

**Quantenchemische Berechnungen des  
Circular-Dichroismus' zur Strukturaufklärung  
chiraler Natur- und Wirkstoffe**

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

vorgelegt von

**Matthias Reichert**

aus  
Würzburg

Würzburg 2006

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 Juni 2003 bis September 2006  
am Institut für Organische Chemie  
der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. G. Bringmann danke ich herzlich  
für die umfassende Unterstützung meiner Arbeit,  
die gewährten Freiräume bei selbiger  
und für die exzellenten Arbeitsbedingungen.

Teile der im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse waren bereits Gegenstand von  
Publikationen<sup>[12-23]</sup> sowie von Postern und Vorträgen.



*Für Yana*



## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung und Aufgabenstellung</b>	<b>1</b>
<b>2. Die Aufklärung der absoluten Konfiguration</b>	<b>6</b>
2.1. Nicht-chiroptische Ansätze .....	6
2.2. Chiroptische Analysemethoden .....	7
<b>3. Absolutkonfiguration und Circular-Dichroismus</b>	<b>14</b>
3.1. Der Vergleich experimenteller CD-Spektren.....	14
3.2. Empirische Ansätze.....	15
3.2.1. Sektoren-Regeln .....	15
3.2.2. Die Oktanten-Regel.....	16
3.2.3. Die <i>Exciton-Chirality</i> -Methode.....	17
3.3. Quantenchemische Berechnung des CD-Spektrums.....	19
3.3.1. Konfigurations-Wechselwirkungs-Methoden .....	21
3.3.2. Störungstheoretische Ansätze .....	24
3.3.3. <i>Coupled-Cluster</i> -Methoden.....	27
3.3.4. Zeitabhängige Dichtefunktionaltheorie.....	30
3.3.5. Vorgehensweise zur Simulation des CD-Spektrums .....	34
3.3.5.1. Der BOLTZMANN-Ansatz .....	34
3.3.5.2. Der Moleküldynamik-Ansatz .....	36
3.3.5.3. Der Hybrid-Ansatz .....	38
<b>4. Dimere Anthranoide</b>	<b>39</b>
4.1. Die Abychinone ( <b>5–7</b> ).....	39
4.2. Asphodelin ( <b>8</b> ) und sein Rhamnosid ( <b>9</b> ) .....	53
4.3. Peroxisomicin A <sub>1</sub> ( <b>10</b> ).....	64
4.4. Phlegmacin B <sub>1</sub> ( <b>11</b> ) .....	69

---

<b>5. <i>N,C</i>-gekuppelte Naphthylisochinoline</b>	<b>73</b>
5.1. Ancisheyenin ( <b>12</b> ).....	73
5.2. Ancistrocladinium A ( <b>14</b> ) .....	81
5.3. Ancistrocladinium B ( <b>15</b> ).....	87
<b>6. Axial- und zentrochirale Porphyrine</b>	<b>93</b>
6.1. $\beta,\beta$ -Bis(5,10,15,20-tetraphenylporphyrin) ( <b>16</b> ) .....	93
6.2. 2-(1-Hydroxyethyl)-8-acetyl-5,15-bis(3,5-di- <i>tert</i> -butyl)phenylporphyrin ( <b>17</b> ).....	101
<b>7. Neuartige Naturstoffe mit unterschiedlichen Chiralitätselementen</b>	<b>105</b>
7.1. Pyranonigrin A ( <b>18</b> ) .....	105
7.2. Monolaterol ( <b>19</b> ) .....	109
7.3. Die Ochroleucine ( <b>20–22</b> ).....	112
7.4. Isoplagiochin C ( <b>23</b> ).....	127
7.5. Streptonigrin ( <b>24</b> ).....	132
7.6. Ein Perylenbisimid-Makrocyclus ( <b>25</b> ) .....	138
<b>8. Zusammenfassung</b>	<b>143</b>
<b>9. Summary</b>	<b>150</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>157</b>
<b>Literatur und Anmerkungen</b>	<b>159</b>

# Kapitel 1

## Einleitung und Aufgabenstellung

*In the long run, digging for truth has always proved not only more interesting but more profitable than digging for gold.*

GEORGE R. HARRISON

Die Anfänge der Stereochemie reichen bis ins frühe 19. Jahrhundert zurück. Bereits 1801 beobachtete HAÜY Quarzkristalle, die sich wie Bild und Spiegelbild verhielten. 1809 entdeckte MALUS mithilfe isländischen Kalkspats die Polarisierung des Lichtes und 1811 ARAGO und BIOT die optische Aktivität von Quarzkristallen. Auf BIOT geht auch die Entdeckung der optischen Aktivität flüssiger oder gelöster organischer Stoffe, wie Terpentinöl, Zucker, Campher und Weinsäure, vier Jahre später zurück. 1848 trennte PASTEUR durch mechanisches Auslesen die enantiomorphen Kristalle des Natriumammonium-Salzes der Traubensäure und führte somit erstmals eine Racematspaltung durch. VAN'T HOFF und LE BEL postulierten 1874 das Tetraedermodell des Kohlenstoffatoms und stellten die Theorie auf, dass Moleküle mit einem asymmetrisch substituierten C-Atom in zwei Formen existieren, die sich wie Bild und Spiegelbild zueinander verhalten. Der spätere Chemie-Nobelpreisträger FISCHER leitete 1891 in Würzburg aus Experimenten die (relative) Konfiguration der (+)-Glucose und anderer Hexosen ab und führte die nach ihm benannten Projektionsformeln sowie das D,L-System zur Kennzeichnung der relativen Konfiguration mit (+)-Glycerinaldehyd als Bezugssubstanz ein. 1894 formulierte er mit dem Schlüssel-Schloss-Prinzip das Grundprinzip der molekularen Erkennung.<sup>[1]</sup> Die erstmalige Aufklärung der absoluten Konfiguration einer chiralen Verbindung gelang 1951 BIJOET mittels anomaler Röntgenbeugung am Natrium-Rubidium-Salz der

(+)-Weinsäure. Die Klassifizierung der absoluten Konfiguration in Form von Sequenzregeln erfolgte dann 1966 durch CAHN, INGOLD und PRELOG (CIP-System),<sup>[2]</sup> die dafür 1975 mit dem Chemie-Nobelpreis ausgezeichnet wurden.<sup>[3]</sup>

Die Bedeutung der Stereochemie lässt sich leicht veranschaulichen, wenn man berücksichtigt, dass etwa jede zweite Publikation auf dem Gebiet der organischen und auch der anorganischen Chemie stereochemische Aspekte behandelt. Die Entwicklung asymmetrischer Synthesen – und somit der Versuch, reine Diastereomere und Enantiomere gezielt herzustellen – ist seit den 70er Jahren ein Hauptgebiet der organischen Chemie. Wie essentiell es ist, die absolute Konfiguration eines Syntheseproduktes oder auch Naturstoffes zu kennen, wird deutlich, wenn man sich vor Augen führt, wie unterschiedlich die biologischen Aktivitäten selbst von Enantiomeren, die sich durch identische physikalische und chemischen Eigenschaften auszeichnen, sein können. Während einige Enantiomerenpaare nur durch verschiedene Gerüche oder Geschmacksrichtungen auffallen, stechen andere durch unterschiedliche pharmakologische Wirkmechanismen hervor. Zu Vertretern der ersten Klasse zählen die Aminosäure Asparagin (**1**), dessen (*S*)-Enantiomer bitter, und dessen (*R*)-Enantiomer süß schmeckt, und das Diterpen Carvon (**2**), dessen Enantiomere Kümmel- [(*S*)-**2**] bzw. Pfefferminz-Geschmack [(*R*)-**2**] entfalten (Abb. 1).<sup>[4]</sup>

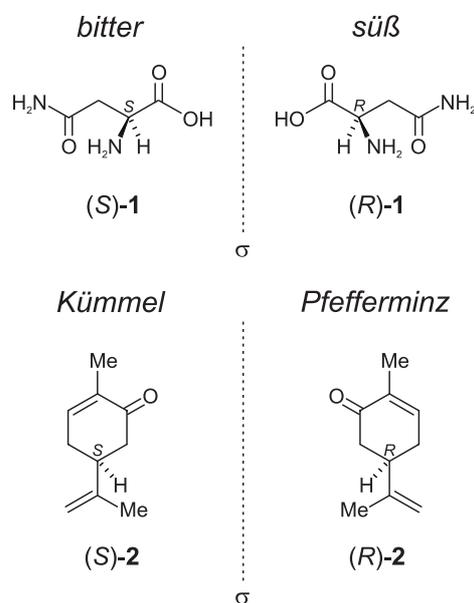


Abb. 1. Enantiomerenpaare mit „verschiedenem Geschmack“: (*S*)- und (*R*)-Asparagin (**1**, oben), (*S*)- und (*R*)-Carvon (**2**, unten).

Zur Gruppe der Enantiomerenpaare mit unterschiedlicher Bioaktivität gehören etwa das Stresshormon Adrenalin (**3**) oder das Beruhigungsmittel Thalidomid (**4**). Während die Enantiomere des Catecholamins **3** den gleichen Wirkmechanismus, jedoch eine unterschiedliche Aktivität (relative Aktivität (S):(R) = 1:50) besitzen, ist die Lage im Falle des Phthalimids **4** durchaus prekärer, zumal das (R)-Enantiomer zwar die erwünschte sedative Wirkung entfaltet, das (S)-Enantiomer allerdings teratogen wirkt und so bei Ungeborenen zu Missbildungen der Gliedmaßen und Wirbelsäule führt (Abb. 2).<sup>[4,5]</sup>

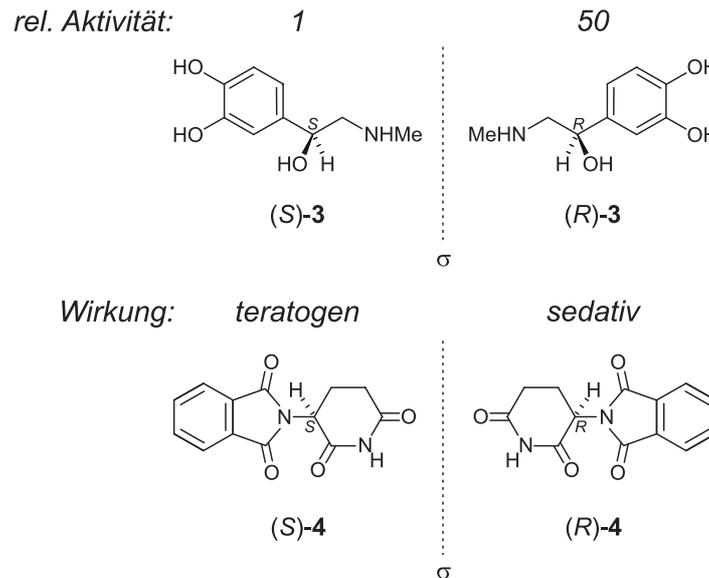


Abb. 2. Enantiomerenpaare mit verschiedener pharmakologischer Wirkung: (S)- und (R)-Adrenalin (**3**, oben), (S)- und (R)-Thalidomid (**4**, unten).

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration eines Natur- oder Wirkstoffes stellt somit nicht nur den krönenden Abschluss der Strukturaufklärung dar, sondern kann – wie eben gezeigt – sogar lebenswichtig sein. In unserem Arbeitskreis wird folglich größter Wert auf die Zuordnung der vollständigen Stereostruktur, im Besonderen neuartiger Synthese- und Isolationsprodukte, gelegt. Während man sich dabei zur Aufklärung der Konstitution und relativen Konfiguration verschiedenster NMR-Techniken bedient, hat sich zur Ermittlung der absoluten Konfiguration die Circular-Dichroismus-Spektroskopie (CD-Spektroskopie) in Verbindung mit quantenchemischen CD-Rechnungen etabliert.<sup>[6]</sup> Dieser kombinierte Ansatz unter Verwendung einer chiroptischen Analysemethode besitzt gegenüber anderen Vorgehensweisen wie der anomalen Röntgenbeugung oder chemischen Abbaureaktionen die Vorteile, zumeist praktikabel sowie zeit- und ressourcenschonend zu sein. Zur Computer-gestützten Simulation des molekularen Circular-Dichroismus' stehen dabei verschiedene Ansätze zur Verfügung,<sup>[7]</sup> die einem ständigen Optimierungs- und Weiterentwicklungsprozess unterworfen sind.<sup>[8]</sup>

Die Ziele der vorliegenden Arbeit waren somit die weitere systematische Verbesserung der CD-Simulation, sowohl die Methodik als auch die Rechengenauigkeit betreffend. Dazu sollte einerseits das Potenzial eines neuen, während der eigenen Diplomarbeit<sup>[8a]</sup> erstmals im Arbeitskreis verwendeten semiempirischen Programmpakets<sup>[9]</sup> zur CD-Berechnung weiter untersucht und die Ergebnisse denjenigen der etablierten Rechenmethodik<sup>[10]</sup> gegenübergestellt werden. Andererseits galt es, wo möglich und sinnvoll, die CD-Rechnungen – erstmalig im Arbeitskreis – auf *Ab-initio*-Niveau<sup>[11]</sup> durchzuführen und auch hier die Resultate mit denjenigen der semiempirischen Ansätze zu vergleichen.

Im Zuge dieses Testungs- und Validierungsprozesses wurden die absoluten Konfigurationen von mehr als 20 neuartigen Naturstoffen und Syntheseprodukten (Abb. 3) mit unterschiedlichen Chiralitätselementen aufgeklärt:

- Axial- und zentrochirale dimere Anthranoide (Kap. 4): Die Abychinone A (**5**), B (**6**) und C (**7**),<sup>[12]</sup> Asphodelin (**8**) und 10'-Deoxyasphodelin-10'-rhamnosid (**9**),<sup>[13]</sup> Peroxisomicin A<sub>1</sub> (**10**)<sup>[14]</sup> und Phlegmacin B<sub>1</sub> (**11**).<sup>[15]</sup>
- Axial- und zentrochirale *N,C*-gekuppelte Naphthylisochinoline und -dihydroisochinoline (Kap. 5): Ancisheynin (**12**)<sup>[16]</sup> und Modellverbindung **13**, Ancistrocladinium A (**14**) und B (**15**).<sup>[17]</sup>
- Axial- und zentrochirale Porphyrine (Kap. 6):  $\beta,\beta$ -Bis(5,10,15,20-tetraphenylporphyrin) (**16**),<sup>[18]</sup> 2-(1-Hydroxyethyl)-8-acetyl-5,15-bis(3,5-di-*tert*-butyl)phenylporphyrin (**17**).<sup>[19]</sup>
- Neuartige axial-, helikal- und zentrochirale Naturstoffe (Kap. 7): Pyranonigrin A (**18**),<sup>[20]</sup> Monolaterol (**19**),<sup>[21]</sup> die Ochroleucine A<sub>1</sub> (**20**), A<sub>2</sub> (**21**) und B (**22**),<sup>[22]</sup> Isoplagiochin C (**23**),<sup>[23]</sup> Streptonigrin (**24**) und ein Perylenbisimid-Makrocyclus (**25**).<sup>[24]</sup>

Zusätzlich sollten für das konfigurativ semistabile Ancistrocladinium B (**15**) die Atrop-Diastereomerisierungsbarriere, für das axialchirale  $\beta,\beta$ -verknüpfte Porphyrindimer **16** sowie von Derivaten Rotations- und Atrop-Enantiomerisierungsbarrieren und im Falle des flexiblen Bisbibenzyls Isoplagiochin C (**23**) die verschiedenen Atrop-Diastereomerisierungsbarrieren berechnet werden.

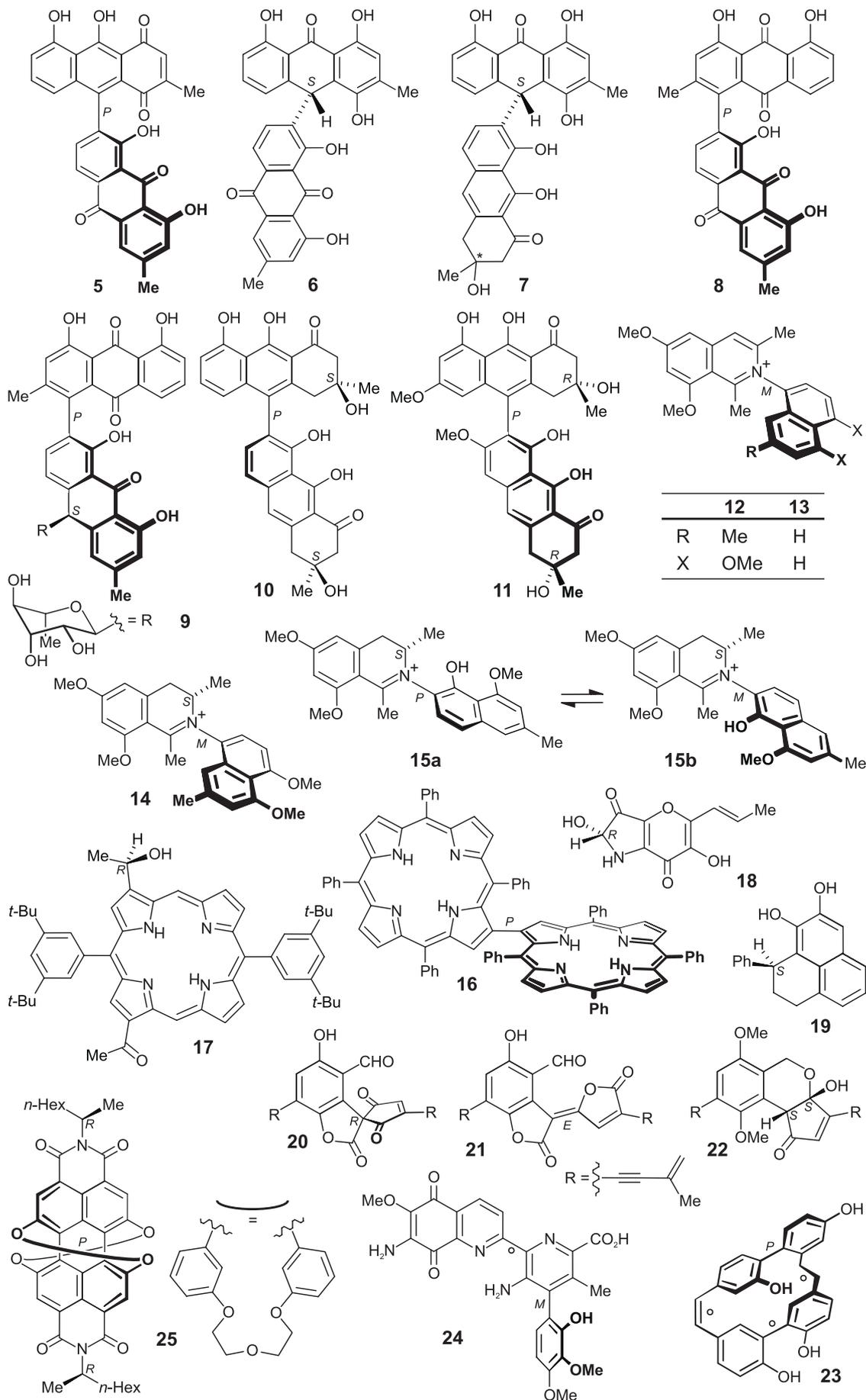


Abb. 3. Verbindungen, deren Absolutkonfigurationen im Rahmen dieser Arbeit aufgeklärt wurden.

## Kapitel 2

# Die Aufklärung der absoluten Konfiguration

*Let us remember, please, that the search for the constitution of the world is one of the greatest and noblest problems presented by nature.*

GALILEO GALILEI

Die Kenntnis der absoluten Stereostruktur chiraler Verbindungen ist nicht nur wesentlicher Bestandteil einer umfassenden Charakterisierung, sondern vor allem bei Vorliegen bioaktiver Substanzen eine notwendige Voraussetzung, um weitere (klinische) Tests durchführen und Struktur-Wirkungs-Beziehungen ableiten zu können, zumal die pharmakologische Wirkung eng an die dreidimensionale Struktur geknüpft ist. Um zu dieser 3D-Struktur zu gelangen, kann man die zur Verfügung stehenden Methoden in chiroptische und nicht-chiroptische Ansätze trennen, wobei Erstere spektroskopische Analysemethoden darstellen, die direkt zwischen Enantiomeren unterscheiden können.

### 2.1. Nicht-chiroptische Ansätze

**NMR-Techniken:** Mithilfe des Nuclear-OVERHAUSER-Effektes (NOE) und der davon abgeleiteten 2D-NMR-Techniken NOESY und ROESY, die Protonenkopplungen über den Raum sichtbar machen, ist es möglich, relative Konfigurationen aufzuklären.<sup>[25]</sup> Dies bietet sich besonders im Fall von axialchiralen Verbindungen an, die in unmittelbarer Nähe zur

Achse diastereotope Protonen besitzen, die mit *ortho*-ständigen Protonen oder mit solchen von *ortho*-Methyl- bzw. -Hydroxygruppen wechselwirken können.<sup>[26]</sup> Liegen daher mehrere Chiralitätselemente im Molekül vor und zumindest eines ist bekannt, so lässt sich aus der relativen Konfiguration auch die absolute Stereostruktur ermitteln.

**Kristallstrukturanalyse:** Sofern die chirale Verbindung kristallisiert und die Kristalle eine hinreichend gute Qualität besitzen (FLACK-Parameter),<sup>[27]</sup> kann auch die Kristallstrukturanalyse<sup>[28]</sup> zur Aufklärung der Absolutkonfiguration herangezogen werden. Allerdings ist dies bei Vorliegen nur eines Chiralitätselementes meist nur in solchen Fällen möglich, in denen die Verbindung gleichzeitig ein Schweratom, d.h. mindestens das Element Schwefel besitzt,<sup>[29]</sup> so dass die so genannte anomale Röntgenbeugung<sup>[30]</sup> zum Einsatz kommen kann. Andernfalls besteht noch die Möglichkeit durch Mehrfachstreuungs-Experimente (*multiple scattering X-ray*)<sup>[31]</sup> die absolute Stereostruktur zu erhalten. In allen anderen Fällen ist lediglich die Konstitution bzw. in Gegenwart mehrerer unbekannter Chiralitätselemente die relative Konfiguration zuordenbar.

**Chemischer Abbau:** Gerade zur Aufklärung der absoluten Konfiguration stereogener Zentren eignen sich chemische Abbaureaktionen zu definierten chiralen Verbindungen, deren physikalische, spektroskopische oder chiroptische Eigenschaften bereits bekannt sind und somit als Referenz dienen.<sup>[32]</sup> Dabei ist man, neben dem Verlust an der eingesetzten Substanzmenge, allerdings auf bestimmte Strukturtypen und Funktionalitäten beschränkt, für die der Abbau-Mechanismus geeignet ist und bereits validiert wurde.

**Partial- oder Totalsynthese:** Eine weitere, jedoch zeitaufwendigere Alternative ist der Aufbau der chiralen Verbindung ausgehend von einem möglichst ähnlichen Prekursor (definierter Chiralität)<sup>[33]</sup> in Form einer Partial- oder Totalsynthese. Von besonderer Bedeutung ist bei dieser Vorgehensweise, dass die einzelnen Syntheseschritte mit vorhersagbarer Stereoselektivität durchführbar sind,<sup>[34]</sup> da das Endprodukt, wie auch schon beim chemischen Abbau, als Referenzmaterial zur spektroskopischen Untersuchung eingesetzt wird.

## 2.2. Chiroptische Analysemethoden

Da chiroptische Methoden für Enantiomere betragsgleiche Messwerte, aber mit entgegengesetztem Vorzeichen liefern, sind sie prädestiniert, zur Aufklärung der Absolutkonfiguration beizutragen. Sie besitzen außerdem den Vorteil, dass die vermessene Substanz nahezu vollständig wiedererhalten wird und dass die Messungen selbst mit minimaler Substanzmenge und minimalem Zeitaufwand durchführbar sind.

**Drehwert-Messung:** Der einfachste chiroptische Ansatz ist die Drehwert-Messung, bei der die chirale Probe mit linear polarisiertem Licht (lpL) einer definierten Wellenlänge, üblicherweise der Na<sub>D</sub>-Linie (589.0 und 589.6 nm), bestrahlt und der Winkel  $\alpha$  bestimmt wird, um den sich die Polarisations Ebenen der Lichtwelle vor und hinter der Probe unterscheiden (Abb. 4).

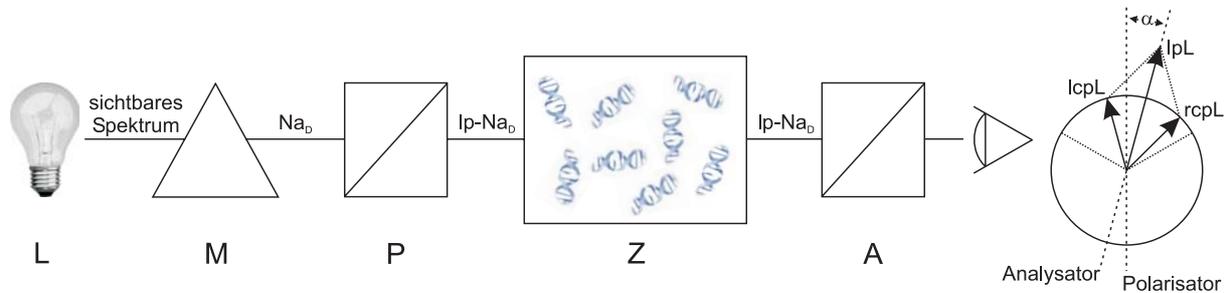


Abb. 4. Schematische Darstellung der Drehwertmessung: Das von der Quelle L emittierte Licht wird durch den Monochromator M in seine spektralen Bestandteile aufgespalten. Licht einer Wellenlänge (Na<sub>D</sub>-Linie) wird mittels Polarisator P linear polarisiert. Nach Passieren der Messzelle Z mit der chiralen Probe erfolgt die Bestimmung des Drehwertes  $\alpha$  mit Hilfe des Analysators A.

Die Größe des Drehwertes hängt natürlich von der Anzahl der chiralen Moleküle ab, die den Lichtweg kreuzen, weswegen  $\alpha$  direkt proportional der Probenkonzentration  $c$  sowie der Länge  $l$  der Messzelle ist (1).

$$\alpha = [\alpha]_d^T cl \quad (1)$$

Die Proportionalitätskonstante wird als spezifische Drehung bezeichnet und ist eine Temperatur- und Wellenlängen-abhängige Größe.<sup>[35]</sup>

Der Grund für das Auftreten eines Drehwertes ist die diastereomorphe Wechselwirkung der chiralen Substanz mit den Enantiomeren links- und rechts-circular polarisiertes Licht (lcpL und rcpL), die in Überlagerung die linear polarisierte Welle ergeben (Abb. 4). Physikalisch gesehen besitzt das chirale Medium verschiedene Brechungsindices für die beiden Komponenten des linear polarisierten Lichtes  $n_{lcpL}$  und  $n_{rcpL}$ , die sich folglich mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten  $c_{lcpL}$  und  $c_{rcpL}$  in der Probe ausbreiten, so dass ihr Summenvektor nach Durchgang durch die Messzelle um  $\alpha$  gedreht ist (Abb. 5).<sup>[36]</sup>

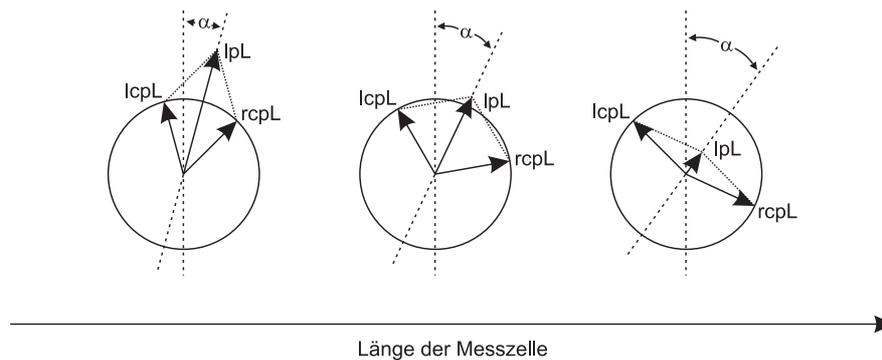


Abb. 5. Abhängigkeit des Drehwertes  $\alpha$  von der Länge der Messzelle. Das rechts-circular polarisierte Licht (rcpL) besitzt hier eine höhere Ausbreitungsgeschwindigkeit im chiralen Medium als das links-circular polarisierte Licht (lcpL).

**ORD-Spektroskopie:** Die zweite chiroptische Methode ist die optische Rotationsdispersions-Spektroskopie (ORD-Spektroskopie). Sie misst den Drehwert  $\alpha$  nicht nur bei einer definierten Wellenlänge, sondern über einen Spektralbereich. In  $\lambda$ -Regionen, in denen die Substanz nicht absorbiert, erhält man ein so genanntes „normales“ ORD-Spektrum, welches Drehwerte aufweist, deren Betrag zu größeren Wellenlängen hin kontinuierlich abnimmt und gegen Null konvergiert. Dies lässt sich anschaulich dadurch erklären, dass sich Licht einer kleinen Wellenlänge langsamer im Medium ausbreitet und somit länger mit diesem wechselwirken kann, was sich folglich in einem größeren Drehwert äußert.

Im Bereich von Absorptionsbanden wird der normalen ORD-Kurve ein sigmoider Anteil überlagert und es ergibt sich ein „anomales“ ORD-Spektrum. Weist dabei der Graph, von größeren Wellenlängen kommend, zuerst einen Gipfel und dann ein Tal auf, so spricht man von einem positiven COTTON-Effekt (CE), im umgekehrten Fall von einem negativen. Somit können vier Typen von ORD-Kurven unterscheiden werden, positiver und negativer CE gepaart mit positiver und negativer Grundrotation (Abb. 6).<sup>[35,37]</sup>

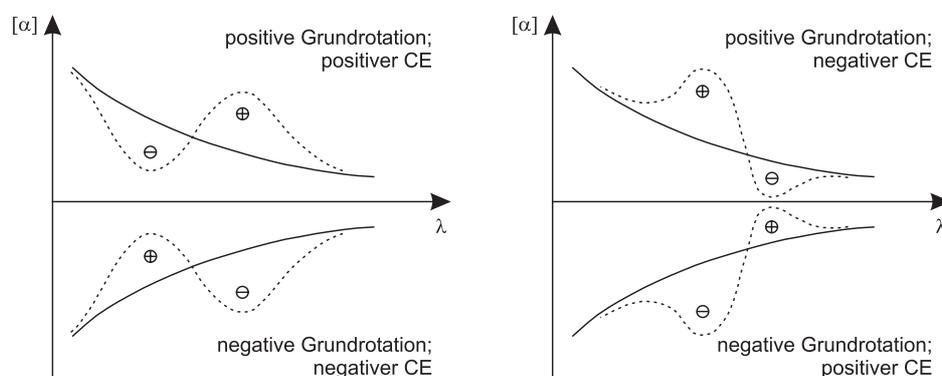


Abb. 6. Die vier möglichen Typen einer ORD-Kurve.

**CD-Spektroskopie:** Die wohl am häufigsten angewandte chiroptische Analysemethode ist die CD-Spektroskopie. Sie macht sich zunutze, dass lcpL und rcpl im chiralen Medium nicht nur verschiedene Ausbreitungsgeschwindigkeiten besitzen, sondern auch unterschiedlich stark absorbiert werden. Demzufolge erhält man neben einem Drehwert  $\alpha$ , im Bereich von Absorptionsbanden auch den Übergang des linear in elliptisch polarisiertes Licht (epL), das durch die Elliptizität  $\psi$  (2) charakterisiert wird (Abb. 7).

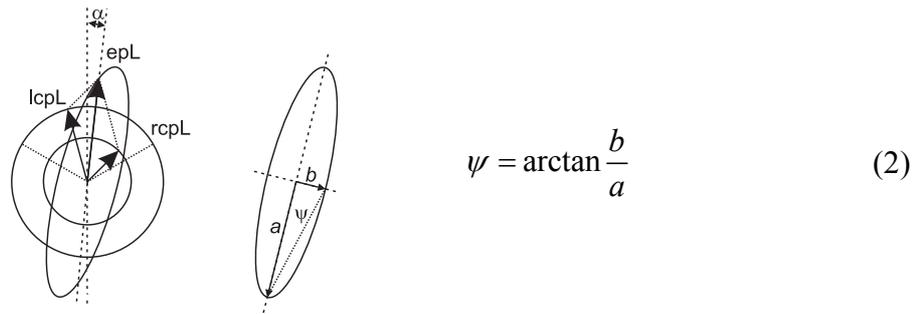


Abb. 7. Drehung der Polarisationssebene des ursprünglich lpL und Übergang in epL im Bereich einer Absorptionsbande der chiralen Probe sowie Definition der Elliptizität  $\psi$ .

Dabei bezeichnen  $a$  und  $b$  die Haupt- und die Nebenachse der Ellipse. Für  $a = b$  erhält man somit den Grenzfall cpL, für  $a = 0$  oder  $b = 0$  den Grenzfall lpL.

Die eigentliche Messgröße der CD-Spektroskopie ist die sich aus der verschiedenen starken Absorption von lcpL und rcpl ergebende Differenz der molaren dekadischen Absorptionskoeffizienten der chiralen Substanz  $\epsilon_{lcpL}$  und  $\epsilon_{rcpl}$  (3).

$$\Delta\epsilon = \epsilon_{lcpL} - \epsilon_{rcpl} \quad (3)$$

Die Auftragung von  $\Delta\epsilon$  gegen die Wellenlänge liefert somit das CD-Spektrum. Dieses korreliert mit dem sigmoiden Anteil der ORD-Kurve dahingehend, dass bei der Wellenlänge, bei der  $\Delta\epsilon$  einen Extremwert besitzt,  $[\alpha]$  einen Wendepunkt durchläuft. Ein positiver CE im ORD-Spektrum ist dabei mit einem positiven CD, ein negativer CE folglich mit einem negativen CD verbunden (Abb. 8). Bei Kenntnis einer der beiden Kurven lässt sich die jeweils andere mithilfe der KRONIG-KRAMERS-Transformation<sup>[38]</sup> erhalten.<sup>[35,37]</sup>

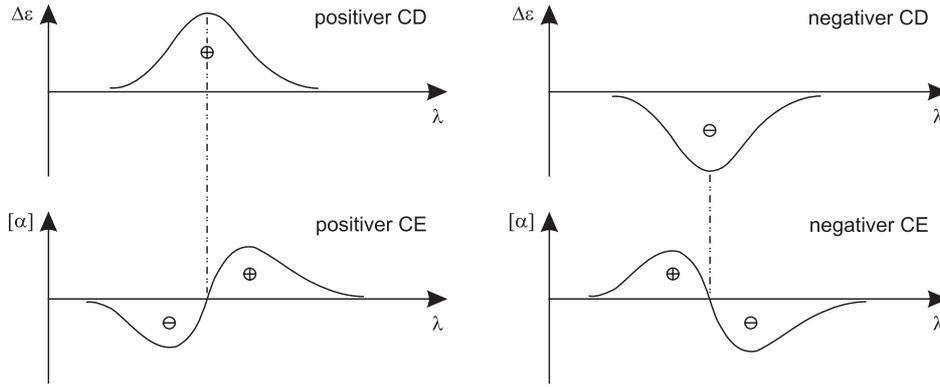


Abb. 8. Positiver und negativer CD (oben) samt zugehörigen ORD-Partialkurven (unten).

Eine den CD-Effekt ebenfalls beschreibende, jedoch quantenmechanisch berechenbare Größe, ist die aus der ROSENFELD-Gleichung<sup>[39]</sup> ableitbare Rotationsstärke  $R_{0k}$ .<sup>[40]</sup> Diese ist definiert als der Imaginärteil  $\Im$  des Skalarproduktes aus elektrischem und magnetischem Übergangsmoment zwischen dem Grundzustand 0 und einem angeregten Zustand  $k$  (4).

$$R_{0k} = \Im \left\{ \langle \Psi_0 | \mu | \Psi_k \rangle \cdot \langle \Psi_k | m | \Psi_0 \rangle \right\} \quad (4)$$

Dabei stehen  $\Psi_0$  und  $\Psi_k$  für die Gesamtwellenfunktionen des elektrischen Grund- und des jeweiligen angeregten Zustandes  $k$ ,  $\mu$  für den elektrischen und  $m$  für den magnetischen Übergangsmomentoperator, die wie folgt definiert sind (5, 6):

$$\mu = -e \sum_{i=1}^{n_{el}} r_i \quad (5)$$

$$m = \gamma \sum_{i=1}^{n_{el}} (r_i \times p_i) = -\frac{e\hbar}{2m_{el}c\Im} \sum_{i=1}^{n_{el}} (r_i \times \nabla_i) \quad (6)$$

Hierbei bedeuten  $e$  die Elementarladung,  $n_{el}$  die Gesamtzahl der Elektronen im Molekül,  $\gamma$  das gyromagnetische Verhältnis und  $m_{el}$  die Masse des Elektrons,  $\hbar$  die DIRAC-Konstante,  $c$  die Vakuum-Lichtgeschwindigkeit,  $r_i$  der Orts-,  $p_i$  der Impuls- und  $\nabla_i$  der Gradientenoperator des  $i$ -ten Elektrons.

Gleichungen (5) und (6) eingesetzt in (4) ergeben Rotationsstärken dem Dipol-Längen-Formalismus<sup>[41]</sup> folgend (7), die allerdings ursprungsvariant sind,<sup>[41,42]</sup> außer bei Verwendung exakter Wellenfunktionen, die jedoch in den seltensten Fällen realisierbar sind. Da üblicherweise mit angenäherten Wellenfunktionen gearbeitet wird, greift man häufig auf den Dipol-

Geschwindigkeits-Formalismus<sup>[41]</sup> zur Berechnung von  $R_{0k}$  zurück, der mithilfe einer Transformation (8)<sup>[43]</sup> erhältlich ist (9).

$$R_{0k}^r = \frac{e^2 \hbar}{2m_{el}c} \left\{ \left\langle \Psi_0 \left| \sum_{i=1}^{n_{el}} r_i \right| \Psi_k \right\rangle \cdot \left\langle \Psi_k \left| \sum_{i=1}^{n_{el}} (r_i \times \nabla_i) \right| \Psi_0 \right\rangle \right\} \quad (7)$$

$$r_i = \frac{\hbar^2}{m_{el} E_{0k}} \nabla_i \quad (8)$$

$$R_{0k}^\nabla = \frac{e^2 \hbar^3}{2m_{el}^2 c E_{0k}} \left\{ \left\langle \Psi_0 \left| \sum_{i=1}^{n_{el}} \nabla_i \right| \Psi_k \right\rangle \cdot \left\langle \Psi_k \left| \sum_{i=1}^{n_{el}} (r_i \times \nabla_i) \right| \Psi_0 \right\rangle \right\} \quad (9)$$

In diesem taucht nun auch die Energiedifferenz  $E_{0k}$  zwischen Grund- und dem jeweiligen angeregten Zustand auf.  $R^\nabla$  ist zwar ursprungsinvariant, besitzt aber im Vergleich zu  $R^r$  eine geringere Robustheit was die Qualität der verwendeten Wellenfunktionen angeht und verletzt die Summenregel für Rotationsstärken.<sup>[44]</sup> Welchem Formalismus man letztlich den Vorzug geben soll, wird deshalb in der Literatur konträr diskutiert.<sup>[45]</sup>

Da die Rotationsstärke proportional der Fläche unter der zugehörigen Bande im CD-Spektrum ist, kann man Letzteres aus den berechneten Rotationsstärken konstruieren, indem man ihnen GAUSS-Funktionen überlagert und aufsummiert (10).<sup>[46]</sup>

$$\Delta\varepsilon(\lambda) = \frac{16\pi^2 \beta N_A \lambda R_{0k}}{6909 \hbar c} \cdot \frac{e^{-\left(\frac{\lambda-\lambda_k}{\Gamma_k}\right)^2}}{\Gamma_k \sqrt{\pi}} \quad (10)$$

Hierbei stehen  $\beta$  für die LORENTZ-Korrektur, die die Störung des externen Feldes durch das lokale Feld des Chromophors berücksichtigt,  $N_A$  für die AVOGADRO-Konstante,  $\Gamma_k$  für die exponentielle Halbwertsbreite und  $\lambda_k$  für die Wellenlänge des  $k$ -ten Extremwertes. Umgekehrt ist es natürlich auch möglich, von einer experimentellen CD-Kurve ausgehend durch Peak-Integration die entsprechenden Rotationsstärken der Übergänge zu erhalten.<sup>[47]</sup>

Obwohl ORD- und CD-Spektroskopie grundsätzlich die gleichen Informationen liefern, so hat sich doch die Betrachtung des Circular-Dichroismus' zur Aufklärung der absoluten Konfiguration durchgesetzt, da die ORD-Spektren eine Schwingungsfeinstruktur aufweisen können und somit deutlich schwieriger auszuwerten sind als die zugehörigen CD-Kurven.<sup>[37]</sup>

**Weitere Spektroskopie-Arten:** Neben den bisher beschriebenen geläufigen chiroptischen Analysemethoden, existieren durchaus noch weitere solcher Spektroskopie-Arten, die jedoch einen geringeren Bekanntheitsgrad genießen. Zu nennen wäre hier circular polarisierte Lumineszenz-Spektroskopie (CPL-Spektroskopie),<sup>[48]</sup> die zur Untersuchung der optischen Aktivität in elektronisch angeregten Zuständen dient, oder circular Intensitäts-differenzierende Streuung (CIDS), die bei der Betrachtung der RAYLEIGH- und RAMAN-optischen Aktivität (ROA) vermessen wird.<sup>[49]</sup>

Eine chiroptische Methode des elektrischen Grundzustandes ist die Schwingungs-Circular-Dichroismus-Spektroskopie (*vibrational circular dichroism*; VCD),<sup>[50]</sup> die die Differenz der Extinktionskoeffizienten einer chiralen Verbindung für Schwingungsanregungen aufzeichnet.

## Kapitel 3

# Absolutkonfiguration und Circular-Dichroismus

*The difficulty in science is often not so much how to make  
a discovery but rather to know one has made it.*

*JOHN D. BERNAL*

Wie im letzten Kapitel dargestellt wurde, eignen sich zur Aufklärung der absoluten Konfiguration besonders die chiroptischen Analyseverfahren, allen voran die CD-Spektroskopie. Die alleinige Messung einer CD-Kurve ist aber nicht gleichbedeutend mit der Zuordnung der 3D-Struktur. Um diese aus den CD-Daten ermitteln zu können, bedarf es dagegen mindestens der Spektrenvergleiche, der Anwendung empirischer Regeln oder – die wohl sicherste Methode – der quantenchemischen Berechnung des CD-Spektrums.

### 3.1. Der Vergleich experimenteller CD-Spektren

Der direkte Spektrenvergleich kann schnell und sicher nur dann zur Aufklärung der Absolutkonfiguration dienen, wenn das Vergleichs-CD von der Substanz selbst oder ihrem Enantiomer stammt und dort die absolute Stereostruktur bereits zweifelsfrei zugeordnet werden konnte. Auch bei konstitutionell sehr ähnlichen Verbindungen, die sich beispielsweise nur in einer funktionellen Gruppe unterscheiden (zumal wenn diese nicht in räumlicher Nähe zum Hauptchromophor ist), kann dieser Ansatz zum Ziel führen, wie bei der erfolgreichen Zuwei-

sung der absoluten Konfiguration von Ancistrotananzin C (**26**) mithilfe des strukturell verwandten Ancistrosectorins (**27**, Abb. 9),<sup>[51]</sup> jedoch sind auch Tetrahydroisochinoline bekannt, die trotz gleicher Absolutkonfiguration partiell spiegelbildliche CD-Spektren besitzen.<sup>[52]</sup> Allein die Definition was noch als „ähnlich“ gilt, hängt schon stark vom Betrachter und dessen Erfahrung auf dem Gebiet ab.

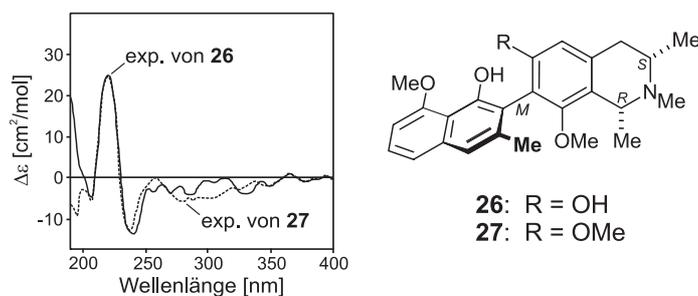


Abb. 9. Bestimmung der Achsenkonfiguration von Ancistrotananzin C (**26**)<sup>[51]</sup> durch CD-Spektren-Vergleich mit dem konstitutionell eng verwandten, aber stereochemisch vollständig aufgeklärten<sup>[53]</sup> Ancistrosectorin (**27**).

Für Vertreter neuartiger Substanzklassen eignet sich der Ansatz allerdings nicht, da in diesem Fall kein konfigurativ vollständig aufgeklärtes Vergleichsmaterial zur Verfügung steht.

## 3.2. Empirische Ansätze

Neben dem einfachen Spektrenvergleich haben sich mit wachsender Menge an CD-Daten verschiedenster Verbindungsklassen empirische Regeln entwickelt, mit deren Hilfe es nicht nur möglich sein sollte, bei vorliegendem CD-Spektrum und bekannter Konformation, die absolute Konfiguration der chiralen Verbindung abzuleiten, sondern auch bei völliger Kenntnis der Stereoanordnung den CD-Verlauf vorherzusagen. Als wichtigste Vertreter seien hier die Sektoren-Regeln,<sup>[54,55,56,57,58]</sup> die Oktanten-Regel<sup>[59]</sup> und die *Exciton-Chirality*-Methode<sup>[60]</sup> aufgeführt.

### 3.2.1. Sektoren-Regeln

Mithilfe der Sektoren-Regeln kann eine Korrelation zwischen der absoluten Konfiguration chiraler Verbindungen, die einen bestimmten Chromophor tragen, und ihrem CD hergestellt werden. Dabei gibt es eine Vielzahl solcher empirischer Ansätze, die jeweils für Substanzen mit definierter Funktionalität gültig sind. Der Raum um die jeweilige UV/Vis-aktive, funktionelle Gruppe wird hierzu in Sektoren aufgeteilt, denen verschiedene Vorzeichen zugewiesen werden. Je nach Lage der (chiralen) Substituenten am betrachteten Chromophor in diesen

Sektoren lassen sich dann das Vorzeichen der zugehörigen CD-Bande und gegebenenfalls deren relative Intensität vorhersagen.

Solche Sektoren-Regeln wurden etwa für chirale Benzole,<sup>[54]</sup> Allene,<sup>[55]</sup> Lactone und Lactame,<sup>[56]</sup> planare 1,3-Diene<sup>[57]</sup> oder gesättigte Alkohole<sup>[58]</sup> aufgestellt.

### 3.2.2. Die Oktanten-Regel

Der wohl prominenteste Vertreter der Sektoren-Regeln ist die Oktanten-Regel, unter deren Verwendung die absolute Konfiguration gesättigter Alkylketone und -aldehyde, bei Kenntnis ihrer Konformation, oder bei bekannter Absolutkonfiguration die jeweilige Konformation ableitbar ist.

Die dabei relevante UV-Absorption ist der  $n-\pi^*$ -Übergang des Carbonyl-Chromophors bei ungefähr 300 nm, der allerdings bei symmetrischen Carbonyl-Verbindungen elektrisch Dipolverboten ist und somit kein elektrisches Übergangsmoment besitzt. Kommt es jedoch zu einer unsymmetrischen Störung bedingt durch eine chirale Umgebung, so wird  $\mu$  von Null verschieden und zusammen mit dem (hier) stets vorhandenen magnetischen Übergangsmoment ergeben sich Rotationsstärke und CD.

Die Oktanten-Regel wird angewandt, indem man den Raum um die Carbonyl-Gruppe in acht Sektoren aufteilt, wobei zwei Ebenen durch die lokale  $C_{2v}$ -Symmetrie des Chromophors und die dritte durch die Lage des  $\pi^*$ -Orbitals festgelegt wird (Abb. 10).

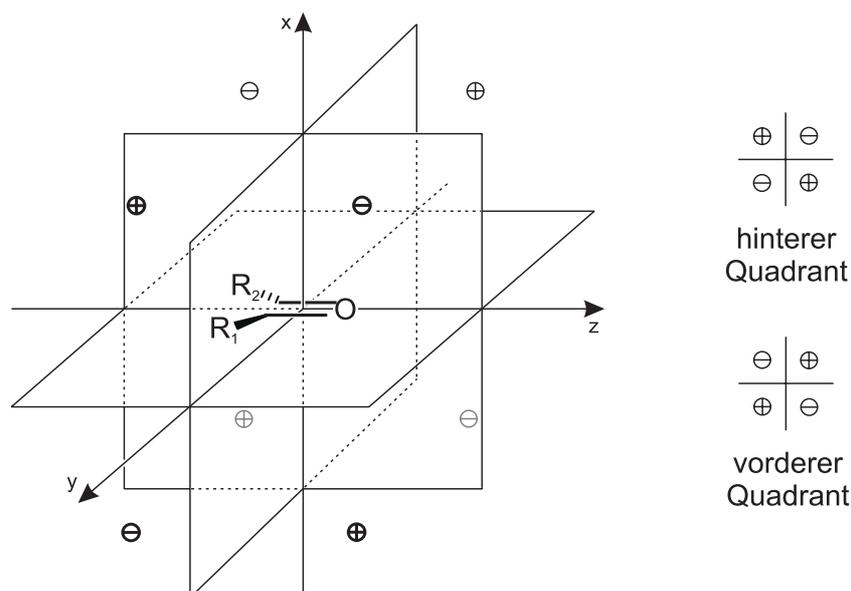


Abb. 10. Raumaufteilung um die Carbonyl-Funktion in Oktanten und Vorzeichen der Beiträge der acht Sektoren zum CD.

Atome der Verbindung, die in der  $xz$ - oder der  $yz$ -Ebene liegen, tragen nicht zum CD bei, während symmetrisch zu einer dieser beiden Knotenflächen angeordnete Atome oder Molekülfragmente entgegengesetzt gleiche Beiträge liefern, die sich somit kompensieren. Räumlich unsymmetrische Atome oder Atomgruppen tragen dagegen zum CD des  $n\text{-}\pi^*$ -Übergangs bei, mit dem jeweiligen Vorzeichen des Oktanten, in dem sie lokalisiert sind (Abb. 10). Leisten mehrere Fragmente einen Beitrag, so ergibt sich das Vorzeichen der CD-Bande aus dem Produkt der Vorzeichen derjenigen Sektoren, in denen sich die unsymmetrischen Fragmente befinden; den entsprechenden Betrag der Rotationsstärke kann man sich hier als additiv zusammengesetzt vorstellen. Die Größe des einzelnen Beitrags richtet sich nach der Entfernung des zugehörigen Fragmentes vom Carbonyl-Chromophor und den Knotenflächen. Er wächst mit zunehmender räumlicher Entfernung von einer solchen Fläche, nimmt aber mit wachsender Distanz zur Carbonyl-Gruppe ab.

Obwohl mithilfe der Oktanten-Regel bei Kenntnis der Konformation die absolute Konfiguration bzw. bei Kenntnis der absoluten Stereostruktur die Vorzugskonformation einer Vielzahl chiraler Carbonyl-Verbindungen bestimmt werden konnte,<sup>[61]</sup> so ist die Methode, wie auch die übrigen Sektoren-Regeln, doch auf die jeweilige Substanzklasse und zusätzlich noch auf wenig flexible Vertreter beschränkt, so dass eine allgemeine Anwendbarkeit auf chirale, UV/Vis-aktive Verbindungen nicht gegeben ist. Des Weiteren hat der Ansatz mit Ausnahmen zu kämpfen, wie etwa der Umkehr der Oktanten-Vorzeichen bei Fluor- oder  $\beta$ -axial-Substituenten,<sup>[61,62]</sup> wengleich letzterer Fall durch Anpassung der nicht-Symmetriebedingten Ebene behoben werden konnte.<sup>[37]</sup>

### 3.2.3. Die *Exciton-Chirality*-Methode

Die von der Dibenzoat-Chiralitäts-Regel<sup>[63]</sup> abgeleitete *Exciton-Chirality*-Methode,<sup>[60]</sup> die an sich kein empirischer Ansatz ist, sondern auf der gekoppelten-Oszillator-Theorie<sup>[64]</sup> sowie auf der Gruppen-Polarisierbarkeits-Theorie<sup>[65]</sup> basiert, betrachtet im Gegensatz zu den Sektoren-Regeln nicht den von einem einzelnen Chromophor induzierten COTTON-Effekt, sondern solche CD-Banden, die durch die räumliche Wechselwirkung zweier oder mehrerer (identischer) stark absorbierender Chromophore beeinflusst werden. Im Zuge dieser Dipol-Dipol-Interaktion zwischen den elektrischen Übergangsmomenten kommt es zu einer Aufspaltung des zugehörigen angeregten Zustandes mit der Energiedifferenz  $2V_{AB}$  ( $\Delta\lambda$ ), dem DAVYDOV-Splitting (Abb. 11).<sup>[66]</sup> Dies resultiert im CD-Spektrum in je einem – gegenüber der ungestörten, in Abhängigkeit der Chiralität, positiven oder negativen CD-Bande des isolierten Chro-

mophors, betragsgleichen, rot- und blau-verschobenen – CE entgegengesetzten Vorzeichens, dem so genannten Excitonen-Couplet (Abb. 12).

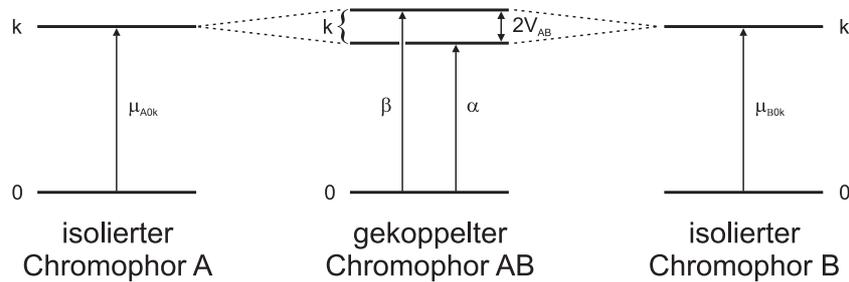


Abb. 11. Durch Excitonen-Wechselwirkung zwischen den Chromophoren A und B bedingtes DAVYDOV-Splitting  $2V_{AB}$  des angeregten Zustandes.

Das Vorzeichen des ersten CE (von größeren Wellenlängen kommend) bestimmt dabei den Drehsinn, mit dem die beiden Chromophore ineinander überführt werden können und legt somit deren räumliche Anordnung fest, so dass daraus auf die absolute Konfiguration rückgeschlossen werden kann. Ein positiver erster CE ist mit einer positiven Excitonen-Chiralität – die Chromophore bilden eine rechtsgängige Schraubenlinie – und ein negativer erster CE entsprechend mit einer negativen Excitonen-Chiralität – die Chromophore bilden eine linksgängige Schraubenlinie – verbunden (Abb. 12).

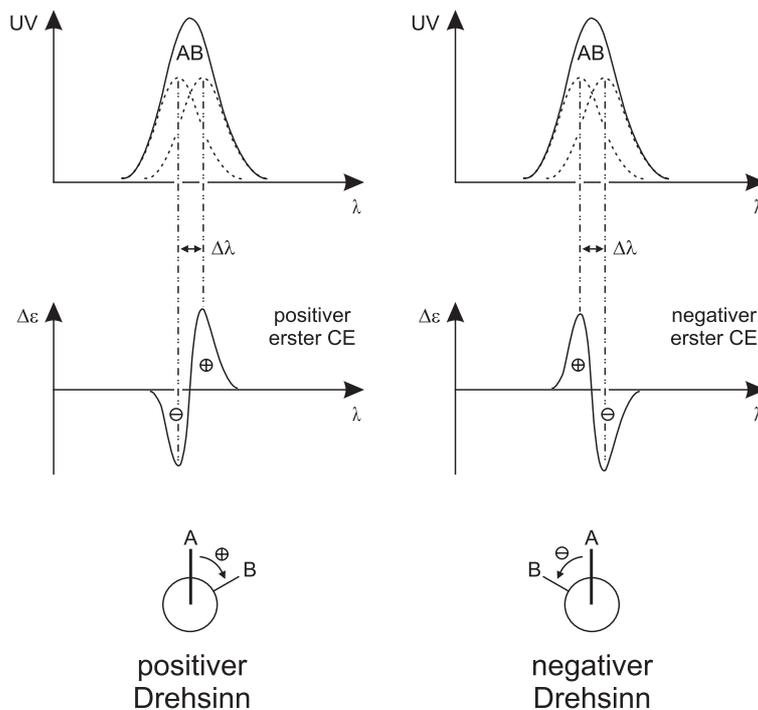


Abb. 12. UV-Bande des gekoppelten Chromophors AB (oben) und zugehöriges Excitonen-Couplet mit DAVYDOV-Aufspaltung  $\Delta\lambda$  im CD-Spektrum (mitte) bei positiver (links) und negativer (rechts) Excitonen-Chiralität.

Verlässliche Aussagen über die absolute Konfiguration einer Verbindung sind mithilfe der *Exciton-Chirality*-Methode nur in solchen Fällen möglich, in denen zwei identische oder zumindest sehr ähnliche Chromophore vorhanden sind. Außerdem muss die betrachtete  $\pi$ - $\pi^*$ -Anregung mit einem großen Übergangsmoment verbunden sein, deren zugehörige Bande im UV- und CD-Spektrum nicht von anderen starken Absorptionen überlagert wird. Die Amplitude des erhaltenen Excitonen-Couplets ist dabei direkt proportional dem Quadrat des UV/Vis-Absorptionskoeffizienten  $\epsilon$ , umgekehrt proportional dem Quadrat des Abstandes zwischen den Chromophoren und erreicht ein Maximum, wenn der projizierte Winkel zwischen den interagierenden elektrischen Übergangsmomenten einen Wert von etwa  $70^\circ$  annimmt, während bei Werten von  $0^\circ$  oder  $180^\circ$  keine Excitonen-Kopplung auftritt.<sup>[67]</sup>

Obwohl unter Verwendung der *Exciton-Chirality*-Methode schon eine Vielzahl von Verbindungen konfiguratив vollständig aufgeklärt werden konnten,<sup>[68]</sup> so hindern obige Limitierungen doch eine allgemeine Anwendbarkeit und es sind auch Fälle bekannt, in denen der Ansatz die falsche absolute Konfiguration lieferte.<sup>[69,70]</sup>

### 3.3. Quantenchemische Berechnung des CD-Spektrums

Eine universell einsetzbare, ressourcensparende Alternative, die nicht an das Vorliegen bestimmter funktioneller Gruppen, spezieller Chromophore oder Referenzmaterial gebunden ist, stellt die quantenchemische Berechnung des CD-Spektrums der chiralen Verbindung und anschließender Vergleich mit der gemessenen CD-Kurve dar. Das Hauptproblem bei der Berechnung elektronisch angeregter Zustände ist aber die (richtige) Berücksichtigung der Elektronenkorrelation (*electron correlation*; EC), da sich deren Beitrag, bedingt durch die mit der Anregung verbundenen Aufhebung mindestens einer Elektronenpaarung, um etwa 1 eV pro Elektronenpaar ändert.<sup>[71]</sup> Definiert ist der durch die EC hervorgerufene Beitrag  $E_{Korr}$  zur Gesamtenergie der Verbindung im Grundzustand als Differenz zwischen der tatsächlichen nicht-relativistischen Energie  $E_{exakt(NR)}$  und derjenigen des nicht-relativistischen HARTREE-FOCK-Limits<sup>[72]</sup>  $E_{HF-Limit(NR)}$  (11).

$$E_{Korr} = E_{exakt(NR)} - E_{HF-Limit(NR)} \quad (11)$$

Grundsätzlich unterscheidet man noch zwischen dynamischer und statischer EC. Erstere ist ein reiner Mehrteilchen-Effekt und berücksichtigt, dass jedes einzelne Elektron mit jedem anderen individuell wechselwirkt (COULOMB-Korrelation). Statische EC tritt immer dann auf,

wenn Grenzorbitale entartet oder energetisch (sehr) ähnlich sind, so dass ein Ein-Determinanten-Ansatz das System nicht mehr ausreichend gut beschreibt.

Die zur Berechnung elektronischer Spektren verfügbaren Methoden sind nun dahingehend unterscheidbar, wie die EC behandelt wird. Die Güte eines jeden dieser Ansätze lässt sich dabei nach bestimmten Kriterien beurteilen, wobei grundsätzliche Eigenschaften, wie Größenkonsistenz, eine möglichst geringe Basissatzabhängigkeit oder eine systematische Verbesserungsfähigkeit, die auch bei der Berechnung von Grundzustandsgrößen erwünscht sind, nicht explizit genannt werden.<sup>[71]</sup>

- **Allgemeine Anwendbarkeit:** Möglichst alle Arten angeregter Zustände, besonders hoch-angeregte, sollten (gleich gut) behandelbar sein, da zur Spektrensimulation durchaus die gleichzeitige Beschreibung von bis zu 100 Zuständen notwendig sein kann.
- **Genauigkeit:** Die Fehler in den berechneten Anregungsenergien sollten nicht mehr als 0.2 eV betragen, die Abweichungen der Übergangsmomente nicht größer als 20–30% sein und ihre Vorzeichen bzw. Richtungen sollten natürlich korrekt wiedergegeben werden.
- **Verfügbarkeit:** Die üblichen Ein-Elektronen-Eigenschaften, Übergangsmomente und analytischen Kerngradienten der Strukturoptimierung sollten erhalten werden und die Ergebnisse (anschaulich) interpretierbar sein.
- **Aufwand:** Es sollten so wenige wie möglich manuelle Einstellungen nötig sein, um zum gewünschten Resultat zu kommen. Die Computer-technischen Anforderungen sollten nicht wesentlich größer sein als für Berechnungen von Grundzustandseigenschaften.

Die momentan zur Verfügung stehenden Methoden erfüllen diese wünschenswerten Merkmale leider nicht alle gleichermaßen gut. Je nach verwendetem Ansatz dominiert das ein oder andere Kriterium, so dass die zu beantwortende Fragestellung letztendlich die Methodenwahl entscheidet. Im Folgenden werden nun die geläufigsten Ansätze vorgestellt und ihr theoretischer Hintergrund kurz beleuchtet.

### 3.3.1. Konfigurations-Wechselwirkungs-Methoden

Da die HARTREE-FOCK-Methode (HF)<sup>[73,74]</sup> die beste Ein-Determinanten-Wellenfunktion für den gewählten Basissatz liefert, ist zur systematischen Verbesserung der Übergang zu einem Mehr-Determinanten-Ansatz nötig. Innerhalb des Konfigurations-Wechselwirkungs-Ansatzes (*configuration interaction*; CI) wird deshalb die Gesamtwellenfunktion  $\Psi_{CI}$  als Linearkombination gewichteter Ein-Determinanten konstruiert (12).

$$\Psi_{CI} = a_0 \Psi_{HF} + \sum_S a_S \Psi_S + \sum_D a_D \Psi_D + \sum_T a_T \Psi_T + \dots \quad (12)$$

Dabei stehen  $\Psi_{HF}$  für die HF-Gesamtwellenfunktion des Grundzustandes,  $\Psi_S$ ,  $\Psi_D$  und  $\Psi_T$  für die Determinanten einfach (*single*), zweifach (*double*) und dreifach (*triple*) angeregter Zustände und  $a$  für die Wichtungskoeffizienten der entsprechenden Konfigurationen. Bricht man diese Reihenentwicklung nach der ersten Summe ab, so spricht man von einem *single* CI (CIS), d.h. nur einfach angeregte Zustände werden neben dem Grundzustand berücksichtigt. Ein Abbruch nach der zweiten Summe stellt in Analogie einen *single-double* CI (CISD) dar, bei dem in die CI-Wellenfunktion zusätzlich noch zweifach angeregte Konfigurationen einfließen. Des Weiteren ist es auch möglich, sich nur auf bestimmte Summen zu konzentrieren, wobei natürlich das erste Glied immer mit eingeht, da  $a_0$  den größten Beitrag (bis zu 99%) liefert. Eine Aufnahme etwa des ersten und dritten Terms in die CI-Wellenfunktion führt somit zu einem *double* CI (CID).

Von diesen CI-Methoden ist der CIS das zur Berechnung elektronischer Spektren am häufigsten verwendete Verfahren. Der Zeitaufwand ist vergleichbar dem der HF-Rechnung für den Grundzustand und die angeregten Zustände werden ebenfalls mit etwa dieser Genauigkeit erhalten, d.h., die dynamische Elektronenkorrelation wird sowohl im Grund- als auch in den angeregten Zuständen nicht berücksichtigt. Da alle Matrixelemente zwischen einfach angeregten Zuständen und dem Grundzustand verschwinden (BRILLOUIN-Theorem; Abb. 13), ergibt sich beim CIS keine verbesserte Beschreibung des Letzteren.

Dagegen wird der Hauptanteil der EC beim CID erfasst, da zweifach angeregte Zustände den größten Beitrag zur (dynamischen) Elektronenkorrelation liefern, allerdings wächst auch die Größe der CI-Matrix schnell an, so dass die Computer-technischen Anforderungen bei ihrer Diagonalisierung entsprechend stark zunehmen. Werden nun noch zusätzlich die Einfachanregungen berücksichtigt, also ein CISD durchgeführt, so ist dies nur mit einem geringfügig höheren Rechenaufwand verbunden, dafür können jetzt aber die *Singles* über die vor-

handenen Wechselwirkungen mit den *Doubles* auf den Grundzustand Einfluss nehmen. Allerdings liegt bei CID und CISD ein unausgewogenes Verhältnis zwischen dem Grund- und angeregten Zuständen vor, da die den Grundzustand am stärksten beeinflussenden Doppelanregungen erfasst sind, während die auf analoge Weise auf die einfach angeregten Konfigurationen wirkenden *Triples* nicht einfließen. Die Konsequenz ist eine deutliche Überschätzung der Anregungsenergien.<sup>[71,75]</sup> Werden, um dies zu kompensieren, die dreifach angeregten Zustände ebenfalls mit einbezogen, so beeinflussen sie auch die *Doubles* und wechselwirken somit indirekt mit dem Grundzustand. Aufgrund der großen Anzahl der *Triples* steigt der Rechenaufwand beim CISDT aber so stark an, dass aus Kosten-Nutzen-Gründen die CI-Rechnung im Regelfall nach den Doppelanregungen abgebrochen wird. Eine noch aufwendigere Rechnung, die jedoch die exakte Lösung der nicht-relativistischen, zeitunabhängigen SCHRÖDINGER-Gleichung innerhalb des gewählten Atomorbital-Basissatzes liefern würde, ist der *full-CI*, bei dem die Art der Anregungen nur durch die Elektronenzahl begrenzt und folglich (12) vollständig entwickelt wird. Ein *full-CI* ist somit in den seltensten Fällen durchführbar und dient eher der Kalibrierung anderer Näherungsverfahren.

	$\Psi_{HF}$	$\Psi_S$	$\Psi_D$	$\Psi_T$	...
$\Psi_{HF}$	$E_{HF}$	0	starke Wechselwirkung	0	0
$\Psi_S$	0	starke Wechselwirkung	geringe Wechselwirkung	sehr geringe Wechselwirkung	0
$\Psi_D$	starke Wechselwirkung	geringe Wechselwirkung	geringe Wechselwirkung	äußerst geringe Wechselwirkung	0
$\Psi_T$	0	sehr geringe Wechselwirkung	äußerst geringe Wechselwirkung	äußerst geringe Wechselwirkung	0
...	0	0	0	0	...

Abb. 13. Struktur der CI-Matrix.

Eine weitere Optimierungsmöglichkeit bietet die Verbesserung der Referenz-Wellenfunktion  $\Psi_{HF}$ . Statt des Ein-Determinanten-Ansatzes kann man die Gesamtwellenfunktion sich aus mehreren Konfigurationen zusammensetzend formulieren (13), was zum Multi-Konfigurations-Ansatz (*multi-configuration*; MC) führt, der auch der statischen EC Rechnung trägt.

$$\Psi_{MC} = \sum_i a_i \Psi_i \quad (13)$$

Bricht man die Reihenentwicklung nach dem ersten Summanden ab, so geht  $\Psi_{MC}$  wieder in  $\Psi_{HF}$  über. Verwendet man nun die MC-Wellenfunktion als Referenz, so wird aus dem bisherigen *single-reference* (SR; 12) ein *multi-reference* CI (MRCI). Zwar ist es bei diesem wesentlich schwieriger, die MC-Referenz-Wellenfunktion aufzustellen, dafür können die gegenüber dem SRCI besser beschriebenen virtuellen Orbitale aber zu einer schnelleren Konvergenz des CI selbst führen. Insgesamt steigt allerdings der Rechenaufwand deutlich an, so dass ein MRCI nur bei (kleinen) Systemen mit etwa 20–40 Elektronen angewandt wird, und auch nur unter Einbeziehung der *Singles* und *Doubles*. Ein (empirisch) kombinierter Ansatz aus Dichtefunktionaltheorie (DFT) und MRCI erlaubt es jedoch auch, Verbindungen mit mehreren hundert Elektronen effizient zu beschreiben.<sup>[76]</sup>

Ein weitere Problematik der CI-Methoden ist die so genannte Größenkonsistenz (*size consistency*; SC), die bedeutet, dass die direkt berechnete Energie zweier nicht-interagierender (weil räumlich getrennter) Systeme gleich der Summe der Energien sein sollte, wenn beide Systeme separat berechnet werden. Da dies nur bei einem *full*-CI gegeben ist, müssen zur Verbesserung der gebräuchlichen CI-Verfahren entsprechende Korrekturen vorgenommen werden. Im Rahmen der CIS-Näherung gelingt dies etwa mit CIS(D)<sup>[77]</sup> und CIS-MP2,<sup>[78]</sup> beides störungstheoretische Korrekturansätze zweiter Ordnung, die größenkonsistente Berichtigungen für die dynamische EC einführen, oder QCISD (eine quadratische Konfigurations-Wechselwirkungs-Methode),<sup>[79]</sup> die entsprechende SC-Fehler im CISD kompensiert. Alternativ kann die SC-Fehlerkompensation auch auf empirischem Wege mittels der DAVIDSON-Korrektur<sup>[80]</sup> erfolgen, was zur CISD(Q)-Methode führt, wobei Q (*quadruple*) hier für die Abschätzung der mit Vierfchanregungen verbundenen Energie steht.

Obwohl die MRCI(SD)-Verfahren ebenfalls keine SC besitzen, können sie bei Verwendung eines großen Basissatzes zu besseren Ergebnissen kommen als vergleichbar aufwendige *full*-CI-Rechnungen mit einem kleinen Basissatz.<sup>[81]</sup>

### 3.3.2. Störungstheoretische Ansätze

Einen zur CI-Methodik alternativen Ansatz, die EC zu berücksichtigen, stellt die Störungstheorie (*perturbation theory*; PT) dar, die auf RAYLEIGH und SCHRÖDINGER zurückgeht und von MØLLER und PLESSET (MP) in die Quantenchemie implementiert wurde.<sup>[82]</sup> Der grundlegende Gedanke dabei ist, dass sich eine aktuelle Problemstellung nur geringfügig von einer bereits (exakt oder näherungsweise) gelösten unterscheidet. Im konkreten Fall wird dazu der HAMILTON-Operator  $H$  in einen solchen nullter Ordnung  $H_0$ , dargestellt als Summe von Ein-Elektronen-FOCK-Operatoren  $f_i$ , und einen Störoperator  $V$  aufgespalten, dessen Beitrag vergleichsweise gering sein soll (14).

$$H = H_0 + \lambda V = \sum_{i=1}^{n_{el}} f_i + \lambda V \quad (14)$$

Dabei wird über die Elektronen  $i$  summiert und  $\lambda$  ist ein variabler Parameter, der Werte zwischen null und eins annehmen kann und die Stärke der Störung bestimmt. Um diese den Gegebenheiten anpassen zu können und somit die Eigenfunktionen  $\Psi_0$  und Eigenwerte  $E_0$  des ungestörten HAMILTON-Operators  $H_0$  systematisch den Eigenfunktionen  $\Psi$  und Eigenwerten  $E$  des Gesamt-HAMILTON-Operators  $H$  anzugleichen, werden  $\Psi$  und  $E$  als TAYLOR-Reihen in  $\lambda$  entwickelt (15, 16).

$$\Psi = \lambda^0 \Psi_0 + \lambda^1 \Psi_1 + \lambda^2 \Psi_2 + \lambda^3 \Psi_3 + \dots \quad (15)$$

$$E = \lambda^0 E_0 + \lambda^1 E_1 + \lambda^2 E_2 + \lambda^3 E_3 + \dots \quad (16)$$

In Abhängigkeit des Abbruchgliedes dieser Reihen spricht man von der MØLLER-PLESSET-Störungstheorie n-ter Ordnung (MPn). Der Abbruch nach dem ersten Glied (MP0) liefert dabei als Energie nullter Ordnung, bedingt durch die Definition von  $H_0$  (14), die Summe der Molekülorbitalenergien  $\varepsilon_i$  (17).

$$E_{MP0} = \sum_{i=1}^{n_{el}} \varepsilon_i \quad (17)$$

Da dieser Ansatz jedoch, im Gegensatz zur HF-Methode, die Abstoßung zwischen Elektronen doppelt zählt, muss der Störoperator  $V$  dies kompensieren (18).

$$V = \sum_{i=1}^{n_{el}/2} \sum_{j>i}^{n_{el}/2} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{i=1}^{n_{el}/2} \sum_{j=1}^{n_{el}/2} \left( J_{ij} - \frac{1}{2} K_{ij} \right) \quad (18)$$

Dabei wird der Abstand zweier Elektronen durch  $r_{ij}$  beschrieben,  $J_{ij}$  und  $K_{ij}$  sind der jeweilige COULOMB- und der Austausch-Operator. Der erste Term berücksichtigt die COULOMB-Abstoßung der Elektronen in korrekter Weise, der zweite dagegen wie sie bei MP0 behandelt wird, so dass durch die Eingliederung von  $V$  die falsche Handhabung der Elektron-Elektron-Wechselwirkung genau aufgehoben wird. Folglich liefert MP1 die HF-Energie (19), ist also das PT-Äquivalent der HF-Methode.

$$E_{MP0} + E_{MP1} = E_{HF} \quad (19)$$

Um nun die EC innerhalb des PT-Ansatzes zu betrachten, muss also zumindest eine Korrektur zweiter Ordnung berücksichtigt werden. In MP2 treten dabei für den Störoperator Matrixelemente zwischen der HF-Referenz-Wellenfunktion und denjenigen aller möglichen angeregten Zustände auf (entsprechend einem *full-CI*). Da  $V$  aber ein Zwei-Elektronen-Operator ist, werden alle Matrixelemente, die mehr als eine Doppelanregung beinhalten, zu Null und auch die Einfachanregungen verschwinden aufgrund des BRILLOUIN-Theorems und der Orthogonalität der Orbitale zwischen Grund- und angeregtem Zustand. Die MP2-Korrektur umfasst somit lediglich Doppelanregungen (entsprechend einem CID), deckt aber schon 80–90% der EC ab und besitzt gegenüber den CI-Verfahren den Vorteil eines geringeren Rechenaufwandes, denn statt mit  $N^6$  skaliert MP2 nur noch mit  $N^5$  und auch nicht alle Zwei-Elektronen-Integrale werden explizit benötigt,<sup>[83]</sup> sondern nur solche, die aus einer Kombination zwischen zwei besetzten und zwei unbesetzten Orbitalen bestehen. Insgesamt ist der Zeitaufwand einer MP2-Rechnung vergleichbar dem einer HF-Rechnung, was Erstere zum ökonomischsten Verfahren, die EC zu berücksichtigen, macht.

Auch beim Übergang zur Korrektur dritter Ordnung (MP3) treten nur Doppelanregungen auf, die Berechnung ihrer Beiträge zur EC wird allerdings etwas komplizierter, so dass MP3 mit  $N^6$  skaliert, dafür aber schon 90–95% der Elektronenkorrelation erfasst. Während der MP2-Betrag die EC zwischen je zwei Elektronen berücksichtigt, steuert MP3 diejenige zwischen Paaren von Elektronen bei.

Bei Verwendung von MP4 treten nun Einfach-, Zweifach-, Dreifach- und Vierfach-Anregungen auf. Diese Methode, die 95–98% der EC liefert, skaliert mit  $N^7$ , bei Vernachläss-

sigung der *Triples*, deren Berechnung am aufwendigsten ist, noch mit  $N^6$ , was zu MP4(SDQ) führt. Andererseits sind bei der Korrektur vierter Ordnung die *Triples* meist am wichtigsten. Der Gesamtaufwand von MP4 ist vergleichbar dem einer CISD-Rechnung.

Korrekturen höherer Ordnung werden standardmäßig nicht mehr berücksichtigt, da MP5 schon mit  $N^8$  und MP6 mit  $N^9$  skaliert, so dass nur noch sehr kleine Systeme behandelbar sind und auch wenig Erfahrungswerte über das Verhalten der post-MP4-Methoden existieren. Bis einschließlich MP4 erhält man häufig ein oszillierendes Verhalten der jeweiligen Größe um ihren Grenzwert. Dabei unterscheiden sich typischerweise die Ergebnisse von MP1 (HF) und MP2 stark, das MP3-Resultat rückt wieder in Richtung dessen von MP1 und MP4 schließlich kehrt, allerdings weniger drastisch, auf die Seite von MP2 zurück (Abb. 14).

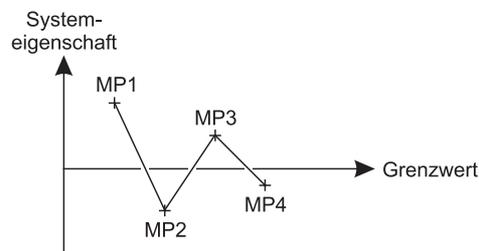


Abb. 14. Oszillierendes Verhalten der MPn-Ergebnisse.

Eine Erklärung dieses Verhaltens ist, dass bei MP2 die Korrelationseffekte bedingt durch das erstmalige Einfließen der Doppelanregungen überschätzt werden, während dies bei MP4 für die Beiträge der Einfach- und Dreifachanregungen gilt.

Gegenüber den CI-Methoden haben die MP-PT-Ansätze die grundsätzlichen Vorteile, größenkonsistent und bei vergleichbarer Genauigkeit mit einem kleineren Rechenaufwand verbunden zu sein. Dagegen gilt für sie nicht das Variationsprinzip, d.h. das die mittels MPn bestimmten Energien auch unter dem wahren Wert liegen können, während dieser für CI-Verfahren die untere Grenze darstellt. Eine in der Praxis aber weitaus schwerwiegendere Problematik der Störungstheorie ist ihre Annahme, dass die Wellenfunktion nullter Ordnung schon eine vernünftige Beschreibung des Systems liefert und die Störung somit nur gering ausfällt. Stellt die HF-Wellenfunktion nämlich eine schlechte Referenz dar, so ist es folglich nötig, mehr und größere Korrekturterme zu berücksichtigen, um ein gewisses Maß an Genauigkeit zu erzielen. In diesen Fällen ist der Zeitaufwand, bis die Konvergenzkriterien erreicht sind, so groß, dass die Verwendung von MP-PT unattraktiv wird oder gar unmöglich ist.

Wie schon bei den CI-Verfahren kann auch für die MP-PT-Ansätze eine MC-Wellenfunktion als Referenz verwendet werden, was zu den MR-MP-PT-Methoden führt. Problematisch hierbei ist jedoch, dass es mehrere gleichberechtigte Möglichkeiten für die Wahl des ungestörten HAMILTON-Operators  $H_0$  gibt,<sup>[84]</sup> die zu unterschiedlichen Ergebnissen führen, sofern nur Störterme niedriger Ordnung berücksichtigt werden. Trotzdem wurden einige MR-Verfahren wie CASPT2<sup>[85]</sup> (CAS = *complete active space*), CASMP2<sup>[86]</sup> oder MR-MP2<sup>[87]</sup> entwickelt, die sich hauptsächlich durch die Wahl der Referenz-Wellenfunktion unterscheiden und die wegen des hohen Rechenaufwandes auf MP2 und sehr kleine Systeme begrenzt sind.

### 3.3.3. Coupled-Cluster-Methoden

Ein weiteres Verfahren zur Abschätzung der EC stellt die *Coupled-Cluster-Theorie*<sup>[88]</sup> (CC-Theorie) dar. Während bei den PT-Ansätzen die Korrekturterme sukzessive bis zu einer bestimmten Ordnung zur Referenz-Wellenfunktion addiert werden (15), berücksichtigen die CC-Methoden Korrekturen einer bestimmten Art bis zu unendlicher Ordnung. Die CC-Wellenfunktion  $\Psi_{CC}$  basiert dabei auf einer Exponentialfunktion (20).

$$\Psi_{CC} = e^{T_i} \Psi_0 \quad (20)$$

Als Referenz  $\Psi_0$  findet im SR-Fall die HF-Wellenfunktion Verwendung. Im Exponenten, der sich als TAYLOR-Reihe entwickeln lässt (21), befindet sich der so genannte *Cluster-Operator*  $T_i$  (22), der angewandt auf  $\Psi_0$  alle  $i$ -fach angeregten SLATER-Determinanten erzeugt und nur durch die Gesamtzahl  $n$  der Elektronen des Systems begrenzt wird.

$$e^{T_i} = 1 + T_i + \frac{1}{2} T_i^2 + \frac{1}{6} T_i^3 + \dots = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{1}{k!} T_i^k \quad (21)$$

$$T_i = T_1 + T_2 + T_3 + \dots + T_n \quad (22)$$

Eine Ausformulierung des exponentiellen *Cluster-Operators* lässt eine Anordnung nach der jeweiligen Art der Anregung zu (23).

$$e^{T_i} = 1 + T_1 + \left( T_2 + \frac{1}{2} T_1^2 \right) + \left( T_3 + T_2 T_1 + \frac{1}{6} T_1^3 \right) + \dots \quad (23)$$

Der erste Term erzeugt dabei die HF-Referenz, der zweite alle *Singles*. Im dritten Term folgen nun die *Doubles*, die aus „richtigen“ ( $T_2$ ) und durch Multiplikation entstandenen ( $T_1 \cdot T_1$ ) Zweifach-Anregungen bestehen. Entsprechendes gilt für alle folgenden Terme (*Triples*, *Quadruples*, usw.).

Eine Berücksichtigung aller *Cluster*-Operatoren bis  $T_n$  ist, wie auch in den zuvor beschriebenen Techniken, nur für die kleinsten Systeme möglich und entspricht einem *full-CI*. Ein Abbruch nach dem  $T_1$ -Term kommt einem CIS gleich und bringt gegenüber HF keine verbesserte Beschreibung des Grundzustandes mit sich (BRILLOUIN-Theorem). Die erste und einfachste Abschätzung der (dynamischen) EC liefert somit die Näherung  $T_i = T_2$ , entsprechend einer Einbeziehung der *Doubles*, was zur CCD-Methode führt (24).

$$\Psi_{CCD} = \left( 1 + T_2 + \frac{T_2^2}{2!} + \frac{T_2^3}{3!} + \dots \right) \Psi_{HF} \quad (24)$$

Der Unterschied zum analogen CID-Verfahren wird dabei sofort deutlich: Während der Abbruch nach dem zweiten Term in Klammern genau dem CID entspricht, gehen im CCD noch Produktterme des  $T_2$ -Operators ein, so dass implizit Anregungen höherer Ordnung (*Quadruples*, *Hextuples*, usw.) enthalten sind, die für die Größenkonsistenz der CC-Verfahren verantwortlich sind. Eine zusätzliche Berücksichtigung der *Singles* ( $T_i = T_1 + T_2$ ) ist nur mit einem geringfügig höheren Rechenaufwand verbunden, liefert aber eine verbesserte Genauigkeit und führt zur CCSD-Methode. Sowohl CCD als auch CCSD skalieren mit  $N^6$ . Eine Verringerung des Rechenbedarfs bei annähernd gleicher Exaktheit liefert eine Variante des CCSD-Verfahrens namens CC2,<sup>[89]</sup> die nur noch mit  $N^5$  skaliert. In diesem Ansatz werden die *Singles* weiterhin durch den *Cluster*-Operator  $T_1$  beschrieben, während die Beiträge der *Doubles* durch einen Störoperator zweiter Ordnung  $Q_2$ , entsprechend einer MP2-Behandlung, einfließen (25).

$$\Psi_{CC2} = e^{T_1 + Q_2} \Psi_{HF} \quad (25)$$

Die nächsthöherwertige CC-Methode, CCSDT, verwendet als *Cluster*-Operator  $T_i = T_1 + T_2 + T_3$ , berücksichtigt allerdings nur die „echten“ ( $T_3$ ) und keine „Produkt“-*Triples* ( $T_2 \cdot T_1$ ,  $T_1 \cdot T_1 \cdot T_1$ ). Das Skalierverhalten ist trotzdem schon  $N^8$ , so dass der Ansatz auf kleine Systeme beschränkt ist. Auch für CCSDT existieren Näherungsverfahren, mit dem Ziel, die Beiträge der Dreifach-Anregungen abzuschätzen und somit den Rechenaufwand auf  $N^7$  zu

reduzieren. Die bekanntesten Methoden hierfür sind CCSD(T)<sup>[90]</sup> und CC3,<sup>[91]</sup> die beide eine störungstheoretische Behandlung der *Triples* beinhalten. Da der CCSD(T)-Ansatz die Korrekturbeiträge der Dreifach-Anregungen zwar überschätzt, diese Überbewertung jedoch günstigerweise durch die Vernachlässigung der *Quadruples* kompensiert wird, hat sich das Verfahren zum Maßstab der SR-Rechnungen entwickelt. CC-Ansätze, die über die Einbeziehung von *Triples* hinausgehen, sind dagegen im Normalfall nicht mehr praktikabel.

Im Gegensatz zu den CI- und MP-PT-Methoden haben sich MR-Ansätze in der CC-Theorie noch nicht etabliert, werden aber zur Zeit intensiv untersucht.<sup>[71]</sup> Da bei den CC-Verfahren die Korrekturterme aber jeweils bis zu unendlicher Ordnung enthalten sind, wirken sich schlechte SR-Wellenfunktionen weniger drastisch aus als bei MP-PT. Zur Abschätzung, ob der Ein-Determinanten-Ansatz in CCSD oder CCSD(T) noch gerechtfertigt ist, dient die so genannte  $T_1$ -Diagnose (26).<sup>[92]</sup>

$$T_1 = \sqrt{\frac{\sum_i^{\text{bes.}} \sum_a^{\text{vir.}} (t_i^a)^2}{n}} \quad (26)$$

Hierbei laufen die Summen über die besetzten und virtuellen Orbitale  $i$  bzw.  $a$ ,  $t$  sind die Amplituden der *Singles*, d.h. ihre Entwicklungskoeffizienten, und  $n$  ist die Gesamtzahl der Elektronen. Ein  $T_1$ -Wert größer als 0.02 gilt als Hinweis darauf, dass ein MR-Verfahren nötig ist, um die EC (möglichst) korrekt zu erfassen. Ein alternativer Ansatz, der die Beiträge der „problematischen“ *Singles* exakt Null werden lässt, ist die BRUECKNER-Theorie.<sup>[93]</sup> Diese verwendet Linearkombinationen von HF-Orbitalen, so genannte BRUECKNER-Orbitale, zur Beschreibung der Referenz-Wellenfunktion  $\Psi_0$ , mit der Bedingung, dass  $T_1 = 0$  wird. Die einfachste, so erhältliche CC-Methode, die nur *Doubles* beinhaltet, bezeichnet man als BRUECKNER-*Doubles* (BD). Die störungstheoretische Berücksichtigung „echter“ *Triples* liefert analog BD(T), wobei sich in Rechenaufwand und Genauigkeit BD und CCSD sowie BD(T) und CCSD(T) entsprechen,<sup>[94]</sup> sofern die  $T_1$ -Diagnose klein ist.

Für die bisher beschriebenen *Ab-initio*-Verfahren ergibt sich zusammenfassend ungefähr folgende Reihenfolge, was ihre Rechengenauigkeit bei vergleichbarem Basissatz anbelangt:

$$\begin{aligned} & \text{HF} < \text{MP2} \approx \text{MP3} \approx \text{CCD} < \text{CISD} < \text{MP4}(\text{SDQ}) \\ & \approx \text{QCISD} \approx \text{CCSD} \approx \text{BD} < \text{MP4} < \text{CCSD}(\text{T}) \approx \text{BD}(\text{T}) \end{aligned}$$

### 3.3.4. Zeitabhängige Dichtefunktionaltheorie

Die grundlegende Idee der Dichtefunktionaltheorie (DFT) ist es, ein System ausschließlich und vollständig durch seine Elektronendichte (ED) zu beschreiben. DFT basiert dabei auf folgenden fundamentalen Theoremen:

- Jede (messbare) Systemgröße lässt sich prinzipiell aus der Elektronendichte berechnen, d.h. jede quantenmechanische Größe ist als Funktional der ED formulierbar (HOHENBERG-KOHN-Existenz-Theorem).<sup>[95]</sup>
- Die Elektronendichte gehorcht außerdem einem Variationsprinzip, d.h. jede verwendete ED liefert einen Energie-Erwartungswert, der nicht unter dem wahren Wert liegen kann (HOHENBERG-KOHN-Variations-Theorem).<sup>[95]</sup>
- Die ED eines Systems bestehend aus interagierenden Teilchen kann als Elektronendichte eines Hilfsystems aus wechselwirkungsfreien Partikeln, die sich in einem effektiven, lokalen Ein-Partikel-Potenzial, dem so genannten KOHN-SHAM-Potenzial (KS-Potenzial), bewegen, erhalten werden.<sup>[96]</sup>

Die Gültigkeit dieser ursprünglich für die Grundzustandsdichte eines statischen Vielteilchen-Systems aufgestellten Theoreme wurde inzwischen auch für die zeitabhängige Dichte beliebiger Systeme bewiesen,<sup>[97]</sup> deren Funktionale nun allerdings von der Referenz-Wellenfunktion abhängig sind.

Die (zeitunabhängige) DFT beschreibt die Gesamtenergie  $E$  des Systems als Funktional der Gesamt-ED  $\rho$ , das sich aus der unkorrelierten kinetischen Energie  $T_e$ , der Kern-Elektron-Anziehung  $V_{ne}$ , der Elektron-Elektron-Abstoßung  $V_{ee}$  und dem Austausch-Korrelations-Beitrag  $E_{xc}$  zusammensetzt (27).

$$E_{DFT}[\rho] = T_e[\rho] + V_{ne}[\rho] + V_{ee}[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (27)$$

Die Anwendung der Dichtefunktionaltheorie ist dann gleichbedeutend mit der Lösung der Ein-Elektronen-KOHN-SHAM-Gleichungen des wechselwirkungsfreien Systems (28).

$$\left( -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + v_{eff}[\rho(r)] \right) \phi_i(r) = \varepsilon_i \phi_i(r) \quad (28)$$

Dabei steht  $\phi_i$  für die Ein-Elektronen-KS-Wellenfunktion des  $i$ -ten Elektrons mit der zugehörigen Energie  $\varepsilon_i$ ,  $r$  für die Raumkoordinate und  $v_{eff}$  ist das effektive, lokale Ein-Partikel-Potenzial, das sich aus einem statischen externen Potenzial  $v_{stat}$ , gebildet von den Atomkernen in der BORN-OPPENHEIMER-Näherung,<sup>[98]</sup> aus der COULOMB-Abstoßung der Elektronen  $v_{ee}$  und dem Austausch-Korrelations-Potenzial  $v_{xc}$ , das alle Mehr-Teilchen-Wechselwirkungen beinhaltet, zusammensetzt (29).

$$\begin{aligned} v_{eff}[\rho(r)] &= v_{stat}(r) + v_{ee}(\rho(r')) + v_{xc}[\rho(r)] \\ &= \sum_k^{Kerne} \frac{Z_k}{|r-r_k|} + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + \frac{\delta E_{xc}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \end{aligned} \quad (29)$$

$Z_k$  symbolisiert außerdem die Kernladung sowie  $r_k$  die Kernkoordinaten. Das Hauptproblem der DFT ist allerdings, dass die genaue Form des Austausch- und Korrelationsbeitrags  $E_{xc}$ , der sowohl den Unterschied zwischen klassischer und quantenmechanischer Behandlung der Elektron-Elektron-Abstoßung als auch die Differenz zwischen der kinetischen Energie des (fiktiven) wechselwirkungsfreien und des realen Systems kompensiert, unbekannt ist. Folglich existieren verschiedene Verfahren,  $E_{xc}$  anzunähern. Eine Möglichkeit ist die lokale Dichte-Näherung (*local density approximation*; LDA),<sup>[96]</sup> bei der die so genannte Energiedichte  $\varepsilon_{xc}$  an einer bestimmten Position nur vom (lokalen) Wert der ED an dieser Stelle abhängt (30),  $\rho$  also eine sich nur langsam ändernde eindeutige Funktion ist.

$$E_{xc}^{LDA}[\rho(r)] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}^{LDA}[\rho_{lokal}(r)] dr \quad (30)$$

Wird zusätzlich noch zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Spin unterschieden, so kommt man zur lokalen Spindichte-Näherung (*local spin density approximation*; LSDA; 31), die jedoch für geschlossenschalige Systeme der LDA entspricht.

$$E_{xc}^{LSDA}[\rho_{\alpha,\beta}(r)] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}^{LSDA}[\rho_{lokal,\alpha}(r), \rho_{lokal,\beta}(r)] dr \quad (31)$$

Eine verbesserte Abschätzung für  $E_{xc}$  liefert die verallgemeinerte Gradienten-Näherung (*generalized gradient approximation*; GGA),<sup>[99]</sup> bei der neben der lokalen Dichte auch der Dichtegradient  $\nabla\rho$  an der jeweiligen Position berücksichtigt wird (32).

$$E_{xc}^{GGA}[\rho_{\alpha,\beta}(r), \nabla\rho_{\alpha,\beta}(r)] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}^{GGA}[\rho_{lokal,\alpha}(r), \rho_{lokal,\beta}(r), \nabla\rho_{\alpha}(r), \nabla\rho_{\beta}(r)] dr \quad (32)$$

In der Praxis wird hierzu meist ein Korrekturterm an den LSDA-Ausdruck angehängt. Aufbauend auf diesen grundlegenden Näherungen wurde eine Vielzahl an Funktionalen entwickelt, die auch LSDA- und GGA-Ausdrücke kombinieren, zumal prinzipiell noch in verschiedene Terme für die Austausch-  $\varepsilon_x$  und die Korrelations-Energiedichte  $\varepsilon_c$  untergliedert wird. Darüber hinaus sind so genannte Hybrid-Ansätze aufgekommen, auch adiabatische Verbindungs-Methoden (*adiabatic connection methods*; ACM)<sup>[100]</sup> genannt, die den Austausch teilweise nach dem HF-Ansatz berechnen und zumeist (empirische) Parameter enthalten.

In der zeitabhängigen Dichtefunktionaltheorie<sup>[101]</sup> (*time-dependent density functional theory*; TDDFT) unterliegt das externe Potenzial  $v$  zeitlichen Schwankungen, was zur Folge hat, dass die ED, die Ein-Elektronen-KS-Gleichungen des nicht-interagierenden Systems (33) sowie das effektive, lokale Ein-Partikel-Potenzial  $v_{eff}$  (34) ebenfalls von  $t$  abhängen.

$$\Im \frac{\partial}{\partial t} \phi_i(r, t) = \left( -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_{eff}[\rho(r, t)] \right) \phi_i(r, t) \quad (33)$$

$$v_{eff}[\rho(r, t)] = v(r, t) + \int \frac{\rho(r', t)}{|r - r'|} dr' + \frac{\delta A_{xc}[\rho(r, t)]}{\delta \rho(r, t)} \quad (34)$$

Anstelle des statischen Austausch-Korrelations-Beitrag  $E_{xc}$  ist nun der zeitabhängige Ausdruck  $A_{xc}$  getreten. Diese zeitlichen Fluktuationen kann man sich durch ein dynamisches elektrisches Feld  $E$  ausgelöst vorstellen, das mit der Frequenz  $\omega$  oszilliert (35).

$$E(t) = E_0 \cos(\omega t) \quad (35)$$

$E_0$  ist dabei die Amplitude des elektrischen Feldvektors für den zeitunabhängigen statischen Fall. Die nun zur Berechnung angeregter Zustände entscheidende, ebenfalls fluktuierende Größe ist das durch  $E$  induzierte elektrische (Übergangs-)Dipolmoment  $\mu$  (36).

$$\mu(t) = \alpha(\omega) E(t) \quad (36)$$

Bei der Proportionalitätskonstante  $\alpha$  handelt es sich um die Frequenz-abhängige Polarisierbarkeit, die sich in guter Näherung aus dem Übergangsdipolmoment  $\mu$  zwischen dem Grund- und dem  $k$ -ten angeregten Zustand, deren Energiedifferenz sowie der Frequenz des elektrischen Wechselfeldes berechnen lässt (37).

$$\alpha(\omega) = \sum_{k>0} \frac{|\langle \Psi_0 | \mu_{0k} | \Psi_k \rangle|^2}{\omega - (E_k - E_0)} \quad (37)$$

Entspricht somit die eingestrahlte Frequenz exakt der zu einer elektronischen Anregung aus dem Grundzustand benötigten Energie, so besitzt die Polarisierbarkeit für dieses  $\omega$  eine Polstelle (Abb. 15), der zugehörige Zähler drückt die Übergangswahrscheinlichkeit, also die Intensität des Übergangs aus. Folglich ist die Lösung der zeitabhängigen KS-Gleichungen (33) äquivalent dem Auffinden der Polstellen der Frequenz-abhängigen Polarisierbarkeit.

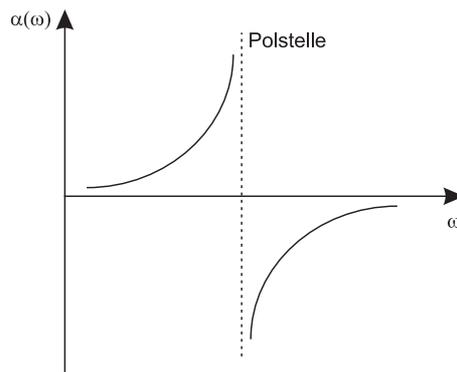


Abb. 15. Frequenzabhängigkeit der elektrischen Polarisierbarkeit mit Polstelle, entsprechend der Frequenz einer Anregungsenergie.

TDDFT liefert im Regelfall, besonders bei Verwendung von Hybrid-Funktionalen wie B3LYP<sup>[102]</sup> oder BHLYP,<sup>[103]</sup> gute Ergebnisse, sofern die Anregungen energiearm sind, d.h. für solche, deren Frequenzen deutlich unter denjenigen liegen, die zur Ionisation vonnöten sind, und wenn die Promotion in Orbitale ohne positive KS-Eigenwerte erfolgt.<sup>[81]</sup> Dagegen werden für Anregungen in RYDBERG-Zustände, für Charge-Transfer-Übergänge oder solche mit signifikanten Beiträgen ionischer Strukturen Resultate erhalten, die mit einem größeren Fehler behaftet sind.<sup>[71]</sup> Grundsätzlicher Vorteil aller (TD)DFT-Rechnungen ist jedoch, dass sie weniger ressourcenaufwendig sind als *Ab-initio*-HF-basierende Ansätze vergleichbarer Genauigkeit.<sup>[81]</sup>

### 3.3.5. Vorgehensweise zur Simulation des CD-Spektrums

Nach der Vorstellung der grundsätzlichen Möglichkeiten zur Berücksichtigung der Elektronenkorrelation und damit zur Berechnung elektronisch angeregter Zustände, soll im Folgenden auf die konkreten Vorgehensweisen zur Simulation des CD- und UV-Spektrums einer chiralen Verbindung eingegangen werden. Im Arbeitskreis finden dabei drei Verfahren Anwendung, der BOLTZMANN- (BM-),<sup>[7a]</sup> der Moleküldynamik- (MD-)<sup>[7b]</sup> sowie ein Hybrid-Ansatz (HB-Ansatz).<sup>[8b]</sup> Allen Methodiken gemein ist, dass mit ihnen das konformative Verhalten des Moleküls möglichst exakt wiedergegeben werden soll, da der CD signifikant von der Geometrie des Chromophors oder der Stellung chromophorer Gruppen abhängen kann. Eine weitere Gemeinsamkeit ist die sich an die jeweilige Untersuchung des Konformationsraumes anschließende Berechnung der CD- und UV-Kurve für jede relevante Minimumstruktur bzw. jedes Konformer, die anschließend zum entsprechenden Gesamtspektrum überlagert werden.

#### 3.3.5.1. Der BOLTZMANN-Ansatz

Dieser stützt sich auf eine „manuelle“ Konformationsanalyse (*conformational analysis*; CA), deren Ziel es ist, alle Minimumstrukturen der Verbindung zu finden, die bei Raumtemperatur noch signifikant<sup>[104]</sup> populiert sind und somit auf den CD Einfluss nehmen können. Ausgehend von einer oder mehreren Startgeometrien,<sup>[105]</sup> die im Regelfall mithilfe des Programmpaketes SYBYL<sup>[106]</sup> erstellt und mit dem implementierten TRIPOS-Kraftfeld voroptimiert werden, erfolgt hierzu, normalerweise auf semiempirischem Niveau (AM1,<sup>[107]</sup> PM3<sup>[108]</sup>) unter Verwendung der GAUSSIAN-Software,<sup>[109]</sup> eine systematische Untersuchung des Konformationsraumes der flexiblen Molekülteile. Ergeben sich nach Rechnung der zugehörigen Reaktionskoordinaten und anschließender Permutation der jeweils erhaltenen Minima nicht allzu viele (nicht-äquivalente, relevante<sup>[104]</sup>) Minimumstrukturen und besitzt die Verbindung selbst nicht allzu viele (Schwer-)Atome, so schließt sich noch ein Nachoptimierungsschritt auf DFT-Ebene (BLYP,<sup>[102b,110]</sup> B3LYP<sup>[102]</sup>) an, wobei hier neben der GAUSSIAN-Software, auch das TURBOMOLE-Programmpaket<sup>[11]</sup> zum Einsatz kommt.

Im Folgenden wird für jede Minimumgeometrie ein Einzel-CD- und ein Einzel-UV-Spektrum berechnet. Die dazu nötigen Rotations- und Oszillatorstärken werden entweder semiempirisch mittels des CNDO/S-<sup>[111]</sup> des INDO/S-<sup>[112]</sup> (beide im Programmpaket BDZDO/MCDSPD<sup>[10]</sup> enthalten) oder des OM2-HAMILTON-Operators<sup>[113]</sup> (im Softwarepaket MNDO 99<sup>[9]</sup> implementiert) jeweils in Kombination mit einer CI-Rechnung oder unter Ver-

wendung der TDDFT<sup>[101]</sup> (TURBOMOLE) ermittelt. Um zur Gesamt-CD- und Gesamt-UV-Kurve zu gelangen, erfolgt nun eine Summation der energetisch gewichteten (BOLTZMANN-Statistik) Rotations- und Oszillatorstärken, gefolgt von einer jeweiligen Überlagerung durch GAUSS-Funktionen, die bei der Wellenlänge des entsprechenden elektronischen Übergangs zentriert sind, gepaart mit der Umrechnung in  $\Delta\varepsilon$ - und Absorptions-Einheiten (10). Bevor nun das so simulierte Gesamt-CD-Spektrum mit der experimentellen Kurve verglichen wird, erfolgt noch ein Korrekturschritt, der systematische Fehler in den berechneten Anregungsenergien zu kompensieren vermag. Dazu wird das berechnete Gesamt-UV-Spektrum dem Experiment gegenübergestellt und die Wellenlänge ermittelt, um die das theoretische Spektrum verschoben werden muss (UV-Shift), damit die Absorptionsmaxima in beiden Kurven übereinander liegen.<sup>[7a]</sup> Um dieselbe Wellenlänge wird anschließend das simulierte Gesamt-CD-Spektrum korrigiert und erst dann der Vergleich mit der experimentellen CD-Kurve angestellt (Abb. 16).

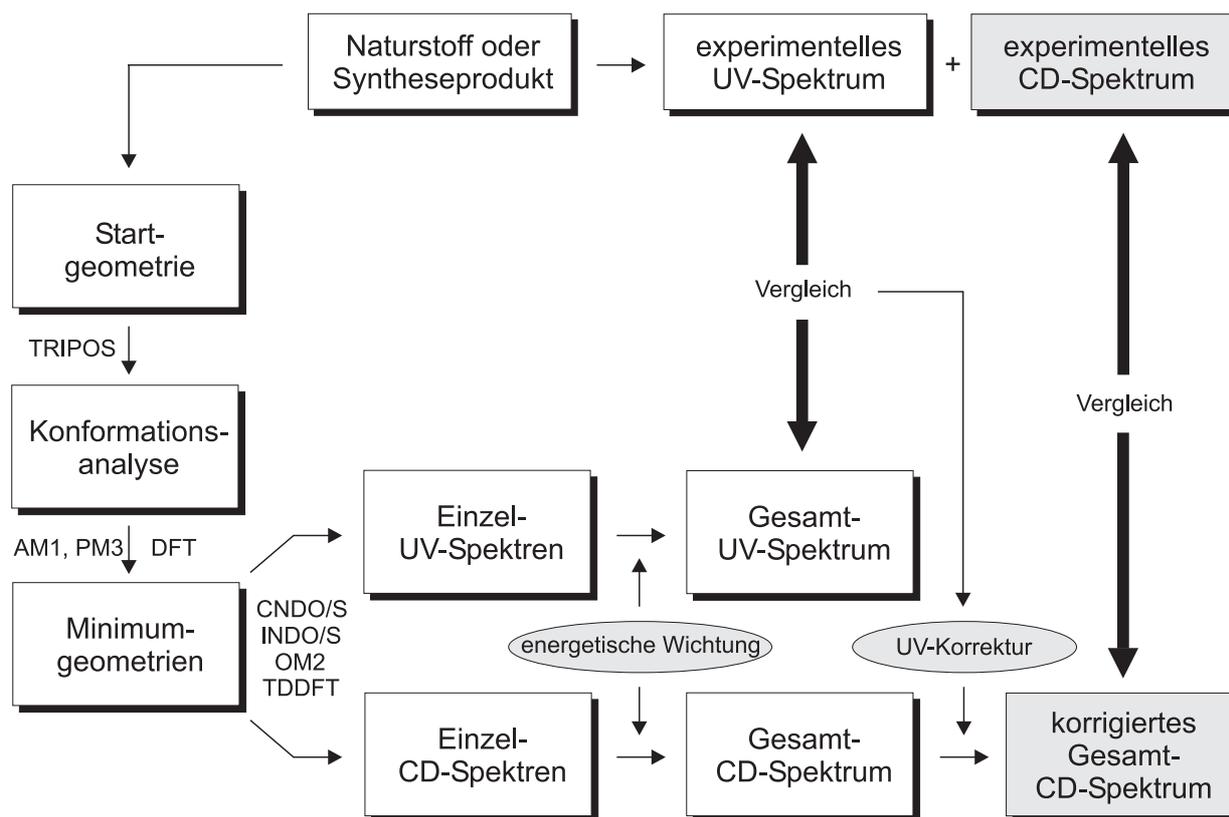


Abb. 16. Schematische Darstellung des BOLTZMANN-Ansatzes zur Aufklärung der Absolutkonfiguration.

### 3.3.5.2. Der Moleküldynamik-Ansatz

Besonders für sehr flexible chirale Verbindungen, deren Konformationsanalyse im Zuge des BM-Verfahrens sehr aufwendig ist, stellt der MD-Ansatz eine arbeitserleichternde Alternative dar. Bei diesem wird die Startgeometrie für die Zeit der Simulationsdauer (im Regelfall 500 ps) dem TRIPOS- oder dem MM3-Kraftfeld<sup>[114]</sup> (beide im Programmpaket SYBYL enthalten) ausgesetzt. Die dem Molekül während der Simulation zur Verfügung stehende Energie kann dabei über die virtuelle Temperatur eines Wärmebades, an das die Verbindung gekoppelt ist,<sup>[115]</sup> eingestellt werden. Zunächst erhalten dann die Atome der Verbindung Startgeschwindigkeiten und die Potentiale der molekularen Freiheitsgrade werden berechnet. Aus diesen sind die auf die einzelnen Atome wirkenden Kräfte und daraus wiederum die (neuen) Atomgeschwindigkeiten ableitbar. Letztere werden aufgrund der Kopplung an das Wärmebad noch skaliert, liefern dann aber die neue Molekülstruktur, deren Z-Matrix dem MD-Lauf entnommen wird und so ein Konformer ergibt, bevor ein weiterer Cyclus mit der neuerlichen Bestimmung der Potentiale beginnt. Dieser Kreislauf wird bis zum Simulationsende durchlaufen und liefert auf diese Weise 1000 Konformere, entsprechend der Entnahme einer Molekülstruktur alle 0.5 ps (Abb. 17).

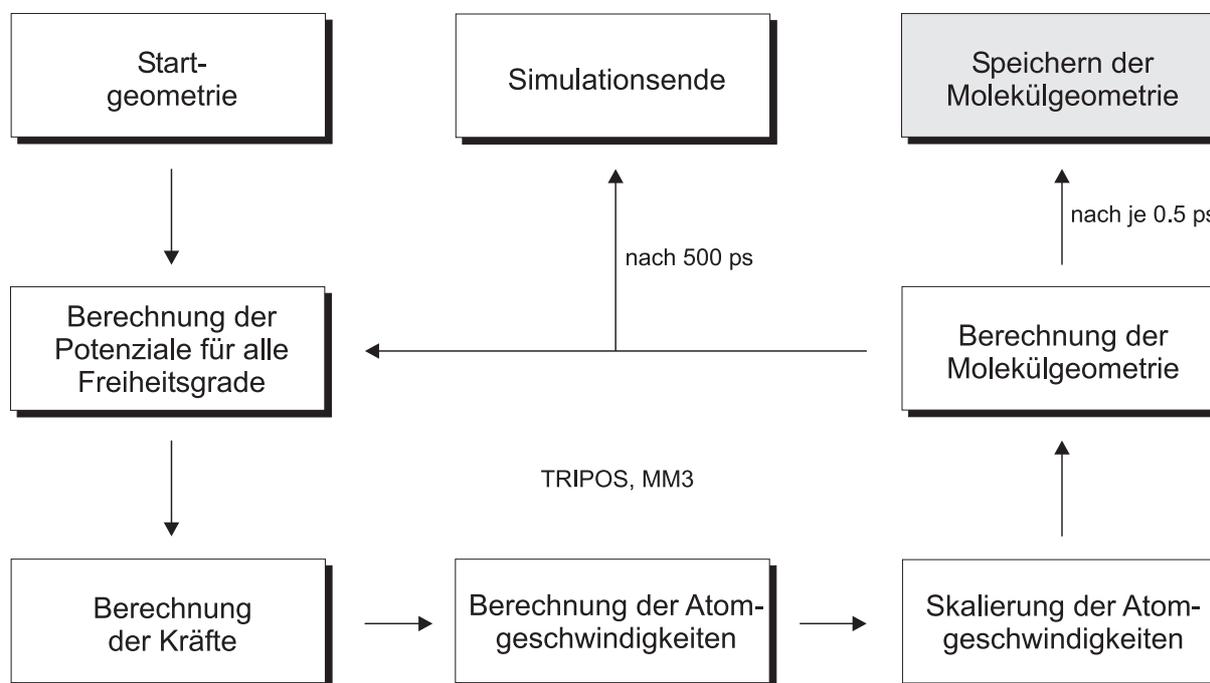


Abb. 17. Schematischer Ablauf einer MD-Simulation.

Aus der MD-Simulation werden somit nur Strukturen erhalten, während die Konformationsanalyse des BM-Verfahrens Minimumgeometrie und zugehörige Bildungsenergie liefert. Bei richtiger Wahl der veränderlichen Parameter des MD-Laufes, entsprechend einer realistischen Beschreibung des konformativen Verhaltens der Verbindung bei Raumtemperatur, wird allerdings die Bildungsenergie indirekt dadurch berücksichtigt, dass energieärmere Strukturen häufiger durchlaufen werden und somit einen höheren Anteil an den 1000 erhaltenen Konformeren besitzen als energetisch höher Liegende.

Die sich nun anschließende Berechnung des Gesamt-CD- und Gesamt-UV-Spektrums entspricht grundsätzlich derjenigen des BM-Ansatzes, lediglich die Wichtung der (je 1000) Einzelspektren entfällt, da keine Bildungsenergien der einzelnen Konformere bestimmt wurden, so dass eine reine Superposition der Kurven stattfindet. Auch kommt beim MD-Ansatz die TDDFT nicht zum Einsatz, zumal der Rechenaufwand viel zu groß wäre. Vielmehr werden die angeregten Zustände ausschließlich semiempirisch und mittels der CI-Technik berechnet (Abb. 18).

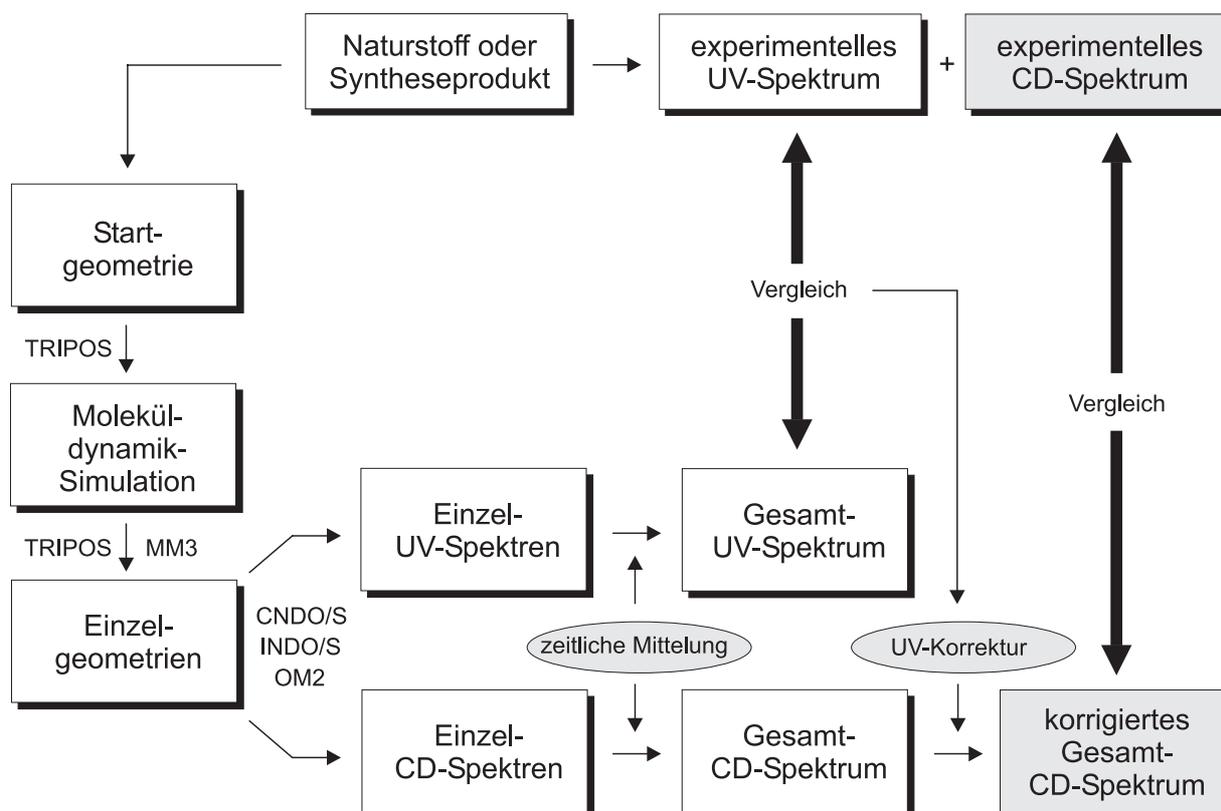


Abb. 18. Schematische Darstellung des Moleküldynamik-Ansatzes zur Aufklärung der Absolutkonfiguration.

### 3.3.5.3. Der Hybrid-Ansatz

Während das MD-Verfahren für eine Konformerensuche besonders bei großen und sehr flexiblen Molekülen gut geeignet ist, so leidet es doch unter der Tatsache, dass die erhaltenen Strukturen nur Kraftfeld-optimiert sind. Im Gegensatz dazu besteht der BM-Ansatz durch seine Möglichkeit die Strukturoptimierung, vornehmlich bei kleinen bis mittelgroßen Verbindungen, beliebig genau betreiben zu können. Allerdings ist er bei Substanzen, die eine nicht unerhebliche Anzahl an signifikant populierte Minima auf ihrer Potenzialfläche besitzen, mit einem hohen Arbeits- und Rechenaufwand verbunden.

Somit wäre eine Methodik sinnvoll, die die Stärken der beiden Verfahren vereint. Eine solche stellt folgender Hybrid-Ansatz dar (Abb. 19): Ein anfänglicher MD-Lauf dient der (möglichst vollständigen) Untersuchung des Konformationsraumes, auf den die Strukturoptimierung der erhaltenen Geometrien auf semiempirischem Niveau folgt. Die so bestimmten, relevanten Minimumstrukturen lassen sich gegebenenfalls im Anschluss, beispielsweise per DFT, noch weiter verbessern. Die Problematik dieser Vorgehensweise lag bisher in der Konvertierung der Z-Matrizen zwischen den SYBYL- und GAUSSIAN-Programmen, konnte aber kürzlich gelöst werden,<sup>[8b]</sup> so dass der HB-Ansatz nun in die Evaluierungsphase übergegangen ist, in der hauptsächlich die Parameter der MD-Simulation so anzupassen sind, dass möglichst alle Minima, die eine sorgfältige Konformationsanalyse liefern würde, auch aus dem MD-Lauf hervorgehen.

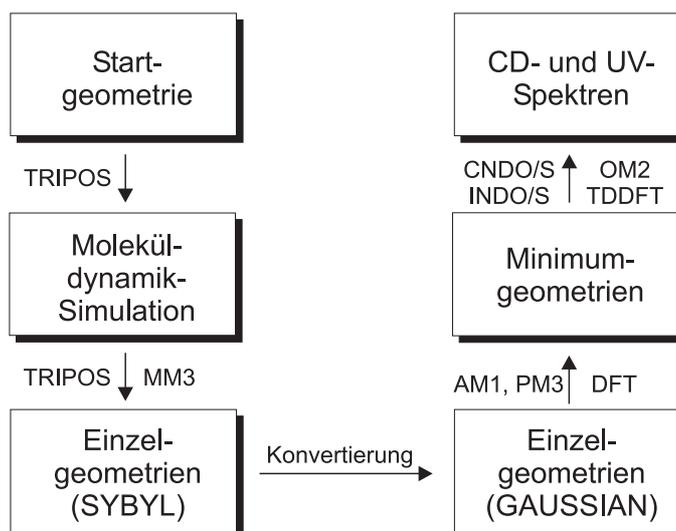


Abb. 19. Kombination von MD-Simulation und quantenmechanischer Konformationsanalyse zum Hybrid-Ansatz.

## Kapitel 4

# Dimere Anthranoide

### 4.1. Die Abychinone (5–7)

In der afrikanischen Volksmedizin besitzen *Bulbine*-Arten ein breites Anwendungsspektrum u.a. zur Bekämpfung von Infektionserkrankungen.<sup>[116]</sup> In Südafrika wird *Bulbine asphodeloides* (Asphodelaceae) als blutstillendes Mittel, zur Behandlung der Skrofulose, zur Entwässerung und zur Herzkräftigung eingesetzt,<sup>[117]</sup> *Bulbine latifolia* (Asphodelaceae) gegen Rheuma, Diarrhöe und Ruhr.<sup>[118]</sup> Aus den Früchten von *Bulbine abyssinica* (Asphodelaceae) wurden im Arbeitskreis von Dr. A. Yenesew (Nairobi, Kenia) nun drei neuartige, dimere Anthracen-Derivate isoliert, deren absolute Konfiguration es aufzuklären galt.<sup>[12,119]</sup>

**Abychinon A (5):** Die Konstitution der ersten Verbindung, die den Trivialnamen Abychinon A (5) erhielt, wurde mithilfe von NMR-Techniken zu 8,9,1',8'-Tetrahydroxy-3,3'-dimethyl-[10,7'-bisanthracen]-1,4,9',10'-tetraon bestimmt (Abb. 20). Um die Absolutkonfiguration der die Molekülhälften verbindende chiralen Achse zuzuordnen, untersuchte man zunächst den Konformationsraum des (*P*)-Enantiomers von **5** unter Verwendung des AM1-Verfahrens, indem für die flexiblen Substituenten sowie für die Achse selbst Reaktionskoordinaten definiert wurden (Abb. 20), deren zugewiesene Diederwinkel man jeweils in 5°-Schritten variierte, bis eine vollständige Rotation der entsprechenden Gruppe um 360° erfolgt war.

Die aus den Reaktionskoordinaten nach anschließender AM1-Optimierung erhaltenen Minimum-Diederwinkel wurden vollständig permutiert, woraus acht relevante<sup>[104]</sup> Minimumgeometrien hervorgingen (Tab. 1).

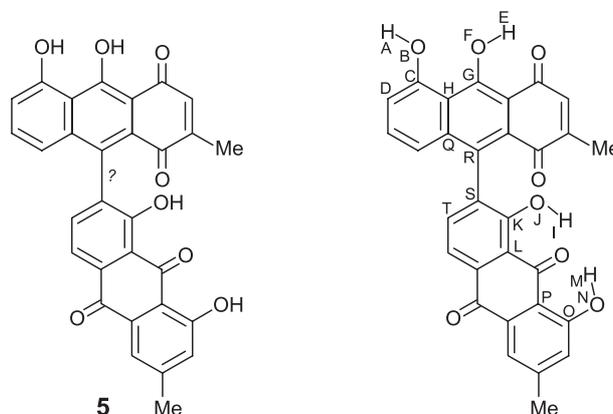


Abb. 20. Konstitution von **5** und Definition der Reaktionskoordinaten für die Konformationsanalyse.

Tabelle 1. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel der AM1-berechneten relevanten Minimumstrukturen von (*P*)-**5**.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[EFGH] [°]	[IJKL] [°]	[MNOP] [°]	[QRST] [°]
<b>5</b> <sub>1</sub>	-184.0	0.0	28.7	179.1	173.4	3.9	84.3
<b>5</b> <sub>2</sub>	-183.9	0.1	28.6	179.2	179.6	-4.2	84.8
<b>5</b> <sub>3</sub>	-183.9	0.1	-30.4	-175.1	173.9	3.9	84.8
<b>5</b> <sub>4</sub>	-183.8	0.2	-30.1	-175.1	-179.8	-4.3	85.3
<b>5</b> <sub>5</sub>	-181.7	2.3	-179.7	-179.1	174.6	3.7	84.7
<b>5</b> <sub>6</sub>	-181.6	2.4	-179.7	-179.1	-179.1	-4.4	85.2
<b>5</b> <sub>7</sub>	-180.8	3.2	28.9	-179.0	9.8	3.1	102.7
<b>5</b> <sub>8</sub>	-180.5	3.5	-29.4	-173.9	9.4	3.1	101.7

Die globale Minimumstruktur (**5**<sub>1</sub>; Abb. 21) gibt die vier erwarteten Wasserstoff-Brücken (H-Brücken), zwischen dem 8-OH-Proton und dem 9-OH-Sauerstoff, zwischen dem 9-OH-Proton und dem Carbonyl-Sauerstoff an C-1 sowie zwischen den Protonen der 1'- und 8'-OH-Gruppen und dem Carbonyl-Sauerstoff an C-9', wieder. Das Wegfallen der erstgenannten H-Brücke (in **5**<sub>5</sub> und **5**<sub>6</sub>) äußert sich in einem Energieanstieg von gut 2 kcal/mol, das derjenigen zwischen 8'-OH und 9'-O (in **5**<sub>7</sub> und **5**<sub>8</sub>, wobei hier gleichzeitig der Diederwinkel an der chiralen Achse seinen zweiten Minimalwert annimmt) sogar in einer energetischen Benachteiligung von mehr als 3 kcal/mol.

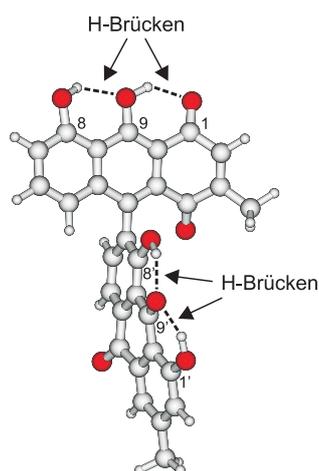


Abb. 21. Berechnete (AM1) globale Minimumstruktur von (*P*)-**5** mit H-Brücken.

Für die nun im BM-Ansatz folgende Berechnung der UV- und CD-Spektren wurde sowohl die CNDO/S- als auch die OM2-Methode verwendet, wobei die angeregten Zustände in beiden Fällen durch eine CIS-Rechnung, in die im ersten Fall 28<sup>[120]</sup> und im zweiten Fall 30<sup>[120]</sup> Level eingingen, erhalten wurden. Die sich daraus ergebenden Spektren waren beim CNDO/S-Ansatz um 25 nm rot-verschoben und wurden entsprechend korrigiert, bei OM2 war dagegen keine UV-Korrektur nötig.

Der nun folgenden Vergleich zwischen den simulierten (und im Falle des CNDO/S-Ansatzes korrigierten) CD-Kurven und dem Experiment lieferte in beiden Fällen eine gute Übereinstimmung für das (*P*)-Atropenantiomer (Abb. 22, links) und einen annähernd spiegelbildlichen Verlauf für (*M*)-**5** (Abb. 22, rechts), so dass Abychinon A (**5**) die (*P*)-Konfiguration zugewiesen werden konnte.

**Abychinon B (6):** Die Konstitutionsaufklärung der zweiten Verbindung mittels NMR-Spektroskopie förderte ein zentrochirales Anthrachinonylanthron zu Tage (Abb. 23), das den Namen Abychinon B (**6**) erhielt und bei näherer Betrachtung zusätzlich noch eine chirale  $sp^2$ - $sp^3$ -Achse besitzt. Um deren konfigurative Stabilität zu untersuchen, wurden zunächst die Energiebarrieren für die Rotation um diese  $sp^2$ - $sp^3$ -Achse berechnet. Dadurch sollte auch die Frage geklärt werden, ob in zwei unabhängigen Konformationsanalysen beide Diastereomere betrachtet werden müssen oder ob nur das stereogene Zentrum an C-10 für den molekularen CD relevant ist.

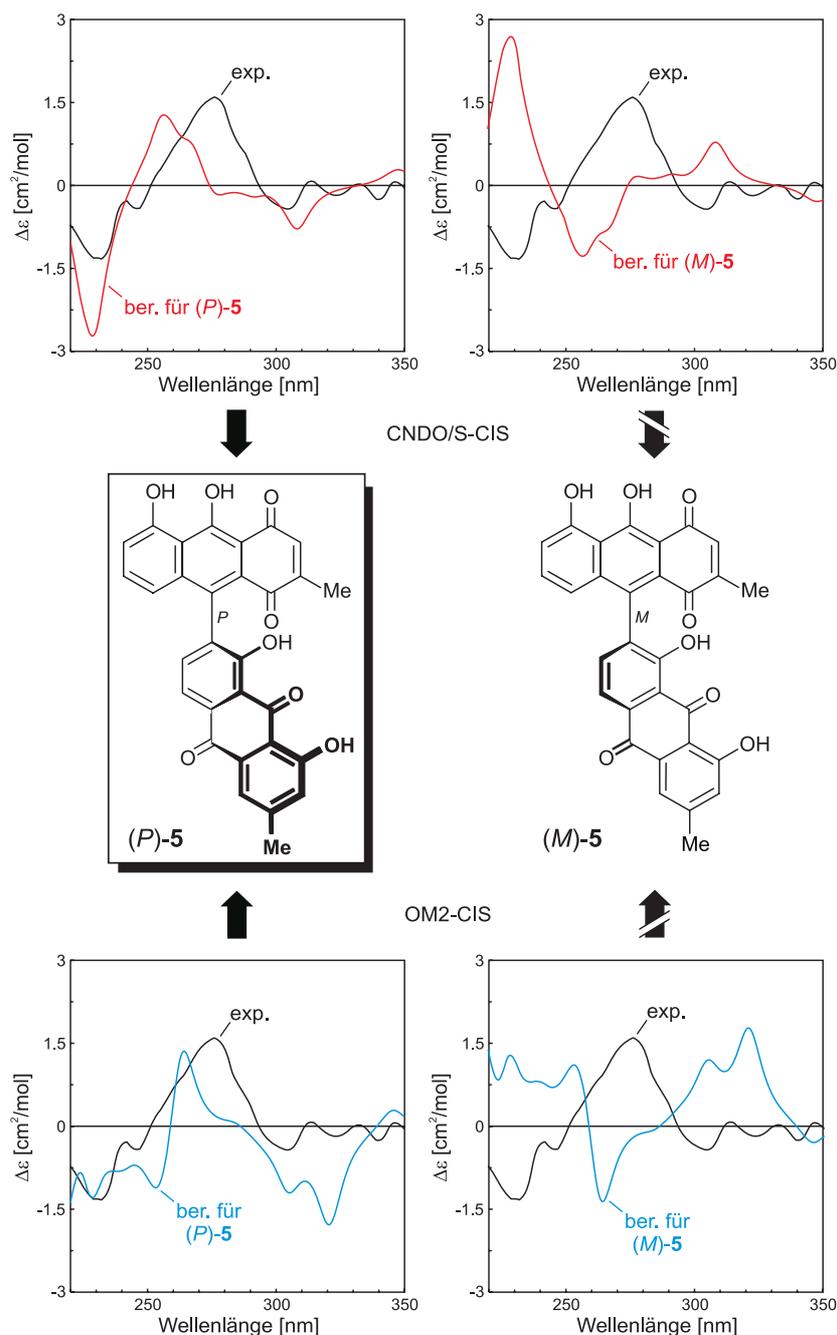


Abb. 22. Zuordnung der absoluten Konfiguration von Abychinson A (**5**) durch Vergleich des experimentellen CD-Spektrums mit den für (*P*)- und (*M*)-**5** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-CNDO/S- (oben) und des BM-OM2-CIS-Ansatzes (unten).

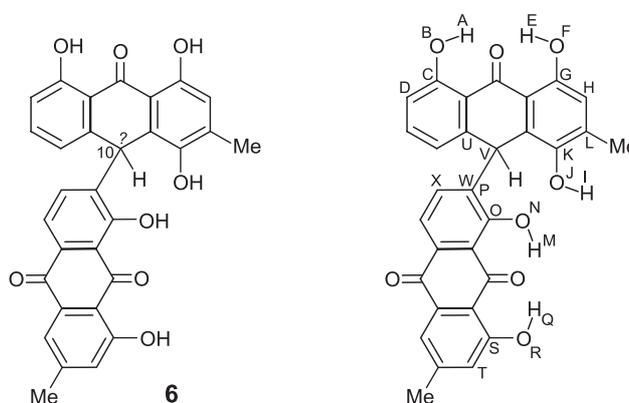
Dies erfolgte auf PM3-Niveau, indem die beiden Übergangszustände (*transition state*; TS), entsprechend den beiden Rotationsmöglichkeiten der unsymmetrisch substituierten  $sp^2$ - $sp^3$ -Achse, lokalisiert<sup>[121]</sup> (TS<sub>1</sub> und TS<sub>2</sub>) und ihre Energien mit denjenigen der beiden PM3-optimierten Minima [(*M*,10*R*)-**6** und (*P*,10*R*)-**6**]<sup>[122]</sup> verglichen wurden (Tab. 2).

Tabelle 2. Berechnete (PM3) Rotationsbarrieren der Atrop-Diastereomerisierung um die  $sp^2$ - $sp^3$ -Achse in **6**.

Atrop-Diastereomerisierung	über TS <sub>1</sub>	über TS <sub>2</sub>
	$\Delta H^\ddagger$ [kcal/mol]	$\Delta H^\ddagger$ [kcal/mol]
( <i>M</i> ,10 <i>R</i> )- <b>6</b> → ( <i>P</i> ,10 <i>R</i> )- <b>6</b>	7.4	10.0
( <i>P</i> ,10 <i>R</i> )- <b>6</b> → ( <i>M</i> ,10 <i>R</i> )- <b>6</b>	4.8	7.1

Die erhaltenen Enthalpiedifferenzen machten deutlich, dass bei Raumtemperatur eine Rotation um die  $sp^2$ - $sp^3$ -Achse (in beide Richtungen) stattfindet, diese also konfiguratив labil ist und in einer Konformationsanalyse nicht als separates Stereoelement berücksichtigt werden musste,<sup>[123]</sup> was somit die Fragestellung nach der Absolutkonfiguration des Abychinons B (**6**) auf eine Differenzierung zwischen Enantiomeren reduzierte.

In der nun willkürlich für (*R*)-**6** auf AM1-Niveau durchgeführten Untersuchung des Konformationsraumes wurden wiederum Reaktionskoordinaten für die flexiblen Gruppen definiert (Abb. 23) und die jeweils erhaltenen Minima im Anschluss permutiert, woraus lediglich zwei relevante Strukturen resultierten (Tab. 3).

Abb. 23. Konstitution von **6** und Definition der Reaktionskoordinaten für die Konformationsanalyse.Tabelle 3. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel der AM1-berechneten relevanten Minimumstrukturen von (*R*)-**6**.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[EFGH] [°]	[IJKL] [°]	[MNOP] [°]	[QRST] [°]	[UVWX] [°]
<b>6</b> <sub>1</sub>	-218.9	0.0	-4.9	5.9	-17.5	-172.2	-3.0	-70.0
<b>6</b> <sub>2</sub>	-217.6	1.3	-6.7	5.9	170.1	168.7	-5.1	-84.1

Das globale Minimum (**6**<sub>1</sub>; Abb. 24) weist im Anthron H-Brücken zwischen dem Carbonyl-Sauerstoff an C-9 und dem 1-OH- sowie dem 8-OH-Proton auf, im Anthrachinon-Teil entsprechend zwischen dem Carbonyl-Sauerstoff an C-9' und dem 1'-OH- sowie dem 8'-OH-Proton. Zusätzlich findet man in **6**, im Vergleich zu Abychinson A (**5**), noch eine fünfte derartige Wechselwirkung, und zwar die des 4-OH-Protons mit dem 8'-OH-Sauerstoff. Das Fehlen letztgenannter H-Brücke in der zweiten Minimumstruktur (**6**<sub>2</sub>) äußert sich in einem Energieanstieg von 1.3 kcal/mol. Beide Geometrien besitzen darüber hinaus eine (*M*)-konfigurierte sp<sup>2</sup>-sp<sup>3</sup>-Achse, da (*P*,10*R*)-Strukturen von **6** deutlich energiereicher und somit für die CD-Rechnungen nicht mehr relevant sind. Diese energetische Begünstigung der (*M*,10*R*)-konfigurierten Minima ist konform mit den für die Rotationsbarrieren berechneten Werten (Tab. 2).

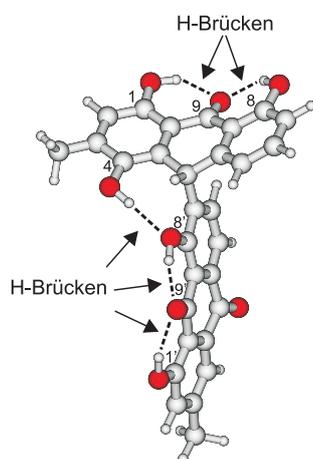


Abb. 24. Berechnete (AM1) globale Minimumstruktur von (*R*)-**6** mit fünf H-Brücken.

Die anschließende Berechnung der UV- und CD-Daten erfolgte wiederum mithilfe des CNDO/S- und OM2-Ansatzes, jeweils unter Beteiligung einer CIS-Rechnung. Die aus erstgenannter Methode resultierenden CD-Spektren für (*R*)- und (*S*)-**6** ließen bei der Gegenüberstellung mit dem Experiment jedoch keine eindeutige Zuordnung der absoluten Konfiguration zu (nicht gezeigt), während OM2 16 nm blau-verschobene CD-Kurven lieferte, deren Vergleich – nach UV-Korrektur – einen spiegelbildlichen Verlauf für das (*R*)-Enantiomer und eine gute Übereinstimmung für (*S*)-**6** erbrachte (Abb. 25, oben).

Um dieses Ergebnis abzusichern, boten sich als Alternativen das MD-Verfahren oder qualitativ höherwertige CD-Rechnungen an. Da die Konformationsanalyse nur zwei relevante Strukturen ergeben hatte, wurde zugunsten der zweiten Möglichkeit entschieden. Man wählte erneut die OM2-Methode, diesmal allerdings unter zusätzlicher Berücksichtigung doppelt

angeregter Zustände, und führte die sich so ergebende CISD-Kalkulation mit 20 Leveln<sup>[124]</sup> durch, woraus 25 nm blau-verschobene Spektren resultierten. Der sich anschließende Vergleich der korrigierten Gesamt-CD-Kurven mit der Messung bestätigte das Ergebnis der OM2-CIS-Rechnung, nämlich einen nahezu spiegelbildlichen Verlauf für (*R*)-**6** und ein übereinstimmendes Verhalten für (*S*)-**6** (Abb. 25, unten), so dass dem Naturstoff Abychinon B (**6**) die (*S*)-Konfiguration an C-10 zugewiesen wurde.

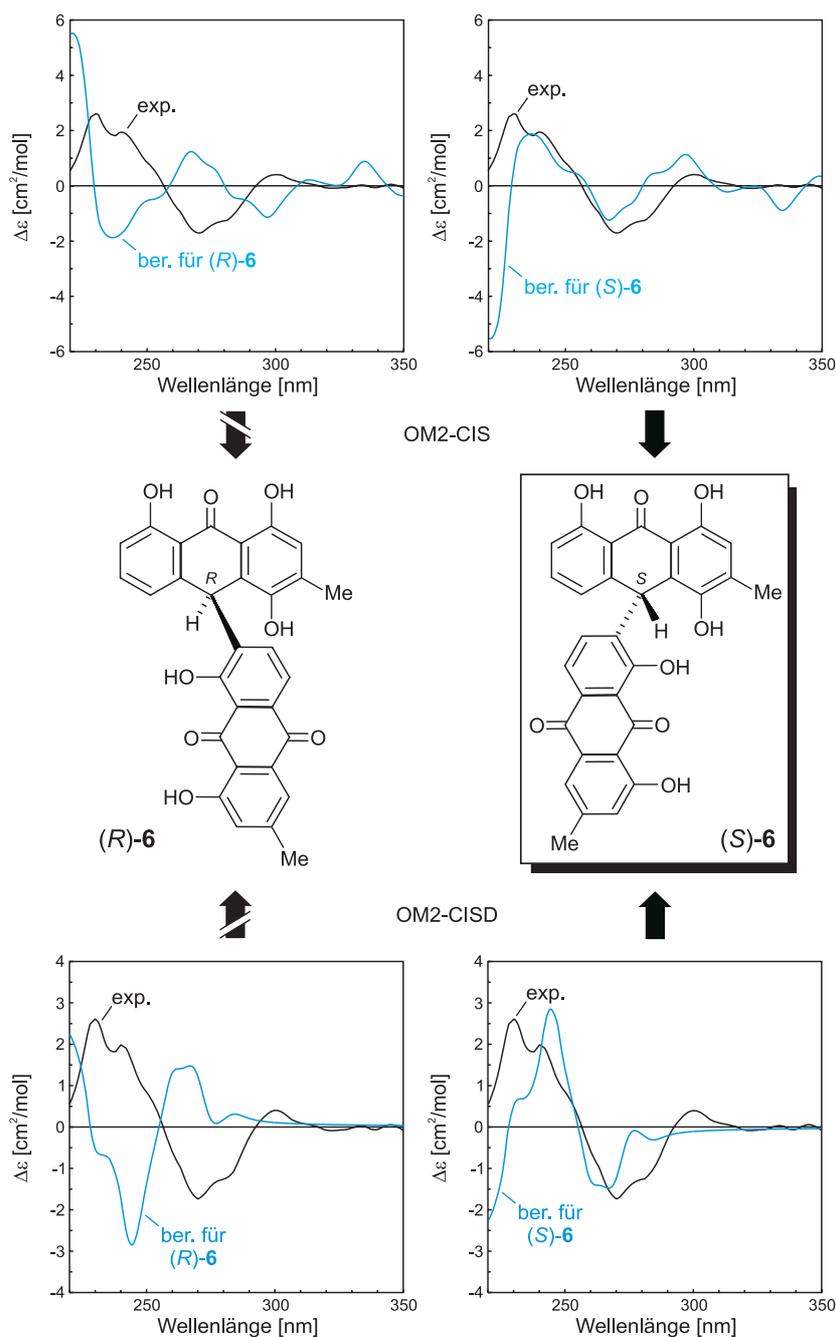


Abb. 25. Zuordnung der absoluten Konfiguration von Abychinon B (**6**) durch Vergleich des experimentellen CD-Spektrums mit den für (*R*)- und (*S*)-**6** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-OM2-Ansatzes kombiniert mit einer CIS- (oben) und einer CISD-Rechnung (unten).

**Abychinon C (7):** Neben den Abychinonen A (5) und B (6) wurde aus *Bulbine abyssinica* ein drittes dimeres Anthracen-Derivat isoliert, welches den Trivialnamen Abychinon C (7) erhielt und im Vergleich zu 6 ein zusätzliches stereogenes Zentrum an C-3' besitzt (Abb. 26). Da die ebenfalls vorhandene  $sp^2$ - $sp^3$ -Achse, aufgrund der konstitutionellen Gleichheit von 6 und 7 in der Umgebung der Achse, als konfiguratив labil angenommen wurde, verringerte sich die Konfigurationsaufklärung auf die Zuweisung der stereogenen Zentren an C-10 und C-3'. Andererseits mussten aber wegen der sich so ergebenden vier möglichen Stereoisomere zwei unabhängige Rechenansätze durchgeführt werden, um beide Enantiomerenpaare von 7 zu erfassen.

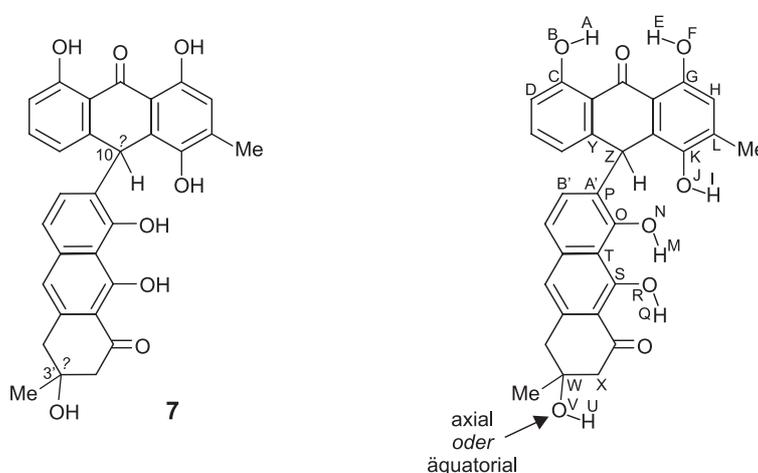


Abb. 26. Konstitution von 7 und Definition der Reaktionskoordinaten für die Konformationsanalyse.

Zunächst wurde deshalb eine Konformationsanalyse für das (10*R*,3'*R*)-Diastereomer, bei analoger Definition der Reaktionskoordinaten wie in 6, auf AM1-Niveau durchgeführt, woraus letztendlich 28 Minimumstrukturen erhalten wurden (Tab. 4).

Tabelle 4. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel der AM1-berechneten relevanten Minimumstrukturen von (10*R*,3'*R*)-7.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\alpha^{[a]}$ [°]	$\beta^{[b]}$ [°]	$\gamma^{[c]}$ [°]	$\delta^{[d]}$ [°]	$\epsilon^{[e]}$ [°]	$\zeta^{[f]}$ [°]	$\eta^{[g]}$ [°]
7 <sub>1</sub> (ax)	-255.8	0.0	-4.5	5.8	-23.9	-148.1	175.0	-65.0	-62.7
7 <sub>2</sub> (äqu)	-255.7	0.1	-4.5	6.0	-24.1	-148.6	175.7	69.3	-62.7
7 <sub>3</sub> (ax)	-255.6	0.2	-4.7	5.6	-14.6	155.9	-178.9	-65.3	-62.7
7 <sub>4</sub> (äqu)	-255.5	0.3	-4.4	5.8	-23.9	-148.6	176.3	173.1	-62.7
7 <sub>5</sub> (äqu)	-255.4	0.4	-4.8	5.7	-14.9	156.0	-178.3	69.0	-62.8
7 <sub>6</sub> (äqu)	-255.3	0.5	-4.7	5.5	-14.7	156.1	-177.7	173.3	-62.8
7 <sub>7</sub> (äqu)	-255.2	0.6	-4.4	5.9	-24.1	-148.6	174.6	-59.4	-62.8

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\alpha^{[a]}$ [°]	$\beta^{[b]}$ [°]	$\gamma^{[c]}$ [°]	$\delta^{[d]}$ [°]	$\varepsilon^{[e]}$ [°]	$\zeta^{[f]}$ [°]	$\eta^{[g]}$ [°]
7 <sub>8</sub> (äqu)	-255.0	0.8	-4.6	5.6	-15.0	155.8	-179.4	-59.2	-62.9
7 <sub>9</sub> (ax)	-254.7	1.1	-4.7	6.0	-24.1	-148.4	-178.0	59.7	-62.6
7 <sub>10</sub> (ax)	-254.6	1.2	-4.5	5.9	-24.1	-148.9	-178.9	-177.6	-62.7
7 <sub>11</sub> (ax)	-254.4	1.4	-4.9	5.8	-15.5	157.3	-171.6	59.8	-62.8
7 <sub>12</sub> (ax)	-254.4	1.4	-4.7	5.6	-15.5	156.7	-173.0	-177.0	-62.9
7 <sub>13</sub> (ax)	-254.2	1.6	-6.6	5.6	170.0	141.5	-176.5	-65.7	-82.0
7 <sub>14</sub> (äqu)	-254.0	1.8	-6.6	5.8	170.5	141.5	-175.8	68.4	-82.0
7 <sub>15</sub> (äqu)	-253.8	2.0	-6.5	5.6	169.6	141.6	-175.3	174.2	-82.0
7 <sub>16</sub> (äqu)	-253.7	2.1	-6.4	5.7	170.8	141.4	-176.7	-59.3	-82.1
7 <sub>17</sub> (ax)	-253.5	2.3	-6.2	5.4	-173.9	-153.8	176.0	-65.5	-84.2
7 <sub>18</sub> (äqu)	-253.3	2.5	-6.3	5.6	-169.6	-154.2	177.0	68.7	-84.2
7 <sub>19</sub> (äqu)	-253.1	2.7	-6.2	5.5	-171.1	-154.5	177.5	174.0	-84.0
7 <sub>20</sub> (äqu)	-252.9	2.9	-6.2	5.4	-169.8	-154.3	175.7	-59.6	-84.2
7 <sub>21</sub> (ax)	-252.9	2.9	-6.6	5.6	171.6	142.3	-171.4	-175.0	-82.0
7 <sub>22</sub> (ax)	-252.8	3.0	-6.8	5.8	171.5	142.3	-169.8	58.8	-82.0
7 <sub>23</sub> (ax)	-252.7	3.1	-5.1	7.3	-154.1	19.6	-178.6	-64.7	-51.2
7 <sub>24</sub> (äqu)	-252.5	3.3	-5.2	7.4	-153.3	19.4	-177.8	67.9	-51.2
7 <sub>25</sub> (äqu)	-252.3	3.5	-5.1	7.3	-153.5	19.3	-177.6	174.2	-51.1
7 <sub>26</sub> (ax)	-252.2	3.6	-6.6	5.4	-166.2	-153.7	-176.7	58.8	-83.9
7 <sub>27</sub> (ax)	-252.2	3.6	-6.2	5.2	-166.6	-154.8	-177.5	-175.8	-83.9
7 <sub>28</sub> (äqu)	-252.1	3.7	-5.1	7.4	-153.9	20.3	-178.6	-58.9	-51.5

<sup>[a]</sup>  $\alpha$  = [ABCD]. <sup>[b]</sup>  $\beta$  = [EFGH]. <sup>[c]</sup>  $\gamma$  = [IJKL]. <sup>[d]</sup>  $\delta$  = [MNOP]. <sup>[e]</sup>  $\varepsilon$  = [QRST]. <sup>[f]</sup>  $\zeta$  = [UVWX].  
<sup>[g]</sup>  $\eta$  = [YZA'B'].

In der globalen Minimumstruktur (7<sub>1</sub>; Abb. 27) treten in der nördlichen Hälfte die gleichen H-Brücken auf wie in 6<sub>1</sub> (Abb. 24) und in der südlichen die erwarteten zwischen dem 8'-OH-Proton und dem 9'-OH-Sauerstoff sowie zwischen dem 9'-OH-Proton und dem Carbonyl-Sauerstoff an C-1'. Beide Anthranoid-Einheiten sind erneut über die H-Brücke zwischen dem 4-OH-Proton und dem 9'-OH-Sauerstoff miteinander verbunden. Weiterhin nimmt die 3'-OH-Funktion des gegenüber 6 zusätzlichen stereogenen Zentrums eine axiale Stellung ein, der Unterschied zur energieärmsten Geometrie mit äquatorialer Stellung ist jedoch marginal, so dass die beiden im Rahmen der Rechengenauigkeit nicht differenzierbar sind.

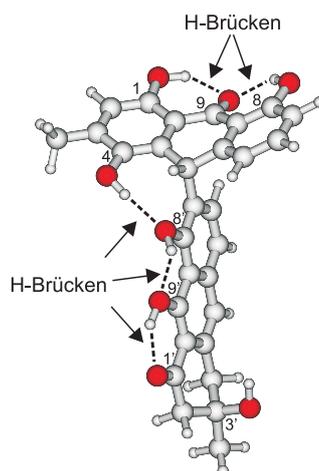


Abb. 27. Berechnete (AM1) globale Minimumstruktur von  $(10R,3'R)$ -**7** mit fünf H-Brücken.

Die folgenden Berechnungen des UV- und CD-Spektrums wurden mithilfe der CNDO/S- und OM2-Methoden, jeweils auf CIS-Level, durchgeführt. Die aus dem erstgenannten Ansatz resultierenden Kurven waren um 30 nm rot-verschoben, der anschließende Vergleich mit dem Experiment ergab einen spiegelbildlichen Verlauf für  $(10R,3'R)$ -**7** und entsprechend eine gute Übereinstimmung für  $(10S,3'S)$ -**7** (Abb. 28, oben). Die OM2-Ergebnisse entsprachen dieser Zuordnung zugunsten des  $(10S,3'S)$ -Diastereomers (Abb. 28, unten), nachdem die blau-verschobenen Spektren um 18 nm korrigiert worden waren.

Trotz der guten Entsprechung der für  $(10S,3'S)$ -**7** simulierten Kurven mit dem gemessenen CD-Spektrum, konnte noch keine definitive Aussage hinsichtlich der absoluten Konfiguration gemacht werden, ohne das verbliebene diastereomere Enantiomerenpaar untersucht zu haben.

Deswegen folgte nun eine Betrachtung des Konformationsraumes des  $(10R,3'S)$ -Diastereomers von **7**, wobei wieder die schon für  $(10R,3'R)$ -**7** festgelegten Reaktionskoordinaten (Abb. 26) auf AM1-Niveau untersucht wurden. Daraus ergaben sich erneut 28 relevante Minimumstrukturen (Tab. 5), darunter ein  $(10R,3'R)$ -**7** entsprechendes globales Minimum (Abb. 27), was beides für einen zu vernachlässigenden Einfluss der Substituenten an C-3' auf die Gesamtstruktur von Abychinon C (**7**) sprach.

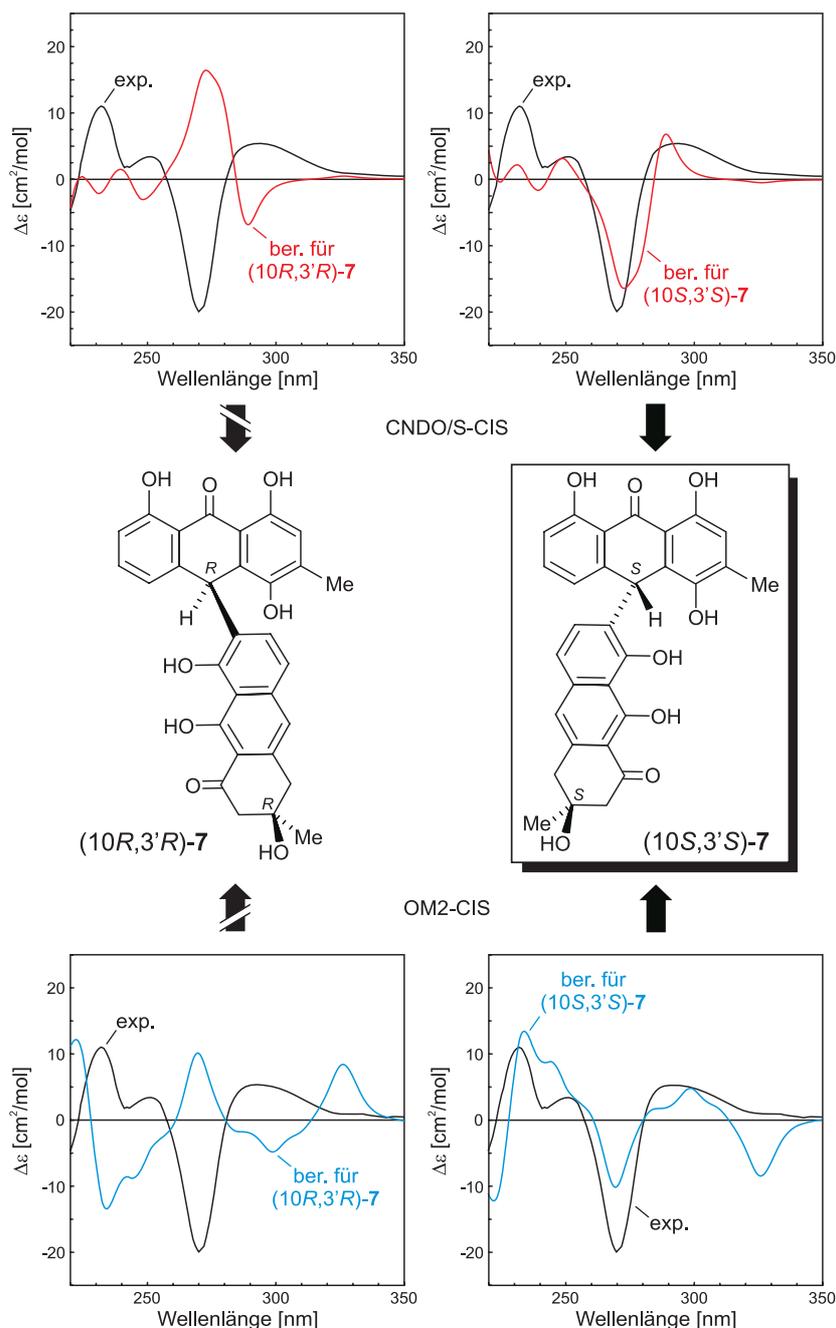


Abb. 28. Vergleich des experimentellen CD-Spektrums von Abychinson C (**7**) mit den für (10*R*,3'*R*)- und (10*S*,3'*S*)-**7** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-CNDO/S- (oben) und des BM-OM2-CIS-Ansatzes (unten).

Tabelle 5. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel der AM1-berechneten relevanten Minimumstrukturen von (10*R*,3'*S*)-**7**.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\alpha^{[a]}$ [ $^\circ$ ]	$\beta^{[b]}$ [ $^\circ$ ]	$\gamma^{[c]}$ [ $^\circ$ ]	$\delta^{[d]}$ [ $^\circ$ ]	$\epsilon^{[e]}$ [ $^\circ$ ]	$\zeta^{[f]}$ [ $^\circ$ ]	$\eta^{[g]}$ [ $^\circ$ ]
<b>7</b> <sub>1</sub> (ax)	-255.8	0.0	-4.4	5.9	-24.0	-148.2	177.0	65.3	-62.8
<b>7</b> <sub>2</sub> (äqu)	-255.7	0.1	-4.5	6.1	-24.2	-148.1	176.3	-68.9	-62.8
<b>7</b> <sub>3</sub> (ax)	-255.6	0.2	-4.6	5.6	-14.8	156.0	-177.0	65.2	-62.9
<b>7</b> <sub>4</sub> (äqu)	-255.5	0.3	-4.4	5.9	-24.1	-148.3	175.7	-173.4	-62.8

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\alpha^{[a]}$ [°]	$\beta^{[b]}$ [°]	$\gamma^{[c]}$ [°]	$\delta^{[d]}$ [°]	$\epsilon^{[e]}$ [°]	$\zeta^{[f]}$ [°]	$\eta^{[g]}$ [°]
7 <sub>5</sub> (äqu)	-255.4	0.4	-4.7	5.8	-15.4	156.4	-177.9	-69.2	-62.9
7 <sub>6</sub> (äqu)	-255.3	0.5	-4.6	5.6	-15.3	156.4	-178.4	-173.3	-62.9
7 <sub>7</sub> (äqu)	-255.3	0.5	-4.5	5.8	-23.9	-148.0	177.3	59.2	-62.7
7 <sub>8</sub> (äqu)	-255.0	0.8	-4.7	5.6	-14.7	156.4	-176.7	59.4	-62.8
7 <sub>9</sub> (ax)	-254.6	1.2	-4.5	6.3	-25.0	-149.5	169.9	-59.8	-62.9
7 <sub>10</sub> (ax)	-254.6	1.2	-4.4	6.0	-24.6	-149.1	171.5	176.8	-62.8
7 <sub>11</sub> (ax)	-254.5	1.3	-4.7	5.9	-16.5	156.1	175.7	-59.7	-63.2
7 <sub>12</sub> (ax)	-254.4	1.4	-4.7	5.7	-15.9	156.8	176.6	177.3	-63.0
7 <sub>13</sub> (ax)	-254.3	1.5	-6.5	5.6	170.6	141.5	-174.6	65.2	-82.1
7 <sub>14</sub> (äqu)	-254.0	1.8	-6.4	5.7	172.2	141.9	-175.3	-69.0	-82.2
7 <sub>15</sub> (äqu)	-253.9	1.9	-6.4	5.7	171.0	141.8	-175.8	-173.6	-82.1
7 <sub>16</sub> (äqu)	-253.6	2.2	-6.6	5.7	169.5	141.9	-174.3	59.6	-82.0
7 <sub>17</sub> (ax)	-253.5	2.3	-6.1	5.6	-172.1	-153.8	178.1	65.5	-84.3
7 <sub>18</sub> (äqu)	-253.3	2.5	-6.2	5.6	-167.7	-153.6	177.3	-68.9	-84.3
7 <sub>19</sub> (äqu)	-253.1	2.7	-6.1	5.4	-169.1	-153.8	176.7	-173.8	-84.2
7 <sub>20</sub> (ax)	-253.0	2.8	-6.4	5.8	179.5	141.8	178.9	-58.6	-82.3
7 <sub>21</sub> (ax)	-252.9	2.9	-6.4	5.6	174.1	142.0	179.0	176.1	-82.1
7 <sub>22</sub> (äqu)	-252.9	2.9	-6.2	5.5	-172.1	-153.3	178.2	59.4	-84.3
7 <sub>23</sub> (ax)	-252.7	3.1	-5.1	7.5	-154.2	19.8	-177.5	64.5	-51.4
7 <sub>24</sub> (äqu)	-252.5	3.3	-5.2	7.5	-153.3	19.2	-178.2	-68.2	-51.3
7 <sub>25</sub> (äqu)	-252.3	3.5	-5.1	7.4	-153.5	19.6	-178.4	-173.9	-51.4
7 <sub>26</sub> (ax)	-252.2	3.6	-6.0	5.4	-161.5	-155.5	171.0	-59.0	-84.0
7 <sub>27</sub> (ax)	-252.2	3.6	-6.1	5.3	-164.3	-155.1	172.4	175.7	-83.9
7 <sub>28</sub> (äqu)	-252.1	3.7	-5.1	7.3	-153.7	18.9	-177.4	59.1	-51.1

<sup>[a]</sup>  $\alpha$  = [ABCD]. <sup>[b]</sup>  $\beta$  = [EFGH]. <sup>[c]</sup>  $\gamma$  = [IJKL]. <sup>[d]</sup>  $\delta$  = [MNOP]. <sup>[e]</sup>  $\epsilon$  = [QRST]. <sup>[f]</sup>  $\zeta$  = [UVWX].  
<sup>[g]</sup>  $\eta$  = [YZA'B'].

Zur Berechnung der elektronisch angeregten Zustände wurde wiederum das CNDO/S- sowie das OM2-Verfahren mit jeweiliger CIS-Rechnung herangezogen. Die UV-Korrektur war jeweils die gleiche wie beim zuvor betrachteten (10*R*,3'*R*)-Diastereomer, also -30 nm bei erstgenanntem Ansatz und +18 nm bei letzterem. Der sich daran anschließende Vergleich mit dem gemessenen CD-Spektrum offenbarte für die beiden Methoden einen jeweils gegenläufigen Kurvenverlauf für (10*R*,3'*S*)-7 (Abb. 29, links) und übereinstimmende Spektren für (10*S*,3'*R*)-7 (Abb. 29, rechts), so dass diese Gegenüberstellung für das Vorliegen der (*S*,*R*)-Konfiguration sprach.

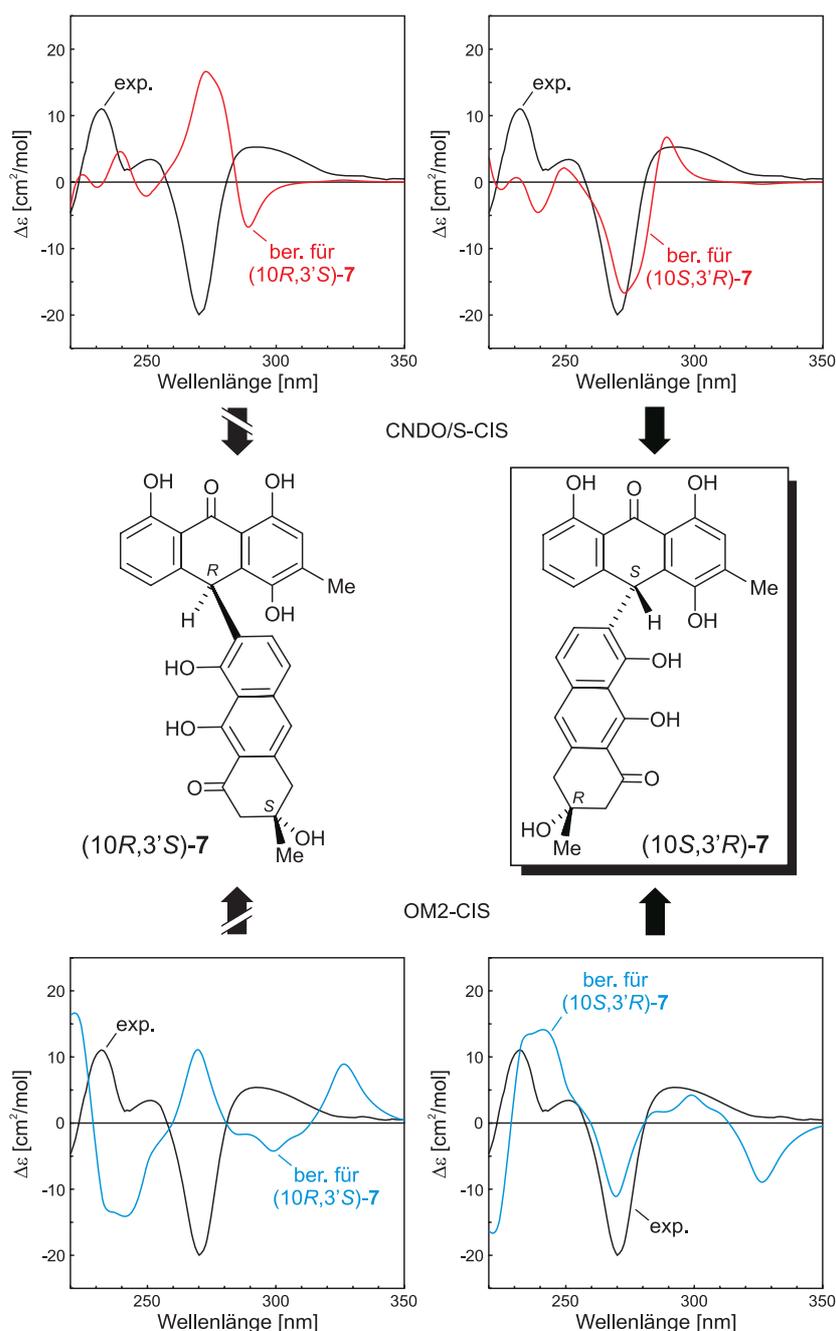


Abb. 29. Vergleich des experimentellen CD-Spektrums von Abychinon C (7) mit den für (10*R*,3'*S*)- und (10*S*,3'*R*)-7 berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-CNDO/S- (oben) und des BM-OM2-CIS-Ansatzes (unten).

Somit konnte die Simulation der CD-Spektren aller vier möglichen Stereoisomere von Abychinon C (7) nur dazu beitragen, das stereogene Zentrum an C-10 aufzuklären. Dieses ist, wie schon in Abychinon B (6), (*S*)-konfiguriert.

Als Hauptursache für die fehlgeschlagene Konfigurationsaufklärung des stereogenen Zentrums an C-3' kann dessen geringer Einfluss auf den molekularen CD angesehen werden. Während das andere Stereozentrum, C-10, nicht nur zentral im Chromophor, sondern auch

dreifach vicinal zu aromatischen  $\pi$ -Systemen lokalisiert ist, liegt C-3' in der molekularen Peripherie, ohne Konjugation zu Doppelbindungen. Deshalb wurden auch die Erfolgsaussichten einer qualitativ höherwertigen Methode (OM2-CISD, TDDFT), die jedoch wegen der Anzahl der Minimumstrukturen mit einem großen Zeit- und Ressourcenaufwand verbunden wäre, als gering erachtet. Zur Bestimmung der Absolutkonfiguration an C-3' bieten sich daher eher „klassische“ Methoden wie eine Totalsynthese,<sup>[125]</sup> Untersuchungen zur Biosynthese<sup>[15]</sup> oder Abbaureaktionen<sup>[14]</sup> an.

Abschließend ist noch erwähnenswert, dass sich Abychinson C (7) durch Oxidation mit Luftsauerstoff unter basischen Bedingungen in Abychinson B (6) und dieses weiter in Abychinson A (5) umwandelt, was auf eine biosynthetische Verwandtschaft schließen lässt, 7 als Vorstufe von 6 und dieses wiederum von 5. Während die erste Umwandlung lediglich den Verlust des stereogenen Zentrums an C-3' beinhaltet, wobei die absolute Konfiguration am Zweiten (C-10) erhalten bleibt, was durch die CD-Rechnungen gezeigt werden konnte, so ist die folgende Umformung mit einem Chiralitätstransfer vom (*S*)-konfigurierten stereogenen Zentrum an C-10 in 6 zur (*P*)-konfigurierten chiralen Achse in 5 verbunden. Diese asymmetrische Induktion lässt sich anhand der beiden globalen Minimumstrukturen erklären (Abb. 30).

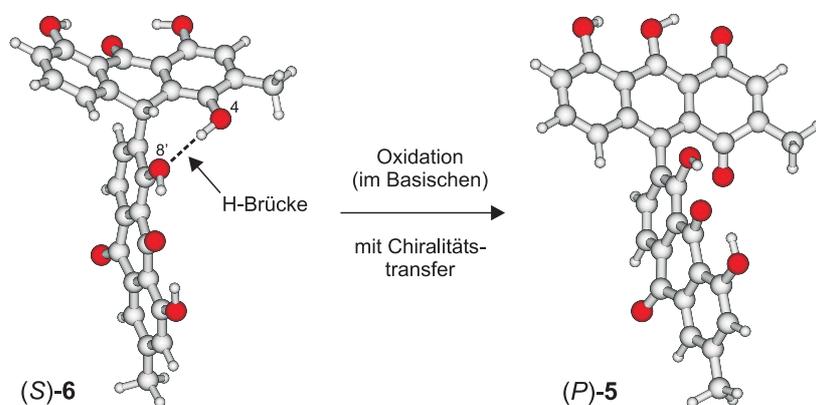


Abb. 30. Chiralitätstransfer von Abychinson B (6) zu Abychinson A (5), dargestellt anhand der berechneten Minimumstrukturen.

Die H-Brücke zwischen dem 4-OH-Proton und dem 8'-OH-Sauerstoff in (*S*)-6 fixiert nämlich den Anthrachinon-Teil so, dass die  $sp^2$ - $sp^3$ -Achse eine (*P*)-Konfiguration einnimmt, die beiden Hydroxy-Funktionen also auf den Betrachter zuweisen. Diese Vororientierung lässt somit in der nachfolgenden Oxidation das (*P*)-konfigurierte Abychinson A (5) entstehen. Analog hätte (*R*)-6 zu (*M*)-5 geführt. Dieser Zentrum-Achse-Chiralitätstransfer ist außerdem hoch effizient, zumal alle Abychinsonone (5–7) enantiomerenrein erhalten wurden.

## 4.2. Asphodelin (8) und sein Rhamnosid (9)

Auch aus einer *Aloe*-Spezies, nämlich *Aloe lateritia* var. *graminicola*, waren zwei dimere Anthranoide, ebenfalls im Arbeitskreis von Dr. A. Yenesew (Nairobi, Kenia),<sup>[119]</sup> isoliert und ihre Konstitution mittels NMR-Techniken aufgeklärt worden.<sup>[13]</sup> Dabei handelte es sich um die bereits literaturbekannten Verbindungen Asphodelin (8)<sup>[126]</sup> (zusätzlich bestätigt durch eine Kristallstrukturanalyse) und 10'-Desoxyasphodelin-10'-rhamnosid (9),<sup>[127]</sup> deren absolute Konfigurationen allerdings nie bestimmt worden waren, was nun nachgeholt werden sollte.

**Asphodelin (8):** Zur Aufklärung der Absolutkonfiguration der chiralen Achse wurde aufgrund der Erfolge bei den Abychinonen A–C (5–7) und der überschaubaren Flexibilität von 8 der BM-Ansatz gewählt. Die Analyse der Reaktionskoordinaten für die flexiblen Gruppen von (*P*)-8 (Abb. 31), die auf PM3-Niveau geführt wurde, lieferte nur ein relevantes Minimum (Tab. 6), mit einer Energiedifferenz von 5.7 kcal/mol zur nächstgünstigen Geometrie.

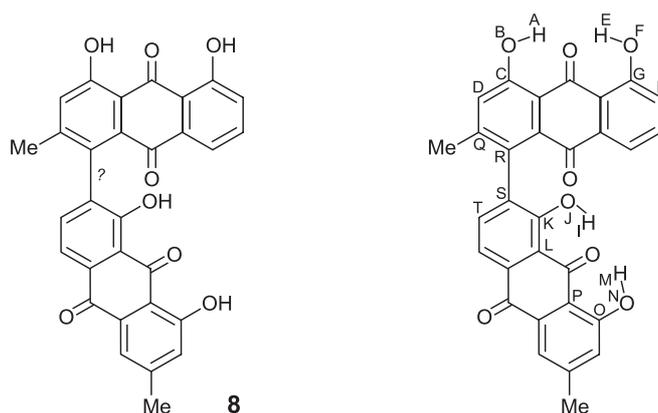


Abb. 31. Konstitution von 8 und Definition der Reaktionskoordinaten für die Konformationsanalyse.

Tabelle 6. Bildungsenthalpie und charakteristische Diederwinkel der PM3-berechneten relevanten Minimumstruktur von (*P*)-8.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[EFGH] [°]	[IJKL] [°]	[MNOP] [°]	[QRST] [°]
8 <sub>1</sub>	-227.6	0.0	-1.9	0.2	179.5	1.0	-98.2

In der globalen Minimumstruktur (8<sub>1</sub>; Abb. 32) sind wieder die für diesen Strukturtyp üblichen H-Brücken gegenwärtig: Zwischen den Protonen der 1- und 8-OH-Funktionen und dem Carbonyl-Sauerstoff an C-9 sowie analog zwischen den Protonen der 1'- und 8'-OH-Substituenten und dem Sauerstoff-Atom der C-9'-Keto-Gruppe.

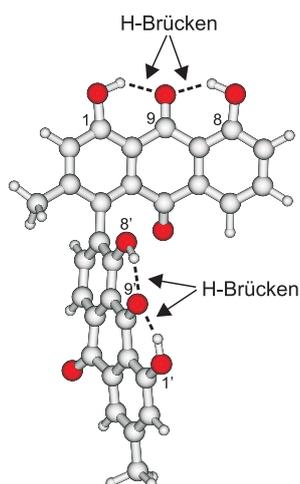


Abb. 32. Berechnete (PM3) globale Minimumstruktur von (*P*)-**8** mit vier H-Brücken.

Für diese einzelne Minimumstruktur folgten nun CD-Rechnungen unter Verwendung des CNDO/S- und des OM2-Ansatzes, jeweils in Kombination mit einer CIS-Kalkulation. Die erste Methode lieferte ein geringfügig (2 nm), das zweite Verfahren ein deutlich blauverschobenes (45 nm) Spektrum. Der anschließende Vergleich der korrigierten Kurven mit dem experimentellen CD-Graphen resultierte für beide Verfahren in passablen Übereinstimmungen für das (*P*)-Atropenantiomer (Abb. 33, links) und folglich in gegenläufigen Verhalten für (*M*)-**8** (Abb. 33, rechts), so dass Asphodelin (**8**) die (*P*)-Konfiguration zugeordnet werden konnte.

Neben *Aloe lateritia* var. *graminicola* wurde – nun von T. Noll aus unserem Arbeitskreis – auch die Pflanze untersucht, in der Asphodelin (**8**) erstmalig beschrieben worden war,<sup>[126]</sup> nämlich *Asphodelus aestivum* syn. *Asphodelus microcarpus*.<sup>[128]</sup> Dabei wurde Asphodelin (**8**) enantiomerenrein erhalten und sein CD-Spektrum stimmte erneut mit den für (*P*)-**8** berechneten Kurven überein (Abb. 33, links). Somit bleibt festzuhalten, dass **8** in den beiden hier betrachteten Pflanzen in Form des (*P*)-Atrop-Enantiomers auftritt.

**10'-Desoxyasphodelin-10'-rhamnosid (9):** Die zweite aus *Aloe lateritia* var. *graminicola* isolierte Verbindung wurde als 10'-Rhamnosid des Asphodelins (**8**) mit C-glycosidischer Verknüpfung identifiziert. Wie schon bei **8** selbst, galt es im Falle des 10'-Desoxyasphodelin-10'-rhamnosids (**9**) die Absolutkonfiguration der chiralen Achse, zusätzlich aber auch diejenige des neuen stereogenen Zentrums an C-10', aufzuklären. Somit mussten wie schon beim Abychinon C (**7**) zwei separate Rechenansätze durchgeführt werden, um alle vier möglichen Stereoisomere zu berücksichtigen.

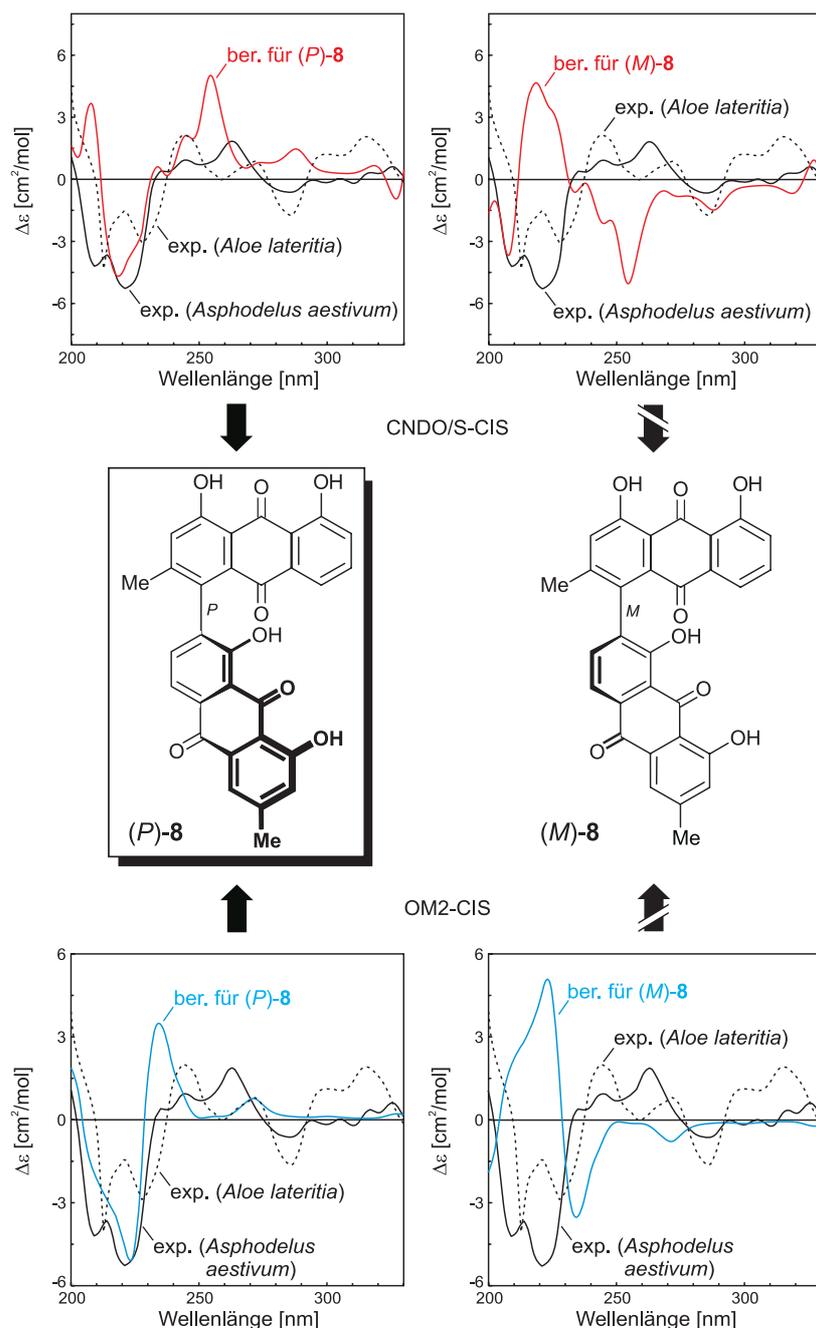


Abb. 33. Zuordnung der absoluten Konfiguration von Asphodelin (**8**), isoliert aus *Aloe lateritia* und *Asphodelus aestivum*, durch Vergleich der beiden experimentellen CD-Spektren mit den für (*P*)- und (*M*)-**8** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-CNDO/S- (oben) und des BM-OM2-CIS-Ansatzes (unten).

In der ersten, auf PM3-Niveau geführten Konformationsanalyse wurden die flexiblen Gruppen des (*P*,10'*S*)-Diastereomers betrachtet (Abb. 34), wobei man sich auf das Glycon und die chirale Achse konzentrierte, von einer näheren Untersuchung der 1-OH-, 8-OH-, 1'-OH- und 8'-OH-Gruppen allerdings absah, da man ihnen die energetisch deutlich begünstigte Ausbildung von H-Brücken zu den zentralen Carbonyl-Sauerstoff-Atomen an C-9 und C-9' zubilligte, wie es schon bei **8** der Fall gewesen war.

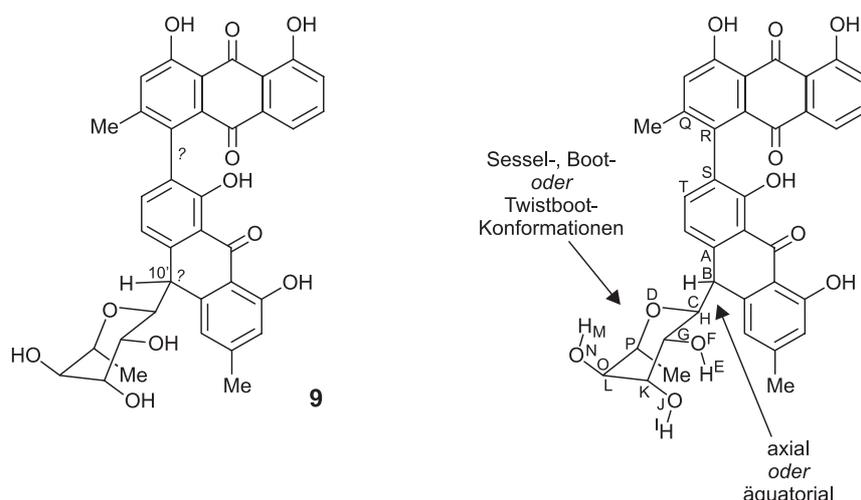


Abb. 34. Konstitution von **9** und Definition der Reaktionskoordinaten für die Konformationsanalyse.

Dieses Vorgehen resultierte in 27 relevanten Minimumgeometrien (Tab. 7), in denen der Rhamnose-Rest zwei verschiedene Sesselkonformationen und eine Twistboot-Anordnung (Abb. 35) sowie gegenüber dem Anthron stets eine (pseudo-)axiale Stellung einnahm.

Tabelle 7. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel der PM3-berechneten relevanten Minimumgeometrien von (*P*,10'*S*)-**9**.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[EFGH] [°]	[IJKL] [°]	[MNOP] [°]	[QRST] [°]
<b>9</b> <sub>1</sub> (SA)	-375.4	0.0	-88.1	-73.2	51.8	-58.1	95.3
<b>9</b> <sub>2</sub> (SB)	-375.0	0.4	166.9	-53.5	65.4	-70.4	94.4
<b>9</b> <sub>3</sub> (SB)	-375.0	0.4	166.7	-51.9	76.3	-171.1	94.5
<b>9</b> <sub>4</sub> (SB)	-374.6	0.8	-168.0	-50.8	64.0	-71.5	95.0
<b>9</b> <sub>5</sub> (TB)	-374.5	0.9	81.9	-56.5	67.6	-72.3	82.8
<b>9</b> <sub>6</sub> (SB)	-374.5	0.9	-170.7	-51.0	75.6	-172.0	95.0
<b>9</b> <sub>7</sub> (TB)	-374.2	1.2	-70.5	-57.5	65.2	-71.3	82.4
<b>9</b> <sub>8</sub> (TB)	-374.0	1.4	82.5	-54.9	76.0	-54.9	82.4
<b>9</b> <sub>9</sub> (SB)	-374.0	1.4	103.4	-57.0	65.6	-71.1	94.1
<b>9</b> <sub>10</sub> (TB)	-373.9	1.5	-101.7	-57.9	65.8	-70.0	82.2
<b>9</b> <sub>11</sub> (SB)	-373.7	1.7	105.3	-54.9	77.0	-169.3	93.9
<b>9</b> <sub>12</sub> (SA)	-373.5	1.9	87.9	-68.7	53.7	-68.7	95.4
<b>9</b> <sub>13</sub> (SB)	-373.5	1.9	167.1	-54.5	64.5	49.6	94.4
<b>9</b> <sub>14</sub> (TB)	-373.4	2.0	-70.3	-55.8	73.4	-166.3	82.5
<b>9</b> <sub>15</sub> (SB)	-373.2	2.2	106.3	-74.2	-70.5	-62.6	92.7
<b>9</b> <sub>16</sub> (SA)	-373.1	2.3	-89.1	-63.0	-70.0	-55.9	95.3
<b>9</b> <sub>17</sub> (TB)	-373.1	2.3	-163.5	-55.4	65.1	-71.8	81.8
<b>9</b> <sub>18</sub> (SB)	-373.0	2.4	-90.9	-53.5	63.9	50.8	94.9

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[EFGH] [°]	[IJKL] [°]	[MNOP] [°]	[QRST] [°]
<b>9</b> <sub>19</sub> (TB)	-373.0	2.4	-102.8	-55.8	74.2	-169.5	82.3
<b>9</b> <sub>20</sub> (SB)	-372.9	2.5	-90.9	-57.2	62.4	-67.0	94.9
<b>9</b> <sub>21</sub> (SA)	-372.8	2.6	-89.0	-53.9	-145.3	-55.9	95.2
<b>9</b> <sub>22</sub> (TB)	-372.7	2.7	-82.6	168.5	39.7	-68.8	82.1
<b>9</b> <sub>23</sub> (SA)	-372.5	2.9	-89.8	52.9	64.5	-58.3	95.2
<b>9</b> <sub>24</sub> (TB)	-372.5	2.9	-163.2	-54.0	73.8	-168.8	81.9
<b>9</b> <sub>25</sub> (SA)	-372.5	2.9	-89.1	-69.7	52.5	-69.7	95.5
<b>9</b> <sub>26</sub> (SB)	-372.5	2.9	164.2	-68.6	-40.5	-54.2	94.3
<b>9</b> <sub>27</sub> (TB)	-372.4	3.0	-69.6	-68.7	-51.2	-59.5	82.3

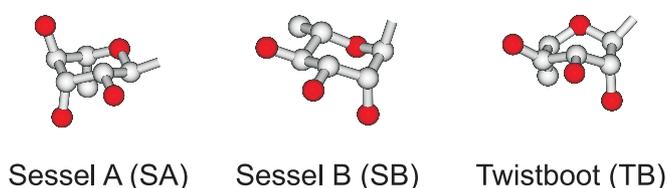


Abb. 35. Konformationen des Rhamnose-Restes in den relevanten Minimumstrukturen von **9**. Die H-Atome wurden der Übersichtlichkeit halber entfernt.

Die globale Minimumstruktur (**9**<sub>1</sub> (SA); Abb. 36) weist, neben den für diesen Strukturtyp üblichen und schon oben erwähnten Wasserstoff-Brücken, eine pseudo-axiale Stellung des Rhamnose-Restes, der wiederum als Sessel A vorliegt, sowie (im Vergleich schwächere) H-Brücken zwischen dem Proton an C-10' und dem 2''-OH-Sauerstoff und außerdem zwischen dem 2''-OH-Proton und dem 3''-OH-Sauerstoff auf.

CD-Rechnungen unter Verwendung des CNDO/S- und des OM2-Verfahrens, jeweils auf CIS-Niveau, resultierten im ersten Fall in leicht (4 nm) und im zweiten Fall in deutlich (47 nm) blau-verschobenen Spektren, die nach entsprechender Korrektur der experimentellen Kurve gegenüber gestellt wurden. Dieser Vergleich lieferte eine passable Übereinstimmung zwischen dem mit CNDO/S erhaltenen CD-Spektrum für das (*P*,10'*S*)-Diastereomer und der gemessenen Kurve, allein das Couplet bei etwa 230 nm wurde zu intensiv vorhergesagt. Für (*M*,10'*R*)-**9** ergab sich entsprechend ein weitgehend spiegelbildliches Verhalten (Abb. 37, oben).

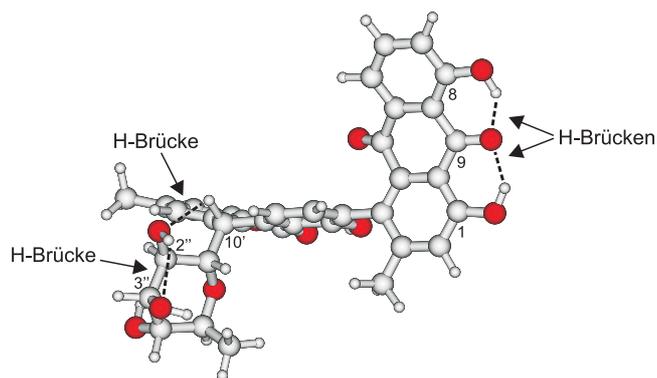


Abb. 36. Berechnete (PM3) globale Minimumstruktur von  $(P,10'S)$ -**9** mit H-Brücken.

Die unter Verwendung der OM2-Methode erhaltenen CD-Spektren bestätigten die CNDO/S-Aussage, konnten allerdings im gesamten betrachteten Wellenlängenbereich überzeugen, d.h. man erhielt für  $(P,10'S)$ -**9** eine gute Übereinstimmung mit der experimentellen Kurve,  $(M,10'R)$ -**9** zeigte ein klar gegenläufiges Verhalten (Abb. 37, unten).

Obwohl der bisherige Vergleich zugunsten einer absoluten  $(P,10'S)$ -Konfiguration von **9** sprach, musste man natürlich noch, wie schon beim Abychinon C (**7**), das diastereomere Enantiomerenpaar untersuchen. Allerdings konnte aufgrund der guten Entsprechung (Abb. 37, links) eine  $(M)$ -konfigurierte chirale Achse bereits weitestgehend ausgeschlossen werden, nicht zuletzt auch deshalb, da für Asphodelin (**8**) selbst schon die  $(P)$ -Konfiguration vorhergesagt worden war und wegen der biosynthetischen Verwandtschaft beider Substanzen nicht von einer Atrop-Diastereomerisierung auszugehen ist.

Die zweite Konformationsanalyse wurde folglich für das  $(P,10'R)$ -Diastereomer, bei gleicher Wahl der Reaktionskoordinaten wie oben (Abb. 34), durchgeführt. Die dabei letztendlich erhaltenen 25 relevanten Minimumstrukturen (Tab. 8) besaßen wiederum einen Rhamnose-Rest, der in zwei Sesselkonformationen und einer Twistbootanordnung vorkam (Abb. 35) und stets die (pseudo-)axiale Position an C-10' einnahm.

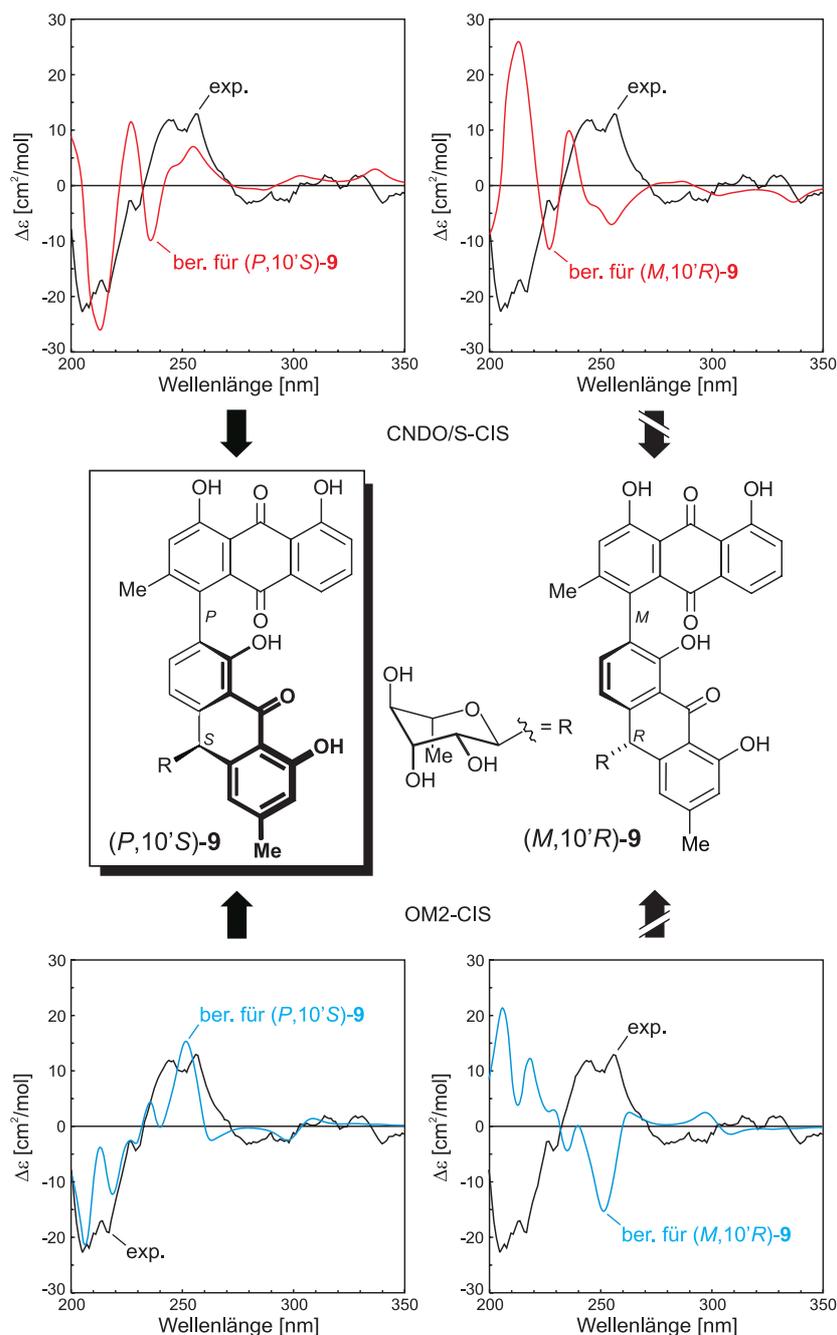


Abb. 37. Vergleich des experimentellen CD-Spektrums von 10'-Desoxyasphodelin-10'-rhamnosid (**9**) mit den für  $(P,10'S)$ - und  $(M,10'R)$ -**9** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-CNDO/S- (oben) und des BM-OM2-CIS-Ansatzes (unten).

Da der Rhamnose-Rest in den Minimumgeometrien von  $(P,10'R)$ -**9** nun auf der Seite der Carbonyl-Funktion an C-10 (Anthrachinon-Teil) steht, treten in einigen der 25 Strukturen zusätzliche (schwache) H-Brücken zwischen deren Sauerstoff-Atom und dem 4''-OH-Proton auf, allerdings nicht im globalen Minimum (Abb. 38), in dem sich nur die schon für das  $(P,10'S)$ -Diastereomer beschriebenen Wasserstoff-Brücken wiederfinden.

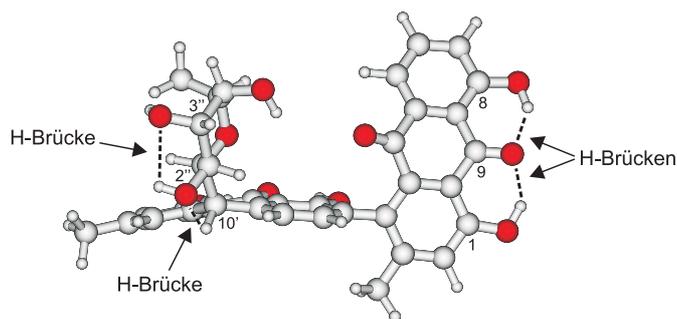


Abb. 38. Berechnete (PM3) globale Minimumstruktur von (*P,10'R*)-**9** mit H-Brücken.

Tabelle 8. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel der PM3-berechneten relevanten Minimumgeometrien von (*P,10'R*)-**9**.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[EFGH] [°]	[IJKL] [°]	[MNOP] [°]	[QRST] [°]
<b>9</b> <sub>1</sub> (SA)	-376.3	0.0	41.7	-74.2	-74.7	70.7	84.1
<b>9</b> <sub>2</sub> (TB)	-374.9	1.4	56.1	-59.0	-61.3	46.5	83.8
<b>9</b> <sub>3</sub> (SB)	-374.7	1.6	-69.7	-51.4	-48.6	-51.4	94.9
<b>9</b> <sub>4</sub> (SB)	-374.7	1.6	-69.3	-52.9	-59.4	51.2	94.8
<b>9</b> <sub>5</sub> (SA)	-374.6	1.7	-145.3	-67.5	-71.1	64.5	82.4
<b>9</b> <sub>6</sub> (SB)	-374.5	1.8	64.0	-59.2	-63.8	56.2	95.9
<b>9</b> <sub>7</sub> (TB)	-374.3	2.0	80.1	-58.9	-61.5	57.9	85.2
<b>9</b> <sub>8</sub> (SB)	-374.2	2.1	28.7	-55.7	-62.5	54.7	92.1
<b>9</b> <sub>9</sub> (SB)	-374.2	2.1	-41.9	-49.8	-61.0	50.6	99.6
<b>9</b> <sub>10</sub> (SB)	-374.2	2.1	68.2	-59.1	-64.6	61.9	97.0
<b>9</b> <sub>11</sub> (TB)	-374.1	2.2	-147.7	-55.1	-57.5	50.4	83.7
<b>9</b> <sub>12</sub> (SB)	-374.1	2.2	-43.0	-48.4	-49.8	-51.3	99.6
<b>9</b> <sub>13</sub> (SB)	-374.0	2.3	-31.6	-52.5	-61.3	51.2	98.3
<b>9</b> <sub>14</sub> (SA)	-374.0	2.3	41.3	-64.2	169.5	72.7	84.2
<b>9</b> <sub>15</sub> (SB)	-373.8	2.5	-33.2	-50.8	-50.1	-51.0	98.4
<b>9</b> <sub>16</sub> (TB)	-373.8	2.5	-146.7	-53.6	-48.9	-47.3	83.6
<b>9</b> <sub>17</sub> (TB)	-373.7	2.6	57.6	-70.1	-179.8	56.8	83.9
<b>9</b> <sub>18</sub> (SB)	-373.7	2.6	26.1	-52.8	-50.7	-49.4	92.5
<b>9</b> <sub>19</sub> (SA)	-373.6	2.7	41.6	-57.9	101.7	72.6	84.5
<b>9</b> <sub>20</sub> (SB)	-373.4	2.9	38.1	-57.0	-63.3	59.8	95.1
<b>9</b> <sub>21</sub> (TB)	-373.3	3.0	54.1	-171.4	-172.4	59.5	84.8
<b>9</b> <sub>22</sub> (SB)	-373.3	3.0	-128.2	-57.1	-59.4	49.3	94.9
<b>9</b> <sub>23</sub> (SA)	-373.2	3.1	40.6	53.2	-62.0	70.9	84.5
<b>9</b> <sub>24</sub> (SB)	-373.2	3.1	-69.2	-53.8	-59.8	169.1	94.8
<b>9</b> <sub>25</sub> (SB)	-373.1	3.2	-126.3	-54.9	-48.2	-48.7	95.1

Zur Simulation der CD-Spektren von (*P*,10'*R*)-**9** wurde, wie schon für das (*P*,10'*S*)-Diastereomer, auf die CNDO/S- und die OM2-Methode, jeweils mit CIS-Rechnung, zurückgegriffen. Nach Korrektur der in beiden Fällen blau-verschobenen Kurven (4 nm bei CNDO/S und 47 nm bei OM2), erfolgte erneut der Vergleich mit dem experimentellen Spektrum von **9** (Abb. 39).

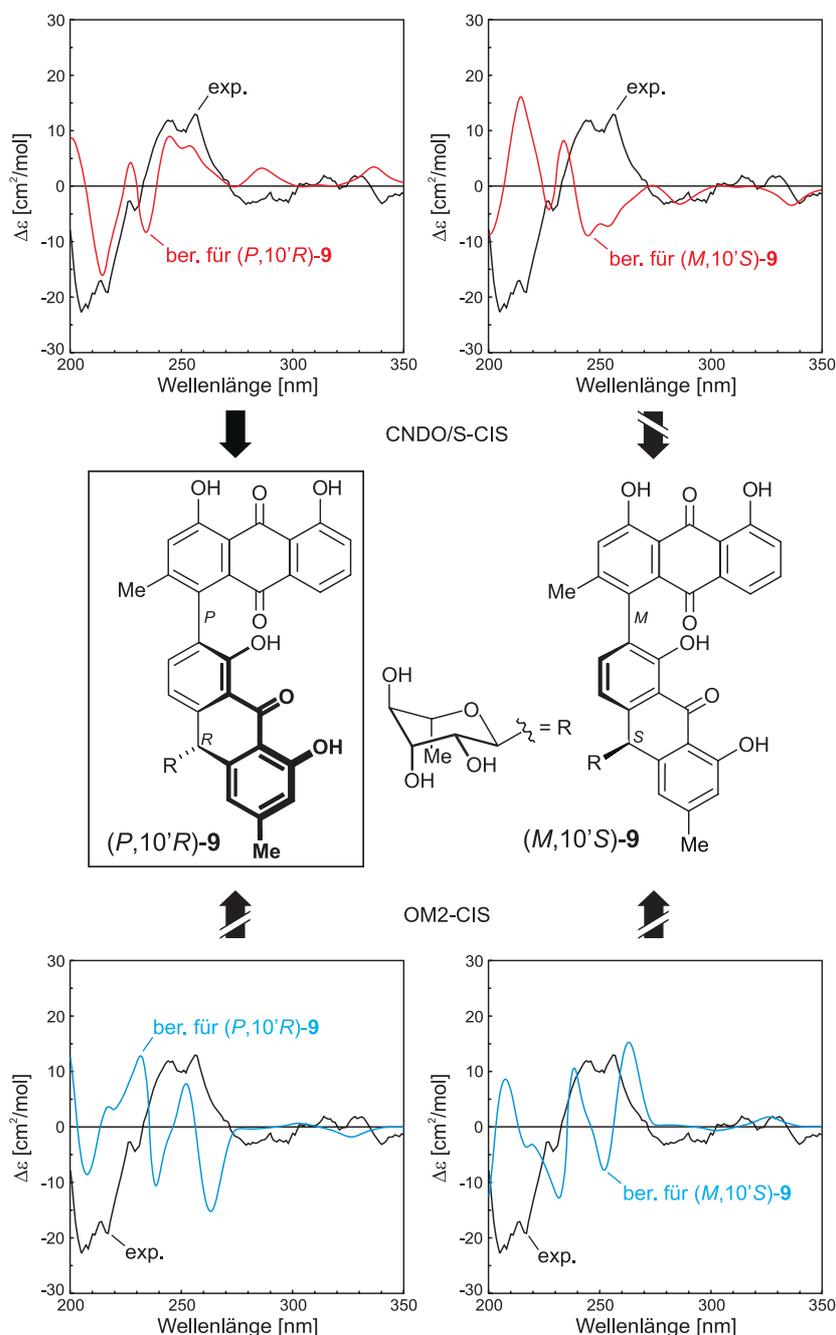


Abb. 39. Vergleich des experimentellen CD-Spektrums von 10'-Desoxyasphodelin-10'-rhamnosid (**9**) mit den für (*P*,10'*R*)- und (*M*,10'*S*)-**9** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-CNDO/S- (oben) und des BM-OM2-CIS-Ansatzes (unten).

Dabei erhielt man mit dem CNDO/S-Ansatz eine passable Übereinstimmung für (*P*,10'*R*)-**9**, während sich die für (*M*,10'*S*)-**9** simulierte CD-Kurve gegenläufig zum Experiment verhielt (Abb. 39, oben). Da die erzielte Entsprechung qualitativ derjenigen des für (*P*,10'*S*)-**9** berechneten Spektrums entsprach (Abb. 37, oben), konnte die CNDO/S-Methode nicht zur Aufklärung der absoluten Konfiguration an C-10' beitragen, die (*P*)-Konfiguration der chiralen Achse von **9** wurde allerdings bestätigt.

Hilfreicher erwies sich nun das Ergebnis der OM2-Rechnung: Die für das (*P*,10'*R*)-Diastereomer simulierte Kurve zeigte nämlich ab etwa 230 nm ein im Vergleich zur Messung spiegelbildliches Verhalten, während in diesem Wellenlängenbereich das für (*M*,10'*S*)-**9** berechnete CD-Spektrum eher in Einklang mit dem Experiment gebracht werden konnte (Abb. 39, unten), was für ein (*S*)-konfiguriertes C-10' sprach. Da bei der Betrachtung des ersten, diastereomeren Enantiomerenpaares jedoch beide Rechenverfahren für das Vorliegen der (*P*,10'*S*)-Konfiguration gesprochen hatten (Abb. 37, links), wurde dem Naturstoff 10'-Desoxyasphodelin-10'-rhamnosid (**9**) somit diese Absolutkonfiguration zugeordnet.

Der Erfolg von OM2 kann hier damit erklärt werden, dass das stereogene Zentrum C-10' vicinal zu zwei Phenyl-Chromophoren lokalisiert ist und somit doch einen gewissen Einfluss auf den molekularen CD ausübt, was beim stereogenen Kohlenstoff C-3' in Abychinson C (**7**) ja nicht der Fall gewesen ist, so dass dessen vollständige Konfigurationsaufklärung (rechnerisch) nicht möglich gewesen war.

Um die Entscheidung zugunsten des (*P*,10'*S*)-Diastereomers und somit gegen ein (*R*)-konfiguriertes C-10' abzusichern, wählte man noch den MD-Ansatz. Dazu wurden Moleküldynamik-Simulationen unter Verwendung des TRIPOS-Kraftfeldes für (*P*,10'*S*)- und (*P*,10'*R*)-**9** bei verschiedenen virtuellen Temperaturen durchgeführt. Die Analyse der konformativen Verteilungen ausgewählter Molekülfragmente und funktioneller Gruppen führte dazu, dass die MD-Läufe bei jeweils 600 K als realistische Wiedergabe der molekularen Beweglichkeit von **9** bei Raumtemperatur angesehen wurden.

Die je 1000 (*P*,10'*S*)- und (*P*,10'*R*)-Konformere führte man im Anschluss wieder sowohl CNDO/S- als auch OM2-CD-Rechnungen jeweils kombiniert mit CIS-Kalkulationen zu. Die in beiden Fällen erneut blau-verschobenen Spektren wurden entsprechend – beim CNDO/S-Ansatz um 14 nm, bei OM2 um 46 nm – korrigiert und der gemessenen CD-Kurve gegenübergestellt. Während CNDO/S wiederum für beide Diastereomere vergleichbare Übereinstimmungen lieferte (Abb. 40, oben), gelang erneut eine Unterscheidung mithilfe der OM2-Methode. Nur für (*P*,10'*S*)-**9** entsprachen sich nämlich simuliertes und experimentelles CD-

Spektrum, während man für  $(P,10'R)$ -**9** gegenläufige Graphen erhielt (Abb. 40, unten), wodurch obige Entscheidung für  $(P,10'S)$ , die aufgrund der durch den BM-Ansatz erhaltenen Spektren getroffen worden war, bestätigt wurde.

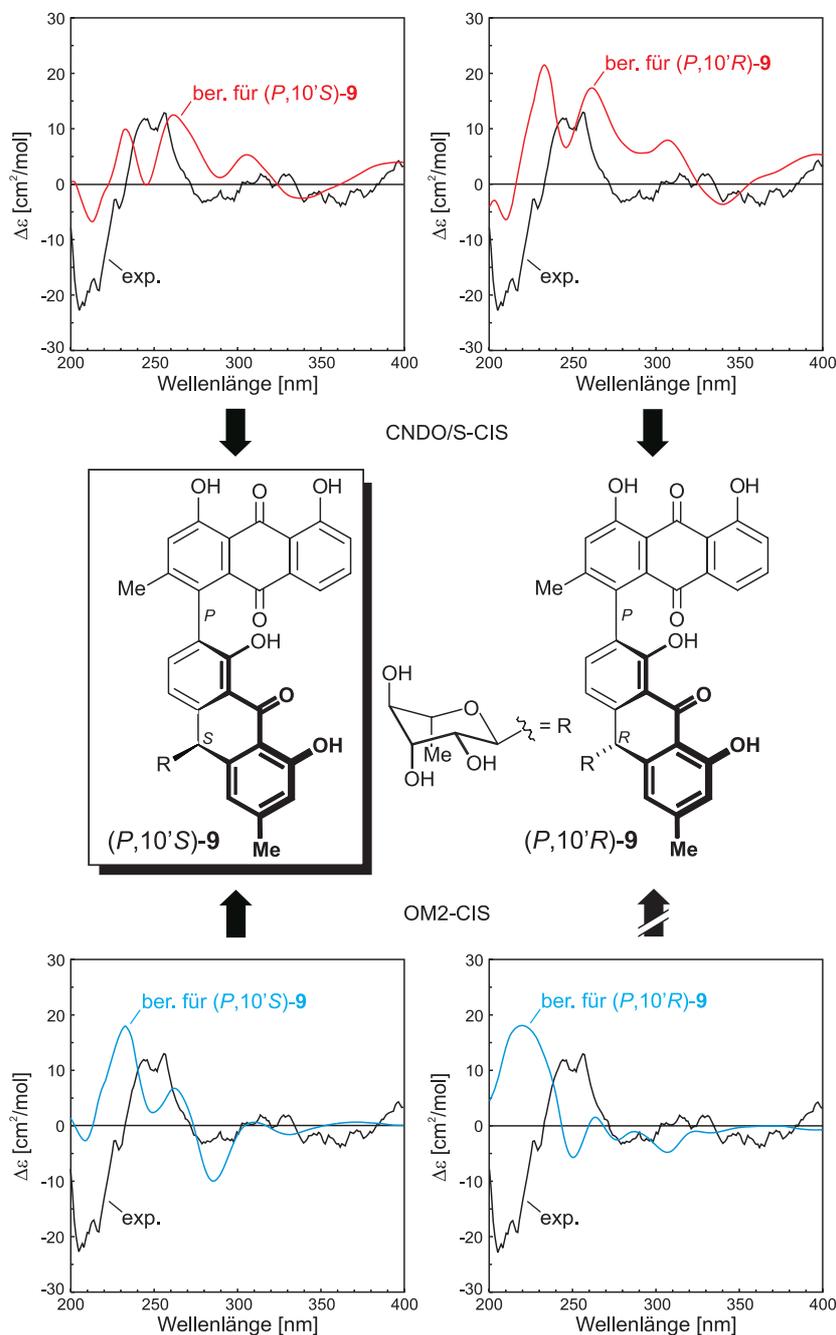


Abb. 40. Zuordnung der absoluten Konfiguration von 10'-Desoxyasphodelin-10'-rhamnosid (**9**) durch Vergleich des experimentellen CD-Spektrums mit den für  $(P,10'S)$ - und  $(P,10'R)$ -**9** berechneten Kurven, unter Verwendung des MD-CNDO/S- (oben) und des MD-OM2-CIS-Ansatzes (unten).

### 4.3. Peroxisomicin A<sub>1</sub> (10)

Das bioaktive dimere Hydroxyanthracenon Peroxisomicin A<sub>1</sub> (**10**) kommt im Samen von Pflanzen vor, die der Gattung *Karwinskia* (Rhamnaceae) angehören.<sup>[129]</sup> Verbindung **10** besitzt eine hohe und selektive Toxizität gegen verschiedene Zelllinien und wurde als Antitumormittel getestet,<sup>[130]</sup> weist aber keine mutagene Aktivität in peripheren Blutlymphozyten auf.<sup>[131]</sup> Außerdem wurde festgestellt, dass **10** die Topoisomerase II hemmt,<sup>[132]</sup> was in Krebszellen zum programmierten Zelltod führt,<sup>[133]</sup> so dass Peroxisomicin A<sub>1</sub> (**10**) ein nützliches antineoplastisches Medikament zur Chemotherapie abgeben könnte.

Die Konstitution des im vorliegenden Fall im Arbeitskreis von Prof. N. Waksman (Monterrey, Mexiko) aus *Karwinskia parvifolia* isolierten Peroxisomicins A<sub>1</sub> (**10**) war durch NMR-Techniken aufgeklärt worden (Abb. 41).<sup>[134]</sup> Neben der die beiden Anthracenon-Hälften verbindenden chiralen Achse, treten in **10** noch zwei stereogene Zentren – an C-3 und C-3' – auf, deren Absolutkonfigurationen jedoch durch chemischen Abbau zu (*S,S*) bestimmt worden waren.<sup>[14]</sup> Somit verblieb die Aufklärung der Achsenkonfiguration, wobei man aufgrund der bisher überzeugenden Resultate bei axialchiralen Verbindungen wieder auf den BM-Ansatz zurückgriff und die Konformationsanalyse für (*P,3*S*,3'*S**)-**10** mit der Untersuchung der Reaktionskoordinaten der flexiblen Molekülteile startete (Abb. 41).

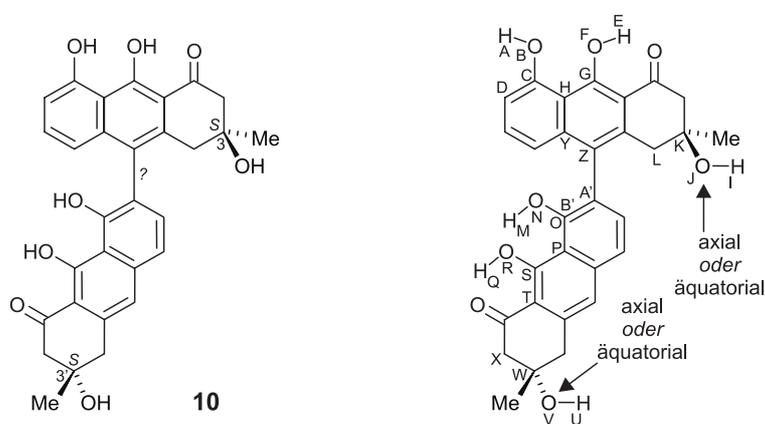


Abb. 41. Konstitution von **10** und Definition der Reaktionskoordinaten für die Konformationsanalyse.

Eine nähere Betrachtung der möglichen Konformationen der 3-OH- und 3'-OH-Gruppen zeigte, dass nur diejenigen Minimumstrukturen energetisch relevant sind, in denen diese Hydroxy-Funktionen entweder gleichzeitig axial oder gleichzeitig äquatorial stehen, während die beiden axial-äquatorial-Kombinationen keine Rolle spielen.<sup>[104]</sup> Die mit AM1 durchgeführte Erforschung des Konformationsraumes resultierte letztendlich in 120 Geometrien im energetisch interessanten Bereich (Tab. 9), und zwei energiegelichen globalen Minimum-

strukturen, die beide die erwarteten H-Brücken zwischen dem 8- bzw. 8'-OH-Proton und dem 9- bzw. 9'-OH-Sauerstoff sowie zwischen dem 9- bzw. 9'-OH-Proton und dem Carbonyl-Sauerstoff an C-1 bzw. C-1' aufwiesen (Abb. 42). Der einzige Unterschied zwischen beiden lag in der paarweisen axialen bzw. äquatorialen Stellung der Hydroxy-Funktionen an C-3 und C-3'.

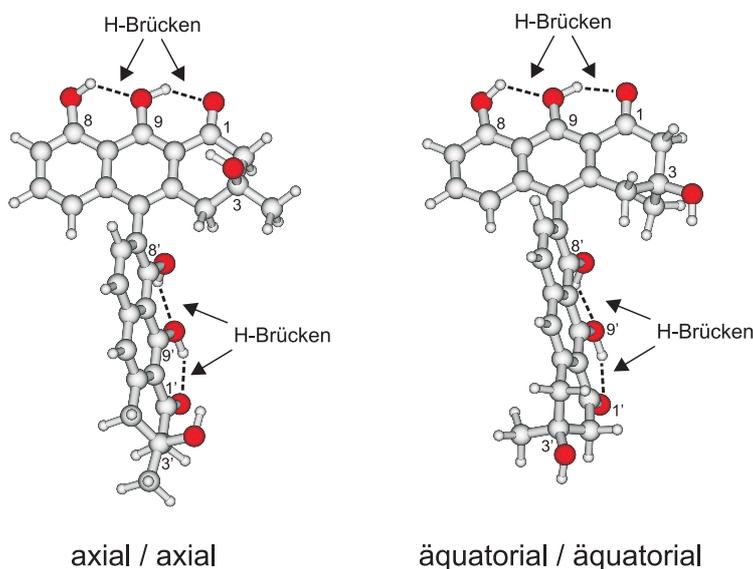


Abb. 42. Berechnete (AM1) globale Minimumstrukturen von  $(P,3S,3'S)$ -**10** mit H-Brücken.

Tabelle 9. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel der AM1-berechneten relevanten Minimumgeometrien von  $(P,3S,3'S)$ -**10**.<sup>[a]</sup>

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\alpha^{[b]}$ [°]	$\beta^{[c]}$ [°]	$\gamma^{[d]}$ [°]	$\delta^{[e]}$ [°]	$\varepsilon^{[f]}$ [°]	$\zeta^{[g]}$ [°]	$\eta^{[h]}$ [°]
<b>10</b> <sub>1</sub>	-270.2	0.0	-29.5	-175.5	65.4	-142.6	-1.0	65.1	107.5
<b>10</b> <sub>2</sub>	-270.2	0.0	31.1	177.2	65.7	-142.9	-1.1	65.2	106.9
<b>10</b> <sub>3</sub>	-269.9	0.3	-30.0	-177.2	65.4	-4.9	2.3	64.2	104.2
<b>10</b> <sub>4</sub>	-269.9	0.3	31.5	175.8	65.8	-4.1	2.2	64.2	103.7
<b>10</b> <sub>5</sub>	-269.5	0.7	32.1	177.5	65.2	154.5	5.0	64.9	103.6
<b>10</b> <sub>6</sub>	-269.5	0.7	-29.7	-174.4	64.9	155.0	5.1	64.9	104.5
<b>10</b> <sub>7</sub>	-269.3	0.9	-29.6	177.8	-59.2	-141.8	-0.7	65.2	105.0
<b>10</b> <sub>8</sub>	-269.2	1.0	29.2	171.2	-59.3	-141.9	-0.8	65.3	104.4
<b>10</b> <sub>9</sub>	-269.1	1.1	-29.1	178.3	177.6	-141.7	-0.2	64.9	108.0
<b>10</b> <sub>10</sub>	-269.1	1.1	30.0	171.3	177.2	-141.9	-0.4	64.9	107.5
<b>10</b> <sub>11</sub>	-269.1	1.1	-30.2	176.5	-60.4	-6.2	2.7	64.3	101.6
<b>10</b> <sub>12</sub>	-269.0	1.2	-29.6	-175.0	65.9	-143.8	-8.5	-59.3	107.5
<b>10</b> <sub>13</sub>	-269.0	1.2	31.2	177.1	66.2	-144.0	-8.7	-59.4	106.9
<b>10</b> <sub>14</sub>	-269.0	1.2	-29.5	176.7	179.1	-6.3	3.0	63.9	104.7
<b>10</b> <sub>15</sub>	-269.0	1.2	-29.5	-174.8	65.7	-143.5	-7.0	176.9	107.7

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\alpha^{[b]}$ [°]	$\beta^{[c]}$ [°]	$\gamma^{[d]}$ [°]	$\delta^{[e]}$ [°]	$\varepsilon^{[f]}$ [°]	$\zeta^{[g]}$ [°]	$\eta^{[h]}$ [°]
<b>10</b> <sub>16</sub>	-269.0	1.2	31.3	177.3	66.0	-143.6	-7.1	176.9	107.0
<b>10</b> <sub>17</sub>	-268.9	1.3	29.1	170.2	-60.5	-5.8	2.6	64.3	101.2
<b>10</b> <sub>18</sub>	-268.9	1.3	30.0	170.4	178.4	-5.7	2.9	64.0	104.2
<b>10</b> <sub>19</sub>	-268.6	1.6	-30.1	-177.0	65.9	-4.2	-2.7	-57.4	104.3
<b>10</b> <sub>20</sub>	-268.6	1.6	31.6	175.7	66.4	-3.5	-2.9	-57.4	103.7
<b>10</b> <sub>21</sub>	-268.5	1.7	-29.8	178.1	-58.1	155.2	5.7	65.0	102.2
<b>10</b> <sub>22</sub>	-268.5	1.7	-29.9	-176.9	65.7	-4.7	-2.0	176.2	104.4
<b>10</b> <sub>23</sub>	-268.5	1.7	30.2	171.3	-58.1	154.8	5.6	65.0	101.8
<b>10</b> <sub>24</sub>	-268.4	1.8	32.8	178.2	65.2	152.0	-3.8	-59.1	89.3
<b>10</b> <sub>25</sub>	-268.4	1.8	32.2	177.4	65.7	154.5	-3.6	-59.3	103.5
<b>10</b> <sub>26</sub>	-268.4	1.8	31.7	175.9	66.2	-4.0	-2.2	176.2	103.9
<b>10</b> <sub>27</sub>	-268.4	1.8	-29.7	-174.3	65.4	154.9	-3.5	-59.3	104.5
<b>10</b> <sub>28</sub>	-268.3	1.9	32.2	177.5	65.5	155.3	-2.2	177.7	103.8
<b>10</b> <sub>29</sub>	-268.3	1.9	-29.7	-174.2	65.2	155.8	-2.0	177.7	104.7
<b>10</b> <sub>30</sub>	-268.3	1.9	31.0	171.3	176.8	155.5	5.9	64.7	104.8
<b>10</b> <sub>31</sub>	-268.2	2.0	-29.1	178.7	177.4	156.0	6.0	64.6	105.1
<b>10</b> <sub>32</sub>	-268.0	2.2	-29.7	177.7	-59.4	-142.9	-8.1	-59.1	104.9
<b>10</b> <sub>33</sub>	-268.0	2.2	-29.6	177.8	-59.3	-142.6	-6.7	176.6	105.1
<b>10</b> <sub>34</sub>	-268.0	2.2	29.3	171.0	-59.5	-143.1	-8.3	-59.1	104.3
<b>10</b> <sub>35</sub>	-268.0	2.2	-29.1	178.3	177.3	-142.8	-7.5	-59.3	108.0
<b>10</b> <sub>36</sub>	-267.9	2.3	29.4	171.2	-59.3	-142.8	-6.7	176.5	104.6
<b>10</b> <sub>37</sub>	-267.9	2.3	30.0	171.1	176.8	-143.0	-7.7	-59.4	107.5
<b>10</b> <sub>38</sub>	-267.9	2.3	179.7	-179.1	64.6	-142.5	-1.4	65.3	107.8
<b>10</b> <sub>39</sub>	-267.9	2.3	-29.0	178.5	177.2	-142.5	-6.1	177.3	108.2
<b>10</b> <sub>40</sub>	-267.9	2.3	179.9	179.6	64.7	-4.3	2.0	64.3	104.0
<b>10</b> <sub>41</sub>	-267.9	2.3	30.1	171.3	176.8	-142.7	-6.4	177.4	107.7
<b>10</b> <sub>42</sub>	-267.7	2.5	-30.3	176.3	-60.7	-5.5	-2.3	-57.2	101.6
<b>10</b> <sub>43</sub>	-267.7	2.5	-29.6	176.7	178.7	-5.7	-1.9	-57.4	104.7
<b>10</b> <sub>44</sub>	-267.6	2.6	30.1	170.3	178.0	-5.1	-2.1	-57.4	104.4
<b>10</b> <sub>45</sub>	-267.6	2.6	29.1	170.0	-60.7	-5.2	-2.4	-57.2	101.1
<b>10</b> <sub>46</sub>	-267.6	2.6	-30.2	176.5	-60.5	-6.0	-1.6	175.9	101.9
<b>10</b> <sub>47</sub>	-267.5	2.7	-29.5	176.8	178.7	-6.2	-1.3	176.7	104.9
<b>10</b> <sub>48</sub>	-267.4	2.8	29.2	170.2	-60.5	-5.7	-1.7	175.9	101.5
<b>10</b> <sub>49</sub>	-267.4	2.8	30.2	170.4	178.0	-5.6	-1.4	176.7	104.6
<b>10</b> <sub>50</sub>	-267.4	2.8	-29.9	178.0	-58.2	155.0	-3.0	-59.0	102.1
<b>10</b> <sub>51</sub>	-267.3	2.9	30.3	171.1	-58.3	154.7	-3.1	-59.1	101.7
<b>10</b> <sub>52</sub>	-267.3	2.9	179.3	-178.5	63.6	151.1	4.5	64.9	89.0
<b>10</b> <sub>53</sub>	-267.3	2.9	179.4	-178.8	64.1	153.6	5.0	65.0	104.8
<b>10</b> <sub>54</sub>	-267.2	3.0	-29.7	178.1	-58.0	155.9	-1.4	177.4	102.4

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\alpha^{[b]}$ [°]	$\beta^{[c]}$ [°]	$\gamma^{[d]}$ [°]	$\delta^{[e]}$ [°]	$\varepsilon^{[f]}$ [°]	$\zeta^{[g]}$ [°]	$\eta^{[h]}$ [°]
<b>10<sub>55</sub></b>	-267.2	3.0	30.4	171.3	-58.1	155.5	-1.5	177.4	102.0
<b>10<sub>56</sub></b>	-267.2	3.0	31.0	171.1	176.5	155.3	-2.8	-59.3	104.7
<b>10<sub>57</sub></b>	-267.2	3.0	-29.2	178.7	177.0	155.7	-2.8	-59.2	105.1
<b>10<sub>58</sub></b>	-267.1	3.1	31.1	171.3	176.3	156.2	-1.3	178.1	104.9
<b>10<sub>59</sub></b>	-267.0	3.2	-29.1	178.9	176.9	156.6	-1.2	178.1	105.3

<sup>[a]</sup> Aufgelistet sind nur Minimumstrukturen mit axialen Stellungen der 3- und 3'-OH-Funktionen, da die Geometrien mit jeweils äquatorialer Konformation im Restteil (nahezu) identisch sind.

<sup>[b]</sup>  $\alpha = [ABCD]$ . <sup>[c]</sup>  $\beta = [EFGH]$ . <sup>[d]</sup>  $\gamma = [IJKL]$ . <sup>[e]</sup>  $\delta = [MNOP]$ . <sup>[f]</sup>  $\varepsilon = [QRST]$ . <sup>[g]</sup>  $\zeta = [UVWX]$ .

<sup>[h]</sup>  $\eta = [YZA'B']$ .

Die Simulation der CD-Spektren erfolgte unter Verwendung der CNDO/S- und der OM2-Methode, jeweils mit CIS-Rechnung. Die dabei erhaltenen Kurven waren beide blau-verschoben und mussten 13 nm (CNDO/S) bzw. 35 nm (OM2) korrigiert werden. Der anschließende Vergleich mit dem Experiment führte im Falle der OM2-Rechnung zu keinem Ergebnis (nicht gezeigt), während die mit CNDO/S-berechnete Kurve für (*P*,3*S*,3'*S*)-**10** eine akzeptable Übereinstimmung lieferte, für (*M*,3*R*,3'*R*)-**10** dagegen ein weitgehend gegenläufiges Verhalten an den Tag legte (Abb. 43, oben), was für eine (*P*)-konfigurierte chirale Achse sprach.

Dieses Resultat galt es jedoch noch durch einen weiteren Ansatz abzusichern. Aufgrund der großen Anzahl energieähnlicher Strukturen, die die Konformationsanalyse ergeben hatte, griff man nun auf die MD-Simulation zur Untersuchung des Konformationsraumes zurück. MD-Läufe wurden daraufhin bei verschiedenen virtuellen Temperaturen unter Verwendung des MM3-Kraftfeldes durchgeführt. Dabei erwies sich die Simulation bei 600 K als besonders geeignet, so dass man für die 1000 Konformere dieses Laufes CNDO/S-CD-Rechnungen ausführte. Nach Korrektur der geringfügig blau-verschobenen (8 nm) Spektren zeigte die Gegenüberstellung mit der gemessenen CD-Kurve erneut eine passable Übereinstimmung für (*P*,3*S*,3'*S*)-**10** und einen eher spiegelbildlichen Verlauf für (*M*,3*R*,3'*R*)-**10** (Abb. 43, unten), so dass Peroxisomicin A<sub>1</sub> (**10**) folglich die (*P*)-Konfiguration an der Achse zugewiesen wurde.

Es bleibt noch festzuhalten, dass die CNDO/S-Methode sowohl im BM- als auch im MD-Ansatz zwar in der Lage war das Hauptminimum bei 276 nm sowie das Hauptmaximum bei 260 nm korrekt wiederzugeben, allerdings bei 240 nm fälschlicherweise ein intensives Minimum vorhersagte, das im experimentellen Spektrum nur durch das Vorliegen einer Schulter zu identifizieren ist. Schließlich ist darauf zu verweisen, dass nicht (*M*,3*R*,3'*R*)-**10**, sondern (*M*,3*S*,3'*S*)-**10** mit der Messung hätte verglichen werden müssen, da die beiden stereogenen

Zentren eindeutig als (*S*)-konfiguriert bestimmt worden waren. Der damit notwendigerweise verbundene zweite Rechenansatz konnte jedoch eingespart werden, da ein Vergleich der experimentellen CD-Kurven von Peroxisomicin A<sub>1</sub> (**10**) und seinem C-3'-Epimer, Peroxisomicin A<sub>2</sub>, die Gleichheit der Spektren<sup>[135]</sup> und somit die vernachlässigbaren Einflüsse der stereogenen Zentren – analog C-3' des Abychinons C (**7**) – auf den molekularen CD aufgezeigt hatte. Durch die Aufklärung der absoluten Konfiguration von **10** ist somit auch diejenige von Peroxisomicin A<sub>2</sub> [zu (*P*)] bestimmt worden.

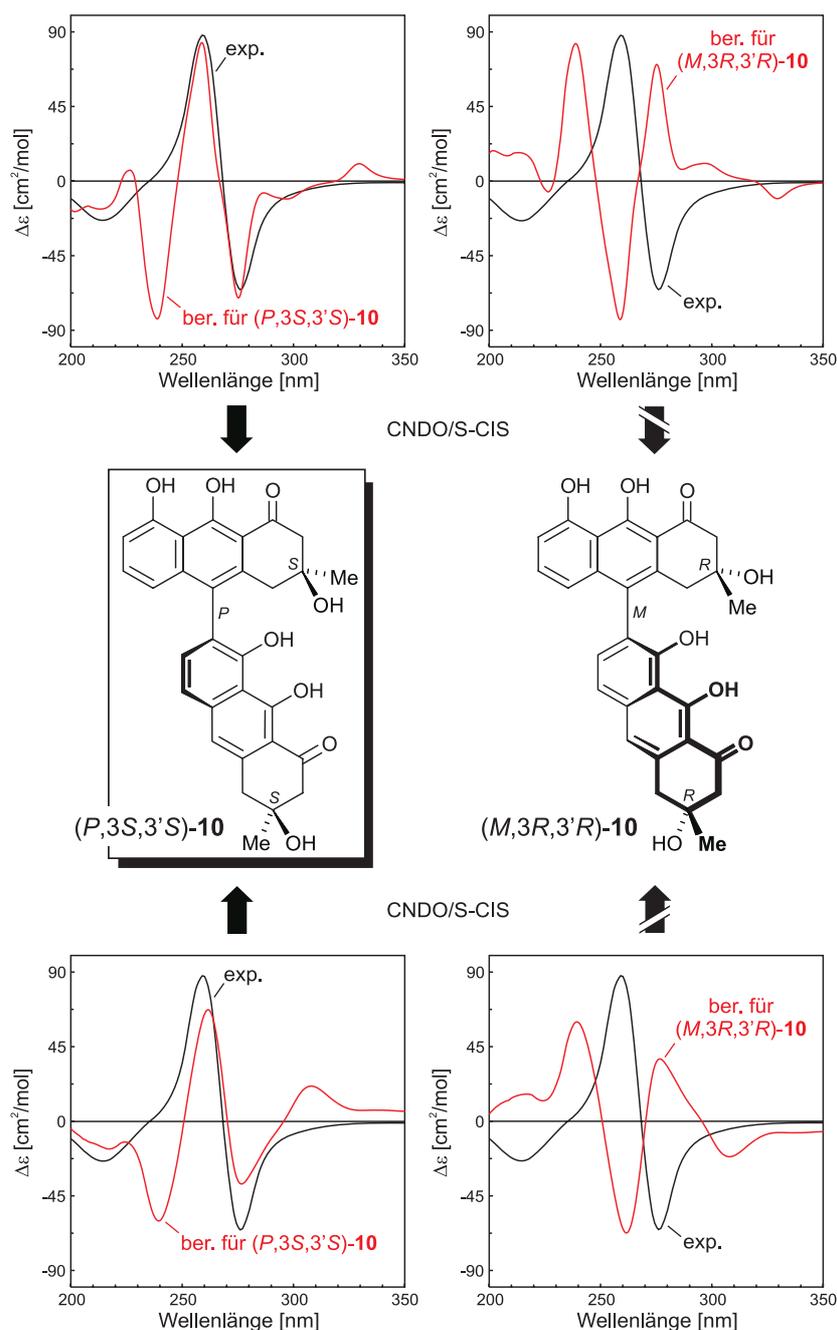


Abb. 43. Zuordnung der absoluten Konfiguration von Peroxisomicin A<sub>1</sub> (**10**) durch Vergleich des experimentellen CD-Spektrums mit den für (*P*,3*S*,3'*S*)- und (*M*,3*R*,3'*R*)-**10** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM- (oben) und des MD-CND0/S-Ansatzes (unten).

Diese Zuordnung ist des Weiteren konform mit einer früheren Kristallstrukturanalyse von **10**, die als relative Konfigurationen ( $P,3S,3'S$ ) oder ( $M,3R,3'R$ ) vorgegeben hatte.<sup>[135]</sup>

#### 4.4. Phlegmacin B<sub>1</sub> (**11**)

Ein dem Peroxisomicin A<sub>1</sub> (**10**) sehr ähnliches dimeres Anthranoid namens Phlegmacin B<sub>1</sub> (**11**) wurde im Arbeitskreis von Prof. W. Steglich (München) aus dem Anisklumpfuß *Cortinariarius* (*Phlegmacium*) *odorifer* Britz., einem in Fichtenwäldern von Bergregionen weit verbreiteten Giftpilz, isoliert und konstitutionell aufgeklärt (Abb. 44).<sup>[136,137]</sup> Die beiden stereogenen Zentren an C-3 und C-3' waren bereits durch Verfütterungsexperimente zu ( $R$ ) bestimmt worden,<sup>[15]</sup> so dass die Zuordnung der chiralen Achse als Aufgabe verblieb. Zwar hätte dies auch durch Vergleich des CD-Spektrums von **11** mit demjenigen des Methoxy-freien Analogons **10** erfolgen können, aufgrund von Diskrepanzen zwischen früheren Berechnungen für Phlegmacin B<sub>1</sub> (**11**)<sup>[138]</sup> und experimentellen Resultaten zur Absolutkonfigurationszuordnung,<sup>[139]</sup> sollte aber eine neuerliche, rechenintensivere Behandlung nun Klärung bringen.

Zunächst wurde dazu das deutlich aufwendigere BM-Verfahren gewählt, um einen direkten Vergleich mit den vormaligen Simulationen<sup>[139]</sup> zu haben. Die Untersuchung definierter Reaktionskoordinaten (Abb. 44) des ( $P,3R,3'R$ )-Diastereomers auf AM1-Niveau resultierte schließlich in 340 relevanten Minimumgeometrien,<sup>[140]</sup> bei denen – wie schon beim Peroxisomicin A<sub>1</sub> (**10**) – nur die gleichzeitige axiale bzw. äquatoriale Konformation der 3- und 3'-OH-Funktion auftrat.

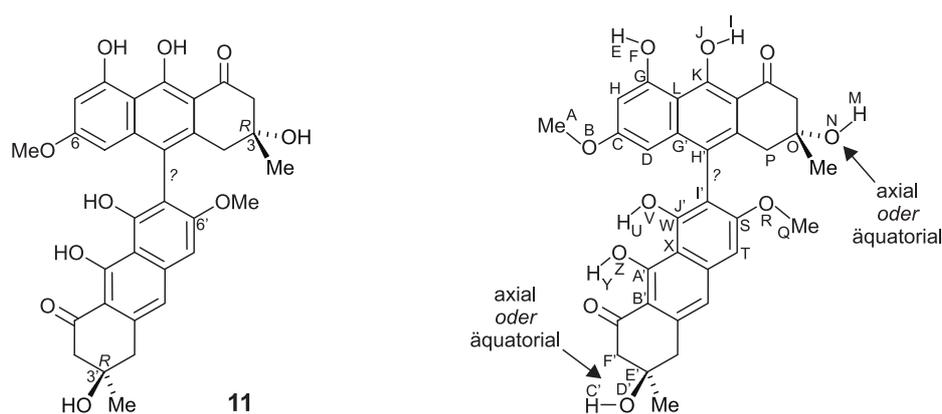


Abb. 44. Konstitution von **11** und Definition der Reaktionskoordinaten für die Konformationsanalyse.

Im Gegensatz zum Strukturverwandten **10**, wurde für Phlegmacin B<sub>1</sub> (**11**) nur ein globales Minimum erhalten (Abb. 45). In diesem nehmen die OH-Gruppen an den stereogenen

C-Atomen beide eine axiale Konformation ein. Der Grund für die energetische Begünstigung dieser Struktur gegenüber dem korrespondierenden Minimum mit äquatorialen Stellungen ist auf eine (schwache) H-Brücke zwischen dem 3-OH-Proton und dem 6'-OMe-Sauerstoff zurückzuführen, die nur bei axialer Stellung erstgenannter Funktionalität ausgebildet werden kann. Ansonsten sind dieselben Wasserstoff-Brücken zu beobachten, die auch beim Peroxisomicin A<sub>1</sub> (**10**) aufgetreten sind (Abb. 42).

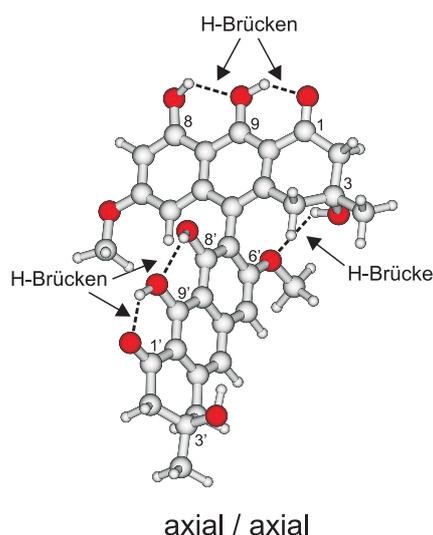


Abb. 45. Berechnete (AM1) globale Minimumstruktur von (*P,3R,3'R*)-**11** mit H-Brücken.

Die Diederwinkel der Minimumgeometrien entsprechen weitestgehend denjenigen, die sich schon für **10** ergeben hatten (Tab. 9), kombiniert mit denen, die für die 6- und 6'-OMe-Funktionen erhalten wurden (Tab. 10).

Tabelle 10. Charakteristische Diederwinkel<sup>[a]</sup> (AM1) der 6- und 6'-OMe-Gruppen in den Minima von (*P,3R,3'R*)-**11**.

Stellung der 3- / 3'-OH-Gruppe	[ABCD] [°]	[QRST] [°]
ax / ax	180	180
	0	-80
äqu / äqu	180	180
	0	75
	-	35
	-	-40
	-	-85

<sup>[a]</sup> Die aufgelisteten Winkel stellen Mittelwerte dar, von denen in den finalen Minimumstrukturen Abweichungen von etwa  $\pm 5^\circ$  zu beobachten sind.

Sich anschließende CD-Rechnungen wurden wieder auf CNDO/S- und auf OM2-Niveau – jeweils mit CIS-Kalkulation – durchgeführt. Die erhaltenen Kurven waren blau-verschoben und mussten im ersten Fall um 10 nm, im zweiten Fall um 50 nm korrigiert werden. Auch führte der daraufhin vorgenommene Vergleich mit der experimentellen CD-Kurve von **11** für das OM2-resultierende Spektrum (nicht gezeigt), wie schon bei **10**, zu keiner Konfigurationszuordnung, so dass offenbar dieser Kupplungstyp durch OM2-CD-Rechnungen – zumindest auf CIS-Stufe – nur unzulänglich beschrieben wird. Dagegen zeigte das mittels CNDO/S simulierte CD-Spektrum für (*P*,3*R*,3'*R*)-**11** eine gute Übereinstimmung mit dem Experiment und das des enantiomeren (*M*,3*S*,3'*S*)-**11** ein gegenläufiges Verhalten (Abb. 46, oben), in völliger Entsprechung früherer Ergebnisse.<sup>[138]</sup>

Aufgrund der hohen Flexibilität von **11**, wurde das MD-Verfahren als zweiter Ansatz zur Simulation des molekularen CD gewählt. Eine genaue Betrachtung der erhaltenen Konformationen aus den bei verschiedenen virtuellen Temperaturen durchgeführten MD-Läufen, unter Verwendung des MM3-Kraftfeldes, ergab, dass die CD-Rechnungen auf der MD-Simulation bei 600 K basieren sollten. Das mittels CNDO/S-CIS berechnete Gesamt-Spektrum erwies sich, wie schon beim BM-Ansatz, als blau-verschoben, die anschließende Gegenüberstellung der um 11 nm korrigierten CD-Kurve mit der Messung ergab erneut eine gute Entsprechung für (*P*,3*R*,3'*R*)-**11** und ein weitgehend spiegelbildliches Verhalten für (*M*,3*S*,3'*S*)-**11** (Abb. 46, unten), so dass die Resultate des BM-Verfahrens bestätigt und Phlegmacin B<sub>1</sub> (**11**) eindeutig die (*P*)-Konfiguration an der chiralen Achse zugewiesen werden konnte.

Eine weitere Bekräftigung dieser Konfigurationszuordnung erfolgte durch neuerliche NOE-Experimente,<sup>[15]</sup> die eine frühere Zuordnung<sup>[139]</sup> mithilfe dieser NMR-Technik widerlegten.

Durch die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Phlegmacins B<sub>1</sub> (**11**) ließ sich auch diejenige seines Atrop-Diastereomers Phlegmacin A<sub>1</sub>, das in *Cortinarius odorifer* ebenfalls auftritt, aufklären. Auch für Phlegmacin A<sub>1</sub> waren die beiden stereogenen Zentren, C-3 und C-3', durch Fütterungsexperimente zu (*R*) bestimmt worden.<sup>[15]</sup> Weiterhin zeigte der spiegelbildliche Verlauf der experimentellen CD-Spektren der Phlegmacine A<sub>1</sub> und B<sub>1</sub> (**11**)<sup>[136b]</sup> wieder einmal die häufig auftretende Dominanz einer chiralen Achse gegenüber einem (oder mehrerer) im Molekül gleichzeitig vorhandenen stereogenen Zentrum und rechtfertigte die Vernachlässigung der rechnerischen Behandlung des (*M*,3*R*,3'*R*)-Diastereomers von **11**, das eigentlich zum CD-Vergleich (Abb. 46) hätte herangezogen werden müssen und nicht (*M*,3*S*,3'*S*)-**11**, da (*S*)-konfigurierte Zentren bereits im Vorfeld ausgeschlossen worden waren.

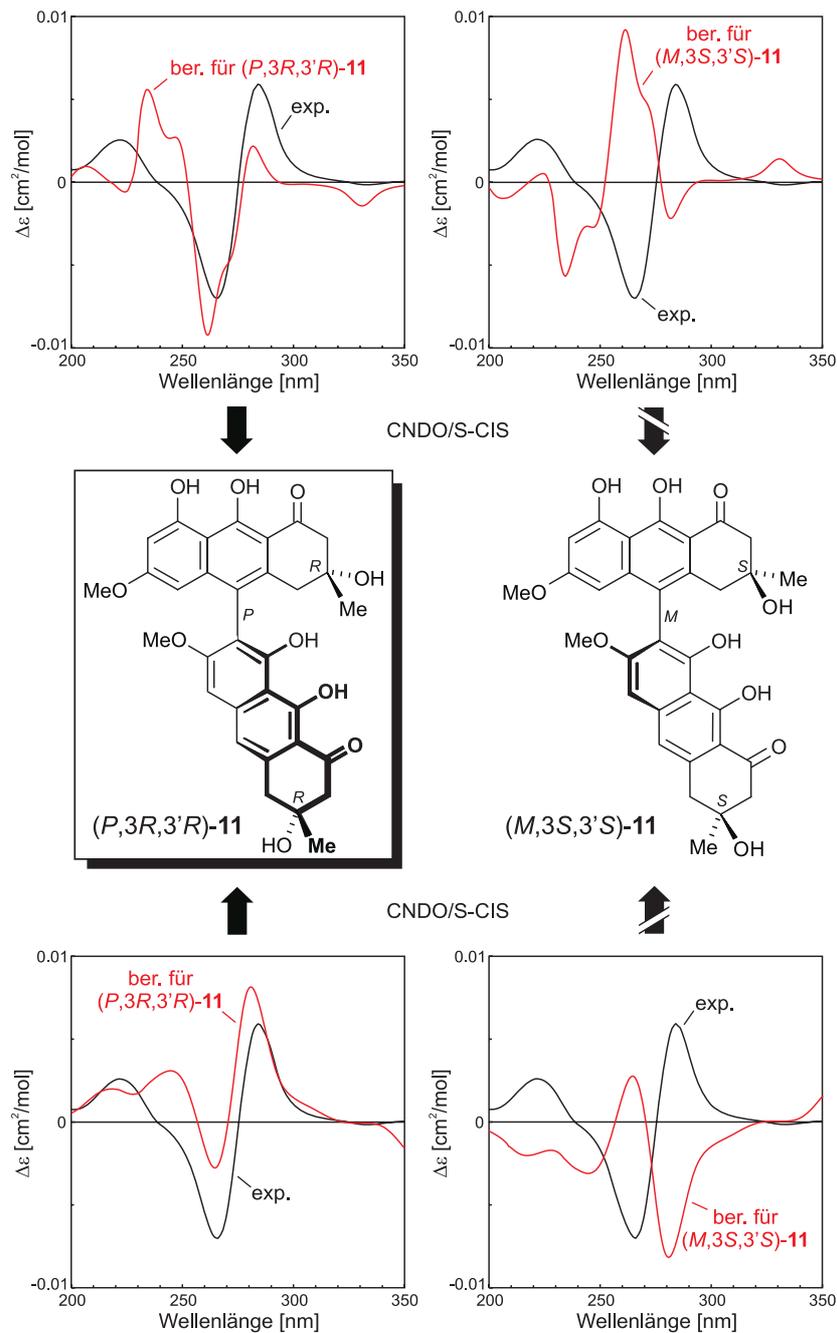


Abb. 46. Zuordnung der absoluten Konfiguration von Phlegmacin B<sub>1</sub> (**11**) durch Vergleich des experimentellen CD-Spektrums mit den für *(P,3R,3'R)*- und *(M,3S,3'S)*-**11** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM- (oben) und des MD-CNDO/S-Ansatzes (unten).

## Kapitel 5

# *N,C*-gekuppelte Naphthylisochinoline

### 5.1. Ancisheynin (12)

Die Naturstoffklasse der Naphthylisochinoline stellt Stickstoff-haltige Sekundärmetabolite aus den tropischen Lianen der Dioncophyllaceae- und Ancistrocladaceae-Familien dar.<sup>[141,142]</sup> Diese Alkaloide zeichnen sich durch eine hohe pharmakologische Aktivität,<sup>[141,143]</sup> wie etwa gegen den Malaria-Erreger *Plasmodium falciparum*,<sup>[144]</sup> und ihre ungewöhnliche Biosynthese über den Acetat-Malonat-Weg aus.<sup>[145]</sup> Bemerkenswert ist auch ihre strukturelle Vielfalt, die sich in unterschiedlichen Oxidationszuständen, *O*-Methylierungsmustern, (kombinierten) Chiralitätselementen und Kupplungspositionen äußert, so dass bis heute mehr als 120 Vertreter bekannt sind. Ein gemeinsames Strukturmerkmal aller Naphthylisochinoline war die *C,C*-Verknüpfung von Naphthyl- und Isochinolin-Teil. Dies änderte sich jedoch kürzlich durch die Entdeckung des ersten *N,C*-gekuppelten Vertreters in *Ancistrocladus heyneanus*, dem der Trivialname Ancisheynin (**12**, Abb. 47) verliehen wurde.<sup>[146]</sup>

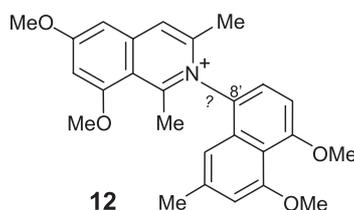


Abb. 47. Konstitution des aus *Ancistrocladus heyneanus* isolierten Ancisheynins (**12**).

Von dem Naphthylisochinolinium-Ion **12** war jedoch weder das natürliche Gegenion noch die Konfiguration der chiralen Achse aufgeklärt worden. Da eine stereochemische Untersu-

chung nicht erfolgt war, ließ der publizierte Drehwert für **12** von  $0^\circ$  somit das Vorliegen einer labilen Achse oder das eines Racemates als Möglichkeiten zu. Erstgenannte Option erschien dabei aber als wenig wahrscheinlich, zumal drei *ortho*-Substituenten im Molekül vorhanden sind, was im Regelfall die Achsenstabilität gewährleistet. Ziel dieses Projektes stellte folglich die (Re-)Isolierung von Ancisheynin (**12**) aus *Ancistrocladus heyneanus* mit anschließender stereochemischer Analyse und Bestimmung der absoluten Konfiguration dar.

Zwar konnte **12** in *Ancistrocladus heyneanus* von T. Gulder aus unserem Arbeitskreis detektiert werden,<sup>[147]</sup> allein die Isolierung gelang nicht. Da erschwerend hinzukam, dass die Pflanze von Oktober bis April kein Ancisheynin (**12**) produziert, wurde die Aufgabenstellung modifiziert. Das Alkaloid **12** sollte nun von T. Gulder totalsynthetisch dargestellt und anschließend stereochemisch charakterisiert werden. Dazu wurde zunächst die vereinfachte Modellverbindung **13** in racemischer Form hergestellt und ihre beiden Atrop-Enantiomere mittels HPLC an chiraler Phase getrennt (Abb. 48).

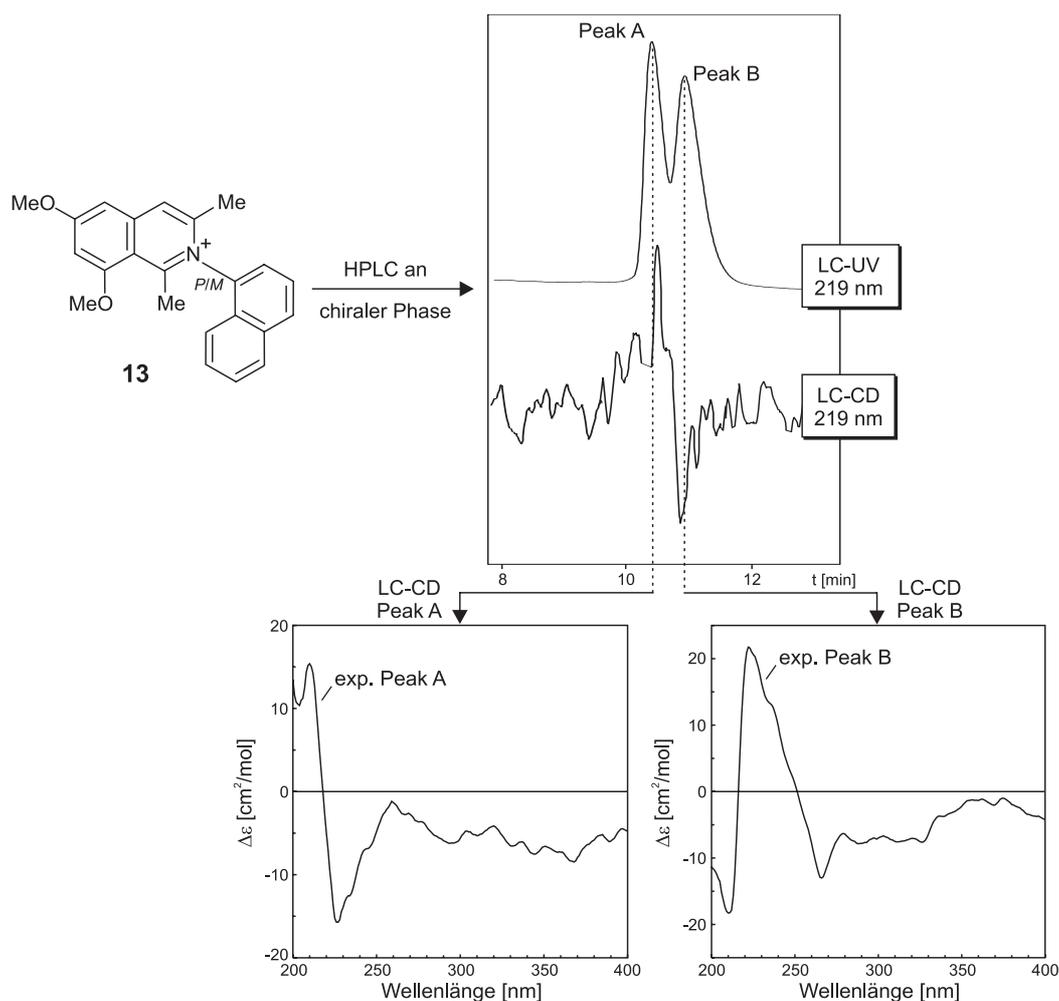


Abb. 48. Konstitution von **13** und Trennung der Atrop-Enantiomere per HPLC an chiraler Phase.

Die Zuordnung der Achsenkonfigurationen zum jeweiligen Enantiomer sollte nun durch quantenchemische CD-Rechnungen erfolgen, da aufgrund des neuartigen Kupplungstyps die Möglichkeit eines Vergleichs mit CD-Spektren „ähnlicher“ Substanzen entfiel. Somit wurde (*P*)-**13** einer Konformationsanalyse, zunächst auf AM1-Niveau, unterworfen. Die Untersuchung definierter Reaktionskoordinaten (Abb. 49) resultierte in zwei relevanten Minimumstrukturen, die, nicht zuletzt da es sich um ionische Strukturen handelte, mittels DFT (B3LYP/6-31G\*<sup>[148]</sup>) nachoptimiert wurden (Tab. 11).

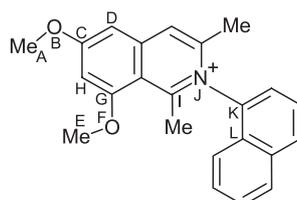


Abb. 49. Definition der Reaktionskoordinaten für die Konformationsanalyse von **13**.

Tabelle 11. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel der B3LYP/6-31G\*-berechneten relevanten Minimumgeometrien von (*P*)-**13**.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[EFGH] [°]	[IJKL] [°]
<b>13<sub>1</sub></b>	-686940.89	0.00	0.2	-0.1	91.9
<b>13<sub>2</sub></b>	-686939.54	1.35	-179.9	0.1	92.6

In der globalen Minimumstruktur (**13<sub>1</sub>**; Abb. 50) stehen erwartungsgemäß Naphthyl- und Isochinolin-Teil (nahezu) senkrecht zueinander, die Methoxy-Gruppen an C-6 und C-8 liegen in der Isochinolin-Ebene. Der Unterschied zwischen den beiden Minimumgeometrien ist einzig und allein die Stellung der 6-OMe-Funktion, die im globalen Minimum der „1,3-diaxialen-Wechselwirkung“ mit der 8-OMe-Gruppe ausweicht. Letztere besitzt dagegen nur einen Minimumdiederwinkel, da es bei Einnahme einer anderen Position (180° statt 0°) zu einer sterischen Wechselwirkung mit dem Me-Substituenten an C-1 kommen würde.

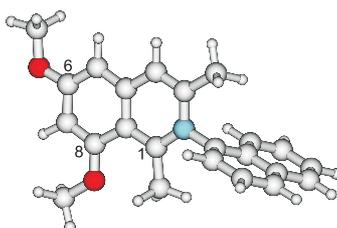


Abb. 50. Berechnete (B3LYP/6-31G\*) globale Minimumstruktur von (*P*)-**13**.

In den sich anschließenden CD-Rechnungen wurde zunächst auf die etablierten CNDO/S- und OM2-Ansätze, jeweils mit CIS-Rechnung, zurückgegriffen. Dabei resultierten im Falle von CNDO/S um 18 nm rot-verschobene Spektren. Nach Korrektur zeigten diese – unter Berücksichtigung der Einfachheit der Theorie sowie der Tatsache, dass eine ionische Verbindung beschrieben wurde – erstaunlich gute Übereinstimmungen mit den gemessenen CD-Kurven. Dabei entsprachen sich diejenige des schneller eluierenden Enantiomers (Peak A) und (*M*)-**13** sowie diejenige des langsameren (Peak B) und (*P*)-**13** (Abb. 51, oben).

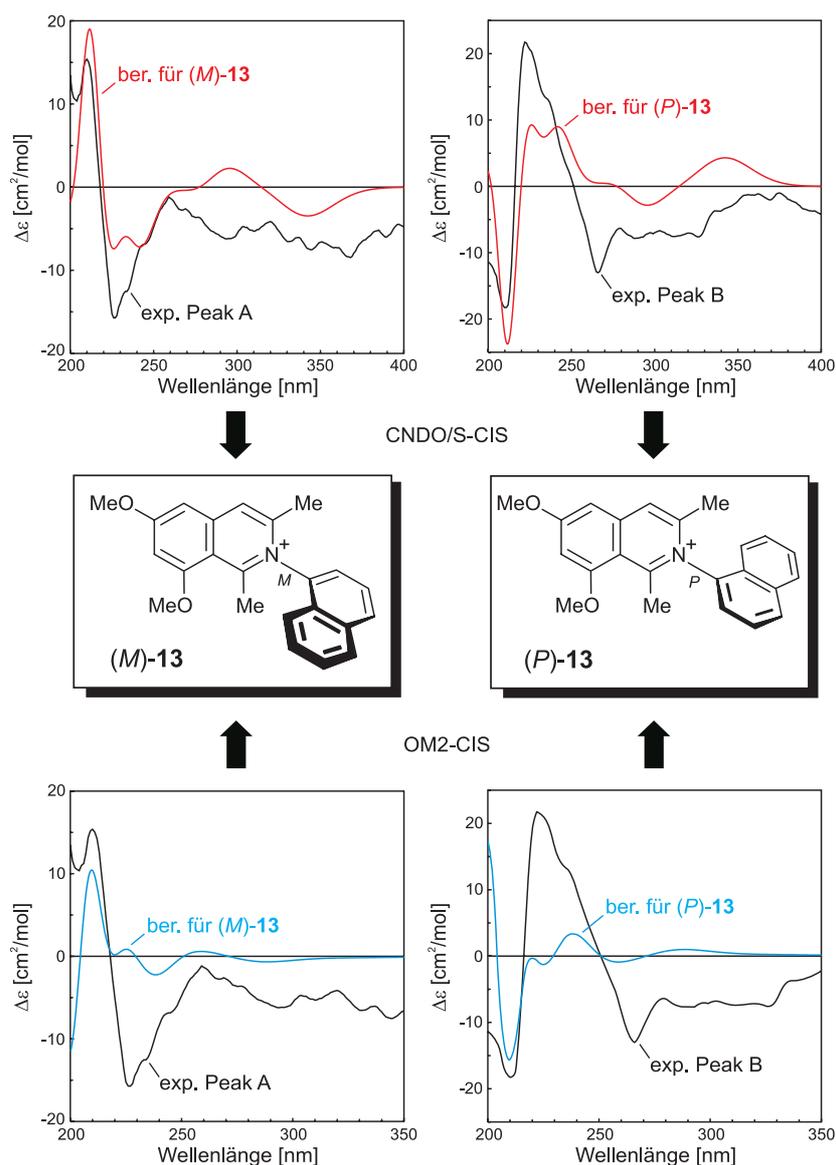


Abb. 51. Zuordnung der absoluten Konfigurationen der beiden Atrop-Enantiomere von **13** durch Vergleich ihrer experimentellen CD-Spektren mit den für (*M*)- und (*P*)-**13** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-CNDO/S- (oben) und des BM-OM2-CIS-Ansatzes (unten).

Zwar wurde dieselbe Zuordnung bei der analogen Gegenüberstellung der OM2-CIS-CD-Spektren erhalten (Abb. 51, unten), so dass die Zuweisung der absoluten Konfigurationen zu den beiden Atrop-Enantiomeren von **13** als gesichert angesehen werden konnte, jedoch mussten die im Falle von OM2 stark blau-verschobenen Kurven um 50 nm korrigiert werden und auch der „spektrale Gesamteindruck“ war demjenigen des CNDO/S-Ergebnisses unterlegen. Deshalb versuchte man im Folgenden mittels der höherwertigen OM2-Methode, auch noch zu verbesserten CD-Spektren zu gelangen.

Die logische Konsequenz war die Durchführung einer umfangreicheren CI-Rechnung, wobei nun neben den *Singles* auch die *Doubles*,<sup>[124]</sup> entsprechend einer CISD-Kalkulation, Berücksichtigung fanden. Tatsächlich konnten damit, nach Korrektur der im Vergleich zur CIS-Rechnung nur noch um 35 nm blau-verschobenen Spektren, verbesserte Übereinstimmungen zwischen dem schneller eluierenden Enantiomer und (*M*)-**13** sowie zwischen dem langsameren Peak und (*P*)-**13** (Abb. 52, oben) erzielt werden, wobei qualitativ das CNDO/S-Resultat (Abb. 51, oben) erreicht wurde.

Da die Konformationsanalyse zudem nur zwei Minimumstrukturen ergeben hatte, bot sich als weiteres, höherwertiges Verfahren die TDDFT zur Berechnung der UV- und CD-Spektren an. Dabei griff man auf das B3LYP-Hybrid-Funktional in Kombination mit dem TZVP-Basissatz<sup>[149]</sup> (TZVP = *triple zeta valence polarized*) zurück und berechnete die ersten 100 Anregungen. Als Ergebnis wurden leicht blau-verschobene Kurven erhalten, die nach Korrektur um 11 nm im kompletten betrachteten Wellenlängenbereich jeweils solide Übereinstimmungen, in Entsprechung der schon mit den anderen Methodiken erhaltenen Resultate, erbrachten (Abb. 52, unten).

Nach dieser erfolgreichen Darstellung, Isolierung und (stereochemischen) Charakterisierung der Modellverbindung **13**, sollte nun der Naturstoff Ancisheynin (**12**) selbst in den Mittelpunkt rücken. Auch für **12** gelang T. Gulder schließlich die Totalsynthese in racemischer Form sowie die Trennung der beiden Atrop-Enantiomere mittels HPLC an chiraler Phase (Abb. 53), so dass erneut die Zuordnung der jeweiligen Achsenkonfiguration erfolgen sollte.

Dazu ging man analog der Untersuchung der Modellverbindung **13** vor und führte nun für (*M*)-**12** eine Konformationsanalyse auf PM3-Niveau, zunächst unter Betrachtung definierter Reaktionskoordinaten (Abb. 54), durch. Die sich daraus ergebenden sechs Minimumgeometrien wurden anschließend mittels B3LYP/6-31G\* nachoptimiert, woraus noch zwei Minima hervorgingen (Tab. 12), die sich, wie schon bei **13**, nur durch die Stellung der 6-OMe-Gruppe – bei nahezu entsprechend gleicher Energiedifferenz (Tab. 11) – unterschieden.

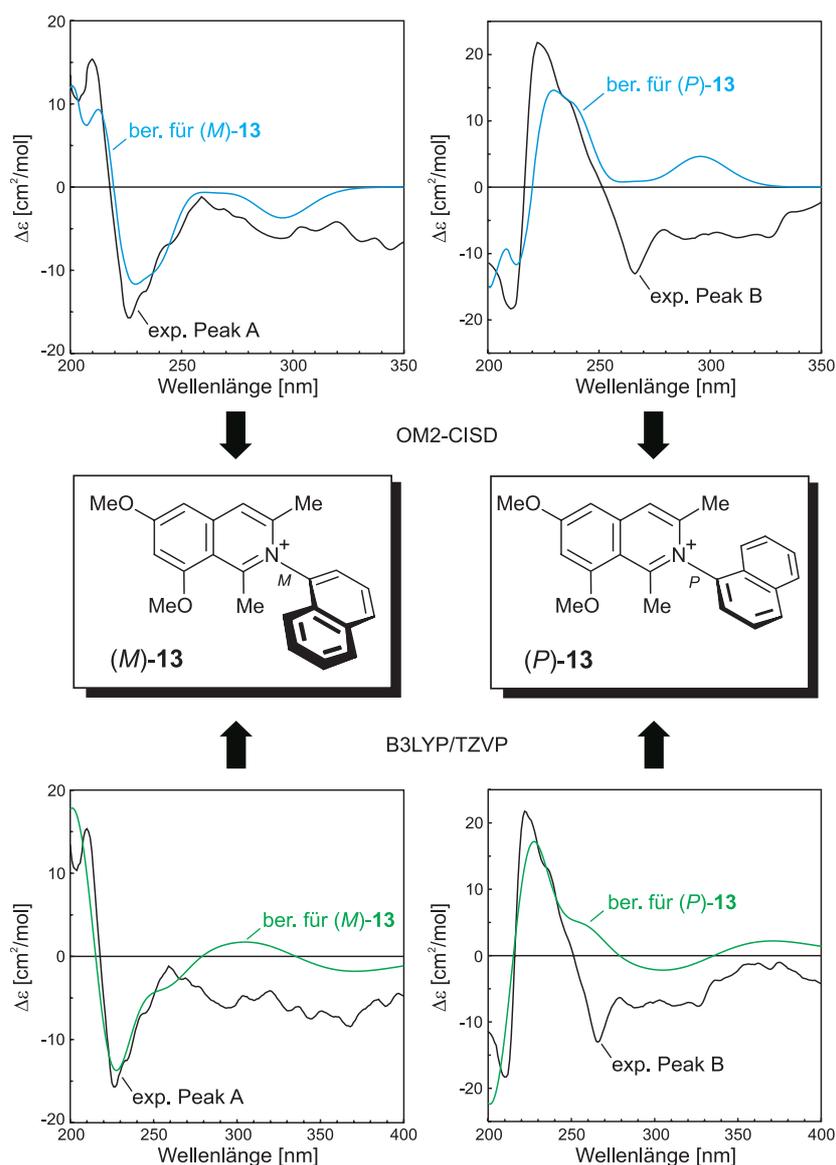
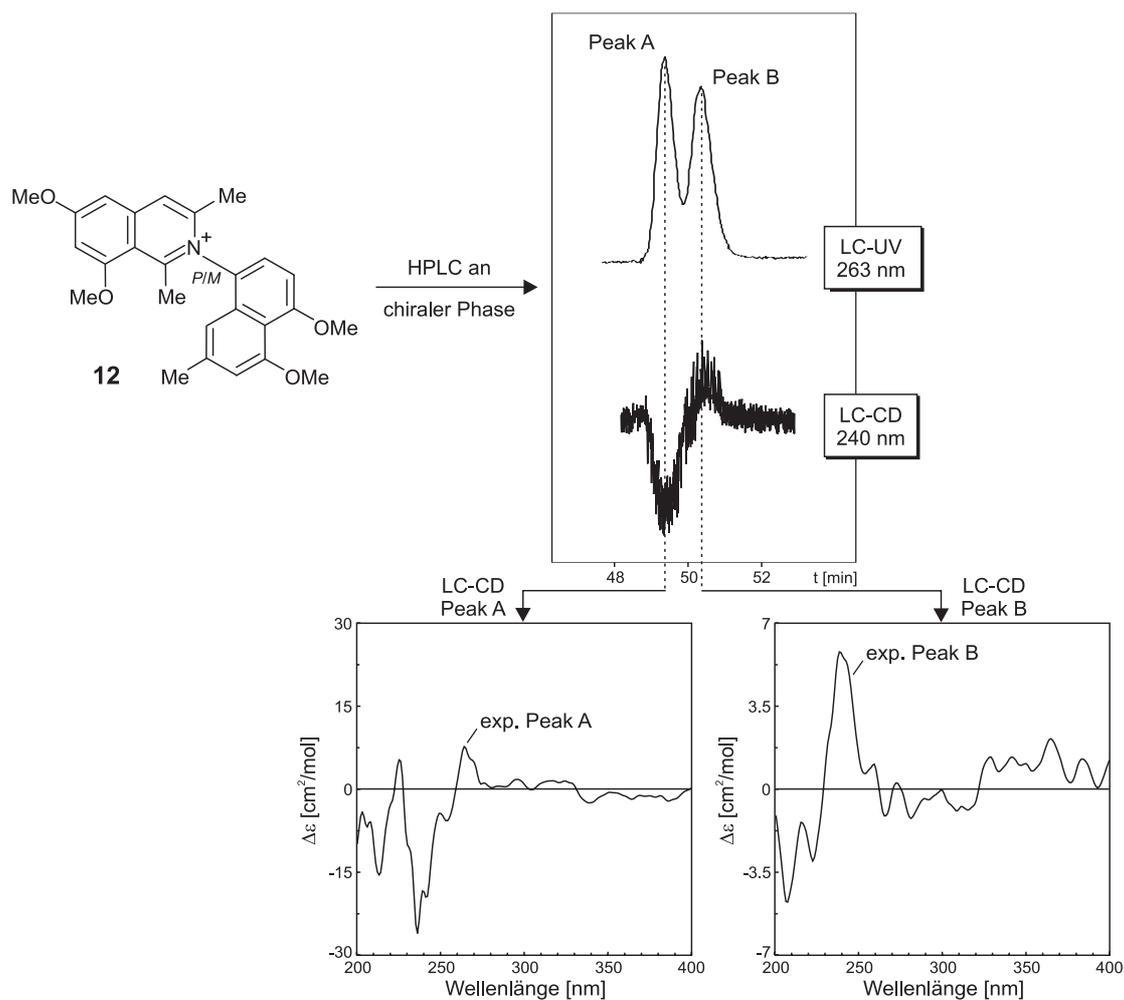
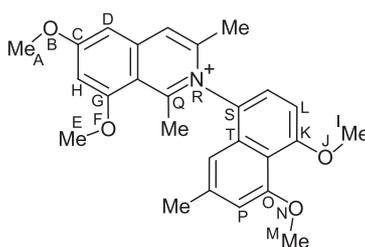


Abb. 52. Zuordnung der absoluten Konfigurationen der beiden Atrop-Enantiomere von **13** durch Vergleich ihrer experimentellen CD-Spektren mit den für (*M*)- und (*P*)-**13** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-OM2-CISD- (oben) und des BM-B3LYP/TZVP-Ansatzes (unten).

Die globale Minimumstruktur von **12** (Abb. 55) entspricht somit im Isochinolinium-Teil genau derjenigen der Modellsubstanz **13** (Abb. 50) mit einer der „1,3-diaxialen-Wechselwirkung“ mit der 8-OMe-Gruppe ausweichenden 6-OMe-Funktion, im Naphthalin-Teil ordnen sich die beiden Methoxy-Gruppen an C-4' und C-5' in der durch das  $\pi$ -System aufgespannten Ebene ebenfalls entgegengesetzt an, um die wechselseitige sterische Hinderung zu vermeiden.

Abb. 53. Trennung der Atrop-Enantiomere von synthetischem **12** per HPLC an chiraler Phase.Abb. 54. Definition der Reaktionskoordinaten für die Konformationsanalyse von **12**.Tabelle 12. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel der B3LYP/6-31G\*-berechneten relevanten Minimumgeometrien von (*M*)-**12**.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[EFGH] [°]	[IJKL] [°]	[MNOP] [°]	[QRST] [°]
<b>12</b> <sub>1</sub>	-855340.78	0.00	-0.2	0.1	0.3	0.4	-95.3
<b>12</b> <sub>2</sub>	-855339.40	1.38	-180.0	0.1	0.2	-0.2	-95.0

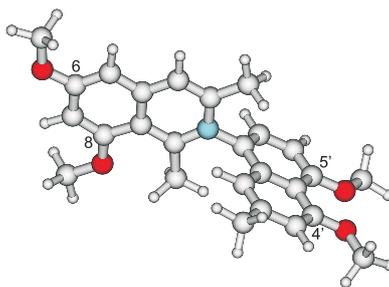


Abb. 55. Berechnete (B3LYP/6-31G\*) globale Minimumstruktur von (*M*)-**12**.

Da sich alle Methoden schon bei der Modellverbindung **13** als geeignet erwiesen hatten, wurden die folgenden CD-Rechnungen unter Verwendung sämtlicher zur Verfügung stehender Verfahren durchgeführt, wobei man den OM2-Ansatz wieder mit einer CIS- und einer CISD-Rechnung kombinierte.

Die daraus resultierenden Spektren waren bei CNDO/S um 7 nm rot-verschoben, bei OM2-CIS und OM2-CISD wurden dagegen deutliche Blau-Verschiebungen von 55 nm bzw. 47 nm beobachtet, B3LYP/TZVP (100 Anregungen) lieferte diesmal geringfügig (3 nm) rot-verschobene Kurven. Umfassende Vergleiche mit den experimentellen CD-Spektren des schneller (Peak A) und des langsamer eluierenden Atrop-Enantiomers (Peak B) zeigten stets Übereinstimmungen zwischen (*M*)-**12** und Peak A sowie zwischen (*P*)-**12** und Peak B. Dabei waren die Entsprechungen für die OM2-CISD-Spektren (Abb. 56, oben) und die B3LYP/TZVP-Kurven (Abb. 56, unten) am besten, während die CNDO/S- und OM2-CIS-Ergebnisse eine Zuordnung zwar ermöglichten (nicht gezeigt), qualitativ aber unterlagen.

Somit bleibt festzuhalten, dass nicht nur TDDFT, sondern auch die semiempirischen Verfahren CNDO/S und OM2 in der Lage waren, für ionische Verbindungen dieses neuartigen Kupplungstyps Spektren zu liefern, die eine verlässliche Bestimmung der absoluten Konfigurationen erlaubten, wenngleich natürlich der hochwertige B3LYP/TZVP-Ansatz auch die vortrefflichsten Ergebnisse lieferte, was sich zum einen in den qualitativ besten Übereinstimmungen mit den experimentellen Kurven (Abb. 52 und 56, jeweils unten), zum anderen in den (vergleichsweise) kleinsten UV-Korrekturen äußerte. Diese guten Entsprechungen mussten allerdings auch durch einen etwa 9-mal höheren Zeitaufwand gegenüber den OM2-CISD- und sogar durch einen über 4000-mal höheren Zeitaufwand gegenüber den OM2-CIS-Rechnungen erkauft werden.<sup>[150]</sup>

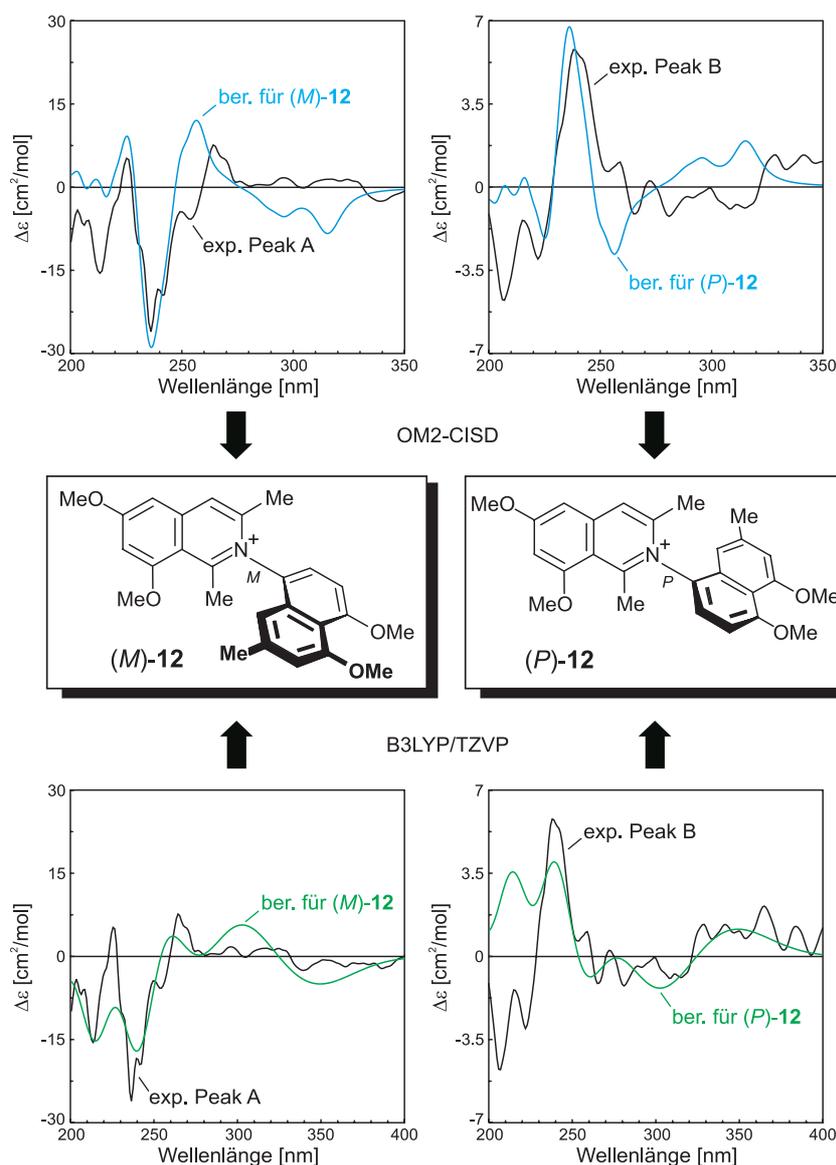


Abb. 56. Zuordnung der absoluten Konfigurationen der beiden Atrop-Enantiomere von **12** durch Vergleich ihrer experimentellen CD-Spektren mit den für (*M*)- und (*P*)-**12** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-OM2-CISD- (oben) und des BM-B3LYP/TZVP-Ansatzes (unten).

## 5.2. Ancistrocladinium A (**14**)

Mit der Entdeckung von Ancisheynin (**12**) begann die Suche nach weiteren *N,C*-gekoppelten Naphthylisochinolinen in Pflanzenextrakten. Bei der Untersuchung der Blätter einer kongolesischen *Ancistrocladus*-Art isolierte I. Kajahn aus unserem Arbeitskreis das erste *N,C*-gekoppelte Naphthyldihydroisochinolin, dem der Trivialname Ancistrocladinium A (**14**) verliehen wurde.<sup>[151]</sup> Die Konstitutionsaufklärung ergab eine dem Ancisheynin (**12**) analoge Struktur (Abb. 57), also mit einer *N,C*-8'-Kupplung zwischen Naphthyl- und Isochinolin-Hälfte. Jedoch wies **14**, im Vergleich zu **12**, ein zusätzliches stereogenes Zentrum an C-3 auf,

dessen Absolutkonfiguration allerdings von M. Schraut aus unserem Arbeitskreis durch oxidative Abbaureaktion<sup>[152]</sup> zu (*S*) bestimmt wurde.<sup>[153]</sup> Da die relative Konfiguration durch NOE-Wechselwirkungen bereits im Vorfeld aufgeklärt worden war, ließ sich daraus direkt auch die Konfiguration der chiralen Achse zu (*M*) ableiten. Somit blieb der Zuweisung der Absolutkonfiguration durch quantenchemische CD-Rechnungen im Grunde nur noch eine bestätigende Aufgabe, andererseits konnte aber so überprüft werden, ob die ausgesprochen guten Ergebnisse, die für Ancisheynin (**12**) und sein Derivat **13** erzielt worden waren, nun auch im Falle des Dihydro-Analogs reproduzierbar sind.

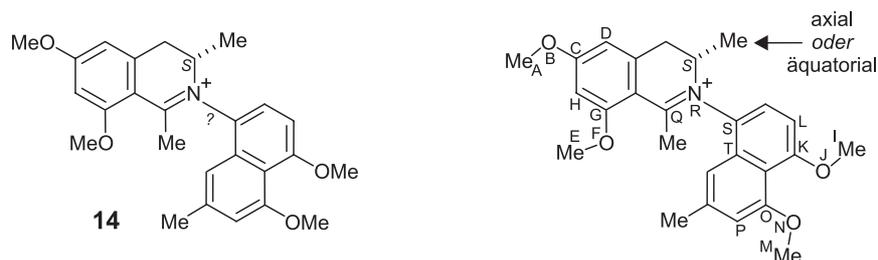


Abb. 57. Konstitution von **14** und Definition der Reaktionskoordinaten für die Konformationsanalyse.

Da die experimentelle Zuordnung der (*S*)-Konfiguration zum asymmetrisch substituierten C-3 als sicher angesehen werden konnte, wurden in zwei separaten Konformationsanalysen definierte Reaktionskoordinaten (Abb. 57) für das (*M,3S*)- und das (*P,3S*)-Atrop-Diastereomer von **14** auf PM3-Niveau untersucht. Dabei resultierten für das erstgenannte Diastereomer 15 relevante Minimumgeometrien, die anschließend noch auf DFT-Level (B3LYP/6-31G\*) nachoptimiert wurden und dabei zu vier Minimumstrukturen konvergierten (Tab. 13).

Tabelle 13. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel der B3LYP/6-31G\*-berechneten relevanten Minimumgeometrien von (*M,3S*)-**14**.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[EFGH] [°]	[IJKL] [°]	[MNOP] [°]	[QRST] [°]
<b>14</b> <sub>1</sub> (ax)	-856093.58	0.00	-0.3	-0.7	0.4	0.3	-108.5
<b>14</b> <sub>2</sub> (ax)	-856093.57	0.01	-179.7	-1.1	0.3	0.3	-108.5
<b>14</b> <sub>3</sub> (äqu)	-856091.58	2.00	0.8	1.0	0.2	-0.2	-85.8
<b>14</b> <sub>4</sub> (äqu)	-856091.53	2.05	-179.8	1.2	0.3	-0.5	-86.1

Die globale Minimumstruktur (**14**<sub>1</sub>; Abb. 58) weist dabei eine axial stehende Methyl-Gruppe an C-3 auf, deren Konformation den vergleichsweise stark von 90° abweichenden Diederwinkel an der chiralen Achse bedingt. Die Stellungen der vier Methoxy-Substituenten

entsprechen denjenigen im Ancisheynin (**12**; Abb. 55). Interessanterweise unterscheidet sich die – zum globalen Minimum fast energiegleiche – zweite Minimumgeometrie (**14**<sub>2</sub>) nur durch die Position der 6-OMe-Gruppe, was noch bei **12** und **13** mit einer Energiedifferenz von jeweils etwa 1.4 kcal/mol verbunden war. Bei **14** erfolgt ein energetischer Anstieg, im betrachteten Intervall von 3 kcal/mol, dagegen nur durch Übergang der 3-Me-Gruppe von der axialen in die äquatoriale Konformation, was auch zur Änderung des Diederwinkels an der Achse um über 20° führt.

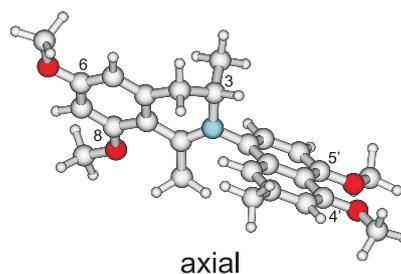


Abb. 58. Berechnete (B3LYP/6-31G\*) globale Minimumstruktur von (*M,3S*)-**14**.

Die Simulation der CD-Spektren erfolgte im Anschluss unter Verwendung einer Vielzahl von Methoden, zumal die „einfacheren“ semiempirischen Ansätze (CNDO/S, INDO/S, OM2-CIS) hier komplett versagten (nicht gezeigt) und eine Aussage zur Absolutkonfiguration – sei es durch übereinstimmende oder gegenläufige Kurven im Vergleich zu dem gemessenen CD-Spektrum von **14** – mit ihnen nicht möglich war.

Dagegen lieferten die höherwertigen Verfahren (OM2-CISD und B3LYP/TZVP) bessere Ergebnisse: Die mittels OM2-CISD erhaltenen Spektren waren um 33 nm blau-verschoben und zeigten nach Korrektur für (*M,3S*)-**14** eine gute Übereinstimmung mit dem Experiment – bis auf das im gemessenen Spektrum um 355 nm lokalisierte Couplet, das in der Rechnung schon um 315 nm auftrat und dessen Übergänge somit zu energiereich vorhergesagt wurden – und für (*P,3R*)-**14** ein weitgehend spiegelbildliches Verhalten – wiederum bis auf genanntes Couplet (Abb. 59, oben). Im kompletten Wellenlängenbereich konnten dagegen die mit B3LYP/TZVP (75 Anregungen) simulierten CD-Spektren überzeugen, die nur geringfügig um 5 nm zu korrigieren waren (ebenfalls Blau-Verschiebung), und die, in Bestätigung der OM2-CISD-Resultate, eine sehr gute Entsprechung für (*M,3S*)-**14** und einen im Vergleich zur Messung gegenläufigen Graphen für (*P,3R*)-**14** (Abb. 59, unten) ergaben, so dass man, den Einfluss beider Chiralitätselemente auf das CD-Spektrum vorausgesetzt, eigentlich schon sicher die (*M,3S*)-Konfiguration in Übereinstimmung der experimentellen Ergebnisse hätte zuordnen können.

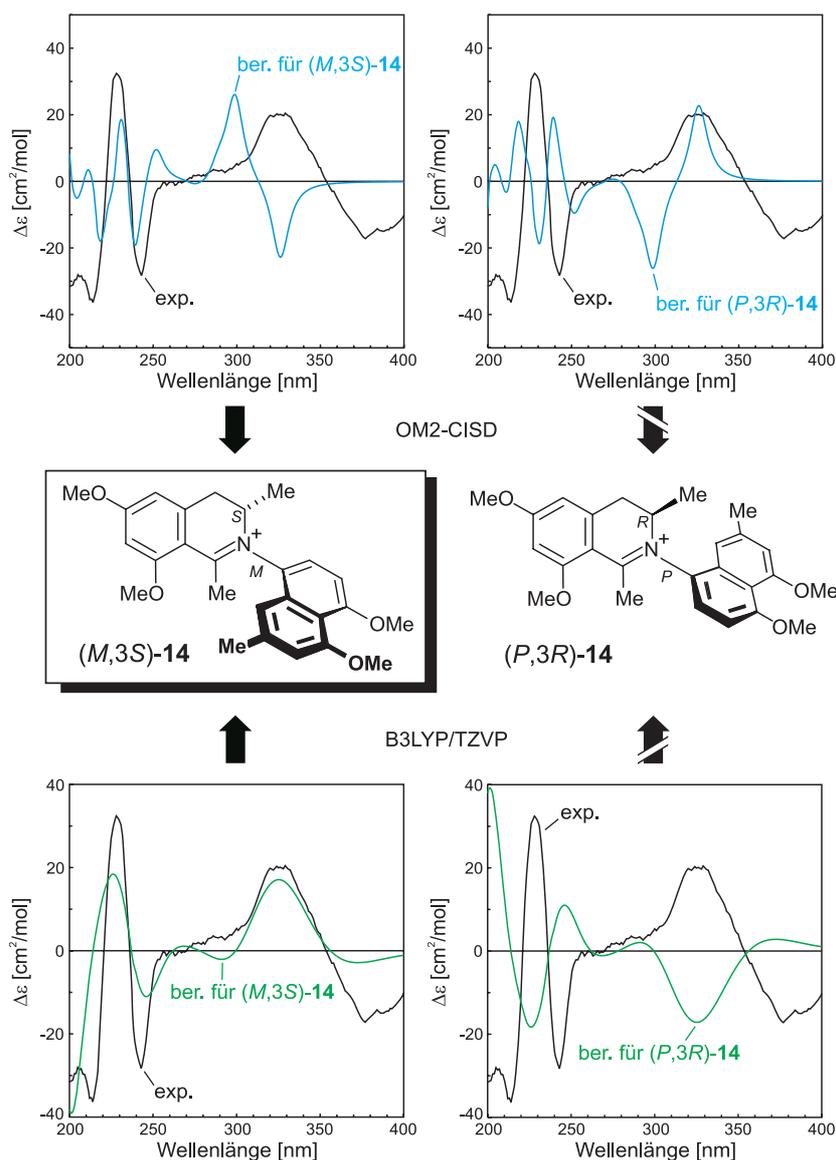
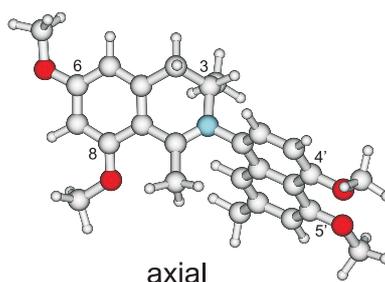


Abb. 59. Vergleich des experimentellen CD-Spektrums von Ancistrocladinium A (**14**) mit den für (*M,3S*)- und (*P,3R*)-**14** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-OM2-CISD- (oben) und des BM-B3LYP/TZVP-Ansatzes (unten).

Der Vollständigkeit halber galt es aber auch noch das diastereomere Enantiomerenpaar rechnerisch ausschließen, so dass die mittels PM3 für (*P,3S*)-**14** erhaltenen 22 Minimumstrukturen ebenfalls auf DFT-Niveau (B3LYP/6-31G\*) nachoptimiert wurden, wobei wiederum vier Geometrien übrig blieben (Tab. 14). Die globale Minimumstruktur von (*P,3S*)-**14** (Abb. 60) ist grundsätzlich gleich geartet wie diejenige von (*M,3S*)-**14** (Abb. 58). Allein die Tatsache, dass die axial stehende Methyl-Gruppe an C-3 nun in Richtung Naphthyl-Rest zeigt und nicht mehr in den freien Raum ragt, führt zu einer energetischen Anhebung um etwa 1 kcal/mol, so dass die beiden Minima mit äquatorialer Konformation nicht mehr 2 kcal/mol, sondern nur noch 1 kcal/mol energiereicher sind. Auch für (*P,3S*)-**14** macht die Stellung der 6-OMe-Gruppe ( $0^\circ$  oder  $180^\circ$ ) wieder nur einen marginalen Energieunterschied aus.

Tabelle 14. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel der B3LYP/6-31G\*-berechneten relevanten Minimumgeometrien von (*P,3S*)-**14**.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[EFGH] [°]	[IJKL] [°]	[MNOP] [°]	[QRST] [°]
<b>14</b> <sub>1</sub> (ax)	-856092.66	0.00	-0.4	-0.9	-0.0	0.6	72.8
<b>14</b> <sub>2</sub> (ax)	-856092.63	0.03	179.7	1.1	0.0	-0.4	73.4
<b>14</b> <sub>3</sub> (äqu)	-856091.62	1.04	-0.6	-0.9	0.4	0.3	97.2
<b>14</b> <sub>4</sub> (äqu)	-856091.59	1.07	180.0	-1.0	0.4	0.2	97.0

Abb. 60. Berechnete (B3LYP/6-31G\*) globale Minimumstruktur von (*P,3S*)-**14**.

Aufgrund der gemachten Erfahrungen bei (*M,3S*)-**14** mit der Qualität der verschiedenen CD-Berechnungsverfahren wurde nun bei (*P,3S*)-**14** gleich auf OM2-CISD und B3LYP/TZVP (75 Anregungen) zurückgegriffen. Erstgenannte Methodik lieferte um 34 nm blau-verschobene Spektren, wobei die CD-Kurve für (*P,3S*)-**14** ein im Vergleich zum Experiment gegenläufiges Couplet (lokalisiert um 220 nm) aufwies, während für (*M,3R*)-**14** der komplette Graph ab etwa 235 nm entgegengesetzt war (Abb. 61, oben). Zusätzlich kam bei beiden noch die schon für (*M,3S*)-**14** / (*P,3R*)-**14** beobachtete Verschiebung des Couplets um 315 nm hinzu. Der TDDFT-Ansatz ergab CD-Kurven, die nun ebenfalls partiell spiegelbildlich zur Messung waren (Abb. 61, unten). Im Falle von (*P,3S*)-**14** trifft dies mit Sicherheit auf das um 355 nm lokalisierte Couplet zu, aber auch schon im kürzerwelligen Bereich ist die Übereinstimmung derjenigen von (*M,3S*)-**14** (Abb. 59, unten links) unterlegen. Bei (*M,3R*)-**14** tritt entsprechend der gegensätzliche Kurvenverlauf im kurzwelligen Gebiet bis etwa 235 nm auf.

Somit bleibt abschließend festzuhalten, dass nur für ein (*M,3S*)-konfiguriertes Ancistrocladinium A (**14**) ein mit dem Experiment umfassend übereinstimmendes CD-Spektrum erhalten wurde. Dieses Ergebnis deckt sich vollständig mit den experimentellen Zuordnungen für das Stereozentrum und die chirale Achse.

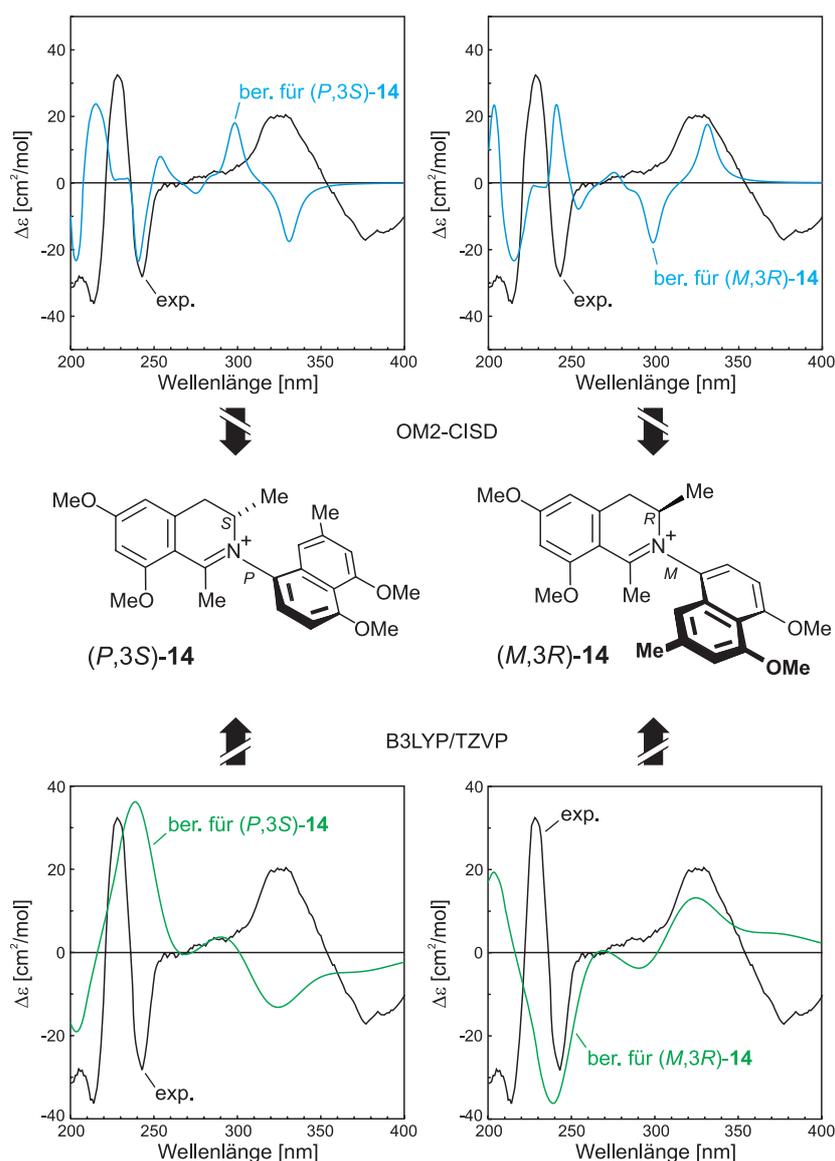


Abb. 61. Vergleich des experimentellen CD-Spektrums von Ancistrocladinium A (**14**) mit den für (*P,3S*)- und (*M,3R*)-**14** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-OM2-CISD- (oben) und des BM-B3LYP/TZVP-Ansatzes (unten).

Die Unterscheidung zwischen Diastereomeren, die hier auch ohne die experimentellen Erkenntnisse durch CD-Simulation hätte getroffen werden können, wird eindeutig durch den wechselseitigen Einfluss von stereogenem Zentrum und chiraler Achse auf den molekularen CD ermöglicht, andernfalls müssten nämlich die CD-Rechnungen hinsichtlich der diastereomeren Differenzierbarkeit – wie beim Abychinon C (**7**) – versagen und wären nur in der Lage das dominierende Chiralitätselement – im Regelfall die Achse – wie bei Peroxisomicine A<sub>1</sub> (**10**) und Phlegmacin B<sub>1</sub> (**11**) aufzuklären. Bei den Rechnungen wurde ebenfalls deutlich, dass die weniger aufwendigen Verfahren (CNDO/S oder OM2-CIS) für die Behandlung von (ionischen) Diastereomeren nicht ohne weiteres einsetzbar sind und man, bei Vorliegen nur weniger Minimumstrukturen, besser auf die höherwertigen TDDFT-Ansätze zurückgreift.

### 5.3. Ancistrocladinium B (15)

Neben Ancistrocladinium A (14) war in den Blättern der untersuchten kongolesischen *Ancistrocladus*-Art von S. Pedersen aus unserem Arbeitskreis noch ein weiteres *N,C*-gekoppeltes Naphthyldihydroisochinolin, Ancistrocladinium B (15) in Form seiner sich bei Raumtemperatur langsam ineinander umwandelnder Atrop-Diastereomere isoliert worden.<sup>[154]</sup> Während 14 das Dihydro-Analog von Ancisheynin (12) repräsentiert, förderte die Konstitutionsaufklärung bei 15 nicht nur die ungewöhnliche *N,C*-Verknüpfung, sondern auch einen neuen Kupplungstyp zu Tage. In Ancistrocladinium B (15) ist nämlich der Isochinolin-Stickstoff mit C-6' der Naphthyl-Hälfte verbunden (Abb. 62) und nicht, wie bei den bisherigen Vertretern, mit C-8'.

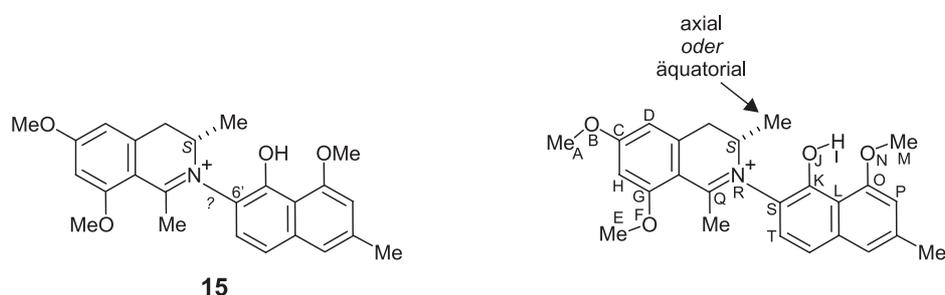


Abb. 62. Konstitution von 15 und Definition der Reaktionskoordinaten für die Konformationsanalyse.

Die Zuordnung des Stereozentrums an C-3 erfolgte wie schon für 14 durch oxidativen Abbau<sup>[152]</sup> und lieferte für beide Atrop-Diastereomere von 15 die (*S*)-Konfiguration, woraus durch NOE-Wechselwirkungen für das schneller eluierende Diastereomer auf eine (*P*)- und für das langsamer eluierende auf eine (*M*)-konfigurierte Achse geschlossen werden konnte. Somit lag die Aufgabe der quantenchemischen CD-Rechnungen in der Validierung dieser experimentellen Resultate. Der nahezu spiegelbildliche Verlauf der gemessenen CD-Kurven deutete hier auf einen (sehr) geringen Einfluss des stereogenen Zentrums hin, so dass bei 15 der molekulare CD von der chiralen, die beiden Chromophore verknüpfenden Achse dominiert wird, wie es auch bei der Mehrzahl der *C,C*-gekoppelten Vertreter der Fall ist.<sup>[155]</sup>

Die Untersuchung der flexiblen Gruppen (Abb. 62) auf PM3-Niveau lieferte für das (*P,3S*)-Diastereomer fünf Minimumstrukturen, die nach DFT-Optimierung (B3LYP/6-31G\*) zu vier Geometrien konvergierten (Tab. 15). Die globale Minimumstruktur (15<sub>1</sub>; Abb. 63) weist dabei einen Isochinolin-Teil auf, der strukturell demjenigen des Ancistrocladiniums A (14; Abb. 60) entspricht und somit eine axial-ständige Methyl-Gruppe an C-3 besitzt. In der Naphthalin-Hälfte findet sich die erwartete H-Brücke zwischen dem Proton der 5'-OH-

Funktion und dem 4'-OMe-Kohlenstoff. Die erste Minimumstruktur mit äquatorialem 3-Methyl-Substituenten (**15**<sub>3</sub>) ist energetisch um etwa 1.8 kcal/mol benachteiligt.

Tabelle 15. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel der B3LYP/6-31G\*-berechneten relevanten Minimumgeometrien von (*P,3S*)-**15**.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[EFGH] [°]	[IJKL] [°]	[MNOP] [°]	[QRST] [°]
<b>15</b> <sub>1</sub> (ax)	-831438.85	0.00	-0.3	-0.6	-1.3	-0.8	-114.5
<b>15</b> <sub>2</sub> (ax)	-831438.81	0.04	-179.7	-0.8	-1.5	-0.5	-115.2
<b>15</b> <sub>3</sub> (äqu)	-831437.01	1.84	0.6	0.8	0.2	0.6	-85.4
<b>15</b> <sub>4</sub> (äqu)	-831436.93	1.92	-180.0	1.1	0.0	0.3	-85.7

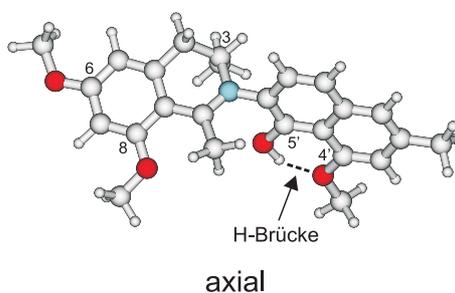


Abb. 63. Berechnete (B3LYP/6-31G\*) globale Minimumstruktur von (*P,3S*)-**15**.

Obwohl sie beim *N,C*-8'-verbundenen Ancistrocladinium A (**14**) versagt hatten, wurden aufgrund des neuartigen *N,C*-6'-Kupplungstyps für die nun anstehenden CD-Rechnungen auch wieder die zeitsparenden CNDO/S- und OM2-CIS-Verfahren herangezogen. Während die mittels CNDO/S erhaltenen Spektren um 12 nm rot-verschoben waren und erneut keine Konfigurationszuordnung erlaubten (nicht gezeigt), konnte mit den um 26 nm blau-verschobenen OM2-Kurven dagegen eine erste Aussage getroffen werden: Für (*P,3S*)-**15** zeigte sich nämlich, besonders im kurzwelligen Bereich zwischen 200 nm und 250 nm, eine passable Übereinstimmung mit dem experimentellen CD-Spektrum des schneller eluierenden Atrop-Diastereomers (Peak A), wohingegen der Vergleich mit dem langsameren Diastereomer (Peak B) dort gegenläufige CD-Graphen erbrachte (Abb. 64, oben).

Die sich somit ergebende Zuweisung der (*P,3S*)-Konfiguration zum schnelleren Atrop-Diastereomer von **15** wurde anschließend durch TDDFT-Rechnungen (B3LYP/TZVP; 75 Anregungen) bestätigt: Hier mussten die geringfügig rot-verschobenen Spektren um 5 nm korrigiert werden und es ergab sich wieder eine gute Entsprechung zwischen (*P,3S*)-**15** und Peak A und gegenläufige CD-Spektren beim Vergleich mit Peak B (Abb. 64, unten).

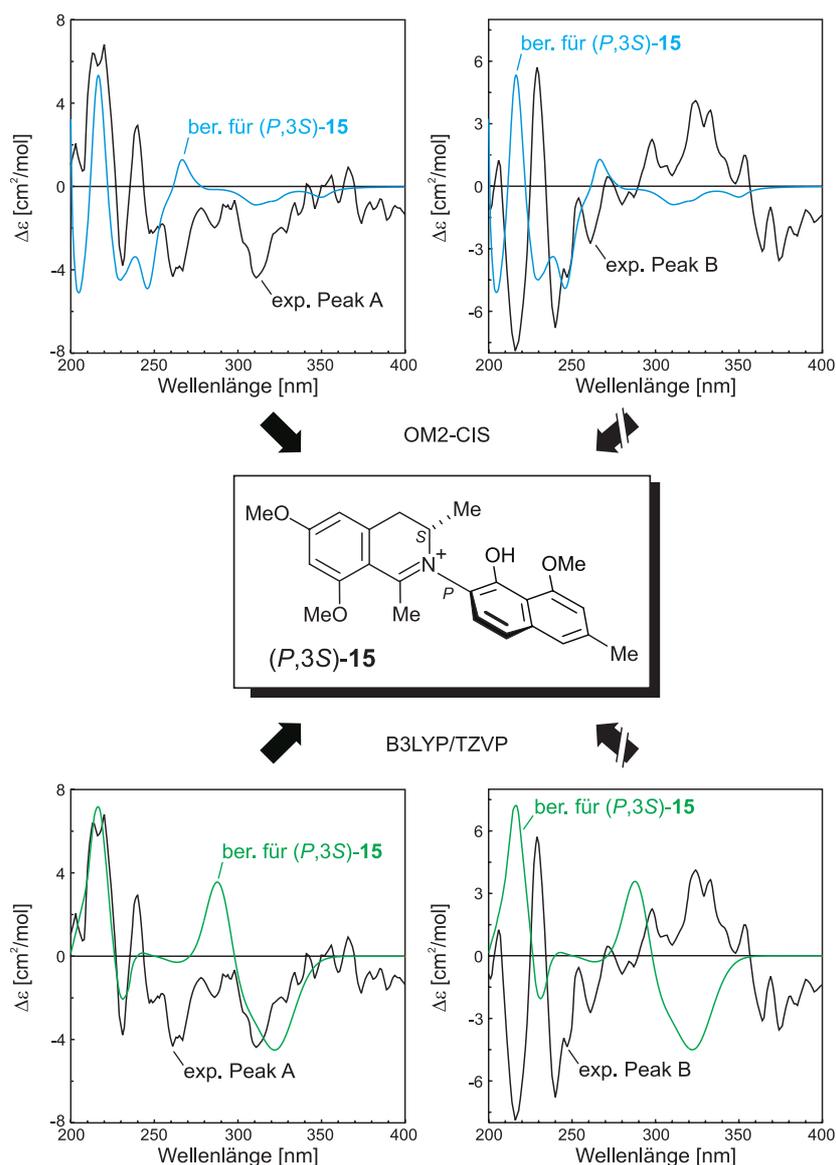


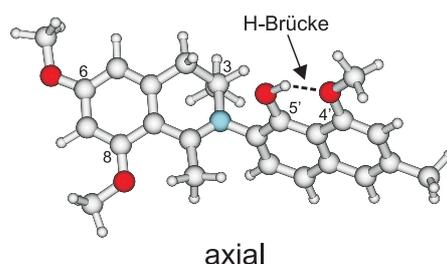
Abb. 64. Zuordnung der (*P,3S*)-Konfiguration zum schneller eluierenden Atrop-Diastereomer von **15** durch Vergleich der experimentellen CD-Spektren der beiden Diastereomere mit der für (*P,3S*)-**15** berechneten Kurve, unter Verwendung des BM-OM2-CIS- (oben) und des BM-B3LYP/TZVP-Ansatzes (unten).

Obwohl durch die Bestimmung der Absolutkonfiguration des schneller eluierenden Atrop-Diastereomers von **15** zu (*P,3S*) zwangsläufig auch die komplette Stereostruktur des langsameren Diastereomers festgelegt war, wurden trotzdem – zur Überprüfung – auch für (*M,3S*)-**15** CD-Rechnungen vollzogen. Die dazu unternommene Konformationsanalyse mithilfe von PM3, wobei dieselben Reaktionskoordinaten wie bei (*P,3S*)-**15** untersucht wurden (Abb. 62), resultierte in sechs relevanten Minimumstrukturen, von denen nach DFT-Optimierung (B3LYP/6-31G\*) erneut noch vier verblieben (Tab. 16).

Tabelle 16. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel der B3LYP/6-31G\*-berechneten relevanten Minimumgeometrien von (*M,3S*)-**15**.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[EFGH] [°]	[IJKL] [°]	[MNOP] [°]	[QRST] [°]
<b>15</b> <sub>1</sub> (ax)	-831438.92	0.00	0.2	0.9	-0.6	0.1	-70.6
<b>15</b> <sub>2</sub> (ax)	-831438.87	0.05	179.8	1.3	-0.7	-0.2	-71.0
<b>15</b> <sub>3</sub> (äqu)	-831436.92	2.00	-0.7	-0.5	-1.0	-0.5	-101.8
<b>15</b> <sub>4</sub> (äqu)	-831436.83	2.09	-180.0	-0.7	-1.2	-1.0	-101.5

Die nun erhaltene globale Minimumstruktur (**15**<sub>1</sub>; Abb. 65) entspricht dabei – bis auf die unterschiedliche Achsenkonfiguration – völlig derjenigen des (*P,3S*)-Diastereomers, weist also wiederum eine axiale 3-Me-Gruppe und die H-Brücke zwischen 5'-OH und 4'-OMe auf. Das erste Minimum mit äquatorialer 3-Methyl-Konformation besitzt eine um 2.0 kcal/mol höhere Energie.

Abb. 65. Berechnete (B3LYP/6-31G\*) globale Minimumstruktur von (*M,3S*)-**15**.

Sich nun anschließende CNDO/S- und OM2-CIS-Rechnungen ergaben ein zu (*P,3S*)-**15** analoges Bild: Das CNDO/S-Verfahren war erneut nicht in der Lage, aussagekräftige Spektren zu liefern (nicht gezeigt), während man mit dem OM2-Ansatz brauchbare Vergleiche mit den gemessenen CD-Kurven erzielte. Dabei zeigte der für (*M,3S*)-**15** simulierte CD-Graph, nach Korrektur um 24 nm (Blau-Verschiebung), bei Vergleich mit Peak A ein gegenläufiges Verhalten im kurzwelligen Bereich und bei Gegenüberstellung mit Peak B eine akzeptable Übereinstimmung zwischen 200 nm und 300 nm (Abb. 66, oben), so dass das erwartete, komplementäre Ergebnis zu dem für (*P,3S*)-**15** vorgenommenen Vergleich (Abb. 64, oben) erhalten wurde.

Diese Zuweisung der (*M,3S*)-Konfiguration zum langsamer eluierenden Atrop-Diastereomer von **15**, wurde mit TDDFT-Rechnungen (B3LYP/TZVP; 75 Anregungen) und der dabei erzielten Übereinstimmung mit Peak B im gesamten betrachteten Wellenlängenbe-

reich bestätigt (Abb. 66, unten), so dass zusammenfassend Peak A das (*P,3S*)- und Peak B das (*M,3S*)-Diastereomer beinhaltet.

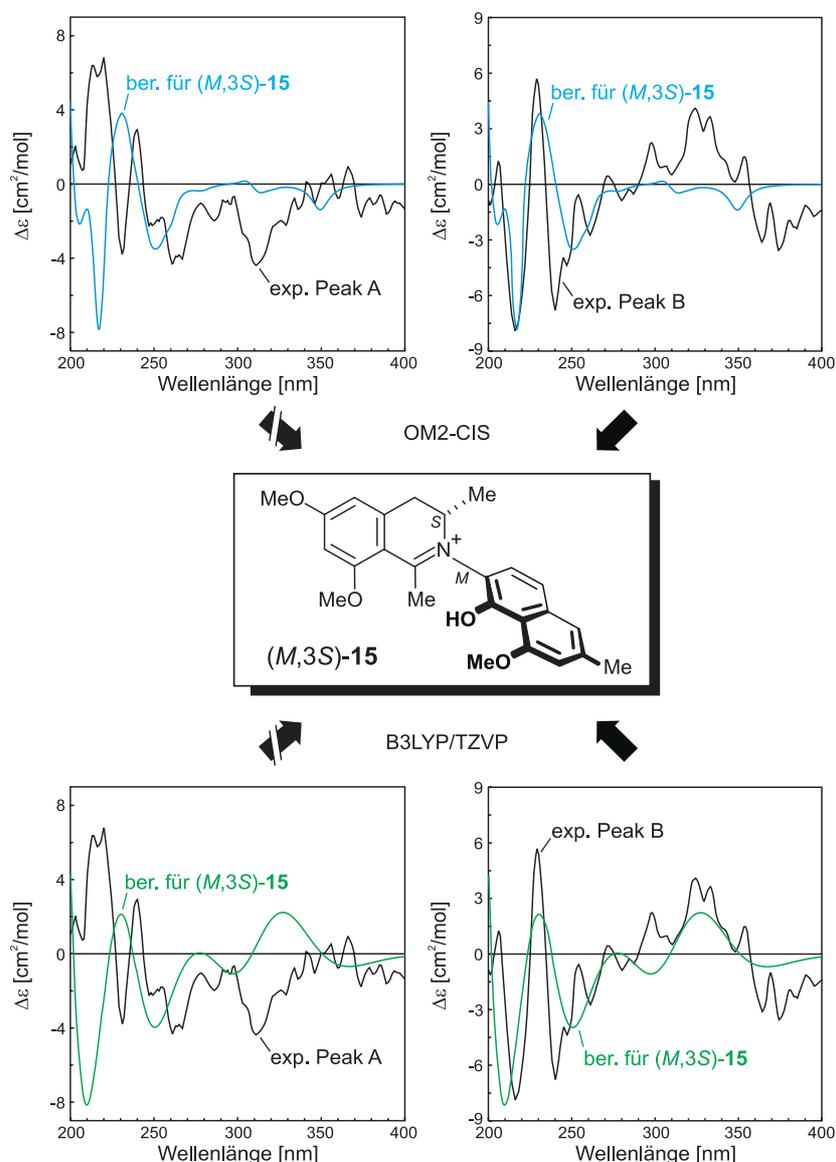


Abb. 66. Zuordnung der (*M,3S*)-Konfiguration zum langsamer eluierenden Atrop-Diastereomer von **15** durch Vergleich der experimentellen CD-Spektren der beiden Diastereomere mit der für (*M,3S*)-**15** berechneten Kurve, unter Verwendung des BM-OM2-CIS- (oben) und des BM-B3LYP/TZVP-Ansatzes (unten).

Da **15** eine konfiguratив semistabile Achse besitzt, stellte sich noch die Frage nach der Höhe der Atrop-Diastereomerisierungsbarriere. Dazu wurden zunächst mittels PM3 die beiden Übergangszustände, entsprechend den beiden Rotationsmöglichkeiten der unsymmetrisch substituierten chiralen Achse, lokalisiert<sup>[121]</sup> ( $TS_1$  und  $TS_2$ ) und deren Energien mit denjenigen der beiden PM3-optimierten Minima [(*M,3S*)-**15** und (*P,3S*)-**15**] verglichen (Tab. 17).

Tabelle 17. Berechnete (PM3) Atrop-Diastereomerisierungsbarrieren von **15**.

Atropdiastereo- merisierung	über TS <sub>1</sub> ΔG <sup>‡</sup> [kcal/mol]	über TS <sub>2</sub> ΔG <sup>‡</sup> [kcal/mol]
<i>(M,3S)</i> - <b>15</b> → <i>(P,3S)</i> - <b>15</b>	19.6	26.5
<i>(P,3S)</i> - <b>15</b> → <i>(M,3S)</i> - <b>15</b>	19.2	26.1

Dabei fällt auf, dass die PM3-Werte eine Rotation um die Achse bei Raumtemperatur voraussagen, die vornehmlich über TS<sub>1</sub> abläuft. Außerdem wird eine leichte Bevorzugung des (*M,3S*)-Atrop-Diastereomers, bedingt durch die jeweils niedrigeren Barrieren, prognostiziert. Im Folgenden konzentrierte man sich daher auf TS<sub>1</sub> als den merklich tiefer liegenden Übergangszustand und konkretisierte die Höhe der Barrieren durch DFT-Rechnungen (B3LYP/6-31G\*; Tab. 18).

Tabelle 18. Berechnete (B3LYP/6-31G\*) und experimentell ermittelte Atrop-Diastereomerisierungsbarrieren von **15**.

Atropdiastereo- merisierung	über TS <sub>1</sub> ΔG <sup>‡</sup> [kcal/mol]	exp. ΔG <sup>‡</sup> [kcal/mol]
<i>(M,3S)</i> - <b>15</b> → <i>(P,3S)</i> - <b>15</b>	27.2	25.2
<i>(P,3S)</i> - <b>15</b> → <i>(M,3S)</i> - <b>15</b>	26.9	25.3

Der Vergleich mit dem Experiment<sup>[156]</sup> zeigt zwar einerseits eine Überschätzung der Energiebarrieren um knapp 2 kcal/mol,<sup>[157]</sup> andererseits wird die Bevorzugung von (*M,3S*)-**15**, die auch schon die PM3-Rechnungen vorhergesagt hatten, reproduziert und weiterhin durch das experimentell gefundene Diastereomerenverhältnis von 46:54 zugunsten des (*M,3S*)-Atrop-Diastereomers bestätigt. Für den Fall, dass die mit DFT berechneten Werte als „wahr“ angesehen werden, fällt zudem auf, dass PM3 die Energiebarrieren massiv – um etwa ein Drittel – unterschätzt.

## Kapitel 6

# Axial- und zentrochirale Porphyrine

### 6.1. $\beta,\beta$ -Bis(5,10,15,20-tetraphenylporphyrin) (**16**)

Um die Eigenschaften axialchiraler Biaryle mit der Chemie der Porphyrine zu kombinieren und somit potenziell bioaktive Verbindungen oder auch effiziente Reagenzien zum Einsatz in asymmetrischen Synthesen zu erhalten, gelang kürzlich S. Rüdener und D. Götz aus unserem Arbeitskreis die Darstellung der ersten direkt  $\beta,\beta$ -verknüpften axialchiralen Bisporphyrine.<sup>[158]</sup>

Der erste Vertreter dieser neuartigen Substanzklasse war das in racemischer Form synthetisierte  $\beta,\beta$ -Bis(5,10,15,20-tetraphenylporphyrin) (**16**; Abb. 67). Die Trennung der beiden Atrop-Enantiomere mittels HPLC an chiraler Phase konnte dagegen erst nach Überführung von **16** in den zugehörigen Biszink-Komplex (**28**) realisiert werden (Abb. 68). Nun galt es den beiden Enantiomeren die jeweilige Achsenkonfiguration zuzuordnen.<sup>[18]</sup>

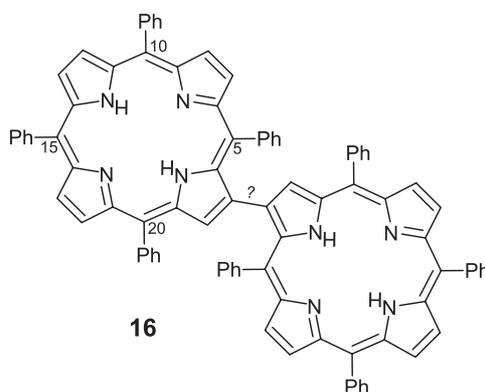


Abb. 67. Konstitution des ersten  $\beta,\beta$ -verknüpften axialchiralen Bisporphyrins **16**.

Eine Bestimmungsmöglichkeit stellte die Anwendung der *Exciton-Chirality*-Methode dar, die aufgrund der beiden identischen Molekülhälften hier einsetzbar war. Das um 440 nm lokalisierte Excitonen-Couplet wies im Falle des schneller eluierenden Atrop-Enantiomers (Peak A) einen positiven ersten COTTON-Effekt (bei etwa 450 nm) auf, im Falle des langsameren Enantiomers (Peak B) dagegen einen negativen (Abb. 68). Daraus ließ sich für das schnellere Stereoisomer von **28** bzw. **16**<sup>[159]</sup> eine (*P*)-Konfiguration an der chiralen Achse ableiten, während Peak B den (*M*)-konfigurierten Antipoden beinhalten sollte.

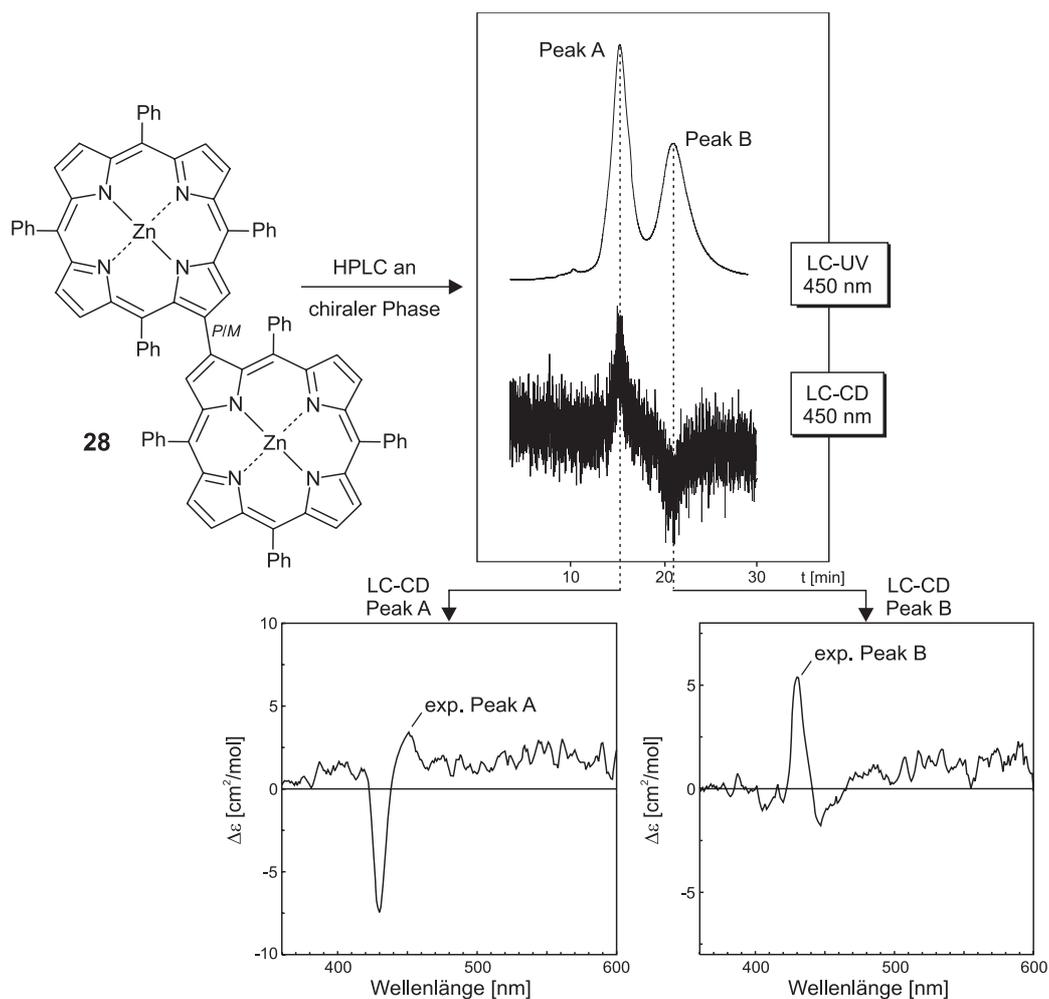


Abb. 68. Trennung der Atrop-Enantiomere von **28** per HPLC an chiraler Phase.

Um diese – erste – Konfigurationsbestimmung abzusichern, folgte nun die quantenchemische Berechnung der CD-Spektren. Dazu wurde (*M*)-**16** einer Konformationsanalyse auf PM3-Niveau unterzogen,<sup>[159,160]</sup> wobei zunächst die flexiblen Gruppen in Form der zugehörigen Reaktionskoordinaten untersucht wurden (Abb. 69). Dabei beschränkte man sich wegen der  $C_2$ -Symmetrie von **16** auf die vier Phenyl-Substituenten einer Porphyrin-Einheit sowie die chirale Achse und übertrug die Ergebnisse auf die zweite Molekülhälfte. Die insgesamt erhal-

tenen relevanten Minimumgeometrien waren energiegelich und unterschieden sich lediglich um wenige Grad in den Diederwinkeln an den (achiralen) Achsen zu den Phenylsubstituenten, so dass im Rahmen der PM3-Rechengenauigkeit von nur einem Minimum auszugehen war. Diese Struktur wurde im Folgenden mithilfe der DFT (B3LYP/3-21G<sup>[161]</sup>) nachoptimiert, wobei nun alle Phenyl-Gruppen, bis auf die beiden an C-5 und C-5', einen Diederwinkel von 70° bzw. 110° besaßen (Abb. 70).<sup>[162]</sup>

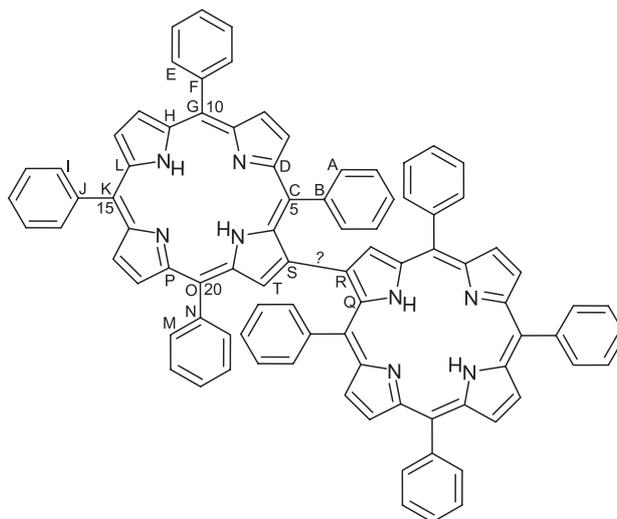


Abb. 69. Definition der Reaktionskoordinaten für die Konformationsanalyse von **16**.

In dieser (globalen) Minimumgeometrie (Abb. 70) nehmen lediglich die Phenyl-Substituenten an C-5 und C-5' einen Diederwinkel von nahezu 90° ein, da sich dadurch maximale  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen mit dem achsenverknüpften Pyrrol-Ring der jeweils anderen Porphyrin-Einheit ausbilden können. Dem entgegen wirken die sterischen Abstoßungen zwischen den C-5- und C-20'-Phenyl-Ringen einerseits und zwischen den C-5'- und C-20-Phenyl-Einheiten andererseits, die zur Folge haben, dass die C-5- und C-5'-Phenyl-Gruppen um fast 10° aus den Ebenen, in denen sie im ungestörten Fall zusammen mit C-33 und C-15 (angedeutet durch die gestrichelte Linie in Abb. 70) bzw. C-33' und C-15' liegen sollten, herausragen. Das Auftreten eines Diederwinkels von 95° an der chiralen Achse (zwischen C-3 und C-3'), anstelle der erwarteten Orthogonalität der Molekülhälften, ist ebenfalls auf diese sterischen Hinderungen zurückzuführen.

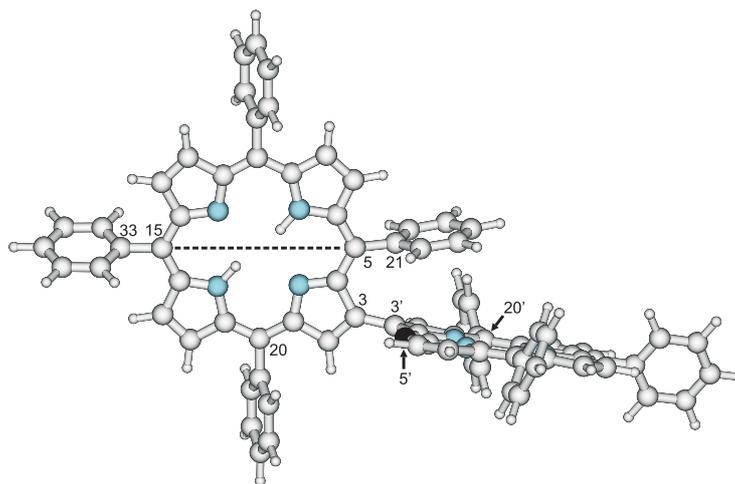


Abb. 70. Berechnete (B3LYP/3-21G) globale Minimumstruktur von (*P*)-**16**. Der Übersichtlichkeit halber wurde der Phenyl-Ring am schwarz markierten C-5' entfernt.

Zur Simulation der CD-Spektren fand zunächst das OM2-Verfahren, mit CIS- und mit CISD-Rechnungen, Verwendung.<sup>[163]</sup> Der OM2-CIS-Ansatz lieferte dabei stark blauverschobene Kurven (nicht gezeigt), die zwar nach Korrektur um 95 nm die in den gemessenen Spektren um 440 nm lokalisierten Excitonen-Couplets (Abb. 68) wiedergaben, allerdings im kürzerwelligen Bereich (zwischen 350 nm und 400 nm) weitere Übergänge aufwiesen, denen eine experimentelle Entsprechung fehlte. Bei der OM2-CISD-Rechnung musste dagegen eine noch größere Korrektur der wiederum blau-verschobenen Graphen von nicht weniger als 222 nm durchgeführt werden, jedoch verschwanden auch oben beschriebene „Phantom-Peaks“, und gute Übereinstimmungen zwischen den CD-Kurven von (*P*)-**16** und dem schneller eluierenden Enantiomer (Peak A) sowie zwischen den Spektren von (*M*)-**16** und Peak B waren die Folge (Abb. 71, oben).

Trotz den qualitativ guten Entsprechungen, die mit OM2-CISD erzielt wurden, zeigte die massive, wenngleich systematische Überschätzung der Anregungsenergien durch diese Methode doch ihre nur bedingte Anwendbarkeit auf. In der Hoffnung, die notwendige Korrekturgröße zu minimieren, wurde deshalb in einem weiteren Ansatz auf TDDFT (BLYP/TZVP) zurückgegriffen, auch wenn dieses Vorgehen wegen der Molekülgröße sehr zeitaufwendig sein sollte, aber aufgrund des Vorliegens nur einer zu berechnender Minimumstruktur durchaus akzeptabel erschien. Um die Rechenzeit zu verkürzen, ersetzte man zusätzlich das sonst verwendete B3LYP-Hybrid-Funktional durch BLYP und berücksichtigte lediglich die ersten 20 Anregungen. Die hierbei erhaltenen Spektren zeichneten sich durch ihre nun deutliche Rot-Verschiebung aus, die zwar mit 90 nm betragsmäßig nur 40% der bei OM2-CISD nötigen Korrektur ausmachte, aber trotzdem hoch ausfiel.<sup>[164]</sup> Die korrigierten Kurven besaßen jedoch

wieder ausgesprochen gute Übereinstimmungen mit den experimentellen CD-Graphen, wobei sich – wie oben – die CD-Spektren von (*P*)-**16** und Peak A sowie von (*M*)-**16** und Peak B entsprechen (Abb. 71, unten) und man somit den beiden Atrop-Enantiomeren – von **16** und **28** – eindeutig ihre absoluten Konfigurationen zuordnen konnte.

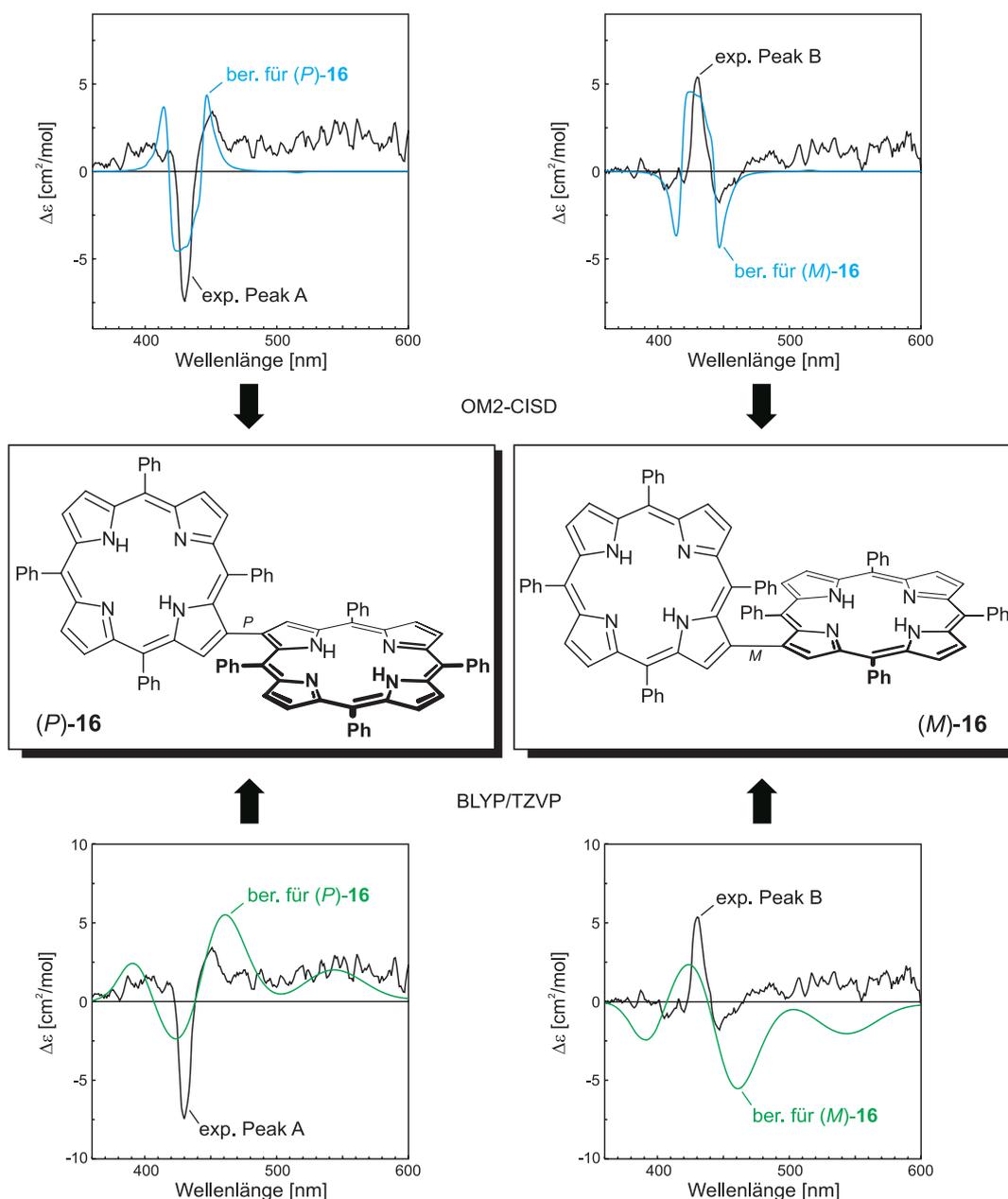


Abb. 71. Zuordnung der absoluten Konfigurationen der beiden Atrop-Enantiomere von **16** durch Vergleich ihrer experimentellen CD-Spektren mit den für (*P*)- und (*M*)-**16** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-OM2-CISD- (oben) und des BM-BLYP/TZVP-Ansatzes (unten).

Die anfangs beschriebene Problematik, das Racemat des Zn-freien Bisporphyrins **16** mittels HPLC an chiraler Phase zu trennen, während dies mit **28** gelang, warf noch die Frage auf, ob dies ein reines Separationsproblem war oder ob das Phänomen auf einer schnellen Racemisierung nach erfolgreicher Auftrennung der Enantiomere basierte, wobei in beiden Fällen die Einführung von Zn die Lösung brachte.

Um die Möglichkeit einer schnellen Racemisierung von **16** zu untersuchen, wurden die Atrop-Enantiomerisierungsbarrieren berechnet und mit den ebenfalls für **28** ermittelten verglichen, wobei man wegen der Molekülgröße auf semiempirische Ansätze (AM1, PM3) beschränkt war. Aufgrund des unsymmetrischen Substitutionsmusters an der chiralen Achse existieren zwei unterschiedliche Übergangszustände, bei denen entweder die beiden Phenyl-Gruppen an C-5 und C-5' einander passieren müssen und somit gleichzeitig 2-H und 2'-H (TS<sub>1</sub>) oder die Phenyl-Substituenten das jeweilige *ortho*-H-Atom der anderen Porphyrin-Einheit (TS<sub>2</sub>). Die mithilfe von AM1 und PM3 erhaltenen Werte (Tab. 19) legten allerdings die Existenz einer konfigurativen stabilen Achse nahe: Über TS<sub>1</sub> sollte dabei eine Atrop-Enantiomerisierung bei Raumtemperatur unmöglich sein und über TS<sub>2</sub> – im Rahmen der Rechengenauigkeit – zumindest so langsam ablaufen, dass eine einstweilige Trennung der Enantiomere möglich sein müsste. Berücksichtigt man dagegen noch, dass im Falle von Ancistrocladinium B (**15**) die PM3-Werte deutlich zu niedrig lagen (Tab. 17 und 18), so ist auch die Rotation über TS<sub>2</sub> auszuschließen.

Tabelle 19. Berechnete (AM1 und PM3) Atrop-Enantiomerisierungsbarrieren von **16** und **28**.

	über TS <sub>1</sub>	über TS <sub>2</sub>
	$\Delta G^\ddagger$ [kcal/mol]	$\Delta G^\ddagger$ [kcal/mol]
<b>16</b> (AM1)	53.7	26.2
<b>28</b> (AM1)	49.9	27.6
<b>16</b> (PM3)	53.6	24.7
<b>28</b> (PM3)	49.4	24.4

Weiterhin auffällig ist, dass die Einführung von Zink keinen nennenswerten Einfluss auf die Höhen der Rotationsbarrieren hat, da die Werte für **28** nahezu denen von **16** entsprechen und somit die erfolgreiche Trennung des Zn-haltigen Racemats nicht mit einer Metallbedingten Stabilisierung der chiralen Achse begründet werden kann. Folglich ist das Separationsproblem des Bisporphyrins **16** auf eine mangelhafte Enantiomeren-Differenzierung durch das Säulenmaterial zurückzuführen.

Bevor man allerdings zu dieser Erkenntnis, gestützt auf obige Rechenergebnisse, gekommen war, hatte sich der Lösungsansatz, den sterischen Anspruch zu erhöhen und dadurch die potenziell konfiguratив labile Achse zu stabilisieren, schon in der Darstellung racemischen Bis(tetra-*para*-tolylporphyrins) **29** (Abb. 72) manifestiert, dessen Trennung jedoch gleichfalls misslang. Erst die neuerliche Überführung in das Zn-haltige Derivat **30** konnte das Trennproblem wieder beseitigen.

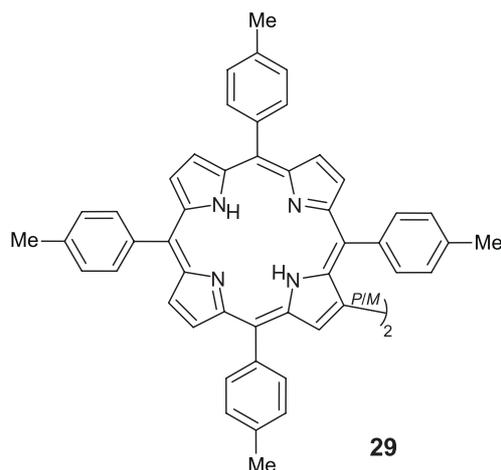


Abb. 72. Konstitution einer Molekülhälfte von **29**, dem *para*-Tolyl-Analog von **16**.

Zu Vergleichszwecken galt es auch für **29** und **30** die Enantiomerisierungsbarrieren zu berechnen, wobei man sich, wegen der nahezu identischen Resultate bei **16** und **28** (Tab. 19), auf die Verwendung des AM1-Verfahrens beschränkte (Tab. 20). Auch hier ergaben sich für die Zn-freie Verbindung **29** und das Zn-haltige Analog **30** ähnliche Werte, so dass die obige Aussage des zu vernachlässigenden Einflusses des Zinks auf die Barrierenhöhe bestätigt werden konnte. Zudem zeigen die direkten Vergleiche zwischen **16** und **29** bzw. **28** und **30**, dass die Substitution der Phenyl- durch *para*-Tolyl-Gruppen keine merkliche Auswirkung auf die Rotation um die chirale Achse hat, was die sehr ähnlichen freien Aktivierungsenthalpien erkennen lassen.

Tabelle 20. Berechnete (AM1) Atrop-Enantiomerisierungsbarrieren von **29** und **30**.

	über TS <sub>1</sub>	über TS <sub>2</sub>
	$\Delta G^\ddagger$ [kcal/mol]	$\Delta G^\ddagger$ [kcal/mol]
<b>29</b>	53.5	22.4
<b>30</b>	51.4	28.5

Eine beobachtbare Auswirkung der Einführung von Zink, neben der Möglichkeit, die Enantiomere von **28** und **30** säulenchromatographisch trennen zu können, ist der Anstieg der Rotationsbarriere des ebenfalls untersuchten Phenyl- bzw. *para*-Tolyl-Substituenten an C-5 (analog gültig für die jeweilige Gruppe an C-5'). Diese besitzen Symmetrie-bedingt nur einen Übergangszustand (Tab. 21).

Tabelle 21. Berechnete (AM1) Rotationsbarrieren für den jeweiligen Substituenten an C-5 in den Bisporphyrinen **16**, **28**, **29** und **30**.

	TS $\Delta G^\ddagger$ [kcal/mol]
<b>16</b> (Phenyl)	14.8
<b>28</b> (Phenyl, Zn)	20.5
<b>29</b> ( <i>para</i> -Tolyl)	15.0
<b>30</b> ( <i>para</i> -Tolyl, Zn)	18.0

Die in einem solchen Ausmaß doch unerwartete Erhöhung dieser Rotationsbarrieren lässt sich jedoch bei Betrachtung der Molekülgeometrien in den entsprechenden Übergangszuständen einleuchtend erklären (Abb. 73). Während sich im Falle der Zn-freien Verbindungen **16** und **29** ein Pyrrol-Ring der Porphyrin-Einheit im TS der Rotation der Phenyl- bzw. *para*-Tolyl-Gruppe an C-5 aus der Ebene herausdreht und somit offenbar den Übergangszustand energetisch absenkt, wird bei **28** und **30** die Planarität des Porphyrin-Kerns durch die Komplexierung der Pyrrol-Stickstoff-Atome mit Zink aufrechterhalten und zur Rotation ist folglich eine erhöhte Aktivierung vonnöten.

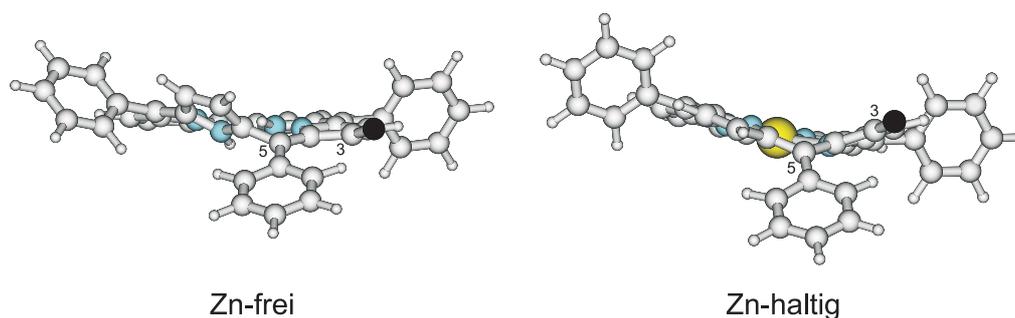


Abb. 73. Berechnete (AM1) TS der Phenyl-Substituenten an C-5 in **16** (links) und **28** (rechts). Der Übersichtlichkeit halber wurde die zweite Phorphyrin-Einheit (am schwarz markierten C-Atom) entfernt.

## 6.2. 2-(1-Hydroxyethyl)-8-acetyl-5,15-bis(3,5-di-*tert*-butyl)phenylporphyrin (**17**)

„Normale“, monomere Porphyrine sind aufgrund ihres Chromophors ein vielversprechender Grundkörper zum Aufbau von Lichtkollektoren. Ein Ansatz versucht mithilfe selbstanordnender Porphyrin-Derivate, die Bakteriochlorophylle imitieren sollen, entsprechende Nanostrukturen aufzubauen, die in Hybrid-Solarzellen zum Einsatz kommen könnten.<sup>[165]</sup>

Ein solches synthetisches Analogon ist das zentrochirale Porphyrin **17** (Abb. 74), welches im Arbeitskreis von Dr. T. S. Balaban (Karlsruhe) in racemischer Form dargestellt und per HPLC an chiraler Phase in die Enantiomere getrennt wurde.<sup>[166]</sup> Nun galt es wieder den beiden Antipoden die entsprechende absolute Konfiguration durch Vergleich der experimentellen mit den berechneten CD-Spektren zuzuordnen.<sup>[19]</sup>

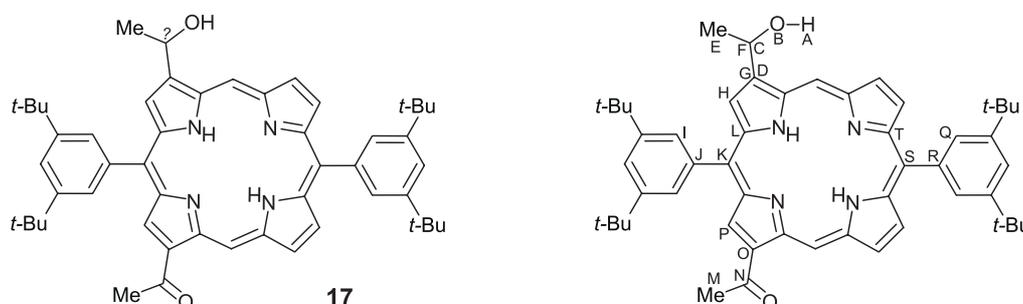


Abb. 74. Konstitution von **17** und Definition der Reaktionskoordinaten für die Konformationsanalyse.

Die Untersuchung des Konformationsraumes führte man für das (*R*)-Enantiomer von **17** zunächst auf AM1-Niveau durch und analysierte die flexiblen Molekülteile durch Reaktionskoordinaten (Abb. 74).<sup>[167]</sup> Es resultierten dabei 39 relevante Minimumgeometrien, von denen nach anschließender DFT-Optimierung (BLYP/3-21G\*) noch elf verblieben (Tab. 22).

Tabelle 22. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel der BLYP/3-21G\*-berechneten relevanten Minimumgeometrien von (*R*)-**17**.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[EFGH] [°]	[IJKL] [°]	[MNOP] [°]	[QRST] [°]
<b>17</b> <sub>1</sub>	-1390985.56	0.00	55.5	-80.4	63.3	-179.6	63.0
<b>17</b> <sub>2</sub>	-1390985.54	0.02	55.5	-81.0	116.0	179.7	-63.7
<b>17</b> <sub>3</sub>	-1390985.50	0.06	55.7	-81.4	117.7	-179.8	62.0
<b>17</b> <sub>4</sub>	-1390985.43	0.13	55.6	-80.4	59.7	-179.8	-64.0
<b>17</b> <sub>5</sub>	-1390985.30	0.26	-56.9	-162.6	116.2	-179.6	-63.4
<b>17</b> <sub>6</sub>	-1390985.25	0.31	-57.1	-161.0	63.7	-179.7	63.8

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[EFGH] [°]	[IJKL] [°]	[MNOP] [°]	[QRST] [°]
<b>17<sub>7</sub></b>	-1390985.18	0.38	-56.8	-162.5	63.9	179.7	-61.2
<b>17<sub>8</sub></b>	-1390985.17	0.39	-56.8	-162.0	118.3	180.0	63.6
<b>17<sub>9</sub></b>	-1390982.60	2.96	62.9	84.3	62.7	-179.5	63.8
<b>17<sub>10</sub></b>	-1390982.57	2.99	62.9	84.0	61.8	179.8	-61.2
<b>17<sub>11</sub></b>	-1390982.53	3.03	-168.7	-80.2	59.3	-179.7	-64.1

Die wichtigsten acht Minimumstrukturen bestehen aus zwei Vierergruppen, in denen sich jeweils die nahezu energiegleichen Geometrien nur durch die Diederwinkel der Aryl-Substituenten an C-5 und C-15 unterscheiden. In der globalen Minimumstruktur (**17<sub>1</sub>**; Abb. 75) ist die Hydroxyethyl-Gruppe an C-2 so angeordnet, dass einerseits ihr Methyl-Rest die sterisch günstige axiale Position einnimmt, andererseits die OH-Funktion mit dem 20-H-Atom eine Wasserstoff-Brücke auszubilden vermag. Entsprechend liegt die Acetyl-Gruppe an C-8 so in der Ebene, die vom Porphyrin-Ring aufgespannt wird, dass auch hier der Carbonyl-Sauerstoff eine H-Brücke mit dem 10-H-Atom eingehen kann. Der Wegfall erstgenannter Wasserstoff-Brücke, wie es bei **17<sub>9</sub>** und **17<sub>10</sub>** der Fall ist, äußert sich in einem deutlich Energieanstieg von etwa 3 kcal/mol.

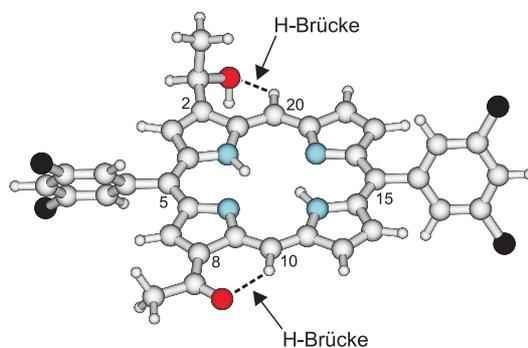


Abb. 75. Berechnete (BLYP/3-21G\*) globale Minimumstruktur von (*R*)-**17**. Der Übersichtlichkeit halber wurden die vier *tert.*-Butyl-Gruppen an den Aryl-Substituenten (schwarze Markierungen) entfernt.

Wegen der Molekülgröße von **17** wurden die nun folgenden CD-Rechnungen zunächst auf semiempirischer Ebene, mittels der CNDO/S- und der OM2-CIS-Methode, durchgeführt. Hier lieferte das OM2-Verfahren unzuordenbare Spektren (nicht gezeigt), während CNDO/S um 31 nm blau-verschobene Kurven hervorbrachte. Bei den anschließenden Vergleichen mit den für das schneller (Peak A) und langsamer eluierende (Peak B) Enantiomer von **17** gemessenen CD-Spektren erwies sich die sehr geringe Intensität der experimentellen Graphen als proble-

matisch, da eine eindeutige Abgrenzung zum Hintergrundrauschen nicht möglich war. Folglich musste man das Hauptaugenmerk bei den Gegenüberstellungen auf den Bereich der SORET-Bande, die im UV-Spektrum bei 425 nm auftritt, richten. Dies führte zu einer Übereinstimmung zwischen der für (*R*)-**17** simulierten Kurve und dem Spektrum von Peak A sowie zwischen (*S*)-**17** und Peak B (Abb. 76).

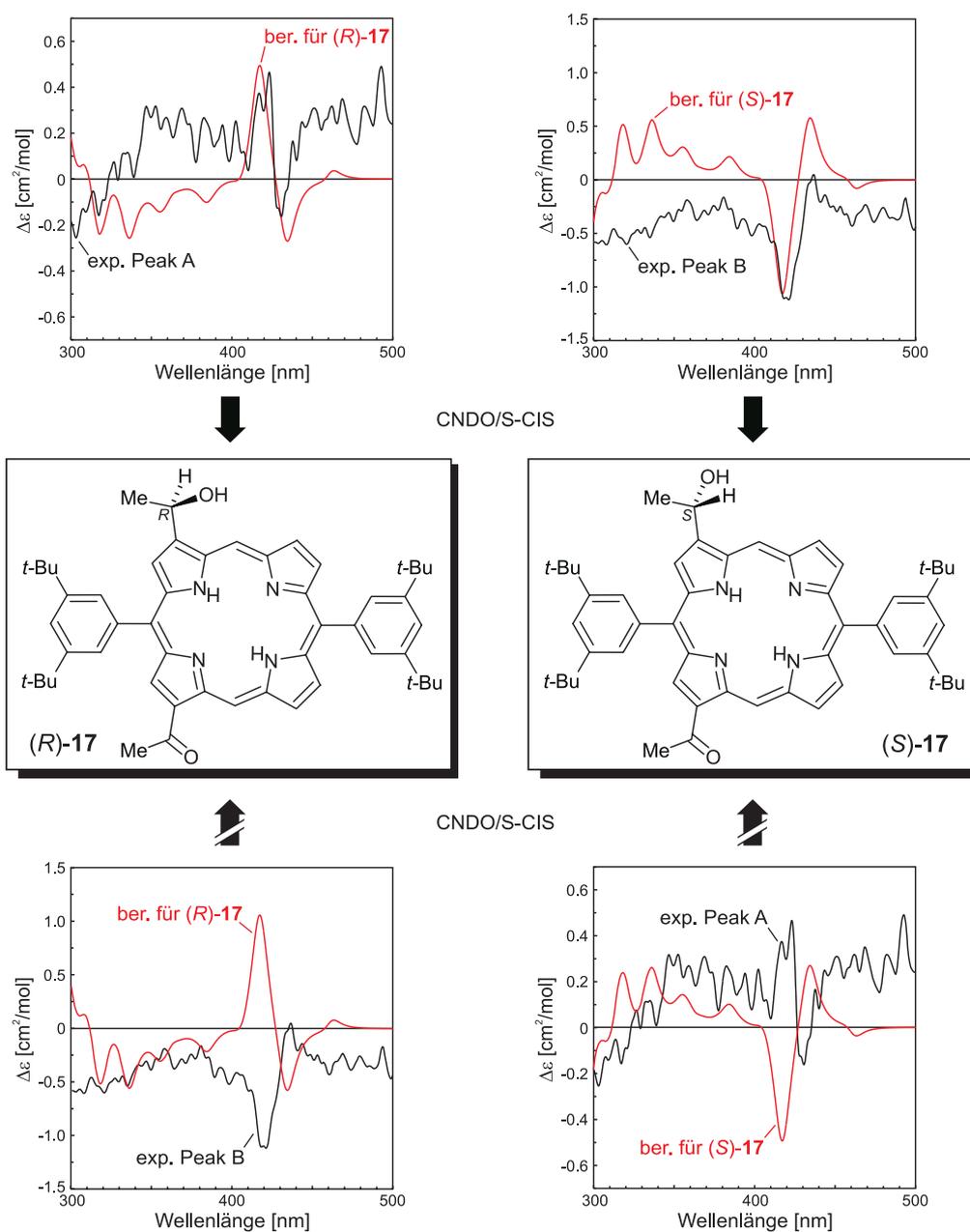


Abb. 76. Zuordnung der absoluten Konfigurationen der beiden Enantiomere von **17** durch Vergleich ihrer experimentellen CD-Spektren mit den für (*R*)- und (*S*)-**17** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-CND0/S-CIS-Ansatzes.

Um nach dem Versagen von OM2-CIS noch eine Bestätigung der CNDO/S-basierten Konfigurationszuordnung zu erhalten, wurden unter Vernachlässigung der (nahezu irrelevanten) Minimumstrukturen **17**<sub>9</sub>–**17**<sub>11</sub> CD-Simulationen für die verbliebenen acht Geometrien unter Verwendung von OM2-CISD und TDDFT (B3LYP/TZVP; 75 Anregungen) vorgenommen. Die beiden erhaltenen UV-Spektren erwiesen sich im ersten Fall als stark, im zweiten Fall als nur gering blau-verschoben und stimmten nach Korrektur um 180 nm bzw. um 10 nm jeweils (ausgesprochen) gut mit der gemessenen UV-Kurve überein. Bedauerlicherweise erbrachten die daraufhin vorgenommenen Vergleiche (nicht gezeigt) der berechneten und korrigierten CD-Graphen mit den experimentellen Spektren der beiden Enantiomere von **17** nicht nur keine verbesserten Gegenüberstellungen bezogen auf die CNDO/S-Resultate, sondern waren sogar gänzlich ungeeignet, eine Aussage hinsichtlich der absoluten Konfigurationen zu treffen.

Aufgrund der doch vergleichsweise unsicheren Zuordnung im Falle der beiden Enantiomere von **17** wurden Anstrengungen unternommen, die jeweilige Absolutkonfiguration durch einen alternativen Ansatz zu bestimmen. Dazu wurden die enantiomeren Proben des Porphyrins **17** von Dr. T. S. Balaban jeweils acetyliert und von M. Schraut aus unserem Arbeitskreis oxidativen Abbaureaktionen unterworfen.<sup>[32c,153]</sup> Diese Experimente führten erfreulicherweise zu einer bestätigenden Konfigurationsbestimmung, wonach Peak A das (*R*)- und Peak B das (*S*)-Enantiomer von **17** beinhaltet.

## Kapitel 7

# Neuartige Naturstoffe mit unterschiedlichen Chiralitätselementen

### 7.1. Pyranonigrin A (18)

Nicht nur tropische Pflanzen sind Träger neuartiger Verbindungen oder sogar unbeschriebener Substanzklassen, sondern auch Mikroorganismen und Pilze. Wachsende Aufmerksamkeit wird dabei marinen Schwämmen gewidmet,<sup>[168]</sup> da sie selbst neue Naturstoffe beinhalten, oftmals aber auch Träger von Bakterien und Pilzen sind, die ebenfalls bislang unbekannt, zudem bioaktive, Substanzen besitzen können.<sup>[20]</sup>

So wurde kürzlich im Arbeitskreis von Prof. P. Proksch (Düsseldorf) aus dem mediterranen Schwamm *Axinella damicornis* der Pilz *Aspergillus niger* isoliert, dessen Untersuchung sieben neue Naturstoffe, darunter das zentrochirale Pyranonigrin A (**18**), hervorbrachte.<sup>[169]</sup> Während die Konstitution von **18** mittels verschiedener NMR-Techniken aufgeklärt wurde (Abb. 77), sollte die absolute Konfiguration an C-2 mithilfe quantenchemischer CD-Rechnungen bestimmt werden.<sup>[20]</sup>

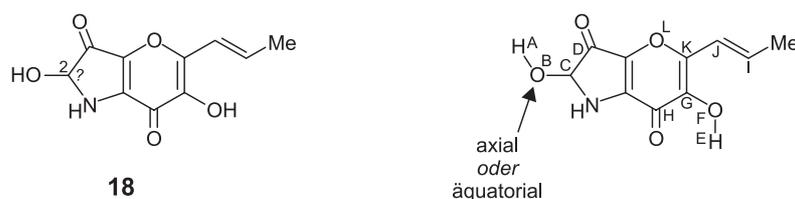


Abb. 77. Konstitution von **18** und Definition der Reaktionskoordinaten für die Konformationsanalyse.

Die Untersuchung des Konformationsraumes für (*S*)-**18** begann mit der Betrachtung definierter Reaktionskoordinaten (Abb. 77) auf AM1-Level und berücksichtigte auch das potenzielle Vorliegen axialer und äquatorialer Konformationen im Dihydrohydroxypyrrolon-Teil. Dabei stellte sich jedoch heraus, dass der Fünfring, bedingt durch die Doppelbindungen des annelierten Pyranon-Ringes sowie der Carbonyl-Funktion an C-3, (nahezu) planar vorliegt. Insgesamt ergaben sich somit nur sechs relevante Minimumstrukturen, die die Kombination dreier Minimumdiederwinkel der 2-OH-Gruppe mit zweien des Propenyl-Restes an C-5 darstellten. Die anschließende DFT-Optimierung (BLYP/6-31G\*) reduzierte nochmals die Anzahl der Minima, so dass nur vier Geometrien verblieben (Tab. 23).

Tabelle 23. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel der BLYP/6-31G\*-berechneten relevanten Minimumstrukturen von (*S*)-**18**.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[EFGH] [°]	[IJKL] [°]
<b>18</b> <sub>1</sub>	-512723.06	0.00	46.9	-0.4	-0.1
<b>18</b> <sub>2</sub>	-512722.32	0.74	-43.3	-0.2	-0.3
<b>18</b> <sub>3</sub>	-512722.22	0.84	47.1	-0.4	-179.9
<b>18</b> <sub>4</sub>	-512721.46	1.60	-43.1	-0.3	-180.0

In der globalen Minimumstruktur (**18**<sub>1</sub>; Abb. 78) tritt eine (starke) H-Brücke zwischen dem 6-OH-Proton und dem Carbonyl-Sauerstoff an C-7 sowie eine weitere (wenngleich schwächere) zwischen dem H-Atom der 2-OH-Funktion und dem Sauerstoff der C-3-Carbonyl-Gruppe auf. Außerdem nehmen die konjugierten Doppelbindungen an C-5/C-6 und C-8/C-9 die energetisch begünstigte *s-trans*-Konformation ein. Das Auftreten der aus sterischen Gründen benachteiligten *s-cis*-Anordnung (**18**<sub>3</sub>) ist mit einem Energieanstieg von gut 0.8 kcal/mol verbunden, der Wegfall zweitgenannter Wasserstoff-Brücke führt zu einer um gut 0.7 kcal/mol ungünstigeren Struktur.

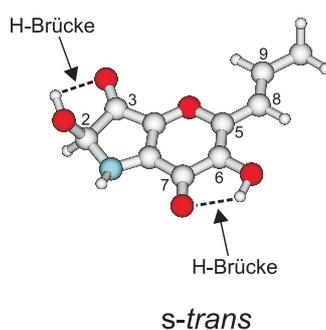


Abb. 78. Berechnete (BLYP/6-31G\*) globale Minimumstruktur von (*S*)-**18**.

Für die nun folgenden CD-Rechnungen wurden zunächst die Standard-Verfahren CNDO/S- und OM2-CIS herangezogen, die allerdings beide unzuordenbare Spektren lieferten (nicht gezeigt), was vielleicht mit dem verhältnismäßig kleinen Chromophor in **18** oder dem vergleichsweise hohen Anteil an Heteroatomen erklärt werden kann. Aufgrund der Möglichkeit, Mehrfachanregungen in Kombination mit OM2 zu berücksichtigen, wurde daraufhin noch der Versuch unternommen, mithilfe einer CISD- anstelle der CIS-Rechnung zum Ziel zu kommen. Tatsächlich zeigten die um nur 9 nm rot-verschobenen Kurven beim Vergleich mit dem experimentellen CD-Spektrum nun ein gegenläufiges Verhalten für (*S*)-**18** und eine passable Übereinstimmung für (*R*)-**18** (Abb. 79, oben).

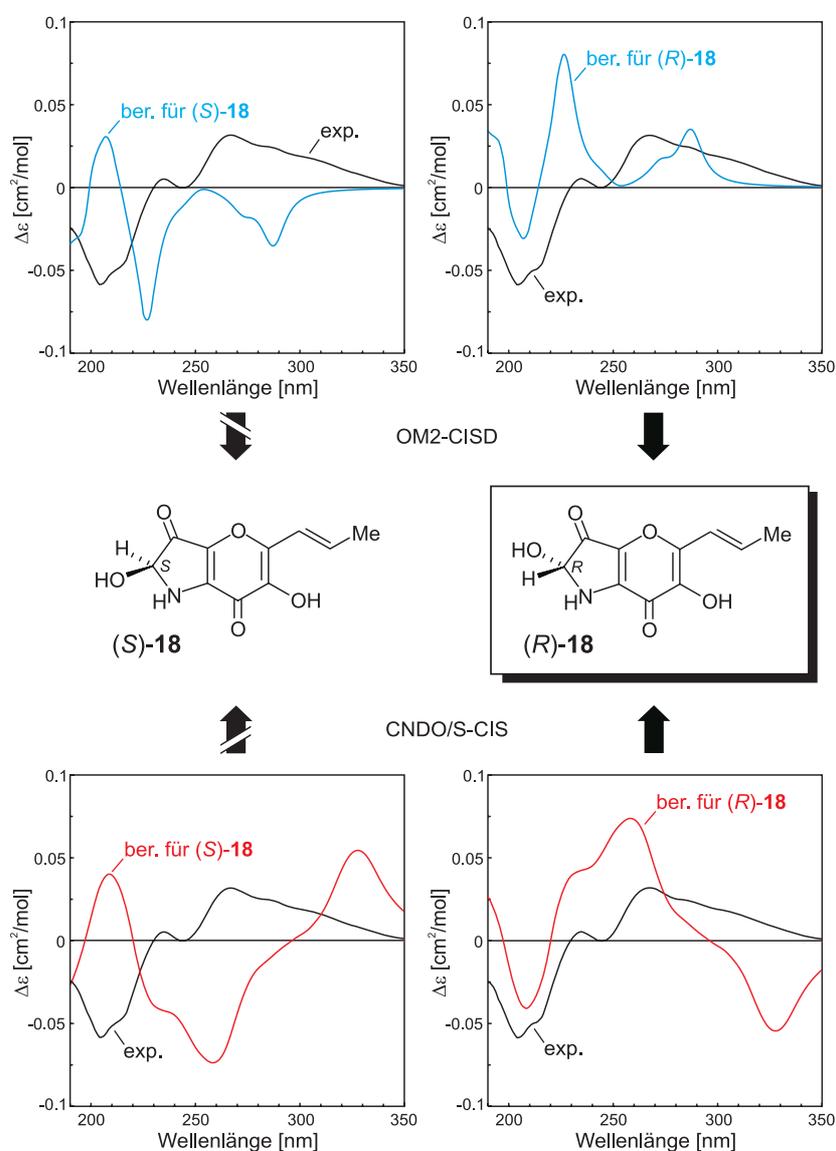


Abb. 79. Zuordnung der absoluten Konfiguration von Pyranonigrin A (**18**) durch Vergleich des experimentellen CD-Spektrums mit den für (*S*)- und (*R*)-**18** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-OM2-CISD- (oben) und des MD-CNDO/S-Ansatzes (unten).

Um das OM2-CISD-Ergebnis zu bestätigen, wurden für (*S*)-**18** noch MD-Simulationen bei verschiedenen virtuellen Temperaturen unter Verwendung des MM3-Kraftfeldes durchgeführt. Dabei erwies sich der MD-Lauf bei 400 K als besonders geeignet das konformative Verhalten von **18** wiederzugeben, so dass für die anschließenden CNDO/S-CD-Rechnungen die 1000 Konformere aus dieser Simulation herangezogen wurden. Nach Korrektur der geringfügig rot-verschobenen (5 nm) Spektren zeigte der Vergleich mit der gemessenen CD-Kurve erneut ein eher spiegelbildliches Verhalten für (*S*)-**18** und einen übereinstimmenden Verlauf für (*R*)-**18** (Abb. 79, unten), so dass Pyranonigrin A (**18**) folglich, im Einklang mit dem Ergebnis des BM-OM2-CISD-Ansatzes, die (*R*)-Konfiguration am stereogenen Zentrum zugewiesen wurde.

Da **18** ein vergleichsweise kleines Molekül ist und die Konformationsanalyse lediglich vier relevante Minimumgeometrien geliefert hatte, wurden schließlich noch CD-Rechnungen auf TDDFT-Niveau (B3LYP/TZVP; 75 Anregungen) ausgeführt. Die hierbei erhaltenen, um 12 nm blau-verschobenen Kurven konnten im Vergleich mit dem experimentellen CD-Spektrum das beste Ergebnis aller berechneten CD-Graphen erzielen und zeigten einen klar spiegelbildlichen Verlauf für (*S*)-**18** und eine ausgezeichnete Übereinstimmung für (*R*)-**18** (Abb. 80), so dass die (*R*)-Konfiguration von Pyranonigrin A (**18**) eindeutig bestätigt wurde.

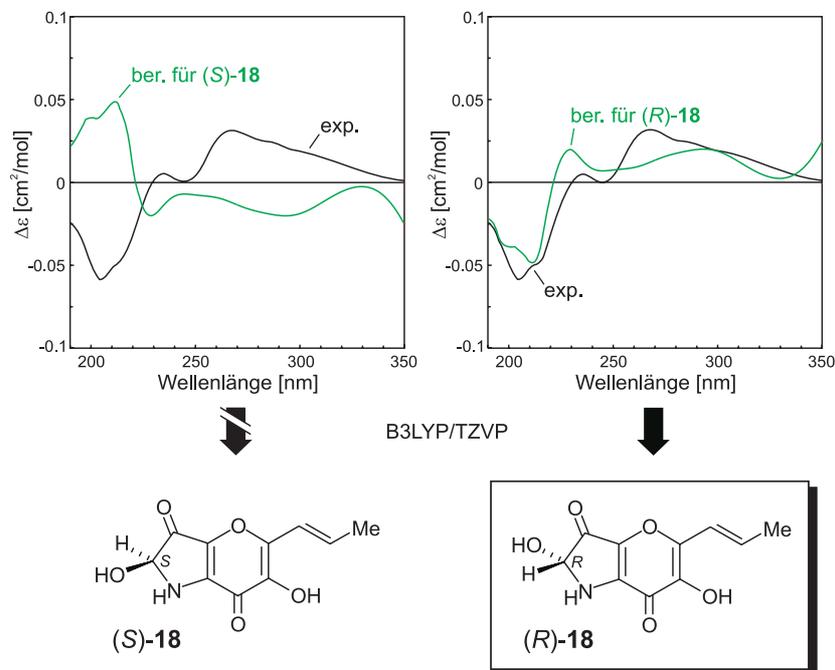


Abb. 80. Zuordnung der absoluten Konfiguration von Pyranonigrin A (**18**) durch Vergleich des experimentellen CD-Spektrums mit den für (*S*)- und (*R*)-**18** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-B3LYP/TZVP-Ansatzes.

## 7.2. Monolaterol (19)

Der weit verbreiteten Pflanzenfamilie Pontederiaceae gehört die kleine Gattung *Monochoria* an, deren Spezies *Monochoria vaginalis* sich als resistent gegenüber Herbiziden erwiesen hat,<sup>[170]</sup> wofür wohl eine Punktmutation in der Acetolactat-Synthase verantwortlich ist.<sup>[171]</sup> Um dieses Unkraut zukünftig kontrollieren zu können, gilt es, ihre ökologischen Überlebensstrategien zu verstehen, so dass besonders phytochemische Untersuchungen dieser Art sinnvoll sind.

Die phytochemische Erforschung der bislang unbeschriebene Spezies *Monochoria elata* resultierte in der für diese Gattung erstmaligen Entdeckung von Phenylphenalenonen, die für ihre Involvierung in pflanzliche Abwehrmechanismen bekannt sind.<sup>[172]</sup> Zum ersten Mal wurde dabei auch ein optisch aktives, monomeres<sup>[173]</sup> Phenylphenalenonen-Derivat, dem der Trivialname Monolaterol (**19**) verliehen wurde, im Arbeitskreis von Dr. B. Schneider (Jena) isoliert.<sup>[174]</sup> Seine Konstitution konnte durch NMR-Messungen und eine Kristallstrukturanalyse sicher bestimmt werden (Abb. 81), während sich zur Aufklärung der absoluten Konfiguration wiederum die Kombination aus CD-Messungen und quantenchemischen CD-Rechnungen anbot.<sup>[21]</sup>

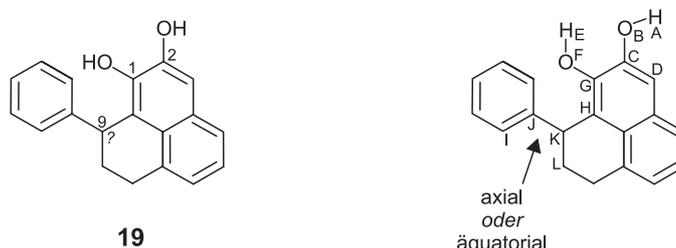


Abb. 81. Konstitution von **19** und Definition der Reaktionskoordinaten für die Konformationsanalyse.

Dem BM-Ansatz folgend wurden zunächst die flexiblen Molekülteile von (*S*)-**19** durch Reaktionskoordinaten (Abb. 81) untersucht und eine axiale oder äquatoriale Konformation der Phenyl-Gruppe an C-9 berücksichtigt. Insgesamt lieferte die auf PM3-Niveau geführte Konformationsanalyse zwölf relevante Minimumstrukturen (Tab. 24), wobei das globale Minimum (**19**<sub>1</sub>; Abb. 82) einen axial-ständigen Phenyl-Rest sowie eine H-Brücke zwischen dem 2-OH-Proton und dem 1-OH-Sauerstoff aufweist. Das 1-OH-Proton liegt – wider Erwarten – nicht sterisch günstig in der Phenalenon-Ebene, sondern ist um gut 30° in Richtung Phenyl-Ring geneigt, so dass eine (schwache) OH- $\pi$ -Wechselwirkung<sup>[175]</sup> stattfinden kann. Der Wegfall dieser Interaktion ist mit einem Energieanstieg von 0.2 kcal/mol verbunden, das Ver-

schwinden der H-Brücke äußert sich in einer Energiezunahme von 1.7 kcal/mol und die erste Minimumgeometrie mit äquatorialer Phenyl-Gruppe (**19**<sub>6</sub>) ist energetisch 1.2 kcal/mol entfernt.

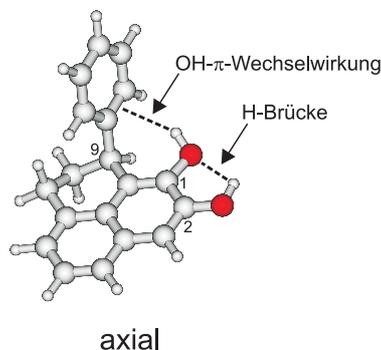


Abb. 82. Berechnete (PM3) globale Minimumstruktur von (*S*)-**19**.

Tabelle 24. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel der PM3-berechneten relevanten Minimumstrukturen von (*S*)-**19**.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[EFGH] [°]	[IJKL] [°]
<b>19</b> <sub>1</sub> (ax)	-31.4	0.0	-178.1	31.3	120.2
<b>19</b> <sub>2</sub> (ax)	-31.3	0.1	-179.2	-4.7	-33.5
<b>19</b> <sub>3</sub> (ax)	-31.2	0.2	-178.5	0.6	-59.9
<b>19</b> <sub>4</sub> (ax)	-31.1	0.3	-177.7	28.0	140.4
<b>19</b> <sub>5</sub> (ax)	-30.4	1.0	178.8	-5.8	8.6
<b>19</b> <sub>6</sub> (äqu)	-30.2	1.2	-178.0	19.6	130.7
<b>19</b> <sub>7</sub> (ax)	-29.6	1.8	-0.3	-3.7	-33.5
<b>19</b> <sub>8</sub> (ax)	-29.5	1.9	-0.6	-0.9	-60.0
<b>19</b> <sub>9</sub> (ax)	-29.3	2.1	-0.5	-179.3	-34.0
<b>19</b> <sub>10</sub> (ax)	-29.2	2.2	-1.4	178.5	-61.1
<b>19</b> <sub>11</sub> (ax)	-28.8	2.6	0.4	-4.2	-172.1
<b>19</b> <sub>12</sub> (ax)	-28.4	3.0	1.2	-175.7	-172.8

Wegen der verhältnismäßig einfachen Struktur von **19** wurde davon ausgegangen, dass schon die Standard-Methoden zur CD-Berechnung, CNDO/S- und OM2-CIS, zum Ziel führen. Tatsächlich lieferte CNDO/S Kurven, für die keinerlei Korrektur vonnöten war, und deren Vergleich mit dem gemessenen Spektrum eine gute Übereinstimmung für (*S*)-**19** und ein gegenläufiges Verhalten für (*R*)-**19** erbrachte (Abb. 83, oben), auch wenn das intensive experimentelle Maximum bei 215 nm in den Rechnungen zu schwach wiedergegeben wurde. Die aus den OM2-Rechnungen resultierenden Spektren wiesen zwar eine Blau-Verschiebung von

25 nm auf, bestätigten jedoch in der Gegenüberstellung mit der Messung das Resultat von CNDO/S, d.h. sie zeigten eine Entsprechung für (*S*)-**19** und einen eher spiegelbildlichen Verlauf für (*R*)-**19** (Abb. 83, unten), so dass Monolaterol (**19**) die (*S*)-Konfiguration zugewiesen wurde. Auf TDDFT-Rechnungen verzichtete man hier aufgrund der guten Übereinstimmungen.

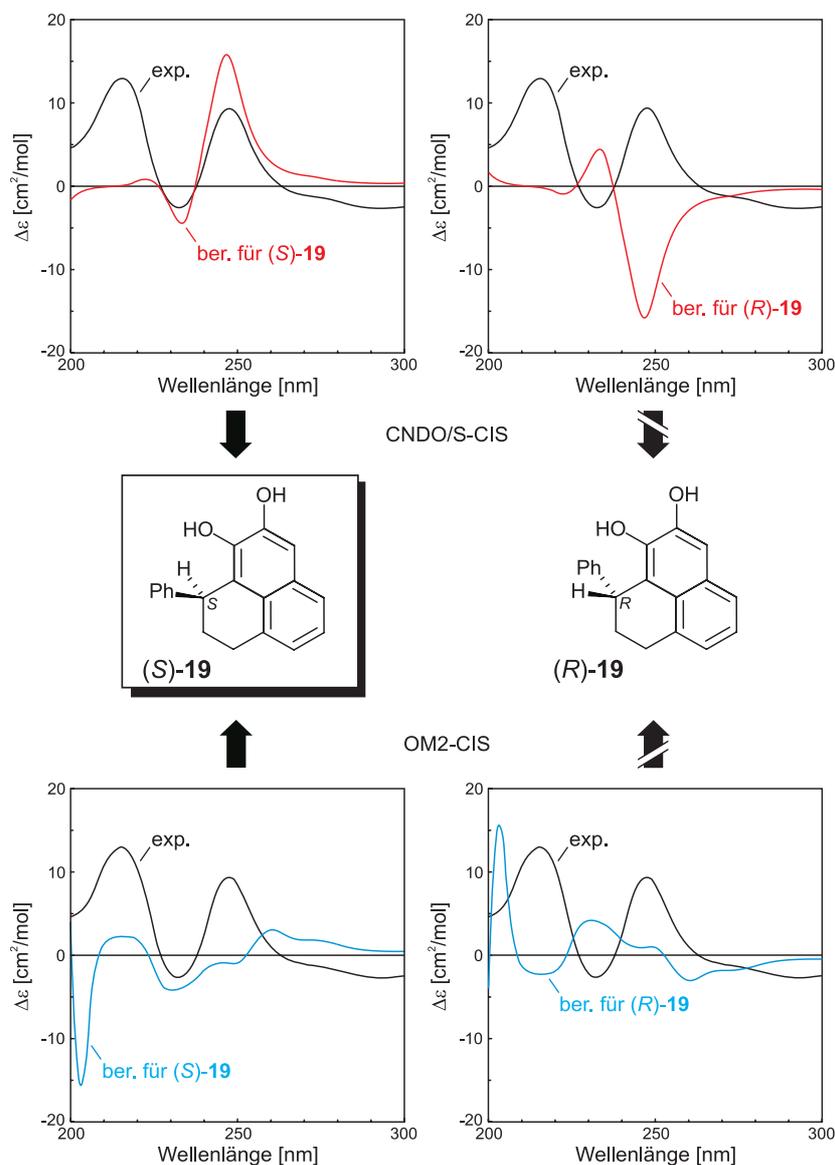


Abb. 83. Zuordnung der absoluten Konfiguration von Monolaterol (**19**) durch Vergleich des experimentellen CD-Spektrums mit den für (*S*)- und (*R*)-**19** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-CNDO/S- (oben) und des BM-OM2-CIS-Ansatzes (unten).

### 7.3. Die Ochroleucine (20–22)

Der Ockertäubling, *Russula ochroleuca* Fr., ist ein auf saurem Boden in Nadel- und Laubwäldern weit verbreiteter Pilz und stellt in manchen Regionen sogar die häufigste *Russula*-Spezies dar. Er lässt sich leicht durch eine, auf den italienischen Mykologen GALLI zurückgehende Farbreaktion identifizieren, in der sich der gelbliche Fuß des Giftpilzes bei Versetzen mit wässriger Kalilauge augenblicklich tief rot und nach einigen Minuten braun färbt.<sup>[176]</sup> Mit dem Ziel, die für diesen Farbumschlag verantwortlichen Verbindungen aufzuklären, wurden im Arbeitskreis von Prof. W. Steglich (München) aus dem Stängel des Ockertäublings zwei gelbe Substanzen isoliert,<sup>[177]</sup> deren Konstitutionen und (absolute) Konfigurationen es zu bestimmen galt.<sup>[22]</sup>

**Ochroleucin A<sub>1</sub> (20):** Die erste Verbindung, **20**, wurde gleich als diejenige identifiziert, deren Umsetzung zur oben beschriebenen Farbreaktion führt. Die Konstitutionaufklärung von **20**, der der Trivialname Ochroleucin A<sub>1</sub> verliehen wurde, erfolgte im Arbeitskreis von Prof. W. Steglich mittels NMR-Techniken (Abb. 84), die Absolutkonfiguration des stereogenen Zentrums der Spiroverbindung sollte nun mithilfe von CD-Berechnungen bestimmt werden.

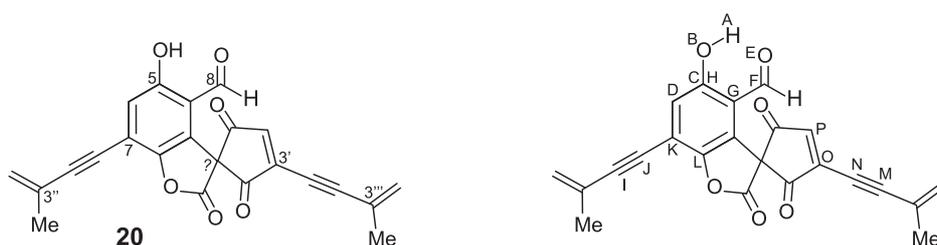


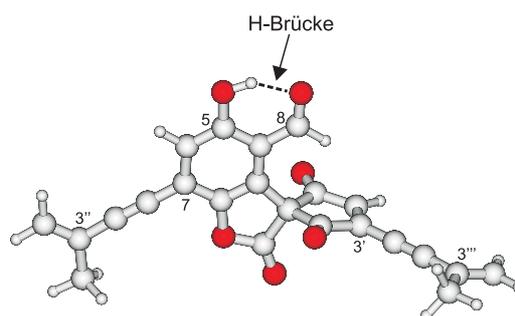
Abb. 84. Konstitution von **20** und Definition der Reaktionskoordinaten für die Konformationsanalyse.

Aufgrund der eher eingeschränkten Flexibilität wurde zunächst der BM-Ansatz gewählt und (*R*)-**20** einer Konformationsanalyse auf PM3-Level unterworfen. Die Auswertung der Reaktionskoordinaten (Abb. 84) ergab fünf relevante Minimumstrukturen, die nach anschließender DFT-Optimierung (B3LYP/6-31G\*) zu vier Geometrien konvergierten (Tab. 25).

Die (nahezu) energiegleichen Strukturen unterscheiden sich nur in den Anordnungen der beiden Methylbutenyl-Reste an C-7 und C-3', für die es insgesamt vier verschiedene räumliche Anordnungsmöglichkeiten – bezogen auf die Stellungen der Substituenten an C-3'' und C-3''' – gibt. Eine H-Brücke zwischen dem 5-OH-Proton und dem Carbonyl-Sauerstoff an C-8 tritt in allen Geometrien auf (Abb. 85).

Tabelle 25. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel der B3LYP/6-31G\*-berechneten relevanten Minimumstrukturen von (*R*)-**20**.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[EFGH] [°]	[IJKL] [°]	[MNOP] [°]
<b>20</b> <sub>1</sub>	-838389.04	0.00	-179.9	0.2	179.4	175.7
<b>20</b> <sub>2</sub>	-838389.02	0.02	-179.9	0.2	179.4	1.7
<b>20</b> <sub>3</sub>	-838388.97	0.07	-179.9	0.3	0.9	177.9
<b>20</b> <sub>4</sub>	-838388.95	0.09	-179.9	0.2	0.7	1.1

Abb. 85. Berechnete (B3LYP/6-31G\*) globale Minimumstruktur von (*R*)-**20**.

In den nun folgenden Standard-CD-Rechnungen (CNDO/S-CIS und OM2-CIS) lieferte OM2 keine verwertbaren Ergebnisse (nicht gezeigt), während der Vergleich der um nur 5 nm blau-verschobenen CNDO/S-CD-Kurven – nach Korrektur – eine gute Übereinstimmung zwischen (*R*)-**20** und dem gemessenen Spektrum und folglich ein gegenläufiges Verhalten für (*S*)-**20** erbrachte (Abb. 86, oben). Lediglich das experimentelle (relative) Maximum bei etwa 350 nm wurde in den Rechnungen deutlich überschätzt.

Diese Zuordnung der (*R*)-Konfiguration galt es noch zu bestätigen, wofür nun der MD-Ansatz aufgegriffen wurde. Unter Verwendung des TRIPOS-Kraftfeldes erwies sich der MD-Lauf bei einer virtuellen Temperatur von 500 K als besonders geeignet, um die molekulare Flexibilität (richtig) zu beschreiben. Für die daraus erhaltenen 1000 Konformere lieferten CNDO/S-CIS-Rechnungen diesmal um 12 nm blau-verschobene Spektren. Die anschließende Gegenüberstellung mit der experimentellen CD-Kurve resultierte in einer hervorragenden Entsprechung für (*R*)-**20** (Abb. 86, unten), wodurch obiges Ergebnis der BM-Methode zweifelsfrei bestätigt wurde.

Um noch festzustellen, ob das Versagen des OM2-CIS-Verfahrens auf die Unzulänglichkeit der semiempirischen Methode, die Spiroverbindung **20** korrekt zu beschreiben oder (nur) auf eine zu geringe CI-Rechnung zurückzuführen war, wurden noch für die vier Minimum-

geometrien (Tab. 25) OM2-CISD- und TDDFT-CD-Berechnungen durchgeführt. Erstgenannter Ansatz lieferte nun zwar stärker blau-verschobene Spektren, die um 29 nm korrigiert werden mussten, dafür zeigte der Vergleich mit dem Experiment, gegenüber OM2-CIS, deutlich verbesserte CD-Graphen, mit deren Hilfe eine Konfigurationszuweisung zugunsten des (*R*)-Enantiomers von **20** jetzt möglich war (Abb. 87, oben). Allerdings fiel auf, dass nur bis etwa 300 nm die gemessene CD-Kurve reproduziert werden konnte, im längerwelligen Bereich jedoch keine Übergänge mehr vorausgesagt wurden, was letztendlich doch auf Probleme von OM2 mit diesem System hinweist, wenngleich die zusätzliche Berücksichtigung der Zweifachanregungen in der CI-Rechnung mit einer klaren Qualitätssteigerung der simulierten Spektren verbunden war.

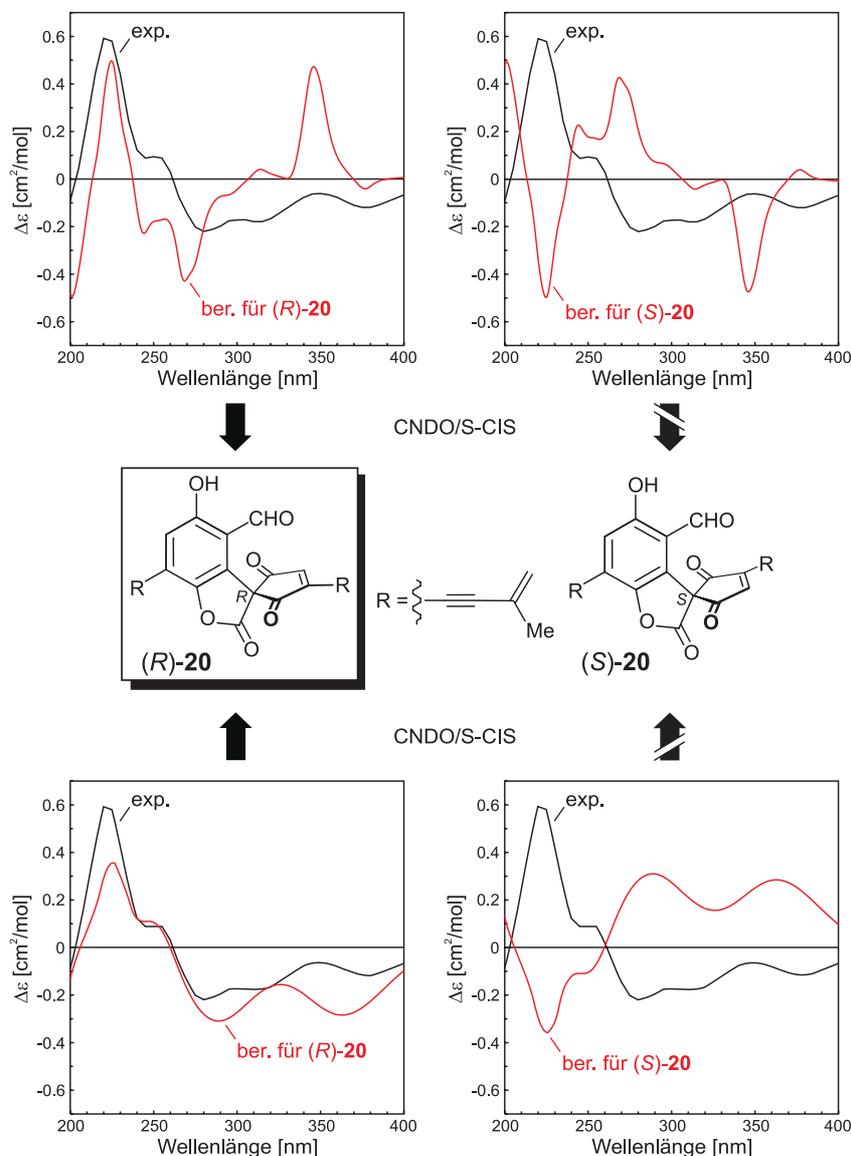


Abb. 86. Zuordnung der absoluten Konfiguration von Ochroleucin A<sub>1</sub> (**20**) durch Vergleich des experimentellen CD-Spektrums mit den für (*R*)- und (*S*)-**20** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM- (oben) und des MD-CNDO/S-Ansatzes (unten).

Der gewählte TDDFT-Ansatz (B3LYP/TZVP; 75 Anregungen) resultierte schließlich in Spektren, für die keine Korrektur nötig war. Auf den gesamten Wellenlängenbereich bezogen ergab sich außerdem die bislang beste Entsprechung – gerade auch was die Feinstruktur angeht – für (*R*)-**20** mit der gemessenen CD-Kurve (Abb. 87, unten), neben der Übereinstimmung des Graphen aus dem MD-CNDO/S-Verfahren (Abb. 86, unten), so dass einerseits erneut die Schwierigkeit von OM2 mit dieser Substanz offen gelegt und andererseits dem Spirolacton **20** (nun endgültig und) eindeutig die (*R*)-Konfiguration zugewiesen wurde.

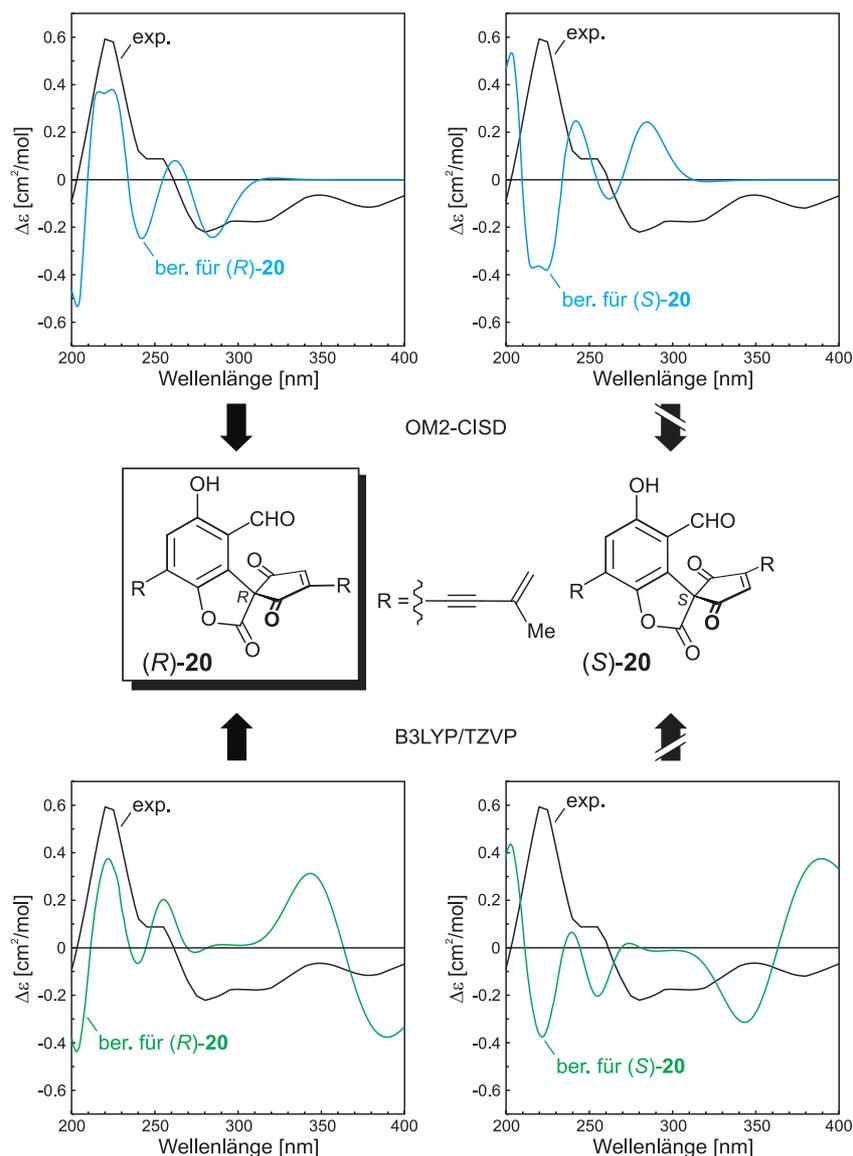


Abb. 87. Zuordnung der absoluten Konfiguration von Ochroleucin A<sub>1</sub> (**20**) durch Vergleich des experimentellen CD-Spektrums mit den für (*R*)- und (*S*)-**20** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-OM2-CISD- (oben) und des BM-B3LYP/TZVP-Ansatzes (unten).

Mit der Bestimmung der absoluten Konfiguration des stereogenen Zentrums von **20** war zwar die eigentliche Fragestellung geklärt worden, eine erstaunliche Diskrepanz ergab sich

aber hinsichtlich der Vorzugsgeometrie. Hatte die Konformationsanalyse auf B3LYP/6-31G\*-Niveau das erwartete Vorliegen der H-Brücke zwischen dem Proton der OH-Funktion und dem Aldehyd-Sauerstoff noch eindeutig bestätigt (Abb. 85), so konnte im  $^1\text{H-NMR}$  keine für die Gegenwart einer solchen Wechselwirkung typische chemische Verschiebung detektiert werden.<sup>[178]</sup> Deswegen war als Vorzugskonformation eine Struktur angenommen worden, in der sowohl der 5-OH- als auch der 4-CHO-Substituent um  $180^\circ$  gedreht auftreten. Kraftfeld-Rechnungen – durchgeführt im Arbeitskreis von Prof. W. Steglich – hatten darüber hinaus eine Ausrichtung der Carbonyl-Gruppe auf die Keto-Funktion an C-2' oder C-5' ergeben,<sup>[179]</sup> was mit dem Vorliegen einer  $n-\pi^*$ -Interaktion zwischen diesen Funktionalitäten erklärt worden war.

Eine entsprechende Orientierung des Sauerstoffs der 4-CHO-Gruppe in Richtung C-2' bzw. C-5' ließ sich zwar in den PM3-erhaltenen Minimumstrukturen finden, diese Geometrien lagen jedoch energetisch mehr als 4 kcal/mol über dem globalen Minimum und somit außerhalb des relevanten Energie-Bereichs. Bei der anschließenden Optimierung mit B3LYP/6-31G\* kehrte allerdings die jeweils um etwa  $45^\circ$  gedrehte Aldehyd-Funktion in die Ebene zurück (Diederwinkel  $0^\circ$ ) – gleichbedeutend mit dem Verschwinden der postulierten  $n-\pi^*$ -Interaktion, die offenbar mit dem höherwertigen DFT-Ansatz nicht erhalten wurde – und die zugehörige Minimumgeometrie (Abb. 88) war energetisch nun sogar 5.2 kcal/mol gegenüber der zuvor erhaltenen globalen Minimumstruktur mit H-Brücke (Abb. 85) benachteiligt.

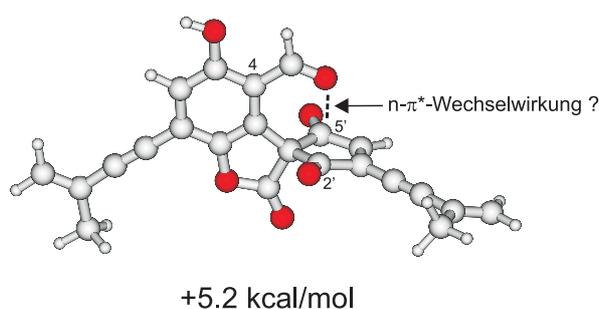


Abb. 88. Berechnete (B3LYP/6-31G\*) Minimumstruktur von (*R*)-**20** ohne H-Brücke.

Somit bleibt festzuhalten, dass die in der Kraftfeld-Rechnung erhaltene Struktur semiempirisch zwar ebenfalls gefunden wurde, allerdings im bei Raumtemperatur energetisch irrelevanten Bereich, während der genauere DFT-Ansatz keine derartige Wechselwirkung feststellte. Trotzdem hat das Ergebnis der  $^1\text{H-NMR}$ -Messung Bestand, so dass tatsächlich ein Lösungsmittelleffekt als Erklärung für diese Erscheinung herangezogen werden muss, zumal auch die Strukturoptimierungen (nur) in der Gasphase erfolgten.

**Ochroleucin A<sub>2</sub> (21):** Eine weitere Eigenschaft des Ochroleucins A<sub>1</sub> (20) ist seine Labilität, die sich darin äußert, dass es sich selbst im festen Zustand bei  $-20\text{ °C}$  und unter Argon-Atmosphäre in das thermodynamisch stabilere, tiefrote Ochroleucin A<sub>2</sub> (21) umwandelt. Die Konstitution des Dilactons 21 war im Arbeitskreis von Prof. W. Steglich mithilfe von NMR-Verfahren bestimmt worden (Abb. 89), allerdings bedurfte noch die Frage nach dem Vorliegen der (*E*)- oder (*Z*)-Konfiguration an der die beiden Lacton-Ringe verknüpfenden Doppelbindung der Klärung. Da 21 eine Spiegelebene und folglich keine chiroptischen Eigenschaften besitzt, musste man sich bei der Lösung der Problemstellung auf die energetische Komponente konzentrieren.

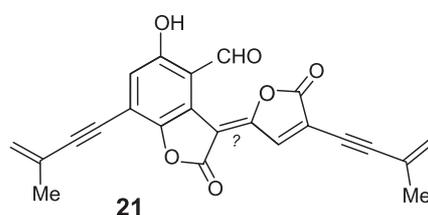


Abb. 89. Konstitution von 21. Dargestellt ist das (*E*)-Diastereomer.

Zunächst wurden (*E*)- und (*Z*)-21 je einer Konformationsanalyse auf PM3-Niveau unterworfen, woraus die globale Minimumstruktur von (*E*)-21 energetisch um 4.8 kcal/mol gegenüber dem (*Z*)-Diastereomer bevorzugt hervorging. Bei der Nachoptimierung der beiden Minima mittels B3LYP/6-31G\* vergrößerte sich die Energiedifferenz sogar auf 7.9 kcal/mol zugunsten von (*E*)-21 (Abb. 90).

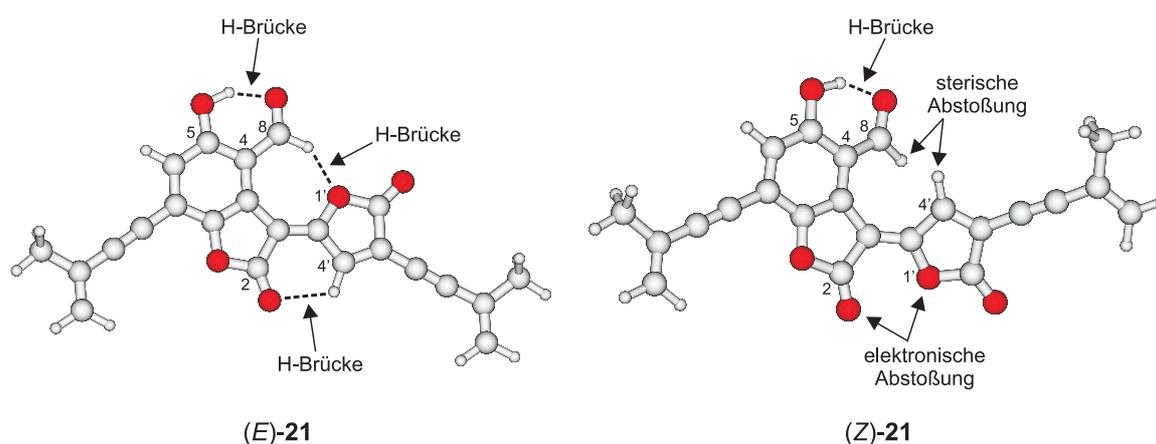


Abb. 90. Berechnete (B3LYP/6-31G\*) Minimumstrukturen von (*E*)- und (*Z*)-21.

Dies lässt sich anschaulich dadurch erklären, dass das (*E*)-Diastereomer die Möglichkeit der Ausbildung dreier H-Brücken bietet (Abb. 90, links), nämlich zwischen dem 5-OH-Proton

und dem Sauerstoff der Aldehyd-Gruppe an C-4, zwischen dem (Aldehyd-)Wasserstoff an C-8 und dem 1'-Lacton-Sauerstoff sowie zwischen dem H-Atom an C-4' und dem Sauerstoff der Carbonyl-Funktion an C-2. Im (*Z*)-konfigurierten Stereoisomer fallen dagegen die beiden letztgenannten Wasserstoff-Brücken nicht nur weg, sondern werden durch eine sterische Abstoßung zwischen den Protonen an C-8 und C-4' sowie eine COULOMB-Abstoßung zwischen den freien Elektronenpaaren des Carbonyl-Sauerstoffs an C-2 und des 1'-Lacton-Sauerstoffs ersetzt (Abb. 90, rechts).

Als Folge dieser stereoelektronisch ungünstigen Anordnung geht in (*Z*)-**21** die Planarität des  $\pi$ -konjugierten Systems verloren und die beiden Lacton-Ringe sind gegeneinander um gut  $7^\circ$  verdrillt, während die Aldehyd-Funktion sogar um mehr als  $13^\circ$  aus der durch das Ringsystem aufgespannten Ebene herausragt.

Insgesamt lässt sich daraus folgern, dass (*E*)-**21** energetisch deutlich bevorzugt und somit das thermodynamisch stabilere Diastereomer des Ochroleucins A<sub>2</sub> (**21**) ist. Die energetische Benachteiligung des Ochroleucins A<sub>1</sub> (**20**) wiederum zeigt anschaulich der Vergleich der B3LYP/6-31G\*-berechneten Bildungsenthalpien von **20** und **21** (Tab. 26), der selbst die thermodynamische Präferenz von (*Z*)-**21** gegenüber der Ausgangsverbindung offen legt.

Tabelle 26. Bildungsenthalpien der B3LYP/6-31G\*-berechneten globalen Minimumstrukturen von **20**, (*Z*)- und (*E*)-**21**.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]
<b>20</b>	-838389.04	0.00
( <i>Z</i> )- <b>21</b>	-838393.04	-4.00
( <i>E</i> )- <b>21</b>	-838400.94	-11.90

Die Frage, welches Diastereomer von **21** nun das Umlagerungsprodukt ist, wird natürlich wesentlich durch die Höhe(n) der Aktivierungsbarriere(n) und zunächst nicht durch die Bildungsenthalpien bestimmt. Die oben beschriebene hohe Geschwindigkeit der Abreaktion von **20** lässt allerdings auf das gänzliche Fehlen einer kinetischen Hemmung schließen, das Auftreten nur eines Signalsatzes in den NMR-Spektren auf die Bildung nur eines Diastereomers von **21**, bei dem es sich auch um das thermodynamisch günstigere (*E*)-**21** handeln sollte, da schon dessen Entstehung stereoelektronisch bevorzugt ist.<sup>[22]</sup> Das Vorliegen der (*E*)-Konfiguration wird auch durch den NMR-Datensatz des Dilacton-Restes von **21** bestätigt, der denjenigen anderer konfigurativer aufgeklärter Dilactone aus Pilzen entspricht.<sup>[180]</sup>

**Ochroleucin B (22):** Die zweite im Arbeitskreis von Prof. W. Steglich aus *Russula ochroleuca* isolierte, gelbliche Verbindung erwies sich, im Gegensatz zu **20**, als Basen-stabil und erhielt den Trivialnamen Ochroleucin B (**22**). Die Konstitutionsbestimmung mittels NMR-Techniken resultierte in einem annelierten Ringsystem, das ein Halbacetal sowie eine Cyclopentenon-Einheit beinhaltet (Abb. 91). Allerdings enthielt **22** auch zwei stereogene Zentren, deren absolute Konfiguration es noch aufzuklären galt.

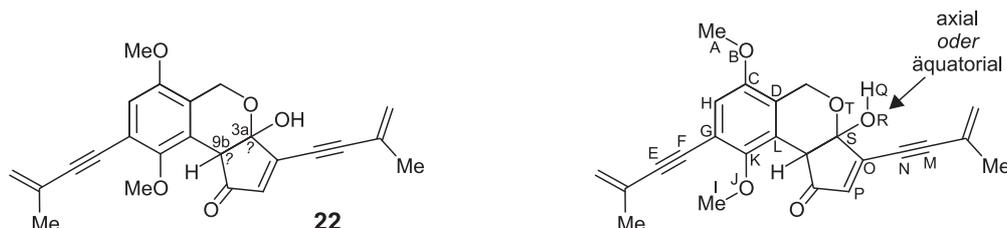


Abb. 91. Konstitution von **22** und Definition der Reaktionskoordinaten für die Konformationsanalysen.

Da zudem auch die relative Konfiguration der asymmetrisch substituierten C-Atome unbekannt war, mussten zwei separate Rechenansätze durchgeführt werden, um alle vier möglichen Stereoisomere abzudecken. In der ersten Konformationsanalyse wurde (3a*S*,9b*S*)-**22** auf PM3-Niveau behandelt, indem man zunächst die flexiblen Gruppen der Verbindung in Form von Reaktionskoordinaten näher untersuchte (Abb. 91). Dabei zeigte sich, dass solche Konformationen mit (pseudo-)axial-ständiger 3a-OH-Funktion energetisch um mehr als 4 kcal/mol gegenüber ihren (pseudo-)äquatorialen Analoga benachteiligt waren und deshalb nicht weiter berücksichtigt zu werden brauchten. Insgesamt lieferte die Betrachtung des Konformationsraumes 50 relevante Minimumgeometrien (Tab. 27).

Tabelle 27. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel<sup>[a]</sup> der PM3-berechneten relevanten Minimumstrukturen von (3a*S*,9b*S*)-**22**.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[IJKL] [°]	[QRST] [°]
<b>22</b> <sub>1</sub>	-29.2	0.0	-157.9	-117.6	-121.6
<b>22</b> <sub>2</sub>	-29.1	0.1	-160.0	79.9	-125.4
<b>22</b> <sub>3</sub>	-29.0	0.2	163.3	-117.6	-121.2
<b>22</b> <sub>4</sub>	-29.0	0.2	162.0	80.1	-125.0
<b>22</b> <sub>5</sub>	-28.7	0.5	-109.7	-118.3	-122.5
<b>22</b> <sub>6</sub>	-28.6	0.6	-160.0	104.8	-125.1
<b>22</b> <sub>7</sub>	-28.5	0.7	161.6	104.9	-124.7
<b>22</b> <sub>8</sub>	-28.5	0.7	-110.9	79.6	-126.4

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[IJKL] [°]	[QRST] [°]
<b>22</b> <sub>9</sub>	-28.4	0.8	-158.4	-99.7	-121.3
<b>22</b> <sub>10</sub>	-28.4	0.8	112.4	-118.2	-121.1
<b>22</b> <sub>11</sub>	-28.4	0.8	113.2	79.9	-124.9
<b>22</b> <sub>12</sub>	-28.4	0.8	88.8	-118.4	-121.0
<b>22</b> <sub>13</sub>	-28.4	0.8	-158.7	79.9	168.5
<b>22</b> <sub>14</sub>	-28.4	0.8	91.0	79.7	-124.9
<b>22</b> <sub>15</sub>	-28.3	0.9	-156.6	-117.5	169.8
<b>22</b> <sub>16</sub>	-28.2	1.0	-172.1	-99.6	-121.0
<b>22</b> <sub>17</sub>	-28.2	1.0	162.6	80.1	169.1
<b>22</b> <sub>18</sub>	-28.2	1.0	-81.6	-100.3	-122.0
<b>22</b> <sub>19</sub>	-28.0	1.2	-110.1	106.5	-126.1
<b>22</b> <sub>20</sub>	-28.0	1.2	164.0	-117.4	170.4
<b>22</b> <sub>21</sub>	-27.9	1.3	113.0	106.0	-124.6
<b>22</b> <sub>22</sub>	-27.9	1.3	-107.8	-118.1	168.2
<b>22</b> <sub>23</sub>	-27.9	1.3	-110.0	-99.9	-122.1
<b>22</b> <sub>24</sub>	-27.9	1.3	-108.7	79.7	167.1
<b>22</b> <sub>25</sub>	-27.9	1.3	-158.8	104.5	168.0
<b>22</b> <sub>26</sub>	-27.9	1.3	90.1	106.2	-124.5
<b>22</b> <sub>27</sub>	-27.7	1.5	162.1	104.5	168.6
<b>22</b> <sub>28</sub>	-27.6	1.6	112.7	79.8	169.2
<b>22</b> <sub>29</sub>	-27.6	1.6	88.9	79.7	168.8
<b>22</b> <sub>30</sub>	-27.5	1.7	113.9	-99.6	-120.7
<b>22</b> <sub>31</sub>	-27.5	1.7	92.1	-99.9	-120.7
<b>22</b> <sub>32</sub>	-27.4	1.8	-108.1	106.2	166.6
<b>22</b> <sub>33</sub>	-27.4	1.8	112.1	-118.0	170.6
<b>22</b> <sub>34</sub>	-27.4	1.8	87.4	-118.3	170.2
<b>22</b> <sub>35</sub>	-27.4	1.8	-157.1	-99.4	170.9
<b>22</b> <sub>36</sub>	-27.3	1.9	-81.1	-99.9	168.4
<b>22</b> <sub>37</sub>	-27.2	2.0	-169.9	-99.4	171.2
<b>22</b> <sub>38</sub>	-27.2	2.0	-156.3	-117.0	80.6
<b>22</b> <sub>39</sub>	-27.1	2.1	112.7	105.6	168.7
<b>22</b> <sub>40</sub>	-27.1	2.1	88.0	105.8	168.3
<b>22</b> <sub>41</sub>	-27.0	2.2	-108.1	-99.6	169.3
<b>22</b> <sub>42</sub>	-26.9	2.3	164.4	-116.9	79.9
<b>22</b> <sub>43</sub>	-26.8	2.4	-107.0	-117.6	82.1
<b>22</b> <sub>44</sub>	-26.4	2.8	113.6	-99.4	171.9
<b>22</b> <sub>45</sub>	-26.4	2.8	89.6	-99.6	171.4
<b>22</b> <sub>46</sub>	-26.2	3.0	86.3	-117.8	80.7
<b>22</b> <sub>47</sub>	-26.2	3.0	112.2	-117.6	80.5

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[IJKL] [°]	[QRST] [°]
<b>22</b> <sub>48</sub>	-26.2	3.0	-156.9	-99.1	79.7
<b>22</b> <sub>49</sub>	-26.2	3.0	-80.6	-99.6	81.4
<b>22</b> <sub>50</sub>	-26.0	3.2	-169.3	-99.0	79.3

<sup>[a]</sup> Die Diederwinkel [EFGH] und [MNOP] sind nicht gesondert aufgeführt, da für die Methylbutenyl-Reste nur die beiden (erwarteten) Werte 0° und 180° erhalten wurden.

In der globalen Minimumstruktur (**22**<sub>1</sub>; Abb. 92) mit äquatorialer Stellung der 3a-Hydroxy-Funktion sind die beiden Methoxy-Gruppen an C-6 und C-9 so angeordnet, dass sie jeweils (schwache) H-Brücken ausbilden können, im ersten Fall zwischen dem 6-OMe-Sauerstoff und dem äquatorialen 5-H, im zweiten Fall wechselseitig zwischen dem 9-OMe-Sauerstoff und 9b-H einerseits sowie zwischen einem Methoxy-Wasserstoff und dem Carbonyl-Sauerstoff an C-1 andererseits. Eine weitere Wasserstoff-Brücke tritt zwischen dem 3a-OH-Proton und dem 4-Halbacetal-Sauerstoff auf. Die beiden Methylbutenyl-Gruppen an C-3 und C-8 liegen erwartungsgemäß in der  $\pi$ -Ebene des Cyclopentenon- bzw. des Phenyl-Rings, an den sie jeweils gebunden sind.

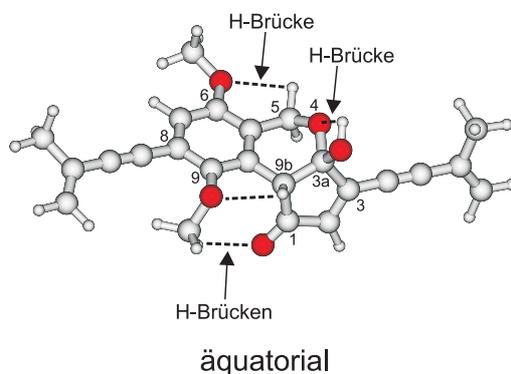


Abb. 92. Berechnete (PM3) globale Minimumstruktur von (3a*S*,9b*S*)-**22**.

Der Wegfall der dominierenden H-Brücke zwischen 3a-OH und 4-O (erstmal in **22**<sub>13</sub>) ist mit einem Energieanstieg von 0.8 kcal/mol, das Verschwinden derjenigen zwischen einem 9-OMe-Wasserstoff und der 1-CO-Gruppe dagegen nur mit der marginalen Erhöhung von 0.1 kcal/mol verbunden.

Bei den anschließenden CD-Berechnungen war man aufgrund der großen Anzahl an Minimumstrukturen auf die Verwendung semiempirischer Ansätze beschränkt. Das CNDO/S-Verfahren lieferte dabei allerdings, im Vergleich zum Experiment, unzuordenbare Spektren (nicht gezeigt), was einerseits ein Hinweis auf das Versagen der Methode für **22** hätte sein

können, andererseits aber auch auf das Vorliegen eines anderen Diastereomers zurückzuführen gewesen wäre. Letztere Möglichkeit entfiel jedoch gleich nach Erhalt des Ergebnisses der OM2-CIS-Rechnung, die zwar um 20 nm blau-verschobene Spektren lieferte, welche allerdings nach Korrektur eine ausgesprochen gute Übereinstimmung zwischen dem (3a*S*,9b*S*)-Diastereomer von **22** und der gemessenen CD-Kurve und ein spiegelbildliches Verhalten für (3a*R*,9b*R*)-**22** erbrachten (Abb. 93).

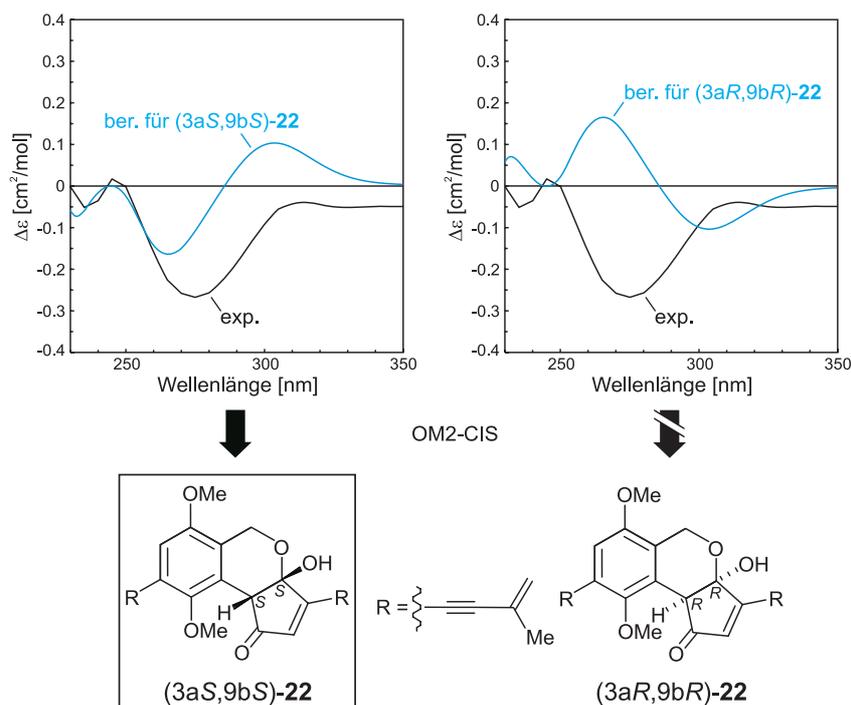


Abb. 93. Vergleich des experimentellen CD-Spektrums von Ochroleucin B (**22**) mit den für (3a*S*,9b*S*)- und (3a*R*,9b*R*)-**22** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-OM2-CIS-Ansatzes.

Bevor eine mögliche Zuordnung der Absolutkonfiguration von **22** getroffen werden konnte, galt es noch das andere, diastereomere Enantiomerenpaar zu untersuchen. Deshalb wurde nun (3a*S*,9b*R*)-**22** einer Konformationsanalyse mittels PM3 unterzogen, wobei die gleichen Molekülteile wie beim *cis*-Isomer betrachtet wurden (Abb. 91), diesmal aber die (pseudo-)äquatoriale Konformation der 3a-OH-Gruppe kein Minimum auf der Potenzialfläche besaß. Diese Untersuchung von (3a*S*,9b*R*)-**22** resultierte in 41 relevanten Minimumgeometrien (Tab. 28).

In der globalen Minimumstruktur des *trans*-Isomers (**22**<sub>1</sub>; Abb. 94) sind aus sterischen Gründen nun nahezu alle H-Brücken, die noch bei *cis*-**22** beobachtet werden konnten (Abb. 92), verschwunden, allein diejenige zwischen dem 6-OMe-Sauerstoff und dem äquato-

rialen 5-H kann noch diskutiert werden. Die zusätzlich ungünstige Verknüpfung des Pyran mit dem Cyclopentenon-Ring äußert sich in einer energetischen Differenz der beiden Minimumgeometrien in Höhe von 16.7 kcal/mol, so dass *cis*-**22** das thermodynamisch klar bevorzugte Diastereomer ist.

Tabelle 28. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel<sup>[a]</sup> der PM3-berechneten relevanten Minimumstrukturen von (3*aS*,9*bR*)-**22**.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[IJKL] [°]	[QRST] [°]
<b>22</b> <sub>1</sub>	-12.5	0.0	-79.7	-115.2	53.9
<b>22</b> <sub>2</sub>	-12.3	0.2	-154.2	-114.5	52.9
<b>22</b> <sub>3</sub>	-12.3	0.2	-156.9	-114.2	-48.4
<b>22</b> <sub>4</sub>	-12.1	0.4	-105.0	-114.9	53.9
<b>22</b> <sub>5</sub>	-12.1	0.4	-78.5	-115.2	-43.8
<b>22</b> <sub>6</sub>	-12.1	0.4	-164.5	-114.5	52.8
<b>22</b> <sub>7</sub>	-12.1	0.4	-169.6	-114.1	-48.7
<b>22</b> <sub>8</sub>	-11.8	0.7	-158.6	112.2	-54.0
<b>22</b> <sub>9</sub>	-11.8	0.7	-107.2	-114.8	-45.8
<b>22</b> <sub>10</sub>	-11.7	0.8	-78.6	113.7	57.4
<b>22</b> <sub>11</sub>	-11.6	0.9	-174.1	112.0	-54.3
<b>22</b> <sub>12</sub>	-11.6	0.9	-77.3	114.0	-49.7
<b>22</b> <sub>13</sub>	-11.6	0.9	-155.9	111.5	56.5
<b>22</b> <sub>14</sub>	-11.6	0.9	-79.9	-115.0	168.6
<b>22</b> <sub>15</sub>	-11.5	1.0	-158.2	110.2	-126.2
<b>22</b> <sub>16</sub>	-11.5	1.0	-154.5	-114.2	172.3
<b>22</b> <sub>17</sub>	-11.5	1.0	-156.2	111.0	174.3
<b>22</b> <sub>18</sub>	-11.5	1.0	-156.5	-114.3	-124.1
<b>22</b> <sub>19</sub>	-11.5	1.0	-79.0	112.6	170.5
<b>22</b> <sub>20</sub>	-11.4	1.1	-168.3	111.1	56.2
<b>22</b> <sub>21</sub>	-11.4	1.1	-173.7	110.1	-125.6
<b>22</b> <sub>22</sub>	-11.4	1.1	-104.1	113.5	57.7
<b>22</b> <sub>23</sub>	-11.3	1.2	88.2	-115.3	-49.2
<b>22</b> <sub>24</sub>	-11.3	1.2	-107.1	113.7	-51.6
<b>22</b> <sub>25</sub>	-11.3	1.2	-169.6	110.8	174.8
<b>22</b> <sub>26</sub>	-11.3	1.2	-165.3	-114.1	172.6
<b>22</b> <sub>27</sub>	-11.3	1.2	-169.5	-114.2	-123.5
<b>22</b> <sub>28</sub>	-11.3	1.2	-106.3	-114.7	169.9
<b>22</b> <sub>29</sub>	-11.2	1.3	87.8	-115.6	52.5
<b>22</b> <sub>30</sub>	-11.2	1.3	-106.0	112.4	171.8
<b>22</b> <sub>31</sub>	-11.2	1.3	-78.3	111.8	-129.0

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	[ABCD] [°]	[IJKL] [°]	[QRST] [°]
<b>22</b> <sub>32</sub>	-11.2	1.3	-79.1	-115.3	-126.9
<b>22</b> <sub>33</sub>	-11.0	1.5	91.8	113.7	-54.6
<b>22</b> <sub>34</sub>	-11.0	1.5	-109.9	-114.9	-126.4
<b>22</b> <sub>35</sub>	-11.0	1.5	-110.3	111.6	-128.4
<b>22</b> <sub>36</sub>	-10.8	1.7	115.7	111.4	-125.5
<b>22</b> <sub>37</sub>	-10.7	1.8	112.3	112.0	175.6
<b>22</b> <sub>38</sub>	-10.7	1.8	100.1	112.4	174.3
<b>22</b> <sub>39</sub>	-10.7	1.8	90.6	113.1	56.4
<b>22</b> <sub>40</sub>	-10.6	1.9	116.5	-114.9	-123.2
<b>22</b> <sub>41</sub>	-10.5	2.0	90.2	-115.2	173.0

<sup>[a]</sup> Die Diederwinkel [EFGH] und [MNOP] sind nicht gesondert aufgeführt, da für die Methylbutenyl-Reste nur die beiden (erwarteten) Werte 0° und 180° erhalten wurden.

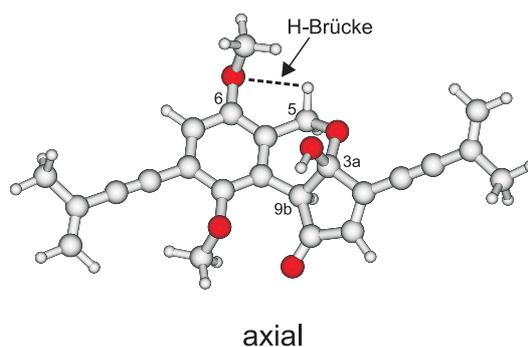


Abb. 94. Berechnete (PM3) globale Minimumstruktur von (3aS,9bR)-**22**.

Bei den nun folgenden CD-Berechnungen hatte die CNDO/S-Methode mit den gleichen Problemen zu kämpfen, die auch schon bei *cis*-**22** aufgetreten waren, d.h. es ergaben sich keine aussagekräftigen Vergleiche mit den experimentellen Spektren (nicht gezeigt), so dass endgültig das Versagen des semiempirischen Ansatzes für diese Substanz feststand. Das OM2-Verfahren (mit CIS-Rechnung) lieferte dagegen erneut um 20 nm blau-verschobene Kurven, der anschließende Vergleich mit dem gemessenen CD-Spektrum offenbarte ein gegenläufiges Verhalten für (3aS,9bR)-**22** und weitgehend übereinstimmende Graphen für (3aR,9bS)-**22** (Abb. 95), lediglich das Minimum bei etwa 235 nm war deutlich zu intensiv berechnet.

Daraus ließ sich zunächst einmal ableiten, dass C-9b (*S*)-konfiguriert ist, da sowohl das CD-Spektrum des (3aS,9bS)- als auch dasjenige des (3aR,9bS)-Diastereomers mit der experimentellen Kurve übereinstimmte. Die geringfügig bessere Entsprechung im Falle von

(3a*S*,9b*S*)-**22** sollte dagegen, auf semiempirischem Rechenniveau, nicht zu einer definitiven Aussage hinsichtlich der absoluten Konfiguration von C-3a verleiten, dessen Zuordnung auch sicherlich schwieriger ausfällt, da es nur einem Chromophor benachbart ist, während C-9b vicinal zu beiden konjugierten Doppelbindungssystemen steht.

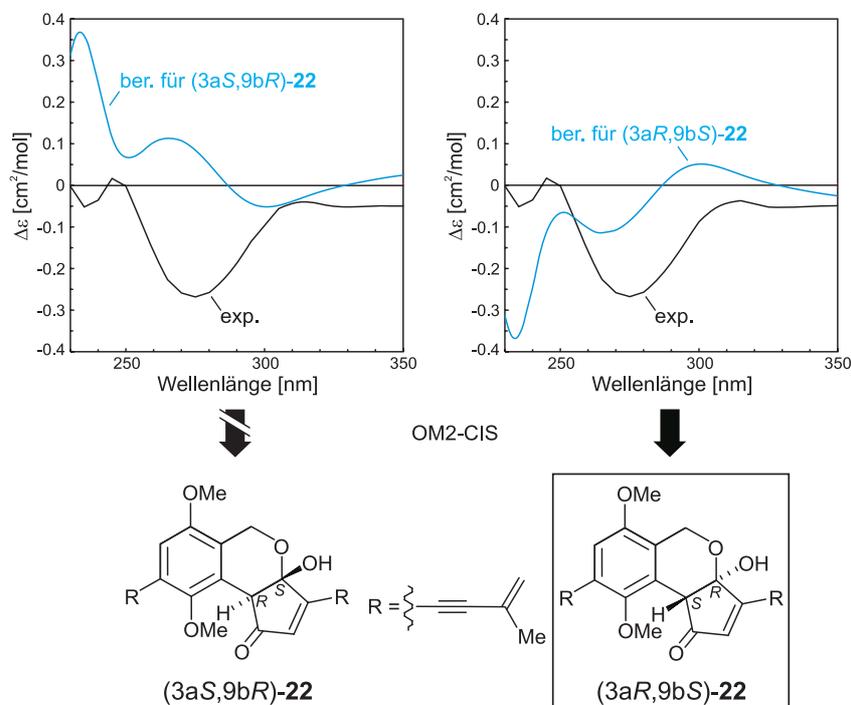


Abb. 95. Vergleich des experimentellen CD-Spektrums von Ochroleucin B (**22**) mit den für (3a*S*,9b*R*)- und (3a*R*,9b*S*)-**22** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-OM2-CIS-Ansatzes.

Noch bevor weitere rechnerische Anstrengungen mit dem Ziel auch C-3a konfiguratив aufzuklären unternommen wurden, lieferten biosynthetische Überlegungen die Lösung. Aus dem gemeinsamen Auftreten der Ochroleucine A<sub>1</sub> (**20**) und B (**22**) lässt sich nämlich eine enge biogenetische Verwandtschaft ableiten, in der **20** die Vorstufe zu **22** ist (Abb. 96). Im ersten Schritt der Reaktionssequenz wird dabei die Aldehyd-Gruppe des (*R*)-konfigurierten Ochroleucins A<sub>1</sub> (**20**) zum primären Alkohol reduziert, der dann nucleophil die Carbonyl-Funktion an C-2' (Weg A) oder diejenige an C-5' (Weg B), unter Bildung der Halbacetale (*S*)-**31a** oder (*R*)-**31b**, angreift. Hydrolytische Öffnung der Lactonringe führt zu den β-Ketocarbonsäuren **32a** bzw. **32b**, die nach Decarboxylierung in die Enole (*S*)-**33a** oder (*R*)-**33b** übergehen. Die anschließenden Tautomerisierungen, unter Rückbildung der Keto-Funktionen an C-1, werden nur unter enzymatischer Kontrolle diastereospezifisch ablaufen, ansonsten bleibt die absolute Konfiguration an C-9b jedoch jeweils unbestimmt. Eine abschließende Methylierung der phenylischen Hydroxy-Funktionen liefert Ochroleucin B, aller-

dings mit definierter (*S*)-Konfiguration an C-3a zu **22a** (Weg **A**) oder (*R*)-Konfiguration zu **22b** (Weg **B**). Allein die Konstitution von **22a**, also mit dem Methylbuteninyl-Rest an C-3 (und nicht an C-2), stimmt mit den erhaltenen NMR-Daten überein, so dass Weg **B** ausgeschlossen und C-3a somit eindeutig die (*S*)-Konfiguration zugewiesen werden kann.

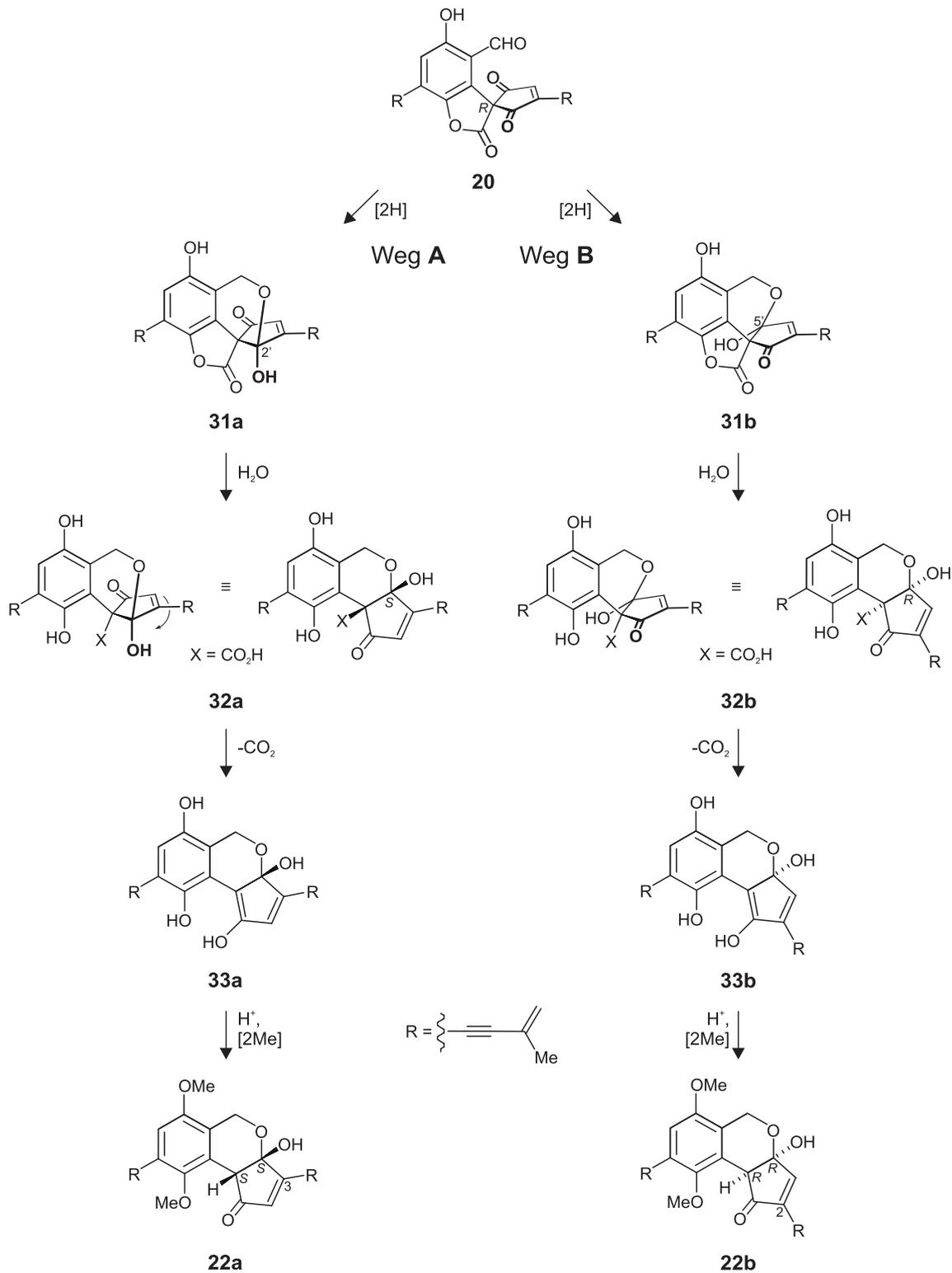


Abb. 96. Mechanistische Überlegungen zur Biosynthese von Ochroleucin B (**22a**) aus Ochroleucin A<sub>1</sub> (**20**).

Die aus diesen, rein mechanistischen, Überlegungen heraus noch unbestimmte absolute Konfiguration an C-9b war jedoch im Vorfeld eindeutig mithilfe der quantenchemischen CD-Rechnungen ebenfalls zu (*S*) aufgeklärt worden, so dass es sich bei dem Naturstoff Ochroleucin B (**22**) um das (3*aS*,9*bS*)-Diastereomer handelt. Dieses ist gleichzeitig auch das energetisch deutlich begünstigte *trans*-Isomer, so dass sich damit auch die Frage nach der Stabilität des Halbacetals **22** geklärt hat, müssten doch zur Isomerisierung mindestens 16.7 kcal/mol (PM3) aufgebracht werden.

#### 7.4. Isoplagiochin C (**23**)

Bioaktive Verbindungen können nicht nur tropischen Lianen, Pilzen oder Schwämmen entstammen, sondern auch den einfachsten Landpflanzen, den Moosen. Eine bemerkenswerte Substanzklasse stellen dabei die makrocyclischen Bisbibenzyle dar, die sich durch ihre anti-tumor-, antibakterielle und antimykotische Aktivität auszeichnen.<sup>[181]</sup> Ein interessanter, wenngleich schon länger bekannter Vertreter ist das Isoplagiochin C (**23**),<sup>[182]</sup> das erstmals aus dem Lebermoos *Plagiochila fruticosa* isoliert und konstitutionell aufgeklärt worden war (Abb. 97). Da **23** keine optische Aktivität gezeigt hatte, war die Substanz gar nicht erst als chiral erkannt worden, wenngleich die Verbindung formal zwei chirale Biarylachsen (zwischen den Ringen **AB** und **CD**) und zwei chirale Ebenen (zwischen **BC** und **DA**) enthält.

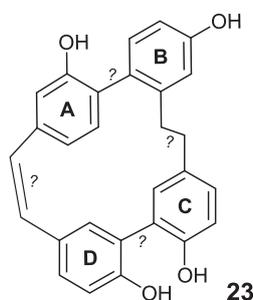


Abb. 97. Konstitution des makrocyclischen Bisbibenzyls **23**.

Diese anscheinend vorhandene konfigurative Labilität überraschte zunächst nicht, da beide Biarylachsen nur je zwei – zudem kleine – *ortho*-Substituenten, die Verbrückung zwischen **BC** sogar nur einen und diejenige zwischen **DA** überhaupt keine *ortho*-ständige Gruppe besaß. Umso bemerkenswerter war die Isolierung von optisch aktivem **23** aus *Lepidozia incurvata*<sup>[183]</sup> und *Herbertus sakurarii*,<sup>[184]</sup> eine Aufklärung der Absolutkonfiguration gelang jedoch nicht.<sup>[185]</sup> Kürzlich wurde im Arbeitskreis von Dr. A. Speicher (Saarbrücken) Isoplagiochin C (**23**) auch aus *Plagiochila deflexa* gewonnen, wies aber einen Drehwert mit entgegengesetztem Vorzeichen auf, so dass es an der Zeit war, endlich die Stereochemie dieser cyclischen

Bisbiaryle zu untersuchen und die absolute Konfiguration aufzuklären.<sup>[23,186]</sup> Dieses Ziel wurde daraufhin von Dr. J. Mühlbacher aus unserem Arbeitskreis mit dem – für diese hochflexible Verbindung sicherlich gut geeigneten – MD-Ansatz erreicht,<sup>[187]</sup> die dabei getroffene Konfigurationszuordnung sollte aber Rahmen dieser Arbeit unter Verwendung des BM-Verfahrens, also auf höherem theoretischem Niveau, (wenn möglich) eine Bestätigung erfahren.

Zuerst galt zu untersuchen, wodurch die (messbare) molekulare Chiralität hervorgerufen wird, d.h. welches der Stereoelemente bei Raumtemperatur (wider Erwarten) stabil ist. NMR-Messungen im Temperatur-Bereich von  $-70$  bis  $+100$  °C hatten stets den gleichen Signalsatz ergeben, was bedeutete, dass entweder nur ein Diastereomer vorlag – gleichbedeutend mit der Stabilität aller vorhandenen Chiralitätselemente – oder dass zumindest ein Stereoelement stabil ist und folglich die übrigen im betrachteten Temperatur-Intervall im thermodynamischen Gleichgewicht vorliegen. Erstgenannte Möglichkeit wurde dabei als eher unwahrscheinlich angesehen, da man grundsätzlich keinem der vier stereogenen Elemente eine konfigurative Stabilität, erst recht nicht bis  $100$  °C zugetraut hätte. Somit musste der „stereochemische Anker“ gefunden werden, wobei der aussichtsreichste Kandidat die **AB**-Biaryl-Achse war.

Das weitere Vorgehen bestand nun in der Bestimmung der Rotations- bzw. Atrop-Diastereomerisierungsbarrieren. Dabei verzichtete man jedoch, aufgrund der hohen Flexibilität einer Ethyl-Verknüpfung sowie der Tatsache, dass die  $C_2$ -Einheit nicht dem Chromophor angehört, auf die Untersuchung derjenigen zwischen **BC**. Für die übrigen drei, **AB**, **CD** und **DA**, bestimmte man nun mittels AM1 die Übergangszustände der jeweiligen Diastereomerisierung, wobei in den Fällen der Biarylachsen (**AB** und **CD**) nur die jeweils sterisch weniger gehinderte der beiden Rotationsmöglichkeiten, die schließlich für die Barrierenhöhe ausschlaggebend ist, betrachtet wurde, während bei **DA** beide Rotationsrichtungen bedingt durch das Fehlen von *ortho*-Substituenten gleichberechtigt sein sollten. Der Vergleich mit den entsprechenden, AM1-optimierten Ausgangsgeometrien lieferte dann die zur jeweiligen Diastereomerisierung nötige Energie (Tab. 29).

Tabelle 29. Berechnete (AM1) Rotationsbarrieren in **23**.

Rotation <sup>[a]</sup>	TS $\Delta H^\ddagger$ [kcal/mol]
<b>AB</b>	27.5
<b>CD</b>	7.0
<b>DA</b>	5.1

<sup>[a]</sup> Bezogen auf die sterisch weniger gehinderte Rotationsmöglichkeit.

Die Größenordnungen der erhaltenen Rotationsbarrieren zeigten, dass tatsächlich nur die **AB**-Biarylachse konfiguratив stabil sein sollte, während die übrigen Stereoelemente in ihrem thermodynamischen Diastereomeren-Gleichgewicht vorliegen. Der deutliche Energieunterschied zwischen **AB** einerseits sowie **CD** und **DA** andererseits ist auch konform mit den im gesamten, durchaus großen Temperatur-Bereich konstanten NMR-Signalen. Ebenfalls durchgeführte kinetische Studien zu den Temperatur-abhängigen Racemisierungsraten von **23** ergaben eine Gesamt-Enantiomerisierungsbarriere von 24.3 kcal/mol,<sup>[188]</sup> ein Wert, der die rechnerische Voraussage durchaus bestätigt.

In dem nun anstehenden BM-Ansatz hatte sich folglich das Problem der Konfigurationszuordnung auf die Differenzierung zwischen Enantiomeren, (*P*<sub>AB</sub>)- oder (*M*<sub>AB</sub>)-**23**, reduziert. In der am Anfang stehenden Konformationsanalyse wurden alle flexiblen Molekülteile von (*P*<sub>AB</sub>)-**23** in Form definierter Reaktionskoordinaten auf PM3-Niveau untersucht (Abb. 98), woraus 28 relevante Minimumstrukturen resultierten (Tab. 30).

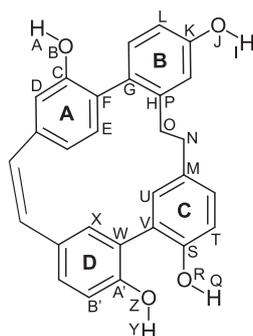


Abb. 98. Definition der Reaktionskoordinaten für die Konformationsanalyse von **23**.

Tabelle 30. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel der PM3-berechneten relevanten Minimumgeometrien von (*P*<sub>AB</sub>)-**23**.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\alpha^{[a]}$ [°]	$\beta^{[b]}$ [°]	$\gamma^{[c]}$ [°]	$\delta^{[d]}$ [°]	$\epsilon^{[e]}$ [°]	$\zeta^{[f]}$ [°]	$\eta^{[g]}$ [°]
<b>23</b> <sub>1</sub>	-71.1	0.0	177.9	-98.5	-0.4	-149.6	172.3	117.3	172.7
<b>23</b> <sub>2</sub>	-71.1	0.0	179.1	-98.1	-179.6	-149.6	172.3	117.3	172.6
<b>23</b> <sub>3</sub>	-70.5	0.6	177.6	-79.5	-1.0	150.8	170.9	120.6	171.2
<b>23</b> <sub>4</sub>	-70.5	0.6	178.9	-79.2	-179.1	150.7	170.8	120.7	171.3
<b>23</b> <sub>5</sub>	-70.3	0.8	179.1	-97.2	-0.3	-151.3	-171.5	-120.9	-170.3
<b>23</b> <sub>6</sub>	-70.3	0.8	-179.8	-96.9	-179.8	-151.4	-171.5	-120.9	-170.3
<b>23</b> <sub>7</sub>	-69.6	1.5	179.2	-92.0	-0.6	-155.0	2.1	130.7	-153.3
<b>23</b> <sub>8</sub>	-69.5	1.6	-179.6	-91.5	-179.6	-155.0	2.1	130.7	-153.2
<b>23</b> <sub>9</sub>	-69.3	1.8	177.9	-80.0	-1.2	155.3	1.6	132.5	-153.6

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\alpha^{[a]}$ [°]	$\beta^{[b]}$ [°]	$\gamma^{[c]}$ [°]	$\delta^{[d]}$ [°]	$\varepsilon^{[e]}$ [°]	$\zeta^{[f]}$ [°]	$\eta^{[g]}$ [°]
<b>23</b> <sub>10</sub>	-69.3	1.8	179.2	-79.7	-178.9	155.3	1.7	132.5	-153.4
<b>23</b> <sub>11</sub>	-69.2	1.9	178.6	-96.8	-179.5	-150.6	-175.1	117.7	2.4
<b>23</b> <sub>12</sub>	-69.2	1.9	177.4	-97.2	-0.5	-150.6	-175.1	117.7	2.4
<b>23</b> <sub>13</sub>	-69.1	2.0	177.4	-80.0	-179.3	155.2	-152.5	133.1	0.3
<b>23</b> <sub>14</sub>	-69.1	2.0	176.3	-80.2	-0.8	155.2	-152.3	133.0	0.4
<b>23</b> <sub>15</sub>	-68.8	2.3	0.2	-94.9	1.1	-150.1	172.5	117.4	172.5
<b>23</b> <sub>16</sub>	-68.8	2.3	177.9	-79.8	-1.2	151.9	3.8	121.4	-176.5
<b>23</b> <sub>17</sub>	-68.8	2.3	-0.9	-95.4	178.9	-149.9	172.6	117.3	172.5
<b>23</b> <sub>18</sub>	-68.7	2.4	179.1	-79.5	-178.9	151.9	3.9	121.4	-176.4
<b>23</b> <sub>19</sub>	-68.7	2.4	177.5	-79.8	-179.3	151.7	-176.0	121.0	1.8
<b>23</b> <sub>20</sub>	-68.6	2.5	176.2	-80.1	-0.8	151.7	-175.9	120.9	2.0
<b>23</b> <sub>21</sub>	-68.6	2.5	179.2	-95.4	-0.2	-152.9	-2.6	-121.8	177.2
<b>23</b> <sub>22</sub>	-68.5	2.6	179.9	-94.2	-179.5	-152.8	175.5	-120.9	-3.1
<b>23</b> <sub>23</sub>	-68.5	2.6	178.7	-94.6	-0.5	-152.8	175.3	-120.9	-3.3
<b>23</b> <sub>24</sub>	-68.5	2.6	-179.6	-95.0	-179.9	-153.0	-2.7	-121.8	177.1
<b>23</b> <sub>25</sub>	-68.2	2.9	0.3	-95.0	1.2	-151.5	-171.1	-120.8	-171.0
<b>23</b> <sub>26</sub>	-68.2	2.9	1.1	-79.1	0.6	150.5	171.5	120.6	171.0
<b>23</b> <sub>27</sub>	-68.1	3.0	-0.7	-95.4	178.8	-151.4	-171.1	-120.8	-171.1
<b>23</b> <sub>28</sub>	-68.1	3.0	0.1	-79.3	179.7	150.5	171.4	120.6	171.0

<sup>[a]</sup>  $\alpha$  = [ABCD]. <sup>[b]</sup>  $\beta$  = [EFGH]. <sup>[c]</sup>  $\gamma$  = [IJKL]. <sup>[d]</sup>  $\delta$  = [MNOP]. <sup>[e]</sup>  $\varepsilon$  = [QRST]. <sup>[f]</sup>  $\zeta$  = [UVWX].  
<sup>[g]</sup>  $\eta$  = [YZA'B'].

Die globale Minimumstruktur (**23**<sub>1</sub>; Abb. 98) weist wechselseitige (schwache) H-Brücken zwischen den Hydroxy-Funktionen an C-1 und C-1' sowie eine OH- $\pi$ -Wechselwirkung zwischen der 11'-OH-Gruppe und dem Aryl-Rest **B** auf.

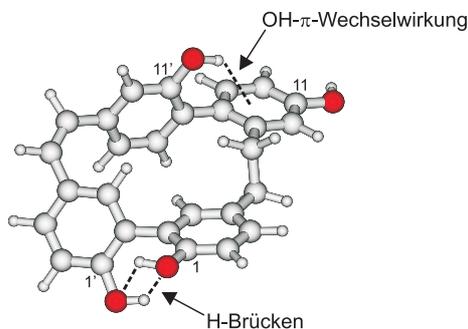


Abb. 99. Berechnete (PM3) globale Minimumstruktur von ( $P_{AB}$ )-**23**.

Der Wegfall einer der beiden H-Brücken (in **23**<sub>7</sub>) äußert sich in einem Energieanstieg von 1.5 kcal/mol, der relativ niedrig ausfällt, da durch gleichzeitige Variation des Diederwinkels an der benachbarten Achse die zweite Wasserstoff-Brücke intensiviert werden kann. Verschwinden dagegen alle beide, so beträgt die energetische Differenz zum globalen Minimum schon 4.3 kcal/mol, d.h. man befindet sich bereits außerhalb des bei Raumtemperatur relevanten Bereichs. Der Wegfall schließlich der OH- $\pi$ -Interaktion führt zu einer um 2.3 kcal/mol ungünstigeren Minimumstruktur (**23**<sub>15</sub>).

Zu den nun anstehenden CD-Rechnungen wurden wegen der Zahl an Minimumstrukturen die semiempirischen Standard-Verfahren CNDO/S und OM2-CIS herangezogen. Erstgenannter Ansatz lieferte dabei marginal rot-verschobene Spektren, deren Vergleich – nach Korrektur um 2 nm – mit der experimentellen CD-Kurve eine hervorragende Übereinstimmung für (*P*<sub>AB</sub>)-**23** und folglich ein perfektes Spiegelbild für (*M*<sub>AB</sub>)-**23** erbrachte (Abb. 100, oben). Damit ließ sich Isoplagiochin C (**23**), in Entsprechung des Ergebnisses der MD-basierenden CD-Kalkulationen von Dr. J. Mühlbacher,<sup>[187]</sup> eindeutig die (*P*)-Konfiguration an der konfigurativen stabilen **AB**-Achse zuordnen.

Im Gegensatz dazu ergaben die OM2-CIS-Rechnungen Spektren, deren Vergleiche keine Konfigurationszuweisung erlaubten (nicht gezeigt). Um trotzdem noch eine Bestätigung des CNDO/S-Ergebnisses zu erhalten, kombinierte man den OM2-Ansatz mit einer CISD-Kalkulation. Die sich nun ergebenden Kurven waren zwar um 25 nm blau-verschoben, ließen jedoch nach Korrektur einen vernünftigen Vergleich mit dem gemessenen CD-Graphen zu und zeigten die bestätigende Übereinstimmung zwischen (*P*<sub>AB</sub>)-**23** und dem Experiment (Abb. 100, unten), wenngleich die Qualität der CNDO/S-Gegenüberstellung nicht erreicht wurde.

Insgesamt bleibt aber festzuhalten, dass sowohl MD- als auch BM-Ansatz, Letzterer sogar mit zwei verschiedenen Methoden der CD-Simulation, dem aus *Plagiochila deflexa* isolierten Isoplagiochin C (**23**) zweifelsfrei die (*P*)-Konfiguration zuwies. Aufgrund der gegensätzlichen Drehwerte wurden somit ebenfalls die absoluten Konfigurationen dieser aus *Lepidozia incurvata* und *Herbertus sakuraii* stammenden Bisbibenzyle **23** zu (*M*) bestimmt. Die optische Inaktivität des aus *Plagiochila fruticosa* erhaltenen **23** lässt sich dagegen, wegen der doch ausgesprochen hohen konfigurativen Stabilität der **AB**-Biaryl-Achse, nur mit dem Vorliegen des Racemats in dieser Spezies erklären.

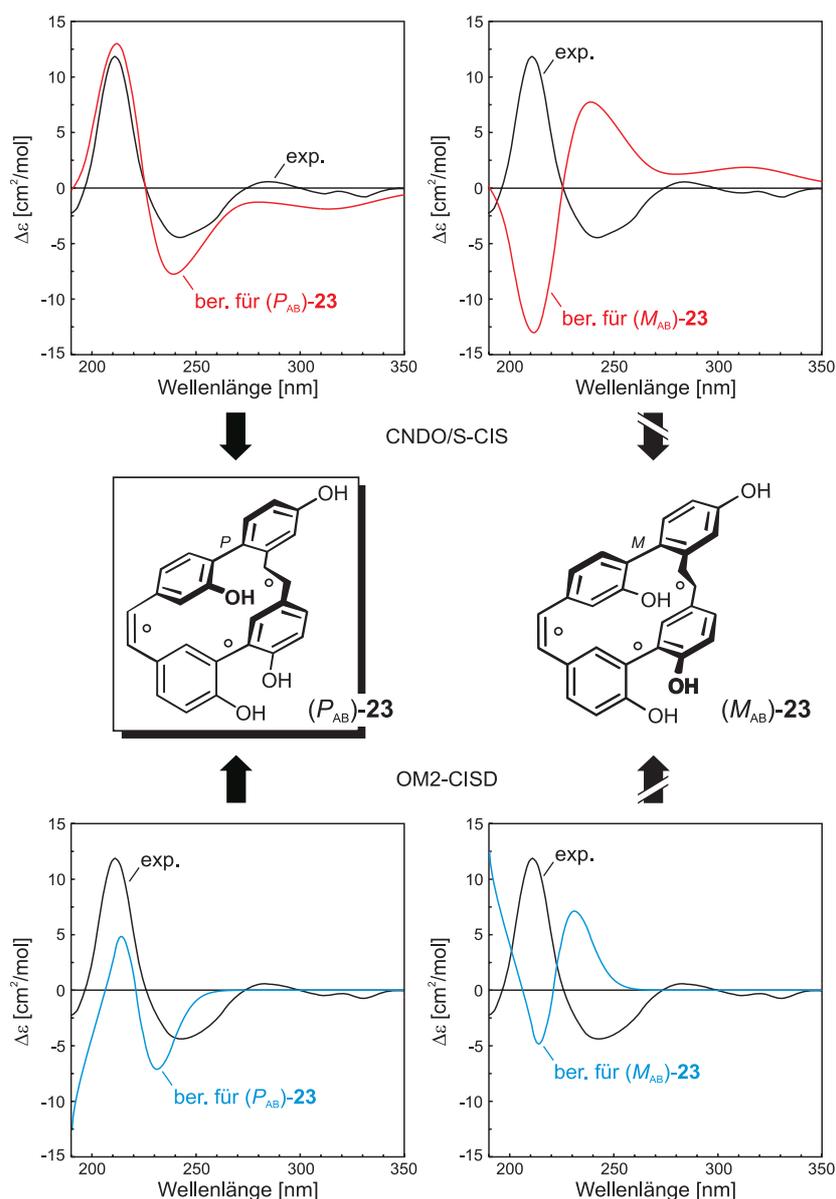


Abb. 100. Zuordnung der absoluten Konfiguration von Isoplagiochin C (**23**) durch Vergleich des experimentellen CD-Spektrums mit den für  $(P_{AB})$ - und  $(M_{AB})$ -**23** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-CNDO/S- (oben) und des BM-OM2-CISD-Ansatzes (unten).

## 7.5. Streptonigrin (**24**)

Eine weitere, äußerst bioaktive Substanz ist das erstmals bereits 1959 aus dem Bakterium *Streptomyces flocculus* isolierte Streptonigrin (**24**),<sup>[189]</sup> das durch seine ausgesprochen hohe Antitumor-Aktivität auffiel.<sup>[190]</sup> Obwohl das optisch aktive **24** konstitutionell schon 1963 aufgeklärt worden war (Abb. 101),<sup>[191]</sup> erfolgte die Zuweisung der Absolutkonfiguration der konfigurativen stabilen CD-Biaryl-Achse erst 1981<sup>[192]</sup> und wurde 1997<sup>[193]</sup> revidiert.<sup>[194]</sup>

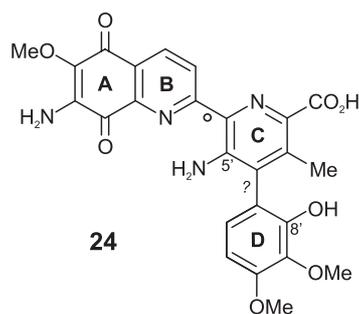


Abb. 101. Konstitution des optisch aktiven Streptonigrins (**24**).

Die erste Konfigurationszuweisung hatte sich dabei auf den kurzwelligen negativen CE der bei 245 nm auftretenden Bande konjugierter Biphenyle gestützt, der eine (*S*)- bzw. (*P*)-Konfiguration von **24** bedeuten würde.<sup>[192]</sup> Diese Aussage muss jedoch aus mehreren Gründen kritisch betrachtet werden: Zunächst ist das CD-Spektrum, welches wie oben interpretiert wird, nur bis etwa 245 nm abgebildet bzw. gemessen worden, weist allerdings in dem Wellenlängenbereich, auf den bei der Konfigurationsbestimmung Bezug genommen wird, einen deutlich positiven CE auf und ist somit widersprüchlich zum verfassten Text. Außerdem ist Streptonigrin (**24**) kein (symmetrisch substituiertes) Biphenyl, sondern eine axial-verknüpfte Verbindung bestehend aus einem Phenyl- und einem – um ein Chinolinchinon erweiterten – Pyridyl-Chromophor. Die Anwendung der *Exciton-Chirality*-Methode, auf die in der Publikation eventuell angespielt wird, ist also nicht erlaubt, bei Betrachtung der experimentellen CD-Kurve auch nicht (zweifelsfrei) möglich und interpretiert darüber hinaus immer den längerwelligen CE des Excitonen-Couplets. Ein solches wird dagegen bei 245 nm gar nicht erst beobachtet, auch wenn das zugehörige UV-Spektrum dort ein Maximum besitzt.

Die zweite, dazu konträre Konfigurationszuordnung 16 Jahre später tritt dagegen als die deutlich fundiertere auf, wenngleich auch sie, zumal empirisch, nicht zweifelsfrei ist und auch von den Autoren selbst so eingeschätzt wird.<sup>[193]</sup> So hatten diese die Nicht-Anwendbarkeit der *Exciton-Chirality*-Methode auf Streptonigrin (**24**) erkannt und deshalb mit *para*-Nitrobenzoesäure einen charakteristisch bei 260 nm absorbierenden, zusätzlichen Chromophor in 5'- und 8'-Position von **24** eingeführt. Im CD-Spektrum dieses Streptonigrin-Derivats war daraufhin ein (Excitonen-)Couplet beobachtet worden, dessen Wendepunkt mit dem Absorptionsmaximum der Benzoyl-Substituenten bei 260 nm zusammenfiel und das einen ersten negativen CE aufwies, woraus die (*R*)- bzw. (*M*)-Konfiguration für **24** selbst abgeleitet wurde. Auch bei diesem Ansatz gilt jedoch, dass die spektralen Daten nicht so eindeutig sind, dass die Konfigurationsbestimmung als unumstößlich angesehen werden kann.

Deshalb boten sich (besonders) hier quantenchemische CD-Rechnungen an, mit deren Hilfe endlich die absolute Konfiguration der seit fast 50 Jahren bekannten und synthetisch viel bearbeiteten<sup>[194]</sup> Verbindung zweifelsfrei aufgeklärt werden sollte.<sup>[195]</sup>

Bei der Untersuchung des Konformationsraumes von (*M*)-**24** dem BM-Ansatz folgend, wurde die zweite chirale Achse, **BC**, wegen der Gegenwart nur eines (kleinen) *ortho*-Substituenten, der 5'-NH<sub>2</sub>-Gruppe, als konfiguratив labil behandelt, in Übereinstimmung mit kristallographischen Daten,<sup>[196]</sup> die für den **C**-Ring eine zum **AB**-Fragment koplanare Anordnung ergeben hatten, so dass dieses Stereoelement – analog den labilen Achsen und helikalen Elementen des Isoplagiochins **C** (**23**) – in seinem thermodynamischen Gleichgewicht vorliegen sollte. Zur Konformationsanalyse auf PM3-Niveau wurden die (zahlreichen) flexiblen Gruppen und Reste in Form definierter Reaktionskoordinaten betrachtet (Abb. 102) und die jeweils auftretenden Minimumdiederwinkel (Tab. 31) im Anschluss permutiert.

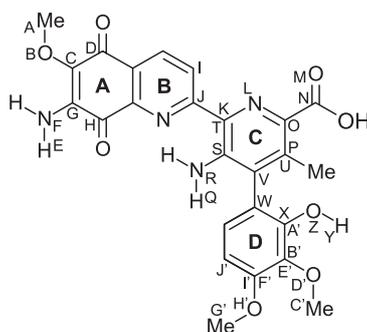


Abb. 102. Definition der neun Reaktionskoordinaten für die Konformationsanalyse von **24**.

Tabelle 31. Charakteristische Diederwinkel<sup>[a]</sup> (PM3) der flexiblen Gruppen von (*M*)-**24**.

$\alpha^{[b]}$	$\beta^{[c]}$	$\gamma^{[d]}$	$\delta^{[e]}$	$\varepsilon^{[f]}$	$\zeta^{[g]}$	$\eta^{[h]}$	$\theta^{[i]}$	$\iota^{[j]}$
[°]	[°]	[°]	[°]	[°]	[°]	[°]	[°]	[°]
80	-160	170	90	0	-65	175	90	175
-80	-10	100	20	-170	-	5	-90	95
-	-	-100	-40	-	-	-	-	-5
-	-	-	-90	-	-	-	-	-100

<sup>[a]</sup> Die aufgelisteten Winkel sind Mittelwerte, von denen in den finalen Minimumstrukturen Abweichungen von etwa  $\pm 5^\circ$  zu beobachten sind. <sup>[b]</sup>  $\alpha$  = [ABCD]. <sup>[c]</sup>  $\beta$  = [EFGH]. <sup>[d]</sup>  $\gamma$  = [IJKL].

<sup>[e]</sup>  $\delta$  = [MNOP]. <sup>[f]</sup>  $\varepsilon$  = [QRST]. <sup>[g]</sup>  $\zeta$  = [UVWX]. <sup>[h]</sup>  $\eta$  = [YZA'B']. <sup>[i]</sup>  $\theta$  = [C'D'E'F']. <sup>[j]</sup>  $\iota$  = [G'H'I'J'].

Es resultierten schließlich 391 relevante Minimumstrukturen, für die CNDO/S- und OM2-CIS-CD-Rechnungen durchgeführt wurden. Erstgenannter Ansatz lieferte um 27 nm blauverschobene Spektren, deren Vergleich mit der experimentellen CD-Kurve ein passable Über-

einstimmung – im kürzerwelligen Bereich bis etwa 320 nm – für (*M*)-**24** und eher gegenläufige Graphen für das (*P*)-Atrop-Enantiomer erbrachte (Abb. 103, oben). Diese Konfigurationszuordnung zugunsten einer (*M*)-konfigurierten chiralen Achse in **24** wurde durch die OM2-CIS-Ergebnisse bestätigt, da auch hier die CD-Spektren-Vergleiche, nach Korrektur der um 43 nm blau-verschobenen Kurven, bis etwa 300 nm eine akzeptable Entsprechung des für (*M*)-**24** simulierten CD-Graphen mit der Messung und folglich einen eher spiegelbildlichen Verlauf für (*P*)-**24** lieferten (Abb. 103, unten).

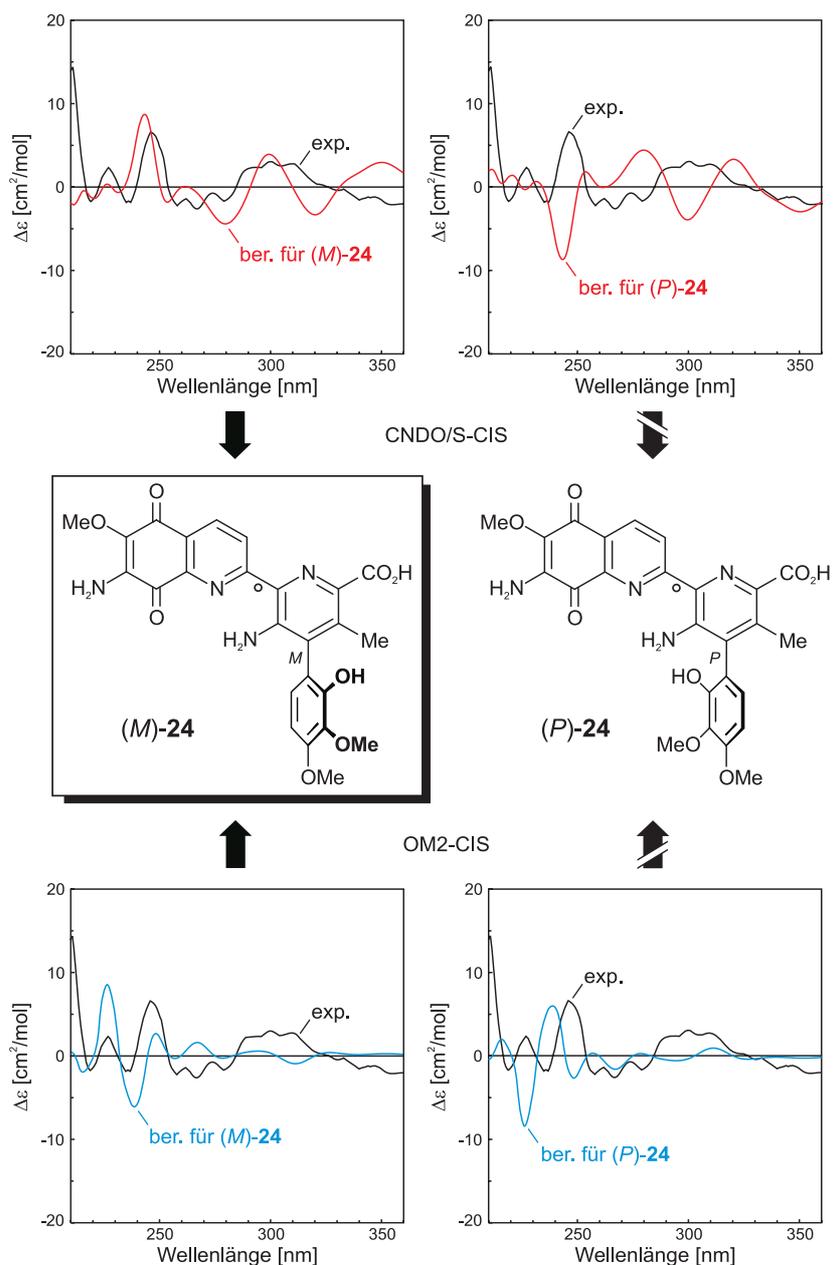


Abb. 103. Zuordnung der absoluten Konfiguration von Streptonigrin (**24**) durch Vergleich des experimentellen CD-Spektrums mit den für (*M*)- und (*P*)-**24** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-CNDO/S- (oben) und des BM-OM2-CIS-Ansatzes (unten).

Auch wenn diese Konfigurationsbestimmungen durchaus als gesichert angesehen werden konnten, so war doch die Qualität der berechneten CD-Spektren – besonders im längerwelligen Bereich – nicht optimal. Deswegen sollten ebenfalls die niveauvolleren Ansätze OM2-CISD und TDDFT zum Einsatz kommen. Da diese zeitaufwendigen Verfahren jedoch für eine so große Anzahl an Minimumstrukturen, wie sich für **24** ergeben hatten, ungeeignet sind, wurden zunächst die drei energiegunstigsten Geometrien, die jeweils einen der drei Minimumdiederwinkel an der labilen Biaryl-Achse aufwiesen (Tab. 31) mittels DFT (BLYP/6-31G\*) nachoptimiert.<sup>[197]</sup> Dabei konvergierten sie zu einer globalen Minimumstruktur (Abb. 104), die vielfältige H-Brücken aufweist und in Übereinstimmung der Kristallstrukturanalyse<sup>[196]</sup> ein planares **ABC**-Ringsystem besitzt.

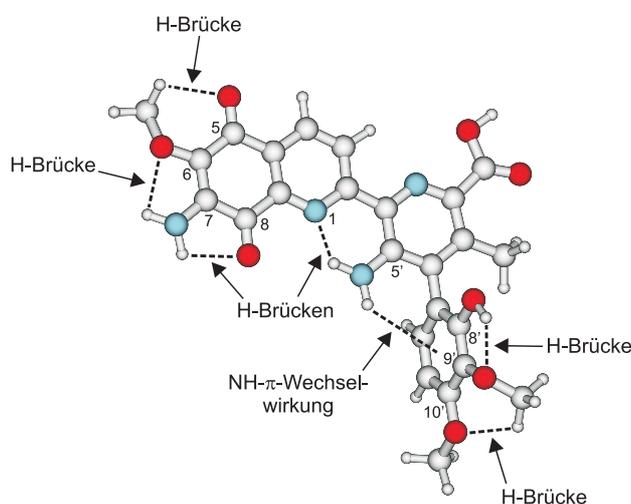


Abb. 104. Berechnete (BLYP/6-31G\*) globale Minimumstruktur von (*M*)-**24**.

So beobachtet man Wasserstoff-Brückenbindungen zwischen den beiden Protonen der 7-Amino-Funktion und den Sauerstoff-Atomen der Carbonyl-Funktion an C-8 und der 6-Methoxy-Gruppe. Ein H-Atom letztgenannter OMe-Funktion bildet wiederum eine H-Brücke zum C-5-Carbonyl-Sauerstoff aus. Die zweite Amino-Funktion von **24** an C-5' weist ebenfalls eine starke derartige Wechselwirkung zum Chinolinchinon-Stickstoff und eine NH- $\pi$ -Interaktion zum Aryl-Rest **D** auf. Der **D**-Ring schließlich kann auch noch mit zwei H-Brücken aufwarten, zwischen dem 8'-OH-Proton und dem 9'-Methoxy-Sauerstoff sowie zwischen einem 9'-OMe-Wasserstoff und dem Sauerstoff-Atom der 10'-OMe-Gruppe.

Die mittels OM2-CISD berechneten Spektren dieses globalen Minimums erwiesen sich deutlich blau-verschoben und mussten um 67 nm korrigiert werden. Der daraufhin durchgeführte Vergleich mit der experimentellen CD-Kurve ließ zwar (erneut) eine Konfigurationsbestimmung von **24** zugunsten des (*M*)-Atrop-Enantiomers zu (Abb. 105, oben), die Gegenüber-

stellung erwies sich allerdings bezogen auf die einfacheren Verfahren (Abb. 103) qualitativ nicht verbessert. Zwar wurde der längerwellige Bereich (ab etwa 300 nm) der Spektren partiell reproduziert, dafür offenbarten sich jedoch Defizite zwischen 240 und 270 nm. Zu einer Verbesserung kam es dagegen bei der Verwendung der TDDFT. Die mit B3LYP/TZVP (45 Anregungen) erhaltenen Graphen waren (nur) 19 nm rot-verschoben und lieferten eine nahezu perfekte Entsprechung zwischen (*M*)-**24** und dem vermessenen CD-Spektrum sowie spiegelbildliche Kurven beim Vergleich zwischen (*P*)-**24** und dem Experiment (Abb. 105, unten). Lediglich das Maximum bei 215 nm wurde durch die Rechnungen nicht reproduziert.

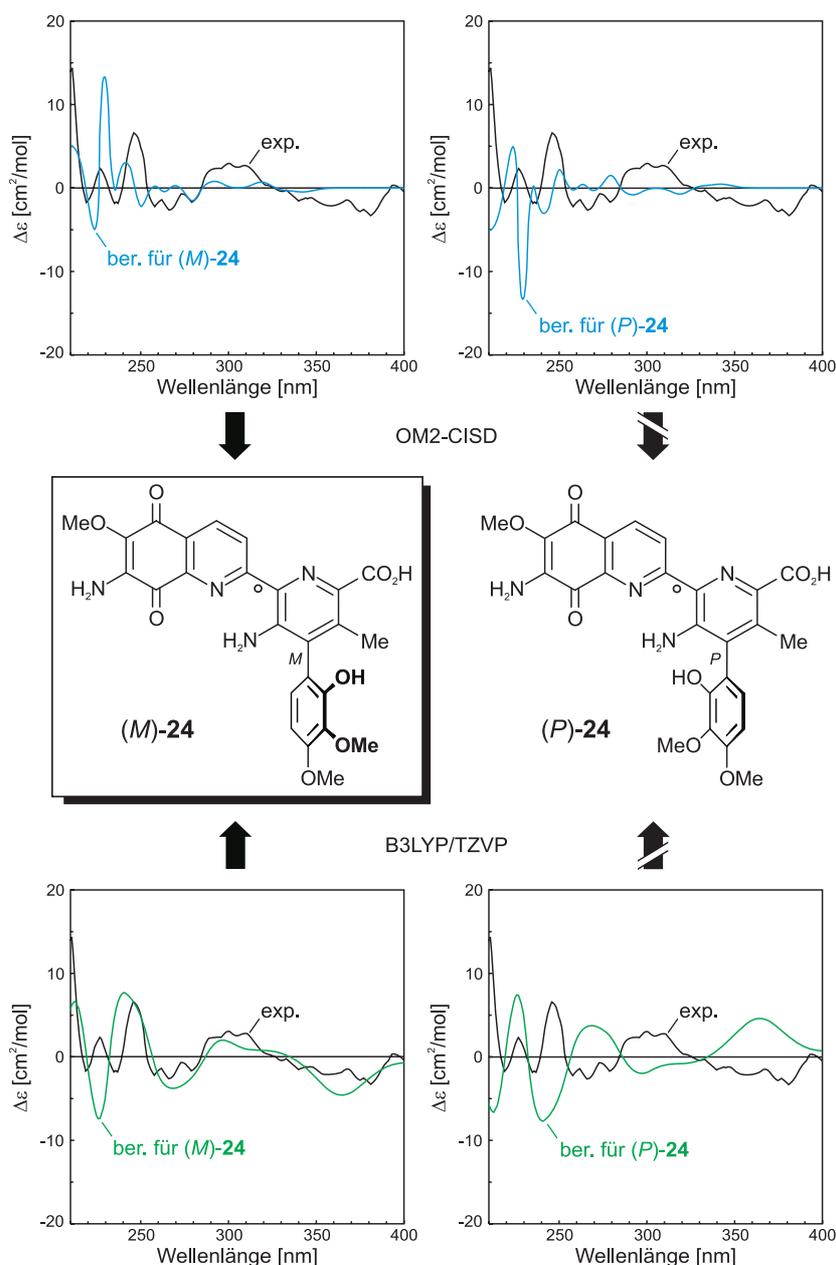


Abb. 105. Zuordnung der absoluten Konfiguration von Streptonigrin (**24**) durch Vergleich des experimentellen CD-Spektrums mit den für (*M*)- und (*P*)-**24** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM-OM2-CISD- (oben) und des BM-B3LYP/TZVP-Ansatzes (unten).

Somit zeigten alle CD-Vergleiche eine (mehr oder weniger gute) Übereinstimmung zwischen der für (*M*)-**24** simulierten Kurve und dem Experiment, so dass Streptonigrin (**24**) nun eindeutig die (*M*)-Konfiguration an seiner chiralen Biaryl-Achse zugewiesen wurde, in Entsprechung der verlässlicheren der beiden Literaturzuordnungen.<sup>[193]</sup>

## 7.6. Ein Perylenbisimid-Makrocyclus (**25**)

Die Aufklärung der absoluten Konfiguration einer Verbindung ist natürlich nicht nur bei Naturstoffen von größter Wichtigkeit, sondern gehört auch zur vollständigen Charakterisierung von Syntheseprodukten. In diesem Zusammenhang sollte die helikale Chiralität zweier synthetisierter, diastereomerer Perylenbisimid-Makrocyclen, **25**, durch Simulation ihrer CD-Spektren und Vergleich mit den experimentellen CD-Kurven bestimmt werden.

Perylenbisimide und besonders solche mit Phenoxy-Substituenten an den *ortho*-Positionen – bezogen auf die zentralen, die beiden Chromophoren-Hälften verknüpfenden *C,C*-Bindungen, die man auch als doppelte Biaryl-Achsen ansehen könnte – haben sich mit zu der nützlichsten Fluorophorenklasse entwickelt, da sie sich leicht und mannigfaltig an den Imid- und den Phenoxy-Einheiten funktionalisieren lassen und so die gewünschten optischen und elektrochemischen Eigenschaften erhalten.<sup>[198]</sup> Auf Phenoxy-substituierte-Perylenbisimid (PPBI) basierende Aggregate haben somit gute Chancen in Solarzellen,<sup>[199]</sup> polymeren Leuchtdioden<sup>[200]</sup> oder molekularen Sonden in biologischen Systemen Anwendung zu finden.<sup>[201]</sup>

Die photophysikalischen Merkmale der PPBI korrelieren mit der molekularen Konformation, sie sind also abhängig von der Verdrillung des Perylenbisimidchromophors und der Orientierung der Phenoxy-Gruppen.<sup>[198,202]</sup> Um diesen konformativen Einfluss auf die optischen Eigenschaften zu untersuchen, wurden im Arbeitskreis von Prof. F. Würthner (Würzburg) mit Ethylenglycol 1,7- und 6,12-verbrückte makrocyclische Perylenbisimide, darunter auch **25** (Abb. 106), synthetisiert und die Länge der Brücke durch die Anzahl der Ethylenglycol-Einheiten variiert, da sich somit der Verdrillungswinkel an den Biaryl-Achsen sowie die Flexibilität der Phenoxy-Substituenten systematisch verändern ließen.<sup>[203]</sup> Durch diese Ethylenglycol-Linker erhielten die PPBI nun auch konfigurativ stabile Achsen,<sup>[204]</sup> so dass nach der (jetzt möglichen) Trennung der Atrop-Diastereomere die Frage nach der jeweiligen absoluten Konfiguration mithilfe quantenchemischer CD-Rechnungen geklärt werden sollte.<sup>[24]</sup>

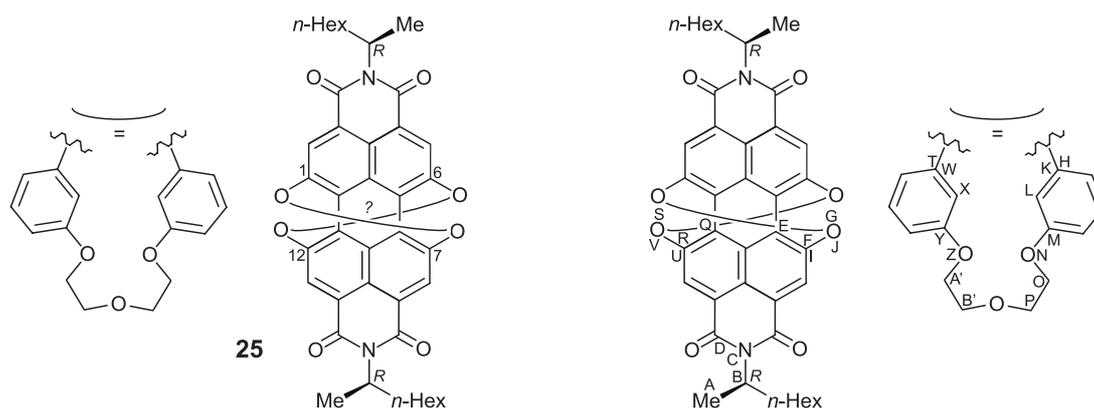


Abb. 106. Konstitution von **25** und Definition (des halben Satzes)<sup>[205]</sup> der Reaktionskoordinaten für die Konformationsanalyse.

Dazu wären aufgrund des Vorliegens von Diastereomeren grundsätzlich zwei separate Rechenansätze für (*P*,1*R*,1'*R*)- und (*M*,1*R*,1'*R*)-**25** nötig gewesen, wobei die beiden stereogenen Zentren durch die Verwendung des entsprechenden Enantiomeren-reinen Prekursors eine definierte Chiralität aufwiesen. Da die beiden getrennten Atrop-Diastereomere von **25** allerdings spiegelbildliche CD-Spektren besaßen, gleichbedeutend mit einem zu vernachlässigenden Einfluss der stereogenen Zentren auf den molekularen CD, konnte man folglich einen Ansatz vernachlässigen und das Gemisch rechnerisch wie Enantiomere behandeln.

Trotz der besonders im Bereich der Ethylenglycol-Verbrückungen hohen Flexibilität wurde (*P*)-**25** zunächst dem BM-Verfahren unterzogen. In der Konformationsanalyse wurden daraufhin mittels PM3 die beweglichen Molekülteile durch definierte Reaktionskoordinaten (Abb. 106) untersucht,<sup>[205]</sup> woraus sich 24 relevante Minimumgeometrien (Tab. 32) ergaben.

Tabelle 32. Bildungsenthalpien und charakteristische Diederwinkel der PM3-berechneten relevanten Minimumgeometrien von (*P*)-**25**.

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\alpha^{[a]}$ [°]	$\beta^{[b]}$ [°]	$\gamma^{[c]}$ [°]	$\delta^{[d]}$ [°]	$\epsilon^{[e]}$ [°]	$\zeta^{[f]}$ [°]	$\eta^{[g]}$ [°]
<b>25</b> <sub>1</sub>	-290.8	0.0	-60.1	81.2	168.0	164.1	96.8	9.2	-90.2
<b>25</b> <sub>2</sub>	-290.0	0.8	-59.7	90.4	87.9	96.9	96.3	8.9	-89.8
<b>25</b> <sub>3</sub>	-289.8	1.0	-59.6	174.1	121.3	154.2	122.0	-14.2	148.5
<b>25</b> <sub>4</sub>	-289.6	1.2	-60.3	86.2	161.7	-89.3	96.2	9.5	-90.0
<b>25</b> <sub>5</sub>	-289.5	1.3	-59.5	92.1	-122.0	110.8	132.6	-31.7	157.5
<b>25</b> <sub>6</sub>	-289.5	1.3	-59.2	139.9	132.4	-166.0	93.0	8.9	-85.2
<b>25</b> <sub>7</sub>	-289.5	1.3	-59.9	154.4	136.8	175.4	91.7	13.3	-90.1
<b>25</b> <sub>8</sub>	-289.4	1.4	-60.4	154.1	138.9	105.2	90.9	21.7	-82.2
<b>25</b> <sub>9</sub>	-289.3	1.5	-60.0	90.1	-128.9	117.1	96.3	9.3	-89.8

Min.	$\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\Delta\Delta H_f$ [kcal/mol]	$\alpha^{[a]}$ [°]	$\beta^{[b]}$ [°]	$\gamma^{[c]}$ [°]	$\delta^{[d]}$ [°]	$\varepsilon^{[e]}$ [°]	$\zeta^{[f]}$ [°]	$\eta^{[g]}$ [°]
<b>25</b> <sub>10</sub>	-288.8	2.0	-59.9	159.2	132.0	107.4	138.9	-83.4	-172.9
<b>25</b> <sub>11</sub>	-288.8	2.0	-59.9	152.1	141.5	104.5	69.6	9.1	-84.7
<b>25</b> <sub>12</sub>	-288.8	2.0	119.5	174.6	110.8	155.6	86.6	16.8	-86.7
<b>25</b> <sub>13</sub>	-288.7	2.1	-60.0	150.2	144.1	103.0	73.0	-5.5	-87.7
<b>25</b> <sub>14</sub>	-288.6	2.2	-60.3	158.0	119.4	156.7	88.7	13.9	-85.8
<b>25</b> <sub>15</sub>	-288.5	2.3	-59.7	172.1	122.7	155.0	84.4	3.6	54.7
<b>25</b> <sub>16</sub>	-288.4	2.4	-58.8	100.2	73.7	103.4	96.6	4.6	-84.7
<b>25</b> <sub>17</sub>	-288.4	2.4	-59.2	65.5	-169.0	94.7	108.3	-5.7	-83.8
<b>25</b> <sub>18</sub>	-288.4	2.4	-59.1	175.4	115.5	154.3	90.1	6.4	155.5
<b>25</b> <sub>19</sub>	-288.3	2.5	-59.8	163.6	124.8	115.6	90.9	14.4	-90.4
<b>25</b> <sub>20</sub>	-288.3	2.5	-59.7	174.6	110.9	155.6	86.6	16.9	-86.7
<b>25</b> <sub>21</sub>	-287.9	2.9	-59.7	162.4	125.8	105.9	91.0	10.8	-85.5
<b>25</b> <sub>22</sub>	-287.9	2.9	-59.6	163.9	124.5	114.0	91.9	9.7	-85.2
<b>25</b> <sub>23</sub>	-287.9	2.9	-60.1	156.6	136.1	105.8	142.9	-81.5	-179.1
<b>25</b> <sub>24</sub>	-287.7	3.1	-59.8	163.5	124.8	115.5	90.9	14.4	-90.4

<sup>[a]</sup>  $\alpha = [ABCD]$ . <sup>[b]</sup>  $\beta = [EFGH]$ . <sup>[c]</sup>  $\gamma = [IJKL]$ . <sup>[d]</sup>  $\delta = [MNOP]$ . <sup>[e]</sup>  $\varepsilon = [QRST]$ . <sup>[f]</sup>  $\zeta = [UVWX]$ .  
<sup>[g]</sup>  $\eta = [YZA'B']$ .

In der globalen Minimumstruktur (**25**<sub>1</sub>) nehmen die beiden Ethylenglycol-Brücken jeweils die sterisch optimale Konformation ein. Beim Blick entlang der Hauptachse in der Perylenbisimid-Ebene ist die durch die Diagonal-Verknüpfung fixierte Verdrillung der Chromophor-Hälften und die damit einhergehende helikale (bzw. axiale) Chiralität besonders gut zu sehen (Abb. 107).

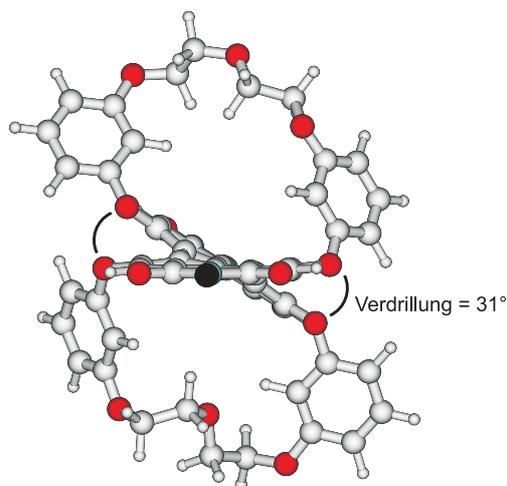


Abb. 107. Berechnete (B3LYP/6-31G\*) globale Minimumstruktur von (*P*)-**25**. Die Alkyl-Reste an beiden Imid-N-Atomen wurden der Übersichtlichkeit halber entfernt (schwarze Markierungen).

Zur Simulation der CD-Spektren fand zunächst das OM2-CIS-Verfahren Anwendung.<sup>[163]</sup> Die dabei erhaltenen Kurven waren deutlich blau-verschoben und mussten um 46 nm korrigiert werden, zeigten jedoch beim Vergleich mit dem CD-Spektrum des schneller eluierenden Atrop-Diastereomers von **25** eine ausgesprochen gute Übereinstimmung im Falle des für (*P*)-**25** simulierten CD-Graphen und folglich ein spiegelbildliches Verhalten im Falle des (*M*)-konfigurierten Diastereomers (Abb. 108, oben).

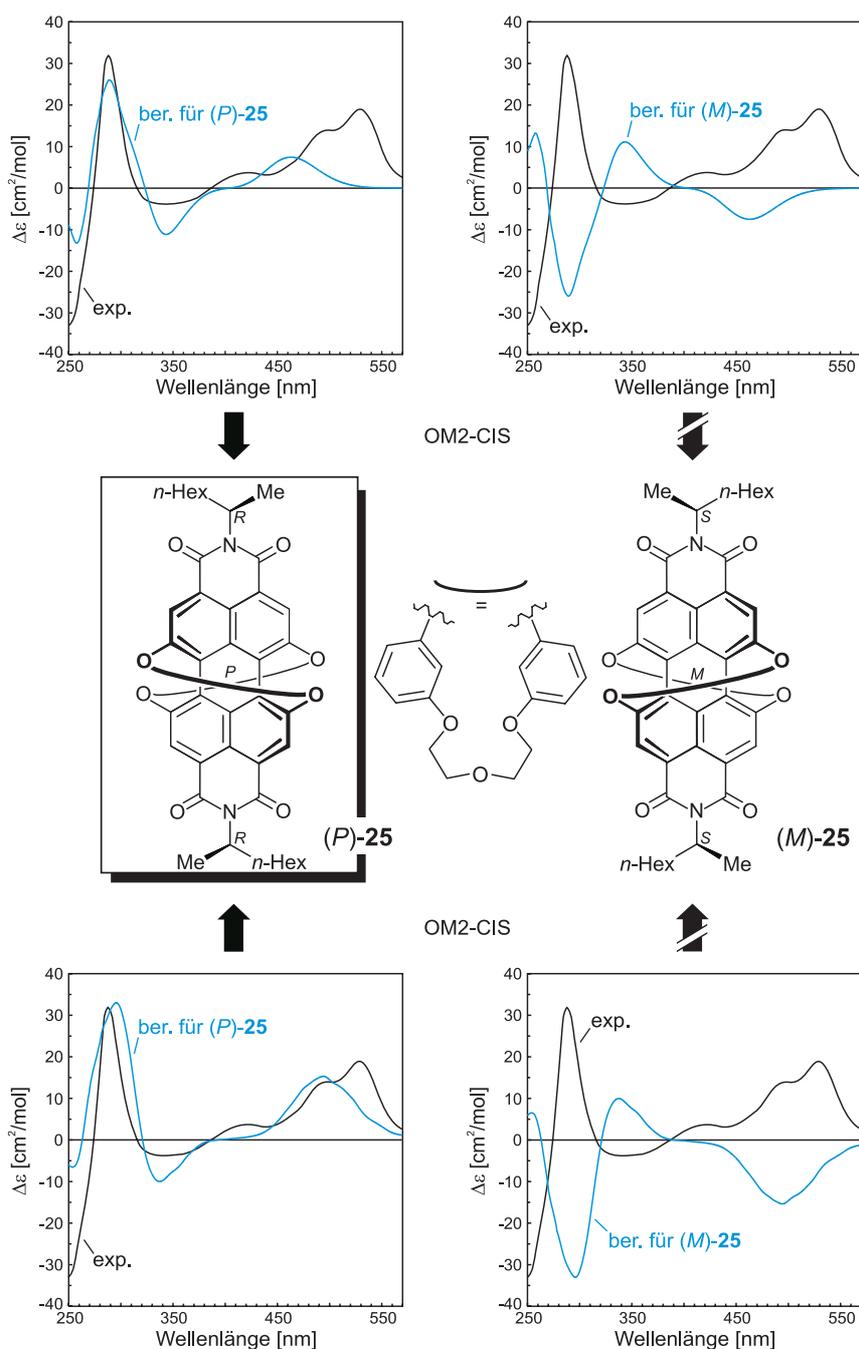


Abb. 108. Zuordnung der absoluten Konfiguration des schneller eluierenden Diastereomers von **25** durch Vergleich seines CD-Spektrums mit den für (*P*)- und (*M*)-**25** berechneten Kurven, unter Verwendung des BM- (oben) und des MD-OM2-CIS-Ansatzes (unten).

Um diese Konfigurationsbestimmung, die dem schneller eluierenden Diastereomer von **25** eine (*P*)- und dem langsameren eine (*M*)-konfigurierte Biaryl-Achse zuordnete, durch einen zweiten Ansatz abzusichern, wurden noch MD-Simulationen unter Verwendung des TRIPOS-Kraftfeldes bei verschiedenen virtuellen Temperaturen durchgeführt, wobei der MD-Lauf bei 800 K eine realistische Konformerendistribution lieferte. Sich anschließende CD-Rechnungen, erneut mit OM2-CIS, resultierten diesmal in weniger stark blau-verschobenen Spektren, die nur noch um 25 nm zu korrigieren waren. Der Vergleich mit dem gemessenen CD-Graphen des schnelleren Diastereomers zeigte wiederum eine ausgezeichnete Entsprechung für das berechnete Spektrum des (*P*)-Atrop-Diastereomers und für (*M*)-**25** ergab sich ein perfektes Spiegelbild (Abb. 108, unten).

Somit wiesen beide Verfahren übereinstimmend dem schneller eluierenden Diastereomer des Perylenbisimids **25** die (*P*)- und dem langsamer eluierenden folglich die (*M*)-Konfiguration zu. Diese erste Aufklärung der absoluten Stereostruktur eines solchen Makrocyclus' ermöglicht es, zukünftig die Absolutkonfigurationen analoger Verbindungen, die sich etwa nur in der Brückenlänge oder der Imid-Substitution unterscheiden durch einfachen CD-Vergleich zuzuordnen.

## Kapitel 8

### Zusammenfassung

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration einer chiralen Verbindung ist nicht nur krönender Abschluss einer umfassenden Strukturaufklärung, sondern vor dem Hintergrund teilweise drastisch verschiedener biologischer Aktivitäten stereoisomerer Verbindungen, sowohl bezüglich der Wirkstärke als auch im Besonderen der Wirkart, von essentieller Bedeutung. Um dieses wichtige Ziel zu erreichen, existiert eine Reihe von Verfahren, von denen jedoch die meisten entweder mit einem hohen Material- und Zeitaufwand verbunden sind (chemische Umsetzungen, Partial- und Totalsynthesen) oder von bestimmten Voraussetzungen bezüglich der molekularen Eigenschaften abhängen (Kristallstrukturanalysen, NMR-Techniken). Eine vorteilhafte Alternative nutzt dagegen die chiroptischen Charakteristika optisch aktiver Substanzen, allen voran den molekularen Circular dichroismus, aus. In unserem Arbeitskreis hat sich dazu das Verfahren entwickelt, die Absolutkonfiguration einer chiralen Verbindung durch den Vergleich ihres experimentellen CD-Spektrums mit den quantenchemisch berechneten CD-Kurven der möglichen Stereoisomere zu bestimmen.

In der vorliegenden Arbeit sollten nun unter Verwendung der generellen Methodiken – des BOLTZMANN- (BM), des Moleküldynamik- (MD) oder des Hybrid(HB)-Ansatzes – die absoluten Konfigurationen einer Reihe Natur- und Wirkstoffe aus den unterschiedlichsten Organismen sowie Syntheseprodukte aufgeklärt werden. Ein besonderes Augenmerk galt es dabei auf den Schritt der CD-(und UV-)Berechnung selbst zu richten. Neben der schon länger etablierten CNDO/S-Methode sollten nämlich mit OM2 ein weiteres semiempirisches Verfahren sowie – erstmalig im Arbeitskreis – TDDFT-Ansätze (vergleichend) eingesetzt werden.

Letztgenanntes Verfahren vor allem dort, wo es aufgrund der Anzahl an relevanten Minimumstrukturen für sinnvoll erachtet wurde oder die HARTREE-FOCK-basierenden Methoden nicht überzeugen konnten. Im Einzelnen wurden folgende Ergebnisse erzielt:

(1) Die erste Verbindungsklasse war diejenige der dimeren Anthranoide (Abb. 109); aus ihr wurden sieben Vertreter untersucht.

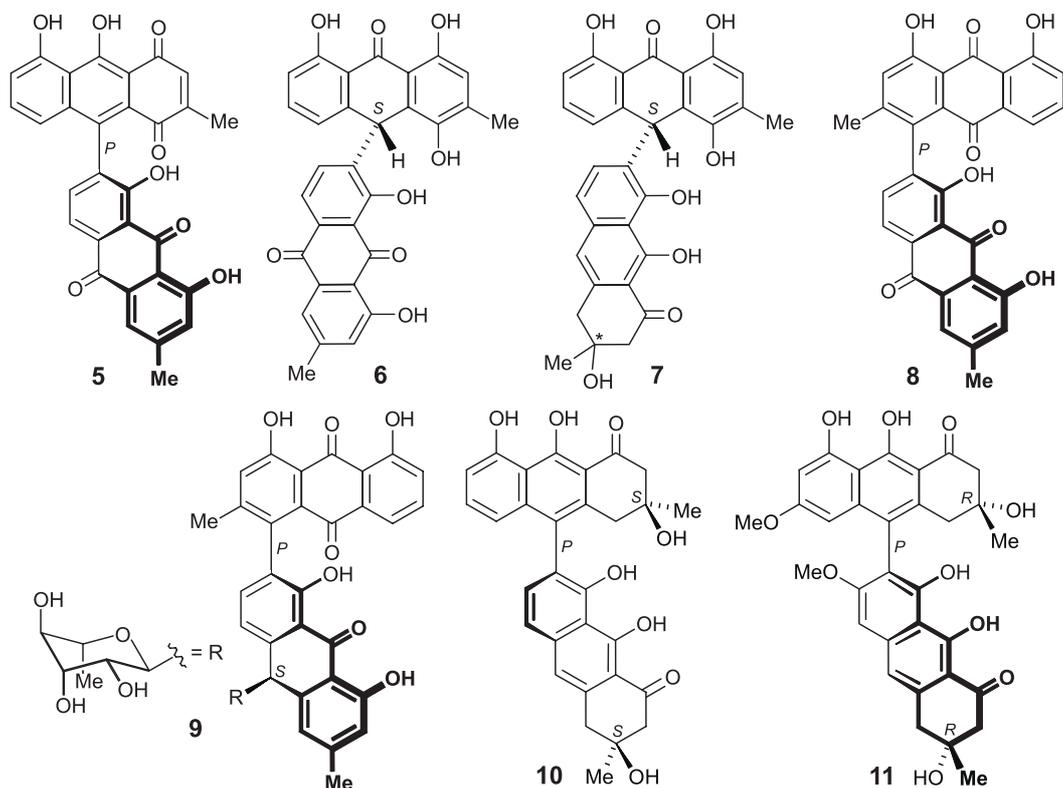


Abb. 109. Dimere Anthranoide, deren absolute Konfigurationen aufgeklärt wurden.

Hier lieferte das im Vergleich einfachste (semiempirische) Verfahren, CNDO/S, meistens gute Ergebnisse, bis auf Abychinson B (6), dessen CD es nicht (korrekt) simulieren konnte. Darüber hinaus war die Methode bei Abychinson C (7) und 10'-Deoxyasphodelin-10'-rhamnosid (9) nicht in der Lage, zwischen den Diastereomeren zu differenzieren, so dass jeweils nur das zentrale, nicht aber das (eher) periphere Chiralitätselement konfigurativ aufgeklärt werden konnte. Zumindest im Falle von 9 war die vollständige Konfigurationszuordnung mithilfe des zweiten semiempirischen Verfahrens, OM2, möglich, jedoch nicht bei 7. Insgesamt erbrachte OM2-CIS ebenfalls zumeist vorzeigbare Resultate, scheiterte jedoch bei den beiden Verbindungen, die drei Stereoelemente besitzen, Peroxisomicin A<sub>1</sub> (10) und Phlegmacin B<sub>1</sub> (11), deren molekularer CD allerdings nur durch die chirale Biaryl-Achse und nicht durch die stereogenen Zentren bestimmt wird und mit denen wiederum CNDO/S (fast) keine Probleme hatte.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass sich der CD dieser Substanzklasse wegen der ausgedehnten Chromophore selbst mit einfachen semiempirischen Methoden grundsätzlich gut beschreiben ließ, besonders wenn reine Axialchiralität vorlag, dass aber auch bisweilen unerwartetes Versagen auftrat, wie beim rein zentrochiralen Abychinon B (**6**) für CNDO/S oder Peroxisomicin A<sub>1</sub> (**10**) und Phlegmacin B<sub>1</sub> (**11**) für OM2-CIS (Tab. 33).

Tabelle 33. Vergleich der CD-Rechenmethoden für dimere Anthranoide.<sup>[a]</sup>

Substanz	CNDO/S	OM2-CIS	OM2-CISD	TDDFT
<b>5</b>	+	+	n.d.	n.d.
<b>6</b>	–	+	+	n.d.
<b>7</b>	+/-	+/-	n.d.	n.d.
<b>8</b>	+	+	n.d.	n.d.
<b>9</b>	+/-	+	n.d.	n.d.
<b>10</b>	+	–	n.d.	n.d.
<b>11</b>	+	–	n.d.	n.d.

<sup>[a]</sup> +: Unterscheidung zwischen Enantiomeren bzw. Diastereomeren möglich; +/-: Unterscheidung zwischen Diastereomeren nicht möglich; -: Unterscheidung zwischen Enantiomeren nicht möglich; n.d.: nicht durchgeführt.

Versuche, das zweite stereogene Zentrum von Abychinon C (**7**) mit einer qualitativ besseren Methode (OM2-CISD oder TDDFT) aufzuklären, wurden wegen der großen Zahl an Minimumgeometrien und der zweifelhaften Aussicht auf Erfolg – durch das Fehlen einer chromophoren Nachbarschaft – nicht unternommen. Bei den anderen Verbindungen dieser Gruppe waren dagegen aufwendigere Rechnungen aufgrund der guten Übereinstimmungen, die schon mit den semiempirischen Ansätzen erzielt worden waren, nicht nötig.

(2) Gegenstand des zweiten Teils dieser Arbeit war eine völlig neuartige Substanzklasse, die erst kürzlich entdeckten *N,C*-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloide (Abb. 110). Obwohl grundsätzlich nicht für ionische Verbindungen ausgelegt, waren CNDO/S und OM2-CIS in der Lage, den CD des rein axialchiralen Ancisheynins (**12**) sowie dessen Modellverbindung **13** korrekt zu beschreiben, versagten allerdings bei den zusätzlich zentrochiralen Vertretern Ancistrocladinium A (**14**) und B (**15**), wobei OM2 für **15** zumindest die Komponente des CD, die auf die Axialchiralität zurückführbar ist, wiedergab. Dagegen ermöglichten die genaueren Verfahren OM2-CISD und TDDFT (B3LYP/TZVP) zusätzlich noch die Konfigurationsaufklärung von **14** und konnten sogar dort zwischen den möglichen Diastereomeren unterscheiden, TDDFT musste sich dann aber bei Ancistrocladinium B (**15**) ebenfalls ge-

schlagen geben und konnte nur die Achsenkonfiguration bestimmen (Tab. 34). Die Atrop-Diastereomerisierungsbarrrieren von **15** wurden dagegen mit hoher Präzision vorhergesagt.

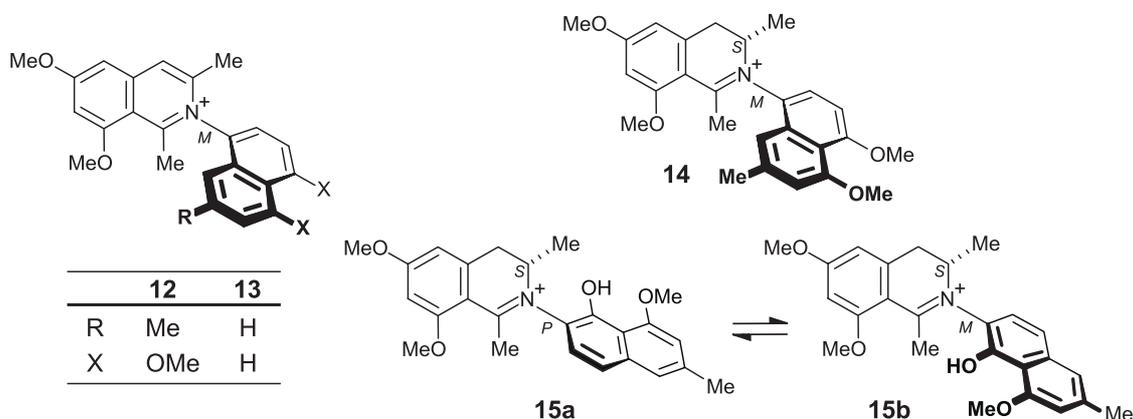


Abb. 110. *N,C*-gekuppelte Naphthylisochinoline, deren absolute Konfigurationen bestimmt wurden.

Tabelle 34. Vergleich der CD-Rechenmethoden für *N,C*-gekuppelte Naphthylisochinoline.<sup>[a]</sup>

Substanz	CNDO/S	OM2-CIS	OM2-CISD	TDDFT
<b>12</b>	+	+	+	+
<b>13</b>	+	+	+	+
<b>14</b>	-	-	+	+
<b>15</b>	-	+/-	n.d.	+/-

<sup>[a]</sup> +: Unterscheidung zwischen Enantiomeren bzw. Diastereomeren möglich; +/-: Unterscheidung zwischen Diastereomeren nicht möglich; -: Unterscheidung zwischen Enantiomeren nicht möglich; n.d.: nicht durchgeführt.

Somit bleibt zu resümieren, dass für diese Verbindungsklasse die niveauvollste Methode (TDDFT) auch die (erwartet) besten Resultate lieferte, während die einfacheren semiempirischen Ansätze zumindest die rein axialchiralen Substanzen gut beschreiben konnten und die dort erhaltenen Konfigurationszuweisungen durch die B3LYP/TZVP-Rechnungen voll bestätigt wurden. Die Probleme von TDDFT mit einer umfassenden Wiedergabe des molekularen CD von **15** können nur auf die – bedingt durch den unterschiedlichen Kupplungstyp – anders gearteten und wohl schwieriger zu beschreibenden Übergangsmomente zurückgeführt werden, da man für das regioisomere **14** noch hervorragende, weil sehr differenzierte, spektrale Daten erhalten hatte, so dass das im Vergleich zum Ancisheynin (**12**) zusätzliche stereogene Zentrum als mögliche Ursache entfällt. Dass ausgerechnet OM2-CIS den „Härtefall“ **15** vergleichsweise gut beschreiben kann, ist dagegen eher als Folge von Fehlerkompensation anzusehen.

(3) Der dritte Teil der Arbeit widmete sich chiralen Porphyrinen und resultierte in der Konfigurationsaufklärung des ersten  $\beta,\beta$ -verknüpften axialchiralen Bisporphyrins **16** sowie des (monomeren) zentrochiralen Vertreters **17** (Abb. 111).

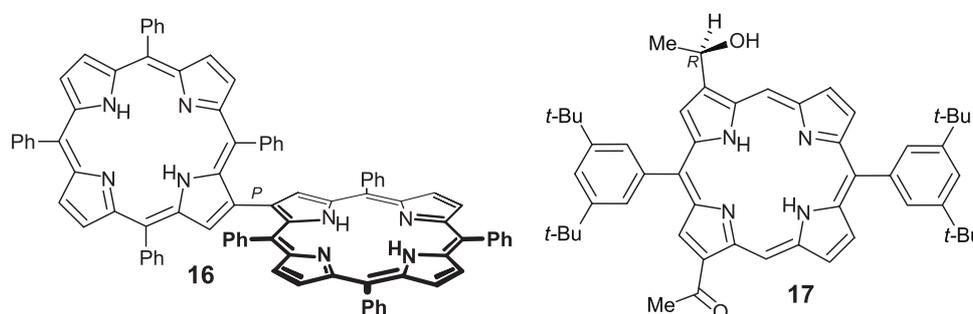


Abb. 111. Chirale Porphyrine, deren absolute Konfigurationen zugewiesen wurden.

Abgesehen vom Versagen des OM2-CIS-Ansatzes für beide Porphyrine lässt sich wegen der Unterschiedlichkeit der Systeme hinsichtlich Größe und Art der Chiralität noch keine Tendenz bei den CD-Rechenmethoden erkennen. Konnte beim Bisporphyrin **16** CNDO/S wegen der Molekülgröße nicht zum Einsatz kommen, so überzeugten doch OM2-CISD und BLYP/TZVP durch realitätsnahe CD-Simulationen, wenngleich die berechneten Anregungsenergien mit deutlichen systematischen Fehlern behaftet waren, die sich jedoch auf einfache Weise durch die UV-Korrektur kompensieren ließen. Dagegen scheiterte die Konfigurationsbestimmung am stereogenen Zentrum des (monomeren) Porphyrins **17** bei Verwendung von OM2-CISD und B3LYP/TZVP, während alleine mit CNDO/S eine verwertbare Konfigurationsaussage getroffen werden konnte (Tab. 35).

Tabelle 35. Vergleich der CD-Rechenmethoden für chirale Porphyrine.<sup>[a]</sup>

Substanz	CNDO/S	OM2-CIS	OM2-CISD	TDDFT
<b>16</b>	n.d.	–	+	+
<b>17</b>	+	–	–	–

<sup>[a]</sup> +: Unterscheidung zwischen Enantiomeren bzw. Diastereomeren möglich; –: Unterscheidung zwischen Enantiomeren nicht möglich; n.d.: nicht durchgeführt.

Neben den Berechnungen zum Zwecke der Absolutkonfigurationsaufklärung wurden für **16** sowie Derivate (**28**, **29**, **30**) auch die jeweiligen Enantiomerisierungsbarrieren und die zur Rotation der entsprechenden C-5-Aryl-Reste benötigten Energien bestimmt.

(4) Da der vierte und letzte Abschnitt Substanzen aus verschiedensten Strukturklassen betrachtet (Abb. 112), lassen sich hier auch wieder einige Korrelationen zwischen molekularer Geometrie und Güte der jeweiligen Methode zur CD-Simulation ableiten.

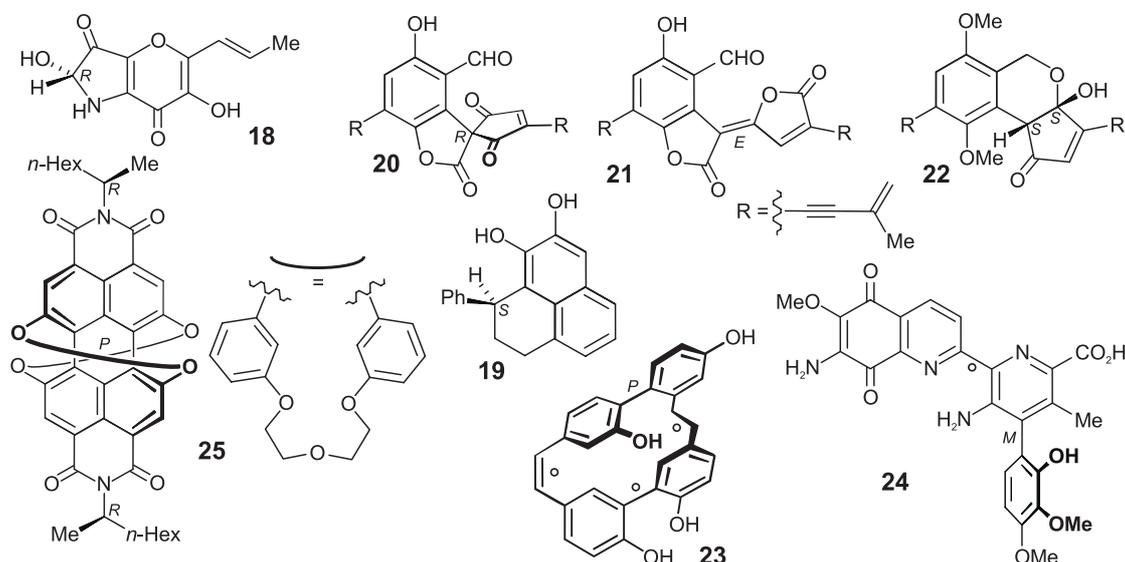


Abb. 112. Substanzen mit unterschiedlichen Chiralitätselementen, deren absolute Konfigurationen zugewiesen wurden.

Das Auftreten reiner Zentrochiralität gepaart mit einem hohen Anteil an Heteroatomen (Sauerstoff, Stickstoff) wie in **18** und **22** scheint CNDO/S und OM2-CIS Probleme zu bereiten, wobei man bei der Verwendung semiempirischer Verfahren auch mit schlechten Vorhersagen rechnen muss, wenn sich die untersuchte Verbindung strukturell und in ihren physikalischen Eigenschaften stark von denjenigen unterscheidet, die für die jeweilige Parametrisierung herangezogen wurden. Dagegen lieferte OM2 in Kombination mit einer CISD-Rechnung – wo eingesetzt – stets gute oder zumindest, gegenüber den CIS-benutzenden Ansätzen, verbesserte Ergebnisse, selbst für die Substanzen **18**, **20** und **23**, an denen OM2-CIS gescheitert war (Tab. 36).

Die Verwendung von TDDFT (B3LYP/TZVP) bei **18**, **20** und **24** resultierte (wie erwartet) in CD-Spektren, die von allen rechnerischen Verfahren dem gemessenen CD am nächsten kamen. Besonders erwähnt werden sollte noch Streptonigrin (**24**), dessen absolute Konfiguration – in der Literatur konträr diskutiert, obwohl es bereits seit 1959 bekannt ist und schon in klinischer Testung war – erst im Zuge dieser Arbeit verlässlich bestimmt werden konnte.

Tabelle 36. Vergleich der CD-Rechenmethoden für alle übrigen, in dieser Arbeit konfiguratativ aufgeklärten Verbindungen.<sup>[a]</sup>

Substanz	CNDO/S	OM2-CIS	OM2-CISD	TDDFT
<b>18</b>	–	–	+	+
<b>19</b>	+	+	n.d.	n.d.
<b>20</b>	+	–	+	+
<b>22</b>	–	+/-	n.d.	n.d.
<b>23</b>	+	–	+	n.d.
<b>24</b>	+	+	+	+
<b>25</b>	n.d.	+	n.d.	n.d.

<sup>[a]</sup> +: Unterscheidung zwischen Enantiomeren bzw. Diastereomeren möglich; +/-: Unterscheidung zwischen Diastereomeren nicht möglich; -: Unterscheidung zwischen Enantiomeren nicht möglich; n.d.: nicht durchgeführt.

Bei Betrachtung aller im Rahmen der Dissertation konfiguratativ aufgeklärten Verbindungen lässt sich festhalten, dass hinsichtlich der benutzten CD-Berechnungsmethoden der ressourcenaufwendigste TDDFT-Ansatz auch – wo verwendet – das jeweils beste Ergebnis lieferte, mit dem zentrochiralen Porphyrin **17** als einziger Ausnahme. Jedoch bleibt zu konstatieren, dass auch das weniger zeitaufwendige, semiempirische OM2, sofern mit einer CISD-Rechnung kombiniert, stets eine Konfigurationsbestimmung zuließ, auch wenn die Spektrenvergleiche denjenigen von TDDFT qualitativ unterlegen waren. Die Qualität der ressourcensparenden CNDO/S- und OM2-CIS-Rechnungen war für die rein axialchiralen Substanzen (ausreichend) gut, bei den übrigen Verbindungen aber starken Schwankungen unterworfen.

Die kontinuierlich wachsende Rechenleistung sorgt jedoch dafür, dass zukünftig immer größere Systeme bzw. höhere Anzahlen an Minimumstrukturen pro Verbindung mit (TD)DFT bei vertretbarem Zeitaufwand behandelt werden können, so dass grundsätzlich die Güte der simulierten Moleküleigenschaften weiter steigen wird. Mittelfristig aber werden weiter die semiempirischen Verfahren zum Einsatz kommen, zur Beschreibung hochmolekularer Verbindungen und Aggregate oder etwa bei den MD-basierten CD-Rechnungen.

# Kapitel 9

## Summary

The determination of the absolute configuration of a chiral compound does not only constitute the final step of a comprehensive structural elucidation, but it is also essential when considering the sometimes dramatic differences of stereoisomers with respect to their biological activities, concerning the magnitude of action and, in particular, the mode of action. To achieve this goal, several possibilities exist. Most of them are, however, material- or time-consuming (like chemical conversions and partial or total syntheses), while others depend on special molecular properties (such as X-ray diffraction and NMR techniques). A favorable alternative takes advantage of the chiroptical attributes of chiral substances, primarily their circular dichroism. In our research group, the established procedure for assigning absolute stereostructures is the comparison of experimental CD spectra with the quantum chemically calculated ones of all possible stereoisomers.

In the course of this work, the absolute configurations of various natural products and bioactive compounds, each originating from different organisms, as well as synthetic products were elucidated using the BOLTZMANN (BM), molecular dynamics (MD) or hybrid (HB) approaches. Special attention was paid to the key step of calculating CD and UV data: Besides the standard CNDO/S method, OM2, another semiempirical technique which had been introduced to the group during my own diploma thesis, as well as the inaugural use of TDDFT methods were employed. The later technique was used wherever it seemed reasonable – based on the number of relevant minimum structures received and the molecular size – or when the HARTREE-FOCK-based approaches failed. In detail, the following results were obtained:

(1) The first class of compounds, which includes seven of the examined molecules, consists of dimeric anthranoids (Fig. 109).

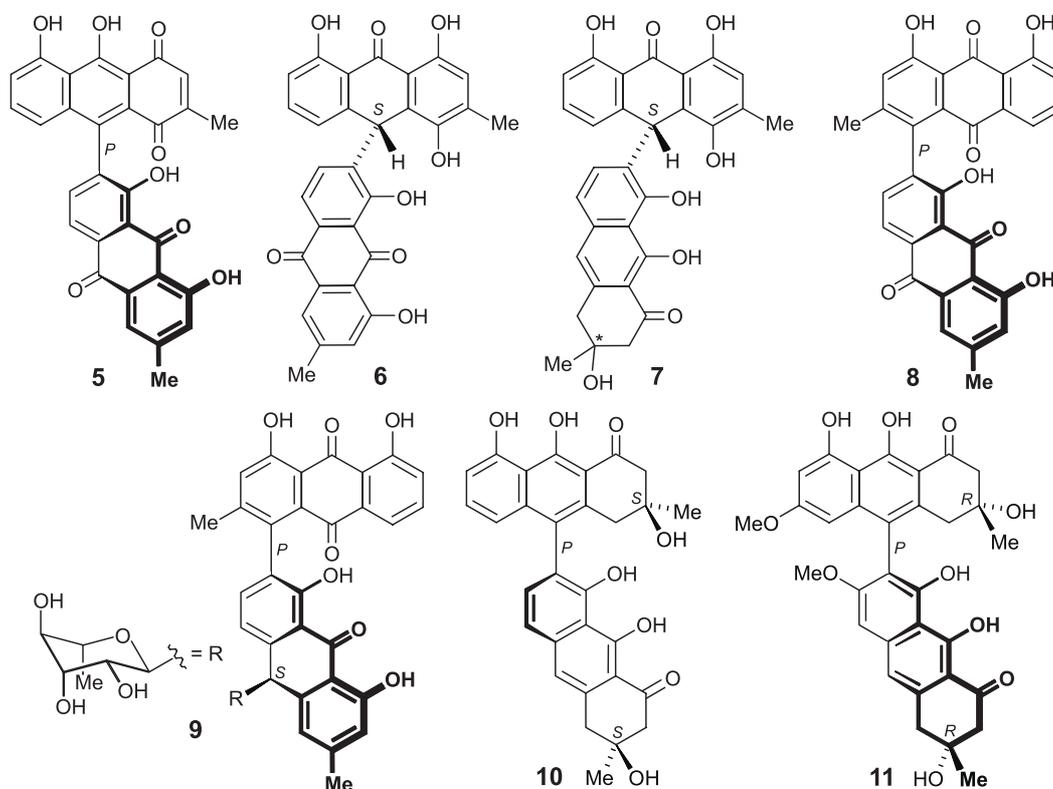


Fig. 109. Dimeric anthranoids whose absolute configurations were assigned.

For these the simplest of the methods, CNDO/S, delivered mostly good results, except for abyquinone B (6), where this semiempirical approach failed to predict its CD correctly. Moreover, in the cases of abyquinone C (7) and 10'-deoxyasphodelin-10'-rhamnoside (9), CNDO/S was not able to distinguish between the respective diastereomers, thus permitting to stereochemically attribute only the central but not the peripheral chiral unit. For 9, the full configurational assignment was achieved with the second semiempirical method, OM2, but it also failed in the case of 7. In most of the cases, OM2-CIS yielded presentable results, but did not work for the compounds bearing three chiral elements – peroxisomicine A<sub>1</sub> (10) and phlegmacin B<sub>1</sub> (11) – even though their molecular CDs are dominated by the biaryllic axis and for the most part are not effected by the stereogenic centers. Interestingly, CNDO/S was able to describe the molecular CD of 10 and 11 quite precisely.

In summary, the large chromophores of the members of this class of compounds led to good reproductions of their CD spectra even with ordinary semiempirical methods, especially in cases of merely axial chirality. Nevertheless, an unexpected failure occurred sometimes for

abyquinone B (**6**) using CNDO/S and in the cases of peroxisomicine A<sub>1</sub> (**10**) and phlegmacin B<sub>1</sub> (**11**) using OM2-CIS (Tab. 33).

Table 33. Comparison of the computational methods for calculating the CD of dimeric anthranoids.<sup>[a]</sup>

substance	CNDO/S	OM2-CIS	OM2-CISD	TDDFT
<b>5</b>	+	+	n.d.	n.d.
<b>6</b>	-	+	+	n.d.
<b>7</b>	+/-	+/-	n.d.	n.d.
<b>8</b>	+	+	n.d.	n.d.
<b>9</b>	+/-	+	n.d.	n.d.
<b>10</b>	+	-	n.d.	n.d.
<b>11</b>	+	-	n.d.	n.d.

<sup>[a]</sup> +: Differentiation between enantiomers or rather diastereomers possible; +/-: Differentiation between diastereomers not possible; -: Differentiation between enantiomers not possible; n.d.: not done.

Attempts to clarify the absolute configuration of the second stereogenic center of abyquinone C (**7**) by means of a more sophisticated approach (OM2-CISD or TDDFT) were not undertaken due to the high number of relevant minimum geometries. In addition, the success of these methods was doubtful, considering the lack of a chromophoric neighborhood in **7**. Due to the good agreements for all of the other dimeric anthranoids, with at least one semiempirical method, superior calculations appeared unnecessary.

(2) The second part of this work dealt with a novel class of natural products: the recently discovered *N,C*-coupled naphthylisoquinoline alkaloids (Fig. 110).

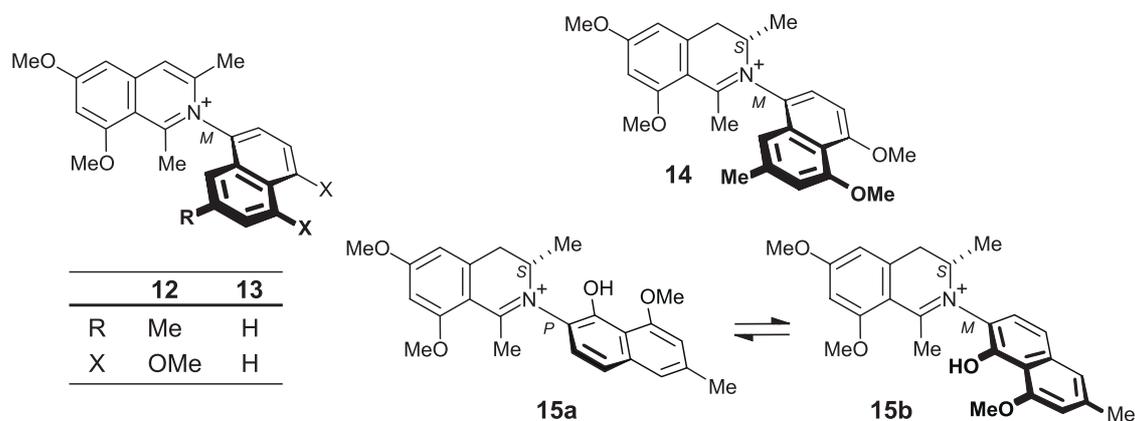


Fig. 110. *N,C*-coupled naphthylisoquinolines whose absolute configurations were determined.

Even though they are not primarily intended to be used for ionic molecules, CNDO/S and OM2-CIS were able to correctly predict the CD spectra of pure axially chiral ancisheyne (**12**) and its model compound **13**, but they failed in the cases of the additionally centrally chiral representatives ancistrocladinium A (**14**) and B (**15**). OM2, on the other hand, was at least able to assign the absolute configurations at the biaryl axes of the atropo-diastereomers of **15**. While using the more sophisticated OM2-CISD and TDDFT methods, the full absolute stereostructure of ancistrocladinium A (**14**) was elucidated, but even the latter approach was again only suited to determine the axial configurations of **15** (Tab. 34). In addition, the atropo-diastereomerization barriers of **15** were computed, this time reflecting the experimentally observed values accurately.

Table 34. Comparison of the computational methods for calculating the CD of *N,C*-coupled naphthylisoquinolines.<sup>[a]</sup>

substance	CNDO/S	OM2-CIS	OM2-CISD	TDDFT
<b>12</b>	+	+	+	+
<b>13</b>	+	+	+	+
<b>14</b>	-	-	+	+
<b>15</b>	-	+/-	n.d.	+/-

<sup>[a]</sup> +: Differentiation between enantiomers or rather diastereomers possible; +/-: Differentiation between diastereomers not possible; -: Differentiation between enantiomers not possible; n.d.: not done.

TDDFT was the most accurate approach used. As expected, it resulted in the best outcomes for the class of *N,C*-coupled naphthylisoquinolines. Meanwhile, the simpler semiempirical methods were only able to reproduce the CDs of the purely axially chiral representatives. Nevertheless, these configurational assignments were fully confirmed by the TDDFT results. The unforeseen problems of B3LYP/TZVP with the extensive description of the molecular CD of **15** were traced back to the different coupling type, resulting in transition moments presumably hard to reproduce. By contrast, another reason for this issue, namely the occurrence of a secondary stereogenic element, can be excluded since the CD of the regioisomeric ancistrocladinium A (**14**) is predicted very precisely and in a perfect agreement with its measured spectrum. The fact that in particular OM2-CIS nicely reproduces the case of hardship **15**, can be regarded as an effect of error compensation.

(3) In the third part of the dissertation, special attention was paid to chiral porphyrins, which resulted in the determination of the absolute configurations of the first  $\beta,\beta$ -linked axially chiral bisporphyrin **16** and the centrally chiral monoporphyrin **17** (Fig. 111).

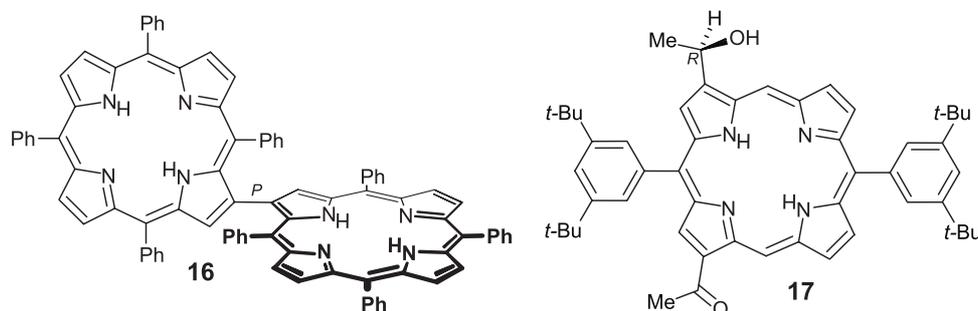


Fig. 111. Chiral porphyrins, whose absolute configurations were assigned.

Apart from the failure of OM2-CIS for both substances, it is hard to deduce tendencies – or rather to gain information – about which method can be used to describe the CD of this class of compounds correctly, as the molecular systems differ strongly with respect to their size and type of chirality. While **16**, due to its large size, could not be treated with CNDO/S, the OM2-CISD and BLYP/TZVP approaches resulted in fitting CD curves, even though the computed excitation energies were afflicted with systematic errors. These errors, however, were easily revised by UV corrections. By contrast, the attribution of the stereogenic center of **17** by means of OM2-CISD and B3LYP/TZVP failed, whereas only CNDO/S gave reasonable results (Tab. 35).

Table 35. Comparison of the computational methods for calculating the CD of chiral porphyrins.<sup>[a]</sup>

substance	CNDO/S	OM2-CIS	OM2-CISD	TDDFT
<b>16</b>	n.d.	–	+	+
<b>17</b>	+	–	–	–

<sup>[a]</sup> +: Differentiation between enantiomers or rather diastereomers possible; –: Differentiation between enantiomers not possible; n.d.: not done.

Besides the calculations for the structural elucidation, the enantiomerization barriers as well as the energies required for the rotation of the respective aryl substituent at C-5 were also computed for **16** and its derivatives **28**, **29** and **30**.

(4) The last chapter of the present work consisted of substances with a high structural diversity (Fig. 112). Therefore some correlations can be deduced again between molecular geometry and the ability or rather quality of the respective approach, by which the particular CD is predicted.

The occurrence of merely central chirality in combination with a high ratio of hetero atoms (like oxygen or nitrogen) within the molecule, as in **18** and **22**, seems to cause problems for the CNDO/S and OM2-CIS approaches. However, one has to look out for possible failures of semiempirical methods, particularly when the investigated compound differs drastically, with respect to structural and physical features, from those substances that have been included in the respective parametrization procedure.

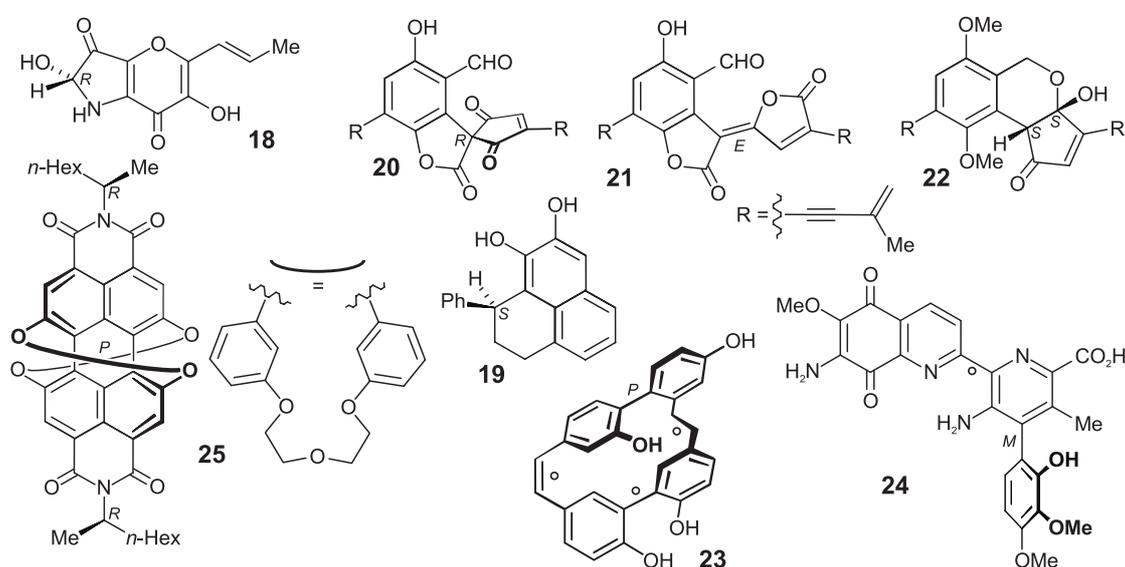


Fig. 112. Substances with different chiral elements whose absolute configurations were determined.

By contrast, OM2 combined with a CISD calculation, whenever used, always provided good or at least improved results in comparison to the results of the respective CIS computation, even for **18**, **20** and **23**, where OM2-CIS had failed (Tab. 36).

The use of TDDFT (B3LYP/TZVP) in the cases of **18**, **20**, and **24** expectedly resulted in CD spectra that reproduced the particular experimental CD curve most accurately in comparison to all other computational approaches utilized. Special attention should be paid to streptonigrin (**24**), whose absolute configuration – controversially discussed in literature, although it has been known since 1959 and been clinically tested – has for the first time been unambiguously attributed within this work.

Table 36. Comparison of the computational methods for calculating the CD of all other chiral compounds whose absolute configurations have been assigned within the dissertation.<sup>[a]</sup>

substance	CNDO/S	OM2-CIS	OM2-CISD	TDDFT
<b>18</b>	–	–	+	+
<b>19</b>	+	+	n.d.	n.d.
<b>20</b>	+	–	+	+
<b>22</b>	–	+/-	n.d.	n.d.
<b>23</b>	+	–	+	n.d.
<b>24</b>	+	+	+	+
<b>25</b>	n.d.	+	n.d.	n.d.

<sup>[a]</sup> +: Differentiation between enantiomers or rather diastereomers possible; +/-: Differentiation between diastereomers not possible; –: Differentiation between enantiomers not possible; n.d.: not done.

Taking into account all substances whose absolute stereostructures have been elucidated within the dissertation, one can confirm that the most expensive method used for calculating the molecular CD, TDDFT, always resulted in the best outcome, except for the centrally chiral porphyrin **17**. However, the less time consuming semiempirical OM2 approach also always permitted to assign absolute configurations when combined with a CISD calculation, although the spectral comparisons were qualitatively inferior to those originating from TDDFT. Finally, the outcomes of the most inexpensive CNDO/S and OM2-CIS methods were at least sufficient to describe the circular dichroism of pure axially chiral compounds, but showed unpredictable fluctuations in all other cases.

It is anticipated that the continuously increasing computational power will open the door to the treatment of larger and more complex systems with more sophisticated methods like (TD)DFT in reasonable times, leading to basically improved performances of the simulated molecular properties. Nevertheless, semiempirical approaches will, in the meantime, still be used to compute macromolecules and aggregates or, for instance, to calculate the CD spectra following the MD method.

## Abkürzungsverzeichnis

2D/3D	zwei-/dreidimensional
ACM	Adiabatic Connection Method
AM1	Austin Model 1
B	Becke (ein GGA-Austausch-Funktional)
B3	Becke-3-Parameter-Funktional (Bestandteil einer ACM)
BD	Brueckner-Doubles
ber.	berechnet
BM	Boltzmann
CA	Conformational Analysis
(C)AS	(Complete) Active Space
CC	Coupled Cluster
CCD	CC mit Doubles
CCSD	CC mit Singles und Doubles
CCSDT	CC mit Singles, Doubles und Triples
CD	Circular-Dichroismus
CE	Cotton-Effekt
CI	Configuration Interaction
CID	CI mit Doubles
CIS	CI mit Singles
CISD	CI mit Singles und Doubles
CISDT	CI mit Singles, Doubles und Triples
CNDO/S	Complete Neglect of Differential Overlap for Spectroscopy
EC	Electron Correlation
ED	Elektronendichte
epL	elliptisch polarisiertes Licht
exp.	experimentell
GGA	Generalized Gradient Approximation
HB	Hybrid
HF	Hartree-Fock
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
INDO/S	Intermediate Neglect of Differential Overlap for Spectroscopy
KS	Kohn-Sham

---

lcpL	links-circular polarisiertes Licht
lpL	linear polarisiertes Licht
L(S)DA	Local (Spin) Density Approximation
LYP	Lee-Yang-Parr (ein GGA-Korrelations-Funktional)
MC	Multi-Configuration
MD	Molecular Dynamics
Min.	Minimum(struktur)
MM3	Molecular Mechanics (force field) 3
MPn	Møller-Plesset(-Störungstheorie) n-ter Ordnung
MR	Multi-Reference
Na <sub>D</sub>	Natrium-Doppellinie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE(SY)	Nuclear Overhauser Effect (Spectroscopy)
OM2	Orthogonalization Model 2
ORD	Optische Rotationsdispersion
PM3	Parametric Method 3
PPBI	Phenoxy-(substituiertes) Perylenbisimid
PT	Perturbation Theory
rcpL	rechts-circular polarisiertes Licht
ROESY	Rotational frame Overhauser Effect Spectroscopy
SC	Size-Consistency
SR	Single-Reference
(TD)DFT	(Time-Dependent) Density Functional Theory
TS	Transition State
TZVP	Triple Zeta Valence Polarized (ein Basissatz)
UV/Vis	Ultra-Violett/Visibel

## Literatur und Anmerkungen

- [1] A. Eschenmoser; Hundert Jahre Schlüssel-Schloß-Prinzip; *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2455; One Hundred Years Lock-and-Key Principle; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2363.
- [2] R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog; Spezifikation der molekularen Chiralität; *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 413–447; Specification of Molecular Chirality; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385–415.
- [3] S. Hauptmann, G. Mann; *Stereochemie*; Spektrum, Heidelberg, **1996**.
- [4] Zu finden unter [http://www.oci.unizh.ch/edu/lectures/material/AC\\_BII/Kap7/kap7.html](http://www.oci.unizh.ch/edu/lectures/material/AC_BII/Kap7/kap7.html).
- [5] Zu finden unter <http://de.wikipedia.org/wiki/Hauptseite>.
- [6] a) G. Bringmann, K.-P. Gulden, H. Busse, J. Fleischhauer, B. Kramer, E. Zobel; The Calculation of CD Spectra for the Elucidation of the Absolute Configuration of Chiral Biaryls; *Planta Med.* **1992**, *58* (Suppl. 1), 705. b) J. Fleischhauer, B. Kramer, E. Zobel, G. Bringmann, K.-P. Gulden, T. Ortmann, B. Peter; Messung und Berechnung der CD-Spektren der Biaryl-Alkaloide Ancistrocladein und Dioncophyllein A; *Z. Naturforsch.* **1993**, *48b*, 140–148. c) G. Bringmann, K.-P. Gulden, H. Busse, J. Fleischhauer, B. Kramer, E. Zobel; Circular Dichroism of Naphthyltetrahydroisoquinoline Alkaloids: Calculation of CD Spectra by Semiempirical Methods; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3305–3312.
- [7] a) G. Bringmann, S. Busemann; Quantumchemical Calculation of CD Spectra: The Absolute Configuration of Biologically Active Natural Products; in *Natural Product Analysis* (Hrsg.: P. Schreier, M. Herderich, H. U. Humpf, W. Schwab), Vieweg, Wiesbaden, **1998**, S. 195–212. b) G. Bringmann, J. Mühlbacher, C. Repges, J. Fleischhauer; MD-Based CD Calculations on the Absolute Axial Configuration of the Naphthylisoquinoline Alkaloid Dioncophylline A; *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 1273–1278.
- [8] a) M. Reichert; Konfigurationsaufklärung chiraler Naturstoffe durch quantenchemische CD-Rechnungen; Diplomarbeit, Universität Würzburg **2003**. b) B. Bulheller; Quantenchemische Berechnungen zur Strukturaufklärung von chiralen Naturstoffen mittels Circular-Dichroismus; Diplomarbeit, Universität Würzburg **2005**.

- [9] W. Thiel, MNDO 99, Version 6.0, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim, Deutschland, **2001**.
- [10] J. W. Downing, BDZDO / MCDSPD, Department of Chemistry and Biochemistry, University of Colorado, Boulder, BO 80309, USA; modifiziert von J. Fleischhauer, W. Schleker, B. Kramer; portiert auf Linux von K.-P. Gulden.
- [11] R. Ahlrichs, M. Bär, H.-P. Baron, R. Bauerschmitt, S. Böcker, P. Deglmann, M. Ehrig, K. Eichkorn, S. Elliott, F. Furche, F. Haase, M. Häser, H. Horn, C. Hättig, C. Huber, U. Huniar, M. Kattannek, A. Köhn, C. Kölmel, M. Kollwitz, K. May, C. Ochsenfeld, H. Öhm, H. Patzelt, O. Rubner, A. Schäfer, U. Schneider, M. Sierka, O. Treutler, B. Unterreiner, M. V. Arnim, F. Weigend, P. Weis, H. Weiss, TURBOMOLE, Version 5.6, Universität Karlsruhe, Kaiserstraße 12, 76131 Karlsruhe, Deutschland, **2002**.
- [12] J. M. Wanjohi, A. Yenesew, J. O. Midiwo, M. Heydenreich, M. G. Peter, M. Dreyer, M. Reichert, G. Bringmann; Three Dimeric Anthracene Derivatives from the Fruits of *Bulbine abyssinica*; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2667–2674.
- [13] A. Yenesew, T. Noll, T. Gulder, M. Reichert, G. Bringmann, in Vorbereitung.
- [14] A. Pérez, R. Ramírez-Durón, A. Piñeyro-López, N. Waksman, M. Reichert, G. Bringmann; The Absolute Configuration of Peroxisomicines A<sub>1</sub> and A<sub>2</sub>; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8547–8552.
- [15] M. Müller, K. Lamottke, W. Steglich, S. Busemann, M. Reichert, G. Bringmann, P. Spiteller; Biosynthesis and Stereochemistry of Phlegmacin-Type Fungal Pigments; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4850–4855.
- [16] G. Bringmann, T. Gulder, M. Reichert, F. Meyer; Ancisheynine, the First *N,C*-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloid: Total Synthesis and Stereochemical Analysis; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1037–1040.
- [17] G. Bringmann, I. Kajahn, M. Reichert, S. E. H. Pedersen, J. H. Faber, T. Gulder, R. Brun, S. B. Christensen, A. Ponte-Sucré, H. Moll, G. Heubl, V. Mudogo; Ancistrocladinium A and B, the First *N,C*-Coupled Naphthyldihydroisoquinoline Alkaloids, from a Congolese *Ancistrocladus* Species; *J. Org. Chem.*, eingereicht.

- [18] G. Bringmann, S. Rüdener, D. C. G. Götz, T. A. M. Gulder, M. Reichert; Axially Chiral Directly  $\beta,\beta$ -Linked Bisporphyrins – Synthesis and Stereostructure; *Org. Lett.* **2006**, im Druck.
- [19] S. Balaban, M. Schraut, M. Reichert, G. Bringmann, in Vorbereitung.
- [20] J. Hiort, K. Maksimenka, M. Reichert, S. Perović-Ottstadt, W. H. Lin, V. Wray, K. Steube, K. Schaumann, H. Weber, P. Proksch, R. Ebel, W. E. G. Müller, H. Weber; G. Bringmann; New Natural Products from the Sponge-Derived Fungus *Aspergillus niger*; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1532–1543.
- [21] D. Hölscher, M. Reichert, H. Görls, G. Bringmann, B. Schneider; Monolaterol, the First Configurationally Assigned Phenylphenalenone Derivative with a Stereogenic Center at C-9, from *Monochoria elata*; *J. Nat. Prod.*, zur Veröffentlichung angenommen.
- [22] B. Sontag, M. Rütth, P. Spittler, N. Arnold, W. Steglich, M. Reichert, G. Bringmann; Chromogenic Meroterpenoids from the Mushrooms *Russula ochroleuca* and *R. viscida*; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1023–1033.
- [23] G. Bringmann, J. Mühlbacher, M. Reichert, M. Dreyer, J. Kolz, A. Speicher; Stereochemistry of Isoplagiochin C, A Macrocyclic Bisbibenzyl from Liverworts; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9283–9290.
- [24] F. Würthner, P. Osswald, M. Reichert, G. Bringmann, in Vorbereitung.
- [25] D. Neuhaus, M. P. Williamson; *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*; 2nd ed., Wiley-VCH, New York, **2000**.
- [26] G. Bringmann, D. Koppler, D. Scheutzow, A. Porzel; Determination of Configuration at the Biaryl Axes of Naphthylisoquinoline Alkaloids by Long-Range NOE Effects; *Magn. Reson. Chem.* **1997**, *35*, 297–301.
- [27] H. D. Flack; On Enantiomorph-Polarity Estimation; *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 876–881.
- [28] C. Hammond; *The Basics of Crystallography and Diffraction*; 2nd ed., Oxford University Press, Oxford, **2001**.
- [29] E. L. Eliel; *Organische Stereochemie*; Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [30] J. P. Glusker, K. N. Trueblood; *Crystal Structure Analysis: A Primer*; 2nd ed., Oxford University Press, New York, **1985**.

- [31] J. Lange, H. Burzlaff, G. Bringmann, O. Schupp; Determination of the Absolute Stereostructure of a Helical Biaryl Lactone by Multiple Scattering X-Ray Experiments; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9361–9366.
- [32] a) M. Gill, A. Giménez, A. G. Jhingran, A. R. Palfreyman; Pigments of Fungi, Part 19. A Degradative Method for the Determination of Central Chirality in Naturally Occurring 3-Hydroxy-3-methyl-3,4-dihydroanthracen-1(2*H*)-ones: Application to Pigments of the Flavomannin Type; *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 611–620.  
b) G. Bringmann, T. Geuder, M. Rübenacker, R. Zagst; A Facile Degradation Procedure for Determination of Absolute Configuration in 1,3-Dimethyltetra- and Dihydroisoquinolines; *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2067–2070. c) G. Bringmann, M. Münchbach, M. Michel; Determination of Chiral Benzylic Alcohols or Their Ethers, by Ruthenium-Mediated Oxidative Degradation; *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3167–3176.
- [33] a) H. Musso, W. Steckelberg; (–)-(S)-2,2′-Diamino-4,4′-dimethoxy-6,6′-dimethylbiphenyl – Zur Konfigurationsbestimmung optisch aktiver 2,2′-Diamino-biphenyle mittels Rotationsdispersion und Circular dichroismus; *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *693*, 187–196.  
b) H. Musso, W. Steckelberg; Synthese, Konfiguration und ORD-CD-Spektren optisch aktiver Orceinfarbstoffe; *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1510–1518.
- [34] a) T. G. Gant, A. I. Meyers; The Chemistry of 2-Oxazolines (1985–Present); *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297–2360. b) G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler; The Lactone Concept: An Efficient Pathway to Axially Chiral Natural Products and Useful Reagents; *Synthesis* **1999**, 525–558. c) G. Bringmann, D. Menche; Stereoselective Total Synthesis of Axially Chiral Natural Products *via* Biaryl Lactones; *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 615–624.
- [35] G. Snatzke; Circular dichroismus und optische Rotationsdispersion – Grundlagen und Anwendung auf die Untersuchung der Stereochemie von Naturstoffen; *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 15–26; Circular Dichroism and Optical Rotatory Dispersion. Principles and Application to the Investigation of the Stereochemistry of Natural Products; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 14–25.
- [36] G. Snatzke; Chiroptische Methoden in der Stereochemie, Teil I; *Chem. Unserer Zeit* **1981**, *15*, 78–87.
- [37] N. Berova, K. Nakanishi, R. W. Woody; *Circular Dichroism – Principles and Applications*; 2nd ed., Wiley-VCH, New York, **2000**.

- [38] a) R. de L. Kronig; The Theory of Dispersion of X-Rays; *J. Opt. Soc. Am.* **1926**, *12*, 547–557. b) H. A. Kramers, *Atti Congr. Intern. Fisici, Como* **1927**, *2*, 545–557.
- [39] L. Rosenfeld; Quantenmechanische Theorie der natürlichen optischen Aktivität von Flüssigkeiten und Gasen; *Z. Phys.* **1928**, *52*, 161–174.
- [40] E. U. Condon, W. Altar, H. Eyring; One-Electron Rotatory Power; *J. Chem. Phys.* **1937**, *5*, 753–775.
- [41] A. Moscowitz, in *Modern Quantum Chemistry, Part III: Action of Light and Organic Crystals* (Hrsg.: O. Sinanoglu), Academic Press, New York, **1965**, S. 31–44.
- [42] W. Moffitt; Optical Rotatory Dispersion of Helical Polymers; *J. Chem. Phys.* **1956**, *25*, 467–478.
- [43] H. A. Bethe, E. E. Salpeter; *Quantum Mechanics of One- and Two-Electron Systems*; Springer, Berlin, **1957**.
- [44] R. A. Harris; Oscillator Strengths and Rotational Strengths in Hartree-Fock Theory; *J. Chem. Phys.* **1969**, *50*, 3947–3951.
- [45] a) R. R. Gould, R. Hoffmann; The Direct Calculation of Optical Rotatory Strengths; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1813–1818. b) C. Diedrich, S. Grimme; Systematic Investigation of Modern Quantum Chemical Methods to Predict Electronic Circular Dichroism Spectra; *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 2524–2539.
- [46] J. A. Schellman; Circular Dichroism and Optical Rotation; *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 323–331.
- [47] H. Eyring, H.-C. Liu, D. Caldwell; Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism; *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 525–540.
- [48] J. P. Riehl, F. S. Richardson; Circularly Polarized Luminescence Spectroscopy; *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 1–16.
- [49] a) L. D. Barron, A. D. Buckingham; Rayleigh and Raman Scattering from Optically Active Molecules; *Mol. Phys.* **1971**, *20*, 1111–1119. b) L. D. Barron; Raman Optical Activity: A New Probe of Stereochemistry and Magnetic Structure; *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 90–96. c) D. Keller, C. Bustamante, I. Tinoco, Jr.; Quantum Mechanical Treatment of Circular Intensity Differential Scattering: The Elastic Process; *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 1643–1649.

- [50] a) G. Holzwarth, E. C. Hsu, H. S. Mosher, T. R. Faulkner, A. Moscowitz; Infrared Circular Dichroism of Carbon-Hydrogen and Carbon-Deuterium Stretching Modes: Observations; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 251–252. b) L. A. Nafie, T. B. Freedman; Vibronic Coupling Theory of Infrared Vibrational Transitions; *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 7108–7116.
- [51] a) G. Bringmann, M. Dreyer, J. H. Faber, P. W. Dalsgaard, D. Stærk, J. W. Jaroszewski, H. Ndangalasi, F. Mbago, R. Brun, S. B. Christensen; Ancistrotanzanine C and Related 5,1'- and 7,3'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus tanzaniensis*; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 743–748. b) M. Dreyer; Isolierung, Charakterisierung und stereochemische Analyse von Naphthylisochinolin-Alkaloiden und anderen Naturstoffen; Dissertation, Universität Würzburg, **2004**.
- [52] J. C. Craig, S.-Y. C. Lee, R. P. K. Chan, I. Y.-F. Wang; Chiroptical Properties of 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines: A Semiempirical Quadrant Rule Based on One-Electron Theory; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7996–8002.
- [53] G. Bringmann, C. Günther, S. Busemann, M. Schäffer, J. D. Olowokudejo, B. I. Alo; Ancistroguineines A and B as well as Acistroretorine-Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus Guineënsis*; *Phytochemistry* **1998**, *47*, 37–43.
- [54] a) G. Snatzke, P. C. Ho; Circular Dichroism – XLVI: Rules for Benzene Cotton-Effects; *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3645–3653. b) S. T. Pickard, H. E. Smith; Optically Active Amines – 34: Application of the Benzene Chirality Rule to Ring-Substituted Phenylcarbinamines and Carbinols; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5741–5747. c) H. E. Smith, L. P. Fontana; Optically Active Amines – 35: A Sector Rule for the Circular Dichroism of the Benzene Chromophore; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 432–435.
- [55] P. Crabbé, E. Velarde, H. W. Anderson, S. D. Clark, W. R. Moore, A. F. Drake, S. F. Mason; Optical Activity and Absolute Configuration of Chiral Allenes; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1261–1264.
- [56] E. C. Ong, L. C. Cusachs, O. E. Weigang, Jr.; Sector Rules for Rotatory Strength of Low Symmetry Chromophores: Lactones, Lactams, and Peptides; *J. Chem. Phys.* **1977**, *67*, 3289–3297.
- [57] a) M. Duraisamy, H. M. Walborsky; Chiroptical Properties of Planar Acyclic 1,3-Dienes and  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes: A Planar Diene Rule; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3264–3269. b) H. M. Walborsky, S. Madhava Reddy, J. H. Brewster; Synthesis and

- Chiroptical Properties of 4-Substituted 2-Adamantylidene Derivatives: A New Sector Rule for Chiral 1,3-Dienes and  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyls; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4832–4846.
- [58] D. N. Kirk, W. P. Mose, P. M. Scopes; Circular Dichroism of Saturated Chiral Alcohols; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 81–83.
- [59] W. Moffit, R. B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne, C. Djerassi; Structure and the Optical Rotatory Dispersion of Saturated Ketones; *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4013–4018.
- [60] N. Harada, K. Nakanishi; The Exciton Chirality Method and Its Application to Configurational and Conformational Studies of Natural Products; *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 257–263.
- [61] D. N. Kirk; The Chiroptical Properties of Carbonyl Compounds; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 777–818.
- [62] a) G. Snatzke, G. Eckhardt; Circular dichroismus – XXVII: Circular dichroismus und UV-Spektren  $\beta$ -substituierter Adamantanone; *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4543–4558.  
b) T. D. Bouman, D. A. Lightner; The Octant Rule – 5: On the Nature of the Third Nodal Surface. An Understanding of “Anti-Octant” and Front Octant Effects by a CNDO/S Study of Rotatory Strengths of the Carbonyl  $n-\pi^*$  Transition; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3145–3154.
- [63] N. Harada, K. Nakanishi; A Method for Determining the Chiralities of Optically Active Glycols; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3989–3991.
- [64] W. Kuhn; The Physical Significance of Optical Rotatory Power; *Trans. Faraday Soc.* **1930**, *26*, 293–308.
- [65] J. G. Kirkwood; On the Theory of Optical Rotatory Power; *J. Chem. Phys.* **1937**, *5*, 479–491.
- [66] a) A. S. Davydov; Theory of the Absorption Spectrum of Biphenyl; *Zhur. Eksptl. I Teoret. Fiz.* **1948**, *18*, 201–209. b) A. S. Davydov; Theory of Absorption Spectra of Molecular Crystals; *Zhur. Eksptl. I Teoret. Fiz.* **1948**, *18*, 210–218.
- [67] a) M. P. Heyn; Dependence of Exciton Circular Dichroism Amplitudes on Oscillator Strength; *J. Phys. Chem.* **1975**, *79*, 2424–2426. b) N. Harada, S.-M. L. Chen,

- K. Nakanishi; Quantitative Definition of Exciton Chirality and the Distant Effect in the Exciton Chirality Method; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5345–5352.
- [68] N. Harada, K. Nakanishi; *Circular Dichroic Spectroscopy – Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*; Oxford University Press, Oxford, **1983**.
- [69] a) L. Lian-niang, Q. Xiang-jun, G. Da-lun, K. Man; Neokadsuranin; a Tetrahydrofuranoid Dibenzocyclooctadiene Lignan from Stems of *Kadsura coccinea*; *Planta Med.* **1988**, *54*, 45–46. b) J.-S. Liu, L. Li; Kadsulignans L–N, Three Dibenzocyclooctadiene Lignans from *Kadsura coccinea*; *Phytochemistry* **1995**, *38*, 241–245.
- [70] a) G.-I. Nonaka, O. Kawahara, I. Nishioka; Tannins and Related Compounds – XV: A New Class of Dimeric Flavan-3-ol Gallates, Theasinensins A and B, and Proanthocyanidin Gallates from Green Tea Leaf (1); *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 3906–3914. b) F. Hashimoto, G.-I. Nonaka, I. Nishioka; Tannins and Related Compounds – LXIX: Isolation and Structure Elucidation of B,B'-Linked Bisflavanoids, Theasinensins D–G and Oolongtheanin from Oolong Tea (2); *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1676–1684.
- [71] S. Grimme; Calculation of the Electronic Spectra of Large Molecules; in *Reviews in Computational Chemistry, Volume 20* (Hrsg.: K. B. Lipkowitz, R. Larter, T. R. Cundari), Wiley-VCH, New York, **2004**, S. 153–218.
- [72] C. C. J. Roothaan; New Developments in Molecular Orbital Theory; *Rev. Mod. Phys.* **1951**, *23*, 69–89.
- [73] a) D. R. Hartree; The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field I: Theory and Methods; *Proc. Camb. Phil. Soc.* **1928**, *24*, 89–110. b) D. R. Hartree; The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field II: Some Results and Discussion; *Proc. Camb. Phil. Soc.* **1928**, *24*, 111–132. c) D. R. Hartree; The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field III: Term Values and Intensities in Series in Optical Spectra; *Proc. Camb. Phil. Soc.* **1928**, *24*, 426–437.
- [74] V. Fock; Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems; *Z. Phys.* **1930**, *61*, 126–148.
- [75] R. J. Rico, M. Head-Gordon; Single-Reference Theories of Molecular Excited States with Single and Double Substitutions; *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *213*, 224–232.

- [76] S. Grimme, M. Waletzke; A Combination of Kohn-Sham Density Functional Theory and Multi-Reference Configuration Interaction Methods; *J. Chem. Phys.* **1999**, *111*, 5645–5655.
- [77] M. Head-Gordon, R. J. Rico, M. Oumi, T. J. Lee; A Doubles Correction to Electronic Excited States from Configuration Interaction in the Space of Single Substitutions; *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *219*, 21–29.
- [78] J. B. Foresman, M. Head-Gordon, J. A. Pople, M. J. Frisch; Toward a Systematic Molecular Orbital Theory for Excited States; *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 135–149.
- [79] J. A. Pople, M. Head-Gordon, K. Raghavachari; Quadratic Configuration Interaction. A General Technique for Determining Electron Correlation Energies; *J. Chem. Phys.* **1987**, *87*, 5968–5975.
- [80] S. R. Langhoff, E. R. Davidson; Configuration Interaction Calculations on the Nitrogen Molecule; *Int. J. Quantum Chem.* **1974**, *8*, 61–72.
- [81] C. J. Cramer; *Essentials of Computational Chemistry – Theories and Models*; 2nd ed., Wiley-VCH, Chichester, **2004**.
- [82] C. Møller, M. S. Plesset; Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems; *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618–622.
- [83] N bezeichnet dabei die Anzahl der Basisfunktionen.
- [84] P. M. Kozłowski, E. R. Davidson; Considerations in Constructing a Multireference Second-Order Perturbation Theory; *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 3672–3682.
- [85] B. O. Ross, K. Andersson, M. P. Fülscher; Towards an Accurate Molecular Orbital Theory for Excited States; *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *192*, 5–13.
- [86] J. J. W. McDouall, K. Peasley, M. A. Robb; A Simple MC SCF Perturbation Theory: Orthogonal Møller-Plesset 2 (OVBP2); *Chem. Phys. Lett.* **1988**, *148*, 183–189.
- [87] S. Grimme, M. Waletzke; Multi-Reference Møller-Plesset Theory: Computational Strategies for Large Molecules; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, *2*, 2075–2081.
- [88] a) J. Čížek; On the Correlation Problem in Atomic and Molecular Systems. Calculation of Wavefunction Components in Ursell-Type Expansion Using Quantum-Field Theoretical Methods; *J. Chem. Phys.* **1966**, *45*, 4256–4266. b) R. J. Bartlett; Coupled-

- Cluster Approach to Molecular Structure and Spectra: A Step toward Predictive Quantum Chemistry; *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 1697–1708.
- [<sup>89</sup>] O. Christiansen, H. Koch, P. Jørgensen; The Second-Order Approximate Coupled Cluster Singles and Doubles Model CC2; *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *243*, 409–418.
- [<sup>90</sup>] K. Raghavachari, G. W. Trucks, J. A. Pople, M. Head-Gordon; A Fifth-Order Perturbation Comparison of Electron Correlation Theories; *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 479–483.
- [<sup>91</sup>] H. Koch, O. Christiansen, P. Jørgensen, A. M. Sanchez de Merás, T. Helgaker; The CC3 Model: An Iterative Coupled Cluster Approach Including Connected Triples; *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 1808–1818.
- [<sup>92</sup>] T. J. Lee, P. R. Taylor; A Diagnostic for Determining the Quality of Single-Reference Electron Correlation Methods; *Int. J. Quantum Chem.* **1989**, *S23*, 199–207.
- [<sup>93</sup>] a) K. A. Brueckner; Nuclear Saturation and Two-Body Forces II: Tensor Forces; *Phys. Rev.* **1954**, *96*, 508–516. b) On the Choice of Orbitals for Symmetry Breaking Problems with Application to NO<sub>3</sub>; *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 5554–5559.
- [<sup>94</sup>] a) C. Hampel, K. A. Peterson, H.-J. Werner; A Comparison of the Efficiency and Accuracy of the Quadratic Configuration Interaction (QCISD), Coupled Cluster (CCSD), and Brueckner Coupled Cluster (BCCD) Methods; *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *190*, 1–12. b) T. J. Lee, R. Kobayashi, N. C. Handy, R. D. Amos; Comparison of the Brueckner and Coupled-Cluster Approaches to Electron Correlation; *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 8931–8937.
- [<sup>95</sup>] P. Hohenberg, W. Kohn; Inhomogeneous Electron Gas; *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864–B871.
- [<sup>96</sup>] W. Kohn, L. J. Sham; Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects; *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133–A1138.
- [<sup>97</sup>] E. Runge, E. K. U. Gross; Density-Functional Theory for Time-Dependent Systems; *Phys. Rev. Lett.* **1984**, *52*, 997–1000.
- [<sup>98</sup>] M. Born, R. Oppenheimer; Quantum Theory of the Molecules; *Ann. d. Phys.* **1927**, *84*, 457–484.

- [<sup>99</sup>] a) D. C. Langreth, M. J. Mehl; Beyond the Local-Density Approximation in Calculations of Ground-State Electronic Properties; *Phys. Rev. B* **1983**, *28*, 1809–1834. b) J. P. Perdew; Accurate Density Functional for the Energy: Real-Space Cutoff of the Gradient Expansion for the Exchange Hole; *Phys. Rev. Lett.* **1985**, *55*, 1665–1668.
- [<sup>100</sup>] J. Harris; Adiabatic-Connection Approach to Kohn-Sham Theory; *Phys. Rev. A* **1984**, *29*, 1648–1659.
- [<sup>101</sup>] E. K. U. Gross, J. F. Dobson, M. Petersilka; Density Functional Theory of Time-Dependent Phenomena; in *Topics in Current Chemistry, Volume 181* (Hrsg.: R. F. Nalewajski), Springer, Berlin, **1996**, S. 81–172.
- [<sup>102</sup>] a) A. D. Becke; Density-Functional Thermochemistry III: The Role of Exact Exchange; *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652. b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr; Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density; *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789. c) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch; *Ab Initio* Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields; *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623–11627.
- [<sup>103</sup>] A. D. Becke; A New Mixing of Hartree-Fock and Local Density-Functional Theories; *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372–1377.
- [<sup>104</sup>] Die im weiteren Verlauf zur Anwendung kommende Boltzmann-Statistik zeigt, dass eine Berücksichtigung derjenigen Strukturen, die energetisch maximal 3 kcal/mol über der gefundenen globalen Minimumgeometrie liegen, ausreichend ist.
- [<sup>105</sup>] Besitzt die chirale Verbindung nur ein Stereoelement, so kann die CA mit anschließenden CD-Rechnungen für ein frei wählbares Enantiomer durchgeführt werden, da sich das CD-Spektrum des jeweils anderen Enantiomers (per Definition) spiegelbildlich verhält. Liegt dagegen mehr als ein (unaufgeklärtes) Stereoelement vor, müssen in den dann parallel ablaufenden Konformationsanalysen die diastereomeren Startgeometrien so gewählt werden, dass alle möglichen Stereoisomere abgedeckt sind.
- [<sup>106</sup>] SYBYL, Tripos, Inc., 1699 South Hanley Road, St. Louis, MO 63144, USA.
- [<sup>107</sup>] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart; AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902–3909.

- [108] a) J. J. P. Stewart; Optimization of Parameters for Semiempirical Methods I: Method; *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209–220. b) J. J. P. Stewart; Optimization of Parameters for Semiempirical Methods II: Applications; *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 221–264.
- [109] a) 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 98, Revision A.7, Gaussian, Inc., Carnegie Office Park, Pittsburgh, PA 15106, USA, **1998**. b) M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, GAUSSIAN 03, Revision B.04, Gaussian, Inc., Carnegie Office Park, Pittsburgh, PA 15106, USA, **2003**.
- [110] A. D. Becke; Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior; *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100.

- [111] a) J. Del Bene, H. H. Jaffé; Use of the CNDO Method in Spectroscopy I: Benzene, Pyridine, and the Diazines; *J. Phys. Chem.* **1968**, *48*, 1807–1813. b) J. Del Bene, H. H. Jaffé; Use of the CNDO Method in Spectroscopy II: Five-Membered Rings; *J. Phys. Chem.* **1968**, *48*, 4050–4055. c) R. L. Ellis, G. Kuehnlenz, H. H. Jaffé; Use of the CNDO Method in Spectroscopy VI: Further  $n\text{-}\pi^*$  Transitions; *Theor. Chim. Acta* **1972**, *26*, 131–140.
- [112] J. E. Ridley, M. C. Zerner; An Intermediate Neglect of Differential Overlap Technique for Spectroscopy: Pyrrole and the Azines; *Theor. Chim. Acta* **1973**, *32*, 111–134.
- [113] W. Weber, W. Thiel; Orthogonalization Corrections for Semiempirical Methods; *Theor. Chem. Acc.* **2000**, *103*, 495–506.
- [114] a) N. L. Allinger, Y. H. Yuh, J.-H. Lii; Molecular Mechanics: The MM3 Force Field for Hydrocarbons 1; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8551–8566. b) J.-H. Lii, N. L. Allinger; Molecular Mechanics: The MM3 Force Field for Hydrocarbons 2. Vibrational Frequencies and Thermodynamics; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8566–8575. c) J.-H. Lii, N. L. Allinger; Molecular Mechanics: The MM3 Force Field for Hydrocarbons 3. The van der Waals' Potentials and Crystal Data for Aliphatic and Aromatic Hydrocarbons; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8576–8582. d) W. Cui, F. Li, N. L. Allinger; Simulation of Conformational Dynamics with the MM3 Force Field: The Pseudorotation of Cyclopentane; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2943–2951.
- [115] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, A. DiNola, J. R. Haak; Molecular Dynamics with Coupling to an External Bath; *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 3684–3690.
- [116] J. M. Watt, M. G. Breyer-Brandwijk; *The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa*; 2nd ed., E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh, **1962**.
- [117] C. Simon, M. Lamla; Merging Pharmacopoeia: Understanding the Historical Origins of incorporative Pharmacopoeial Processes among Xhosa Healers in Southern Africa; *J. Ethnopharmacol.* **1991**, *33*, 237–242.
- [118] L. F. van Staden, S. E. Drewes; Knipholone from *Bulbine latifolia* and *Bulbine frutescens*; *Phytochemistry* **1994**, *35*, 685–686.
- [119] Ich danke Herrn Dr. Abiy Yenesew für die freundliche Zusammenarbeit.

- [120] Die Anzahl der für die CI-Rechnung angegebenen Level definiert den aktiven Raum (*active space*; AS) der Molekülorbitale, in dem nur die jeweiligen elektronischen Anregungen stattfinden können. Ein Wert von (beispielsweise) 28, der für CNDO/S und INDO/S innerhalb des Programmpaketes BDZDO/MCDSPD das Maximum darstellt, bedeutet somit, dass die letzten 28 besetzten sowie die ersten 28 unbesetzten Molekülorbitale den AS bilden. Für OM2 innerhalb der MNDO 99-Software liegt dieses Maximum bei 30 Leveln. Sofern nicht anders aufgeführt, wurden standardmäßig diese Maximalwerte in den zugehörigen CI-Rechnungen verwendet.
- [121] Die Lokalisierung von Übergangszuständen erfolgte mit GAUSSIAN 98 und 03 unter Verwendung der implementierten STQN-Methode (*Synchronous Transit-guided Quasi-Newton method*). Die damit erhaltenen Strukturen wurden anschließend einer Frequenzanalyse unterzogen, wobei das tatsächliche Vorliegen eines Übergangszustandes durch das Auftreten einer Imaginärfrequenz charakterisiert war.
- [122] Bei der Bestimmung der Rotationsbarrieren der  $sp^2$ - $sp^3$ -Achse hatte das stereogene Zentrum C-10 (willkürlich) die (*S*)-Konfiguration.
- [123] Es gilt (die Faustformel), dass der Grenzwert, der bei Raumtemperatur über konfigurative Labilität oder Stabilität entscheidet, bei 25 kcal/mol, bezogen auf die Energiedifferenz zwischen Ausgangs- und Übergangszustand, liegt.
- [124] Der Wert 20 für die Anzahl der Level in einer CISD-Rechnung ist nicht willkürlich gewählt, sondern stellt einen Kompromiss zwischen Güte des Ergebnisses und Rechendauer dar. Bei Durchführung eines CISD wurden standardmäßig 20 Level berücksichtigt.
- [125] M. Müller, K. Lamottke, E. Löw, E. Magor-Veenstra, W. Steglich; Stereoselective Total Synthesis of Atrochryson, Torosachryson and Related 3,4-Dihydroanthracen-1(2*H*)-ones; *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2483–2489.
- [126] H. H. Schlubach, H. Lenzian; Untersuchungen über Fructose-anhydride XX: Die Konstitution des Asphodelins; *Liebigs Ann. Chem.* **1937**, 532, 200–207.
- [127] M. Adinolfi, R. Lanzetta, C. E. Marciano, M. Parrilli, A. De Giulio; A New Class of Anthraquinone-Anthrone-C-Glycosides from *Aspodelus ramosus* Tubers; *Tetrahedron* **1991**, 47, 4435–4440.
- [128] Ich danke Herrn Torsten Noll für die freundliche Zusammenarbeit.

- [129] A. Piñeyro-López, N. Waksman; Chemistry, Structure and Biological Activity of Anthracenones of the *Karwinskia* Genus; in *Studies in Natural Products Chemistry, Volume 22* (Hrsg.: A. Rahman), Elsevier, Amsterdam, **2000**, S. 555–606.
- [130] A. Piñeyro-López, L. Martínez de Villarreal, R. González-Alanís; In Vitro Selective Toxicity of Toxin T-514 from *Karwinskia humboldtiana* (Buckthorn) Plant on Various Human Tumor Cell Lines; *Toxicology* **1994**, *92*, 217–227.
- [131] M. R. Velazco, R. Montero, E. Rojas, M. E. Gonsebatt, M. Sordo, A. Piñeyro, P. Ostrosky-Wegmann; Genotoxic Effects of *Karwinskia humboldtiana* Toxin T-514 in Peripheral Blood Lymphocytes; *Anticancer Drugs* **1996**, *7*, 710–715.
- [132] A. Lansiaux, W. Laine, B. Baldeyrou, C. Mahieu, N. Wattez, H. Vezin, F. J. Martínez, A. Piñeyro, C. Bailly; DNA Topoisomerase II Inhibition by Peroxisomicine A<sub>1</sub> and Its Radical Metabolite Induces Apoptotic Cell Death of HL-60 and HL-60/MX2 Human Leukemia Cells; *Chem. Res. Toxicol.* **2001**, *14*, 16–24.
- [133] F. J. Martínez, G.-Q. Zeng, A. Piñeyro, L. Garza-Ocañas, L. D. Tomei, S. R. Umansky; Apoptosis Induction and Cell Cycle Perturbation in Established Cell Lines by Peroxisomicine A<sub>1</sub> (T-514); *Drug Chem. Toxicol.* **2001**, *24*, 287–299.
- [134] Ich danke Frau Prof. Noemí Waksman für die freundliche Zusammenarbeit.
- [135] C. O. Rodriguez de Barbarin, N. A. Bailey, R. Ramírez-Durón, L. Martínez de Villarreal, A. Piñeyro-López, N. Waksman; Análisis Estereoquímico de dos Hidroxiantracenas Diméricas; *Ciencia UANL* **1998**, *1*, 37–42.
- [136] a) W. Steglich, E. Töpfer-Petersen; Pilzpigmente XII: Phlegmacin und Anhydrophlegmacin, neuartige Farbstoffe aus dem Anisklumpfuß, *Cortinarius odorifer* (Agaricales); *Z. Naturforsch.* **1972**, *27b*, 1286–1287. b) W. Steglich, E. Töpfer-Petersen, I. Pils; Pilzpigmente XVI: Neue Phlegmacin-Derivate aus *Cortinarius percomis* (Agaricales); *Z. Naturforsch.* **1973**, *28c*, 354–355.
- [137] Ich danke Herrn Prof. Wolfgang Steglich und Herrn Dr. Peter Spiteller für die freundliche Zusammenarbeit.
- [138] S. Busemann; Strukturaufklärung biologisch aktiver Verbindungen: Konformationsuntersuchungen und quantenchemische Berechnung von CD-Spektren; Dissertation, Universität Würzburg, **1999**

- [139] In unserem Arbeitskreis war das CD-Spektrum für (*P*,3*R*,3'*R*)-**11** bereits von Dr. S. Busemann simuliert und die Absolutkonfiguration des Phlegmacins B<sub>1</sub> (**11**) an der chiralen Achse durch Vergleich mit der experimentellen CD-Kurve zu (*P*) bestimmt worden. Aus NOE-Interaktionen, die im Arbeitskreis von Prof. W. Steglich aufgenommen worden waren, hatte sich jedoch eine (*M*)-konfigurierte Achse abgeleitet, so dass neuerliche Rechnungen – mit verschiedenen Ansätzen – und NMR-Messungen durchgeführt werden sollten, um diesen Widerspruch aufzuklären und zu beseitigen.
- [140] Wegen der großen Anzahl an Minimumstrukturen wird auf die tabellarische Listung der Bildungsenthalpien und Diederwinkel verzichtet. Grundsätzlich sind die gefundenen Minima aber vergleichbar denjenigen des Peroxisomicins A<sub>1</sub> (**10**).
- [141] G. Bringmann, F. Pokorny; The Naphthylisoquinoline Alkaloids; in *The Alkaloids, Volume 46* (Hrsg.: G. A. Cordell), Academic Press, New York, **1995**, S. 127–271.
- [142] G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler; Biaryls in Nature: A Multi-Faceted Class of Stereochemically, Biosynthetically, and Pharmacologically Intriguing Secondary Metabolites; in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, Volume 82* (Hrsg.: W. Herz, H. Falk, G. W. Kirby, R. E. Moore), Springer, Wien, **2001**, S. 1–249.
- [143] G. Bringmann, G. François, L. Aké Assi, J. Schlauer; The Alkaloids of *Triphyophyllum peltatum* (Dioncophyllaceae); *Chimia* **1998**, *52*, 18–28.
- [144] G. François, G. Timperman, J. Holenz, L. Aké Assi, T. Geuder, L. Maes, J. Dubios, M. Hanocq, G. Bringmann; Naphthylisoquinoline Alkaloids Exhibit Strong Growth-Inhibiting Activities against *Plasmodium falciparum* and *P. berghei in vitro* – Structure-Activity Relationships of Dioncophylline C; *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1996**, *90*, 115–123.
- [145] G. Bringmann, M. Wohlfarth, H. Rischer, M. Grüne, J. Schlauer; A New Biosynthetic Pathway to Alkaloids in Plants: Acetogenic Isoquinolines; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1523–1525; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1464–1466.
- [146] L.-K. Yang, R. P. Glover, K. Yoganathan, J. P. Sarnaik, A. J. Godbole, D. D. Soejarto, A. D. Buss, M. S. Butler; Ancisheynine, a Novel Naphthylisoquinolinium Alkaloid from *Ancistrocladus heyneanus*; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5827–5829.
- [147] Ich danke Frau Tanja Gulder (geb. Gronauer) für die freundliche Zusammenarbeit.

- [148] P. C. Hariharan, J. A. Pople; Influence of Polarization Functions on MO Hydrogenation Energies; *Theor. Chim. Acta* **1973**, 28, 213–222.
- [149] a) A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs; Fully Optimized Contracted Gaussian Basis Sets for Atoms Li to Kr; *J. Chem. Phys.* **1992**, 97, 2571–2577. b) A. Schäfer, C. Huber, R. Ahlrichs; Fully Optimized Contracted Gaussian Basis Sets of Triple Zeta Valence Quality for Atoms Li to Kr; *J. Chem. Phys.* **1994**, 100, 5829–5835.
- [150] Zusätzlich ergeben sich noch Unterschiede in der Rechenzeit, die durch die verschiedenen Ausstattungen der verwendeten Rechner bedingt sind. Als Faustregel kann man jedoch für den relativen Zeitaufwand B3LYP/TZVP : OM2-CISD : OM2-CIS das Verhältnis 1000 : 100 : 1 ansetzen.
- [151] Ich danke Frau Inga Kajahn für die freundliche Zusammenarbeit.
- [152] G. Bringmann, R. God, M. Schäfer; An Improved Degradation Procedure for Determination of the Absolute Configuration in Chiral Isoquinoline and  $\beta$ -Carboline Derivatives; *Phytochemistry* **1996**, 43, 1393–1403.
- [153] Ich danke Frau Michaela Schraut für die freundliche Zusammenarbeit.
- [154] Ich danke Frau Sarah Pedersen für die freundliche Zusammenarbeit.
- [155] a) G. Bringmann, F. Teltschik, M. Michel, S. Busemann, M. Rückert, R. Haller, S. Bär, S. A. Robertson, R. Kaminsky; Ancistrobertsonines B, C, and D as well as 1,2-Didehydroancistrobertsonine D from *Ancistrocladus robertsoniorum*; *Phytochemistry* **1999**, 52, 321–332. b) G. Bringmann, K.-P. Gulden, Y. F. Hallock, K. P. Manfredi, J. H. Cardellina II, M. R. Boyd, B. Kramer, J. Fleischhauer; Circular Dichroism of Michellamines: Independent Assignment of Axial Chirality by Calculated and Experimental CD Spectra; *Tetrahedron* **1994**, 50, 7807–7814.
- [156] Die von Frau I. Kajahn experimentell ermittelten Atrop-Diastereomerisierungsbarrieren geben leider die leichte Bevorzugung von (*M*,3*S*)- gegenüber (*P*,3*S*)-**15** nicht korrekt wieder, wobei die Messgenauigkeit sicherlich kleiner ist als der (geringe) energetische Unterschied zwischen den beiden Diastereomeren.
- [157] Eine mögliche Erklärung für die Energiedifferenzen zwischen experimentell bestimmten und berechneten Werten ist die Stabilisierung des Übergangszustandes durch Solvenz-Moleküle, während den Rechnungen die Gasphase zugrunde lag.

- [158] Ich danke Herrn Stefan Rüdener und Herrn Daniel Götz für die freundliche Zusammenarbeit.
- [159] Es wurde davon ausgegangen, dass die Gegenwart von Zn den Verlauf der CD-Spektren nicht (wesentlich) beeinflusst.
- [160] Ein weiterer Grund für die Wahl der Zn-freien Verbindung **16** war die fehlende Parametrisierung des Metalls in der Software zur semiempirischen Berechnung angeregter Zustände (CNDO/S, OM2).
- [161] J. S. Binkley, J. A. Pople, W. J. Hehre; Self-Consistent Molecular Orbital Methods 21: Small Split-Valence Basis Sets for First-Row Elements; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 939–947.
- [162] Die Möglichkeit der sechs Phenyl-Substituenten nun zwei verschiedene Diederwinkel ( $70^\circ$  und  $110^\circ$ ) einzunehmen hat das Auftreten 21 unterscheidbarer Strukturen zur Folge, die aufgrund der Molekülgröße von **16** aber nicht alle auf DFT-Niveau berechnet werden konnten, so dass exemplarisch drei weitere Geometrien generiert und mit B3LYP/3-21G optimiert wurden. Die anschließenden CD-Rechnungen für alle vier Minimumstrukturen resultierten in (nahezu) identischen (Einzel-)Spektren, so dass diese (vereinfachte) Vorgehensweise sich als legitim erwies.
- [163] Auf die CNDO/S-Methode konnte wegen der für das Programm zu großen Anzahl an Schweratomen nicht zurückgegriffen werden.
- [164] Z.-L. Cai, K. Sendt, J. R. Reimers; Failure of Density-Functional Theory and Time-Dependent Density-Functional Theory for Large Extended  $\pi$  Systems; *J. Chem. Phys.* **2002**, *117*, 5543–5549.
- [165] T. S. Balaban; Tailoring Porphyrins and Chlorins for Self-Assembly in Biomimetic Artificial Antenna Systems; *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 612–623.
- [166] Ich danke Herrn Dr. Teodor Silviu Balaban für die freundliche Zusammenarbeit.
- [167] Neben der in Abbildung 74 dargestellten Geometrie von **17** wurden noch die in der Porphyrin-Einheit mesomeren Strukturen untersucht, wobei diese Analysen Minima hervorbrachten, die im günstigsten Fall um 2 kcal/mol energetisch gegenüber dem zuvor gefundenen globalen Minimum benachteiligt und somit nur wenig relevant waren.
- [168] D. J. Faulkner; Marine Natural Products; *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1–48.

- [169] Ich danke Herrn Prof. Peter Proksch und Herrn Dr. Rainer Ebel für die freundliche Zusammenarbeit.
- [170] P. H. Chen, W. H. J. Kuo; Seasonal Changes in the Germination of Buried Seeds of *Monochoria vaginalis*; *Weed Res.* **1999**, *39*, 107–115.
- [171] G.-X. Wang, Y. Lin, W. Li, M. Ito, K. Itoh; A Mutation Confers *Monochoria vaginalis* Resistance to Sulfonylureas that Target Acetolactate Synthase; *Pestic. Biochem. Physiol.* **2004**, *80*, 43–46.
- [172] a) J. G. Luis, F. Echeverri, W. Quiñones, I. Brito, M. López, F. Torres, G. Cardona, Z. Aguiar, C. Pelaez, M. Rojas; Irenolone and Emenolone: Two New Types of Phytoalexin from *Musa paradisiaca*; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4306–4308.  
b) R. H. Binks, J. R. Greenham, J. G. Luis, S. R. Gowen; A Phytoalexin from Roots of *Musa acuminata* Var. Pisang Sipulu; *Phytochemistry* **1997**, *45*, 47–49.
- [173] Ein optisch aktives, dimeres Phenylphenalenonen-Derivat, allerdings mit nicht aufgeklärter Absolutkonfiguration, ist bereits Literatur-bekannt: D. Hölscher, B. Schneider; HPLC-NMR Analysis of Phenylphenalenones and a Stilbene from *Anigozanthos flavidus*; *Phytochemistry* **1999**, *50*, 155–161.
- [174] Ich danke Herrn Dr. Bernd Schneider und Herrn Dr. Dirk Hölscher für die freundliche Zusammenarbeit.
- [175] E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich; Interactions with Aromatic Rings in Chemical and Biological Recognition; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210–1250.
- [176] R. Galli; *Le Russule*; Edinatura, Mailand, **1996**.
- [177] Ich danke Herrn Prof. Wolfgang Steglich und Herrn Dr. Bernd Sontag für die freundliche Zusammenarbeit.
- [178] Neuerliche NMR-Untersuchungen, auch in verschiedenen Solvenzien, um eine Lösungsmittelabhängigkeit des beobachteten Effekts zu untersuchen, konnten wegen des Nicht-mehr-Vorhandenseins von **20** nicht durchgeführt werden.
- [179] Die beschriebenen Kraftfeld-Rechnungen waren mit dem Programm MACROMODEL vorgenommen worden.
- [180] a) W. Steglich, W. Furtner, A. Prox; Pilzpigmente V: Variegatorubin, ein Oxydationsprodukt der Variegatsäure aus *Suillus piperatus* (Bull. ex Fr.) O. Kuntze und anderer

- Boletaceen; *Z. Naturforsch.* **1970**, *25b*, 557–558. b) E. Jägers, B. Steffan, R. von Ardenne, W. Steglich; Stoffwechselprodukte des 1,2,4-Trihydroxybenzols aus Fruchtkörpern von *Gomphidius maculatus* und *G. glutinosus* (Boletales); *Z. Naturforsch.* **1981**, *36c*, 488–489. c) E. Jägers, W. Steglich; Polyamid-katalysierte Dimerisierung von 2,5-Dihydroxybenzochinonen zu 4-Ylidentetronsäuren, ein Modell für die Biosynthese des Bovilactons-4,4; *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 1105; Polyamide-Catalyzed Dimerization of 2,5-Dihydroxybenzoquinones to 4-Ylidenetronic Acids, a Model for the Biosynthesis of Bovilactone-4,4; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 1016–1017.
- [181] a) G. M. Keserü, M. Nógrádi; The Chemistry of Macrocyclic Bis(bibenzyls); *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 69–75. b) Y. Asakawa; Chemosystematics of the Hepaticae; *Phytochemistry* **2004**, *65*, 623–669.
- [182] T. Hashimoto, S. Kanayama, Y. Kan, M. Tori, Y. Asakawa; Isoplagiochins C and D, New Type of Macrocyclic Bis(bibenzyls), Having Two Biphenyl Linkages from the Liverwort *Plagiochila fruticosa*; *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 741–742.
- [183] J. M. Scher, J. Zapp, A. Schmidt, H. Becker; Bazzanins L–R, Chlorinated Macrocyclic Bisbibenzyls from the Liverwort *Lepidozia incurvata*; *Phytochemistry* **2003**, *64*, 791–796.
- [184] T. Hashimoto, H. Irita, S. Takaoka, M. Tanaka, Y. Asakawa; New Chlorinated Cyclic Bis(bibenzyls) from the Liverworts *Herbertus sakuraii* and *Mastigophora diclados*; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3153–3159.
- [185] Y. Asakawa, M. Toyota, M. Tori, T. Hashimoto; Chemical Structures of Macrocyclic Bis(bibenzyls) Isolated from Liverworts (Hepaticae); *Spectroscopy* **2000**, *14*, 149–175.
- [186] Ich danke Herrn Dr. Andreas Speicher für die freundliche Zusammenarbeit.
- [187] J. Mühlbacher; Molecular Modelling und Chiralität: Aufklärung der absoluten Konfiguration von Natur- und Wirkstoffen mit ungewöhnlichem Circular-Dichroismus; Dissertation, Universität Würzburg, **2003**.
- [188] Die kinetischen Studien zur Bestimmung der molekularen Enantiomerisierungsbarriere wurden im Arbeitskreis von Dr. A. Speicher durchgeführt.
- [189] K. V. Roa, W. P. Cullen; Streptonigrin, an Antitumor Substance; *Antibiot. Annu.* **1959–1960**, 950–953.

- [190] a) W. L. Wilson, C. Labra, E. Barrist; Preliminary Observations on the Use of Streptonigrin as an Antitumor Agent in Human Beings; *Antibiot. Chemother.* **1961**, *11*, 147–150. b) J. J. Oleson, L. A. Calderella, K. J. Mjos, A. R. Reith, R. S. Thie, I. Toplin; The Effects of Streptonigrin on Experimental Tumors; *Antibiot. Chemother.* **1961**, *11*, 158–164. c) M. A. Chirigos, J. W. Pearson, T. S. Papas, W. A. Woods, H. B. Wood, Jr., G. Spahn; Effect of Streptonigrin (NSC-45383) and Analogs of Oncornavirus Replication and DNA Polymerase Activity; *Cancer Chemother. Rep.* **1973**, *57*, 305–309. d) T. J. McBride, J. J. Oleson, D. Woolf; The Activity of Streptonigrin against the Rauscher Murine Leukemia Virus in Vivo; *Cancer Res.* **1966**, *26*, 727–732. e) D. S. Miller, J. Laszlo, K. S. McCarty, W. R. Guild, P. Hochstein; *Cancer Res.* **1967**, *27*, 632–638.
- [191] K. V. Rao, K. Biemann, R. B. Woodward; The Structure of Streptonigrin; *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2532–2533.
- [192] S. Dholakia, R. D. Gillard; Chiroptical Properties of Streptonigrin and a Comment on Atropisomerism in Heterocyclic Compounds; *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2929–2933.
- [193] S. Tennant, R. W. Rickards; Determination of the Absolute Configuration of the Chiral Biaryl System in the Streptonigrin Antibiotics by Exciton Coupled Circular Dichroic Spectroscopy; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15101–15114.
- [194] G. Bringmann, Y. Reichert, V. V. Kane; The Total Synthesis of Streptonigrin and Related Antitumor Antibiotic Natural Products; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3539–3574.
- [195] Ich danke Frau Yasmin Hemberger, die Streptonigrin (**24**) im Rahmen ihres F-Praktikums bearbeitet hat.
- [196] Y.-Y. H. Chiu, W. N. Lipscomb; Molecular and Crystal Structure of Streptonigrin; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2525–2530.
- [197] Diesem Vorgehen liegt die Annahme zugrunde, dass der molekulare CD von **24** wesentlich durch den Diederwinkel an der labilen Biarylachse bestimmt wird, wie es auch die mittels CNDO/S und OM2-CIS berechneten Einzel-CD-Spektren gezeigt hatten.
- [198] P. Osswald, D. Leusser, D. Stalke, F. Würthner; Auf Perylenbisimide basierende Makrocyclen: effektive Sonden für die Bestimmung konformativer Effekte auf optische Eigenschaften; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 254–257; Perylene Bisimide Based

- Macrocycles for the Assessment of Conformational Effects on Optical Properties; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 250–253.
- [199] a) M. Thelakkat, P. Pösch, H.-W. Schmidt; Synthesis and Characterization of Highly Fluorescent Main-Chain Copolyimides Containing Perylene and Quinoxaline Units; *Macromolecules* **2001**, *34*, 7441–7447. b) A. S. Lukas, Y. Zhao, S. E. Miller, M. R. Wasielewski; Biomimetic Electron Transfer Using Low Energy Excited States: A Green Perylene-Based Analogue of Chlorophyll *a*; *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 1299–1306. c) A. P. H. J. Schenning, J. van Herrikhuyzen, P. Jonkheijm, Z. Chen, F. Würthner, E. W. Meijer; Photoinduced Electron Transfer in Hydrogen-Bonded Oligo(*p*-perylenevinylene)-Perylene Bisimide Chiral Assemblies; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10252–10253.
- [200] C. Ego, D. Marsitzky, S. Becker, J. Zhang, A. C. Grimsdale, K. Müllen, J. D. MacKenzie, C. Silva, R. H. Friend; Attaching Perylene Dyes to Polyfluorene: Three Simple, Efficient Methods for Facile Color Tuning of Light-Emitting Polymers; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 437–443.
- [201] a) J. Qu, C. Kohl, M. Pottek, K. Müllen; Ionic Perylenetetracarboxdiimides: Highly Fluorescent and Water-Soluble Dyes for Biolabeling; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1554–1557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1528–1531. b) M. A. Abdalla, J. Bayer, J. O. Rädler, K. Müllen; Synthese und Selbstorganisation von Perylendiimid-Oligonucleotid-Konjugaten; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4057–4060; Synthesis and Self-Assembly of Perylenediimide-Oligonucleotide Conjugates; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3967–3970.
- [202] J. Hofkens, T. Vosch, M. Maus, F. Köhn, M. Cotlet, T. Weil, A. Herrmann, K. Müllen, F. C. De Schryver; Conformational Rearrangements in and Twisting of a Single Molecule; *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *333*, 255–263.
- [203] Ich danke Herrn Prof. Frank Würthner und Herrn Peter Osswald für die freundliche Zusammenarbeit.
- [204] Grundsätzlich besitzen die PPBI-Systeme Planarchiralität, die allerdings wegen der konfigurativen Labilität der nicht-diagonal verbrückten Vertreter nicht zur Geltung kommt. Eben diese Verbrückungen sorgen nun für konfigurative Stabilität, so dass man beim Blick entlang der Hauptachse in der Chromophor-Ebene auch von helikaler Chiralität sprechen kann oder – vereinfachend, aber anschaulich – von Axialchiralität,

auch wenn eigentlich zwei „Achsen“ vorliegen, die die Molekülhälften verbinden, die aber wegen der wechselseitigen Ethylenglycol-Verknüpfung stets durch den gleichen Deskriptor beschrieben werden. Im Folgenden wird deshalb nur *ein* Deskriptor – (*P*) oder (*M*) – für beide Achsen gemeinsam verwendet.

[205] Der Übersichtlichkeit halber ist nur die eine Hälfte der untersuchten Reaktionskoordinaten abgebildet, die andere wurde aufgrund der symmetrischen Molekülteile analog festgelegt und ebenfalls betrachtet. Daraus resultierten auch entsprechend gleiche Minimumdiederwinkel.