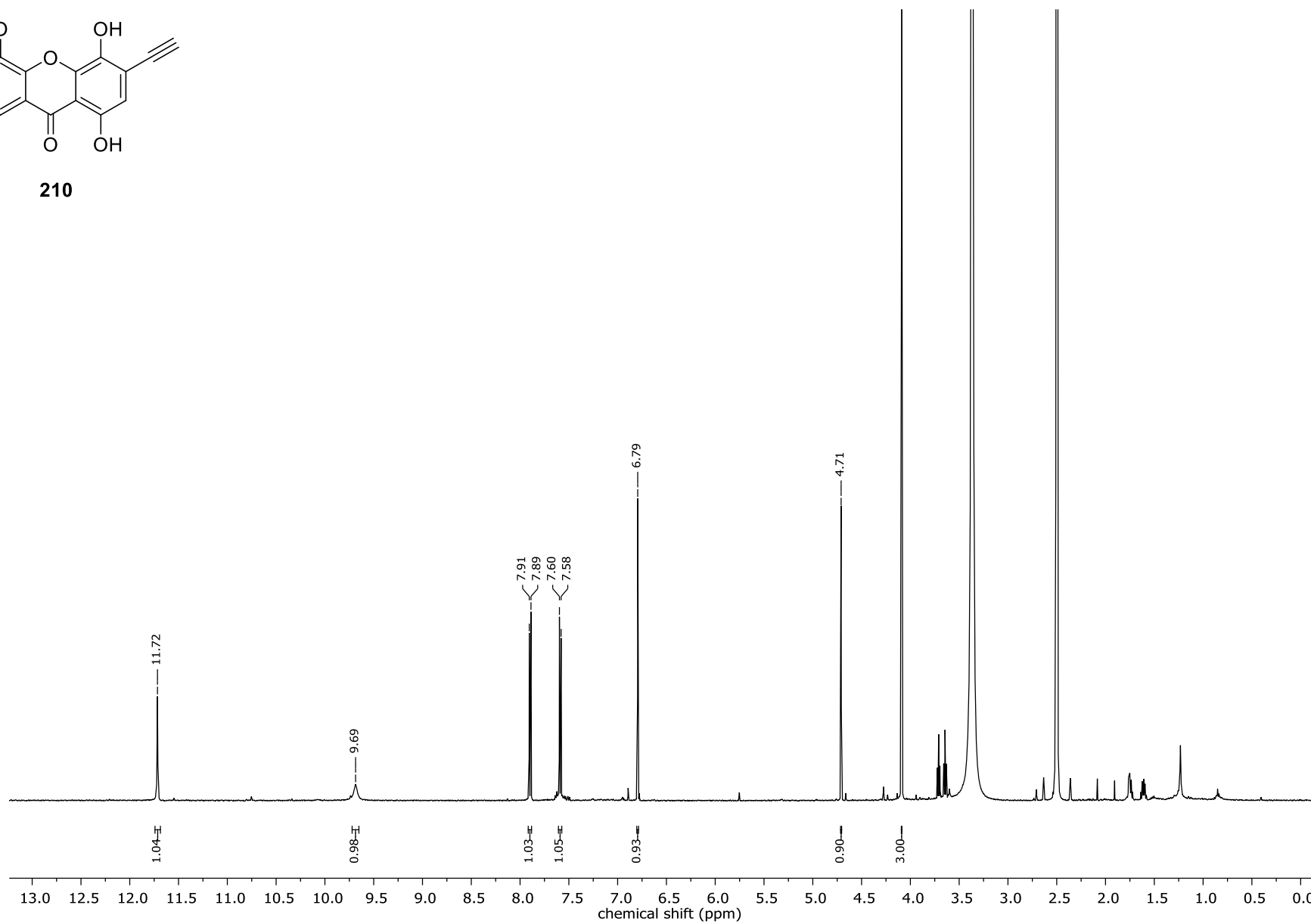
209

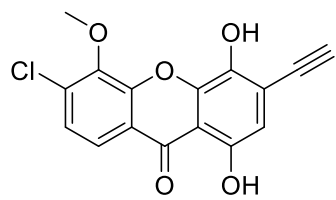


341

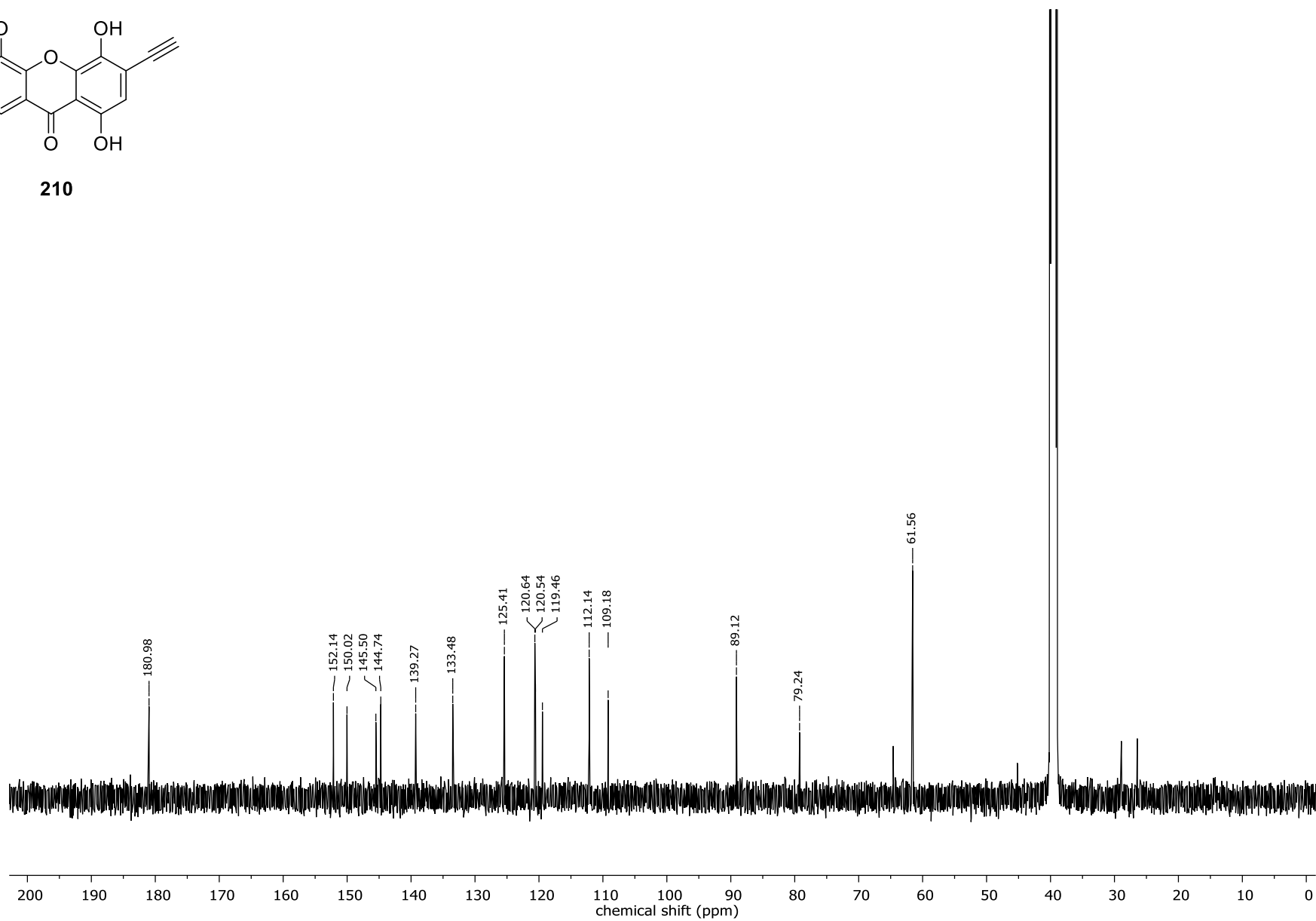


210





210



343