Molecular Modelling und Chiralität: Aufklärung der absoluten Konfiguration von Natur- und Wirkstoffen mit ungewöhnlichem Circular-Dichroismus

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES
NATURWISSENSCHAFTLICHEN DOKTORGRADES
DER BAYERISCHEN JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

vorgelegt von

Jörg Mühlbacher

aus
Würzburg

Würzburg 2003

Eingereicht am: _____

bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter: _____

2. Gutachter: _____

der Dissertation

1. Prüfer: _____

2. Prüfer: _____

3. Prüfer: _____

des öffentlichen Promotionskolloquiums

Tag des öffentlichen Promotionskolloquiums: _____

Doktorurkunde ausgehändigt am: _____

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1999 bis Oktober 2002
am Institut für Organische Chemie
der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg angefertigt.

Herrn Bringmann danke ich sehr herzlich
für das große Interesse, seine stete Unterstützung
und die zahlreichen intensiven Diskussionen,
sowie die großzügig gewährten Freiräume
bei der Durchführung dieser Arbeit.

Teile der im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse waren bereits Gegenstand von Publikationen,[51,54,55,56,57,58,59,60,61,63,64,65,66,67,68,69,70,199,290] sowie von Vorträgen,[291,292] Posterpräsentationen[293,294,295] und einem Patent.[62]

Für Chrissi

Everything that is beautiful and noble

is the product of reason and calculation.

Charles Baudelaire - The Painter of Modern Life

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis **i**

Erläuterungen **v**

1 Einleitung und Aufgabenstellung **1**

2 Theoretische Grundlagen **7**

2.1 Molekülmechanik 7

2.1.1 Bindungslängen-Deformation 9

2.1.2 Bindungswinkel-Deformation 10

2.1.3 Torsionswinkel-Deformation 11

2.1.4 Nichtbindende Wechselwirkungen 12

2.2 Molekulardynamik 14

2.2.1 Grundlagen der Molekulardynamik 14

2.2.2 Molekulardynamik bei konstanter Temperatur 15

2.2.3 Das Bocksprung-Verfahren 16

2.2.4 Ablauf einer MD-Simulation 17

2.3 CD-Grundlagen 19

2.3.1 Grundlagen der CD-Spektroskopie 19

2.3.1.1 Polarisationsarten von Licht 19

2.3.1.2 Wechselwirkung von Licht mit Materie 22

2.3.1.3 Wechselwirkung von Licht mit chiralen Molekülen . 23

2.3.2 Grundlagen der Berechnung von CD-Spektren 25

2.3.2.1 Berechnung der angeregten Zustände ψ_a und der Übergangsdipolmomente **u** eines Moleküls 25
2.3.2.2 Berechnung der Rotationsstärke eines Übergangs . . 27

3 Methoden zur Zuordnung der absoluten Konfiguration 29
3.1 Nicht-chiroptische Methoden 29
3.2 Chiroptische Methoden 30
3.3 Vorgehensweise bei der CD-Spektren-Berechnung 34
3.3.1 Der Boltzmann-Ansatz 34
3.3.2 Der Molekulardynamik-Ansatz 37

4 Aufklärung der absoluten Konfiguration von Reaktionsprodukten 39
4.1 Synthese-Intermediate 39
4.1.1 Das **A**-**B**-Biarylfragment **7** von Vancomycin (**31**) 39
4.1.2 (*M*)-*N*,*N*′-Dimethylbismurrayachinon-A-Zwischenstufe (*M*)-**8** 42
4.2 Metabolite: oxygenierte Thalidomide 45
4.2.1 Die Metabolisierung von Thalidomid 45
4.2.2 Aufnahme der experimentellen CD-Spektren 48
4.2.3 Berechnung der CD-Spektren von Thalidomid (**3**) 49
4.2.4 Berechnung der CD-Spektren der Metabolite 51

5 Aufklärung der absoluten Konfiguration von Naturstoffen 55
5.1 Naturstoffe mit Axialchiralität 55
5.1.1 Knipholon (**11**) und sein Anthron **12** 55
5.1.2 Dioncophyllin E (**13**) 58
5.2 Rein zentrochirale flexible Naturstoffe 61
5.2.1 Antidesmon (**14**) 61
5.2.2 Erythroceylanin A (**16**) 63
5.2.3 Sorbicillacton A (**17**) 66
5.2.4 Die Xestodecalactone A (**18**), B (*cis*-**19**) und C (*trans*-**19**) 68

6 Naturstoffe mit ungewöhnlichem CD-Effekt **77**

6.1 Bild oder Spiegelbild? . . . 77

6.1.1 Die experimentellen Spektren . . . 77

6.1.2 Das Gedankenexperiment . . . 81

6.1.3 Das Modell . . . 84

6.1.3.1 Die achirale Startverbindung **38a** . . . 86

6.1.3.2 Die ersten einfachen chiralen Verbindungen . . . 88

6.1.3.3 Kombination der Substituenten . . . 90

6.1.3.4 Der Einfluß der stereogenen Zentren C-1 und C-3 . . 92

6.1.3.5 Die Ancistrogriffine A (**20**) und C (**21**) . . . 95

6.2 Chiral ohne erkennbares Chiralitätselement? . . . 100

6.2.1 Das experimentelle Spektrum . . . 103

6.2.2 Analyse der Flexibilität von Isoplagiochin C (**22**) . . . 108

6.2.3 Berechnung des CD-Spektrums von Isoplagiochin C (**22**) . . . 111

6.2.4 Die chiroptischen Eigenschaften des Isoplagiochins C (**22**) . . 113

6.3 Tautomere mit entgegengesetztem CD-Effekt? . . . 119

6.3.1 Die experimentellen Spektren . . . 120

6.3.2 Berechnung der CD-Spektren der Tetramethylether **23** und **24** 121

6.3.3 Umgekehrte Absolutkonfiguration von Tautomeren? . . . 122

6.4 „Ausgefrorenes“ Konformer mit entgegengesetztem CD-Effekt? . . . 124

6.4.1 Die experimentellen Spektren . . . 126

6.4.2 Berechnung der CD-Spektren der drei Rocaglamide . . . 127

6.4.3 Spiegelbildliche CD-Spektren bei gleicher absoluter Konfiguration . . . 128

6.5 Atrop-Diasteoremere mit gleichem CD-Effekt? . . . 131

6.5.1 Die experimentellen Spektren . . . 132

6.5.2 Berechnung der CD-Spektren der beiden Saludimerine . . . 133

6.5.3 Numerische „Isolierung“ des axialen CD-Anteils . . . 134

7 Zusammenfassung **139**

8 Summary **147**

Anhang **153**

A Verwendete Programme und Verfahren 153

B Eingesetzte Hardware 155

C Experimentalteil 156

D Abkürzungsverzeichnis 157

Literatur **159**

Erläuterungen

Diese Arbeit ist in eine Einleitung (Kapitel 1), einen Theorieteil (Kapitel 2), einen Kenntnisstand (Kapitel 3), drei Hauptteile (Kapitel 4 – 6), eine Zusammenfassung in deutsch (Kapitel 7) und in englisch (Kapitel 8), sowie einen Anhang (Kapitel A-D) gegliedert. Dabei sind Formeln, Tabellen und Abbildungen für das jeweilige Kapitel chronologisch numeriert.

Isomere mit gleicher Konstitution werden mit einer gemeinsamen Verbindungsnummer gekennzeichnet. Wird ein spezielles Isomer beschrieben, so erhält es den jeweiligen Stereodeskriptor vor der entsprechenden Nummer. Treten bei einer Verbindung mehrere stereogene Zentren auf, so folgt die Reihenfolge der Stereodeskriptoren dieser Verbindung den Nummern der jeweiligen Atome nach der IUPAC-Nomenklatur in aufsteigender Reihenfolge. Zwei Isomere, die sich ineinander umwandeln können oder das Ergebnis stereoselektiver Synthesen darstellen, werden durch die Buchstaben a und b nach der Verbindungsnummer unterschieden.

Die experimentellen CD-Spektren sind in den Abbildungen in Schwarz und in Blautönen, die nach der Molekulardynamik-Methode und dem Boltzmann-Ansatz berechneten CD-Spektren entsprechend in Grün- bzw. Rottönen gezeichnet. Alle abgebildeten CD-Spektren besitzen an der Ordinate den Unterschied der Elliptizitäten von links- und recht-circular polarisiertem Licht $\Delta\varepsilon$ [$cm^2 \cdot mol^{-1}$] und an der Abszisse die Wellenlänge λ [nm] als Einheit.

Die allgemeinen Vorgehensweisen und Parameter sowie die verwendete Hard- und Software, die für alle Berechnungen gelten, sind – ebenso wie die experimentellen Daten der CD-Messungen – zusammen mit einer Auflistung der verwendeten Abkürzungen im Anhang zusammengefaßt und aufgeführt.

Kapitel 1

Einleitung und Aufgabenstellung

Bereits im 19. Jahrhundert erkannte man, daß die dreidimensionale Struktur (3D-Struktur) von Molekülen bei der Bearbeitung vieler Fragen sehr hilfreich sein konnte, während eine rein zweidimensionale Darstellung oftmals nicht ausreichte. Schon Emil Fischer, dessen Nobelpreis-Verleihung sich in diesen Monaten zum 100. Male jährt,[1,2] beschrieb jene Problematik, die sich ihm während eines Urlaubs in Italien stellte, mit folgenden Worten:

> „*Im voraufgegangenen Winter 1890/91 hatte ich mich mit der Aufgabe beschäftigt, die Konfiguration der Zucker aufzuklären, ohne ganz zum Ziel zu gelangen. Da kam mir in Bordighera der Gedanke, die Entscheidung über die Konfiguration der Pentosen durch ihre Beziehung zu den Trioxyglutarsäuren zu treffen. Leider konnte ich wegen Mangel eines Modells nicht feststellen, wieviel solcher Säuren nach der Theorie möglich seien, und legte diese Frage deshalb Baeyer vor. Er griff solche Dinge mit großer Wärme auf und konstruierte gleich aus Zahnstochern und Brotkügelchen Kohlenstoffatome. Aber nach langem Probieren gab auch er die Sache auf, angeblich, weil es ihm zu schwer wurde. Es ist mir erst später in Würzburg durch lange Betrachtungen von guten Modellen gelungen, die endgültige Lösung zu finden.*“[3]

Heute helfen dem Chemiker eine Vielzahl von Methoden, die erst durch den Einsatz leistungsfähiger Computer entwickelt und angewendet werden können, dreidimensionale Molekülstrukturen sehr genau zu berechnen, realistisch darzustellen und weiter zu bearbeiten: Ausgehend von diesen 3D-Strukturen kann man unter Verwendung von Konzepten der physikalischen und theoretischen Chemie mit Hilfe geeigneter Computersysteme sehr viele Substanzeigenschaften berechnen und vorhersagen. Alle diese Methoden faßt man unter dem Begriff *Molecular Modelling* zusammen.[3]

Die Verwendung von Methoden aus dem Bereich des Molecular Modelling zur Untersuchung der *Chiralität*[a] organischer Moleküle ist das Thema der vorliegenden Arbeit. Allgemein versteht man unter Chiralität die Eigenschaft eines Objekts (wie z. B. einer Hand), sich nicht mit seinem Spiegelbild zur Deckung bringen zu lassen. Da chirale Objekte nicht identisch mit ihrem spiegelbildlichen Gegenpart[b] sind, können beide auch unterschiedliche Eigenschaften besitzen, wie z. B. verschiedene biologische Aktivitäten. Die Frage, welche Wirkung spiegelbildliche Substanzen im menschlichen Körper verursachen, hat sogar Einzug in die Belletristik gefunden:

> *„Also, wenn Du einmal ordentlich zuhörst, Mieze, und nicht dauernd dazwischenredest, will ich Dir erzählen, wie ich mir das Haus hinterm Spiegel vorstelle. Zuerst einmal kommt das Zimmer, das Du hinter dem Glas siehst – das ist genauso, wie unser Wohnzimmer, nur ist alles verkehrt herum. [...] Wie gefiele Dir das, Mieze, wenn Du in dem Haus hinterm Spiegel wohnen müßtest ? Ob sie Dir dort auch Deine Milch zu trinken gäben ? Aber vielleicht schmeckt Spiegelmilch nicht besonders gut ...“*,[4]

fragt Alice ihre Katze im Roman „Alice – Hinter den Spiegeln“ von L. Carroll (1871), bevor sie in eine spiegelbildliche Welt eintritt. Wie „Spiegelmilch“ schmecken mag, ist bis heute nicht geklärt, sicher ist jedoch, daß sich einige Substanzen tatsächlich in ihrem Geschmack verändern würden, überführte man sie in ihr Enantiomer (Abb. 1.1).

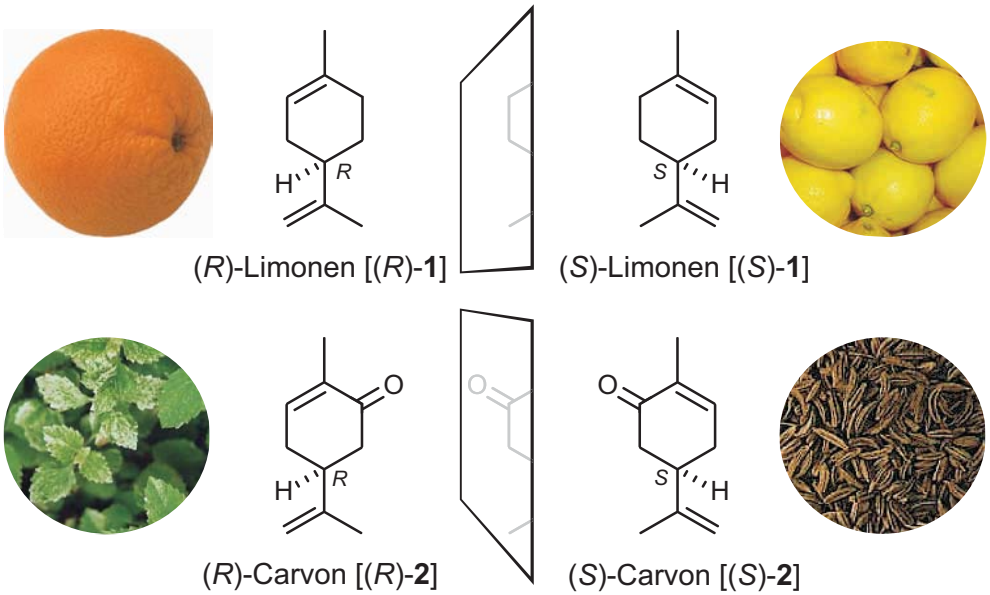


Abb. 1.1 Enantiomerenpaare mit verschiedenen Geschmacksrichtungen: (*R*)-Limonen [(*R*)-**1**] (Orange)/(*S*)-Limonen [(*S*)-**1**] (Zitrone) und (*R*)-Carvon [(*R*)-**2**] (Pfefferminze)/(*S*)-Carvon [(*S*)-**2**] (Kümmel)

[a] Händigkeit; von griech. *χείρ* (*cheir*) Hand.
[b] In der Chemie Enantiomer [von griech. *ἐναντίος* (*enantios*) entgegengesetzt] genannt.

Die unterschiedlichen Wechselwirkungen von Enantiomeren mit körpereigenen Rezeptoren können jedoch weitaus gravierendere Auswirkungen haben als nur einen anderen Geschmack:[3,5,6,7,8,9] Im Falle des Thalidomids (**3**) (Abb. 1.2) führte dies in den 1950er und 1960er Jahren[10,11,12] zu einer der schwersten Arzneimittelkatastrophen der modernen Medizin[3] (Kap. 4.2, S. 45). Die unzweifelhafte Kenntnis der absoluten Konfiguration[c] einer Verbindung ist vor allem für physiologisch wirksame Substanzen, z. B. für potentielle Arzneistoffe, von größter Bedeutung.

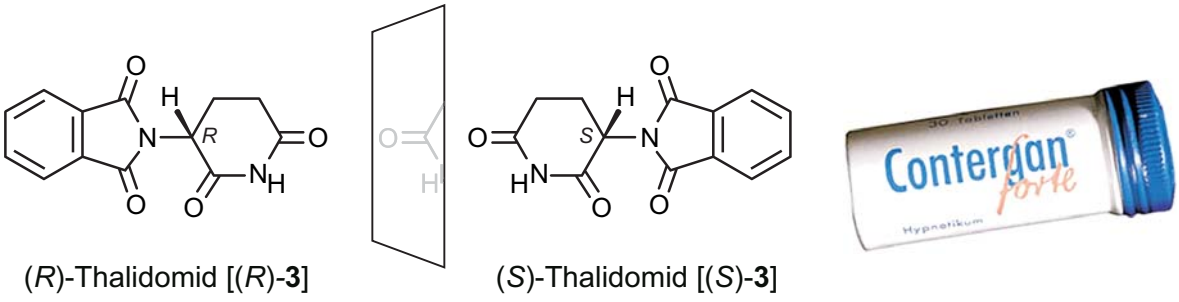


Abb. 1.2 Das Racemat von Thalidomid (**3**) (links und Mitte) wurde unter dem Namen Contergan® als Sedativum eingesetzt (rechts)

Die Erforschung des Phänomens der Chiralität begann 1848 mit der Entdeckung L. Pasteurs, daß die Kristalle von R- und L-Weinsäure spiegelbildlich zueinander aussahen und sich nicht zur Deckung bringen ließen.[13] 1874 wurde das Konzept eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms mit vier unterschiedlichen Substituenten unabhängig voneinander von J. A. Le Bel[14] und J. H. van't Hoff[15] eingeführt. Es war ebenfalls J. H. van't Hoff, der 1891 chirale Allene ohne asymmetrisches Zentrum vorhersagte.[16] 1907 postulierte F. Kaufler zum ersten Mal chirale Biphenyle.[17] Während die Bestätigung J. H. van't Hoffs Vorhersage erst 1935 erfolgte,[18] wurde schon 1922 das erste optisch aktive Biaryl dargestellt.[19] Die daraufhin einsetzende Forschung im Bereich der Atrop-Isomerie[d] führte dazu, daß 1944 W. Kuhn und R. Rometsch versuchten, die absolute Konfiguration von (+)-2,2'-Diamino-6,6'-dimethylbiphenyl unter Analyse dessen Circular-Dichroismus[e] (CD)[20,21,22,23,24,25] aufzuklären.[26] Daß sie hierbei scheiterten und die falsche absolute Konfiguration vorschlugen, lag trotz überzeugender theoretischer Argumentation an der fehlenden Kenntnis spektroskopischer Grundlagen, die erst in den 1950er Jahren erforscht wurden.[27] 1974 schließlich wurden die ersten semiempirischen Rechnungen zum

[c] Die Absolutkonfiguration ist die tatsächliche räumliche Anordnung aller chiralen Elemente eines Moleküls.

[d] Konformationsisomerie, bei der eine freie Drehbarkeit um eine Einfachbindung aus sterischen Gründen nicht mehr möglich ist; von griech. *ἀ-τροπεῖν* (*atropein*) nicht zu wenden.

[e] Zweifarbigkeit; von griech. *δύο* (*dio*) zwei und griech. *χρῶμα* (*chroma*) Farbe.

Circular-Dichroismus einfacher chiraler Biarylverbindungen durchgeführt.[27] Seit dieser Zeit hat sich die Methode der quantenchemischen Untersuchung des CD-Effektes chiraler Verbindungen im allgemeinen und von atrop-isomeren Substanzen im Speziellen stetig weiterentwickelt.[28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43] So gelang es Anfang der 1990er Jahre K.-P. Gulden aus unserem Arbeitskreis in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Prof. J. Fleischhauer, eine Methode zu etablieren,[34,35,36] mit deren Hilfe die absolute Konfiguration von komplexen Biarylen durch die Berechnung von CD-Spektren aufgeklärt oder bestätigt werden konnte. So wurde beispielsweise der Circular-Dichroismus von Naphthylisochinolin-Alkaloiden[44,45,6] (NIQs) wie Ancistrocladin (**4**)[34,35,36] oder Yaoundamin A (**5**)[46] untersucht (Abb. 1.3).

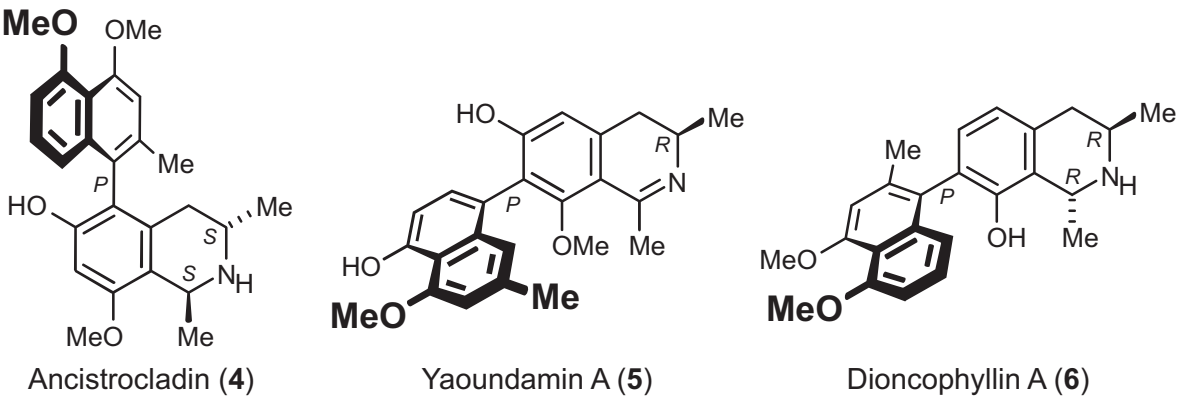


Abb. 1.3 Beispiele für NIQs, deren Circular-Dichroismus quantenchemisch untersucht wurde: Ancistrocladin (**4**), Yaoundamin A (**5**) und Dioncophyllin A (**6**)

Schließlich wurden sogar die absoluten Konfigurationen von „dimeren“[f] NIQs durch CD-Berechnungen ermittelt.[47,48,49] Dies war nur möglich, da die Moleküle nicht als starr betrachtet wurden, sondern von allen relevanten Konformeren die CD-Spektren berechnet und nach der Boltzmann-Statistik (BM-Statistik) gewichtet wurden. Dennoch gab es immer wieder Verbindungen, die sich aufgrund ihrer Flexibilität einer quantenchemischen Untersuchung ihres Circular-Dichroismus durch die BM-Methodik höchst erfolgreich entzogen. Eines dieser Beispiele ist Dioncophyllin A (**6**) (Abb. 1.3), welches an der Biarylachse aufgrund geringerer sterischer Hinderung wesentlich flexibler ist als beispielsweise Yaoundamin A (**5**). Daher wurde 1998[50,51] die Methode grundlegend erweitert, indem die Konformationsanalyse durch eine Molekulardynamik-Simulation (MD-Simulation) ersetzt wurde. Mit dieser Variante, der MD-Methodik, war es nun möglich, das CD-Verhalten von Dioncophyllin A (**6**) erfolgreich zu berechnen.[50,51]

[f] Wenn in dieser Arbeit von Dimeren die Rede ist, liegen eigentlich Dehydrodimere vor.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten zur weiteren Evaluierung der MD-Methodik flexible Verbindungen unterschiedlichster Herkunft und Struktur studiert werden (Abb. 1.4). Dies waren im einzelnen zwei Ringöffnungsprodukte, die während der Anwendung des Lactonkonzepts[52,53] auftraten: die beiden Biarylverbindungen **7**[54] (Kap. 4.1.1) und **8**[55] (Kap. 4.1.2), drei Metabolite von Thalidomid (**3**): *cis*-**9**, *trans*-**9** und **10**[56] (Kap. 4.2), die Biarylnaturstoffe Knipholon (**11**), dessen Anthron **12**[57] (Kap. 5.1.1) und Dioncophyllin E (**13**)[58] (Kap. 5.1.2) und die rein zentrochiralen Naturstoffe Antidesmon (**14**),[59,60] dessen *N*-Methylderivat **15** (Kap. 5.2.1), Erythroceylanin A (**16**)[61] (Kap. 5.2.2), Sorbicillacton A (**17**)[62,63] (Kap. 5.2.3) und die Xestodecalactone A (**18**), B (*cis*-**19**) und C (*trans*-**19**)[64,65] (Kap. 5.2.4).

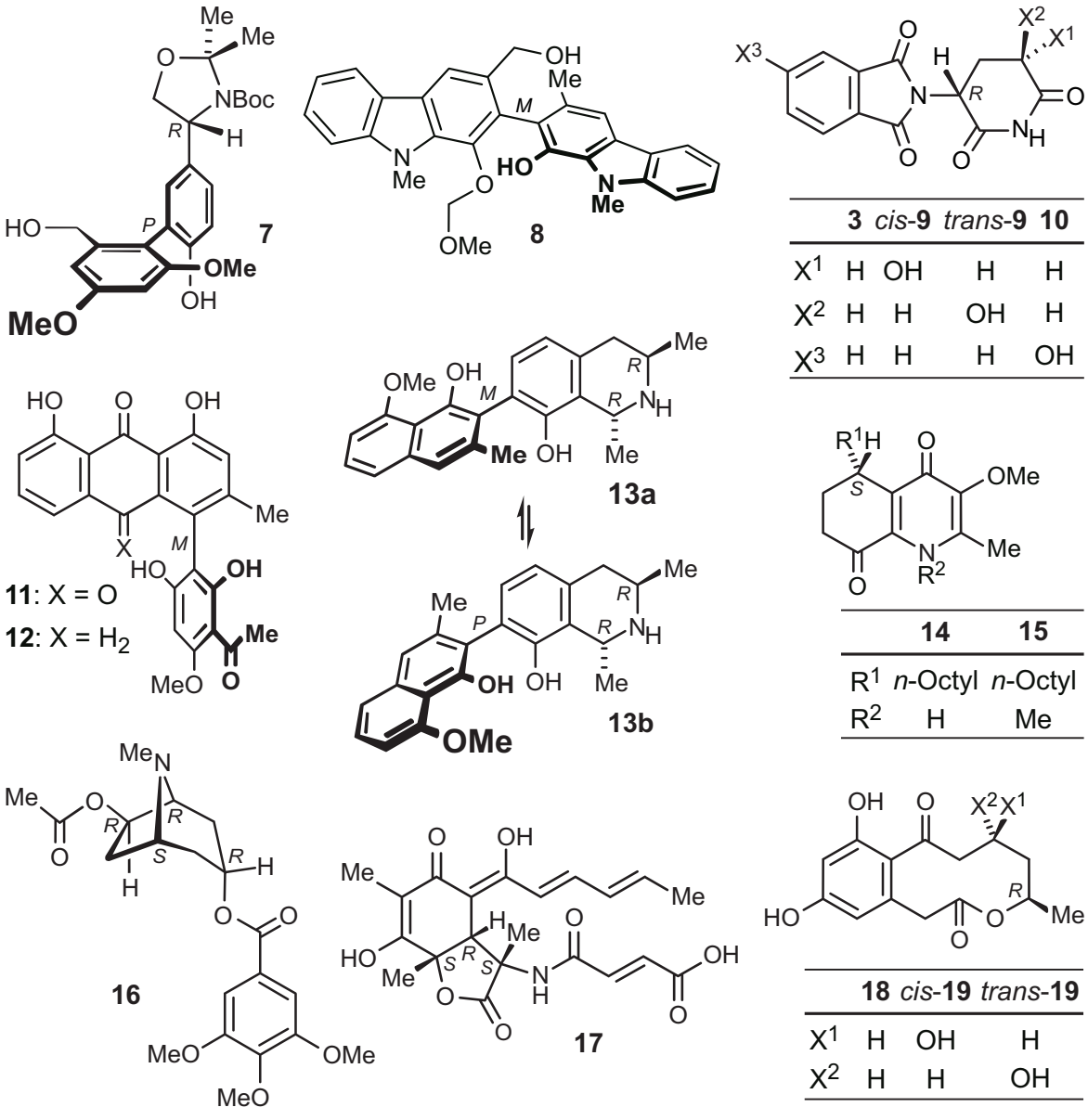


Abb. 1.4 Flexible Verbindungen, deren CD-Spektren im Rahmen dieser Arbeit berechnet wurden

Anschließend sollte die gesammelte Erfahrung zur Untersuchung des Circular-Dichroismus von Substanzen genutzt werden, bei denen die Interpretation der experimentellen CD-Spektren zunächst Probleme bereitet hatte, da sie unerwartete Kurvenverläufe aufwiesen (Abb. 1.5): die Ancistrogriffine A (**20**) und C (**21**) (Kap. 6.1), der Makrocyclus Isoplagiochin C (**22**)[66] (Kap. 6.2), die Tetramethylether **23** und **24**[67] (Kap. 6.3), die Rocaglamide AG (**25**),[68] AE (**26**) und AN (**27**)[69] (Kap. 6.4) und die atrop-diastereomeren Saludimerine A (**28a**) und B (**28b**)[70] (Kap. 6.5).

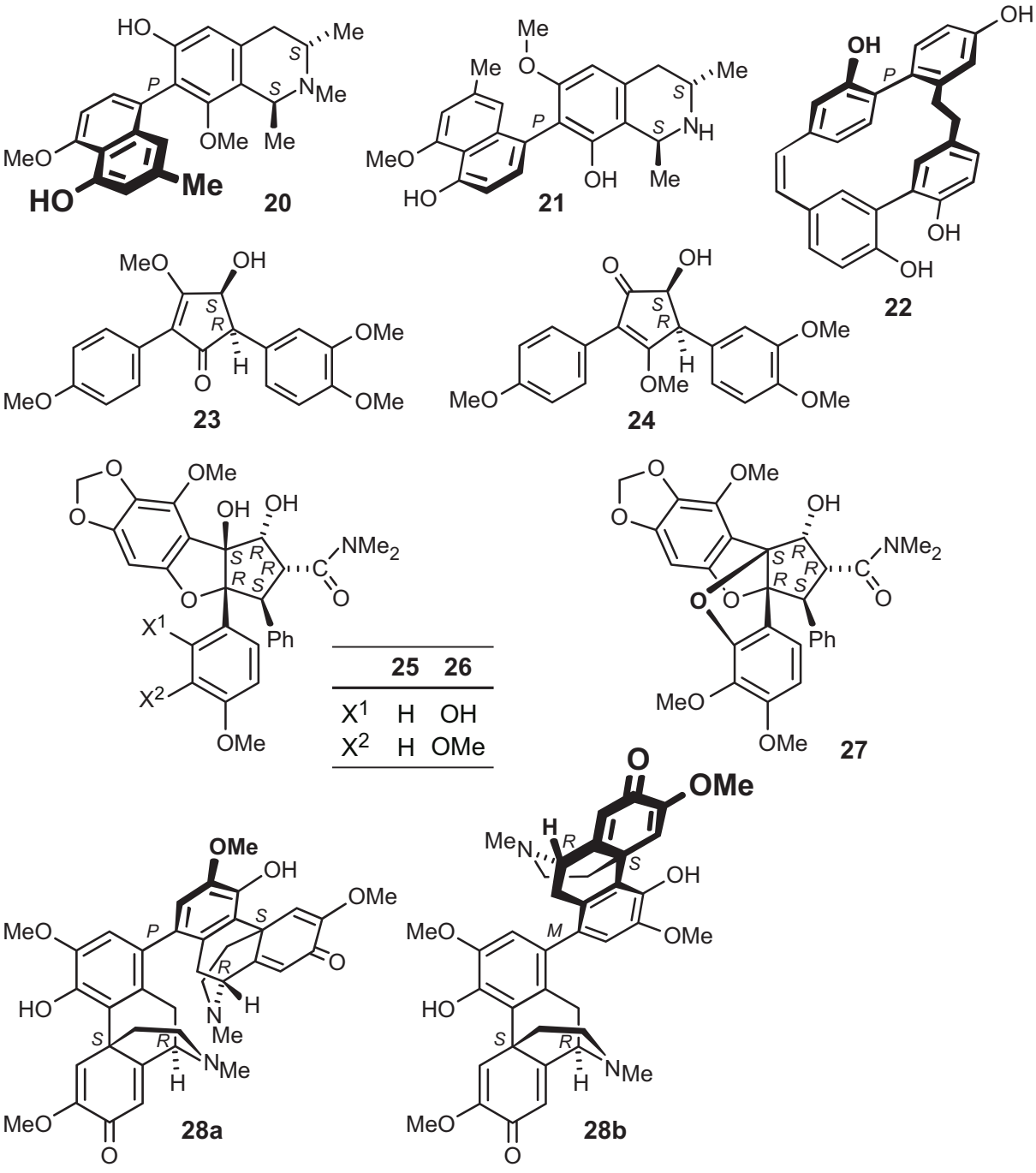


Abb. 1.5 Verbindungen, deren ungewöhnliches CD-Verhalten im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurde

Kapitel 2

Theoretische Grundlagen

Organische Moleküle sind oft aus einer großen Anzahl von Atomen zusammengesetzt und besitzen häufig eine nicht unbeträchtliche konformative Flexibilität. Daraus ergeben sich für theoretische Untersuchungen weitreichende Konsequenzen. Will man viele Berechnungen an großen Systemen durchführen, so weicht man auch heute noch von semiempirischen Methoden auf Verfahren aus, die auf einer klassischen – im Sinne von *nicht quantenmechanischen* – Behandlung der bei Molekülen auftretenden Wechselwirkungen basieren, wie das der Molekülmechanik[71,72] (Molecular Mechanics, MM). Für die Untersuchung des dynamischen Verhaltens flexibler Moleküle greift man auf den Ansatz der Molekulardynamik[72,73,74,75] (Molecular Dynamics, MD) zurück. Da beide Methoden Ausgangspunkte der vorliegenden Arbeit waren, sollen sie im folgenden kurz vorgestellt werden, ebenso wie die Grundlagen des Circular-Dichroismus und seiner theoretischen Behandlung.

2.1 Molekülmechanik

Für die theoretische Behandlung eines Moleküls wird ein mathematischer Ausdruck benötigt, der die Wechselwirkungen zwischen den Teilchen des Systems beschreibt. Werden quantenchemische Methoden eingesetzt, die die Wechselwirkung von Atomkernen und Elektronen explizit berücksichtigen, so steigt die benötigte Rechenzeit bei n Atomen mindestens um den Faktor n^4 an.[76] Damit sind sie für Berechnungen an größeren Molekülen oder für die Durchführung langer Simulationen nicht geeignet. Aus diesem Grund kommt hier die Molekülmechanik[71,72] zum Einsatz.

Dieser liegen folgende Annahmen zugrunde:

- Atomkerne und Elektronen werden zu atomartigen Teilchen zusammengefaßt.
- Diese Teilchen sind kugelförmig mit berechneten oder gemessenen Radien und besitzen eine berechnete Nettoladung.
- Wechselwirkungen zwischen den Teilchen basieren auf klassischen Federpotentialen.
- Spezifischen Atomkombinationen werden spezifische Wechselwirkungspotentiale zugeordnet.
- Die Wechselwirkungen bestimmen die räumliche Verteilung der Teilchen und ihre Energie.

Aufgrund des hier zugrundeliegenden Modells, welches wesentlich einfacher ist, steigt die bei MM-Berechnungen benötigte Rechenzeit für die Untersuchung n-atomiger Systeme nur um den Faktor n^2 an.[76] Das Molekülmechanik-Modell betrachtet Atome als Kugeln mit charakteristischen Radien und Bindungen als Federn mit charakteristischer Federhärte. Die Mathematik von Federbewegungen kann dazu benutzt werden, die Fähigkeit von Bindungen zu beschreiben, sich zu strecken, zu biegen oder zu verdrehen. Nichtbindende Atome wechselwirken durch den Raum unter van-der-Waals-Anziehung, sterischer Abstoßung und elektrostatischer Anziehung oder Abstoßung (Abb. 2.1).

Das Ziel von Molekülmechanik-Berechnungen ist die Vorhersage von Struktur und Energie eines Moleküls. Nicht geeignet ist diese Methode jedoch zur Ermittlung elektronischer Moleküleigenschaften. Und während die hierbei ermittelten Energien

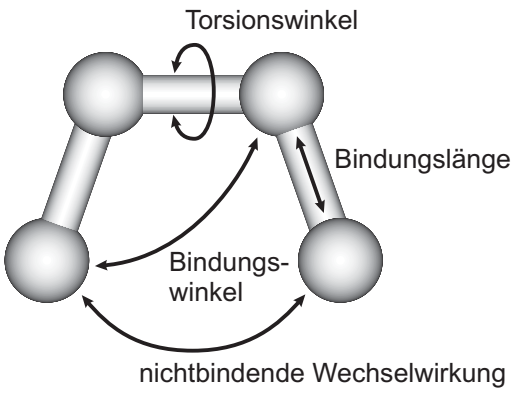


Abb. 2.1 Wechselwirkungen im Molekülmechanik-Modell

in ihren Absolutwerten nicht mit dem Experiment übereinstimmen,[76] können die aus den Berechnungen resultierenden Energie-Differenzen zweier oder mehrerer Molekülgeometrien betrachtet und ausgewertet werden.

Ein einfacher Ausdruck für die MM-Energie V_{MM} ist durch den Term

$$V_{MM} = \sum V_r + \sum V_\theta + \sum V_\phi + \sum V_{nb} \tag{2.1}$$

gegeben, wobei V_r das Potential der Bindungslängen-Deformation, V_θ das Potential der Bindungswinkel-Deformation, V_ϕ das Potential der Torsionswinkel-Deformation und V_{nb} das Potential der nichtbindenden Wechselwirkungen ist.

Die Gleichung (2.1) zusammen mit den Parametern, die zur Beschreibung des Verhaltens verschiedener Atom- und Bindungstypen notwendig sind, nennt man Kraftfeld (Force Field, FF). Für viele der sich stellenden Probleme, seien es nun ungewöhnliche Metalle, Biopolymere in wäßriger Umgebung oder – wie in dieser Arbeit – kleine organische Moleküle, sind eigene Kraftfeldprogramme, wie MM2,[77,71] MM3,[78,79,80,81,82] amber,[83] gromos,[84,85] charmm,[86] cvff[87] oder das Tripos-Kraftfeld,[88,89,90] entwickelt und parametrisiert worden. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Kraftfeldern liegen sowohl in der Auswahl der Potentialfunktionen, aus denen sich die Energie V_{MM} [Gl. (2.1)] berechnet, als auch in der Parametrisierung, der entweder experimentelle oder theoretische Untersuchungen zugrundeliegen. Im folgenden soll kurz und allgemein gezeigt werden, wie die einzelnen Energieausdrücke aus Gleichung (2.1) aussehen können.

2.1.1 Bindungslängen-Deformation

Zunächst wird die mathematische Behandlung der Bindungslängen-Deformation zweier Atomen betrachtet. Deren Potential V_r in Abhängigkeit der Bindungslänge r (Abb. 2.2 links, S. 10) berechnet sich aus dem Hooke'schen Gesetz

$$V_r = \sum_{n_b} k_b (r - r_0)^2 \quad , \tag{2.2}$$

wobei n_b die Zahl der Bindungen, k_b die Federhärte der Bindung und r_0 der Gleichgewichtsabstand der Bindung ist. Jedem Paar gebundener Atome (z. B. C_{sp^x}-C_{sp^x}, C_{sp^x}-H, C_{sp^x}-O, ...) werden dabei charakteristische Werte für k_b und r_0 zugewiesen. Die Gleichung (2.2) berechnet die Energie, die mit der Vibration einer chemischen Bindung um einen Gleichgewichtsabstand r_o verbunden ist, als harmonisches, parabelförmiges Potential (Abb. 2.2 rechts: rot, S. 10). Diese Berechnung führt jedoch

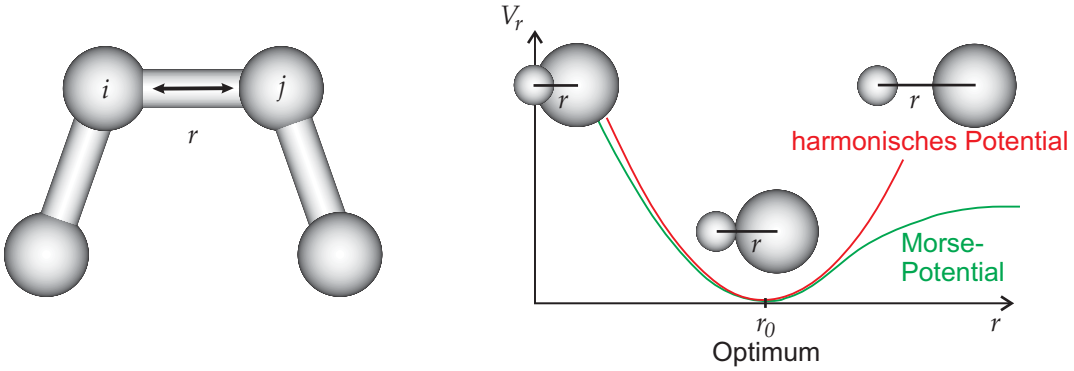


Abb. 2.2 Bindungslängen-Deformation (links) und Vergleich von harmonischem und Morse-Potential (rechts)

zu falschen Werten für die Energie, wenn sich die Bindungslänge r dem Dissoziationspunkt r_D der Bindung nähert. Es gibt auch Ansätze, die die Bindungslänge durch die Verwendung des Morse-Potentials (Abb. 2.2 rechts: grün)

$$V_r = \sum_{n_b} D_D[e^{-\alpha(r-r_0)}]^2 \quad \text{mit} \quad \alpha = \sqrt{\frac{k_b}{2D_D}} \quad , \tag{2.3}$$

wobei D_D die Dissoziationsenergie ist, als anharmonisch betrachten.

2.1.2 Bindungswinkel-Deformation

Die Änderung des Winkels zwischen den Bindungen dreier Atome kann ähnlich der Bindungslängen-Deformation beschrieben werden. Das Potential der Bindungswinkel-Deformation V_θ in Abhängigkeit des Bindungswinkels θ (Abb. 2.3) berechnet sich hier ebenfalls aus dem Hooke'schen Gesetz

$$V_\theta = \sum_{n_w} k_\theta(\theta - \theta_0)^2 \quad , \tag{2.4}$$

wobei n_w die Zahl der Bindungswinkel, k_θ die Federhärte der Winkelfeder und θ_0 der Gleichgewichtswinkel ist. Jedem Triplett von gebundenen Atomen (z. B.

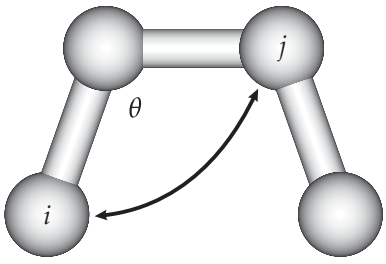


Abb. 2.3 Bindungswinkel-Deformation

C_{sp^x}-C_{sp^x}-C_{sp^x}, C_{sp^x}-C_{sp^x}-H, C_{sp^x}-C_{sp^x}-O, ...) werden auch hier charakteristische Werte für k_θ und θ_0 zugewiesen.

In Abb. 2.4 links ist die Abhängigkeit der Energie V_θ vom Bindungswinkel θ dargestellt. Wie man sieht, ergibt sich für die Deformation des Bindungswinkels θ ein parabelförmiges Potential. Aus der Darstellung der Abhängigkeit der Energie V_θ von der Federhärte k_θ in Abb. 2.4 rechts geht schön hervor, daß umso größere Energien für die Deformation des Bindungswinkels θ aufgewendet werden müssen, je größer k_θ gewählt wird.

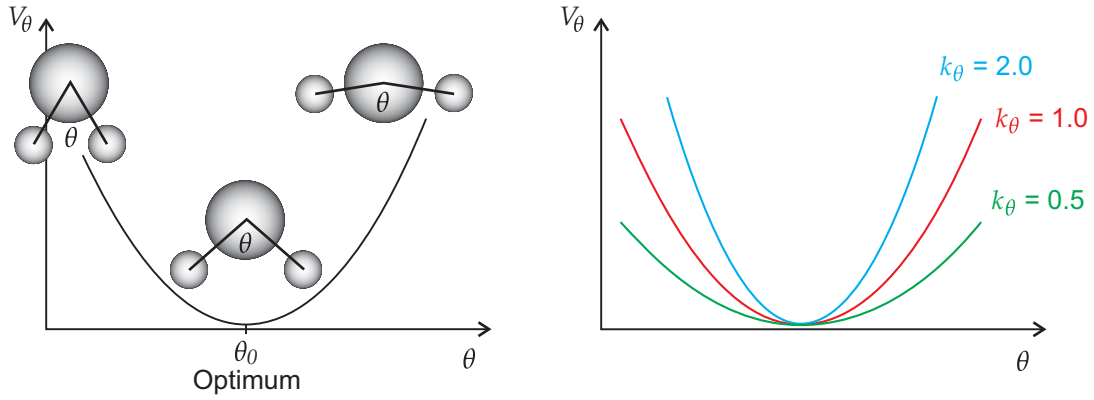


Abb. 2.4 Abhängigkeit der Energie V_θ vom Bindungswinkel θ (links) und von der Federhärte k_θ (rechts)

2.1.3 Torsionswinkel-Deformation

Nachdem in den Abschnitten 2.1.1 (S. 9) und 2.1.2 (S. 10) die Änderungen des Abstands zweier Atome und des Winkels zwischen drei Atomen beschrieben worden sind, soll nun die Dynamik des Torsionswinkels zwischen vier aufeinanderfolgend gebundenen Atomen betrachtet werden. Das Potential für die Torsionswinkel-Deformation V_ϕ in Abhängigkeit des Torsionswinkels ϕ (Abb. 2.5 links, S. 12) berechnet sich durch eine periodische Funktion der Form

$$V_\phi = \sum_{n_t} A_k[1 + \cos(k\phi - \gamma)] \quad , \tag{2.5}$$

wobei n_t die Zahl der Torsionswinkel, k die Symmetriezahl der Drehung und A_k das Potential der k-zähligen Drehung ist. A_k ist maßgeblich für die Amplitude des Kurvenverlaufs verantwortlich. γ ist die Nullpunktsverschiebung des Torsionswinkels ϕ, d. h. γ verschiebt die Kurve entlang der ϕ-Achse und synchronisiert die Energie V_ϕ mit der Ausgangsgeometrie des berechneten Moleküls. Die Abhängigkeit

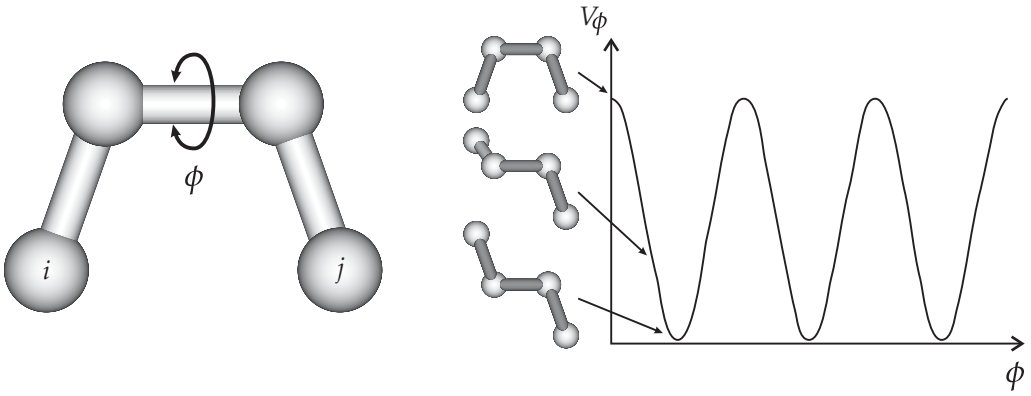


Abb. 2.5 Torsionswinkel-Deformation (links) und Abhängigkeit der Energie V_ϕ vom Torsionswinkel ϕ (rechts)

der Energie V_ϕ vom Torsionswinkel ϕ ist in Abb. 2.5 rechts gezeigt. Man sieht schematisch dargestellt die periodisch wiederkehrenden Energie-Minima entlang der Reaktionskoordinate einer Drehung um eine Einfachbindung.

2.1.4 Nichtbindende Wechselwirkungen

Schließlich wird noch die Wechselwirkung zweier Atome miteinander betrachtet, die nicht direkt aneinander gebunden sind, sich jedoch aufgrund der Bewegungsfreiheitsgrade so nahe kommen können, daß sie sich gegenseitig „spüren“. Die Energie der nichtbindenden Wechselwirkungen V_{nb} in Abhängigkeit vom Abstand r_{ij} (Abb. 2.6, S. 13) wird durch die paarweise Summe der Energien aller möglichen wechselwirkenden nichtgebundenen Atome i und j ausgedrückt.

$$V_{nb} = \underbrace{\sum_i \sum_j \frac{-A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}}}_{\text{van-der-Waals-Term } V_{vdW}} + \underbrace{\sum_i \sum_j \frac{q_i \cdot q_j}{r_{ij}}}_{\text{elektrostatischer Term } V_e} \quad , \tag{2.6}$$

wobei r_{ij} der Abstand zwischen Atom i und Atom j, A_{ij}[a] die Stärke der van-der-Waals-Anziehung, B_{ij}[b] ein Maß für die Härte der Atome und $q_{i/j}$[c] die Partialladung des Atoms i bzw. j ist.

Die van-der-Waals-Anziehung (Abb. 2.7 links: rot, S. 13) tritt bei kleinen Abständen r_{ij} auf und wird mit zunehmender Entfernung rasch sehr klein. Hier wird oft eine r^{-6}-Abhängigkeit zugrunde gelegt. Sterische Abstoßung (Abb. 2.7 links: grün, S. 13)

[a] A_{ij} kann durch Polarisierbarkeitsmessungen oder quantenmechanische Rechnungen bestimmt werden.
[b] B_{ij} kann aus kristallographischen Daten abgeleitet werden.
[c] $q_{i/j}$ wird durch *Ab-initio*- oder durch semiempirische Rechnungen bestimmt.

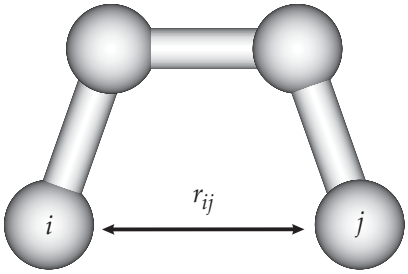


Abb. 2.6 Nichtbindende Wechselwirkungen

tritt dann auf, wenn der Abstand r_{ij} zweier Atome i und j kleiner wird als die Summe der van-der-Waals-Radien der beiden Atome.

Sie spielt nur bei kleinsten Abständen eine Rolle, weswegen hier meist mit einer r^{-12}-Abhängigkeit gerechnet wird. Die elektrostatischen Wechselwirkungen (Abb. 2.7 rechts) werden durch ein Coulomb-Potential ausgedrückt und sind umgekehrt proportional zum Abstand r_{ij} der Atome; ungleichnamige Ladungen ziehen sich an (Abb. 2.7 rechts: rot) und tragen einen negativen Betrag zur Energie der nichtbindenden Wechselwirkungen bei. Entsprechend leisten gleichnamige Ladungen (Abb. 2.7 rechts: grün) einen positiven Beitrag.

In den vorangegangenen Kapiteln wurden die wichtigsten Terme eines Kraftfeldes beschrieben. Je nach gewünschter Genauigkeit können aber durchaus noch weitere Potentiale mit in die Berechnung einfließen, wie z. B. out-of-plane-Potentiale von Aromaten.

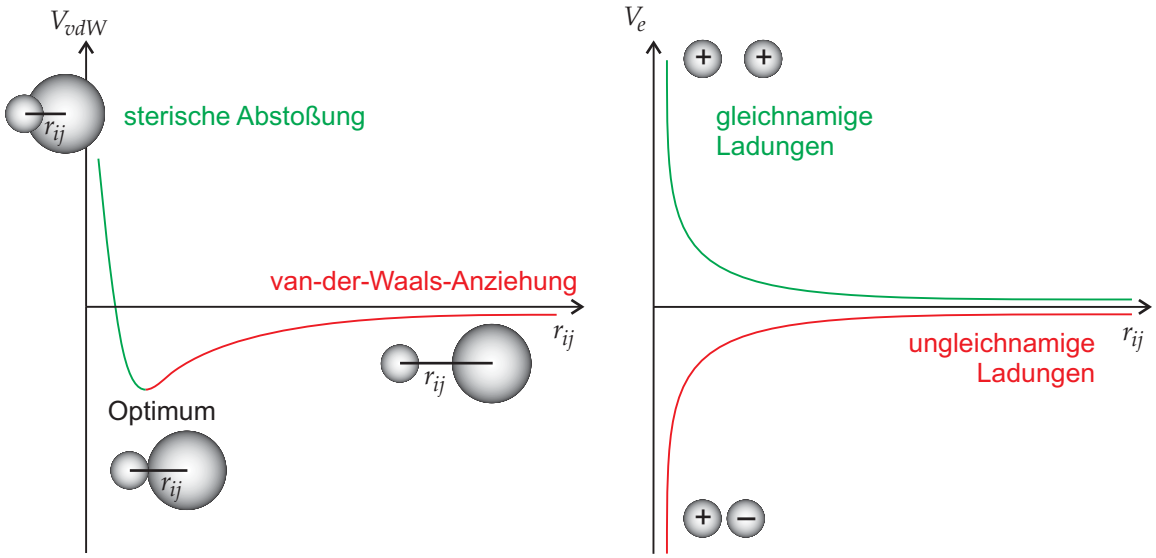


Abb. 2.7 Abhängigkeit des van-der-Waals-Terms V_{vdW} (links) und des elektrostatischen Terms V_e (rechts) vom Abstand r_{ij}

2.2 Molekulardynamik

Molekulardynamische Methoden beschreiben die Beweglichkeit einer Verbindung, indem sie durch Lösen der Newton'schen Bewegungsgleichung eine Trajektorie berechnen. Sie geben die Population einzelner Konformere dadurch wieder, daß diese in der Trajektorie unterschiedlich häufig auftreten.

Bei herkömmlichen Konformationsanalysen oder Energieminimierungen geht man davon aus, daß sich das zu betrachtende Molekül in einem unrealistischen, unbeweglichen Zustand befindet, wenngleich man ihm gewisse Freiheitsgrade zugesteht, die variiert werden können. Reale Moleküle aber vibrieren bei Raumtemperatur sehr stark, so daß Konformationsbarrieren überwunden werden können und der gesamte Konformationsraum oder ein großer Teil davon durchwandert werden kann, wenn den Molekülen die entsprechende Zeit zur Verfügung steht. Eine solche Untersuchung dieser Beweglichkeit eines Moleküls nennt man Molekulardynamik.[72,73,74,75]

2.2.1 Grundlagen der Molekulardynamik

Am absoluten Nullpunkt der Temperatur vibriert ein Molekül um seinen Grundzustand. Bei höheren Temperaturen liegt eine Verteilung der Moleküle über die verschiedenen Schwingungszustände vor,[91] und es besteht die Möglichkeit, daß ein Molekül seine Konformation ändert. Alle Bewegungen, die es hierbei ausführt, sind eine Funktion der Temperatur.

Üblicherweise beginnt man bei einer MD-Untersuchung mit dem Grundzustand des Moleküls oder mit einer minimierten Geometrie einer gegebenen Konformation. Anschließend wird dem Molekül thermische Energie in Form von kinetischer Energie zugeführt, indem den einzelnen Atomen des Systems eine gewisse Anfangsgeschwindigkeit zugeordnet wird. Das Molekül beginnt sich aufgrund der Kräfte zu bewegen, die sich aus der klassischen Newton'schen Bewegungsgleichung (2.7) ergeben.

$$\begin{aligned} m_i \cdot \frac{\mathrm{d}^2 \mathbf{r}_i(t)}{\mathrm{d}t^2} &= m_i \cdot \mathbf{a}_i(t) \\ &= \mathbf{F}_i(\mathbf{r}_i(t)) \\ &= -\frac{\partial V(\mathbf{r}_1, \ldots \mathbf{r}_N)}{\partial \mathbf{r}_i} \quad , \end{aligned} \tag{2.7}$$

wobei m_i der Masse des Atoms i, $\mathbf{r}_i(t)$[d] dem Ort des Atoms i zur Zeit t, $\mathbf{a}_i(t)$ der Beschleunigung des Atoms i zur Zeit t, $\mathbf{F}_i(\mathbf{r}_i(t))$ der Kraft, die am Ort $\mathbf{r}_i$ zur Zeit t auf Atom i wirkt und V der potentiellen Energie entspricht.

Wenn für einen bestimmten Zeitpunkt t für jedes Atom i eines Moleküls dessen Ort $\mathbf{r}_i(t)$, dessen Masse m_i und die Kräfte $\mathbf{F}_i(\mathbf{r}_i(t))$, die darauf wirken, bekannt sind, so kann man die Beschleunigung $\mathbf{a}_i(t)$ berechnen, der jedes Atom unterworfen ist. Für ein kurzes Zeitintervall Δt läßt man die Atome sich entsprechend der berechneten Beschleunigung bewegen. Anschließend ermittelt man die neuen Orte $\mathbf{r}_i(t+\Delta t)$ und die nun wirkenden Kräfte $\mathbf{F}_i(\mathbf{r}_i(t+\Delta t))$. Diese Integration wird über kleine Zeitintervalle $\Delta t \approx 0.5 - 5$ fs durchgeführt.

Man wiederholt diese Berechnung beliebig oft und erhält als Ergebnis eine Beschreibung der Vibrationsbewegung des Moleküls als Funktion der Zeit, welche auch als Trajektorie des Moleküls bezeichnet wird.

2.2.2 Molekulardynamik bei konstanter Temperatur

Die Messung von Systemeigenschaften, wie z. B. die Aufnahme eines CD-Spektrums, wird bei einer während der Messung konstanten Temperatur T vorgenommen. Es ist daher wünschenswert, auch bei der Berechnung solcher Systemeigenschaften eine konstante Temperatur T für das zu untersuchende System einstellen zu können. Dazu wurde von H. J. C. Berendsen[92] eine Methode eingeführt, die das betrachtete System an ein (virtuelles) externes Wärmebad mit der Temperatur T_0 koppelt.

Die Atomgeschwindigkeiten

$$\mathbf{v}_i(t+\Delta t) = \lambda \cdot \mathbf{v}_i(t) \tag{2.8}$$

werden in jedem MD-Zeitschritt mit einem Faktor

$$\lambda = \sqrt{1 + \frac{\Delta t}{\tau_T}\left(\frac{T_0}{T} - 1\right)} \tag{2.9}$$

neu eingestellt, was der Abkühlung eines zu heißen Moleküls, bzw. der Erwärmung eines entsprechend zu kalten Moleküls entspricht. Die Temperatur T und die kinetische Energie E_{kin} sind gegeben durch

$$T = \frac{E_{\text{kin}}}{\frac{3}{2}Nk} \quad \text{und} \quad E_{\text{kin}} = \sum_{i=1}^{N} \frac{1}{2} m_i \mathbf{v}_i^2(t) \quad . \tag{2.10}$$

[d] Vektoren werden durch die Verwendung von fettgedruckten Buchstaben (z. B. $\mathbf{r}$) dargestellt.

Der im allgemeinen als Temperaturkupplungsfaktor bezeichnete Parameter τ_T ist dabei eine geeignet zu wählende Relaxationszeit der Temperatur. Je größer τ_T eingestellt wird, desto geringer ist die Kopplung des Wärmebades an das betrachtete System und umgekehrt. Wählt man τ_T zu klein, so ist das Molekül nicht in der Lage, seinen gesamten Konformationsraum zu durchwandern, da ein Großteil der Bewegung immer wieder aus dem System genommen wird; wird τ_T dagegen zu groß eingestellt, so geht der Effekt der konstanten Temperatur verloren und das Molekül kann Energiebarrieren überwinden, die für die eingestellte Temperatur eigentlich unüberwindbar sind. Zur MD-Temperatur ist anzumerken, daß sie keiner realen Temperatur entspricht: Um reelle Populationen zu erzeugen, kann man entweder sehr lange Simulationen durchführen oder hohe Temperaturen wählen.[93] Bei letzterer Methode muß jedoch darauf geachtet werden, zu hohe virtuelle Temperaturen zu vermeiden, da es sonst zu einer Verzerrung der Populationsverhältnisse kommen kann.[93] Denn durch die hohe kinetische Temperatur des Systems können zunehmend auch Geometrien populiert werden, die energetisch eigentlich ungünstig liegen.

2.2.3 Das Bocksprung-Verfahren

Zur stückweisen Berechnung der MD-Trajektorie mit einem Zeitintervall Δt gibt es eine Reihe von Algorithmen. Einer der zuverlässigsten und stabilsten ist der sogenannte Bocksprung-Algorithmus.[e] Er ergibt sich folgendermaßen:

Die Newton'sche Bewegungsgleichung (2.7) (S. 14), eine Differentialgleichung zweiter Ordnung, kann in Form der beiden Differentialgleichungen erster Ordnung (2.11) und (2.12) für die Teilchenorte $\mathbf{r}_i(t)$ einerseits und die Teilchengeschwindigkeiten $\mathbf{v}_i(t)$ andererseits formuliert werden.

$$\frac{\mathrm{d}\mathbf{v}_i(t)}{\mathrm{d}t} = \frac{\mathbf{F}_i(\mathbf{r}_i(t))}{m_i} \quad . \tag{2.11}$$

$$\frac{\mathrm{d}\mathbf{r}_i(t)}{\mathrm{d}t} = \mathbf{v}_i(t) \quad . \tag{2.12}$$

Die Kräfte $\mathbf{F}_i(\mathbf{r}_i(t))$ erhält man über Gleichung (2.7) (S. 14) aus der Funktion für die potentielle Energie V; sie hängen daher von der Systemkonfiguration $\mathbf{r}_i(t)$ ab. Ein einfacher Algorithmus für die Integration der Gleichungen (2.11) und (2.12) über kleine Zeitintervalle Δt kann wie nachstehend erhalten werden:

[e] engl. *leapfrog algorithm*

Eine Taylor-Entwicklung der Geschwindigkeiten $\mathbf{v}_i(t)$ zum Zeitpunkt $t = t_n$ ergibt unter Verwendung von Gleichung (2.11) (S. 16) den Ausdruck (2.13).

$$\mathbf{v}_i\left(t_n + \frac{\Delta t}{2}\right) = \mathbf{v}_i(t_n) + \left.\frac{\mathrm{d}\mathbf{v}_i(t)}{\mathrm{d}t}\right]_{t_n} \cdot \frac{\Delta t}{2} + \left.\frac{\mathrm{d}^2\mathbf{v}_i(t)}{\mathrm{d}t^2}\right]_{t_n} \cdot \frac{\left(\frac{\Delta t}{2}\right)^2}{2!} + O(\Delta t^3)$$

$$-\mathbf{v}_i\left(t_n - \frac{\Delta t}{2}\right) = \mathbf{v}_i(t_n) - \left.\frac{\mathrm{d}\mathbf{v}_i(t)}{\mathrm{d}t}\right]_{t_n} \cdot \frac{\Delta t}{2} + \left.\frac{\mathrm{d}^2\mathbf{v}_i(t)}{\mathrm{d}t^2}\right]_{t_n} \cdot \frac{\left(\frac{\Delta t}{2}\right)^2}{2!} + O(\Delta t^3)$$

$$\mathbf{v}_i\left(t_n + \frac{\Delta t}{2}\right) = \mathbf{v}_i\left(t_n - \frac{\Delta t}{2}\right) + \frac{\mathbf{F}_i(\mathbf{r}_i(t_n)) \cdot \Delta t}{m_i} + O(\Delta t^3) \tag{2.13}$$

$O(\Delta t^3)$ ist hierbei das Restglied der Taylor-Entwicklung. Wendet man die gleiche Prozedur auf die Taylor-Entwicklung der Orte $\mathbf{r}_i(t)$ zum Zeitpunkt $t = t_n + \frac{\Delta t}{2}$ an, so erhält man mit Gleichung (2.12) (S. 16) die Gleichung (2.14):

$$\mathbf{r}_i(t_n + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t_n) + \mathbf{v}_i\left(t_n + \frac{\Delta t}{2}\right) \cdot \Delta t + O(\Delta t^3) \quad . \tag{2.14}$$

Die Gleichungen (2.13) und (2.14) bilden zusammen den Bocksprung-Algorithmus (Abb. 2.8), da zu alternierenden Zeitpunkten immer die Geschwindigkeiten der Atome des Systems, deren Orte und die Kräfte, die auf sie wirken, berechnet werden.

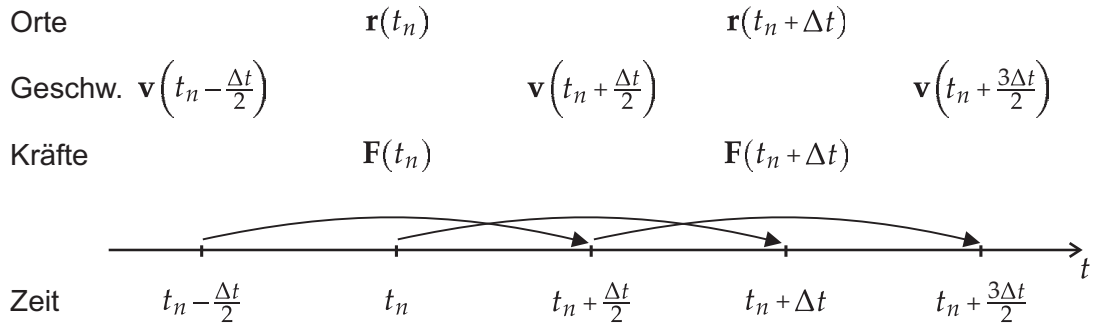


Abb. 2.8 Schema des Bocksprung-Algorithmus

2.2.4 Ablauf einer MD-Simulation

Der Ablauf einer Molekulardynamik-Simulation ist zusammenfassend in Abb. 2.9 (S. 18) dargestellt. Zunächst wird eine Startsituation erzeugt, indem die zu untersuchende Molekülgeometrie generiert wird, in das Eingabe-Format des

eingesetzten MD-Programms umgewandelt wird und die Startgeschwindigkeiten für die einzelnen Atome festgelegt werden (Abb. 2.9a). Die Potentiale für die Freiheitsgrade des Moleküls werden in einer Kraftfeldrechnung im ersten Schritt berechnet (Abb. 2.9b). Die Kräfte, die auf die einzelnen Atome wirken, ergeben sich durch Ableitung der Potentiale nach dem Ort (Abb. 2.9c). Aus diesen Kräften berechnen sich neue Geschwindigkeiten für die einzelnen Atome (Abb. 2.9d), die dann noch aufgrund der Kopplung an das Wärmebad skaliert werden (Abb. 2.9e). Anschließend läßt man die Atome des zu untersuchenden Moleküls sich für die Dauer des MD-Schritts mit diesen neuen Geschwindigkeiten bewegen und erhält so eine neue Molekülgeometrie (Abb. 2.9a). Aus dieser berechnet man nun wieder die Potentiale für die Freiheitsgrade und wiederholt den Cyclus so lange, bis das Ende der Simulation erreicht ist.

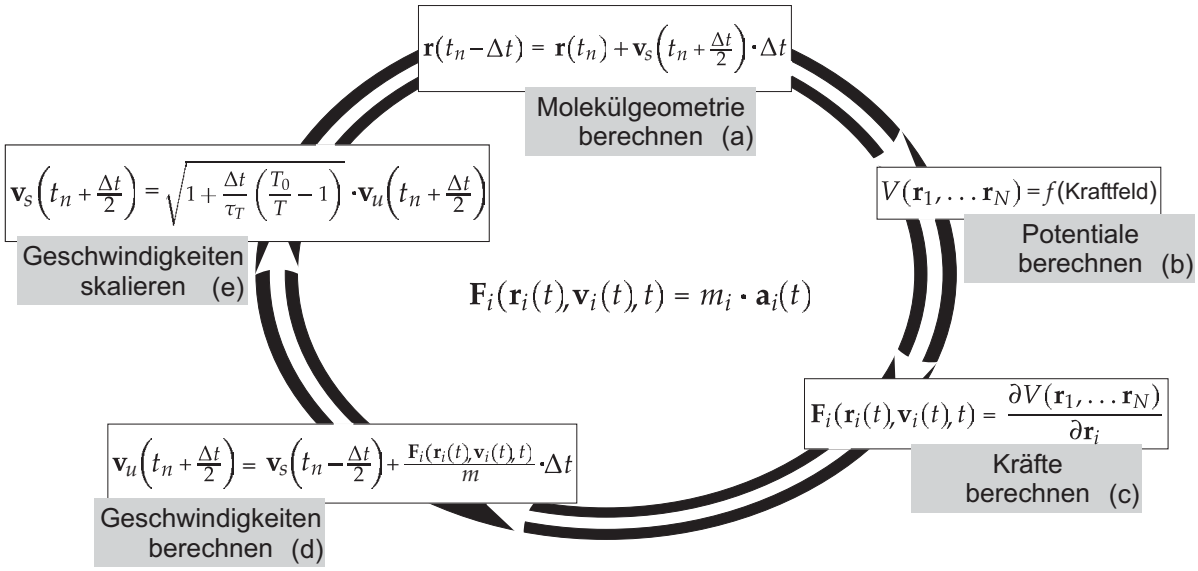


Abb. 2.9 Ablauf einer Molekulardynamik-Simulation

2.3 CD-Grundlagen

2.3.1 Grundlagen der CD-Spektroskopie

2.3.1.1 Polarisationsarten von Licht

Licht ist elektromagnetische Strahlung, die sich als Ausbreitung von oszillierenden elektrischen und magnetischen Feldern beschreiben läßt. Dabei stehen diese aufeinander und zur Fortpflanzungsrichtung senkrecht. Die Feldstärke des Lichts wird durch den elektrischen (**E**) und den magnetischen Feldvektor (**H**) beschrieben. Als Polarisationsrichtung des Lichts bezeichnet man die Richtung des elektrischen Feldvektors **E**.

Bleibt die Polarisationsrichtung des Lichts konstant und ändert sich die Größe des elektrischen Feldvektors **E** periodisch zwischen $+|\mathbf{E}|$ und $-|\mathbf{E}|$, so nennt man das Licht *linear polarisiert* (Abb. 2.10).

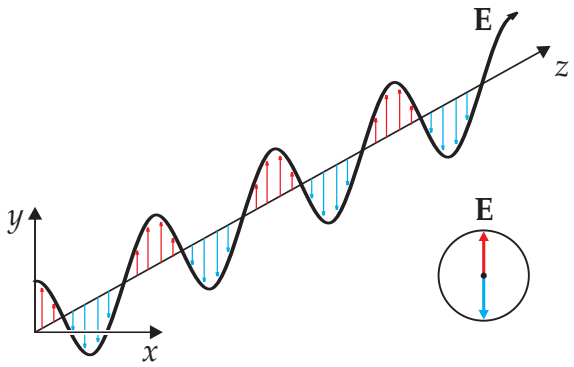


Abb. 2.10 Linear polarisiertes Licht

Von *circular polarisiertem Licht* spricht man, wenn die Größe des elektrischen Feldvektors **E** konstant bleibt und sich die Polarisationsrichtung kontinuierlich mit gleicher Winkelgeschwindigkeit in eine Richtung ändert (Abb. 2.11, S. 20).

Für rechts-circular polarisiertes Licht *rcpl* dreht sich die Polarisationsrichtung im Uhrzeigersinn, wenn man gegen den Lichtstrahl blickt, für links-circular polarisiertes Licht *lcpl* entsprechend gegen den Uhrzeigersinn. Die Endpunkte des elektrischen Feldvektors **E** beschreiben dabei eine Helix konstanter Steigung.

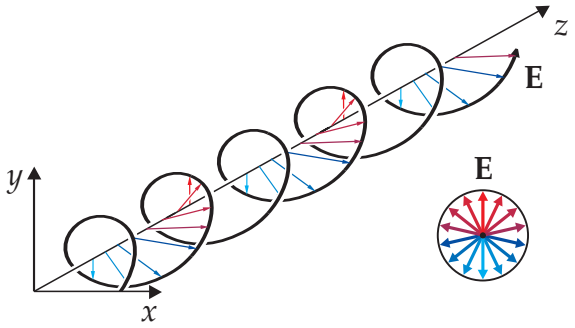


Abb. 2.11 Links-circular polarisiertes Licht *lcpl*

Überlagert man je einen Strahl *rcpl* und *lcpl* gleicher Intensität, so ergibt sich ein Strahl linear polarisierten Lichts, wie die einfache Vektoraddition in Abb. 2.12 zeigt. Aus chemischer Sichtweise betrachtet kann man linear polarisiertes Licht also als „Racemat“ der „Enantiomere“ *rcpl* und *lcpl* bezeichnen.

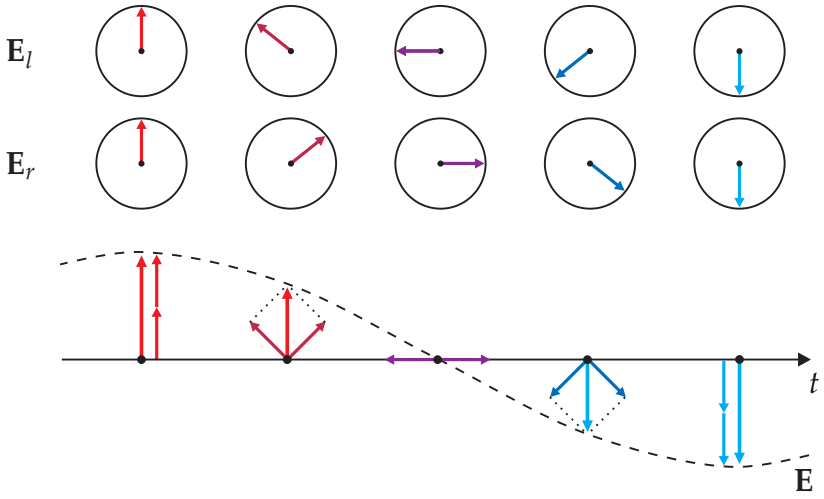


Abb. 2.12 Entstehung von linear polarisiertem Licht durch Vektoraddition der elektrischen Feldvektoren $\mathbf{E}_r$ und $\mathbf{E}_l$ von *rcpl* und *lcpl* gleicher Intensität

Überlagert man je einen Strahl *rcpl* und *lcpl* verschiedener Intensität, also verschiedener Größe des elektrischen Feldvektors **E**, so ergibt sich ein Strahl *elliptisch polarisierten Lichts*. Hier beschreibt der Endpunkt des elektrischen Feldvektors **E** eine verformte Helix (Abb. 2.13, S. 21). Der Betrag des elektrischen Feldvektors **E** ändert sich dabei periodisch mit der Fortbewegungsrichtung (Abb. 2.14, S. 21). Betrachtet man einen festen Punkt der z-Achse in Abb. 2.14 (S. 21), so kann man sich dort die

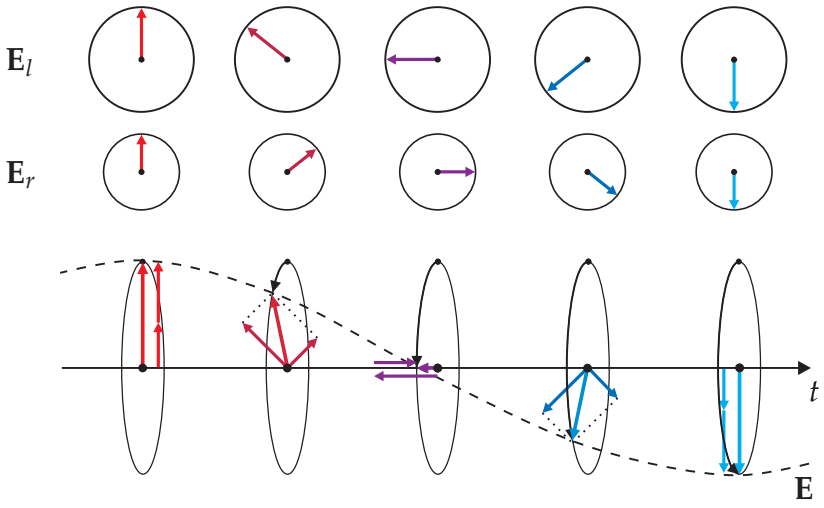


Abb. 2.13 Entstehung von elliptisch polarisiertem Licht durch Vektoraddition der elektrischen Feldvektoren $\mathbf{E}_r$ und $\mathbf{E}_l$ von *rcpl* und *lcpl* verschiedener Intensität

Bewegung des Endpunkts des elektrischen Feldvektors **E** als eine Ellipse vorstellen. Elliptisch polarisiertes Licht wird durch die Elliptizität Ψ

$$\Psi = \tan \frac{b}{a} \tag{2.15}$$

charakterisiert, wobei a und b die beiden Halbachsen der Ellipse sind (Abb. 2.14). In Analogie zur Chemie könnte man hier von einer „Mischung“ sprechen, in der das eine „Enantiomer“ angereichert vorliegt.

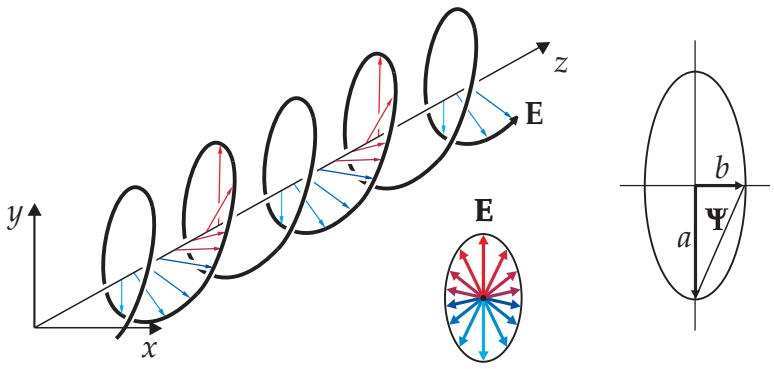


Abb. 2.14 Elliptisch polarisiertes Licht

2.3.1.2 Wechselwirkung von Licht mit Materie

Trifft ein Lichtstrahl auf ein Molekül, so wirkt der oszillierende elektrische Feldvektor $\mathbf{E}(t)$ auf die Elektronen und die Kerne.[94,95] Die Elektronen beginnen mit der Frequenz von $\mathbf{E}$ zu schwingen.[f] Damit wird die Elektronenhülle polarisiert und ein Dipolmoment induziert. Dieser schwingende Dipol strahlt die aufgenommene Energie mit veränderter Wellenlänge wieder ab. Aus dem Verhältnis der eingestrahlten Wellenlänge λ_0 und der emittierten Wellenlänge λ ergibt sich der Brechungsindex n der Substanz.

$$n = \frac{\lambda_0}{\lambda} \quad . \tag{2.16}$$

Im Teilchenmodell des Lichtes, in dem das Licht als ein Korpuskel-Strahl angesehen wird (Photonen), kann man sich diesen Vorgang als elastischen Stoß zwischen Photon und Molekül vorstellen. Zu einem unelastischen Stoß zwischen Photon und Molekül, also zur Aufnahme der Energie des Photons mit anschließendem Übergang vom Grundzustand in einen angeregten Zustand, kommt es, wenn die Energie eines Photons $h \cdot \nu$ im Lichtstrahl genauso groß ist wie die Energiedifferenz zwischen zwei Elektronenzuständen des Moleküls $\Delta E_{0\mathrm{a}} = E_\mathrm{a} - E_0$, also

$$\Delta E_{0\mathrm{a}} = E_\mathrm{a} - E_0 = h \cdot \nu \quad , \tag{2.17}$$

und die Anregung mit einem *elektrischen Übergangsdipolmoment* $\boldsymbol{\mu}$ verknüpft ist. Der Begriff „Elektrisches Übergangsdipolmoment“ heißt: Der Übergang eines Elektrons von einem MO in ein anderes ist von einer Verschiebung der Elektronenladung in Richtung des elektrischen Feldvektors $\mathbf{E}$ begleitet. Für die Intensität I des aus dem absorbierenden Medium austretenden Lichtstrahls gilt:

$$I = I_0 - I_\mathrm{abs} \quad , \tag{2.18}$$

wobei I_0 die Intensität des eingestrahlten Lichts und I_abs die Intensität des absorbierten Lichts ist. Die Extinktion[g] $A = \log \frac{I_0}{I}$ ist proportional zur Konzentration c der Lösung und zur durchstrahlten Küvettenlänge d. Der Proportionalitätsfaktor wird als der molare dekadische Extinktionskoeffizient ε bezeichnet. Damit ergibt sich das Lambert-Beersche Gesetz

$$A = \log \frac{I_0}{I} = \varepsilon \cdot c \cdot d \quad . \tag{2.19}$$

[f] Nach der Born-Oppenheimer-Näherung können die schwereren Kerne der schnellen Frequenz des Lichts nicht folgen.

[g] engl. *absorbance*

2.3.1.3 Wechselwirkung von Licht mit chiralen Molekülen

Schickt man einen Strahl linear polarisierten Lichts, also im chemischen Sinne ein „Racemat“ aus *rcpl* und *lcpl*, in eine Probe einer Substanz einheitlicher absoluter Konfiguration, so mißt man aufgrund der diastereomorphen Wechselwirkung des Lichtes mit der chiralen Materie unterschiedliche Brechungsindices n_r und n_l und damit nach Gleichung (2.20) unterschiedliche Fortbewegungsgeschwindigkeiten c_r und c_l für *rcpl* und *lcpl*.

$$\frac{n_r}{n_l} = \frac{c_r}{c_l} \quad . \tag{2.20}$$

Nach dem Austritt aus der Probe ergibt die Überlagerung von *rcpl* und *lcpl* wieder einen Strahl linear polarisierten Lichts. Dieser ist gegenüber dem eintretenden Lichtstrahl jedoch um den Winkel α in der Polarisationsebene gedreht. Da die Geschwindigkeit von *rcpl* und *lcpl* nach dem Austritt aus der Probe wieder gleich ist ($c = c_r = c_l$), wird der Drehwinkel α als konstanter Wert gemessen (Abb. 2.15).

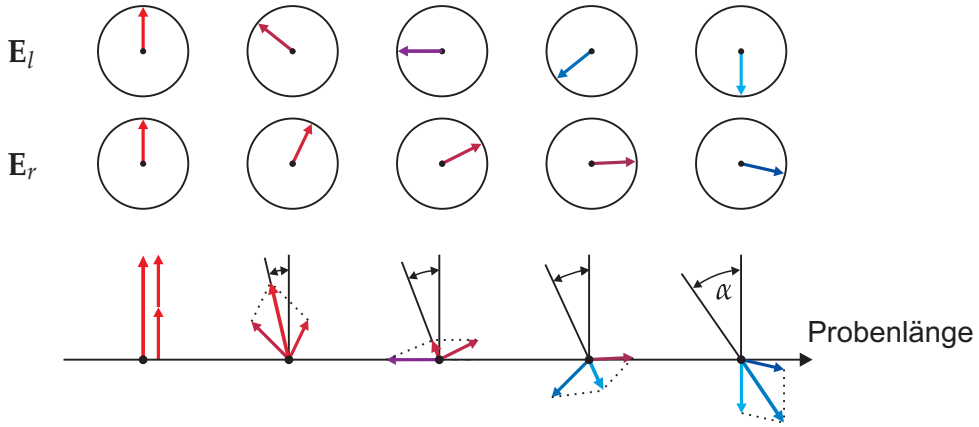


Abb. 2.15 Drehung der Polarisationsebene linear polarisierten Lichts durch Vektoraddition der elektrischen Feldvektoren $\mathbf{E}_r$ und $\mathbf{E}_l$ von *rcpl* und *lcpl* gleicher Intensität, aber unterschiedlicher Ausbreitungsgeschwindigkeit in einer chiralen Probe

Die Abhängigkeit der Drehung der Ebene des linear polarisierten Lichts von der Wellenlänge des eingestrahlten Lichts nennt man normale optische Rotationsdispersion (ORD).

Liegt die Wellenlänge des eingestrahlten linear polarisierten Lichts im Bereich einer Absorptionsbande des chiralen Moleküls, so wird *rcpl* und *lcpl* unterschiedlich stark

absorbiert. Die chirale Substanz besitzt demzufolge unterschiedliche Extinktionskoeffizienten ε_r und ε_l, woraus sich nach dem Austritt aus der Probe unterschiedliche Intensitäten I_r und I_l für *rcpl* und *lcpl* ergeben. Dies hat zur Folge, daß das die Probe verlassende Licht – zusätzlich zur Drehung der Polarisationsebene um den Winkel α – elliptisch polarisiert ist (Abb. 2.16).

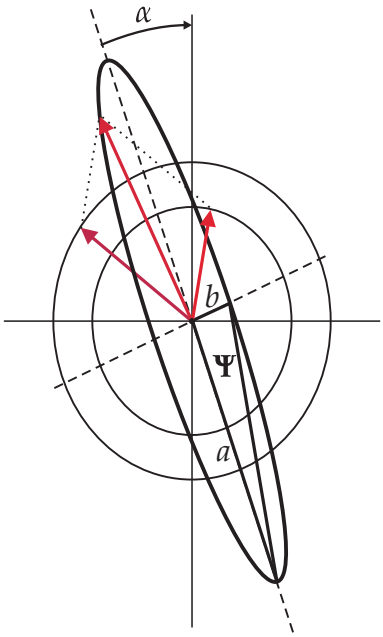


Abb. 2.16 Beim Circular-Dichroismus wird das in eine Probe eintretende linear polarisierte Licht zusätzlich zu der Drehung der Polarisationsebene um den Winkel α elliptisch polarisiert

Die Differenz der molaren Extinktionskoeffizienten

$$\Delta\varepsilon = \varepsilon_l - \varepsilon_r \tag{2.21}$$

nennt man Circular-Dichroismus (CD). Der CD-Effekt kann auch durch die in Gleichung (2.15) (S. 21) erläuterte Elliptizität Ψ beschrieben werden. Der Zusammenhang zwischen $\Delta\varepsilon$ und Ψ ist durch Gleichung (2.24) (S. 25) gegeben:

Die Elliptizität Ψ kann über die spezifische Elliptizität $[\Psi]$

$$[\Psi] = \frac{\Psi}{c \cdot d} \quad , \tag{2.22}$$

wobei c der Konzentration der Lösung und d der Küvettenlänge entspricht, in die für chemische Anwendungen leichter handhabbare molare Elliptizität $[\Theta]$

$$[\Theta] = \frac{[\Psi] \cdot M}{100} \tag{2.23}$$

umgerechnet werden, wobei M die molare Masse ist. Für alle Wellenlängen gilt bei nicht zu großen Elliptizitäten[96]

$$[\Theta] = 3300 \cdot \Delta\varepsilon \quad . \tag{2.24}$$

Dichrographen nehmen die CD-Kurve einer Probe auf, indem sie die Differenz der Extinktionskoeffizienten $\Delta\varepsilon$ durch Vergleich der Absorption von *rcpl* und *lcpl* innerhalb der Absorptionsbanden ermitteln. Dazu wird das Licht einer Meßlampe durch einen Monochromator und einen Polarisator dispergiert und linear polarisiert. Ein Modulator erzeugt daraus *rcpl* und *lcpl*, die dann durch die Probe geschickt werden. Anschließend mißt ein Photomultiplier die Intensität des austretenden Lichtes. Ein lock-in-Verstärker vergleicht diese mit der Intensität des Referenzsignals und ermittelt somit $\Delta\varepsilon$. Ein Computer übernimmt schließlich die Auswertung der Messung.

2.3.2 Grundlagen der Berechnung von CD-Spektren

Um das CD-Spektrum einer Verbindung theoretisch zu berechnen, sind folgende Schritte notwendig:

- Untersuchung der Molekülgeometrie und Ermittlung der Populationsverhältnisse (Konformationsanalyse oder MD-Simulation),
- Berechnung der angeregten Zustände der einzelnen Konformere bzw. MD-Geometrien,
- Berechnung eines Einzelspektrums für jedes Konformer bzw. jede MD-Geometrie und
- Boltzmann-Wichtung bzw. Mittelung aller Einzelspektren.

2.3.2.1 Berechnung der angeregten Zustände ψ_a und der Übergangsdipolmomente u eines Moleküls

Die Genauigkeit der Rotationsstärken-Berechnung hängt vor allem von der Güte der eingesetzten Wellenfunktionen ψ_0 und ψ_a ab. Zur Berechnung der Wellenfunktionen angeregter Zustände hat sich die Configuration-Interaction-Methode (CI-Methode) bewährt.

Zunächst werden aus den Atomorbitalen χ_i durch LCAO[h] die Molekülorbitale ϕ_k gebildet:

$$\phi_k = \sum_i c_{ik}\chi_i \quad , \tag{2.25}$$

wobei i die Laufzahl der Atomorbitale, k die Laufzahl der Molekülorbitale und c_{ik} der Entwicklungskoeffizient des Atomorbitals i im Molekülorbital k ist. Diese werden mit den Spinfunktionen α und β multipliziert, da jedes Molekülorbital ϕ_k durch zwei Elektronen mit entgegengesetztem Spin (α- und β-Spin) besetzt werden kann (Pauli-Prinzip). Dabei ergeben sich aus jedem Molekülorbital zwei Spinorbitale φ_k und $\bar{\varphi}_k$:

$$\varphi_k \;=\; \phi_k\,\alpha \quad ; \quad \bar{\varphi}_k = \phi_k\,\beta \quad . \tag{2.26}$$

Das Hartree-Produkt[97] für den Grundzustand ${}^1\Phi_0$ sieht dann folgendermaßen aus:

$${}^1\Phi_0(1,\ldots n) = |\varphi_1\bar{\varphi}_1\varphi_2\bar{\varphi}_2\ldots\varphi_{\frac{n}{2}}\bar{\varphi}_{\frac{n}{2}}| \quad , \tag{2.27}$$

wobei n die Laufzahl der Elektronen darstellt. Ähnlich können auch die angeregten Zustände ${}^M\Phi_a$ berechnet werden.

In der CI-Rechnung werden die Gesamtwellenfunktionen ${}^M\psi_J$ der Multiplizität $M = 2S+1$ durch eine Linearkombination von Konfigurationen entsprechender Multiplizität und Symmetrie ${}^M\Phi_K$ erhalten:

$${}^M\psi_J(1,\ldots n) = \sum_K C_K\,{}^M\Phi_K(1,\ldots n) \quad , \tag{2.28}$$

wobei S die Gesamtspinquantenzahl, J die Laufzahl der Gesamtwellenfunktionen ψ und K die Laufzahl der Zustände Φ ist. Die Koeffizienten C_{JK} werden nach dem Variationsprinzip berechnet.

Für die Energie E eines Zustandes gilt

$$E = \langle\psi|\hat{H}|\psi\rangle \quad , \tag{2.29}$$

wobei $\hat{H}$ der Hamiltonoperator ist.

Damit ergibt sich als Energiedifferenz ΔE_{0a} zwischen Grundzustand ψ_0 und angeregtem Zustand ψ_a nach Gleichung (2.17) (S. 22) und Gleichung (2.29)

$$\Delta E_{0a} = {}^{M'}E_a - {}^{M}E_0 = \langle{}^{M'}\psi_a|\hat{H}|{}^{M'}\psi_a\rangle - \langle{}^{M}\psi_0|\hat{H}|{}^{M}\psi_0\rangle \quad . \tag{2.30}$$

[h] Linear Combination of Atomic Orbitals

Das elektrische und das magnetische Übergangsdipolmoment $\boldsymbol{\mu}$ und $\mathbf{m}$, welche später in der Rotationsstärken-Berechnung benutzt werden, lassen sich durch

$$\boldsymbol{\mu} = \langle {}^{M'}\psi_0 | \hat{\mu} | {}^{M}\psi_a \rangle \quad \text{bzw.} \quad \mathbf{m} = \langle {}^{M'}\psi_0 | \hat{m} | {}^{M}\psi_a \rangle \tag{2.31}$$

berechnen, wobei $\hat{\mu}$ der elektrische und $\hat{m}$ der magnetische Übergangsdipolmoment-operator ist.

2.3.2.2 Berechnung der Rotationsstärke eines Übergangs

Die Berechnung der Rotationsstärke R, die ein quantitatives Maß für die optische Aktivität eines elektronischen Übergangs $\psi_0 \rightarrow \psi_a$ darstellt,[98,95] erfolgt nach der Rosenfeld-Formel[99] [Gl. (2.33)] aus dem Imaginärteil des Skalarproduktes des elektrischen $\langle \psi_a | \hat{\mu} | \psi_0 \rangle$ und des magnetischen Dipolmoments $\langle \psi_a | \hat{m} | \psi_0 \rangle$ des Überganges:

$$R_{0a} = \Im \{ \langle \psi_0 | \hat{\mu} | \psi_a \rangle \cdot \langle \psi_a | \hat{m} | \psi_0 \rangle \} \quad . \tag{2.32}$$

Für reelle Wellenfunktionen ψ_0 und ψ_a vereinfacht sich die Rosenfeld-Formel zu

$$R_{0a} = |\boldsymbol{\mu}_{0a}| \cdot |\mathbf{m}_{0a}| \cdot \cos(\boldsymbol{\mu}_{0a}, \mathbf{m}_{0a}) \quad . \tag{2.33}$$

Hier ist $\boldsymbol{\mu}_{0a}$ der Vektor des elektronischen Übergangsdipolmoments und $\mathbf{m}_{0a}$ der Imaginärteil des magnetischen Übergangsdipolmoments. Sind die beiden Übergangsdipolmomente bekannt, so kann die Rotationsstärke R_{0a} und damit die optische Aktivität eines Übergangs vorausgesagt werden.

Keine optische Aktivität liegt vor, wenn eines der beiden Übergangsdipolmomente den Wert Null hat oder wenn beide Vektoren aufeinander senkrecht stehen, d. h. wenn der Faktor $\cos(\boldsymbol{\mu}_{0a}, \mathbf{m}_{0a})$ in Gleichung (2.33) Null wird. Dann ist im CD-Spektrum bei der Wellenlänge dieses Übergangs kein CD-Effekt zu beobachten.

Kapitel 3

Methoden zur Zuordnung der absoluten Konfiguration

Bei der Strukturaufklärung neu entdeckter chiraler Naturstoffe ist nach der Aufklärung der *relativen* Konfiguration die entscheidende Fragestellung diejenige nach der *absoluten* Konfiguration der Verbindung: Die Tatsache, daß die biologische Aktivität einer Substanz sehr eng mit deren räumlicher Struktur verknüpft ist,[3,5] macht die Kenntnis der Absolutkonfiguration eines neuen Wirkstoffes und potentiellen Medikaments unumgänglich.

3.1 Nicht-chiroptische Methoden

Bei der Zuordnung der absoluten Konfiguration neuartiger Substanzklassen, wie sie immer wieder im nahezu unerschöpflichen Reservoir der belebten Natur gefunden werden, ist man auf einige wenige Methoden angewiesen, die oft nicht umfassend einsetzbar sind oder gravierende Nachteile haben:

Stereoselektive Synthese: Referenzmaterial zum Vergleich von spektroskopischen Daten kann man von einem Naturstoff durch dessen stereoselektive Synthese gewinnen: Hier wird das Molekül aus einer ähnlichen Verbindung durch deren Derivatisierung hergestellt oder totalsynthetisch aufgebaut. Besonders letztere Methode ist fast immer sehr zeitraubend und arbeitsaufwendig. Das große Problem stellt hier der selektive Aufbau der Stereoelemente dar: Ist in Bezug auf die Absolutkonfiguration auch nur *ein* Syntheseschritt unsicher, so können keine chiroptischen Daten des Produkts für einem Vergleich verwendet werden.

Kristallstrukturanalysen:[100,101,102] Sie bringen nur dann Klarheit über die Absolutkonfiguration einer Verbindung, wenn mindestens ein Schweratom im Molekül vorhanden ist[102] oder wenn ein Stereoelement bereits konfigurativ bekannt ist. Beides kann bei neuen Naturstoffen fast ausschließlich durch Derivatisierungen erreicht werden, die aufgrund der oft geringen isolierten Substanzmengen meist schwierig durchzuführen sind. Gelingt die Umsetzung, so ist die nächste Hürde dieses Ansatzes die oft nur geringe Kristallisationstendenz vieler Verbindungen.

Chemischer Abbau:[103,104,105] Der Ansatz, die Absolutkonfigurationen unbekannter Verbindungen durch chemischen Abbau zu bekannten chiralen Verbindungen aufzuklären, ist für etablierte Strukturtypen sehr gut anwendbar und liefert hier sehr verläßliche Ergebnisse.[103,104,105] Liegen jedoch neuartige Substanzklassen vor, so muß oft erst eine geeignete Abbau-Strategie gefunden und validiert werden.

NMR-Methoden: Schließlich kann die Aufklärung der absoluten Konfiguration auch durch NMR-Techniken erfolgen, indem man z. B. aus dem Nuclear-Overhauser-Effect (NOE) diastereotoper Protonen die Absolutkonfiguration einer Verbindung abliest.[106] Auch durch die Derivatisierung zum Mosher-Ester[67,107,108,109,110] lassen sich einige Verbindungen NMR-spektroskopisch in ihrer absoluten Konfiguration bestimmen.

Neben dem hohen zeitlichen Aufwand, der allen genannten Methoden gemein ist, spielt bei Derivatisierungen oder dem chemischen Abbau auch der Substanzverlust eine große Rolle: Gerade von biologisch aktiven Verbindungen will man möglichst viele Biotests durchführen und ist hierfür oft auf jedes Milligramm der Verbindung angewiesen.

3.2 Chiroptische Methoden

Schnell und ohne Substanzverbrauch durchzuführen sind dagegen Messungen chiroptischer Eigenschaften chiraler Verbindungen, wie z. B. des Circular-Dichroismus (CD).[20,21,22,23,24,25] Dessen Untersuchung eignet sich nahezu perfekt zur Aufklärung der Absolutkonfiguration: Man kommt mit geringsten Substanzmengen aus, ist zeitlich äußerst effizient und kann durch online-Kopplung von HPLC und CD-Spektroskopie[111,112] die Substanz sogar direkt im Extrakt vermessen. Als Ergebnis einer CD-Messung erhält man ein in seinem Vorzeichen von der Stereochemie der untersuchten Verbindung abhängendes Spektrum.

Jedoch ist der Zugang zu den in diesem CD-Spektrum enthaltenen Stereoinformationen nicht trivial: Außer der Tatsache, daß Enantiomere zueinander entgegengesetzte CD-Spektren aufweisen, gibt es keine einfachen Zusammenhänge zwischen der 3D-Struktur einer Verbindung und dem Kurvenverlauf seines Spektrums. Schon bei diastereomeren Verbindungen mit gegensätzlichen CD-Spektren scheidet diese Interpretationsmöglichkeit aus. Die verschiedenen Strategien, die angewandt werden, um dem gemessenen Circular-Dichroismus die wertvolle Information der Absolutkonfiguration zu entlocken, werden im folgenden kurz vorgestellt.

Vergleich experimenteller CD-Spektren: Der einfachste Weg zur Konfigurationsaufklärung einer Verbindung mit unbekannter Absolutkonfiguration ist der, ihr CD-Spektrum mit dem einer bereits aufgeklärten Substanz sehr ähnlicher Konstitution zu vergleichen, um dann bei gleichem Kurvenverlauf auf die gleiche – bei entgegengesetztem Kurvenverlauf entsprechend auf die entgegengesetzte – absolute Konfiguration zu schließen. Daß man hierbei mit Sorgfalt und Bedacht vorgehen muß, zeigen die Beispiele aus Kapitel 6 (S. 77) und auch aus der Literatur: So sind Tetrahydroisochinoline bekannt, deren CD-Spektren partiell spiegelbildlich zueinander sind, obwohl die gleiche absolute Konfiguration vorliegt.[113] Zur falschen Zuordnung der absoluten Biarylachsen-Konfiguration kam man, als man das CD-Spektrum des Gomisin-B-Derivates **29**[114] (Abb. 3.1 links), mit dem des strukturell scheinbar ähnlichen Neokadsuranins (**30**) (Abb. 3.1 Mitte und rechts) verglichen hatte:[115] Die Achse von **30** war dabei aufgrund gleicher Peaks im CD-Spektrum als (*P*)-konfiguriert bestimmt worden. Daß diese Zuordnung falsch gewesen war, konnte erst sieben Jahre später korrigiert werden, indem es gelang, einen bereits in seiner Absolutkonfiguration aufgeklärten Naturstoff in *iso*-Neokadsuranin (*iso*-**30**) (Abb. 3.1 rechts) zu überführen[116] und aufgrund spiegelbildlicher CD-Spektren für Neokadsuranin (**30**) die (*M*)-Konfiguration zu beweisen.

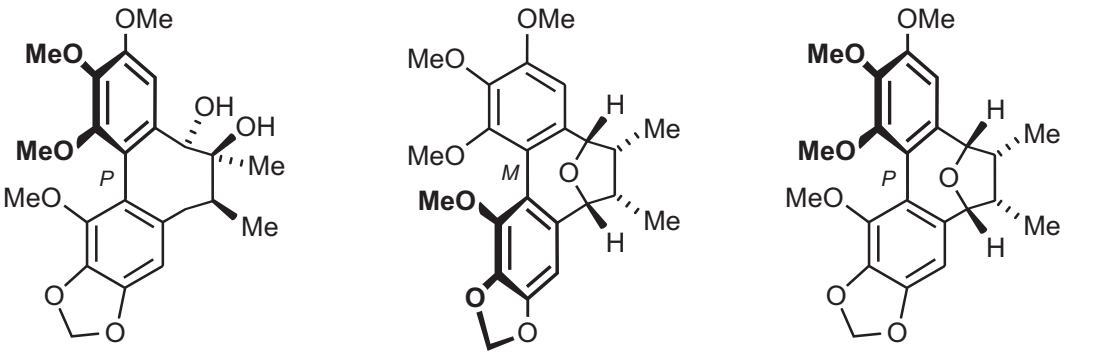


Abb. 3.1 Das Gomisin-B-Derivat **29**, Neokadsuranin (**30**) und *iso*-Neokadsuranin (*iso*-**30**)

Empirisch gefundene Regeln: Bei der intensiven Untersuchung einiger Substanzklassen fand man empirische Regeln,[117,118,119,120] mit deren Hilfe man Aussagen über den Circular-Dichroismus von Verbindungen dieser Klassen machen kann. Entsprechend dieser Regeln werden CD-Beiträge einzelner Substituenten, die sich relativ zum Molekülgerüst in bestimmten Bereichen befinden, addiert bzw. subtrahiert und so inkrementell ein CD-Spektrum aufgebaut. Diese Substituenten sollten möglichst wenig flexibel an den Grundchromophor, für den die jeweilige Regel gilt, gebunden sein. Diese Voraussetzung ist gleichzeitig der entscheidende Nachteil der Methode: Denn obwohl man auf diese Weise mit den *Oktandenregeln*[117] für den Ketonchromophor und den *Sektorenregeln*[118,119,120] für den Phenylchromophor beachtliche Erfolge erzielen konnte, bleibt diese Vorgehensweise flexiblen Verbindungen und neuartigen Substanzklassen verwehrt.

Die Exciton-Chirality-Methode: Die von N. Harada und K. Nakanishi etablierte Exciton-Chirality-Methode[22,23,24,121,122,123,124,125] nutzt den Effekt aus, daß sich bei einer starken Wechselwirkung zweier identischer Chromophore die beiden entarteten angeregten Zustände in zwei energetisch nicht mehr identische Zustände aufspalten. Im CD-Spektrum führt diese Aufspaltung zu dem für viele Spektren charakteristischen Exciton-Couplet, welches aus einem negativen und einem positiven Cotton-Effekt besteht. Der längerwellige CD-Effekt wird üblicherweise als „erster Cotton-Effekt“ bezeichnet. Da dessen Vorzeichen der Chiralität der elektrischen Übergangsdipolmomente entspricht, kann man auf die räumliche Lage der Chromophore und damit auf die absolute Konfiguration schließen.
Seit den theoretischen Studien von N. Harada und K. Nakanishi hat sich als empirische Regel etabliert, daß Biaryle mit symmetrischen Chromophoren, deren erster Cotton-Effekt positiv ist, (*P*)-konfiguriert sind und entsprechend (*M*)-konfigurierte Biaryle einen negativen ersten Cotton-Effekt besitzen.[a] Beispiele hierzu sind in Kapitel 6.1.3.2 (Abb. 6.14, S. 89) und in Kapitel 6.5.3 (Abb. 6.56, S. 136) gezeigt.
Aufgrund der elektronischen Grundlagen, auf denen der Effekt beruht, eignet sich die Exciton-Chirality-Methode nur für Verbindungen, die ein starkes elektrisches Übergangsdipolmoment besitzen, d. h. die ein UV-Spektrum mit großem Absorptionskoeffizienten aufweisen, gleichzeitig zwei sehr ähnliche Chromophore besitzen, deren Absorption von anderen Absorptionen abgekoppelt sein muß – oder diese in hohem Maße dominieren muß – und die nicht in Konjugation zueinander stehen dürfen. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, so kann dieser Ansatz sehr zuverlässig angewandt werden, obwohl auch hier Präzedenzfälle existieren, in denen die Methode versagte, obwohl alle Bedingungen erfüllt waren.[126,127,128]

[a] Liegen dagegen Biaryle ohne symmetrischen Chromophore vor, können sich aufgrund des Cahn-Ingold-Prelog-Formalismus die Deskriptoren auch umkehren.

Die quantenchemische Berechnung von CD-Spektren: Die quantenchemische Berechnung von CD-Spektren ist eine Methode zur Konfigurationsaufklärung, die unabhängig von empirischen Regeln oder strukturellen Voraussetzungen im untersuchten Molekül ist. Mit ihrer Hilfe können auch neue Strukturtypen, für die kein chiroptisches Referenzmaterial vorliegt, in ihrer Absolutkonfiguration aufgeklärt werden. Es existieren eine Reihe von Ansätzen, mit deren Hilfe der Circular-Dichroismus organischer Verbindungen theoretisch behandelt werden kann:

- Organische Moleküle in der Größenordnung von etwa 150 (leichten) Atomen lassen sich mit **semiempirischen Methoden** sehr zuverlässig behandeln.[43,42] Besonders, wenn die chiroptischen Eigenschaften von Verbindungen mit großen π-Systemen, bei denen n-π^*- und σ-π^*-Übergänge keine dominierende Rolle spielen, untersucht werden (Absorptionen bis *ca.* 280 nm), können rechenzeitökonomische Methoden, wie CNDO/S[129,130,131,132] oder INDO/S,[133,134] angewandt werden, die es erlauben, auch eine sehr hohe Zahl an CD-Spektren innerhalb vertretbarer Zeit zu berechnen. Dies kann bei der Untersuchung flexibler Moleküle durchaus notwendig sein.
  Spielen dagegen n-π^*- und σ-π^*-Übergänge eine wichtige Rolle, so können NDDO-Ansätze, wie die NDDO/Multi-Reference-Single-and-Double-CI-Methode (NDDO/MRD-CI),[30,31,32] eingesetzt werden.

- Auf der DFT-Theorie basieren zwei relativ neue ***Ab-initio*-Ansätze**: die DFT-Single-CI (DFT/SCI)[37,38] und die DFT-Random-Phase-Approximation (DFT/RPA)[39,40,41] von S. Grimme, mit deren Hilfe Verbindungen berechnet werden können, bei denen in semiempirischen Methoden nicht parametrisierte Atome anwesend sind. Aufgrund ihres hohen Rechenbedarfs sind sie jedoch nur für Moleküle mit wenigen Minima auf der Energiehyperfläche geeignet.

- Einen anderen Ansatz verfolgt die mit der Tinoco-Methode[28] kombinierte Matrix-Methode:[29] Sie eignet sich besonders zur Berechnung großer Biopolymere, da hier von **separierten chromophoren Gruppen** statt von atomar aufgebauten Molekülen ausgegangen wird.

Aus diesen höchst unterschiedlichen Methoden wurde für die Problemstellung dieser Arbeit das nachfolgend vorgestellte CNDO/S-basierte Verfahren ausgewählt. Es bot als einziges die Möglichkeit, die konformativ außerordentlich flexiblen Moleküle dieser Arbeit im gegebenen Zeitrahmen adäquat untersuchen zu können.

3.3 Vorgehensweise bei der CD-Spektren-Berechnung

Das von K.-P. Gulden aus unserem Arbeitskreis in enger Kooperation mit dem Arbeitskreis von Prof. J. Fleischhauer (Aachen) an einigen Naphthylisochinolinen (NIQs) entwickelte und validierte Verfahren[34,35,36,47] zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von flexiblen Molekülen durch Spektrenvergleich des theoretisch berechneten CD-Spektrums mit dem experimentell aufgenommenen (Abb. 3.2, S. 35) wurde in unserem Arbeitskreis von K.-P. Gulden und M. Stahl für weitere axialchirale[135,136] und von S. Busemann und J. Kraus auch für zentrochirale[137,138] Verbindungen einer breiten Anwendung zugeführt und methodisch weiterentwickelt.[43,50,51,137] Für den experimentell arbeitenden Chemiker ist diese Methode eine wertvolle und hilfreiche Charakterisierungsmethode geworden.[139,140,141] Der Circular-Dichroismus flexibler organischer Verbindungen reagiert oft sehr empfindlich auf geringste Änderungen der Molekülgeometrie. Daher ist es leicht einsichtig, daß das meßbare CD-Spektrum einen gemittelten Gesamtwert darstellt, der durch die Überlagerung von Einzel-Spektren verschiedener Molekülgeometrien entsteht, die gleichzeitig während der Messung vorliegen. Es wurden zwei Ansätze entwickelt, die versuchen, dieser Tatsache Rechnung zu tragen und die Population während der CD-Messung möglichst realistisch wiederzugeben. Beide, der Boltzmann- (BM-)[43,135] und der Molekulardynamik-Ansatz (MD-Ansatz),[50,51] wurden in der vorliegenden Arbeit verwendet und werden im folgenden kurz vorgestellt:[b]

In beiden beschrieben Methoden gliedert sich die Berechnung eines CD-Spektrums aufgrund der starken Abhängigkeit des Circular-Dichroismus von der Geometrie des Chromophors grundsätzlich in zwei Einheiten: Zunächst erfolgt eine eingehende Untersuchung der Geometrie des Moleküls mit dem Ziel, alle konformativ relevanten Strukturen aufzufinden. Von diesen werden anschließend die Einzel-CD-Spektren berechnet und zu einem Gesamtspektrum kombiniert.

3.3.1 Der Boltzmann-Ansatz

Dem ursprünglichen Ansatz zur Berechnung des Circular-Dichroismus organischer Moleküle von K.-P. Gulden und Prof. J. Fleischhauer[34,35,36,135] liegt zur Untersuchung der Molekülgeometrie die Anwendung einer Konformationsanalyse zugrunde. Der schematische Ablauf des BM-Ansatzes ist in Abb. 3.2 (S. 35) wiedergegeben.

[b] Die hier geschilderte Vorgehensweise gilt für die gesamte Arbeit, soweit nicht im jeweiligen Kapitel Abweichungen davon angegeben und erläutert sind. Programmdetails sind in Anhang A (S. 154) zu finden.

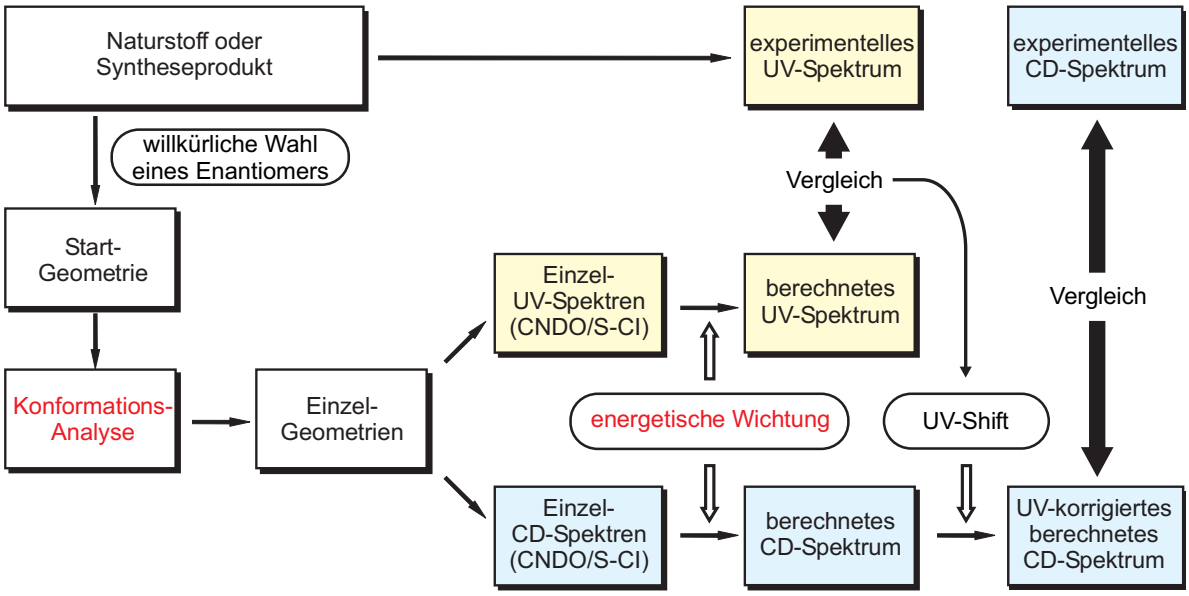


Abb. 3.2 Vorgehensweise zur Aufklärung der absoluten Konfiguration einer Substanz mit dem Boltzmann-Ansatz

Zunächst generiert man die 3D-Struktur eines beliebigen Enantiomers der zu untersuchenden Verbindung und unterzieht sie einer Voroptimierung mit einem Kraftfeld, z. B. mit dem der Firma Tripos[88,89,90] oder mit N. Allingers MM3.[78,79,80,81,82] Ausgehend von dieser Startgeometrie führt man eine Konformationsanalyse durch, bei der neben semiempirischen Methoden (AM1,[142] PM3[143]) mit zunehmender zur Verfügung stehender Rechenleistung auch *Ab-initio*-Methoden zum Einsatz kommen, wobei aufgrund ihrer hohen Effizienz Dichtefunktional-Methoden (DFT)[144,145] am sinnvollsten erscheinen. Selbst Lösungsmittel-Effekte konnen semiempirisch berücksichtigt werden.[146,147]

Das Auffinden der einzelnen Konformere kann entweder durch systematisches Variieren aller Freiheitsgrade geschehen, oder man benutzt Kraftfeld-basierte Suchalgorithmen – wie den Random-Search-[88] oder den Simulated-Annealing-Ansatz[88] – und optimiert anschließend mit den genannten semiempirischen oder *Ab-initio*-Methoden. Hat man so alle relevanten[c] Minima auf der Energiehyperfläche des Systems gefunden und zu jedem auch dessen Bildungsenthalpie ΔH_f berechnet, so liegt ein Ensemble an Molekülgeometrien vor, deren Circular-Dichroismus im nächsten Schritt untersucht wird. Dazu wird von jedem der gefundenen Konformere unter Verwendung der CNDO/S-CI-Methode[42,129] das Einzel-CD- und Einzel-UV-

[c] Es ist nicht nötig, Konformere mit einem Energieinhalt höher als 3 kcal·mol^{-1} über dem des globalen Minimums zu berücksichtigen, da nach Boltzmann diese Konformere bei Raumtemperatur so gut wie nicht mehr besetzt sind.[91]

Spektrum berechnet. Hierzu wird ein von J. Michl und J. W. Downing (Boulder, Colorado) entwickeltes und von J. Fleischhauer modifiziertes Programmpaket eingesetzt.[148] Die so erhaltenen Einzel-CD- und Einzel-UV-Spektren werden dann unter Berücksichtigung ihrer Bildungsenthalpie ΔH_f zu Gesamtspektren überlagert.

Vergleicht man das so gefundene theoretische UV-Spektrum nun mit dem experimentell aufgenommenen, so kann man für das berechnete Spektrum häufig einen Shift beobachten.[43,137,140] Die Ursache hierfür liegt darin begründet, daß bei der durchgeführten CI-Rechnung nur Einfach-Anregungen berücksichtigt werden. Gemäß dem Brillouin-Theorem[149] wird dadurch die Energie des Grundzustandes zu hoch berechnet, da nur zweifach angeregte Zustände mit dem Grundzustand mischen und diesen in der CI-Rechnung energetisch absenken können. Die Energien der Übergänge vom Grundzustand zu den angeregten Zuständen fallen daher entsprechend zu niedrig aus, womit eine Rotverschiebung (Rot-Shift) des Spektrums einhergeht. Das berechnete CD-Spektrum wird nun um diesen Shift verschoben. Schließlich wird das berechnete CD-Spektrum noch an der x-Achse gespiegelt. So erhält man auch das theoretische Spektrum des Enantiomers. Nun kann man die absolute Konfiguration der Verbindung durch Vergleich mit dem experimentell aufgenommenen CD-Spektrum aufklären.

Mit dem Boltzmann-Ansatz konnten jedoch nicht von allen untersuchten flexiblen Verbindungen restlos befriedigende CD-Spektren berechnet werden, wie das z. B. bei Dioncophyllin A (**6**) (Abb. 3.3) der Fall war. Daraus entstand die Notwendigkeit, einen Weg zu finden, CD-Spektren flexibler Moleküle basierend auf einer Methode zu berechnen, die die molekulare Beweglichkeit von einer anderen theoretischen Seite her betrachtet. Dies gelang unter Entwicklung des MD-Ansatzes,[50,51] der im folgenden kurz erläutert wird.

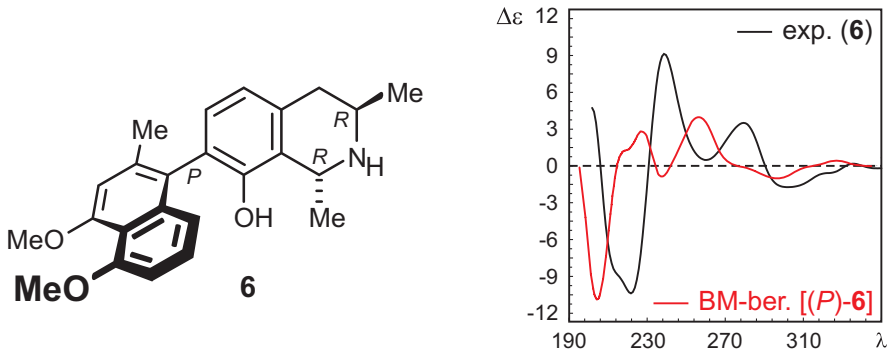


Abb. 3.3 Vergleich von experimentellem und BM-berechnetem CD-Spektrum von Dioncophyllin A (**6**)

3.3.2 Der Molekulardynamik-Ansatz

Der Ablauf einer CD-Berechnung nach der MD-Methode ist im wesentlichen der gleiche wie bei Anwendung des BM-Ansatzes (Abb. 3.4). Der wichtigste Unterschied der beiden Methoden liegt darin, daß anstelle der Konformationsanalyse eine Molekulardynamik-Simulation[72,73,74,75] durchgeführt wird.

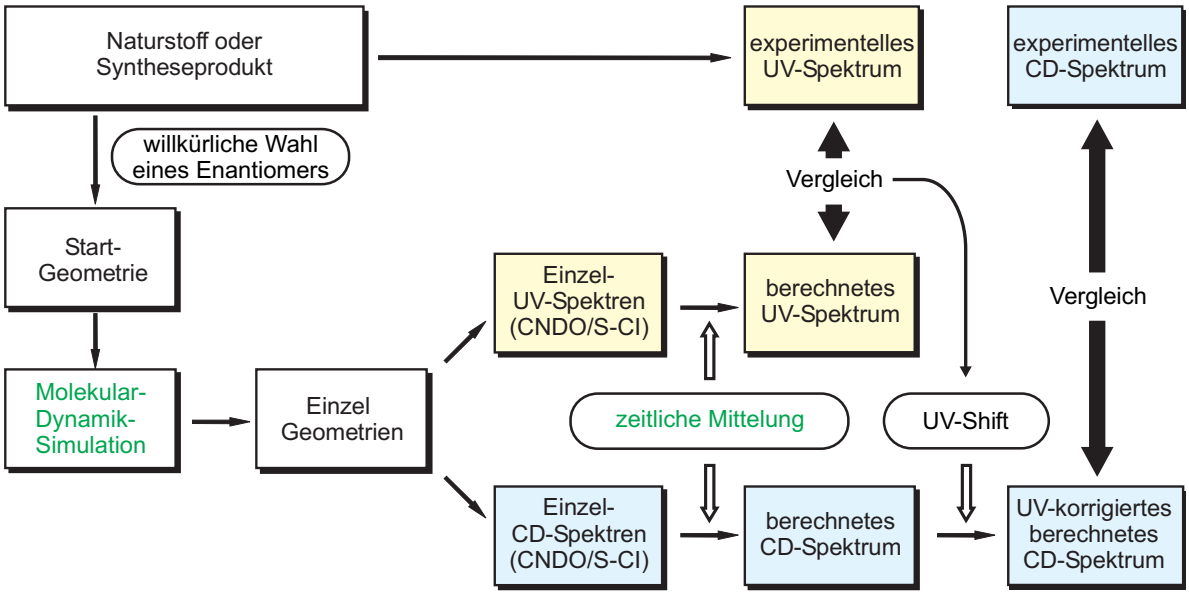


Abb. 3.4 Vorgehensweise zur Aufklärung der absoluten Konfiguration einer Substanz mit dem Molekulardynamik-Ansatz

Für deren Berechnung haben sich das Tripos-[88,89,90] und das MM3-Kraftfeld[78,79,80,81,82] aufgrund ihres Designs für kleine organische Moleküle bewährt. Die Simulationstemperatur wurde so gewählt,[d] daß alle relevanten Geometrien populiert waren, es jedoch zu keiner Verzerrung der Populationsverhältnisse durch eine zu hohe Energiezufuhr in das System kam.[93] Der Wert für den Temperaturkupplungsfaktor τ (Kap. 2.2.2, S. 15) betrug in fast allen Simulationen 100 fs.[92] Wurde davon abgewichen, wird dies explizit im Text erwähnt. Aus den MD-Trajektorien wurden 1000 Strukturen in äquidistanten Abständen extrahiert. Von jeder so gefundenen Geometrie wurde sowohl das Einzel-CD- als auch das Einzel-UV-Spektrum berechnet. Anschließend wurde die Konfigurationsaufklärung analog zur BM-Methode beendet.

[d] Wie die Auswahl der „richtigen" MD-Trajektorie aussehen kann, wird exemplarisch in (Kap. 6.2, S. 100) für das Isoplagiochin C (**22**) beschrieben.

Unter Verwendung dieses Ansatzes konnte das CD-Spektrum des Dioncophyllins A (**6**) erfolgreich berechnet und die absolute Konfiguration der Verbindung korrekt bestätigt werden (Abb. 3.5).

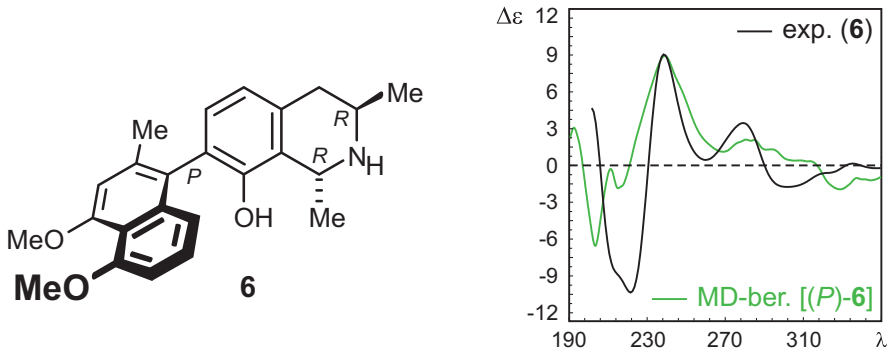


Abb. 3.5 Vergleich von experimentellem und MD-berechnetem CD-Spektrum von Dioncophyllin A (**6**)[51]

Kapitel 4

Aufklärung der absoluten Konfiguration von Reaktionsprodukten

4.1 Synthese-Intermediate

4.1.1 Das A-B-Biarylfragment 7 von Vancomycin (31)

Bereits vor über 45 Jahren wurde Vancomycin (**31**) in Bodenbakterien der Streptomyceten-Art *Amycolatopis orientalis* entdeckt und isoliert (Abb. 4.1, S. 40).[150] Seine außerordentlich starke antibiotische Aktivität besonders gegen *Staphylococcus aureus*[151,152] macht es zu der oft einzigen Hilfe im Kampf gegen multiresistente, sehr gefährliche Stämme dieses Bakteriums, wobei es jüngst schon zu vereinzelten Beobachtungen von Unwirksamkeiten von **31** gekommen ist.[6,153,154]

Die Strukturaufklärung dieses neuartigen Antibiotikums erfolgte aufgrund seiner komplexen Struktur allerdings erst über 25 Jahre nach seiner ersten Isolierung.[155] Drei Macrocyclen, die sich zu einem Heptapeptid-Gerüst zusammenfügen, bilden die Grundstruktur des Vancomycins (**31**) (Abb. 4.1, S. 40) und sind von besonderem stereochemischem Interesse: zum einen der 12-gliedrige **A**-**B**-Biaryl-Ring, dessen Biaryleinheit rotationsgehindert ist und somit Axialchiralität aufweist, und zum anderen die beiden 16-gliedrigen Biarylether-Ringe **C**-O-**D** und **D**-O-**E**, deren Diarylether-Einheiten ebenfalls rotationsgehindert und damit planarchiral sind. Desweiteren sind folgende strukturelle Besonderheiten zu nennen: Ein Teil der Aminosäuren, aus denen **31** aufgebaut ist, ist (*R*)–konfiguriert, und an Ring D hängt ein aus D-Glucose und L-Vancosamin bestehendes Disaccharid.

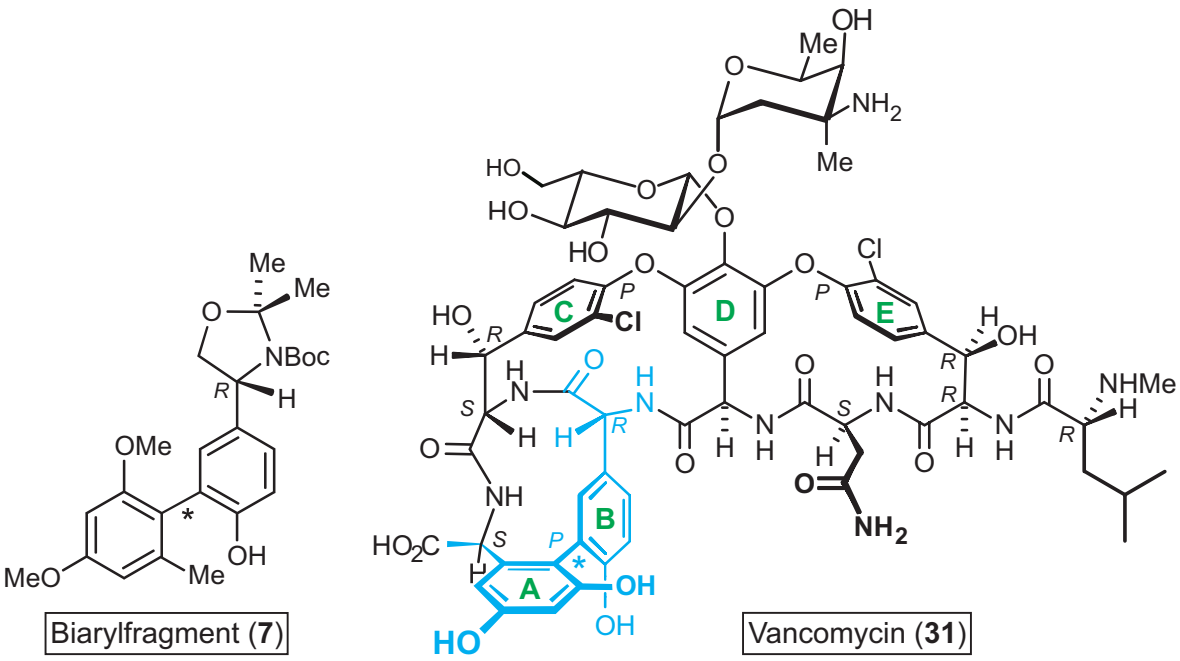


Abb. 4.1 Vancomycin (**31**) aus *Amycolatopis orientalis* und sein **A**-**B**-Biarylfragment **7**

Trotz der komplexen Struktur von Vancomycin (**31**) gelang im Laufe der letzten Jahre neben der Synthese seines Aglycons[156,157,158,159,160] auch die Totalsynthese des gesamten Moleküls,[161] wobei eines der Hauptprobleme im stereoselektiven Aufbau der **A**-**B**-Biaryleinheit lag. In Kooperation mit dem Arbeitskreis von Prof. B. H. Lipshutz (Santa Barbara, Kalifornien) konnte D. Menche unter Anwendung des in unserem Arbeitskreis etablierten Lacton-Konzeptes[52,53] das **A**-**B**-Biarylfragment **7** hochgradig stereoselektiv darstellen.[54,162] Dieses steht nun für die Totalsynthese von **31** zur Verfügung. Einer der Schritte der Synthese von **7** war unter anderem die Öffnung des Lactons **32** nach der Lacton-Methodik mit (*P*)-BINAL-H (Abb. 4.2 links). Die Produkte dieser atrop-selektiven Ringöffnung waren die zwei atrop-diastereomeren Verbindungen **7a** und **7b** im Verhältnis 69:31,

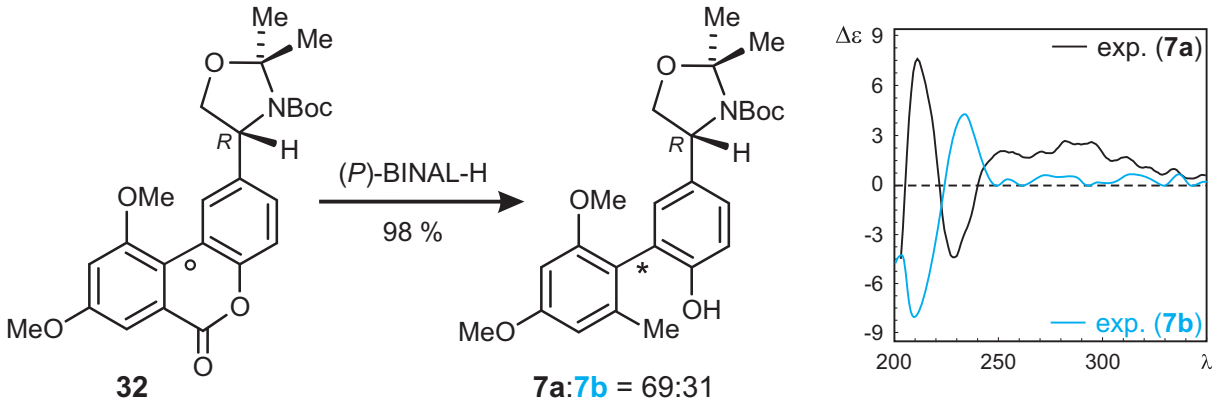


Abb. 4.2 Atrop-selektive Ringöffnung des Lactons **32** durch (*P*)-BINAL-H zu **7a** und **7b** im Verhältnis 69:31 (links) und experimentell aufgenommene CD-Spektren der Produkte **7a** und **7b** (rechts)

wobei zunächst keine Aussage über die absolute Konfiguration von Haupt- und Nebenprodukt **7a** bzw. **7b** gemacht werden konnte. Nachdem D. Menche die Trennung der Produkte gelungen war, konnte er die CD-Spektren von **7a** und **7b** aufnehmen (Abb. 4.2 rechts, S. 40).

Die Klärung der Frage nach der absoluten Konfiguration an der entstandenen chiralen Biarylachse erfolgte durch die quantenchemische Berechnung des CD-Spektrums von (*P*)-**7** und dem anschließenden Vergleich mit den Spektren der Produkte **7a** und **7b**. Aufgrund der hohen Flexibilität des Produkts an der Biarylachse – es epimerisiert langsam bei Raumtemperatur – wurde der Weg über eine Tripos-MD-Simulation[88,89,90] bei 1100 K als Grundlage der Berechnung der Einzel-CD-Spektren gewählt. In Abb. 4.3 ist das resultierende Einzel-CD-Spektrum von (*P*)-**7** mit den experimentellen CD-Spektren der Ringöffnungsprodukte **7a** und **7b** verglichen. Auf diese Weise konnte der absoluten Konfiguration der stereogenen Biarylachse des Hauptprodukts **7a** eindeutig die (*P*)-Konfiguration zugewiesen werden. Dieses Beispiel demonstriert sehr schön, wie durch die quantenchemische Berechnung von CD-Spektren und den anschließenden Spektren-Vergleich die absoluten Konfiguration von Produktgemischen bestimmt werden kann.

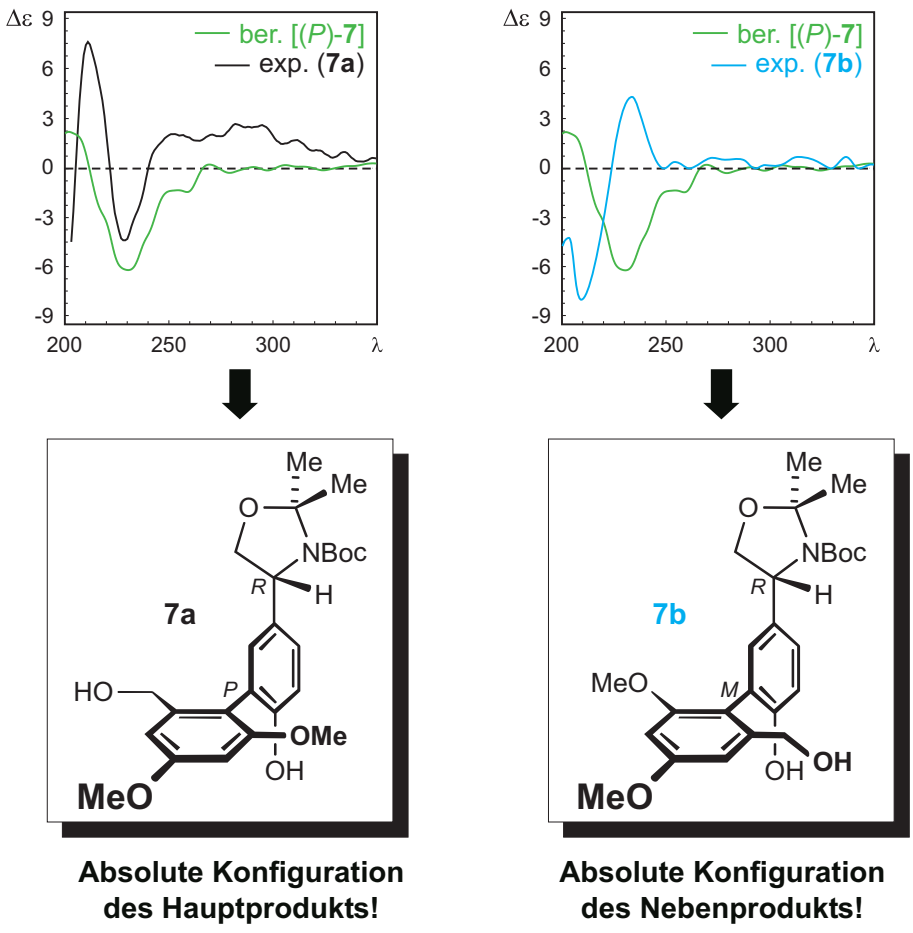


Abb. 4.3 Vergleich des berechneten CD-Spektrums von (*P*)-**7** mit den CD-Spektren der Produkte der atrop-selektiven Ringöffnung **7a** und **7b** des Lactons **32**

4.1.2 (*M*)-*N*,*N*′-Dimethylbismurrayachinon-A-Zwischenstufe (*M*)-8

Fünfzehn dimere Carbazol-Alkaloide sind seit 1983 aus *Clausena*- und *Murraya*-Arten (beides Rutaceae) isoliert worden[6,163,164,165,166,167,168,169] (Abb. 4.4). Neben dem Auftreten von Axialchiralität, biosynthetischen Aspekten und synthetischen Herausforderungen weist diese Substanzklasse auch interessante Bioaktivitäten auf[167,170,171,172,173] (Antileishmania-, Antimalaria-, Antitumor-, antileukämische, antitrypasonosomale und fungizide Aktivitäten).

Die Fragestellung, ob die Natur Biscarbazole atrop-selektiv bildet oder nicht, kann trotz der zwei Jahrzehnte Forschung auf diesem Gebiet zum heutigen Zeitpunkt noch nicht zweifelsfrei beantwortet werden. Das liegt teilweise daran, daß bis 2002 schlichtweg ignoriert wurde, daß hier Atrop-Isomerie vorliegen könnte.[6,163,164,167,165,166,169] Desweiteren wird die Analytik der Rohextrakte dadurch erschwert, daß man häufig racemische Gemische von Biscarbazolen isoliert, diese

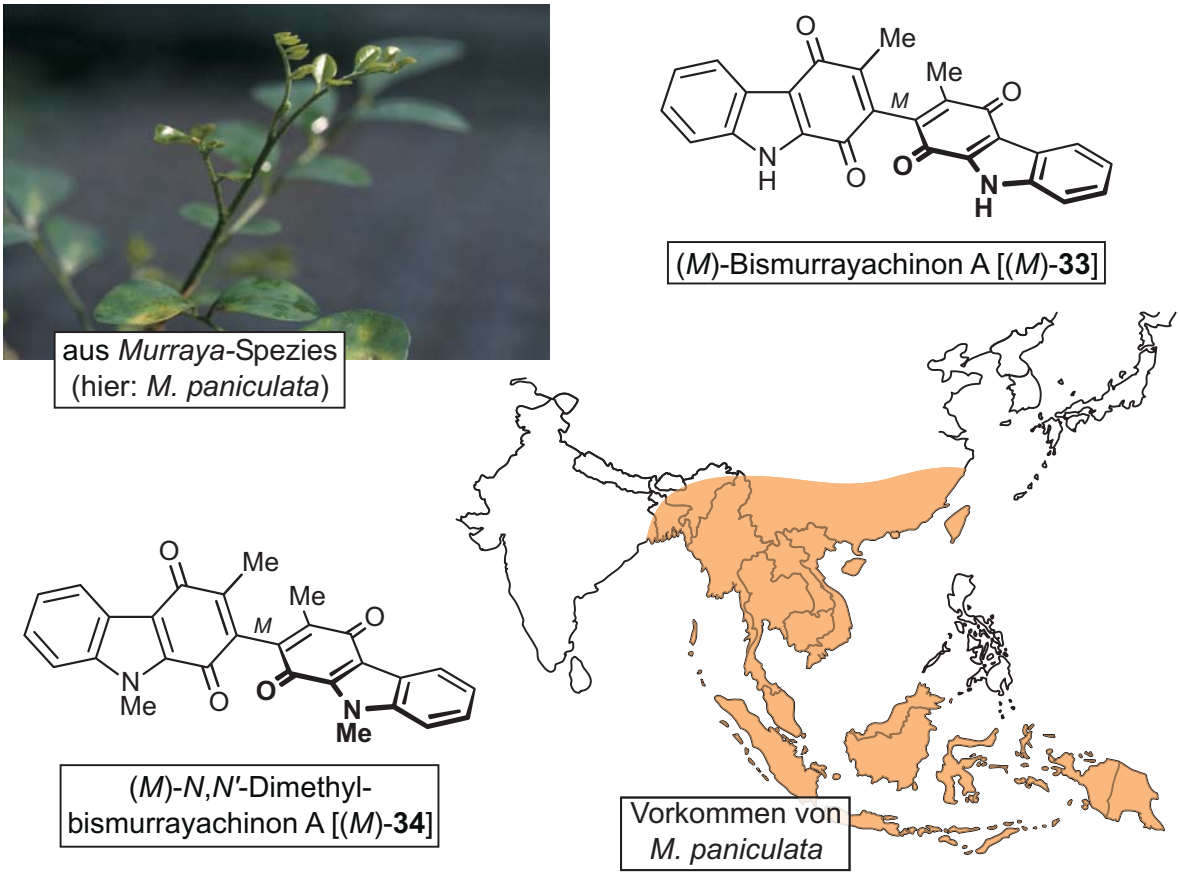


Abb. 4.4 Das Biscarbazol-Alkaloid (*M*)-Bismurrayachinon A [(*M*)-**33**] aus *Murraya*-Spezies und sein (*M*)-*N*,*N*′-Dimethyl-Derivat (*M*)-**34** [Foto: AK Bringmann]

also keine chiroptischen Daten liefern und nur schwer zu trennen sind.[163,164,167] Gelingt eine Trennung, wie z. B. bei der Isolierung des Murrastifolins F,[174] so sieht man Enantiomeren-Verhältnisse im Bereich von 55:45 bis 58:42, was darauf hindeuten könnte, daß hier eines der Atrop-Enantiomere bevorzugt gebildet wird. Der Zugang zu enantiomerenreinen Standards würde daher die Analytik von Biscarbazol-haltigen Extrakten erheblich erleichtern. Desweiteren bestände bei gezielter Synthese der einzelnen Enantiomere die Möglichkeit, diese auch getrennt auf ihre Bioaktivitäten hin zu prüfen, denn auch von Atrop-Isomeren ist bekannt, daß sie unterschiedliche Wirkspektren besitzen können.[6] Aus diesen Gründen wurde von S. Tasler in unserem Arbeitskreis ein Weg gesucht, Biscarbazole atropselektiv darzustellen.[55,175] Zielmolekül seiner Untersuchungen war das (*M*)-*N*,*N*'-Dimethyl-Derivat (*M*)-**34** von (*M*)-Bismurrayachinon A [(*M*)-**33**] (Abb. 4.3, S. 41).[a] Auch S. Tasler wandte, wie D. Menche in Kapitel 4.1.1 (S. 40) bei der Darstellung des Biarylfragments **7** von Vancomycin (**31**), das Lacton-Konzept[52,53] an. Bei der Öffnung des Lactons **35** durch (*M*)-BINAL-H. entstanden zwei Atrop-enantiomere – **8a** und **8b** – im Verhältnis 67:33 (Abb. 4.5).

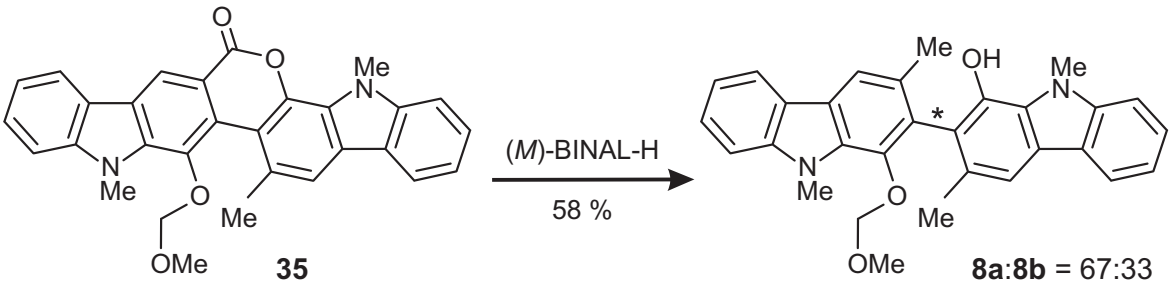


Abb. 4.5 Atrop-selektive Ringöffnung des Lactons **35** durch (*M*)-BINAL-H zu **8a** und **8b** im Verhältnis 67:33

Über die absolute Konfiguration der Ringöffnungsprodukte **8a** und **8b** konnte auch hier zunächst keine Aussage getroffen werden. Daher nahm S. Tasler nach der Trennung der beiden Atrop-Enantiomere das CD-Spektrum des bei der HPLC-Trennung langsamer eluierenden Hauptprodukts **8a** auf. Zur Zuordnung der Absolutkonfiguration der entstandenen Atrop-Isomere **8a** und **8b** sollten deren CD-Spektren quantenchemisch berechnet werden. Als Basis für die CD-Berechnung wurde hierzu – willkürlich für das (*M*)-Isomer – eine Tripos-MD-Simulation bei 700 K herangezogen. Durch Spiegelung an der Grundlinie erhielt man aus dem resultierenden CD-

[a] Die erste Synthese von Bismurrayachinon A (**33**) führte A. Ledermann in unserem Arbeitskreis durch.[176,177] Ihm gelang auch die HPLC-Trennung der Enantiomere. Die Zuordnung deren absoluter Konfiguration erfolgte durch die Berechnung der CD-Spektren der beiden Atrop-Enantiomere durch K.-P. Gulden und M. Stahl.[177]

Spektrum das theoretische CD-Spektrum des (*P*)-konfigurierten Enantiomers (*P*)-**8**. Beide theoretischen CD-Spektren sind in Abb. 4.6 mit dem experimentell für das Hauptprodukt **8a** gemessenen CD-Spektrum verglichen.

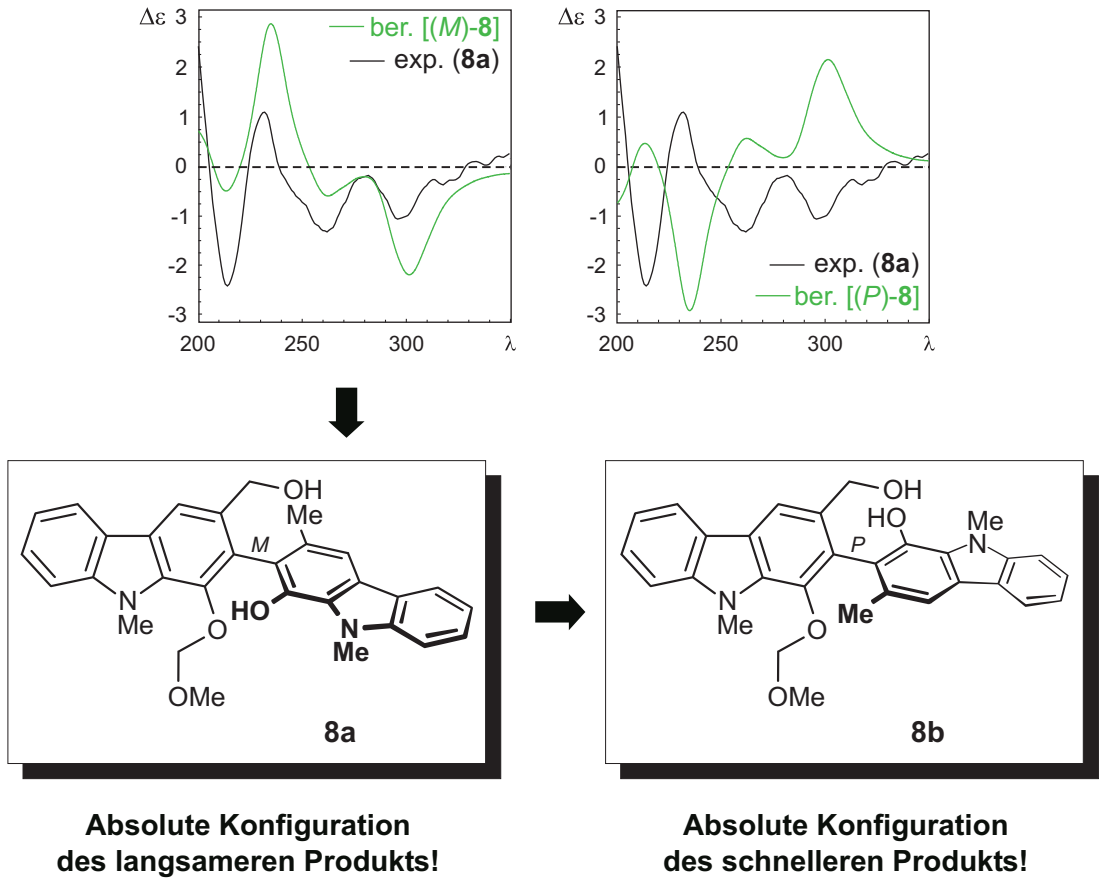


Abb. 4.6 Vergleich der nach der MD-Methodik berechneten CD-Spektren von (*M*)-**8** und (*P*)-**8** mit dem CD-Spektrum des langsameren Isomers **8a**

Aus diesem Vergleich ergibt sich eindeutig, daß das (langsamere) Hauptprodukt **8a** (*M*)-konfiguriert ist und damit das schnellere Enantiomer **8b** an der Achse (*P*)-Konfiguration besitzen muß. Wie hier beispielhaft gezeigt wurde, ist die Molekulardynamik-Methode im Feld der Biscarbazole ebenso zuverlässig und anwendbar, wie es die Boltzmann-Methode – die zuvor in der CD-Berechnung des Bismurrayachinon A (**33**) von K.-P. Gulden und M. Stahl benutzt worden war[177] – auch ist.

4.2 Metabolite: oxygenierte Thalidomide

Unter dem Namen Contergan® wurde 1957 racemisches Thalidomid (**3**) als Sedativum eingeführt (Abb. 4.7). Vier Jahre später wurde erkannt, daß es neben der beruhigenden Wirkung auch stark teratogene Effekte zeigt:[10,11,12] Bei der Einnahme während der Schwangerschaft kamen Neugeborene oftmals mit ausgeprägten Mißbildungen auf die Welt, weswegen das Medikament wieder vom Markt genommen werden mußte. Über den Wirkmechanismus, der für die teratogenen Eigenschaften von **3** verantwortlich ist, existieren bis heute lediglich Vermutungen.[178,179]

Abb. 4.7 Das Racemat von Thalidomid (**3**), eingesetzt als Sedativum unter dem Namen Contergan®

Während erst kürzlich nachgewiesen wurde, daß die sedative Wirkung von **3** auf das (*R*)-Enantiomer zurückzuführen ist,[7,8] gelang es 1979 Prof. G. Blaschke (Münster) zu zeigen, daß (*S*)-**3** für die teratogene Wirkung des Contergan® verantwortlich ist.[180] Dieser Effekt kann jedoch aufgrund der schnellen *In-vivo*-Isomerisierung der Enantiomere[7] nicht genutzt werden. Nachdem in den letzten Jahren immunomodulatorische und entzündungshemmende Wirksamkeiten von Thalidomid (**3**) entdeckt worden waren,[9] die zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen bei Knochenmarkstransplantationen, rheumatischer Arthritis und mehreren Hauterkrankungen eingesetzt werden können, wurde Thalidomid (**3**) in den USA 1997 erneut zugelassen.[181]

4.2.1 Die Metabolisierung von Thalidomid

M. Meyring untersuchte im Rahmen von Metabolismus-Studien im Arbeitskreis von Prof. G. Blaschke die *In-vitro*-Biotransformation von Thalidomid (**3**) durch Leberzellenfraktionen.[56,182] Hierbei fand er die gleichen Metabolite, die schon in Blutplasmaproben oral mit **3** behandelter männlicher Probanden gefunden worden waren:[183] *cis*-5′-Hydroxythalidomid (*cis*-**9**), *trans*-5′-Hydroxythalidomid (*trans*-**9**) und 5-Hydroxythalidomid (**10**) (Abb. 4.8, S. 46).

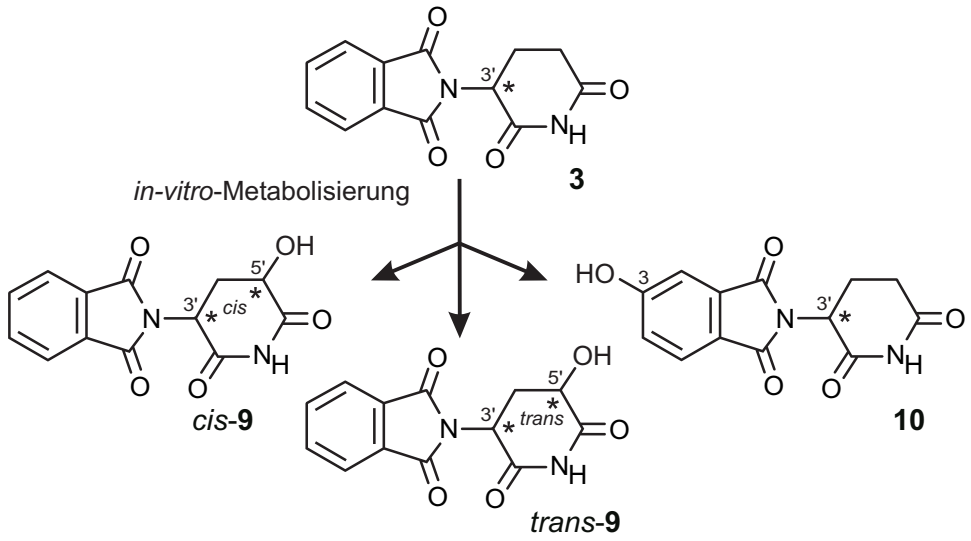


Abb. 4.8 *In-vitro*-Metabolisierung von Thalidomid (**3**)

Auffallend war, daß (*R*)-**3** hauptsächlich im Glutarimidrest zu *cis*-**9** und *trans*-**9**, (*S*)-**3** dagegen vorwiegend im Phthalimidrest zu **10** hydroxyliert wird. Die HPLC-CD-online-Messungen, die im Arbeitskreis von Prof. A. Mannschreck (Regensburg) zur Trennung der Produktgemische durchgeführt worden waren (Abb. 4.9), führten zu zwei bemerkenswerten Resultaten:

- Die Hydroxylierung verläuft hochgradig enantiomer-differenzierend: Beim Einsatz von (*R*)-**3** erhielt man als Hauptprodukte jeweils die entsprechenden chiroptischen Antipoden zu denen der Metabolisierung des (*S*)-Enantiomers.

- *Cis*-**9** legt, verglichen mit dem Edukt **3** und den beiden anderen Produkten *trans*-**9** und **10**, spiegelbildliches CD-Verhalten an den Tag, wie in Abb. 4.9 beispielhaft für die Biotransformation von (*S*)-**3** gezeigt ist.

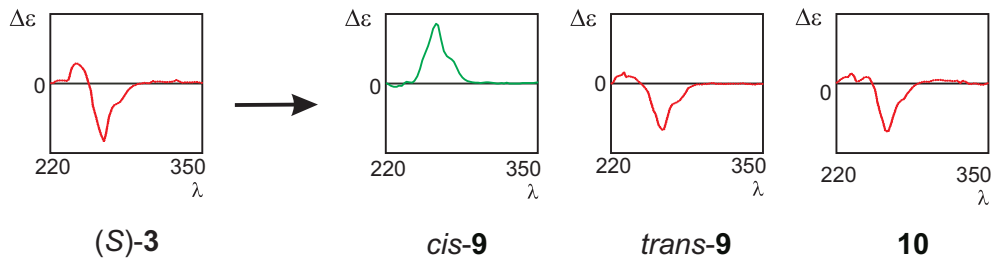


Abb. 4.9 Experimentelle HPLC-CD-Spektren für die Produkte der Biotransformation von (*S*)-**3**: *Cis*-**9** weist spiegelbildliches CD-Verhalten gegenüber den Metaboliten *trans*-**9** und **10** auf

Die Hydroxylierung des Phthalimidrestes von **3** sollte aufgrund der hohen Entfernung von den stereogenen Zentren C-3′ und C-5′ keinen Einfluß auf die Stereochemie des Produkts **10** haben. Daher waren nun folgende drei Möglichkeiten für die Biotransformation von (**3**) denkbar:[a]

Möglichkeit I: Der Glutarimidrest in **3** könnte hydroxyliert werden, ohne daß weitere Änderungen am Edukt oder den Produkten stattfinden. Alle Produkte besäßen dann dieselbe absolute Konfiguration an C-3′ wie das Edukt **3**. Damit wäre C-5′ in *cis*-**9** und *trans*-**9** für den Kurvenverlauf der HPLC-CD-Spektren verantwortlich.

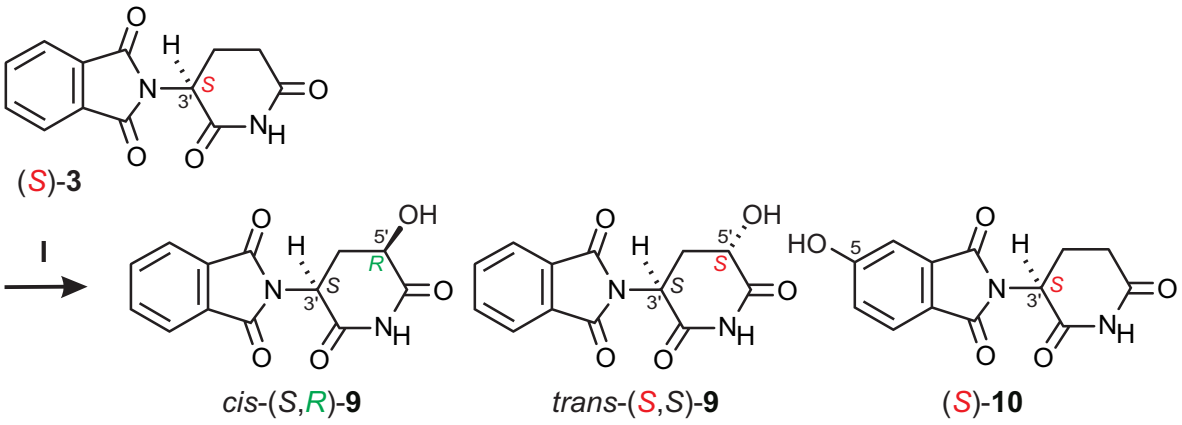


Abb. 4.10 **Möglichkeit I:** Absolutkonfiguration der Produkte *cis*-**9**, *trans*-**9** und **10**

Möglichkeit II: Weiterhin wäre denkbar, daß während der Hydroxylierung des Glutarimidrests in **3** gleichzeitig C-3′ epimerisiert. Dies wäre der Fall, wenn – wie bei Möglichkeit **I** – bei gleicher absoluter Konfiguration an C-3′ das Stereozentrum an C-5′ für den CD-Effekt von *cis*-**9** und *trans*-**9** verantwortlich ist, dieser aber zu einem Kurvenverlauf führen würde, der umgekehrt zu dem in **I** angenommenen ist.

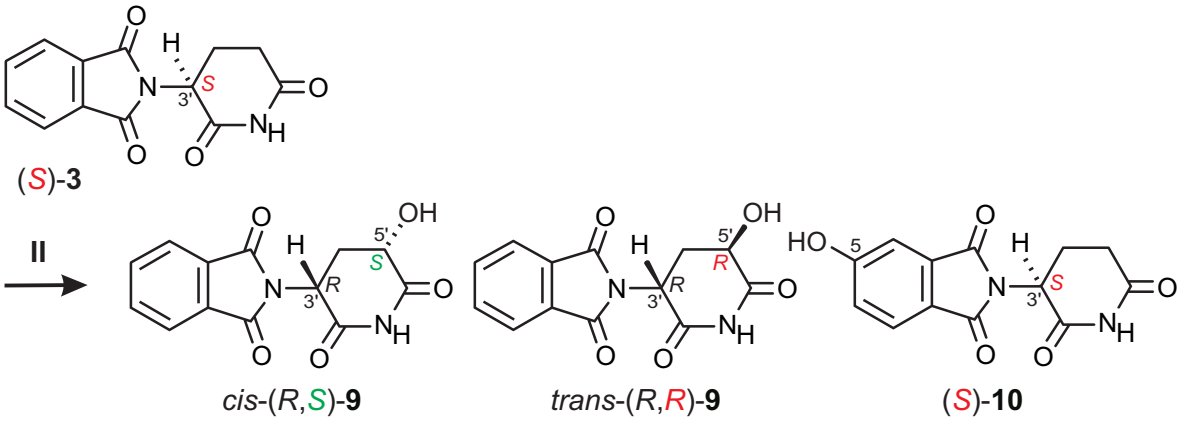


Abb. 4.11 **Möglichkeit II:** Absolutkonfiguration der Produkte *cis*-**9**, *trans*-**9** und **10**

[a] In den Abbildungen sind jeweils die Produkte der Biotransformation von (*S*)-**3** gezeigt. Die für die CD-Effekte des jeweiligen Szenarios verantwortlichen Stereozentren sind farbig markiert.

Möglichkeit III: Und schließlich könnte (**a**) während der Biotransformation von Thalidomid (**3**) zunächst nur *trans*-**9** gebildet werden, welches anschließend an C-3′ zu *cis*-**9** epimerisiert. Alternativ (**b**) bestände die Möglichkeit, daß (*S*)-**3** und (*R*)-**3** unter den Reaktionsbedingungen im Gleichgewicht vorliegen und selektiv *trans*-**9** aus (*S*)-**3** und *cis*-**9** aus (*R*)-**3** entstehen würden. Eine dieser Varianten wäre der Fall, wenn C-3′ das für den CD-Effekt verantwortliche Stereozentrum wäre und das durch die Hydroxylierung neugebildete Stereozentrum an C-5′ nur einen geringen Einfluß auf den CD-Effekt der Verbindungen hätte.

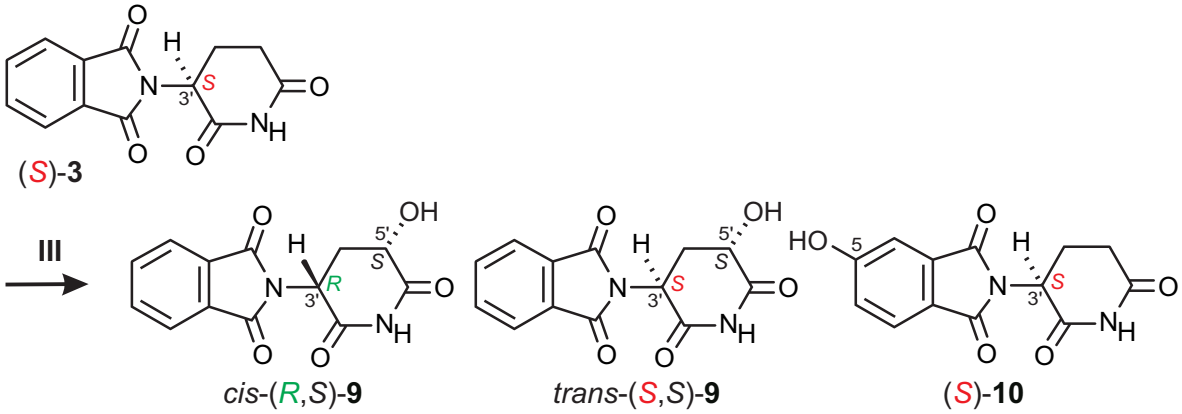


Abb. 4.12 **Möglichkeit III:** Absolutkonfiguration der Produkte *cis*-**9**, *trans*-**9** und **10**

Alle drei Möglichkeiten ständen im Einklang mit den in Abb. 4.9 (S. 46) gezeigten online-CD-Spektren. Die Entscheidung, welche der Möglichkeiten zutrifft, konnte nur durch die Untersuchung des Einflußes des durch die Hydroxylierung neu entstandenen Stereozentrums an C-5′ auf das CD-Verhalten gefällt werden. Die hierzu durchgeführten quantenchemischen Berechnungen der CD-Spektren von *cis*-**9**, *trans*-**9** und **10** werden im folgenden beschrieben.

4.2.2 Aufnahme der experimentellen CD-Spektren

Der optimale Wellenlängenbereich experimenteller CD-Spektren im Vergleich mit CNDO/S-berechneten CD-Spektren ist der bis *ca.* 280 nm (Kap. 3.2, S. 33). Da der im Arbeitskreis von Prof. A. Mannschreck verwendete CD-Detektor CD-995 der Fa. Jasco nur einen eingeschränkten optischen Bereich von 220-420 nm besaß, wurden die CD-Spektren der untersuchten Verbindungen – die vom Arbeitskreis von Prof. G. Blaschke zur Verfügung gestellt worden waren – nochmals unter Verwendung des J-715-Spektropolarimeters[b] unseres Arbeitskreises von 200 nm bis 350 nm aufgenommen (Abb. 4.13, S. 49).

[b] Der Detektor dieses Geräts erlaubt einen Meßbereich, der nur durch das verwendete Lösungsmittel limitiert ist. Zu den Unterschieden der beiden Polarimeter siehe auch Lit. 184.

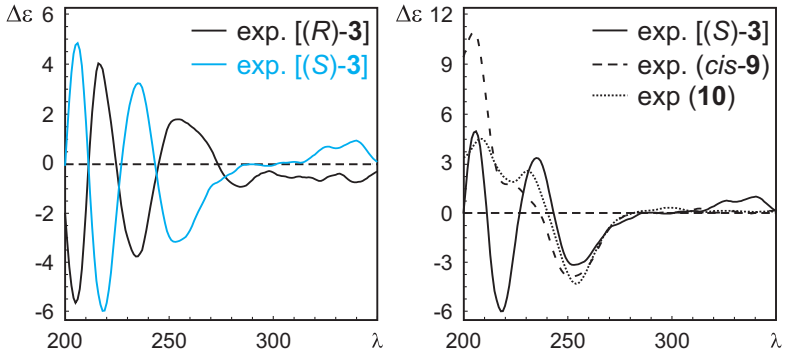


Abb. 4.13 Experimentelle offline-CD-Spektren der Enantiomere von Thalidomid (**3**) (links) und Vergleich der Spektren derjenigen Enantiomere von **3**, *cis*-**9** und **10**, die einen negativen CD-Effekt bei 255 nm aufweisen (rechts)

Von Thalidomid (**3**) standen die Enantiomere (*R*)-**3** und (*S*)-**3** in getrennter Form zur Verfügung und konnten offline vermessen werden. Zudem wurden die Racemate *rac*-**3**, *rac*-*cis*-**9** und *rac*-**10** von K. Messer in unserem Arbeitskreis getrennt und die CD-Spektren per HPLC-CD-Kopplung aufgenommen. In Abb. 4.13 rechts sind jeweils die Spektren der Enantiomere von **3**, *cis*-**9** und **10** verglichen, die einen negativen CD-Effekt bei 255 nm aufweisen.

4.2.3 Berechnung der CD-Spektren von Thalidomid (3)

Zur Evaluierung der Methode für die bevorstehende Berechnung der Metabolite wurde zunächst das CD-Spektrum für Thalidomid (**3**) selbst berechnet. Hierzu wurde willkürlich für das (*S*)-Enantiomer ein MD-Lauf unter Verwendung das Tripos-Kraftfeldes[88,89,90] bei 700 K berechnet und als Basis für die CD-Berechnung benutzt. In Abb. 4.14 sind jeweils die experimentellen CD-Spektren von (*R*)-**3** und (*S*)-**3** mit diesem berechneten CD-Spektrum verglichen. Bis auf die fehlende Bande bei 255 nm stimmt das für (*S*)-**3** berechnete Spektrum gut mit dem der (*S*)-konfigurierten

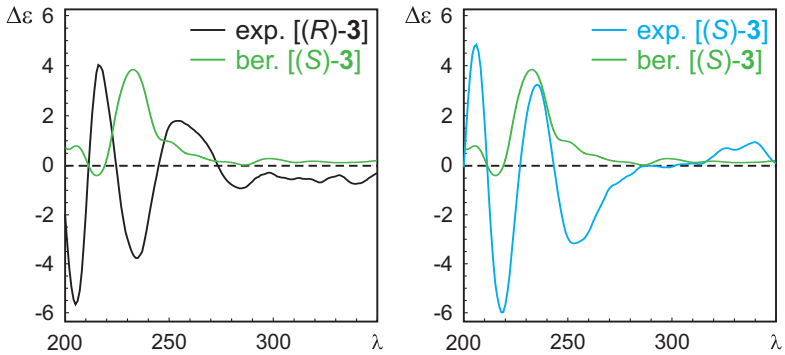


Abb. 4.14 Vergleich des MD-berechneten CD-Spektrums von (*S*)-**3** mit den experimentell aufgenomenen Spektren von (*R*)-**3** (links) und (*S*)-**3** (rechts)

Referenzverbindung überein. Da jedoch gerade diese Bande als Detektions-Bande bei der HPLC-CD-Kopplung benutzt wurde, war das Ergebnis noch unbefriedigend. So wurde zusätzlich für (*S*)-**3** das CD-Spektrum nach der Boltzmann-Methode berechnet. Hierzu wurde eine DFT-Konformationsanalyse unter Verwendung des TZP-Basis-Satzes[185] und der B3LYP-Methode[186,187] durchgeführt. Für (*S*)-**3** wurden so zwei Konformere gefunden (Abb. 4.15): In Konformer (*S*)-$\mathbf{3_{EQ}}$ steht der

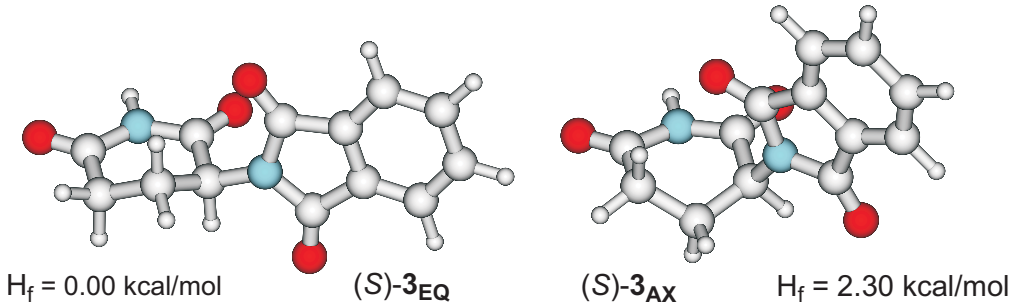


Abb. 4.15 3D-Struktur der gefundenen Konformere von (*S*)-**3**

Phthalimidrest äquatorial am Glutarimidrest, im Konformer (*S*)-$\mathbf{3_{AX}}$, welches einen um 2.30 kcal·mol^{-1} höheren Energieinhalt besitzt, dagegen axial. Die Einzel-CD-Spektren der beiden Strukturen wurden nach erfolgter Boltzmann-Wichtung zum Gesamt-CD-Spektrum addiert und mit den experimentellen CD-Spektren von (*R*)-**3** und (*S*)-**3** verglichen (Abb. 4.16).

Die Übereinstimmung im Falle des (*S*)-Thalidomids [(*S*)-**3**] (Abb. 4.16 links) ist jetzt weitaus besser, als es in der MD-Studie der Fall war: Auch die Bande bei 255 nm wird nun wiedergegeben. Zur eindeutigen Feststellung, ob sich das CD-Verhalten durch die Einführung eines neuen Stereozentrums ändert, konnten jetzt beide Methoden für die Berechnung der CD-Spektren der Metabolite eingesetzt werden.

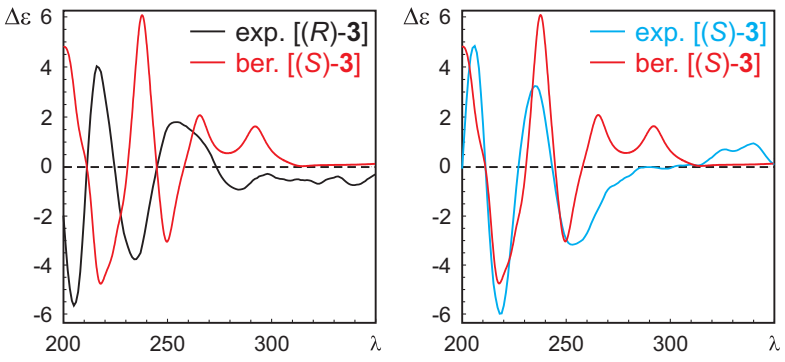


Abb. 4.16 Vergleich des BM-berechneten CD-Spektrums von (*S*)-**3** mit den experimentell aufgenommenen Spektren von (*R*)-**3** (links) und (*S*)-**3** (rechts)

4.2.4 Berechnung der CD-Spektren der Metabolite *cis*-9, *trans*-9 und 10

Zunächst wurden unter Verwendung der MD-Methodik mit identischen Parametern auch die CD-Spektren der (3'*S*)-konfigurierten Enantiomere von *cis*-**9**, *trans*-**9** und **10** berechnet und mit dem für (*S*)-**3** berechneten Spektrum verglichen (Abb. 4.17).

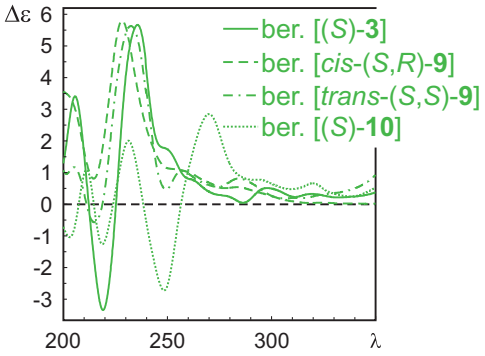


Abb. 4.17 Vergleich aller nach der MD-Methodik berechneten CD-Spektren der (3'*S*)-konfigurierten Enantiomere von **3**, *cis*-**9**, *trans*-**9** und **10**

Man erkennt in Abb. 4.17 eindeutig, daß sich weder bei der Hydroxylierung am Glutarimidrest [*cis*-(*S*,*R*)-**9** und *trans*-(*S*,*S*)-**9**] noch bei der Einführung eines neuen Stereozentrums am Phthalimidrest [(*S*)-**10**] der Trend des CD-Kurven-Verlaufes ändert.[c] Da die CD-Berechnung der Referenzverbindung (*S*)-**3** in Kapitel 4.2.3 (S. 49) nach der Boltzmann-Methodik ein besseres Ergebnis geliefert hatte, sollte zumindest für zwei der Metabolite, *cis*-(*S*,*R*)-**9** und (*S*)-**10**, das CD-Spektrum auch nach dieser Methode berechnet werden. *Trans*-**9** wurde hier nicht untersucht, da auch kein Referenzmaterial für die Messung eines CD-Spektrums von 200 nm – 350 nm zum Vergleich zur Verfügung stand, sich bei der MD-Studie schon gezeigt hatte, daß keine Änderung gegenüber den anderen Verbindungen auftritt und die DFT-Konformationsanalysen durchaus rechenzeitaufwendig waren.

Die bei der Konformationsanalyse gefundenen Minima ließen sich in zwei Gruppen einteilen: die mit äquatorialer und die mit axialer Grundstruktur, wobei erstere eine deutlich niedrigere Bildungsenthalpie ΔH_f besaßen. Diese beiden Grundgeometrien waren fast identisch mit den beiden Minima von (*S*)-**3** (Kap. 4.2.3, S. 49). Im einzelnen fanden sich im Falle von *cis*-(*S*,*R*)-**9** vier Minima (Zwei Möglichkeiten für den

[c] Im Falle von (*S*)-**10** kommen zwar noch Banden bei 250 nm und 275 nm hinzu, der generelle Kurvenverlauf bis 250 nm ist jedoch identisch mit dem der CD-Spektren von (*S*)-**3**, *cis*-(*S*,*R*)-**9** und *trans*-(*S*,*S*)-**9**.

Glutarimidrest × zwei Möglichkeiten für die Hydroxy-Gruppe an C-5′) und bei **10** acht Minima (Zwei Möglichkeiten für den Phthalimidrest × zwei Möglichkeiten für den Glutarimidrest × zwei Möglichkeiten für die Hydroxy-Gruppe an C-5). Die globalen Minima für *cis*-(*S*,*R*)-**9** und (*S*)-**10** sind in Abb. 4.18 dargestellt.

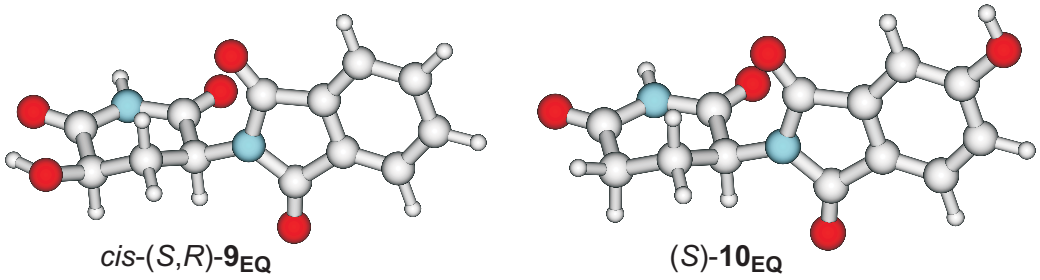


Abb. 4.18 3D-Strukturen der globalen Minima der (3′*S*)-konfigurierten Enantiomere von *cis*-**9** (links) und **10** (rechts)

Nach Boltzmann-Wichtung der berechneten Einzel-CD-Spektren ergaben sich schließlich die in Abb. 4.19 mit dem ebenso berechneten CD-Spektrum von (*S*)-**3** verglichenen Gesamt-CD-Spektren. Man erkennt in Abb. 4.19 zudem eindeutig, daß sich bei der Berechung der CD-Spektren des Edukts und der Metabolite mit der gleichen absoluten Konfiguration an C-3′ weder wesentliche Änderungen im Kurvenverlauf noch eine Vorzeichenumkehr ergeben haben. Damit war klar, daß die oben beschriebene Möglichkeit **III** (Abb. 4.10, S. 47) die experimentellen Befunde richtig erklärte.

Daß *cis*-**9** während der Biotransformation immer mit umgekehrter absoluter Konfiguration gebildet wurde als die anderen beiden Metabolite, ließ sich damit erklären,

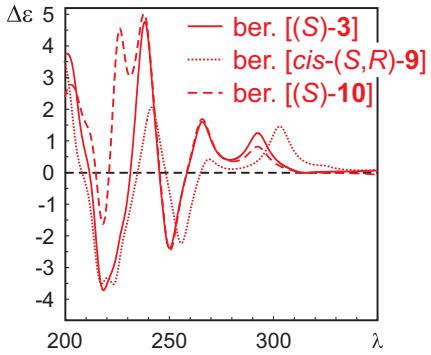


Abb. 4.19 Vergleich aller nach der Boltzmann-Methodik berechneten CD-Spektren der (3′*S*)-konfigurierten Enantiomere von **3**, *cis*-**9** und **10**

daß zuerst nur das konfigurativ labilere *trans*-**9** entstand, welches dann unter physiologischen Bedingungen an C-3′ zum stabileren *cis*-**9** epimerisierte. Zusammen mit den schon beschriebenen Produktverhältnissen ergab sich folglich das in Abb. 4.20 gezeigte Muster für die Biotransformation von Thalidomid (**3**).

Unter Mithilfe der HPLC-CD-Kopplung konnte hier durch die quantenchemische Berechnung der CD-Spektren einer ganzen Klasse von Verbindungen die Stereochemie der Metabolisierung von Thalidomid (**3**) aufgeklärt werden. Naßchemische Verfahren wären aufwendiger und langwieriger gewesen als das hier eingesetzte theoretische Verfahren, welches sich damit wieder einmal als ein wertvolles Hilfsmittel zur Lösung vieler stereochemischer Fragestellungen der Natur- und Wirkstoffchemie erwiesen hatte.

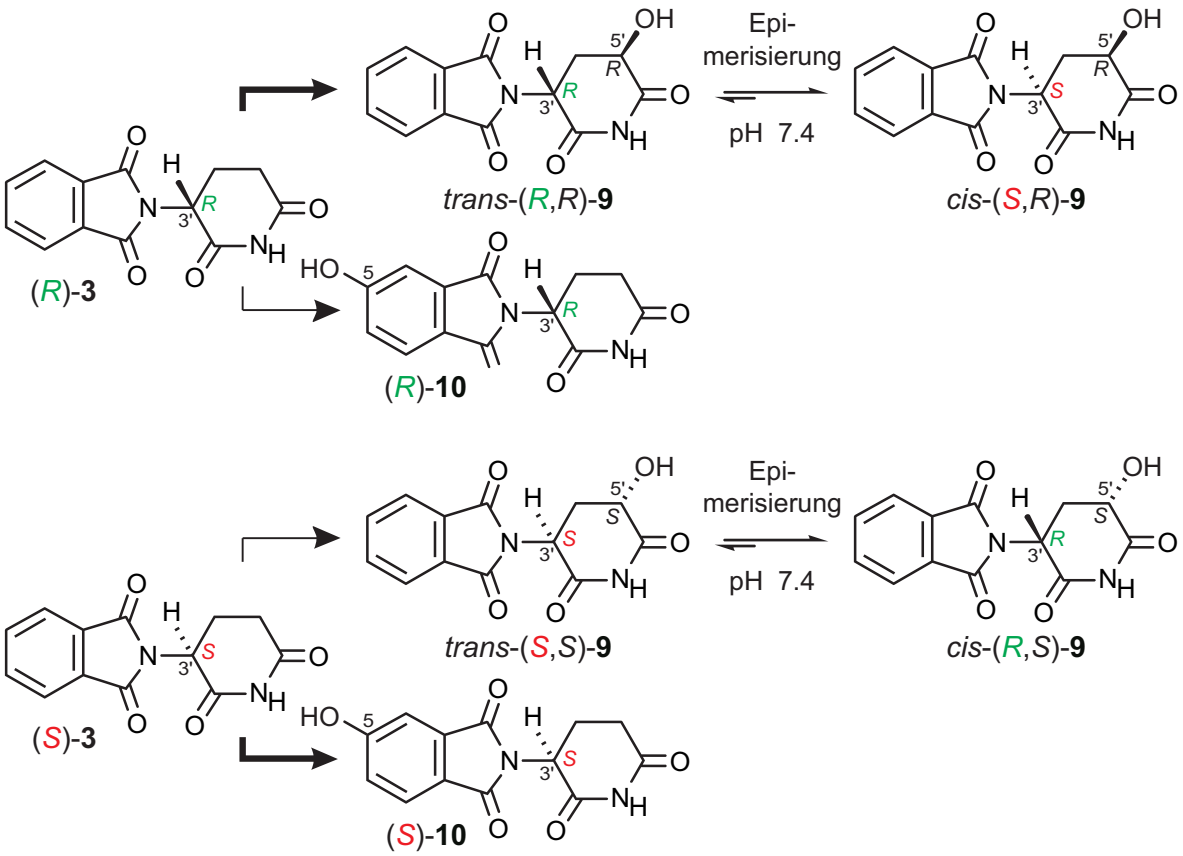


Abb. 4.20 Übersicht der Produkte bei der Biotransformation von (*R*)-Thalidomid [(*R*)-**3**] (oben) und (*S*)-Thalidomid [(*S*)-**3**] (unten) [Die Farben der Stereozentren korrespondieren mit denen der Abb. 4.9 (S. 46) bis Abb. 4.11 (S. 47)]

Kapitel 5

Aufklärung der absoluten Konfiguration von Naturstoffen

5.1 Naturstoffe mit Axialchiralität

5.1.1 Knipholon (11) und sein Anthron 12

Die beiden ersten bekannten Phenylanthrachinone[6,188] – Knipholon (**11**) und sein Anthron **12** – wurden 1984[189] bzw. 1993[190] als Hauptinhaltsstoffe der Wurzeln von *Kniphofia foliosa* isoliert (Abb. 5.1, S. 56). Später folgten neben Arten der Gattungen *Senna* und *Bulbinella* auch *Bulbine*-Arten, in denen Phenylanthrachinone und insbesondere **11** und **12** gefunden wurden.[191,192,193,194] So konnte D. Menche aus unserem Arbeitskreis in Kooperation mit dem Arbeitskreis von Prof. B. M. Abegaz (Gaborone, Botswana) aus mehreren *Bulbine*-Arten, darunter auch aus *Bulbine frutescens*, neben weiteren Phenylanthrachinonen auch Knipholon (**11**) und sein Anthron **12** isolieren (Abb. 5.1, S. 56).[57,162,195,196,197,198,199]

In der Volksmedizin werden *Bulbine*-Arten bei Magenbeschwerden, Ruhr, Hautausschlägen und Rheuma verwendet.[189,200] Es waren jedoch vor den Untersuchungen von D. Menche[57,162,195,196,197,198,199] an *Bulbine*-Arten und deren Inhaltsstoffen bisher keine biologischen Aktivitäten von Phenylanthrachinonen bekannt.[191] In Zusammenarbeit mit dem Tropeninstitut in Basel konnte bei Phenylanthrachinonen sehr hohe antiplasmodiale Aktivität bei gleichzeitiger niedriger Cytotoxizität festgestellt werden.[195] Knipholon-Anthron (**12**) stellte sich als die aktivste Verbindung heraus, die durchaus vergleichbare Aktivität besitzt wie der Standard Chloroquin.[195]

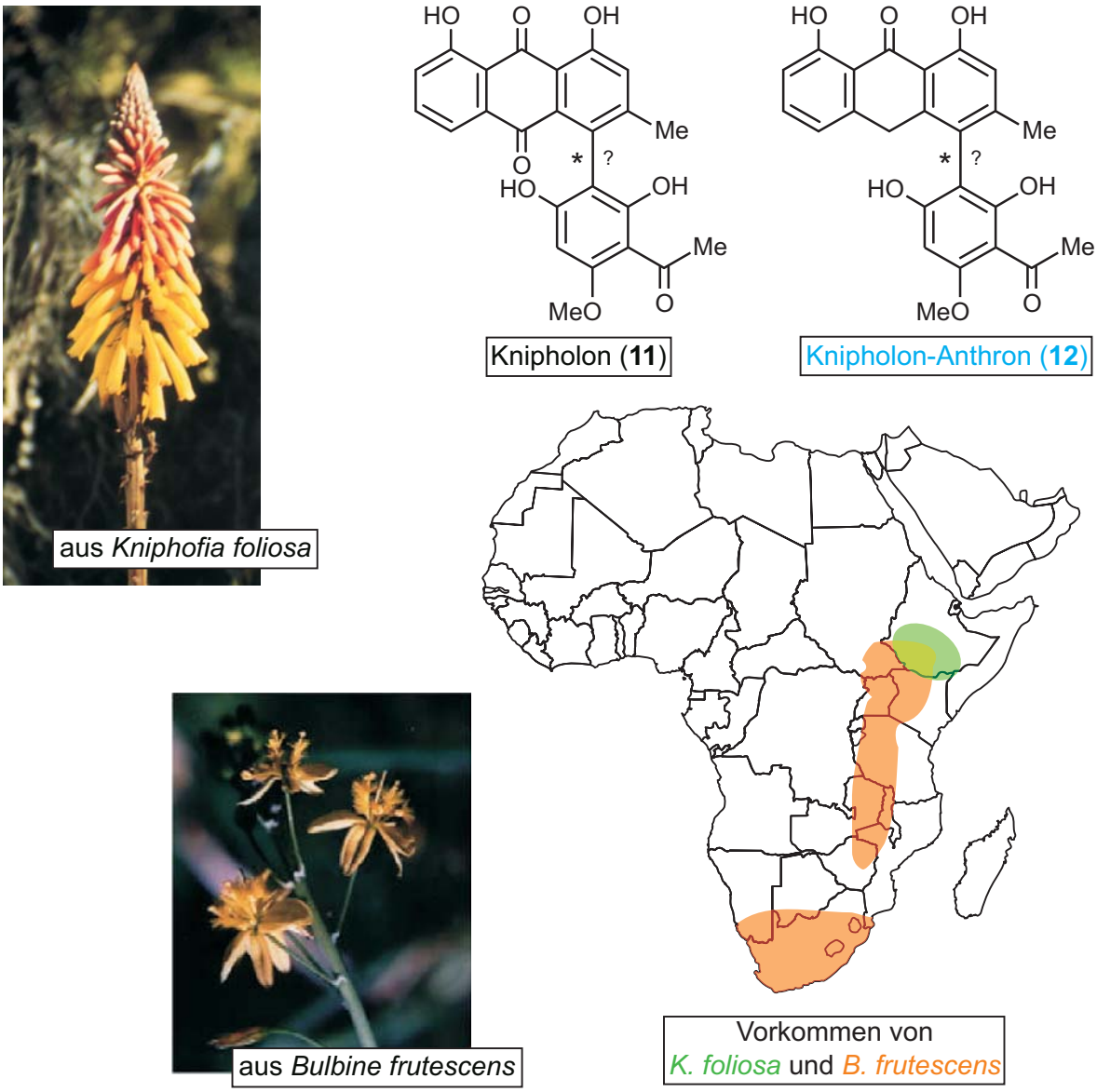


Abb. 5.1 Knipholon (**11**) und sein Anthron (**12**) aus *Bulbine frutescens* [Fotos: G. Bringmann (*K. foliosa*), D. Menche (*B. frutescens*)]

Trotz der langen Kenntnis von **11** und **12** wurde deren absolute Konfiguration erst im Rahmen der Strukturaufklärung in unserem Arbeitskreis von J. Kraus[138,196] durch die Anwendung der Boltzmann-Methodik aufgeklärt. Hier konnten die Biarylachsen beider Verbindungen als (*M*)-konfiguriert bestimmt werden. Aufgrund anfänglicher Probleme bei der Aufklärung der Absolutkonfigurationen[138] sollten die CD-Spektren beider Verbindungen auch unter Verwendung des MD-Ansatzes berechnet werden. Hierzu wurden MM3-MD-Simulationen[78,79,80,81,82] bei 300 K und einem Temperaturkupplungsfaktor von 200 fs als Basis für die CD-Berechnung herangezogen.

Die berechneten CD-Spektren von **11** und **12** werden in Abb. 5.2 (S. 57) mit den experimentellen CD-Spektren verglichen. Für die absolute Konfiguration an den

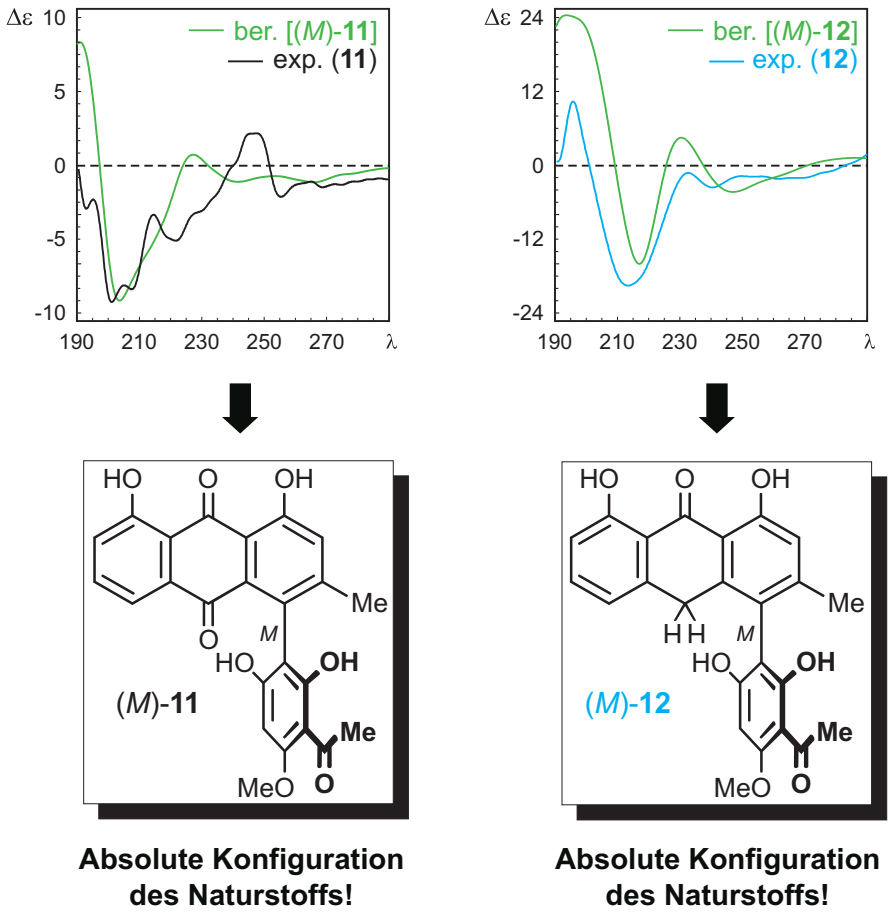


Abb. 5.2 Bestätigung der absoluten Konfiguration von Knipholon (**11**) und seinem Anthron **12** durch CD-Spektren-Vergleich

chiralen Achsen der beiden Naturstoffe **11** und **12** konnte auf diese Weise die zuvor bestimmte (*M*)-Konfiguration bestätigt werden.

Im Anschluß an die theoretischen Studien gelang es D. Menche, **11** zu **12** zu reduzieren und umgekehrt **12** zu **11** zu oxidieren, wobei sich die chiroptischen Eigenschaften der Produkte nicht von denen der authentischen Naturstoffe unterschieden. Wie schon durch beide angewandten theoretischen Methoden war damit auch von experimenteller Seite her bewiesen, daß beide Naturstoffe dieselbe absolute Konfiguration an der stereogenen Achse besitzen müssen, welche durch die voneinander unabhängige Anwendung von Boltzmann- und MD-Methodik eindeutig als (*M*)-konfiguriert bestimmt worden war.

Dieses Beispiel zeigt einmal mehr, daß sowohl der Boltzmann- als auch der MD-Ansatz zuverlässige Hilfsmittel bei der Bestimmung der Konfiguration axialchiraler Naturstoffe sind.

5.1.2 Dioncophyllin E (13)

Naphthylisochinolin-Alkaloide (NIQs) und ihre Produzenten, tropische Lianen der Familien Ancistrocladaceae und Dioncophyllaceae, sind sind eines der Hauptarbeitsgebiete unseres Arbeitskreises.[6,44,45] Aus der Familie der Dioncophyllaceaen sind bis heute lediglich drei Gattungen mit jeweils einer Art bekannt: Neben *Habropetalum dawei* und *Triphyophyllum peltatum* ist dies *Dioncophyllum tholonnii*, eine bis zu 40 m hoch werdende, in den tropischen Regenwäldern des Kongo-Gebietes und Gabuns gefundene Liane, deren flache Samen einen Durchmesser von bis zu 10 cm erreichen können.[201,202] Die Blätter der Pflanze werden in der Volksmedizin gegen Altersschwäche, als Aphrodisiakum und als Mittel gegen die Folgen übermäßigen Alkoholgenusses eingesetzt. Lepraflecken behandelt man mit frischem Wurzelmark.[203,204]

K. Messer gelang es, aus *Dioncophyllum tholonnii* das erste 7,3′-gekuppelte NIQ aus einer Dioncophyllaceae-Art – Dioncophyllin E (**13**) – zu isolieren (Abb. 5.3).[58,184]

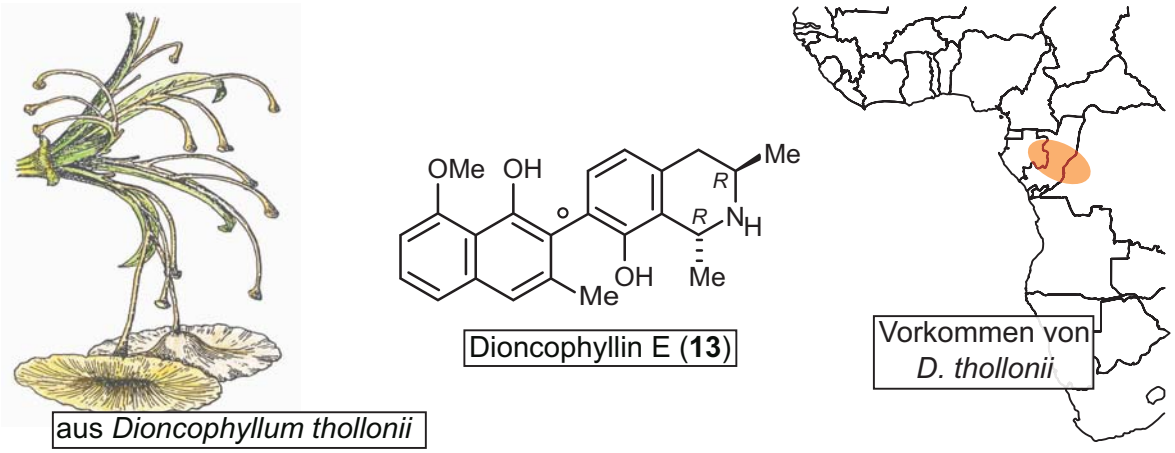


Abb. 5.3 Dioncophyllin E (**13**) aus *Dioncophyllum tholonnii* (Westafrika) [Skizze: koloriert von G. Bringmann nach Lit. 205]

Im Rahmen der Strukturaufklärung stellte K. Messer fest, daß sich die beiden Atrop-Diastereomere **13a** und **13b** bei Raumtemperatur langsam ineinander umwandeln.[a] Dies führte zunächst zu Schwierigkeiten bei der Strukturaufklärung, da in den NMR-Spektren immer Atrop-Diastereomere nebeneinander vorlagen. Doch nachdem K. Messer durch Anwendung von HPLC-Techniken die Trennung der

[a] K. Wolf[206] und K. Messer[184] bestimmten unter Verwendung der semiempirischen AM1-Methode[142] und HPLC-Untersuchungen bei verschiedenen Temperaturen eine Halbwertszeit von neun Stunden bei 20° C für die Epimerisierung des Dioncophyllins E (**13**).

beiden Epimere gelungen war, konnte er mit Hilfe der HPLC-CD-Kopplung auch die CD-Spektren beider Verbindungen aufnehmen (Abb. 5.4).

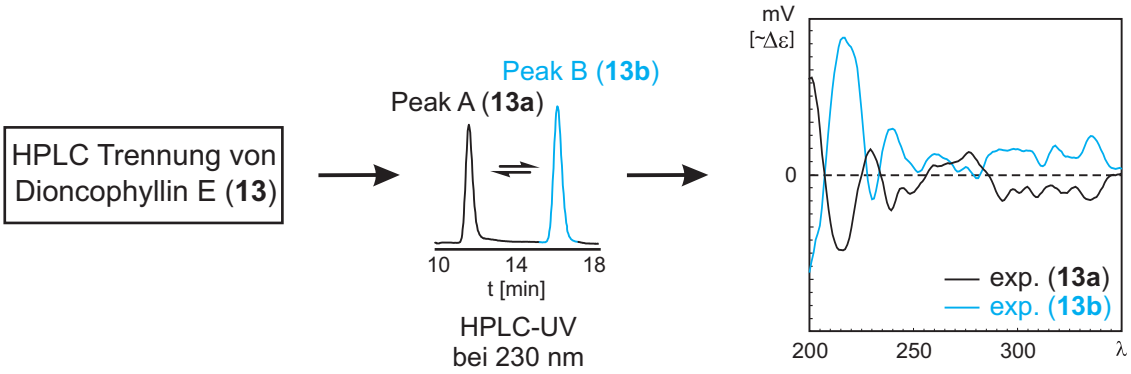


Abb. 5.4 HPLC-Trennung und Aufnahme der CD-Spektren von **13a** und **13b**

Diese sind fast spiegelbildlich, wie man es für atrop-diastereomere Biarylverbindungen aufgrund des dominierenden axialen Anteils des CD-Spektrums auch erwartet. Charakteristisch für die CD-Spektren ist die ausgeprägte negative Bande im Bereich um 215 nm: Im Falle des schnelleren Epimers – Peak A (**13a**) in Abb. 5.4 – hat sie hier ein negatives, im Fall von Peak B (**13b**) ein positives Extrem.

Nach den guten Erfahrungen mit der MD-Methode bei der Untersuchung des Circular-Dichroismus von Dioncophyllin A (**6**) (Kap. 3.3, S. 34), welches an der Achse auch sehr flexibel, wenn auch konfigurativ stabil ist, sollte diese Methode zur Aufklärung der absoluten Achsenkonfiguration von Dioncophyllin E (**13**) zum Einsatz kommen. Die CD-Spektren wurden basierend auf Tripos-MD-Läufen[88,89,90] bei 300 K und einem Temperaturkupplungsfaktor von 280 fs berechnet. Die theoretischen Spektren weisen sehr schön zwei entgegengesetzte Couplets auf (Abb. 5.5).

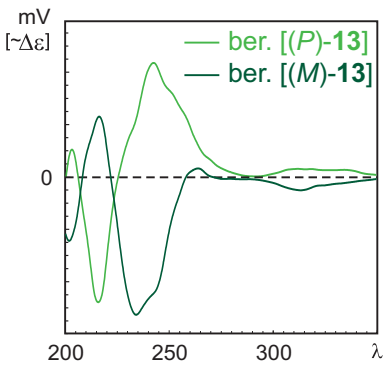


Abb. 5.5 Die MD-berechneten CD-Spektren von (*P*)-**13** und (*M*)-**13**

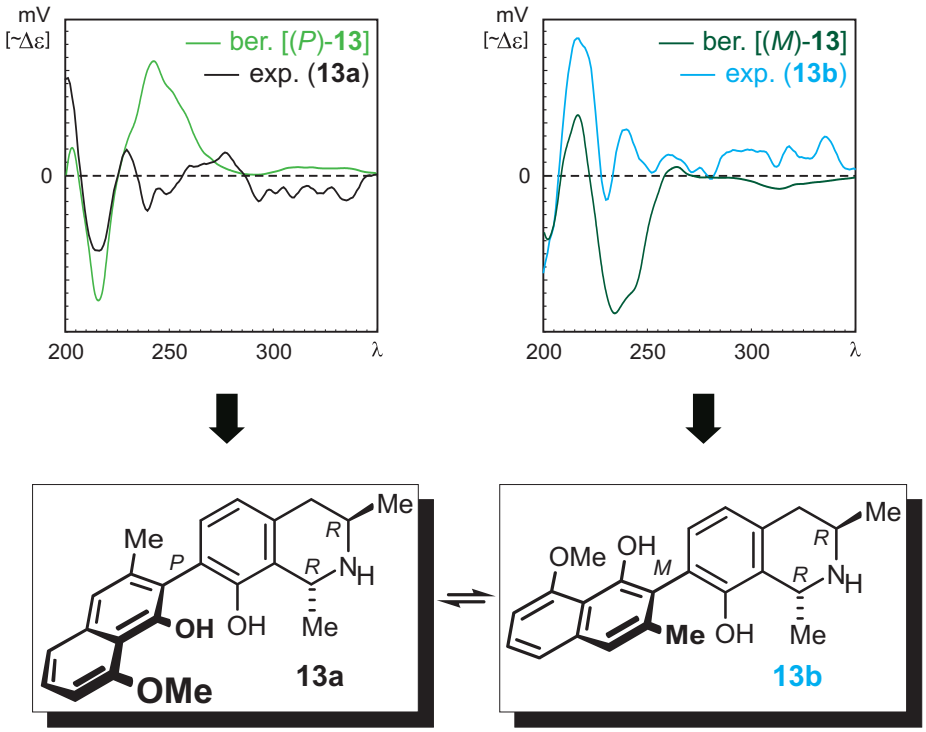


Abb. 5.6 Zuordnung der absoluten Konfiguration der Biarylachsen von **13a** und **13b** durch CD-Spektren-Vergleich

In Abb. 5.6 werden die theoretischen Gesamt-CD-Spektren von (*M*)-**13** und (*P*)-**13** mit den HPLC-CD-Spektren der beiden Atrop-Diastereomere **13a** und **13b** verglichen. Hierdurch kann die Achsenkonfiguration des schnelleren Epimers **13a** (Abb. 5.6 links) als (*P*)-konfiguriert und die des langsameren Epimers **13b** (Abb. 5.6 rechts) entsprechend als (*M*)-konfiguriert bestimmt werden.

Die quantenchemische Berechnung von CD-Spektren hat sich hier in Kombination mit der HPLC-CD-Kopplung als außerordentlich wertvoll erwiesen: Ohne das Zusammenspiel dieser beiden Methoden, die sich bei der Bestimmung der Absolutkonfiguration von Naturstoffen perfekt ergänzen, wäre die Aufklärung der Achsenkonfiguration von Dioncophyllin E (**13**) naßchemisch bzw. durch NMR-spektroskopische Methoden schwieriger gewesen.

5.2 Rein zentrochirale flexible Naturstoffe

5.2.1 Antidesmon (14)

Der in den Regenwäldern Äquatorialafrikas beheimatete Baum *Antidesma membranaceum* kann bis zu 20 m Höhe erreichen. Er gehört innerhalb der Familie der Euphorbiaceaen zur Unterfamilie der Phyllanthoideae.[207,208] Aus Wurzeln, Rinde und Blättern der Pflanze wurde von A. Buske im Arbeitskreis von Prof. G. Adam (Halle) die neue Verbindung Antidesmon (**14**) isoliert (Abb. 5.7). Nach anfänglichen Problemen bei der Konstitutionsaufklärung[59,209] konnte diese zusammen mit der Biosynthese der Verbindung in unserem Arbeitskreis gelöst werden.[60,210]

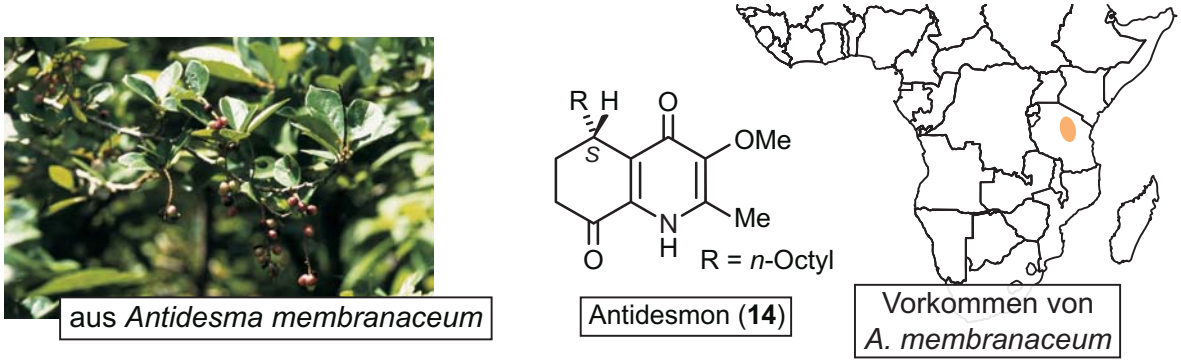


Abb. 5.7 Antidesmon (**14**) aus *Antidesma membranaceum* [Foto: A. Buske, AK Adam]

Nachdem CD-Berechnungen der zunächst diskutierten Struktur mit der BM-Methodik durchgeführt worden waren,[137,211] sollte nun die zwischenzeitlich eingeführte MD-Methodik[50,51] angewandt werden, da bei der ersten Untersuchung die Erfahrung gemacht worden war, daß der Octylrest aufgrund seiner Flexibilität durch eine Konformationsanalyse nicht einfach zu beschreiben ist: Damals war der im Programm-Paket Sybyl[88] implementierte Kraftfeld-basierte Random-Search-Algorithmus[88] zur Auffindung des globalen Minimums der Verbindung verwendet worden. Anschließend war dessen Octylrest-Geometrie bei der semiempirischen Konformationsanalyse vorgegeben und nicht mehr variiert worden.

Mit der MD-Methode[50,51] stand nun ein Werkzeug zur Verfügung, mit dem der gesamte Konformationsraum von Antidesmon (**14**) im Prozeß der CD-Berechnung berücksichtigt werden konnte. Als Problem ergab sich hierbei allerdings, daß Antidesmon (**14**) prinzipiell in zwei tautomeren Formen auftreten kann (Abb. 5.8, S. 62): einer Pyridon-Form (**14a**) und einer Hydroxypyridin-Form (**14b**).

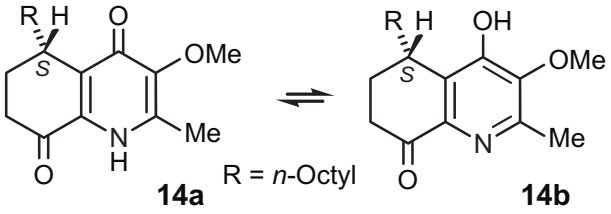


Abb. 5.8 Tautomere Formen von Antidesmon (**14**): die Pyridon-Form **14a** und die Hydroxypyridin-Form **14b**

Da bei Kraftfeld-basierten Molekulardynamik-Simulationen Tautomere nicht berücksichtigt werden können, wurden die theoretischen CD-Untersuchungen an *N*-Methylantidesmon (**15**) durchgeführt. Diese Verbindung entspricht der „ausgefrorenen“ Pyridon-Form **14a**. Das theoretische CD-Spektrum von **15** wurde basierend auf einer MD-Trajektorie bei einer virtuellen Temperatur von 400 K und einem Temperaturkupplungsfaktor von 120 fs willkürlich für das (*R*)-Isomer berechnet.

M. Wohlfarth aus unserem Arbeitskreis stellte **15** unter Erhalt der Absolutkonfiguration des stereogenen Zentrums durch Methylierung von **14** mit Diazomethan dar.[60,212] Der Vergleich des experimentellen CD-Spektrums mit den berechneten CD-Spektren von **15** (Abb. 5.9) ergab eindeutig, daß **15** – und damit auch der Naturstoff **14** selbst – (*S*)-konfiguriert ist. Trotz der Problematik, die sich durch die Existenz von Tautomeren für die MD-Methodik ergab, wurde hier, nach *N*-Methylierung von **14**, das CD-Spektrum einer Verbindung berechnet, deren flexibler Octylrest bis dahin große Schwierigkeiten bereitet hatte.

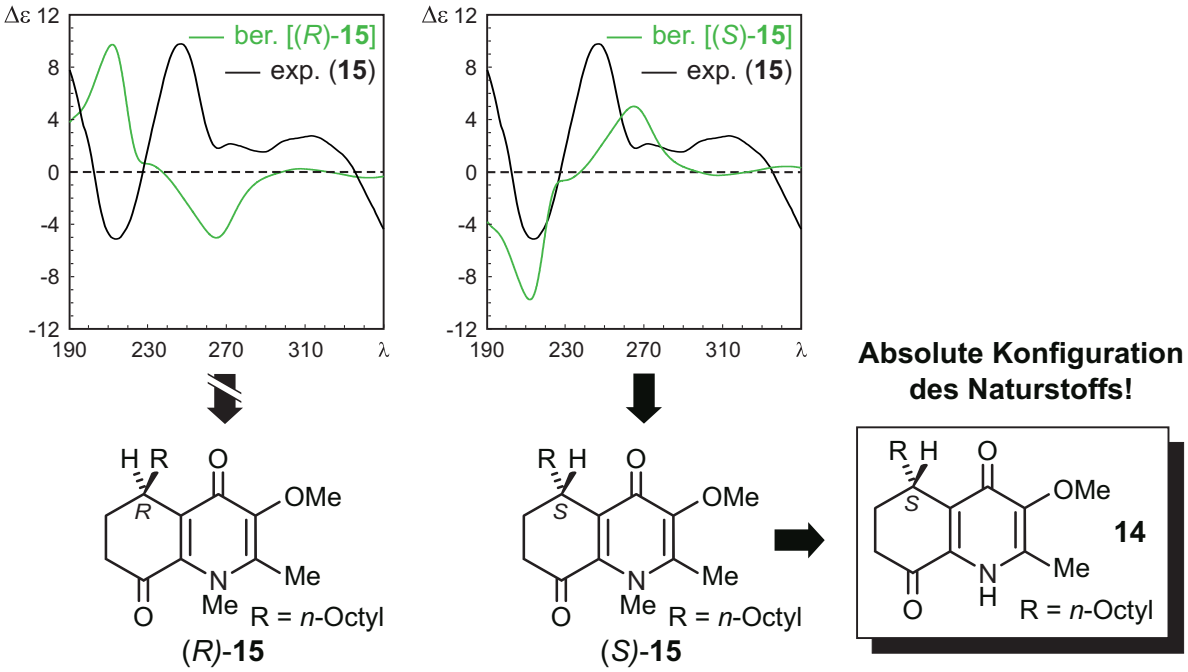
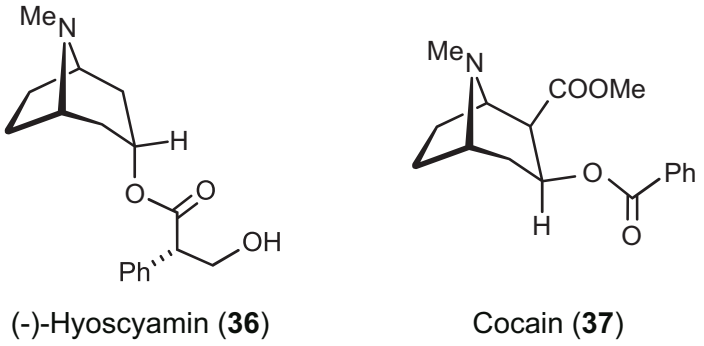


Abb. 5.9 Vergleich der theoretischen CD-Spektren von (*S*)-**15** und (*R*)-**15** mit dem experimentellen CD-Spektrum von **15** und Aufklärung der absoluten Konfiguration von Antidesmon (**14**)

5.2.2 Erythroceylanin A (16)

Tropan-Alkaloide[213,214] sind eine Klasse von Sekundärmetaboliten, die u. a. in Arten der Familie der Erythroxylaceae vorkommen.[215,216] Die dieser Familie zugehörige Gattung *Erythroxylum* umfaßt etwa 250 Arten, die nicht immer leicht zu unterscheiden sind.[207,217,218] Einige dieser in den Tropen beheimateten Arten werden – neben ihrer Verwendung als Rauschmittel – in der Volksmedizin u. a. als fiebersenkende, analgetische und antiasthmatische Mittel eingesetzt.[219] Man teilt die über 150 bekannten[213] Tropan-Alkaloide strukturell in zwei Grundtypen ein: die Atropin- und die Cocain-Gruppe.[220] Einige ihrer Vertreter besitzen ausgeprägte biologische Aktivitäten.[221] Namensgeber des ersten Grundtyps ist das (-)-Hyoscyamin (**36**) aus der Tollkirsche *Atropa belladonna*, dessen racemische Form als Atropin bekannt ist (Abb. 5.10 links). Es ist aufgrund seiner Eigenschaft als



(-)-Hyoscyamin (**36**) Cocain (**37**)

Abb. 5.10 (-)-Hyoscyamin (**36**) und Cocain (**37**)

Blocker der muscarinischen Acetylcholin-Rezeptoren ein starkes Gift, wirkt als Lokalanästhetikum, hat lindernde Wirkung auf die Symptome der Parkinsonschen Krankheit[222] und wird als Antidot bei Vergiftungen mit Organophosphorsäureestern eingesetzt.[221] Der zweite Grundtyp ist nach seinem bekanntesten Vertreter, dem Cocain (**37**) (Abb. 5.10 rechts), benannt. Es ist das Hauptalkaloid des Cocastrauches *Erythroxylum coca* und wird weltweit als Rauschmittel verwendet.[223] Seine Aktivität gegen Insektenlarven[224] hingegen ist weitgehend unbekannt.

Erythroxylum zeylanicum ist ein bis zu drei Meter hoher Strauch,[225] der als einzige von fünf in Sri Lanka vorkommenden *Erythroxylum*-Arten, auf der Insel endemisch ist.[226] Aus *Erythroxylum zeylanicum* war das neue Tropan-Alkaloid Erythroceylanin A (**16**) von Dr. A. Wickramasinghe (Peradeniya, Sri Lanka) isoliert worden (Abb. 5.11, S. 64). Die Aufklärung von Konstitution[a] und relativer Konfiguration wurde von C. Günther in unserem Arbeitskreis durchgeführt.[61,227]

[a] Zur in Abb. 5.11 (S. 64) gezeigten Numerierung: Der Acetoxy-Substituent befindet sich – entsprechend der IUPAC-Empfehlung, stets die Bezifferungsweise von Molekülen zu wählen, die zu den kleinsten Positionsziffern für Substituenten führt – an C-6, ohne daß damit bereits eine Aussage über die absolute Konfiguration dieses Moleküls getroffen wird.

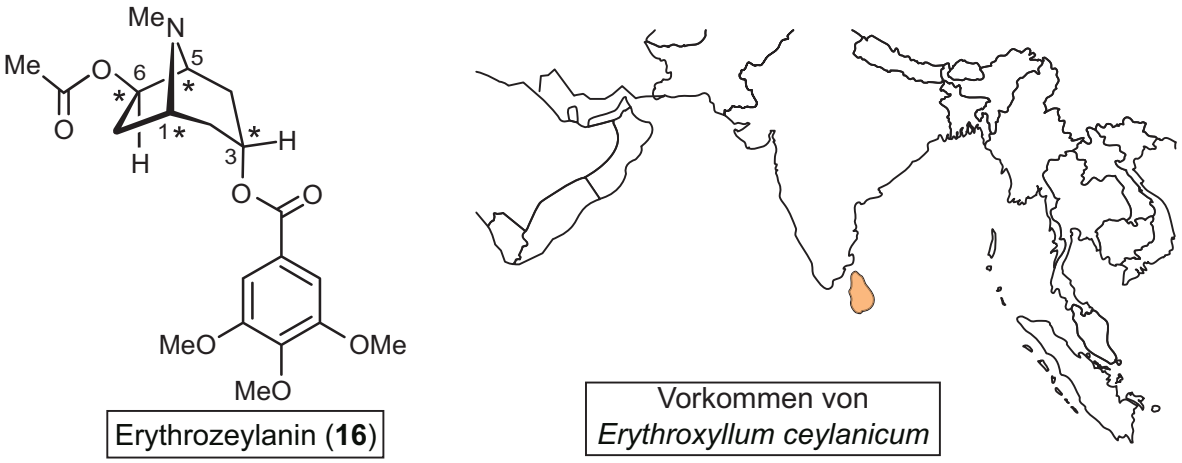


Abb. 5.11 Erythroceylanin A (**16**) aus *Erythroxylum zeylanicum*

Zur Aufklärung der Absolutkonfiguration chiraler Tropan-Alkaloide ist in der Literatur bisher nur wenig beschrieben. Eine Möglichkeit wäre der chemische Abbau zu substituierten Äpfelsäurederivaten und der anschließende Vergleich mit authentischen Verbindungen.[228,229] Dies ist jedoch eine äußerst zeitraubende und aufwendige Prozedur. Daher sollte versucht werden, die Absolutkonfiguration von Erythroceylanin A (**16**) unter Verwendung von quantenchemischen CD-Berechnungen zu bestimmen. Die Anwendung der BM-Methodik schied aufgrund der Flexibilität des an das Tropangerüst gebundenen Chromophors aus: Dieser, eine 3,4,5-Trimethoxybenzoyloxy-Einheit, die an das Tropan-Gerüst α- und damit *endo*-gebunden ist, hat zu viele Freiheitsgrade (Abb. 5.12), als daß eine Konformationsanalyse unter vertretbarem Zeitaufwand hätte durchgeführt werden können. Das CD-Spektrum wurde also basierend auf einer MD-Trajektorie willkürlich für die (*S*,*S*,*R*,*S*)-Konfiguration berechnet. Zur Anwendung kam hiebei das MM3-Kraftfeld[78,79,80,81,82] bei 400 K, und es wurde ein Temperaturkupplungsfaktor von 500 fs gewählt.

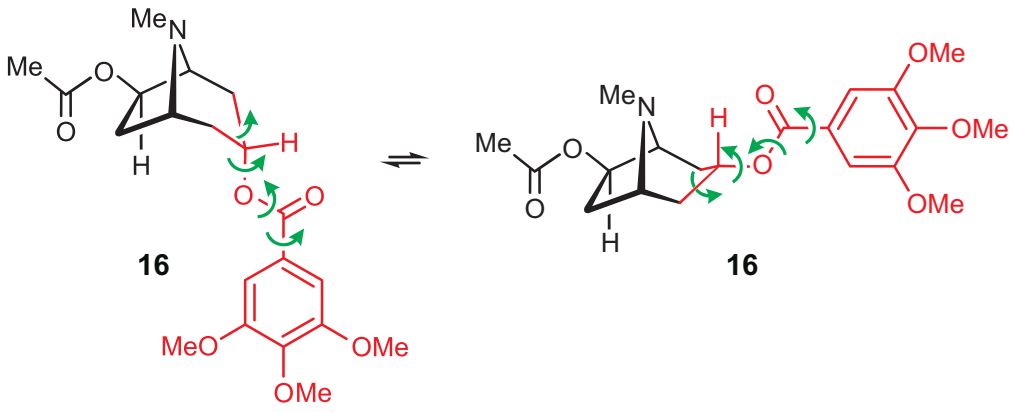


Abb. 5.12 Flexibilität von Erythroceylanin A (**16**)

Wie in Abb. 5.13 zu sehen, wurde durch den Vergleich der berechneten CD-Spektren für (*S*,*S*,*R*,*S*)-**16** und (*R*,*R*,*S*,*R*)-**16** mit dem experimentell aufgenommenen CD-Spektrum die absolute Konfiguration von **16** eindeutig als (*R*,*R*,*S*,*R*) bestimmt.

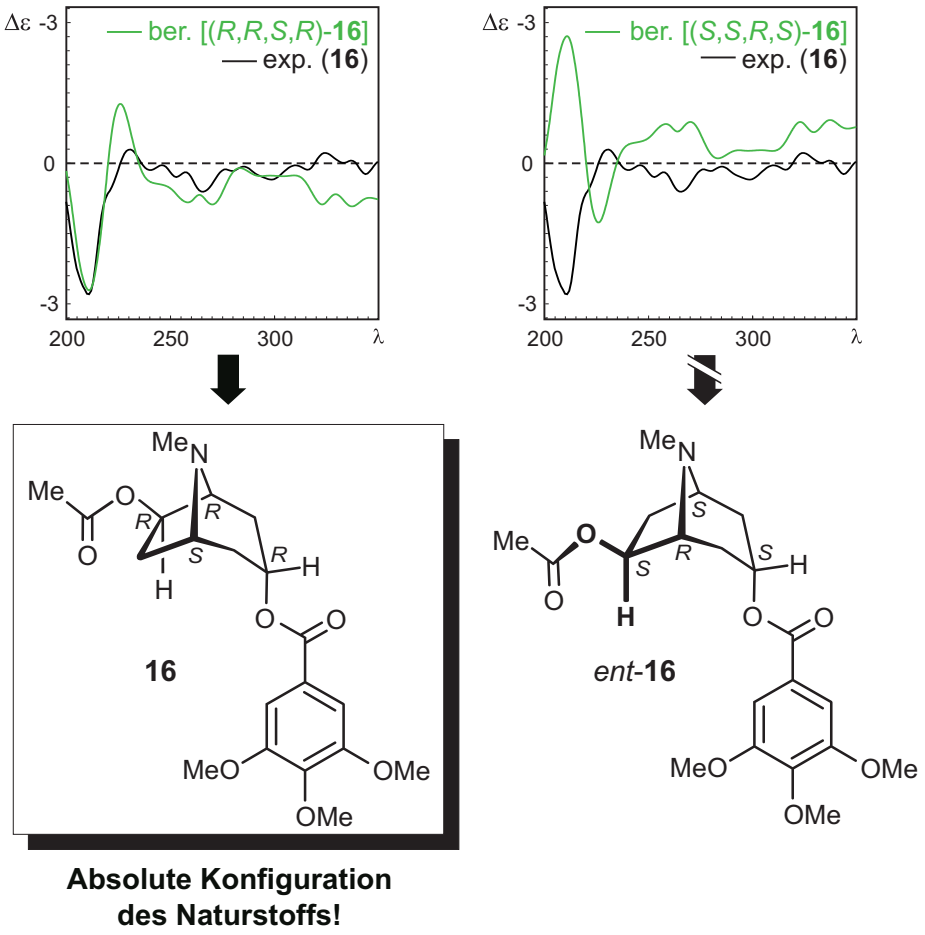


Abb. 5.13 Aufklärung der Absolutkonfiguration von Erythroceylanin A (**16**) durch CD-Spektren-Vergleich

Dieses Beispiel unterstreicht die Notwendigkeit der Anwendung von MD-Simulationen als Basis für die Berechnung von CD-Spektren. Ohne ihre Hilfe wäre es hier, wenn überhaupt, nur unter größten Anstrengungen – nämlich mit der Durchführung einer aufgrund des flexiblen Chromophors aufwendigen Konformationsanalyse oder mit einem komplizierten Abbauexperiment – möglich gewesen, eine Aussage zur Absolutkonfiguration dieses Tropan-Alkaloids zu machen. So hingegen konnte mit vertretbarem Aufwand zum ersten Mal ein Vertreter dieser Substanzklasse unter Verwendung chiroptischer Daten in seiner absoluten Konfiguration aufgeklärt werden.

5.2.3 Sorbicillacton A (17)

Marine Organismen wie Schwämme und ihre assoziierten Mikroorganismen gewinnen zunehmend an Bedeutung bei der Suche nach neuen Strukturtypen und biologisch aktiven Verbindungen.[230,231,232,233] Der Pilz *Penicillium chrysogenum* wurde im Rahmen von Untersuchungen innerhalb des Kompetenzzentrums *BiotecMarin* als Symbiont des im Tyrrhenischen Meer nahe der Insel Elba (Italien) gesammelten Schwamms *Ircinia fasciculata* von S. Steffens aus dem Arbeitskreis von K. Schaumann (Bremerhaven) isoliert und kultiviert. G. Lang aus unserem Arbeitskreis fand unter Anwendung von LCMS/MS-NMR-CD-Techniken in Extrakten dieses Pilzes die neue Verbindung Sorbicillacton A (**17**)[62,63] (Abb. 5.14). In Tests zur biologischen Aktivität hatte sich Sorbicillacton A (**17**) als außerordentlich wirksam erwiesen: Neben antifungiziden und antibakteriellen Eigenschaften weist es auch Aktivität gegen einzellige Parasiten auf und wirkt cytostatisch.[62,63]

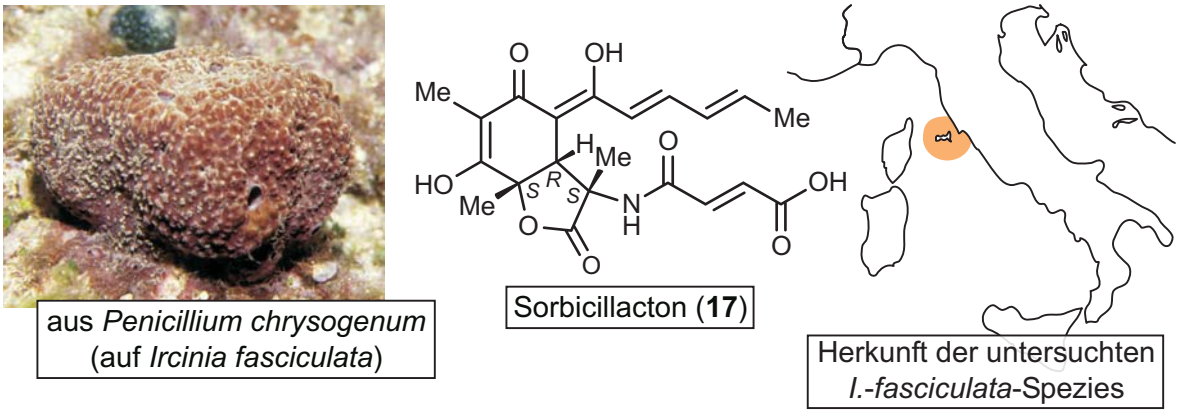


Abb. 5.14 Sorbicillacton A (**17**) aus *Penicillium chrysogenum* (in Symbiose mit *Ircinia fasciculata*) [Foto: `http://www.animalesmarinos.com`[234]]

Nach der Isolierung und Aufklärung von Konstitution und relativer Konfiguration sollte die Bestimmung der absoluten Konfiguration der neuen Verbindung durch quantenchemische Berechnung des CD-Spektrums und anschließenden Vergleich mit dem experimentellen CD-Spektrum erfolgen. Aufgrund der hohen Flexibilität der Verbindung wurde dazu nach der MD-Methodik vorgegangen. Die Berechnung der MD-Simulationen erfolgte bei 500 K willkürlich für das (*S*,*R*,*S*)-Enantiomer. Nach Berechnung und UV-Korrektur des theoretischen CD-Spektrums von (*S*,*R*,*S*)-**17** wurde dieses gespiegelt. Somit erhielt man auch das CD-Spektrum von (*R*,*S*,*R*)-**17** und konnte, wie in Abb. 5.15 (S. 67) gezeigt wird, beide theoretischen

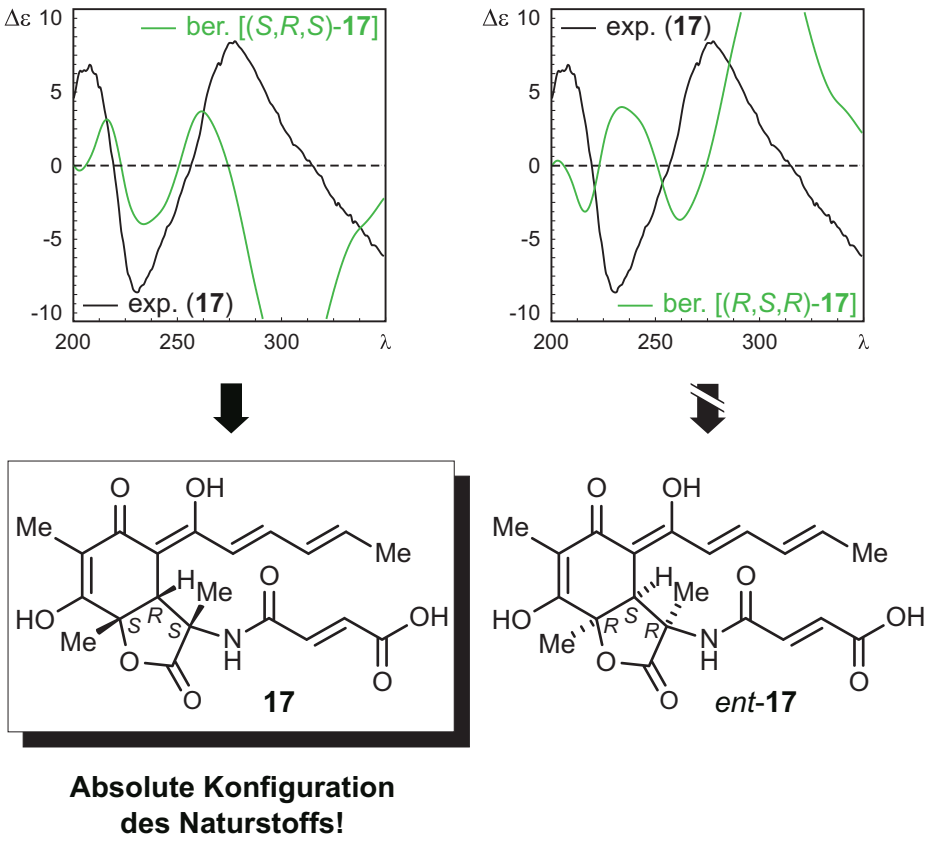


Abb. 5.15 Vergleich der theoretischen von (*S*,*R*,*S*)-**17** und (*R*,*S*,*R*)-**17** mit dem experimentellen CD-Spektrum von Sorbicillacton A (**17**)

CD-Spektren mit dem experimentellen CD-Spektrum der isolierten Verbindung vergleichen. Dieser Vergleich zeigt eindeutig, daß der Naturstoff (*S*,*R*,*S*)-konfiguriert sein muß.

Aufgrund der neuartigen Struktur von Sorbicillacton A (**17**) wäre die Aufklärung der absoluten Konfiguration durch naßchemische Methoden – wie schon im vorigen Kapitel beim Erythroceylanin A (**16**) – auch hier äußerst mühsam gewesen. Wahrscheinlich hätte nur eine Totalsynthese der Verbindung zum Ziel geführt. Auch die Untersuchung von Sorbicillacton A (**17**) nach der Boltzmann-Methodik wäre nicht einfach gewesen, da die beiden Seitenketten aufgrund der vielen Rotationsfreiheitsgrade eine nicht unbeträchtliche Flexibilität aufweisen. Durch die Anwendung der MD-Methodik war es hier jedoch möglich, mit vergleichsweise geringem Aufwand die absolute Konfiguration an den stereogenen Zentren zu bestimmen.

5.2.4 Die Xestodecalactone A (18), B (*cis*-19) und C (*trans*-19)

Im Rahmen von LCMS/MS-NMR-Untersuchungen an Extrakten von *Penicillium cf. montanese*, einem Pilz, der in Symbiose mit dem tropischen Schwamm *Xestospongia exigua* (Isolierung und Herstellung des Extrakts: U. Gräfe, Braunschweig) lebt, wurden von R. Edrada im Arbeitskreis von Prof. P. Proksch (Düsseldorf, vormals Würzburg) die Xestodecalactone A (**18**), B (*cis*-**19**) und C (*trans*-**19**) gefunden (Abb. 5.16). Die Aufklärung von Konstitution und relativer Konfiguration erfolgte in Zusammenarbeit mit M. Heubes, G. Lang und M. Wohlfarth aus unserem Arbeitskreis.[64]

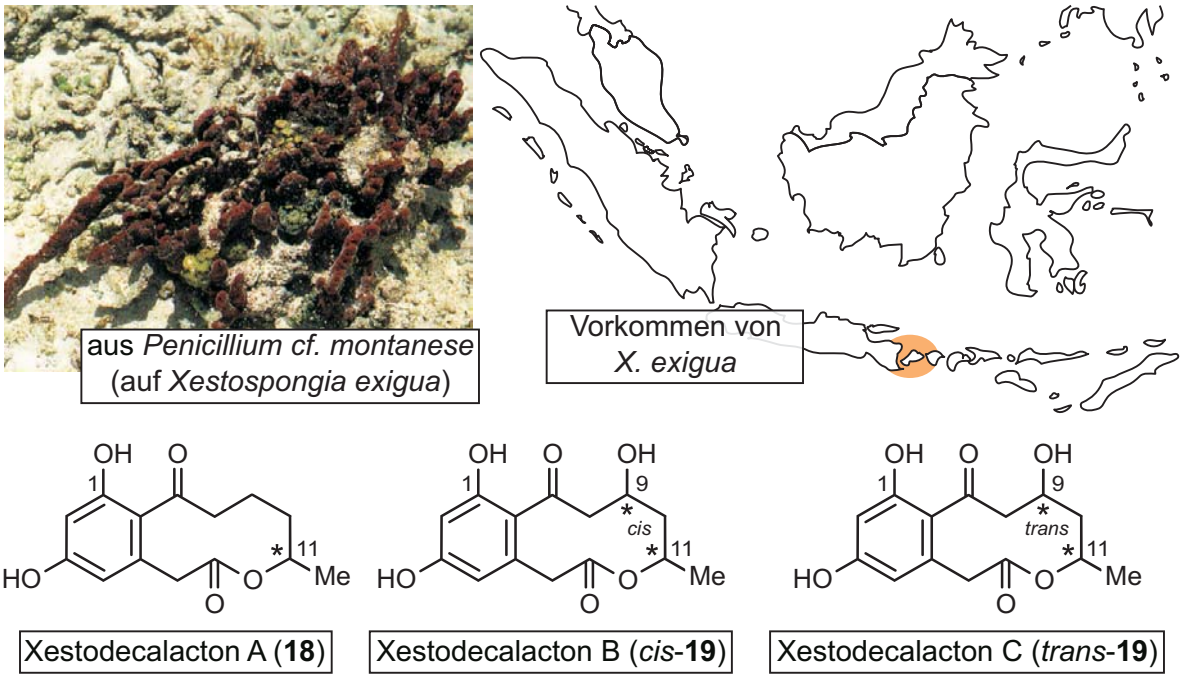


Abb. 5.16 Die Xestodecalactone A (**18**), B (*cis*-**19**) und C (*trans*-**19**) aus *Penicillium cf. montanese* (in Symbiose mit *Xestospongia exigua*) [Foto: AK Proksch]

Die Absolutkonfigurationen der Verbindungen sollten durch die quantenchemische Berechnung ihrer CD-Spektren und den anschließenden Vergleich mit den experimentell aufgenommenen Spektren bestimmt werden. In Abb. 5.17 (S. 69) sind die online per HPLC-CD-Kopplung und die offline von den Reinsubstanzen aufgenommenen Spektren verglichen.

Bei einer ersten Analyse der experimentellen CD-Spektren fielen zwei Aspekte auf, die man berücksichtigen muß, wenn man versucht, die CD-Spektren der einzelnen Xestodecalactone zu reproduzieren:

- Charakteristisch für die CD-Spektren der Verbindungen ist die ausgeprägte Bande bei *ca.* 320 nm (Abb. 5.17). Diese weist auf starke n-π^*-Übergänge hin, wie sie von Enon- bzw. Enon-ähnlichen Chromophoren herrühren.[235] Da die von uns verwendete CNDO/S-Methode[129] jedoch im Bereich von n-π^*-Übergängen nicht verläßlich anwendbar ist,[138] mußte davon ausgegegangen werden, daß gerade die ausgeprägteste Bande der CD-Spektren möglicherweise nicht korrekt berechnet werden kann.

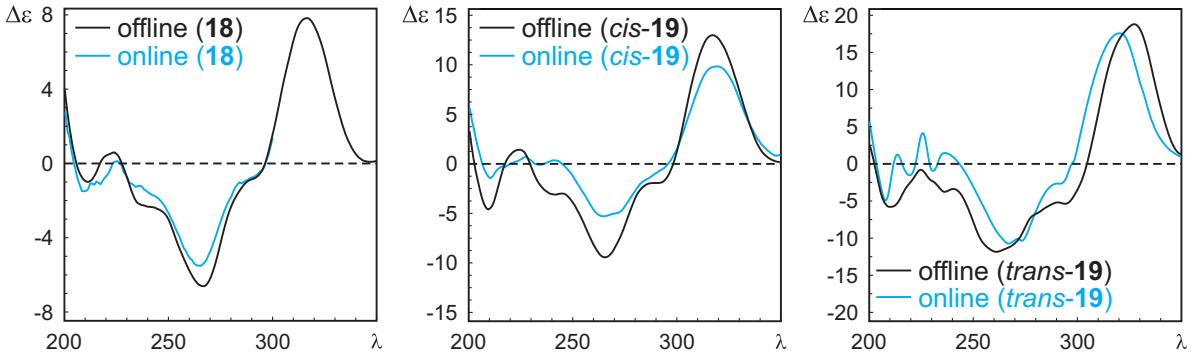


Abb. 5.17 Online und offline gemessene CD-Spektren von **18**, *cis*-**19** und *trans*-**19**

- Weiterhin fiel auf, daß sich die CD-Spektren aller drei Xestodecalactone fast nicht voneinander unterscheiden (Abb. 5.18). Das warf das gleiche Problem auf, wie es schon bei Thalidomid (**3**) und dessen Metaboliten *cis*-**9**, *trans*-**9** und **10** (Kap. 4.2, S. 45) aufgetreten war: Die Grundverbindung Xestodecalacton A (**18**) besitzt nahezu das gleiche CD-Spektrum wie die beiden an C-9 hydroxygenierten Derivate *cis*-**19** und *trans*-**19**.

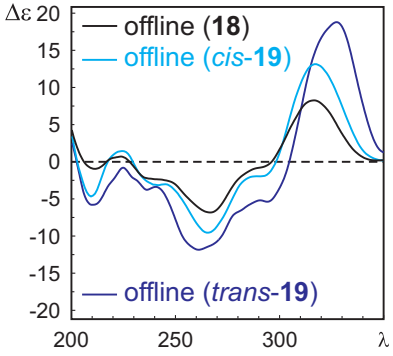


Abb. 5.18 Vergleich der offline gemessenen CD-Spektren von **18**, *cis*-**19** und *trans*-**19**

Es stellte sich nun die Frage, welches der beiden Stereozentren hier für die optische Aktivität verantwortlich ist:[b]

Möglichkeit I: Wäre dies C-11, so hieße das, daß alle drei Xestodecalactone an dieser Position gleich konfiguriert wären. Die Absolutkonfiguration an C-9 in *cis*-**19** und *trans*-**19** ergäbe sich dann aus der relativen Konfiguration (Abb. 5.19).

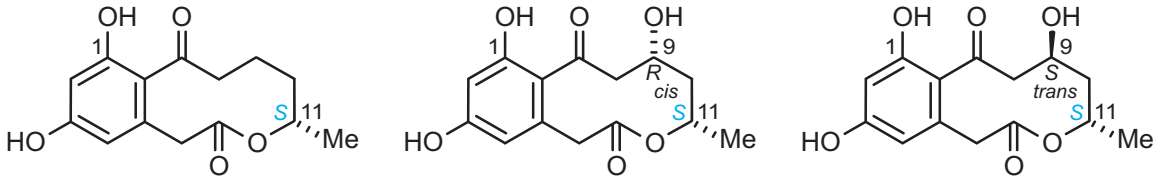


Abb. 5.19 **Möglichkeit I:** C-11 bestimmt den Circular-Dichroismus: Absolutkonfigurationen von **18**, *cis*-**19** und *trans*-**19** für (*S*)-Konfiguration an C-11

Möglichkeit II: Im Fall, daß C-9 den Circular-Dichroismus in *cis*-**19** und *trans*-**19** dominiert, ergäbe sich die in Abb. 5.20 gezeigte Konstellation: C-9 wäre in *cis*-**19** und *trans*-**19** gleich konfiguriert, die Konfiguration an C-11 ergäbe sich wieder aus den relativen Konfigurationen. Über **18** ließe sich jedoch keine Aussage treffen. Da alle drei CD-Spektren fast identisch sind, ist Möglichkeit **II** sehr unwahrscheinlich, denn nach **II** würden einmal C-11 (**18**) und zweimal C-9 (*cis*-**19** und *trans*-**19**) zum gleichen CD-Spektrum dirigieren.

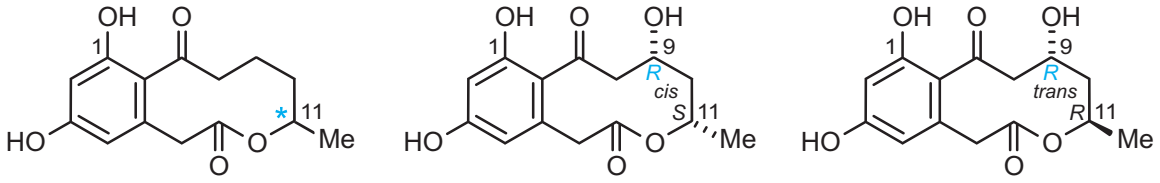


Abb. 5.20 **Möglichkeit II:** C-9 bestimmt den Circular-Dichroismus: Absolutkonfigurationen von *cis*-**19** und *trans*-**19** für (*R*)-Konfiguration an C-9; über die absolute Konfiguration von **18** läßt sich in diesem Fall keine Aussage machen

Trotz der zu erwartenden Schwierigkeiten wurde versucht, die CD-Spektren der drei Xestodecalactone zu berechnen. Zunächst wurde der Circular-Dichroismus von *cis*-**19** untersucht. Diese Verbindung sollte aufgrund ihrer Möglichkeit, beide

[b] In den Abbildungen sind die für die CD-Effekte des jeweiligen Szenarios verantwortlichen Stereozentren farbig markiert.

Substituenten am Ringsystem gleichzeitig äquatorial auszurichten, der rigideste Vertreter der drei Substanzen sein.

Der bewegliche zehngliedrige Ring, der die Struktur der Xestodecalactone dominiert, und die daher zu erwartende hohe Zahl an Konformeren machte das Absuchen des Konformationsraumes durch manuelles Generieren der einzelnen Konformere unmöglich. Stattdessen kamen zur Analyse der Struktur zunächst Molekulardynamik-Techniken zum Einsatz. Es wurden willkürlich für *cis*-(*R*,*S*)-**19** die CD-Spektren basierend auf einer Tripos-MD-Simulation bei 400 K und einer MM3-MD-Simulation bei 300 K Simulationstemperatur berechnet. Wie Abb. 5.21 zeigt, führt die Verwendung unterschiedlicher Kraftfelder in den MD-Simulationen – von Molekülen mit derselben absoluten Konfiguration – hier zu *entgegengesetzten* CD-Spektren, die zudem beide nicht mit dem experimentellen CD-Spektrum übereinstimmen, wie die Vergleiche in Abb. 5.22 (S. 72) deutlich machen.

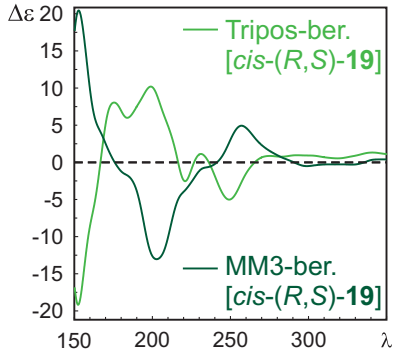


Abb. 5.21 Die theoretischen CD-Spektren berechnet für *cis*-(*R*,*S*)-**19** basierend auf einer Tripos- bzw. einer MM3-MD-Simulation

Die Beobachtung der umgekehrten CD-Kurven kann nur so interpretiert werden, daß die auf zwei verschiedenen theoretischen Methoden basierenden MD-Läufe von Spezies dominiert werden, deren CD-Verhalten trotz gleicher absoluter Konfiguration zueinander spiegelbildlich ist. Die Simulationen differieren also in der Wiedergabe der Population der Konformere sehr stark. Desweiteren gibt die Tatsache, daß keines der theoretischen CD-Spektren mit dem Experiment übereinstimmt, Hinweise darauf, daß entweder keine der MD-Simulationen die richtige Population aufweist, oder daß die hier angewandte CNDO/S-Methode nicht in der Lage ist, das CD-Verhalten dieses Moleküls richtig zu berechnen. Es ist davon auszugehen, daß beide Aspekte eine Rolle spielen.

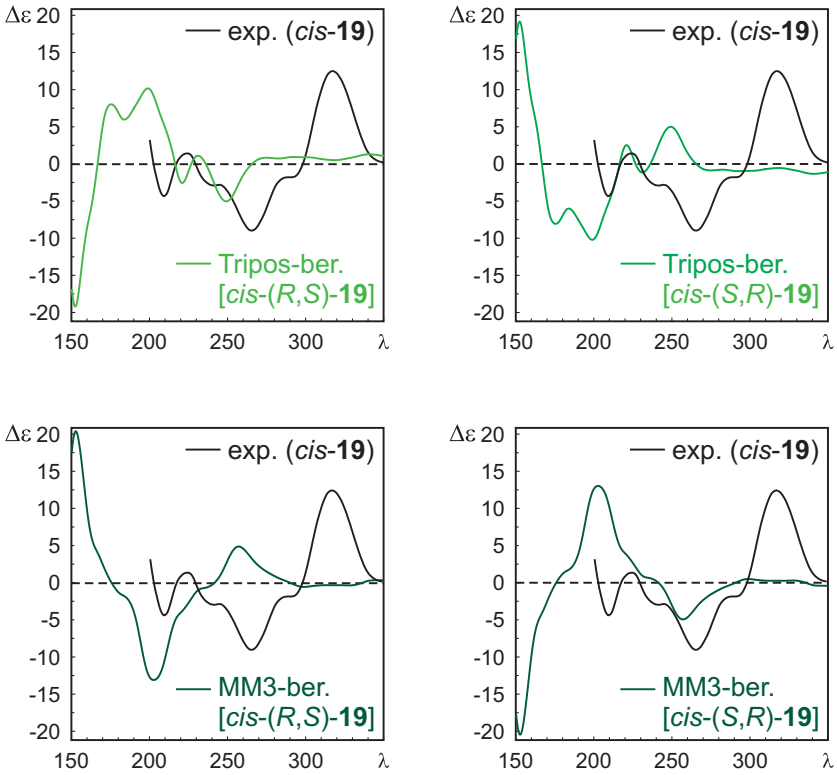


Abb. 5.22 Vergleich des experimentellen CD-Spektrums von Xestodecalacton B (*cis*-**19**) mit den MD-basierten theoretischen CD-Spektren der Tripos- (oben) und der MM3-Untersuchung (unten)

Daß die Änderung der MD-Temperatur keine Auswirkung auf den generellen Kurvenverlauf hat, zeigt folgende Untersuchung: Basierend auf Tripos-MD-Simulationen bei 700 K, 800 K, 1000 K, 1100 K und 1200 K wurden die CD-Spektren für *cis*-(*R*,*S*)-**19** berechnet und in Abb. 5.23 miteinander verglichen. Man sieht sehr schön, daß die Erhöhung der Temperatur der MD-Simulationen zu keiner Umkehr des CD-Kurvenverlaufes führt, sondern daß sich der CD-Kurvenverlauf mit zunehmender Temperatur zur Nullinie hin entwickelt. Die Temperaturabhängigkeit der CD-Spektren der Xestodecalactone **18** und **19** wird gegenwärtig in unserem Arbeitskreis von M. Dreyer und K. Maksimenka untersucht.

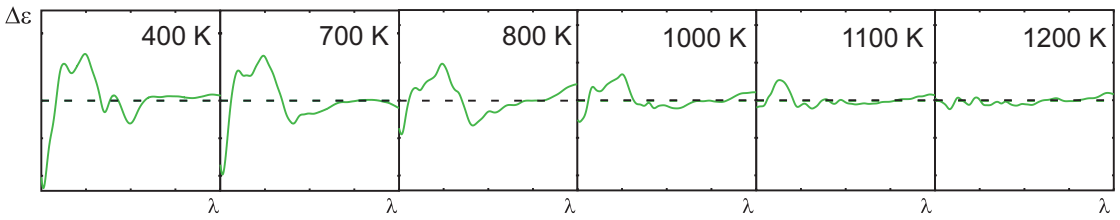


Abb. 5.23 Die theoretischen CD-Spektren der Tripos-MD-Untersuchungen von *cis*-(*R*,*S*)-**19**

Da weitere MD-Simulationen also zu keiner Lösung des Problems führten, wurde eine andere Strategie verfolgt: Der Kraftfeld-basierte Random-Search-Algorithmus[88] wurde zum Absuchen des Konformationsraums von *cis*-(*R*,*S*)-**19** eingesetzt. Die so gefundenen 65 Konformere wurden anschließend mit der semiempirischen AM1-Methode[142] minimiert. Hierbei reduzierte sich die Zahl der Konformere auf 48, da die Optimierung einiger Kraftfeld-Konformere zu identischen AM1-Minima führte. Diese 48 Strukturen wurden unter Verwendung des DFT-Ansatzes[144,145] (B3LYP/6-31G*[186,187]) nochmals optimiert, wobei sich die Zahl der Konformere aber nicht mehr reduzierte. Die gefundenen Geometrien sowohl der semiempirischen, als auch der DFT-Untersuchung wurden für die Berechnung von Einzel-CD-Spektren herangezogen. Nach der Wichtung entsprechend des Energieinhalts der zugrundeliegenden Konformere resultierten zwei sehr ähnliche Spektren, die in Abb. 5.24 miteinander verglichen sind.

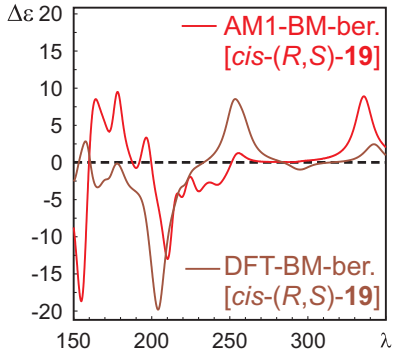


Abb. 5.24 Die theoretischen CD-Spektren der BM-Untersuchungen von *cis*-(*R*,*S*)-**19**

Auch hier führt der Vergleich mit dem experimentell aufgenommenen CD-Spektrum (Abb. 5.25, S. 74) zu keinem eindeutigen Ergebnis über die absolute Konfiguration der Verbindung. Eine Aussage über die MD-Untersuchung kann jedoch getroffen werden: Vergleicht man das DFT-BM-basierte CD-Spektrum von *cis*-(*R*,*S*)-**19** mit beiden MD-basierten Spektren (Abb. 5.26, S. 74), so sieht man, daß es gut mit dem MM3-MD-Spektrum übereinstimmt (Abb. 5.26 links, S. 74), jedoch spiegelbildlich zum Tripos-MD-Spektrum ist (Abb. 5.26 rechts, S. 74). Dies belegt aber nur, daß die Population der MM3-MD-Trajektorien im Einklang mit den Ergebnissen der BM-Methoden ist. Eines der MD-CD-Spektren konnte auf diese Weise jedoch nicht bestätigt werden, denn es besteht auch die Möglichkeit, daß die relativen Energien der BM-Konformere untereinander nicht korrekt berechnet wurden: Da die Analyse der ΔH_f-Werte der BM-Studien ergab (Abb. 5.27, S. 75), daß Konformere mit nahezu spiegelbildlichem CD-Verhalten fast identische Energien besitzen, sollten schon Fehler von ± 0.2 kcal·mol^{-1} bei den AM1- bzw. DFT-Minimierungen dazu

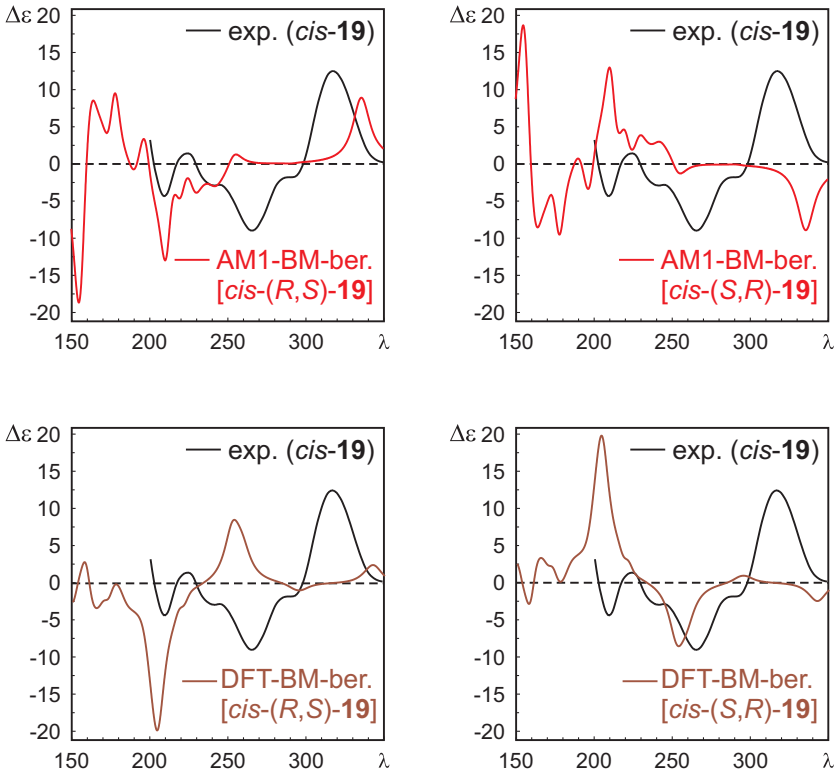


Abb. 5.25 Vergleich des experimentellen CD-Spektrums von Xestodecalacton B (*cis*-**19**) mit den BM-basierten theoretischen CD-Spektren der AM1- (oben) und der DFT-Untersuchung (unten)

führen, daß sich die gewichteten Gesamt-CD-Spektren drastisch ändern! Zudem besteht die Gefahr, daß vielleicht ein oder mehrere wichtige Konformere durch den Random-Search-Algorithmus nicht erfaßt wurden. Aufgrund dieser Erfahrungen mit Xestodecalacton B (*cis*-**19**) wurde auf weitere Studien zu den flexibleren Xestodecalactone A (**18**) und C (*trans*-**19**) verzichtet.

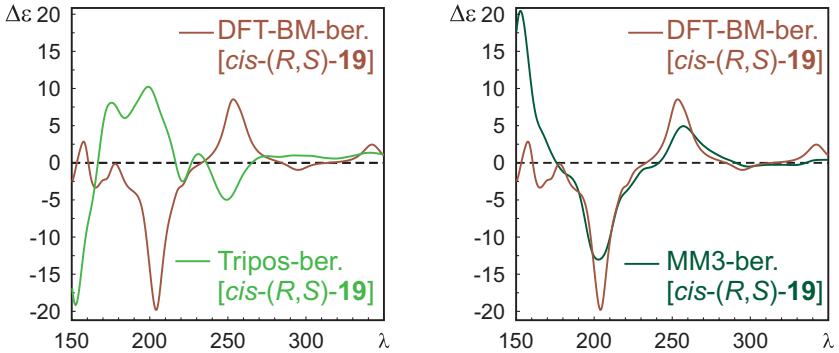


Abb. 5.26 Vergleich des DFT-BM-basierten CD-Spektrums von *cis*-(*R*,*S*)-**19** mit den MD-basierten theoretischen CD-Spektren der Tripos- (links) und der MM3-Untersuchung (rechts)

Die hier untersuchten Verbindungen weisen sehr deutlich auf die Grenzen der in dieser Arbeit angewandten Methode zur Berechnung des Circular-Dichroismus hin: Bei chiralen Substanzen, deren Chiralität sich aber so schwach auf die Energien der einzelnen Konformere auswirkt, daß der energetische Unterschied dieser Konformere durch die zur Verfügung stehenden computerchemischen Methoden nicht eindeutig herausgearbeitet werden kann, ist die Berechnung eines eindeutigen CD-Spektrums unmöglich. Hier muß auf alternative Methoden der Aufklärung der Absolutkonfiguration zurückgegriffen werden: Im Falle des Xestodecalactons A (**18**) gelang es G. Lang und M. Michel in unserem Arbeitskreis, durch die stereoselektive Totalsynthese die Absolutkonfiguration an C-11 als (*R*)-konfiguriert zu bestimmen.[65] Die Synthese der hydroxylierten Derivate *cis*-**19** und *trans*-**19** ist gegenwärtig im Gange.

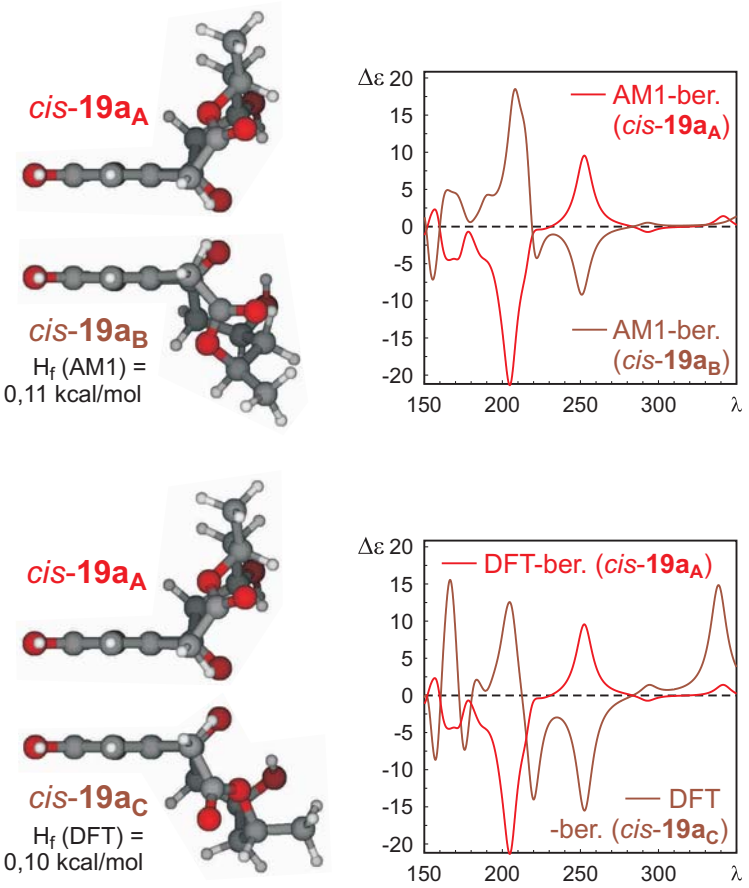


Abb. 5.27 Beispielhaft die CD-Spektren jeweils zweier Konformere mit spiegelbildlichen molekularen Grundgerüsten aus der AM1-Untersuchung (oben) sowie aus der DFT-Untersuchung (unten) von *cis*-(*R*,*S*)-**19**

Kapitel 6

Naturstoffe mit ungewöhnlichem CD-Effekt

6.1 Bild oder Spiegelbild? – Modell-Rechnung zum Circular-Dichroismus von 7,8′-gekuppelten NIQs

6.1.1 Die experimentellen Spektren

Bei der Isolierung neuer Naphthylisochinolin-Alkaloide (NIQs) mit einer stabilen Biarylachse aus tropischen Lianen gilt es – wie bei allen chiralen Naturstoffen – nach der Aufklärung von Konstitution und relativer Konfiguration die absolute Konfiguration der neuen Verbindung aufzuklären. Die Chiralitätszentren im Isochinolinteil werden üblicherweise durch chemischen Abbau[103,104,105] zu den bekannten Verbindungen 3-Aminobuttersäure und Alanin (bzw. deren *N*-Methylanaloga) und anschließenden Vergleich mit enantiomerenreinen Referenzsubstanzen aufgeklärt. Die Konfiguration der Biarylachse ist jedoch auf naßchemischem Weg nicht zugänglich, wenn man von der Möglichkeit einer meist langwierigen Totalsynthese oder von partialsynthetischen Umwandlungen aus oder zu bekannten Alkaloiden absieht. Hier kann die NMR-Spektroskopie manchmal weiterhelfen, wenn es gelingt, ROESY-Wechselwirkungen diastereotoper Protonen des Isochinolinteils über die Achse hinweg zu Protonen des Naphthylteils aufzunehmen. Dies führt allerdings zu einer Vielzahl enorm langer – manchmal vergeblicher – Messungen. Weiterhin besteht die Möglichkeit der Durchführung einer anomalen Röntgenbeugung. Doch diese ist nicht ohne Derivatisierung möglich, da die isolierten Verbindungen keine Schweratome besitzen.

Die Aufnahme von CD-Spektren hingegen zur Aufklärung der Achsenkonfiguration bei NIQs ist für diese Verbindungen aufgrund der beiden über die Biarylachse verknüpften aromatischen Chromophore geradezu prädestiniert und in Ethanol schon bei geringen Substanzmengen möglich. Da der CD-Effekt des Biarylchromophors das Spektrum dominiert, spielt die absolute Konfiguration an den Zentren im Isochinolinteil hier keine Rolle, so daß die chiroptische Messung in diesem Fall alleine von der Achsenkonfiguration abhängig ist.

Allerdings ist die *Interpretation* der gemessenen CD-Spektren nicht trivial. Hier wird zur Aufklärung der absoluten Konfiguration – neben der quantenchemischen Berechung der CD-Spektren – oftmals das CD-Spektrum neu isolierter NIQs mit dem CD-Spektrum schon bekannter, in ihrer Stereochemie bereits aufgeklärter NIQs verglichen. Dieses Vorgehen ist bei strukturell ähnlichen Verbindungen hervorragend anwendbar. Es muß jedoch in jedem Einzelfall kritisch geprüft werden, ob die Verbindungen wirklich ähnlich sind oder nicht. Daß diese Frage nicht einfach zu beantworten ist, zeigt sich am Beispiel der Ancistrogriffine A (**20**) und C (**21**) (Abb. 6.1). Beide Verbindungen wurden von M. Wohlfarth in unserem Arbeitskreis

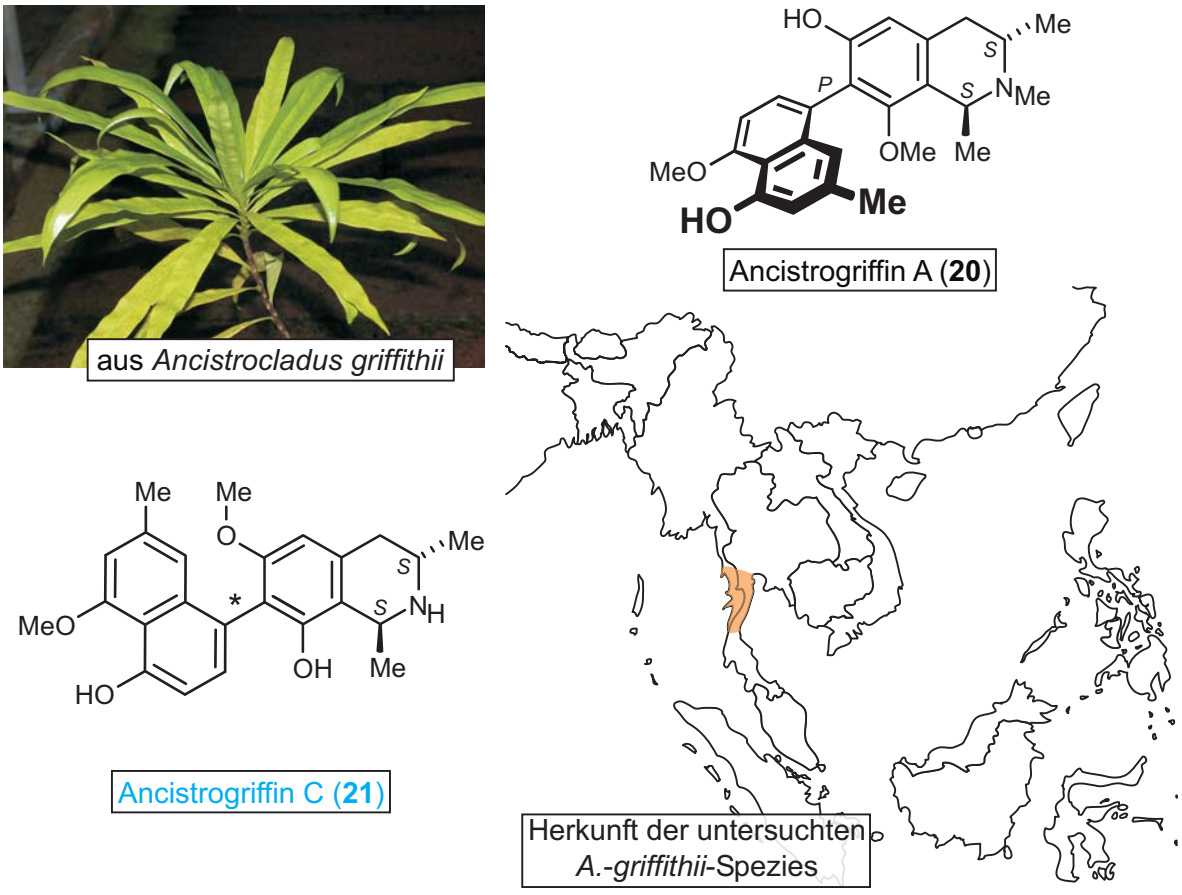


Abb. 6.1 Ancistrogriffin A (**20**) und Ancistrogriffin C (**21**) aus *Ancistrocladus griffithii* [Foto: M. Dreyer]

aus *Ancistrocladus griffithii* isoliert.[212,236] *A. griffithii* ist eine asiatische Liane der Familie Ancistrocladaceae, die seit 1840 bekannt ist.[237] Nachdem über 150 Jahre keine wissenschaftliche Beschreibung dieser Pflanze stattgefunden hatte, wurde sie von H. Rischer und M. Wohlfarth im Jahr 2000 im Rahmen einer botanischen Expedition im Chong Tone Nationalpark wiedergefunden.[212,238]

Konstitutionell unterscheiden sich die beiden Ancistrogriffine A (**20**) und C (**21**) nur im Methylierungsmuster an den Sauerstoffen und am Stickstoff (Abb. 6.2 unten).[a]

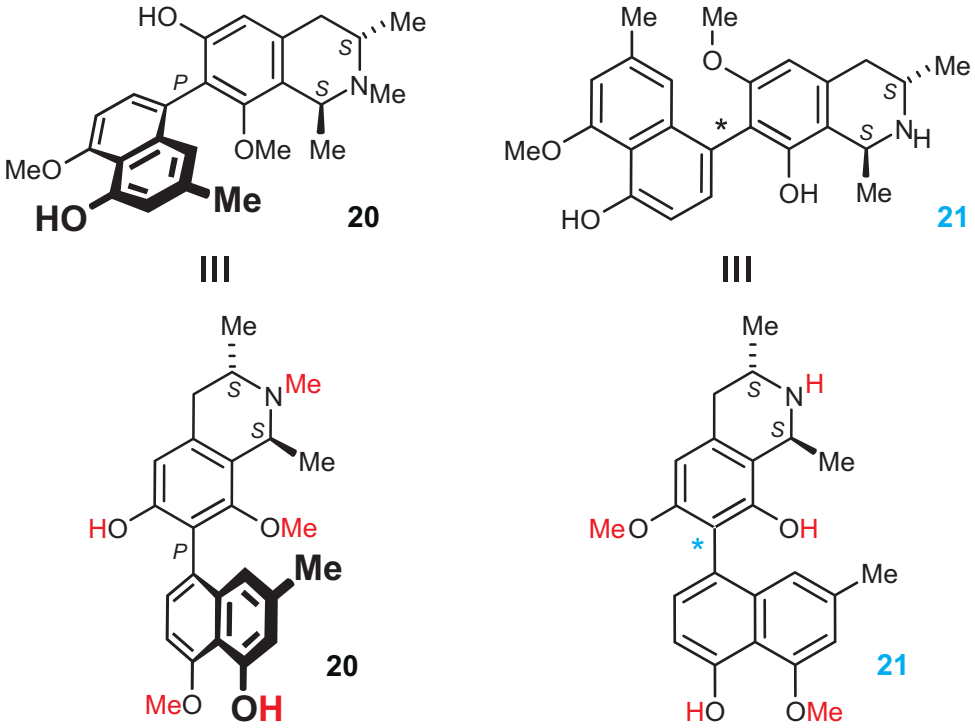


Abb. 6.2 Die beiden Ancistrogriffine A (**20**) und C (**21**) in üblicher Schreibweise (oben) und in gedrehter Darstellung (unten). In rot hervorgehoben sind die konstitutionellen Unterschiede der beiden Verbindungen

Während die Absolutkonfiguration von Ancistrogriffin A (**20**) schon durch Spektrenvergleich und NMR-Studien eindeutig als (*P*)-konfiguriert feststand,[212,236] war dies für Ancistrogriffin C (**21**) noch nicht der Fall. Da die CD-Spektren der Verbindungen fast spiegelbildlich zueinander sind (Abb. 6.3, S. 80), kann man folgern, daß die Biarylachsen der beiden Verbindungen entgegengesetzt konfiguriert sind.

[a] Die in Abb. 6.2 unten gewählte Darstellungsweise der beiden untersuchten Verbindungen unterscheidet sich hier zwar von der üblichen Form, NIQs abzubilden (Abb. 6.2 oben), wird jedoch für dieses Kapitel bewußt so gewählt, da sich die anstehenden Gedankenexperimente in dieser Form leichter darstellen lassen.

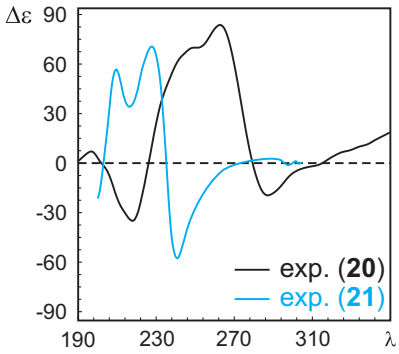


Abb. 6.3 CD-Spektren der beiden Ancistrogriffine A (**20**) und C (**21**)

Möglichkeit I: Intuitiv könnte man dabei annehmen, daß dies aufgrund einer *Drehung des Isochinolinteils* verursacht sein müsse (Abb. 6.4) und **21** dann (*P*)-Konfiguration besäße.[b] In diesem Fall wäre jedoch der Nahbereich der stereogenen Achse – das Methylierungsmuster an den Sauerstoffunktionen im Isochinolinteil – in den beiden Molekülen *nicht entgegengesetzt*, sondern identisch. Erst weiter weg vom Stereoelement würden die beiden Verbindungen differieren (Abb. 6.4 rot).

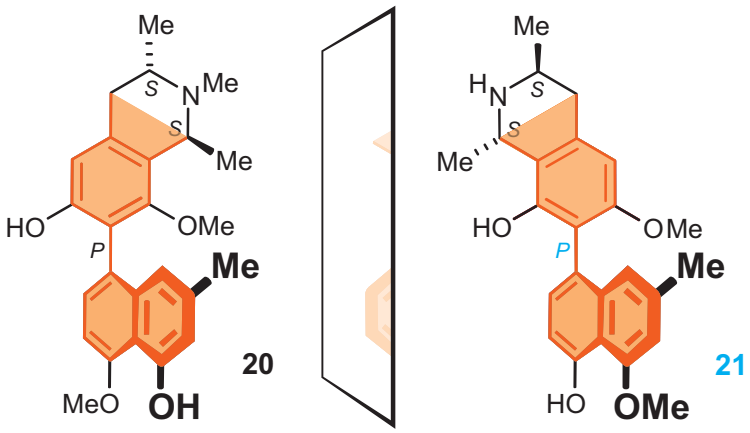


Abb. 6.4 **Möglichkeit I:** Erklärung des chiroptischen Verhaltens der Ancistrogriffine A (**20**) und C (**21**) durch eine „spiegelbildliche" Anordnung des Phenylteils (Die spiegelbildlichen Molekül-Teile sind rot markiert)

Möglichkeit II: Man kann sich auch eine zweite Möglichkeit der Interpretation des Circular-Dichroismus von **20** und **21** denken, bei der schon im Nahbereich der stereogenen Achse entgegengesetzte Geometrien auftreten: Nämlich eine partielle Spiegelbildlichkeit, die dadurch erreicht wird, daß die Sauerstoffunktionen im Isochinolinteil *entgegengesetzt methyliert* sind (Abb. 6.5 rot, S. 81). Die Biarylachse von Ancistrogriffin C (**21**) wäre in diesem Fall (*M*)-konfiguriert.

[b] Der Stereodeskriptor an der Achse von Ancistrogriffin C (**21**) wäre dann zwar der gleiche wie derjenige von Ancistrogriffin A (**20**), die räumliche Anordnung der Molekülhälften wäre aber entgegengesetzt.

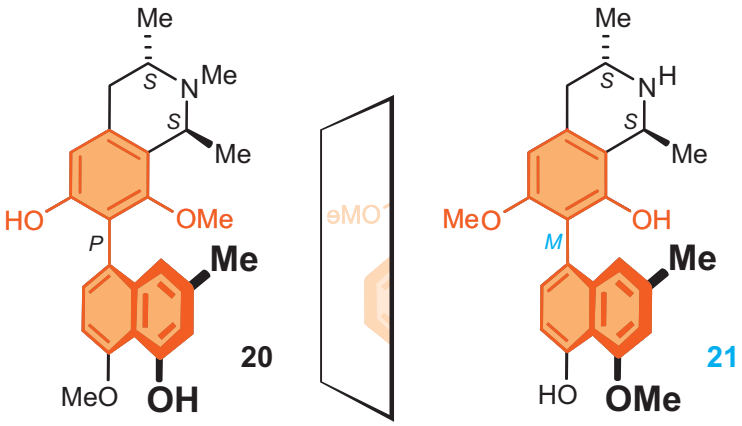


Abb. 6.5 **Möglichkeit II:** Erklärung des entgegengesetzten chiroptischen Verhaltens der Ancistrogriffine A (**20**) und C (**21**) durch ein „spiegelbildliches" *O*-Methylierungsmuster im Benzol-Ring des Isochinolinteils (Die spiegelbildlichen Molekül-Teile sind rot markiert)

Die Verbindungen **20** und **21** sind also je nach Betrachtungsweise in der einen oder anderen Weise – aber eben mit entgegengesetztem Ausgang – pseudo-enantiomer[c] zueinander. Falls die CD-Effekte der beiden Möglichkeiten nicht im gleichen Verhältnis zueinander auftreten, ist es entscheidend für den Circular-Dichroismus der Verbindungen, welcher Einfluß (**I** oder **II**) auf den Chromophor der stärkere ist. Ist es der des Stickstoff-haltigen Ringes im Isochinolinteil (**I**) (Abb. 6.4, S. 80) oder der der viel näher am Stereoelement gelegenen Sauerstoffunktionen im Isochinolinteil (**II**) (Abb. 6.5) ? Die Durchführung einer Reihe von Modellrechnungen zu den beiden Verbindungen sollte diese Frage beantworten und den Einfluß der einzelnen Einheiten in Ancistrogriffin A (**20**) und Ancistrogriffin C (**21**) aufklären: Zunächst wurden die Verbindungen inkrementell aufgebaut, anschließend wurde von jedem „Intermediat" eine Reaktionskoordinate der Drehung um die Biarylachse gerechnet, und schließlich wurden die Einzel-CD-Spektren zu den Geometrien der Reaktionskoordinaten berechnet und zu Gesamt-CD-Spektren gewichtet.

6.1.2 Das Gedankenexperiment

Zur grundlegenden Klärung der Fragestellung, welche Einheiten der Ancistrogriffine A (**20**) und C (**21**) bestimmend für das CD-Verhalten den beiden Verbindungen sind, sollte man sich zunächst einmal vor Auge führen, welche Einflüsse

[c] Als Pseudo-Enantiomerenpaar bezeichnet man zwei Moleküle, die zwar keine „echten" Enantiomere sind, in wesentlichen chemischen, physikalischen oder auch chiroptischen Eigenschaften, wie z. B. der Lage der Chromophore, dennoch enantiomorph zueinander sind.

beim Circular-Dichroismus von Biarylverbindungen auftreten und welche Rolle sie spielen. Ähnliche Überlegungen, wie sie in Lit. 25 und Lit. 27 zu Biarylen im allgemeinen schon diskutiert wurden, sollen deshalb für NIQs im besonderen angestellt werden.

Betrachtet man ein achirales Biaryl mit einer flexiblen Biarylachse, wie z. B. 1-Phenylnaphthalin (**38a**) (Abb. 6.6 links), so erwartet man natürlich, daß bei einer CD-Messung lediglich eine Nullinie resultiert.[25,27] Stellt man sich nun vor, man könnte die CD-Spektren einzelner Geometrien mit unterschiedlichen Biaryldiederwinkeln von **38a** messen, so ergäbe sich diese Nullinie – erwartungsgemäß – bei einem Diederwinkel von 90° (Abb. 6.6a), da diese Geometrie C_S-Symmetrie besitzt. Drehte man jedoch den Diederwinkel um +45° oder −45° aus der orthogonalen Position heraus, so würde man für diese Geometrien zwei zueinander spiegelbildliche CD-Spektren messen (Abb. 6.6b und c[d]), da man durch diese Änderung der molekularen Geometrie zwei zueinander spiegelbildliche chirale Konformationen generiert hätte. Aufgrund deren gleichen Energieinhalts ergäbe sich bei einer Boltzmann-Wichtung wieder die Nullinie (Abb. 6.6d).

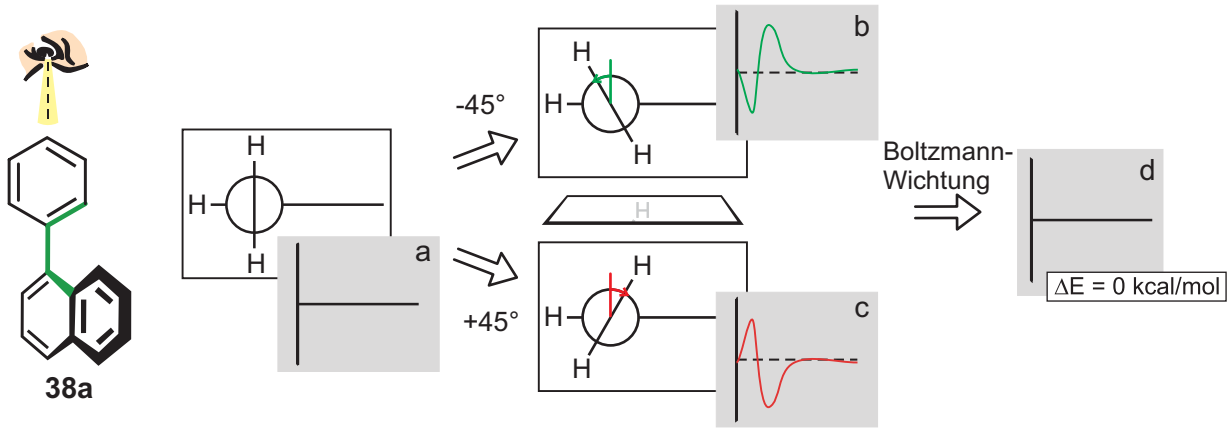


Abb. 6.6 Gedankenexperiment zum Circular-Dichroismus von 1-Phenylnaphthalin (**38a**)

Betrachtet man nun ein beliebiges chirales 1-Phenylnaphthalin-Derivat **38** (Abb. 6.7 links, S. 83), so sollte von dieser Verbindung grundsätzlich ein CD-Spektrum zu messen sein. Die Beiträge der einzelnen Komponenten ergeben sich wie folgt: Aufgrund seiner Asymmetrie besitzt schon die Spezies mit einem Biaryldiederwinkel von 90° ein inhärentes CD-Spektrum (Abb. 6.7a, S. 83). Durch die Drehung des Biaryldiederwinkels um +45° oder −45° aus der orthogonalen Position heraus entstehen zwei Spezies mit prinzipiell gleichem CD-Verhalten wie diejenigen Spezies

[d] Die abgebildenten CD-Spektren besitzen einen hypothetischen Kurvenverlauf, der zur Illustration des Gedankenexperiments geeignet ist.

von 1-Phenylnaphthalin (**38a**) mit gleichen Biaryldiederwinkeln (oben). Aufgrund des ausgeprägten Couplets der beiden wechselwirkenden aromatischen Chromophore wird hier das inhärente CD-Spektrum der orthogonalen Geometrie völlig unterdrückt[e] (Abb. 6.7b und c).

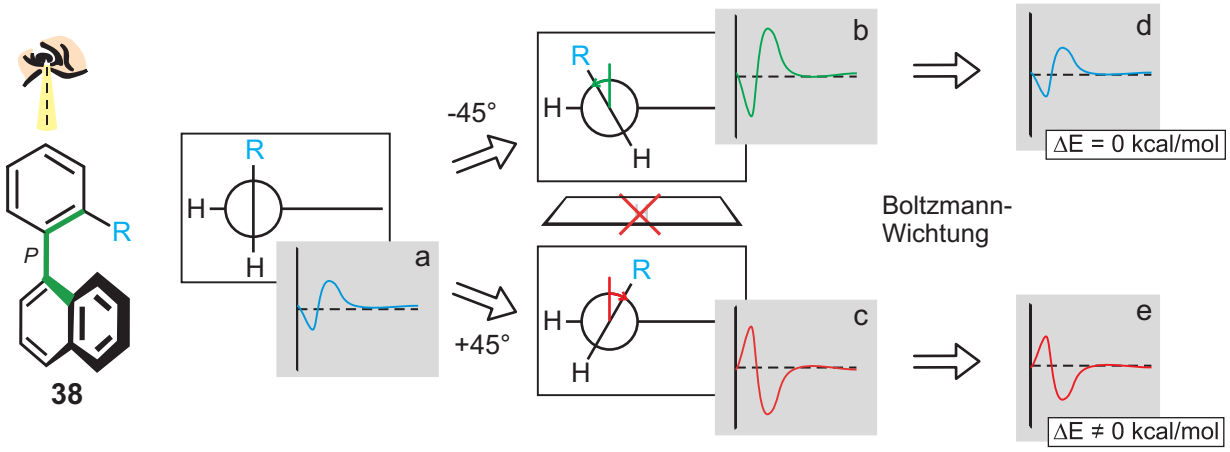


Abb. 6.7 Gedankenexperiment zum Circular-Dichroismus von chiralen 1-Phenylnaphthalin-Derivaten (**38**)

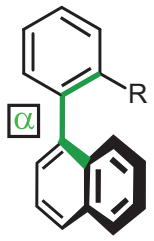
Bei der Durchführung einer Boltzmann-Wichtung sind, je nach Substituent, zwei Szenarien denkbar. Zum einen kann es sein, daß beide nicht-orthogonale Spezies denselben Energieinhalt besitzen. In diesem Fall löschen sich ihre Beiträge gegenseitig aus, und das inhärente CD-Spektrum der orthogonalen Geometrie resultiert als gewichtetes Spektrum (Abb. 6.7d).

Zum anderen kann der Fall eintreten, daß sich die Energien der nicht-orthogonalen Spezies unterscheiden. Hier wird sich bei der Boltzmann-Wichtung dasjenige CD-Spektrum durchsetzen, welches der Spezies mit der günstigeren Energie entspricht (Abb. 6.7e). Zur Verifizierung dieses Gedankenexperiments und zur Klärung der Frage, welche der strukturellen Einheiten in Ancistrogriffin A (**20**) und Ancistrogriffin C (**21**) den Circular-Dichroismus der Verbindungen am stärksten prägen, sollte zunächst für 1-Phenylnaphthalin (**38a**) und später auch verschiedene seiner Derivate (**38b-i**) quantenchemische Untersuchungen der Struktur und des Circular-Dichroismus durchgeführt werden.

[e] Die Intensitäten des CD-Spektrums der orthogonalen Geometrie sind sehr viel schwächer als die der nicht-orthogonalen Spezies, da diesem die „Unterstützung“ eines Biarylcouplets fehlt, welches nur existiert, wenn die beiden aromatischen Chromophore nicht senkrecht zueinander stehen (Kap. 2.3.2.2, S. 27).

6.1.3 Das Modell

Von jeder untersuchten Struktur wurde eine AM1-Reaktionskoordinate[142] der Drehung um den Biaryldiederwinkel α (Abb. 6.8) durch das absolute Minimum[f] berechnet.



38

Abb. 6.8 Definition des Biaryldiederwinkels α von 1-Phenylnaphthalin (**38a**) und seiner Derivate **38b-i**

In Abb. 6.9 (S. 85) ist der systematische Aufbau von Ancistrogriffin A (**20**) gezeigt:[g] Zunächst wurde 1-Phenylnaphthalin (**38a**) selbst untersucht. Damit sollte das in Abb. 6.6 (S. 82) gezeigte Gedankenexperiment bestätigt werden. Als erste Modifikationen wurden zwei Sauerstoffunktionen in 2′- und 6′-Position (**38b**) und zwei Methylgruppen in 3′- und 4′-Position (**38c**) hinzugefügt. Hierbei wurde willkürlich eine (*P*)-Konfiguration erzeugt, die auch für alle folgenden Modellverbindungen gewählt wurde. Die Methylgruppen sind der Beginn des aliphatischen Stickstoffhaltigen Ringes von Ancistrogriffin A (**20**). Die Strukturen **38b** und **38c** wurden zu **38d** und **38e** kombiniert. Als nächstes wurden aus **38d** die Diastereomere **38f-i** aufgebaut, indem die Ringe geschlossen und die Methylgruppen entsprechend der gewünschten Konfiguration in 1- und 3-Position hinzugefügt wurden. Schließlich waren die vollständigen NIQs selbst, also Ancistrogriffin A (**20**) und Ancistrogriffin C (**21**), noch Objekte der Studie.

[f] Dies wurde sichergestellt, indem die Bestimmung der Reaktionskoordinate in zwei Einzelrechnungen erfolgte: Ausgehend vom absoluten Minimum wurde je eine Rechnung in Richtung höherer und niedrigerer Diederwinkel durchgeführt.

[g] Man beachte, daß sich je nach Struktur der Verbindung die Numerierung der einzelnen Modellverbindungen in Abb. 6.9 (S. 85) ändert.

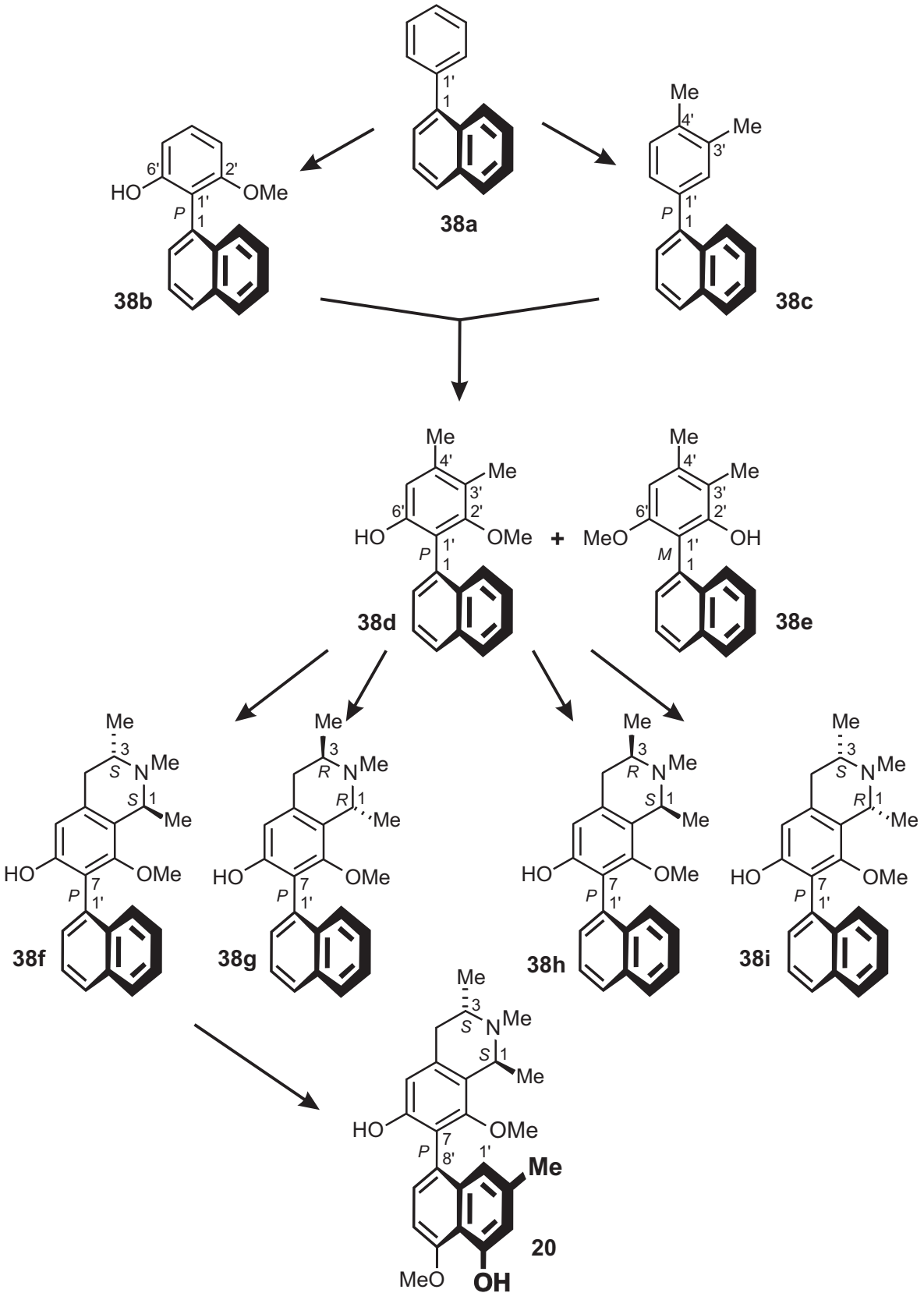


Abb. 6.9 Die untersuchten Intermediate **38b-i** auf dem „virtuellen“ Weg zum Ancistrogriffin A (**20**) ausgehend von 1-Phenylnaphthalin (**38a**)

6.1.3.1 Die achirale Startverbindung 38a

In Abb. 6.10 links ist die unter Verwendung von AM1 in 5°-Schritten berechnete Reaktionskoordinate für **38a** abgebildet. Charakteristisch sind hier zwei globale Minima bei *ca.* 60° und *ca.* 120° (jeweils 68.22 kcal·mol^{-1}) und ein lokales Maximum bei 90° (68.51 kcal·mol^{-1}). Die Form der Kurve läßt sich damit erklären, daß hier zwei Potentialkurven addiert werden: die der sterische Wechselwirkung mit einem Minimum bei 90° und die der elektronischen Überlappung mit einem Maximum bei 90° (Abb. 6.10 rechts).

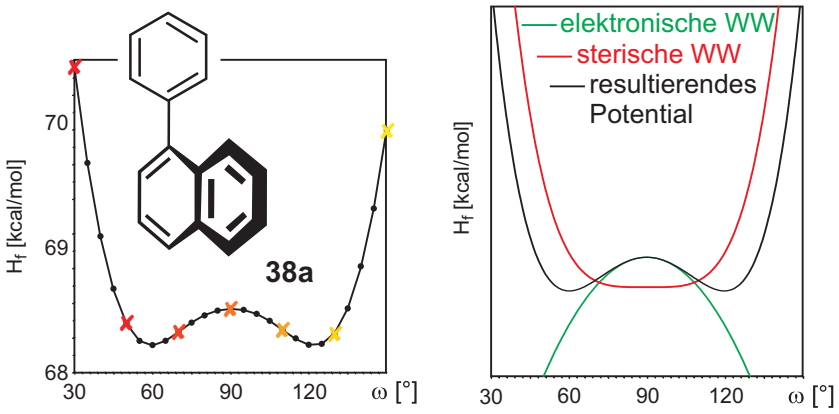


Abb. 6.10 Potentialkurve der Reaktionskoordinate von **38a** (links) und die schematische Addition der sterischen Wechselwirkung (rot) mit der elektronischen Wechselwirkung (grün) zum Potential der Biaryldiederwinkel-Drehung (schwarz) von **38a** (rechts)[h]

Von allen Strukturen, aus denen die Reaktionskoordinaten gebildet wurden, wurden Einzel-CD-Spektren berechnet und anschließend Boltzmann-gewichtet. In Abb. 6.11 links (S. 87) sind zur besseren Übersicht nur die CD-Spektren der Geometrien bei 30°, 50°, 70°, 90°, 110°, 130° und 150° gezeigt. In keinem der untersuchten Fälle lag zwischen den gezeigten CD-Spektren ein Spektrum mit auffallend anderem Kurvenverlauf. Zu beachten ist noch, daß die Spektren in der Übersicht nicht UV-korrigiert wurden und von 150-350 nm abgebildet sind.

Betrachtet man in Abb. 6.11 links (S. 87) die Einzel-CD-Spektren von links nach rechts, so sieht man zunächst das Spektrum der orthogonalen Spezies (vgl. Abb. 6.6, S. 82). In den nächsten Spalten sind die beiden CD-Spektren der Spezies mit

[h] Da es sich hier lediglich um eine schematische Darstellung und nicht um gerechnete Kurven handelt ist die Ordinate ohne Skalierung abgebildet.

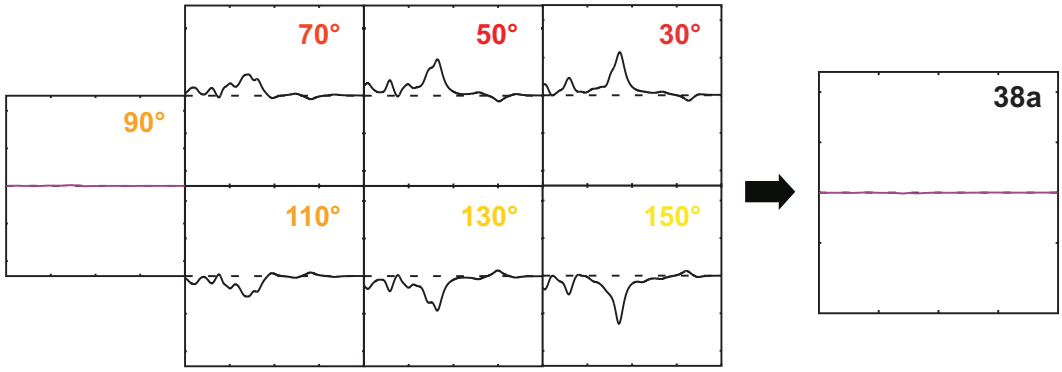


Abb. 6.11 Einzel-CD-Spektren von Konformeren mit ausgewählten Biaryldiederwinkeln α (links) und das Boltzmann-gewichtete Gesamt-CD-Spektrum von **38a** (rechts)

Biaryldiederwinkeln α $\pm 20°$, $\pm 40°$ und $\pm 60°$ [relativ zur orthogonalen Geometrie ($\alpha = 90°$)] abgebildet. Da die Intensitäten aller in diesem Kapitel gezeigten theoretischen CD-Spektren im richtigen Verhältnis zueinander abgebildet sind, kann man sowohl die Einzel- als auch die Gesamt-CD-Spektren aller durchgeführten Studien untereinander vergleichen.

Es ist hier schön zu sehen, wie die CD-Intensitäten mit zunehmender Entfernung der jeweiligen Konformation von der orthogonalen Position langsam immer größer werden.[i] Die Spezies, deren Biaryldiederwinkel um die gleichen Beträge in verschiedene Richtungen gedreht wurden, und die in Abb. 6.11 links untereinander abgebildet sind, weisen sowohl in den Intensitäten als auch in der Lage der Extrema zueinander spiegelbildliche CD-Spektren auf.

Da auch die Potentialkurve der Drehung des Biaryldiederwinkels α symmetrisch zur orthogonalen 90°-Position ist (Abb. 6.10, S. 86), ergibt die Boltzmann-Wichtung schließlich (Abb. 6.11 rechts) eine Nullinie. Daß diese nicht ideal verläuft, liegt zum einen daran, daß in der Reaktionskoordinate natürlich nicht alle möglichen Konformationen berücksichtigt werden. Zum anderen weisen die semiempirisch gefundenen Minima kleine Unregelmäßigkeiten auf, die sie von den Ideal-Geometrien noch unterscheiden. So besitzt z. B. die 90°-Spezies nicht exakt C_S-Symmetrie. Dieser Effekt fällt bei der Studie einer chiralen Verbindung im CD-Spektrum nicht mehr auf, ist hier im Kurvenverlauf des Gesamt-CD-Spektrums jedoch deutlich zu sehen.

[i] Die CD-Intensitäten werden auch wieder kleiner, je näher man der 180°-Geometrie kommt, da die zugrundeliegenden Spezies aber aufgrund hoher sterischer Wechselwirkung energetisch sehr ungünstig sind, wurden sie hier nicht abgebildet.

6.1.3.2 Die ersten einfachen chiralen Verbindungen 38b und 38c

Fügt man **38a** die beiden Sauerstoffunktionen in 2′- und 6′-Position hinzu, so ergibt sich **38b**. Die Potentialkurve der Drehung um die Biarylachse weist nun nur noch ein Minimum auf (Abb. 6.12 links), woraus man erkennen kann, daß der elektronische Einfluß der Überlappung (Abb. 6.10, S. 86) in dieser Spezies keinen Einfluß auf die Drehung des Biaryldiederwinkels hat. Zudem ist das Potential symmetrisch zur 90°-Geometrie,[j] so daß das aus der Boltzmann-Wichtung resultierende CD-Spektrum dem inhärenten Spektrum der orthogonalen Spezies entspricht (Abb. 6.13 oben, S. 89). Durch die Vergrößerung des Phenylchromophors kommt es zu einer Intensivierung der Einzel-CD-Spektren im Vergleich zu denen von **38a**.

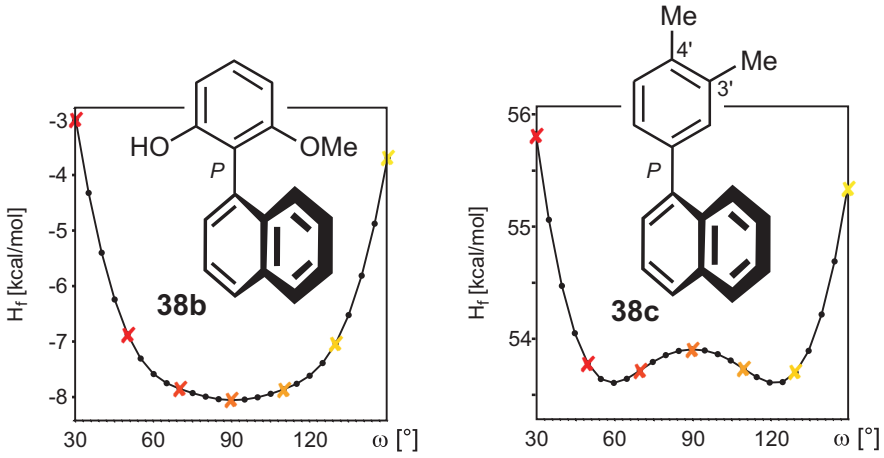


Abb. 6.12 Potentialkurven von **38b** und **38c**

Beim Potential des an C-3′ und C-4′ methylierten Biaryls **38c** (Abb. 6.12 rechts) ist die Situation wieder die gleiche wie bei **38a** selbst (Abb. 6.10 links, S. 86): Neben der Symmetrie zur 90°-Geometrie ist hier auch der Einfluß der elektronischen Wechselwirkung wieder vorhanden.

Daher ist das nach der Boltzmann-Wichtung erhaltene Gesamt-CD-Spektrum auch wieder identisch mit dem CD-Spektrum der orthogonalen Geometrie (Abb. 6.13 unten, S. 89). Dieses besitzt jedoch im Unterschied zu **38b** ein deutlich ausgeprägtes – wenn auch recht schwaches – Couplet. Dessen Einfluß bewirkt, daß die CD-Spektren der Geometrien bei ±20°, ±40° etc. auch nicht mehr ideal spiegelbildlich zueinander sind. Sie weisen nur noch ungefähr gegensätzliches CD-Verhalten auf, welches mit zunehmendem Einfluß des Biarylchromophors immer „spiegelbildlicher“ wird [z. B. bei ±60° (30°/150°)].

[j] Das Potential ist allerdings nicht exakt symmetrisch: So besitzen z. B. die ±40°-Geometrien Bildungsenthalpien von 6.87 kcal·mol^{-1} (50°) bzw. 7.04 kcal·mol^{-1} (130°).

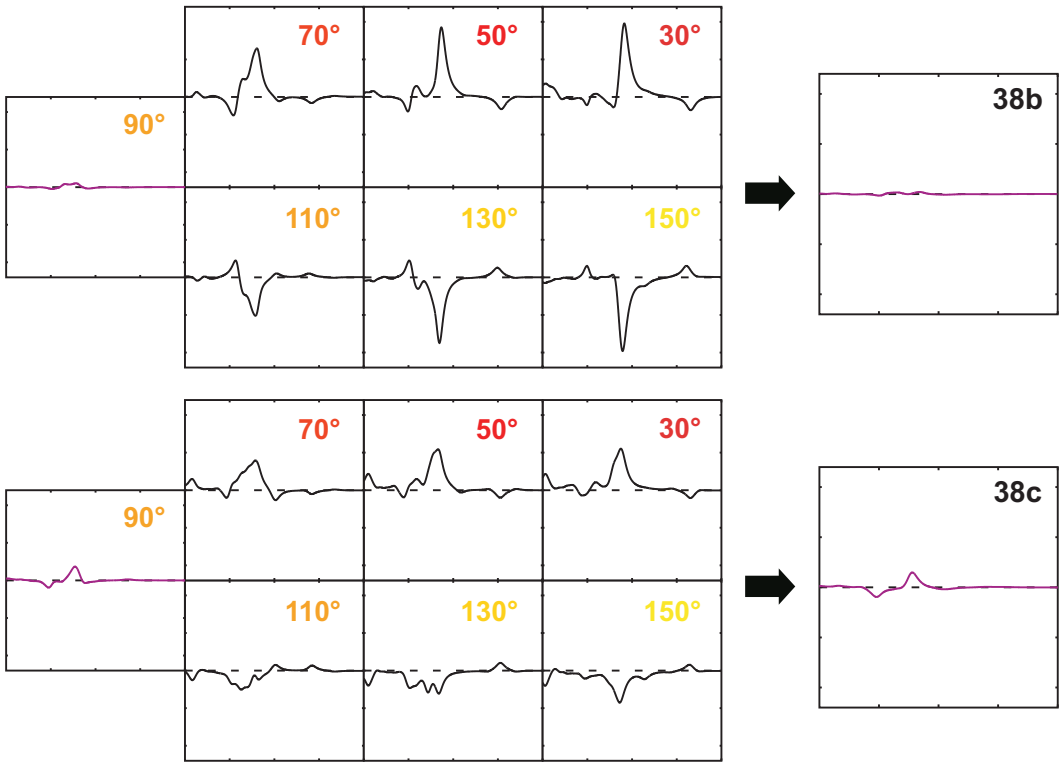


Abb. 6.13 CD-Spektren der Circular-Dichroismus-Studien zu **38b** und **38c**

Auch nach der Exciton-Chirality-Theorie[22,23,121,122,123,124,125] (Kap. 3.2, S. 32) entspricht das Couplet des Gesamt-CD-Spektrums von **38c** der (*P*)-Konfiguration (Abb. 6.14). Auffallend ist, daß die Asymmetrie im Phenylteil beider bisher untersuchter Verbindungen keinen deutlichen Einfluß auf die Symmetrie der Potentialkurve hat, die räumlich näher an der Biarylachse liegenden Sauerstoffunktionen aber

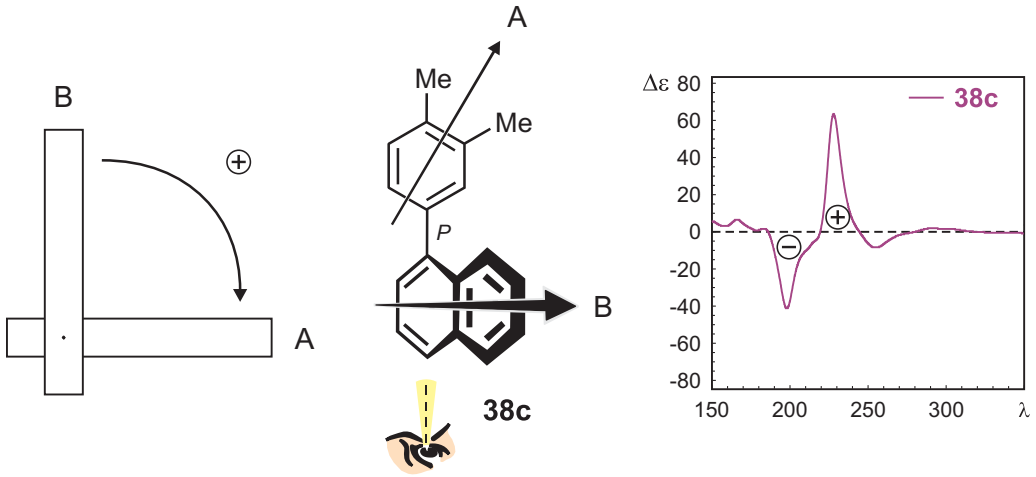


Abb. 6.14 Das berechnete Gesamt-CD-Spektrum von **38c** nach der Exciton-Chirality-Theorie interpretiert

einen stärkeren Einfluß auf das Potential haben als die zusätzlichen Methylgruppen von **38c**. Zudem ist bemerkenswert, daß die Vergrößerung des Chromophors durch Sauerstoffunktionen an C-2′ und C-6′ in **38b** zwar die Intensität der CD-Spektren der nicht-orthogonalen Geometrien verstärkt, aber keinen Einfluß auf das CD-Verhalten der 90°-Spezies hat, im Gegensatz zu den Methylgruppen von **38c**.

6.1.3.3 Kombination der Substituenten

Kombiniert man die Modelle **38b** und **38c** miteinander, so erhält man zunächst **38d**, welches an der Biarylachse (*P*)-konfiguriert ist. Durch den Austausch des Wasserstoffs und der Methylgruppe an den Sauerstoffunktionen an C-2′ und C-6′ generiert man auch das (*M*)-konfigurierte Biaryl **38e**. Das Potential der Drehung an der Biarylachse ist bei **38d** und **38e** – trotz der entgegengesetzten Achsenkonfiguration – sehr ähnlich (Abb. 6.15). Bei beiden Verbindungen ist es deutlich erkennbar asymmetrisch mit einem Minimum bei *ca.* 70°–75°, wobei **38e**, also das Molekül mit dem sterisch günstigeren Substituenten an C-2′, die elektronische Wechselwirkung noch durch eine leichte Schulter bei 85° erahnen läßt. Vergleicht man die Potentiale von **38d** und **38e** (Abb. 6.15) mit denen von **38b** und **38c** (Abb. 6.12, S. 88), so wird deutlich, daß die Asymmetrie der Potentialkurve weder durch die Sauerstoffunktionen (**38b**) noch durch die Methylgruppe alleine (**38c**) hervorgerufen wird, sondern nur durch die Kombination aller Substituenten (**38d** und **38e**).

Die berechneten Einzel-CD-Spektren von **38d** und **38e** sind im wesentlichen identisch (Abb. 6.16, S. 91), wie folglich auch die beiden Boltzmann-gewichteten Gesamt-

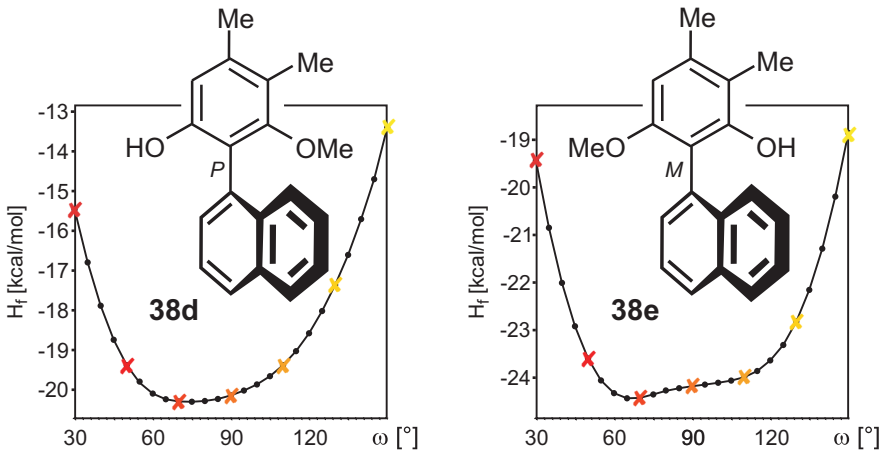


Abb. 6.15 Potentialkurven von **38d** und **38e**

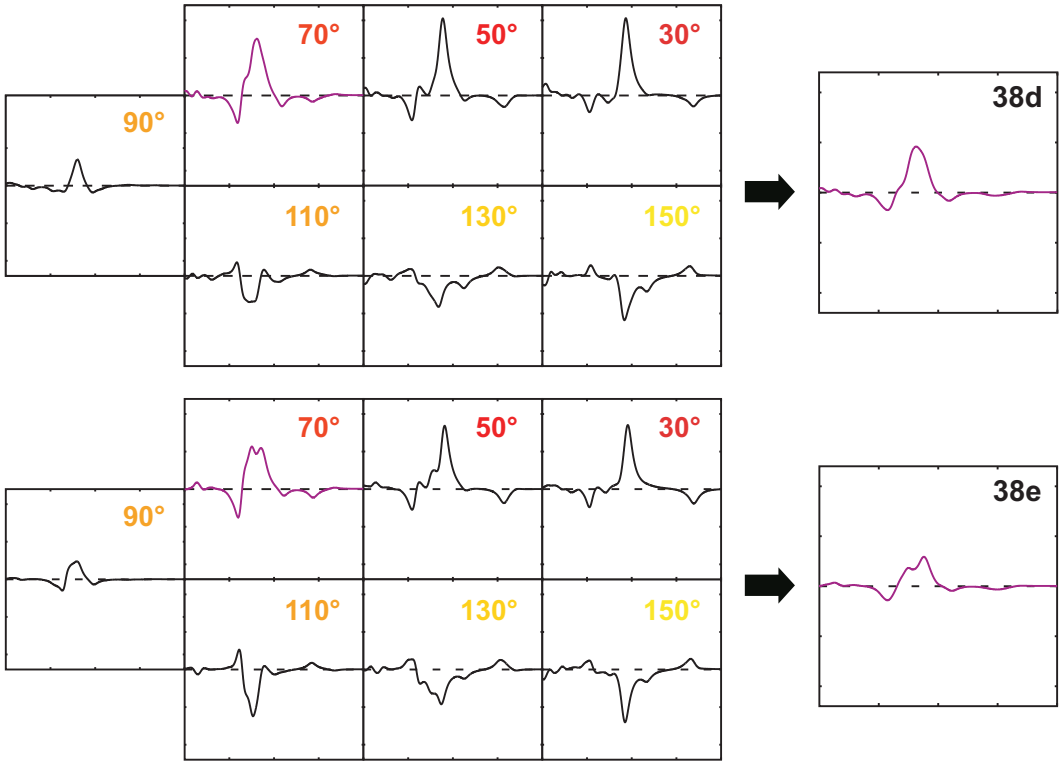


Abb. 6.16 CD-Spektren der Circular-Dichroismus-Studien zu **38d** und **38e**

CD-Spektren. Die Eigenschaften der Substituenten addieren sich in den Einzel-Spektren: Die nicht-orthogonalen Spezies besitzen aufgrund der Sauerstoffunktionen intensive Einzel-CD-Spektren. Und die 90°-Geometrie weist ein ausgeprägtes CD-Spektrum auf, was auf den Methylsubstituenten an C-3′ zurückzuführen ist. Das hat zur Folge, daß auch hier die Einzel-Spektren der nicht-orthogonalen Spezies nicht mehr ideal spiegelbildlich zueinander sind, sondern bestenfalls gegensätzlich. Dies ist am deutlichsten bei den Spektrenpaaren bei ±40° (50°/130°) zu sehen. Die Paare bei ±60° (30°/150°) sind aufgrund der weiten Entfernung von der 90°-Geometrie und dem damit einhergehenden stärksten Einfluß des Biaryl-chromophors am „spiegelbildlichsten“ zueinander. Die berechneten Gesamt-CD-Spektren entsprechen aufgrund der Potentialkurven den Einzel-Spektren der 70°-Geometrien.

Schon zum jetzigen Stand der Untersuchung kann man für die CD-Spektren von 7,8′- bzw. 7,1′-gekuppelten NIQs[k] feststellen, daß es *keine* Rolle spielt, wie das *O*-Methylierungsmuster an C-2′ und C-6′ im Isochinolinteil aussieht – eine wichtige Faustregel für die Strukturaufklärung von NIQs. Zur Überprüfung dieser Annahme

[k] Für diese beiden Kupplungstypen gelten die hier untersuchten Modelle, solange die Substituenten des Naphthylteils noch unberücksichtigt bleiben.

wurden sukzessive weitere Modellverbindungen aufgebaut: In **38d** und **38e** wurde der durch die beiden Methylgruppen an 3′- und 4′-Position angefangene Ring zum fertigen Tetrahydroisochinolin-Grundkörper vervollständigt. Anschließend wurden die Potentialkurven und die CD-Spektren der so entstandenen Spezies berechnet. Hierbei ergaben sich fast quantitativ die gleichen Ergebnisse wie bei **38d** und **38e**. Daher werden diese beiden Studien hier nicht vorgestellt, sondern als nächster Schritt werden gleich die Substituenten an C-1, N-2, und C-3[l] des neuen Ringes angebracht.

6.1.3.4 Der Einfluß der stereogenen Zentren C-1 und C-3

Zunächst wurden die beiden *like*[m]-Verbindungen **38f** und **38g** aufgebaut und untersucht. Bei der Betrachtung der Potentiale in Abb. 6.17 (S. 93) fällt sofort auf, daß sich in Abhängigkeit von der Konfiguration an den Zentren die Kurververläufe dramatisch ändern. Während sie für das (*S*,*S*)-konfigurierte **38f** noch einen Verlauf zeigt wie ihn auch **38d** und **38e** aufweisen (mit einem Minimum bei *ca.* 70°), hat sie im Fall des (*R*,*R*)-konfigurierten Derivats **38g** nun eine spiegelbildliche Form – mit einem Minimum bei *ca.* 110°. Bei der Berechnung von (*S*,*R*)-**38h** und (*R*,*S*)-**38i** stellte sich heraus, daß nur die Konfiguration an C-1 Einfluß auf die Potentialkurve und den Circular-Dichroismus hat, die absolute Konfiguration an C-3 hingegen keine Rolle spielt. Daher seien die Ergebnisse der *unlike*[m]-Verbindungen (*S*,*R*)-**38h** und (*R*,*S*)-**38i** hier auch nur erwähnt, aber nicht abgebildet.

Die Einzel-CD-Spektren von **38f** und **38g** sind im wesentlichen identisch[n] (Abb. 6.18, S. 93). Sie besitzen ausgeprägte Intensitäten über den gesamten Winkelbereich hinweg und weisen das gleiche Verhalten in der Entwicklung des Kurvenverlaufes von 30° bis 150° auf wie schon **38d** und **38e** in Abb. 6.16 (S. 91). Die Entwicklung der Spektrenpaare bei ±20° (70°/110°) verdient an dieser Stelle eine besondere Beachtung: Die Spektren bei 70° haben jeweils die gleiche Form wie die der orthogonalen Spezies; sie sind lediglich etwas intensiver. Die Spektren bei 110° dagegen besitzen eine deutlich andere Form. Sie weisen zwar starke Intensitäten auf, können aber bei weitem nicht als Spiegelbilder der Spektren der 70°-Geometrie gesehen werden. Im Gegenteil, das starke Minimum und dem nachfolgenden Maximum

[l] Im Zusammenhang mit der Nummerierung wird nochmals auf Fußnote[e] auf Seite 84 verwiesen.
[m] bezogen auf die stereogenen *Zentren*
[n] Dieses Verhalten erstaunt nicht, da die neuen Substituenten den Chromophor elektronisch nicht verändern.

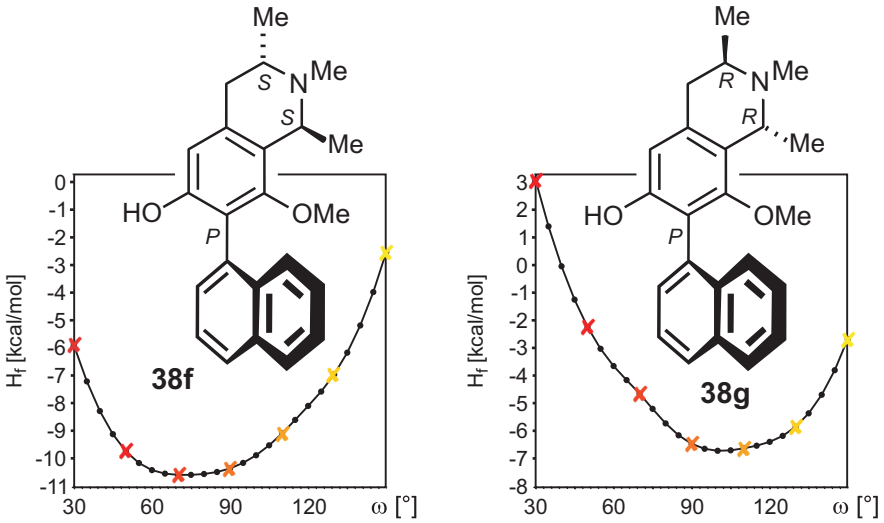


Abb. 6.17 Potentialkurven von **38f** und **38g**

könnte sogar *das gleiche Couplet* sein, wie es auch beim CD-Spektrum der 70°-Spezies auftritt! Aufgrund der Potentialkurven dominiert das Spektrum bei 110° nun das Boltzmann-gewichtete Gesamt-Spektrum von **38g**; es ist jedoch nicht mit diesem identisch.

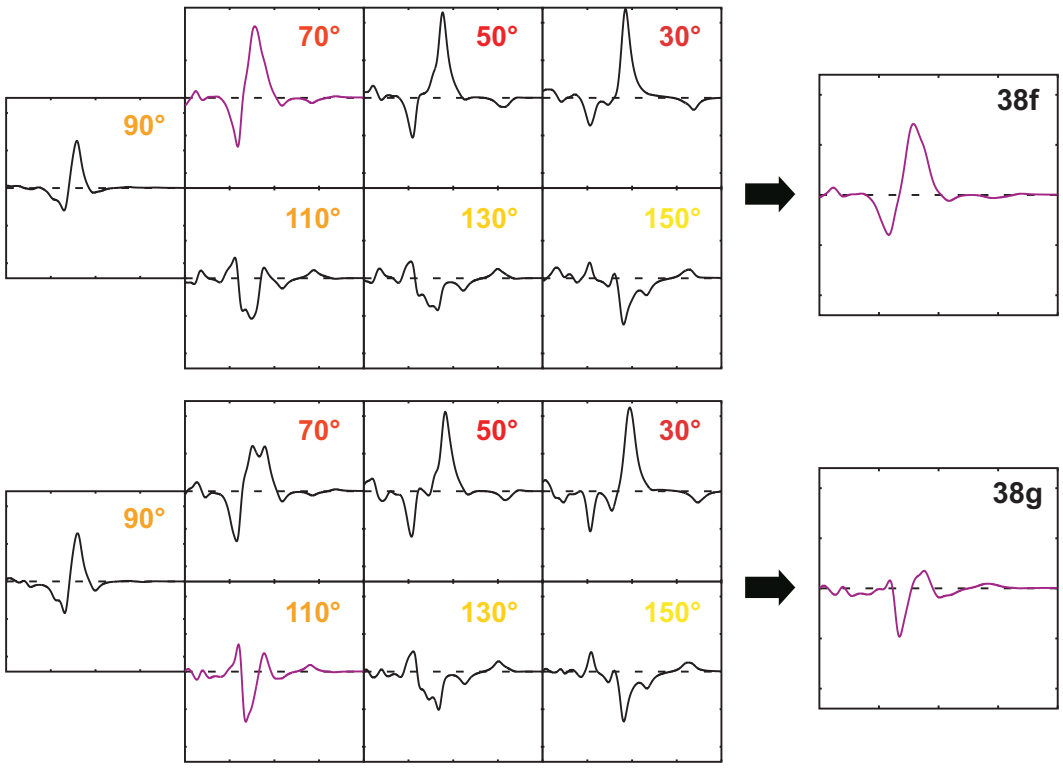


Abb. 6.18 CD-Spektren der Circular-Dichroismus-Studien zu **38f** und **38g**

Das Gesamt-Spektrum von **38g** weist zum Gesamt-Spektrum von **38f** – das vom Spektrum der 70°-Spezies dominiert wird – eine sehr viel höhere Ähnlichkeit auf als die beiden zugrundeliegenden Einzel-Spektren.[o] Allerdings besitzen beide Gesamt-Spektren höchst unterschiedliche Intensitäten der Peaks innerhalb des Spektrums: Während im Spektrum von **38f** einem negativen Peak eine stark ausgeprägte positive Bande folgt, kommt im Spektrum von **38g** nach einem negativen Peak eine deutlich kleinere positive Bande.

Der Befund, daß die Intensität der positiven Bande bei *ca.* 230 nm von der absoluten Konfiguration an C-1 abhängt, kann durch experimentell aufgenommene CD-Spektren bestätigt werden: Im Vergleich zu dem (1*S*)-konfigurierten *trans*-1,2-Dihydroancistrocladisin (*trans*-**39**)[239] besitzen die (1*R*)-konfigurierten Verbindungen *cis*-1,2-Dihydroancistrocladisin (*cis*-**39**)[239] und das Ancistrocongolin D (**40**)[184,240] nur sehr schwache CD-Banden im Bereich von 220 nm bis 240 nm (Abb. 6.19 links und Mitte: grau). Vergleicht man die beiden CD-Spektren der (1*R*)-konfigurierten Verbindungen *cis*-**39** und **40** untereinander, wie dies in Abb. 6.19 rechts geschehen ist, so wird deutlich, daß diese in den Intensitäten

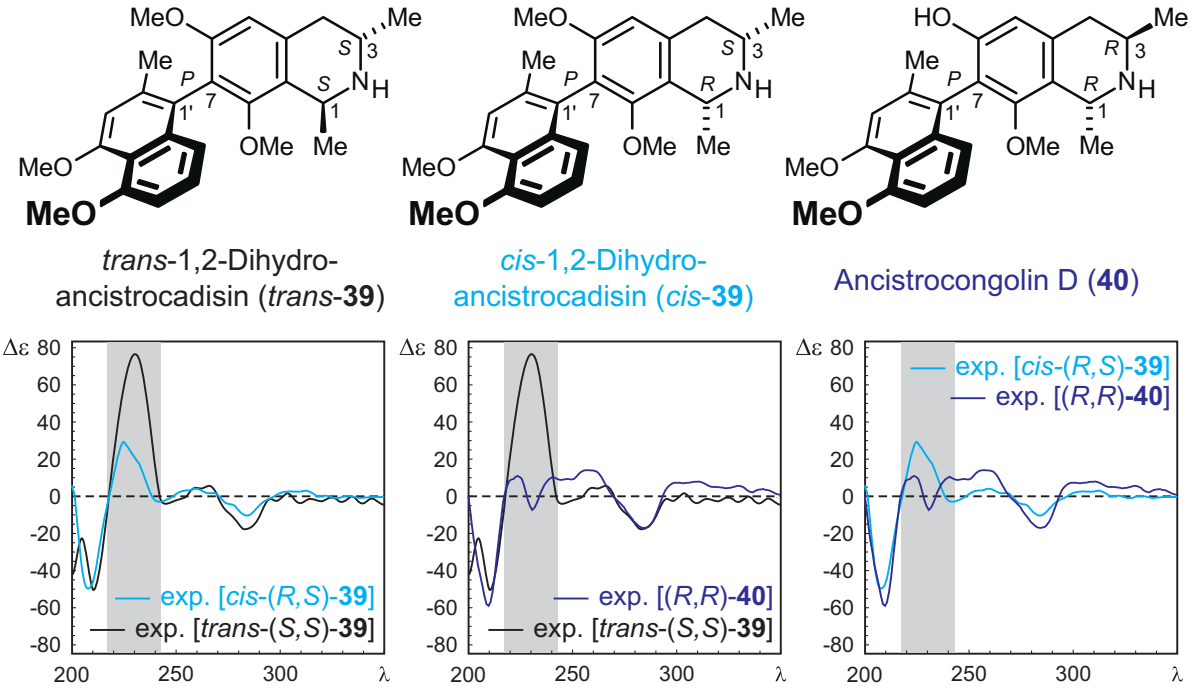


Abb. 6.19 CD-Spektren von *trans*-1,2-Dihydroancistrocladisin (*trans*-**39**), *cis*-1,2-Dihydroancistrocladisin (*cis*-**39**) und Ancistrocongolin D (**40**) im Vergleich

[o] Dies unterstreicht ein weiteres Mal die Wichtigkeit einer genauen Konformationsanalyse und der Berücksichtigung aller Konformere für die Untersuchung des Circular-Dichroismus flexibler Verbindungen.

bei *ca.* 230 nm sehr ähnlich sind, obwohl sich beide Verbindungen (*cis*-**39** und **40**) in ihrer Absolutkonfiguration an C-3 unterscheiden.[p] Daß der Wechsel der absoluten Konfiguration an C-1 zwar keine Änderung im generellen Kurvenverlauf hervorruft, aber für eine sehr deutliche Änderung der Intensität des Circular-Dichroismus von 7,1′- und 7,8′-gekuppelten NIQs verantwortlich ist, konnte hiermit sowohl in der Theorie als auch in der Praxis eindrucksvoll gezeigt werden.

6.1.3.5 Die Ancistrogriffine A (20) und C (21)

Als letzter Schritt bleibt noch, das Ancistrogriffin A (**20**) fertig aufzubauen und zusammen mit dem Ancistrogriffin C (**21**) ebenfalls nach der bisher verwendeten Vorgehensweise zu untersuchen. Die Achsenkonfiguration von **21** wurde entgegengesetzt zu der von **20** gewählt.[q] Dies geschah aufgrund der Tatsache, daß die experimentellen CD-Spektren von **20** und **21** spiegelbildlich zueinander sind und die Studien von **38d** und **38e** zeigten, daß das Methylierungsmuster an den Sauerstoffunktionen im Isochinolinteil keinen Einfluß auf den generellen Kurvenverlauf des CD-Spektrums ausübt. Die Isochinolinteile der beiden NIQs **20** und **21** sollten daher räumlich entgegengesetzt zueinander ausgerichtet sein. Die berechneten Potentialkurven der beiden Verbindungen sind in Abb. 6.20 gezeigt.

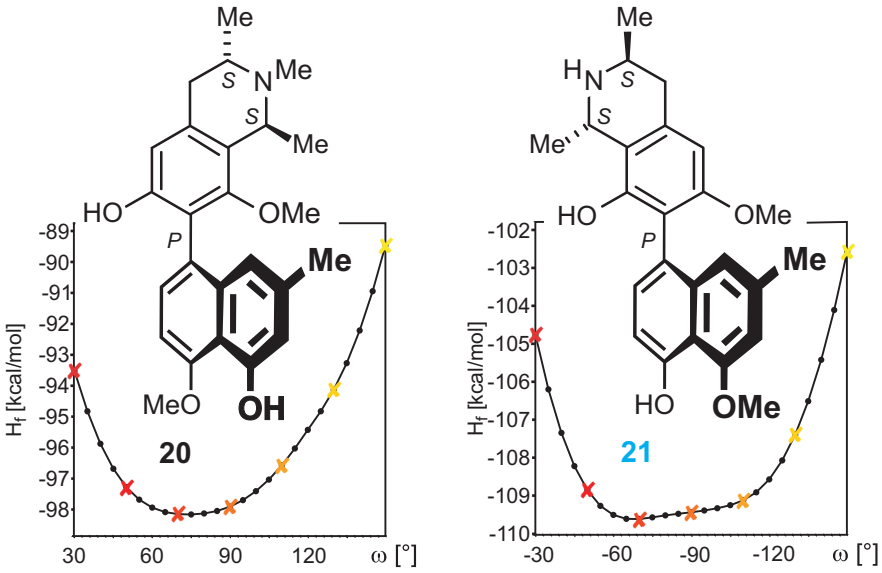


Abb. 6.20 Potentialkurven von **20** und **21**

[p] Das unterschiedlichen *O*-Methylierungsmuster an C-6 spielt, nach den Erkenntnissen die in (Kap. 6.1.3.3, S. 90) gewonnen wurden, keine hier Rolle.

[q] Damit ergibt sich (*P*)-Konfiguration für die Biarylachse von Ancistrogriffin C (**21**).

Sie entsprechen im wesentlichen denen der in Kapitel 6.1.3.3 (S. 90) untersuchten Modellverbindungen **38d** und **38e** (Abb. 6.20, S. 95). Beim Ancistrogriffin A (**20**) ist wie bei **38d** der elektronische Einfluß auf das Potential nicht zu sehen, und das Minimum des Potentials liegt bei *ca.* 70°. Dem Einzel-Spektrum dieser Geometrie entspricht auch weitestgehend das Gesamt-CD-Spektrum von **20** (Abb. 6.21). Verglichen mit dem experimentellen Spektrum bestätigt es die anfangs angenommene (*P*)-Konfiguration (Abb. 6.22, S. 97).

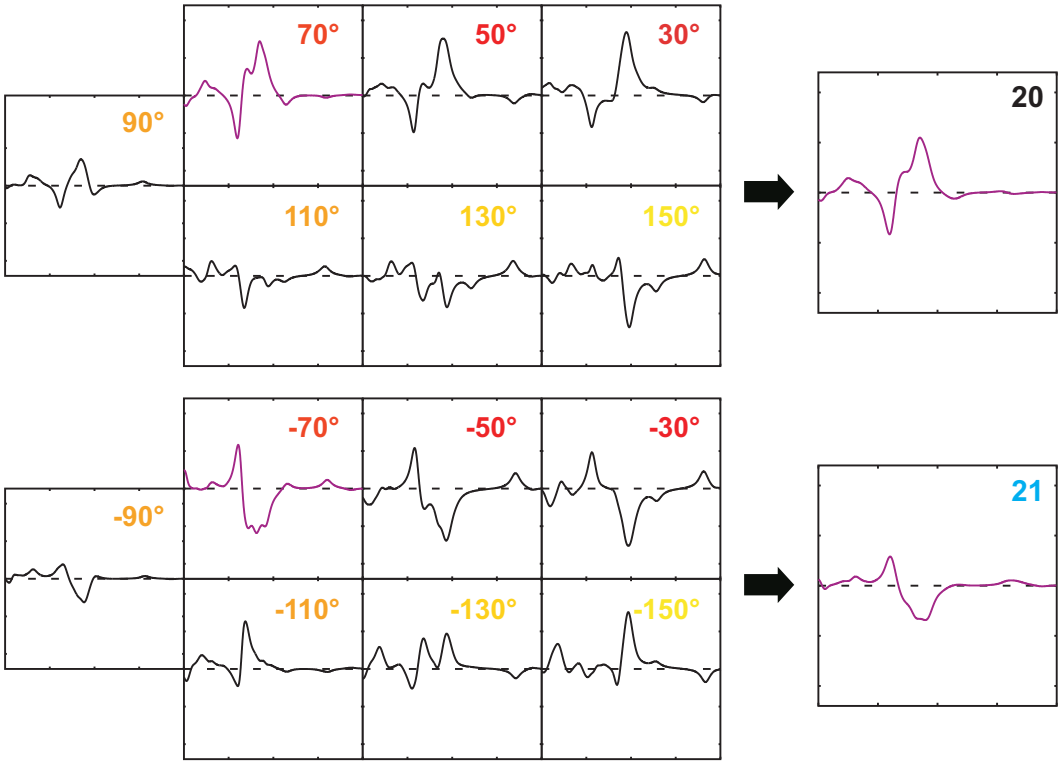


Abb. 6.21 CD-Spektren der Circular-Dichroismus-Studien zu Ancistrogriffin A (**20**) und Ancistrogriffin C (**21**)

Beim Ancistrogriffin C (**21**) muß man folgende Überlegung anstellen, bevor man das Potential der Biaryldiederwinkel-Drehung in Abb. 6.20 rechts (S. 95) betrachtet und mit dem von **38e** vergleicht: Da der Isochinolinteil sich gegenüber dem bisher betrachteten Modell auf der entgegengesetzten Molekülhälfte befindet, muß auch die Betrachtung des Potentials aus entgegengesetzter Richtung erfolgen! Das bedeutet, daß der Potentialverlauf für **21** von $-30°$ bis $-150°$ aufgetragen werden muß, bevor man ihn mit dem von **38e** vergleichen kann. Anschließend stellt man fest, daß sich auch hier die Kurvenverläufe entsprechen. Da an C-8 eine – im Vergleich zu

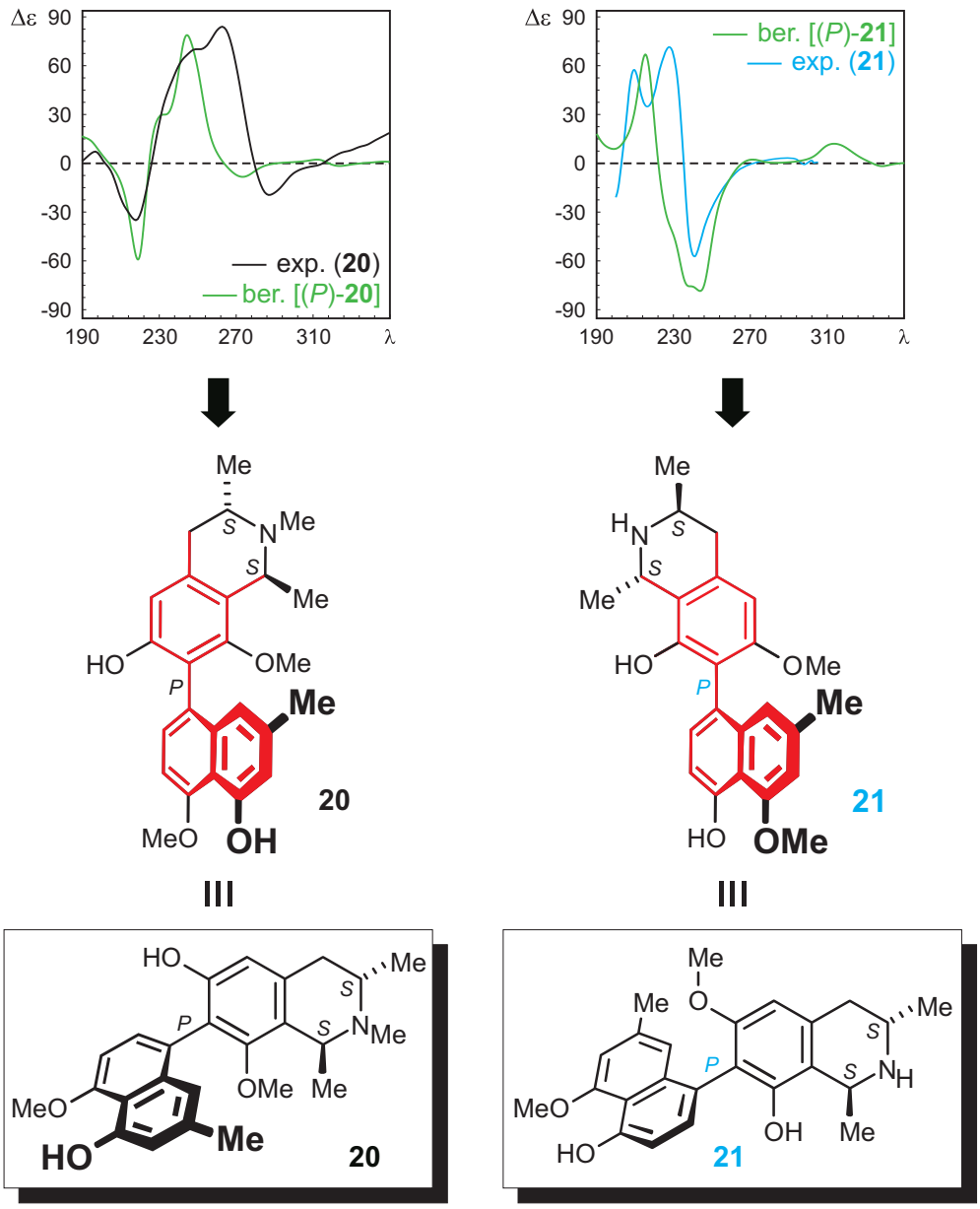


Abb. 6.22 Vergleich der UV-korrigierten berechneten CD-Spektren von (*P*)-**20** und (*P*)-**21** mit den entsprechenden experimentellen CD-Spektren (oben) und Zuordnung der Absolutkonfigurationen beider NIQs

einer Methoxygruppe – kleine Hydroxygruppe sitzt, die einen geringeren sterischen Einfluß auf das Potential ausübt, kann die elektronische Wechselwirkung ein wenig zum Tragen kommen und bewirken, daß sich die Kurve an ihrer Sohle etwas verflacht. Das Minimum des Potentials der Drehung des Biaryldiederwinkels von

Ancistrogriffin C (**21**) liegt bei *ca.* −70°. Das überrascht nicht weiter, entspricht es doch den 70° des Potentials des berechneten Modells.

Sämtliche CD-Spektren von **21**, sowohl die Einzel- als auch die Gesamt-Spektren, besitzen spiegelbildlichen Kurvenverlauf – verglichen mit denen von **20** und allen chiralen Modellverbindungen (Abb. 6.21, S. 96). Das Gesamt-CD-Spektrum entspricht weitestgehend dem Einzel-Spektrum der −70°-Geometrie und führt in Abb. 6.22 (S. 97) durch den Vergleich mit dem experimentellen Spektrum von Ancistrogriffin C (**21**) zur (*P*)-Konfiguration an der Biarylachse. Die zusätzlichen Sauerstoffunktionen im Naphthylteil führen zu keiner weiteren Intensivierung der Einzel-Spektren [verglichen mit den Studien von **38f** und **38g** in Abb. 6.18 (S. 93)].

Parallel zu den theoretischen Untersuchungen bestätigte ein ROESY-Experiment, welches die relative Konfiguration der Zentren an C-1 und C-3 zur Achse aufklärte, zusammen mit dem chemischen Abbau des Isochinolinteils, der die absolute Konfiguration von C-3 als (*S*)-konfiguriert bestimmte, die hier gefundene (*P*)-Konfiguration.[212,236]

Zusammenfassend sind durch die hier beschriebenen Studien folgende neue Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Struktur und Circular-Dichroismus von 7,1′- und 7,8′-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloiden gewonnen worden, bzw. empirisch bekannte Effekte erklärt worden:

- Es gibt zwei Komponenten, aus denen sich das CD-Spektrum zusammensetzt:
  - Einen inhärenten Anteil, der im Spektrum der orthogonalen Geometrie sichtbar wird und dessen Vorzeichen unabhängig von der Einstellung des Biaryldiederwinkels ist. Die Intensität dieses Anteils ist von den Substituenten im Isochinolinteil anhängig, dagegen tritt keine Intensivierung ein, wenn man am Naphthylteil Sauerstoffunktionen einfügt.
  - Der zweite Anteil rührt von der Drehung der beiden durch die Biarylachse verbundenen aromatischen Chromophore her. Dieser ist Null bei der orthogonalen Spezies und wird immer intensiver, je weiter sich der Biaryldiederwinkel α von dieser Position entfernt. Das Vorzeichen dieses Effektes hängt davon ab, in welcher Richtung man sich von der 90°-Stellung wegbewegt.

  Beide Effekte können sich je nach Vorzeichen und Intensität gegenseitig verstärken oder abschwächen.

- Ein unterschiedliches *O*-Methylierungsmuster *ortho* zur Biarylachse im Isochinolinteil verstärken zwar den CD-Effekt der nicht-orthogonalen Geometrien, führen aber nicht zu einem CD-Spektrum der orthogonalen Spezies.
- Ein Alkyl-Substituent *meta* zur Biarylachse im Isochinolinteil dagegen ist ursächlich für ein deutliches inhärentes CD-Spektrum der 90°-Geometrie.
- Alkyl-Substituenten *meta* und *para* wirken sich jedoch nicht auf die Intensität der Einzel-Spektren der nicht-orthogonalen Spezies aus.
- Erst die Kombination von Sauerstoffunktionen mit den Alkyl-Substituenten führen zu asymmetrischen Potentialkurven für die Drehung des Biaryldieder-winkels.
- Das Vertauschen der Substituenten der Sauerstoffunktionen im Isochinolinteil führt zu keiner wesentlichen Änderung im CD-Spektrum der beiden Spezies.
- Bei gleicher Achsenkonfiguration ist die Absolutkonfiguration an C-1 verantwortlich für die Intensität der CD-Bande im Bereich von 220 nm-240 nm.
- Die absolute Konfiguration an C-3 im Isochinolinteil hat keinen Einfluß auf den Circular-Dichroismus 7,1′- und 7,8′-gekuppelter NIQs.

Die gewonnenen Erkenntnisse gelten unabhängig von der absoluten Konfiguration an der Biarylachse und sollen im Rahmen von zukünftigen Konfigurationsaufklärungen von 7,1′- und 7,8′-gekuppelten NIQs die Interpretation von CD-Spektren erleichtern.

6.2 Chiral ohne erkennbares Chiralitätselement? – Isoplagiochin C (22)

Die Pflanzengruppe der Moose ist als Quelle bioaktiver Naturstoffe lange Zeit unterschätzt worden. So steht im Vorwort eines Lehrbuchs der Pharmazie[241] aus dem Jahre 1985: „Nur wenige Beispiele der belebten Natur bleiben von der Gewinnung von Arzneistoffen und anderen Produkten mit pharmazeutischem Bezug ausgeschlossen, z. B. die Moose“. Daß es diese Aussage neu zu überdenken gilt, beweist u. a. die in der Natur ausschließlich in Bryophyten[a] vorkommende Substanzklasse der strukturell außerordentlich interessanten Bisbibenzyle. Hier wurde bei einer ganzen Reihe von Vertretern biologische Aktivität festgestellt.[242,243] Als Beispiele sind die antibakteriell wirksamen Marchantine,[244,245] die nematozidalen Perrottetine[246] und das neurotrophische Riccardin B[247] zu nennen.

Man kann die natürlichen Vertreter dieser Substanzklasse – die biogenetisch wahrscheinlich durch oxidative Phenol-Kupplung zweier Einheiten von Lunularin (**41**) gebildet werden[248,249] – strukturell in vier Gruppen einteilen (Abb. 6.23, S. 101):

- **Typ I** (Perrottetin-Typ): offenkettige Diphenylether, die durch eine C-O-Verknüpfung zweier Einheiten von Lunularin (**41**) biosythetisch dargestellt werden könnten [z. B. Perrottetin E (**42**)],
- **Typ II** (Marchantin-Typ): diese cyclischen Bisdiphenylether könnten ausgehend von **Typ I** durch eine weitere C-O-Verknüpfung dargestellt werden [z. B. Marchantin I (**43**)],
- **Typ III** (Riccardin- oder Plagiochin-Typ): cyclische Diphenylether-Biphenyle, die sich ausgehend von **Typ I** durch eine C-C-Verknüpfung bilden könnten [z. B. Riccardin C (**44**)] und
- **Typ IV** (Isoplagiochin-Typ): cyclische Bisbiphenyle, die durch zwei C-C-Verknüpfungen zweier Einheiten von Lunularin (**41**) gebildet werden könnten [z. B. die Isoplagiochine C(**22**) und D (**45**)].

Hierbei stellt der Isoplagiochin-Typ (**IV**) den einzigen Typ natürlich vorkommender Bisbibenzyle dar, dessen Makrocyclus sich ausschließlich aus Kohlenstoff-Atomen zusammensetzt. Von ihm sind auch halogenierte Verbindungen bekannt.[250,251,252]

[a] d. h. in Moosen

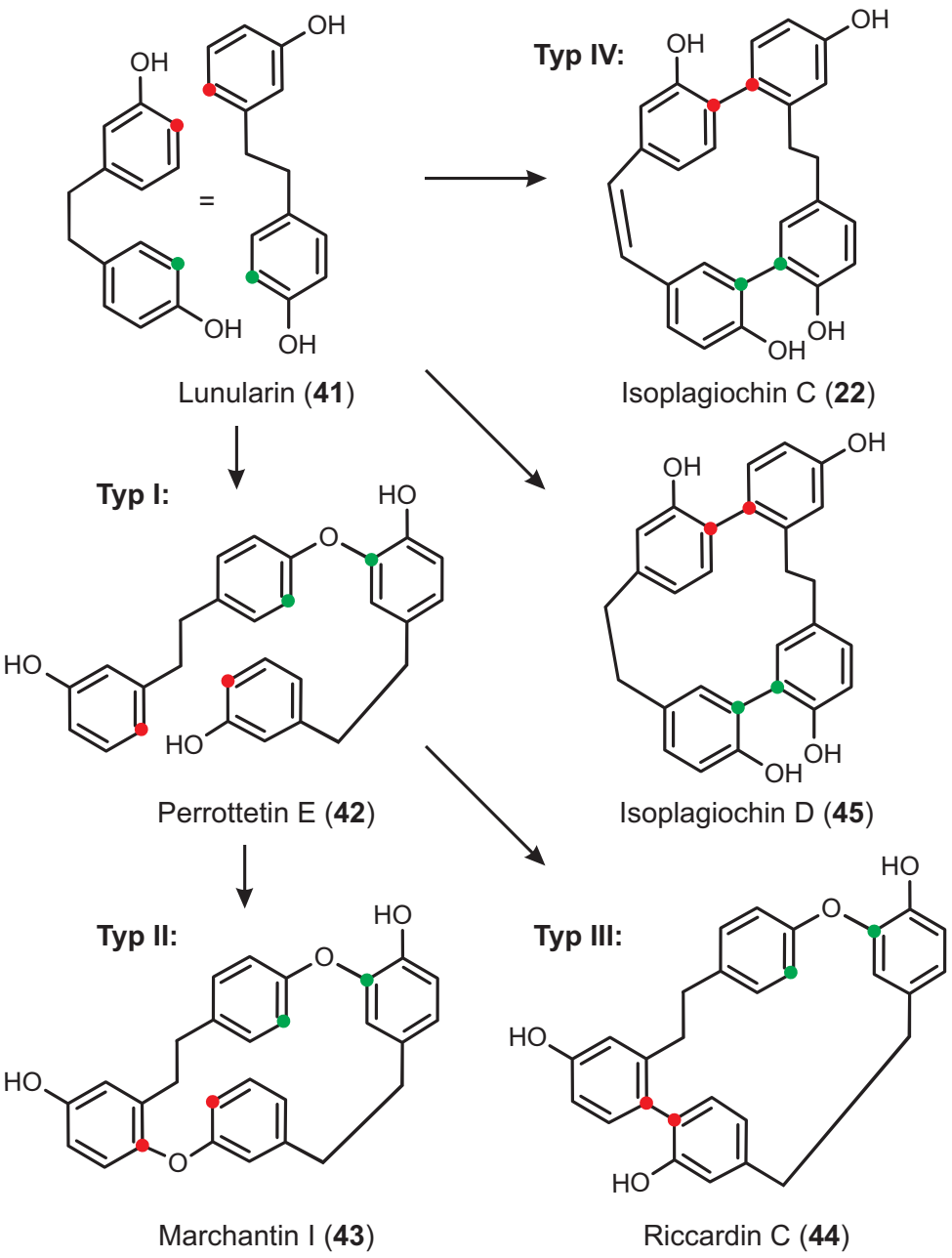


Abb. 6.23 Einteilung der Bisbenzyl-Naturstoffe aus Bryophyten und ihr postulierter biosynthetischer Aufbau[248,249] ausgehend von zwei Einheiten Lunularin (**41**)[b]

In dieser Arbeit wurde das von A. Speicher und J. Kolz (Saarbrücken) bearbeitete Isoplagiochin C (**22**) aus *Plagiochila deflexa* (Costa Rica) untersucht (Abb. 6.24, S. 102). In Tab. 6.1 (S. 102) sind die bisherigen Isolierungen der – bis auf die ungesättigte CHCH-Brücke identischen – Isoplagiochine **22** und **45** zusammengestellt.

[b] Die C-Atome, an denen Verknüpfungen möglich sind, sind durch farbige Punkte gekennzeichnet.

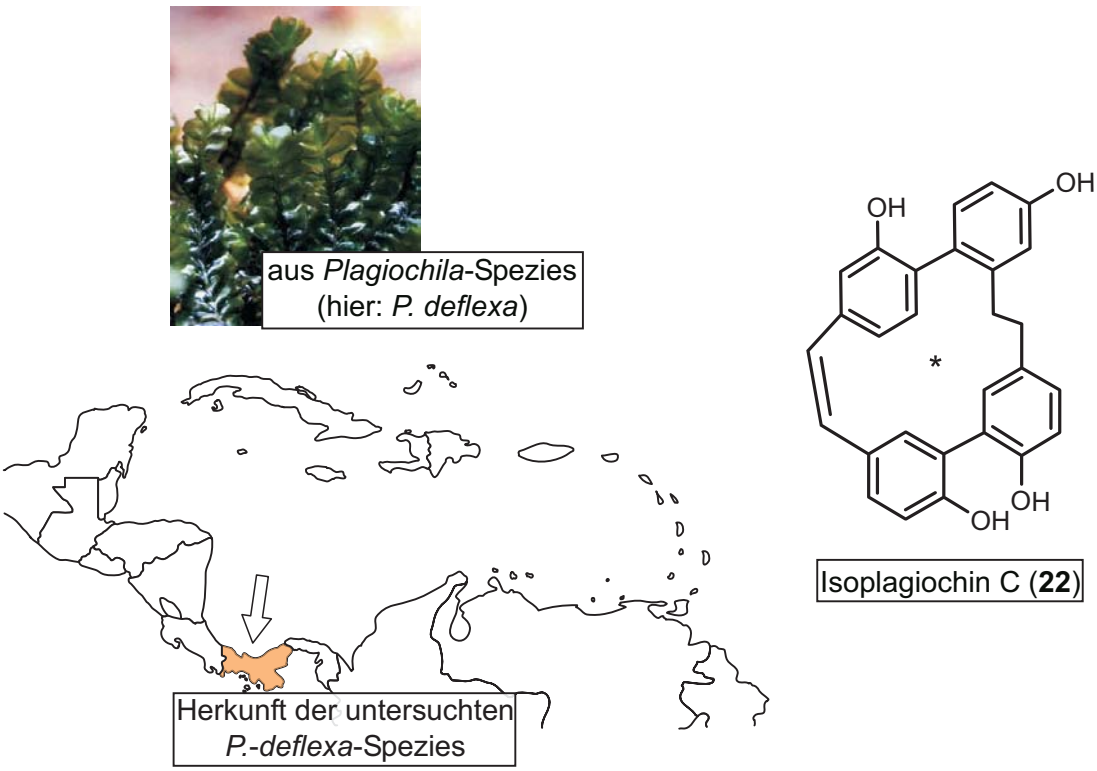


Abb. 6.24 Isoplagiochin C (**22**) aus verschiedenen Bryophyten (z.B. *Plagiochila deflexa*) [Foto: A. Speicher]

- Die Isoplagiochine C (**22**) und D (**45**) wurden 1996 von Y. Asakawa zum ersten Mal aus *Plagiochilla fruticosa* (Japan) isoliert.[253] Hier wurden $[\alpha]_D$-Werte von 0° angegeben und keine Aussagen zur einer möglichen Chiralität gemacht.

- Isoplagiochin C (**22**) wurde gleichzeitig zu der Isolierung von Y. Asakawa von A. Schmidt aus dem Arbeitskreis H. Becker in Saarbrücken in *Lepidozia incurvata* (Costa Rica) gefunden.[251] Hier wurde erstmals ein $[\alpha]_D$-Wert für eine Verbindung vom Isoplagiochin-Typ gemessen: +42.5° (MeOH). Doch auch in diesem Fall konnte keine Aussage zur absoluten Konfiguration gemacht werden.

Tab. 6.1 Verschiedene Lebermoosquellen für Isoplagiochin C (**22**) und Isoplagiochin D (**45**)

Lebermoos-Art	Herkunft	Verb.	$[\alpha]_D$[a]	E. r.[b]
Plagiochila fruticosa	Japan[253]	**22**	0.0° ($c = 1.0$)	n. b.
		45	0.0° ($c = 1.0$)	n. b.
Lepidozia incurvata	Costa Rica[251]	**22**	+42.5°	n. b.
Herbertus sakuraii	Japan[254]	**22**	+74.8° ($c = 0.67$)	n. b.
		45	+47.5° ($c = 0.67$)	n. b.
Plagiochila deflexa	Costa Rica[252, 255]	**22**	−49.0° ($c = 0.75$)	(93:7 – 72:28)[66]
		45	−2.8° ($c = 0.90$)	58:42[66]

[a] gemessen in Methanol [b] Enantiomeric ratio (Chiracel OD-H)

- Kürzlich wurden von Y. Asakawa die Isoplagiochine C (**22**) und D (**45**) aus *Herbertus sakuraii* (Japan) isoliert[254] und neben den $[\alpha]_D$-Werten von +74.8 (c = 0.67, MeOH) für **22** und +47.5 (c = 0.67, MeOH) für **45** auch die CD-Spektren der Verbindungen aufgenommen. Aussagen zur absoluten Konfiguration konnten aber auch hier nicht gemacht werden; allerdings wurde zum ersten Mal über die Stereochemie der Isoplagiochine diskutiert: Man nahm Planar-Chiralität und vier mögliche Atrop-Isomere an (*M*,*M*; *M*,*P*; *P*,*M*; *P*,*P*).

- Schließlich wurde das den Studien dieser Arbeit zugrunde liegende Isoplagiochin C (**22**) zusammen mit Isoplagiochin D (**45**) von R. Mues aus *Plagiochila deflexa* (Costa Rica) isoliert.[252,255] Hier wurden je nach Herkunft $[\alpha]_D$-Werte im Bereich von $-49.0°$ (c = 0.75, MeOH) für **22** und $-2.8°$ (c = 0.90, MeOH) für ein und dieselbe Verbindung (**45**) gemessen.

6.2.1 Das experimentelle Spektrum

Der Sachverhalt, daß Isoplagiochin C (**22**) chiral ist, war erwiesen, nachdem eindeutige chiroptische Daten aufgenommen worden waren.[251,252,254,255] Der $[\alpha]_D$-Wert der vorliegenden Substanz wurde von J. Kolz in Saarbrücken gemessen und beträgt $-49.0°$, das CD-Spektrum von **22** wurde im Rahmen dieser Arbeit in unserem Arbeitskreis aufgenommen (Abb. 6.25). Es ist bemerkenswert, daß hier ein CD-Spektrum und ein $[\alpha]_D$-Wert gemessen werden konnten, da man für Isoplagiochin C (**22**) aufgrund seiner Molekülstruktur keine Chiralität erwartet: Betrachtet man die einzelnen flexiblen Elemente des Moleküls (Abb. 6.26 links, S. 104), so sieht

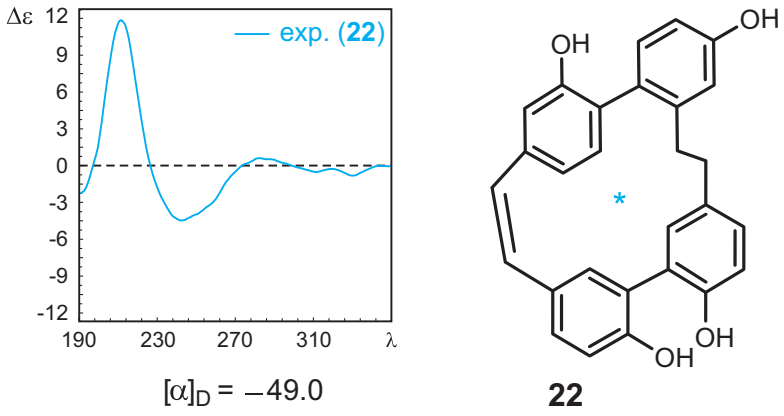


Abb. 6.25 Chiroptische Eigenschaften von Isoplagiochin C (**22**) aus *Plagiochila deflexa*

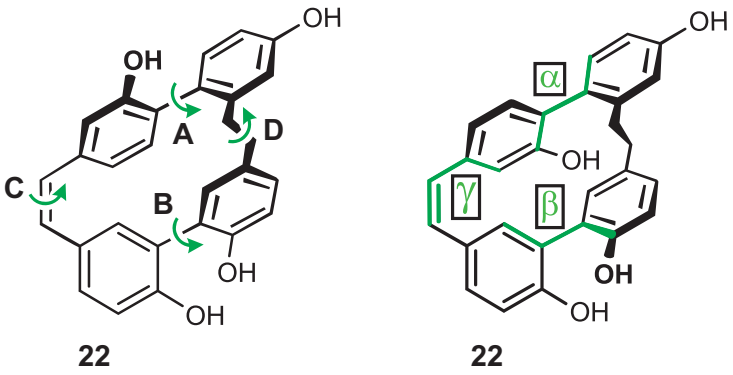


Abb. 6.26 Prinzipiell stereogene, aber offensichtlich flexible Elemente (links) und die analysierten Diederwinkel (rechts) von von Isoplagiochin C (**22**)

man bei *keinem* von ihnen eine bei Raumtemperatur unüberwindbare Barriere, die es in ihrer Beweglichkeit so einschränken könnte, daß sich hier Enantiomere ausbilden könnten:

- Die *o*-OH-*o'*-Alkyl-substituierte Biarylachse **A** besitzt keine sperrigen Substituenten, die eine Isomerisierung verhindern könnten: Frühere methodische Untersuchungen[256] sprechen hier gegen die Annahme, es könnte eine stabile Achse vorliegen, genauso wie jede Erfahrung, die in unserem Arbeitskreis mit flexiblen Biarylverbindungen gesammelt wurde. So hat zum Beispiel das in Kapitel 5.1.2 (S. 58) untersuchte Dioncophyllin E (**13**) (Abb. 5.3, S. 58) mit sogar zwei OH- und einer Methyl-Gruppe *ortho* zur Biarylachse eine wesentlich höhere sterische Hinderung – und trotzdem findet hier bei Raumtemperatur eine Atrop-Isomerisierung statt. Die Barriere **A** wird später im MD-Lauf anhand des Winkels α (Abb. 6.26 rechts) analysiert. Dieser kann in den beiden denkbaren – idealisierten – Atrop-Isomeren die Werte 90°[c] [= ($M_{\mathbf{A}}$)] und 270° [= ($P_{\mathbf{A}}$)] annehmen.

- Für die Barriere der in *o,o'*-Position zweifach OH-substituierten Achse **B** gilt gleiches wie für Achse **A**. Diese Barriere wird im MD-Lauf später anhand des Winkels β (Abb. 6.26 rechts) analysiert. Dieser kann ebenfalls die Werte 90° [= ($M_{\mathbf{B}}$)] und 270° [= ($P_{\mathbf{B}}$)] annehmen.

- Im Bereich der ungesättigten, *cis*-Stilben-artigen CHCH-Brücke **C** sollte ungehindert eine Isomerisierung zwischen den zwei hier möglichen helikalen[d]

[c] Die Werte kann man am Molekülmodell der idealisierten Konformere ablesen.
[d] „schraubenförmig"; von griech. Ἕλιξ (Helix) Windung, Spirale.

Geometrien stattfinden können.[e] In Abb. 6.27 wird die Helizität dieser stereogenen Einheit durch die formale Abstraktion von Benzolringen in Hexahelicen (**47**) hergeleitet (in Analogie zur Generierung chiraler Cyclophane durch S. Grimme in Lit. 39). Da die Beweglichkeit der beiden *cis*-ständigen Aromaten in **C** aneinander gekoppelt ist, reicht die Angabe *eines* Winkels zur späteren Analyse der MD-Läufe aus. Dieser Winkel γ (Abb. 6.26 rechts, S. 104) kann im idealisierten Molekül die Werte 45° [= ($M_\mathbf{A}$,$P_\mathbf{C}$)] und 135° [= ($M_\mathbf{A}$,$M_\mathbf{C}$)], sowie 225° [= ($P_\mathbf{A}$,$P_\mathbf{C}$)] und 315° [= ($P_\mathbf{A}$,$M_\mathbf{C}$)][f] annehmen.

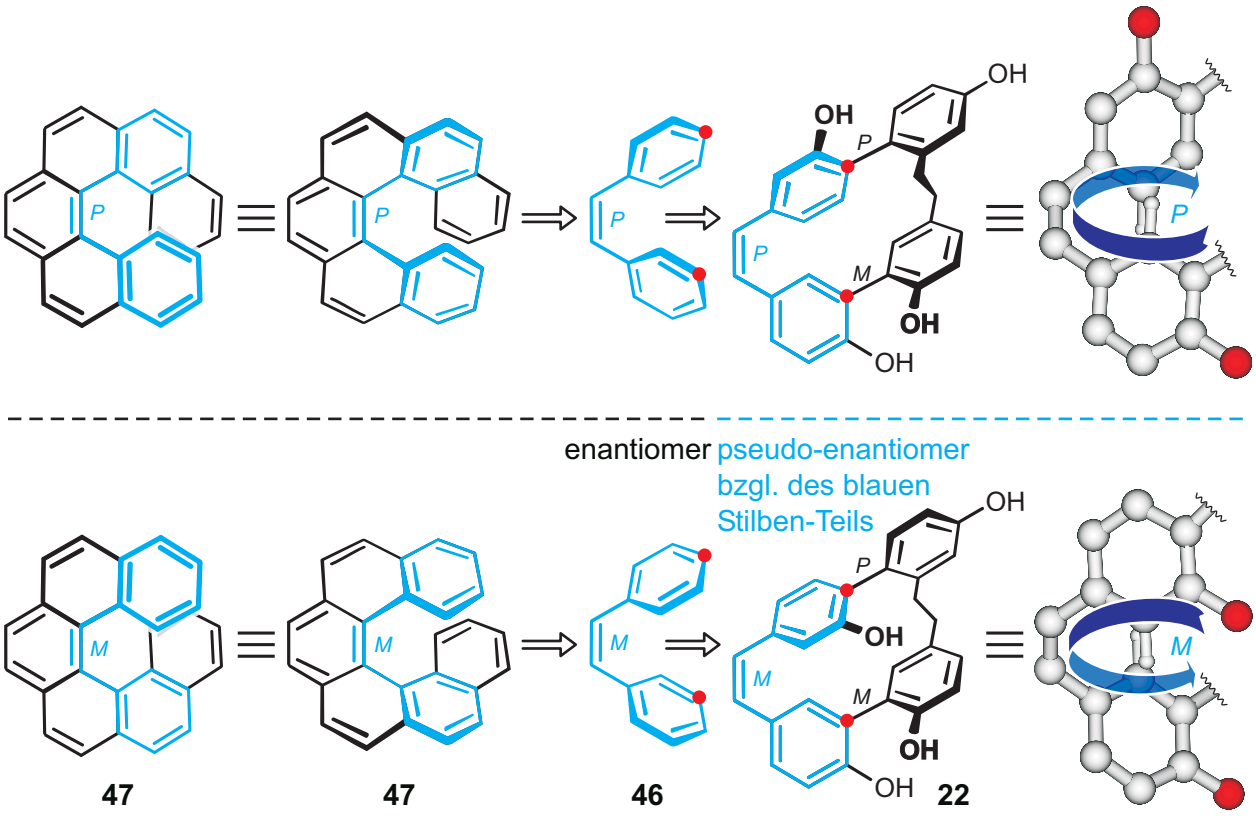


Abb. 6.27 Bestimmung der Stereodeskriptoren der beiden helikalen Einstellungen im Bereich der ungesättigten CHCH-Brücke **C** von Isoplagiochin C (**22**): Durch die formale Abstraktion von Benzolringen in den beiden Enantiomeren von Hexahelicen (**47**) (links) erhält man die beiden Rotationsisomere von *cis*-Stilben (**46**)[g] (Mitte). Diese kommen als pseudo-enantiomere Einheiten in **22** vor (rechts). Aus Gründen der Klarheit wird die aromatische Einheit zwischen **B** und **C** hier und im folgenden flach gezeichnet. In der Ball-and-Stick-Darstellung (rechts außen) wird noch einmal der Drehsinn der Einheit **C** deutlich.

[e] Berechnungen zu *cis*-Stilben (**46**) von R. Monaco[257] zufolge sind Isomerisierungen bei diesem Strukturtyp bei Raumtemperatur möglich.

[f] Da der Winkel γ aufgrund seiner Definition von α abhängt, müssen hier für dieselbe Konformation zwei verschiedene Werte angegeben werden [45°/225° ($P_\mathbf{C}$) und 135°/315° ($M_\mathbf{C}$)].

[g] Die Anknüpfungsstellen des Makrocyclus sind durch rote Punkte gekennzeichnet.

- Alkylketten, wie die CH_2CH_2-Brücke **D** zwischen beiden Biaryleinheiten, sind normalerweise sterisch nicht gehindert (daher später kein Winkel zur Analyse).
- Auch der 16-gliedrige Makrocyclus selbst sollte flexibel sein: *trans*-Cyclooctен (**48**) (Abb. 6.28) ist bei Raumtemperatur zwar noch stabil, doch schon bei *trans*-Cyclononen beträgt die Halbwertszeit der Ringinversion[h] selbst bei 0° lediglich 5 Minuten[258,259] (daher später kein Winkel zur Analyse).

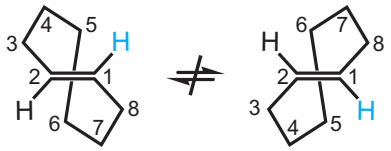


Abb. 6.28 Die Ringinversion von *trans*-Cycloocten (**48**) ist bei Raumtemperatur nicht möglich[259]

Folglich muß ein Zusammenwirken *mehrerer* Faktoren hier dazu führen, daß Isoplagiochin C (**22**) bei Raumtemperatur bevorzugt eine chirale Geometrie ausbildet. Und diese muß zudem sehr ausgeprägt – und konfigurativ stabil! – sein, da im Experiment ein deutlicher CD-Effekt gemessen wurde (Abb. 6.25, S. 103).

Theoretisch ergeben sich, wenn man die drei durch die Winkel α, β und γ aus Abb. 6.26 rechts (S. 104) beschriebenen Bereiche berücksichtigt, insgesamt die in Abb. 6.29 (S. 107) dargestellten und in Tab. 6.2 (S. 107) aufgelisteten $2^3 = 8$ Konformere, die jeweils durch Barrieren getrennt sind: Insgesamt kommt man auf doppelt so viele mögliche Diastereomere wie in Lit. 254 angenommen. Der Unterschied resultiert daher, daß dort die beiden helimeren Einstellungen übersehen wurden.

[h] Die Ringinversion ist auch eine Racemisierung, da hier durch sukzessive Inversion *aller* stereogenen Elemente spiegelbildliche Strukturen ineinander übergeführt werden! Normalerweise sind hier die Barrieren jedoch so gering, daß keine Isomere isoliert werden können.

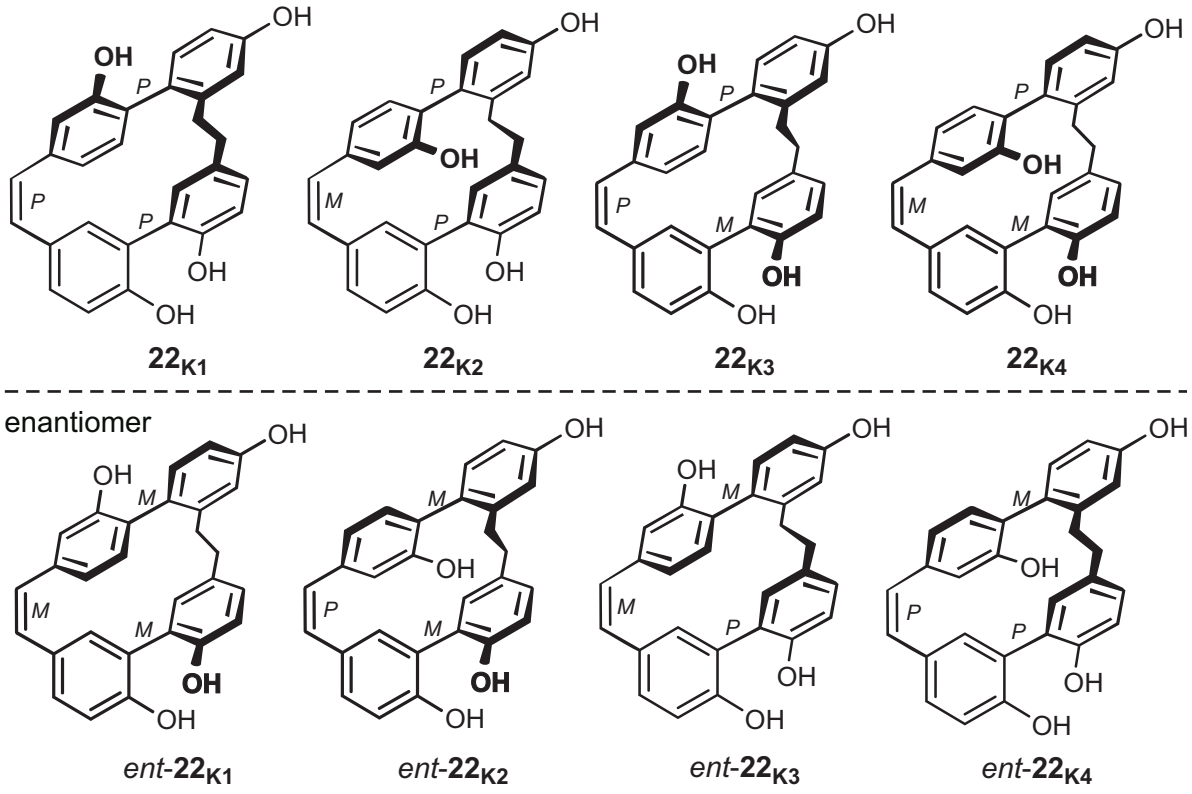


Abb. 6.29 Übersicht aller möglichen Konformere von Isoplagiochin C (**22**): Die Konformere $\mathbf{22_{K1}}$ – $\mathbf{22_{K4}}$ mit (*P*)-konfigurierter Biarylachse **A** (oben) und ihre Enantiomere *ent*-$\mathbf{22_{K1}}$ – *ent*-$\mathbf{22_{K4}}$ (unten)

Tab. 6.2 Hypothetische Diastereomere für Isoplagiochin C (**22**)

			α[a]		β		γ
Paar 1:	$\mathbf{22_{K1}}$	$P_{\mathbf{A}}$	270°	$P_{\mathbf{B}}$	270°	$P_{\mathbf{C}}$	225°
	ent-$\mathbf{22_{K1}}$	$M_{\mathbf{A}}$	90°	$M_{\mathbf{B}}$	90°	$M_{\mathbf{C}}$	135°
Paar 2:	$\mathbf{22_{K2}}$	$P_{\mathbf{A}}$	270°	$P_{\mathbf{B}}$	270°	$M_{\mathbf{C}}$	315°
	ent-$\mathbf{22_{K2}}$	$M_{\mathbf{A}}$	90°	$M_{\mathbf{B}}$	90°	$P_{\mathbf{C}}$	45°
Paar 3:	$\mathbf{22_{K3}}$	$P_{\mathbf{A}}$	270°	$M_{\mathbf{B}}$	90°	$P_{\mathbf{C}}$	225°
	ent-$\mathbf{22_{K3}}$	$M_{\mathbf{A}}$	90°	$P_{\mathbf{B}}$	270°	$M_{\mathbf{C}}$	135°
Paar 4:	$\mathbf{22_{K4}}$	$P_{\mathbf{A}}$	270°	$M_{\mathbf{B}}$	90°	$M_{\mathbf{C}}$	315°
	ent-$\mathbf{22_{K4}}$	$M_{\mathbf{A}}$	90°	$P_{\mathbf{B}}$	270°	$P_{\mathbf{C}}$	45°

[a] Die Winkelangaben dieser Tabelle sind keine berechneten Werte, sondern idealisierte.

6.2.2 Analyse der Flexibilität von Isoplagiochin C (22)

Ein Bild der Flexibilität von Isoplagiochin C (**22**) sollte durch die Analyse der in Abb. 6.26 links (S. 104) gezeigten Elemente erhalten werden. Da aufgrund der hohen Beweglichkeit von Isoplagiochin C (**22**) und der komplexen Abhängigkeiten der flexiblen Elemente untereinander erwartet wurde, daß die Durchführung einer Konformationsanalyse[i] ein zeitraubendes und schwieriges Unterfangen sein würde, wurde die Analyse der Flexibilität von Isoplagiochin C (**22**) auf der Basis von MD-Untersuchungen durchgeführt. Dazu wurden zunächst – willkürlich ausgehend von ($M_{\mathbf{A}}$,$M_{\mathbf{B}}$,$P_{\mathbf{C}}$)-Isoplagiochin C [($M_{\mathbf{A}}$,$M_{\mathbf{B}}$,$P_{\mathbf{C}}$)-**22**] – auf dem Tripos-Kraftfeld[88,89,90] basierende, 500 ps lange MD-Simulationen bei steigenden Temperaturen (300 K bis 2000 K in 100-K-Schritten) durchgeführt und die in Abb. 6.26 rechts (S. 104) dargestellten Winkel analysiert. Trägt man diese Winkel gegen die Simulationsdauer auf (Abb. 6.30, S. 109), so erkennt man folgende Situation: Bei einer Kopplung der MD-Simulation an ein virtuelles Wärmebad mit einer Temperatur zwischen 300 K und 600 K weist die Verbindung kaum Flexibilität auf. Erwärmt man weiter auf 700 K, so wird die Barriere im Bereich der CHCH-Brücke **C** (Winkel γ) überschritten – sie hat also die geringste Höhe der drei potentiellen Barrieren. Bis einschließlich 900 K bleibt das Verhalten von Isoplagiochin C (**22**) konstant. Bei 1000 K isomerisiert auch die *o*,*o*′-Di-OH-substituierte Biarylachse **B** (Winkel β). Die *o*-OH-*o*′-Alkyl-substituierte Biarylachse **A** (Winkel α) bleibt selbst bei einer simulierten Temperatur von 2000 K noch stabil!

Mit dieser Analyse konnte die qualitative Reihenfolge der Höhe der drei möglichen Isomerisierungsbarrieren wie folgt bestimmt werden:

1. Die höchste Barriere besteht für die Isomerisierung der Achse **A**, da hier die Inversion auch bei höchster Temperatur nicht stattgefindet. Durch eine Atrop-Isomerisierung sind hier zwei Isomere denkbar.

2. Die nächsthöhere Barriere besitzt die Achse **B** bei entsprechend niedrigerer Inversionstemperatur. Hier sind ebenfalls zwei Isomere durch Atrop-Isomerisierung denkbar.

3. Schließlich hat die CHCH-Brücke **C** für den Übergang der beiden in Abb. 6.27 (S. 105) gezeigten Helimere die niedrigste Inversionstemperatur und damit die niedrigste Barriere (wiederum zwei Isomere).

[i] Mit Konformationsanalyse ist im folgenden die systematische Suche nach Konformeren gemeint, wie sie im Rahmen der Boltzmann-Methode (Kap. 3.3.1, S. 34) in unserem Arbeitskreis durchgeführt wird, da die nachfolgenden Molekulardynamik-Studien i. a. auch als Konformationsanalyse bezeichnet werden könnten.

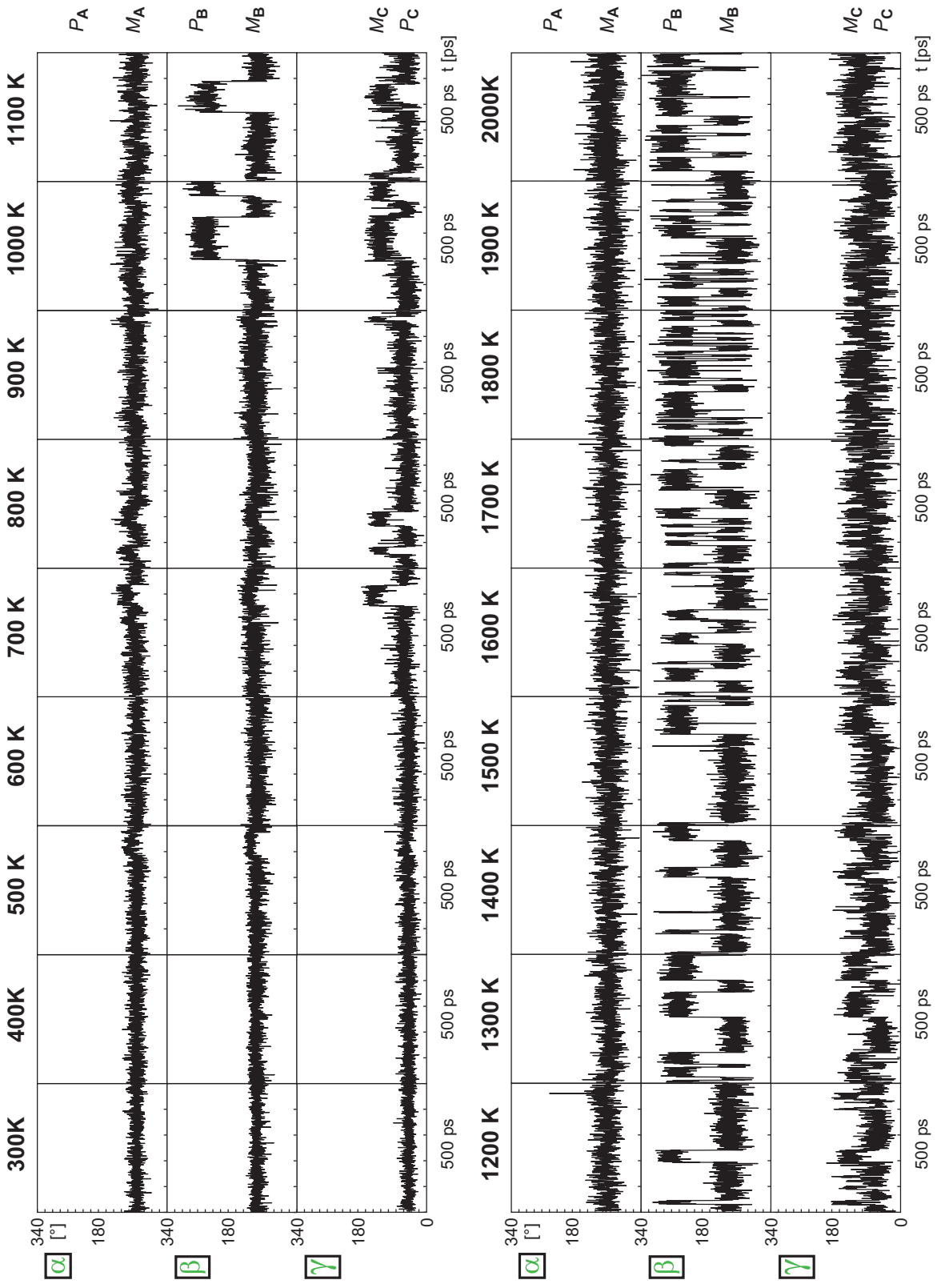


Abb. 6.30 Analyse der Winkel α, β und γ aller Tripos-MD-Läufe von (M_A,M_B,P_C)-Isoplagiochin C [(M_A,M_B,P_C)-**22**]

Faßt man alle bisher gewonnenen Erkenntnisse zusammen, so ergibt sich das in Abb. 6.31 gezeigte Bild: Es existieren $2^2 = 4$ zueinander diastereomere Enantiomerenpaare, also insgesamt $2^3 = 8$ Stereoisomere [s. a. Abb. 6.29 (S. 107) und Tab. 6.2 (S. 107)]. Da ein chiroptischer Effekt zu beobachten ist, darf es ihnen nicht möglich sein, sich bei Raumtemperatur komplett ineinander umzuwandeln.

Je nachdem, welcher MD-Lauf die Beweglichkeit der Verbindung bei Raumtemperatur widerspiegelt, ergibt sich aus Abb. 6.31 die Anzahl der bei Raumtemperatur populierten möglichen Diastereomere:

- Entspräche eine MD-Trajektorie bis 600 K der Realität, wäre dies nur eines der $2^3 = 8$ möglichen Stereoisomere (z. B. *ent*-**22$_{K2}$**),
- bei den Trajektorien zwischen 700 K und 900 K gäbe es zwei Möglichkeiten (z. B. *ent*-**22$_{K1}$** und *ent*-**22$_{K2}$**),
- eine Trajektorie ab 1000 K bedeutete vier gleichzeitig populierte Diastereomere (z. B. *ent*-**22$_{K1}$**, *ent*-**22$_{K2}$**, *ent*-**22$_{K3}$** und *ent*-**22$_{K4}$**), wobei MD-Temperaturen höher als 1500 K zu keinen realistischen Ergebnissen führen dürften (Kap. 2.2.2, S. 15).

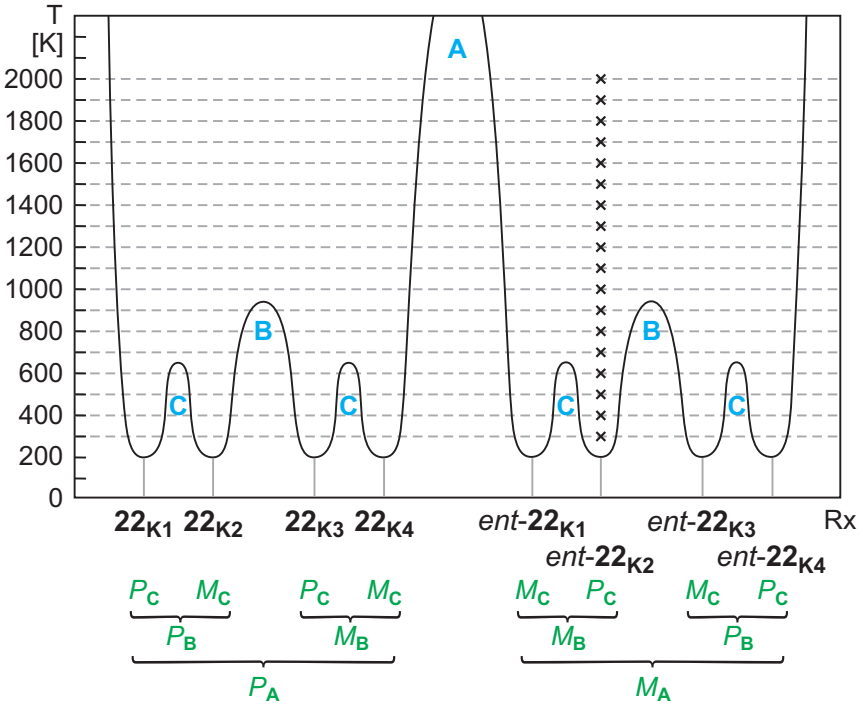


Abb. 6.31 Schematische Abbildung der bisher gefundenen Erkenntnisse über die Barrieren von **22** und die Konformation der Startgeometrien der einzelnen MD-Simulationen (×): Barriere **A** ist am höchsten, es folgen **B** und dann **C**

Zur Eichung des in Abb. 6.31 (S. 110) gezeigten Modells wurde von A. Speicher und J. Kolz in Saarbrücken eine Temperatur-NMR-Studie durchgeführt. Hierbei ergaben sich im Bereich von 0°C bis 60°C keine Hinweise auf die Existenz möglicher Diastereomere. Eine entsprechende Untersuchung des Tetramethylethers von **22** – der aufgrund der größeren sterischen Hinderungen höhere Isomerisierungsbarrieren besitzen sollte – im gleichen Temperaturbereich hingegen ließ für diese Verbindung auf die Existenz von drei Diastereomeren schließen. Daher wurde angenommen, daß die Barrieren von Isoplagiochin C (**22**) – die tiefer liegen als die des Tetramethylethers – bei Raumtemperatur bereits überschritten sind. Für das angenommene Modell (Abb. 6.31, S. 110) bedeutet das, daß „reale Raumtemperatur" einer Trajektorie mit der virtuellen Temperatur ab 1000 K entspricht und entweder die vier Diastereomere $\mathbf{22_{K1}}$, $\mathbf{22_{K2}}$, $\mathbf{22_{K3}}$ und $\mathbf{22_{K4}}$ *oder* die entsprechenden Enantiomere dazu (*ent*-$\mathbf{22_{K1}}$, *ent*-$\mathbf{22_{K2}}$, *ent*-$\mathbf{22_{K3}}$ und *ent*-$\mathbf{22_{K4}}$) populiert sein sollten. Weiterhin folgt daraus, daß bei Raumtemperatur nur die *o*-OH-*o'*-Alkyl-substituierte Biarylachse **A** (Abb. 6.26 links, S. 104) stabil ist. Die Fragestellung an die CD-Berechnung ist also, ob **A** entweder ($P_\mathbf{A}$)- ($\mathbf{22_{K1}}$, $\mathbf{22_{K2}}$, $\mathbf{22_{K3}}$ und $\mathbf{22_{K4}}$) oder ($M_\mathbf{A}$)-Konfiguration (*ent*-$\mathbf{22_{K1}}$, *ent*-$\mathbf{22_{K2}}$, *ent*-$\mathbf{22_{K3}}$ und *ent*-$\mathbf{22_{K4}}$) besitzt.

6.2.3 Berechnung des CD-Spektrums von Isoplagiochin C (22)

Nachdem der MD-Temperatur-Bereich, der Raumtemperatur entspricht, ermittelt worden war, wurde die Trajektorie bei 1200 K als Grundlage für die CD-Berechnung gewählt. Grund für diese Wahl ist, daß hier noch keine Verzerrung der Population durch eine zu hohe kinetische Energie angenommen wurde, jedoch zu erwarten ist, daß genügend kinetische Energie im System ist, um der Simulation die Möglichkeit zu geben, alle Konformere zu durchlaufen.[j]

Entsprechend der MD-Simulation mit ($M_\mathbf{A}$,$M_\mathbf{B}$,$P_\mathbf{C}$)-$\mathbf{22}$[k] als Startgeometrie – in der die Konformere *ent*-$\mathbf{22_{K1}}$, *ent*-$\mathbf{22_{K2}}$, *ent*-$\mathbf{22_{K3}}$ und *ent*-$\mathbf{22_{K4}}$ populiert sind – wurde

[j] Ein anderer Ansatz wäre gewesen, sehr lange MD-Trajektorien bei niedrigerer Temperatur zu berechnen, doch abgesehen vom weitaus höheren Rechen- und Speicheraufwand, der für die MD-Simulationen nötig gewesen wäre,[93] hätte man dann entweder so viele Einzel-CD-Spektren pro Gesamt-CD-Spektrum berechnen müssen, daß man die Grenzen des logistisch Machbaren überschritten hätte, oder der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Geometrien aus der MD-Trajektorie, die den Einzel-CD-Spektren zugrunde liegen, hätte höher gewählt werden müssen. Da hierbei jedoch ebenfalls Ungenauigkeiten auftreten, wurde der Weg über die Erhöhung der Temperatur gewählt.

[k] Diese Spezies wird im folgenden als (*M*)-Isoplagiochin C [(*M*)-**22**] bezeichnet, da die Barrieren **B** und **C** bei Raumtemperatur überwunden werden.

eine weitere MD-Simulation ausgehend von (P_A,M_B,P_C)-**22**[1] durchgeführt. Hier sind nun die Konformere $\mathbf{22_{K1}}$, $\mathbf{22_{K2}}$, $\mathbf{22_{K3}}$ und $\mathbf{22_{K4}}$ (Abb. 6.31, S. 110) besetzt. Ausgehend von beiden MD-Trajektorien wurde weiterhin wie folgt vorgegangen: Alle 0.5 ps wurde eine Geometrie aus der Simulation extrahiert. Für jede der so gesammelten Strukturen wurde anschließend ein Einzel-CD-Spektrum berechnet und diese alle zum Gesamt-CD-Spektrum gemittelt, welches schließlich noch UV-korrigiert wurde.

Der Vergleich der beiden theoretischen CD-Spektren mit dem experimentell aufgenommenen CD-Spektrum von Isoplagiochin C (**22**) (Abb. 6.32) zeigt eindeutig, daß der aus *Plagiochila deflexa* isolierte Naturstoff **22** – zumindest überwiegend – (*P*)-konfiguriert ist und somit bei Raumtemperatur die Konformere $\mathbf{22_{K1}}$, $\mathbf{22_{K2}}$, $\mathbf{22_{K3}}$ und $\mathbf{22_{K4}}$ durchlaufen werden.

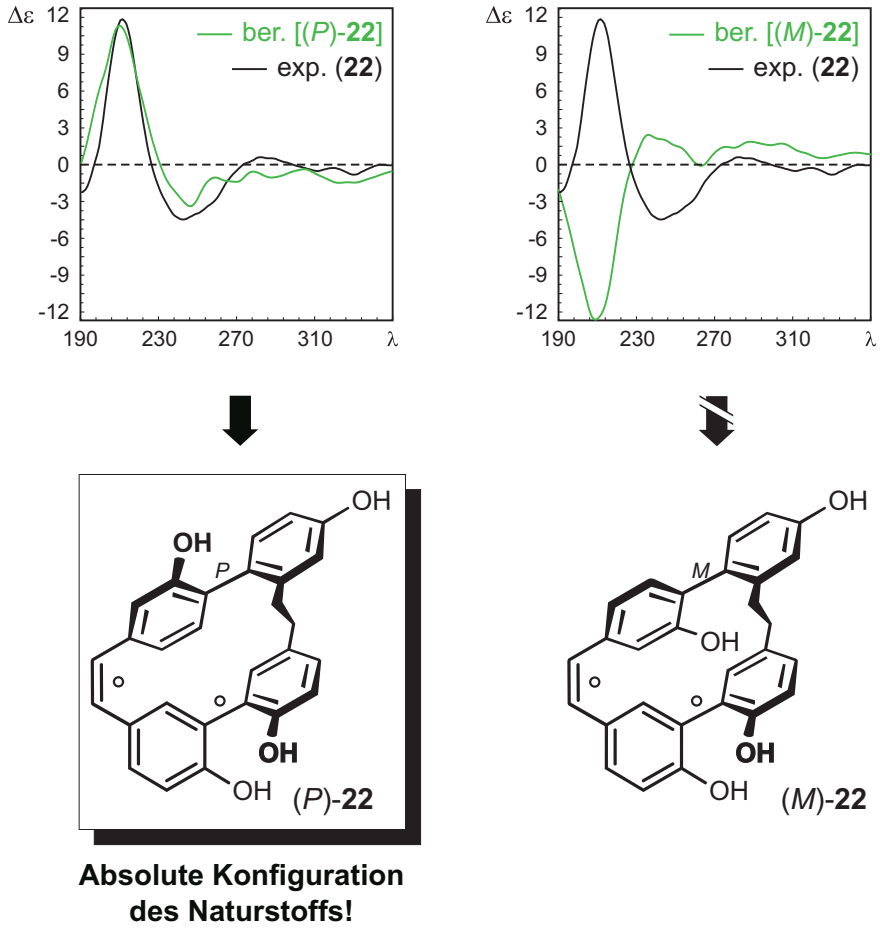


Abb. 6.32 Vergleich der theoretisch berechneten CD-Spektren von Isoplagiochin C (**22**) mit dem experimentell bestimmten Spektrum

[1] Diese Spezies wird im folgenden als (*P*)-Isoplagiochin C [(*P*)-**22**] bezeichnet.

6.2.4 Die chiroptischen Eigenschaften des Isoplagiochins C (22)

Trotz der Aufklärung der absoluten Konfiguration von Isoplagiochin C (**22**) in Kapitel 6.2.3 (S. 111) konnte im bisherigen Verlauf der Untersuchung nicht geklärt werden, inwieweit einzelne Geometrieänderungen Einfluß auf die chiroptischen Eigenschaften der Verbindung haben. Insbesondere bestand die Frage, welche strukturelle Eigenschaft von Isoplagiochin C (**22**) für die Ausbildung so deutlich spiegelbildlicher Geometrien verantwortlich ist, wie sie hier für das beobachtete CD-Verhalten vorliegen müssen.

Zur Klärung dieser Frage wurden zunächst beide den CD-Spektren aus Abb. 6.32 (S. 112) zugrundeliegenden MD-Simulationen gründlich analysiert. In Abb. 6.33 oben sind für (*P*)-**22** und in Abb. 6.33 unten für (*M*)-**22** in je drei Einzeldiagrammen die Winkel α, β und γ gegeneinander aufgetragen. Dabei kann man an den Werten der Winkel die absolute Konfiguration des lokalen Stereoelements ablesen und so die einzelnen Konformere aus Tab. 6.2 (S. 107) und Abb. 6.29 (S. 107) identifizieren.

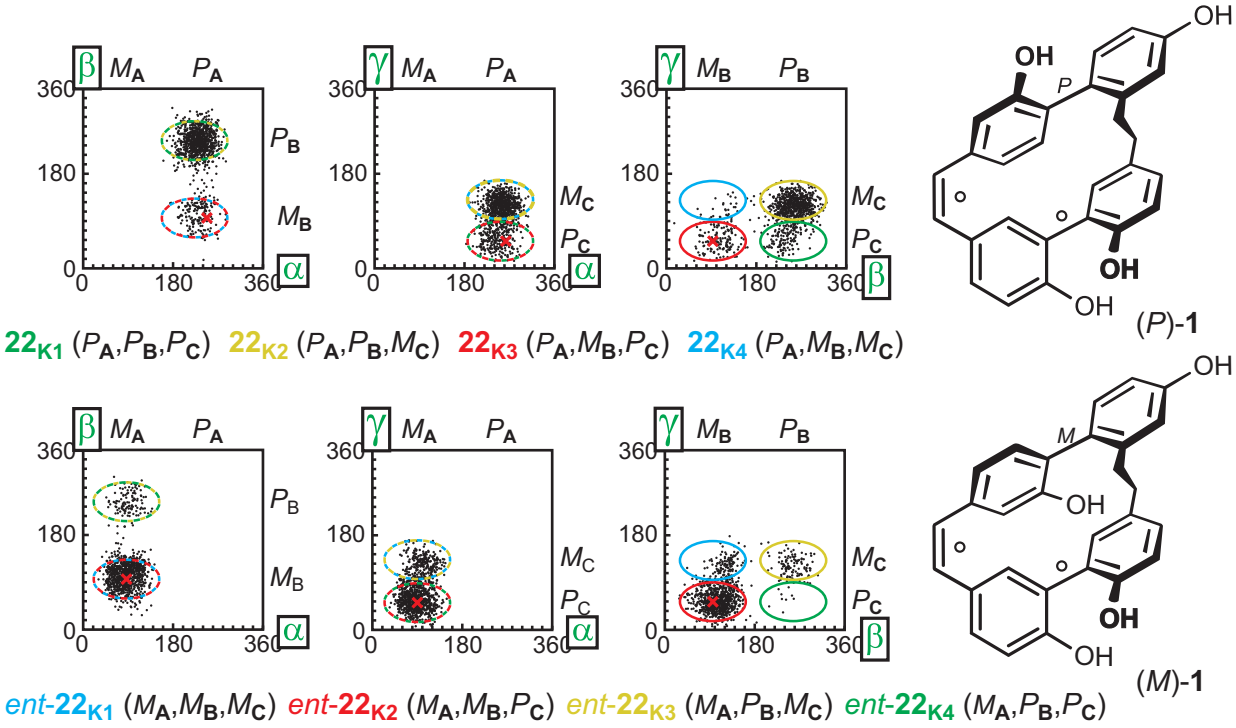


Abb. 6.33 Analyse der MD-Trajektorien von (*P*)-**22** (oben) und (*M*)-**22** (unten) bei 1200 K: Auftragung der Winkel α, β und γ gegeneinander, Kennzeichnung der Konformere mit identischen Stereodeskriptoren an **B** und **C** durch gleiche Farben und Startpunkte der Simulationen (×)

Folgende Informationen erhält man durch die Analyse der Auftragungen:

- Wie in Abb. 6.33 oben (S. 113) deutlich zu sehen ist, startet der MD-Lauf von (*P*)-**22** aus einer eher ungünstigen Konformation heraus, wohingegen die MD-Trajektorie von (*M*)-**22** von einer sehr günstigen Geometrie ausgeht.

- Während den Simulationen jedoch hält sich jedes Enantiomer hauptsächlich in seinem günstigsten Bereich auf.

- Für die Energiehyperfläche von Isoplagiochin C (**22**) können folgende Rückschlüsse gezogen werden: Die Konformere $\mathbf{22_{K2}}$ und *ent*-$\mathbf{22_{K2}}$ kommen in den MD-Simulationen am häufigsten vor, besitzen daher die tiefste Bildungsenthalpie. Seltener sind $\mathbf{22_{K1}}$ und $\mathbf{22_{K3}}$ sowie *ent*-$\mathbf{22_{K1}}$ und *ent*-$\mathbf{22_{K3}}$ populiert. Da sie aber ähnlich oft auftreten, haben sie auch ähnliche Werte für ΔH_f. Schließlich kommen $\mathbf{22_{K4}}$ und *ent*-$\mathbf{22_{K4}}$ in den MD-Simulationen kaum vor, müssen daher den ungünstigsten Wert für ΔH_f besitzen. In Abb. 6.34 ist dargestellt, wie man sich die Potentialfläche von Isoplagiochin C (**22**) qualitativ vorstellen kann.

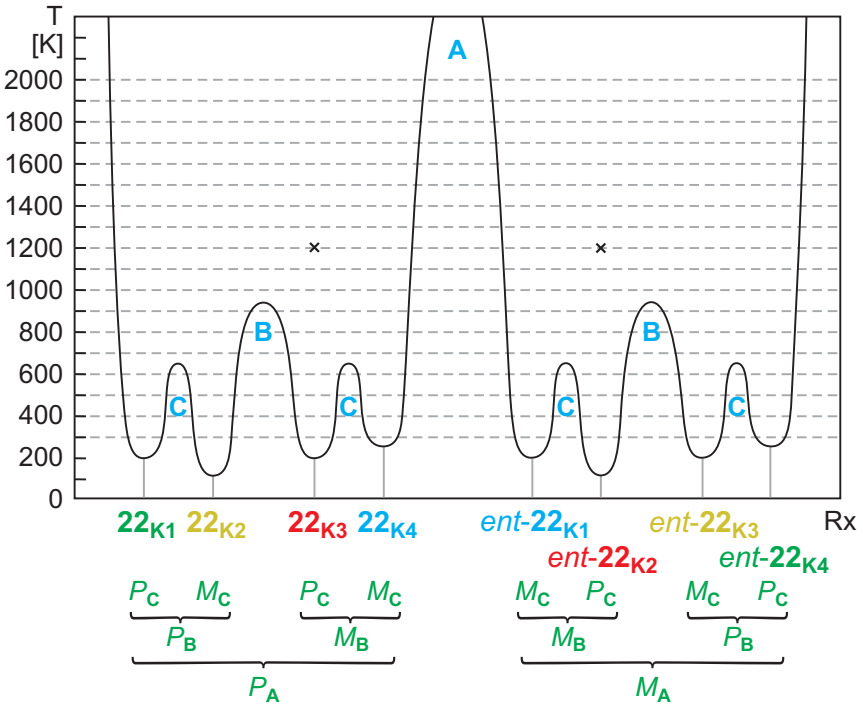


Abb. 6.34 Qualitative Abfolge der Konformere und der Barrieren **A**, **B** und **C** von Isoplagiochin C (**22**) und die Konformationen der Startgeometrien der MD-Simulationen (×) von (*P*)-**22** ($\mathbf{22_{K1}}$ – $\mathbf{22_{K4}}$) und (*M*)-**22** (*ent*-$\mathbf{22_{K1}}$ – *ent*-$\mathbf{22_{K4}}$)

- Man beachte, daß für jedes der beiden Enatiomere bei Raumtemperatur *alle* vier denkbaren diastereomeren Formen – mit unterschiedlicher Häufigkeit – durchlaufen werden. Dies ist am deutlichsten in der Auftragungen der Winkel β gegen γ für (*P*)-**22** und (*M*)-**22** (Abb. 6.33, S. 113) zu sehen.

- Eine Analyse von Einzelgeometrien ergibt, daß jeweils $\mathbf{22_{K1}}$ und $\mathbf{22_{K4}}$ sowie $\mathbf{22_{K2}}$ und $\mathbf{22_{K3}}$ für (*P*)-**22** und *ent*-$\mathbf{22_{K1}}$ und *ent*-$\mathbf{22_{K4}}$ sowie *ent*-$\mathbf{22_{K2}}$ und *ent*-$\mathbf{22_{K3}}$ für (*M*)-**22** spiegelbildliche Gerüstgeometrie besitzen und daher pseudo-enantiomer zueinander sind. Im Gegensatz zu den echten Enatiomerenpaaren (z. B. $\mathbf{22_{K1}}$/*ent*-$\mathbf{22_{K1}}$) können sich die hier auftretenden Pseudo-Enantiomerenpaare ineinander umwandeln und kommen im selben MD-Lauf vor. Abb. 6.35 zeigt die Verhältnisse der Konformere untereinander.

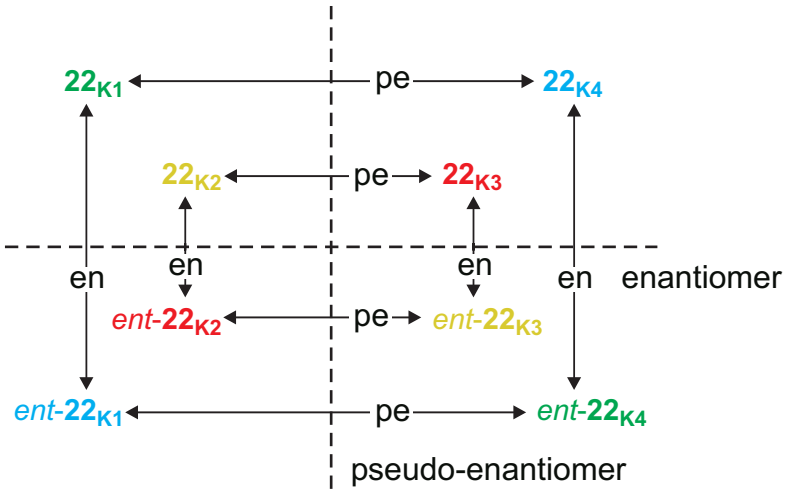


Abb. 6.35 Verhältnis der Konformere von Isoplagiochin C (**22**) zueinander: Die Enantiomerenpaare besitzen spiegelbildliche Geometrien, während die Pseudo-Enantiomerepaare lediglich zueinander spiegelbildliche Grundgerüste aufweisen (alle nicht durch Pfeile gekennzeichneten Verhältnisse haben diastereomeren Charakter); wie in Abb. 6.33 (S. 113) sind Konformere mit identischen Stereodeskriptoren an **B** und **C** durch gleiche Farben gekennzeichnet

In Abb. 6.36 (S. 116) ist gezeigt, daß $\mathbf{22_{K2}}$ und $\mathbf{22_{K3}}$ sowie *ent*-$\mathbf{22_{K2}}$ und *ent*-$\mathbf{22_{K3}}$ spiegelbildliche Grundgerüste besitzen. Wichtig ist hier zu beachten, daß ohne die Hydroxyfunktion der *para* in den Makrocyclus eingebundenen aromatischen Einheit tatsächlich Enantiomere vorlägen und nur durch die in Abb. 6.36 (S. 116) grün markierte Einheit der Unterschied im MD-Verhalten von (*M*)-**22** und (*P*)-**22** diktiert wird!

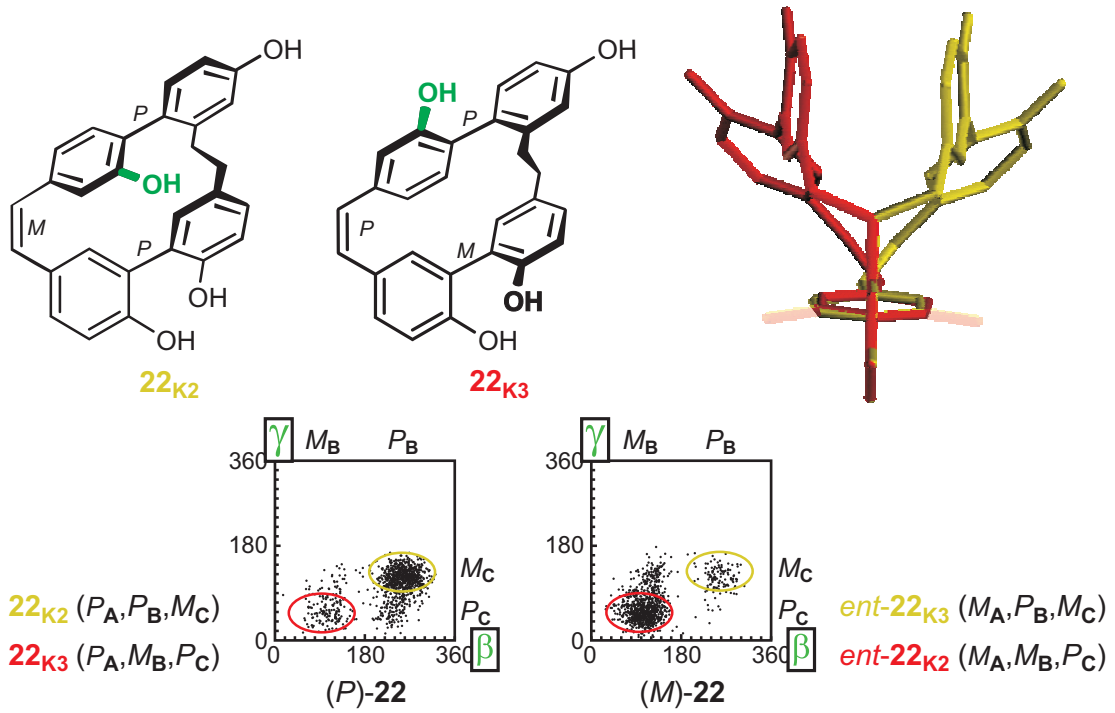


Abb. 6.36 Einfluß einer Hydroxyfunktion (oben links und Mitte: grün): Direkter Vergleich der MD-Trajektorien bei 1200 K von (*P*)-**22** (unten links: $\mathbf{22_{K2}}$ und $\mathbf{22_{K3}}$) bzw. (*M*)-**22** (unten rechts: *ent*-$\mathbf{22_{K2}}$ und *ent*-$\mathbf{22_{K3}}$) zusammen mit dem Match der Konformere $\mathbf{22_{K2}}$ und *ent*-$\mathbf{22_{K3}}$ (gelb) sowie $\mathbf{22_{K3}}$ und *ent*-$\mathbf{22_{K2}}$ (rot) (oben rechts); zur Verdeutlichung der Grundgerüste ist die Hydroxyfunktionen an der aromatischen *para*-Einheit aufgehellt!

Vergleicht man jetzt die pseudo-enatiomeren Geometrien $\mathbf{22_{K2}}$ und $\mathbf{22_{K3}}$ miteinander (Abb. 6.37, S. 117), so erkennt man, daß hier die vier aromatischen Einheiten für die beiden Konformere zwei entgegengesetzte Helices ausbilden: Die aromatischen Einheiten sind links- bzw. rechtsgängig in der Reihenfolge **a**-**b**-**c**-**d** angeordnet.

Hierbei kann man die linksgängige Helix von $\mathbf{22_{K2}}$ als (*M*)-konfiguriert und die rechtsgängige Helix von $\mathbf{22_{K3}}$ als (*P*)-konfiguriert bezeichnen,[m] wie sie in Abb. 6.27 (S. 105) definiert wurden. Zudem kann man die Helices als Fortsetzungen der angedeuteten Helices der ungesättigten, *cis*-Stilben-artigen CHCH-Brücke **C** (Abb. 6.27, S. 105) betrachten. Nicht zufällig haben beide Einheiten – die Helix des ganzen Moleküls und die CHCH-Brücke **C** – die gleiche Gängigkeit und den gleichen Stereodeskriptor.

[m] Per Definition werden Helices, die entlang ihrer Achse vom Betrachter weg eine Rechtsdrehung beschreiben, also rechtsgängig sind, mit dem Stereodeskriptor (*P*) (von plus, da im Uhrzeigersinn) bezeichnet. Analog dazu sind linksgängige Helices als (*M*) (von minus, da gegen den Uhrzeigersinn) definiert.[260]

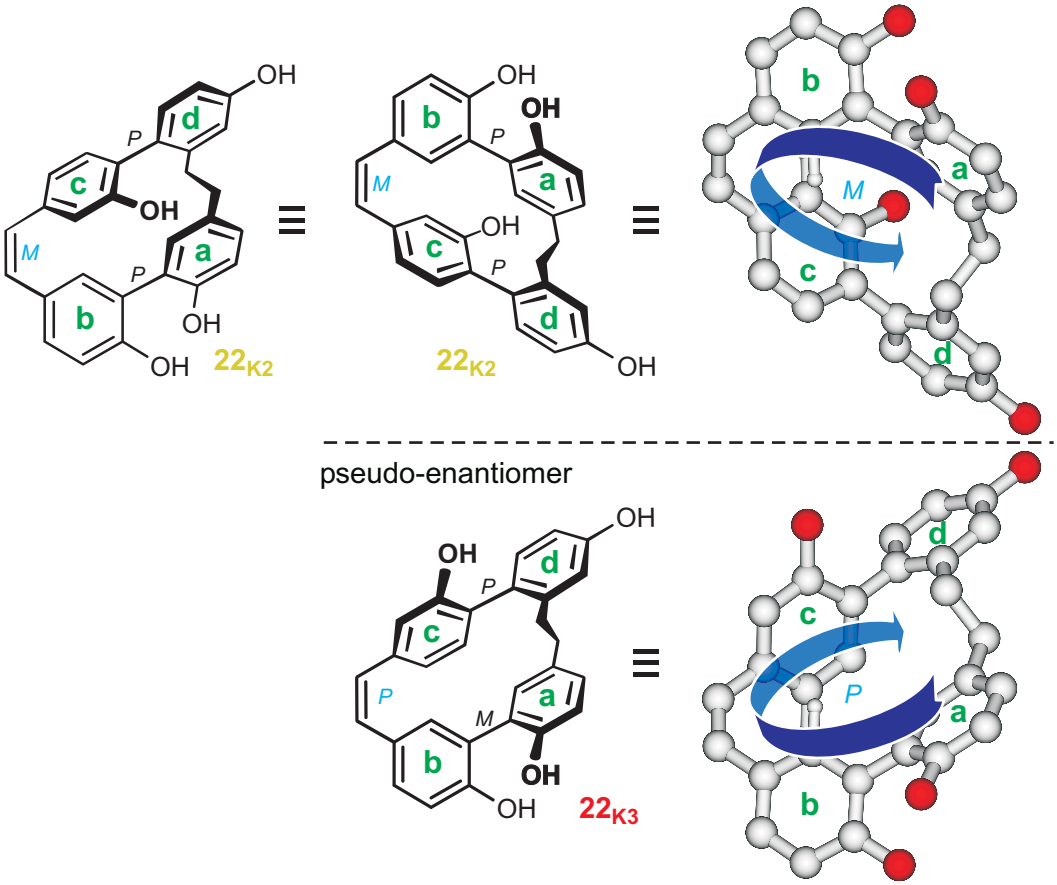


Abb. 6.37 Die pseudo-enantiomeren Konformere **22$_{K2}$** und **22$_{K3}$** im direkten Vergleich: Dreht man Konformer **22$_{K2}$** ausgehend von der üblichen Schreibweise (oben) so, daß man die in der Mitte gezeigte Darstellung erhält (oben Mitte), bildet es räumlich ab (oben rechts) und vergleicht es mit der Ball-and-Stick-Darstellung von **22$_{K3}$** (unten rechts), so erkennt man für **22$_{K2}$** eine linksgängige Anordnung [= (*M*)] der aromatischen Einheiten (dreht sich in der Reihenfolge **a**-**b**-**c**-**d** vom Betrachter weg) (rechts oben) und analog für **22$_{K3}$** eine rechtsgängige Helix [= (*P*)] der aromatischen Einheiten (rechts unten)

Wie man sich erinnert, besitzt die CHCH-Brücke **C** jedoch eine sehr niedrige Inversionsbarriere Das bedeutet für das gesamte Molekül, daß sich (*P*)- und (*M*)-Helix ineinander umwandeln und nebeneinander vorliegen können – was sie auch tun, wie in Abb. 6.33 (S. 113) gezeigt wurde. Das Verhältnis aber, in denen diese beiden Helices zueinander vorkommen (und damit schließlich das Vorzeichen des CD-Spektrums), wird durch die OH-Gruppe bestimmt. Diese ist der stereochemische Anker der Moleküls, der das stabilste Stereoelement festlegt, von dem ausgehend sich das ganze Molekül konformativ ausrichtet.

In dieser Studie wurde ein Molekül untersucht, welches durch ein faszinierendes Zusammenspiel mehrerer in ihrer Rotation gehinderter Elemente eine flexible, aber dennoch stabile chirale Struktur ausbildet. Isoplagiochin C (**22**) durchläuft zwar *alle* denkbaren diastereomeren und pseudo-enantiomeren Geometrien, doch das Verhältnis dieser wurde bestimmt durch eine einzige kleine Asymmetrie im Molekül: einer Hydroxyfunktion. Diese vermag es, das Gleichgewicht der Isomerisierung des gesamten Makrocyclus so weit zu verschieben, daß deutliche chiroptische Eigenschaften meßbar sind!

6.3 Tautomere mit entgegengesetztem CD-Effekt? – Involutin (49) und seine Tetramethylether 23 und 24

2,5-Diarylcyclopentenone sind charakteristische Inhaltsstoffe einiger Pilze der Ordnung Botales.[261,262] Typische Vertreter dieser Substanzklasse sind Involutin (**49**) aus *Paxilla involutus*[263,264,265] und Chamonixin (**50**)[266] aus *Chamonixia caespitosa* (Abb. 6.38), welche für die auffallenden braunen und blauen Farbreaktionen verantwortlich sind, die beobachtet werden, wenn man die Fruchtkörper der beiden Pilze zerbricht.

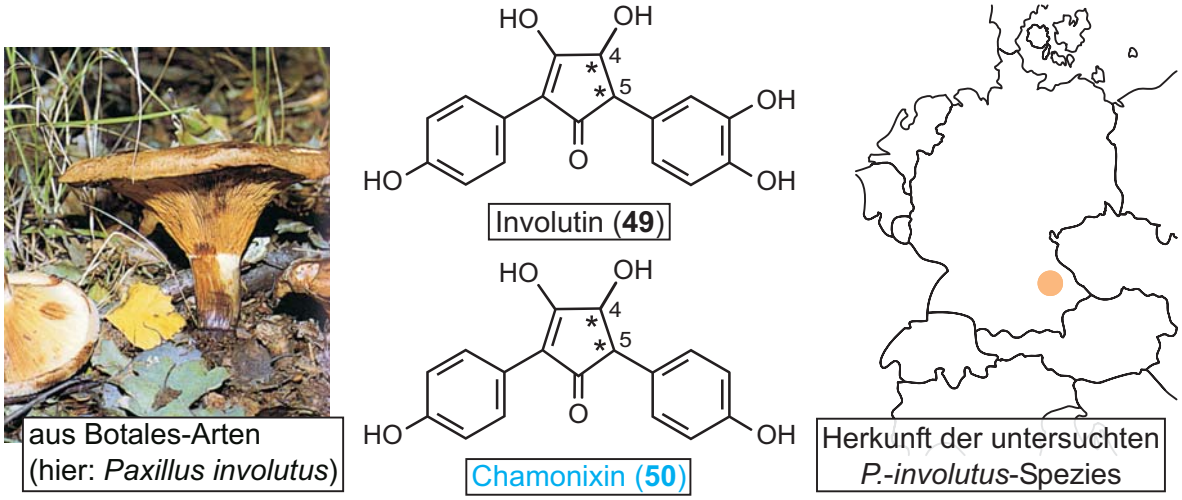


Abb. 6.38 Involutin (**49**) und Chamonixin (**50**) aus Botales-Arten [Foto: AK Steglich]

Da die spektroskopischen Daten der beiden Verbindungen identisch, die CD-Spektren jedoch spiegelbildlich zueinander sind (Abb. 6.39), kann davon ausgegangen werden, daß **49** und **50** zueinander umgekehrte – bislang unbekannte – absolute Konfiguration besitzen.[266]

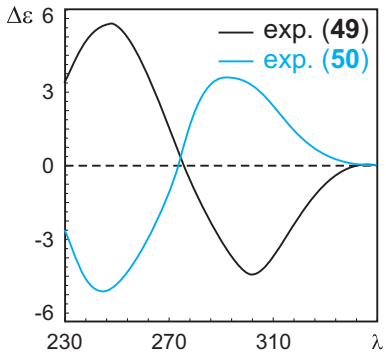


Abb. 6.39 CD-Spektren von Involutin (**49**) und Chamonixin (**50**)[266]

6.3.1 Die experimentellen Spektren

Im Rahmen von Arbeiten zur Aufklärung der vollständigen Stereostruktur der beiden Verbindungen im Arbeitskreis von Prof. W. Steglich (München) wurde Involutin (**49**) von R. Feling mit Diazomethan umgesetzt. Dabei wurden beide Tautomere Involutins (**49**) in Form der Tetramethylether **23** und **24** „ausgefroren“ (Abb. 6.40) und anschließend voneinander getrennt.

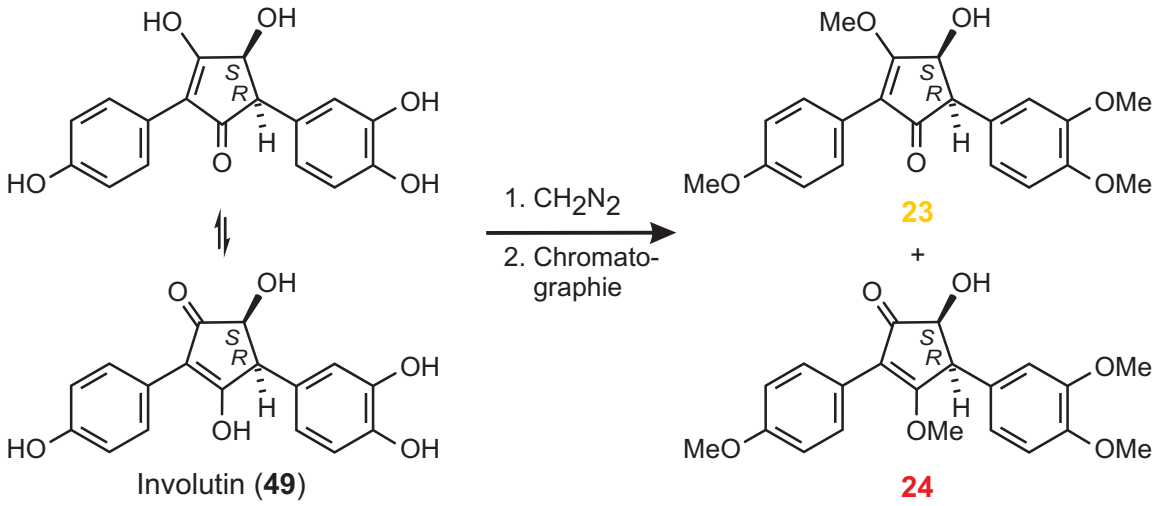


Abb. 6.40 Umsetzung von Involutin (**49**) zu den Involutin-Tetramethylethern **23** und **24**

Bei der Charakterisierung der neuen Verbindungen wurden auch die chiroptischen Daten gemessen. Dabei stellte man überraschenderweise fest, daß die CD-Spektren der Tetramethylether *zueinander spiegelbildlich* sind (Abb. 6.41). Da unter den Reaktionsbedingungen eine Inversion der Stereozentren ausgeschlossen werden konnte, war man zunächst ratlos, wie die gemessenen CD-Spektren zu interpretieren seien.

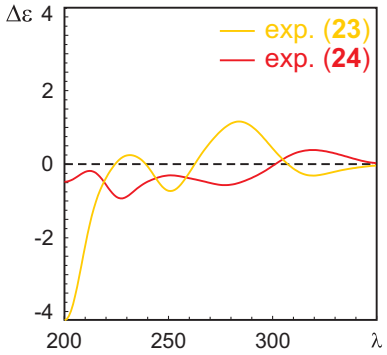


Abb. 6.41 Die entgegengesetzten CD-Spektren von **23** und **24**

6.3.2 Berechnung der CD-Spektren der Tetramethylether 23 und 24

Der quantenchemischen Berechnung der CD-Spektren der Tetramethylether **23** und **24** lagen Tripos-MD-Simulationen[88,89,90] bei 400 K zugrunde. Als Ausgangsgeometrie wurde willkürlich die (*S*,*R*)-Konfiguration gewählt. Der Vergleich der experimentellen mit den berechneten Spektren in Abb. 6.42 beweist, daß die beiden Involutin-Tetramethylether **23** und **24** die gleiche, nämlich (*S*,*R*)-Konfiguration, besitzen, obwohl sie – und damit auch beide tautomeren Formen von Involutin (**49**) selbst – zueinander spiegelbildliche CD-Spektren aufweisen.

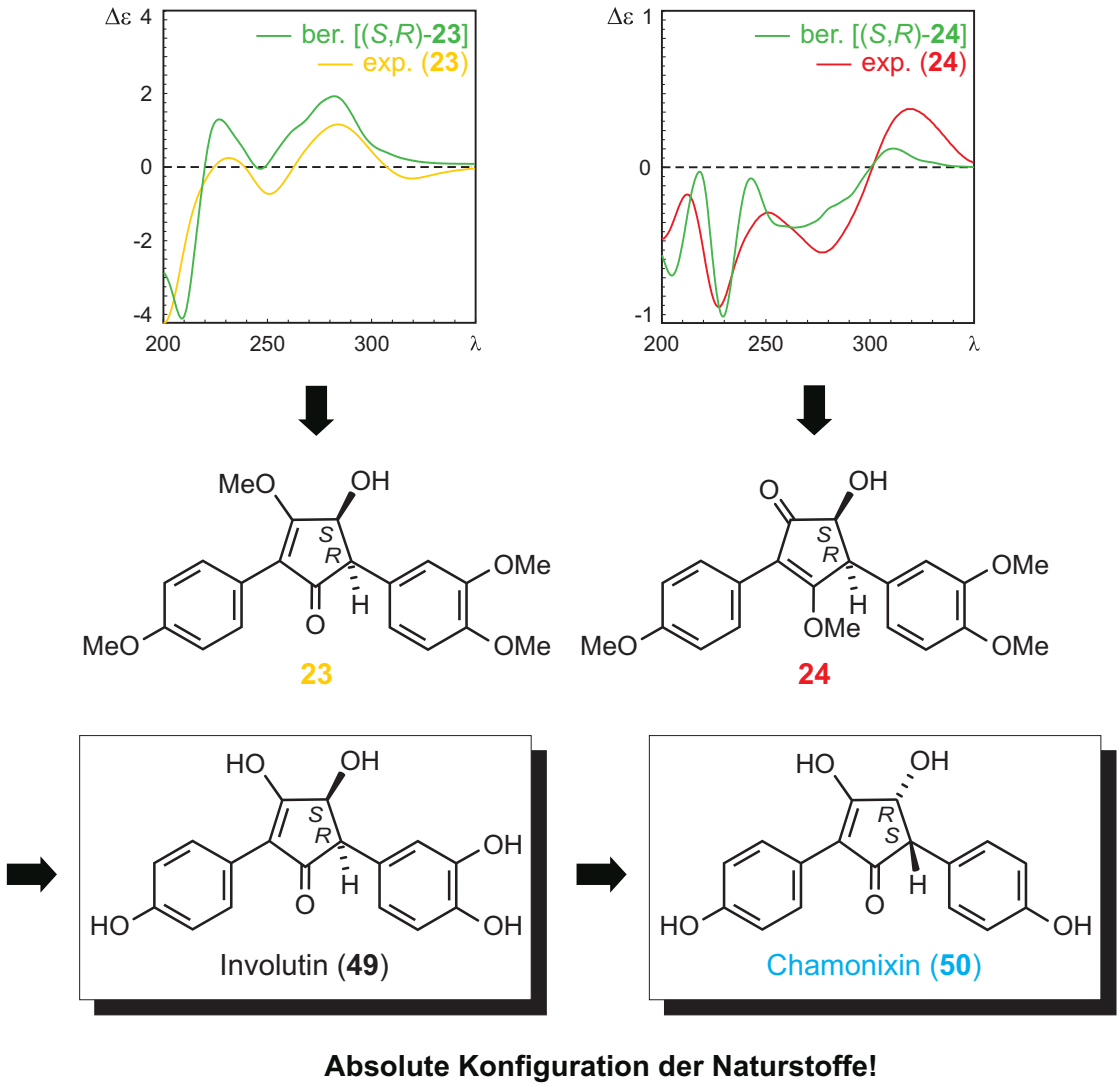


Abb. 6.42 Aufklärung der absoluten Konfiguration von Involutin (**49**) und Chamonixin (**50**) durch quantenchemische Berechnung der CD-Spektren der Tetramethylether **23** und **24** und Rückschluß auf die authentischen Verbindungen

Da bei der *O*-Methylierung von Involutin (**49**) kein C,O- oder C,C-Bindungsbruch und damit keine Inversion stattfinden konnte, und aufgrund der Tatsache, daß seine Tetramethylether (*S*,*R*)-konfiguriert sind, kann auch Involutin (**49**) diese Absolutkonfiguration zugeordnet werden. Chamonixin (**50**) besitzt damit die umgekehrte absolute Konfiguration (*R*,*S*). Dieser Befund wurde parallel zu den quantenchemischen Berechnungen auch durch Mosher-NMR-Studien von Feling bestätigt.[67]

Die Stereochemie der Botales-Inhaltsstoffe Involutin (**49**) und Chamonixin (**50**) konnte somit durch die Anwendung quantenchemischer CD-Berechnungen zweifelsfrei bestimmt werden. Unbeantwortet bleibt jedoch die Frage, warum in diesem Fall bei zwei tautomeren Formen ein umgekehrter CD-Effekt zu beobachten ist.

6.3.3 Umgekehrte Absolutkonfiguration von Tautomeren ?

Das Auftreten entgegengesetzter CD-Spektren zweier ähnlicher Verbindungen wird normalerweise mit einer Umkehr der absoluten Konfiguration dieser Verbindungen gleichgesetzt. Doch eigentlich sollte man nicht die Konfiguration von Stereoelementen, sondern die Geometrie der Chromophore der zu untersuchenden Verbindungen betrachten. Denn diese – und nicht zwangsweise die absoluten Konfigurationen von Stereoelementen – müssen spiegelbildlich zueinander sein. Normalerweise führt eine Umkehr der Absolutkonfiguration auch zur Spiegelung des Chromophors – wie das bei Enantiomeren auch immer der Fall ist. Im Fall der Involutin-Tautomere jedoch nicht. Vergleicht man die gemittelten Geometrien der MD-Simulationen der Tetramethylether **23** und **24** miteinander (Abb. 6.43, S. 123), so ergibt sich folgende Situation:

Zunächst kann man beide Moleküle so übereinanderlegen, daß ein minimaler RMS-Wert[a] resultiert (Abb. 6.43 oben, S. 123). Bei dieser Betrachtung stimmt jedoch die Ausrichtung des Enon-Chromophors der beiden Tetramethylether nicht überein. Dreht man eine Verbindung – in Abb. 6.43 Mitte (S. 123) geschah dies mit **23** – um 180°, so daß die Polarität der Enon-Chromophore gleichgerichtet ist, und legt anschließend beide Moleküle so übereinander, daß die Enon-Chromophore aufeinanderpassen (Abb. 6.43 unten, S. 123), so erkennt man sehr deutlich, daß die beiden Verbindungen durchaus entgegengesetzte Chromophore besitzen (Abb. 6.43 unten rechts, S. 123).

[a] Root Mean Square: Wurzel des mittleren Quadrates der Atomabstände zweier Moleküle.

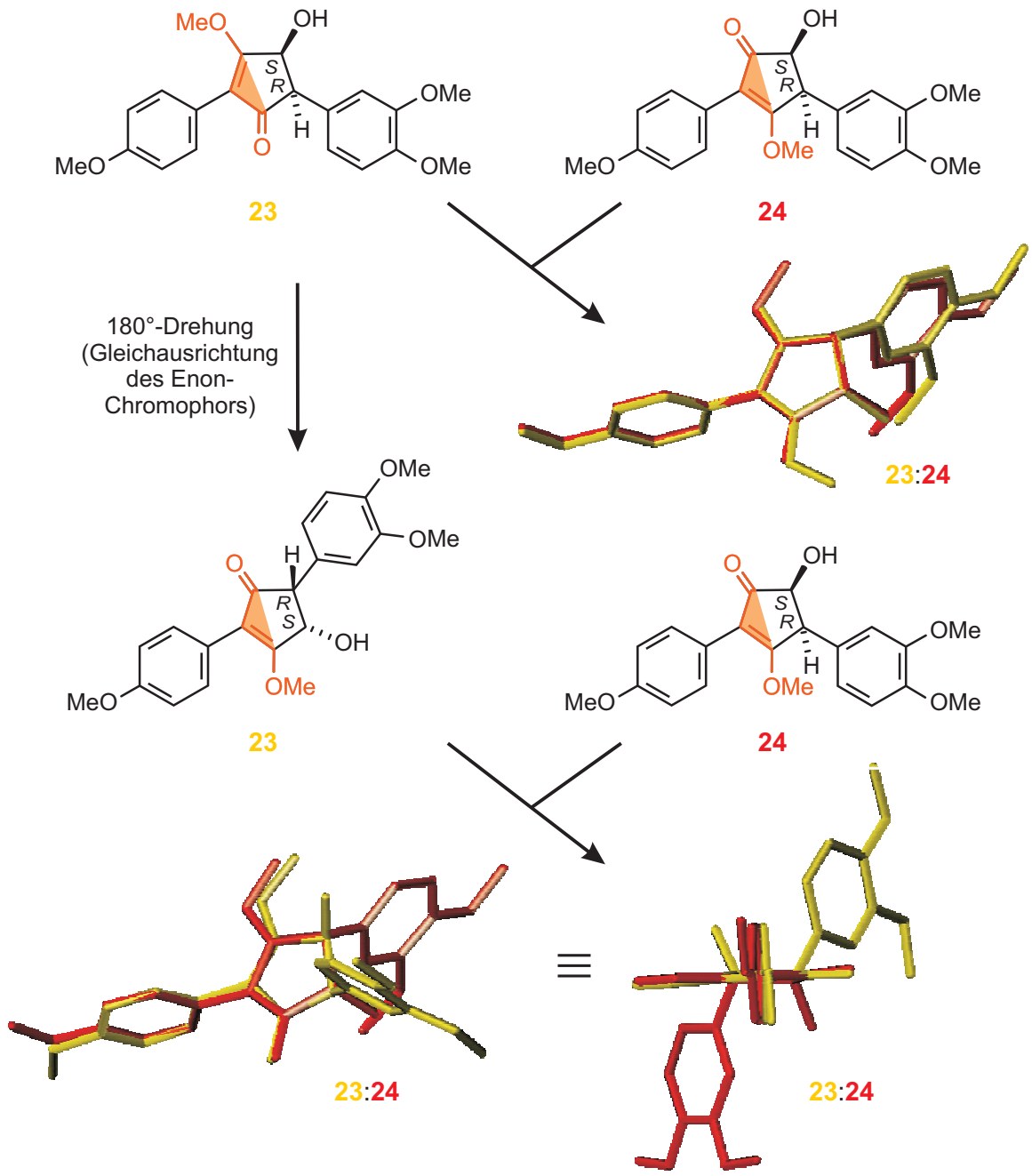
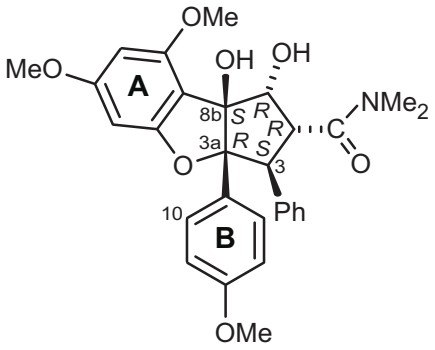


Abb. 6.43 Vergleich der Tetramethylether **23** und **24**: bester RMS-Match (oben), Gleichausrichtung der Enon-Chromophore (Mitte) und erneuter Match (unten)

Diese entgegengesetzte Ausrichtung der Chromophore ist verantwortlich für die umgekehrten CD-Spektren der beiden tautomeren Formen von Involutin (**49**). Nur durch die Anwendung computerchemischer Methoden konnte der Grund der Umkehrung des CD-Effekts aufgeklärt und bewiesen werden. Die quantenchemische Untersuchung des Circular-Dichroismus von Naturstoffen und ihren Derivaten hat sich ein weiteres Mal als äußerst wertvolles und effizientes Werkzeug zur Strukturaufklärung der absoluten Konfiguration und zur Erklärung des chiroptischen Verhaltens von Naturstoffen und ihren Derivaten erwiesen.

6.4 „Ausgefrorenes“ Konformer mit entgegengesetztem CD-Effekt? – die Rocaglamide AG (25), AE (26) und AN (27)

Die Gattung *Aglaia* kommt in Form von großen, bis zu 40 m hohen Bäumen oder Untergrundgehölzen in den tropischen Gebieten Südostasiens vor.[267] In der Volksmedizin spielen *Aglaia*-Arten eine Rolle bei der Behandlung von Husten, Entzündungen, traumatischen Beschwerden, sowie als Herzstimulans, Fiebermittel und Expektorans.[268,269] Für die Gattung *Aglaia* ist die Produktion von Cyclopentatetrahydrobenzofuranen – wie Rocaglamid A[a] (**51**) (Abb. 6.44) – charakteristisch.[270,271]



Rocaglamid A (**51**)

Abb. 6.44 Struktur von Rocaglamid A (**51**)

Diese sogenannten Rocaglamide gehören zu den wirksamsten natürlichen Insektiziden,[68,69,272,273,274,275,276,277] die man bis heute isoliert hat. Zudem zeigen sie ausgesprochen cytostatische Effekte gegen menschliche Krebszellen *in vitro*.[270,278,279,280] Untersuchungen zur Struktur-Wirksamkeits-Beziehung natürlich vorkommender Rocaglamide haben ergeben, daß das Vorhandensein einer Hydroxygruppe an C-8b verantwortlich ist für die insektiziden und cytostatischen Aktivitäten dieser Substanzklasse.[277,280] Im Arbeitskreis von Prof. P. Proksch (Düsseldorf, vormals Würzburg) wurden von M. Dreyer die Rocaglamide AG (**25**), AE[b] (**26**) und AN (**27**) aus Zweigen von *Aglaia oligophylla* isoliert (Abb. 6.45, S. 125).

[a] Der Name „Rocaglamid“ leitet sich vermutlich folgendermaßen ab: *Roc*: Hier besteht ein Zusammenhang mit dem Erstautor dieser Verbindungsklasse M. L. King, der aus Taiwan stammt, das offiziell auch **R**epublic **o**f **C**hina heißt. Der mittlere Teil des Namens (*agla*) steht für die Gattung *Aglaia* und *amid* ist ein Hinweis auf den Säureamid-Substituenten.

[b] Rocaglamid AE (**26**) wurde ohne spektroskopische Daten in Lit. 271 schon publiziert.

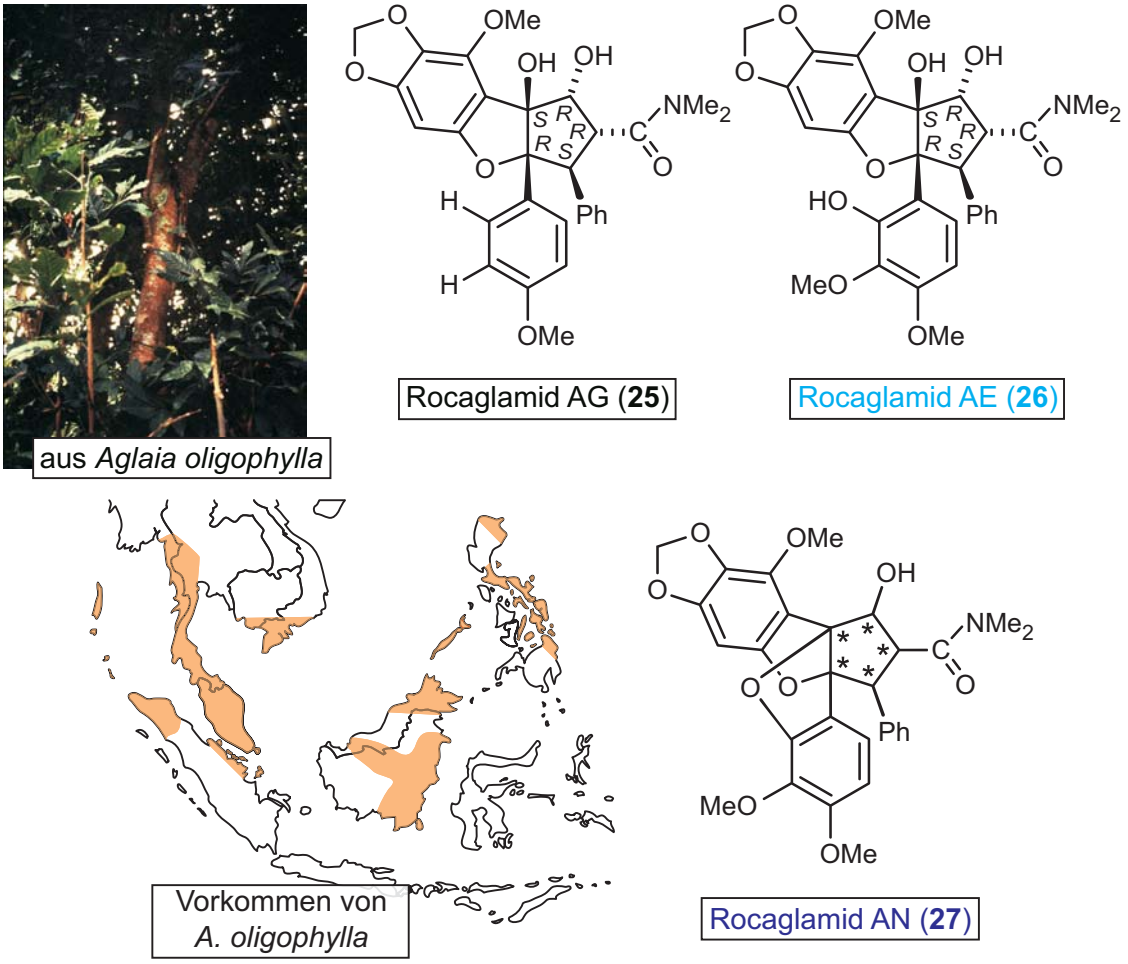


Abb. 6.45 Die Rocaglamide AG (**25**), AE (**26**) und AN (**27**) aus *Aglaia oligophylla* [Foto: F. Bohnenstengel, AK Proksch]

Die Verbindungen **25** und **26** besitzen beide eine Hydroxyfunktion in C-8b-Position und weisen erwartungsgemäß hohe insektizide Wirksamkeiten auf.[68,69] Rocaglamid AN (**27**) dagegen ist biologisch inaktiv[69] und besitzt keine Hydroxygruppe an C-8b. Stattdessen ist die Position – erstmalig bei einem Vertreter dieser Substanzklasse – mit C-10 durch eine Etherbrücke verbunden, weswegen **27** von unserem Arbeitskreis auch „Cyclorocaglamid“ genannt wurde.

Rocaglamid AE (**26**) und Cyclorocaglamid (**27**) sind die ersten und bislang einzigen bekannten Rocaglamidderivate mit drei Sauerstoffunktionen im Ring **B**. Konstitutionell sind beide Verbindungen bis auf die Etherbrücke von C-8b zu C-10 identisch, weshalb die Vermutung naheliegt, daß **27** aus **26** biosynthetisch durch den Verlust eines Moleküls Wasser entstehen könnte. Zur vollständigen Charakterisierung der isolierten Verbindungen war schließlich nur noch die Frage nach der absoluten Konfiguration offen.

6.4.1 Die experimentellen Spektren

Üblicherweise wurde die absolute Konfiguration der *ca.* 50 bisher isolierten Rocaglamide durch den Vergleich des zugehörigen CD-Spektrums mit dem von Rocaglamid A (**51**) bestimmt.[270,273,274,275,276,277] Charakteristisch für alle bisher gefundenen Rocaglamide ist eine negative Bande im Bereich um 225 nm im CD-Spektrum. Die Absolutkonfiguration von Rocaglamid A (**51**) seinerseits wurde durch dessen Totalsynthese aufgeklärt.[278] Daher wurden im Rahmen der Strukturaufklärung der drei gefundenen Rocaglamide auch deren CD-Spektren aufgenommen (Abb. 6.46).

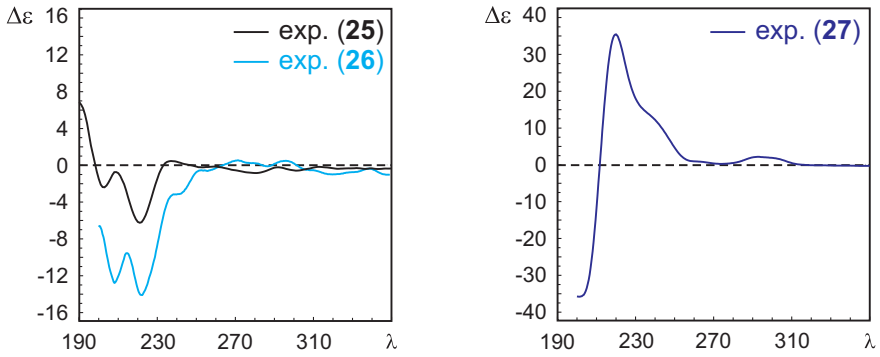


Abb. 6.46 Experimentell aufgenommene CD-Spektren der Rocaglamide AG (**25**), AE (**26**) und AN (**27**)

Überraschenderweise beobachtete man – neben den für Rocaglamide typischen CD-Spektren der offenkettigen Vertreter **25** und **26** mit *negativen* Banden um 225 nm (Abb. 6.46 links) – bei Cyclorocaglamid (**27**) zum ersten Mal ein CD-Spektrum mit einer *positiven* Bande im charakteristischen Bereich (Abb. 6.46 rechts).

Die Frage, die sich zunächst stellte, war, ob hier erstmalig ein Rocaglamid isoliert worden war, dessen absolute Konfiguration spiegelbildlich zu den bisher bekannten Vertretern dieser Substanzklasse ist oder ob sich hier einzelne – chiralitätsbestimmende – Stereozentren in ihrer Stereochemie umgekehrt haben.[c] Dies hätte aber zur Folge, daß Cyclorocaglamid (**27**) biosynthetisch nur sehr unwahrscheinlich aus Rocaglamid AE (**26**) gebildet werden könnte und daß hier eine Pflanze zwei konstitutionell fast identische Verbindungen mit unterschiedlicher Stereochemie produzierte – eine äußerst unwahrscheinliche Annahme.

[c] Da **27** dann aber eine andere relative Konfiguration (als die für Rocaglamide übliche) besitzen müßte, hätte man durch NMR-Experimente Hinweise darauf erhalten sollen. Dies war jedoch nicht der Fall.

6.4.2 Berechnung der CD-Spektren der drei Rocaglamide

Die quantenchemische Berechnung der CD-Spektren der drei isolierten Rocaglamide AG (**25**), AE (**26**) und AN (**27**) sollte bei der Klärung dieses Problems helfen. Von jeder Verbindung wurde basierend auf einer Tripos-MD-Simulation[88,89,90] bei 400 K das CD-Spektrum berechnet und mit dem experimentellen Spektrum verglichen (Abb. 6.47). Dabei wurde von der absoluten Konfiguration ausgegangen, die bisher immer für Rocaglamide angenommen wurde: der (*R*,*R*,*S*,*R*,*S*)-Konfiguration.

Die Rechnungen bestätigen eindrucksvoll die bisherige Annahme – die auf der Totalsynthese von Rocaglamid A (**51**) basiert[278] – der (*R*,*R*,*S*,*R*,*S*)-Konfiguration für offenkettige Rocaglamide (Abb. 6.47 links und Mitte). Zudem beweisen die theoretischen Untersuchungen, daß Cyclorocaglamid (**27**) ebenfalls diese Konfiguration besitzt, obwohl es ein gegensätzliches CD-Spektrum aufweist (Abb. 6.47 rechts). Diese Feststellung bestätigten später K. Messer und M. Dreyer in unserem Arbeitskreis, indem sie unter Verwendung von Trifluoressigsäure eine biomimetische Cyclisierung von

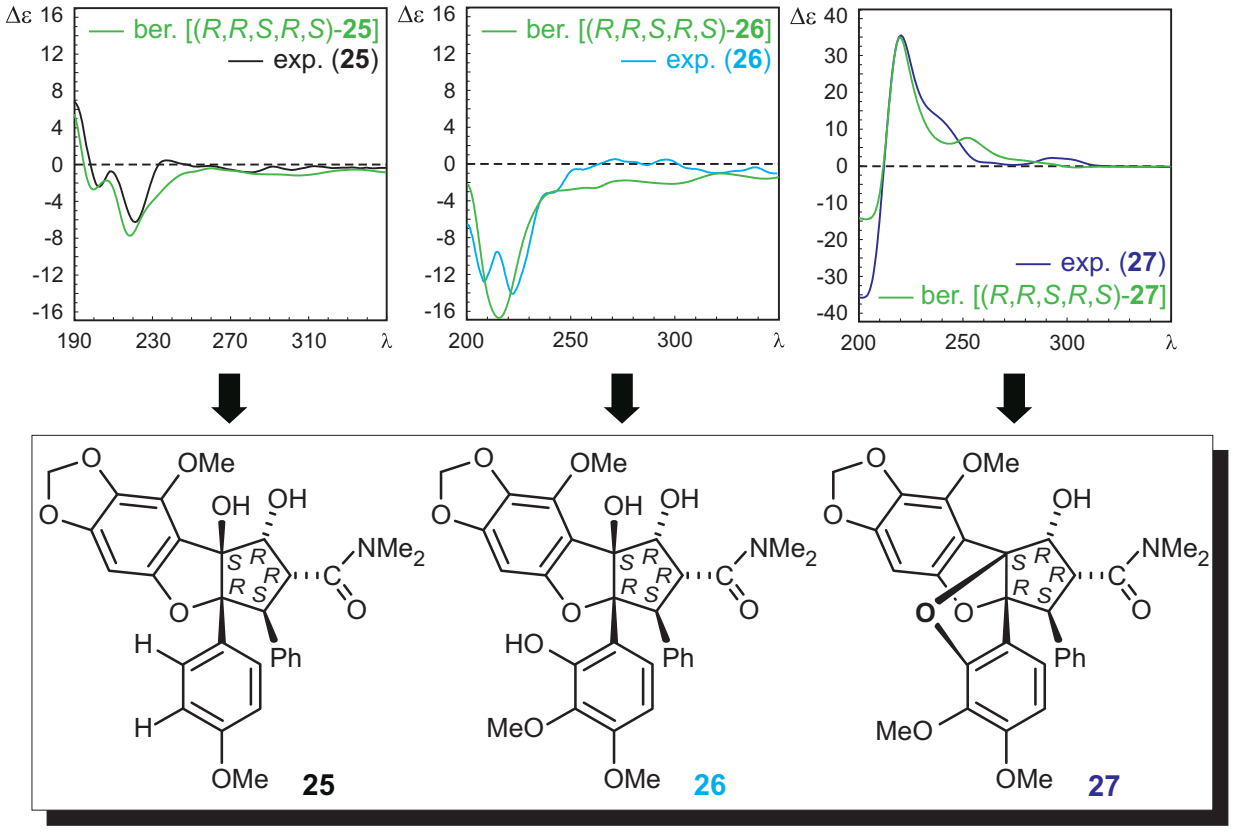


Abb. 6.47 Vergleich der theoretisch berechneten CD-Spektren von Isoplagiochin C (**22**) mit dem experimentell bestimmten Spektren

Rocaglamid AE (**26**) zu Cyclorocaglamid (**27**) durchführten (Abb. 6.48). Hier wurden für das Reaktionsprodukt **27** identische spektroskopische und chiroptische Daten gemessen wie für die isolierte Verbindung **27**.

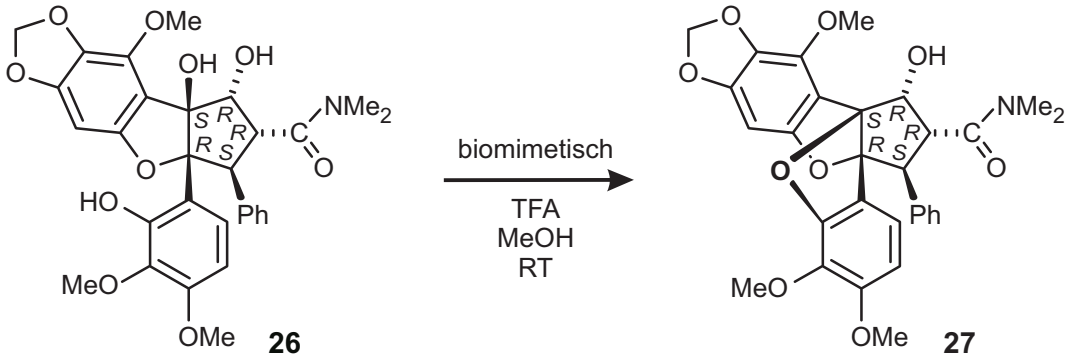


Abb. 6.48 Biomimetische Cyclisierung von Rocaglamid AE (**26**) zu Cyclorocaglamid (**27**)

Die absolute Konfiguration des neuen Rocaglamidderivats Cyclorocaglamid (**27**) war damit zweifelsfrei aufgeklärt worden. Doch die Frage, warum hier bei gleicher absoluter Konfiguration spiegelbildliche CD-Spektren beobachtet werden, blieb noch immer offen.

6.4.3 Spiegelbildliche CD-Spektren bei gleicher absoluter Konfiguration

Zur Beantwortung dieser Frage wurde zunächst untersucht, welche Chromophore den Haupteinfluß auf das CD-Spektrum haben. Dazu wurden CD-Spektren von AM1[142]-optimierten Einzelgeometrien des einfachsten Vertreters der drei untersuchten Rocaglamide – von Rocaglamid AG (**25**) – berechnet und miteinander verglichen. Im Rahmen dieser Studie wurde auch versucht, ein CD-Spektrum nach dem Boltzmann-Ansatz zu berechnen. Dies jedoch scheiterte an der Flexibilität der Verbindung: Die beiden aromatischen Substituenten an C-3 und C-3a sind aufgund ihrer räumlichen Nähe in ihren Bewegungen gekoppelt. Diese Kopplung im Rahmen einer Konformationsanalyse zu beschreiben gelang nicht. Trotzdem konnte man die CD-Spektren für exemplarische Einzelgeometrien berechnen und miteinander vergleichen.

Es stellte sich heraus, daß von allen flexiblen Einheiten des Moleküls nur die Bewegung der beiden aromatischen Substituenten an C-3 und C-3a Einfluß auf das CD-Verhalten von Rocaglamid AG (**25**) nimmt. Wie links in Abb. 6.49 (S. 129) zu sehen ist, bewirkt die bloße Drehung des Phenylrings an C-3 eine Umkehr fast des

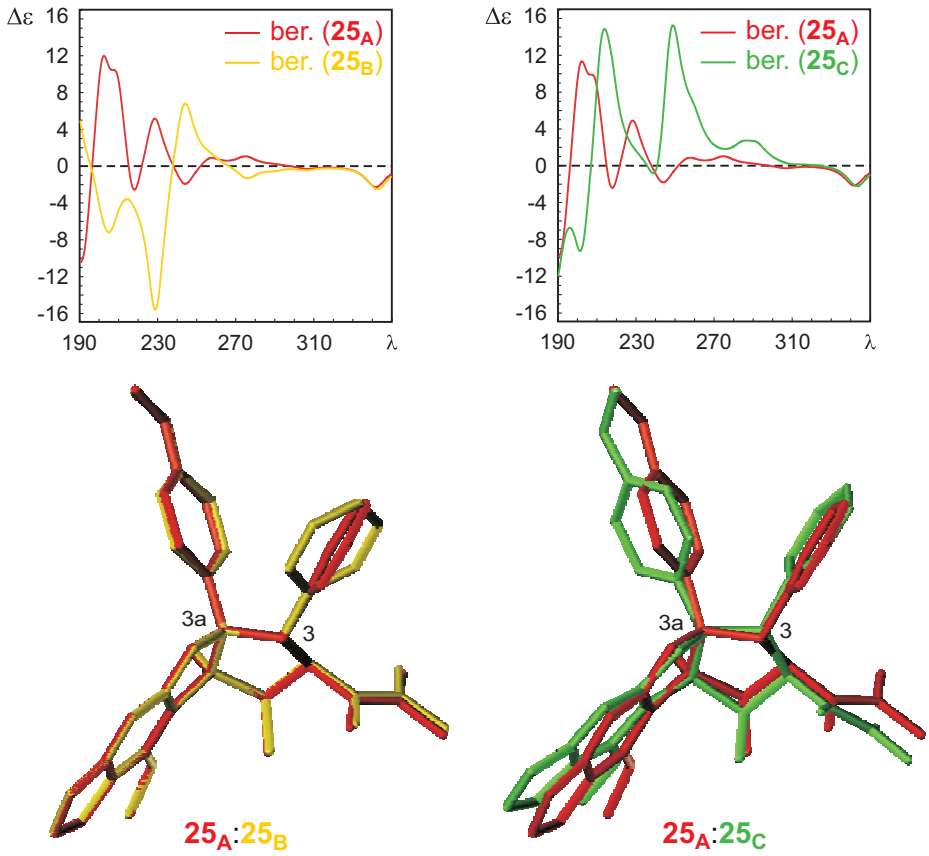


Abb. 6.49 Einzel-CD-Spektren ausgewählter Konformere von Rocaglamid AG (**25**)

gesamten CD-Spektrums dieser Geometrie. Abb. 6.49 rechts zeigt, daß auch die Drehung des aromatischen Substituenten an C-3a zu einer drastischen Änderung des CD-Effekts führt.

Mit dem Wissen, daß lediglich die Bewegung der aromatischen Substituenten an C-3 und C-3a für die Form des CD-Spektrums verantwortlich ist, läßt sich nun verstehen, warum ein so drastischer Effekt wie die Umkehr des CD-Spektrums die Folge des Ringschlußes von C-8b zu C-10 ist: Durch den Ringschluß wird eine Konformation „ausgefroren“, die vorher – im Fall der offenkettigen Rocaglamide **25** und **26** – nicht dominant war, nun aber ausschließlich vorliegt, und deren CD-Effekt gegensätzlich zu dem des ursprünglichen Hauptkonformers ist. Hierfür spricht auch, daß der CD-Effekt von Cyclorocaglamid (**27**) viel intensiver ist (Abb. 6.46 rechts, S. 126) als der von Rocaglamid AG (**25**) und Rocaglamid AE (**26**): Da lediglich ein Konformer im Bereich der aromatischen Substituenten populiert ist, wird das CD-Spektrum durch dessen Einfluß dominiert. Im Gegensatz dazu löschen sich die CD-Effekte der verschiedenen Konformere im Fall von Rocaglamid AG (**25**)

und Rocaglamid AE (**26**) teilweise aus, und es resultieren insgesamt schwächere Intensitäten (Abb. 6.46 links, S. 126).

Vergleicht man schließlich die zeitlich gemittelten Strukturen der MD-Läufe für Rocaglamid AE (**26**) und Cyclorocaglamid (**27**) miteinander (Abb. 6.50 links), so sieht man, daß hier beide aromatischen Substituenten an C-3 und C-3a verdreht sind. Invertiert man nun die Struktur von Cyclorocaglamid (**27**) und vergleicht wieder (Abb. 6.50 rechts), so erhält man eine sehr gute Übereinstimmung aller Chromophore. Da die Chromophore im letzten Vergleich gut passen, müssen sie im ersten Vergleich spiegelbildlich zueinander sein, auch wenn man dies auf den ersten Blick nicht sofort erkennt.

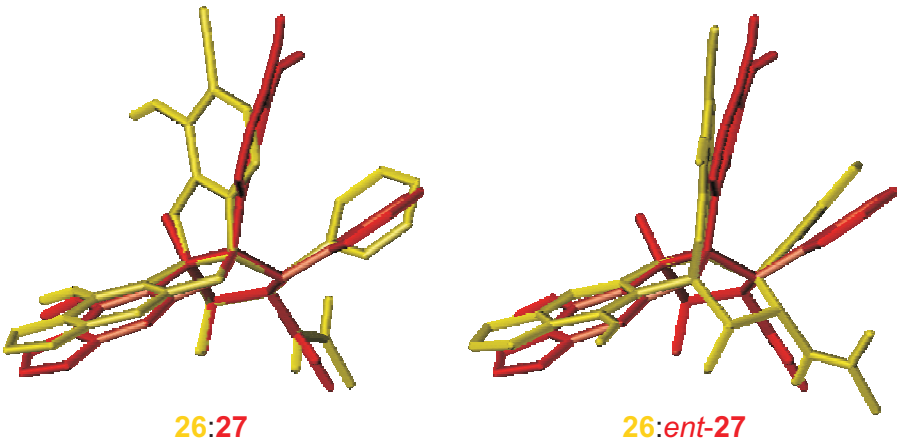


Abb. 6.50 Vergleich von Rocaglamid AE (**26**) und Cyclorocaglamid (**27**) (links) und von Rocaglamid AE (**26**) und *ent*-Cyclorocaglamid (*ent*-**27**) (rechts)

Nun ist vollständig geklärt, warum sich spiegelbildliche CD-Spektren für Rocaglamid AE (**26**) und Cyclorocaglamid (**27**) ergeben: Durch die Bewegung der aromatischen Chromophore entstehen insgesamt spiegelbildliche Chromophore, *ohne* daß die absolute Konfiguration auch nur eines Stereozentrums geändert werden muß. Die Fixierung der entgegengesetzten Geometrie durch die Etherbrücke führt schließlich dazu, daß auch spiegelbildliche CD-Spektren gemessen wurden.[d]

Daß die Änderung eines oder mehrerer Stereozentren *nicht die einzige* Möglichkeit zur Bildung spiegelbildlicher Chromophore und damit zur Umkehr des CD-Effekts einer Verbindung ist, wird anhand dieses Beispiels sehr deutlich gezeigt.

[d] Ebenfalls in der Restriktion der Beweglichkeit des Chromophors könnte die Ursache der Falschzuordnung der Achsenkonfiguration Neokadsuranins (**30**) (Kap. 3.2, S. 31) zu suchen sein: Hier wird durch eine zusätzliche Etherbrücke – verglichen mit **29** – die Biaryleinheit fixiert (Abb. 3.1, S. 31).

6.5 Atrop-Diastereomere mit gleichem CD-Effekt? – Die Saludimerine A (28a) und B (28b)

Im Arbeitskreis von Prof. F. Bracher (München) wird die in Mittelamerika vorkommende Pflanze *Croton flavens* phytochemisch untersucht.[281] *C. flavens* ist ein wohlriechender Strauch, der eine Höhe von bis zu drei Metern erreicht. Aus seinen ovalen Blättern, die vier bis dreizehn Zentimeter lang und *ca.* vier Zentimeter breit sind, wird auf Curaçao der „Welensali-Tee“ zubereitet, der in der Volksmedizin bei der Behandlung von Bauchschmerzen und Erkältungen zur Anwendung kommt. Die Blätter werden außerdem innerlich bei Entzündungen im Mundbereich, bei Prostatabeschwerden und Nasenbluten, sowie äußerlich bei schmerzenden Beinen verwendet.[282]

W. Eisenreich aus dem Arbeitskreis von Prof. F. Bracher gelang die Isolierung und Trennung der beiden atrop-diastereomeren Saludimerine A (**28a**) und B (**28b**) aus einem im Gewächshaus des Departments für Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität München kultivierten Strauch der Art *Croton flavens* (Abb. 6.51). Die Pflanze war von J. Grau (München) und von Prof. M. H. Zenk (Halle) auf Barbados in der Karibik gesammelt und identifiziert worden.

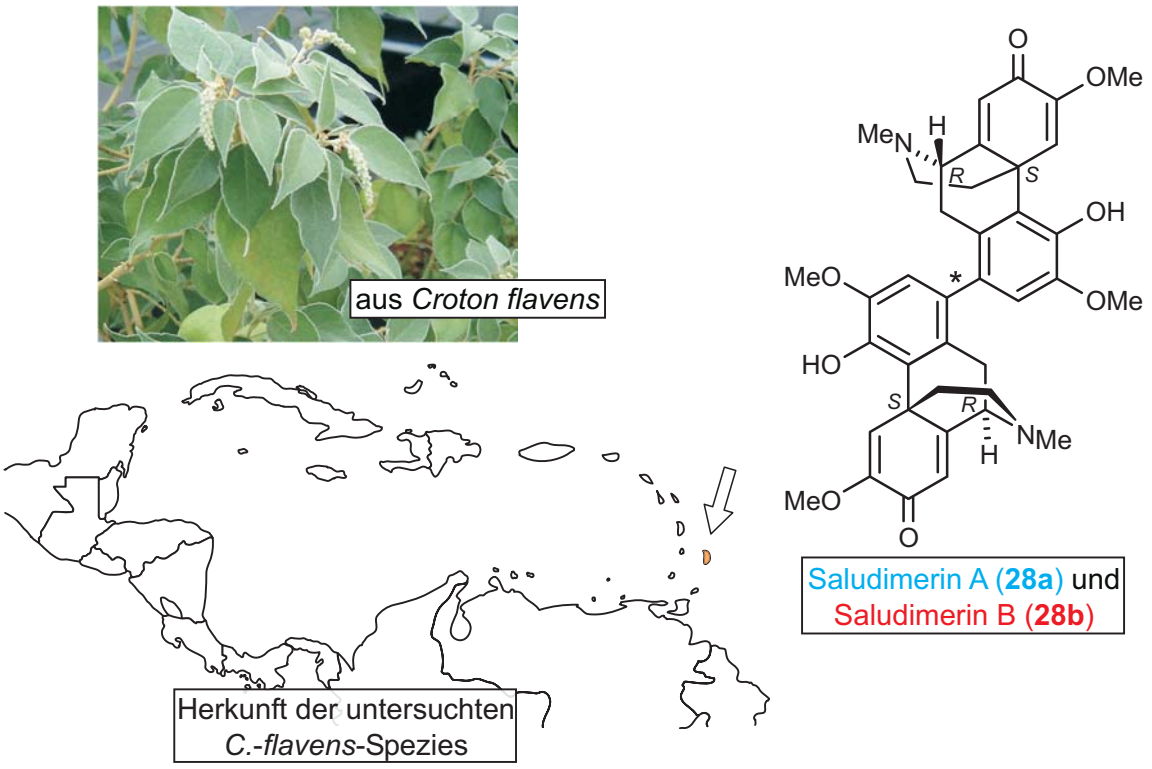


Abb. 6.51 Saludimerin A (**28a**) und Saludimerin B (**28b**) aus *Croton flavens* [Foto: J. Krauß, AK Bracher]

Die Saludimerine A (**28a**) und B (**28b**) sind „Dimere“[a] von Salutaridin (**52**) – einer wichtigen Biosynthesevorstufe von Thebain (**53**), Codein (**54**) und Morphin (**55**) (Abb. 6.52)[283] – und sollten sich durch die absolute Konfiguration an der Achse unterscheiden, was durch CD-spektroskopische Untersuchungen im folgenden bewiesen wird.

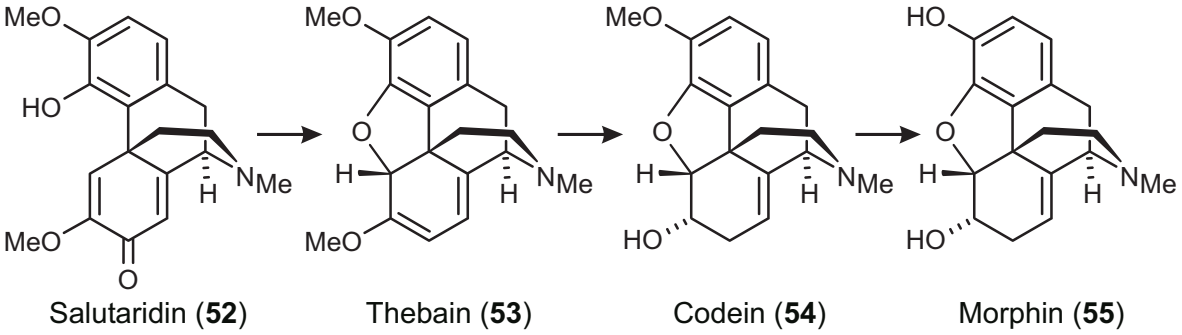


Abb. 6.52 Biosynthese von Thebain (**53**), Codein (**54**) und Morphin (**55**)[283]

6.5.1 Die experimentellen Spektren

Zur Aufklärung der absoluten Konfiguration der Saludimerine A (**28a**) und B (**28b**) wurden zunächst die CD-Spektren der beiden Verbindungen aufgenommen (Abb. 6.53).

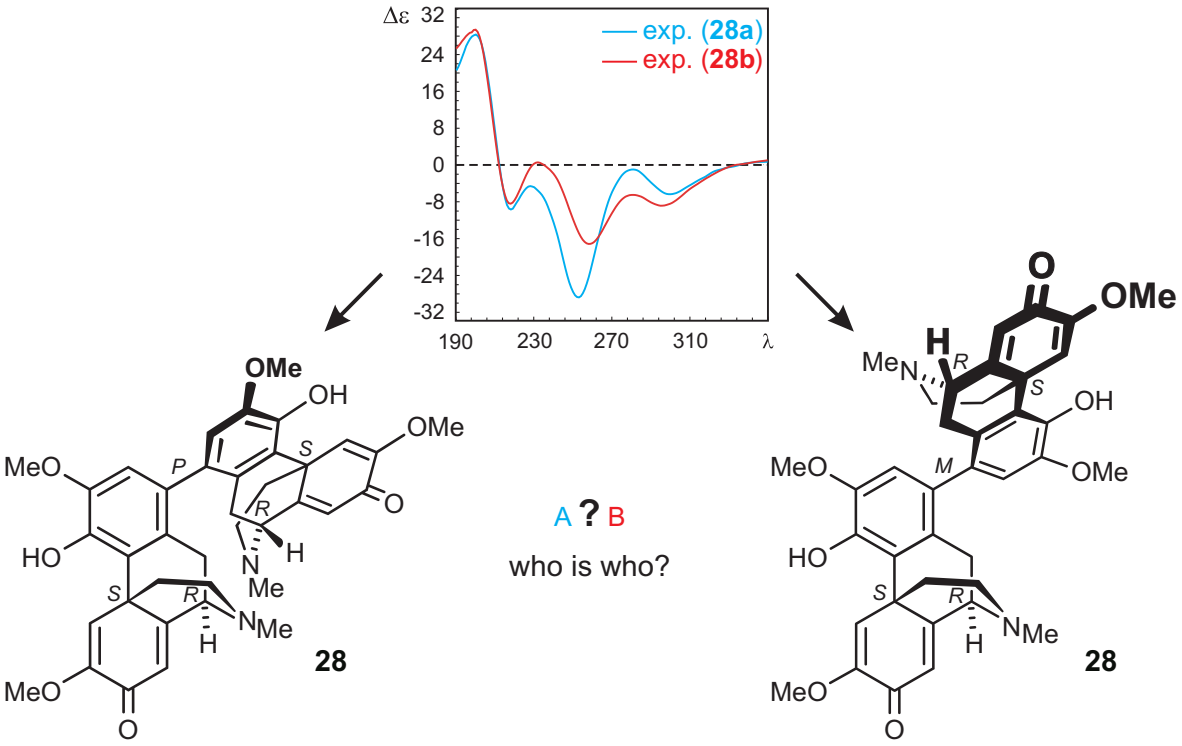


Abb. 6.53 Experimentell aufgenommene CD-Spektren von Saludimerin A (**28a**) und Saludimerin B (**28b**)

[a] Siehe hierzu auch Fußnote a auf Seite 4.

Erstaunlicherweise beobachtete man hierbei nahezu identische CD-Spektren für dieses Paar atrop-diastereomerer Verbindungen! Diese Tatsache ist außergewöhnlich, da normalerweise ein Biarylchromophor, wie er auch hier vorliegt, einen sehr starken CD-Effekt hat, der bei umgekehrter absoluter Konfiguration an einer chiralen Achse natürlich spiegelbildlich ist.[22,23,24,25] Da hier aber kaum Unterschiede im Kurvenverlauf der aufgenommenen CD-Spektren beobachtet wurden, konnte durch einfache Betrachtung der experimentellen CD-Spektren zunächst *keine* Information über die absolute Konfiguration an der Biarylachse der Saludimerine gewonnen werden.

6.5.2 Berechnung der CD-Spektren der beiden Saludimerine

Um auszuschließen, daß experimentelle Fehler die Ursache des beobachteten Phänomens sein könnten, sollte zunächst geklärt werden, inwieweit theoretische Berechnungen den experimentellen Befund erhärten. Hierbei kam aufgrund der Flexibilität der Verbindungen die MD-Methodik zum Einsatz. Die MD-Simulationen wurden bei 900 K unter Verwendung des Tripos-Kraftfeldes[88,89,90] durchgeführt.

Wie in Abb. 6.54 zu sehen ist, unterscheiden sich auch die berechneten CD-Spektren der beiden Diastereomere nur marginal voneinander. Daher führt der Vergleich (Abb. 6.55, S. 134) der für das (*M*)- und das (*P*)-Atrop-Diastereomer berechneten und anschließend UV-korrigierten CD-Spektren mit den experimentellen Spektren von **28a** und **28b** auch zu keiner Lösung des Problems. Es waren jedoch eindrucksvolle Übereinstimmungen der theoretischen mit den experimentellen CD-Spektren zu sehen, welche ein weiteres Mal die hohe Leistungsfähigkeit der hier angewandten Methode zur Berechnung von CD-Spektren unterstreichen.

Das vorliegende Ergebnis kann nur auf eine Weise interpretiert werden: Hier liegt der ungewöhnliche Fall vor, daß bei einer Biarylverbindung das CD-Spektrum nicht

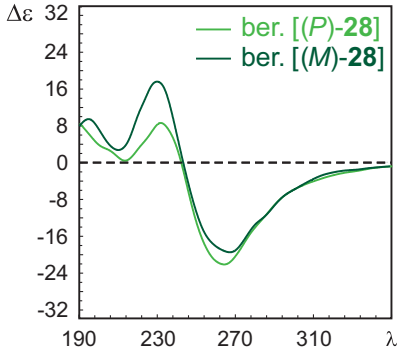


Abb. 6.54 Berechnete CD-Spektren von Saludimerin A (**28a**) und Saludimerin B (**28b**)

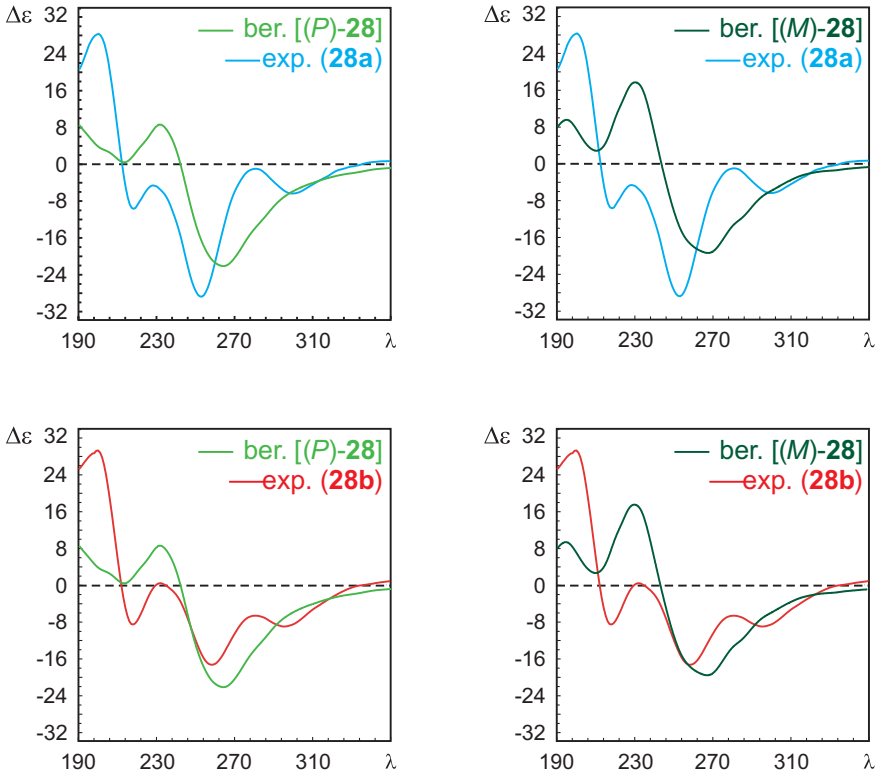


Abb. 6.55 Die experimentellen CD-Spektren von Saludimerin A (**28a**) und Saludimerin B (**28b**) im Vergleich mit den theoretisch berechneten

vom axialchiralen Anteil, sondern vom CD-Effekt der zentro- (und homo-)chiralen Hälften dominiert wird. Dennoch sollte der Frage nachgegangen werden, ob eine Interpretation der CD-Spektren im Hinblick auf die Aufklärung der Absolutkonfiguration an der rotationsgehinderten Biarylachse möglich sein könnte. Hiermit beschäftigt sich das folgende Kapitel.

6.5.3 Numerische „Isolierung“ Isolierung des axialen CD-Anteils

Eine Klärung dieser schwierigen Fragestellung brachte schließlich folgendes Gedankenexperiment, wie es in ähnlicher Form auch schon zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der Michellamine verwendet worden war:[47] Die CD-Spektren jedes der Saludimerine kann man sich – idealerweise Additivität der „Chiralitätsinkremente“ vorausgesetzt – aus je zwei zentrochiralen (denen der monomeren Salutaridin-Einheiten) und einem axialchiralen Anteil (dem der bei der Verknüpfung der beiden Monomere entstandenen Biaryleinheit) zusammengesetzt vorstellen.

Zur Trennung des „axialchiralen Anteils“ von Saludimerin A (**28a**) von den „zentrochiralen Anteilen“ und zur anschließenden Visualisierung zog man das CD-Spektrum von Saludimerin B (**28b**) von dem des Saludimerins A (**28a**) ab (Abb. 6.56 oben, S. 136): Da der Chromophor der Achse von **28a** enantiomorph zum Chromophor der Achse von **28b** ist, entspricht der Achsenanteil von **28b** dem negativen Achsenanteil von **28a**. Die CD-Effekte der homochiralen Hälften eliminierten sich also formal, und für jede der beiden Verbindungen blieb dann lediglich der doppelte Anteil[b] übrig, der durch den Biarylchromophor verursacht wird; in Formeln ausgedrückt heißt dies: $A - B = 2A$, da $B = -A$.

Durch Subtraktion der Spektren von Saludimerin A (**28a**) und Saludimerin B (**28b**) erhielt man so den Achsenanteil von Saludimerin A (**28a**) (Abb. 6.56 Mitte, S. 136) und konnte diesen nun aufgrund der C_2-Symmetrie der Molekülgeometrie entsprechend der Exciton-Chirality-Methode[22,23,121,122,123,124,125] interpretieren: Da der Achsenanteil von Saludimerin A (**28a**) ein positives Couplet besitzt (einen positiven 1. Peak und einen negativen 2. Peak vom langwelligen Teil des Spektrums aus gesehen) ist **28a** an der Achse (*P*)-konfiguriert. Analog ergibt sich für Saludimerin B (**28b**) die (*M*)-Konfiguration.[c] Zu erwähnen bleibt noch, daß für eine solche Vorgehensweise nur CD-Spektren von Diastereomeren benutzt werden können, die unter exakt denselben experimentellen Bedingungen aufgenommen worden sind.

Die so erzielte Aufklärung der Absolutkonfiguration der Saludimerine wurde anschließend durch die Aufnahme von ROESY-Spektren durch M. Dreyer in unserem Arbeitskreis bestätigt – ähnlich, wie dies schon beim Jozimin A[106] in unserem Arbeitskreis durchgeführt worden war. Im hier untersuchten Fall wurden ROESY-Wechselwirkungen von H-2 zu den diastereotopen Protonen an C-10[d] beobachtet. Für das **28a** war eine Wechselwirkung von H-2 zu H-10b zu sehen, was sich nur durch eine Stereoanordnung wie in Abb. 6.57 links (S. 137) und damit durch eine (*P*)-Konfiguration an der Achse erklären läßt. Beim Saludimerin B (**28b**) dagegen konnte die (*M*)-Konfiguration durch eine Korrelation von H-2 zu H-10a nachgewiesen werden (Abb. 6.57 rechts, S. 137).

[b] Eigentlich müßte man die Rotationsstärken der Spektren in Abb. 6.56 Mitte, (S. 136) noch durch zwei teilen, doch da sich an den relativen Intensitäten und den Vorzeichen der Banden dadurch nichts ändern würde, wurde darauf verzichtet.

[c] Ein UV-Spektrum für den axialchiralen Teil der beiden Saludimerine kann auf diese Weise *nicht* generiert werden, da aufgrund der 1-Dimensionalität des UV-Spektrums keine Information über Chiralität in ihm gespeichert ist, die Spektren der beiden Verbindungen daher identisch sind.

[d] Die diastereotopen Protonen H-10a und H-10b konnten zunächst nicht unterschieden werden. Erst durch die vollständige Protonierung des direkt benachbarten Stickstoffs mittels deuterierter Trifluoressigsäure als „Shiftreagenz“ konnten sie differenziert und damit in einem ROESY-Experiment zugänglich gemacht werden.

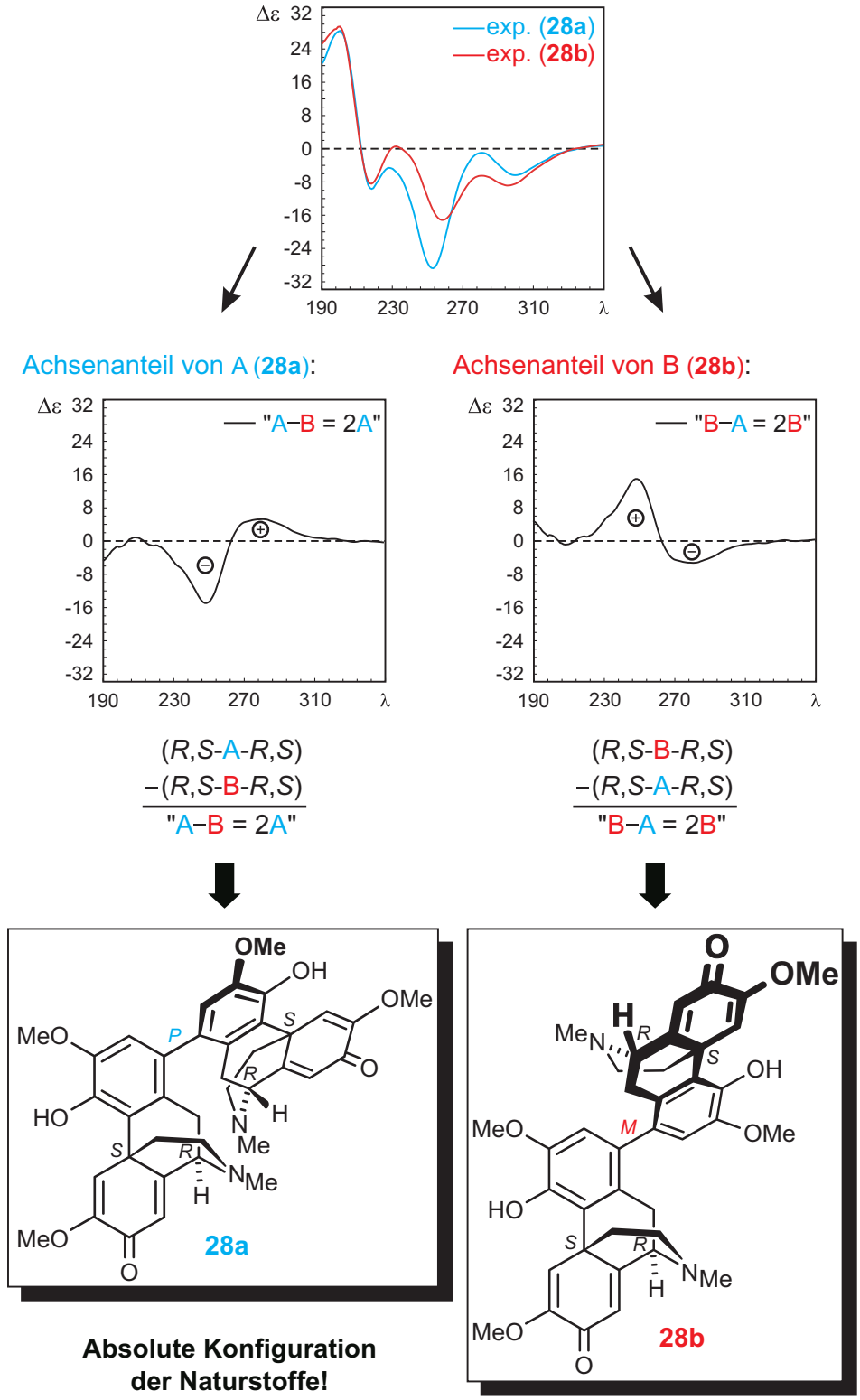


Abb. 6.56 Aufklärung der absoluten Konfiguration von **28a** und **28b** durch numerisches Herausrechnen der zentrochiralen Anteile aus den CD-Spektren

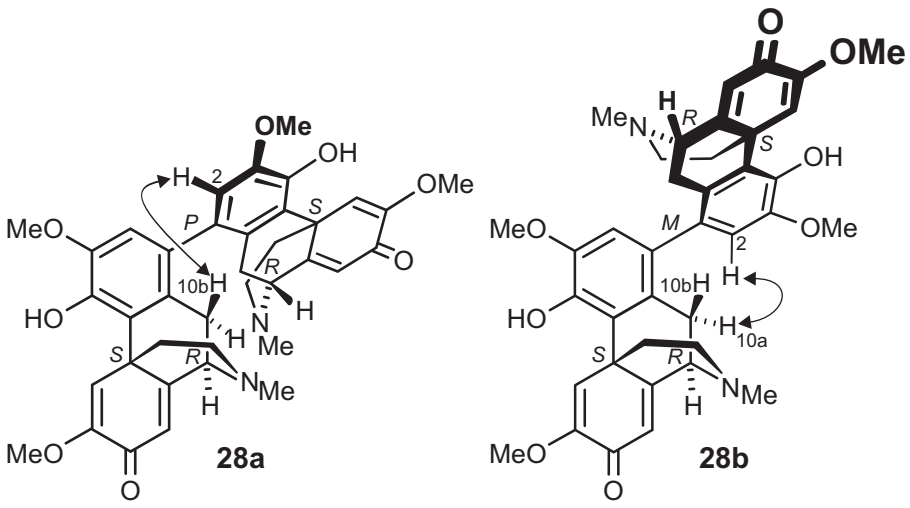


Abb. 6.57 Zur Bestätigung der absoluten Konfiguration gemessene ROESY-Wechselwirkungen der Saludimerine A (**28a**) und B (**28b**)

Dieses Beispiel macht sehr deutlich auf ein generelles Problem bei der Bestimmung der Absolutkonfiguration von verschiedenen diastereomeren Verbindungen unter Zuhilfenahme der CD-Spektroskopie aufmerksam: Der Chromophor jedes einzelnen Chiralitätselements einer diastereomeren Verbindung trägt seinen Teil zum CD-Spektrum bei, wobei unterschiedlich starke Chromophore auch unterschiedlich stark in das CD-Spektrum einfließen. Da bei diastereomeren Verbindungen jedoch *immer* ein oder mehrere Chiralitätselemente identisch sind, können je nach Stärke und Einfluß der einzelnen chiralen Chromophore

- *nahezu spiegelbildliche* CD-Spektren für Diastereomere vorliegen. Das ist dann der Fall, wenn die Geometrie deren Hauptchromophore von Chiralitätselementen entgegengesetzter Absolutkonfiguration bestimmt wird [wie z. B. bei Naphthylisochinolin-Alkaloiden mit entgegengesetzter Achsenkonfiguration, aber identischer absoluten Konfiguration im Isochinolinteil (Kap. 5.1.2, S. 58)]. Entsprechend können

- *fast gleiche* CD-Spektren von diastereomeren Verbindungen gemessen werden, wenn die Geometrie deren Hauptchromophore von Chiralitätselementen gleicher Absolutkonfiguration bestimmt wird [wie im vorliegenden Fall oder bei NIQs mit gleicher Achsenkonfiguration aber mit unterschiedlich konfigurierten zentrochiralen Isochinolinteilen (Kap. 6.1, S. 77)]. Und natürlich können auch

- *komplett unterschiedliche* CD-Spektren für Diastereomere auftreten. Hier sind alle Nuancen – von „noch ähnlich“ bis „fast spiegelbildlich“ – denkbar. Dieser Fall tritt ein, wenn mehr als ein Hauptchromophor existiert und die Geometrien dieser ähnlich starken Chromophore durch verschiedene Stereoelemente mit teilweise gleicher und teilweise entgegengesetzter absoluten Konfiguration bestimmt werden.

Bei Atrop-Diastereomeren, also axialchiralen Biarylverbindungen mit zusätzlichen – meist zentrochiralen – Stereoelementen in den durch die Biarylachse verbundenen Hälften, wird normalerweise das CD-Spektrum durch den Chromophor der Biaryleinheit bestimmt. Hier treten gewöhnlich starke CD-Couplets auf. Doch im vorliegenden Fall wird der Biaryl-CD-Anteil im CD-Spektrum von dem der beiden zentrochiralen Hälften „übertönt“, so daß zunächst nur diese zu sehen sind und sich der axialchirale Teil erst durch die Anwendung des hier praktizierten Gedankenexperiments erschließt.

Das bedeutet, daß basierend auf der in dieser Arbeit benutzten Methode zur Aufklärung der absoluten Konfiguration durch die quantenchemische Berechnung von CD-Spektren – trotz hervorragender Übereinstimmung von Theorie und Experiment in dieser Studie – hier *keine* Differenzierung zwischen den beiden Diastereomeren getroffen werden kann. Da zur Unterscheidung von Details, die durch Chromophore mit geringem Einfluß hervorgerufen werden, die absoluten Intensitäten von CD-Spektren nicht genau genug berechnet werden können, lassen sich nur Aussagen zur absoluten Konfiguration von Verbindungen mit stark unterschiedlichen – im Idealfall entgegengesetzten – CD-Spektren machen. Bei Diastereomeren können sich diese Aussagen auch nur auf Chiralitätselemente beziehen, die starken Einfluß auf die Geometrie des Hauptchromophors nehmen. Aussagen über Chiralitätselemente mit nur geringem Einfluß auf auf die Geometrie des Hauptchromophors (z. B. die stereogenen Zentren in NIQs, oder im Falle der Saludimerine – ungewöhnlicherweise – die Biarylachse) sind dagegen nicht möglich.

Unbenommen bleiben jedoch auch in einem Fall wie dem vorliegenden die vielen Möglichkeiten, die die Anwendung der quantenchemischen Berechnung von CD-Spektren zum Verständnis des experimentellen CD-Spektrums und der Identifizierung des Hauptchromophors und damit des zugehörigen Chiralitätselements, bietet: z. B. die Berechnung der CD-Spektren von verschiedenen Einzelgeometrien mit unterschiedlichen Absolutkonfigurationen an den einzelnen Stereoelementen und die anschließende Analyse der gefundenen Unterschiede.

Kapitel 7

Zusammenfassung

Der Einsatz von computerchemischen Verfahren zur Vorhersage, Bestätigung oder Erklärung von Moleküleigenschaften hat sich zu einem Wissenschaftszweig innerhalb der Chemie entwickelt, der sowohl im universitären Umfeld als auch in der Industrie eine unverzichtbare Rolle einnimmt. So hat die in unserem Arbeitskreis in Zusammenarbeit mit Prof. J. Fleischhauer entwickelte und immer wieder erweiterte Methode zur Berechnung des Circular-Dichroismus (CD) organischer Moleküle schon in vielen Fällen die Arbeit experimentell arbeitender Naturstoffchemiker unseres Arbeitskreises und die vieler Kooperationspartner erleichtert. Im Rahmen der Strukturaufklärung wurde die Methode als effizientes Verfahren zur eindeutigen Zuordnung der absoluten Konfiguration von neuartigen chiralen Natur- und Wirkstoffen eingesetzt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die zusammen mit Prof. J. Fleischhauer etablierte Molekulardynamik-Methodik (MD-Methodik) – neben der schon vorher angewandten Boltzmann-Methodik (BM-Methodik) – zur Untersuchung des Circular-Dichroismus flexibler Verbindungen eingesetzt. Begonnen wurden die Studien mit der Evaluierung des Verfahrens an besonders flexiblen Molekülen, um im Anschluß den Circular-Dichroismus von Substanzen untersuchen zu können, deren CD-Spektren auf den ersten Blick sehr ungewöhnlich erschienen oder nicht den gängigen Vorstellungen vom chiroptischen Verhalten organischer Moleküle entsprachen. Zunächst wurde der Circular-Dichroismus von Substanzen studiert, deren Strukturen ein großes Maß an Diversität aufwiesen (Abb. 7.1, S. 140). Es wurden dazu Verbindungen ausgewählt, die sich als problematisch hätten erweisen können, nämlich wegen

- der flexiblen Kopplung zweier Chromophore über eine Biarylachse (**7**, **8**, **11**, **12**, **13**),

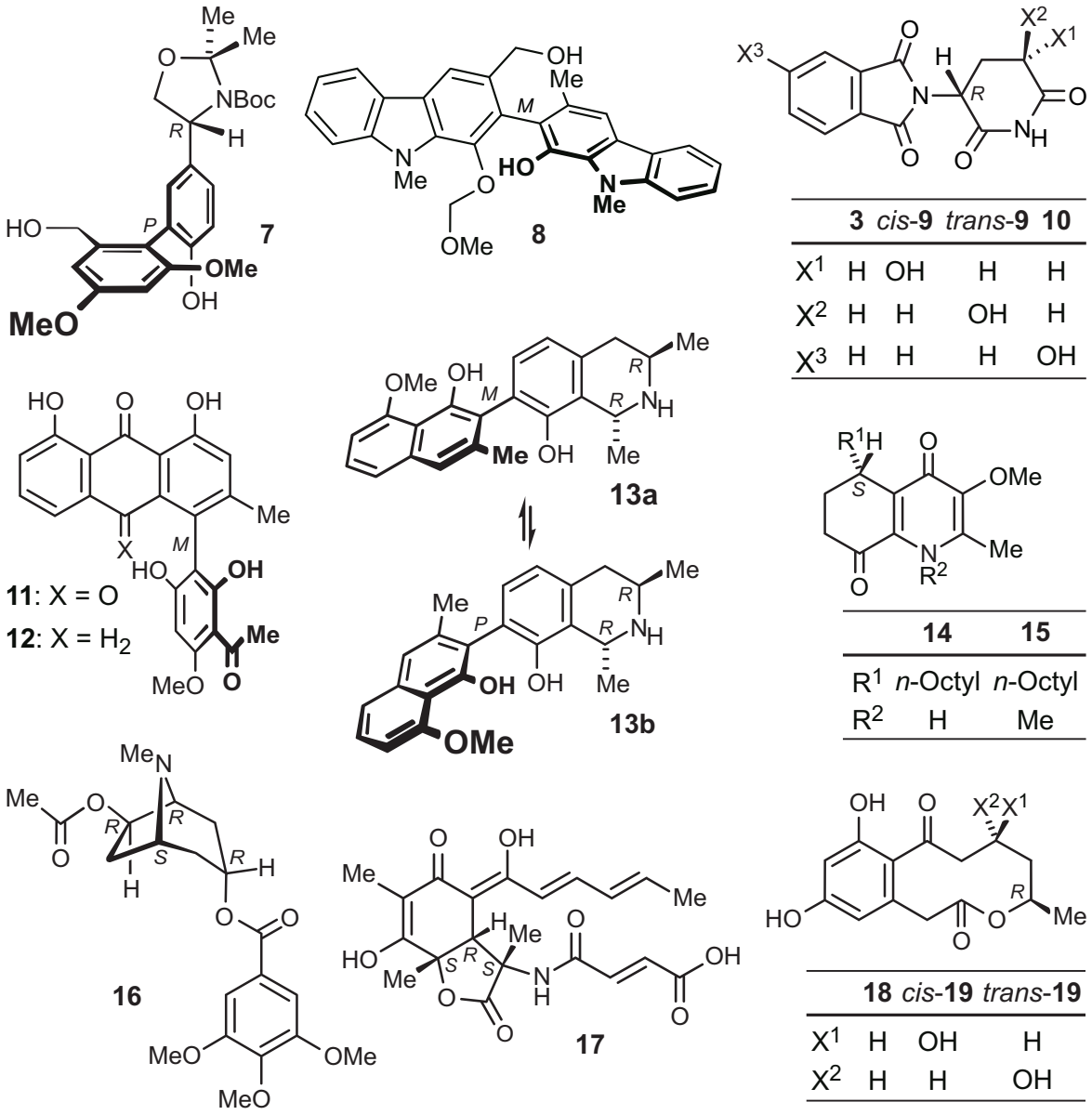


Abb. 7.1 Substanzen, die im Rahmen dieser Arbeit zur Evaluierung der Methode zur Berechnung des Circular-Dichroismus flexibler Verbindungen untersucht wurden

- der flexiblen Verknüpfung eines oder mehrerer Chromophore an ein chirales Grundgerüst (**3**, *cis*-**9**, *trans*-**9**, **10**, **16**, **17**),
- langer flexibler Substituenten direkt an chiralen Zentren (**15**, **16**, **17**) oder
- der Möglichkeit der Bildung pseudo-spiegelbildlicher diastereomerer Konformere (**13**, *cis*-**19**).

Bis auf ein Beispiel konnte die Absolutkonfiguration dieser Verbindungen aufgeklärt oder bestätigt werden: Der Fall des Xestodecalactons B (*cis*-**19**) half, die Grenzen des Verfahrens zu finden. Nachdem der Spielraum der Ansätze abgesteckt worden war, wurde begonnen, mehrere Beispiele mit unerwartetem Circular-Dichroismus zu studieren.

Bei den Ancistrogriffinen A (**20**) und C (**21**) (Abb. 7.2) stellte sich die Frage, ob das unterschiedliche *O*-Methylierungsmuster *ortho* zur Biarylachse im Isochinolinteil (Abb. 7.2 grün) oder die Ausrichtung des Phenylteils (Abb. 7.2 rot) das Vorzeichen des Circular-Dichroismus bestimmen. Ausführliche Modellrechnungen zeigten hier nicht nur, daß der von der stereogenen Biarylachse weiter entfernte Unterschied im Isochinolinteil ausschlaggebend für den Circular-Dichroismus der beiden Verbindungen ist, sondern sie ergaben auch generelle Erkenntnisse zum CD-Effekt von Naphthylisochinolin-Alkaloiden (NIQs). So wurde deutlich, daß sich die CD-Spektren von NIQs grundsätzlich aus zwei Komponenten zusammensetzen, die sich gegenseitig verstärken oder abschwächen können: einem inhärenten Anteil, der der orthogonalen Geometrie eines NIQs anhaftet, und einem Anteil, der abhängig vom Wert des Biaryldiederwinkels ist. Während die Sauerstoffunktionen diesen nicht-orthogonalen CD-Effekt verstärken, führen die *meta* und *para* zur Biarylachse stehenden Alkyl-Substituenten zum inhärenten CD-Anteil.

Eine kleine Asymmetrie in der Struktur von Isoplagiochin C (**22**) – die in Abb. 7.3 (S. 142) grün gekennzeichnete Hydroxyfunktion – ist für die Bildung einer chiralen Verbindung mit einem ausgeprägten CD-Effekt verantwortlich:

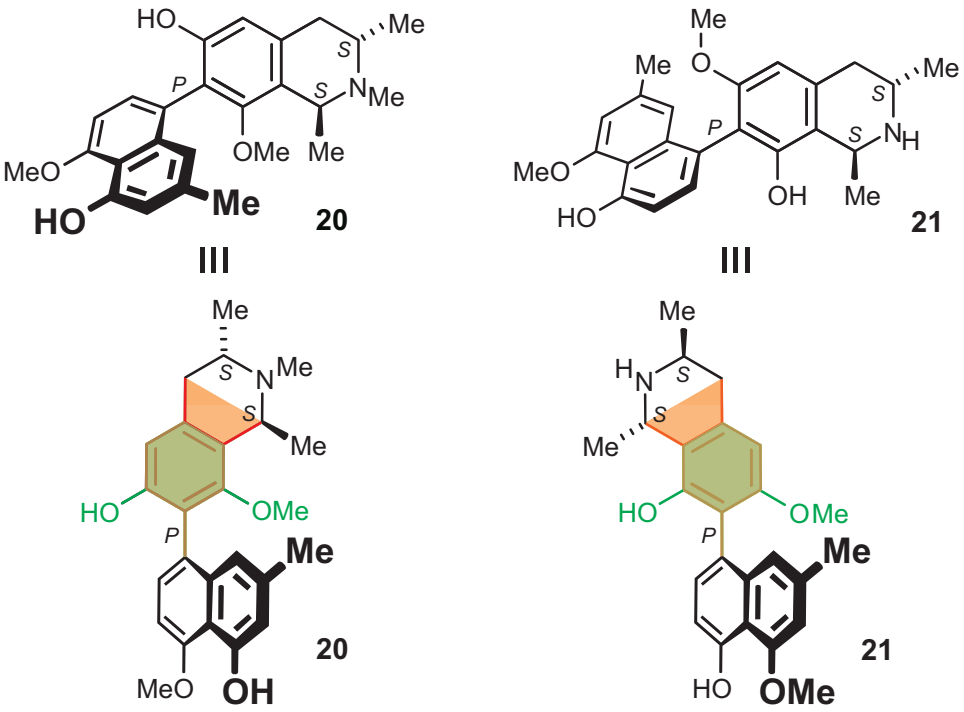
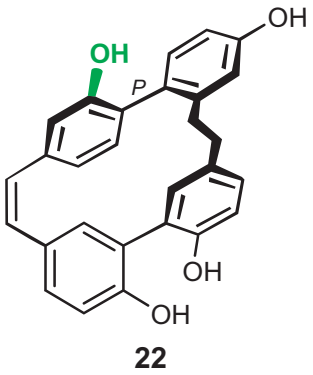


Abb. 7.2 Die Ancistrogriffine A (**20**) und C (**21**): Ist das *O*-Methylierungsmuster (grün) oder die Ausrichtung des Isochinolinteils (rot) für das Vorzeichen des Circular-Dichroismus verantwortlich?

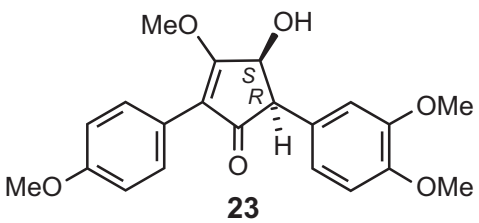
Isoplagiochin C (**22**) durchläuft zwar *alle* denkbaren diastereomeren und pseudoenantiomeren Geometrien, doch das Verhältnis der Populierung dieser Geometrien wird allein durch die genannte Hydroxyfunktion bestimmt. Hier brachte eine intensive MD-Untersuchung Licht ins konformative Verhalten dieser strukturell hoch interessanten Verbindung, während CD-Studien Aufschluß über die CD-bestimmende helikale Grundstruktur gaben und schließlich zur Aufklärung der Absolutkonfiguration führten.



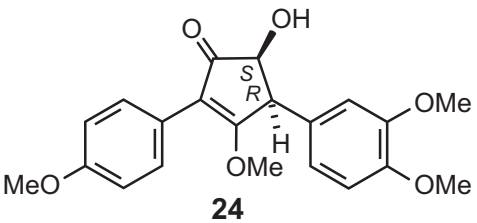
22

Abb. 7.3 Stereochemischer Anker von Isoplagiochin C (**22**): eine Hydroxyfunktion (grün), die das stabilste Stereoelement festlegt, von dem ausgehend sich das ganze Molekül konformativ ausrichtet

Die Tetramethylether **23** und **24** (Abb. 7.4) von Involutin entsprechen dessen „ausgefrorenen“ tautomeren Formen und weisen trotz identischer Absolutkonfiguration zueinander entgegengesetzte CD-Spektren auf. Durch die MD-basierte Berechnung der CD-Spektren konnte nicht nur die absolute Konfiguration von **23** und **24**, von Involutin selbst und dem strukturell sehr ähnlichen Naturstoff Chamonixin aufgeklärt, sondern auch die Ursache für das entgegengesetzte CD-Verhalten der durch die Methylierung „ausgefrorenen“ tautomeren Formen von Involutin gefunden werden: Während der Umwandlung dieser Tautomere ineinander dreht sich die Polarität des Enonsystems um. Diese Umkehr führt zu einer Spiegelung des Chromophors, was mit der Reflexion des CD-Spektrums einhergeht.



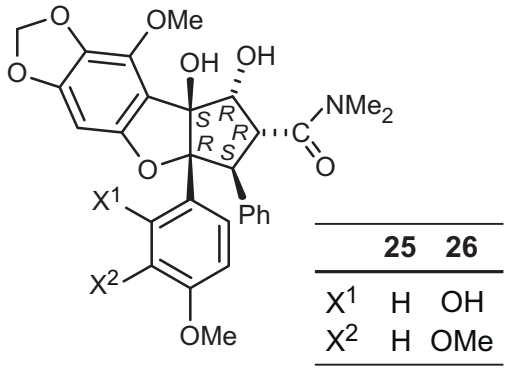
23



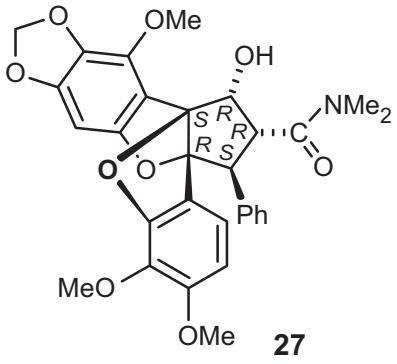
24

Abb. 7.4 Die Tetramethylether **23** und **24**

Aus der Naturstoffklasse der Rocaglamide war schon eine Vielzahl von Vertretern isoliert worden, und immer war ihre Absolutkonfiguration durch den Vergleich der – stets sehr ähnlichen – CD-Spektren mit dem der totalsynthetisch dargestellten ersten gefundenen Verbindung dieser Substanzklasse bestimmt worden. Mit Rocaglamid AN (**27**) (Abb. 7.5) war zum ersten Mal ein Vertreter mit umgekehrtem CD-Spektrum gefunden worden. Daneben waren zwei in ihrer Konnektivität nahezu identische Verbindungen – Rocaglamid AE (**26**) und Rocaglamid AG (**25**) (Abb. 7.5) – aus derselben Pflanze isoliert worden, die das „klassische" CD-Spektrum aufwiesen. Produziert hier eine Pflanze stereoselektiv mal die eine, mal die andere Form dieser komplexen chiralen Verbindungen? Oder führt ein anderer Effekt zur Umkehr des CD-Verhaltens? Die Anwendung MD-basierter quantenchemischer CD-Berechnungen und die Analyse der CD-Spektren einzelner Konformere führte zur Lösung dieses Problems: Im Rocaglamid AN (**27**) wird durch einen Ringschluß einer der aromatischen Substituenten fixiert und damit in eine Position gebracht, die zu einem insgesamt völlig spiegelbildlichen Chromophor des Moleküls führt.



	25	26
X^1	H	OH
X^2	H	OMe



27

Abb. 7.5 Die Rocaglamide AG (**25**), AE (**26**) und AN (**27**)

Schließlich wurde der Circular-Dichroismus der beiden atrop-diastereomeren Saludimerine A (**28a**) und B (**28b**) (Abb. 7.6, S. 144) untersucht. Diese axialchiralen Verbindungen besitzen, ebenso wie z. B. NIQs, auch zentrochirale Elemente. Im Gegensatz zum üblichen CD-Verhalten von Verbindungen, auf die diese Beschreibung zutrifft, wiesen die Saludimerine trotz unterschiedlicher Absolutkonfiguration an der Biarylachse gleiches CD-Verhalten auf! Durch die Berechnung der CD-Spektren der beiden Atrop-Diastereomere wurde diese Beobachtung bestätigt. Andererseits konnten hierdurch natürlich auch keine Aussagen zur absoluten Konfiguration der Verbindungen getroffen werden, da die Unterschiede der experimentellen CD-Spektren nur marginal waren. Diese feinen Differenzen konnten im Rahmen der Genauigkeit

der angewandten theoretischen Verfahren nicht reproduziert werden. Ursache für das außergewöhnliche CD-Verhalten der Saludimerine ist die ungewöhnliche Dominanz des zentrochiralen CD-Anteils im CD-Spektrum – ganz im Gegensatz z. B. zu NIQs, bei denen der axialchirale Anteil das Spektrum bestimmt. Die Aufklärung der Absolutkonfiguration erfolgte durch ein Gedankenexperiment: Die Subtraktion der experimentellen CD-Spektren führte zur Eliminierung der zentrochiralen CD-Anteile und somit zum Achsenanteil des CD-Spektrums, mit welchem schließlich die Konfigurationsbestimmung durchgeführt werden konnte. Diese wurde durch NMR-Untersuchungen anschließend bestätigt.

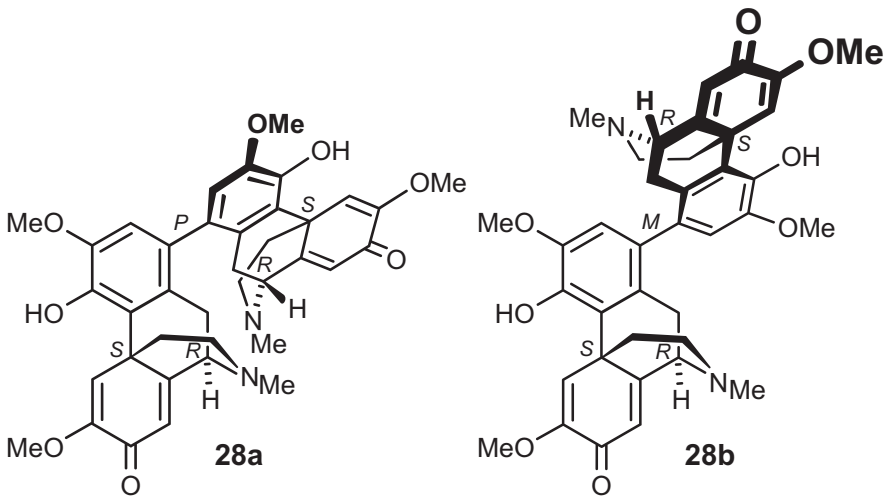


Abb. 7.6 Die Saludimerine A (**28a**) und B (**28b**)

Diese Arbeit zeigt sehr deutlich, daß der Circular-Dichroismus komplexer organischer Verbindungen immer vorsichtig zu interpretieren ist. Zwar ist der einfachste Weg zur Aufklärung der Absolutkonfiguration eines Moleküls derjenige, das CD-Spektrum der unbekannten Verbindung mit dem einer bereits aufgeklärten Substanz sehr ähnlicher Konstitution zu vergleichen. Doch wie an den untersuchten Beispielen deutlich gezeigt wurde, kann trotz vermeintlich guter Übereinstimmung von CD-Spektren leicht eine falsche Zuordnung erfolgen. Einzig bei Enantiomeren oder sehr einfachen Derivaten enantiomerer Grundstruktur kann man durch den Vergleich experimenteller CD-Spektren eine sichere Aussage treffen. Sobald jedoch die CD-Spektren von Diastereomeren oder gar konstitutionell verschiedenen Substanzen verglichen werden sollen, ist immer äußerste Vorsicht geboten.

Die hohen Ansprüche, die die untersuchten Strukturen dieser Arbeit an die verwendete Methode stellten, führten dazu, daß zweimal die Limitierungen, denen das

Verfahren unterliegt, aufgezeigt wurden. Zum einen konnte – im Falle des Xestodecalactons B (*cis*-**19**) – der geringe Energieunterschied zwischen spiegelbildlichen Konformeren, die nebeneinander vorlagen, durch die entsprechenden computerchemischen Verfahren nicht mehr differenziert werden. Im zweiten Fall – bei den Saludimerinen A (**28a**) und B (**28b**) – konnte zwar für jedes der Atrop-Diastereomere erfolgreich ein CD-Spektrum berechnet werden, jedoch war eine Zuordnung der Spektren zu den einzelnen Verbindungen nicht möglich, da hier der Unterschied des Circular-Dichroismus der beiden Moleküle so gering war, daß er durch den CNDO/S-CI-Formalismus nicht erfaßt werden konnte.

Zur Ausweitung der Anwendbarkeit der vorhandenen Methoden könnten im Bereich der Molekulardynamik **semiempirische MD-Methoden** benutzt werden, die jedoch in Anbetracht der hierzu benötigten Ressourcen zur Zeit bestenfalls bei der Untersuchung kleinster Systeme angewandt werden könnten. Durch den intensiveren **Einsatz von *Ab-initio*-Verfahren** – wie sie vereinzelt auch in dieser Arbeit angewandt wurden – anstelle der bisher benutzen semiempirischen Methoden, ließen sich die Ergebnisse der Konformationsanalyse, die während des Boltzmann-Ansatzes zur Geometrieoptimierung und zur Berechnung der Bildungsenthalpien durchgeführt wird, sicherlich verbessern.

Die Berechnung der Rotationsstärken sollte vom **Einsatz von NDDO-basierten Verfahren** (statt des bisher benutzen CNDO-Formalismus) und die **Berücksichtigung von Mehrfachanregungen** (statt nur von Einfachanregungen) während der Configuration-Interaction-Rechnung profitieren. Arbeiten hierzu führen gegenwärtig K. Maksimenka und M. Reichert in unserem Arbeitskreis durch.

Desweiteren ist denkbar, daß eine **stärkere Berücksichtigung des Lösungsmitteleinflusses** auf die untersuchten Verbindungen während der MD-Simulationen (z. B. in semiempirischen Verfahren) und in der Konformationsanalyse (z. B. durch die Verwendung des semiempirischen Programmpakets Amsol[146]), aber auch während der CD-Berechnung (hierzu ist das verwendete Programmpaket bdzdo/mcdspd nicht in der Lage) in manchen Fällen sicher hilfreich wäre, die Qualität der berechneten CD-Spektren zu verbessern.

Schließlich verspricht man sich von **Studien des Tieftemperatur-Circular-Dichroismus**, die derzeit in unserem Arbeitskreis von M. Dreyer und K. Maksimenka durchgeführt werden, die Vereinfachung von experimentellen CD-Spektren und die Reduzierung der Anzahl von populierten Konformeren und damit die unkompliziertere Berechnung der CD-Spektren organischer Moleküle.

Kapitel 8

Summary

The application of computational chemistry techniques for the prediction, confirmation, or explanation of molecular properties has become an essential field of research within chemistry, equally important in industry and university. So the consistently extended approach to calculate the circular dichroism (CD) of organic molecules developed by our working group in cooperation with that of Prof. J. Fleischhauer often facilitated the experimental work of natural product chemists of our working group and that of our scientific partners. The method has been successfully applied during the structural elucidation of novel natural products and bioactive compounds to determine unequivocally their absolute configuration.

During the present work the molecular dynamics methodology (MD methodology) – which was established together with Prof. J. Fleischhauer's group – was applied in addition to the previously used Boltzmann approach (BM approach) to investigate the circular dichroism of quite flexible compounds. The studies were started by evaluating the MD method with particularly flexible molecules. Then the circular dichroism of structures with CD spectra which were very unusual at first sight or which were not in accordance with common rules of CD interpretation were investigated. Initially compounds with highly diverse structures were studied (Fig. 8.1, p. 148). Therefore substances were selected which might have been problematic because of

- a flexible coupling of two chromophores via a biaryl axis (**7**, **8**, **11**, **12**, **13**),
- a flexible linkage of one or more chromophores to a chiral molecular framework (**3**, *cis*-**9**, *trans*-**9**, **10**, **16**, **17**),
- long flexible substituents directly attached to chiral centers (**15**, **16**, **17**), or
- the possibility of the formation of pseudo mirror image like diastereomeric conformers (**13**, *cis*-**19**).

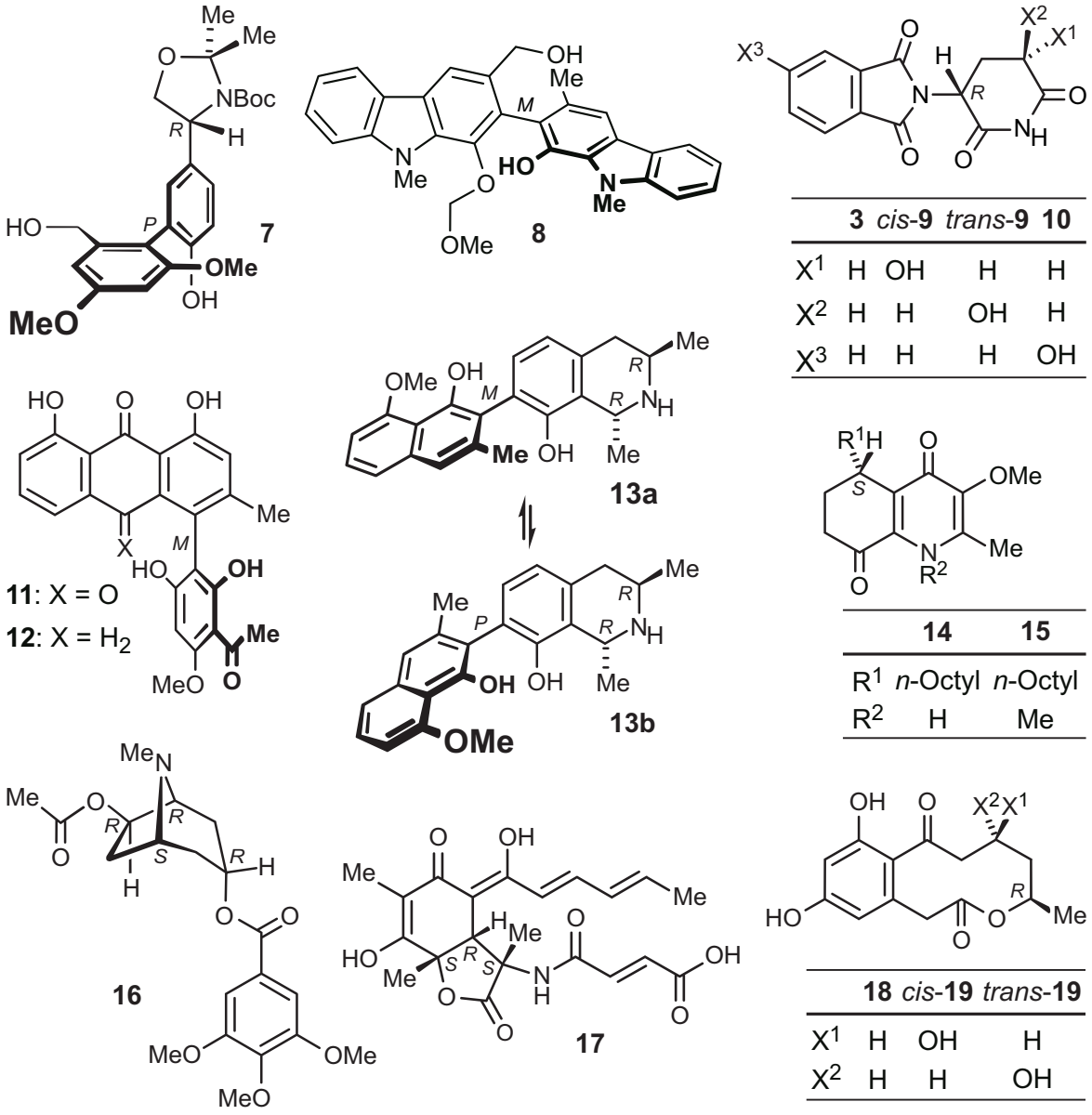


Fig. 8.1 Compounds which were investigated to evaluate the approach of calculating the circular dichroism of flexible molecules

Except for one example all absolute configurations could be elucidated or confirmed: The case of xestodecalactone B (*cis*-**19**) showed the limitations of the methodology. Subsequently some compounds with an unusual CD behavior were investigated

The ancistrogriffines A (**20**) and C (**21**) (Fig. 8.2, p. 149) raised the question as to whether an opposite *O*-methylation pattern *ortho* to the biaryl axis in the isoquinoline part (Fig. 8.2 green, p. 149) or the orientation of the phenyl part (Fig. 8.2 red, p. 149) determines the sign of the circular dichroism. Exhaustive calculations on a model system not only showed that the difference in the isoquinoline part – located further away from the stereogenic biaryl axis – is responsible for the CD effect, but that they also provide general knowledge about the CD effect of naphthylisoquinoline alkaloids (NIQs). So it became apparent that CD spectra of NIQs are put together by two components, which can amplify or weaken each other: an inherent part – of the

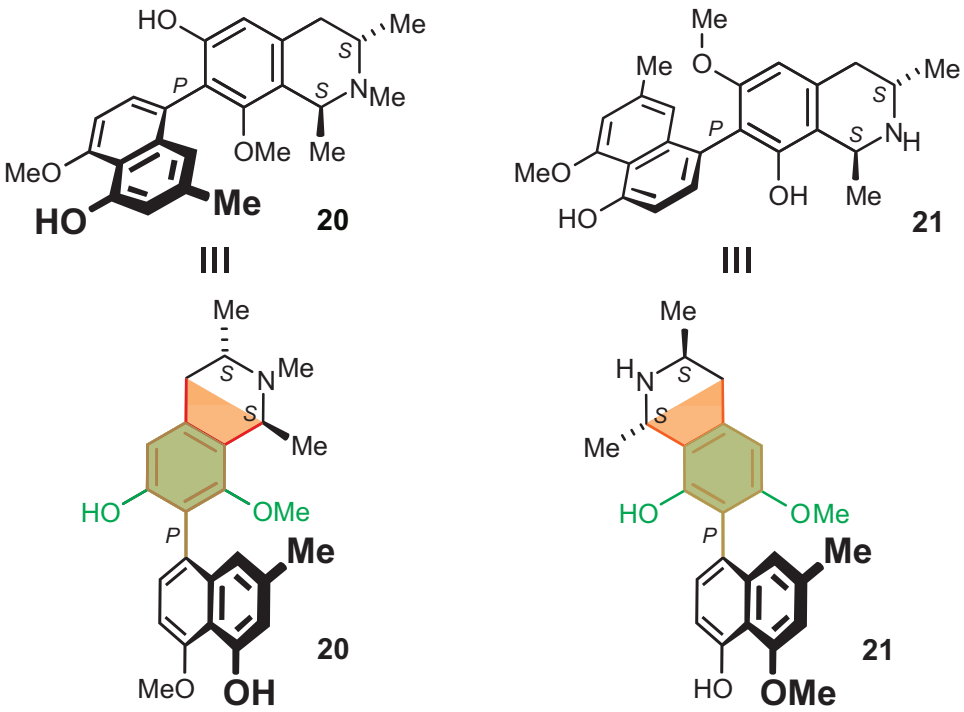


Fig. 8.2 The ancistrogriffines A (**20**) and C (**21**): Is the *O*-methylation pattern (green) or the orientation of the isoquinoline part (red) responsible for the sign of the circular dichroism ?

perpendicular geometry of an NIQ – and a part which depends on the dihedral angle of the biaryl axis. Whereas the oxygen functions strengthen the non-perpendicular CD effect, *meta*- and *para*-located alkyl substituents lead to the inherent part of the CD spectra.

A little asymmetry in the structure of isoplagiochin C (**22**) – the green-drawn hydroxy function in Fig. 8.3 – is responsible for the formation of a chiral compound with a distinctive CD effect: even though isoplagiochin C (**22**) passes through *all* possible diastereomeric and pseudo-enantiomeric geometries, the ratio of their population is determined only by the above mentioned hydroxy function. Here intensive MD investigations threw light on the conformational behavior of this structurally highly interesting compound, whilst CD calculations elucidated the CD determining helical molecular framework and finally assigned the absolute configuration.

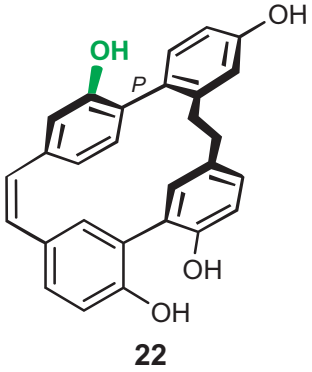


Fig. 8.3 Stereochemical anchor of isoplagiochin C (**22**): a hydroxy function (green) is determining the most stable stereogenic element which is responsible for the conformative orientation

The tetramethyl ethers **23** and **24** (Fig. 8.4) of involutin correspond to its „frozen“ tautomeric forms. Despite their identical absolute configuration they possess opposite CD spectra. By MD based CD calculation not only the absolute configuration of **23** and **24**, of involutin itself, and of the structurally very similar natural product chamonixin could be elucidated, but also the reason for the opposite CD behavior of the „frozen“ tautomeric forms of involutin was found: during the interconversion of these tautomers the polarity of the enone system changes. This reversal leads to a reflection of the chromophore, which causes the opposite CD spectra.

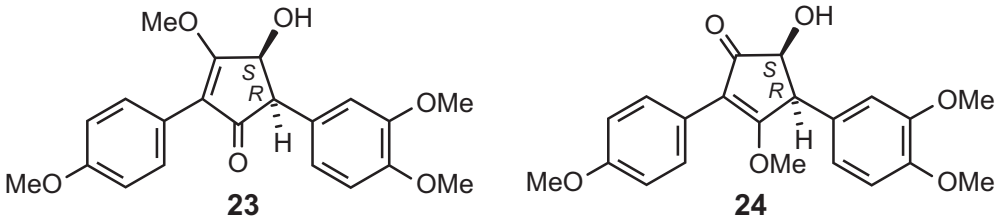


Fig. 8.4 The tetramethyl ethers **23** and **24**

Many compounds have been isolated out of the field of rocaglamide-like natural products, and in all cases their absolute configurations were determined by comparison of their – always very similar – CD spectra with that of totally synthesized rocaglamide itself. Rocaglamide AN (**27**) (Fig. 8.5) has now been the first example of a rocaglamide-like compound with an opposite CD spectrum. Out of the same plant two additional, almost similar substances – rocaglamides AE (**26**) and AG (**25**) (Fig. 8.5) – were isolated, providing the „classical“ CD spectra. Does a plant here produce stereoselectively the two enantiomeric forms of these complex chiral compounds? Or does another effect lead to the opposite CD curves obtained? The application of MD based quantum chemical CD calculations and the analysis of the CD spectra of single conformers solved the problem: in rocaglamide AN (**27**) a ring closure fixes an aromatic substituent into a position with mirror image like chromophores.

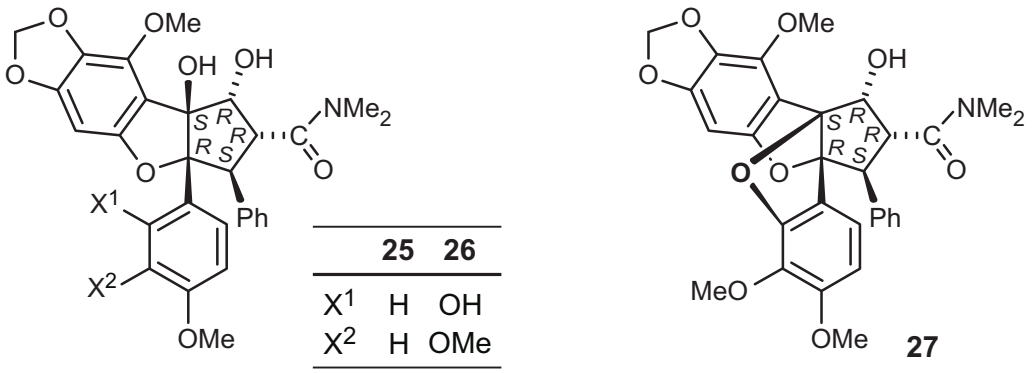


Fig. 8.5 The rocaglamides AG (**25**), AE (**26**), and AN (**27**)

Finally the circular dichroism of the two atropo-diastereomeric saludimerines A (**28a**) and B (**28b**) (Fig. 8.6) was studied. These axial chiral compounds provide – like NIQs – additional centro-chiral elements. In contrast to the usual CD behavior of substances possessing these properties, the two saludimerines provide, in spite of their opposite absolute configuration at the biaryl axis, similar CD spectra! This observation could be proven by the calculation of the CD spectra of the two atropo-diastereomers. On the other hand there were no conclusions possible concerning the absolute configurations of the compounds: due to the insufficient precision of the applied theoretical methods, the differences between the experimental spectra were too small to be reproduced by CD calculation. The reason for the very unusual CD behavior of the saludimerines is the dominance of the centro-chiral CD part in the CD spectra, in contrast to NIQs, where the axially chiral part dominates the CD spectra. The elucidation of the absolute configuration took place by means of a 'thought experiment': the subtraction of the experimental CD spectra led to the elimination of the centro-chiral CD parts and thus to the axial part of the CD spectrum. This part was used to elucidate the absolute configuration, which was confirmed later by NMR experiments.

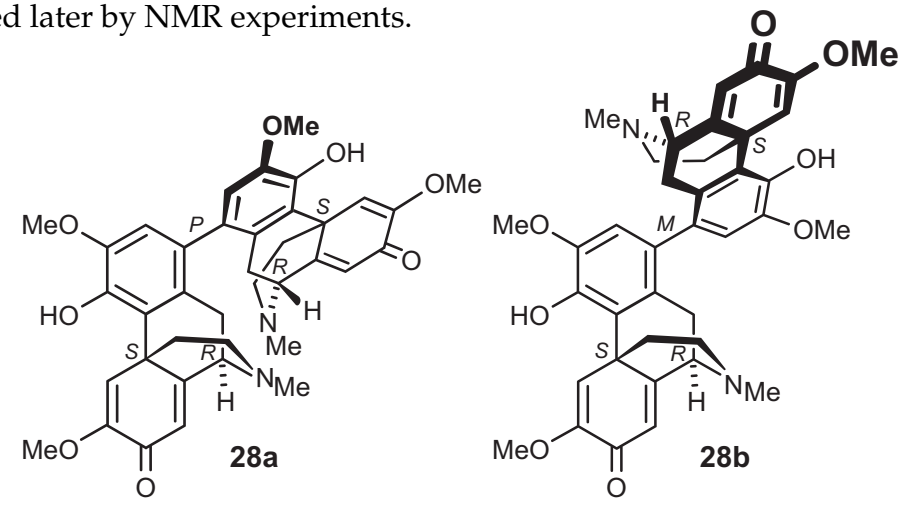


Fig. 8.6 The saludimerines A (**28a**) and B (**28b**)

The present work clearly shows that the circular dichroism of complex organic compounds has to be interpreted very carefully. It is quite comfortable to assign the absolute configuration of a molecule by comparison of its CD spectrum with that of a stereochemically already known compound, but as one can see in the present examples a misassignment of the absolute configuration can happen very easily despite an apparently good agreement. Only enantiomers or very simple derivatives with enantiomeric molecule frameworks can be elucidated unequivocally by comparison of experimental CD spectra. However, comparing CD spectra of diastereomers or even of constitutionally different compounds must be done with the required caution.

Due to the high demands of the investigated structures made to the used approach, the limitations of the used methodology were shown twice. In the case of xestodecalactone B (*cis*-**19**) the small energetic difference of opposite conformers existing at room temperature could not be differentiated. In the second case – studying the saludimerines A (**28a**) and B (**28b**) – the CD spectra of the two atropo-diastereomers were calculated in very good agreement with the experimental ones, but an assignment of their axial absolute configuration could not be made: the difference between their CD spectra was too small to be realized by the applied CNDO/S-CI formalism.

An extension of the applicability of the used method should achieve by using **semiempirical MD techniques**. But at the moment this approach may only be useful for the investigation of very small systems because of the high demand of computational resources. There is also some room for improvements of the conformational analysis during the BM approach by **using *ab initio* methods** more intensively – as they were applied in single examples of this work – instead of the usually performed semiempirical calculations. The qualities of both the geometries and the heats of formation should be enhanced.

The calculation of the rotational strengths should likewise benefit from the **application of NDDO based approaches** (instead of the currently used CNDO formalism) as well as from the consideration of **multiple excitations** (instead of single excitations) during the configuration interaction calculations. Work for this is in progress in our group by K. Maksimenka and M. Reichert.

Furthermore a **stronger consideration of solvent effects** on the studied molecules is desirable during MD simulations (*e. g.* by the use of semiempirical approaches) and during conformational analyses (*e. g.* by the use of the semiempirical program package Amsol[146]). But also during CD calculations there would be sometimes a possibility to improve the calculated CD spectra (the used program package bdzdo/mcdspd is not able to do so).

Finally **investigations of low-temperature circular dichroism**, which are in progress in our working group by M. Dreyer and K. Maksimenka, should lead to simpler experimental CD spectra by reducing the number of populated conformers. The CD spectra of organic molecules thus obtained should be calculated more easily by the used methods.

Anhang

A Verwendete Programme und Verfahren

Es kamen während der Durchführung der vorliegenden Arbeit folgende Programme und Verfahren zum Einsatz:

Startgeometrien: Die Startgeometrien der Verbindungen wurden mit der graphischen Benutzeroberfläche des Programmpakets Sybyl[88] erzeugt und mit Kraftfeld-Methoden (MM3[82] Tripos[89,90]) voroptimiert.

Konformationsanalysen: Hier kam zur Durchführung von Geometrieoptimierungen und Reaktionskoordinaten unter Verwendung der semiempirischen AM1[142]- und PM3[143]-Parametrisierung das Programmpaket vamp[284] in den Versionen 5.0 (IRIX), 5.5 (Linux), 6.0 (IRIX), 6.5 (IRIX) und 7.0 (IRIX) zum Einsatz. Für die Durchführung der Dichtefunktional- (DFT-) und *Ab-initio*-Konformationsanalysen wurden die Programmpakete gaussian98[285] und turbomole[286] verwendet. Weitehin wurde im Rahmen einer Konformationsanalyse der in Sybyl[88] implementierte Random-Search-Algorithmus eingesetzt. Es wurden, auf dem Tripos-Kraftfeld[89,90] basierend, maximal 6000 Cyclen berechnet und nur Moleküle gespeichert, deren Energien nicht über 12 $kcal \cdot mol^{-1}$ über der des globalen Minimums lagen. Als Abbruchkriterium wurde eingestellt, daß die Suche beendet werden sollte, sobald ein Konformer mehr als sechs Mal gefunden worden war, auch wenn noch nicht die maximale Anzahl der Cyclen erreicht worden war.

MD-Simulationen: Die Durchführung der Kraftfeld-basierten Molekulardynamik-Simulationen erfolgte ebenfalls mit dem Programmpaket Sybyl[88] (MM3,[82] Tripos[89,90]). Als Gesamtdauer der Simulationen wurde eine Länge von 500 ps gewählt, wobei alle 0.5 ps eine Geometrie aus dem MD-Lauf extrahiert wurde. Die Schrittweite der Tripos-Simulationen wurde auf 0.5 fs, die der MM3-Berechnungen – dank

des hier eingesetzten Shake-Algorithums[287] – auf 2.0 fs eingestellt. Zur Berücksichtigung von Lösungsmittel-Einflüssen wurde immer eine Dielektrizitätskonstante von 13 gewählt, da dies einer ethanolischen Lösung – in der auch die experimentellen Messungen durchgeführt wurden (Anh. C, S. 156) – entspricht.[288] Zur Einhaltung einer konstanten Simulations-Temperatur wurde diese an ein virtuelles Wärmebad gekoppelt.[92]

CD/UV-Spektren: Die Spektren-Berechnung erfolgte unter Verwendung des CNDO/2S[129]-basierten Programmpakets bdzdo/mcdspd.[148] Dabei wurde zunächst mit dem Programm bdzdo[148] durch eine Configuration-Interaction-Rechnung (CI-Rechnung) die CI-Wellenfunktionen des Grundzustandes und entsprechend vieler angeregter Zustände berechnet, daß alle n-π^*- und π-π^*-Übergänge berücksichtigt wurden. Anschließend wurden mit dem Programm mcdspd[148] die Rotationsstärken nach der Rosenfeld-Formel[99] [Gl. (2.33), S. 27] – und damit die $\Delta\varepsilon$-Werte der Übergänge – berechnet. Da der Beitrag jedes Einzel-Spektrums vom Energieinhalt ΔH_f des zugehörigen Konformers abhängig ist, führte man hierzu eine Boltzmann-Wichtung mit dem Wichtungsfaktor

$$p_i = \frac{\mathrm{e}^{-\frac{\Delta H_f}{RT}}}{\sum_i \mathrm{e}^{-\frac{\Delta H_f}{RT}}} \tag{A.1}$$

der einzelnen Konformere i durch. p_i gibt den Beitrag jedes Einzel-Spektrums zum Gesamt-Spektrum wieder. Damit der Linienbreite der Übergänge im Spektrum Rechnung getragen und dem Spektrum seine endgültige Form gegeben werden konnte, multiplizierte man die so erhaltenen Spektren mit der empirischen Linienformfunktion

$$\sigma_{0a}(\lambda) = -\frac{1}{\Delta m\sqrt{\pi}} \cdot \mathrm{e}^{\left(\frac{\lambda-\lambda_a}{\Delta m}\right)^2} \quad . \tag{A.2}$$

B Eingesetzte Hardware

Soweit nicht anders angegeben, befindet sich die benutzte Hardware im Institut für Organische Chemie, Universität Würzburg.

Konformationsanalysen

- SGI Indigo R4000 (vamp 5.0)
- SGI Indy R4400 (vamp 5.0)
- SGI Octane R10000 (vamp 6.0/6.5/7.0)
- SGI O2 R10000 (vamp 6.0/6.5/7.0)
- Linux P6 150MHz Workstations (vamp 5.5)
- Linux PII$_{/2}$ 266MHz Workstation (vamp 5.5)
- Linux PII$_{/2}$ 400MHz Workstations (vamp 5.5)
- Linux PIII$_{/2}$ 450MHz Workstations (vamp 5.5)

MD-Simulationen

- SGI Octane R10000 (Sybyl 6.5)
- SGI O2 R10000 (Sybyl 6.5)

CD-Berechnungen

- Linux P6 150MHz Workstations (bdzdo/mcdspd)
- Linux PII$_{/2}$ 266MHz Workstation (bdzdo/mcdspd)
- Linux PII$_{/2}$ 400MHz Workstations (bdzdo/mcdspd)
- Linux PIII$_{/2}$ 450MHz Workstations (bdzdo/mcdspd)

***Ab-initio*- und DFT-Berechnungen**

- Linux PII$_{/2}$ 400MHz Workstations (gaussian98,turbomole)
- Linux PIII$_{/2}$ 450MHz Workstations (gaussian98,turbomole)
- CRAY T90$_{/4}$, Leibniz-Rechenzentrum München (gaussian98)
- VPP700$_{/52}$, Leibniz-Rechenzentrum München (gaussian98)
- VPP300$_{/4}$, Rechenzentrum der Universität Würzburg (gaussian98)
- Cray J90$_{/12}$, Hochleistungsrechenzentrum Jülich (turbomole)
- Cray T3E-600$_{/512}$, Hochleistungsrechenzentrum Jülich (turbomole)
- Cray T3E-1200$_{/512}$, Hochleistungsrechenzentrum Jülich (turbomole)

C Experimentalteil

Die Aufnahme der experimentellen CD-Spektren erfolgte auf CD6- und Jasco-715-Spektrometer (Jobin Yvon, Frankreich bzw. Jasco Deutschland, Groß-Umstadt) bei Raumtemperatur unter Verwendung von Ethanol als Lösungsmittel. Die Meßparameter bzw. Referenzen auf diese sind in den Tabellen C.1 und C.2 aufgelistet.

Tab. C.1 Meßparameter der im Rahmen dieser Arbeit gemessenen CD-Spektren

Verbindung	Schichtdicke	CD-Gerät	Abbildung
(*R*)-Thalidomid [(*R*)-**3**]	0.2 mm	Jasco-715	Abb. 4.13 (S. 49)
(*S*)-Thalidomid [(*S*)-**3**]	0.2 mm	Jasco-715	Abb. 4.13 (S. 49)
Xestodecalacton A (**18**)	0.2 mm	Jasco-715	Abb. 5.17 (S. 69)
Xestodecalacton B (*cis*-**19**)	0.2 mm	Jasco-715	Abb. 5.17 (S. 69)
Xestodecalacton B (*trans*-**19**)	0.1 mm	Jasco-715	Abb. 5.17 (S. 69)
Isoplagiochin C (**22**)	0.5 mm	Jasco-715	Abb. 6.25 (S. 103)
Rocaglamid AG (**25**)	0.5 mm	CD6	Abb. 6.46 (S. 126)
Rocaglamid AE (**26**)	0.5 mm	CD6	Abb. 6.46 (S. 126)
Rocaglamid AN (**27**)	0.5 mm	CD6	Abb. 6.46 (S. 126)
Saludimerin A (**28a**)	0.2 mm	Jasco-715	Abb. 6.53 (S. 132)
Saludimerin A (**28b**)	0.2 mm	Jasco-715	Abb. 6.53 (S. 132)

Tab. C.2 Referenzen auf die Arbeiten von Kooperationspartnern die CD-Spektren gemessen haben, die in dieser Arbeit abgebildet sind

Verbindung	Abbildung	Ref.
Dioncophyllin A (**6**)	Abb. 3.3 (S. 36)	Lit. 135
Ringöffnungsprodukt **7** (HPLC-CD)	Abb. 4.2 (S. 40)	Lit. 162
Ringöffnungsprodukt **8** (HPLC-CD)	Abb. 4.6 (S. 44)	Lit. 175
rac-Thalidomid (*rac*-**3**) (HPLC-CD)	Abb. 4.13 (S. 49)	Lit. 184
rac-5′-Hydroxythalidomid (*rac*-**9**) (HPLC-CD)	Abb. 4.13 (S. 49)	Lit. 184
rac-5-Hydroxythalidomid (*rac*-**10**) (HPLC-CD)	Abb. 4.13 (S. 49)	Lit. 184
Knipholon (**11**), Knipholon-Anthron **12**	Abb. 5.2 (S. 57)	Lit. 162
rac-Dioncophyllin E (*rac*-**13**) (HPLC-CD)	Abb. 5.4 (S. 59)	Lit. 184
Antidesmon (**14**), *N*-Methylantidesmon (**15**)	Abb. 5.9 (S. 62)	Lit. 137
Erythroceylanin A (**16**)	Abb. 5.13 (S. 65)	Lit. 227
Ancistrogriffin A (**20**), Ancistrogriffin C (**21**)	Abb. 6.3 (S. 80)	Lit. 212
Involutin (**49**), Chamonixin (**50**)	Abb. 6.39 (S. 119)	Lit. 266
Involutin-Tetramethylether **23** und **24**	Abb. 6.41 (S. 120)	Lit. 289

D Abkürzungsverzeichnis

$[\alpha]_D$	Drehwert
ΔH_f	Bildungsenthalpie
AM1	Austin Model 1
B3LYP	Becke3 Lee Young Parr
ber.	berechnet
BM	Boltzmann
CD	Circular-Dichroismus
CI	Configuration Interaction
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
CVFF	Consistent Valence Force Field
DFT	Density Functional Theory
E. r.	Enantiomeric Ratio
Et	Ethyl
exp.	experimentell
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap
kcal	Kilokalorie
LCAO	Linear Combination of Atomic Overlap
lcpl	links-circular polarisiertes Licht
MD	Molekulardynamik
Me	Methyl
MINDO	Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap
mm	Millimeter
MM3	Molecular Mechanics Model 3

MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap
MRD-CI	Multi Reference Single and Double CI
mV	Millivolt
NBoc	2-Nitrobenzyloxycarbonyl
n. b.	nicht bekannt
NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap
NIQ	Naphthylisochinolin-Alkaloide (Naphthylisoquinoline Alkaloids)
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
ORD	Optische Rotationsdispersion
PM3	Pertubational Model 3
ps	Picosekunde
rcpl	rechts-circular polarisiertes Licht
RMS	Root Mean Square
ROESY	Rotating Frame Overhauser Enhancement Spectroscopy
RPA	Random Phase Approximation
RT	Raumtemperatur
SCI	Single Configuration Interaction
TFA	Trifluoressigsäure
TZP	Triple Zeta with Polarization
pe	pseudo-enantiomer
UV	Ultraviolett

Literatur

[1] F. Lichtenthaler, *Nachr. Chem.* **2002**, *50*, 1342–1345.

[2] H. Kunz, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4619–4632; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 4439–4451.

[3] H. Kubinyi, H. J. Böhm, G. Klebe, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1996**.

[4] L. Carroll, *Alice – Hinter den Spiegeln*, Macmillan & Co., London, **1871**.

[5] G. Kuschinsky, H. Lüllmann, *Pharmakologie und Toxikologie*, Thieme, Stuttgart, New York, 12. Aufl., **1997**.

[6] G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler, in: *Prog. Chem. Org. Natl. Prod.* (Hrsg. W. Herz, H. Falk, G. Kirby, R. Moore, C. Tamm), Springer Verlag, Wien, New York, Bd. 82, **2001**, S. 1–249.

[7] P. Höglund, T. Eriksson, S. Björkman, *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **1998**, *26*, 363–383.

[8] T. Eriksson, S. Björkman, B. Roth, P. Höglund, *J. Pharm. Pharmacol.* **2000**, *52*, 807–817.

[9] S. Wendt, M. Finkam, W. Winter, J. Ossig, G. Raabe, K. Zwingenberger, *Chirality* **1996**, *8*, 390–396.

[10] W. G. McBride, *Lancet* **1961**, *2*, 1358.

[11] W. Lenz, *Dtsch. Med. Wochenschr.* **1961**, *86*, 2555–2556.

[12] W. Lenz, *Teratology* **1988**, *38*, 203–215.

[13] L. Pasteur, *C. R. Acad Sci. Paris* **1850**, *31*, 480–483; *Alembic Club Reprint*, No. 14, Livingstone, Edinburgh, **1850**, S. 30–31.

[14] J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. Fr. [2]* **1874**, *22*, 337–347.

[15] J. H. van't Hoff, *Arch. Néerlandaises des Sciences Exactes et Naturelles* **1874**, *9*, 445–454.

[16] J. H. van't Hoff, *Chemistry in Space*, Oxford, **1891**.

[17] F. Kaufler, *Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 3250–3252.

[18] P. Maitland, W. H. Mills, *Nature* **1935**, *135*, 994.

[19] G. H. Christie, J. Kenner, *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 614–620.

[20] G. Snatzke, *Chem. Unserer Zeit* **1981**, *15*, 78–87.

[21] G. Snatzke, *Chem. Unserer Zeit* **1982**, *16*, 160–168.

[22] N. Harada, K. Nakanishi, *Circular Dichroic Spectroscopy – Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*, Oxford University Press, Oxford, **1983**.

[23] K. Nakanishi, N. Berova, R. Woody, *The Exciton Chirality Method in Circular Dichroism, Principles and Applications*, VCH Wiley, Weinheim, New York, **1994**.

[24] N. Berova, K. Nakanishi, R. W. Woody, *Circular Dichroism*, Wiley-VCH, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 2. Aufl., **2000**.

[25] A. Rodger, B. Nordén, *Circular Dichroism & Linear Dichroism*, Oxford University Press, Oxford, **1997**.

[26] W. Kuhn, R. Rometsch, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1080–1102.

[27] S. F. Mason, R. H. Seal, D. R. Roberts, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1671–1682.

[28] I. Tinoco, *Adv. Chem. Phys.* **1962**, *4*, 113–160.

[29] P. A. Bayley, E. B. Nielson, J. A. Schellmann, *J. Phys. Chem.* **1969**, *73*, 228–243.

[30] R. J. Buenker, S. D. Peyerimhoff, *Theor. Chim. Acta* **1974**, *35*, 33–58.

[31] R. J. Buenker, S. D. Peyerimhoff, *Theor. Chim. Acta* **1975**, *39*, 217–228.

[32] D. Wortmann-Saleh, S. Grimme, B. Engels, D. Müller, F. Vögtle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, 1185–1189.

[33] N. Harada, H. Ono, H. Uda, M. Parveen, N. U. Khan, B. Achari, P. K. Dutta, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7687–7692.

[34] G. Bringmann, K.-P. Gulden, H. Busse, J. Fleischhauer, B. Kramer, E. Zobel, *Planta Med.* **1992**, *58 (Suppl. 1)*, 705.

[35] J. Fleischhauer, A. Koslowski, B. Kramer, E. Zobel, G. Bringmann, K.-P. Gulden, T. Ortmann, B. Peter, *Z. Naturforsch.* **1993**, *48b*, 140–148.

[36] G. Bringmann, K.-P. Gulden, H. Busse, J. Fleischhauer, B. Kramer, E. Zobel, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3305–3312.

[37] S. Grimme, *Phys. Lett.* **1996**, *259*, 128–137.

[38] F. Pulm, J. Schramm, H. Lagier, J. Hormes, S. Grimme, S. D. Peyerimhoff, *Chem. Phys.* **1997**, *224*, 143–150.

[39] S. Grimme, J. Harren, A. Sobanski, F. Vögtle, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1491–1509.

[40] S. Grimme, W. Mennicke, F. Vögtle, M. Nieger, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 521–527.

[41] Q. Chen, D. Powers, A. G. Pinkus, *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 8451–8458.

[42] J. Sandström, *Chirality* **2000**, *12*, 162–171.

[43] G. Bringmann, S. Busemann, in: *Natural Product Analysis* (Hrsg. P. Schreier, M. Herderich, H. U. Humpf, W. Schwab), Vieweg, Wiesbaden, **1998**, S. 195–212.

[44] G. Bringmann, in: *The Alkaloids* (Hrsg. A. Brossi), Academic Press, New York, Bd. 29, **1986**, S. 141–184.

[45] G. Bringmann, F. Pokorny, in: *The Alkaloids* (Hrsg. G. A. Cordell), Academic Press, New York, Bd. 46, **1995**, S. 127–271.

[46] G. Bringmann, M. Stahl, K.-P. Gulden, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2817–2822.

[47] G. Bringmann, K.-P. Gulden, Y. F. Hallock, K. P. Manfredi, J. H. Cardellina II, M. R. Boyd, B. Kramer, J. Fleischhauer, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7807–7814.

[48] G. Bringmann, K.-P. Gulden, S. Busemann, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1245–1253.

[49] G. Bringmann, W. Saeb, J. Kraus, R. Brun, G. François, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3523–3531.

[50] J. Mühlbacher, Diplomarbeit, Universität Würzburg **1998**.

[51] G. Bringmann, J. Mühlbacher, C. Repges, J. Fleischhauer, *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 1273–1278.

[52] G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler, *Synthesis* **1999**, 525–558.

[53] G. Bringmann, S. Tasler, in: *Current Trends in Organic Synthesis* (Hrsg. C. Scolastico, F. Nicotra), Plenum Publishing Corporation, New York, **1999**, S. 105–116.

[54] G. Bringmann, D. Menche, J. Mühlbacher, M. Reichert, N. Saito, S. Pfeiffer, B. Lipshutz, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2833–2836.

[55] G. Bringmann, S. Tasler, H. Endress, J. Mühlbacher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 761–762.

[56] M. Meyring, J. Mühlbacher, K. Messer, N. Kastner-Pustet, G. Bringmann, A. Mannschreck, G. Blaschke, *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 3726–3735.

[57] G. Bringmann, D. Menche, J. Kraus, J. Mühlbacher, K. Peters, E.-M. Peters, R. Brun, M. Bezabih, B. M. Abegaz, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5595–5610.

[58] G. Bringmann, K. Messer, K. Wolf, J. Mühlbacher, M. Grüne, R. Brun, A. M. Louis, *Phytochemistry* **2002**, *60*, 389–397.

[59] A. Buske, S. Busemann, J. Mühlbacher, J. Schmidt, A. Porzel, G. Bringmann, G. Adam, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1079–1086.

[60] G. Bringmann, J. Schlauer, H. Rischer, M. Wohlfarth, J. Mühlbacher, A. Buske, A. Porzel, J. Schmidt, G. Adam, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3691–3695.

[61] G. Bringmann, C. Günther, J. Mühlbacher, M. D. L. P. Gunathilake, A. Wickramasinghe, *Phytochemistry* **2000**, *53*, 409–416.

[62] G. Bringmann, G. Lang, J. Mühlbacher, K. Schaumann, S. Steffens, W. E. G. Müller; Sorbicillacton A und Sorbicillacton-A-Derivate; Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung. German Patent Application, filed 21.08.02.

[63] G. Bringmann, G. Lang, J. Mühlbacher, K. Schaumann, S. Steffens, P. G. Rytik, P. Hentschel, J. Morschhäuser, W. E. G. Müller, *Progr. Mol. Subcell. Biol.*, Springer, Berlin, 2003 S. im Druck.

[64] R. A. Edrada, M. Heubes, G. Brauers, V. Wray, A. Berg, U. Gräfe, M. Wohlfarth, J. Mühlbacher, K. Schaumann, Sudarsono, G. Bringmann, P. Proksch, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1598–1604.

[65] G. Bringmann, J. Mühlbacher, M. Michel, M. Heubes, G. Lang, B. Engels, in Vorbereitung.

[66] G. Bringmann, J. Mühlbacher, M. Dreyer, J. Kolz, A. Speicher, in Vorbereitung.

[67] R. Feling, K. Polborn, W. Steglich, J. Mühlbacher, G. Bringmann, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7857–7863.

[68] M. Dreyer, B. W. Nugroho, F. I. Bohnenstengel, V. Wray, L. Witte, G. Bringmann, J. Mühlbacher, M. Herold, P. D. Hung, L. C. Kiet, P. Proksch, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 415–420.

[69] P. Proksch, B. W. Nugroho, V. Wray, M. Dreyer, G. Bringmann, J. Mühlbacher, K. Messer, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 80–85.

[70] G. Bringmann, J. Mühlbacher, M. Dreyer, W. Eisenreich, F. Bracher, in Vorbereitung.

[71] U. Burkert, N. L. Allinger, *Molecular Mechanics*, American Chemical Society, Washington, DC, **1982**.

[72] A. K. Rappé, C. J. Casewit, *Molecular Mechanics across Chemistry*, University Science Books, Sausalito, California, **1997**.

[73] R. Haberlandt, S. Fritzsche, G. Peinel, K. Heinzinger, *Molekulardynamik – Grundlagen und Anwendungen*, Vieweg, Braunschweig, Wiesbaden, **1995**.

[74] J. Fleischhauer, J. Grötzinger, B. Kramer, P. Krüger, A. Wollmer, R. W. Woody, E. Zobel, *Biophys. Chem.* **1994**, *49*, 141–152.

[75] W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1020–1055; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 992–1023.

[76] R. W. Kunz, *Molecular Modelling für Anwender*, Teubner, Stuttgart, **1991**.

[77] N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8127–8134.

[78] N. L. Allinger, Y. H. Yuh, J. H. Lii, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8551–8565.

[79] J. H. Li, N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8566–8575.

[80] J. H. Li, N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8576–8582.

[81] W. Cui, F. Li, N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2943–2951.

[82] *MM3-Modul (Sybyl)*, Tripos Associates, 1699 St. Hanley Road, Suite 303, St. Louis, MO, 63144.

[83] S. J. Weiner, P. A. Kollmann, D. T. Nguyen, D. A. Case, *J. Comput. Chem.* **1986**, *7*, 230–252.

[84] *Groningen Molecular Simulation (GROMOS) library manual*, W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, Bionas, Groningen, **1987**.

[85] J. Hermans, H. J. C. Berendsen, W. F. van Gunsteren, J. P. M. Postma, *Biopolymers* **1984**, *23*, 1513–1518.

[86] B. R. Brooks, R. E. Bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 187–190.

[87] *Discover 3.0.0*, Biosym/MSI, San Diego, **1996**.

[88] *Sybyl*, Tripos Associates, 1699 St. Hanley Road, Suite 303, St. Louis, MO, 63144.

[89] M. Clark, R. D. Cramer III, N. van Opdenbosch, *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 982–1012.

[90] J. R. Maple, M.-J. Hwang, T. P. Stockfisch, U. Dinur, M. Waldman, C. S. Ewing, A. T. Hagler, *J. Comput. Chem.* **1994**, *15*, 162–182.

[91] P. W. Atkins, *Physikalische Chemie*, VCH Wiley, Weinheim, New York, **1990**.

[92] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, A. DiNola, J. R. Haak, *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 3684–3690.

[93] M. Frank, Dissertation, Universität Heidelberg **2000**.

[94] M. Klessinger, *Physikalische organische Chemie*, Bd. 1, Weinheim, New York, **1982**.

[95] M. Klessinger, J. Michl, *Physikalische organische Chemie*, Bd. 3, VCH Wiley, Weinheim, New York, **1989**.

[96] H. Eyring, H.-C. Liu, D. Caldwell, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 525–540.

[97] D. R. Hartree, *Proc. Camb. Phil. Soc.* **1928**, *24*, 89–95.

[98] G. Snatzke, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 380–393; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 363–377.

[99] L. Rosenfeld, *Z. Phys.* **1928**, *52*, 161–174.

[100] C. Hammond, *The Basics of Crystallography and Diffraction*, Oxford University Press, Oxford, **1997**.

[101] J.-P. Glusker, K. N. Trueblood, *Crystal Structure Analysis - A Primer*, Oxford University Press, Oxford, **1985**.

[102] E. L. Eliel, S. H. Wilen, in: *Organische Stereochemie* (Hrsg. H. Hopf, J. Mulzer), VCH Wiley, Weinheim, New York, **1998**.

[103] G. Bringmann, T. Geuder, M. Rübenacker, R. Zagst, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2067–2070.

[104] M. Gill, A. Gimènez, A. G. Jhingran, A. R. Palfreyman, *Aust. J. Chem.* **1991**, *43*, 1475–1478.

[105] G. Bringmann, M. Münchbach, M. Michel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3167–3176.

[106] G. Bringmann, W. Saeb, D. Koppler, G. François, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13409–13418.

[107] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549.

[108] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519.

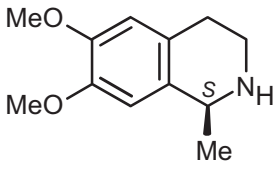
[109] I. Ohtani, T. Kusumi, M. O. Ishitsuka, H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3147–3150.

[110] I. Ohtani, T. Kusumi, M. O. Ishitsuka, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092–4096.

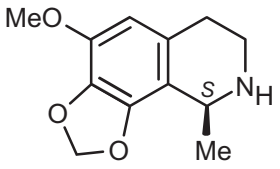
[111] S. A. Westwood, D. E. Games, L. Sheen, *J. Chromatogr.* **1981**, *204*, 103–107.

[112] G. Bringmann, K. Messer, M. Wohlfarth, J. Kraus, K. Dumbuya, M. Rückert, *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 2678–2686.

[113] J. C. Craig, S.-Y. C. Lee, R. P. K. Chan, I. Y.-F. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7996–8002. Beispiel für Substanzen gleicher Absolutkonfiguration deren CD–Spektrum teilweise sogar spiegelbildlich sind:



Salsolidin (**56**)



Anhalonidin (**57**).

[114] Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka, H. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1384–1394.

[115] L. Lian-niang, Q. Xiang-jun, G. Da-lun, K. Man, *Planta Med.* **1988**, *54*, 45–46.

[116] J.-S. Liu, L. Li, *Phytochemistry* **1995**, *38*, 241–245.

[117] D. W. Sears, S. Beychok, in: *Physical Principles and Techniques of Protein Chemistry Part C* (Hrsg. S. J. Leech), Wiley Interscience, New York, **1973**, S. 445–593.

[118] G. Snatzke, P. C. Ho, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3645–3655.

[119] G. Snatzke, M. Kajtár, R. Werner-Zamojska, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 281–288.

[120] K. Mislow, E. Bunnenberg, R. Records, K. Wellmann, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1342–1349.

[121] N. Harada, S. L. Chen, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5345–5352.

[122] N. Harada, Y. Takuma, H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4029–4036.

[123] B. Feringa, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2547–2557.

[124] G. Solladie, G. Gottarelli, *Tetrahedron* **1987**, *97*, 5345–5352.

[125] K. Koyama, S. Aida, S. Natori, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2259–2261.

[126] T. Hattori, K. Sakurai, N. Kioke, S. Miyano, H. Goto, F. Ishiya, N. Harada, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9086–9087.

[127] G.-I. Nonaka, O. Kawahara, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 3906–3914.

[128] F. Hashimoto, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1676–1684.

[129] J. Del Bene, H. H. Jaffé, *J. Chem. Phys.* **1968**, *48*, 1807–1813.

[130] K. Krohn, K. Steingröver, F. Zsila, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1961–1964.

[131] L. Lončar-Thomašcović, R. Šarac Arneri, A. Hergold-Brundić, A. Nagel, M. Mintas, J. Sandström, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 479–494.

[132] V. Buß, K. Kolster, *Chem. Phys.* **1996**, *203*, 309–316.

[133] K. Krogh-Jespersen, M. A. Ratner, *Theor. Chim. Acta* **1978**, *47*, 283–296.

[134] G. Uray, P. Verdino, F. Belaj, C. O. Kappe, W. M. F. Fabian, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6685–6694.

[135] K.-P. Gulden, Dissertation, Universität Würzburg **1996**.

[136] M. Stahl, Diplomarbeit, Universität Würzburg **1994**.

[137] S. Busemann, Dissertation, Universität Würzburg **1999**.

[138] J. Kraus, Dissertation, Universität Würzburg **2001**.

[139] G. Bringmann, M. Ochse, K. Wolf, J. Kraus, K. Peters, E.-M. Peters, M. Herderich, L. Akè Assi, F. K. Tayman, *Phytochemistry* **1999**, *51*, 271–276.

[140] G. Bringmann, J. Kraus, U. Schmitt, C. Puder, A. Zeeck, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2729–2734.

[141] G. Bringmann, A. Hamm, J. Kraus, M. Ochse, A. Noureldeen, D. Jumbam, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1983–1987.

[142] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Steward, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902–3909.

[143] J. J. P. Steward, *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209–264.

[144] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* **1964**, *136B*, 864–871.

[145] W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev.* **1965**, *140A*, 1133–1138.

[146] *AMSOL-Version 5.4. Quantum Chemistry Program Exchange Program 606, based in part on AMPAC-version 2.1 by D. A. Liotard, E. F. Healy, J. M. Ruiz, M. J. S. Dewar and on the EF routines by F. Jensen.*, G. D. Hawkins, G. C. Lynch, D. J. Giesen, I. Rossi, J. W. Storer, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, Department of Chemistry, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota 55455-0431, USA and D. A. Liotard, Laboratoire de Physico-Chimie Theorique, Université de Bordeaux I33405 Talence, France.

[147] G. Bringmann, D. Vitt, J. Kraus, M. Breuning, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10691–10698.

[148] *Programm Paket BDZDO/MCDSPD*, J. W. Downing, J. Michl, Department of Chemistry and Biochemistry, University of Colorado, Boulder, USA, modifiziert von J. Fleischhauer, W. Schleker und B. Kramer; Portierung auf Linux von K.-P. Gulden.

[149] W. Kutzelnigg, *Einführung in die Theoretische Chemie*, VCH, Weinheim, **1978**.

[150] M. H. McCormick, W. M. Stark, G. E. Pittenger, R. C. Pittenger, G. M. McGuire, *Antibiot. Annu.* **1955-56**, 606–611.

[151] D. H. Williams, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 469–477.

[152] M. Foldes, R. Munro, T. C. Sorrell, S. Shankar, M. Toohey, *J. Antimicrob. Chemother.* **1983**, *11*, 21–26.

[153] K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230–2287; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2096–2152.

[154] D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1264–1286; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1172–1193.

[155] C. M. Harris, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4293–4295.

[156] D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. K. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2864–2868; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2700–2704.

[157] K. C. Nicolaou, S. Natarajan, H. Li, N. F. Jain, R. Hughes, M. E. Solomon, J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, M. Takayanagi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2872–2878; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2708–2714.

[158] K. C. Nicolaou, N. F. Jain, S. Natarajan, R. Hughes, M. E. Solomon, H. Li, J. M. Ramanjulu, M. Takayanagi, A. E. Koumbis, T. Bando, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2879–2881; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2714–2717.

[159] K. C. Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2881–2883; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2717–2719.

[160] D. L. Boger, S. Miyazaki, S. H. Kim, J. H. Wu, O. Loiseleur, S. L. Castle, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3226–3227.

[161] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchel, N. F. Jain, N. Winssinger, R. Hughes, T. Bando, *Angew. Chem.* **1998**, *111*, 253–257; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *38*, 240–244.

[162] D. Menche, Dissertation, Universität Würzburg **2002**.

[163] D. P. Chakraborty, in: *The Alkaloids* (Hrsg. A. Brossi), Academic Press, New York, Bd. 44, **1993**, S. 257–364.

[164] H. Furukawa, *Trends Het. Chem.* **1993**, *3*, 185–197.

[165] H. Furukawa, T.-S. Wu, T. Ohtha, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4202–4205.

[166] M. T. H. Nutan, C. M. Hasan, M. A. Rashid, *Fitoterapia* **1999**, *70*, 130–133.

[167] S. Tasler, G. Bringmann, *Chem. Record* **2002**, *2*, 114–127.

[168] C. Ito, Y. T. M. Omura, I. Kajiura, H. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 2096–2100.

[169] Y. S. Wang, H. P. He, X. Hong, Q. Zhao, X. J. Hao, *Chin. Chem. Lett.* **2002**, *13*, 849–850.

[170] G. Bringmann, A. Ledermann, G. François, *Heterocycles* **1995**, *40*, 293–300.

[171] G. Lin, A. Zhang, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7163–7171.

[172] G. Bringmann, A. Ledermann, J. Holenz, M.-T. Kao, U. Busse, H. G. Wu, G. François, *Planta Med.* **1998**, *64*, 54–57.

[173] A. Zhang, G. Lin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1021–1023.

[174] G. Bringmann, S. Tasler, H. Endress, J. Kraus, K. Messer, M. Wohlfarth, W. Lobin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2703–2711.

[175] S. Tasler, Dissertation, Universität Würzburg **2000**.

[176] A. Ledermann, Dissertation, Universität Würzburg **1996**.

[177] G. Bringmann, A. Ledermann, M. Stahl, K.-P. Gulden, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9353–9360.

[178] H. Koch, *Sci. Pharm.* **1981**, *49*, 67–99.

[179] T. Parman, M. J. Wiley, P. G. Wells, *Nature Med.* **1999**, *5*, 582–585.

[180] G. Blaschke, H. P. Kraft, K. Fickentscher, F. Köhler, *Arzneim. Forsch.* **1979**, *29*, 1640–1642.

[181] C. Marvick, *J. Am. Med. Assoc.* **1997**, *278*, 1135–1137.

[182] M. Meyring, C. Mühlenbrock, G. Blaschke, *Electrophoresis* **2000**, *21*, 3270–3280.

[183] T. Eriksson, S. Björkman, B. Roth, H. Björk, P. Höglund, *J. Pharm. Pharmacol.* **1998**, *50*, 1409–1416.

[184] K. Messer, Dissertation, Universität Würzburg **2002**.

[185] A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571–2577.

[186] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372–1377.

[187] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.

[188] R. H. Thomson, *Naturally Occurring Quinones: Recent Advances*, University Press, Cambridge, 3. Aufl., 1987 S. 345–526.

[189] E. Dagne, W. Steglich, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 1729–1731.

[190] E. Dagne, A. Yenesew, *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1440–1441.

[191] F. van Staden, S. E. Drewes, *Phytochemistry* **1994**, *35*, 685–686.

[192] G. Alemayehu, A. Hailu, B. M. Abegaz, *Phytochemistry* **1996**, *42*, 1423–1425.

[193] M. Bezabih, S. Motlhagodi, B. M. Abegaz, *Phytochemistry* **1997**, *46*, 1063–1067.

[194] M. Bezabih, B. M. Abegaz, *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1071–1073.

[195] G. Bringmann, D. Menche, M. Bezabih, B. M. Abegaz, R. Kaminsky, *Planta Med.* **1999**, *65*, 757–758.

[196] G. Bringmann, J. Kraus, D. Menche, K. Messer, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7563–7572.

[197] G. Bringmann, D. Menche, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1733–1736; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1687–1690.

[198] G. Bringmann, D. Menche, R. Brun, T. Msuta, B. M. Abegaz, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1107–1111.

[199] B. Abegaz, M. Bezabih, T. Msuta, R. Brun, D. Menche, J. Mühlbacher, G. Bringmann, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1117–1121.

[200] J. M. Watt, M. J. M. Watt, M. G. Breyer-Brandwijk, *The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa*, E. Livingstone, S. Livingstone, Edinburgh, **1962**.

[201] H. K. A. Shaw, *Kew Bull.* **1951**, 327–347.

[202] R. Schmid, *Botanisches Jahrb.* **1964**, *83*, 1–56.

[203] M. Lavault, J. Bruneton, *Planta Med. Suppl.* **1980**, 17–21.

[204] M. Lavault, Dissertation, Universität Angers **2000**.

[205] A. Engler, in: *Syllabus der Pflanzenfamilien*, Borntraeger, Berlin, Bd. II, **1964**, S. 163.

[206] K. Wolf, Dissertation, Universität Würzburg **2000**.

[207] R. Hegnauer, *Chemotaxonomie der Pflanzen*, Bd. 4, Birkhäuser, Basel, Stuttgart, **1966**.

[208] D. Frohne, U. Jensen, *Systematik des Pflanzenreiches*, G. Fischer, Jena, **1992**.

[209] A. Buske, Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg **2000**.

[210] G. Bringmann, H. Rischer, M. Wohlfarth, J. Schlauer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9905–9910.

[211] J. Mühlbacher, Bericht zum Fortgeschrittenen-Praktikum im Schwerpunktfach Organische Chemie, Universität Würzburg **1997**.

[212] M. Wohlfarth, Dissertation, Universität Würzburg **2002**.

[213] M. Lounasmaa, in: *The Alkaloids* (Hrsg. A. Brossi), Academic Press, New York, Bd. 33, **1988**, S. 1–81.

[214] R. L. Clarke, in: *The Alkaloids* (Hrsg. A. Brossi), Academic Press, New York, Bd. 16, **1977**, S. 83–180.

[215] O. E. Schulz, in: *Die natürlichen Pflanzenfamilien* (Hrsg. A. Engler), Wilhelm Engelmann, Leipzig, Bd. 19a, 2. Aufl., **1931**, S. 130–143.

[216] J. B. Harborne, H. Baxter, *Phytochemical Dictionary*, Taylor and Francis, London, Washington, **1993**.

[217] A. Brachet, O. Muñoz, M. Gupta, J.-L. Veuthey, P. Christen, *Phytochemistry* **1997**, *46*, 1439–1442.

[218] P. M. Rury, *J. Ethnopharmacol.* **1981**, *3*, 229–263.

[219] R. Hegnauer, *J. Ethnopharmacol.* **1981**, *3*, 279–292.

[220] E. Breitmaier, *Alkaloide*, Teubner, Stuttgart, **1997**.

[221] W. Steglich, B. Fugmann, S. Lange-Fugmann, *Römpp-Lexikon Naturstoffe*, Thieme, Stuttgart, **1997**.

[222] E. Teuscher, *Biogene Arzneimittel*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 5. Aufl., **1997**.

[223] H.-D. Schwind, *Kriminologie*, Kriminalistik Verlag, Heidelberg, **1998**.

[224] J. A. Nathanson, E. J. Hunnicutt, L. Kantham, C. Scavone, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 9645–9648.

[225] O. E. Schulz, in: *Das Pflanzenreich* (Hrsg. A. Engler), Wilhelm Engelmann, Leipzig, Bd. IV, **1907**, S. 134.

[226] B. M. Wadhwa, A. Weerasooriya, in: *A Revised Handbook to the Flora of Ceylon* (Hrsg. M. D. Dassanayake, W. D. Clayton), Rotterdam, Bd. 10, **1996**, S. 139–148.

[227] C. Günther, Diplomarbeit, Universität Würzburg **1999**.

[228] G. Fodor, F. Sóti, *J. Chem. Soc.* **1965**, 6830–6833.

[229] G. Fodor, F. Sóti, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *29*, 1917–1921.

[230] S. A. Sarma, W. E. G. Müller, *Secondary metabolites from marine sponges*, Akademie Gemeinnütziger Wissenschaften zu Erfurt, Ullstein-Mosby Verlag, Berlin, **1993**.

[231] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 75–125.

[232] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 7–55.

[233] C. Eder, P. Proksch, V. Wray, K. Steube, G. Bringmann, R. W. M. van der Soest, Sudarsono, E. Ferdinandus, L. A. Pattisina, S. Wiryowidagdo, W. Moka, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 184–187.

[234] Abb. von *Ircinia fasciculata* mit freundlicher Genehmigung von Manuel Mora (`http://www.animalesmarinos.com`).

[235] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme, Stuttgart, New York, **1991**.

[236] G. Bringmann, M. Wohlfarth, H. Rischer, J. Schlauer, R. Brun, *Phytochemistry* **2002**, *61*, 195–204.

[237] J.-E. Planchon, *Ann. Sci. Nat. Bot. Ser. 3* **1849**, *13*, 316–320.

[238] H. Rischer, Dissertation, Universität Würzburg **2002**.

[239] G. Bringmann, F. Teltschik, M. Michel, S. Busemann, M. Rückert, R. D. Haller, S. Bär, S. A. Robertson, R. Kaminsky, *Phytochemistry* **1999**, *52*, 321–332.

[240] G. Bringmann, K. Messer, R. Brun, V. Mudogo, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1096–1101.

[241] G. Schneider, *Pharmazeutische Biologie*, Bibliographisches Institut, Mannheim, 2. Aufl., **1985**.

[242] H. D. Zinsmeister, H. Becker, T. Eicher, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 134–151; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 130–147.

[243] H. D. Zinsmeister, H. Becker, T. Eicher, R. Mues, *Naturwiss. Rundschau* **1994**, *47*, 131–136.

[244] Y. Asakawa, in: *Bryophytes: Their Chemistry and Chemical Taxonomy (Proc. Phytochem. Soc. Eur. 29)* (Hrsg. H. D. Zinsmeister, R. Mues), Clarendon Press, Oxford, **1990**, S. 369–371.

[245] Y. Asakawa, in: *Prog. Chem. Org. Natl. Prod.* (Hrsg. E. Herz, G. W. Kirby, R. E. Moore, W. Steglich, C. Tamm), Springer, Wien, New York, Bd. 65, **1995**, S. 5–618.

[246] D. Gamenara, E. Pandolfi, J. Saldana, L. Dominguez, M. M. Martinez, G. Seoane, *Arzneimittel-Forschung* **2001**, *51*, 506–510.

[247] Y. Fukuyama, M. Kodama, Y. Asakawa, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* **2000**, *58*, 654–665; *CAS* **2000**, *133*, 135129.

[248] G. M. Geserü, M. Nogradi, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 69–75.

[249] G. M. Geserü, M. Nogradi, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1573–1576.

[250] U. Martini, J. Zapp, H. Becker, *Phytochemistry* **1998**, *47*, 89–96.

[251] A. Schmidt, Dissertation, Universität des Saarlandes **1996**.

[252] H. Anton, L. Kraut, R. Mues, M. I. Morales Z., *Phytochemistry* **1997**, *46*, 1069–1075.

[253] T. Hashimoto, S. Kanayama, Y. Kan, M. Tori, Y. Asakawa, *Chem. Lett.* **1996**, 741–742.

[254] T. Hashimoto, H. Irita, S. Takaoka, M. Tanaka, Y. Asakawa, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3153–3159.

[255] H. Anton, Dissertation, Universität des Saarlandes **2001**.

[256] G. Bott, L. D. Field, S. Sternhell, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5618–5626.

[257] R. R. Monaco, W. C. Gardiner, S. Kirschner, *Int. J. Quant. Chem.* **1999**, *71*, 57–62.

[258] A. C. Cope, K. Banholzer, H. Keller, B. A. Pawson, J. J. Whang, H. J. S. Winkler, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3644–3649.

[259] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokio, **1995**.

[260] S. Hauptmann, G. Mann, *Stereochemie*, Spektrum, Akad. Verl., Heidelberg, Berlin, Oxford, **1996**.

[261] M. Gill, W. Steglich, *Prog. Chem. Org. Natl. Prod.* **1987**, *51*, 1–317.

[262] H. Besl, R. Dorsch, M. Fischer, *Zeitschr. f. Mykol.* **1996**, *62*, 195–199.

[263] R. L. Edwards, G. C. Elsworthy, N. Kale, *J. Chem. Soc., B* **1967**, 405–409.

[264] R. L. Edwards, M. Gill, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 1529–1537.

[265] H. Besl, A. Bresinsky, W. Steglich, K. Zipfel, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 3223–3229.

[266] W. Steglich, A. Thilmann, H. Besl, A. Bresinsky, *Z. Naturforsch.* **1977**, *32c*, 46–48.

[267] C. M. Pannell, *Kew Bulletin Additional Series XVI*, Royal Botanic Gardens, Kew. HMSO, London, **1992**.

[268] P. Phaetthanesuan, *Thai medicinal plants*, Bd. 2, Ampol Pittaya, Bangkok, **1972**.

[269] N. Hayashi, K. H. Lee, I. H. Hall, A. T. McPhail, H. C. Huang, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2371–2373.

[270] M. L. King, C.-C. Chiang, H.-C. Ling, E. Fujita, M. Ochiai, A. T. J. McPhail, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1150–1151.

[271] L.-P. Molleyres, A. Rindlisbacher, T. Winkler, V. Kumar, *Pestic. Sci.* **1999**, *55*, 486–503.

[272] F. Ishibashi, C. Satasook, M. B. Isman, G. H. N. Towers, *Phytochemistry* **1993**, *32*, 307–310.

[273] B. W. Nugroho, R. A. Edrada, B. Güssregen, V. Wray, L. Witte, P. Proksch, *Phytochemistry* **1997**, *44*, 1455–1461.

[274] B. W. Nugroho, B. Güssregen, V. Wray, L. Witte, G. Bringmann, P. Proksch, *Phytochemistry* **1997**, *45*, 1579–1586.

[275] B. W. Nugroho, R. A. Edrada, V. Wray, L. Witte, G. Bringmann, P. Proksch, *Phytochemistry* **1999**, *51*, 367–376.

[276] J. Hiort, Chaidir, F. I. Bohnenstengel, B. W. Nugroho, C. Schneider, V. Wray, L. Witte, P. D. Hung, L. C. Kiet, P. Proksch, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1632–1635.

[277] Chaidir, J. Hiort, B. W. Nugroho, F. I. Bohnenstengel, V. Wray, L. Witte, P. D. Hung, L. C. Kiet, W. Sumaryono, P. Proksch, *Phytochemistry* **1999**, *52*, 837–842.

[278] B. M. Trost, P. D. Greenspan, B. V. Yang, M. G. Saulnier, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9022–9024.

[279] F. I. Bohnenstengel, K. G. Steube, C. Meyer, B. W. Nugroho, P. D. Hung, L. C. Kiet, P. Proksch, *Z. Naturforsch.* **1999**, *54c*, 55–60.

[280] F. I. Bohnenstengel, K. G. Steube, C. Meyer, H. Quentmeier, B. W. Nugroho, P. Proksch, *Z. Naturforsch.* **1999**, *54c*, 1075–1083.

[281] W. Eisenreich, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München **2002**.

[282] W. Blaschek, R. Hänsel, K. Keller, J. Reichling, H. Rimpler, G. Schneider, *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Bd. 2, 5. Aufl., 1998 S. 450–481.

[283] R. Wilhelm, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München **1996**.

[284] *Vamp 6.5*, G. Rauhut, J. Chandrasekhar, A. Alex, B. Beck, W. Sauer, T. Clark, Oxford Molecular Ltd., The Medawar Centre, Oxford Science Park, Sandford-on-Thames, Oxford OX4 4GA, England.

[285] *Gaussian 98, Revision A.7*, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **1998**.

[286] *Turbomole 5.3*, R. Ahlrichs *et al.*, Universität Karlsruhe, Institut für Physikalische Chemie und Elektrochemie, Lehrstuhl für Theoretische Chemie.

[287] W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, *Mol. Phys.* **1977**, *34*, 1311–1327.

[288] pers. Mitteilung Prof. A. J. Hopfinger.

[289] R. Feling, Dissertation, Universität München **2000**.

[290] G. Bringmann, D. Feineis, J. Mühlbacher, K. Maksimenka, R. God, K. Messer, M. Münchbach, K.-P. Gulden, E.-M. Peters, K. Peters, in Vorbereitung.

[291] J. Mühlbacher, *Molekulardynamik: eine neue Basis für die quantenchemische Berechnung von CD-Spektren chiraler Verbindungen*, „18. Fränkisches Naturstoffchemiker-Treffen der Universitäten Bayreuth, Erlangen, Leipzig und Würzburg, des Institutes für Pflanzenbiochemie Halle und des Max-Planck-Institutes für Chemische Ökologie Jena“, Bayreuth, **1999**.

[292] J. Mühlbacher, *Circular-Dichroismus und Chiralität: Theoretische Studien zur Aufklärung der absoluten Konfiguration*, „23. Fränkisch-Mitteldeutsches Naturstoff-Treffen der Universitäten Bayreuth, Erlangen, Leipzig und Würzburg, des Institutes für Pflanzenbiochemie Halle und des Max-Planck-Institutes für Chemische Ökologie Jena“, Leipzig, **2002**.

[293] J. Mühlbacher, *Full Structural Elucidation of Plant Metabolites in Crude Extracts: The Novel Analytical 'Triad' HPLCMSMS/NMR/CD*, Société Royale de Chimie, Lilly Development Centre, Belgium, **2000**.

[294] J. Mühlbacher, *Absolute Configuration of Conformationally Flexible Natural Products: Quantum Chemical Calculation and Low-Temperature Measurement of CD-Spectra*, Conference on Electron Density: Measurement, Calculation, Application, Universität Würzburg, **2002**.

[295] J. Mühlbacher, *Quantenchemische Berechnung von CD-Spektren: Aufklärung der absoluten Konfiguration von Natur- und Wirkstoffen mit ungewöhnlichem CD-Effekt*, 16. Darmstädter Molecular-Modelling-Workshop, **2002**.

Danksagung

Eine Arbeit wie die vorliegende, kann nicht nur durch die Leistungen eines einzelnen entstehen. Viele Menschen hatten entscheidend zu ihrem Gelingen beigetragen, sei es durch fachliche oder menschliche Hilfestellungen. Ihnen allen danke ich herzlichst!

Mein erster Dank gilt allen Mitstreitern des legendären – und mittlerweile nostalgischen – „Raums 111“, der trotz wechselnder Besetzung und Lokalität immer eine besondere Aura behielt.

Zunächst waren dies *Daniel Vitt* und *Stefan Busemann*, die mich an ihrem breiten Wissen und ihrer Erfahrung teilhaben ließen. Ein Riesen-Dankeschön geht an meine langjährigen Kollegen *Christian Rummey*, *Kristina Wolf* und *Jürgen Kraus* für die schöne gemeinsame Zeit, in der wir – immer miteinander – die Höhen und Tiefen des Doktorandendaseins durchlebten. Ebenso sei all den Personen gedankt, mit denen ich für kurze Zeit den Arbeitsplatz teilte: *Katja Maksimenka*, *Matthias Reichert*, *Elisabeth Kirsch* und «mon cher ami»*Virima Mudogo*.

Für so manchen guten Ratschlag danke ich den Ehemaligen *KaPi Gulden*, *Tanja Schulz-Gasch* und *Stefan Güssregen* der Rechnerabteilung des AK Bringmann.

Marike Herold danke ich für ihre Kreativität und ihr Engagement während ihres F-Praktikums, dessen Ergebnisse einen wichtigen Beitrag dieser Arbeit darstellen.

Mit einer Vielzahl an Wissenschaftlern durfte ich während meiner Promotion zusammenarbeiten. Ihnen allen sei für die guten gemeinsamen Kooperationen gedankt. Im einzelnen sind dies *Prof. G. Adam* und *Alexander Buske* (Halle), *Prof. J. Fleischhauer*, *Charlotte Repges* und *Axel Koslowski* (Aachen), *Prof. P. Proksch*, *Michael Dreyer*, *Bambang Nugroho* und *RuAn Edrada* (Düsseldorf, vormals Würzburg), *Prof. G. Blaschke* und *Michael Meyring* (Münster), *Prof. W. Steglich*, *Prof. F. Bracher*, *Robert Feling* und *Wolfram Eisenreich* (München), *Dr. A. Speicher* und *Jürgen Kolz* (Saarbrücken) und last but not least aus dem AK Bringmann (Würzburg): *Michael Wohlfarth*, *Heiko Rischer*, *Jan Schlauer*, *Christian Günther*, *Michael Dreyer*, *Kim Messer*, *Markus Heubes*, *Gerhard Lang*, *Dirk Menche* und *Stefan Tasler*.

Weiterhin gilt mein herzlicher Dank an dieser Stelle *Prof. Bernd Engels* für viele intensive und anregende Diskussionen.

Seit unserem Umzug in den 3. Stock haben besonders *Simone Drees*, *Marco Greb*, *Thomas Gottwald*, *Philipp Schmidt*, *Rainer Kneuer*, *Kristina Špehar*, *Thomas Kopf* und *Patrick Musch* dafür gesorgt, daß mir die Zeit dort unvergeßlich bleiben wird.

Ebenso unvergeßlich bleiben wird mir die traditionelle Mamajo-Runde bestehend aus *Simone*, *Manuela*, *Jürgen*, *Patricia*, *Steffi* und *Kristina H.* Vielen Dank Euch allen für zahllose erholsame Mittagspausen.

Dem gesamten Arbeitskreis Bringmann und dort insbesondere *Markus Rückert*, *Michael Dreyer*, *Kim Messer*, *Robert Pfeifer*, *Manuela Michel*, *Micha Schraut* und *Kristina Hartner* danke ich für das gute Arbeitsklima und für die Unterstützung eines „Rechners“ bei seinen Versuchen, die Welt der „Kocher“ zu verstehen. Ein besonderer großer Dank gebührt hierbei *Dr. Doris Feineis*, die für uns Doktoranden immer ein offenes Ohr hat und uns stets hilfreich zur Seite steht.

Aus dem Kreis der Instituts-Verwaltung und der Service-Abteilungen danke ich besonders *Bernd Brunner* für die großzügig gewährte technische Unterstützung, den Herren *M. Fromm*, *W. Heilmann*, *H. Müller* und *P. Wendinger* aus der Werkstatt für ihre Unterstützung bei der Azubiausbildung und für alle sonstigen wertvollen Tips & Tricks, die ich von ihnen erhalten habe. Weiterhin sei *A. Kämpf* und *I. Wilhelm* dafür gedankt, daß sie als gute Seelen des Instituts im Erdgeschoß wirken.

Der Abteilung „Molecular Simulations“ (*Peter Ertl* und *Paul Selzer*) der Firma Novartis danke ich ebenso wie dem gesamten WKL.125.14 für ihr Entgegenkommen und Verständnis beim Verfassen dieser Arbeit.

Für das Korrekturlesen der Arbeit danke ich herzlich *Jürgen*, *Christian*, *Kristina* und *Christine*. *Helmut* und *Angelika* gebührt Dank für die gewährte Griechisch-Nachhilfe.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen *Eltern*, die durch ihre jahrelange moralische und finanzielle Unterstützung meiner Ausbildung das Entstehen dieser Arbeit erst ermöglicht haben.

Die größte Portion Dank schließlich gebührt *Christine Pabel* für ihre Geduld mir mir, ihre Fröhlichkeit und ihre Unterstützung beim Verfassen dieser Arbeit.

Lebenslauf

Name:	Jörg David Mühlbacher
23. Januar 1973	Geburt als Sohn des Dipl. Ing. (FH) Gerhard Mühlbacher und seiner Ehefrau Waltraud, geb. Niedermeyer, in Würzburg, Bayern
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Familienstand:	ledig

Berufliche Erfahrung

seit November 2002	Anstellung als Post-Doktorand bei der Firma Novartis, Basel („Molecular Simulations“ – Cheminformatics).
Jan. 1999 – Okt. 2002	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie (Leitung der Ausbildung der Chemielaboranten an der Fakultät für Chemie und Pharmazie)

Hochschulstudium

Jan. 1999 – Okt. 2002	Durchführung der Arbeiten zur vorliegenden Dissertation am Institut für Organische Chemie, Universität Würzburg unter Leitung von Prof. Dr. Bringmann
März – Nov. 1998	Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie, Universität Würzburg unter Leitung von Prof. Dr. Bringmann
Januar 1998	Prüfungen zum Diplom-Chemiker Hauptexamen
Oktober 1995	Prüfungen zum Diplom-Chemiker Vorexamen
Sept. 1993 – Nov. 1998	Studium des Faches Chemie (Diplom) an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Zivildienst

Aug. 1992 – Okt. 1993	Pfleger im Heim für mehrfachbehinderte Jugendliche der Blindeninstitutsstiftung Würzburg

Schulbildung

Sept. 1983 – Juli 1992	Besuch des Friedrich-Koenig-Gymnasiums in Würzburg und Erwerb der allgemeinen Hochschulreife
Sept. 1979 – Juli 1983	Besuch der Grundschule in Kürnach

Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, daß ich die Dissertation

„Molecular Modelling und Chiralität:
Aufklärung der absoluten Konfiguration von
Natur- und Wirkstoffen mit
ungewöhnlichem Circular-Dichroismus“

selbständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Ich erkläre weiterhin, daß diese Dissertation weder in gleicher oder anderer Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ich habe früher außer den mit dem Zulassungsgesuch urkundlich vorgelegten Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben gesucht.

Freiburg i. Br., den 30. April 2003

Jörg Mühlbacher