

Studien zur Synthese von mechanistischen Sonden des PhzF-Proteins

Zur Erlangung des Grades „Master of Science“

dem Fachbereich Chemie vorgelegte

Masterarbeit

von

Mario Leypold

Reichsstraße 41, 8430 Leibnitz



Graz, 17. August 2011

Gutachter: Prof. Dr. Rolf Breinbauer

Die vorliegende Arbeit wurde unter Betreuung von Prof. Dr. Rolf Breinbauer in der Zeit von Dezember 2010 bis August 2011 im Fachbereich Chemie am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Graz angefertigt.

Meiner Familie

„Die Wissenschaft, richtig verstanden, heilt den Menschen von seinem Stolz, denn sie zeigt ihm seine Grenzen.“

Albert Schweitzer

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Kenntnisstand.....	3
2.1. Struktur und Eigenschaften von Phenazinen	3
2.2. Phenazin-Biosynthese	4
2.2.1. Precursor des Phenazin-Gerüsts	4
2.2.2. Frühes Verständnis der Ringbildung von Phenazinen.....	5
2.2.3. Gene der Phenazin-Biosynthese	7
2.2.4. Molekularer Mechanismus der Ringbildung von Phenazinen	8
2.2.5. Offene Fragen in der Phenazin-Biosynthese	11
2.3. [1,5]-Prototrope Umlagerungen	11
2.3.1. Historischer Rückblick und bisheriger Kenntnisstand.....	11
2.3.2. [1,5]-Prototrope Umlagerungen in zyklischen 1,3-Dienen	12
2.4. Enzym-katalysierte perizyklische Reaktionen	13
2.5. Deuterierungsreaktionen	15
2.5.1. Halogen-Deuterium-Austausch	15
3. Aufgabenstellung	17
4. Spezieller Teil.....	19
4.1. Teil A: Quantenmechanische Berechnungen.....	19
4.1.1. Validierung von mPW1PW91/6-31+G* ^[60] zur Berechnung	
[1,5]-prototroper Umlagerungen.....	19
4.1.2. Ionisationszustände in DHHA (1)	21
4.1.3. Gasphasen-Berechnungen zur [1,5]-prototropen Umlagerung von	
DHHA (1).....	22
4.1.4. Orbitalbetrachtungen zur [1,5]-prototropen Umlagerung von DHHA (1)	26
4.1.5. Berechnungen zur [1,5]-prototropen Umlagerung von DHHA (1) im	
wässrigen Medium.....	27
4.1.6. Zusammenfassung der quantenmechanisch errechneten	
Beobachtungen	29

4.2.	Teil B: Organische Synthese	30
4.2.1.	Ausarbeitung und Diskussion des retrosynthetischen Ansatzes	30
4.2.2.	Darstellung von 2-Bromfuran (9).....	32
4.2.2.1.	Syntheseweg A: Via Metallierung mittels <i>n</i> -Butyllithium.....	32
4.2.2.2.	Syntheseweg B: Bromierung mittels NBS (13) in DMF	33
4.2.3.	Darstellung von (<i>E</i>)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (10)	34
4.2.4.	Optimierung der DIELS-ALDER-Reaktion zwischen 2-Bromfuran (9) und (<i>E</i>)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (10).....	35
4.2.5.	Darstellung von (1 <i>R</i> [*] ,2 <i>S</i> [*] ,3 <i>S</i> [*] ,4 <i>R</i> [*])-Ethyl-4-brom-3-nitro-7-oxa-..... bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)- 8)	38
4.2.5.1.	Quantenmechanische Berechnungen der NMR-Spektren der isolierten Enantiomerenpaare.....	40
4.2.6.	Parallelansatz zur Darstellung von (1 <i>R</i> [*] ,2 <i>S</i> [*] ,3 <i>S</i> [*] ,4 <i>S</i> [*])-Ethyl-3-nitro-..... 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)- 16).....	41
4.2.7.	Diastereotope Wasserstoff-Atome	43
4.2.8.	Vorbereitende Versuche zur radikalischen Hydrodehalogenierung der..... bromierten DIELS-ALDER-Addukte	44
4.2.8.1.	Screening 1: Direkte Reduktion mit metallischem Zink-Pulver.....	45
4.2.8.2.	Screening 2: Radikalische Hydrodehalogenierung mittels NaBH ₄ /InCl ₃	47
4.2.9.	Überführung der Nitro-Funktionalität in <i>N</i> -Boc-geschützte Intermediate.....	49
4.2.9.1.	Darstellung von (1 <i>R</i> [*] ,2 <i>S</i> [*] ,3 <i>S</i> [*] ,4 <i>S</i> [*])-Ethyl-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]-..... hept-5-en-2-carboxylat ((±)- 35)	50
4.2.9.2.	Anwendung gefundener Reaktionsbedingungen auf bromierte Bizyklen ..	51
4.2.9.3.	Screening: Reduktion der eingesetzten Äquivalente Zink.....	52
4.2.10.	Radikalische Hydrodehalogenierung bromierter und <i>N</i> -Boc-..... geschützter Bizyklen.....	54
4.2.11.	Kinetische Racematspaltung mittels Schweineleberesterase (PLE).....	58
4.2.12.	Veresterung mittels EDC und DMAP	59
4.2.13.	Basen-unterstützte Ringöffnung durch KHMDS (41).....	60
5.	Zusammenfassung	63
6.	Ausblick	66

7. Experimenteller Teil	68
7.1. Quantenmechanische Berechnungen.....	68
7.2. Allgemeines.....	68
7.3. Lösungsmittel und Waschlösungen	69
7.4. Chromatographische Trennmethode n	71
7.4.1. Dünnschichtchromatographie	71
7.4.2. Flash-Chromatographie	71
7.4.3. Gaschromatographie mit massenselektiver Detektion	71
7.4.4. High Performance Liquid Chromatographie	72
7.5. Kernresonanzspektrometrie.....	74
7.6. High Resolution Mass Spectrometry.....	74
7.7. Schmelzpunktbestimmung.....	75
7.8. Spezifische Drehung	75
7.9. Titration von Stammlösungen	75
7.9.1. Titration von <i>n</i> -Butyllithium (in <i>n</i> -Hexan)	75
7.9.2. Titration von KHMDS (41) in THF	76
7.10. Enzym-katalysierte Reaktionen	76
7.11. Synthesevorschriften und Charakterisierungen	77
7.11.1. Umkristallisation von <i>N</i> -Bromsuccinimid NBS (13).....	77
7.11.2. Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDS) (41)	77
7.11.3. 2-(6-Butyl-1,6-dihydropyridin-2-yl)pyridin (44).....	78
7.11.4. <i>tert</i> -Butylcyclohexylcarbammat (26).....	79
7.11.5. 2-Bromfuran (9)	80
7.11.5.1. Syntheseroute 1: Via Metallierung mittels <i>n</i> -Butyllithium.....	80
7.11.5.2. Syntheseroute 2: Bromierung von Furan (11) mittels NBS (13) in DMF	80
7.11.6. Ethyl-2-hydroxy-3-nitropropanoat ((±)- 15).....	81
7.11.7. (<i>E</i>)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (10).....	82
7.11.8. (1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-Ethyl-4-brom-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en- 2-carboxylat ((±)- 8)	84

7.11.8.1. Nebenprodukt: (1 <i>S</i> [*] ,2 <i>R</i> [*] ,3 <i>S</i> [*] ,4 <i>S</i> [*])-Ethyl-1-brom-3-nitro-7-oxa- bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)- 20).....	85
7.11.8.2. Nebenprodukt: (1 <i>S</i> [*] ,2 <i>S</i> [*] ,3 <i>S</i> [*] ,4 <i>S</i> [*])-Ethyl-4-brom-3-nitro-7-oxa- bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)- 19).....	85
7.11.8.3. Nebenprodukt: (1 <i>R</i> [*] ,2 <i>R</i> [*] ,3 <i>S</i> [*] ,4 <i>R</i> [*])-Ethyl-1-brom-3-nitro-7-oxa- bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)- 21).....	86
7.11.9. (1 <i>S</i> [*] ,2 <i>R</i> [*] ,3 <i>S</i> [*] ,4 <i>S</i> [*])-Ethyl-3-amino-1-brom-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5- en-2-carboxylat ((±)- 33).....	87
7.11.10. (1 <i>S</i> [*] ,2 <i>R</i> [*] ,3 <i>S</i> [*] ,4 <i>S</i> [*])-Ethyl-1-brom-3-(<i>tert</i> -butoxycarbonylamino)-7-oxa- bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)- 36).....	88
7.11.10.1. Nebenprodukt: (1 <i>S</i> [*] ,2 <i>R</i> [*] ,3 <i>S</i> [*] ,4 <i>S</i> [*])-Ethyl-1-brom-3-(<i>tert</i> -butoxy- carbonyl(hydroxy)amino)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2- carboxylat ((±)- 38).....	89
7.11.10.2. Nebenprodukt: (1 <i>S</i> [*] ,2 <i>R</i> [*] ,3 <i>S</i> [*] ,4 <i>S</i> [*])-Ethyl-1-brom-3-(<i>tert</i> -butoxy- carbonyl(<i>tert</i> -butoxycarbonyloxy)amino)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5- en-2-carboxylat ((±)- 39).....	90
7.11.11. (1 <i>R</i> [*] ,2 <i>S</i> [*] ,3 <i>S</i> [*] ,4 <i>R</i> [*])-Ethyl-4-brom-3-(<i>tert</i> -butoxycarbonylamino)-7-oxa- bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)- 23).....	90
7.11.12. (1 <i>R</i> [*] ,2 <i>S</i> [*] ,3 <i>S</i> [*] ,4 <i>S</i> [*])-Ethyl-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2- carboxylat ((±)- 16).....	92
7.11.12.1. Nebenprodukt: (1 <i>S</i> [*] ,2 <i>S</i> [*] ,3 <i>S</i> [*] ,4 <i>R</i> [*])-Ethyl-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]- hept-5-en-2-carboxylat ((±)- 22).....	93
7.11.13. (1 <i>R</i> [*] ,2 <i>S</i> [*] ,3 <i>S</i> [*] ,4 <i>S</i> [*])-Ethyl-3-(<i>tert</i> -butoxycarbonylamino)-7-oxa- bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)- 35).....	94
7.11.13.1. Syntheseroute 1: Radikalische Hydrodehalogenierung von (±)- 36 mittels NaBH ₄ /InCl ₃	94
7.11.13.2. Syntheseroute 2: Radikalische Hydrodehalogenierung von (±)- 36 mittels Et ₃ B/TBTH/O ₂	95
7.11.13.3. Syntheseroute 3: Radikalische Hydrodehalogenierung von (±)- 36 mittels TBTH/AIBN.....	95
7.11.13.4. Syntheseroute 4: Radikalische Hydrodehalogenierung von (±)- 23 mittels TBTH/AIBN.....	96
7.11.13.5. Syntheseroute 5: Überführung von (±)- 16	96

7.11.13.6. Syntheseroute 6: Veresterung von (\pm)- 40	97
7.11.13.7. Nebenprodukt: ($1R^*,2S^*,3S^*,4S^*$)-Ethyl-3-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl(ethyl)- amino)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm)- 37)	98
7.11.14. ($1R^*,2S^*,3S^*,4S^*$)-3-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylamino)-7-oxabicyclo[2.2.1]- hept-5-en-2-carbonsäure ((\pm)- 40)	99
7.11.15. ($1R,2S,3S,4S$)-3-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylamino)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept- 5-en-2-carbonsäure ((-)- 40)	100
7.11.16. ($1S,2R,3R,4R$)-Ethyl-3-(<i>tert</i> -butoxycarbonylamino)-7-oxabicyclo[2.2.1]- hept-5-en-2-carboxylat ((+)- 35)	101
7.11.17. ($5S^*,6S^*$)-Ethyl-6-(<i>tert</i> -butoxycarbonylamino)-5-hydroxycyclohexyl- 1,3-dien-carboxylat ((\pm)- 42)	102
8. Literaturverzeichnis	104
9. Abkürzungsverzeichnis	111
10. Danksagung	118
11. Eidesstattliche Erklärung	120
12. Anhang	121

1. Einleitung

Der industrielle Aufstieg von Sekundärmetaboliten als potenzielle, medizinische Heilmittel begann im Jahr 1928, als A. FLEMING den Wirkstoff „Penicillin“ in einer Schimmelpilzkultur (*Penicillium notatum*) entdeckte. Bis diese biologisch aktive Substanz jedoch in ihren vollen Zügen zum Einsatz kam, verstrich ein weiteres Jahrzehnt. H. W. FLOREY und E. B. CHAIN gelang es schließlich, Penicillin im größeren Maßstab zu produzieren und in ein anwenderfreundliches Antibiotikum zu überführen. Damit galt die Entdeckung und Produktion von Penicillin lange Zeit als Meilenstein zur Bekämpfung bakterieller Krankheiten.^[1]

Die zunehmende Resistenz pathogener Stämme zwingt die Wissenschaft zur ständigen Weiterentwicklung bekannter Medikamente bzw. zur Entwicklung neuer antibakterieller Wirkstoffe. Traditionell dienten Sekundärmetabolite von Erdorganismen als geeignete Quelle für natürliche Antibiotika. Allerdings gewannen in den letzten Jahren vermehrt biologisch aktive Substanzen von marinen Organismen an Bedeutung – nicht zuletzt aufgrund ihrer bemerkenswerten Eigenschaften.^[1]

Phenazine stehen seit über 150 Jahren im regen Interesse der Wissenschaft und werden sowohl von Erdorganismen als auch marinen Kulturen, vorwiegend *Pseudomonas* und *Streptomyces*, produziert. Aufgrund ihrer großen Farbenvielfalt und intensiven Färbung sind heute mehr als 100 natürliche Phenazin-Pigmente bekannt. Phenazine dienen in diesen Individuen als effiziente Elektronentransporter, ändern zelluläre Redox-Zustände und fungieren als innerzelluläre Signalstoffe zur Regulation der Genexpression. Zusätzlich ist diese Verbindungsklasse wegen ihrer starken Redox-Aktivität im Stande, molekularen Sauerstoff in reaktive, für Konkurrenten des Individuums oft toxische, Sauerstoff-Spezies zu überführen - eine mögliche Grundlage für antibiotische Aktivität gegenüber Bakterien und Pilzen.^[1-7]

Ferner spielen Phenazine bei bakteriellen Erkrankungen eine entscheidende Rolle. So ist *Pseudomonas aeruginosa* ein weitverbreiteter Krankheitserreger, der bei Patienten mit zystischer Fibrose, einer Atemwegkrankung, anzutreffen ist. Dieses GRAM-negative Bakterium produziert im menschlichen Gewebe eine große Anzahl unterschiedlicher Metabolite, darunter Pyocyanin, ein intensiv blau gefärbtes, redox-aktives Phenazin-Derivat. In vitro Studien belegten die vielfach schädigende Wirkung von Pyocyanin auf Säugetierzellen, wie Hemmung der Zellatmung und Störung der Calcium-Regulation. Darüberhinaus ist die Anwesenheit dieses Bakteriums die hauptsächliche Todesursache bei immunsupprimierten Patienten mit zystischer Fibrose.^[2-14]

All diese Beobachtungen unterstreichen die Notwendigkeit zur Aufklärung der Phenazin-Biosynthese, die wohl einzigartige Strukturen zur Bekämpfung infektiöser Krankheiten liefert.

Obwohl bislang ein allgemeines Verständnis für die Aufbaureaktionen von Phenazinen vorliegt, sind viele wichtige Details noch nicht verstanden. Manche dieser unerforschten Reaktionswege beinhalten energetisch hochwertige, reaktive Intermediate, deren Charakterisierung oft schwierig ist.^[8]

In der Praxis werden häufig unterschiedliche Techniken zur Aufklärung mechanistischer Vorgänge eingesetzt. Kinetische Untersuchungen liefern einerseits gute Einblicke in Reaktionsvorgänge bis hin zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt,^[15] müssen aber andererseits durch weiterführende Methoden ergänzt werden. Neben Isotopenmarkierungen, mit deren Hilfe kinetische Isotopeneffekte^[16] gemessen werden können, zählt ebenso das Abfangen von Intermediaten bzw. der Einsatz von stereochemischen Sonden^[17-19] als beliebte Technik zur Klärung spezieller Reaktionswege.

Trotz all dieser vielfältigen Verfahren, die zur Aufklärung unterschiedlicher Mechanismen dienen, ist es vermutlich noch ein langer Weg bis zum vollständigen Verständnis der offensichtlich komplexen Phenazin-Biosynthese.

2. Kennntnisstand

2.1. Struktur und Eigenschaften von Phenazinen

Phenazine werden in der Natur hauptsächlich von Bakterien gebildet. Dabei sind nicht nur GRAM-positive Bakterien in der Lage diesen Verbindungstyp zu produzieren, sondern auch GRAM-negative Organismen – vorwiegend *Pseudomonas* und *Streptomyces*.^[3,7] Eine Ausnahme dabei bildet *Methanosarcina mazei* Gö1. Diese Archaeenart ist das bislang einzig bekannte, nicht-bakterielle Lebewesen, dem es möglich ist, diese Strukturen herzustellen.^[3]

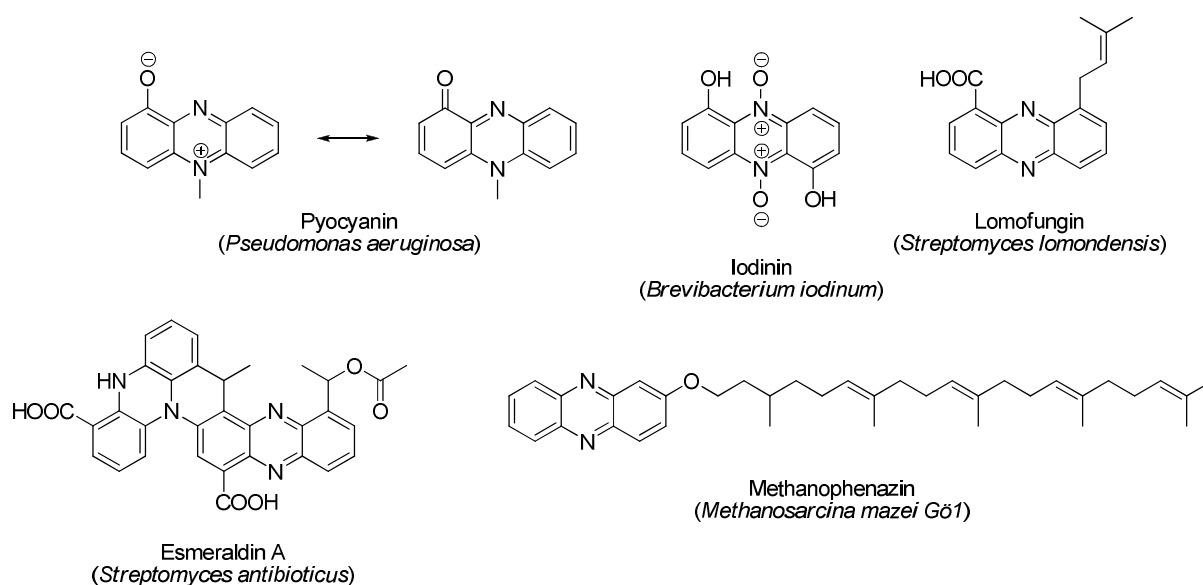


Abb. 1: Zusammenstellung natürlich vorkommender Phenazin-Derivate^[3]

Das charakteristische Merkmal dieser Substanzklasse ist ein trizyklisches Ringsystem mit Pyrazin als formale Untereinheit im Zentrum des Moleküls.^[4] Je nach Art der anknüpfenden Substituenten verfügen diese Verbindungen über unterschiedliche chemische sowie physikalische Eigenschaften (Abb. 1). Während einige biologische Effekte auf der Interkalationsfähigkeit zur DNA beruhen,^[3] dienen diese Strukturen in der Natur vorwiegend als redox-aktive Systeme.^[2-6,9,12-14] Sie sind imstande molekularen Sauerstoff zu toxisch reaktiven Sauerstoff-Derivaten zu reduzieren, die damit in Bezug zum breiten antibakteriellen Spektrum dieser Verbindungsklasse stehen.^[2-8,10-14] Dadurch zeigen Phenazine zum einen großen Einfluss auf diverse interbakterielle Wechselwirkungen, zum anderen sind diese Sekundärmetabolite in unterschiedlichen biotechnologischen Prozessen relevant.^[3-6,12-14]

In den vergangenen Jahren wurden weit über 6000 verschiedene Phenazin-Derivate synthetisiert und publiziert.^[1,5] Trotz der großen Bedeutung dieser biologisch aktiven Substanzen ist deren genaue Biosynthese nicht zur Gänze geklärt. Zur Zeit verfügt man über ein generelles Verständnis der Aufbaureaktionen, Einzelschritte in der Biosynthese sind aber wegen energetisch hochwertiger und damit reaktiver Spezies noch nicht verstanden.^[5,8]

2.2. Phenazin-Biosynthese

2.2.1. Precursor des Phenazin-Gerüsts

Bevor Ende des letzten Jahrhunderts die ersten relevanten Enzyme in der Phenazin-Biosynthese entdeckt werden konnten, wurden zur Klärung dieser Aufbaureaktionen hauptsächlich Intermediate, Phenazin-Precursor, isoliert.^[3] 1951 gelang es B. D. DAVIS Shikimisäure, basierend auf dem damals neuesten Stand der „Mutanten-Technik“, zu gewinnen.^[20] Diese Methodik erlaubte etwa die Selektion wachstumsgehemmter Organismen von *Escherichia coli* mit Penicillin, wodurch zusätzlich radiomarkierte Shikimisäure-Derivate zur Aufklärung mechanistischer Studien produziert werden konnten. Abgesehen davon zählt Shikimisäure zu den wichtigsten biochemischen Zwischenprodukten im Stoffwechsel vieler Pflanzen und Mikroorganismen und wurde damals, nach deren Entdeckung, als potentieller Vorläufer für die Biosynthese von Phenazinen gehandelt.^[3]

Inspiziert von zwei vorangegangenen Studien, die anstelle von Shikimisäure Anthranilsäure als vermutlichen Precursor für Phenazine vorschlugen,^[21] machte MILLICAN im Jahr 1962 folgende Beobachtungen: *Pseudomonas aeruginosa* fügten ¹⁴C-radiomarkierte Shikimisäure problemlos zu Pyocyanin zusammen, allerdings konnte mit ¹⁴C-radiomarkierter Anthranilsäure die Synthese dieses Sekundärmetabolits nicht beobachtet werden. MILLICAN folgerte daher aus seinen Experimenten, dass der Verzweigungspunkt zur Biosynthese von Phenazinen innerhalb des Shikimisäure-Reaktionspfades liegt, noch bevor es zur Ausbildung von Anthranilsäure kommt.^[22] Insgesamt sind fünf biochemische Schritte und demzufolge fünf Intermediate notwendig, um Shikimisäure in Antranilsäure umzuwandeln; fünf mögliche Verzweigungspunkte in der Phenazin-Biosynthese (Abb. 2).^[3]

Ein generelles Problem in den ersten Studien mit ¹⁴C-radiomarkierter Shikimisäure lag darin, dass anfangs große Mengen dieses Precursors durch die jeweiligen Mikroorganismen zu anderen Metaboliten abgebaut wurden. Als Konsequenz konnten nur geringe Mengen an messbarer Radioaktivität in den Phenazinen bzw. chemischen Abbauprodukten dieser Verbindungen nachgewiesen werden. Dadurch war es schwierig, die zuvor aufgekommene

Hypothese der Phenazin-Bildung aus zwei identischen Shikimisäure-Resten zu bekräftigen. Gelöst wurde dieses Problem 1969, als INGLEDEW und CAMPBELL einen *Pseudomonas aeruginosa* Mutanten generierten, der die gesamte ^{14}C -radiomarkierte Shikimisäure und deren Derivate ausschließlich in Pyocyanin umgewandelt konnte.^[3,23]

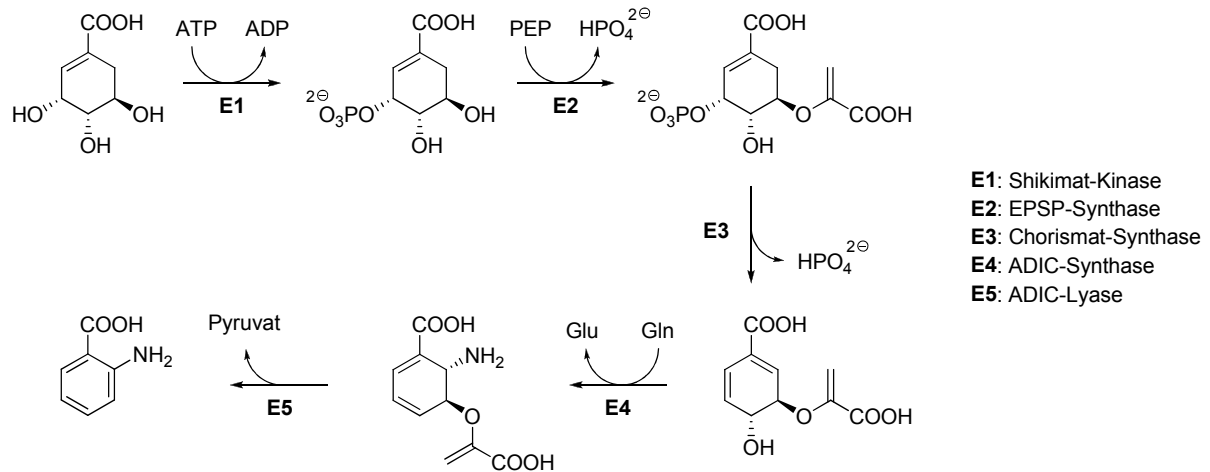


Abb. 2: Biosynthese zur Überführung von Shikimisäure in Anthranilsäure,^[24] fünf mögliche Verzweigungspunkte in der Biosynthese von Phenazinen^[3]

Im Jahr 1972 zeigten CALHOUN *et al.* und LONGLEY *et al.* durch Ausweitung des Konzepts der „Abbau-inhibierenden Mutanten“ unabhängig voneinander, dass offenbar Chorisminsäure der allgemeine Precursor für viele natürliche Phenazine ist.^[25,26] Ihre Beweisführung war allerdings nur indirekt, da Chorisminsäure aufgrund ihrer Polarität nicht mit genügender Effizienz durch die Zellwände der jeweiligen Organismen transportiert werden kann. Dadurch konnte einerseits ^{14}C -radiomarkierte Chorisminsäure nur ungenügend in den einzelnen Experimenten eingesetzt werden, andererseits wurde mit dieser Verbindung aber das zentrale Intermediat in der Phenazin-Biosynthese gefunden.^[3]

2.2.2. Frühes Verständnis der Ringbildung von Phenazinen

Die ersten molekularen Einblicke in die Ringbildungsreaktionen von Phenazinen lieferten PODOJIL und GERBER im Jahr 1970 (Abb. 3). Ihnen gelang es erstmals, $[1,6-^{14}\text{C}]$ -radiomarkierte Shikimisäure in den Metabolismus vom *Brevibacterium iodinum* einzuführen, radiomarkiertes Iodinin zu isolieren und dessen chemische Abbauprodukte auf radiomarkierte Kohlenstoff-Atome zu untersuchen.^[27] Allerdings wurden aufgrund unzureichender

analytischer Methoden Schlussfolgerungen getroffen, die bis 1973 drei unterschiedliche Konzepte in der Ringbildung von Phenazinen zur Folge hatten.^[27-29] In diesen Experimenten wurden die chemischen Abbauprodukte diverser Phenazin-Derivate zu Pyrazin und Kohlenstoffdioxid analysiert.^[27] Nebenbei erwähnt verdankt Iodinin seinen Namen den größtenteils unlöslichen, purpurfarbenen Kristallen, die sehr stark an kristallines Iod erinnern. Zudem war dieses Phenazin-Derivat das erste beschriebene, natürliche *N*-Oxid.^[3,30]

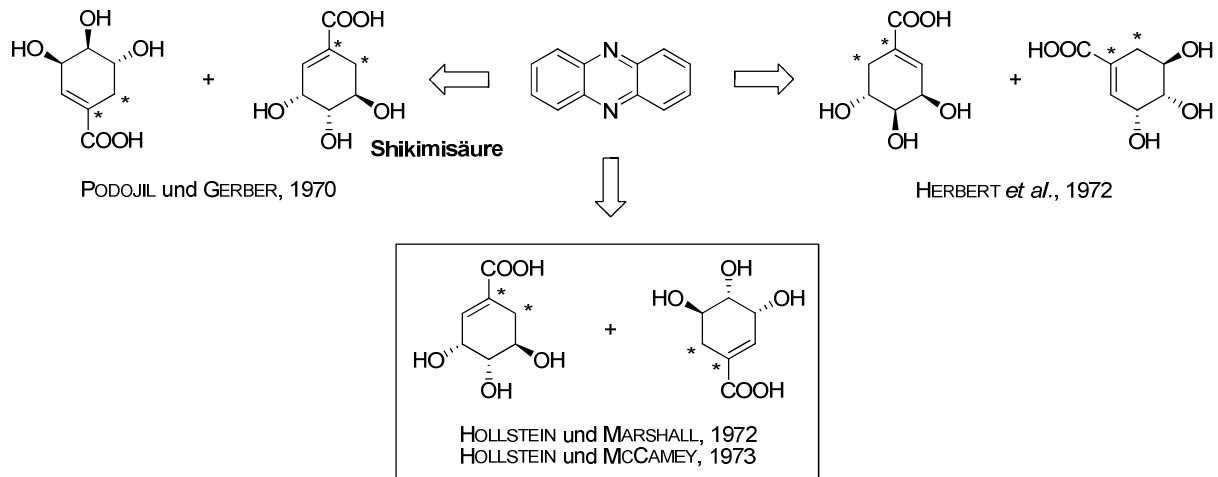


Abb. 3: Frühes Verständnis der Ringbildung in Phenazinen durch unterschiedliche Paarung zweier Phenazin-Precursor; korrekte Orientierung durch diagonale, symmetrischen Paarung in Box gekennzeichnet^[3]

HOLLSTEIN und MCCAMEY zeigten 1973, dass die diagonale, symmetrische Paarung zweier Precursor am ehesten mit den experimentellen Daten von [1,6-¹⁴C]- und [6-¹⁴C]-radio-markierte Shikimisäure übereinstimmte.^[31] Allerdings war der zwingende Beweis aufgrund der hohen Symmetrie in Phenazinen schwierig zu führen. Dieser gelang erstmals HERBERT *et al.* 1976, als sie Deuterium-Austauschraten an Iodinin ausgehend von [2-²H]-radio-markierter Shikimisäure vermaßen. Die gefundenen Daten deuteten dabei eindeutig auf einen symmetrischen Einbau der Deuterium-Atome in den Phenazinen hin.^[32] Zusätzlich wurde die diagonale, symmetrische Paarung durch ¹³C-NMR-Spektroskopie mit [6-¹³C]-isotopenmarkierter Shikimisäure von HOLLSTEIN *et al.* 1978 bekräftigt.^[3,33]

2.2.3. Gene der Phenazin-Biosynthese

Im Jahr 1990 berichteten ESSAR *et al.* erstmals über Gene für die Biosynthese von Pyocyanin in *Pseudomonas aeruginosa*. Ferner stellten sie bei ihren Untersuchungen im Genom dieser Organismen die Anwesenheit einer Anthranilsäure-Synthase fest, die bei Fehlen einen dramatischen Rückgang des Pyocyanin-Levels zur Folge hatte.^[34] Auf diese Beobachtungen gestützt, wurde die über die Jahre verdrängte Hypothese wieder aufgegriffen, Anthranilsäure sei der eigentliche Precursor für die Biosynthese von Pyocyanin. Heute weiß man, dass kleine spezifische Signalmoleküle, sogenannte PQS, den Aufbau dieses Phenazin-Derivats kontrollieren.^[35] Diese Botenstoffe werden aus Anthranilsäure durch Beteiligung der Gene *phnAB* aufgebaut,^[36] wodurch die niedrige Pyocyanin-Produktion bei Abwesenheit von Anthranilsäure erklärt werden konnte.^[3]

Ein großer Fortschritt in der molekularen Aufklärung der Phenazin-Biosynthese gelang PIERSON *et al.* 1992, als sie den Gencluster für den Aufbau dieser Verbindungen aus *Pseudomonas aureofaciens* 30-84 isolierten^[37] und im Jahr 1995 teilweise sequenzieren konnten.^[38] Somit waren diese Arbeiten der Startschuss für zahlreiche Untersuchungen, die zur Vervollständigung des Verständnisses in der Phenazin-Biosynthese führen sollten.^[3]

MAVRODI *et al.* komplettierten die Sequenzierung des Genclusters in *Pseudomonas aureofaciens* und entschlüsselten 1998 ebenso die Gene für die Aufbaureaktionen von Phenazinen in *Pseudomonas fluorescens* 2-79. Weiters konnten sie in ihren Arbeiten zeigen, dass im Wesentlichen ein definiertes Operon mit sieben Genen, *phzABCDEFG*, für die Phenazin-Biosynthese verantwortlich ist.^[39] *Pseudomonas aeruginosa* beinhaltet zwei Kopien dieses Clusters, wodurch die große Phenazin-Produktion dieses Organismus begründet werden kann.^[3,40]

Mittlerweile wurde dieses Operon in allen Phenazin-bildenden Bakterien, sowohl GRAM-positiven als auch GRAM-negativen Organismen, bestätigt.^[40-43] Neueste Studien lieferten den Beweis dafür, dass dieser Gencluster durch horizontalen Gentransfer weitervermittelt wurde,^[44] ein starkes Indiz für dieselben Prinzipien in Phenazin-produzierenden Bakterien. Die große Diversität natürlicher Phenazin-Derivate resultiert aus der Modifikation einer geringen Anzahl an Precursor-Molekülen. Zentrale Verbindungen sind wohl Phenazin-1-carbonsäure (PCA) und Phenazin-1,6-dicarbonsäure (PDC) – erste Verbindung begründet wegen ihrer Einfachheit und Auftreten in *Pseudomonas fluorescens* 2-79, dem Stamm mit dem einfachsten Operon, zweite Verbindung als attraktiver Precursor für symmetrische Phenazin-Derivate. Allerdings konnte gezeigt werden, dass PDC nicht als direkter Precursor für die Synthese von PCA dient.^[3,45]

Werden unterschiedliche Phenazin-produzierende Organismen untereinander verglichen, findet man generell fünf Gene für den Aufbau des Phenazin-Grundgerüsts: *phzB*, *phzD*, *phzE*, *phzF* und *phzG*. In den meisten Fällen beinhaltet dieses Operon weitere Gene für die Modifizierung dieser Grundstrukturen. Bemerkenswerterweise findet man in *Methanosarcina mazei* Gö1, die einzige bekannte, Phenazin-bildende Archaeenart, keinen derartigen Gencluster. Dies legt den Schluss nahe, dass die Phenazin-Biosynthese in diesem Organismus auf einem völlig unterschiedlichen Reaktionspfad basiert.^[3,46,47]

2.2.4. Molekularer Mechanismus der Ringbildung von Phenazinen

Einen wesentlichen Teil zum heutigen Verständnis im Aufbau des Phenazin-Grundgerüsts lieferten McDONALD *et al.* im Jahr 2001, als sie in ihrer Arbeit die ersten systematischen Studien mit den Enzymen PhzA-G von *Pseudomonas fluorescens* 2-79 publizierten.^[45] Ihnen gelang es, 2-Amino-2-desoxyisochorisminsäure (ADIC), ein zentrales Intermediat in der Biosynthese von Phenazinen, vollständig in PCA umzuwandeln. Hingegen schlugen Versuche, PCA aus Anthranilsäure zu gewinnen, fehl. Während diese zweitgenannten Studien die Resultate aus vorangegangenen Arbeiten bestätigten, deutete die quantitative Umwandlung von Chorisminsäure zu ADIC darauf hin, dass es sich bei PhzE um eine defekte Anthranilsäure-Synthase handelt. In verwandten Enzymen wird Chorisminsäure direkt zu Anthranilsäure metabolisiert, ohne ADIC als Intermediat freizugeben, wie es in PhzE der Fall ist. Jedoch konnte diese Vermutung bis heute nicht bestätigt werden (Abb. 4).^[3,11]

Im nächsten Schritt wird im Zuge dieser Aufbaureaktionen ADIC durch PhzD zur *trans*-2,3-Dihydro-3-hydroxyanthranilsäure (DHHA (1)) und Pyruvat hydrolysiert (Abb. 4). PhzD zählt neben EntB zu den Isochorismatasen und ähnelt im Falle von PhzD aus *Pseudomonas aeruginosa* zu 46 % jenem Enzym aus *Escherichia coli*.^[11] Die Hauptfunktion dieser Art von Biokatalysatoren ist die Hydrolyse von Vinylether – eine doch ungewöhnliche Reaktion in biologischen Systemen.^[3,11]

McDONALD *et al.* veranschaulichten in ihren Studien die Notwendigkeit von PhzF und PhzG als Enzyme in der Biosynthese von Phenazinen. Unabhängig voneinander gelangen im Jahr 2004 BLANKENFELDT *et al.* und PARSONS *et al.* die genaue Zuordnung von PhzF in diesen Aufbaureaktionen.^[4,8] Dieses Enzym ist ein Homodimer mit unabhängigen aktiven Zentren, fungiert als Isomerase und überführt DHHA (1) in die wesentlich reaktivere 6-Amino-5-oxocyclohex-2-en-1-carbonsäure (48) (Abb. 4).^[4] Zudem vermuteten BLANKENFELDT *et al.* aufgrund einzelner Kristallisationsversuche mit 3-Hydroxyanthranilsäure als Testsubstrat,

dass die Umwandlung von DHHA (**1**) über eine Enzym-katalysierte, perizyklische Reaktion verlief. Experimente mit DHHA (**1**) als Testsubstrat in D₂O deuteten auf den Erhalt des Protons im Produkt auch unter Anwesenheit von deuterierten Lösungsmitteln hin.^[3,8]

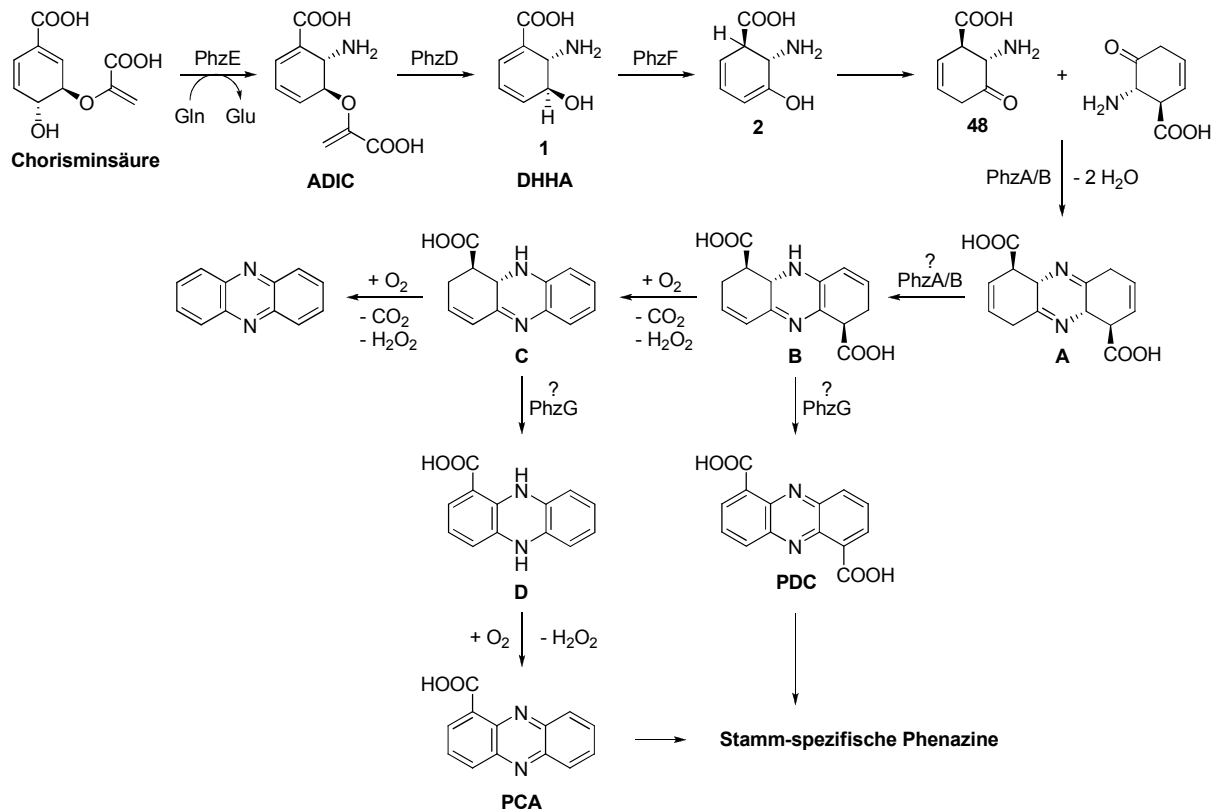


Abb. 4: Gegenwärtiges Verständnis der bakteriellen Phenazin-Biosynthese;^[3] ADIC: 2-Amino-2-desoxyisochorisminsäure, DHHA: *trans*-2,3-Dihydro-3-hydroxyanthranilsäure (**1**), PCA: Phenazin-1-carbonsäure, PDC: Phenazin-1,6-dicarbonsäure

Erstaunlicherweise endet die Isomerisierung von DHHA (**1**) durch PhzF nicht auf der Stufe des Ketons **48**, sondern es wird Selbstkondensation mit einem weiteren Keton zu einem trizyklischen Phenazin-Precursor beobachtet. Dies legt den Schluss nahe, dass PhzF ein bifunktionales Enzym ist, welches zum einen die Isomerisierung von DHHA (**1**) und zum anderen die anschließende Selbstkondensation katalysiert. Diese Annahme wurde aber bereits durch BLANKENFELDT *et al.* widerlegt, die ebenso zeigen konnten, dass für eine effiziente Umwandlung von DHHA (**1**) zu PCA die Enzyme PhzA, PhzB und PhzG benötigt werden (Abb. 4).^[3,8]

Tatsächlich wird der trizyklische Phenazin-Precursor durch die Enzyme PhzA/B gebildet.^[2] In seiner aktiven Form katalysiert PhzB über einen gezielten Säure-Basen-Mechanismus zwei aufeinanderfolgende Kondensationen, wobei im Enzym zuerst zwei Substratmoleküle in

entgegengesetzter Orientierung angeordnet werden müssen. Als Produkt dieser Reaktion konnte nicht das vermutete symmetrische Intermediat **A** beobachtet werden, sondern jene Struktur **B**, bestehend aus vier konjugierten Doppelbindungen (Abb. 4). Ob diese beobachtete Umlagerung nun spontan, oder durch PhzA/B katalysiert wird, ist zurzeit Gegenstand einzelner Untersuchungen. Fest steht aber, dass diese Umlagerung Verbindung **B** vor der Hydrolyse zu den Ausgangsverbindungen schützt und womöglich für die anschließende Reaktion vorbereitet.^[2,3,8]

Die darauffolgende schnelle oxidative Decarboxylierung zu Intermediat **C** kann aber auch unter Ausschluss von PhzA/B im Reaktionsgemisch festgestellt werden. Dieser Schritt verbraucht molekularen Sauerstoff und scheint unkatalysiert zu erfolgen, wodurch im Bakterienstamm *Pseudomonas* die Schlüsselrolle von PCA und nicht PDC als Grundgerüst der Phenazin-Biosynthese verstanden werden kann (Abb. 4).^[2-3,8]

Zur vollständigen Aromatisierung von Intermediat **C** werden zwei zusätzliche Oxidations-schritte benötigt. Das Operon von *Pseudomonas fluorescens* 2-79 beinhaltet lediglich eine mögliche Oxidase, das FMN-abhängige Enzym PhzG. PARSONS *et al.* vermuteten in ihren Arbeiten, dass dieses Enzym erst nach der Kondensation der beiden Ketone **48** aktiv wird.^[48] Vermutlich ist es an der Oxidation von Intermediat **C** zu 5,10-Dihydrophenazin-1-carbonsäure (**D**) beteiligt, der reduzierten Form von PCA in Elektronenübertragungsreaktionen. Damit verfügt Verbindung **D** über die Gültigkeit als Endprodukt in der Phenazin-Biosynthese (Abb. 4). Untersuchungen an der Modifikation von Phenazinen zeigten ferner die höhere Aktivität der beteiligten Enzyme an diesem reduzierten Phenazin-Grundgerüst.^[3]

Interessanterweise erfolgt die abschließende Oxidation in der Biosynthese des Phenazin-Grundgerüsts auch in Abwesenheit von Oxidasen. BLANKENFELDT *et al.* gelang die Isolation von PCA sowie Spuren von PDC und unsubstituierten Phenazinen bei der Umsetzung von DHHA (**1**) mit lediglich PhzF und PhzA/B aus *Burkholderia cepacia*.^[2] Dies erlaubt schlussendlich die Formulierung zweier unterschiedlicher Prozesse in der Aromatisierung des trizyklischen Phenazin-Precursors: Erster Prozess mit der spontanen oxidativen Decarboxylierung unter Anwesenheit von molekularem Sauerstoff bzw. zweiter Prozess als FMN-katalysierte Oxidation durch PhzG unter Abspaltung von Kohlenstoffdioxid.^[2,3]

2.2.5. Offene Fragen in der Phenazin-Biosynthese

Obwohl schon wichtige Details in der Phenazin-Biosynthese von Bakterien geklärt werden konnten, sind immer noch bedeutsame Fragen über einzelne Abschnitte in diesen Aufbaureaktionen offen. Jüngste Studien schlugen eine rasche, nicht-enzymatische, oxidative Decarboxylierung unter Anwesenheit von Luftsauerstoff vor.^{[3-4][8]} Kann somit eine effiziente Synthese von PCA nur in aeroben Organismen erfolgen bzw. verfügen anaerobe Formen nur über die Fähigkeit zur Synthese von PDC?^[3]

Zudem ist die scheinbar enge Beziehung zwischen PCA und PDC Gegenstand einzelner Untersuchungen. Ein möglicher indirekter Zugang zum Verständnis dieser Beziehung wäre eine große Anzahl bekannter Phenazin-modifizierender Enzyme auf die Präferenz in der Umsetzung zuvor beschriebener trizyklischer Phenazin-Precursor zu testen.^[3]

Schließlich stellt sich die fundamentale Frage, wie Phenazine in *Methanosarcina mazei* Gö1 aufgebaut werden, da in diesem Organismus kein entsprechendes Operon gefunden werden konnte.^[47] Erfolgt in dieser Archaeenart der Aufbau dieser Sekundärmetabolite nach denselben Prinzipien, oder werden in diesem Organismus völlig unterschiedliche Reaktionspfade besprochen?^[3]

Angesichts der enormen Wichtigkeit diverser Phenazin-Derivate hinsichtlich physiologischer und pathogener Eigenschaften könnte ein besseres Verständnis der Phenazin-Biosynthese auf zweierlei Arten Bedeutung erlangen: Zum einen als Quelle für neuartige therapeutische Substanzen, zum anderen als Angriffspunkt diverser Therapeutika.^[3]

2.3. [1,5]-Prototrope Umlagerungen

2.3.1. Historischer Rückblick und bisheriger Kenntnisstand

Sigmatrope Umlagerungen zählen zu einer Untergruppe von perizyklischen Reaktionen, deren Mechanismen WOODWARD und HOFFMANN 1967 in den Regeln zur „Konservierung von Orbitalsymmetrien“ systematisch zusammenfassten.^[49-53] Dass konjugierte Diene Reaktionswege beschreiten, auf denen sich diese Verbindungen thermisch zu Isomeren umlagern, war aber schon lange Zeit zuvor bekannt.^[54] Durch die Entwicklung und Einführung von Gaschromatographie und NMR-Spektroskopie erfuhr die Erforschung dieser Reaktionen ab 1962 einen großen Aufschwung, da mit Hilfe dieser Methoden die Analyse und Identifizierung einzelner Isomere erst möglich wurden.^[50]

Die thermische [1,5]-prototrope Umlagerung zählt zu den fundamentalsten Wasserstoff-Übertragungsreaktionen und findet dementsprechend große Anwendung in der organischen Synthese (Abb. 5). Zudem bildet sie den Schlüsselschritt in der Synthese von chiralen Methylgruppen.^[55,56] WOLINSKY beschrieb als Erster im Jahr 1962 den Reaktionspfad dieser Umlagerung anhand von (*Z*)-1,3-Pentadien als Testsubstrat und vermutete ferner einen sechsgliedrigen Übergangszustand in dieser Reaktion.^[57] Dessen Mutmaßung wurde nur wenige Jahre später durch die Regeln von WOODWARD und HOFFMANN bestätigt, die zusätzlich eine suprafaciale Stereochemie des Übergangszustandes (TS) bestimmten. Dieselbe stereochemische Anordnung wird ebenso bei einer [1,9]-prototropen Umlagerung beobachtet. In einer [1,7]-prototropen Umlagerung hingegen besitzt der Übergangszustand aufgrund der Konservierung von Orbitalsymmetrien eine antarafaciale Stereochemie.^[52,53,58,59] WOODWARD und HOFFMANN zeigten zusätzlich, dass die thermische [1,3]-prototrope Umlagerungen mit antarafacialer Wanderung des Wasserstoff-Atoms aufgrund des zu gespannten Ringgerüsts im Übergangszustand nicht beobachtet werden kann.^[53]

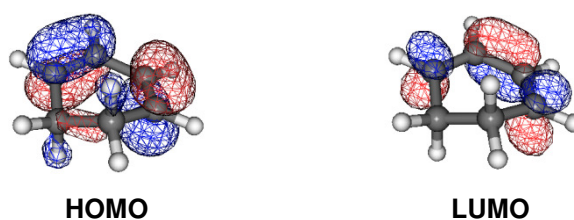


Abb. 5: Veranschaulichung der Molekülorbitale für eine [1,5]-prototrope Umlagerung in Cyclohexadien; berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*^[60]

2.3.2. [1,5]-Prototrope Umlagerungen in zyklischen 1,3-Dienen

In zyklischen 1,3-Dienen wurden thermische [1,5]-prototrope Umlagerungen schon weitestgehend untersucht. Beginnend mit kinetischen Studien an deuteriertem Cyclopentadien aus dem Jahr 1964^[61] wurden über die Zeit entsprechende Aktivierungsenergien von vielen konjugierten 1,3-Cyclodienen veröffentlicht. Obwohl quantenmechanische Berechnungen die Größenordnung der publizierten Werte unterstützen, sollten diese Daten jedoch kritisch betrachtet werden. Experimentelle Werte wurden einerseits durch den Einsatz von deuterierten Substanzen erhalten, andererseits wurden kinetische Experimente meist bei erhöhten Temperaturen durchgeführt und Standardwerte durch Extrapolation generiert.^[50]

Wie aus den publizierten Werten hervorgeht, wird die vermeintlich höchste Aktivierungsenergie einer thermischen [1,5]-prototropen Umlagerung in cyclischen Dienen bei 1,3-

Cyclohexadien beobachtet (Abb. 5).^[50] Abgesehen von der Größe des Ringes, zeigen naturgemäß Substituenten bzw. anknüpfende Heteroatome einen entscheidenden Einfluss auf jene Wasserstoff-Verschiebungen (Tab. 1). Obwohl angesprochene Substituenten-Effekte bislang bloß an (*Z*)-Penta-1,3-dien berechnet, aber nicht experimentell bestätigt wurden, könnten diese Resultate auch für zyklische 1,3-Diene gelten. Als generelle Tendenz senken elektronenschiebende Substituenten die Aktivierungsenergie einer [1,5]-prototropen Umlagerung, da diese Reste die Elektronendichte des aromatischen Übergangszustands erhöhen und diesen dadurch stabilisieren. Elektronenziehende Substituenten haben dementsprechend ein gegenteiliges Resultat zur Folge. Es sollten aber stets mesomere als auch induktive Effekte gemeinsam betrachtet werden.^[59]

Tab. 1: Vergleich zwischen experimentellen und mittels B3LYP/6-31G*^[62] berechneten Aktivierungsenergien zur [1,5]-prototropen Umlagerung in unsubstituierten 1,3-Dienen^[50]

	$\Delta G_{\text{exp}} / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\Delta G_{\text{ber}} / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
1,3-Cyclopentadien	100	113
1,3-Cyclohexadien	172	175
1,3-Cycloheptadien	121	141
1,3-Cyclooctadien	126	147

2.4. Enzym-katalysierte perizyklische Reaktionen

Trotz des breiten Anwendungsspektrums von perizyklischen Reaktionen in der organischen Synthese, ist diese Art der Reaktion im zellulären Metabolismus nur spärlich verbreitet. Bisher konnten nur wenige Enzyme identifiziert werden, die perizyklische Reaktionen katalysieren. Zu diesen zählen neben Isochorismat-Pyruvat-Lyase,^[63] Precorin-8x Methyl-Mutase^[64,65] und Enzymen, die intrazelluläre DIELS-ALDER-Reaktionen beschleunigen,^[66-68] auch Chorismat-Mutase^[69,70] diverser Bakterienstämme. So gehört Solanapyron-Synthase zur Gruppe der DIELS-ALDERasen und ist zudem ein anschauliches Beispiel für ein Enzym, welches eine perizyklische Reaktion katalysiert und stereoselektiv Solanapyron A mit vier stereogenen Zentren bildet (Abb. 6).^[63]

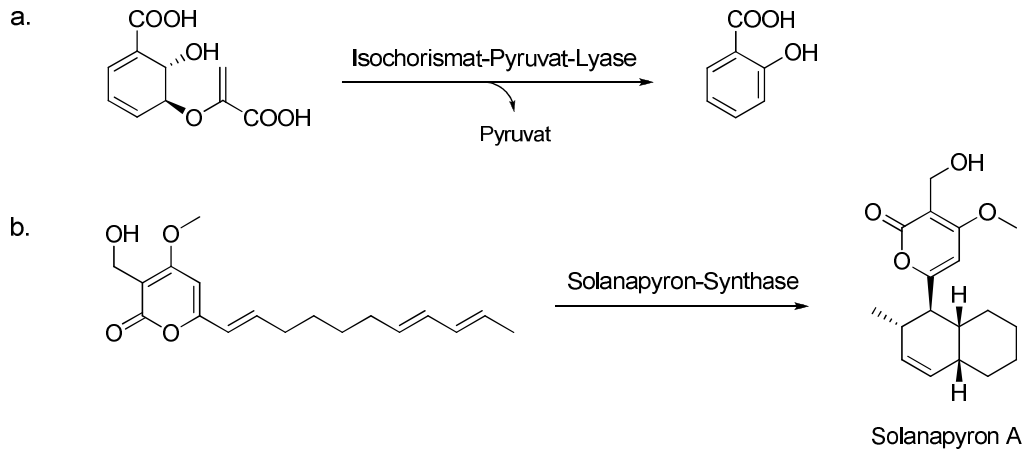


Abb. 6: Ausgewählte Beispiele Enzym-katalysierter perizyklischer Reaktionen; a. Isochorismat-Pyruvat-Lyase,^[63]
 b. Solanapyron-Synthase^[67]

Diese letztgenannten Proteine galten längere Zeit als einziges Beispiel für perizyklische Reaktionen im Primärmetabolismus von Organismen. Den Beweis für jenen Reaktionstyp erbrachten KNOWLES *et al.* in den Jahren 1990 bis 1994 unter Verwendung einer monofunktionalen Chorismat-Mutase von *Bacillus subtilis*. Durch den Einsatz unterschiedlicher NMR-Experimente, kinetischer Studien mit isotopenmarkierten Substraten sowie diverser IR-Aufnahmen gelang es ihnen zu zeigen, dass es sich bei dieser Enzym-katalytischen Reaktion um eine CLAISEN-Umlagerung von Chorisminsäure zu Prephenat handelt. Unterstützt wurde dieser Mechanismus durch Inhibierungsexperimente mit einem Übergangszustandsanalogon als kompetitiver Inhibitor (Abb. 7).^[69,70]

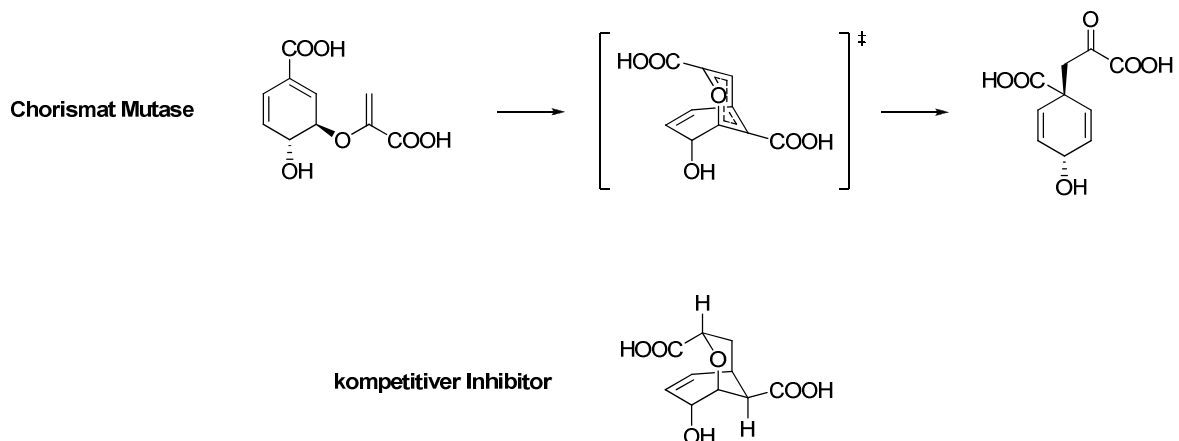


Abb. 7: Perizyklische Umlagerung von Chorisminsäure zu Prephenat katalysiert durch Chorismat-Mutase; Übergangszustandsanalogon als kompetitiver Inhibitor^[69,70]

2.5. Deuterierungsreaktionen

Die zunehmende wissenschaftliche Bedeutung von isotopenmarkierten Verbindungen führte in den vergangenen Jahren zur Entwicklung unterschiedlicher Methoden, mit denen die selektive Einführung von Isotopen gelingen sollte. Derzeit werden Deuterium-markierte Substanzen vorwiegend als interne Standards und zur Aufklärung mechanistischer Theorien eingesetzt. Ein besonderer Vorteil dieser Verbindungsklasse liegt in deren chemischer Äquivalenz zu nicht-markierten Verbindungen. Im Vergleich mit diesen Spezies zeigen isotopenmarkierte Substanzen sowohl dieselben Retentionszeiten als auch Ionisations-eigenschaften in LC-MS, unterscheiden sich aber klar in deren Massen. Zusätzlich ermöglichen diese markierten Verbindungen es, kinetische Isotopeneffekte zu messen und so auf angesprochene mechanistische Vorgänge Rückschlüsse zu ziehen.^[71]

Generell gibt es drei unterschiedliche Möglichkeiten, Deuterium-Atome an einer gewünschten Position im Molekül einzuführen: Durch Halogen-Deuterium-Austausch,^[72] durch reduktive Deuterierung,^[73,74] sowie durch Wasserstoff-Deuterium-Austauschreaktionen.^[71] Die beiden erstgenannten Methoden setzen jedoch die Synthese eines geeigneten Precursors voraus. Letztgenannte Strategie führt meist nicht nur zum selektiven Austausch eines Wasserstoff-Atoms an der gewünschten Position, sondern beinhaltet oft die Einführung einer unterschiedlichen Anzahl an Deuterium-Atomen an mehreren Stellen im Molekül.^[71]

2.5.1. Halogen-Deuterium-Austausch

Der chemische Austausch von Halogenen mit Wasserstoff-Atomen in organischen Molekülen wird oft auch „Hydrodehalogenierung“ genannt. Große Bedeutung erlangte diese Reaktion vor allem in der organischen Synthese, da verschiedene Substrate durch die Entwicklung geeigneter Reaktionssysteme selektiv umgesetzt werden können. Einen entscheidenden Einfluss während der Reaktion haben die Art der zu spaltenden Kohlenstoff-Halogen-Bindung, die Hybridisierung am betrachteten Kohlenstoff-Atom, sowie Substituenten-Effekte und funktionelle Gruppen.^[72]

Es ist bekannt, dass die Leichtigkeit einer Hydrodehalogenierung von organischen Halogenverbindungen beginnend bei Iod-Derivaten hin zu fluorierten Verbindungen stark abnimmt. Diese Ordnung korreliert mit den entsprechenden Dissociationsenergien der betrachteten sp^3 -hybridisierten Kohlenstoff-Halogen-Bindung (C-I: $222 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, C-Br: $281 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, C-Cl: $339 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, C-F: $456 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), wodurch die Möglichkeit besteht, einen selektiven Halogen-Deuterium-Austausch unter Anwesenheit von mehreren Halogenen im

Molekül durchzuführen. Aufgrund der Stärke der Kohlenstoff-Fluor-Bindung, sind diese Derivate eher resistent gegenüber dieser Reaktionsart. Es wurden jedoch bald Anstrengungen unternommen, diese Resistenz durch entsprechende Aktivierung der Kohlenstoff-Fluor-Bindung zu umgehen.^[72,75]

Die wichtigsten chemischen Methoden zur Durchführung eines Halogen-Deuterium-Austausches sind neben katalytischen Hydrierungen unterschiedliche Reduktionen mit Metallen sowie Metallhydriden.^[76] Beliebt in der radikalisch unterstützten Hydrodehalogenierung sind Systeme mit Tributylzinnhydrid (TBTH) als Wasserstoff-Übertragungsreagenz in Verbindung mit geeigneten Radikalstartern, wie Azobis(isobutyronitril) (AIBN). Dieses letztgenannte System ermöglicht zusätzlich eine selektive Hydrodehalogenierung von tertiären Halogenalkanen in Gegenwart vinyli-scher Halogene (Abb. 8).^[72,77]

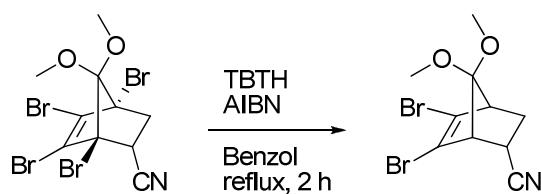


Abb. 8: Beispiel zur selektiven radikalischen Hydrodehalogenierung mittels TBTH und AIBN^[72,77]

3. Aufgabenstellung

Markierungsexperimente bieten nützliche Methoden zur Untersuchung nicht geklärter Reaktionsmechanismen, insbesondere durch Messung kinetischer Isotopeneffekte. Erst durch die Übertragung dieser Praktiken auf Enzym-basierte Systeme durch NORTHROP im Jahr 1975,^[78] wurden vermehrt isotopenmarkierte Substrate zur Aufklärung katalytischer Mechanismen in Enzymen eingesetzt. Kinetische Isotopeneffekte ermöglichen zusätzlich die Bestimmung geschwindigkeitsbestimmender Schritte auf einfache Weise.^[78,79]

Aufbauend auf den Arbeiten von BLANKENFELDT *et al.*^[3,8] sollen zur Untersuchung einiger wichtiger Details in der Phenazin-Biosynthese isotopenmarkierte Substrate für das Enzym PhzF synthetisiert werden. Durchgeführte Experimente mit DHHA (**1**) als natürliches Substrat ließen eine [1,5]-prototrope Umlagerung vermuten, da in D₂O als Lösungsmittel eine Konservierung des scheinbar wandernden Protons beobachtet wurde (Abb. 9).^[8] Demzufolge könnte bei Ablauf einer perizyklischen Reaktion ein primärer kinetischer Isotopeneffekt als geschwindigkeitsbestimmender Schritt durch die vollständige Übertragung des Wasserstoff-Atoms von Kohlenstoff C3 zu C5 gemessen werden.

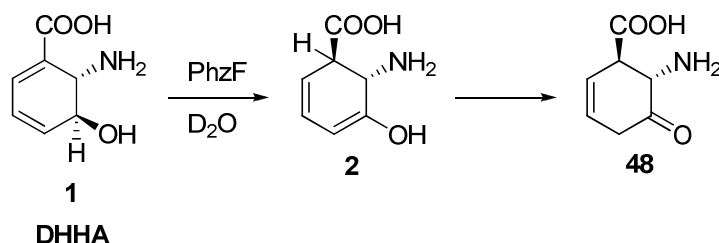


Abb. 9: Beobachtung zur vermuteten [1,5]-prototropen Umlagerung in D₂O durch BLANKENFELDT *et al.*^[3,8]

Vorrangige Motivation dieser Arbeit ist die vollständige Synthese von Verbindung (-)-**4**, mit deren Hilfe die zuvor getätigten Annahmen überprüft werden sollen (Abb. 10). Als Hauptaugenmerk gilt die selektive Einführung eines Deuterium-Atoms an Kohlenstoff C5. Um dennoch den finanziellen Aspekt bei prinzipiell kostspieligen Deuterierungsreaktionen im Hinterkopf zu behalten, sollte im Falle dieser Totalsynthese die angedachte Isotopenmarkierung in den letzten Abschnitten dieser Reaktionssequenz erfolgen.

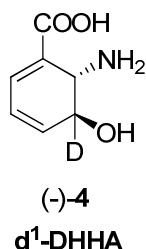


Abb. 10: d¹-DHHA ((-)-4) als Zielmolekül zur Unterstützung einer [1,5]-prototropen Umlagerung

Quantenmechanische Berechnungen und theoretische Überlegungen sollen zusätzlich zeigen, dass eine [1,5]-prototrope Umlagerung in DHHA (**1**) eine durchaus denkbare Option für den zuvor beschriebenen Reaktionsschritt darstellt. Durch den Vergleich zwischen den Aktivierungsenergien unterschiedlich geladener Spezies von DHHA (**1**) müsste eine Tendenz ersichtlich sein, in welchem Ionisationszustand und welcher Konformation die energetisch günstigste [1,5]-prototrope Umlagerung erzielt werden kann. Ferner sollen jene aus der Gasphase erhaltenen Daten auf wässrige Systeme übertragen werden.

Durch Zusammenführen der Ergebnisse beider Teilarbeiten und durch die Durchführung weiterführender Experimente sollte es möglich sein, den postulierten Reaktionsmechanismus zu unterstützen bzw. zu falsifizieren. Das letztendliche Wissen über die Funktionsweise dieses Teilschritts bringt die Wissenschaft näher an die Aufklärung der gesamten Phenazin-Biosynthese.

4. Spezieller Teil

4.1. Teil A: Quantenmechanische Berechnungen

4.1.1. Validierung von mPW1PW91/6-31+G*^[60] zur Berechnung [1,5]-prototroper Umlagerungen

Anhand quantenmechanischer Berechnungen, vorwiegend Hybrid-DFT-Methoden, soll gezeigt werden, dass in PhzF die [1,5]-prototrope Umlagerung von DHHA (**1**)^[3] eine denkbare Option für die Isomerisierung dieser Verbindung zu Enol **2** wäre (Abb. 11). Ausgehend von Cyclohexadien (**3**), jener Grundstruktur im deuterierten d¹-DHHA ((-)-**4**), wurde vorerst eine Validierung von mPW1PW91^[60] als Methode durchgeführt. Durch die Gegenüberstellung des bereits publizierten Übergangszustands und der errechneten Aktivierungsenergie von Cyclohexadien (**3**)^[50] mit jenen hierbei erhaltenen Daten sollte sich weisen, ob mPW1PW91^[60] als Hybrid-DFT-Methode eine gute Wahl für die weiterführenden Berechnungen an DHHA (**1**) ist.

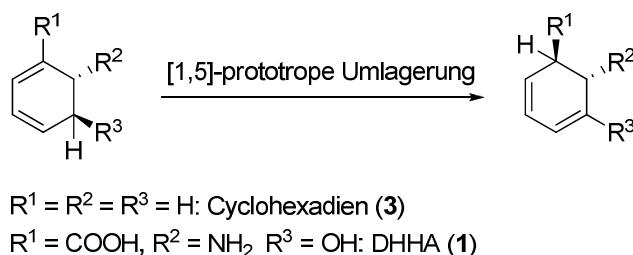


Abb. 11: Reaktionsschema zur [1,5]-prototropen Umlagerung in Cyclohexadien (**3**) und DHHA (**1**)

Werden die mittels mPW1PW91/6-31+G*^[60] berechneten Werte von Cyclohexadien (**3**) mit jenen aus der Literatur^[47] verglichen, so ergeben sich gute Übereinstimmungen sowohl in den einzelnen Geometrien als auch in den relativen Energien der beteiligten Moleküle. Auffallend ist jedoch, dass in den getätigten Berechnungen mit mPW1PW91/6-31+G*^[60] als Methode und Basissatz die Aktivierungsenergie der [1,5]-prototropen Umlagerung in Dien **3** unter jenem experimentell ermittelten Wert von 172 kJ.mol⁻¹ liegt (Abb. 12).^[50] Hingegen wurde, wie bereits veröffentlicht, mittels B3LYP/6-31G*^[62] ein etwas höherer Energiebetrag als experimentell gemessen erhalten.^[50]

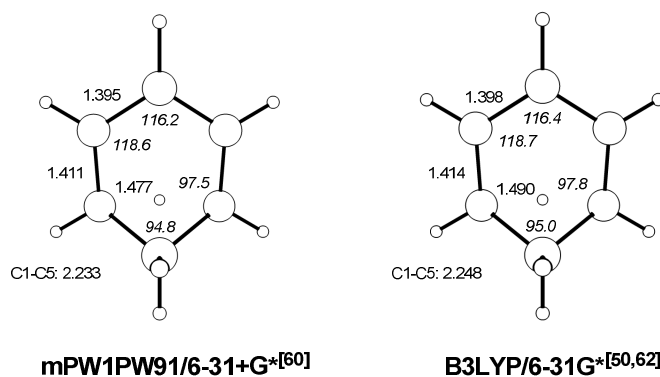


Abb. 12: Vergleich zwischen Bindungslängen und Bindungswinkel in Cyclohexadien (**3**) durch Optimierungen mittels mPW1PW91/6-31+G*^[60] und B3LYP/6-31G*^[50,62]; Bindungslängen in Å, Bindungswinkel in °

Um zusätzliches Vertrauen in die mittels mPW1PW91/6-31+G*^[60] berechneten Werte zu fassen, wurde ein Vergleich zwischen mPW1PW91^[60] als Hybrid-DFT-Methode und MP2 als störungstheoretischer Ansatz angestrebt. Neben der Wahl einer geeigneten Methode spielt naturgemäß der Basissatz eine entscheidende Rolle für repräsentative Ergebnisse in akzeptablen Rechenzeiten. Somit wurden zur Bewertung von mPW1PW91/6-31+G*^[60] Berechnungen zur [1,5]-prototropen Umlagerung sowohl in Cyclohexadien (**3**) als auch in der energetisch stabilsten neutralen Konformation **nE1** von DHHA (**1**) mit folgenden Kombinationen an Methoden und Basissatzgrößen durchgeführt: mPW1PW91/6-31+G*^[60], mPW1PW91/6-311+G*^[60] und MP2/6-31+G* (Tab. 2).

Tab. 2: Vergleich zwischen berechneten Aktivierungsenergien von Cyclohexadien (**3**) und der neutralen Hauptkonformation **nE1** von DHHA (**1**); ΔG: freie Enthalpie, AE: Aktivierungsenergie, nE: neutral Edukt

Eintrag	Methode/Basissatz	ΔG _{AE} / kJ.mol ⁻¹	
		Cyclohexadien (3)	nE1 von DHHA (1)
1	mPW1PW91/6-31+G* ^[60]	168.3	144.5
2	mPW1PW91/6-311+G* ^[60]	168.8	144.3
3	MP2/6-31+G*	165.4	145.4
4	exp.(B3LYP/6-31G*) ^[50,62]	172	-

Geometrieoptimierungen und Berechnungen jener angesprochenen Aktivierungsenergien lieferten die Gewissheit, dass durch den Einsatz unterschiedlicher Methoden und Basissatzdimensionen vergleichbare Werte erzielt werden können. Neben einzelnen Bindungslängen

und Bindungswinkeln unterscheiden sich errechnete Energiedifferenzen kaum, wodurch in weiterführenden Berechnungen getrost auf Hybrid-DFT-Methoden mit Double-Zeta-Basis-sätzen zurückgegriffen werden konnte (Abb. 13).

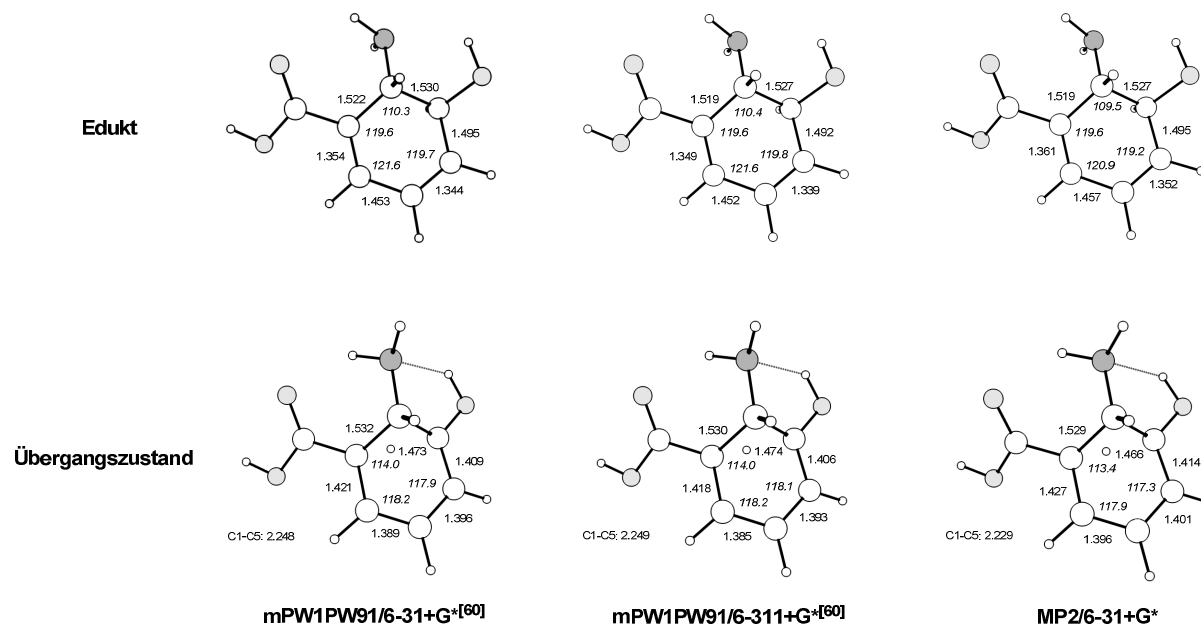


Abb. 13: Vergleich zwischen Bindungslängen und Bindungswinkeln der neutralen und energetisch stabilsten Konformation **nE1** von DHHA (**1**) durch Optimierung mittels mPW1PW91/6-31+G*^[60], mPW1PW91/6-311+G*^[60] und MP2/6-31+G*; Bindungslängen in Å, Bindungswinkel in °

Zur Abschätzung weiterer Moleküleigenschaften und beobachtbarer Messgrößen in DHHA (**1**) wurde mPW1PW91/6-31+G*^[60] als Methode und Basissatz gewählt, da jene Kombination es erlaubte, im Rahmen quantenmechanischer Berechnungen vergleichbare Aktivierungsenergien einer [1,5]-prototropen Umlagerungen in vertretbaren Rechenzeiten zu erhalten.

4.1.2. Ionisationszustände in DHHA (**1**)

Je nach Art der Ionisation und Ladungsverteilung in DHHA (**1**) unterscheiden sich die berechneten Aktivierungsenergien einer [1,5]-prototropen Umlagerung mehr oder weniger stark voneinander. Unter Berücksichtigung natürlicher Protonierungs- und Deprotonierungsverhalten kommen insgesamt vier Ionisationsformen von DHHA (**1**) in Frage (Abb. 14).

Eine quantitative Deprotonierung der Hydroxyfunktion scheidet für diese Problemstellung aus. Einerseits erschwert der vergleichsweise hohe pK_a-Wert dieser funktionellen Gruppe

eine einfache Deprotonierung, andererseits kann das Wasserstoff-Atom dieser Einheit in bestimmten Konformationen und Ionisationszuständen zusätzlich durch Wasserstoffbrücken-Bindungen zur benachbarten Amin-Gruppe stabilisiert werden.

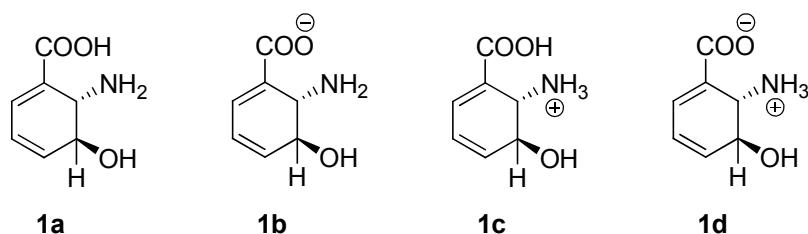


Abb. 14: Ionisationsformen in DHHA (1): neutral **1a**, anionisch **1b**, kationisch **1c** und zwitterionisch **1d**

Zur folgenden quantenmechanischen Abschätzung der Aktivierungsenergien in DHHA (1) wurden lediglich jene vier dargestellten Ionisationszustände herangezogen. Mit Hilfe dieser Formen soll zusätzlich eine Reihung hinsichtlich angesprochener Energien in diesen unterschiedlich geladenen Zuständen von DHHA (1) erfolgen.

4.1.3. Gasphasen-Berechnungen zur [1,5]-prototropen Umlagerung von DHHA (1)

Quantenmechanische Gasphasen-Berechnungen sollen zum Einstieg zeigen, in welcher Größenordnung einzelne Aktivierungsenergien von DHHA (1) zu erwarten sind. Im Rahmen dieser Berechnungen wurden letztendlich Werte erhalten, die naturgemäß nur einen Trend für experimentelle Versuche liefern. Deshalb müssen diese Daten mit Vorsicht betrachtet werden, zumal Lösungsmittelleffekte, Stabilisierung durch Oligomerenbildung, enzymatische Umgebungen usw. einen entscheidenden Einfluss auf Reaktionspfade haben können.

Die Optimierung der Startgeometrie von DHHA (1) lieferte lokale Minima auf der betrachteten Potentialfläche. Diese berechneten Konformationen besaßen je nach Art der internen Stabilisierung einen unterschiedlichen Energieinhalt, der es erlaubte, diese Rotamere energetisch zu ordnen. Mittels BOLTZMANN-Verteilung konnte zusätzlich ein Einblick in deren prozentuale Verteilung erhalten werden. Für die folgenden Berechnungen wurden ausschließlich jene Edukt-Konformationen herangezogen, die laut getätigter Kalkulationen zu mehr als einem Prozent anzutreffen waren und stereochemische Relevanz für den Ablauf dieser perizyklischen Reaktion aufwiesen.

Durch die Ermittlung der zugehörigen Übergangszustände und Zuordnung der aus diesen Reaktionen hervorgehenden Produkte war es möglich, einen Einblick in den Vorgang jener [1,5]-prototropen Umlagerung zu erhalten. Zudem erlaubte die Berechnung entsprechender Übergangsgeometrien, einzelne Konformere ineinander zu überführen und so mögliche Reaktionspfade miteinander zu verknüpfen. In mehreren Fällen wurde dasselbe Produkt-Rotamer ausgehend von unterschiedlichen Edukt-Konformationen beobachtet (Tab. 3 und Tab. 5).

Im Folgenden sind jene mittels mPW1PW91/6-31+G^{*[60]} berechneten Aktivierungsenergien der [1,5]-prototropen Umlagerung unterschiedlicher Ionisationszustände von DHHA (**1**) zusammengefasst (Tab. 3 bis Tab. 5). Durch die große Instabilität der zwitterionischen Verbindung **1d** in der Gasphase war es nicht möglich, eine Aktivierungsenergie für diese Form zu erhalten, da einzelne Optimierungsversuche stets zur Neutralform führten.

Tab. 3: Mittels mPW1PW91/6-31+G^{*[60]} errechnete Aktivierungsenergien des neutralen Ionisationszustands **1a** von DHHA (**1**); stabilste Edukt-Konformation als Referenzpunkt; Rotationsbarriere zwischen einzelnen Konformationen in Klammer; Ed.: Edukt, TS: Übergangszustand, Prod.: Produkt, nE: neutral Edukt, nU: neutral Übergangszustand, nP: neutral Produkt, ΔG : freie Enthalpie, BV: BOLTZMANN-Verteilung, E: Edukt, P: Produkt, AE: Aktivierungsenergie

Eintrag	Ed. – TS – Prod.	ΔG_E / kJ.mol ⁻¹	BV _E / %	ΔG_P / kJ.mol ⁻¹	BV _P / %	ΔG_{AE} / kJ.mol ⁻¹
1	nE1 – nU1 – nP1	0.0	77.2	-20.7	93.8	144.5
2	nE2 – nU2 – nP2	5.5	8.4	-19.3	5.9	145.7
3	nE3 (via nE4) – nU3 – nP3	5.5 (4.2)	8.6	-12.0	0.3	152.3
4	nE4 – nU3 – nP3	6.4	5.8	-13.0		

Tab. 4: Mittels mPW1PW91/6-31+G^{*[60]} errechnete Aktivierungsenergien des anionischen Ionisationszustands **1b** von DHHA (**1**); stabilste Edukt-Konformation als Referenzpunkt; Rotationsbarriere zwischen einzelnen Konformationen in Klammer; Ed.: Edukt, TS: Übergangszustand, Prod.: Produkt, aE: anionisch Edukt, aU: anionisch Übergangszustand, aP: anionisch Produkt, ΔG : freie Enthalpie, BV: BOLTZMANN-Verteilung, E: Edukt, P: Produkt, AE: Aktivierungsenergie

Eintrag	Ed. – TS – Prod.	ΔG_E / kJ.mol ⁻¹	BE / %	ΔG_P / kJ.mol ⁻¹	BV _P / %	ΔG_{AE} / kJ.mol ⁻¹
1	aE1 – aU1 – aP1	0.0	92.7	-28.5	97.8	145.9
2	aE2 – aU2 – aP2	6.3	7.3	-25.4	2.2	131.3

Tab. 5: Mittels mPW1PW91/6-31+G^{*[60]} errechnete Aktivierungsenergien des kationischen Ionisationszustands **1c** von DHHA (**1**); stabilste Edukt-Konformation als Referenzpunkt; Rotationsbarriere zwischen einzelnen Konformationen in Klammer; Ed.: Edukt, TS: Übergangszustand, Prod.: Produkt, kE: kationisch Edukt, kU: kationisch Übergangszustand, kP: kationisch Produkt, ΔG : freie Enthalpie, BV: BOLTZMANN-Verteilung, E: Edukt, P: Produkt, AE: Aktivierungsenergie

Eintrag	Ed. – TS – Prod.	ΔG_E	BV_E	ΔG_P	BV_P	ΔG_{AE}
		/ kJ.mol ⁻¹	/ %	/ kJ.mol ⁻¹	/ %	/ kJ.mol ⁻¹
1	kE1 – kU1 – kP1	0.0	83.5	0.9	100.0	161.1
2	kE2 (via kE1) – kU1 – kP1	4.0 (0.2)	16.5	-3.1		

Aus diesen Daten sind im Wesentlichen drei Aspekte ersichtlich. Zum einen weist die kationische Form in der Gasphase die höchste Aktivierungsenergie aller betrachteten Spezies auf. Zum anderen tragen im neutralen Molekül erheblich mehr Konformationen zur Berechnung dieser perizyklischen Reaktion bei. Entscheidend für die zweitgenannte Beobachtung ist letztendlich die reduzierte Symmetrie der Amin- bzw. Carbonsäure-Einheit im Vergleich zur höhersymmetrischen Ammonium- und Carboxylat-Gruppe. Dritter Punkt ist die freie Reaktionsenthalpie jener perizyklischen Umlagerung. Wie es scheint, besitzt die betrachtete Reaktion ein umso höheres exergones Verhalten, je kleiner die Aktivierungsenergie für eine entsprechende [1,5]-prototrope Umlagerung ist. Im kationischen Ionisationszustand besitzen sowohl Edukte, als auch Produkte, nahezu dieselben absoluten Energien (Tab. 3, Tab. 4 und Tab. 5 sowie Abb. 15).

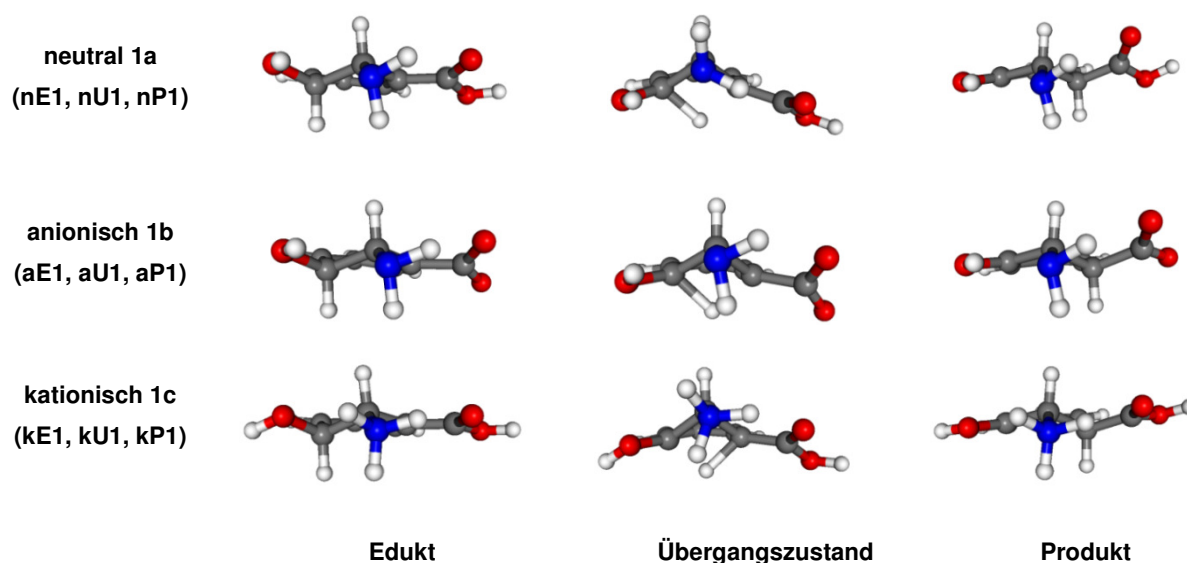


Abb. 15: Veranschaulichung einzelner Geometrien der jeweils thermodynamisch stabilsten Konformationen der Ionisationszustände **1a**, **1b** und **1c** in der Gasphase berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G^{*[60]}

Bemerkenswerterweise liegen alle berechneten Aktivierungsenergien unter jenem ermittelten Wert von Cyclohexadien (**3**).^[50] Lediglich die kationische Form weist eine ähnliche Aktivierungsenergie auf, wie Grundstruktur **3**. Prinzipiell wird eine verminderte Aktivierungsenergie dann beobachtet, wenn der Übergangszustand eine höhere Stabilisierung erfährt als das Edukt. Publizierten Berechnungen zufolge senken elektronenschiebende Reste die Aktivierungsenergie einer [1,5]-prototropen Umlagerung, indem diese die Elektronendichte des sechsgliedrigen, aromatischen Übergangszustandes erhöhen.^[59] Im Falle von DHHA (**1**) ist eine zusätzliche Stabilisierung durch eine bevorzugte Anordnung der Substituenten im Übergangszustand nicht auszuschließen, zumal der Abstand zwischen den beteiligten funktionellen Gruppen verringert ist und vermutlich Wasserstoffbrücken-Bindungen stärker zum Tragen kommen (Abb. 16).

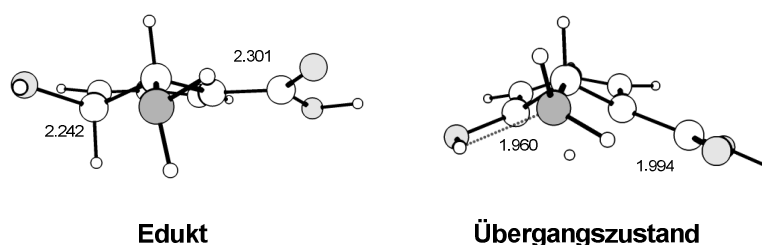


Abb. 16: Mittels mPW1PW91/6-31+G*^[60] berechnete Bindungslängen stabilisierender Wasserstoffbrücken-Bindungen der Hauptkonformation **nE1** des neutralen Ionisationszustandes **1a** von DHHA (**1**), Bindungslängen in Å

Werden zusätzlich die Geometrien der Übergangszustände etwas näher betrachtet, so scheinen diese eine größere Ähnlichkeit zu den Ausgangsverbindungen zu besitzen als zu den entsprechenden Produkten (Abb. 16). Die kationische Übergangsstruktur bildet als einziger Ionisationszustand wiederum eine Ausnahme. Einerseits ist in den meisten Übergangszuständen der Bindungsabstand zwischen dem wandernden Wasserstoff-Atom und Kohlenstoff C5 nach wie vor kürzer als zu Kohlenstoff C1, andererseits wird für die suprafaciale [1,5]-prototrope Umlagerung in DHHA (**1**) in den meisten Fällen eine exergone Reaktion vorausgesagt (Abb. 17 sowie Tab. 3, Tab. 4 und Tab. 5). Diese Beobachtungen sind kongruent mit jenem von HAMMOND veröffentlichten Postulat.^[80]

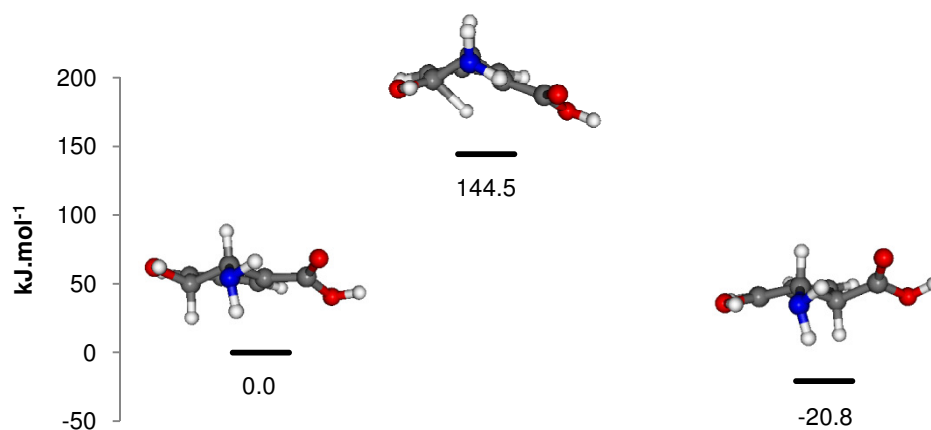


Abb. 17: Reaktionskoordinate zur suprafacialen [1,5]-prototropen Umlagerung der Hauptkonformation **nE1** des neutralen Ionisationszustandes **1a** von DHHA (**1**) berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G^[60]

4.1.4. Orbitalbetrachtungen zur [1,5]-prototropen Umlagerung von DHHA (**1**)

Anhand zuvor getätigter Geometrieoptimierungen und durch anschließende Berechnungen einzelner Molekülorbitalkoeffizienten wurden in weiterer Folge Grenzorbitale visualisiert. Um plausible Einschätzungen einer [1,5]-prototropen Umlagerung durch Orbitalbetrachtungen zu erhalten, muss zum einen das besetzte Orbital einen Bindungsanteil zum wandernden Wasserstoff-Atom aufweisen. Zum anderen muss das unbesetzte Orbital das π -System des entsprechenden Diens beinhalten, in welches das relevante Wasserstoff-Atom verschoben wird.^[51,53]

Im Folgenden sind HOMO und LUMO der neutralen Spezies von DHHA (**1**) angeführt. Diese beiden Orbitale beinhalten die zuvor angesprochenen Charakteristika zur Durchführung einer [1,5]-prototropen Umlagerung. Nebenbei erwähnt bedeuten die unterschiedlichen Farben der visualisierten Orbitale entgegengesetzte mathematische Vorzeichen aus den quantenmechanischen Berechnungen (Abb. 18).

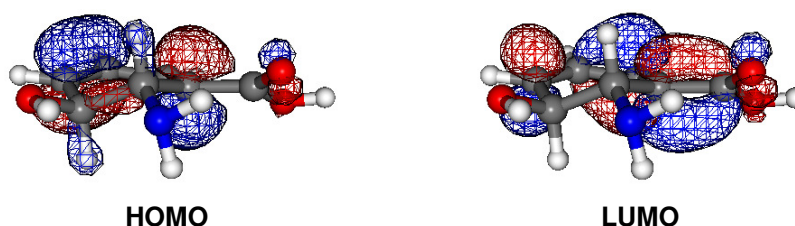


Abb. 18: Mittels mPW1PW91/6-31+G^[60] berechnete Molekülorbitale der Hauptkonformation **nE1** des neutralen Ionisationszustandes **1a** von DHHA (**1**)

Wie aus dieser Visualisierung hervorgeht, zeigen sowohl die Orbitalgeometrien als auch die mathematischen Vorzeichen von HOMO und LUMO alle Voraussetzungen für eine suprafaciale [1,5]-prototrope Umlagerung in DHHA (**1**). Ein wesentlicher Punkt ist, dass die Vorzeichen der Orbitale für eine realisierbare Übertragung des Wasserstoff-Atoms übereinstimmen. Im Gegensatz dazu weisen die Orbitale der zweiten möglichen [1,5]-prototropen Umlagerung in DHHA (**1**) nicht übereinstimmende Vorzeichen auf – ein denkbarer Grund, warum Verbindung **5** nicht als Produkt aus dieser Reaktion hervorgehen kann (Abb. 19).

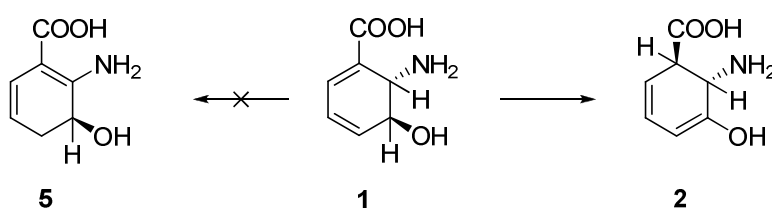


Abb. 19: Mögliche Wege einer suprafacialen [1,5]-prototropen Umlagerung in DHHA (**1**)

Um dennoch verlässlichere Abschätzungen für die Isomerisierung von DHHA (**1**) via [1,5]-prototroper Umlagerung zu erhalten, müssen jene getätigten Gasphasen-Berechnungen und Orbitalbetrachtungen durch Kalkulationen in Lösungsmittel-Systemen erweitert werden.

4.1.5. Berechnungen zur [1,5]-prototropen Umlagerung von DHHA (**1**) im wässrigen Medium

Zur Überführung einzelner Gasphasen-Berechnungen in wässrige Systeme stehen im Wesentlichen zwei Methoden zur Verfügung. Zum einen können Potentiale um das betrachtete Molekül gelegt werden, die eine Lösungsmittel-Umgebung nachahmen, zum anderen können gezielt Lösungsmittel-Moleküle an jene Stellen modelliert werden, an denen die betrachtete Reaktion stattfindet. Erstgenannte Methode wäre rechnerisch einfach durchzuführen, konnte aber wegen der erschwerten Zuordnung des wandernden Wasserstoff-Atoms zu einem Kohlenstoff-Atom im Übergangszustand nicht vollzogen werden.

Entscheidend für die Modellierung eines Lösungsmittels um das aktive Zentrum ist es, eine plausible Anzahl an Molekülen zu finden. Einerseits ist eine Mindestanzahl an Lösungsmittel-Molekülen erforderlich, um den Effekt eines Solvens auf die Reaktion zu gewährleisten,

andererseits steigt mit der Anzahl an Lösungsmittel-Molekülen auch die Rechenzeit drastisch an.

In folgenden Berechnungen wurden fünf Wasser-Moleküle räumlich um das reaktive Zentrum gelegt und so ein Kompromiss zwischen den zuvor angeführten Aspekten gefunden (Abb. 20). Wegen der recht aufwendigen Extremwertsuche wurde lediglich die meist bevorzugte Konformation der einzelnen Ionisationszustände aus den Gasphasen-Berechnungen verwendet und mit Hilfe dieser Geometrien zugehörige Aktivierungsenergien im wässrigen System berechnet.

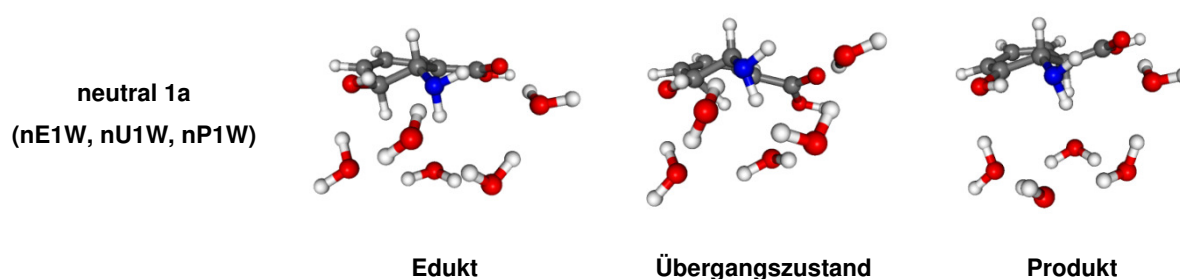


Abb. 20: Geometrieoptimierung mittels mPW1PW91/6-31+G*^[60] der Hauptkonformation **nE1** des neutralen Ionisationszustandes **1a** von DHHA (**1**) umgeben von fünf Wasser-Molekülen

Zusätzlich müssen jene Werte, die anhand dieses Verfahrens erhalten wurden, um den Basissatzsuperpositionsfehler (BSSE) durch Anwendung der Counterpoise-Methode^[81,82] korrigiert werden. Ohne diese Korrektur würden Wellenfunktionen der angelagerten Wasser-Moleküle zur quantenmechanischen Beschreibung von DHHA (**1**) genutzt werden und so zu verfälschten Energien führen.

Tab. 6: Mittels mPW1PW91/6-31+G*^[60] berechnete Werte für unterschiedliche Ionisationszustände der Hauptkonformation **nE1** von DHHA (**1**) umgeben von fünf Wasser-Molekülen; ΔG : freie Enthalpie, AE: Aktivierungsenergie, $\Delta G_{AE,solv.,korr.}$: Aktivierungsenergie korrigiert um BSSE mittels Counterpoise-Methode^[81,82]

Eintrag	Ionisationszustand	$\Delta G_{AE,solv.} / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\Delta G_{AE,solv.,korr.} / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
1	neutral 1a	150.1	151.4
2	anionisch 1b	138.9	140.5
3	kationisch 1c	173.9	174.9
4	zwitterionisch 1d	142.5	144.7

Aus dieser Simulation für wässrige Systeme geht hervor, dass jene erhaltenen Aktivierungsenergien für eine [1,5]-prototrope Umlagerung in DHHA (**1**) recht gut mit den Werten aus den Gasphasen-Berechnungen übereinstimmen. Wie in der Gasphase weist die kationische Spezies auch in Wasser als Lösungsmittel die höchste Aktivierungsenergie aller berechneten Ionisationszustände auf (Tab. 6).

Zusätzlich war es im Lösungsmittel-Modell möglich, Abschätzungen für die zwitterionische Verbindung **1d** zu erhalten. Mit $144.7 \text{ kJ.mol}^{-1}$ liegt diese deutlich unter jener von Cyclohexadien (**3**) mit 172 kJ.mol^{-1} und vergleichsweise in derselben Größenordnung wie jene der neutralen Spezies **1a**.^[50] Folglich scheint für eine [1,5]-prototrope Umlagerung in DHHA (**1**) lediglich die Gesamtladung einen entscheidenden Einfluss auf die Höhe der Aktivierungsenergie zu besitzen.

4.1.6. Zusammenfassung der quantenmechanisch errechneten Beobachtungen

Werden letztendlich alle Beobachtungen zusammengefasst, so können im Rahmen quantenmechanischer Berechnungen folgende Abschätzungen für eine [1,5]-prototrope Umlagerung in DHHA (**1**) getätigt werden. Diese sind in den nachstehenden Punkten aufgelistet.

1. Nahezu alle berechneten Aktivierungsenergien liegen in den betrachteten Ionisationszuständen und Konformationen unterhalb des experimentell ermittelten Wertes von Cyclohexadien (**3**), jener Grundstruktur in DHHA (**1**).^[50] Einzige Ausnahme dabei bildet die Berechnung der kationischen Spezies **1c** in Wasser als Lösungsmittel. Diese erstgenannte Eigenschaft ist vermutlich auf die größere Stabilisierung der Übergangszustände gegenüber den entsprechenden Edukten zurückzuführen, da Bindungsabstände zwischen den stabilisierenden Wasserstoffbrücken in den einzelnen Übergangszuständen verkürzt vorliegen (Abb. 16).
2. Kalkulationen in Lösungsmittel-Systemen können bedenkenlos durch Berechnungen in der Gasphase ersetzt werden. Diese sind zum einen wesentlich einfacher durchzuführen, zum anderen werden dadurch vergleichbare Ergebnisse in erheblich kürzeren Rechenzeiten erhalten.
3. Orbitalbetrachtungen lieferten den Hinweis darauf, dass unter Berücksichtigung mathematischer Vorzeichen einzelner Orbitale eine [1,5]-prototrope Umlagerung von DHHA (**1**) zu Enol **2** denkbar wäre. Im Gegensatz dazu wäre bei einer suprafacialen

Umlagerung eine Isomerisierung von DHHA (**1**) zu Enamin **5** aufgrund wechselnder Orbital-Vorzeichen nicht vorstellbar (Abb. 18 und Abb. 19).

4. Unter Einbezug aller errechneten Aktivierungsenergien lässt sich ein Trend für die [1,5]-prototrope Umlagerung in DHHA (**1**) abschätzen. Hierbei scheint lediglich die Gesamtladung des betrachteten Moleküls einen entscheidenden Einfluss auf die Höhe der Aktivierungsenergie zu besitzen. Eine Ladungstrennung in Form der zwitterionischen Verbindung **1d** zeigt hingegen wenig Auswirkung auf die errechneten Energiewerte. Zusammenfassend kann folgende Aussage getroffen werden:

$$\Delta G_{\text{AE}}: \text{anionisch } \mathbf{1b} < \text{neutral } \mathbf{1a} \approx \text{zwitterionisch } \mathbf{1d} < \text{kationisch } \mathbf{1c} \approx \text{Cyclohexadien } (\mathbf{3})^{[50]}$$

Wie bereits eingangs erwähnt, liefern diese Berechnungen bloß Anhaltspunkte für mögliche Reaktionspfade in der Isomerisierung von DHHA (**1**) und sind keineswegs als Ersatz für den experimentellen Beweis aufzufassen. Ob nun in PhzF die Umwandlung von DHHA (**1**) über jene berechnete perizyklische Reaktion verläuft,^[3] muss zweifelsohne durch weiterführende Experimente bestätigt werden. Nichtsdestotrotz konnte gezeigt werden, dass aufgrund der abgesenkten Aktivierungsenergie eine suprafaciale [1,5]-prototrope Umlagerung im Bereich des Denkbaren wäre. Diese gilt es im kommenden Schritt durch die Synthese isotopenmarkierter Substrate für PhzF zu überprüfen.

4.2. Teil B: Organische Synthese

4.2.1. Ausarbeitung und Diskussion des retrosynthetischen Ansatzes

In Anlehnung an die von STEEL *et al.* publizierten Synthesen zu unterschiedlichen DHHA-Derivaten^[83-85] soll für die Darstellung der gesuchten Zielverbindung (-)-**4** eine möglichst plausible und effektive Route gefunden werden. Mit dieser soll zum einen die selektive Einführung eines Deuterium-Atoms an der gewünschten Position gelingen, zum anderen soll dieser Markierungsschritt möglichst spät in der Synthese erfolgen, um zusätzlich finanzielle Aspekte einer mehrstufigen Synthese im Hinterkopf zu behalten. Für diesen angesprochenen Teilschritt kommen im Wesentlichen zwei unterschiedliche Synthesestrategien in Frage: Die Einführung eines Deuterium-Atoms mittels Halogen-Deuterium-Austausch,^[71,72] oder durch reduktive Deuterierung.^[73,74]

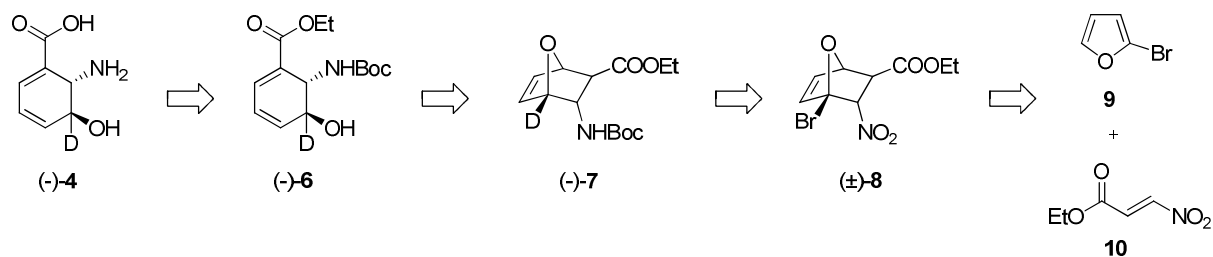


Abb. 21: Retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung des isotopenmarkierten Zielmoleküls (-)-4

In der vorliegenden Arbeit werden die im Zielmolekül enthaltenen stereogenen Zentren durch eine DIELS-ALDER-Reaktion^[84] zwischen 2-Bromfuran (**9**) und (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**) aufgebaut. Dadurch werden in einem Schritt vier stereogene Zentren generiert. Durch den stereospezifischen Einsatz von (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**) kann die Anzahl aller möglichen Enantiomerenpaare auf die Hälfte reduziert werden. Nach Isolation des gewünschten racemischen Intermediates (\pm)-**8** scheint die Einführung eines Deuterium-Atoms durch einen radikalischen Halogen-Deuterium-Austausch^[71,72] plausibel, da Brom an ein tertiäres Kohlenstoff-Atom gebunden ist. Unter Anwesenheit mehrerer funktioneller Gruppen soll anschließend eine chemoselektive Route gefunden werden, mit welcher jener besprochene Markierungsschritt gelingt. Bekannt ist jedoch, dass Nitroverbindungen zum Abfangen von Radikalen eingesetzt werden, womit zuvor postulierte radikalische Mechanismen unterstützt werden können.^[86] Es wird vermutlich nötig sein, Intermediat (\pm)-**8** zuerst in eine *N*-Boc-geschützte Zwischenstufe zu überführen und anschließend Deuterium mittels radikalischer Hydrodehalogenierung^[71,72] einzuführen (Abb. 21).

In den nachfolgenden Schritten kann auf die eingangs beschriebenen Publikationen von STEEL *et al.* zurückgegriffen werden, welche eine anschließende kinetische Racematspaltung mittels Schweineleberesterase (PLE) beschreiben.^[83,85,87,88] Durch eine Basen-induzierte Ringöffnung^[83,85,89] wird letztendlich das gesuchte Ringgerüst aufgebaut und abschließend Zielverbindung (-)-**4** durch Entschützen funktioneller Gruppen erhalten.^[83,85]

Zu den Schlüsselschritten dieser Synthese zählen neben der Trennung der vier möglichen Enantiomerenpaare, die selektive Einführung des Deuterium-Atoms in Gegenwart unterschiedlicher funktioneller Gruppen sowie die Basen-unterstützte Ringöffnung zum gewünschten Dien (-)-**6**. Obwohl einige dieser Reaktionsschritte bereits in der Literatur zu finden sind,^[71,72,83-85,87-89] wird es dennoch eine Herausforderung sein, einerseits chemoselektive Bedingungen für den Austausch zwischen Brom und Deuterium zu finden und andererseits bereits publizierte Daten zu reproduzieren.

4.2.2. Darstellung von 2-Bromfuran (9)

Grundsätzlich werden in der Literatur zahlreiche Methoden zur Bromierung von Furan (11) zu 2-Bromfuran (9) beschrieben.^[90-92] Leider sind von diesen Strategien nur wenige zur Darstellung dieser Verbindung in größeren Mengen geeignet.^[90] Zu diesen zählt neben der Metallierung von Furan (11) mit Organolithium-Reagenzien und anschließender Reaktion mit molekularem Brom,^[91] die Bromierung von Furan (11) mittels *N*-Bromsuccinimid (NBS) (13) in Dimethylformamid (DMF).^[90] Oft werden jedoch bei der Isolation dieser Verbindung zahlreiche Schwierigkeiten beobachtet, die letztendlich zu geringen Ausbeuten führen.^[90] Beide dieser zuvor angeführten Methoden wurden im Folgenden zur Synthese größerer Mengen an 2-Bromfuran (9) erprobt.

4.2.2.1. Syntheseweg A: Via Metallierung mittels *n*-Butyllithium

Zu Beginn wurde zur Darstellung von 2-Bromfuran (9) eine von BRANDSMA *et al.* veröffentlichte Arbeit aus dem Jahre 1989 herangezogen, die 2-Furanyllithium (12) als nicht isolierte Zwischenstufe beinhaltet (Abb. 22).^[91] Ausgehend von Furan (11) wurde bei -20 °C eine Metallierung mit 2.04 M *n*-Butyllithium-Lösung in *n*-Hexan durchgeführt und anschließend Intermediat 12 mit molekularem Brom umgesetzt. Die Zugabe von Brom erfolgte tropfenweise bei -40 °C, um die stark exotherme Reaktion unter Kontrolle zu halten.

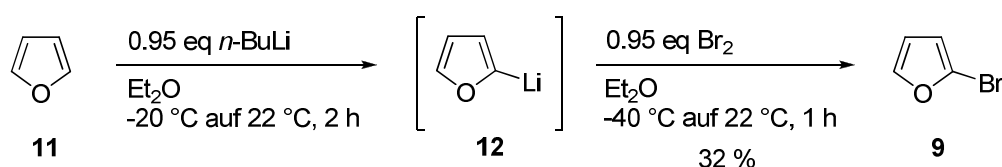


Abb. 22: Reaktionsschema zur Bromierung von Furan (11) mittels *n*-Butyllithium^[91]

Ernsthafte Probleme bereitete in dieser Reaktion in erster Linie das braune, stark rauchende Rohprodukt, da aus diesem lediglich geringe Anteile an gewünschtem Produkt 9 isoliert werden konnten. Die Reinigung erfolgte mittels fraktionierter Destillation im Membranpumpenvakuum bei 350 mbar. Aufgrund des geringen Umsatzes im ersten Teilschritt der Reaktion wurde durch die anschließende Zugabe von molekularem Brom 1-Brombutan gebildet, das wegen seines nahezu identischen Siedepunktes zu 2-Bromfuran (9) nicht mehr aus dem gewünschten Produkt entfernt werden konnten. Dieses farblose Flüssigkeitsgemisch konnte zudem nur wenige Stunden unter Argon im Tiefkühlschrank bei -24 °C

aufbewahrt werden, ehe es sich zu einer tiefschwarzen, stechend riechenden Lösung zersetze.^[90]

Eine Wiederholung dieses Versuches lieferte keineswegs reproduzierbare Ergebnisse. Obwohl in einem weiteren Experiment versucht wurde, die Metallierung im ersten Schritt zu vollständigem Umsatz zu treiben, konnten lediglich 10 % an Produkt nach Aufreinigung durch fraktionierte Destillation isoliert werden. Wiederum war die vorerst farblose Flüssigkeit durch geringe Anteile von 1-Brombutan verunreinigt.

Die kurze Beständigkeit des erhaltenen Flüssigkeitsgemisches ist wohl auf Spuren von Mineralsäuren zurückzuführen, da Furan-Derivate sehr empfindlich auf diese Verbindungen reagieren.^[90] In Gegenwart von molekularem Brom als Elektrophil wurden in dieser Reaktion Brom-Anionen generiert, die durch Waschen der organischen Phase aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden sollten. Vermutlich gelangte ein geringer Teil dieser Verbindungen als freie Säure in die organische Phase, welche anschließend die Zersetzung von 2-Bromfuran (**9**) katalysierte.

Deshalb musste zur effizienteren Darstellung von 2-Bromfuran (**9**) eine alternative Route gefunden werden, mit der die Synthese jener gewünschten Verbindung **9** in größeren Mengen problemlos gelang.

4.2.2.2. Syntheseweg B: Bromierung mittels NBS (**13**) in DMF

Ein alternativer Weg zur Darstellung von 2-Bromfuran (**9**) führte über die Bromierung von Furan (**11**) mittels NBS (**13**) in DMF.^[90] Erstmals veröffentlicht wurde diese Methode von TAM *et al.* im Jahr 2010. Ihnen gelang es zusätzlich, die Ausbeuten durch eine vereinfachte Produktisolierung mittels Wasserdampf-Destillation zu erhöhen und die gewünschte Verbindung **9** im Multigramm-Maßstab darzustellen (Abb. 23).^[90]

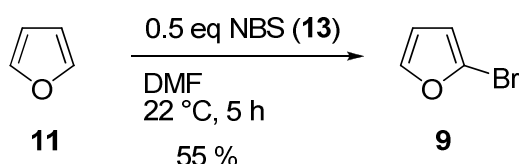


Abb. 23: Reaktionsschema zur Bromierung von Furan (**11**) mittels NBS (**13**)^[90]

Ein wesentlicher Vorteil dieser Reaktion gegenüber den üblichen Darstellungsarten war zum einen die milde Addition von NBS (**13**) an DMF, die interessanterweise nicht exotherm verlief. Zum anderen konnte anschließend die gewünschte Bromierung bei Raumtemperatur durchgeführt werden, indem die zuvor erstellte, orange NBS-DMF-Lösung unter kontrollierten Bedingungen zu einer Furan-Lösung zugesetzt wurde. Nach Entfernen des überschüssigen Furans (**11**) im Membranpumpenvakuum wurde 2-Bromfuran (**9**) durch einfache Wasserdampf-Destillation aus der Rohprodukt-Lösung isoliert und DMF-Rückstände durch Waschen des Produkts **9** mit Wasser entfernt. Das wesentlich schwerere 2-Bromfuran (**9**) konnte anschließend leicht von der wässrigen Phase im Scheidetrichter abgetrennt werden.^[90]

Im Unterschied zur Darstellungsweise via Metallierung^[91] war jene aus diesem Experiment erhaltene farblose Flüssigkeit wesentlich stabiler und konnte infolgedessen über getrocknetem K_2CO_3 für längere Zeit unter Argon aufbewahrt werden.^[90] Letztendlich gelang es mit Hilfe dieser Reaktion größere Mengen an 2-Bromfuran (**9**) zu synthetisieren, das direkt in der folgenden DIELS-ALDER-Reaktion zum Einsatz kam.

4.2.3. Darstellung von (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**)

Dienophil **10** wurde in einer zweistufigen Synthese ausgehend von einer oligomeren Ethylglyoxalat-Lösung (**14**) (~50 % (w/w) in Toluol) synthetisiert. Im ersten Schritt erfolgte die Addition von Nitromethan durch eine abgeänderte Synthesevorschrift von HOBERG *et al.* mittels HENRY-Reaktion an das Carbonyl.^[93] Durch den Zusatz von Al_2O_3 sollte erreicht werden, dass sowohl das Carbonyl eine Aktivierung durch diese LEWIS-Säure erfährt, als auch eine Enolisierung von Nitromethan durch dieses Oxid erzielt wird und somit diese Reaktion unter milden Bedingungen durchgeführt werden kann. Trotz dieser Überlegung mussten dennoch drastischere Bedingungen gewählt werden, um den Molekülverband von Ethylglyoxalat (**14**) zum freien Aldehyd zu öffnen (Abb. 24).

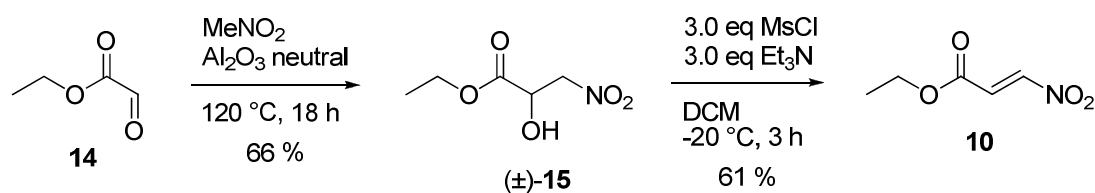


Abb. 24: Reaktionsschema zur Darstellung von (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**)^[93,94]

Im darauffolgenden Schritt wurde der racemisch vorliegende Alkohol (\pm)-**15** mittels Mesylchlorid (MsCl) in eine gute Abgangsgruppe überführt und die nachfolgende Eliminierung unter Zugabe einer schwach nukleophilen, organischen Base erreicht. Für diese Teilreaktion diente eine Vorschrift von COREY *et al.*, die eine stereoselektive Eliminierung zu (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**) beschrieben.^[94] Durch die Isolierung der stereoisomerenreinen Verbindung **10** darf vermutet werden, dass deren Bildung über einen E_{1cb} -Mechanismus erfolgte.

Aufgrund der großen synthetisierten Mengen an (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**) wurde auf eine Reinigung mittels Flash-Chromatographie verzichtet. Hingegen wurde eine fraktionierte Destillation im Ölpumpenvakuum bei 0.52 mbar angewandt. Jene aus der Destillation hervorgehende gelbe Flüssigkeit war mit Spuren von MsCl verunreinigt, die durch Trocknen im Ölpumpenvakuum bei 1.0 mbar und Raumtemperatur gänzlich entfernt werden konnten.

4.2.4. Optimierung der DIELS-ALDER-Reaktion zwischen 2-Bromfuran (**9**) und (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**)

Für die nachfolgenden Schritte dieser Reaktionssequenz dienten vorwiegend jene angesprochenen Arbeiten von STEEL *et al.* aus den Jahren 2003 bis 2009, die in ihren Reaktionen ausschließlich Furan (**11**) als Edukt zum Aufbau ihres bityklischen Systems nutzten.^[83-85] Hingegen müssen für 2-Bromfuran (**9**) als Startmaterial in den kommenden Stufen der Synthese vielfache Optimierungsschritte unternommen werden.

Unter Verwendung von Furan (**11**) als Dien konnten STEEL *et al.* zeigen, dass die gewünschte DIELS-ALDER-Reaktion mit (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**) rasch bei Raumtemperatur ablief und das gesuchte *endo*-Nitro-Addukt (\pm)-**16** bevorzugt gebildet wurde. Versuche bei einer tieferen Temperatur von -20 °C steigerten zusätzlich die Selektivität zugunsten des gewünschten Produktes (\pm)-**16** auf ein Verhältnis von 4:1 (Abb. 25).^[83-85]

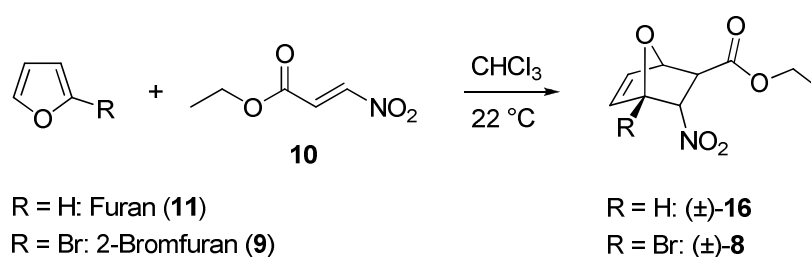


Abb. 25: Reaktionsschema zur Durchführung der DIELS-ALDER-Reaktion in Gegenwart unterschiedlicher Furane^[83-85]

Unter Zusatz von LEWIS-Säuren konnte dagegen keine Selektivitätssteigerung erzielt werden. Ganz im Gegenteil: Den Publikationen zufolge wurde unter Zugabe dieser Additive vermehrt die Bildung der substituierten Furane **17** und **18** als Nebenprodukte erreicht (Abb. 26).^[83] Diese Beobachtung wurde bereits Jahre zuvor von ITOH *et al.* genauer untersucht. Durch semiempirische Berechnungen und experimentelle Daten konnte gezeigt werden, dass anscheinend die Orbitalenergiedifferenz zwischen $\text{HOMO}_{\text{Dien}}$ und $\text{LUMO}_{\text{Dienophil}}$ die Produktverteilung dieser Reaktion kontrolliert. Je höher diese Energiedifferenz ist, desto eher werden DIELS-ALDER-Addukte im Vergleich zu Produkten eines MICHAEL-Additionstyps gebildet. Zudem ist von DIELS-ALDER-Addukten bekannt, dass sie die kinetischen Produkte dieser Reaktion bilden und außerdem Retroreaktionen eingehen, während MICHAEL-Addukte die thermodynamischen Produkte darstellen.^[95]

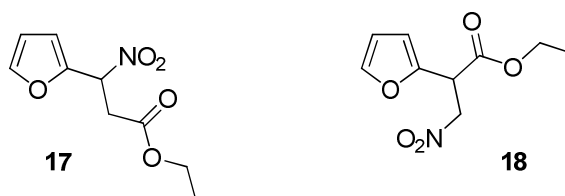


Abb. 26: Beschriebene Nebenprodukte zur DIELS-ALDER-Reaktion zwischen Furan (**11**) und (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**)^[83,95]

Eine rasche Abschätzung der Energiedifferenzen zwischen $\text{HOMO}_{\text{Dien}}$ und $\text{LUMO}_{\text{Dienophil}}$ mit mPW1PW91/6-31+G*^[60] als Methode und Basissatz lieferte für Furan (**11**) bzw. 2-Bromfuran (**9**) mit (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**) folgende Werte: 311 kJ.mol⁻¹ für Furan (**11**) als Dien bzw. 314 kJ.mol⁻¹ für 2-Bromfuran (**9**). Daraus ist ersichtlich, dass beide Reaktionen vermutlich mit nahezu identischen Reaktionsgeschwindigkeiten ablaufen würden und wie STEEL *et al.* bereits zeigten, vorwiegend DIELS-ALDER-Addukte zu erwarten sind.^[83-85]

Um dennoch optimale Reaktionsbedingungen für jene angesprochene Reaktion zu finden, wurde ein Screening angestrebt, in dem zum einen die Reaktion bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt werden sollte, zum anderen sollten unterschiedliche Äquivalente an 2-Bromfuran (**9**) eingesetzt werden, damit ein möglichst quantitativer Umsatz zu den gewünschten Produkten erfolgte. Im Gegensatz zur Synthese mit unsubstituiertem Furan (**11**) als Ausgangsverbindung^[83-85] wurden im Rahmen dieser Reaktion vier Enantiomerenpaare erwartet, die in unterschiedlichen Selektivitäten gebildet werden sollten. Nachstehend sind die erhaltenen Daten aus den Screening-Versuchen zusammengefasst (Tab. 7).

Tab. 7: Screening-Ergebnisse der DIELS-ALDER-Reaktion zwischen 2-Bromfuran (**9**) und (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**); Reaktionsbedingungen: 97 mg (652 μmol , 1.0 eq) (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**), 200 μL CHCl_3 ; EP1, EP2, EP3, EP4: Enantiomerenpaare geordnet nach ihrer Elutionsreihenfolge während chromatographischer Aufspaltung auf Umkehrphasensäule beginnend mit der ersteluirenden Verbindung; dargestellt gemäß ihrer relativen Peak-Flächen

Eintrag	Temperatur / °C	Dien 9 / eq	Zeit / d	Enantiomerenpaare			
				EP1	EP2	EP3	EP4
1 ^{1,2}	-24	1.0	17	4.8	1.7	1.0	4.7
2 ¹	0	1.0	6	3.8	1.6	1.0	3.9
3 ¹	22	1.0	3	3.6	1.5	1.0	3.8
4	22	1.5	3	3.4	1.5	1.0	3.9

1 kein vollständiger Umsatz

2 geringe Spuren an Nebenprodukten detektierbar

Für eine ausreichende Trennung der vier Enantiomerenpaare mussten zwei unterschiedliche Eluenten während der analytischen HPLC-Messungen gewählt werden. Interessanterweise konnte bei einer chromatographischen Trennung in 40 % Acetonitril die beiden zuletzt eluierenden Enantiomerenpaare getrennt werden, während in 55 % Methanol die beiden zuerst kommenden Verbindungen besser aufgetrennt wurden. Bei der Separation in Acetonitril kommen neben den hydrophoben Effekten im Wesentlichen unterschiedliche Polaritäten der Isomere zu tragen, hingegen spielen bei einer Trennung in Methanol vermutlich π -Wechselwirkungen eine entscheidende Rolle (Abb. 27).

Durch den Vergleich der einzelnen Messdaten wird ersichtlich, dass einerseits ein Überschuss an Dien **9** für einen vollständigen Umsatz erforderlich war. Aufgrund der leichten Flüchtigkeit von Verbindung **9** konnte dieses Edukt jedoch einfach aus dem Produktgemisch durch Destillation entfernt werden. Andererseits führte eine Temperaturerhöhung zu einer Abnahme hinsichtlich der Selektivität des gebildeten Hauptproduktes.^[83] Prinzipiell wurden zwei unterschiedliche Enantiomerenpaare während der Reaktion bevorzugt gebildet. Obwohl bei niedrigeren Temperaturen eine erhöhte Selektivität vorlag, musste letztendlich ein guter Kompromiss zwischen akzeptablen Reaktionszeiten und isolierten Ausbeuten gefunden werden. Nebenbei erwähnt führte eine verlängerte Reaktionszeit zur Bildung signifikanter Mengen an Nebenprodukten (Tab. 7: Eintrag 1). Diese wurden bislang nicht charakterisiert, aber mit großer Wahrscheinlichkeit könnte es sich hierbei um jene zuvor angesprochenen MICHAEL-Additionsprodukte handeln.^[83,95]

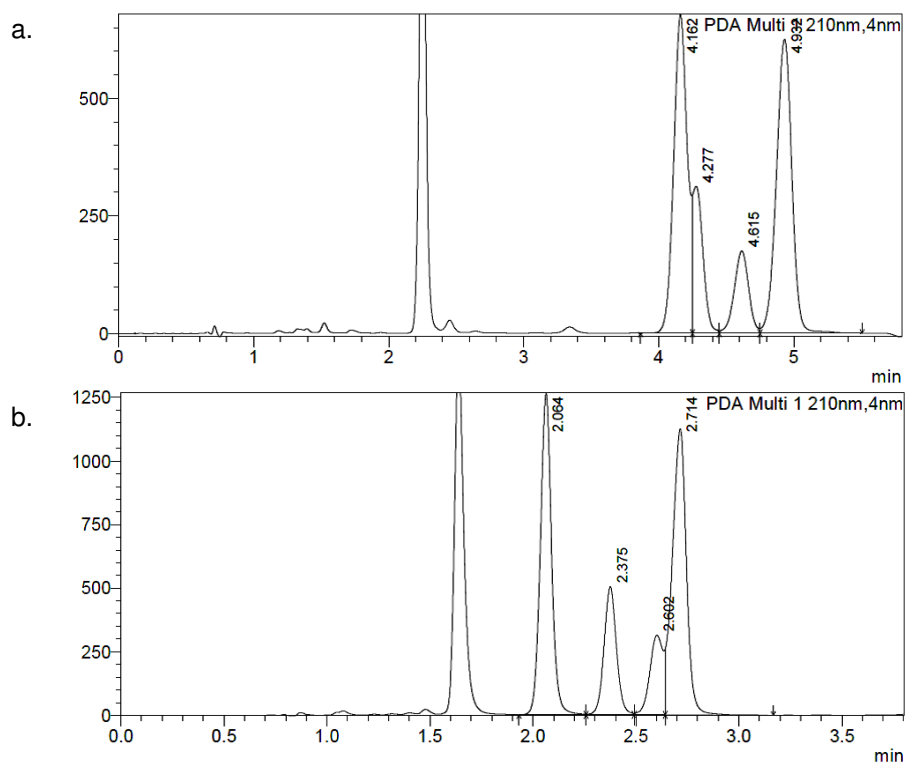


Abb. 27: HPLC-Spektren des Rohprodukts der DIELS-ALDER-Reaktion zwischen 2-Bromfuran (**9**) und (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**) durch Elution mit: a. 40 % MeCN und b. 55 % MeOH

4.2.5. Darstellung von (*1R*,2S*,3S*,4R**)-Ethyl-4-brom-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)-**8**)

Unter Anwendung der aus den Screening-Versuchen erhaltenen Ergebnisse wurde im folgenden Schritt eine DIELS-ALDER-Reaktion zwischen 2-Bromfuran (**9**) und (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**) durchgeführt. Diese Reaktion fand bei Raumtemperatur über drei Tage hinweg mit einem Überschuss an Dien **9** statt. Chloroform diente wie zuvor als Lösungsmittel dieser Reaktion (Abb. 28).^[83-85]

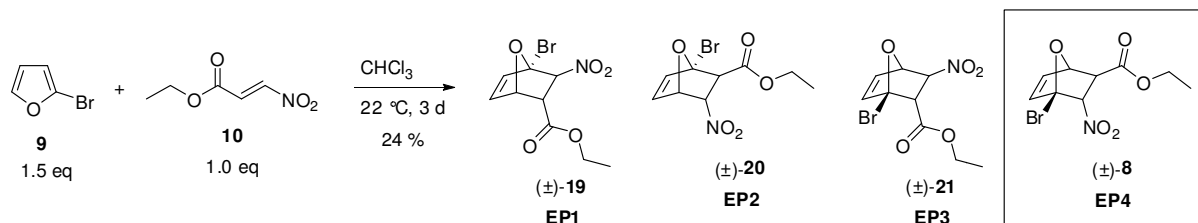


Abb. 28: Reaktionsschema zur Darstellung von Enantiomerenpaar EP4 (±)-**8**; Ausbeute bezogen auf isoliertes Enantiomerenpaar EP4 (±)-**8**

Nach vorsichtigem Entfernen aller flüchtigen Substanzen im Ölpumpenvakuum, konnte das ölige Rohprodukt, erstaunlicherweise einfach, durch Flash-Chromatographie gereinigt werden. Zwei der vier möglichen Enantiomerenpaare wurden so von den anderen in großer Reinheit isoliert. Die Reinigung der restlichen beiden Isomerenpaare erfolgte aufgrund zu ähnlicher R_f -Werte auf Kieselgel mittels präparativer HPLC. Einzelne Produktreinheiten wurden schließlich durch analytische HPLC-Messungen überprüft, wodurch zusätzlich folgende Beobachtung festgestellt wurde: Interessanterweise verhalten sich die Elutionseigenschaften der Enantiomerenpaare auf Kieselgel und Umkehrphasensäule nicht exakt entgegengesetzt, sondern es kam zu einer veränderten Elutionsreihenfolge in diesen beiden Systemen. In den kommenden Darstellungen werden diese Verbindungen nach ihren Retentionszeiten auf der Umkehrphasensäule beginnend mit der ersteluirenden Substanz geordnet. Auf Kieselgel wurde zuerst Enantiomerenpaar EP2 (\pm)-**20** vor EP4 (\pm)-**8** und zu guter letzt EP1 (\pm)-**19** zusammen mit EP3 (\pm)-**21** eluiert.

Teilcharakterisierungen erfolgten mittels unterschiedlicher NMR-Experimente, wodurch die Isomerenpaare EP1 (\pm)-**19** und EP2 (\pm)-**20** aufgrund auftretender Multiplizitäten und Kopplungskonstanten in den Spektren eindeutig identifiziert werden konnten. Etwas schwieriger gestaltete sich die Unterscheidung zwischen den Konstitutionsisomeren EP3 (\pm)-**21** und EP4 (\pm)-**8**, da einzelne Kopplungen aufgrund orthogonal zueinander stehender Wasserstoff-Atome nicht auftraten (Abb. 23). In diesem Absatz schon vorweggenommen: Enantiomerenpaar EP4 (\pm)-**8** konnte im Zuge dieser Arbeit als gewünschte Verbindung charakterisiert werden. Auf dieser Stufe führten keine analytischen Experimente zur eindeutigen Beschreibung dieser Substanz, zumal Kristallisationsversuche zur Bildung brauchbarer Röntgenkristalle wegen der unzureichenden Kristallisationsfähigkeit dieser Verbindung fehlschlagen.

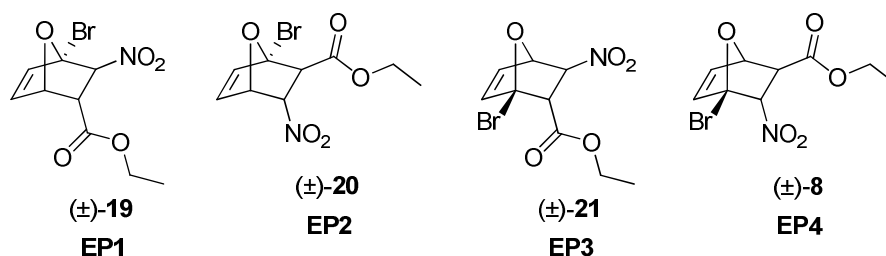


Abb. 29: Zuordnung der vier Enantiomerenpaare zur Elutionsreihenfolge aus den analytischen HPLC-Messungen

4.2.5.1. Quantenmechanische Berechnungen der NMR-Spektren der isolierten Enantiomerenpaare

Unterstützende quantenmechanische Berechnungen sollten zu diesem Zeitpunkt der Synthese brauchbare Abschätzungen hinsichtlich der Unterscheidung einzelner Enantiomerenpaare liefern. Aufbauend auf den recht unterschiedlichen NMR-Spektren der vier isolierten Produkte wurden NMR-Verschiebungen berechnet, die eine Zuordnung erleichtern sollten. Ausgehend von den Geometrieoptimierungen der einzelnen Isomere wurden für jeweils eine energetische Minimumskonformation mittels mPW1PW91^[57] als Methode und IGLO-II-Basissätze^[96] chemische Verschiebungen für ¹H-NMR-, ¹³C-NMR-Spektren sowie Kopplungskonstanten erhalten. Folgende Daten sollen die recht gute Übereinstimmung der einzelnen Werte in Enantiomerenpaar EP4 (±)-**8** aufzeigen (Tab. 8 und Tab. 9).

Tab. 8: Vergleich zwischen experimentellen und mittels mPW1PW91^[60] und IGLO-II-Basissätzen^[96] berechneten chemischen Verschiebungen δ und Kopplungskonstanten J in ¹H-NMR-Spektrum für Enantiomerenpaar EP4 (±)-**8**; TMS: $\delta(^1\text{H-NMR}) = 37.87$ ppm berechnet mittels mPW1PW91^[60] und IGLO-II-Basissatz^[96]; n.d.: nicht detektiert

Eintrag	Zuordnung	experimentell			berechnet		
		δ / ppm	J / Hz		δ / ppm	J / Hz	
1	H-2	6.7	5.7	2.1	6.7	6.3	2.4
2	H-1	6.4	5.7	-	6.4	6.3	-
3	H-5	5.5	3.3	-	5.2	2.7	-
4	H-3	5.3	2.1	n.d.	5.2	2.4	0.5
5	H-8	4.3	7.1	-	4.0	6.8	-
6	H-4	3.3	3.3	n.d.	3.4	2.7	0.5
7	H-9	1.3	7.1	-	1.2	6.8	-

Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten stimmten für das betrachtete Enantiomerenpaar EP4 (±)-**8** recht gut mit den experimentellen Daten überein (Tab. 8). Durch die Anwesenheit eines elektronenreichen Brom-Atoms in Verbindung (±)-**8** müssten zusätzlich relativistische Effekte in den Kalkulationen berücksichtigt werden, um besser kongruierende Ergebnisse zu erzielen. Obwohl eine gleiche Reihenfolge der chemischen Verschiebung zwischen beiden ¹H-NMR-Spektren beobachtet wurde, waren letztendlich

einzelne Abweichungen zu groß, um zuverlässige Abschätzungen zwischen den unterschiedlichen Enantiomerenpaaren treffen zu können.

Tab. 9: Vergleich zwischen experimentellen und mittels mPW1PW91^[60] und IGLO-II-Basissätzen^[96] berechneten chemischen Verschiebungen δ und Kopplungskonstanten J in ^{13}C -NMR-Spektrum für Enantiomerenpaar EP4 (\pm)-**8**; TMS: $\delta(^{13}\text{C}\text{-NMR}) = 186.96$ ppm berechnet mittels mPW1PW91^[60] und IGLO-II-Basissatz^[96]

Eintrag	Zuordnung	experimentell	berechnet
		δ / ppm	δ / ppm
1	C-7	168.5	175.0
2	C-2	138.6	147.2
3	C-1	138.3	147.5
4	C-5	90.3	93.9
5	C-6	88.1	108.4
6	C-3	82.2	85.2
7	C-8	62.8	65.5
8	C-4	52.8	54.1
9	C-9	14.3	14.6

Im ^{13}C -NMR-Spektrum zeigte jenes Kohlenstoff-Atom, an das Brom gebunden war, den größten Unterschied zum gemessenen Wert. Weiters war hier die Reihenfolge zwischen experimentell ermittelten und berechneten Daten etwas vertauscht (Tab. 9).

4.2.6. Parallelansatz zur Darstellung von (**1R***,**2S***,**3S***,**4S***)-Ethyl-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm)-**16**)

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit jener von STEEL *et al.* veröffentlichten Reaktionssequenz wurde parallel zur zuvor angeführten DIELS-ALDER-Reaktion eine Umsetzung zwischen Furan (**11**) und (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**) durchgeführt. Chloroform diente wiederum als Lösungsmittel. Schlussendlich waren drei Tage erforderlich, um bei Raumtemperatur einen quantitativen Umsatz mit einem Überschuss an Dien **11** zu erzielen. Durch dieses Ergebnis wurde die zuvor angeführte Vermutung bestätigt, dass unter

Verwendung von Furan (**11**) bzw. 2-Bromfuran (**9**) als Dien nahezu ähnliche Reaktionszeiten aufgrund analoger Orbitalenergiedifferenzen erwartet würden (Abb. 30).^[83-85]

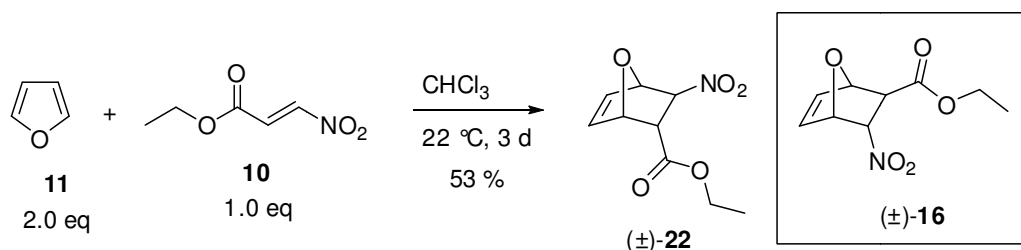


Abb. 30: Reaktionsschema zur Darstellung von Verbindung (**±**)-**16** durch DIELS-ALDER-Reaktion zwischen Furan (**11**) und (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**)^[83-85]

Analytische HPLC-Messungen lieferten ein Diastereomerenverhältnis von 3:2. Nach Trennung dieser Isomere durch einfache Flash-Chromatographie wurden beide Verbindungen mittels unterschiedlicher NMR-Datensätze charakterisiert. Publierte Werte wurden dadurch bestätigt und es konnte gezeigt werden, dass das gesuchte *endo*-Nitro-Addukt (**±**)-**16** bevorzugt aus jener DIELS-ALDER-Reaktion hervorging (Abb. 31).^[83-85]

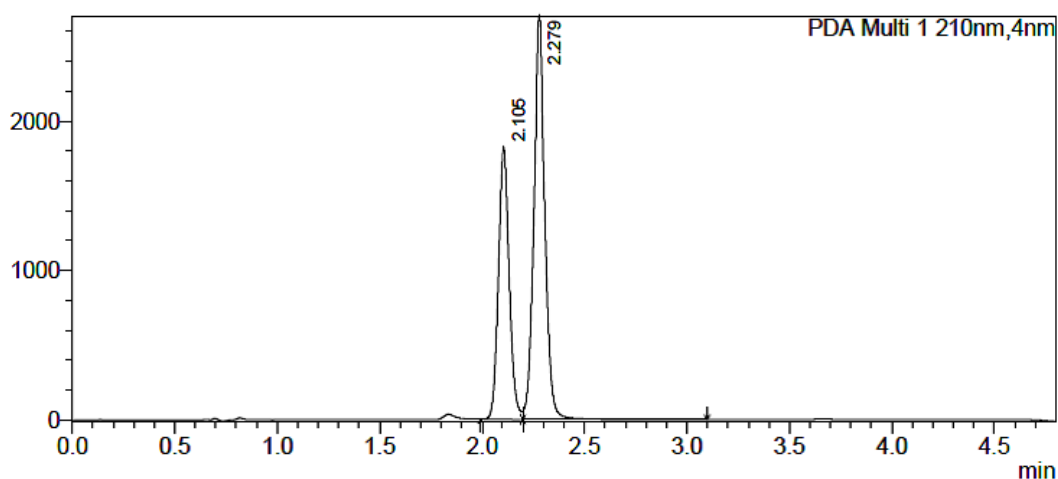


Abb. 31: HPLC-Spektrum des Rohprodukts der DIELS-ALDER-Reaktion zwischen Furan (**11**) und (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**)^[83-85] durch Elution mit: 40 % MeCN

4.2.7. Diastereotope Wasserstoff-Atome

In manchen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der sechs isolierten Nitro-DIELS-ALDER-Verbindungen konnten diastereotope Wasserstoff-Atome beobachtet werden. Durch die Anwesenheit stereogener Zentren in Nachbarschaft zur angrenzenden Ester-Funktionalität erfuhren unter bestimmten Voraussetzungen einzelne Wasserstoff-Atome unterschiedliche chemische Verschiebungen. Interessanterweise wurden ausschließlich in den Enantiomerenpaaren EP2 (\pm)-**20** und EP3 (\pm)-**21** und in deren späteren Reaktionsprodukte diastereotope Wasserstoff-Atome detektiert (Abb. 32).

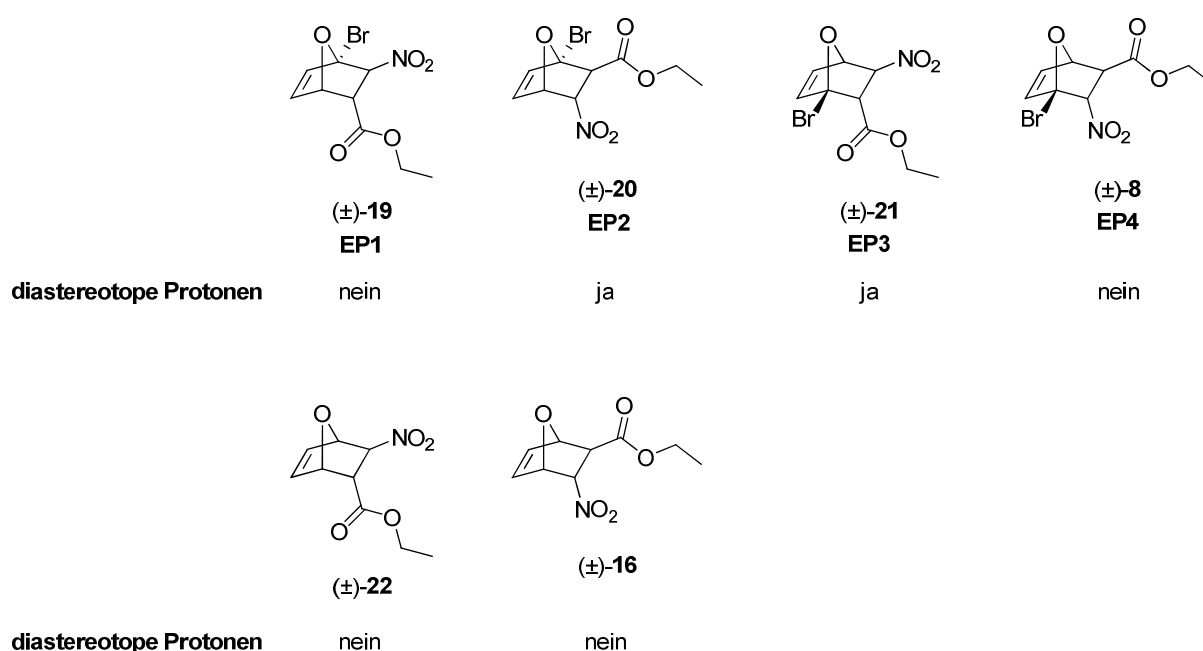


Abb. 32: Übersicht für diastereotope Wasserstoff-Atome in einzelnen Enantiomerenpaaren

Ein Vergleich zwischen den charakterisierten Substanzen lässt im Hinblick auf diastereotope Wasserstoff-Atome folgende Abschätzungen zu: Einerseits schien die relative Anordnung der Ester-Gruppe, sei es *endo* oder *exo*, keinen Einfluss auf jene angesprochene Aufspaltung zu besitzen. Weder in den bromierten Enantiomerenpaaren EP1 (\pm)-**19** und EP4 (\pm)-**8** noch in beiden DIELS-ALDER-Addukten ohne Brom-Atom wurden in den zugehörigen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren diastereotope Wasserstoff-Atome beobachtet. Andererseits deutete in diesen Verbindungen eine direkte Nachbarschaft der Ester-Gruppierung zum Halogen auf das Auftreten dieses Effektes hin.

4.2.8. Vorbereitende Versuche zur radikalischen Hydrodehalogenierung der bromierten DIELS-ALDER-Addukte

Ausgehend vom Enantiomerenpaar EP4 (\pm)-**8** sollte über mehrere Stufen hinweg das deuterierte und *N*-Boc-geschützte DIELS-ALDER-Intermediate (\pm)-**7** synthetisiert werden. Naturgemäß standen für diese Durchführung neben den unterschiedlichen Reagenzien auch mehrere Reaktionswege zur Verfügung (Abb. 33).

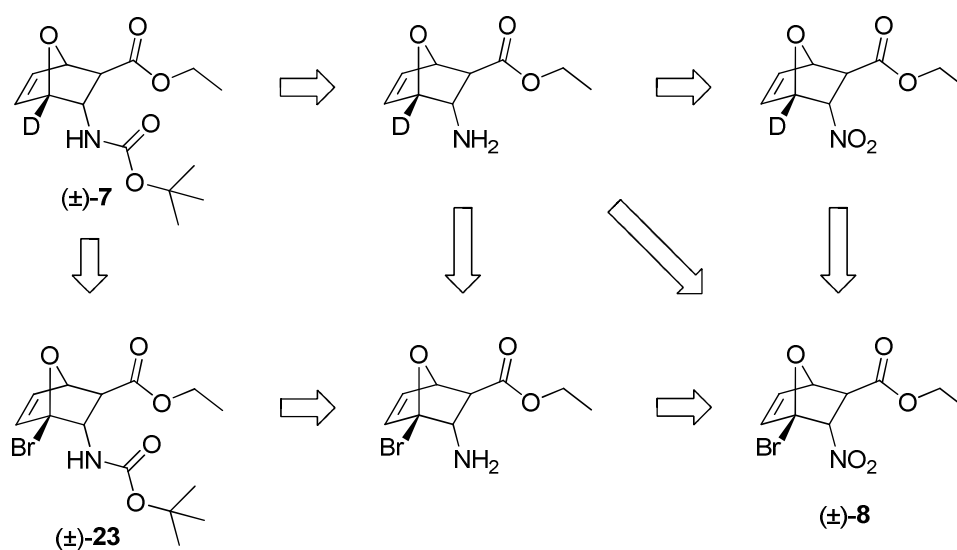


Abb. 33: Retrosynthetischer Ansatz zur Überführung von Enantiomerenpaar EP4 (\pm)-**8** in isotopenmarkierten und *N*-Boc-geschützten Bicyklus (\pm)-**7**

In diesem Abschnitt der Synthese war es entscheidend, chemoselektive Methoden zu finden, die zum einen den radikalischen Austausch zwischen Brom und Deuterium ermöglichten und zum anderen in Gegenwart diverser funktioneller Gruppen eine Überführung der Nitro-Gruppe in ein *N*-Boc-geschütztes Intermediat gewährleisteten.^[72] Um aus diesen Methoden den besten Syntheseweg für diese Verbindungen herauszufiltern, wurde im Folgenden ein Screening mit authentischen Testsubstraten ausgearbeitet.

Als Testverbindungen galten unter anderem 1-Bromadamantan (**24**) und Stickstoff-haltige Cyclohexan-Derivate wie Nitrocyclohexan (**25**) und *tert*-Butylcyclohexylcarbamate (**26**) (Abb. 34). Entweder wurden diese Verbindungen als Einzelsubstanzen in den jeweiligen Reaktionen getestet, oder 1-Bromadamantan (**24**) wurde in Gegenwart eines entsprechenden Stickstoff-Derivates umgesetzt. Cyclohexylamin (**27**) wurde zu diesem Zeitpunkt bewusst als Testsubstrat umgangen, da in Vorversuchen eine erschwerte

Anreicherung dieser Substanz in der organischen Phase festgestellt wurde. Würden die einzelnen Screening-Versuche keine brauchbaren Ergebnisse liefern, so könnte letztendlich auf Verbindung **27** als Alternative zurückgegriffen werden.

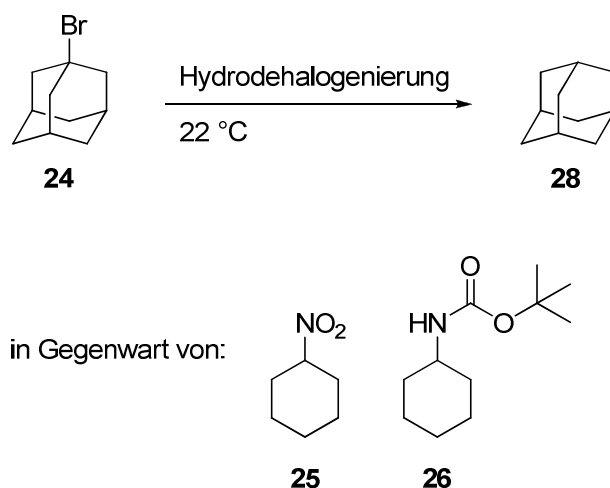


Abb. 34: Screening-Bedingungen zur Durchführung einer Hydrodehalogenierung an 1-Bromadamantan (**24**)

4.2.8.1. Screening 1: Direkte Reduktion mit metallischem Zink-Pulver

Als erste Reaktion in dieser Versuchsreihe wurde der direkte Umsatz der angesprochenen Testsubstrate in Gegenwart von metallischem Zink-Pulver und wässriger Salzsäure getestet, die analog jener von STEEL *et al.* veröffentlichten Versuchsbeschreibung durchgeführt wurde.^[83-85] Damit sollte einerseits überprüft werden, ob tertiäre Halogenalkane eine gewisse Beständigkeit während einer nachfolgenden Reduktion der Nitro-Funktionalität aufweisen. Andererseits wurde in Erwägung gezogen, wenn möglich, die gewünschte Hydrodehalogenierung begleitend zur Reduktion der Nitro-Gruppe durchzuführen (Abb. 35).

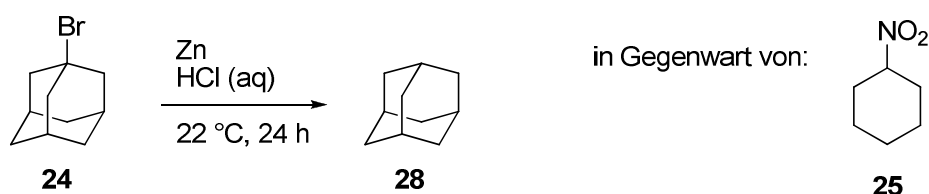


Abb. 35: Screening-Bedingungen für eine Hydrodehalogenierung mittels metallischem Zink in Gegenwart von Nitrocyclohexan (**25**)^[83-85]

Überraschenderweise wurde in Anwesenheit dieser beiden Reagenzien weder die eine Erwartung noch der andere Wunsch zur Gänze bestätigt (Tab. 10). Zur Kontrolle der Umsätze und Überprüfung gebildeter Nebenprodukte wurden GS-MS-Messungen herangezogen.

Tab. 10: Screening-Ergebnisse zur Hydrodehalogenierung von 1-Bromadamantan (**24**) in Gegenwart von metallischem Zink;^[83-85] Reaktionsbedingungen: 109 mg (500 μ mol) 1-Bromadamantan (**24**) und/oder 63 μ L (500 μ mol) Nitrocyclohexan (**25**), 850 μ L (10.0 mmol) HCl konz. in 5.0 mL EtOH, 22 °C; 1-BrAd: 1-Bromadamantan (**24**), CyNO₂: Nitrocyclohexan (**25**), Ad: Adamantan (**28**), NProd.: Nebenprodukte; dargestellt gemäß ihrer relativen Peak-Flächen

Eintrag	1-BrAd / eq	CyNO ₂ ¹ / eq	Zn / eq	Ansatz nach 2 h			Ansatz nach 24 h		
				1-BrAd	Ad	NProd.	1-BrAd	Ad	NProd.
				/ %	/ %	/ %	/ %	/ %	/ %
1	1.0	-	20.0	97	< 1	2	67	1	32
2	1.0	1.0	20.0	96	1	3	81	2	17
3	1.0	1.0	40.0	96	2	2	59	8	33

1 vollständige Reduktion von Nitrocyclohexan (**25**) nach 1 h

In der ersten Phase dieser Reaktion schien durchaus selektiv eine Hydrodehalogenierung von 1-Bromadamantan (**24**) zu Adamantan (**28**) zu erfolgen. Leider klang diese Umwandlung allzu schnell ab und es wurden im weiteren Verlauf dieser Reaktion vermehrt Nebenprodukte gebildet. Diese Strukturen, die über eine einfache nukleophile Substitution erster Ordnung geformt wurden, ließen auf ein kationisches Intermediat schließen (Abb. 36). Da die Bildung dieser Nebenprodukte erst nach Durchlaufen einer kurzen Induktionsphase passierte, wurde der eintretende Brom-Wasserstoff-Austausch vermutlich über einen anderen Reaktionsmechanismus erreicht.

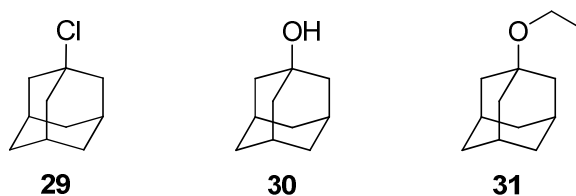


Abb. 36: Nebenprodukt der Hydrodehalogenierung in Gegenwart von metallischem Zink

Aus diesen erhaltenen Ergebnissen ließ sich folgender Schluss ziehen: Unter Verwendung der bromierten DIELS-ALDER-Addukte könnte während der Reduktion der Nitro-Funktionalität ein Teilaustausch zwischen Brom und Wasserstoff erfolgen. Diese Nebenreaktion hätte demzufolge einen negativen Einfluss auf den Schritt der Isotopenmarkierung, da dieses Nebenprodukt letztlich erst als Produkt einer nachfolgenden Reaktion hervorgehen sollte.

4.2.8.2. Screening 2: Radikalische Hydrodehalogenierung mittels $\text{NaBH}_4/\text{InCl}_3$

Da einzelne Vorversuche die erhöhte Temperaturinstabilität der dargestellten Nitro-DIELS-ALDER-Addukte bestätigten, mussten für eine folgende radikalische Hydrodehalogenierung mildere Bedingungen gefunden werden. Häufig wird für diese Art der Reaktion ein System aus TBTH/AIBN bevorzugt und ein radikalischer Brom-Wasserstoff-Austausch unter Rückflusstemperatur durchgeführt.^[72,97] Im Falle jener Substrate würde bei diesen Bedingungen eine Retro-DIELS-ALDER-Reaktion hin zu den Edukten aufgrund der Reversibilität sowie entropischer Effekte eintreten.

Um in Gegenwart einer Nitro-Gruppe eine radikalische Hydrodehalogenierung zu testen, wurde auf ein System aus $\text{NaBH}_4/\text{InCl}_3$ zurückgegriffen. Mit diesem Reagenziengemisch war es möglich, jenen gewünschten Brom-Wasserstoff-Austausch bei Raumtemperatur zu vollziehen.^[86] Zusätzlich gestatteten diese Reagenzien die Durchführung einzelner Umsatzkontrollen mittels GC-MS, die unter Verwendung von TBTH, einem zu großen Anteil kovalent gebundenen Hydrid, nicht möglich gewesen wäre.



Abb. 37: Screening-Bedingungen für eine radikalische Hydrodehalogenierung mittels $\text{NaBH}_4/\text{InCl}_3$ ^[86] in Gegenwart von Nitrocyclohexan (**25**) und *tert*-Butylcyclohexylcarbamate (**26**)

Obwohl elektronische Effekte der Carbamat-Gruppe eine erhöhte Temperaturstabilität der entsprechenden bicyclischen Verbindungen erwarten ließen, wurden dieselben schon etablierten Reaktionsbedingungen auf Screening-Versuche mit jenem *N*-Boc-geschützten Testsubstrat **26** angewandt (Abb. 37).

Tab. 11: Screening-Ergebnisse zur radikalischen Hydrodehalogenierung von 1-Bromadamantan (**24**) in Gegenwart von Nitrocyclohexan (**25**); Reaktionsbedingungen: 65 mg (300 μ mol) 1-Bromadamantan (**24**) und/oder 38 μ L (300 μ mol) Nitrocyclohexan (**25**) in 1.0 mL MeCN, 22 °C; 1-BrAd: 1-Bromadamantan (**24**), CyNO₂: Nitrocyclohexan (**25**), Ad: Adamantan (**28**); dargestellt gemäß ihrer relativen Peak-Flächen

Eintrag	1-BrAd / eq	CyNO ₂ / eq	NaBH ₄ / eq	InCl ₃ / eq	Ansatz nach 2 h			Ansatz nach 24 h		
					1-BrAd / %	Ad / %	CyNO ₂ / %	1-BrAd / %	Ad / %	CyNO ₂ / %
1	1.0	-	1.5	-	> 99	< 1	-	> 99	< 1	-
2	1.0	-	1.5	0.1	> 99	< 1	-	> 99	< 1	-
3	1.0	-	1.5	1.0	< 1	> 99	-	< 1	> 99	-
4	-	1.0	1.5	-	-	-	99	-	-	98
5	-	1.0	1.5	0.1	-	-	99	-	-	18
6	-	1.0	1.5	1.0	-	-	87	-	-	< 1
7	-	1.0	6.0	4.0	-	-	45	-	-	< 1

Tab. 12: Screening-Ergebnisse zur radikalischen Hydrodehalogenierung von 1-Bromadamantan (**24**) in Gegenwart von *tert*-Butylcyclohexylcarbammat (**26**); Reaktionsbedingungen: 65 mg (300 μ mol) 1-Bromadamantan (**24**) und/oder 60 mg (300 μ mol) *tert*-Butylcyclohexylcarbammat (**26**) in 1.0 mL MeCN, 22 °C; 1-BrAd: 1-Bromadamantan (**24**), CyNHBOC: *tert*-Butylcyclohexylcarbammat (**26**), Ad: Adamantan (**28**); dargestellt gemäß ihrer relativen Peak-Flächen

Eintrag	1-BrAd / eq	CyNHBOC / eq	NaBH ₄ / eq	InCl ₃ / eq	Ansatz nach 2 h			Ansatz nach 24 h		
					1-BrAd / %	Ad / %	CyNHBOC / %	1-BrAd / %	Ad / %	CyNHBOC / %
1	1.0	-	1.5	-	> 99	< 1	-	> 99	< 1	-
2	1.0	-	1.5	0.1	> 99	< 1	-	> 99	< 1	-
3	1.0	-	1.5	1.0	< 1	> 99	-	< 1	> 99	-
4	-	1.0	1.5	-	-	-	> 99	-	-	> 99
5	-	1.0	1.5	0.1	-	-	> 99	-	-	> 99
6	-	1.0	1.5	1.0	-	-	> 99	-	-	92
7	-	1.0	6.0	4.0	-	-	58	-	-	33
8	1.0	1.0	1.5	1.0	< 1	> 99	90	< 1	> 99	59
9	1.0	1.0	3.0	2.0	< 1	> 99	95	< 1	> 99	50

Die durchgeführten Screening-Versuche zur radikalischen Hydrodehalogenierung zeigten keineswegs überraschende Ergebnisse. Wie bereits angesprochen werden Nitro-Gruppen gerne zum Abfangen radikalischer Intermediate herangezogen^[86] und wurden im Zuge dieses Prozesses zersetzt. Je größer die Anzahl der gebildeten Radikale, umso schneller erfolgte eine Umwandlung der Nitro-Funktionalität in unterschiedliche Intermediate (Tab. 11: Eintrag 5, 6 und 7). Dadurch erschien eine chemoselektive Durchführung dieser Reaktion in Gegenwart jener funktionellen Einheiten als unmöglich.

Für eine effiziente Überführung von 1-Bromadamantan (**24**) in dessen dehalogenierte Form **28** sollten zumindest 1.0 eq InCl_3 eingesetzt werden (Tab. 11 und Tab. 12: Eintrag 3). Dieser radikalische Brom-Wasserstoff-Austausch erfolgte binnen weniger Stunden und ließ zusätzlich Carbamat-Funktionalitäten in diesen kurzen Reaktionszeiten nahezu unangestastet. Wurde diese Umsetzung jedoch über einen Zeitraum von 24 h verfolgt, wurden auch Carbamat-Gruppen angegriffen und zu diversen Nebenprodukten zersetzt (Tab. 12: Eintrag 8 und 9).

Entscheidend für diese radikalische Umwandlung am *N*-Boc-geschützten DIELS-ALDER-Addukt (\pm)-**23** wird sein, dass nach quantitativer Hydrodehalogenierung die Reaktion rechtzeitig gestoppt wird, noch bevor es zu einem Angriff an weiteren funktionellen Gruppen kommt. Inwiefern das überbrückende Sauerstoff-Atom bzw. die zusätzliche Doppelbindung in Verbindung (\pm)-**23** einen Einfluss auf diese Reaktion nimmt, muss in weiterführenden Experimenten festgestellt werden.

4.2.9. Überführung der Nitro-Funktionalität in *N*-Boc-geschützte Intermediate

Wie bereits durchgeführte Screening-Versuche erahnen ließen, war für eine chemoselektive Hydrodehalogenierung eine Überführung der Nitro-Gruppe in ein Carbamat erforderlich. Wie STEEL *et al.* bereits berichteten, konnte diese zweistufige Reaktion prinzipiell in einem Schritt ohne die Isolierung von einzelnen Ammonium-Ionen als Intermediat erreicht werden.^[83-85] Um dies jedoch zu bewirken, war ein großer Überschuss an DIPEA im zweiten Teilschritt dieser Synthese erforderlich, damit einerseits überschüssige Salzsäure abgefangen und andererseits nach Zugabe von Boc_2O dieses Dicarbonat durch jene organische Stickstoff-Base aktiviert werden konnte.

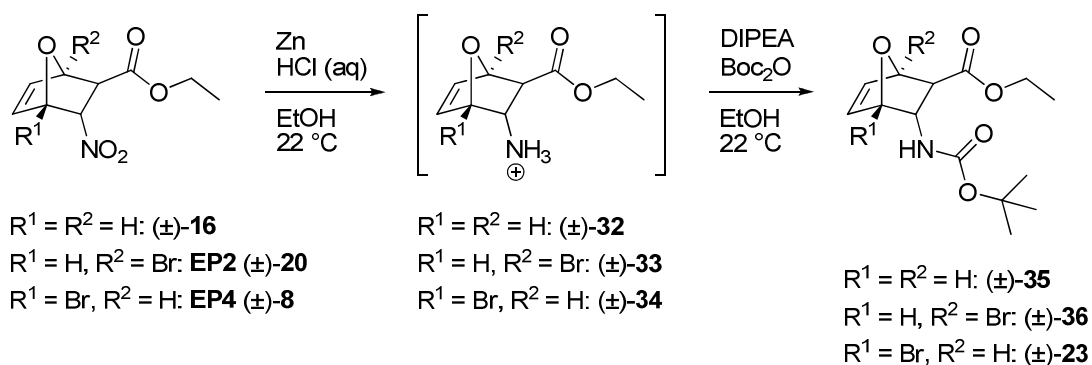


Abb. 38: Reaktionsschema zur Überführung der Nitro-Funktionalität in *N*-Boc-geschützte Intermediate^[83-85]

4.2.9.1. Darstellung von (1*R**,2*S**,3*S**,4*S**)-Ethyl-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat ((±)-**35**)

Parallel zur Reduktion der einzelnen bromierten Nitro-DIELS-ADLER-Addukte wurde vorerst die Überführung jener bityklischen Verbindung (±)-**16** zu Substanz (±)-**35** erprobt. Nach Filtration des im ersten Teilschritt dieser Synthese zugesetzten Zink-Pulvers wurden zum klaren, farblosen Filtrat 20.0 eq DIPEA sowie 2.0 eq Boc₂O zugegeben und die farblose Suspension für 24 h bei Raumtemperatur gerührt.^[83-85] Wegen der großen Mengen an gebildeten Ammonium-Salzen konnte eine folgende Aufreinigung des Produktes durch Extraktion nur erschwert erfolgen. Einerseits verursachte der voluminöse Niederschlag eine schlechte Ausbildung der Phasengrenze, wodurch dieser im weiteren Verlauf der Extraktion vorsichtig abgetrennt wurde. Andererseits musste sichergestellt werden, dass das gesamte Produkt, welches zum Teil an diesen Salzen haftete, zur Gänze in die organische Phase gebracht werden konnte. Nach chromatographischer Reinigung konnte Verbindung (±)-**35** letztlich in 65 % Ausbeute isoliert werden (Abb. 39).

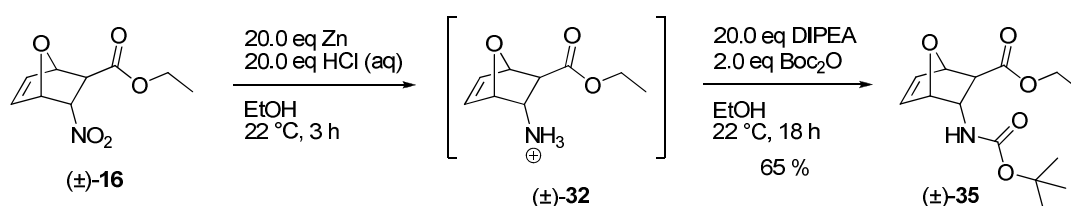


Abb. 39: Reaktionsschema zur Darstellung des *N*-Boc-geschützten Bityklus (±)-**35**^[83-85]

Aus dieser zweistufigen Reaktion mit Ethanol als Lösungsmittel ging Substanz (±)-**37** als mengenmäßig größtes Nebenprodukt hervor. Aufgrund unterschiedlicher Laufverhalten auf Kieselgel konnte diese Verbindung quantitativ vom gewünschten Produkt (±)-**35** abgetrennt werden. Um dennoch eine höhere Ausbeute zu erzielen, ist es erstrebenswert, die Bildung dieses beobachteten Nebenproduktes (±)-**37** zu unterbinden (Abb. 40).

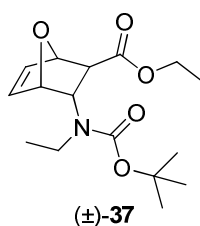


Abb. 40: Nebenprodukt (±)-**37** bei der Überführung der Nitro-Gruppe in *N*-Boc-geschütztes Intermediat (±)-**35**

Mit Sicherheit ist die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels für die selektive Synthese von Verbindung (\pm)-**35** entscheidend. Dieses sollte jedoch in erster Linie uneingeschränkt mit wässriger Salzsäure mischbar sein.

4.2.9.2. Anwendung gefundener Reaktionsbedingungen auf bromierte Bicyklen

Eine Übertragung dieser Reaktionsbedingungen auf jene bromierten DIELS-ALDER-Addukte (\pm)-**8** und (\pm)-**20** lieferten interessante Ergebnisse: Wie schon in den Screening-Versuchen vermutet, führte eine Reduktion der Nitro-Gruppe in der ersten Phase dieser Reaktion zu einem ungewollten Austausch zwischen Brom und Wasserstoff. Diese Beobachtung war vorerst unter Verwendung von Edukt (\pm)-**20** nicht besorgniserregend, da beide Produkte ein unterschiedliches Laufverhalten auf Kieselgel besaßen und diese problemlos voneinander getrennt werden konnten. Substanz (\pm)-**36** wurde als farbloses Pulver zu 44 % erhalten (Abb. 41).

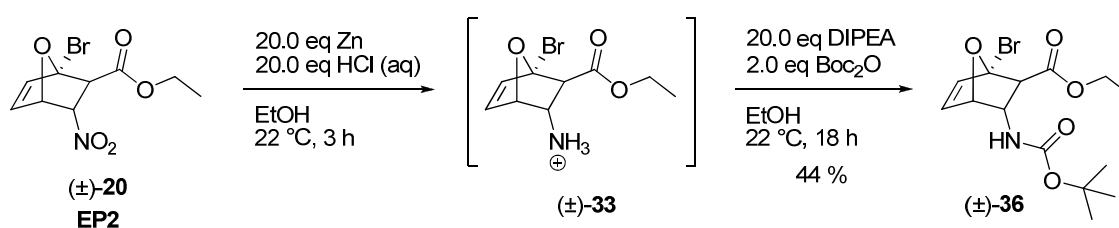


Abb. 41: Reaktionsschema zur Darstellung des bromierten und *N*-Boc-geschützten Bicyklus (\pm)-**36** ^[83-85]

Ganz gegensätzlich verlief diese zweitstufige Reaktion unter Verwendung von Verbindung (\pm)-**8** als Substrat. Aufgrund der exakt selben Laufeigenschaften während der Flash-Chromatographie war es nicht möglich, das bromierte Produkt (\pm)-**23** von seiner dehalogenierten Form (\pm)-**35** zu trennen. Es konnte lediglich ein öliges Substanzgemisch isoliert werden, in dem Verbindung (\pm)-**23** im Stoffmengenverhältnis 2:1 vorlag. Die Ausbeute beschränkte sich bei Substanz (\pm)-**23** auf bescheidene 24 % (Abb. 42).

Werden alle Ergebnisse, die zur Überführung einer Nitro-Funktionalität in ein *N*-Boc-geschütztes Intermediat erhalten wurden, zusammengefasst, sind diese hinsichtlich isolierter Ausbeuten und Produktreinheiten keineswegs zufriedenstellend. Zum einen wurden durch den Einsatz von Ethanol Nebenprodukte generiert, die unter Verwendung anderer Lösungsmittel vermieden werden könnten. Zum anderen könnte durch die Reduktion der

eingesetzten Menge an Zink eine Hydrodehalogenierung unter bestimmten Reaktionsbedingungen eingedämmt werden. Diese Vermutungen gilt es in weiterer Folge zu beweisen, um einen sauberen Reaktionsverlauf mit den bromierten Bizyklen zu gewährleisten und damit weniger Einbußen in den isolierten Ausbeuten in Kauf nehmen zu müssen.

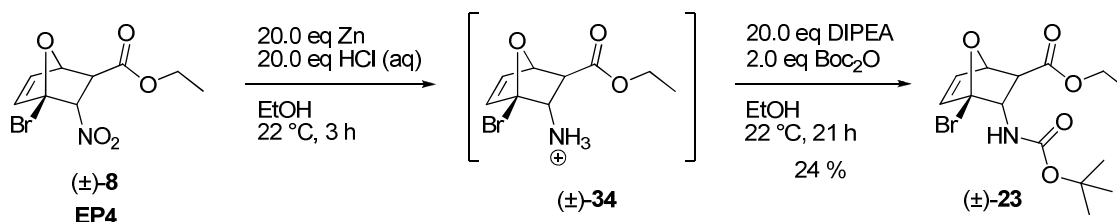


Abb. 42: Reaktionsschema zur Darstellung des bromierten und *N*-Boc-geschützten Bicyklus (\pm)-23^[83-85]

4.2.9.3. Screening: Reduktion der eingesetzten Äquivalente Zink

In dieser Arbeit wurde vorerst nur Bezug zum zweitgenannten Verbesserungsvorschlag in der Überführung einer Nitro-Gruppe zu einem *N*-Boc-geschützten Intermediat genommen. Um nach wie vor die Durchführung dieser Reaktion in einem Schritt zu ermöglichen, wurden zur Reduktion der eingesetzten Äquivalente Zink folgende Reaktionsbedingungen gewählt: Anstelle der zuvor gewählten 20.0 eq Zink wurden in dieser Versuchsreihe Parallelansätze mit 5.0 eq Zink durchgeführt und die Reduktion der Nitro-Funktionalität durch eine Filtration der Lösung abgebrochen. Anschließend wurde, wie in den Vorversuchen, 20.0 eq DIPEA sowie 2.0 eq Boc₂O zugesetzt und diese farblose Suspension für 18 h bei Raumtemperatur gerührt (Abb. 43).^[83-85] Nach anschließender Extraktion wurde das jeweils hellgelbe Rohprodukt mittels HPLC-MS vermessen.

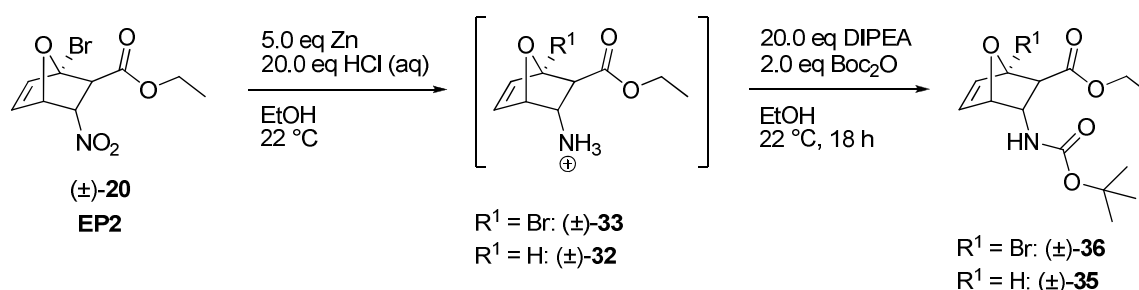


Abb. 43: Screening-Bedingungen zur Überführung der Nitro-Funktionalität in *N*-Boc-geschützte Intermediate^[83-85]

Die Entscheidung Enantiomerenpaar EP2 (\pm)-**20** in der Durchführung dieser Screening-Versuche einzusetzen, wurde durch folgende drei Aspekte begründet. Erstens fiel diese Verbindung während jener DIELS-ALDER-Reaktion in großen Mengen an und konnte dadurch gut in diversen Screenings genutzt werden. Zweitens zeigte diese Substanz große Ähnlichkeit zum gesuchten Enantiomerenpaar EP4 (\pm)-**8**, wodurch eine ähnliche Reaktivität gewährleistet wurde und drittens konnte durch diese Verbindung nach radikalischer Hydrodehalogenierung die Identität von Enantiomerenpaar EP4 (\pm)-**8** bewiesen werden. Dies war insofern möglich, da eine exakte Charakterisierung von Verbindung (\pm)-**8** durch NMR-Spektroskopie erfolgte und nach einem durchgeführten Brom-Wasserstoff-Austausch dieselbe Zielverbindung (\pm)-**35** aus den Enantiomerenpaaren EP2 (\pm)-**20** und EP4 (\pm)-**8** hervorgehen sollte.

Tab. 13: Screening-Ergebnisse zur Überführung der Nitro-Funktionalität in *N*-Boc-geschützte Intermediate; Reaktionsbedingungen: 50 mg (0.17 μ mol) Enantiomerenpaar EP2 (\pm)-**20**, 5.0 eq Zn, 20.0 eq HCl konz., 20.0 eq DIPEA, 2.0 eq Boc₂O, 22 °C

Eintrag	Zeit ¹ / min	Br-Prod. (\pm)- 36 / %	H-Prod. (\pm)- 35 / %	Nebenprodukte ² / %
1	30	66	< 1	33
2	60	66	< 1	33
3	120	69	< 1	30

1 angeführte Reaktionszeiten beziehen sich auf den Zeitpunkt der Filtration von Zink

2 Summe zweier meist gebildeter Nebenprodukte; weitere Nebenprodukte lediglich in kleinen Anteilen

Dieses durchgeführte Screening lieferte im Wesentlichen zwei interessante Beobachtungen: Zum einen konnte durch eine Reduktion der eingesetzten Menge an Zink ein Brom-Wasserstoff-Austausch verhindert werden, wodurch anschließend eine gezielte Einführung eines Deuteriums möglich sein könnte. Zum anderen wurde bei dieser Reaktion die Bildung erheblicher Mengen zweier Nebenprodukte beobachtet (Tab. 13). Beide Verbindungen (\pm)-**38** und (\pm)-**39** konnten nach chromatographischer Reinigung in zufriedenstellenden Reinheiten isoliert und anschließend mittels diverser NMR-Experimente bzw. HPLC-MS-Messungen charakterisiert werden (Abb. 44).

Hierbei war ersichtlich, dass beide Hydroxylamin-Derivate lediglich Zwischenstufen bei der Überführung einer Nitro-Gruppe zum Amin waren. Prinzipiell könnten zwei Gründe ausschlaggebend für die Beobachtung dieser Nebenprodukte sein. Einerseits wurden im durchgeführten Screening zu wenige Äquivalente an Zink genutzt, andererseits ließ die leichte Abnahme der Nebenproduktbildung schließen, dass bloß längere Reaktionszeiten für eine effiziente Reduktion der Nitro-Funktionalität erforderlich wären.

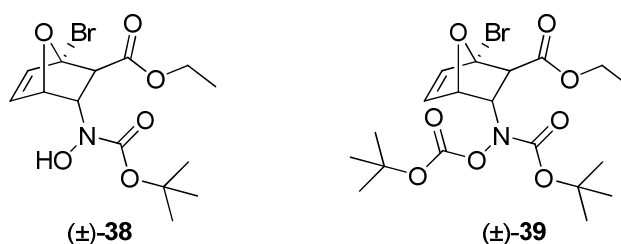


Abb. 44: Mittels NMR-Spektroskopie und HPLC-MS charakterisierte Nebenverbindungen (±)-38 und (±)-39 bei der Überführung von DIELS-ALDER-Addukt (±)-20 ins *N*-Boc-geschützte Intermediat (±)-36

4.2.10. Radikalische Hydrodehalogenierung bromierter und *N*-Boc-geschützter Bicyklen

Im weiteren Verlauf dieser Synthese wurde die radikalische Hydrodehalogenierung an beiden zuvor *N*-Boc-geschützten DIELS-ALDER-Addukten (±)-36 und (±)-23 getestet. Generell kamen drei unterschiedliche Reaktionssysteme zum Einsatz, mit denen der ersehnte Brom-Deuterium-Austausch gelingen sollte. Bei diesen Reagenziengemischen handelte es sich vorerst um folgende Zusammensetzungen: $\text{NaBH}_4/\text{InCl}_3$,^[86] $\text{TBTH}/\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ ^[98] sowie TBTH/AIBN (Abb. 45).^[97,99] In späterer Folge sollten für den Markierungsschritt NaBH_4 bzw. TBTH durch NaBD_4 bzw. TBTD ersetzt werden.

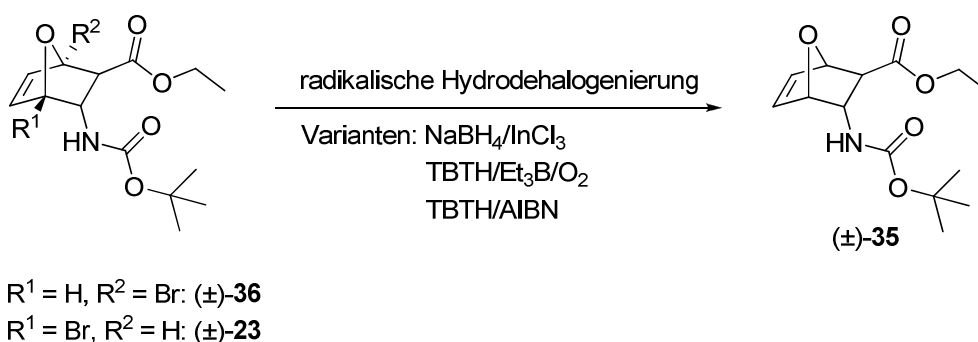


Abb. 45: Unterschiedliche Methoden zur radikalischen Hydrodehalogenierung an zuvor *N*-Boc-geschützten und bromierten Bicyklen (±)-36 und (±)-23^[86,97-99]

Im zweitgenannten System wurde auf die Verwendung von reinem Sauerstoff aus der Druckgasflasche verzichtet. Hingegen kam Pressluft aus der Leitung zum Einsatz, die zuvor im Trockenturm über P_4O_{10} getrocknet werden musste.

Prinzipiell war für ein effizientes Arbeiten unter radikalischen Bedingungen ein Ausschluss von Wasser und Sauerstoff erforderlich.^[86,97,99] Glasgeräte mussten trocken sein und Lösungsmittel sollten entgast vorliegen. Ganz anders verhielt es sich unter Verwendung von TBTH/ $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ als Substanzgemisch zur Durchführung einer radikalischen Hydrodehalogenierung.^[98] Unter Gebrauch dieser Reagenzien waren nur trockene Bedingungen erforderlich. Sauerstoff wurde hingegen zur Initiation der Radikalreaktion benötigt, indem Et_3B mit O_2 reagierte und Ethyl-Radikale ausgebildet wurden (Abb. 46).^[100]

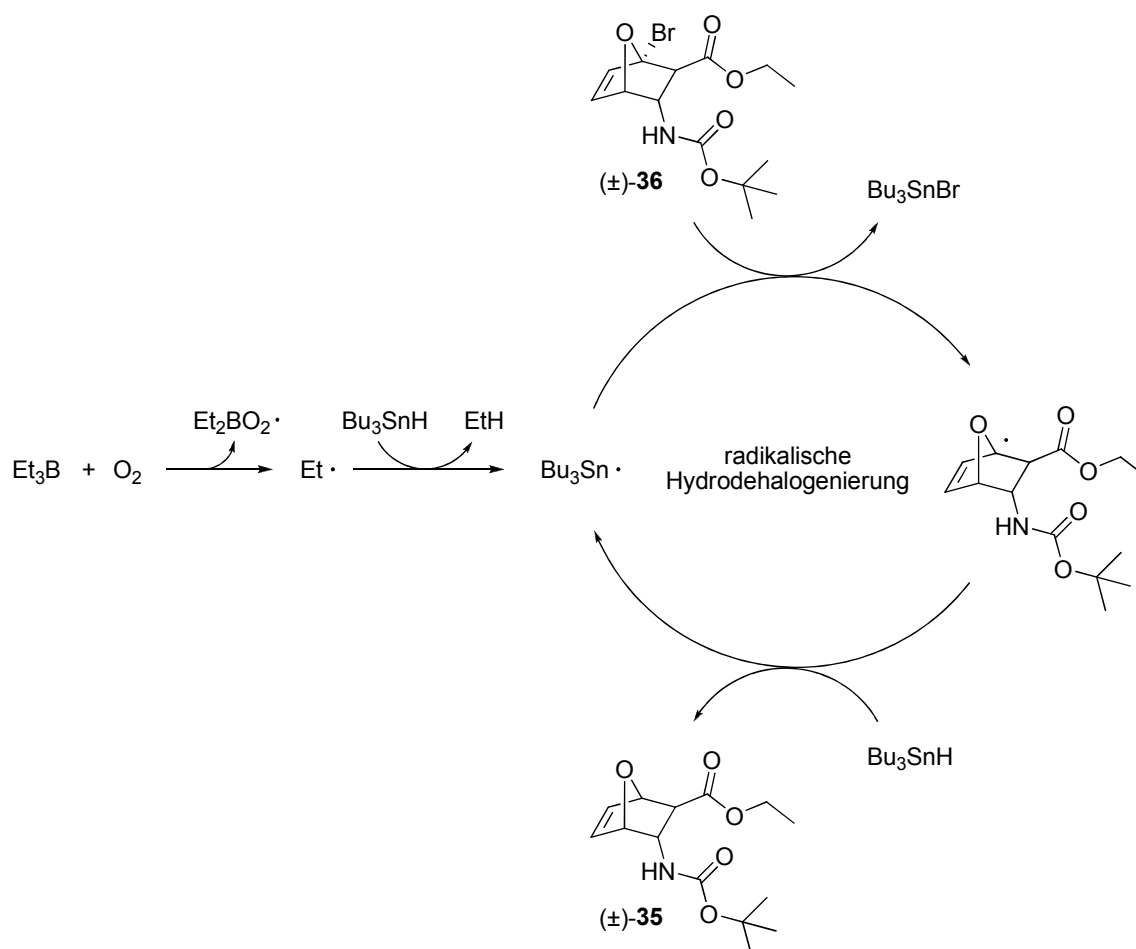


Abb. 46: Reaktionsmechanismus der radikalischen Hydrodehalogenierung mittels TBTH/ $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ veranschaulicht an Verbindung $(\pm)\text{-36}$ als Substrat^[100]

Für einzelne Testansätze wurde Verbindung $(\pm)\text{-36}$ herangezogen. Zum einen lag dieser Bicyklus $(\pm)\text{-36}$ in kristalliner Form vor, wodurch im Vergleich zum öligen Substanzgemisch $(\pm)\text{-23}$ ein einfacheres Arbeiten gewährleistet werden konnte. Zum anderen sollten mit Hilfe dieser Substanz $(\pm)\text{-36}$ jene optimalen Bedingungen gefunden werden, die später zu einem chemoselektiven Austausch zwischen Brom und Deuterium führen sollten.

Tab. 14: Screening-Ergebnisse zur radikalischen Hydrodehalogenierung von Verbindung (\pm)-**36** in verschiedenen Reaktionssystemen; System $\text{NaBH}_4/\text{InCl}_3$:^[86] 72 mg (200 μmol) (\pm)-**36**, 1.5 eq NaBH_4 , 1.0 eq InCl_3 in 600 μL MeCN, 22 $^\circ\text{C}$; System TBTH/ $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$:^[98] 54 mg (150 μmol) (\pm)-**36**, 2.0 eq TBTH, 2.0 eq Et_3B in 1000 μL DCM, 22 $^\circ\text{C}$; System TBTH/AIBN:^[99] 32 mg (88 μmol) (\pm)-**36**, 1.2 eq TBTH, 0.1 eq AIBN in 600 μL , 70 $^\circ\text{C}$

Eintrag	System	Lösungsmittel	Temperatur / $^\circ\text{C}$	Zeit / h	Umsatz ¹ / %	Ausbeute ² / %
1	$\text{NaBH}_4/\text{InCl}_3$	MeCN	22	72	50	32
2	TBTH/ $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$	DCM	22	48	78	28
3	TBTH/AIBN	THF	70	2	98	57

¹ Umsatzbestimmung durch NMR-Messung des Rohprodukts (Nebenprodukte nicht betrachtet)

² Ausbeute bezogen auf isolierte Reifraktion von Produkt (\pm)-**35**

Interessanterweise wurde mit $\text{NaBH}_4/\text{InCl}_3$ bloß ein dürftiger Umsatz in verhältnismäßig langen Reaktionszeiten erzielt (Tab. 14: Eintrag 1). Nach einer Reaktionszeit von 3 d wurde der braun-grün gefärbte Ansatz aufgearbeitet und Produkt (\pm)-**35** nach chromatographischer Trennung zu 32 % isoliert. Nebenbei erwähnt wurde diese Reaktion über die gesamte Zeit mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt, da sowohl Edukt (\pm)-**36** und Produkt (\pm)-**35** dieselben Retentionszeiten in der GC-MS zeigten und es auch nicht möglich war, diese Verbindungen durch den Einsatz unterschiedlicher Temperaturprogramme zu trennen. Zusätzlich ergaben sich durch die Anwesenheit der Carbamat-Schutzgruppe verzerrte Peak-Formen in GC-MS, die eine Umsatzabschätzung unmöglich machten.

Wesentlich anders verhielt sich die Situation unter Einsatz von TBTH/ $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ zur Durchführung der radikalischen Hydrodehalogenierung. Mit diesem Reagenziengemisch wurden große Umsätze schon nach wenigen Stunden detektiert, aber es konnte im Gegensatz zur Reaktion mit $\text{NaBH}_4/\text{InCl}_3$ die Bildung von unterschiedlichen Nebenprodukten beobachtet werden (Tab. 14: Eintrag 2). Diese Verbindungen wiesen ähnliche R_f -Werte wie Edukt (\pm)-**36** und Produkt (\pm)-**35** auf, wurden aber nicht isoliert und mittels NMR-Spektroskopie charakterisiert.

Überraschenderweise konnten mit einem System aus TBTH und AIBN die besten Ergebnisse erzielt werden. Durch die wesentlich höhere Temperaturstabilität von Verbindung (\pm)-**36** im Vergleich zu Nitro-DIELS-ALDER-Addukt (\pm)-**20** wurde weder eine Zersetzung dieses Startmaterials, noch die Bildung von erheblichen Mengen an Nebenprodukten beobachtet. Nach einer Reaktionszeit von 2 h konnte die farblose Lösung aufgearbeitet werden, indem schlicht das Lösungsmittel und flüchtige Bestandteile im Ölpumpenvakuum vorsichtig entfernt wurden. Die größte Schwierigkeit in dieser Reaktion war mit dem Entfernen von

Zinn-Derivaten verbunden. Diese Verunreinigungen konnten letztendlich zur Gänze durch Elution mit erheblichen Mengen an Cyclohexan während der Flash-Chromatographie beseitigt werden. Somit gelang es schließlich Verbindung (\pm)-**35** in 57 % Ausbeute sowie in erheblicher Reinheit zu isolieren.^[99]

Unter Einsatz von Verbindung (\pm)-**23** in jener radikalischen Hydrodehalogenierung sollte nun der entscheidende Markierungsschritt mit Deuterium an der richtigen Position des bicyklischen Systems gelingen. Die Umsetzung dieses Substanzgemisches erfolgte vorerst durch das erprobte System aus TBTH und AIBN. Umsätze wurden durch NMR-Spektroskopie direkt anhand der Reaktionslösung bestimmt. Als nach 3 h eine quantitative Umsetzung der bromierten Spezies (\pm)-**23** zu Verbindung (\pm)-**35** gegeben war, wurden das Lösungsmittel sowie flüchtige Bestandteile des Ansatzes im Ölpumpenvakuum entfernt und das hellgelbe Rohprodukt einer zuvor geschilderten Flash-Chromatographie unterworfen. Aus dieser ging Substanz (\pm)-**35** zu 68 % als farbloses Pulver hervor.

Durch diesen entscheidenden Dehalogenierungsschritt an Verbindung (\pm)-**23** konnte nun eine eindeutige Zuordnung jener vier Enantiomerenpaare durchgeführt werden. Da aus jener radikalischen Hydrodehalogenierung von Substanz (\pm)-**36** bzw. (\pm)-**23** jeweils dasselbe Produkt hervorging, war damit zweifelsohne begründet, dass es sich bei Isomerenpaar EP4 (\pm)-**8** nur um das gesuchte Enantiomergemisch handeln konnte (Kapitel 4.2.5.). Somit war Verbindung (\pm)-**8** das Hauptprodukt jener durchgeführten DIELS-ALDER-Reaktion zwischen 2-Bromfuran (**9**) und (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**11**). Elektronische Gründe waren möglicherweise ausschlaggebend für die Selektivität in dieser Reaktion, da in Enantiomerenpaar EP1 (\pm)-**19** ebenfalls die Nitro-Gruppe benachbart zum Brom-Atom anzutreffen war und diese Verbindung ebenfalls zu großen Teilen aus dieser Reaktion hervorging.

Durch diese radikalische Hydrodehalogenierung konnte letztendlich im kleinen Maßstab gezeigt werden, dass vorerst mit TBTH und AIBN eine chemoselektive Methode zur Einführung eines Wasserstoff-Atoms an der gewünschten Position gefunden werden konnte. Dieses Reaktionssystem muss in den folgenden Schritten an größere Mengen angepasst werden, um im entscheidenden Markierungsschritt eine quantitative Einführung eines Deuterium-Atoms mit dem deuterierten Analogon TBTD zu gewährleisten.

4.2.11. Kinetische Racematspaltung mittels Schweineleberesterase (PLE)

Entscheidend für die optische Reinheit der isotopenmarkierten Zielverbindung (-)-**4** wird es zweifelsohne sein, eine effiziente Methode zu besitzen, mit der eine quantitative Trennung beider Enantiomere gelingt. In Anlehnung an jene von STEEL *et al.* veröffentlichten Ergebnisse wurde in den folgenden Versuchen zur kinetischen Racematspaltung ein Präzipitat aus Schweineleberesterase (PLE), bestehend aus sechs bis sieben Isoenzymen, in halbgesättigter $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Lösung verwendet, das von Prof. Dr. Harald Pichler (IMB, TU Graz) dankenswerterweise zur Verfügung gestellt wurde.^[83-85,87,88] In Vorversuchen musste sowohl die Aktivität des Enzyms hinsichtlich dieses bicyklischen Substrats (\pm)-**35** als auch ein Wert für die Enantioselektivität (E-Wert) ermittelt werden.^[101]

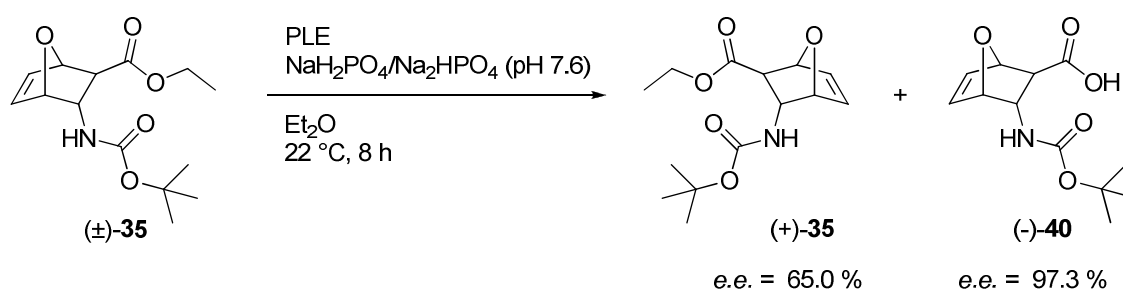


Abb. 47: Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung von Substrat (\pm)-**35** mittels PLE^[83-85]

Im ersten Anlauf dieser Reaktion wurden 100 mg Substrat (\pm)-**35** in einem zweiphasigen System aus Et_2O und H_2O mit 400 μL PLE-Präzipitat versetzt und dieses trübe Gemisch mit 200 rps gerührt. Durch Zugabe von 2.0 eq Phosphat-Puffer (pH 7.6) wurde ein konstanter pH-Wert während dieser enzymatischen Verseifung eingestellt (Abb. 47). Einzelne Umsatzkontrollen erfolgten durch HPLC-Messungen auf einer chiralen Chiralpak[®] AD-H-Säule mit *n*-Heptan/Ethanol 85:5 als isokratischen Eluenten.^[83-85]

Im Verlauf dieser Umsetzung wurde zu bestimmten Zeiten der Enantiomerenüberschuss des nicht verseiften Esters ermittelt.^[101] Die Reaktion wurde nach exakt 8 h abgebrochen und die optische Reinheit sowohl von Ester (+)-**35** als auch von Carbonsäure (-)-**40** gemessen. Damit konnte mit diesen Werten nicht nur die Enantioselektivität des Enzyms zu jener eingesetzten Verbindung (\pm)-**35** berechnet, sondern auch der Umsatz nach 8 h Reaktionszeit bestimmt werden: $E = 159$, Umsatz nach 8 h: 43%.^[101]

Carbonsäure (-)-**40** wurde nach jener durchlaufenen Verseifung zu 33 % isoliert und deren Enantiomerenüberschuss zu $e.e. = 97.3\%$ bestimmt. Nebenbei erwähnt scheint für diese kinetische Racematspaltung ein Umsatz von 43 % im durchaus optimalen Bereich zu liegen. Größere Umsätze würden zu einer drastischen Verschlechterung der optischen Reinheit von Carbonsäure (-)-**40** führen, kürzere Reaktionszeiten bei Einhaltung derselben Bedingungen hingegen zu erheblichen Ausbeuteverlusten.^[101]

Wie in jeder kinetischen Racematspaltung mit ausreichend hoher Enantioselektivität des Enzyms gegenüber dem Substrat war es einfach, eine große optische Reinheit der nicht umgesetzten Spezies zu generieren. Auch in dieser Versuchsreihe konnte ein optisch reines Startmaterial nach Durchlaufen wesentlich längerer Reaktionszeiten erhalten werden. Ester (+)-**35** wurde in denselben geschilderten Bedingungen nach einer Reaktionszeit von 48 h zu 41 % isoliert und dessen Enantiomerenüberschuss zu $e.e. = 99.8\%$ bestimmt (Abb. 48).^[99]

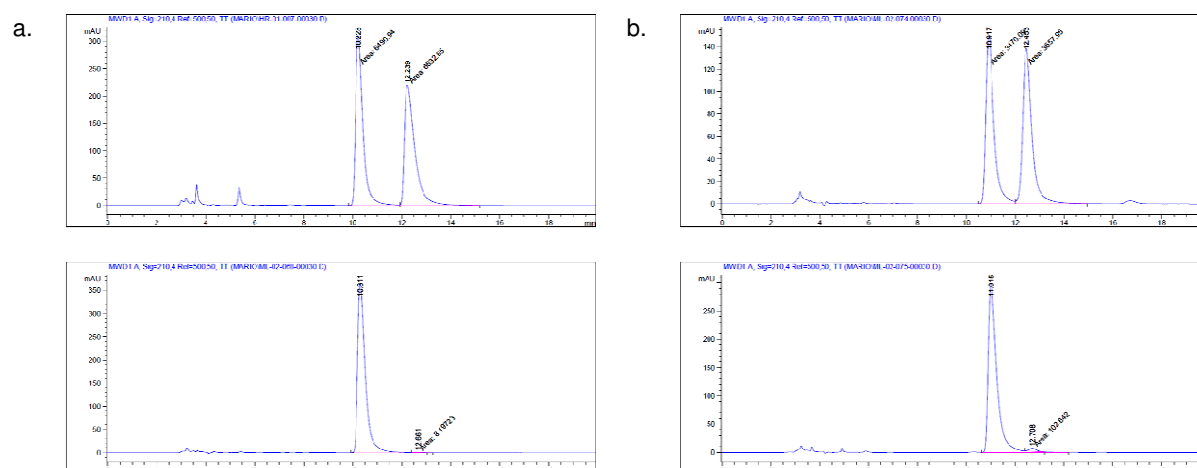


Abb. 48: HPLC-Spektren nach kinetischer Racematspaltung: a. Ester (±)-**35**: Racemat (±)-**35** und Enantiomer (+)-**35** mit $e.e. = 99.8\%$, b. Carbonsäure (±)-**40**: Racemat (±)-**40** und Enantiomer (-)-**40** mit $e.e. = 97.3\%$; Laufmittel: *n*-Heptan/Ethanol = 85:15 (v/v); Säule: Chiralpak[®] AD-H^[83-85]

4.2.12. Veresterung mittels EDC und DMAP

Bedauerlicherweise wurde in jener kinetischen Racematspaltung das gesuchte Enantiomer zur Carbonsäure (-)-**40** enzymatisch verseift.^[83-85] Um die letzten Stufen dieser Synthese durchführen zu können, musste eine erneute Veresterung jener Verbindung zu (-)-**35** erfolgen. Für diese Darstellung wurden abgeänderte Reaktionsbedingungen von HAMMOCK *et al.* mit EDC als Kupplungsreagenz sowie DMAP als nukleophiler Katalysator gewählt.^[102]

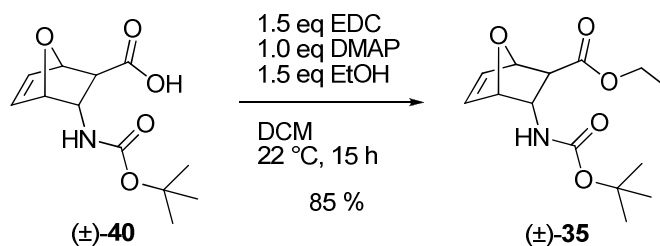


Abb. 49: Reaktionsschema zur Veresterung von Verbindung (±)-40^[102]

Diese Reaktionsbedingungen wurden im Mikromaßstab anhand der racemisch vorliegenden Carbonsäure (±)-40 getestet. Aus dieser Umsetzung ging Ester (±)-35 nach chromatographischer Reinigung zu 85 % als farbloses Pulver hervor (Abb. 49). Damit konnte gezeigt werden, dass unter diesen Bedingungen eine quantitative Überführung der optisch reinen Carbonsäure (-)-40 möglich wäre, ohne beträchtliche Mengen an Ausbeute durch diesen zusätzlichen Schritt einzubüßen.

4.2.13. Basen-unterstützte Ringöffnung durch KHMDS (41)

Im letzten risikoreichen Schritt dieser Synthese wurde eine Basen-unterstützte Ringöffnung mittels KHMDS (41) durchgeführt. Als Vorlage dieser Reaktion dienten wiederum jene von STEEL *et al.* publizierten Vorschriften, in denen einzelne Optimierungsschritte für dieses spezielle Substrat (±)-35 ausgearbeitet wurden. Durch den Einsatz von KHMDS (41) im Gegensatz zu weiteren Basen, wie LDA oder LHMDS, sollten wesentlich höhere Ausbeuten als 70 % durch das weniger stark koordinierende Gegenion erhalten werden.^[83-85] Diese Ergebnisse galt es in den folgenden Schritten zu reproduzieren.

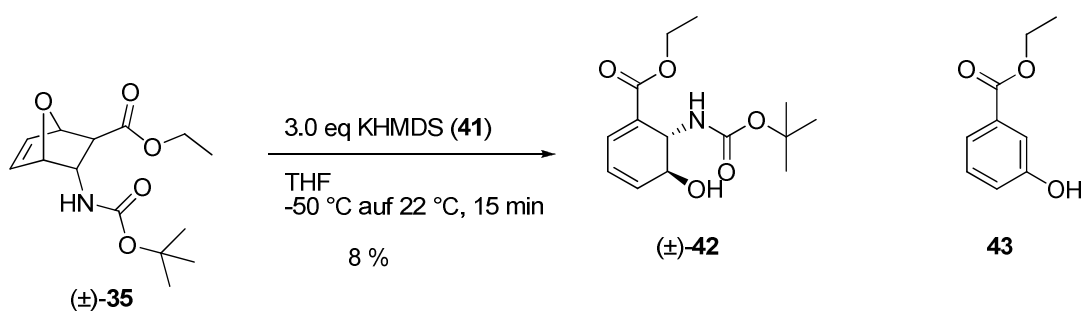


Abb. 50: Reaktionsschema zur Basen-unterstützten Ringöffnung von Verbindung (±)-35;^[83-85]
Ethyl-3-hydroxybenzoat (43) als beobachtetes Nebenprodukt

Beginnend mit Versuchen, in denen kommerziell erhältliches KHMDS (**41**) eingesetzt wurde, konnte nach exaktem Einhalten der beschriebenen Reaktionsbedingungen^[83-85] lediglich 8 % an Produkt (\pm)-**42** isoliert werden. Größtenteils wurde Ethyl-3-hydroxybenzenoat (**43**) als Eliminierungsprodukt beobachtet. Vermutlich waren diese wenig zufriedenstellenden Ergebnisse auf die Qualität des eingesetzten KHMDS (**41**) zurückzuführen. Da diese Verbindung auch als Feststoff nicht über längere Zeit stabil zu sein scheint, wurde jene Base zur Optimierung der Basen-induzierten Ringöffnung selbst synthetisiert.

Hierfür diente eine Vorschrift von SOMFAI *et al.*, mit Hilfe dieser größere Mengen an KHMDS (**41**) in THF erstellt werden konnten.^[101] Nach Titration der gelben, leicht trüben Lösung mit 2-(6-Butyl-1,6-dihydropyridin-2-yl)pyridin (**44**) als Indikator wurde die Konzentration jener Base zu $c = 0.76 \text{ M}$ ermittelt und diese Verbindung direkt in den nachfolgenden Versuchen eingesetzt (Abb. 51).^[103,104]

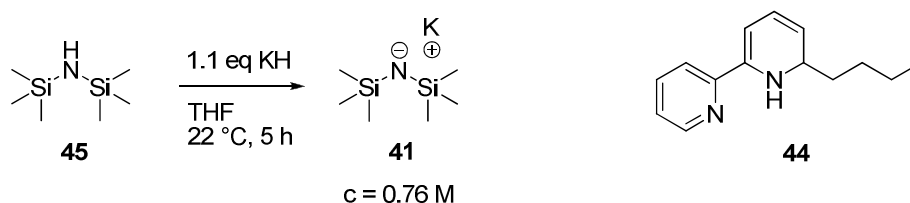


Abb. 51: Reaktionsschema zur Darstellung von KHMDS (**41**) in THF;^[103] 2-(6-Butyl-1,6-dihydropyridin-2-yl)pyridin (**44**) als Indikator der Säure-Basen-Titration mit 0.99 M 2-Butanol^[103,104]

Im Folgenden wurde ein Screening mit unterschiedlichen Äquivalenten an Base bei den zuvor beschriebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Zum einen wurden 3.0 eq bzw. 1.5 eq an KHMDS (**41**) verwendet, zum anderen wurde die Temperatur während der Reaktion von -50°C auf Raumtemperatur erhöht bzw. unter Verwendung von 3.0 eq konstant auf -50°C gehalten. Nach bestimmten Reaktionszeiten wurde ein Teil der Probelösung entnommen und nach Aufarbeitung der Umsatz mittels HPLC-MS ermittelt. Diese Methode der Umsatzverfolgung konnte aufgrund technischer Defekte an der HPLC-MS bei jener Reaktion mit 3.0 eq KHMDS (**41**) und Erwärmen auf Raumtemperatur nicht angewandt werden (Tab. 15: Eintrag 1). Hierbei erfolgten einzelne Reaktionskontrollen mittels Dünnschichtchromatographie.^[83-85]

Tab. 15: Screening-Ergebnisse zur Ringöffnung von Verbindung (\pm)-**35** mittels KHMDS (**41**);
Reaktionsbedingungen: 160 mg (0.56 μ mol) (\pm)-**35** in 8.0 mL THF; n.g.: nicht gemessen

Eintrag	KHMDS / eq	Bedingungen	10 min		20 min		40 min	
			Umsatz / %	(\pm)- 42 / %	Umsatz / %	(\pm)- 42 / %	Umsatz / %	(\pm)- 42 / %
1 ¹	3.0	-50 °C auf 22 °C	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	-	-
2	3.0	-50 °C	3	2	3	2	3	2
3	1.5	-50 °C auf 22 °C	13	10	16	13	-	-

1 Reaktion nicht mittels HPLC-MS verfolgt

Wie zuvor in den Vorversuchen mit kommerziell erhältlichem KHMDS (**41**) wurden auch mit der selbst erstellten Base bei denselben Reaktionsbedingungen ähnliche Ergebnisse beobachtet (Tab. 15: Eintrag 1). Durch den relativ hohen Überschuss an Deprotonierungsreagenz und der steigenden Temperatur während der Reaktion wurden schon nach 10 min große Mengen an Ethyl-3-hydroxybenzoat (**43**) als Nebenprodukt beobachtet.^[83-85] Bei längeren Reaktionszeiten konnten keine wesentlichen Veränderungen in der Rohproduktzusammensetzung mehr festgestellt werden. Wurden weiters sowohl eingesetzte Äquivalente an KHMDS (**41**) als auch die Temperatur variiert, konnten überraschenderweise keine großen Umsätze detektiert werden (Tab. 15: Einträge 2 und 3).

Durch Zusammenfügen aller erhaltenen Ergebnisse lassen sich bislang folgende Beobachtungen festhalten: Einerseits zeigte die Basen-induzierte Ringöffnung mit KHMDS (**41**) große Sensibilität auf eingesetzte Äquivalente an Base. Wie es schien, war ein größerer Überschuss dieser Verbindung erforderlich, um eine effiziente Ringöffnung zu bewirken. Andererseits wurden bei Einhaltung jener von STEEL *et al.* beschriebenen Reaktionsbedingungen große Mengen an Ethyl-3-hydroxybenzoat (**43**) als Nebenprodukt durch Eliminierung gebildet,^[83-85] wodurch KHMDS (**41**) auf eine Mindestmenge reduziert werden sollte. Zusätzlich zeigte der zeitliche Temperaturverlauf ebenfalls einen entscheidenden Einfluss auf diese Reaktion.

In weiterer Folge ist es wichtig, eine richtige Abstimmung aller entscheidenden Komponenten für diese Reaktion zu finden, um letztendlich eine Basen-induzierte Ringöffnung erfolgreich durchführen zu können.

5. Zusammenfassung

Formuliertes Ziel dieser Arbeit war, anhand quantenmechanischer Berechnungen und Synthese isotopenmarkierter Substrate die Wissenschaft näher an die Aufklärung der Phenazin-Biosynthese heranzuführen. Durchgeführte Experimente von BLANKENFELDT *et al.* ließen bei der Isomerisierung von DHHA (**1**) in PhzF eine [1,5]-prototrope Umlagerung vermuten,^[3,8] die es im Folgenden zu bestätigen bzw. falsifizieren galt.

Prinzipiell gilt die Messung kinetischer Isotopeneffekte als beliebtes Hilfsmittel zur Bestimmung des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes einer Reaktion auf einfache Weise.^[78,79] Würde in PhzF die Umwandlung von DHHA (**1**) zu Enol **2** über jene angesprochene perizyklische Reaktion erfolgen, könnte durch die vollständige Übertragung des Wasserstoff-Atoms von Kohlenstoff C3 zu C5 auf eine eventuelle perizyklische Natur dieser Umlagerung geschlossen werden. Folglich stand die Synthese von d¹-DHHA ((-)-**4**) als mechanistische Sonde im Vordergrund, mit deren Hilfe ein Einblick in den Reaktionsmechanismus von PhzF gelingen sollte.

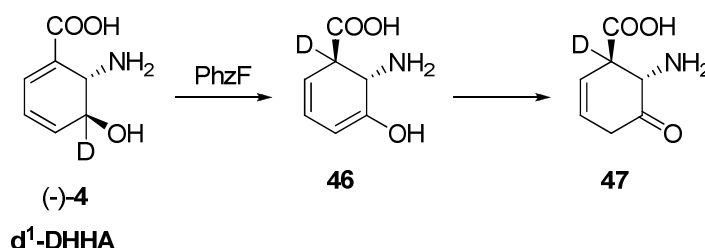


Abb. 52: Reaktionsschema zur möglichen [1,5]-prototropen Umlagerung in d¹-DHHA ((-)-**4**)

In Anlehnung an jene von STEEL *et al.* publizierten Arbeiten zur Synthese unterschiedlicher DHHA-Derivate^[83-85] sowie durch zahlreiche Optimierungsschritte für bromierte Intermediate konnten erfolgreich Teilabschnitte abgeschlossen werden, welche eine komplette Darstellung der gesuchten Zielverbindung (-)-**4** ermöglichen sollten. Ausgehend von 2-Bromfuran (**9**) und (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**) wurden über eine DIELS-ALDER-Reaktion vier unterschiedliche Enantiomerenpaare erhalten, von denen das gewünschte Addukt (±)-**8** problemlos durch chromatographische Reinigung von den restlichen drei Verbindungen isoliert werden konnte. In weiterführenden Experimenten wurden sowohl Konstitutionsisomer (±)-**20** als auch Intermediat (±)-**8** herangezogen, um einerseits mit den entsprechenden *N*-Boc-geschützten Folgeprodukten (±)-**36** und (±)-**23** chemoselektive radikalische Hydrode-

halogenierungen^[71,72] zu erproben und andererseits die eindeutige Identifizierung von Verbindung (\pm)-**8** zu ermöglichen.

Durch die erhöhte Temperaturstabilität der *N*-Boc-geschützten Intermediate konnte mit TBTH und AIBN vorerst ein System gefunden werden,^[99] mit dem der gesuchte Brom-Wasserstoff-Austausch chemoselektiv in akzeptablen Reaktionszeiten gelang. Weiterführende Versuche sollten die selektive Einführung eines Deuterium-Atoms mit TBTD an der gewünschten Position bewirken (Abb. 53).

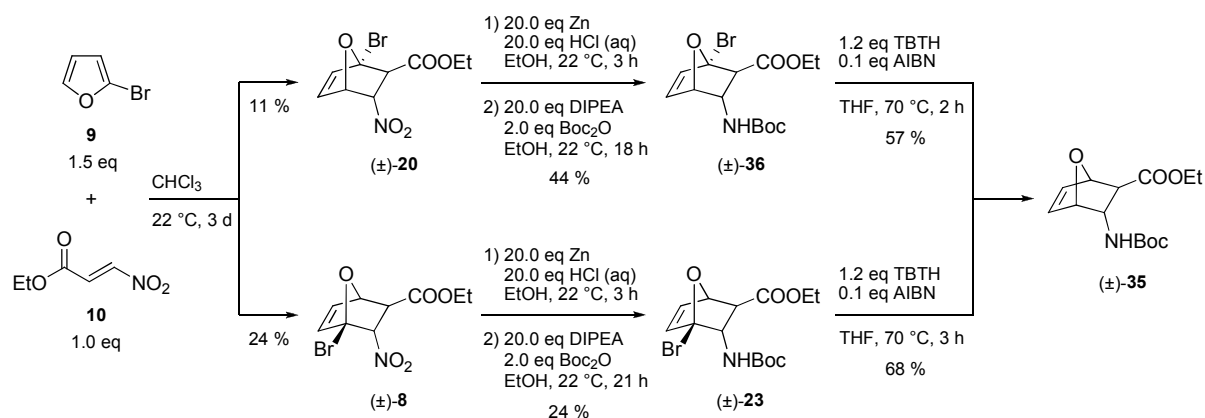


Abb. 53: Reaktionsschema bis zur chemoselektiven radikalischen Hydrodehalogenierung

Parallel zu diesem Ansatz wurde Verbindung (\pm)-**35** auf verkürztem Wege ausgehend von Furan (**11**) und (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**) synthetisiert.^[83-85] Neben einer kinetischen Racematspaltung mittels Schweineleberesterase (PLE)^[83-85,87,88] wurde anhand dieser Substanz eine Basen-unterstützte Ringöffnung mittels KHMDS (**41**) versucht.^[83-85] Die Enantioselektivität dieses Enzyms wurde im Hinblick auf das eingesetzte Substrat zu $E = 159$ bestimmt und Carbonsäure (-)-**40** in einer optischen Reinheit von $e.e. = 97.3\%$ isoliert. Obwohl anschließend ein breit gefächertes Screening zur Ringöffnung mit unterschiedlichen Äquivalenten an Base und verändertem Temperaturverlauf erprobt wurde, konnte Struktur (\pm)-**42** bislang nicht in befriedigenden Ausbeuten gewonnen werden (Abb. 54).

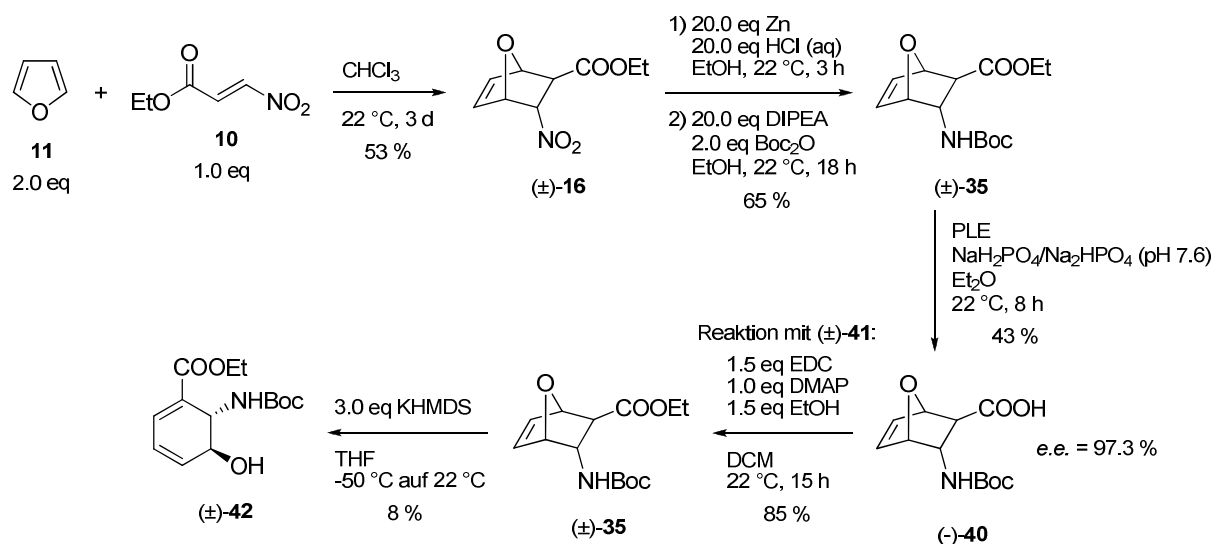


Abb. 54: Parallelansatz zur Durchführung der kinetischen Racematspaltung und Basen-unterstützten Ringöffnung mittels KHMDS (**41**)

Ergänzend zum synthetischen Teil dieser Arbeit wurden quantenmechanische Berechnungen mittels mPW1PW91/6-31+G^{*[60]} zu einer [1,5]-prototropen Umlagerung in DHHA (**1**) durchgeführt. Als Referenzsubstanz diente 1,3-Cyclohexadien (**3**), von der sowohl eine experimentelle Aktivierungsenergie von 172 kJ.mol⁻¹ als auch berechnete Daten vorlagen.^[50] Geometrieoptimierungen erfolgten zunächst in der Gasphase, wodurch mehrere vergleichbare Werte zu einzelnen Ionisationszuständen (neutral **1a**, anionisch **1b**, kationisch **1c** und zwitterionisch **1d**) aufgrund zahlreicher thermodynamisch stabiler Konformationen erhalten wurden. Später wurden diese Aktivierungsenergien mittels Kalkulationen im Lösungsmittel-System durch die gezielte Anlagerung von fünf Wasser-Molekülen an die reaktive Seite von DHHA (**1**) unterstützt. Orbitalbetrachtungen unterstrichen zusätzlich die Möglichkeit einer suprafacialen [1,5]-prototropen Umlagerung in DHHA (**1**) durch Übereinstimmung der Orbitalgeometrie während jener perizyklischen Reaktion.

Unter Einbezug aller errechneten Aktivierungsenergien ließ sich ein Trend für eine [1,5]-prototrope Umlagerung in DHHA (**1**) abschätzen. Hierbei schien lediglich die Gesamtladung des betrachteten Moleküls einen entscheidenden Einfluss auf die Höhe der Aktivierungsenergie zu besitzen. Eine Ladungstrennung in Form der zwitterionischen Verbindung **1d** zeigte hingegen wenig Auswirkung auf die errechneten Energiewerte.

$$\Delta G_{\text{AE}}: \text{anionisch } \mathbf{1b} < \text{neutral } \mathbf{1a} \approx \text{zwitterionisch } \mathbf{1d} < \text{kationisch } \mathbf{1c} \approx \text{Cyclohexadien } (\mathbf{3})^{[50]}$$

6. Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit war es möglich, große Abschnitte zur Darstellung von d^1 -DHHA ((-)-**4**) als mechanistische Sonde zu beenden. Obwohl lediglich wenige Schritte zum vollständigen Abschluss dieser Synthese ausstehen, bedarf es kleinerer Optimierungen, um diese isotopenmarkierte Verbindung in zufriedenstellenden Ausbeuten isolieren zu können. Sind diese gelungen, steht einer selektiven Einführung eines Deuterium-Atoms durch eine radikalische Hydrodehalogenierung mittels TBTD nichts mehr im Wege (Abb. 55).

Dennoch sollte vorerst ein ausgeweitetes Screening unternommen werden, um eine effizientere Ringöffnung von Verbindung (\pm)-**35** hin zur Grundstruktur dieser Sonde zu gewährleisten. Neben unterschiedlichen Basen und eingesetzten Äquivalenten würde sich ein besser abgestimmter Temperaturverlauf während dieser Reaktion eignen. Bisher wurde bloß KHMDS (**41**) als kraftvolle anorganische Base mit schwach koordinierendem Gegenion getestet.^[83-85] Eine Verbesserung dieser Reaktion könnte der Einsatz von starken organischen Basen, wie DBU, oder probaten Phosphazenen bewirken.

Abschließend könnte eine Steigerung der optischen Reinheit von Zielverbindung (-)-**4** durch eine keimfreie und langsame Umkristallisation auf der Stufe des Produktes erreicht werden. Diese Aufreinigung scheint insofern plausibel, zumal Verbindung (-)-**4** ein internes Ionenpaar ausbilden könnte und Aminosäuren prinzipiell gut durch Umkristallisation reinigbar sind.

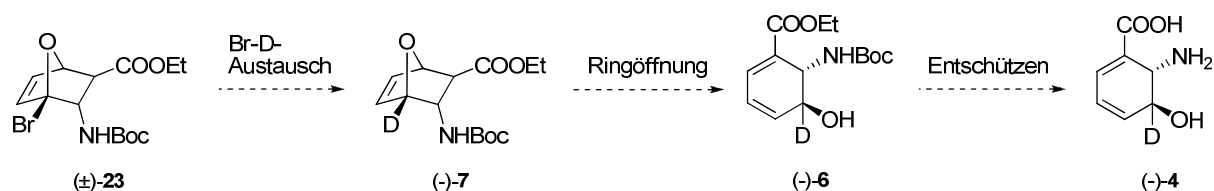


Abb. 55: Fehlende Schritte zum erfolgreichen Abschluss der Synthese von Zielverbindung (-)-**4**

Unter Verwendung dieser mechanistischen Sonde (-)-**4** könnte durch eine anschließende Messung des primären kinetischen Isotopeneffekts eine suprafaciale [1,5]-prototrope Umlagerung in DHHA (**1**) bestätigt werden. Zusätzlich wäre es möglich, durch die Synthese zweier weiterer mechanistischer Sonden **49** und **50** eine darauffolgende Tautomerisierung von Enol **2** zu Keton **48** zu verfolgen. Diese Verbindungen könnten zu einem definierten stereogenen Zentrum an Kohlenstoff-Atom C4 führen, das im Falle von Substanz **49** durch

Röntgenstrukturanalyse bzw. unter Verwendung von Sonde **50** durch NMR-Experimente identifiziert werden könnte (Abb. 56).

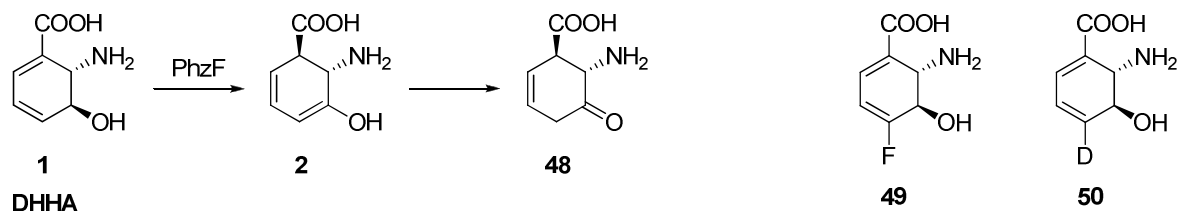


Abb. 56: Reaktionsschema zur [1,5]-prototropen Umlagerung von DHHA (**1**) und folgender Tautomerisierung zu Keton **48**;^[3] Verbindungen **49** und **50** als potentielle mechanistische Sonden zur Untersuchung der nachfolgenden Tautomerisierung

Abgesehen davon wäre letztendlich die Darstellung übergangszustandsähnlicher Strukturen interessant für die Gewinnung potentieller kompetitiver Inhibitoren.^[69,70] Damit könnte nicht nur die Biosynthese von Phenazinen durch Bakterien unterbunden werden, sondern diese Verbindungen könnten einen Beitrag zur Eindämmung verbreiteter Krankheiten leisten (Abb. 57).

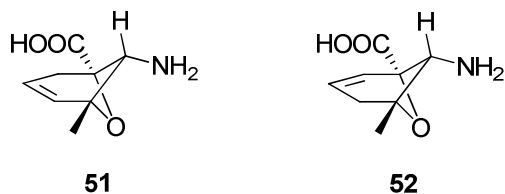


Abb. 57: Übergangszustandsähnliche Strukturen **51** und **52** als mögliche kompetitive Inhibitoren für PhzF

7. Experimenteller Teil

7.1. Quantenmechanische Berechnungen

Alle quantenmechanischen Berechnungen wurden mittels Gaussian 03, Revision E.01,^[105] durchgeführt. Als Dichtefunktionalmethoden dienten mPW1PW91^[60] und B3LYP,^[62] hingegen wurde für störungstheoretische Ansätze MP2 als Methode gewählt. Der größte Teil der beschriebenen Berechnungen wurde mittels 6-31+G* als Basissatz durchgeführt. Zum Vergleich einzelner Energiewerte kam zusätzlich 6-311+G* als Triple-Zeta-Basissatz zum Einsatz. NMR-Daten wurden mit Hilfe diverser IGLO-II-Basissätze^[96] generiert.

Zur Visualisierung der berechneten Strukturen dienten folgende Programme: Molden 4.8,^[106] Molekel 5.4.0.8^[107] sowie Chemcraft 1.6,^[108] wobei mit Molden 4.8^[106] einzelne Startgeometrien zu einer nachfolgenden Optimierung ausgearbeitet wurden. Molekülorbitale wurden mittels Molekel 5.4.0.8^[107] dargestellt.

7.2. Allgemeines

Alle Synthesen wurden direkt an Luft durchgeführt, es sei denn, sie wurden explizit vermerkt. Diese gekennzeichneten Versuche erfolgten in ausgeheizten Mehrhalskolben bzw. Schlenkgefäßen unter Ausschluss von Wasser. Dazu wurden jene verwendeten Reaktionsgefäße im Ölpumpenvakuum ausgeheizt und anschließend im abgekühlten Zustand mit Schutzgas (Stickstoff oder Argon) belüftet. Etwaige Zugaben von Reagenzien erfolgten unter Anwendung der Schlenktechnik im Stickstoff- oder Argongegenstrom.

Neben unbehandelten Lösungsmitteln kamen absolute Solventien zum Einsatz, die gemäß den nachstehenden Vorschriften erhalten wurden. Wurden zusätzlich entgaste Lösungsmittel benötigt, so wurden diese vor ihrer Verwendung durch eine der beiden folgenden Vorschriften entgast.

Für das Entgasen im Ultraschallbad wurde das verwendete Schlenkgefäß mit Lösungsmittel durch ein Septum verschlossen. Anschließend wurde eine lange Kanüle durch das Septum gestoßen und ein mit Argon gefüllter Ballon am Ende der Kanüle fixiert. Durch das gezielte Einleiten von Argon über einen Zeitraum von mindestens 20 min wurden im Ultraschallbad verbleibende Gase aus dem Lösungsmittel ausgetrieben. Eine kleine Kanüle im Septum diente für den nötigen Druckausgleich.

Die zweite Methode zum Entgasen von Lösungsmitteln beinhaltete das Ausfrieren von Gasen in flüssigem Stickstoff. Dazu wurde das Schlenkgefäß mit dem eingefrorenen Lösungsmittel solange evakuiert, bis ein entsprechend kleiner Druck von ungefähr 10^{-2} mbar erreicht wurde. Nach dem Entfernen des Schlenkgefäßes aus dem flüssigen Stickstoff wurde das Lösungsmittel auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum merkbaren Steigen des gemessenen Druckes Vakuum angelegt. Dieser Vorgang wurde zwei weitere Male wiederholt.

Alle angeführten Chemikalien wurden von den Firmen Acros Organics, Alfa Aesar, Fisher Scientific, Fluka, Merck, Riedel-de Haën, Roth sowie Sigma Aldrich bezogen. Festsubstanzen kamen direkt, ohne weitere Vorbehandlungen, in den beschriebenen Synthesen zum Einsatz.

7.3. Lösungsmittel und Waschlösungen

Die sieben nachstehenden Chemikalien wurden als absolute Lösungsmittel in den durchgeführten Reaktionen eingesetzt. Zur Aktivierung des 3 Å bzw. 4 Å Molekularsiebs wurde dieses für zwei Tage im Ölpumpenvakuum ($p \approx 10^{-2}$ mbar) auf 200 °C erhitzt und anschließend direkt den einzelnen Lösungsmitteln zugegeben.

Acetonitril (MeCN): Bereits trockenes MeCN wurde von Acros Organics über 3 Å Molekularsieb gelagert bezogen und über 3 Å aktiviertes Molekularsieb in einer abgedunkelten Steilbrustflasche unter Argon gelagert (Wassergehalt nach Spezifikation: < 100 ppm).

Chloroform: Bereits trockenes Chloroform (mit 1-Penten stabilisiert) wurde von Acros Organics über 4 Å Molekularsieb gelagert bezogen (Wassergehalt nach Spezifikation: < 50 ppm).

Dichlormethan (DCM): Bereits mit P_4O_{10} vorbehandeltes DCM wurde zum Trocknen für zwei bis drei Tage über CaH_2 unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde das absolute DCM über eine 20 cm Vigreuxkolonne destilliert und bis zum Gebrauch in einer abgedunkelten Steilbrustflasche über 4 Å aktiviertes Molekularsieb unter Argon gelagert.

Diethylether (Et₂O): Bereits destillierter Et₂O wurde zum Trocknen für mehrere Stunden unter Argon über Natrium auf Rückfluss erhitzt, bis Benzophenon als Indikator durch Blaufärbungen Trockenheit anzeigte. Danach wurde der absolute Et₂O über eine 20 cm

Vigreuxkolonne in einen inertisierten Zweihalskolben destilliert und sofort in den einzelnen Versuchen als Lösungsmittel eingesetzt.

Dimethylformamid (DMF): Bereits trockenes DMF wurde von Acros Organics über 3 Å Molekularsieb gelagert bezogen und über 3 Å aktiviertes Molekularsieb in einer abgedunkelten Steilbrustflasche unter Argon gelagert (Wassergehalt nach Spezifikation: < 50 ppm).

***n*-Hexan:** *n*-Hexan wurde bereits trocken von Sigma Aldrich bezogen und über 4 Å aktiviertes Molekularsieb in einer abgedunkelten Steilbrustflasche unter Argon gelagert (Wassergehalt nach Spezifikation: < 50 ppm).

Tetrahydrofuran (THF): Bereits trockenes und Inhibitor-freies THF wurde von Sigma Aldrich bezogen und über 4 Å aktiviertes Molekularsieb in einer abgedunkelten Steilbrustflasche unter Argon gelagert (Wassergehalt nach Spezifikation: < 50 ppm).

Für einzelne Reaktionen bzw. Aufreinigungsschritte, die direkt an Luft durchgeführt wurden, kamen folgende Lösungsmittel zum Einsatz: Cyclohexan, Dichlormethan (DCM), Ethylacetat (EtOAc) und Methanol (MeOH) von Fisher Scientific, Diethylether (Et₂O), Ethanol (EtOH) und Tetrahydrofuran (THF) von Roth sowie Acetonitril (MeCN) von Riedel-de Haën. Bis auf Et₂O und THF kamen alle Lösungsmittel ohne weitere Aufbereitung direkt zum Einsatz. Et₂O und THF wurden jeweils am Rotationsverdampfer vorsichtig destilliert und anschließend in einer abgedunkelten Flasche über KOH aufbewahrt.

Als Waschlösungen dienten folgende Reagenzien, die durch nachstehende Vorschriften erhalten wurden.

Gesättigte NaCl-Lösung: Jene Menge an Natriumchlorid wurde unter Rühren in entionisiertem Wasser gelöst, bis sich ein bleibender Bodensatz bildete.

Gesättigte NaHCO₃-Lösung: Unter Rühren wurde in entionisiertem Wasser jene Menge an Natriumhydrogencarbonat gelöst, bis sich ein bleibender Bodensatz bildete.

Gesättigte Na₂CO₃-Lösung: In entionisiertem Wasser wurde unter Rühren jene Menge an Natriumcarbonat gelöst, bis sich ein bleibender Bodensatz bildete.

7.4. Chromatographische Trennmethoden

7.4.1. Dünnschichtchromatographie

Für die analytische Dünnschichtchromatographie kamen DC-Platten der Firma Merck (DC-Alufolien, Kieselgel 60 F₂₅₄, 20 x 20 cm) zum Einsatz. Die Detektion einzelner Signale erfolgte in der Regel durch Fluoreszenzlöschung bei Bestrahlung mit einer UV-Lampe einer Wellenlänge von $\lambda = 254 \text{ nm}$ und/oder durch Anfärben mit CAM nach Entwicklung im Heißluftstrom. Verwendete Laufmittel und R_f-Werte sind jeweils den einzelnen Versuchsdurchführungen zu entnehmen.

CAM: 5.0 g Molybdätophosphorsäure und 16 mL konzentrierte Schwefelsäure wurden in 200 mL entionisiertem Wasser gelöst und anschließend unter Rühren 2.0 g festes Ce(SO₄)₂ hinzugefügt.

7.4.2. Flash-Chromatographie

Für die präparative Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 der Firma Acros Organics mit Korngrößen zwischen 35 μm und 70 μm verwendet und dieses Trennverfahren unter Anwendung von Druck durchgeführt. Bei Verbindungen mit ähnlichen R_f-Werten in den betrachteten Substanzgemischen wurde jeweils die hundertfache Menge an Adsorptionsmittel eingesetzt. Um eine besonders effiziente Trennung zu erzielen, wurde eine durchschnittliche Trennstrecke der Säule je nach Durchmesser zwischen 7 cm und 28 cm gewählt.

7.4.3. Gaschromatographie mit massenselektiver Detektion

Für die analytische Gaschromatographie wurde ein „Agilent Technologies 7890A GC System“ mit „Agilent Technologies 7683B Series Injector“ und „Agilent Technologies 7683 Series Autosampler“ eingesetzt. Das Einbringen der Probe erfolgte im Split-Modus. Über eine polare HP-5MS Kapillarsäure (Länge: 30 m, Durchmesser: 0.25 mm, Schichtdicke: 0.25 μm) wurden zu analysierende Substanzgemische nach Polarität und Siedepunkt getrennt. Helium 5.0 diente dabei als Trägergas. Nach Ionisation durch eine EI-Ionisationsquelle mit einem Potential von $E = 70 \text{ eV}$ erfolgte die Registrierung mit Hilfe des massenselektiven Detektors „Agilent Technologies 5975C inert MSD with Triple-Axis Detector“. Zum

Einsatz kamen hauptsächlich zwei unterschiedliche Temperaturprogramme, wobei vorwiegend mit ML_50_S als Methode gearbeitet wurde.

ML_50_S: 50 °C 1 min, Rampe 40 °C.min⁻¹ linear bis 300 °C, 300 °C 5 min

ML_50_S2: 50 °C 2 min, Rampe 15 °C.min⁻¹ linear bis 140 °C, Rampe 40 °C.min⁻¹ linear bis 300 °C, 300 °C 1 min

Zur Bestimmung des prozentualen Umsatzes betrachteter Reaktionen diente in erster Linie das Verhältnis der Flächenintegrale entsprechender Signale. Die angeführten Messdaten stellen nur Relativwerte dar, da bei keinem der durchgeführten Versuche ein interner Standard zugesetzt wurde. Neben den Retentionszeiten t_R der Hauptprodukte sind zusätzlich die relativen Intensitäten auftretender Molekülfragmente bezogen auf den Basispeak angeführt.

7.4.4. High Performance Liquid Chromatographie

Die analytischen HPLC-Messungen wurden generell an drei unterschiedlichen Geräten durchgeführt. Bei der Bestimmung auftretender Konstitutions- und Diastereomeren-Verhältnisse bzw. zur Charakterisierung einzelner Produkte wurde ein „Shimadzu Nexera Liquid Chromatograph“ mit temperiertem Säulenofen verwendet. Hierbei erfolgte die Trennung der eingesetzten Substanzgemische auf einer „C-18-Reversed-Phase“-Säule des Typs „Poroshell[®] 120 SB-C18, 3.0 x 100 mm, 2.7 µm“ von „Agilent Technologies“. Die Detektion der vermessenen Signale erfolgte mit Hilfe eines „Shimadzu SPD-M20A Prominence Diode Array Detector“ bei einer Wellenlänge von $\lambda = 210$ nm bzw. durch den massenselektiven Detektor „Shimadzu LCMS-2020 Liquid Chromatograph Mass Spectrometer“ im Modus „ESI positiv“ sowie „ESI negativ“.

Methode_1: 0.0 - 0.5 min 70 % H₂O + 0.01 % HCOOH/30 % MeCN, 0.5 - 6.5 min linear auf 100 % MeCN, 6.5 - 7.2 min 100 % MeCN, 7.2 - 7.3 min linear auf 70 % H₂O + 0.01 % HCOOH/30 % MeCN, 7.3 - 9.0 min 70 % H₂O + 0.01 % HCOOH/30 % MeCN; 0.70 mL.min⁻¹; 40 °C

Methode_2: 0.0 - 5.0 min 60 % H₂O + 0.01 % HCOOH/40 % MeCN, 5.0 - 5.1 min linear auf 100 % MeCN, 5.1 - 5.7 min 100 % MeCN, 5.7 - 5.8 min linear auf 60 % H₂O + 0.01 % HCOOH/40 % MeCN, 5.8 - 8.0 min 60 % H₂O + 0.01 % HCOOH/40 % MeCN; 0.70 mL.min⁻¹; 40 °C

Methode_3: 0.0 - 3.0 min 45 % H₂O + 0.01 % HCOOH/55 % MeOH, 3.0 - 3.1 min linear auf 100 % MeOH, 3.1 – 3.8 min 100 % MeOH, 3.8 - 4.5 min linear auf 45 % H₂O + 0.01 % HCOOH/55 % MeOH, 4.5 - 6.0 min 45 % H₂O + 0.01 % HCOOH/55 % MeOH; 0.65 mL.min⁻¹; 40 °C

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte auf einem „Agilent 1100 Series“-HPLC-System mit temperiertem Säulenofen. Als Trennsäule wurde eine chirale „Chiralpak® AD-H, 4.6 x 250 mm, 5.0 µm“ der Firma „Daicel Chemical Industries“ verwendet. Hierbei erfolgte die Registrierung der vermessenen Signale durch einen „Agilent Technologies 1200 Series MWD SL“-UV-Detektor bei $\lambda = 210$ nm.

Methode_C: isokratisch mit 85 % *n*-Heptan/15 % Ethanol + 0.01 % HCOOH (v/v/v); 1.0 mL.min⁻¹; 15 °C; 54 bar

Vorbereitende Versuche zur Trennung einzelner Substanzgemische auf einem semi-präparativen HPLC-System wurden mittels „Agilent 1100 Series“-HPLC-System mit temperiertem Säulenofen durchgeführt. Hierbei erfolgte die Trennung diverser Verbindungen auf einer „C-18-Reversed-Phase“-Säule des Typs „Nucleodur® 100-5 C18 ec, 4.0 x 150 mm, 5.0 µm“ von „Macherey-Nagel“. Vermessene Signale wurde mit Hilfe eines „Agilent 1100 Series DAD“-Dioden-Array-Detektor bei $\lambda = 210$ nm aufgezeichnet.

Methode_A: isokratisch mit 50 % H₂O/50 % MeOH (v/v); 0.70 mL.min⁻¹, 25 °C, 313 bar

Zur semipräparativen Trennung unterschiedlicher Substanzgemische diente ein „Knauer Smartline“-HPLC-System mit einer „C-18-Reversed-Phase“-Säule des Typs „Nucleodur® 100-5 C18 ec, 21.0.0 x 125 mm, 5.0 µm“ von „Macherey-Nagel“. Einzelne Fraktionen wurden mit Hilfe eines „Foxy Jr.“-Fraktionensammlers in 8 mL Reagenzgläsern computergesteuert gesammelt.

Methode_P: isokratisch mit 50 % H₂O/50 % MeOH (v/v); 10.0 mL.min⁻¹, 22 °C, 110 bar

7.5. Kernresonanzspektrometrie

Alle beschriebenen bzw. beiliegenden Kernresonanzspektren wurden an den folgenden Geräten aufgenommen:

Bruker AVANCE III mit Autosampler: 300.36 MHz- ^1H -NMR, 75.53 MHz- ^{13}C -NMR

Varian Unity Inova: 499.91 MHz- ^1H -NMR

Bei den Aufnahmen der ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren diente als interner Standard das Restresonanzsignal der Protonen des deuterierten Lösungsmittels. Zusätzlich wurden alle ^{13}C -NMR-Spektren ^1H -breitbandentkoppelt. Zur besseren Unterscheidung einzelner Kohlenstoff-Atome wurden bei mehreren Proben APT-Spektren aufgenommen und identifizierte quartäre Kohlenstoff-Atome mit C_q ausgedrückt sowie zur einfacheren Zuordnung diverser Wasserstoff-Atome HH-COSY- und HSQC-Spektren aufgezeichnet. Waren zusätzlich in den vermessenen Substanzen diastereotope Wasserstoffatome vorhanden, wurden zur eindeutigen Identifizierung der Kopplungskonstanten ^1H -NMR-Spektren bei 499.91 MHz aufgenommen. Signalmultiplizitäten wurden mit folgenden Abkürzungen versehen: s (Singulett), bs (breites Singulett), d (Dublett), bd (breites Dublett), dd (Dublett eines Dublett), qd (Quartett eines Dubletts), (Triplett), q (Quartett) und m (Multipllett). Weiters sind neben dem deuterierten Lösungsmittel chemische Verschiebungen δ in ppm (parts per million), Kopplungskonstanten J in Hz (Hertz) sowie Integrale einzelner Signale angeführt.

Als Lösungsmittel diente hauptsächlich deuteriertes Chloroform (CDCl_3) von Alfa Aesar, welches vor Gebrauch mittels Filtration durch basisches Alox (Aluminiumoxid aktiviert, basisch Typ 5016A, 58 Å, Korngröße: 150 mesh, Brockmann Grade I) der Firma Acros Organics neutralisiert wurde.

7.6. High Resolution Mass Spectrometry

Hochaufgelöste Massen wurden in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Robert Saf (ICTM, TU Graz) auf einem „Waters GCT Premier“-System aufgezeichnet. Die Ionisation der Proben erfolgte durch eine EI-Ionisationsquelle mit einem Potential von $E = 70$ eV. Dabei wurden die zu vermessenden Substanzen als Lösung entweder direkt injiziert, oder gaschromatographisch durch ein „Hewlett Packard GC 7890A“-System zuvor aufgetrennt. Angegeben sind neben den Summenformeln die berechneten und gemessenen m/z -Verhältnisse der entsprechenden Molekül-Peaks.

7.7. Schmelzpunktbestimmung

Die Bestimmung der angeführten Schmelzpunkte erfolgte an der Schmelzbank „Mel-Temp[®]“ der Firma Electrothermal mit integriertem Mikroskopaufsatz. Angegebene Werte wurden nicht korrigiert.

7.8. Spezifische Drehung

Zur Bestimmung der spezifischen Drehung diente ein Polarimeter 341 der Firma Perkin Elmer mit integrierter Natriumdampflampe als Strahlungsquelle. Alle Messungen wurden an der D-Linie des Natriumlichts ($\lambda = 589 \text{ nm}$), sowie bei einer Temperatur von $20 \text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt. Konzentrationen wurden zwischen $5.0 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ und $10.0 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ gewählt, wobei Acetonitril „LC-MS Chromasolv[®]“ von Fluka und Methanol „Chromasolv[®] for HPLC“ von Sigma Aldrich zum Einsatz kamen.

7.9. Titration von Stammlösungen

Zur exakten Bestimmung der Konzentration unterschiedlicher Stammlösungen mussten diese Reagenzien zuvor titriert werden. Hierbei erfolgte die Titration aufgrund der starken Hydrolyseempfindlichkeit in inertisierten Schlenkgefäßen und wurde mindestens dreimal durchgeführt, um einen aussagekräftigen Mittelwert zu erhalten. Danach wurden die gestellten Stammlösungen sofort in den jeweiligen Versuchen eingesetzt.

7.9.1. Titration von *n*-Butyllithium (in *n*-Hexan)

Vorschrift: W. G. Kofron, L.M.Baclawski, *J.Org.Chem.* **1976**, *41*, 1879-1880.

In einem inertisierten 8 mL Schlenkgefäß mit Magnetührstäbchen wurden unter Argon 400 mg (1.89 mmol, 1.0 eq) Diphenylelessigsäure vorgelegt und anschließend in 1.0 mL trockenem THF gelöst. Danach wurde solange *n*-Butyllithium-Lösung mittels Spritze und Septum unter starkem Rühren zugetropft, bis eine Verfärbung zu einer gelben Suspension anhielt.

Konzentration: 2.04 M

7.9.2. Titration von KHMDS (41) in THF

Vorschrift: R. E. Ireland, R. S. Meissner, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4566-4568.

In einem inertisierten 8 mL Schlenkgefäß mit Magnetrührstäbchen wurden unter Argon 200 µL gelbe 2-(6-Butyl-1,6-dihydropyridin-2-yl)pyridin-Lösung (**44**) vorgelegt und mit 1.0 mL trockenem THF verdünnt. Zur Entfernung des Hintergrundrausches wurde ein Bruchteil eines Tropfens der KHMDS-Lösung zugesetzt, wodurch eine Verfärbung zu einer orange-roten Lösung eintrat, wonach ein Bruchteil eines Tropfens an 0.99 M 2-Butanol-Lösung (in Toluol) zugesetzt wurde. Anschließend wurden der nun wiederum gelben Lösung exakt 2.0 mL KHMDS-Lösung mittels Spritze und Septum zupipettiert und die orange-rote Lösung mittels 0.99 M 2-Butanol-Lösung (in Toluol) unter starkem Rühren titriert. Der Äquivalenzpunkt war bei Bestehen einer gelben Suspension erreicht.

Konzentration: 0.76 M

7.10. Enzym-katalysierte Reaktionen

Im Falle der kinetischen Racematspaltung, die mit Hilfe von Schweineleberesterase (PLE) der Firma Fluka durchgeführt wurde, wurde ein 0.10 M Phosphat-Puffer zugesetzt, um einen konstanten pH-Wert während der gesamten Reaktion zu gewährleisten. PLE wurde direkt als technisches Präzipitat in einer halbgesättigten $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Lösung eingesetzt, die dankenswerterweise von Prof. Dr. Harald Pichler (IMB, TU Graz) zur Verfügung gestellt wurde.

0.10 M $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Puffer (pH 7.6): 12.0 g Natriumdihydrogenphosphat der Firma Fluka wurden in 1.0 L entionisiertem Wasser gelöst und unter tropfenweiser Zugabe von 3.0 M Natriumhydroxid auf pH 7.6 gestellt.

7.11. Synthesevorschriften und Charakterisierungen

7.11.1. Umkristallisation von *N*-Bromsuccinimid NBS (**13**)



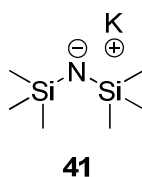
In einem 1 L Rundkolben mit Magnetrührstäbchen und Rückflusskühler wurden 50.0 g (281 mmol) *N*-Bromsuccinimid (**13**) in 450 mL H₂O in der Siedehitze gelöst. Nach Abkühlen der orangen Lösung auf Raumtemperatur sowie anschließend im Eisbad auf 0 °C wurde kristallisiertes *N*-Bromsuccinimid (**13**) durch Filtration abgetrennt und mit kaltem H₂O (2 x 50 mL) sowie Et₂O (1 x 50 mL) nachgewaschen. Abschließend wurden die farblosen Kristalle im Ölpumpenvakuum bis zur Massenkonstanz getrocknet.

Ausbeute: 31.7 g (178 mmol, 63 % d. Th.), farbloses Kristalle

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): δ = 2.94 (s, 4H, H-2, H-3).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): δ = 173.3 (C_q, C-1, C-4), 28.9 (C-2, C-3).

7.11.2. Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDs) (**41**)



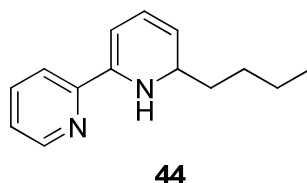
Vorschrift: J. Åhman, P. Somfai, *Synth. Comm.* **1995**, 25, 2301-2303.

In ein 80 mL Schlenkgefäß mit Magnetrührstäbchen wurden unter Argon 2.36 g (20.6 mmol, 1.1 eq) Kaliumhydrid-Suspension (35 % (w/w) in Mineralöl) eingewogen und in 10 mL trockenem *n*-Hexan dispergiert. Anschließend wurde der Überstand abgenommen und das Hydrid nochmals mit trockenem *n*-Hexan (3 x 5 mL) gewaschen. Nachdem der graue, pulverige Feststoff vorsichtig im Ölpumpenvakuum getrocknet worden war, wurden 20 mL trockenes THF zugesetzt sowie 3.8 mL (18.4 mmol, 1.0 eq) 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan in einem Zuge zupipettiert. Anschließend wurde ein inertisierter Rückflusskühler mit aufgesetztem Blasenähler auf dem Schlenkgefäß fixiert und die graue Suspension für 4 h

im Ultraschallbad unter Argon behandelt. Nach einer kurzen Induktionszeit konnte sowohl Gasentwicklung als auch Verfärbung zu einer hellgelben Suspension beobachtet werden. Als keine Gasentwicklung mehr erfolgte, wurde das Ultraschallbad entfernt. Nachdem sich der gelbe Feststoff abgesetzt hatte, wurde der hellgelbe, leicht trübe Überstand in ein weiteres inertisiertes 80 mL Schlenkgefäß überführt und unter Argon im Tiefkühlschrank bei -24 °C gelagert.

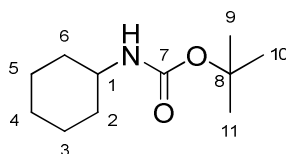
Konzentration: 0.76 M (nach Titration mit 0.99 M 2-Butanol-Lösung in Toluol und 2-(6-Butyl-1,6-dihydropyridin-2-yl)pyridin (**44**) in THF als Indikator-Lösung)

7.11.3. 2-(6-Butyl-1,6-dihydropyridin-2-yl)pyridin (**44**)



Vorschrift: R. E. Ireland, R. S. Meissner, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4566-4568.

In einem inertisierten 15 mL Schlenkgefäß mit Magnetrührstäbchen wurden unter Argon 5.0 mg (32 µmol, 1.0 eq) 2,2'-Bipydrin vorgelegt und in 3.0 mL trockenem THF gelöst. Anschließend wurden 63 µL (128 µmol, 4.0 eq) *n*-Butyllithium-Lösung (2.04 M in *n*-Hexan) zupipettiert und für 5 min bei Raumtemperatur unter Argon gerührt, wobei sich ab Beginn der Zugabe eine intensiv rote Lösung bildete. Danach wurde solange tropfenweise 2-Butanol (0.99 M in Toluol) zugesetzt, bis die Verfärbung zu einer gelben Lösung auch unter starkem Rühren anhält. Abschließend wurde die gelbe Indikator-Lösung unter Argon im Tiefkühlschrank bei -24 °C aufbewahrt.

7.11.4. **tert-Butylcyclohexylcarbamat (26)****26**

Vorschrift: X. Jia, Q. Huang, J. Li, S. Li, Q. Yang, *Synlett* **2007**, 5, 806-808.

In einem getrockneten 10 mL Rundkolben mit Magnetrührstäbchen wurden 2.20 g (10.1 mmol, 1.0 eq) Di-*tert*-butyldicarbonat vorgelegt und kräftig gerührt. Anschließend wurden vorsichtig 1.00 g (10.1 mmol, 1.0 eq) Cyclohexylamin (**27**) in einem Zuge zugetropft, wobei ab Beginn der Zugabe Gasentwicklung eintrat. Der Ansatz dickte sofort ein und Reaktionswärme wurde frei. Danach wurde das farblose Reaktionsgemisch für weitere 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Im nächsten Schritt wurde der farblose, dickflüssige Ansatz in 20 mL DCM aufgenommen und mit H₂O (1 x 10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 x 10 mL) gewaschen. Die farblose, organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, sowie das farblose, pulverige Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (110 g SiO₂, 18.5 x 4.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 25:1 (v/v), R_f = 0.25) gereinigt. Abschließend wurde das farblose Pulver im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.41 g (7.1 mmol, 70 % d. Th.), farbloses Pulver

C₁₁H₂₁NO₂ [199.35 g.mol⁻¹]

R_f = 0.25 (Cyclohexan/Ethylacetat = 25:1 (v/v), UV und CAM)

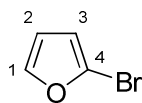
m_p = 79 - 80 °C

GC-MS (ML_50_S2): t_R = 9.80 min; m/z = 143 (11 %), 90 (13 %), 71 (18 %), 62 (19 %), 56 (100 %, BP).

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): δ = 4.42 (bs, 1H, NH), 3.35 (bs, 1H, H-1), 1.89-1.84 (m, 2H, H-2, H-6), 1.68-1.61 (m, 2H, H-2, H-6), 1.57-1.50 (m, 1H, H-4), 1.39 (s, 9H, H-9, H-10, H-11), 1.35-0.98 (m, 5H, H-3, H-4, H-5).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): δ = 155.4 (C_q, C-7), 79.1 (C_q, C-8), 49.6 (C-1), 33.7 (C-2, C-6), 28.6 (C-9, C-10, C-11), 25.7 (C-4), 25.1 (C-3, C-5).

7.11.5. 2-Bromfuran (9)



9

7.11.5.1. Syntheseroute 1: Via Metallierung mittels *n*-Butyllithium

Vorschrift: H. D. Verkruijsse, M. A. Keegstra, L. Brandsma, *Synth. Comm.* **1989**, *19*, 1047-1049.

In einem inertisierten 500 mL Dreihalskolben mit Magnetrührstäbchen, Argoneinlass, 100 mL Tropftrichter, Innenthermometer und aufgesetztem Blasenähler wurden unter Argon 8.0 mL (110 mmol, 1.0 eq) Furan (**11**) vorgelegt und in 200 mL absolutem Et₂O gelöst. Anschließend wurde die farblose Lösung im Aceton-/Trockeneisbad auf -20 °C gekühlt. Unter kräftigem Rühren wurden 51.3 mL (105 mmol, 0.95 eq) *n*-Butyllithium-Lösung (2.04 M in Hexan) innerhalb von 10 min zugetropft. Nach Entfernen des Kältebades wurde die hellgelbe, klare Lösung für 2 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt, wobei sich mit der Zeit eine intensiv gelbe Suspension bildete. Nachdem diese Suspension im Aceton-/Trockeneisbad auf -40 °C gekühlt worden war, wurden wegen der stark exothermen Reaktion vorsichtig 5.4 mL (105 mmol, 0.95 eq) Brom über einen inertisierten 10 mL Tropftrichter innerhalb von 40 min zugetropft. Danach wurde die gebildete orange Lösung auf Raumtemperatur erwärmt, auf 250 mL H₂O gegossen und bei Raumtemperatur für weitere 15 min gerührt. Beide Phasen wurden im Scheidetrichter getrennt und übriges Produkt aus der orangenen, wässrigen Phase mit Et₂O (3 x 250 mL) extrahiert. Die vereinigten braunen, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert, sowie das Lösungsmittel der braunen Lösung am Rotationsverdampfer entfernt. Abschließend wurde das braune, flüssige Rohprodukt durch fraktionierte Destillation (65 - 67 °C/350 mbar) gereinigt.

Ausbeute: 4.98 g (33.9 mmol, 32 % d. Th.), farblose Flüssigkeit

7.11.5.2. Syntheseroute 2: Bromierung von Furan (**11**) mittels NBS (**13**) in DMF

Vorschrift und Charakterisierung: M. A. Raheem, J. R. Nagireddy, R. Durham, W. Tam, *Synth. Comm.* **2010**, *40*, 2138-2146.

In einem inertisierten 250 mL Dreihalskolben mit Magnetrührstäbchen, Argoneinlass, 100 mL Tropftrichter und Innenthermometer wurden unter Argon 15.3 g (225 mmol, 2.0 eq) Furan (**11**) vorgelegt und in 40 mL absolutem DMF gelöst. Anschließend wurde unter kräftigem

Rühren eine orange Lösung aus 20.0 g (112 mmol, 1.0 eq) trockenem NBS (**13**) in 60 mL absolutem DMF innerhalb von 50 min mittels Tropftrichter zugetropft. Die Temperatur der sich braun verfärbenden Reaktionslösung überstieg dabei 35 °C nicht. Nach beendeter Zugabe wurde die braune Reaktionslösung für weitere 5 h unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde überschüssiges Furan am Rotationsverdampfer bei 450 mbar und 35 °C entfernt und das Produkt aus der braunen Reaktionslösung mittels Wasserdampfdestillation isoliert. Hierzu wurde das Vorratsgefäß mit Wasser im Ölbad auf 140 °C, bzw. die braune Reaktionslösung im Ölbad auf 105 °C erhitzt. Wegen Kontamination durch Furan-Rückstände wurden die ersten gesammelten Tropfen verworfen. Danach wurde das farblose Destillat mit H₂O (1 x 30 mL) gewaschen, um Rückstände von DMF zu entfernen. Abschließend wurde die farblose Flüssigkeit in einem inertisierten 25 mL Schlenkgefäß über getrocknetem K₂CO₃ (für 5 h bei 150 °C im Ölbad und 10⁻² mbar im Ölpumpenvakuum getrocknet) unter Argon gelagert.

Ausbeute: 9.03 g (61.4 mmol, 55 % d. Th.), farblose Flüssigkeit

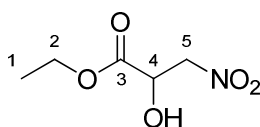
C₄H₃BrO [146.97 g.mol⁻¹]

b_p = 65 - 67 °C (350 mbar)

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 (dd, ³J_{HH} = 2.1 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-1), 6.36 (dd, ³J_{HH} = 3.3 Hz, ³J_{HH} = 2.1 Hz, 1H, H-2), 6.29 (dd, ³J_{HH} = 3.3 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-3).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): δ = 144.5 (C-1), 122.2 (C_q, C-4), 112.7 (C-2), 111.4 (C-3).

7.11.6. Ethyl-2-hydroxy-3-nitropropanoat ((±)-**15**)



((±)-**15**)

Vorschrift: J. K. Addo, P. Teesdale-Spittle, J. O. Hoberg, *Synthesis* **2005**, 12, 1923-1925.

In einem 100 mL Zweihalskolben mit Magnetrührstäbchen, Rückflusskühler und aufgesetztem Blasenähler wurden 15.0 g (73.5 mmol) Ethylglyoxalat-Lösung (**14**) (~50 % (w/w) in Toluol) vorgelegt und in 35 mL Nitromethan gelöst. Nach Zugabe von 15.0 g Aluminiumoxid (neutral, aktiviert) wurde die erhaltene hellgelbe Suspension im Ölbad auf 120 °C erwärmt und für 18 h unter Rückflusstemperatur gerührt. Danach wurde die orange Suspension auf

Raumtemperatur abgekühlt, durch Celite[®] filtriert sowie der Filterkuchen mit Ethylacetat (4 x 30 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel der orangen Lösung wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das orange-braune, ölige Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (516 g SiO₂, 22.0 x 8.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1 (v/v), R_f = 0.26) gereinigt. Abschließend wurden die orangen, nadelförmigen Kristalle im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 7.78 g (48.2 mmol, 66 % d. Th.), hellorange, nadelförmige Kristalle

C₅H₉NO₅ [163.13 g.mol⁻¹]

R_f = 0.26 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1 (v/v), UV und CAM)

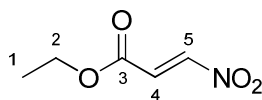
m_p = 41 - 42 °C

GS-MS (ML_50_S): t_R = 4.61 min; m/z = 116 (6 %), 100 (6 %), 90 (53 %), 71 (38 %), 62 (100 %, BP).

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): δ = 4.75 (d, ³J_{HH} = 3.9 Hz, 2H, H-5), 4.61 (q, ³J_{HH} = 4.3 Hz, 1H, H-4), 4.32 (2 x qd, diastereotope H-Atome, ²J_{HH} = 10.8 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-2), 3.36 (d, ³J_{HH} = 4.8 Hz, 1H, OH), 1.31 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 3H, H-1).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): δ = 170.9 (C_q, C-3), 76.9 (C-5), 67.7 (C-4), 63.3 (C-2), 14.2 (C-1).

7.11.7. (E)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (10)



10

In einem inertisierten 500 mL Dreihalskolben mit Magnetrührstäbchen, Argoneinlass und aufgesetztem Blasenähler wurden unter Argon 8.00 g (49.0 mmol, 1.0 eq) Ethyl-2-hydroxy-3-nitro-propanoat ((±)-**15**) vorgelegt und in 100 mL trockenem DCM gelöst. Danach wurde die hellgelbe Edukt-Lösung im Aceton-/Trockeneisbad auf -20 °C gekühlt. Mittels Spritze und Septum wurden 11.4 mL (147 mmol, 3.0 eq) Methansulfonylchlorid innerhalb von 15 min sowie 20.9 mL (147 mmol, 3.0 eq) trockenes Triethylamin innerhalb von 10 min nacheinander zugetropft, wobei sich eine orange-braune Suspension bildete. Dieses Reaktionsgemisch wurde für 3 h im Aceton-/Trockeneisbad bei -20 °C unter Argon gerührt. Anschließend wurde die orange-braune Suspension auf 450 mL im Eisbad gekühltes H₂O

geschüttet und nach Erwärmen auf Raumtemperatur für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Beide Phasen wurden im Scheidetrichter getrennt, sowie übriges Produkt aus der gelben, wässrigen Phase mit DCM (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten braunen, organischen Phase wurden mit H₂O (5 x 150 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 x 150 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, sowie das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Abschließend wurde das braune, flüssige Rohprodukt mittels fraktionierter Destillation (38 - 39 °C/0.52 mbar) gereinigt und restliches Methansulfonylchlorid durch vorsichtiges Trocknen im Ölpumpenvakuum bei 1.0 mbar und Raumtemperatur entfernt.

Ausbeute: 4.34 g (29.9 mmol, 61 % d. Th.), hellgelbe Flüssigkeit

C₅H₇NO₄ [145.11 g.mol⁻¹]

R_f = 0.26 (Cyclohexan/Ethylacetat = 12:1 (v/v), UV und CAM)

b_p = 38 - 39 °C (0.52 mbar)

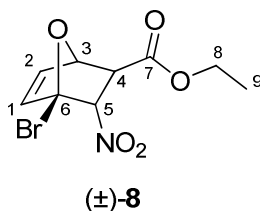
GS-MS (ML_50_S): t_R = 3.94 min; m/z = 118 (5 %), 100 (100 %, BP), 85 (19 %), 71 (12 %), 53 (52 %).

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (d, ³J_{HH} = 13.5 Hz, 1H, H-5), 7.06 (d, ³J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-4), 4.30 (q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-2), 1.32 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, H-1).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): δ = 162.8 (C_q, C-3), 149.1 (C-5), 127.9 (C-4), 62.6 (C-2), 14.2 (C-1).

Charakterisierung: J. K. Addo, P. Teesdale-Spittle, J. O. Hoberg, *Synthesis* **2005**, *12*, 1923-1925.

7.11.8. **(1*R**,2*S**,3*S**,4*R**)-Ethyl-4-brom-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat ((±)-**8**)**



In einem ausgeheizten 50 mL Rundkolben mit Magnetrührstäbchen wurden 2.47 g (17.0 mmol, 1.0 eq) (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**) in 8 mL trockenem Chloroform gelöst und anschließend 3.75 g (25.5 mmol, 1.5 eq) 2-Bromfuran (**9**) zur hellgelben Lösung in einem Zuge zugetropft. Danach wurde die hellgelbe Lösung für 72 h bei Raumtemperatur lichtgeschützt gerührt. Das Lösungsmittel sowie nicht umgesetzte, flüchtige Edukte der nun orangen Lösung wurden vorsichtig im Ölpumpenvakuum bei Raumtemperatur entfernt und anschließend das orange-braune, ölige Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (440 g SiO₂, 21.5 x 7.5 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 12:1 (v/v), R_f = 0.17) gereinigt. Abschließend wurde das farblose Pulver im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.18 g (4.0 mmol, 24 % d. Th.), farbloser Feststoff

C₉H₁₀NO₅Br [292.08 g.mol⁻¹]

MS (Scan EI+) für C₉H₁₀NO₅Br⁺: berechnet: 290.9742
 gemessen: 290.9729

R_f = 0.60 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1 (v/v), UV und CAM)

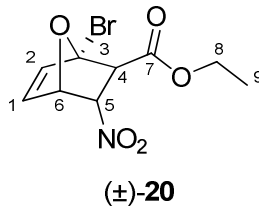
m_p = 40 - 41 °C

HPLC-MS (Methode_2): t_R = 4.55 min

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): δ = 6.68 (dd, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ³J_{HH} = 2.1 Hz, 1H, H-2), 6.43 (d, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1H, H-1), 5.50 (d, ³J_{HH} = 3.3 Hz, 1H, H-5), 5.29 (d, ³J_{HH} = 2.1 Hz, 1H, H-3), 4.27 (q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-8), 3.30 (d, ³J_{HH} = 3.3 Hz, 1H, H-4), 1.31 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, H-9).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): δ = 168.5 (C_q, C-7), 138.6 (C-2), 138.3 (C-1), 90.3 (C-5), 88.1 (C_q, C-6), 82.2 (C-3), 62.8 (C-8), 52.8 (C-4), 14.3 (C-9).

7.11.8.1. **Nebenprodukt: (1S*,2R*,3S*,4S*)-Ethyl-1-brom-3-nitro-7-oxabicyclo-[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)-20)**



$C_9H_{10}NO_5Br$ [292.08 g.mol⁻¹]

MS (Scan EI+) für $C_9H_{10}NO_5Br^+$: berechnet: 290.9742
 gemessen: 290.9739

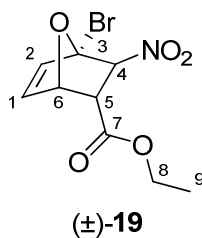
$R_f = 0.68$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1 (v/v), UV und CAM)

HPLC-MS (Methode_2): $t_R = 3.97$ min

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.68$ (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1H, H-2), 6.43 (dd, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ³J_{HH} = 1.8 Hz, 1H, H-1), 5.58 (dd, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ³J_{HH} = 3.3 Hz, 1H, H-5), 5.44 (dd, ³J_{HH} = 5.1 Hz, ³J_{HH} = 1.5 Hz, 1H, H-6), 4.29 (2 x qd, diastereotope H-Atome, ²J_{HH} = 10.8 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-8), 3.50 (d, ³J_{HH} = 3.6 Hz, 1H, H-4), 1.36 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, H-9).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): $\delta = 168.3$ (C_q, C-7), 143.3 (C-2), 135.2 (C-1), 91.2 (C_q, C-3), 85.8 (C-5), 78.0 (C-6), 62.7 (C-8), 54.6 (C-4), 14.5 (C-9).

7.11.8.2. **Nebenprodukt: (1S*,2S*,3S*,4S*)-Ethyl-4-brom-3-nitro-7-oxabicyclo-[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)-19)**



$C_9H_{10}NO_5Br$ [292.08 g.mol⁻¹]

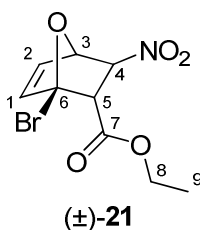
$R_f = 0.49$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1 (v/v), UV und CAM)

HPLC-MS (Methode_2): $t_R = 3.86$ min

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): δ = 6.61 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 6.46 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, 1H, H-2), 5.33 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, 1H, H-6), 5.06 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.3$ Hz, 1H, H-4), 4.15 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 2H, H-8), 4.04 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, 1H, H-5), 1.24 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 3H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): δ = 167.8 (C_q , C-7), 140.1 (C-1), 138.8 (C-2), 90.6 (C_q , C-3), 90.5 (C-4), 78.6 (C-6), 62.4 (C-8), 52.6 (C-5), 14.3 (C-9).

7.11.8.3. Nebenprodukt: (1*R**,2*R**,3*S**,4*R**)-Ethyl-1-brom-3-nitro-7-oxabicyclo-[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)-21)



$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_5\text{Br}$ [292.08 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$]

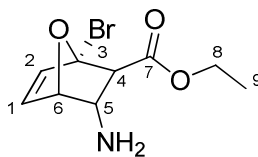
$R_f = 0.49$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1 (v/v), UV und CAM)

HPLC-MS (Methode_2): $t_R = 4.28$ min

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): δ = 6.58 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, 1H, H-1), 6.48 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, 1H, H-2), 5.47 (d, $^3J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, 1H, H-3), 4.83 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, 1H, H-4), 4.22 (2 x qd, diastereotope H-Atome, $^2J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 2H, H-8), 4.06 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, 1H, H-5), 1.30 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 3H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): δ = 167.8 (C_q , C-7), 142.7 (C-1), 134.0 (C-2), 88.4 (C-4), 87.8 (C_q , C-6), 82.9 (C-3), 62.6 (C-8), 57.7 (C-5), 14.3 (C-9).

7.11.9. **(1*S**,2*R**,3*S**,4*S**)-Ethyl-3-amino-1-brom-7-oxabicyclo-
[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)-33)**



(±)-33

In einem 10 mL Rundkolben mit Magnetrührstäbchen wurden 100 mg (1.53 mmol, 8.9 eq) aktiviertes Zink-Pulver (durch Waschen mit 1 M HCl, H₂O und MeOH sowie anschließendem Trocknen bei 10⁻² mbar im Ölpumpenvakuum und Raumtemperatur) vorgelegt und anschließend in 1.0 mL Eisessig aufgenommen. Währenddessen wurden in einem weiteren 10 mL Rundkolben 50.0 mg (171 µmol, 1.0 eq) DIELS-ALDER-Addukt (±)-20 in 1.0 mL Eisessig gelöst. Die erhaltene, hellgelbe Lösung wurde der aktivierten Zink-Suspension in einem Zuge zugetropft und die erhaltene, graue Suspension für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das graue Reaktionsgemisch durch Celite[®] filtriert und der Filterkuchen mit DCM (1 x 15 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel der nun hellgelben Lösung wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das braune, ölige Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (4.4 g SiO₂, 19.0 x 0.8 cm, Eluent: Ethylacetat/Methanol = 6:1 (v/v), R_f = 0.27) gereinigt. Abschließend wurde das hellbraune, leicht viskose Öl im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 22 mg (84 µmol, 49 % d. Th.), hellbraunes Öl

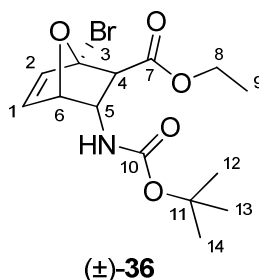
C₉H₁₂NO₃Br [262.10 g.mol⁻¹]

R_f = 0.27 (Ethylacetat/Methanol = 6:1 (v/v), UV und CAM)

¹H-NMR (300.36 MHz, d⁴-Methanol): δ = 6.65 (d, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1H, H-2), 6.57 (dd, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ³J_{HH} = 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.84 (dd, ³J_{HH} = 1.8 Hz, 1H, H-6, unter d⁴-Methanol-Signal), 4.24 (2 x qd, diastereotope H-Atome, ²J_{HH} = 10.9 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-8), 3.91 (dd, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ³J_{HH} = 3.8 Hz, 1H, H-5), 2.54 (d, ³J_{HH} = 3.6 Hz, 1H, H-4), 1.32 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 3H, H-9).

¹³C-NMR (75.53 MHz, d⁴-Methanol): δ = 172.6 (C_q, C-7), 143.2 (C-2), 136.8 (C-1), 93.4 (C_q, C-3), 81.3 (C-6), 62.6 (C-8), 61.0 (C-4), 59.4 (C-5), 14.8 (C-9).

7.11.10. **(1*S**,2*R**,3*S**,4*S**)-Ethyl-1-brom-3-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)-36)**



In einem 50 mL Rundkolben mit Magnetrührstäbchen wurden 561 mg (1.92 mmol, 1.0 eq) Brom-DIELS-ALDER-Addukt (±)-**20** in 20 mL EtOH gelöst und 3.3 mL HCl konz. in einem Zuge zupipettiert. Anschließend wurden portionsweise 2.50 g (38.2 mmol, 20.0 eq) aktiviertes Zink-Pulver (durch Waschen mit 1 M HCl, H₂O und MeOH sowie anschließendem Trocknen bei 10⁻² mbar im Ölpumpenvakuum und Raumtemperatur) vorsichtig zugesetzt und die erhaltene graue Suspension für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das nun farblose Reaktionsgemisch mit abgesetztem Zink wurde durch Celite[®] filtriert und der Filterkuchen mit 5 mL EtOH nachgewaschen. Danach wurden 6.7 mL (38.2 mmol, 20.0 eq) DIPEA in einem Zuge zum klaren, farblosen Filtrat zugesetzt, wodurch sich eine farblose Suspension bildete. Nach Zugabe von 838 mg (3.84 mol, 2.0 eq) Boc₂O zum Filtrat wurde das Reaktionsgemisch für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel der farblosen Suspension im Ölpumpenvakuum vorsichtig entfernt und der farblose Rückstand in 40 mL EtOAc aufgenommen. Die erhaltene hellgelbe, organische Phase wurde mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung (2 x 20 mL) gewaschen sowie übriges Produkt aus der farblosen, trüben, wässrigen Phase nochmals mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert. Nachdem die hellgelben, organischen Phasen vereinigt, über MgSO₄ getrocknet, sowie filtriert worden waren, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das gelbe, ölige Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (52 g SiO₂, 22.5 x 2.5 cm, Eluent: Cyclohexan/ Ethylacetat = 4:1 (v/v), R_f = 0.27) gereinigt. Abschließend wurde das farblose Pulver im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 308 mg (0.85 mmol, 44 % d. Th.), farbloses Pulver

C₁₄H₂₀NO₅Br [362.22 g.mol⁻¹]

R_f = 0.67 (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1 (v/v), UV und CAM)

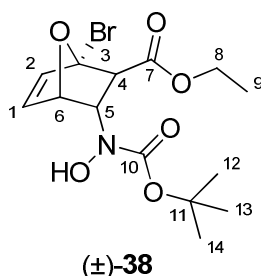
m_p = 114 - 115 °C

HPLC-MS (Methode_1): t_R = 3.90 min

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): δ = 6.58 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, 1H, H-2), 6.48 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, 1H, H-1), 5.02 (bs, 1H, H-6), 4.69 (bs, 1H, H-5), 4.34-4.23 (m, 3H, NH, H-8), 2.49 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz, 1H, H-4), 1.39 (s, 9H, H-12, H-13, H-14), 1.31 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 3H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): δ = 169.9 (C_q , C-7), 155.0 (C_q , C-10), 142.4 (C-2), 135.6 (C-1), 91.4 (C_q , C-3), 78.6 (C-6), 77.4 (C_q , C-11), 61.7 (C-8), 58.8 (C-4), 56.2 (C-5), 28.4 (C-12, C-13, C-14), 14.4 (C-9).

7.11.10.1. **Nebenprodukt: (1S*,2R*,3S*,4S*)-Ethyl-1-brom-3-(tert-butoxycarbonyl(hydroxy)amino)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)-38)**



$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrNO}_6$ [378.22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$]

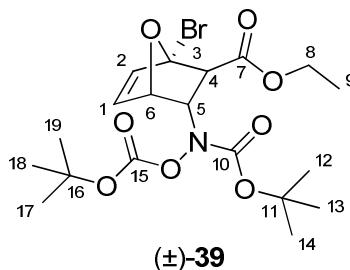
$R_f = 0.28$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1 (v/v), UV und CAM)

HPLC-MS (Methode_1): $t_R = 3.66$ min

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): δ = 6.51 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, 1H, H-2), 6.46 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, 1H, H-1), 5.09 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, 1H, H-6), 4.87-4.82 (m, 1H, H-5), 4.24 (2 x qd, diastereotope H-Atome, $^2J_{\text{HH}} = 10.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 3H, H-8, OH), 3.01 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.8$ Hz, 1H, H-4), 1.45 (s, 9H, H-14, H-15, H-16), 1.33 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 3H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): δ = 170.3 (C_q , C-7), 157.6 (C_q , C-10), 140.4 (C-2), 136.8 (C-1), 91.9 (C_q , C-3), 84.3 (C_q , C-11), 79.2 (C-6), 64.0 (C-5), 61.8 (C-8), 55.3 (C-4), 28.3 (C-12, C-13, C-14), 14.5 (C-9).

7.11.10.2. **Nebenprodukt: (1S*,2R*,3S*,4S*)-Ethyl-1-brom-3-(tert-butoxycarbonyl(tert-butoxycarbonyloxy)amino)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)-39)**



$C_{19}H_{28}BrNO_8$ [478.33 g.mol⁻¹]

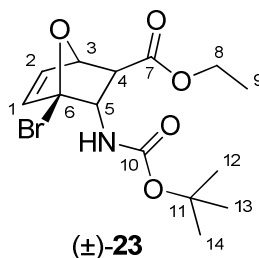
$R_f = 0.17$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 12:1 (v/v), UV und CAM)

HPLC-MS (Methode_1): $t_R = 5.65$ min

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.54$ (m, 1H, H-2), 6.38 (m, 1H, H-1), 5.22-5.03 (m, 1H, H-5), 5.03-4.96 (m, 1H, H-6), 4.30 (m, 2H, H-8), 2.96 (m, 1H, H-4), 1.43 (s, 9H, H-12, H-13, H-14), 1.34 (s, 9H, H-17, H-18, H-19), 1.31 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, H-9).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): $\delta = 169.9$ (C_q, C-7), 154.8 (C_q, C-10), 152.3 (C_q, C-15), 141.2 (C-2), 136.1 (C-1), 91.5 (C_q, C-3), 85.9 (C_q, C-16), 84.0 (C_q, C-11), 79.1 (C-5), 64.6 (C-6), 61.8 (C-8), 55.5 (C-4), 28.2 (C-17, C-18, C-19), 27.8 (C-12, C-13, C-14), 14.5 (C-9).

7.11.11. **(1R*,2S*,3S*,4R*)-Ethyl-4-brom-3-(tert-butoxycarbonylamino)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)-23)**



In einem 100 mL Rundkolben mit Magnetrührstäbchen wurden 1.13 g (3.85 mmol, 1.0 eq) Brom-DIELS-ALDER-Addukt (±)-8 in 40 mL EtOH gelöst und 6.7 mL HCl konz. in einem Zuge zupipettiert. Anschließend wurden portionsweise 5.04 g (77.0 mmol, 20.0 eq) aktiviertes Zink-Pulver (durch Waschen mit 1 M HCl, H₂O und MeOH sowie anschließendem Trocknen bei 10⁻² mbar im Ölpumpenvakuum und Raumtemperatur) vorsichtig zugesetzt und die

erhaltene graue Suspension für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das nun farblose Reaktionsgemisch mit abgesetztem Zink wurde durch Celite[®] filtriert und der Filterkuchen mit 5 mL EtOH nachgewaschen. Danach wurden 13.5 mL (77.4 mmol, 20.0 eq) DIPEA in einem Zuge zum klaren, farblosen Filtrat zugesetzt, wodurch sich eine farblose Suspension bildete. Nach Zugabe von 1.69 g (7.74 mol, 2.0 eq) Boc₂O wurde das Reaktionsgemisch für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel der farblosen Suspension im Ölpumpenvakuum vorsichtig entfernt und der farblose Rückstand in 80 mL EtOAc aufgenommen. Die erhaltene hellgelbe, organische Phase wurde mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung (2 x 40 mL) gewaschen, sowie übriges Produkt aus der farblosen, trüben, wässrigen Phase nochmals mit EtOAc (2 x 30 mL) extrahiert. Nachdem die hellgelben, organischen Phasen vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und filtriert worden waren, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Abschließend wurde das gelbe, ölige Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (98 g SiO₂, 26.5 x 3.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1 (v/v), R_f = 0.18) gereinigt und das erhaltene hellgelbe Öl im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 340 mg (0.94 mmol, 24 % d. Th.), hellgelbes Öl

C₁₄H₂₀NO₅Br [362.22 g.mol⁻¹]

R_f = 0.38 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1 (v/v), UV und CAM)

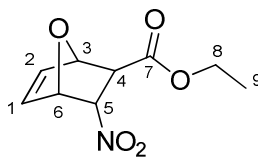
HPLC-MS (Methode_1): t_R = 3.88 min

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): δ = 6.61-6.57 (m, 1H, H-2), 6.48 (d, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1H, H-1), 5.10 (bs, 1H, H-3), 4.74 (bs, 1H, H-5), 4.25-4.14 (m, 2H, NH, H-8), 2.27 (d, ³J_{HH} = 3.6 Hz, 1H, H-4), 1.43 (s, 9H, H-12, H-13, H-14), 1.26 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, H-9).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): δ = 170.5 (C_q, C-7), 155.2 (C_q, C-10), 138.4 (C-1), 91.1 (C_q, C-6), 81.3 (C-3), 80.5 (C_q, C-11), 61.8 (C-8), 55.0 (C-4), 28.4 (C-12, C-13, C-14), 14.2 (C-9).

Anmerkung: Fehlende Signale in den NMR-Spektren wegen erschwerter Zuordnung durch Substanzgemisch

7.11.12. (1*R**,2*S**,3*S**,4*S**)-Ethyl-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)-16)



(±)-16

Vorschrift und Charakterisierung: I. B. Masesane, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, R. Mondal, P. G. Steel, *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, 2, No. 9; doi:10.1186/1860-5397-2-9.

In einem 25 mL Rundkolben mit Magnetrührstäbchen wurden 1.00 g (6.82 mmol, 1.0 eq) (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**) in 3.5 mL Chloroform gelöst und 1.0 mL (13.6 mmol, 2.0 eq) Furan (**11**) in einem Zuge zugetropft. Anschließend wurde die hellgelbe Lösung für 48 h bei Raumtemperatur lichtgeschützt gerührt. Das Lösungsmittel sowie nicht umgesetzte, flüchtige Edukte der nun orangen Lösung wurden vorsichtig im Ölpumpenvakuum bei Raumtemperatur entfernt und das orange-braune, ölige Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (144 g SiO₂, 28.0 x 4.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1 (v/v), R_f = 0.24) gereinigt. Abschließend wurde das farblose Pulver im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 777 mg (3.64 mmol, 53 % d. Th.), farbloses Pulver

C₉H₁₁NO₅ [213.19 g.mol⁻¹]

R_f = 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1 (v/v), UV und CAM)

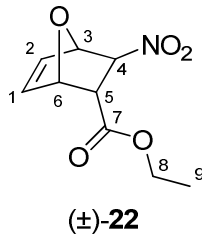
m_p = 54 - 55 °C

HPLC-MS (Methode_2): t_R = 2.28 min

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): δ = 6.70 (dd, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ³J_{HH} = 1.8 Hz, 1H, H-2), 6.36 (dd, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ³J_{HH} = 1.4 Hz, 1H, H-1), 5.51 (dd, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ³J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-5), 5.44 (bd, ³J_{HH} = 4.8 Hz, 1H, H-6), 5.31 (bs, 1H, H-3), 4.24 (q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 1H, H-8), 3.20 (d, ³J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-4), 1.30 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 3H, H-9).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): δ = 169.9 (C_q, C-7), 139.1 (C-2), 133.8 (C-1), 84.5 (C-5), 83.5 (C-3), 79.2 (C-6), 62.3 (C-8), 49.1 (C-4), 14.3 (C-9).

7.11.12.1. Nebenprodukt: **(1S*,2S*,3S*,4R*)-Ethyl-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat ((±)-22)**



Vorschrift und Charakterisierung: I. B. Masesane, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, R. Mondal, P. G. Steel, *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, 2, No. 9; doi:10.1186/1860-5397-2-9.

$C_9H_{11}NO_5$ [213.19 g.mol⁻¹]

$R_f = 0.33$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1 (v/v), UV und CAM)

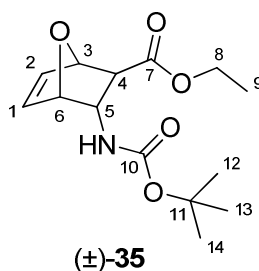
$m_p = 34 - 35$ °C

HPLC-MS (Methode_2): $t_R = 2.11$ min

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.52$ (dd, ³ $J_{HH} = 5.7$ Hz, ³ $J_{HH} = 1.2$ Hz, 1H, H-1), 6.49 (dd, ³ $J_{HH} = 5.7$ Hz, ³ $J_{HH} = 1.8$ Hz, 1H, H-2), 5.48 (bs, 1H, H-3), 5.30 (bd, ³ $J_{HH} = 4.8$ Hz, 1H, H-6), 4.81 (d, ³ $J_{HH} = 3.0$ Hz, 1H, H-4), 4.14 (q, ³ $J_{HH} = 7.2$ Hz, 1H, H-8), 3.92 (dd, ³ $J_{HH} = 4.8$ Hz, ³ $J_{HH} = 3.0$ Hz, 1H, H-5), 1.24 (t, ³ $J_{HH} = 7.1$ Hz, 3H, H-9).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): $\delta = 168.9$ (C_q, C-7), 138.5 (C-1), 134.4 (C-2), 86.8 (C-4), 84.2 (C-3), 79.4 (C-6), 62.0 (C-8), 49.9 (C-5), 14.3 (C-9).

7.11.13. (1*R**,2*S**,3*S**,4*S**)-Ethyl-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)-35)



7.11.13.1. Syntheseroute 1: Radikalische Hydrodehalogenierung von (±)-36 mittels NaBH₄/InCl₃

In ein inertisiertes 8 mL Schlenkgefäß mit Magnetrührstäbchen wurden unter Argon 44.2 mg (200 µmol, 1.0 eq) Indiumtrichlorid wegen der starken Hydrolyseempfindlichkeit direkt eingewogen und dessen exakte Masse durch Rückwaage bestimmt. Danach wurde diese farblose Verbindung für 1.5 h bei 10⁻² mbar im Ölpumpenvakuum und 150 °C im Ölbad getrocknet. Währenddessen wurden in einem weiteren 8 mL inertisierten Schlenkgefäß mit Magnetrührstäbchen unter Argon 72.4 mg (200 µmol, 1.0 eq) Brom-Edukt (±)-36 in 400 µL entgastem Acetonitril gelöst. Nachdem das getrocknete Indiumtrichlorid auf Raumtemperatur abgekühlt worden war, wurde dieses farblose Pulver in 300 µL entgastem Acetonitril suspendiert und anschließend im Aceton-/Trockeneisbad auf -50 °C abgekühlt. Danach wurden 11.3 mg (300 µmol, 1.5 eq) Natriumborhydrid zur farblosen Indiumtrichlorid-Suspension zugesetzt, dieses farblose Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und nochmals durch vorsichtiges Anlegen des Vakuums entgast. Nach einer kurzen Induktionszeit verfärbte sich die vorerst farblose Indiumtrichlorid-Natriumborhydrid-Suspension zu einem grün-braunen Reaktionsgemisch. Anschließend wurde die farblose Brom-Edukt-Lösung zur grün-braunen Suspension zupipettiert, das Schlenkgefäß mit 300 µL entgastem Acetonitril nachgewaschen sowie das grün-braune Reaktionsgemisch für 3 d bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von 2.0 mL H₂O zur weiterhin grün-braunen Suspension wurde das Produkt mittels DCM (2 x 8 mL) aus der wässrigen Phase extrahiert. Die vereinigten hellgelben, organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (1 x 5 mL) gewaschen, sowie über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Abschließend wurde das gelbe, ölige Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (8.5 g SiO₂, 23.0 x 1.0 cm, Eluent: Cyclohexan/ Ethylacetat = 3:1 (v/v), R_f = 0.18) gereinigt und das erhaltene farblose Pulver im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 18.1 mg (64 µmol, 32 % d. Th.), farbloses Pulver

7.11.13.2. Syntheseroute 2: Radikalische Hydrodehalogenierung von (\pm)-**36** mittels Et₃B/TBTH/O₂

In einem inertisierten 12 mL Schlenkgefäß mit Magnetrührstäbchen wurden unter Argon 54.3 mg (150 μ mol, 1.0 eq) Brom-Edukt (\pm)-**36** vorgelegt und in 1.0 mL trockenem DCM gelöst. Anschließend wurden 81 μ L (300 μ mol, 2.0 eq) TBTH sowie 600 μ L (600 μ mol, 2.0 eq) Et₃B-Lösung (1.0 M in *n*-Hexan) zupipettiert und die Reaktion durch Einleiten von getrockneter Pressluft (getrocknet im Trockenturm über P₄O₁₀) mittels Kanüle und Septum über eine Zeitspanne von 5 min gestartet. Eine kleine Kapillare diente für den nötigen Druckausgleich. Danach wurde die farblose Lösung für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem flüchtige Bestandteile der nach wie vor farblosen Lösung im Ölpumpenvakuum vorsichtig entfernt worden waren, wurde das hellgelbe, ölige Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (7.6 g SiO₂, 20.0 x 1.0 cm, Eluent: Cyclohexan/ Ethylacetat = 3:1 (v/v), R_f = 0.18) gereinigt. Verunreinigungen durch Zinn-Derivate wurden durch Elution mittels Cyclohexan zu Beginn der chromatographischen Aufreinigung entfernt. Abschließend wurde das farblose Pulver im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 11.9 mg (42 μ mol, 28 % d. Th.), farbloses Pulver

7.11.13.3. Syntheseroute 3: Radikalische Hydrodehalogenierung von (\pm)-**36** mittels TBTH/AIBN

In einem inertisierten 8 mL Schlenkgefäß mit Magnetrührstäbchen wurden unter Argon 32.0 mg (88 μ mol, 1.0 eq) Brom-Edukt (\pm)-**36**, sowie 1.5 mg (8.8 μ mol, 0.10 eq) AIBN vorgelegt und in 600 μ L entgastem THF gelöst. Anschließend wurden 28.5 μ L (106 μ mol, 1.2 eq) entgastes TBTH (entgast durch Ausfrieren in flüssigem Stickstoff) zugesetzt und diese farblose Lösung für 2 h im geschlossenen System bei 70 °C im vorgeheizten Ölbad unter Argon gerührt. Danach wurde die farblose Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel vorsichtig im Ölpumpenvakuum bei Raumtemperatur entfernt. Das farblose, ölige Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (6.2 g SiO₂, 17.0 x 1.0 cm, Eluent: Cyclohexan/ Ethylacetat = 3:1 (v/v), R_f = 0.18) gereinigt, wobei Verunreinigungen von Zinn-Derivaten zuerst durch Elution mittels Cyclohexan entfernt worden waren. Abschließend wurde das farblose Pulver im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 14.3 mg (50 μ mol, 57 % d. Th.), farbloses Pulver

7.11.13.4. Syntheseroute 4: Radikalische Hydrodehalogenierung von (\pm)-**23** mittels TBTH/AIBN

In einem inertisierten Schlenkgefäß mit Magnetrührstäbchen wurden unter Argon 150 mg (282 μ mol, 1.0 eq) Brom-Edukt (\pm)-**23** (~68 % (w/w) in Substanzgemisch) sowie 4.2 mg (28 μ mol, 0.10 eq) AIBN vorgelegt und in 2.0 mL entgastem THF gelöst. Nach Zugabe von 191 μ L (338 μ mol, 1.2 eq) entgastem TBTH (entgast durch Ausfrieren in flüssigem Stickstoff) wurde die hellgelbe Lösung im geschlossenen System für 3 h bei 70 °C im vorgeheizten Ölbad unter Argon gerührt. Anschließend wurde die hellgelbe Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und flüchtige Bestandteile vorsichtig im Ölpumpenvakuum entfernt. Das gelbe, ölige Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (22.0 g SiO₂, 23.0 x 1.6 cm, Eluent: Cyclohexan/ Ethylacetat = 3:1 (v/v), R_f = 0.18) gereinigt, wobei zuerst Verunreinigungen von Zinn-Derivaten durch Elution mittels Cyclohexan entfernt worden waren. Abschließend wurde das farblose Pulver im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 54 mg (191 μ mol, 68 % d. Th.), farbloses Pulver

7.11.13.5. Syntheseroute 5: Überführung von (\pm)-**16**

Vorschrift: I. B. Masesane, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, R. Mondal, P. G. Steel, *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, 2, No. 9; doi:10.1186/1860-5397-2-9.

In einem 50 mL Rundkolben mit Magnetrührstäbchen wurden 500 mg (2.35 mmol, 1.0 eq) Nitro-DIELS-ALDER-Addukt (\pm)-**16** in 25 mL EtOH gelöst und 4.0 mL HCl konz. in einem Zuge zupipettiert. Anschließend wurden portionsweise 3.07 g (46.9 mmol, 20.0 eq) aktiviertes Zink-Pulver (durch Waschen mit 1 M HCl, H₂O und MeOH sowie anschließendem Trocknen bei 10⁻² mbar im Ölpumpenvakuum und Raumtemperatur) vorsichtig zugesetzt und die erhaltene graue Suspension für 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Das nun farblose Reaktionsgemisch mit abgesetztem Zink wurde filtriert und der Filterkuchen mit 5 mL EtOH nachgewaschen. Danach wurden 8.2 mL (46.9 mmol, 20.0 eq) DIPEA in einem Zuge zum klaren, farblosen Filtrat zugesetzt, wodurch sich eine farblose Suspension bildete. Nach Zugabe von 1.02 g (4.69 mmol, 2.0 eq) Boc₂O wurde das Reaktionsgemisch für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel der farblosen Suspension im Ölpumpenvakuum vorsichtig entfernt und der farblose Rückstand in 50 mL EtOAc aufgenommen. Die erhaltene hellgelbe, organische Phase wurde mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung (2 x 20 mL) gewaschen, sowie übriges Produkt aus der farblosen, trüben, wässrigen Phase nochmals mit EtOAc (2 x 20 mL) extrahiert. Nachdem die hellgelben, organischen Phasen vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und filtriert worden waren, wurde das

Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Abschließend wurde das orange, ölige Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (84 g SiO₂, 27.5 x 3.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1 (v/v), R_f = 0.18) gereinigt und das erhaltene farblose Pulver im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 431 mg (1.52 mmol, 65 % d. Th.), farbloses Pulver

7.11.13.6. Syntheseroute 6: Veresterung von (±)-40

In einem inertisierten 8 mL Schlenkgefäß mit Magnetrührstäbchen wurden unter Argon 10.0 mg (39 µmol, 1.0 eq) Carbonsäure (±)-40 vorgelegt und in 400 µL trockenem DCM gelöst. Anschließend wurden 3.5 µL (59 µmol, 1.5 eq) EtOH sowie 4.8 mg (39 µmol, 1.0 eq) DMAP zugesetzt und die farblose Lösung im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 11.3 mg (59 µmol, 1.5 eq) EDC.HCl wurde das Eisbad entfernt und die farblose Lösung für 16 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Danach wurde diese in 5 mL DCM aufgenommen und mit H₂O (2 x 3 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Abschließend wurde das farblose, pulvrige Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (2.5 g SiO₂, 7.0 x 1.0 cm, Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1 (v/v), R_f = 0.18) gereinigt und das erhaltene farblose Pulver im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 9.4 mg (33 µmol, 85 % d. Th.), farbloses Pulver

C₁₄H₂₁NO₅ [283.32 g.mol⁻¹]

R_f = 0.28 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1 (v/v), UV und CAM)

m_p = 88 - 89 °C

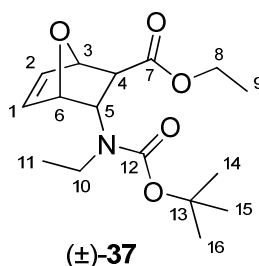
HPLC-MS (Methode_1): t_R = 3.12 min

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): δ = 6.58 (dd, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ³J_{HH} = 1.5 Hz, 1H, H-2), 6.44 (dd, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ³J_{HH} = 1.5 Hz, 1H, H-1), 5.10 (s, 1H, H-3), 5.04 (bs, 1H, H-6), 4.52 (bs, 1H, H-5), 4.29 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, NH), 4.19 (q, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-8), 2.03 (d, ³J_{HH} = 3.6 Hz, 1H, H-4), 1.41 (s, 9H, H-12, H-13, H-14) 1.26 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 3H, H-9).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): δ = 172.0 (C_q, C-7), 155.2 (C_q, C-10), 138.0 (C-2), 134.6 (C-1), 82.3 (C-3), 79.9 (C_q, C-11), 79.2 (C-6), 61.5 (C-8), 53.2 (C-5), 52.3 (C-4), 28.5 (C-12, C-13, C-14), 14.4 (C-9).

Charakterisierung: I. B. Masesane, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, R. Mondal, P. G. Steel, *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, 2, No. 9; doi:10.1186/1860-5397-2-9.

7.11.13.7. Nebenprodukt: **(1*R**,2*S**,3*S**,4*S**)-Ethyl-3-(*tert*-butoxycarbonyl(ethyl)-amino)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)-37)**



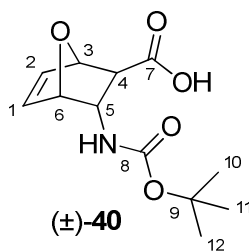
$C_{16}H_{25}NO_5$ [311.37 g.mol⁻¹]

$R_f = 0.43$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1 (v/v), UV und CAM)

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.51$ (dd, ³ $J_{HH} = 5.7$ Hz, ³ $J_{HH} = 1.5$ Hz, 1H, H-2), 6.36 (dd, ³ $J_{HH} = 6.0$ Hz, ³ $J_{HH} = 1.2$ Hz, 1H, H-1), 5.11 (bs, 2H, H-3, H-6), 4.57 (t, ³ $J_{HH} = 4.4$ Hz, 1H, H-5), 4.18 (q, ³ $J_{HH} = 7.1$ Hz, 2H, H-8), 3.00 (2 x qd, diastereotope H-Atome, ² $J_{HH} = 14.2$ Hz, ³ $J_{HH} = 7.0$ Hz, 2H, H-10), 2.40 (d, ³ $J_{HH} = 4.5$ Hz, 1H, H-4), 1.43 (s, 9H, H-14, H-15, H-16), 1.25 (t, ³ $J_{HH} = 7.2$ Hz, 3H, H-9) 0.97 (t, ³ $J_{HH} = 6.9$ Hz, 3H, H-9).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.7$ (C_q, C-7), 155.8 (C_q, C-12), 136.6 (C-2), 135.2 (C-1), 82.0 (C-3), 80.3 (C_q, C-13), 80.0 (C-6), 61.4 (C-8), 58.1 (C-5), 47.8 (C-4), 40.0 (C-10), 28.6 (C-14, C-15, C-16), 14.3 (C-9), 14.2 (C-11).

7.11.14. **(1*R**,2*S**,3*S**,4*S**)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäure ((±)-40)**



In einem 5 mL Rundkolben mit Magnetrührstäbchen wurden 50 mg (0.18 mmol, 1.0 eq) *N*-Boc-geschütztes DIELS-ALDER-Addukt (±)-**35** vorlegt und in 500 μ L THF gelöst. Anschließend wurden 59 μ L (0.53 mmol, 3.0 eq) einer 0.50 M KOH-Lösung in einem Zuge zupipettiert und die farblose Lösung für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden war, wurde der hellgelbe Rückstand in 3 mL DCM aufgenommen und mit H₂O (2 x 3 mL, pH 2), welches mit verdünnter HCl angesäuert worden war, gewaschen. Übriges Produkt wurde aus der farblosen, wässrigen Phase nochmals mittels DCM (2 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten hellgelben, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wurde das gelbe, ölige Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (6.2 g SiO₂, 17.0 x 1.0 cm, Eluent: Ethylacetat/Methanol/Essigsäure = 1000:4:1 (v/v/v), R_f = 0.29) gereinigt, wobei nicht umgesetzter Ester zuerst durch Elution mit Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1 (v/v) entfernt worden war. Abschließend wurde das farblose Pulver im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 32 mg (0.13 mmol, 71 % d. Th.), farbloses Pulver

C₁₁H₁₇NO₅ [255.27 g.mol⁻¹]

R_f = 0.29 (Ethylacetat/Methanol/Essigsäure = 1000:4:1 (v/v/v), UV und CAM)

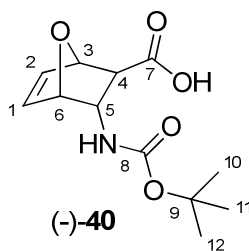
m_p = 113 - 114 °C

HPLC (Methode_1): t_R = 1.90 min

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): δ = 6.68 (dd, ³J_{HH} = 5.6 Hz, ³J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-2), 6.44 (d, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1H, H-1), 5.43 (s, 1H, H-3), 5.03 (d, ³J_{HH} = 4.4 Hz, 1H, H-6), 4.54 (s, 1H, NH), 4.19 (s, 1H, H-5), 2.24 (d, ³J_{HH} = 1.9 Hz, 1H, H-4), 1.43 (s, 9H, H-10, H-11, H-12).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): δ = 172.6 (C_q, C-7), 157.8 (C_q, C-8), 139.4 (C-2), 132.8 (C-1), 81.8 (C-3), 78.3 (C-6), 77.4 (C_q, C-9), 54.3 (C-5), 54.0 (C-4), 28.4 (C-10, C-11, C-12).

7.11.15. **(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-7-oxa-**
bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäure ((-)-40)



Vorschrift: M. E. Bunnage, T. Ganesh, I. B. Masesane, D. Orton, P. G. Steel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 239-242.

In einem 25 mL Rundkolben mit Magnetrührstäbchen wurden 100 mg (0.35 mmol, 1.0 eq) *N*-Boc-geschütztes DIELS-ALDER-Addukt (\pm)-**35** vorlegt und in 4.0 mL Et₂O gelöst. Anschließend wurden 7.1 mL (0.71 mmol, 2.0 eq) eines 0.10 M NaH₂PO₄/Na₂HPO₄-Puffer sowie 400 μ L PLE-Präzipitat als Suspension in einem Zuge zupipettiert und das farblose Zweiphasen-System für 8 h bei Raumtemperatur und 200 rps gerührt. Nachdem die farblose, organische Phase mittels PASTEUR-Pipette abgehoben worden war, wurde die farblose, wässrige Phase mit Et₂O (2 x 5 mL) extrahiert, um übrig gebliebenes Edukt aus der wässrigen Phase zu entfernen. Danach wurde die wässrige Phase mit 1.0 M HCl auf pH 2 gestellt und mit DCM (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten farblosen DCM-Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert, sowie das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das resultierende farblose, feste Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie (4.5 g SiO₂, 12.0 x 1.0 cm, Eluent: Ethylacetat/Methanol/Essigsäure = 1000:4:1 (v/v/v), R_f = 0.29) gereinigt, wobei unpolare Verunreinigungen zuerst durch Elution mit Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1 (v/v) entfernt worden waren. Abschließend wurde das farblose Pulver im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 30 mg (0.12 mmol, 33 % d. Th.), farbloses Pulver

C₁₁H₁₇NO₅ [255.27 g.mol⁻¹]

R_f = 0.29 (Ethylacetat/Methanol/Essigsäure = 1000:4:1 (v/v/v), UV und CAM)

m_p = 113 - 114 °C

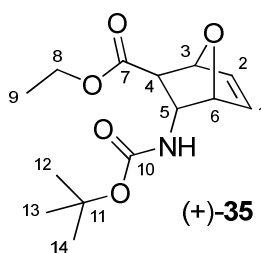
[α]_D²⁰ = -165 ° (c = 0.5, MeOH), e.e. = 97 %

HPLC (Methode_C): t_R = 11.02 min; e.e. = 97 %

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): δ = 6.68 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 1H, H-2), 6.44 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, 1H, H-1), 5.43 (s, 1H, H-3), 5.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 4.4$ Hz, 1H, H-6), 4.54 (s, 1H, NH), 4.19 (s, 1H, H-5), 2.24 (d, $^3J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, 1H, H-4), 1.43 (s, 9H, H-10, H-11, H-12).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): δ = 172.6 (C_q , C-7), 157.8 (C_q , C-8), 139.4 (C-2), 132.8 (C-1), 81.8 (C-3), 78.3 (C-6), 77.4 (C_q , C-9), 54.3 (C-5), 54.0 (C-4), 28.4 (C-10, C-11, C-12).

7.11.16. (1S,2R,3R,4R)-Ethyl-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((+)-35)



Vorschrift und Charakterisierung: M. E. Bunnage, T. Ganesh, I. B. Masesane, D. Orton, P. G. Steel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 239-242.

In einem 25 mL Rundkolben mit Magnetrührstäbchen wurden 100 mg (0.35 mmol, 1.0 eq) *N*-Boc-geschütztes DIELS-ALDER-Addukt (\pm)-35 vorlegt und in 4.0 mL Et_2O gelöst. Anschließend wurden 7.1 mL (0.71 mmol, 2.0 eq) eines 0.10 M $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Puffer sowie 400 μL PLE-Präzipitat als Suspension in einem Zuge zupipettiert und das farblose Zweiphasen-System für 48 h bei Raumtemperatur und 200 rps gerührt. Danach wurde die farblose, organische Phase mittels PASTEUR-Pipette abgehoben, sowie die farblose, wässrige Phase nochmals mit Et_2O (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Abschließend wurde das farblose, feste Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (4.7 g SiO_2 , 12.5 x 1.0 cm, Eluent: Cyclohexan/ Ethylacetat = 3:1 (v/v), R_f = 0.18) gereinigt, sowie das erhaltene farblose Pulver im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 41 mg (0.14 mmol, 41 % d. Th.), farbloses Pulver

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ [283.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$]

R_f = 0.28 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1 (v/v), UV und CAM)

m_p = 88 - 89 °C

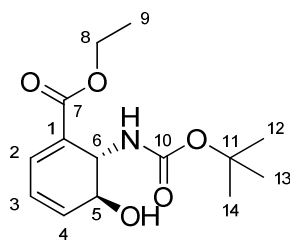
$[\alpha]_D^{20} = +164^\circ$ ($c = 1.0$, MeCN), *e.e.* = 99 %

HPLC-MS (Methode_C): $t_R = 10.31$ min, *e.e.* = 99 %

$^1\text{H-NMR}$ (300.36 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.58$ (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, 1H, H-2), 6.44 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, 1H, H-1), 5.10 (s, 1H, H-3), 5.04 (bs, 1H, H-6), 4.52 (bs, 1H, H-5), 4.29 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 1H, NH), 4.19 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 2H, H-8), 2.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, 1H, H-4), 1.41 (s, 9H, H-12, H-13, H-14) 1.26 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 3H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.53 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.0$ (C_q , C-7), 155.2 (C_q , C-10), 138.0 (C-2), 134.6 (C-1), 82.3 (C-3), 79.9 (C_q , C-11), 79.2 (C-6), 61.5 (C-8), 53.2 (C-5), 52.3 (C-4), 28.5 (C-12, C-13, C-14), 14.4 (C-9).

7.11.17. (5*S**,6*S**)-Ethyl-6-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-hydroxycyclohexyl-1,3-dienocarboxylat ((±)-42)



((±)-42

Vorschrift und Charakterisierung: I. B. Masesane, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, R. Mondal, P. G. Steel, *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, 2, No. 9; doi:10.1186/1860-5397-2-9.

In einem inertisierten 30 mL Schlenkgefäß mit Magnetrührstäbchen wurden unter Argon 2.8 mL (2.13 mmol, 3.0 eq) KHMDS-Lösung (**41**) (0.76 M in THF) vorgelegt und anschließend mit 4.2 mL trockenem THF verdünnt. Danach wurde diese hellgelbe Lösung im Aceton-/Trockeneisbad auf -50°C gekühlt. Währenddessen wurden in einem weiteren inertisierten 8 mL Schlenkgefäß mit Magnetrührstäbchen unter Argon 200 mg (0.71 mmol, 1.0 eq) *N*-Boc-geschütztes DIELS-ALDER-Addukt ((±)-**35**) in 2.0 mL trockenem THF gelöst. Anschließend wurde diese farblose Lösung jener auf -50°C gekühlten KHMDS-Lösung (**41**) unter Rühren in einem Zuge zupipettiert, sowie das Schlenkgefäß mit 1.0 mL trockenem THF nachgewaschen. Nach sofortiger Entfernung des Kältebades wurde die hellgelbe Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Dabei erfolgte ein Farbumschlag zu einer intensiv orangen Lösung, die exakt nach 10 min auf 40 mL EtOAc/EtOH (19:1 (v/v)) gegossen wurde. Danach wurde die orange, organische Phase mit gesättigter NaHCO_3 -

Lösung (2 x 20 mL) gewaschen, sowie restliches Produkt aus der hellgelben, trüben, wässrigen Lösung mittels EtOAc (2 x 20 mL) rückextrahiert. Die vereinigten hellgelben, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Abschließend wurde das gelbe, ölige Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (7.6 g SiO₂, 20.5 x 1.0 cm, Eluent: Cyclohexan/ Ethylacetat = 3:2 (v/v), R_f = 0.21) gereinigt, sowie das erhaltene hellgelbe Öl im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 16 mg (56 µmol, 8 % d. Th.), hellgelbes Öl

C₁₄H₂₁NO₅ [283.32 g.mol⁻¹]

R_f = 0.21 (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:2 (v/v), UV und CAM)

HPLC (Methode_1): t_R = 3.55 min

¹H-NMR (300.36 MHz, CDCl₃): δ = 7.18 (dd, ³J_{HH} = 4.2 Hz, ³J_{HH} = 1.4 Hz, 1H, H-2), 6.32-6.24 (m, 2H, H-3, H-4), 4.77 (dd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-6), 4.47 (bs, 1H, NH), 4.35 (bs, 1H, H-5), 4.24 (bs unter 2 x qd, diastereotope H-Atome, ²J_{HH} = 10.6 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, H-8, OH), 1.44 (s, 9H, H-12, H-13, H-14), 1.30 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, H-9).

¹³C-NMR (75.53 MHz, CDCl₃): δ = 68.2 (C-5), 61.1 (C-8), 50.5 (C-6), 28.5 (C-12, C-13, C-14), 14.3 (C-9).

Anmerkung: Fehlende Signale im ¹³C-NMR-Spektrum

8. Literaturverzeichnis

- [1] J. B. Laursen, J. Nielsen, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1663-1685.
- [2] E. G. Ahuja, P. Janning, M. Mentel, A. Graebisch, R. Breinbauer, W. Hiller, B. Costisella, L. S. Thomashow, D. V. Mavrodi, W. Blankenfeldt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17053-17061.
- [3] M. Mentel, E. G. Ahuja, D. V. Mavrodi, R. Breinbauer, L. S. Thomashow, W. Blankenfeldt, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2295-2304.
- [4] J. F. Parsons, F. Song, L. Parsons, K. Calabrese, E. Eisenstein, J. E. Ladner, *Biochemistry* **2004**, *43*, 12427-12435.
- [5] L. S. Pierson, E. A. Pierson, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2010**, *86*, 1659-1670.
- [6] Z. G. Ding, M. G. Li, J. Ren, J. Y. Zhao, R. Huang, Q. Z. Wang, X. L. Cui, H.J. Zhu, M. L. Wen, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2771-2776.
- [7] M. McDonald, D. V. Mavrodi, L. S. Thomashow, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9459-9460.
- [8] W. Blankenfeldt, A. P. Kuzin, T. Skarina, Y. Korniyenko, L. Tong, P. Bayer, P. Janning, L. S. Thomashow, D. V. Mavrodi, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* **2004**, *101*, 16431-16436.
- [9] G. W. Lau, H. Ran, F. Kong, D. J. Hassett, D. Mavrodi, *Infect. Immun.* **2004**, *72*, 4275-4278.
- [10] G. W. Lau, D. J. Hassett, H. Ran, F. Kong, *Trends Mol. Med.* **2004**, *10*, 599-606.
- [11] J. F. Parsons, K. Calabrese, E. Eisenstein, J. E. Ladner, *Biochemistry* **2003**, *42*, 5684-5693.
- [12] Y. Wang, S. E. Kern, D. K. Newman, *J. Bacteriol.* **2010**, *192*, 365-369.
- [13] A. Price-Whelan, L. E. P. Dietrich, D. K. Newman, *J. Bacteriol.* **2007**, *189*, 6372-6381.
- [14] L. E. P. Dietrich, A. Price-Whelan, A. Petersen, M. Whiteley, D. K. Newman, *Mol. Microbiol.* **2006**, *61*, 1308-1321.
- [15] D. G. Blackmond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4302-4320.
- [16] S. E. Scheppele, *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 511-532.
- [17] B. Schwartz, D. G. Drueckhammer, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9826-9830.
- [18] T. Sugimoto, E. T. Kaiser, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7750-7751.

- [19] D. H. Kim, Y. Jin, C. H. Ryu, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 2103-2108.
- [20] B. D. Davis, *J. Biol. Chem.* **1951**, *191*, 315-326.
- [21] R. E. Carter, J. H. Richards, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 495-496.
- [22] R. C. Millican, *Biochim. Biophys. Acta* **1962**, *57*, 407-409.
- [23] W. M. Ingledew, J. J. Campbell, *Can. J. Microbiol.* **1969**, *15*, 535-541.
- [24] A. R. Knaggs, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 334-355.
- [25] D. H. Calhoun, M. Carson, R. A. Jensen, *J. Gen. Microbiol.* **1972**, *72*, 581-583.
- [26] R. P. Longley, J. E. Halliwell, J. J. Campbell, W. M. Ingledew, *Can. J. Microbiol.* **1972**, *18*, 1357-1363.
- [27] M. Podojil, N. N. Gerber, *Biochemistry* **1970**, *9*, 4616-4618.
- [28] R. B. Herbert, F. G. Holliman, P. N. Ibberson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, *6*, 355-356.
- [29] U. Hollstein, L. G. Marshall, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3510-3514.
- [30] G. R. Clemo, J. McIlwain, *J. Chem. Soc.* **1938**, 479-483.
- [31] U. Hollstein, D. A. McCamey, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3415-3417.
- [32] R. B. Herbert, F. G. Holliman, J. B. Sheridan, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 639-642.
- [33] U. Hollstein, D. L. Mock, R. R. Sibbitt, U. Roisch, F. Lingens, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2987-2990.
- [34] D. W. Essar, L. Eberly, A. Hadero, I. P. Crawford, *J. Bacteriol.* **1990**, *172*, 884-900.
- [35] J. F. Dubern, S. P. Diggle, *Mol. BioSyst.* **2008**, *4*, 882-888.
- [36] J. M. Ferrow, E. C. Pesci, *J. Bacteriol.* **2007**, *189*, 3425-3433.
- [37] L. S. Pierson, III, L. S. Thomashow, *Mol. Plant-Microbe Interact.* **1992**, *5*, 330-339.
- [38] L. S. Pierson, III, T. Gaffney, S. Lam, F. Gong, *FEMS Microbiol. Lett.* **1995**, *134*, 299-307.
- [39] D. V. Mavrodi, V. N. Ksenzenko, R. F. Bonsall, R. J. Cook, A. M. Boronin, L. S. Thomashow, *J. Bacteriol.* **1998**, *180*, 2541-2548.

- [40] D. V. Mavrodi, R. F. Bonsall, S. M. Delaney, M. J. Soule, G. Phillips, L. S. Thomashow, *J. Bacteriol.* **2001**, *183*, 6454-6465.
- [41] S. R. Giddens, Y. Feng, J. K. Mahanty, *Mol. Microbiol.* **2002**, *45*, 769-783.
- [42] Y. Haagen, K. Gluck, K. Fay, B. Kammerer, B. Gust, L. Heide, *ChemBioChem* **2006**, *7*, 2016-2027.
- [43] O. Sahel, B. Gust, B. Boll, H. P. Fiedler, L. Heide, *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 14439-14447.
- [44] D. A. Fitzpatrick, *J. Mol. Evol.* **2009**, *68*, 171-185.
- [45] M. McDonald, D. V. Mavrodi, L. S. Thomashow, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9459-9460.
- [46] H. J. Abken, M. Tietze, J. Brodersen, S. Baumer, U. Beifuss, U. Deppenmeier, *J. Bacteriol.* **1998**, *180*, 2027-2032.
- [47] U. Deppenmeier, A. Johann, T. Hartsch, R. Merkl, R. A. Schmitz, R. Martinez-Arias, A. Henne, A. Wiezer, S. Baumer, C. Jacobi, H. Bruggermann, T. Lienard, A. Christmann, M. Bomerke, S. Steckel, A. Bhattacharyya, A. Lykidis, R. Overbeek, H. P. Klenk, R. P. Gunsalus, H. J. Fritz, G. Gottschalk, *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, *4*, 453-461.
- [48] J. F. Parsons, K. Calabrese, E. Eisenstein, J. E. Ladner, *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2004**, *60*, 2110-2113.
- [49] S. M. Bachrach, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5414-5421.
- [50] B. A. Hess Jr., J. E. Baldwin, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6025-6033.
- [51] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781-853.
- [52] J. E. Baldwin, A. S. Raghavan, B. A. Hess Jr., L. Smentek, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14854-14862.
- [53] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2511-2513.
- [54] J. E. Baldwin, B. R. Chapman, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 377-380.
- [55] Y. Itou, S. Mori, T. Udagawa, M. Tachikawa, T. Ishimoto, U. Nagashima, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 261-267.

- [56] C. Dehnhardt, M. McDonald, S. Lee, H. G. Floss, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10848-10849.
- [57] J. Wolinsky, B. Chollar, M. D. Baird, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2775-2779.
- [58] B. A. Hess Jr., L. J. Schaad, J. Pancir, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 149-154.
- [59] N. J. Saettel, O. Wiest, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2331-2336.
- [60] C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 664-675.
- [61] W. R. Roth, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 1009-1013.
- [62] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
- [63] M. S. DeClue, K. K. Baldrige, D. E. Künzler, P. Kast, D. Hilvert, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15002-15003.
- [64] Y. Li, A. I. D. Alanine, R. A. Vishwakarma, S. Balachandran, F. J. Leeper, A. R. Battersby, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, *21*, 2507-2508.
- [65] L. W. Shipman, D. Li, C. A. Roessner, A. I. Scott, J. C. Sacchettini, *Structure* **2001**, *9*, 587-596.
- [66] K. Auclair, A. Sutherland, J. Kennedy, D. J. Witter, J. P. Van den Heever, C. R. Hutchinson, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11519-11520.
- [67] T. Ose, K. Watanabe, T. Mie, M. Honma, H. Watanabe, M. Yao, H. Oikawa, I. Tanaka, *Nature* **2003**, *422*, 185-189.
- [68] E. M. Stocking, R. M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3078-3115.
- [69] J. V. Gray, D. Eren, J. R. Knowles, *Biochemistry* **1990**, *29*, 8872-8878.
- [70] J. V. Gray, J. R. Knowles, *Biochemistry* **1994**, *33*, 9953-9959.
- [71] J. Atzrodt, V. Derdau, T. Fey, J. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7744-7765.
- [72] F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4009-4092.
- [73] M. R. Chapelle, B. B. Kent, J. R. Jones, S. Y. Lu, A. D. Morgan, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5117-5118.
- [74] V. Derdau, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8889-8893.

- [75] J. L. Kiplinger, T. G. Richmond, C. E. Osterberg, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 373-431.
- [76] N. M. Yoon, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 843-848.
- [77] F. A. Khan, B. Prabhudas, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9289-9292.
- [78] W. W. Cleland, *Bioorg. Chem.* **1987**, *15*, 283-302.
- [79] J. A. Krauser, F. P. Guengerich, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 19496-19506.
- [80] G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334-338.
- [81] S. Simon, M. Duran, J. J. Dannenberg, *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 11024-11031.
- [82] S. F. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553-566.
- [83] M. E. Bunnage, T. Ganesh, I. B. Masesane, D. Orton, P. G. Steel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 239-242.
- [84] I. B. Masesane, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, R. Mondal, P. G. Steel, *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2*, No. 9; doi:10.1186/1860-5397-2-9.
- [85] R. N. Bwire, R. R. Majinda, I. B. Masesane, P. G. Steel, *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, 105-112.
- [86] K. Inoue, A. Sawada, I. Shibata, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 906-907.
- [87] R. Bloch, E. Guibe-Jampel, C. Girard, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4087-4090.
- [88] C. M. Schueller, D. D. Manning, L. L. Kiessling, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8853-8856.
- [89] F. Brion, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5299-5302.
- [90] M. A. Raheem, J. R. Nagireddy, R. Durham, W. Tam, *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 2138-2146.
- [91] H. D. Verkruisje, M. A. Keegstra, L. Brandsma, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1047-1049.
- [92] M. A. Keegstra, A. J. Klomp, L. Brandsma, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 3371-3374.
- [93] J. K. Addo, P. Teesdale-Spittle, J. O. Hoberg, *Synthesis* **2005**, *12*, 1923-1925.
- [94] S. Mukherjee, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1024-1027.
- [95] K. Itoh, K. Kitoh, A. Sera, *Heterocycles* **1999**, *51*, 243-248.

- [96] W. Kutzelnigg, U. Fleischer, M. Schindler, *The IGLO-Method: Ab Initio Calculation and Interpretation of NMR Chemical Shifts and Magnetic Susceptibilities*, Springer, Heidelberg, **1990**, 23.
- [97] T. S. Lin, J. H. Yang, M. C. Liu, J. L. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2727-2730.
- [98] K. Ravindar, M. S. Reddy, L. Lindqvist, J. Pelletier, P. Deslongchamps, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1269-1284.
- [99] F. A. Khan, J. Dash, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4556-4559.
- [100] E. Kawashima, Y. Terui, R. Kodama, K. Yokozeki, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3161-3165.
- [101] J. M. Keith, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 5-26.
- [102] I. H. Kim, C. Morisseau, T. Watanabe, B. D. Hammock, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2110-2122.
- [103] J. Åhman, P. Somfai, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 2301-2303.
- [104] R. E. Ireland, R. S. Meissner, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4566-4568.
- [105] 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, V. Bakken, 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, and J. A. Pople, Gaussian 03, Revision E.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- [106] G. Schaftenaar, J. H. Noordik, *J. Comput.-Aided Mol. Design* **2000**, 14, 123-134.
- [107] U. Varetto, Molekel 5.4.0.8, Swiss National Supercomputing Centre: Manno, Switzerland, **2006**.

[108] Chemcraft zu finden unter: <http://www.chemcraftprog.com>.

9. Abkürzungsverzeichnis

Analytische Methoden

APT	Attached Proton Test
COSY	Correlation Spectroscopy
DC	Dünnschichtchromatographie
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
GC	Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
LC-MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie
NMR	magnetische Kernresonanz (nuclear magnetic resonance)
bd	breites Dublett
bs	breites Singulett
d	Dublett
dd	Dublett eines Dubletts
m	Multiplett
q	Quartett
qd	Quartett eines Dubletts
s	Singulett
t	Triplett

$[\alpha]_D^{20}$	spezifische Drehung bei 20 °C
BP	Basispeak
δ	chemische Verschiebung in ppm (parts per million)
<i>e.e.</i>	Enantiomerenüberschuss
Hz	Hertz
IR	infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
λ	Wellenlänge
MHz	Megahertz
min	Minute/Minuten
M^+	Molekülpeak
<i>m/z</i>	Masse-Ladungs-Verhältnis
nm	Nanometer
R_f	Retentionsfaktor
t_R	Retentionszeit
UV	ultraviolett
v/v	Verhältnis Volumen zu Volumen
v/v/v	Verhältnis Volumen zu Volumen zu Volumen
w/w	Verhältnis Masse zu Masse

Chemische Formeln

Ac	Acetyl
Ad	Adamantan
ADIC	2-Amino-2-desoxyisochorisminsäure

ADP	Adenosindiphosphat
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
ATP	Adenosintriphosphat
Boc	<i>tertiär</i> -Butyloxycarbonyl
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
1-BrAd	1-Bromadamantan
CAM	Cerammoniummolybdat
Cy	Cyclohexyl
CyNH ₂	Cyclohexylamin
CyNHBoc	<i>tert</i> -Butylcyclohexylcarbamat
CyNO ₂	Nitrocyclohexan
DCM	Dichlormethan
DHHA	<i>trans</i> -2,3-Dihydro-3-hydroxyanthranilsäure
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	(4-Dimethylamino)pyridin
DMF	Dimethylformamid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid
EPSP	5-Enolpyruvylshikimisäure-3-phosphat
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
FMN	Flavin-Mononukleotid
Gln	Glutamin

Glu	Glutamat
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeNO ₂	Nitromethan
MeOH	Methanol
MsCl	Methansulfonylchlorid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
OAc	Acetat
PCA	Phenazin-1-carbonsäure
PDC	Phenazin-1,6-dicarbonensäure
PEP	Phosphoenolpyruvat
PLE	Schweineleberesterase
TBTD	Tributylzinndeuterid
TBTH	Tributylzinnhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan

Sonstige

Abb.	Abbildung
AE	Aktivierungsenergie

aE	anionisch Edukt
aEW	anionisch Edukt Wasser
aP	anionisch Produkt
aPW	anionisch Produkt Wasser
aU	anionisch Übergangszustand
aUW	anionisch Übergangszustand Wasser
Å	Ångström
b _p	Siedepunkt
ber.	berechnet
BSSE	Basissatzsuperpositionsfehler
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration
cm	Zentimeter
d	Tag
dest.	destilliert
DFT	Dichtefunktionaltheorie
ΔG	freie Enthalpie
d. Th.	der Theorie
E	Enantioselektivität
EP	Enantiomerenpaar
eq	Äquivalente
<i>et al.</i>	et alii (übersetzt: und andere)
eV	Elektronenvolt
exp.	experimentell

°	Grad
g	Gramm
°C	Grad Celsius
h	Stunde/Stunden
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
ICTM	Institut für Chemische Technologie von Materialien
IMB	Institut für Molekulare Biotechnologie
kE	kationisch Edukt
kEW	kationisch Edukt Wasser
kJ	Kilojoule
korr.	Korrigiert
kP	kationisch Produkt
kPW	kationisch Produkt Wasser
kU	kationisch Übergangszustand
kUW	kationisch Übergangszustand Wasser
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
M	Molar
μL	Mikroliter
μm	Mikrometer
mbar	Millibar
mg	Milligramm
mL	Milliliter
mmol	Millimol
μmol	Mikromol

m_p	Schmelzpunkt
nE	neutral Edukt
nEW	neutral Edukt Wasser
nm	Nanometer
nP	neutral Produkt
nPW	neutral Produkt Wasser
nU	neutral Übergangszustand
nUW	neutral Übergangszustand Wasser
NProd.	Nebenprodukt
%	Prozent
pH	pH-Wert
pK_a	Gleichgewichtskonstante
ppm	parts per million
Prod.	Produkt
rps	round per second
RT	Raumtemperatur
solv.	solvatisiert
Tab.	Tabelle
<i>tert</i>	<i>tertiär</i>
TS	Übergangszustand
usw.	und so weiter
zEW	zwitterionisch Edukt Wasser
zPW	zwitterionisch Produkt Wasser
zUW	zwitterionisch Übergangszustand Wasser

10. Danksagung

An dieser Stelle gilt mein ganz besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Rolf Breinbauer für die Bereitstellung der interessanten, aber auch herausfordernden Themenstellung, sowie für dessen wegweisende Ideen, die einen geradlinigen Fortgang meiner Masterarbeit sicherten. Durch die Verknüpfung zwischen organischer Synthese und quantenmechanischen Berechnungen konnte er zusätzlich meine beiden größten chemischen Interessen in einem Thema vereinigen.

Weiters möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Michaela Flock für ihre zuverlässige Unterstützung hinsichtlich der durchgeführten quantenmechanischen Berechnungen bedanken. Durch ihr Wissen und ihre Erfahrung brachte sie mich auf den richtigen Weg zur Lösung der gestellten Aufgaben. Außerdem gelang es ihr durch anregende Diskussionen hervorragend, mich zusätzlich für die theoretische Chemie zu begeistern.

Großer Dank gilt dem gesamten Arbeitskreis für die freundliche Aufnahme und das entspannte Arbeitsklima, sowie der Arbeitsgruppe um Herrn Prof. Dr. Hansjörg Weber für die Aufzeichnung einzelner NMR-Spektren und seine anregenden Diskussionen zur Aufklärung diffiziler spektroskopischer Problemstellungen.

Bedanken möchte ich mich bei Hannah Rutledge, meiner Austauschstudentin aus den Vereinigten Staaten von Amerika, für ihre tatkräftige Unterstützung während ihrer Praktikumszeit. Durch ihre Hilfe war es möglich, zeitgleich verschiedene Teilabschnitte der durchgeführten Synthesesequenz zu bearbeiten und dadurch einen schnelleren Überblick über die Schwierigkeiten einzelner Stufen zu erlangen.

Vielen Dank an Herrn Prof. Dr. Harald Pichler (IMB, TU Graz) für die Bereitstellung der Schweineleberesterase (PLE), mit deren Hilfe die kinetische Racemattrennung erfolgreich durchgeführt werden konnte, sowie an Herrn Prof. Dr. Robert Saf und seiner Arbeitsgruppe für die Aufzeichnung der hochaufgelösten Massen.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern für ihre moralische, aber auch finanzielle Unterstützung. Durch ihre aufbauenden Worte lieferten sie mir zusätzlich den Ansporn und die Energie für einen erfolgreichen und termingerechten Abschluss meines Studiums.

Bedanken möchte ich mich bei meinem Bruder Christian für seine gekonnten Ablenkungen, die mich kurz vom ermüdenden Studium und Freizeitstress abschalten ließen. Dadurch wurde es einfacher, mit neuer Kraft an unterschiedliche Problemstellungen heranzugehen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Freundin Melanie für ihre zuverlässige Unterstützung während eines großen Teils meines Studiums bedanken. Durch ihren Beistand und ihre Zusammenarbeit konnten wir gemeinsam nicht nur stressige Situationen im Studium einfacher meistern, sondern auch unsere spärliche Freizeit miteinander genießen. Zusätzlich gelang es ihr hervorragend, mich für triste Prüfungen aufs Neue zu motivieren.

11. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen/Hilfsmittel nicht benutzt, und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommene Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 17.8.2011

Markus Seybold

(Unterschrift)

12. Anhang

Tab. 16: Vergleich zwischen experimentellen und mittels mPW1PW91^[60] und IGLO-II-Basissätzen^[96] berechneten chemischen Verschiebungen δ und Kopplungskonstanten J in ¹H-NMR-Spektrum für Enantiomerenpaar EP1 (\pm)-**19**; TMS: $\delta(^1\text{H-NMR}) = 37.87$ ppm berechnet mittels mPW1PW91^[60] und IGLO-II-Basissatz^[96]

Eintrag	Zuordnung	experimentell			berechnet		
		δ / ppm	J / Hz		δ / ppm	J / Hz	
1	H-1	6.6	5.6	1.7	7.0	6.2	2.2
2	H-2	6.5	5.4	-	6.4	6.2	-
3	H-6	5.3	4.8	1.5	4.9	4.5	2.2
4	H-4	5.1	3.3	-	4.3	4.0	-
5	H-8	4.2	7.1	-	3.9	6.8	-
6	H-5	4.0	4.8	3.6	3.9	4.5	4.0
7	H-9	1.2	7.2	-	1.2	6.8	-

Tab. 17: Vergleich zwischen experimentellen und mittels mPW1PW91^[60] und IGLO-II-Basissätzen^[96] berechneten chemischen Verschiebungen δ und Kopplungskonstanten J in ¹³C-NMR-Spektrum für Enantiomerenpaar EP1 (\pm)-**19**; TMS: $\delta(^{13}\text{C-NMR}) = 186.96$ ppm berechnet mittels mPW1PW91^[60] und IGLO-II-Basissatz^[96]

Eintrag	Zuordnung	experimentell	berechnet
		δ / ppm	δ / ppm
1	C-7	167.8	176.2
2	C-1	140.1	150.8
3	C-2	138.8	147.1
4	C-3	90.6	109.3
5	C-4	90.5	95.0
6	C-6	78.6	81.3
7	C-8	62.4	65.3
8	C-5	52.6	57.5
9	C-9	14.3	14.4

Tab. 18: Vergleich zwischen experimentellen und mittels mPW1PW91^[60] und IGLO-II-Basissätzen^[96] berechneten chemischen Verschiebungen δ und Kopplungskonstanten J in ¹H-NMR-Spektrum für Enantiomerenpaar EP2 (\pm)-**20**; TMS: $\delta(^1\text{H-NMR}) = 37.87$ ppm berechnet mittels mPW1PW91^[60] und IGLO-II-Basissatz^[96]

Eintrag	Zuordnung	experimentell			berechnet		
		δ / ppm	J / Hz		δ / ppm	J / Hz	
1	H-2	6.7	5.4	-	6.7	6.3	-
2	H-1	6.4	5.7	1.8	6.6	6.3	2.1
3	H-5	5.6	4.8	3.3	5.3	4.9	3.3
4	H-6	5.4	5.1	1.5	5.1	4.9	2.1
5	H-8	4.3	10.8	7.1	4.1	-12.3	6.9
6	H-4	3.5	3.6	-	3.1	3.3	-
7	H-9	1.4	7.1	-	1.3	6.9	-

Tab. 19: Vergleich zwischen experimentellen und mittels mPW1PW91^[60] und IGLO-II-Basissätzen^[96] berechneten chemischen Verschiebungen δ und Kopplungskonstanten J in ¹³C-NMR-Spektrum für Enantiomerenpaar EP2 (\pm)-**20**; TMS: $\delta(^{13}\text{C-NMR}) = 186.96$ ppm berechnet mittels mPW1PW91^[60] und IGLO-II-Basissatz^[96]

Eintrag	Zuordnung	experimentell	berechnet
		δ / ppm	δ / ppm
1	C-7	168.3	174.7
2	C-2	143.3	153.0
3	C-1	135.2	144.5
4	C-3	91.2	110.5
5	C-5	85.8	90.9
6	C-6	78.0	81.1
7	C-8	62.7	65.1
8	C-4	54.6	57.9
9	C-9	14.5	14.9

Tab. 20: Vergleich zwischen experimentellen und mittels mPW1PW91^[60] und IGLO-II-Basissätzen^[96] berechneten chemischen Verschiebungen δ und Kopplungskonstanten J in ¹H-NMR-Spektrum für Enantiomerenpaar EP3 (\pm)-**21**; TMS: $\delta(^1\text{H-NMR}) = 37.87$ ppm berechnet mittels mPW1PW91^[60] und IGLO-II-Basissatz^[96]; n.d.: nicht detektiert

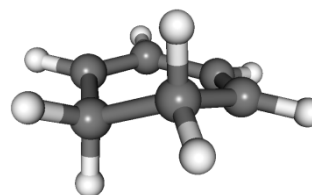
Eintrag	Zuordnung	experimentell			berechnet		
		δ / ppm	J / Hz		δ / ppm	J / Hz	
1	H-1	6.6	5.7	-	7.1	6.2	-
2	H-2	6.5	5.6	2.0	6.4	6.2	2.4
3	H-3	5.5	2.1	n.d.	4.8	2.4	0.3
4	H-4	4.8	3.0	n.d.	3.9	4.1	0.3
5	H-8	4.2	10.7	7.1	3.9	-12.4	6.9
6	H-5	4.1	3.0	-	4.2	4.1	-
7	H-9	1.3	7.1	-	1.2	6.9	-

Tab. 21: Vergleich zwischen experimentellen und mittels mPW1PW91^[60] und IGLO-II-Basissätzen^[96] berechneten chemischen Verschiebungen δ und Kopplungskonstanten J in ¹³C-NMR-Spektrum für Enantiomerenpaar EP3 (\pm)-**21**; TMS: $\delta(^{13}\text{C-NMR}) = 186.96$ ppm berechnet mittels mPW1PW91^[60] und IGLO-II-Basissatz^[96]

Eintrag	Zuordnung	experimentell	berechnet
		δ / ppm	δ / ppm
1	C-7	167.8	176.6
2	C-1	142.7	155.1
3	C-2	134.0	138.0
4	C-4	88.4	94.5
5	C-6	87.8	107.7
6	C-3	82.9	89.4
7	C-8	62.6	65.4
8	C-5	57.7	58.8
9	C-9	14.3	14.6

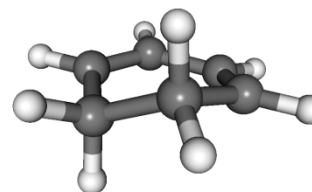
Edukt Cyclohexadien (**3**) berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*:[60]

```
scf done: -233.371077
C  1.896866 -1.574985  0.177872
C  1.010108 -0.880308 -0.553630
C  0.044822  0.006235  0.095732
C -0.176708 -0.079640  1.417684
C  0.540985 -1.116402  2.239264
C  1.930335 -1.419082  1.674298
H  2.639709 -2.205712 -0.303542
H  1.010073 -0.949633 -1.638008
H -0.504221  0.718559 -0.513961
H -0.064452 -2.037978  2.242521
H  2.617356 -0.593097  1.922524
H  2.343833 -2.313514  2.151507
H  0.620548 -0.800343  3.284510
H -0.920657  0.550880  1.897726
```



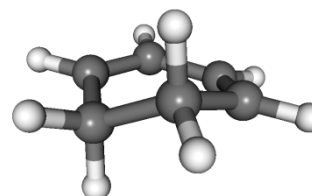
Edukt Cyclohexadien (**3**) berechnet mittels mPW1PW91/6-311+G*:[60]

```
scf done: -233.410174
C  1.894896 -1.573083  0.178516
C  1.010496 -0.881145 -0.550007
C  0.046429  0.004109  0.098680
C -0.175110 -0.081292  1.415986
C  0.541650 -1.115537  2.237187
C  1.928351 -1.418584  1.672770
H  2.637287 -2.201787 -0.303473
H  1.011213 -0.950910 -1.633188
H -0.502292  0.716381 -0.509365
H -0.064339 -2.034573  2.242692
H  2.616411 -0.595805  1.920714
H  2.342581 -2.310908  2.149122
H  0.619963 -0.800720  3.280979
H -0.918939  0.548834  1.893884
```



Edukt Cyclohexadien (**3**) berechnet mittels MP2/6-31+G*:

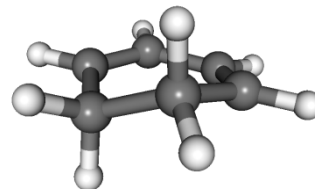
```
scf done: -232.607802
C  1.889532 -1.593820  0.186835
C  0.997780 -0.894778 -0.552926
C  0.058147  0.018801  0.098628
C -0.162256 -0.069349  1.430837
C  0.533030 -1.141144  2.229924
C  1.936775 -1.392762  1.679501
H  2.618812 -2.244529 -0.292750
H  0.976264 -0.993995 -1.636584
H -0.466501  0.758425 -0.503305
H -0.055184 -2.072356  2.167373
H  2.577204 -0.522781  1.903212
H  2.391431 -2.256978  2.176834
H  0.583055 -0.868734  3.290211
H -0.889492  0.578981  1.916706
```



Edukt Cyclohexadien (**3**) berechnet mittels B3LYP/6-31+G*.^[50,62]

scf done: -233.418936

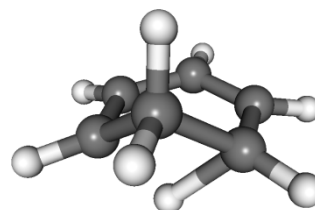
C	1.903272	-1.570017	0.169106
C	1.016705	-0.872342	-0.560002
C	0.034309	0.002130	0.090546
C	-0.187546	-0.079544	1.412838
C	0.541627	-1.107004	2.249192
C	1.932894	-1.432429	1.674778
H	2.654287	-2.192333	-0.312763
H	1.023609	-0.928344	-1.646298
H	-0.523910	0.704491	-0.524520
H	-0.068075	-2.026304	2.282255
H	2.638453	-0.625539	1.937564
H	2.327006	-2.342320	2.142438
H	0.635626	-0.769511	3.288032
H	-0.939662	0.544045	1.891330



Übergangszustand Cyclohexadien (**3**) berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

scf done: -233.302651

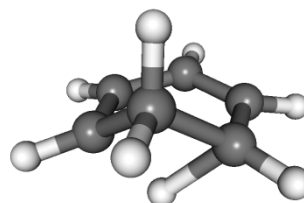
C	-0.077840	-0.375562	0.295094
C	-0.020423	-0.355588	1.704462
C	1.342316	-0.047457	2.295557
C	1.410593	1.358381	1.729760
C	1.440174	1.442726	0.321850
C	0.778471	0.463094	-0.419571
H	-0.739170	-0.946077	2.270589
H	1.303854	-0.031557	3.386847
H	1.854922	2.161151	2.316189
H	1.816017	2.336865	-0.167760
H	0.743650	0.508019	-1.503052
H	-0.883362	-0.896029	-0.215501
H	2.150322	-0.717151	1.965591
H	-0.037753	1.110734	1.876702



Übergangszustand Cyclohexadien (**3**) berechnet mittels mPW1PW91/6-311+G*.^[60]

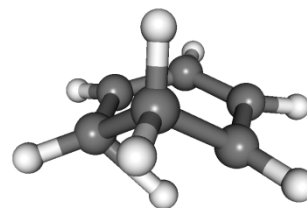
scf done: -233.341591

C	-0.075493	-0.373609	0.296968
C	-0.017938	-0.356289	1.702708
C	1.341750	-0.047019	2.294300
C	1.411818	1.356044	1.727861
C	1.438763	1.440136	0.323645
C	0.779859	0.461926	-0.415832
H	-0.736964	-0.944941	2.267532
H	1.301932	-0.029800	3.383639
H	1.854337	2.158676	2.313090
H	1.811633	2.334226	-0.165546
H	0.741699	0.509677	-1.497861
H	-0.881401	-0.891459	-0.213011
H	2.148883	-0.716130	1.967572
H	-0.037106	1.110110	1.871691



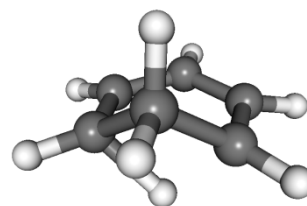
Übergangszustand Cyclohexadien (**3**) berechnet mittels MP2/6-31+G*:

```
scf done: -232.540274
C -0.078700 -0.381598 0.297410
C -0.030760 -0.347431 1.712337
C 1.341777 -0.047031 2.287503
C 1.400439 1.366883 1.737642
C 1.446092 1.444809 0.324377
C 0.790223 0.453407 -0.417404
H -0.749283 -0.940996 2.279909
H 1.324037 -0.048301 3.380815
H 1.847665 2.169785 2.325923
H 1.815101 2.342355 -0.169183
H 0.769213 0.487017 -1.503840
H -0.888480 -0.896416 -0.216965
H 2.142141 -0.709877 1.923110
H -0.047696 1.118942 1.895123
```



Übergangszustand Cyclohexadien (**3**) berechnet mittels B3LYP/6-31+G*.^[50,62]

```
scf done: -233.347294
C -0.080719 -0.377586 0.290073
C -0.023740 -0.362549 1.702358
C 1.342041 -0.047255 2.301965
C 1.415456 1.363350 1.728522
C 1.441106 1.446531 0.317396
C 0.770571 0.470129 -0.424086
H -0.735683 -0.965742 2.265360
H 1.296143 -0.025842 3.394190
H 1.874657 2.161599 2.311336
H 1.822897 2.338483 -0.174020
H 0.731308 0.519091 -1.508439
H -0.882965 -0.903349 -0.222564
H 2.154723 -0.720199 1.985758
H -0.044023 1.114889 1.888907
```

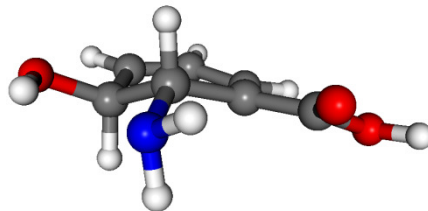


nE1 berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```

scf done: -552.446736
C   2.045186  -1.326472  1.491692
C   1.886812  -1.591864  0.184181
C   0.954610  -0.810067 -0.610912
C   0.042801  0.006764 -0.033260
C  -0.036780  0.088675  1.484000
C   1.341413  -0.157154  2.101363
C  -1.019146  0.632800 -0.832685
O  -0.774148  0.646616 -2.161425
N  -0.534977  1.318448  2.088370
O   1.232173 -0.316203  3.493824
O  -2.048885  1.095191 -0.374672
H   2.737492 -1.880420  2.118514
H   2.450975 -2.381703 -0.301584
H   0.957016 -0.931986 -1.689483
H  -1.554953  1.046468 -2.577745
H  -0.700313 -0.720177  1.827718
H  -0.020399  2.118040  1.725409
H  -1.505798  1.464887  1.830660
H   0.597659  0.367029  3.773558
H   1.961721  0.737248  1.877614

```

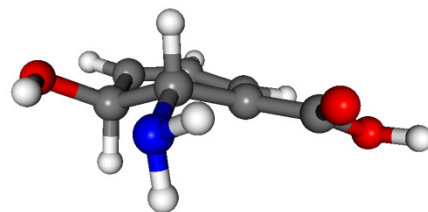


nE1 berechnet mittels mPW1PW91/6-311+G*.^[60]

```

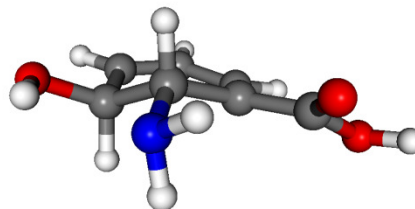
scf done: -552.567803
C   1.884238  -1.586582  0.185103
C   0.953924  -0.804774 -0.608746
C   0.043059  0.007253 -0.033082
C  -0.036010  0.091237  1.481917
C   1.337813  -0.159844  2.100338
C   2.041058  -1.324749  1.488950
C  -1.020820  0.629611 -0.830211
O  -2.049283  1.079546 -0.374668
N  -0.528180  1.323824  2.084170
O   1.226407 -0.322279  3.489537
O  -0.772775  0.647880 -2.155436
H   2.732239 -1.879296  2.114128
H   2.448780 -2.374874 -0.300050
H   0.956009 -0.924490 -1.686143
H  -1.547393  1.035875 -2.580864
H  -0.701891 -0.713242  1.826466
H  -0.018253  2.119738  1.715097
H  -1.498995  1.468562  1.839269
H   0.603943  0.358984  3.779001
H   1.958591  0.733741  1.880360

```



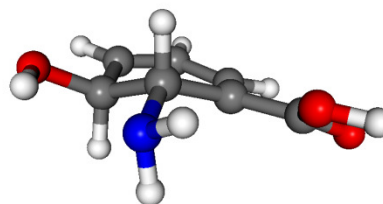
nE1 berechnet mittels MP2/6-31+G*:

```
scf done: -550.955859
C  1.871512  -1.619024  0.190262
C  0.952239  -0.826816  -0.616544
C  0.046681  0.003210  -0.030310
C -0.032846  0.076448  1.485268
C  1.357410  -0.135890  2.080369
C  2.040520  -1.333309  1.501177
C -1.026144  0.623107  -0.827244
O -2.115920  0.969999  -0.376726
N -0.548996  1.310061  2.085128
O  1.270869  -0.273689  3.493825
O -0.709109  0.770868  -2.146051
H  2.724840  -1.889179  2.138592
H  2.411109  -2.437991  -0.279655
H  0.956201  -0.943779  -1.698082
H -1.513802  1.131765  -2.576425
H -0.676872  -0.746435  1.838665
H -0.052197  2.118415  1.704442
H -1.532863  1.433387  1.847999
H  0.626720  0.413530  3.770679
H  1.963109  0.761442  1.829764
```



nE2 berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```
scf done: -552.444518
C  1.995333  -1.382209  1.503353
C  1.844604  -1.609172  0.188048
C  0.964880  -0.762626  -0.598515
C  0.081897  0.084261  -0.020213
C -0.014267  0.143707  1.497906
C  1.342473  -0.191058  2.126510
C -0.877949  0.756282  -0.916726
O -1.976061  1.223165  -0.269094
N -0.437124  1.390786  2.127989
O  1.205141  -0.371860  3.513818
O -0.758648  0.881614  -2.117553
H  2.649927  -1.982206  2.128203
H  2.374830  -2.415184  -0.309062
H  0.969959  -0.848883  -1.681290
H -2.549867  1.605221  -0.954112
H -0.726677  -0.629462  1.825102
H  0.102885  2.171156  1.761041
H -1.409300  1.587962  1.919655
H  0.621171  0.351643  3.801810
H  2.010687  0.674453  1.929621
```

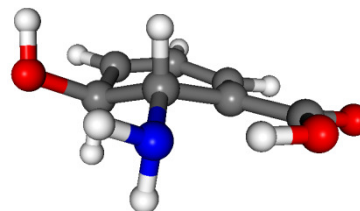


nE3 berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```

scf done: -552.444518
C  1.995333  -1.382209  1.503353
C  1.844604  -1.609172  0.188048
C  0.964880  -0.762626  -0.598515
C  0.081897  0.084261  -0.020213
C  -0.014267  0.143707  1.497906
C  1.342473  -0.191058  2.126510
C  -0.877949  0.756282  -0.916726
O  -1.976061  1.223165  -0.269094
N  -0.437124  1.390786  2.127989
O  1.205141  -0.371860  3.513818
O  -0.758648  0.881614  -2.117553
H  2.649927  -1.982206  2.128203
H  2.374830  -2.415184  -0.309062
H  0.969959  -0.848883  -1.681290
H  -2.549867  1.605221  -0.954112
H  -0.726677  -0.629462  1.825102
H  0.102885  2.171156  1.761041
H  -1.409300  1.587962  1.919655
H  0.621171  0.351643  3.801810
H  2.010687  0.674453  1.929621

```

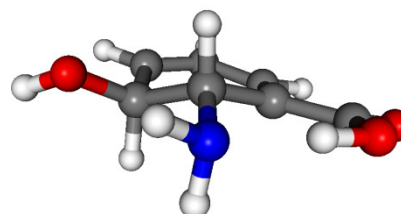


nE4 berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```

scf done: -552.444404
C  1.188731  -0.087762  2.129151
C  1.938741  -1.267549  1.575061
C  1.860134  -1.551292  0.266028
C  0.984966  -0.779486  -0.603375
C  0.045325  0.050350  -0.108281
C  -0.133386  0.136419  1.398718
C  -0.901964  0.693823  -1.086184
O  -0.773266  0.556695  -2.282877
N  -0.795753  1.375491  1.812944
O  0.858937  -0.213001  3.503314
O  -1.902313  1.407766  -0.569726
H  2.598549  -1.818707  2.240711
H  2.450514  -2.352835  -0.167422
H  1.046122  -0.902125  -1.680107
H  -1.766772  1.499102  0.417563
H  -0.806350  -0.683127  1.698496
H  -0.150283  2.161037  1.756247
H  -1.084694  1.299761  2.783420
H  1.667790  -0.216867  4.030394
H  1.813730  0.814930  1.980959

```

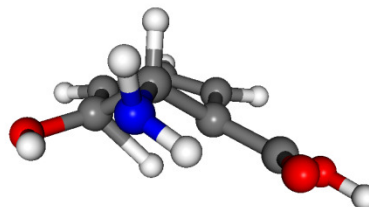


nU1 berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```

scf done: -552.386934
C  0.689390  -1.479917  -0.258394
C  -0.062130  -0.404878  0.288693
C  -0.048037  -0.351067  1.819701
C  1.448907  -0.047418  1.914951
C  2.321193  -1.037531  1.419543
C  1.862862  -1.853072  0.383380
C  -1.176985  0.169608  -0.492322
O  -1.084857  -0.084472  -1.811777
N  -0.770063  0.741753  2.455787
O  1.830086  0.798858  2.891601
O  -2.083511  0.852694  -0.046267
H  3.350379  -1.070853  1.762560
H  2.499736  -2.626244  -0.031978
H  0.443287  -1.867513  -1.239979
H  -1.839834  0.361301  -2.229812
H  -0.304716  -1.320821  2.272949
H  -1.402121  1.191198  1.797296
H  -1.334719  0.392848  3.220587
H  0.997486  1.285125  3.105157
H  1.104508  0.511510  0.596877

```

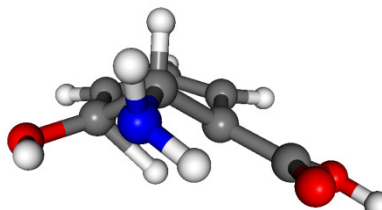


nU1 berechnet mittels mPW1PW91/6-311+G*.^[60]

```

scf done: -552.508001
C  -0.064704  -0.406233  0.289993
C  -0.048115  -0.351605  1.819333
C  1.446841  -0.049481  1.917017
C  2.317295  -1.032304  1.415036
C  1.858664  -1.848235  0.383446
C  0.687274  -1.477185  -0.255791
N  -0.771423  0.735388  2.462246
O  1.827872  0.794850  2.889947
C  -1.175382  0.172773  -0.490955
O  -2.065456  0.870414  -0.052478
O  -1.094020  -0.103202  -1.803913
H  3.346683  -1.061998  1.754141
H  2.497007  -2.616957  -0.034729
H  0.441991  -1.863870  -1.236247
H  -1.835855  0.342388  -2.232094
H  -0.301979  -1.321135  2.270388
H  -1.380265  1.209644  1.805463
H  -1.355969  0.379256  3.204236
H  1.005738  1.278631  3.116681
H  1.104665  0.509969  0.596833

```

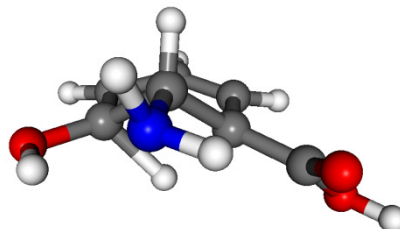


nU1 berechnet mittels MP2/6-31+G*:

```

scf done: -550.895715
C  -0.054195  -0.383733  0.279588
C  -0.053697  -0.346861  1.808038
C   1.441799  -0.040396  1.896290
C   2.301813  -1.068116  1.445224
C   1.838525  -1.883593  0.405121
C   0.680694  -1.480379  -0.261945
N  -0.778160  0.772965  2.407100
O   1.856943  0.809698  2.885656
C  -1.199165  0.139757  -0.498386
O  -2.251476  0.580044  -0.036941
O  -0.957098  0.116696  -1.837184
H   3.327357  -1.117043  1.805786
H   2.460646  -2.680668  0.006328
H   0.444682  -1.855854  -1.253987
H  -1.765058  0.474760  -2.264847
H  -0.313256  -1.324870  2.251343
H  -1.591882  1.016728  1.841080
H  -1.125646  0.499313  3.325640
H   1.077686  1.403080  3.025187
H   1.100349  0.529582  0.589462

```

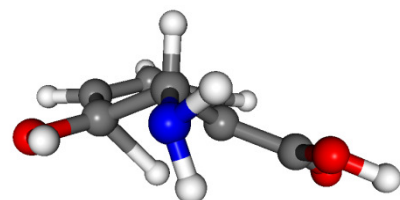


nU2 berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```

scf done: -552.384272
C   0.679028  -1.421759  -0.270781
C  -0.085172  -0.386392  0.326035
C  -0.039436  -0.329007  1.859642
C   1.459531  -0.068516  1.953443
C   2.324354  -1.032695  1.396809
C   1.871047  -1.802262  0.328531
C  -1.234213  0.077955  -0.492685
O  -2.247649  0.623015  0.225235
N  -0.699160  0.777116  2.533517
O   1.878677  0.687488  2.992187
O  -1.290113  0.007403  -1.700584
H   3.350366  -1.082336  1.747288
H   2.511467  -2.549111  -0.127252
H   0.405232  -1.772184  -1.259885
H  -2.920742  0.885057  -0.425597
H  -0.347487  -1.265650  2.347589
H  -0.751527  1.589336  1.923450
H  -1.657456  0.538781  2.759897
H   1.053156  1.074589  3.361158
H   1.077186  0.559758  0.644330

```

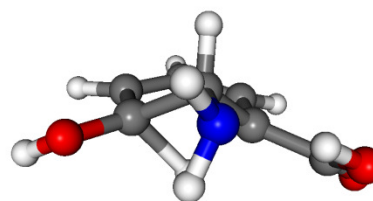


nU3 berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```

scf done: -552.381886
C   0.711073  -1.433156  -0.264414
C  -0.041259  -0.391663   0.325548
C  -0.031161  -0.365771   1.860778
C   1.461401  -0.115974   1.974278
C   2.300016  -1.137762   1.473047
C   1.862587  -1.874152   0.376323
C  -1.188071   0.135298  -0.510932
O  -2.194454   0.713465   0.141052
N  -0.853639   0.708144   2.404990
O   1.828082   0.676020   3.032261
O  -1.178806   0.033966  -1.715880
H   3.309232  -1.253207   1.861905
H   2.490563  -2.641765  -0.062041
H   0.463044  -1.744114  -1.273161
H  -1.974476   0.755356   1.115406
H  -0.358683  -1.312916   2.312862
H  -1.015091   0.558803   3.395235
H  -0.371302   1.601748   2.326316
H   2.787992   0.791159   3.038209
H   1.114100   0.508352   0.667988

```

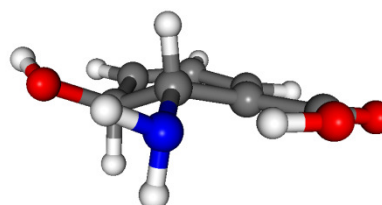


nU4 (TS zwischen **nE3** und **nE4**) berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```

scf done: -552.443055
C   0.064904   0.100491   1.520776
C   1.440508  -0.174904   2.128425
C   2.105366  -1.356190   1.485327
C   1.893596  -1.615368   0.185531
C   0.963274  -0.807789  -0.588715
C   0.101917   0.043211   0.003008
O   1.266990  -0.290918   3.534158
C  -0.909450   0.736228  -0.872330
O  -1.826460   1.477797  -0.252266
N  -0.519051   1.347020   2.022894
O  -0.899936   0.613237  -2.077321
H   2.841617  -1.916563   2.059248
H   2.429740  -2.416061  -0.314624
H   0.922893  -0.915465  -1.667969
H  -1.595954   1.543267   0.720285
H  -0.603096  -0.706434   1.862423
H  -0.736058   1.249258   3.010281
H   0.148721   2.111585   1.941092
H   1.736562  -1.067147   3.861009
H   2.078362   0.710793   1.943739

```

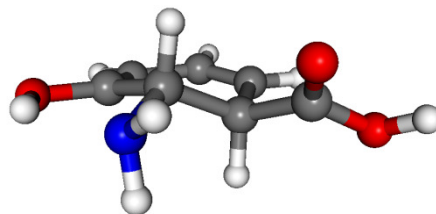


nP1 berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```

scf done: -552.454632
C   2.276168  -0.957243  1.488325
C   1.840496  -1.642370  0.284656
C   0.722380  -1.303433 -0.380932
C  -0.096018  -0.126961  0.106790
C  -0.011126  0.036384  1.626136
C   1.417641  -0.129037  2.114278
C  -1.541236  -0.222787 -0.326568
O  -1.663110  -0.274791 -1.664646
N  -0.538112  1.287949  2.160695
O   1.698374  0.521291  3.251876
O  -2.501106  -0.243013  0.411580
H   3.262393  -1.138943  1.900252
H   2.462911  -2.447268 -0.097105
H   0.433106  -1.791216 -1.304733
H  -2.612123  -0.343704 -1.863635
H  -0.600117  -0.769620  2.087803
H  -0.281978  2.076762  1.571542
H  -1.550641  1.253011  2.205311
H   0.908909  1.087045  3.418102
H   0.309919  0.786332 -0.369548

```

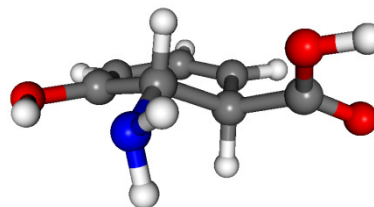


nP2 berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```

scf done: -552.451562
C   1.971832  -1.519988  1.415135
C   2.017021  -1.493431  0.069491
C   0.903312  -0.915101 -0.661879
C  -0.046383  -0.174439 -0.065408
C   0.070903  0.120128  1.416004
C   0.746178  -1.029291  2.170075
C  -1.282216  0.519315  1.964864
O  -1.892914  1.498684  1.610528
N   1.145246  -0.738087  3.544775
O   2.923361  -2.066070  2.185941
O  -1.773313  -0.333645  2.891131
H   2.855806  -1.932251 -0.459014
H   0.859159  -1.074385 -1.735870
H  -0.846440  0.301215 -0.621474
H  -2.651605  0.001626  3.139059
H   0.049124  -1.877890  2.217626
H   1.519757  0.203971  3.628481
H   0.355943  -0.814226  4.175661
H   2.642623  -1.868760  3.109067
H   0.702419  1.021547  1.524146

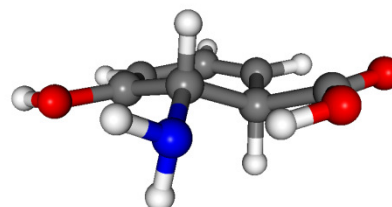
```



nP3 berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

scf done: -552.449559

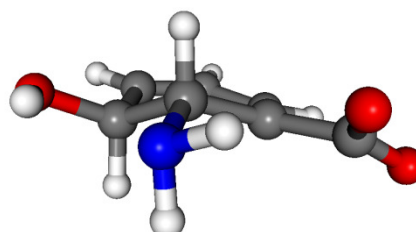
C	1.991038	-1.520693	1.413641
C	2.114984	-1.483510	0.076542
C	1.031621	-0.934179	-0.730892
C	0.033251	-0.230018	-0.178540
C	0.047973	0.066020	1.295405
C	0.731211	-1.049198	2.106003
C	-1.351173	0.437472	1.818639
O	-2.235385	0.802688	1.082526
N	0.934939	-0.591464	3.482834
O	2.887457	-2.056386	2.284710
O	-1.514185	0.376557	3.138863
H	2.991341	-1.900043	-0.414896
H	1.052762	-1.108823	-1.802421
H	-0.776823	0.191277	-0.761759
H	-0.663100	0.061359	3.560130
H	0.050318	-1.913150	2.163963
H	1.249414	-1.355250	4.073055
H	1.662920	0.118856	3.515048
H	3.639456	-2.419713	1.796947
H	0.656609	0.980584	1.442541



aE1 berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

scf done: -551.906847

C	1.889570	-1.631700	0.185382
C	1.024181	-0.901470	-0.541470
C	0.077112	0.003593	0.101828
C	-0.175040	-0.064785	1.426198
C	0.548638	-1.126808	2.232205
C	1.934002	-1.410364	1.663994
C	-1.325835	0.727684	2.060288
O	-1.699073	1.756873	1.462425
N	0.715617	-0.883441	3.668524
O	2.526108	-2.504049	2.345702
O	-1.785536	0.218343	3.122355
H	2.614593	-2.306990	-0.260929
H	1.018605	-0.977072	-1.627637
H	-0.492456	0.711280	-0.494606
H	-0.037938	-2.057051	2.145539
H	1.213977	0.000618	3.775037
H	-0.229808	-0.680999	4.009125
H	2.198924	-2.396380	3.259011
H	2.550530	-0.502426	1.844857

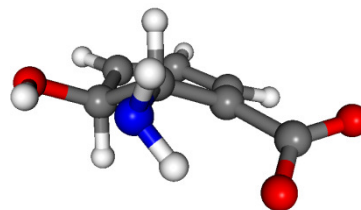


aE2 berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```

scf done: -551.903956
C  0.069738  0.034047  1.588136
C  1.416009 -0.402958  2.152143
C  2.028499 -1.469845  1.248629
C  1.067288 -2.609914  1.085643
C -0.243168 -2.320742  0.981506
C -0.712947 -0.941196  1.078581
N  2.425416  0.631023  2.392172
O  3.269962 -1.893899  1.777931
C -0.381934  1.498237  1.567478
O  0.548156  2.320654  1.320559
O -1.593580  1.726688  1.744842
H  1.460589 -3.617725  0.982306
H -0.969166 -3.110540  0.794553
H -1.717105 -0.687295  0.749900
H  1.211352 -0.912200  3.110873
H  2.357811  0.943969  3.355146
H  2.127436  1.447460  1.838803
H  3.654473 -1.049339  2.089425
H  2.195531 -1.009179  0.253324

```

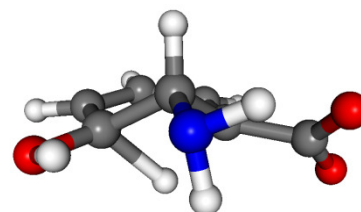


aU1 berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```

scf done: -551.846787
C  0.729516  0.516194 -0.420078
C -0.140986 -0.304170  0.298781
C -0.080058 -0.323408  1.707633
C  1.282448 -0.029340  2.328198
C  1.471515  1.336992  1.710059
C  1.500729  1.422281  0.301402
C -1.076903 -1.232637  2.459809
O -0.564179 -1.900850  3.399227
N  1.281671  0.148300  3.779768
O  2.186732  2.240186  2.452072
O -2.249909 -1.230053  2.039417
H  2.012310  2.256152 -0.171001
H  0.676343  0.577094 -1.504081
H -0.976785 -0.805083 -0.180710
H  2.068969 -0.758173  2.073974
H  0.433269  0.671205  4.010289
H  1.075185 -0.776312  4.161878
H  2.253638  1.808851  3.331758
H -0.029670  1.206427  1.870228

```

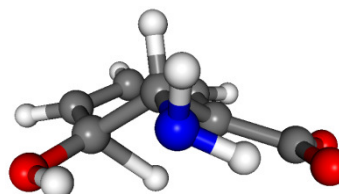


aU2 berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```

scf done: -551.849634
C  -0.062912  -0.376037  0.294909
C  -0.042106  -0.362438  1.707040
C   1.340696  -0.046243  2.291307
C   1.405656  1.363174  1.721688
C   1.458081  1.465758  0.312618
C   0.772803  0.491658  -0.412567
C  -1.136761  -1.139096  2.478610
O  -2.086082  -1.564812  1.796568
N   1.405589  0.048153  3.748960
O   1.983478  2.297341  2.527971
O  -0.965641  -1.238184  3.728739
H   1.882872  2.348529  -0.157325
H   0.732033  0.541388  -1.497887
H  -0.865583  -0.922712  -0.190037
H   2.133406  -0.702090  1.891495
H   0.514117  -0.353606  4.096905
H   2.149452  -0.547662  4.093067
H   1.909937  1.854972  3.413817
H  -0.037417  1.149429  1.845367

```

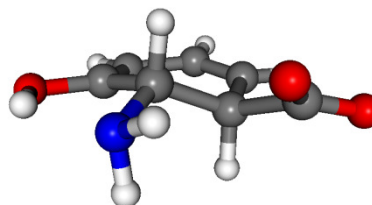


aP1 berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```

scf done: -551.917934
C   2.271692  -0.976499  1.496128
C   1.882341  -1.602766  0.369238
C   0.670963  -1.143390  -0.304220
C   0.081188  0.027574  0.006676
C   0.657720  0.923349  1.064114
C   1.430960  0.121259  2.107527
C  -0.406529  1.880009  1.719206
O  -0.327310  2.010895  2.969550
N   2.284032  0.923180  2.993501
O   3.362672  -1.316440  2.222329
O  -1.189237  2.428853  0.919199
H   2.444660  -2.448425  -0.016584
H   0.257514  -1.770397  -1.092674
H  -0.796525  0.394045  -0.516693
H   0.693435  -0.361141  2.768377
H   2.785402  1.601706  2.419462
H   1.617551  1.477751  3.537505
H   3.380082  -0.625978  2.929782
H   1.371629  1.606567  0.560381

```

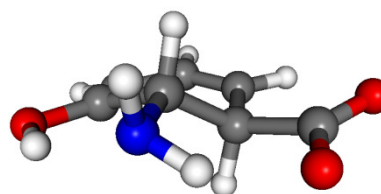


aP2 berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```

scf done: -551.914030
C  0.669329  0.603514 -0.384582
C -0.180057 -0.203528  0.282227
C -0.248513 -0.149597  1.785562
C  1.178445  0.062678  2.300604
C  1.753945  1.310731  1.639561
C  1.547925  1.531223  0.326110
C -0.998676 -1.333833  2.477474
O -1.004516 -1.265398  3.742287
N  1.292718  0.209416  3.757690
O  2.473936  2.094089  2.464698
O -1.538120 -2.186621  1.749166
H  1.997268  2.380548 -0.180767
H  0.697156  0.593456 -1.473445
H -0.850587 -0.894628 -0.218237
H  1.780536 -0.792668  1.947179
H  0.388740 -0.130355  4.131551
H  1.978690 -0.452739  4.105784
H  2.221090  1.728059  3.358324
H -0.825017  0.753031  2.065541

```

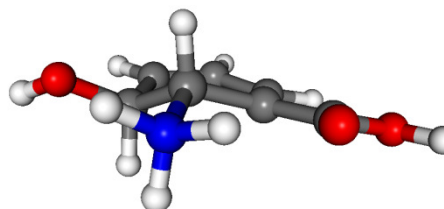


kE1 berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```

scf done: -552.821145
C  2.091030 -1.347088  1.457420
C  1.904836 -1.607502  0.152571
C  0.962592 -0.821507 -0.625829
C  0.067240  0.002875 -0.034670
C  0.025718  0.019282  1.475613
C  1.399296 -0.172424  2.094904
C -1.004195  0.680463 -0.777509
O -0.929316  0.553977 -2.093110
N -0.572662  1.280714  2.024010
O  1.154753 -0.272109  3.479043
O -1.900058  1.312443 -0.221197
H  2.807167 -1.904480  2.054324
H  2.461009 -2.394022 -0.345374
H  0.946429 -0.934935 -1.704799
H -1.679108  1.025552 -2.497059
H -0.631049 -0.785045  1.835845
H  0.065662  2.075235  1.927188
H -1.422234  1.489785  1.449186
H  1.981621 -0.320670  3.978643
H  2.013948  0.724292  1.880266
H -0.783333  1.167841  3.019095

```

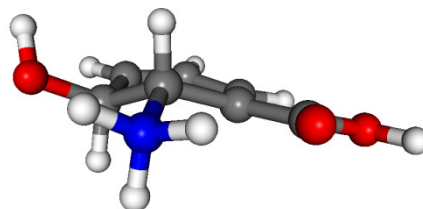


kE2 berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*:[60]

```

scf done: -552.819623
C   2.045119  -1.342850   1.493184
C   1.886602  -1.595333   0.182744
C   0.953861  -0.815086  -0.614085
C   0.045771   0.010585  -0.045538
C  -0.035214   0.029482   1.462330
C   1.315912  -0.199424   2.135870
C  -1.010310   0.688538  -0.812198
O  -0.911903   0.555555  -2.125494
N  -0.602497   1.313792   1.991496
O   1.127667  -0.286487   3.529507
O  -1.911461   1.326025  -0.272544
H   2.781554  -1.870150   2.093448
H   2.473274  -2.362426  -0.310550
H   0.962569  -0.929730  -1.693089
H  -1.650012   1.030801  -2.546460
H  -0.740262  -0.745331   1.796367
H   0.052736   2.091917   1.872384
H  -1.451892   1.532119   1.423516
H   0.998869  -1.206782   3.800869
H   1.936993   0.700880   1.986809
H  -0.803617   1.226372   2.991821

```

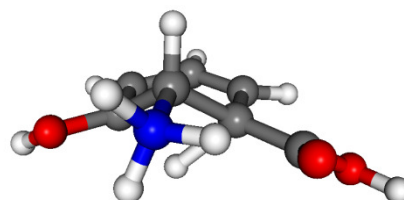


kU1 berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*:[60]

```

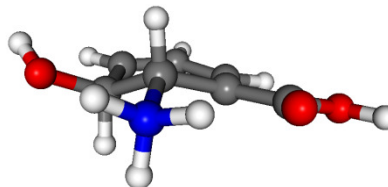
scf done: -552.754907
C   0.755161  -1.419124  -0.316518
C  -0.016092  -0.371574   0.253366
C  -0.000215  -0.332447   1.776813
C   1.475625  -0.044697   1.914305
C   2.335916  -1.042953   1.412999
C   1.913930  -1.814825   0.331936
C  -1.229803   0.110449  -0.453746
O  -1.179373  -0.043408  -1.764194
N  -0.776838   0.834554   2.301786
O   1.761152   0.756530   2.979501
O  -2.181999   0.626289   0.122803
H   3.351211  -1.119603   1.792236
H   2.557953  -2.578789  -0.086360
H   0.511175  -1.780686  -1.308471
H  -2.002161   0.300138  -2.156652
H  -0.371600  -1.231148   2.284929
H  -1.662302   0.891274   1.743155
H  -0.957390   0.743003   3.303086
H   2.714524   0.889977   3.087596
H   1.114904   0.566877   0.578145
H  -0.260157   1.710112   2.169901

```



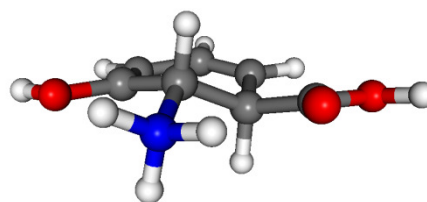
kU2 (Übergangszustand zwischen **kE1** und **kE2**) berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```
scf done: -552.819163
C  1.367313  -0.147483  2.110853
C  2.074176  -1.315911  1.489318
C  1.893703  -1.593622  0.186982
C  0.953777  -0.822185  -0.610054
C  0.054520  0.011087  -0.038677
C  -0.001365  0.041868  1.470182
C  -1.010053  0.682456  -0.799074
O  -1.907473  1.321751  -0.255440
N  -0.590554  1.313994  2.004344
O  1.164106  -0.189067  3.505738
O  -0.923833  0.541013  -2.112331
H  2.817528  -1.842399  2.082700
H  2.466501  -2.375578  -0.299087
H  0.949208  -0.950876  -1.687415
H  -1.667697  1.010954  -2.529088
H  -0.671595  -0.751246  1.829642
H  0.053116  2.103175  1.895292
H  -1.441129  1.522945  1.433921
H  1.513839  -0.999863  3.897890
H  1.981585  0.747680  1.895513
H  -0.796587  1.214425  3.002460
```



kP1 berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

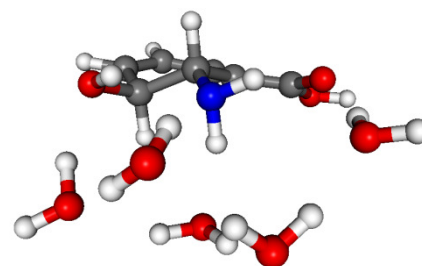
```
scf done: -552.820766
C  1.355111  -0.216852  2.174951
C  2.228823  -1.005036  1.533631
C  1.830427  -1.651966  0.287418
C  0.732934  -1.282191  -0.387660
C  -0.087104  -0.118374  0.117251
C  -0.046243  -0.069182  1.645602
C  -1.526706  -0.061153  -0.364157
O  -2.415695  0.460081  0.290537
N  -0.658943  1.206818  2.145318
O  1.499712  0.428776  3.358481
O  -1.707853  -0.578017  -1.561951
H  3.212740  -1.202734  1.947694
H  2.462546  -2.444685  -0.098068
H  0.455385  -1.732723  -1.332219
H  -2.639026  -0.462284  -1.826853
H  -0.678784  -0.866450  2.060743
H  -0.128386  2.028392  1.841959
H  -1.614689  1.244444  1.734617
H  2.365939  0.257369  3.757136
H  0.383917  0.805077  -0.275698
H  -0.686599  1.226462  3.168215
```



nE1W berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

scf done: -934.518555

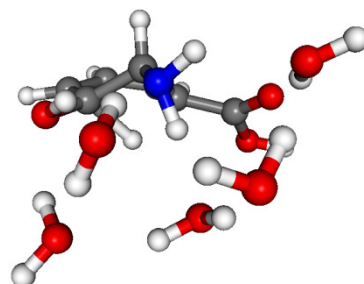
C	1.090437	-1.211353	-0.174865
C	0.340503	-0.077966	0.340060
C	-0.130367	-0.061889	1.609910
C	0.081940	-1.294947	2.484573
C	1.455649	-1.876735	2.150984
C	1.606112	-2.110457	0.680834
C	-0.974826	1.044158	2.072280
O	-0.944259	2.125943	1.274499
N	0.034234	-1.157652	3.930743
O	1.679710	-3.067095	2.895456
O	-1.674904	1.024984	3.075432
O	-1.646021	0.988605	5.933401
O	3.466305	-2.314314	4.900795
O	0.913307	0.459208	7.121400
O	2.355042	0.435611	4.774409
O	1.021400	-2.306122	6.495986
H	2.196662	-2.959587	0.350620
H	1.245641	-1.295689	-1.245574
H	0.128875	0.754462	-0.323091
H	-0.681706	-2.035820	2.192615
H	-0.878934	-0.834300	4.232305
H	1.023973	-3.032462	3.617639
H	2.207220	-1.124248	2.451821
H	0.731387	-0.458274	4.224396
H	-1.719656	1.188767	4.984769
H	-2.397845	1.411505	6.363147
H	0.023227	0.722561	6.825355
H	0.890681	-0.519114	7.154719
H	1.965003	0.603831	5.664503
H	2.971045	-0.302381	4.907187
H	4.307923	-2.766623	5.033174
H	3.047441	-2.715239	4.109393
H	1.948770	-2.384665	6.210813
H	0.545207	-2.122271	5.664123
H	-1.548527	2.778796	1.663348



nU1W berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.[60]

scf done: -934.457773

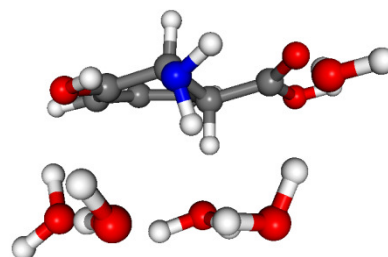
C	0.164389	-0.295908	0.280279
C	0.134519	-0.119325	1.689327
C	-0.104235	-1.392755	2.515186
C	1.182543	-2.066943	2.045261
C	1.310268	-2.339088	0.669930
C	0.684577	-1.478440	-0.229154
C	-0.291658	1.200878	2.206385
O	-1.004840	1.398143	3.174959
N	-0.028124	-1.289482	3.959919
O	1.802710	-2.868187	2.962062
O	0.191867	2.216636	1.476669
O	-1.791555	0.551469	5.739913
O	0.597385	0.252954	7.281789
O	1.941169	0.655311	4.907396
O	1.250394	-2.401186	6.500593
O	3.600087	-1.758027	4.843227
H	1.972611	-3.133366	0.340655
H	0.767012	-1.637264	-1.298480
H	-0.062764	0.538168	-0.374291
H	-1.015211	-1.940102	2.234446
H	-0.935838	-1.069342	4.359215
H	1.244490	-2.753091	3.766849
H	1.515074	-0.624521	1.974665
H	0.614227	-0.529678	4.238066
H	-1.556694	0.999616	4.905988
H	-2.564815	1.010860	6.087413
H	-0.298371	0.358241	6.910345
H	0.767024	-0.710091	7.282117
H	1.572435	0.668079	5.822322
H	2.722188	0.081815	4.957559
H	4.526603	-2.005794	4.948713
H	3.290706	-2.168683	4.013456
H	2.147280	-2.242098	6.156719
H	0.676007	-2.271678	5.725908
H	-0.121946	3.038134	1.889684



nP1W berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

scf done: -934.525493

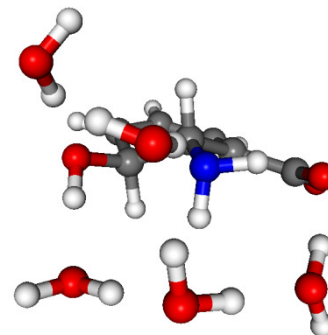
C	1.318182	-1.096740	-0.096820
C	0.660796	-0.007874	0.336137
C	0.290934	0.101519	1.800930
C	-0.057351	-1.277448	2.376590
C	1.040571	-2.264654	1.982017
C	1.660403	-2.197508	0.793230
C	-0.771547	1.130353	2.083385
O	-0.646772	2.225296	1.324078
N	-0.192178	-1.382704	3.822771
O	1.269701	-3.202299	2.928746
O	-1.648367	1.047963	2.925970
O	-1.734878	0.658108	5.754537
O	3.231438	-2.374253	4.766554
O	0.896863	0.620240	6.897855
O	2.121940	0.363072	4.469823
O	1.869973	-2.018896	7.237813
H	2.387092	-2.945611	0.495568
H	1.631727	-1.157188	-1.135332
H	0.446068	0.825063	-0.322414
H	-0.995414	-1.627384	1.919101
H	-1.122960	-1.148032	4.143008
H	0.634294	-2.903444	3.654051
H	1.174329	0.471644	2.357904
H	0.480620	-0.752942	4.271284
H	-1.744873	0.926705	4.818134
H	-2.401910	1.196379	6.196075
H	-0.033589	0.616528	6.605252
H	1.101780	-0.290476	7.185585
H	1.815791	0.612692	5.374526
H	2.765035	-0.351233	4.601000
H	4.122384	-2.741604	4.722215
H	2.726022	-2.764861	4.022984
H	2.342734	-2.227677	6.408344
H	1.360019	-2.804877	7.462758
H	-1.330121	2.854593	1.610071



aE1W berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

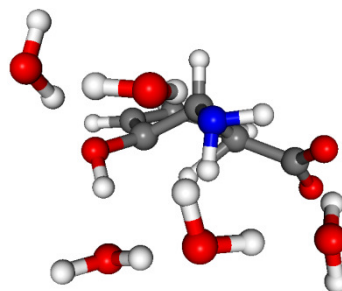
scf done: -934.004379

C	-0.594714	-0.555423	1.694756
C	0.356350	-1.298913	2.638972
C	1.785536	-0.985724	2.199345
C	1.962363	-1.415021	0.771380
C	0.957710	-1.179663	-0.091184
C	-0.275070	-0.561326	0.383379
N	0.182862	-1.038456	4.061071
O	2.784753	-1.554078	3.029745
C	-1.895927	0.121949	2.153560
O	-2.503230	0.794622	1.308864
O	-2.235110	-0.060895	3.372812
O	-1.258208	1.356856	5.463479
O	3.182776	0.374568	4.967754
O	1.167308	0.429678	6.757466
O	1.018329	-2.310661	6.341586
O	2.807511	-3.842986	4.600314
H	2.920964	-1.829882	0.473015
H	1.065042	-1.409905	-1.149078
H	-0.961803	-0.095301	-0.317538
H	0.189255	-2.380060	2.482161
H	-0.832235	-0.948084	4.184596
H	2.935337	-0.922420	3.771746
H	1.897597	0.115678	2.236242
H	0.520520	-0.097333	4.258479
H	-1.704171	0.894893	4.702077
H	-1.380104	2.296243	5.288643
H	0.315169	0.753707	6.398945
H	1.078437	-0.549686	6.822661
H	2.431828	0.461873	5.619060
H	3.959560	0.189244	5.507444
H	2.062861	-4.409755	4.367590
H	2.766169	-3.100226	3.955903
H	1.813052	-2.821042	6.109717
H	0.701547	-1.988576	5.448350



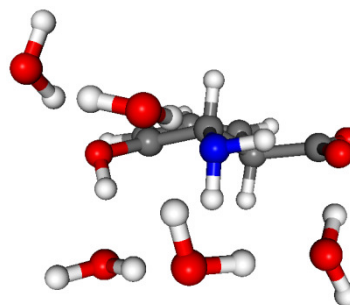
aU1W berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```
scf done: -933.947661
C  0.225065  -1.513028  2.627704
C  1.651704  -1.259954  2.161588
C  1.888466  -1.560659  0.801078
C  0.861367  -1.336953 -0.112253
C -0.253971  -0.639476  0.351804
C -0.386195  -0.412221  1.738615
O  2.718609  -1.413625  3.028547
C -1.530875  0.503633  2.210264
O -2.075194  0.197816  3.323160
N  0.067472 -1.308235  4.056756
O -1.812393  1.452345  1.466811
O -1.265061  1.378542  5.589624
O  1.063273  0.299414  6.766226
O  2.954298  0.503468  4.910469
O  3.142384 -3.547060  4.773309
H  2.897309 -1.810193  0.484751
H  1.018951 -1.502615 -1.174351
H -0.921730 -0.116943 -0.326365
H -0.145377 -2.519578  2.374613
H -0.929591 -1.104456  4.178320
H  2.730834 -0.689176  3.708443
H  0.996447  0.061274  1.964200
H  0.499993 -0.415547  4.296812
H -1.647259  0.987422  4.754464
H -1.159324  2.314975  5.386814
H  0.205367  0.641682  6.428027
H  0.981195 -0.681876  6.815416
H  2.249905  0.487905  5.623489
H  3.782999  0.322309  5.368812
H  2.646693 -4.312227  4.459578
H  2.984590 -2.851285  4.096383
O  0.985841 -2.463002  6.392085
H  1.856277 -2.827663  6.150815
H  0.600994 -2.237774  5.501693
```



aP1W berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

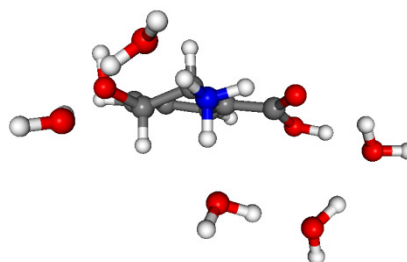
```
scf done: -934.006888
C -0.374033 -0.190309 1.744172
C 0.335109 -1.232342 2.629989
C 1.775411 -1.383712 2.162907
C 2.039371 -1.395446 0.844214
C 0.956326 -1.148764 -0.102582
C -0.192602 -0.576397 0.302024
N 0.249285 -0.983637 4.062957
O 2.756944 -1.631392 3.084052
C -1.861131 0.133826 2.116585
O -2.628496 0.388894 1.180187
O -2.142681 0.159262 3.360949
O -1.105168 1.420572 5.495585
O 3.048998 0.278762 4.995728
O 1.155420 0.327728 6.885770
O 0.970489 -2.384855 6.326770
O 3.008521 -3.825712 4.799626
H 3.051730 -1.580370 0.496215
H 1.112240 -1.400205 -1.149752
H -1.003417 -0.338870 -0.378465
H -0.157836 -2.204035 2.449787
H -0.751411 -0.827197 4.219553
H 2.734826 -0.960163 3.816748
H 0.160028 0.769306 1.899350
H 0.654249 -0.068727 4.257535
H -1.544662 1.006709 4.701019
H -1.212121 2.370523 5.381508
H 0.331297 0.693813 6.501159
H 1.034554 -0.649969 6.906527
H 2.360109 0.359851 5.716127
H 3.875313 0.082494 5.451542
H 2.424829 -4.536896 4.511320
H 2.927196 -3.136315 4.105288
H 1.784323 -2.878621 6.124700
H 0.700849 -2.025530 5.435020
```



kE1W berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

scf done: -934.932174

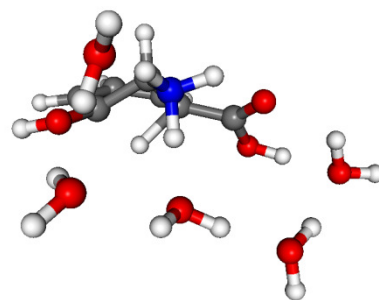
C	0.242247	0.210833	0.968789
C	-0.077879	-0.265902	2.191769
C	0.525071	-1.587439	2.636321
C	1.947189	-1.743945	2.089571
C	1.997691	-1.415402	0.623166
C	1.194591	-0.470826	0.109597
C	-1.097337	0.395997	3.019489
O	-1.578541	-0.123788	4.030649
N	0.541125	-1.741832	4.113854
O	2.477930	-3.021745	2.389541
O	-1.441056	1.602903	2.605885
O	1.985367	0.336274	5.185106
O	-2.434604	2.261001	5.054736
O	0.342105	2.446152	5.802759
O	1.127759	-4.319559	4.906491
O	3.776779	-3.884228	4.726906
H	2.768691	-1.902088	0.032819
H	1.272537	-0.171066	-0.929814
H	-0.240303	1.113181	0.608961
H	-0.098818	-2.407672	2.249092
H	-0.400442	-1.506817	4.459860
H	0.789743	-2.716001	4.412771
H	1.997183	-3.708324	1.904109
H	2.603288	-1.040013	2.622221
H	1.182717	-1.045513	4.566789
H	-3.189143	2.713321	5.455990
H	-2.563025	1.303308	5.175311
H	-0.616666	2.498994	5.630015
H	0.676654	3.350795	5.780427
H	1.415252	1.106981	5.418721
H	2.638862	0.256850	5.891277
H	4.576969	-4.416420	4.814634
H	3.707053	-3.612203	3.796111
H	2.107427	-4.365019	5.003435
H	0.741972	-4.782973	5.660002
H	-2.009741	2.020091	3.296181



kU1W berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

scf done: -934.862910

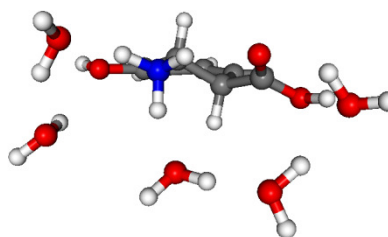
C	-0.021672	-0.354871	2.022066
C	0.276439	-1.809881	2.396322
C	1.688740	-1.777771	1.850399
C	1.774793	-1.586313	0.454212
C	0.822830	-0.795593	-0.183712
C	-0.039412	-0.078648	0.631887
N	0.269578	-2.004250	3.860101
O	2.615441	-2.534129	2.529308
C	-0.867825	0.464768	2.925144
O	-0.850809	1.750525	2.634495
O	-1.496944	-0.010749	3.869418
O	1.199401	-4.348913	4.994906
O	3.361766	-2.668525	5.403425
O	1.885957	-0.251337	5.130798
O	0.601402	1.813704	6.389220
O	-1.888821	2.403411	5.071010
H	2.643911	-1.950271	-0.088580
H	0.880512	-0.608316	-1.249133
H	-0.594384	0.774001	0.257910
H	-0.379212	-2.562147	1.940245
H	-0.668776	-1.777838	4.207752
H	0.533937	-2.969366	4.155808
H	3.373285	-2.713994	1.953372
H	1.446093	-0.355292	2.218340
H	0.913797	-1.320102	4.358275
H	-2.594906	2.964494	5.419546
H	-2.217624	1.485821	5.056159
H	-0.231410	2.149973	6.008013
H	1.091250	2.583522	6.702904
H	1.472241	0.486578	5.638388
H	2.465232	-0.753496	5.724783
H	4.261193	-2.855247	5.702813
H	3.408900	-2.530247	4.442113
H	2.024111	-4.014293	5.398567
H	0.808685	-4.985156	5.606060
H	-1.334148	2.241075	3.343828



kP1W berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

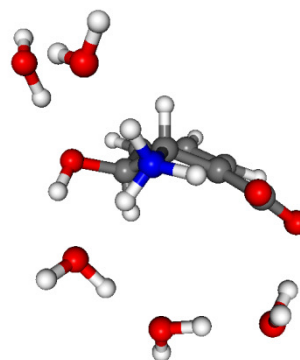
scf done: -934.924781

C	0.272810	0.118808	0.743836
C	0.306263	-0.126946	2.235337
C	0.445504	-1.623388	2.520098
C	1.618005	-2.170210	1.740752
C	1.846892	-1.727061	0.495564
C	1.029082	-0.651033	-0.051406
C	-0.847205	0.496922	2.987453
O	-1.503464	-0.094969	3.837208
N	0.549177	-1.874291	3.980744
O	2.273796	-3.189007	2.366994
O	-1.024138	1.765633	2.683671
O	2.037087	0.115952	5.136279
O	-2.293482	2.249337	5.043652
O	0.345544	2.001704	6.220924
O	1.143396	-4.345978	5.078519
O	3.586753	-3.135315	5.023701
H	2.618977	-2.176674	-0.122542
H	1.070389	-0.464254	-1.119274
H	-0.297456	0.958980	0.366584
H	-0.460446	-2.147893	2.183637
H	-0.355598	-1.594823	4.379613
H	0.734114	-2.867816	4.249120
H	2.764772	-3.712381	1.716307
H	1.205873	0.379929	2.632264
H	1.254150	-1.247997	4.441167
H	-3.033367	2.770248	5.385095
H	-2.565853	1.315527	5.046399
H	-0.557635	2.182994	5.900088
H	0.689443	2.839505	6.554069
H	1.477886	0.804957	5.566031
H	2.761966	-0.080595	5.743023
H	4.490734	-3.365593	5.273257
H	3.566434	-3.089960	4.055130
H	2.075917	-4.176300	5.321245
H	0.722323	-4.791066	5.823740
H	-1.649582	2.163920	3.336784



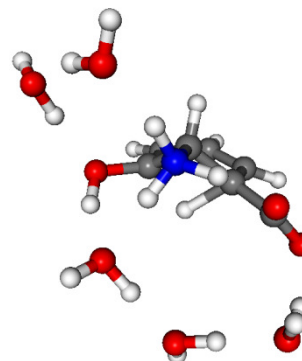
zE1W berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```
scf done: -934.527619
C -0.427752 -0.648511 2.299120
C 0.576525 -1.569119 2.979785
C 1.959996 -1.020060 2.649644
C 2.126992 -1.096914 1.156543
C 1.085014 -0.736165 0.387097
C -0.154404 -0.304258 1.025715
N 0.330691 -1.696695 4.437240
O 3.016697 -1.673514 3.333612
C -1.642401 -0.108308 3.023266
O -2.227439 0.867265 2.522153
O -1.925054 -0.652267 4.144459
O -1.825002 2.376969 4.771862
O 0.838056 2.242692 5.109665
O 2.339875 0.070865 5.506247
O 3.263402 -4.385774 3.781785
O 0.935946 -4.350582 5.177689
H 3.102029 -1.358379 0.757571
H 1.171295 -0.703306 -0.694914
H -0.860112 0.323374 0.490637
H 0.487959 -2.579888 2.555893
H -0.718227 -1.368822 4.547076
H 0.476198 -2.669887 4.757643
H 3.143145 -1.186412 4.168718
H 1.970919 0.045181 2.935791
H 0.944847 -1.075061 4.983609
H -2.256877 1.778930 5.395994
H -2.083750 1.995862 3.897239
H -0.153235 2.265850 4.984015
H 1.163531 3.096495 4.803818
H 1.848068 0.926608 5.370762
H 2.620989 0.069558 6.429476
H 3.572842 -4.890870 3.021731
H 3.251812 -3.441635 3.513105
H 1.761688 -4.580645 4.694392
H 0.366063 -5.127266 5.160959
```



zU1W berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```
scf done: -934.469820
C  0.455092  -1.755175  2.876618
C  1.847204  -1.272372  2.503433
C  2.069164  -1.212023  1.110670
C  1.004161  -0.859848  0.284394
C  -0.145518 -0.385678  0.911885
C  -0.250770 -0.519908  2.312925
O  2.929009  -1.547693  3.322275
C  -1.410418  0.140137  3.047383
O  -1.836351  -0.449740  4.092958
N  0.230518  -1.868256  4.334531
O  -1.802304  1.231654  2.602132
O  -1.750360  2.457796  5.021763
O  0.901974  2.298132  5.353762
O  2.143106  -0.019955  5.440430
O  3.453314  -4.151665  4.118016
H  3.085388  -1.285291  0.736127
H  1.145754  -0.752540 -0.785495
H  -0.867921  0.234409  0.391875
H  0.156440  -2.704689  2.414252
H  -0.772055  -1.460803  4.465094
H  0.351875  -2.842197  4.663011
H  2.873206  -0.960635  4.110938
H  1.081047  -0.003619  2.637855
H  0.864520  -1.255768  4.873074
H  -2.181437  1.752437  5.522980
H  -1.909920  2.176144  4.086477
H  -0.093391  2.344860  5.255525
H  1.252131  2.998753  4.791625
H  1.695107  0.877564  5.371864
H  2.511544  -0.068646  6.331250
H  3.985135  -4.651626  3.488713
H  3.367440  -3.242656  3.759002
O  0.949931  -4.463248  5.132423
H  1.866465  -4.565140  4.789167
H  0.527552  -5.328215  5.093520
```

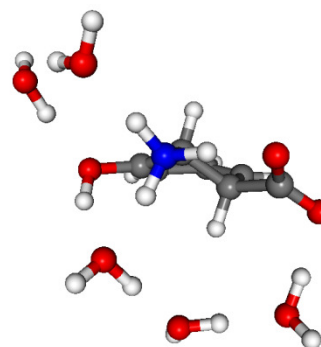


zP1W berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```

scf done: -934.526076
C  -0.369783  -0.389944  2.760559
C   0.450569  -1.632142  3.086790
C   1.887039  -1.368550  2.686150
C   2.100334  -0.814154  1.482893
C   0.960901  -0.353135  0.692234
C  -0.223158  -0.117716  1.287468
N   0.251244  -2.018977  4.502290
O   2.907550  -1.771498  3.515024
C  -1.838472  -0.413275  3.265847
O  -2.521765   0.578317  2.940937
O  -2.180213  -1.381158  3.998815
O  -1.325634   2.753326  3.964027
O   1.149670   2.285907  4.893617
O   2.106091  -0.110030  5.570561
O   3.609094  -4.431160  3.847583
O   1.182550  -4.615924  5.046730
H   3.114504  -0.674428  1.121669
H   1.108571  -0.132366  -0.360671
H  -1.065233   0.321430  0.763393
H   0.060559  -2.472264  2.494010
H  -0.820496  -1.937761  4.580832
H   0.573840  -2.984743  4.705683
H   2.866244  -1.225435  4.333610
H   0.096074   0.464098  3.285932
H   0.716033  -1.358821  5.140698
H  -1.973291   3.114477  4.580427
H  -1.795647   2.007577  3.498901
H   0.207413   2.437658  4.607453
H   1.685458   2.822851  4.298122
H   1.774510   0.795805  5.309763
H   2.448494  -0.023857  6.468738
H   3.955714  -4.856685  3.055188
H   3.494371  -3.482748  3.631339
H   2.057421  -4.762761  4.619367
H   0.677759  -5.432003  4.958578

```

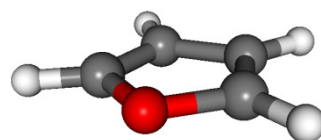


Furan (11) berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

```

scf done: -229.973071
O  -0.036533  0.000000  -0.052520
C   0.043318  0.000000  1.300570
C   1.342547  0.000000  1.700017
C   2.123967  0.000000  0.500577
C   1.233456  0.000000  -0.526270
H  -0.898086  0.000000  1.826444
H   1.701398  0.000000  2.718854
H   3.200932  0.000000  0.417079
H   1.333999  0.000000  -1.599887

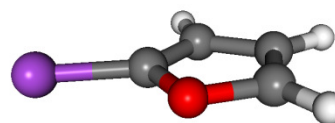
```



2-Bromfuran (**9**) berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

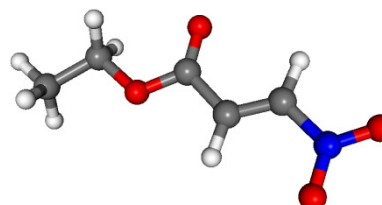
scf done: -2801.253542

C	1.231054	0.000000	-0.525925
O	-0.045899	0.000000	-0.056369
C	0.040938	0.000000	1.290383
C	1.335157	0.000000	1.702539
C	2.116046	0.000000	0.504042
Br	-1.553434	0.000000	2.218993
H	1.682192	0.000000	2.724278
H	3.193488	0.000000	0.427513
H	1.329339	0.000000	-1.599440

*(E)*-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**) berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

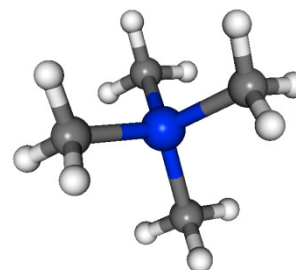
scf done: -550.164381

C	0.283780	0.111211	-0.210935
C	0.136800	0.126219	1.268138
C	1.217062	0.023890	2.035198
N	1.106477	0.035292	3.486604
O	2.161840	-0.066136	4.095737
O	0.001035	0.142687	3.993867
O	1.336604	0.008903	-0.799845
O	-0.909959	0.226572	-0.797254
C	-0.910925	0.226545	-2.239186
C	-2.342330	0.372496	-2.695252
H	2.234499	-0.073429	1.681790
H	-0.852698	0.220937	1.700661
H	-0.279603	1.050474	-2.582582
H	-0.459241	-0.708202	-2.582202
H	-2.378297	0.375045	-3.788597
H	-2.957109	-0.456226	-2.334379
H	-2.776380	1.309295	-2.336183

TMS berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*.^[60]

scf done: -449.150069

C	0.000000	0.000000	-0.039552
Si	0.000000	0.000000	1.850000
C	1.781487	0.000000	2.479851
C	-0.890743	1.542813	2.479851
C	-0.890743	-1.542813	2.479851
H	0.510454	-0.884133	-0.437573
H	-1.020908	0.000000	-0.437573
H	0.510454	0.884133	-0.437573
H	-0.397767	2.457218	2.131264
H	-1.929129	1.573085	2.131264
H	-0.908221	1.573085	3.575046
H	-1.929129	-1.573085	2.131264
H	-0.397767	-2.457218	2.131264
H	-0.908221	-1.573085	3.575046
H	1.816442	0.000000	3.575046
H	2.326896	-0.884133	2.131264
H	2.326896	0.884133	2.131264

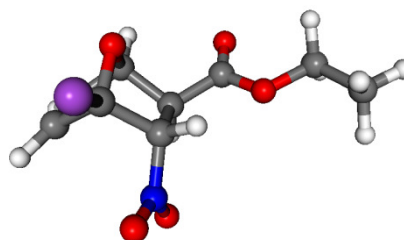


(1*R**,2*S**,3*S**,4*R**)-Ethyl-4-brom-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)-**8**)

berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*:^[60]

scf done: -3351.444778

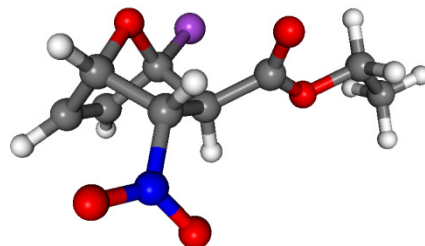
C	0.067732	0.556386	-0.283715
C	-0.326472	0.077116	1.097572
C	0.807650	-0.392369	1.619075
C	1.863264	-0.206907	0.546849
O	1.092115	-0.338147	-0.658061
C	0.911884	1.868612	-0.108156
C	2.215690	1.310196	0.476600
C	3.461261	1.539990	-0.358545
Br	-1.303220	0.611966	-1.604648
N	0.223812	2.876951	0.771257
O	3.368534	2.621553	-1.134814
C	4.532684	2.944263	-1.925031
C	4.208647	4.181301	-2.727054
O	0.824410	3.334759	1.727377
O	-0.909100	3.177200	0.440364
O	4.440716	0.834981	-0.285503
H	-1.302147	0.211040	1.543576
H	0.992111	-0.750357	2.624097
H	2.721595	-0.873380	0.533482
H	1.043705	2.370492	-1.065564
H	2.413064	1.739309	1.462755
H	5.375167	3.098775	-1.246002
H	4.763519	2.085803	-2.560792
H	5.075785	4.462116	-3.332140
H	3.365689	4.005619	-3.400765
H	3.961813	5.021533	-2.072584



(1*S**,2*R**,3*S**,4*S**)-Ethyl-1-brom-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)-**20**)

berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*:^[60]

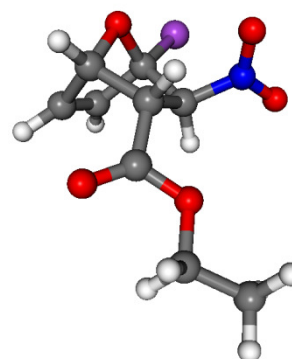
```
scf done: -3351.445735
C  0.154227  -0.127133  0.176757
C  0.126038  0.126715  1.672516
C  1.376765  0.463513  1.989162
C  2.138178  0.410272  0.681755
O  1.477737  -0.618758  -0.029383
C  0.302896  1.254340  -0.532038
C  1.719415  1.692605  -0.133705
C  2.593306  1.948568  -1.345477
N -0.776569  2.216871  -0.153080
O  3.567866  2.805023  -1.046273
C  4.525790  3.071164  -2.089646
C  5.528319  4.058436  -1.542797
O -0.497527  3.397663  -0.055566
O -1.889473  1.737317  -0.003908
O  2.427552  1.443882  -2.432041
H -0.758193  0.123466  2.295578
H  1.790611  0.808540  2.927057
H  0.224851  1.138723  -1.615971
H  1.727632  2.576199  0.503446
H  4.991029  2.124000  -2.375480
H  3.990700  3.461572  -2.959218
H  6.280877  4.277867  -2.305968
H  5.043132  4.996427  -1.259966
H  6.037031  3.651971  -0.664752
Br 4.007756  0.055661  0.822206
H -0.584588  -0.796091  -0.254277
```



(1*S**,2*S**,3*S**,4*S**)-Ethyl-4-brom-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)-**19**)
berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*:^[60]

scf done: -3351.444128

C	0.064152	-0.013625	0.302449
C	0.163347	0.542946	1.711865
C	1.470048	0.675017	1.942532
C	2.134271	0.188824	0.670190
O	1.253183	-0.803430	0.203664
C	0.424451	1.132992	-0.690409
C	1.913242	1.353908	-0.367698
H	-0.672974	0.850432	2.324480
H	1.995457	1.113188	2.780243
H	0.358310	0.738720	-1.710149
Br	3.914835	-0.461116	0.842947
H	-0.812875	-0.598878	0.039651
H	2.171327	2.324034	0.046854
N	2.796121	1.209884	-1.575252
C	-0.465663	2.345878	-0.589984
O	2.523219	0.351694	-2.394489
O	3.755536	1.960183	-1.622935
O	0.067875	3.400030	-1.209575
C	-0.727367	4.605019	-1.230312
C	0.061935	5.659032	-1.967842
O	-1.546684	2.345304	-0.044617
H	-1.677672	4.379485	-1.721258
H	-0.941551	4.893388	-0.197842
H	-0.514410	6.588263	-2.003673
H	1.011446	5.863889	-1.466385
H	0.273238	5.346885	-2.993861

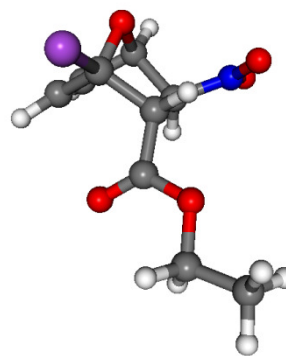


(1*R**,2*R**,3*S**,4*R**)-Ethyl-1-brom-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)-**21**)

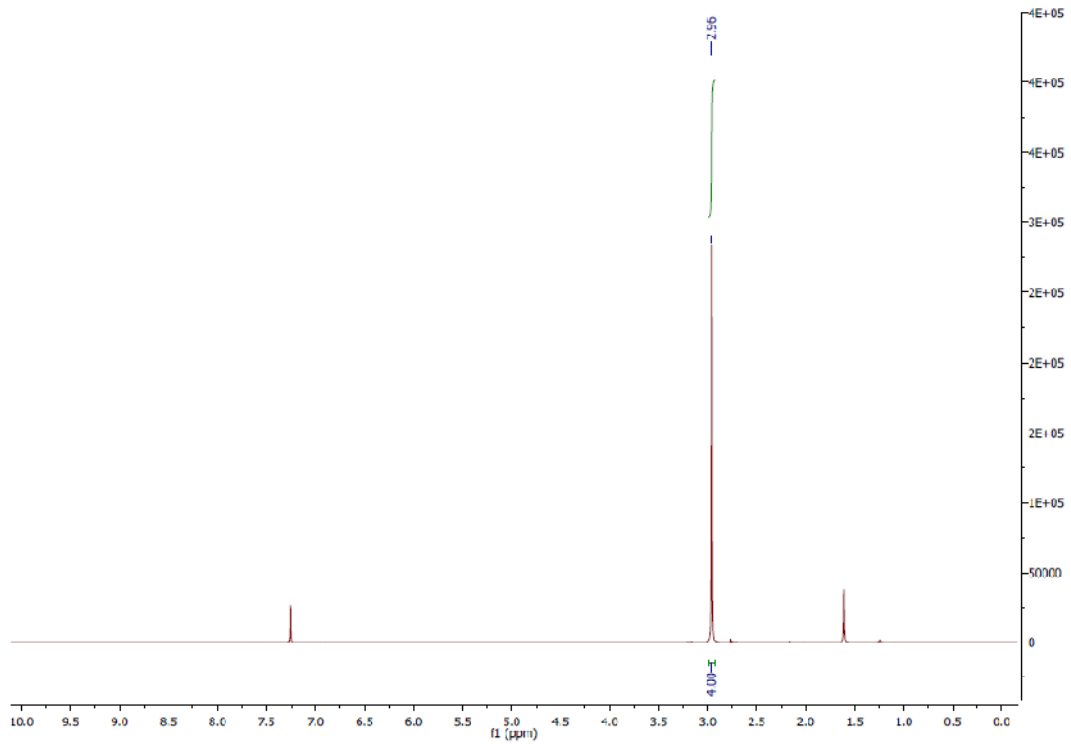
berechnet mittels mPW1PW91/6-31+G*:^[60]

scf done: -3351.446095

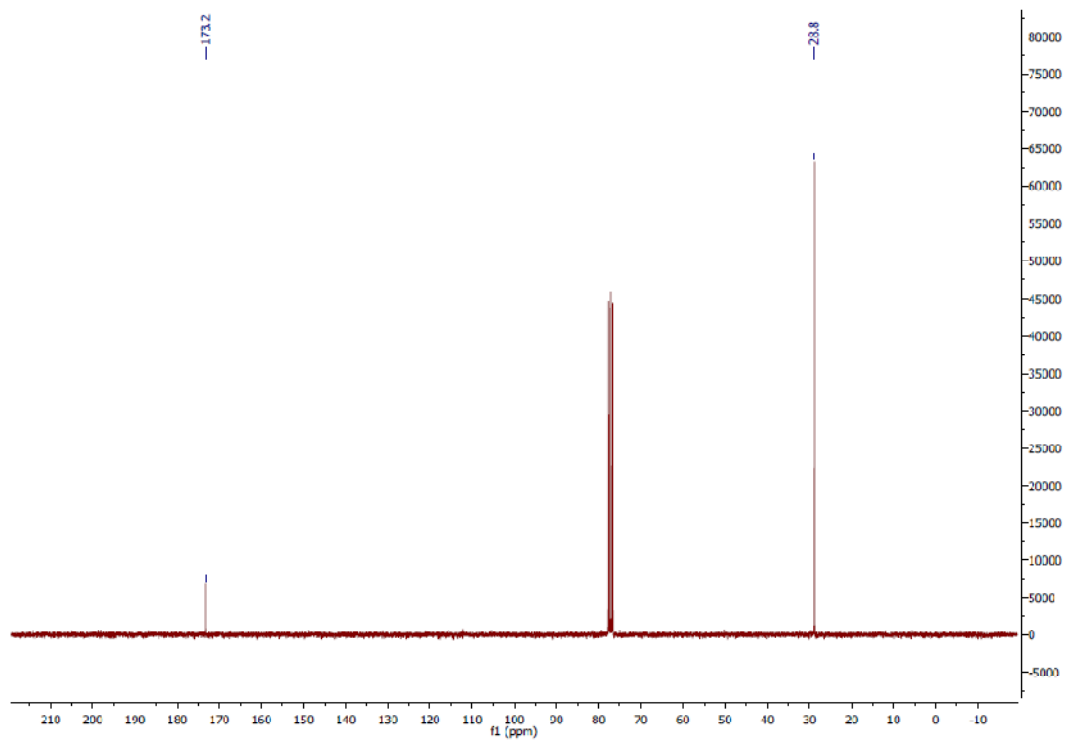
C	0.036976	0.128330	0.081235
C	0.031666	0.316420	1.584727
C	1.306799	0.173742	1.945767
C	2.053788	-0.082882	0.654265
O	1.094358	-0.792739	-0.122162
C	0.639736	1.386523	-0.612028
C	2.085496	1.301338	-0.095961
H	-0.832124	0.598242	2.167241
H	1.761993	0.319958	2.916721
H	0.653714	1.210048	-1.688841
H	2.408686	2.113061	0.553138
N	3.123513	1.253802	-1.189959
C	-0.077133	2.683321	-0.315049
O	2.785818	1.054043	-2.339812
O	4.273323	1.390402	-0.801176
O	-0.027551	3.504801	-1.363898
C	-0.679843	4.781973	-1.205849
C	-0.521352	5.537459	-2.502911
O	-0.619679	2.947931	0.734190
H	-1.728744	4.601580	-0.956669
H	-0.218373	5.303679	-0.363020
H	-1.004953	6.515125	-2.418067
H	0.533949	5.696003	-2.739975
H	-0.984655	4.996044	-3.331785
Br	-1.600695	-0.473349	-0.693085
H	3.006113	-0.607805	0.688670

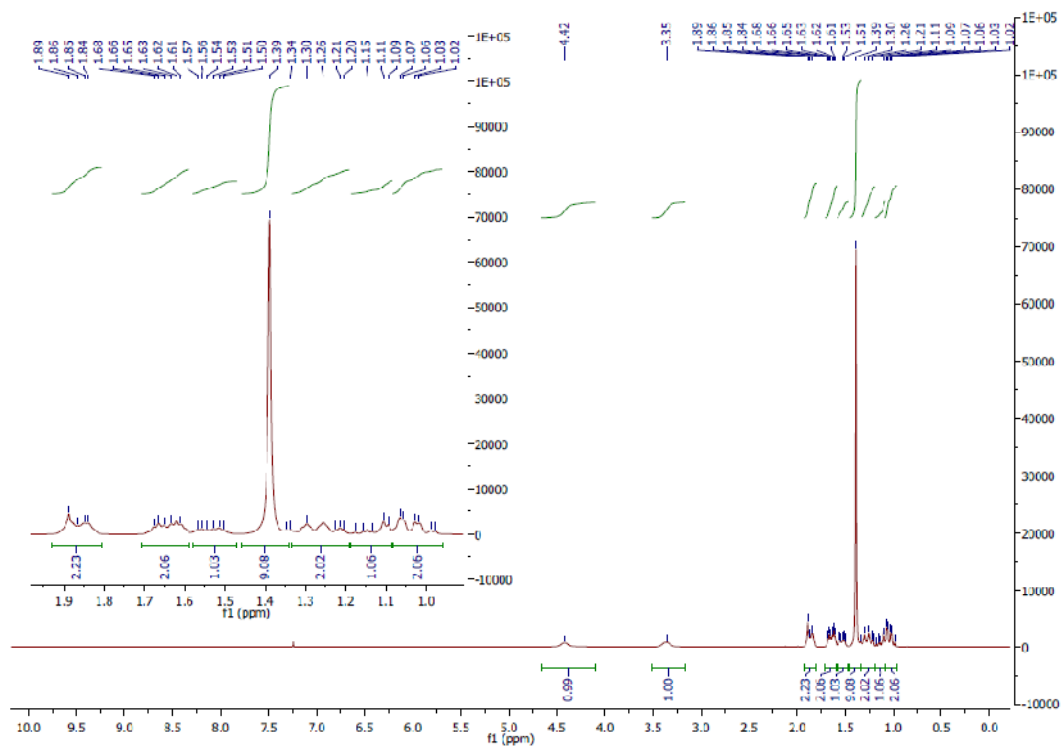
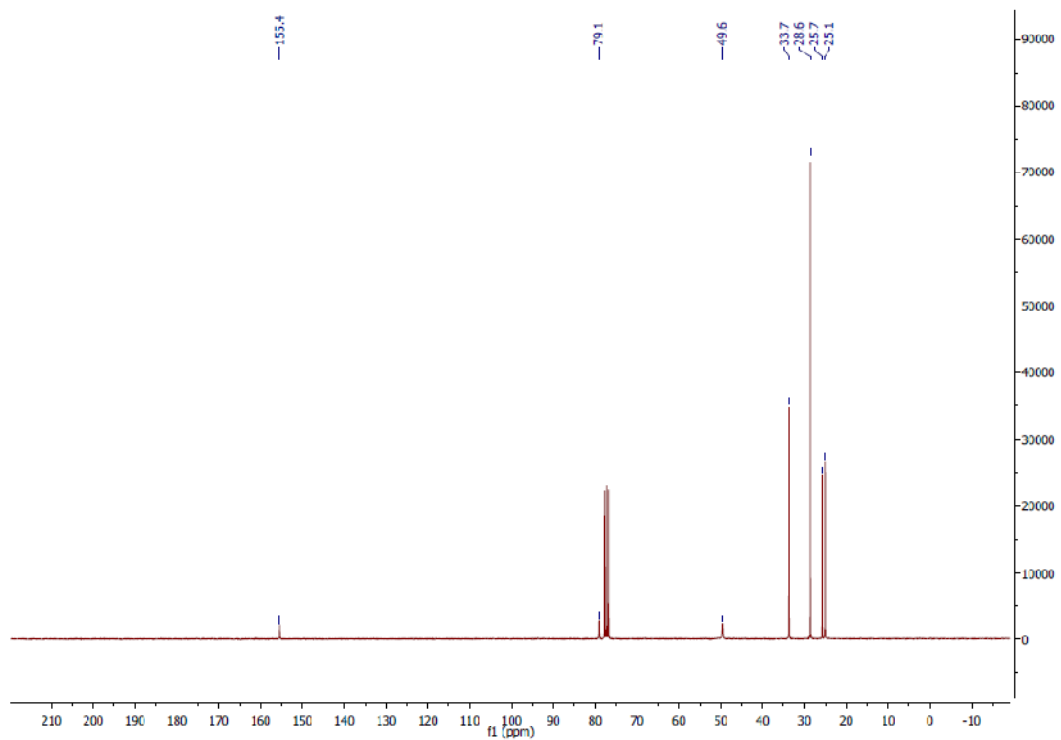


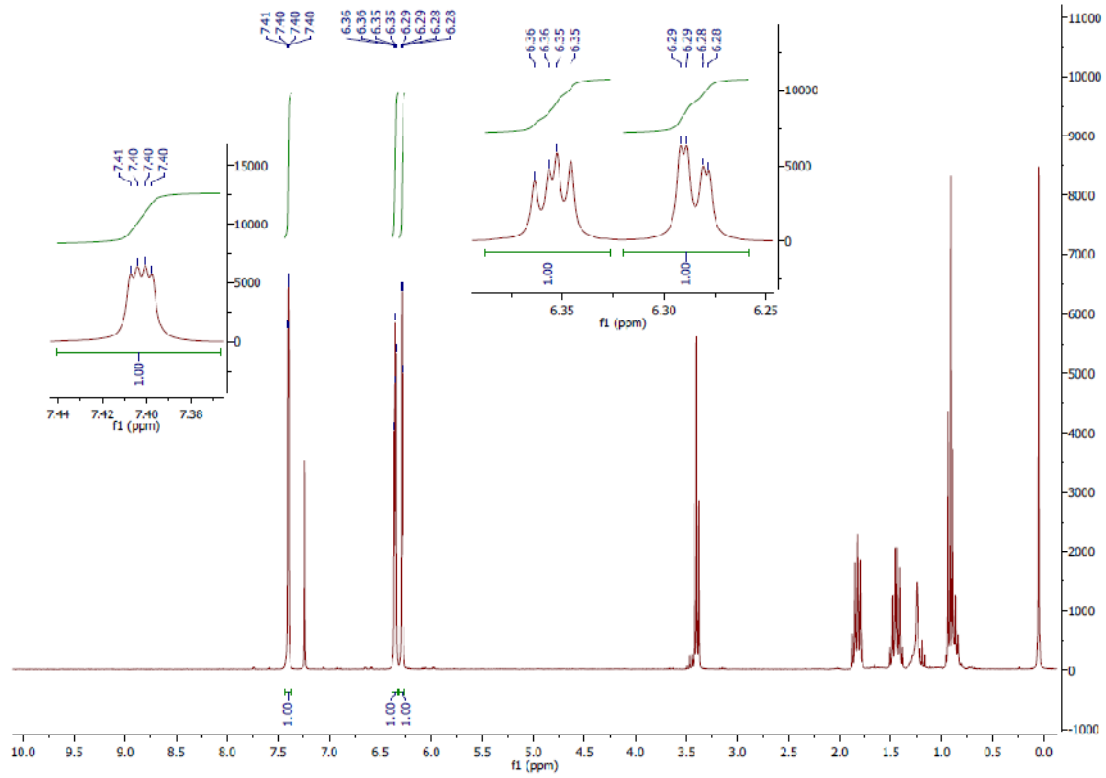
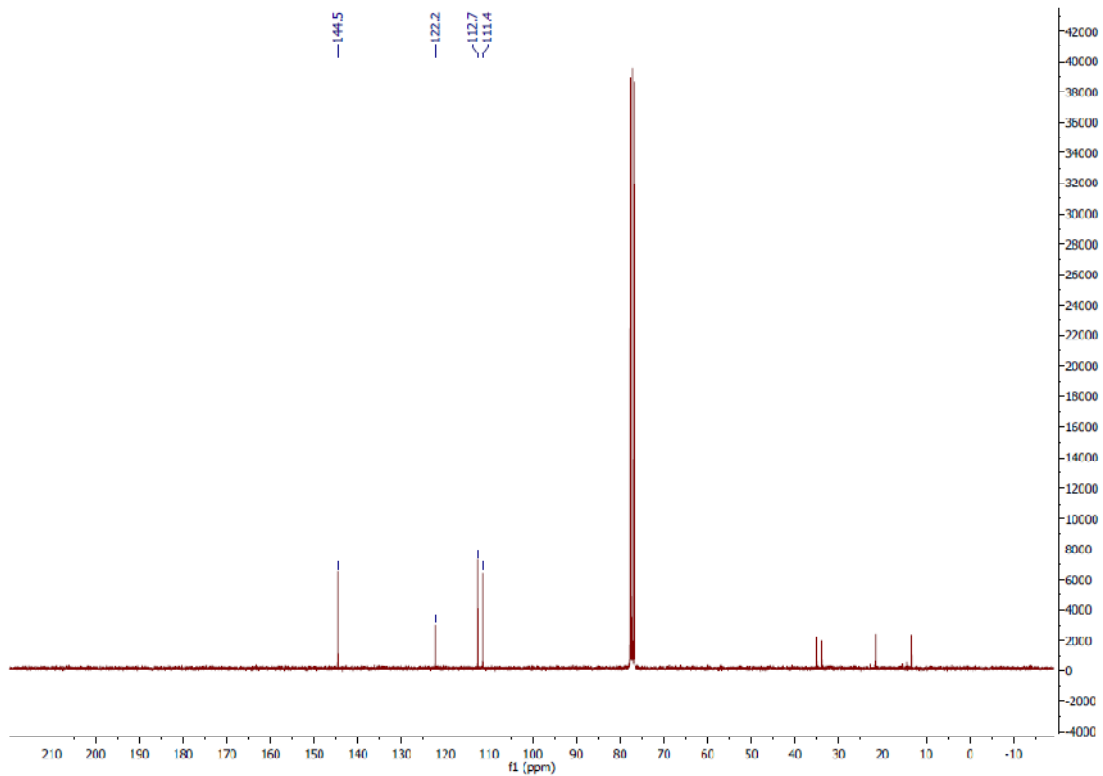
^1H -NMR-Spektrum von *N*-Bromsuccinimid (**13**):

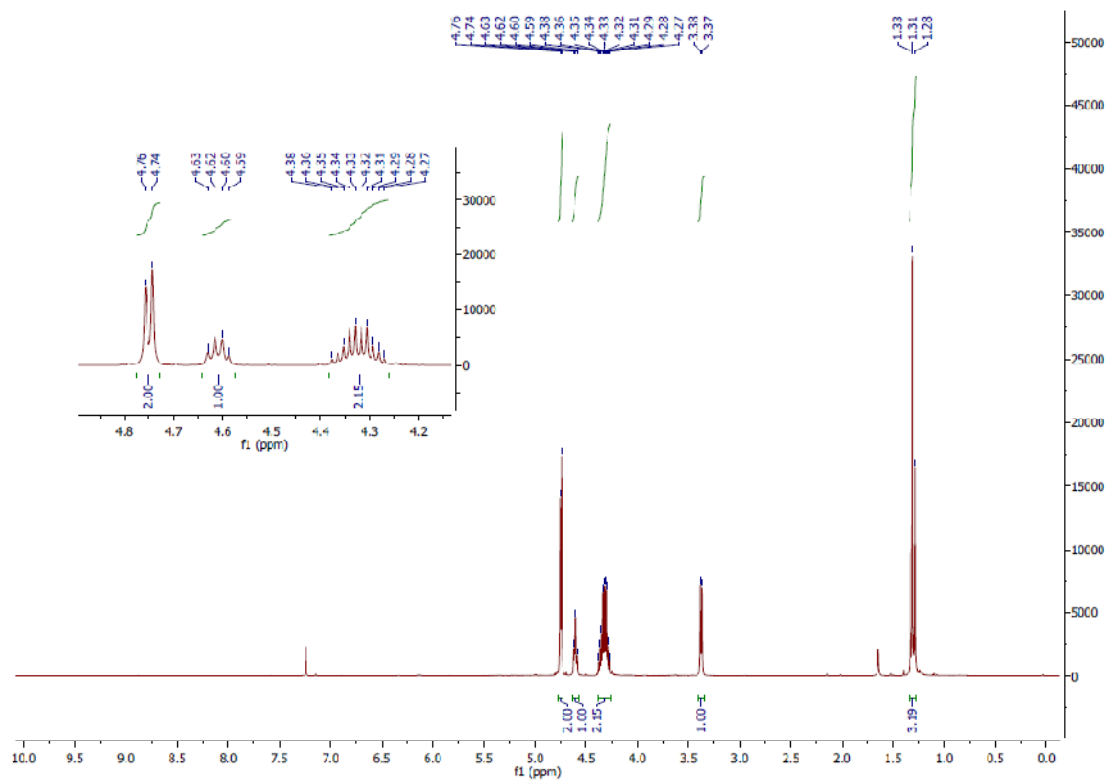
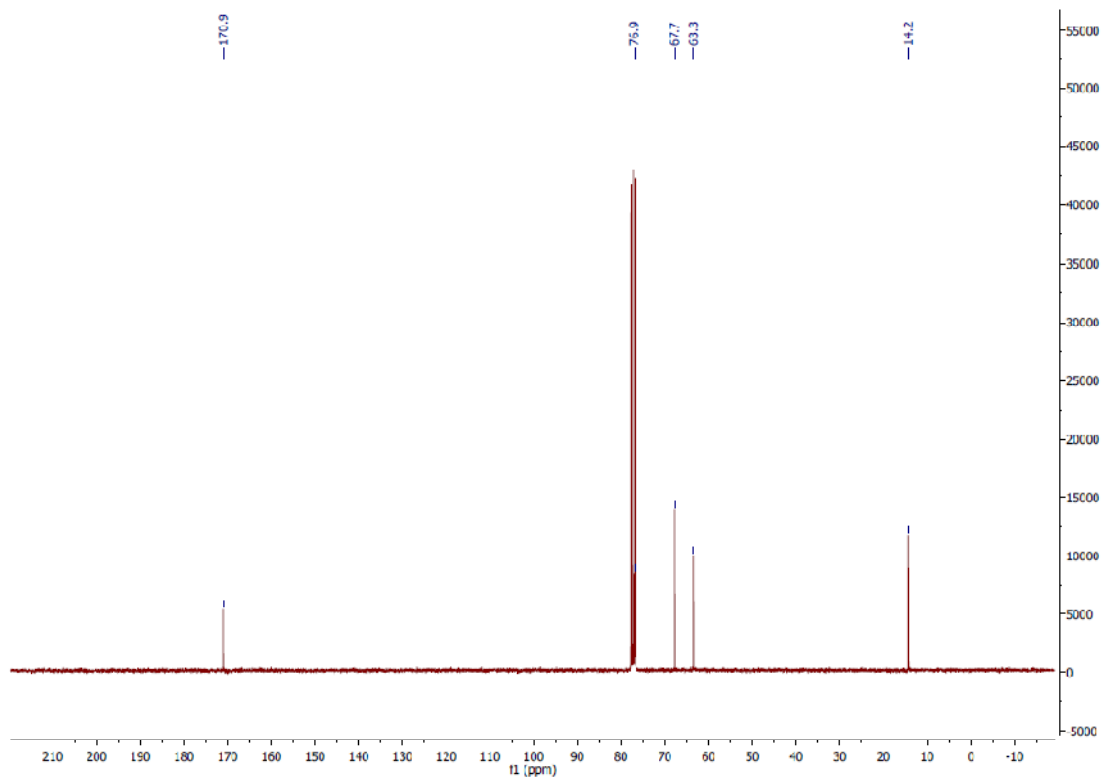


^{13}C -NMR-Spektrum von *N*-Bromsuccinimid (**13**):

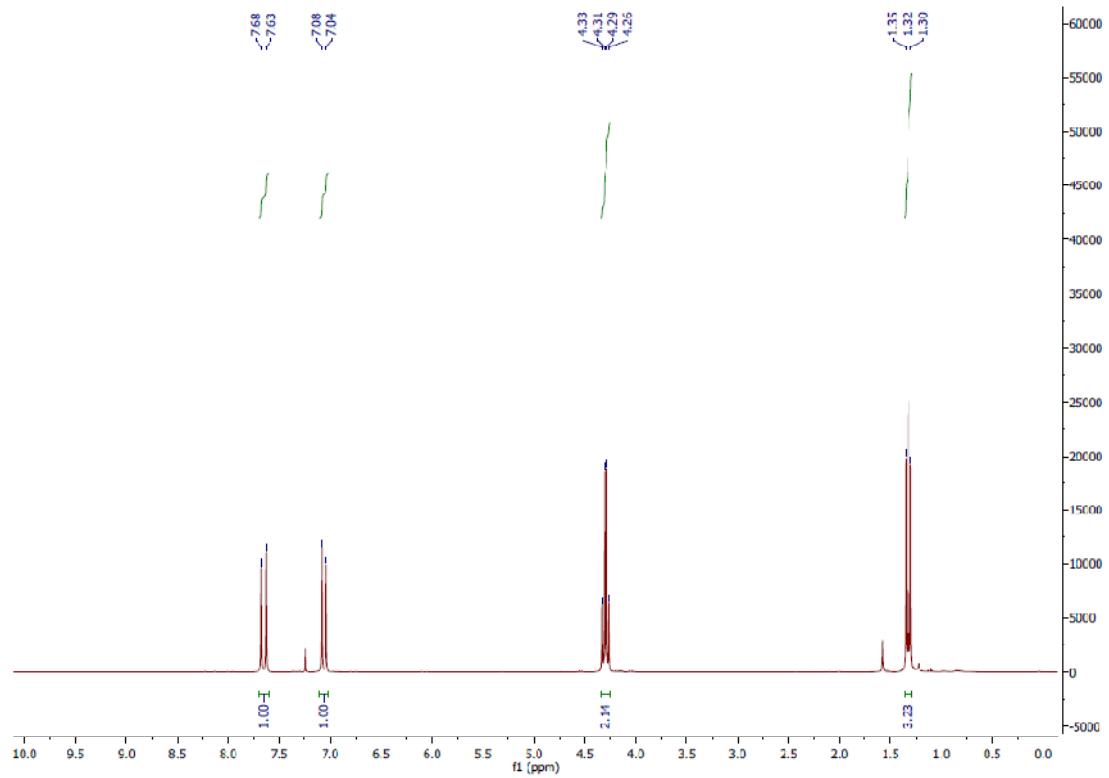


^1H -NMR-Spektrum von *tert*-Butylcyclohexylcarbamat (**26**): ^{13}C -NMR-Spektrum von *tert*-Butylcyclohexylcarbamat (**26**):

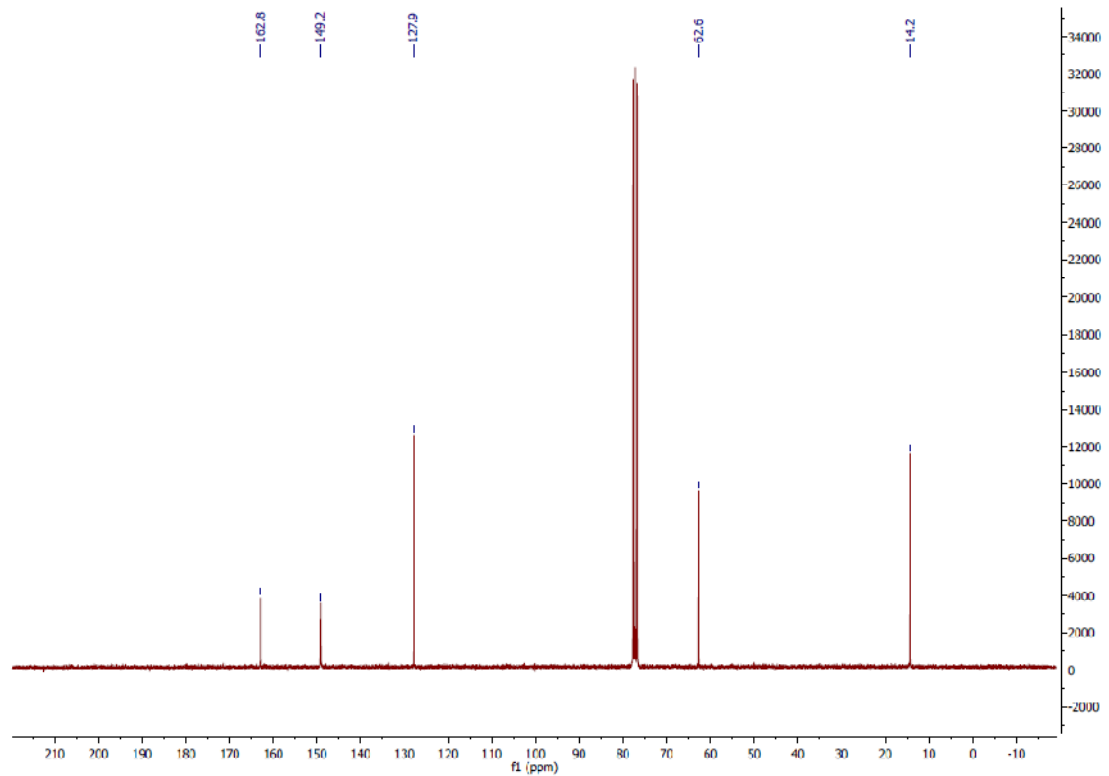
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2-Bromfuran (**9**): $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von 2-Bromfuran (**9**):

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Ethyl-2-hydroxy-3-nitropropanoat ((\pm)-**15**): $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Ethyl-2-hydroxy-3-nitropropanoat ((\pm)-**15**):

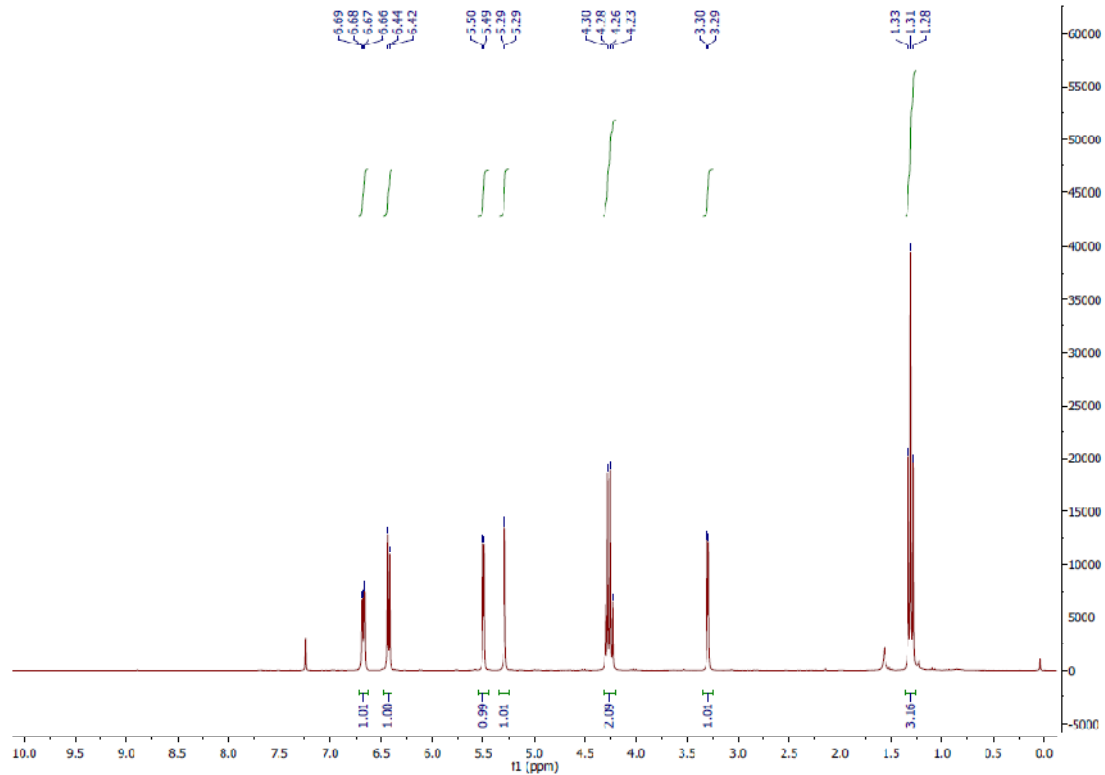
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**):



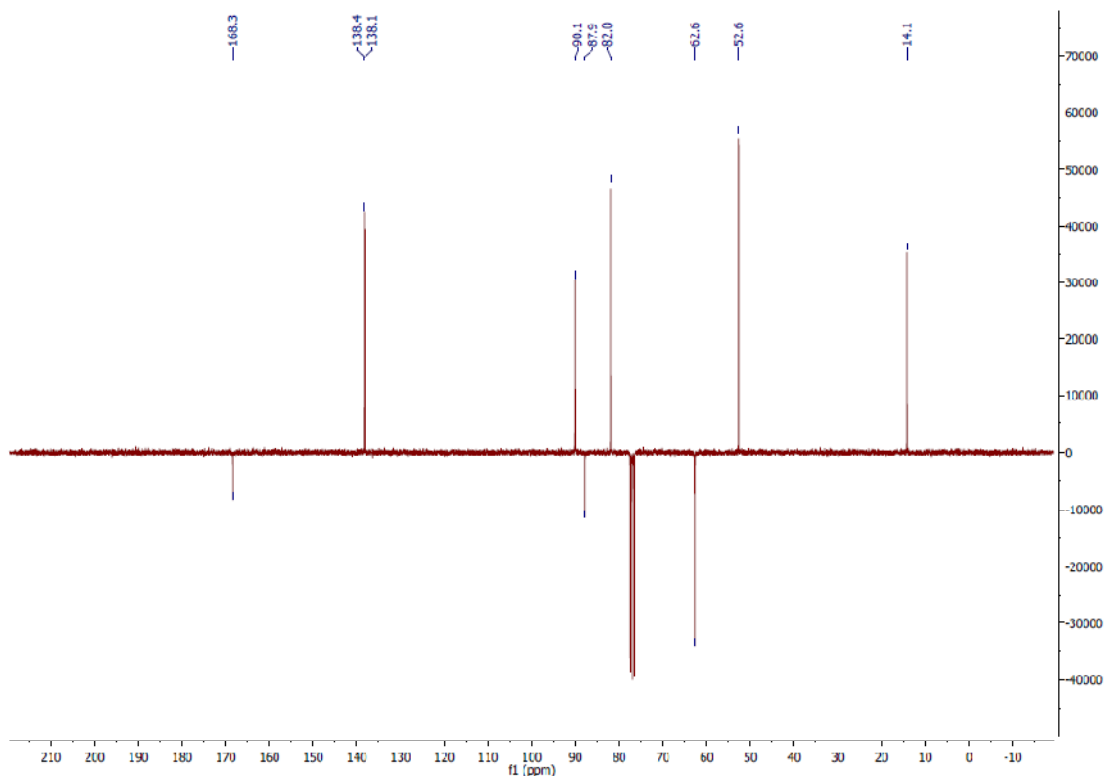
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von (*E*)-Ethyl-3-nitroprop-2-enoat (**10**):



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $(1R^*,2S^*,3S^*,4R^*)$ -Ethyl-4-brom-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**8**):

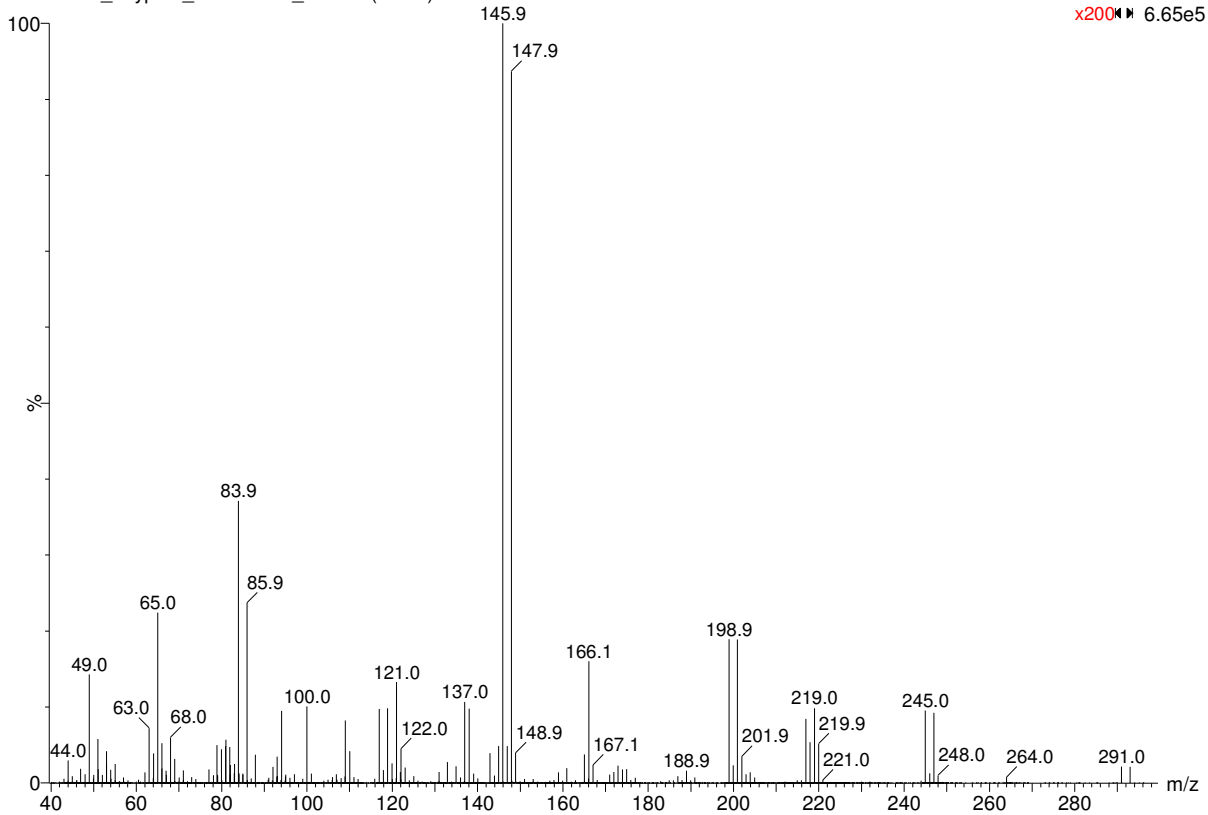
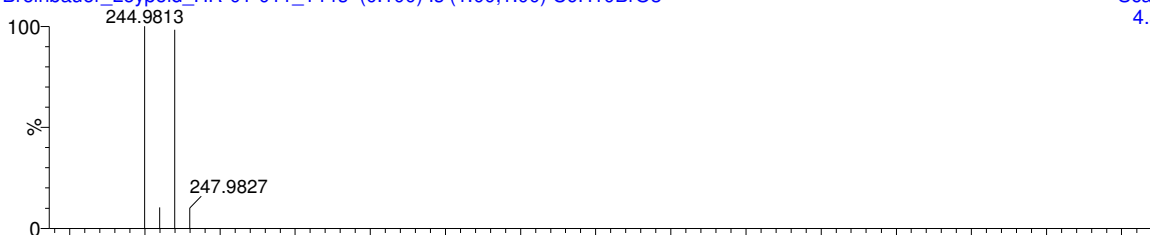


APT-Spektrum von $(1R^*,2S^*,3S^*,4R^*)$ -Ethyl-4-brom-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**8**):



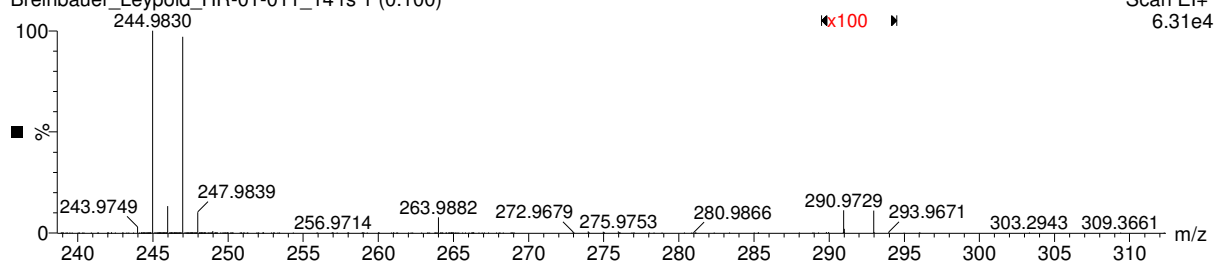
HRMS-Spektrum von (1*R**,2*S**,3*S**,4*R**)-Ethyl-4-brom-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)-**8**):

Breinbauer_Leypold_HR-01-011_14 rs 1 (0.100)

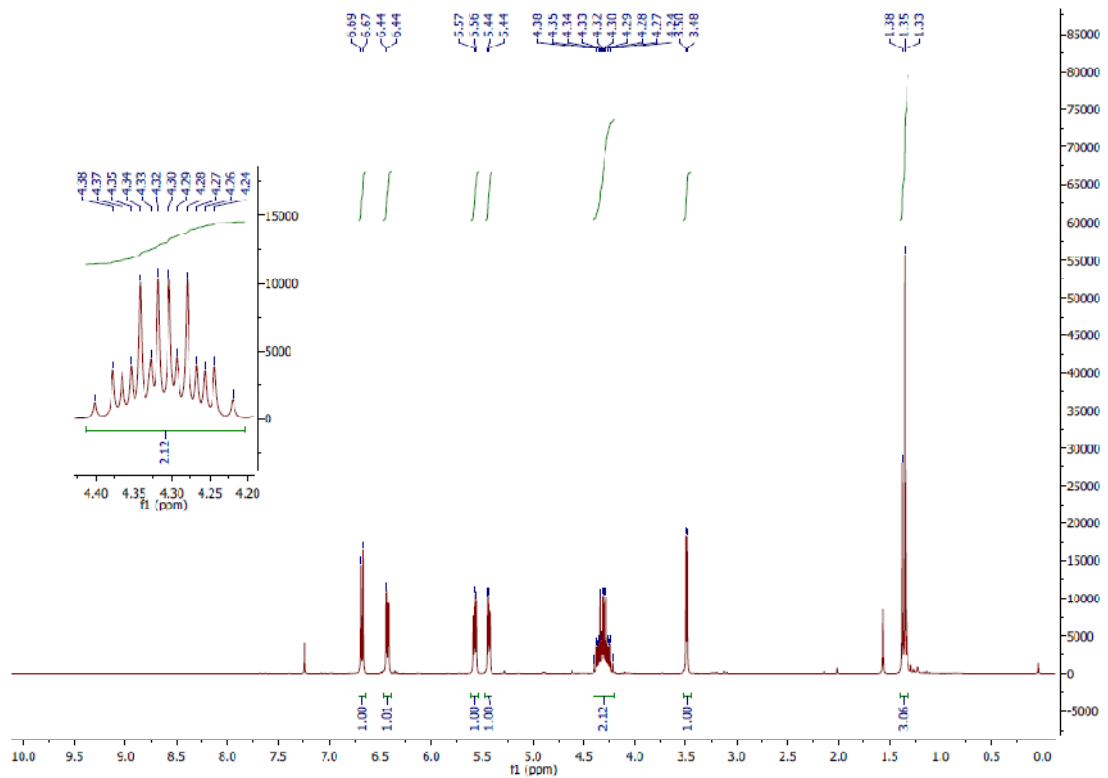
Scan EI+
x200 6.65e5Breinbauer_Leypold_HR-01-011_14 rs (0.100) Is (1.00,1.00) C₉H₁₀BrNO₅Scan EI+
4.51e12Breinbauer_Leypold_HR-01-011_14 rs (0.100) Is (1.00,1.00) C₉H₁₀BrO₃Scan EI+
4.55e12

Breinbauer_Leypold_HR-01-011_14 rs 1 (0.100)

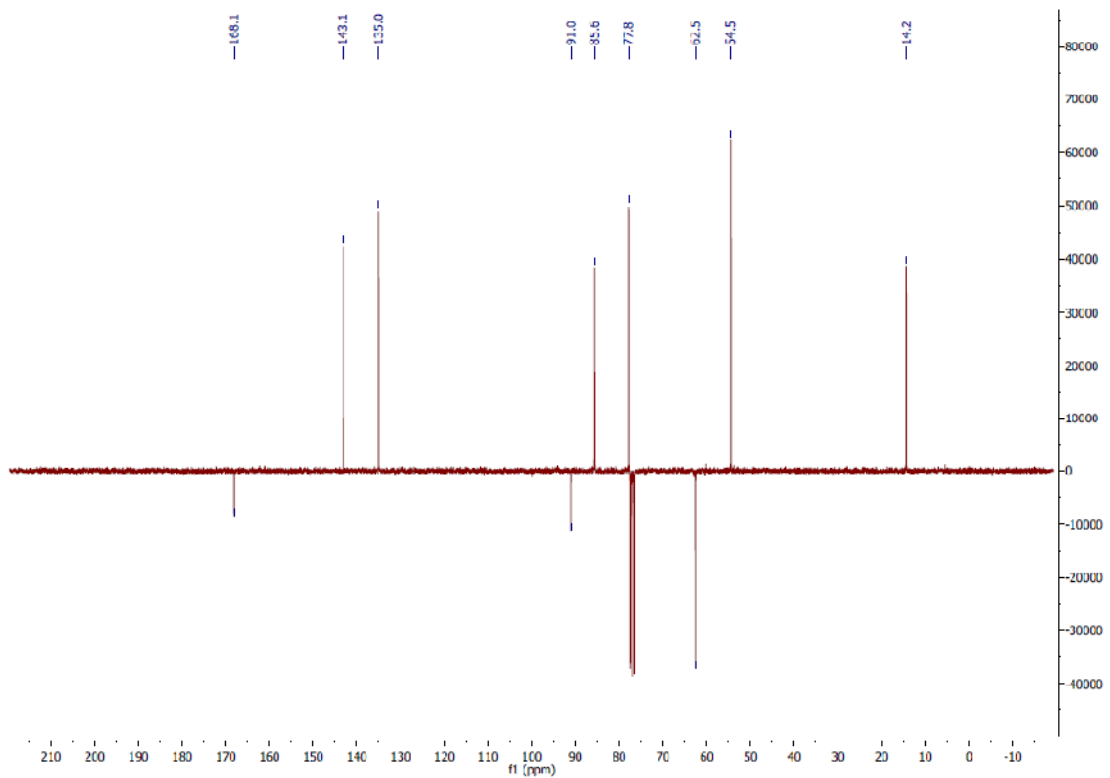
x100

Scan EI+
6.31e4

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $(1S^*,2R^*,3S^*,4S^*)$ -Ethyl-1-brom-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**20**):

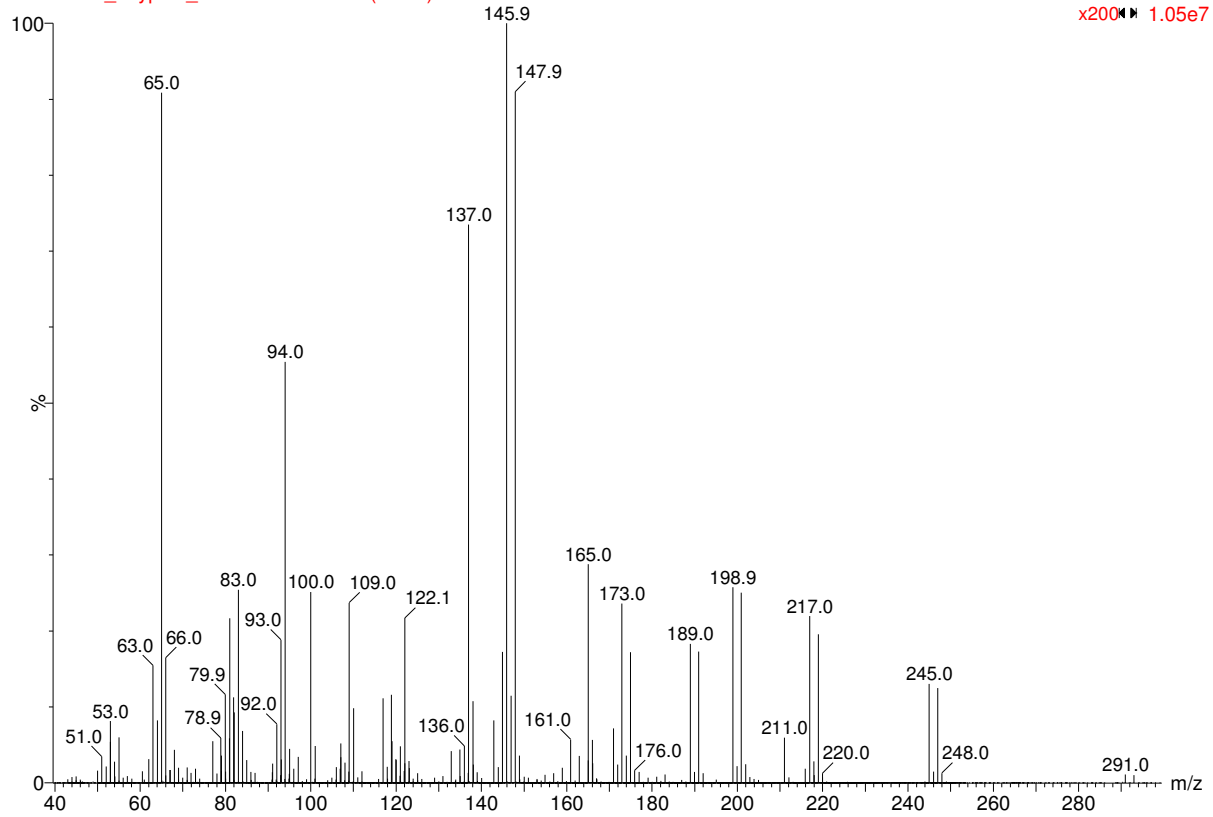
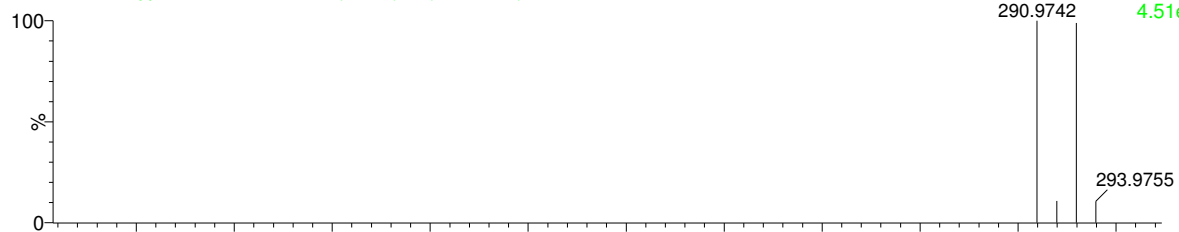
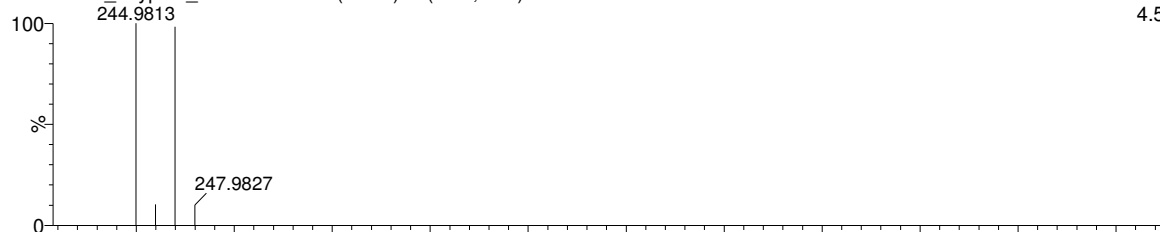


APT-NMR-Spektrum von $(1S^*,2R^*,3S^*,4S^*)$ -Ethyl-1-brom-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**20**):

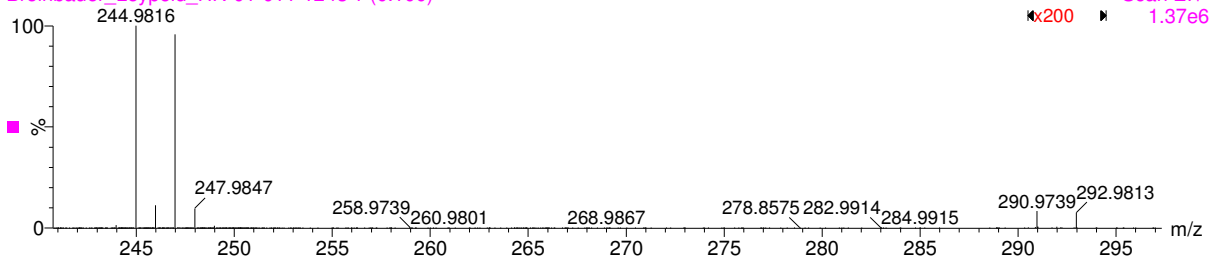


HRMS-Spektrum von (1*S**,2*R**,3*S**,4*S**)-Ethyl-1-brom-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((±)-**20**):

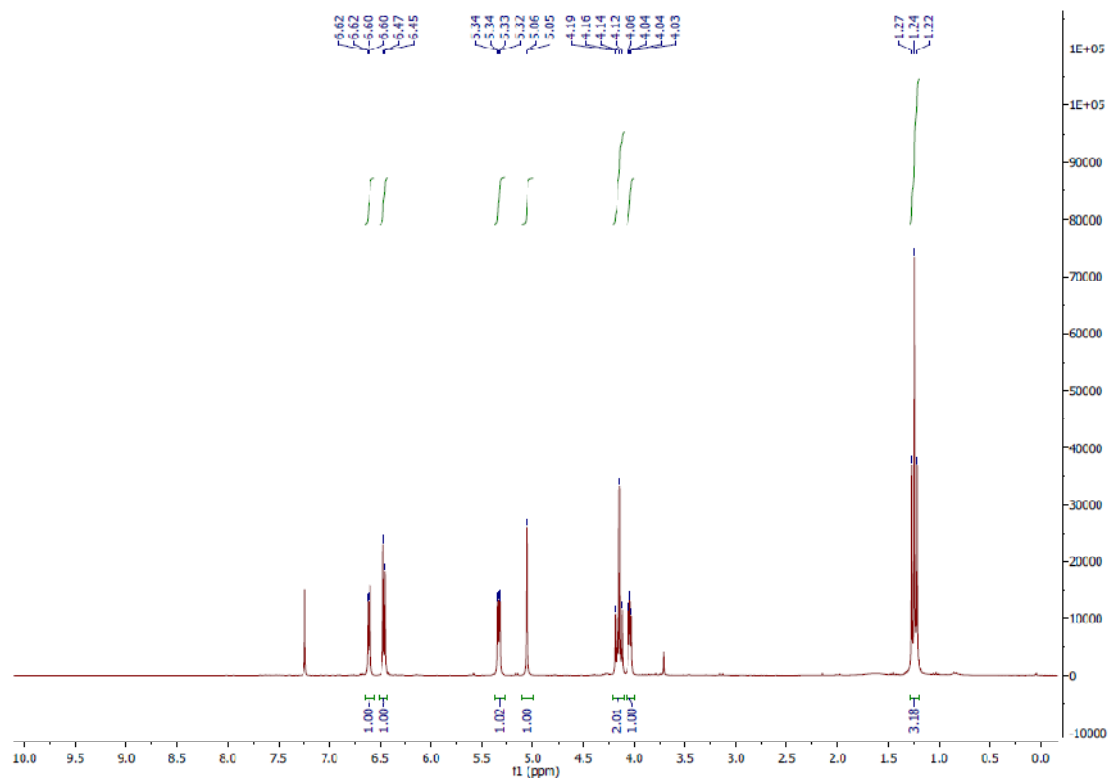
Breinbauer_Leypold_HR-01-011-12 rs 1 (0.100)

Scan EI+
x200 1.05e7Breinbauer_Leypold_HR-01-011-12 (0.017) Is (1.00,1.00) C₉H₁₀BrNO₅TOF MS EI+
4.51e12Breinbauer_Leypold_HR-01-011-12 (0.017) Is (1.00,1.00) C₉H₁₀BrO₃TOF MS EI+
4.55e12

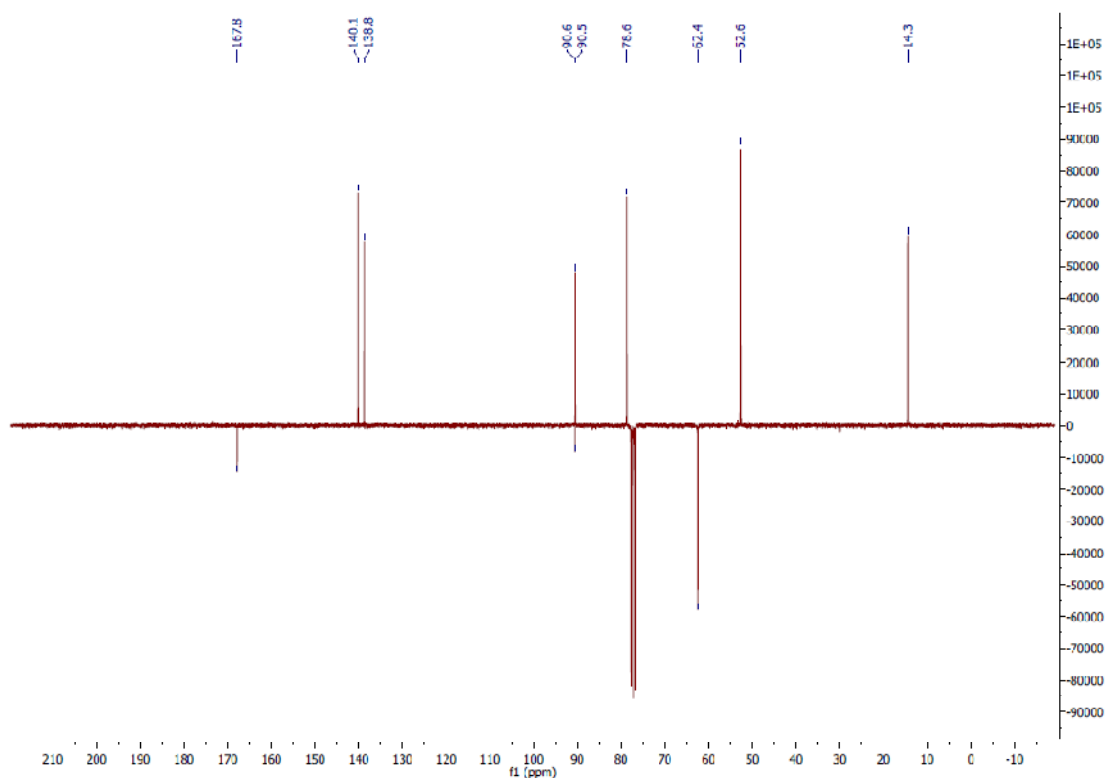
Breinbauer_Leypold_HR-01-011-12 rs 1 (0.100)

Scan EI+
x200 1.37e6

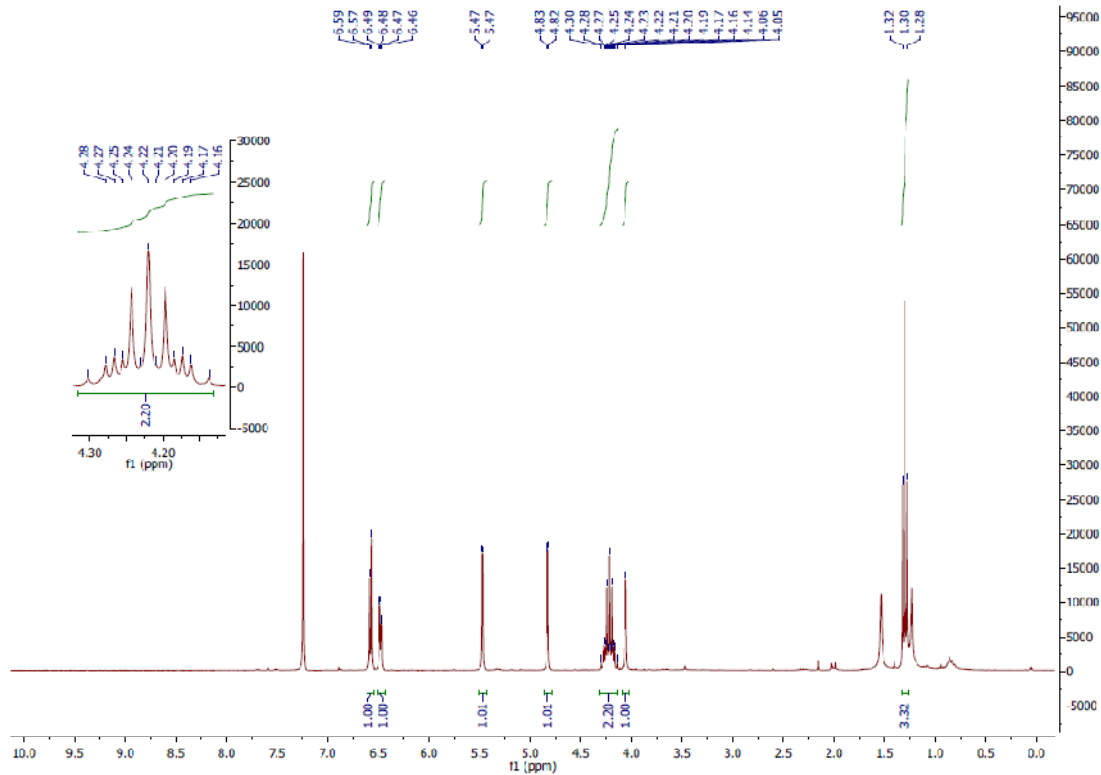
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $(1S^*,2S^*,3S^*,4S^*)$ -Ethyl-4-brom-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**19**):



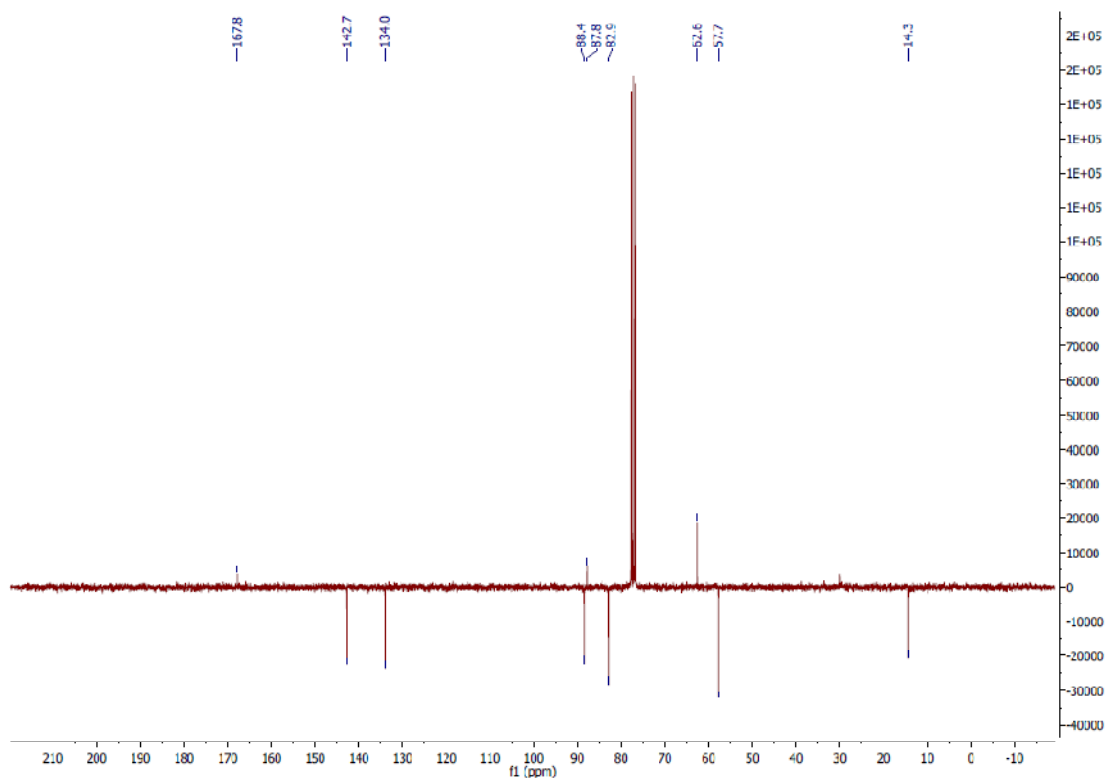
APT-NMR-Spektrum von $(1S^*,2S^*,3S^*,4S^*)$ -Ethyl-4-brom-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**19**):



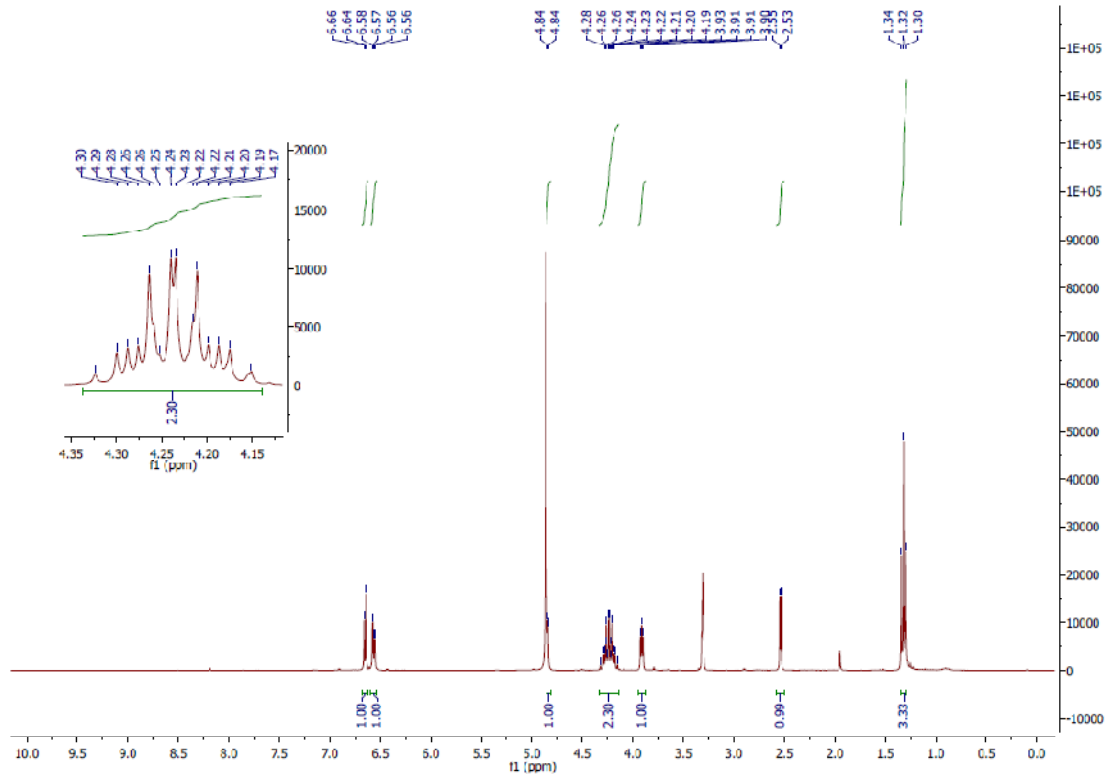
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $(1R^*,2R^*,3S^*,4R^*)$ -Ethyl-1-brom-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**21**):



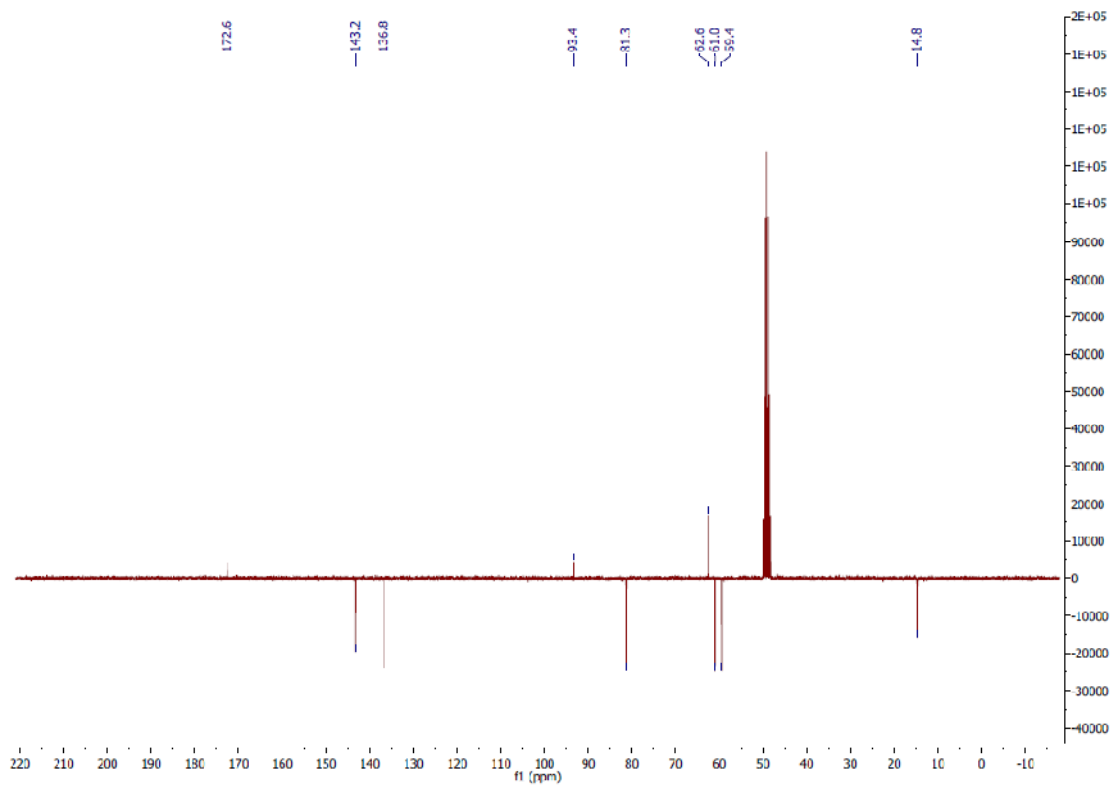
APT-NMR-Spektrum von $(1R^*,2R^*,3S^*,4R^*)$ -Ethyl-1-brom-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**21**):



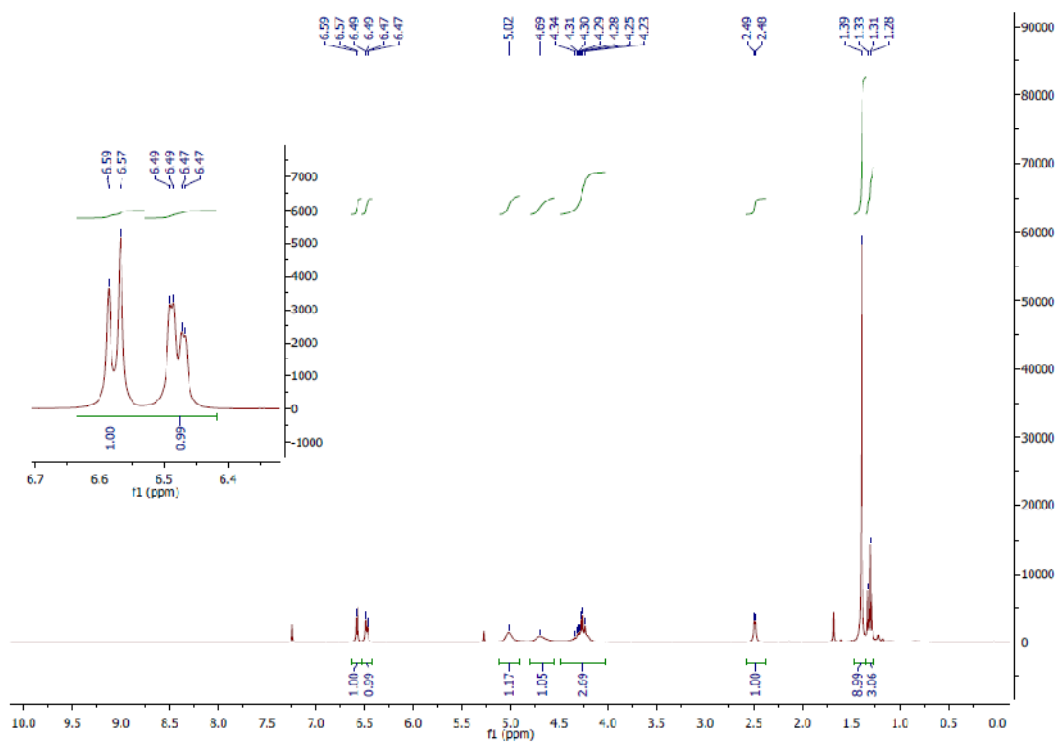
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $(1S^*,2R^*,3S^*,4S^*)$ -Ethyl-3-amino-1-brom-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**33**):



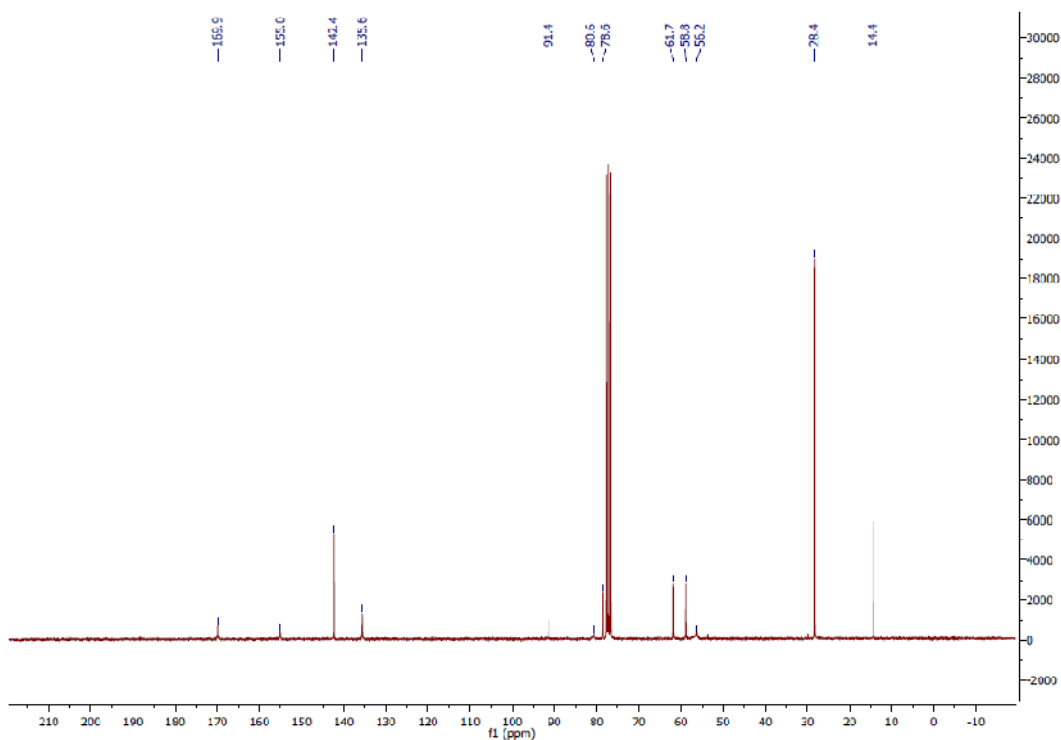
APT-NMR-Spektrum von $(1S^*,2R^*,3S^*,4S^*)$ -Ethyl-3-amino-1-brom-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**33**):



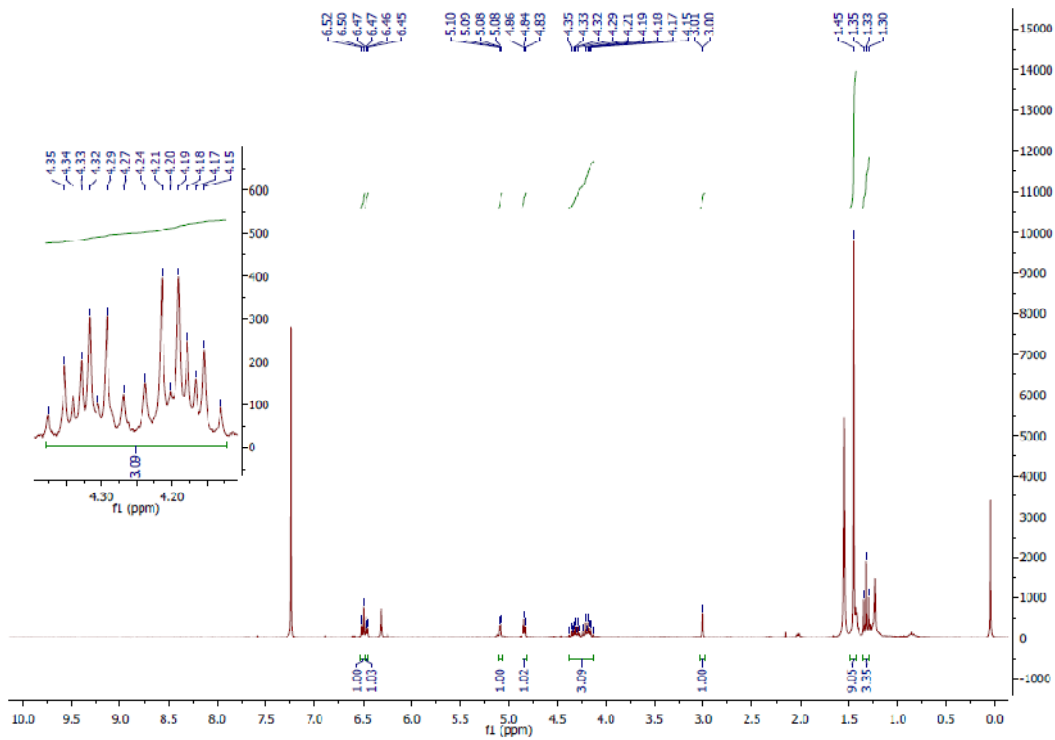
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $(1S^*,2R^*,3S^*,4S^*)$ -Ethyl-1-brom-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-7-oxabicyclo[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**36**):



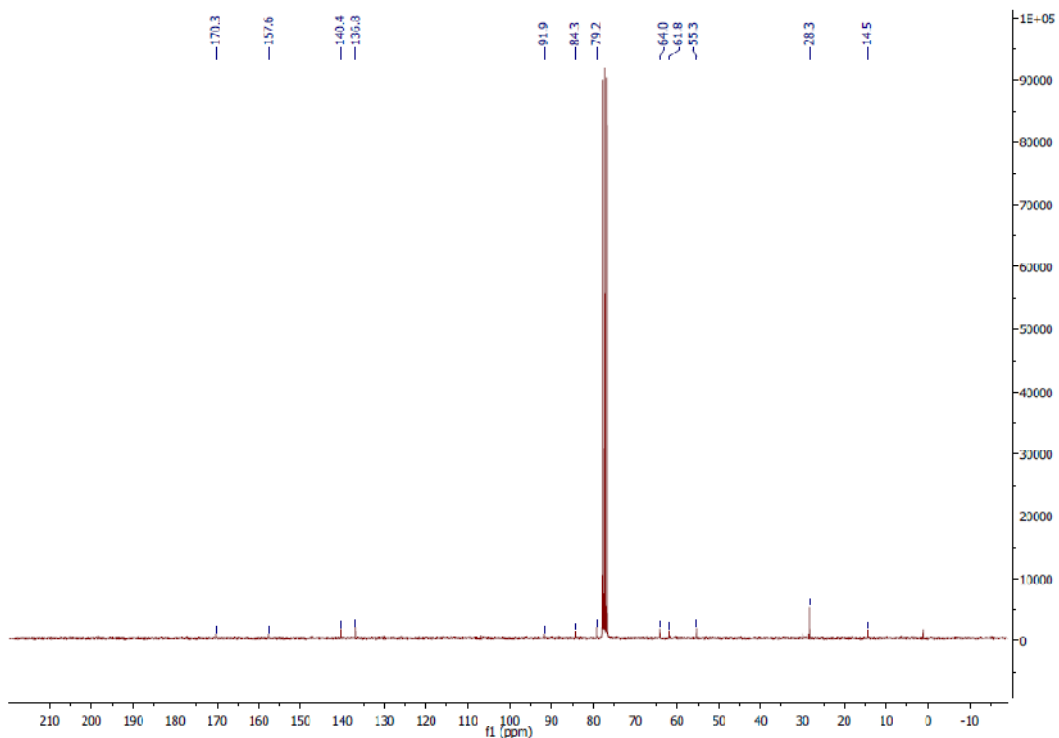
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von $(1S^*,2R^*,3S^*,4S^*)$ -Ethyl-1-brom-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-7-oxabicyclo[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**36**):



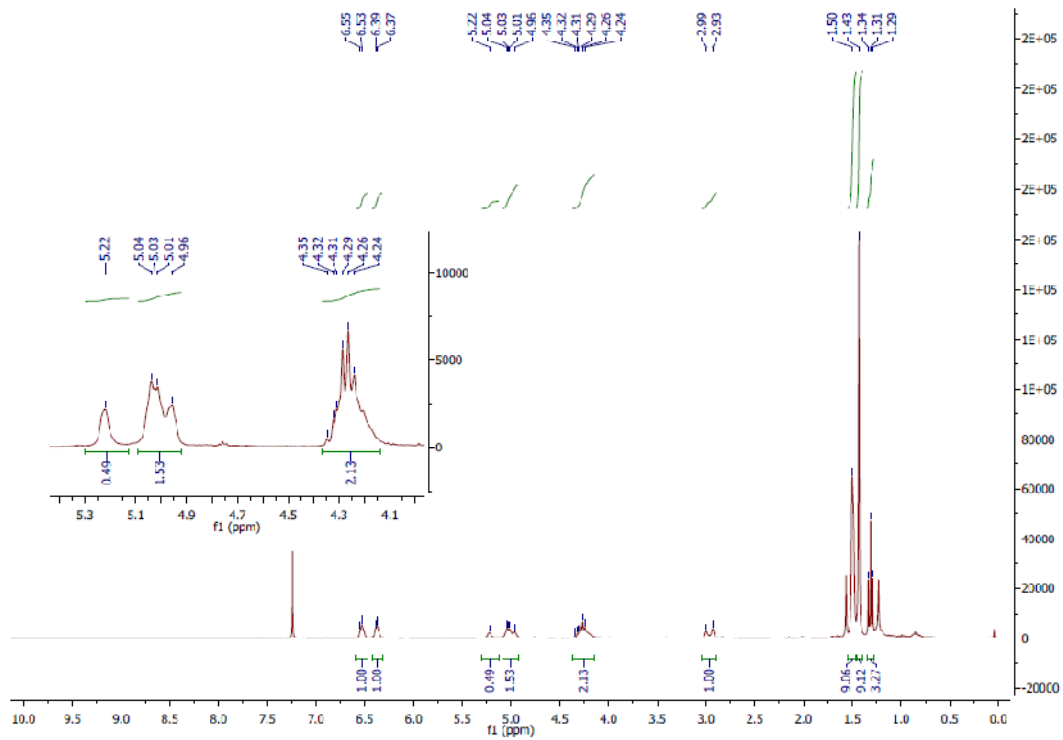
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $(1S^*,2R^*,3S^*,4S^*)$ -Ethyl-1-brom-3-(*tert*-butoxycarbonyl(hydroxy)-amino)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**38**):



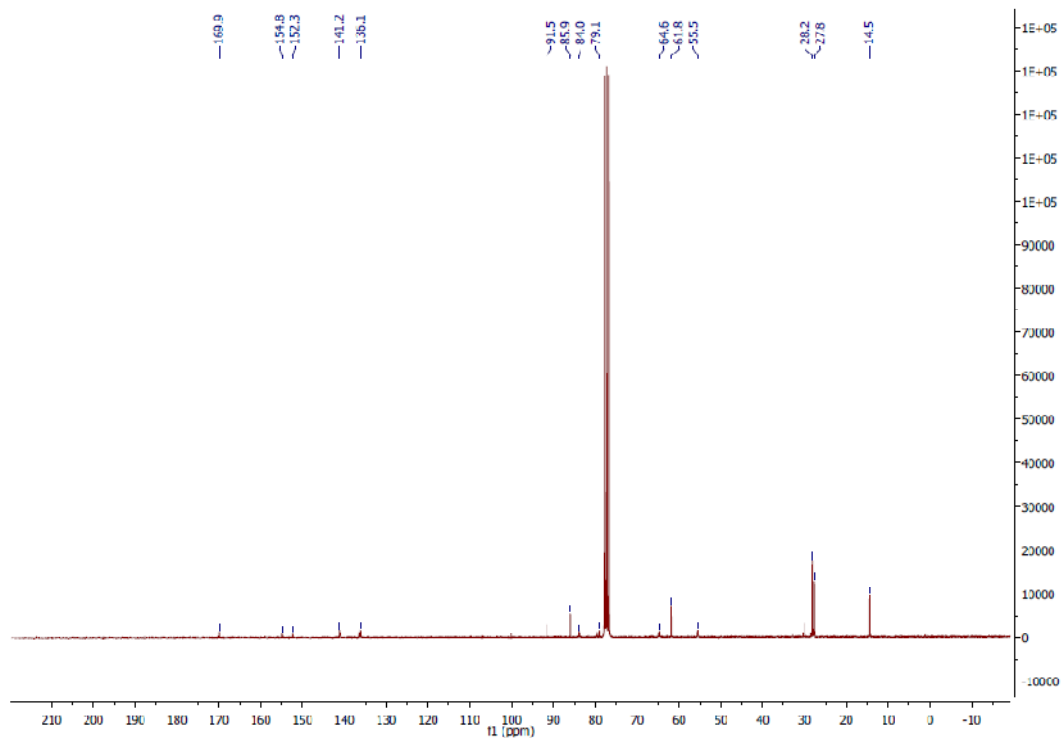
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von $(1S^*,2R^*,3S^*,4S^*)$ -Ethyl-1-brom-3-(*tert*-butoxycarbonyl(hydroxy)-amino)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**38**):



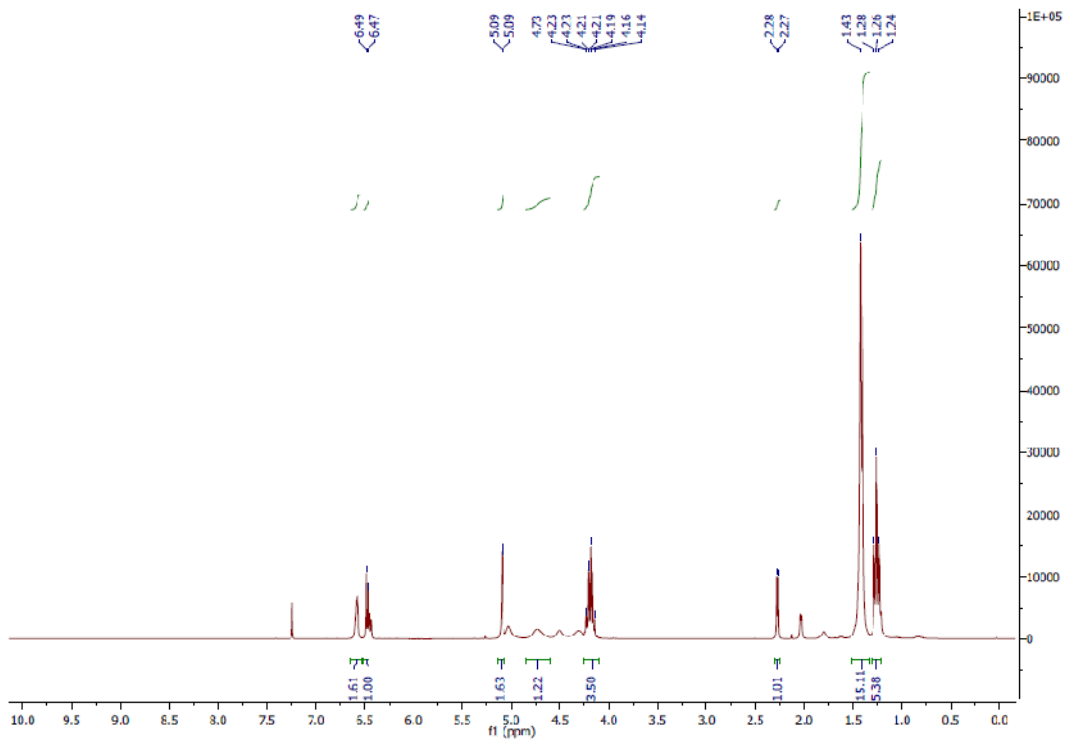
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $(1S^*,2R^*,3S^*,4S^*)$ -Ethyl-1-brom-3-(*tert*-butoxycarbonyl(*tert*-butoxycarbonyloxy)amino)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm)-**39**):



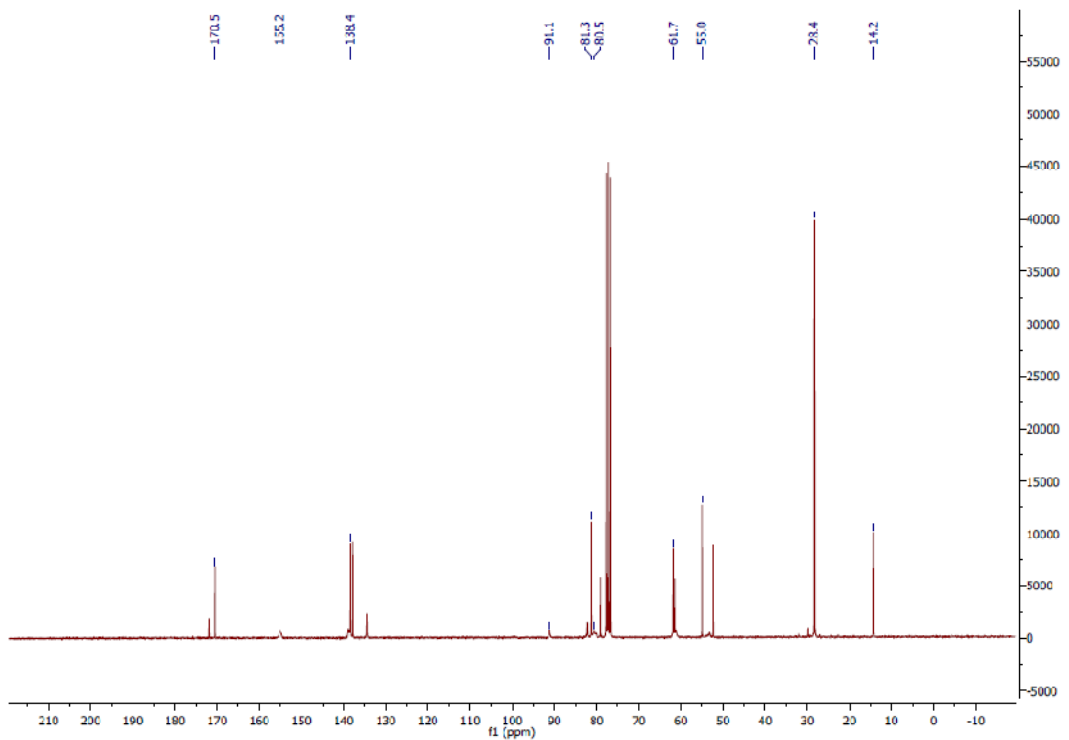
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von $(1S^*,2R^*,3S^*,4S^*)$ -Ethyl-1-brom-3-(*tert*-butoxycarbonyl(*tert*-butoxycarbonyloxy)amino)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm)-**39**):



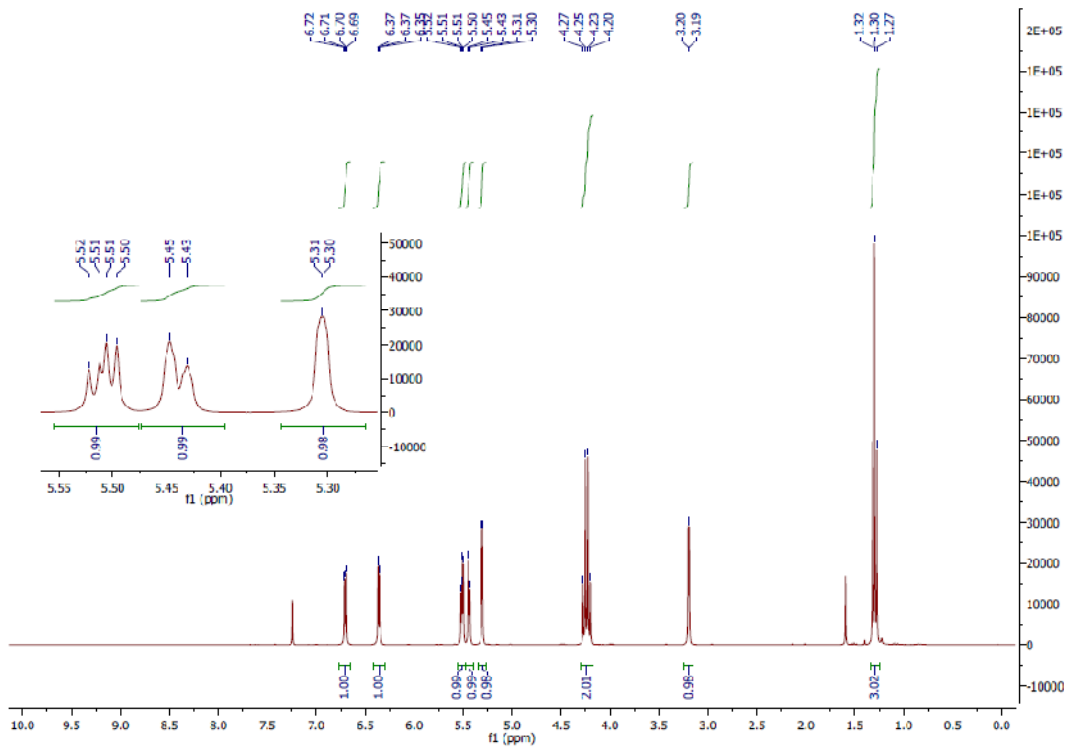
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $(1R^*,2S^*,3S^*,4R^*)$ -Ethyl-4-brom-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**23**):



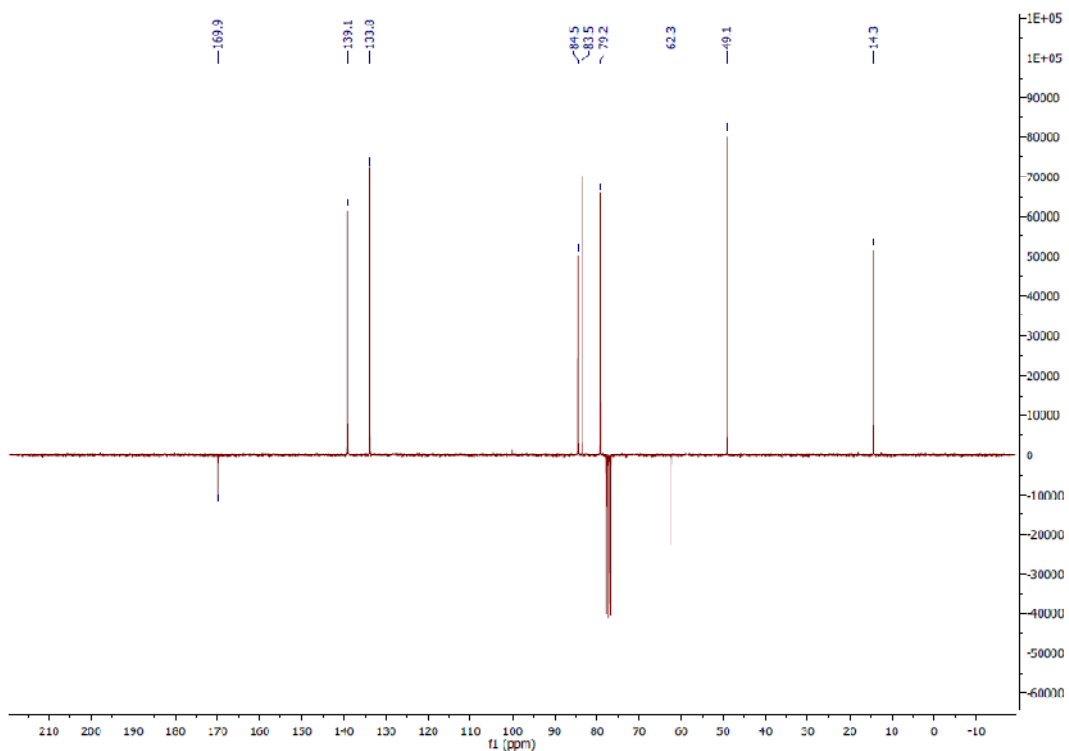
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von $(1R^*,2S^*,3S^*,4R^*)$ -Ethyl-4-brom-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**23**):



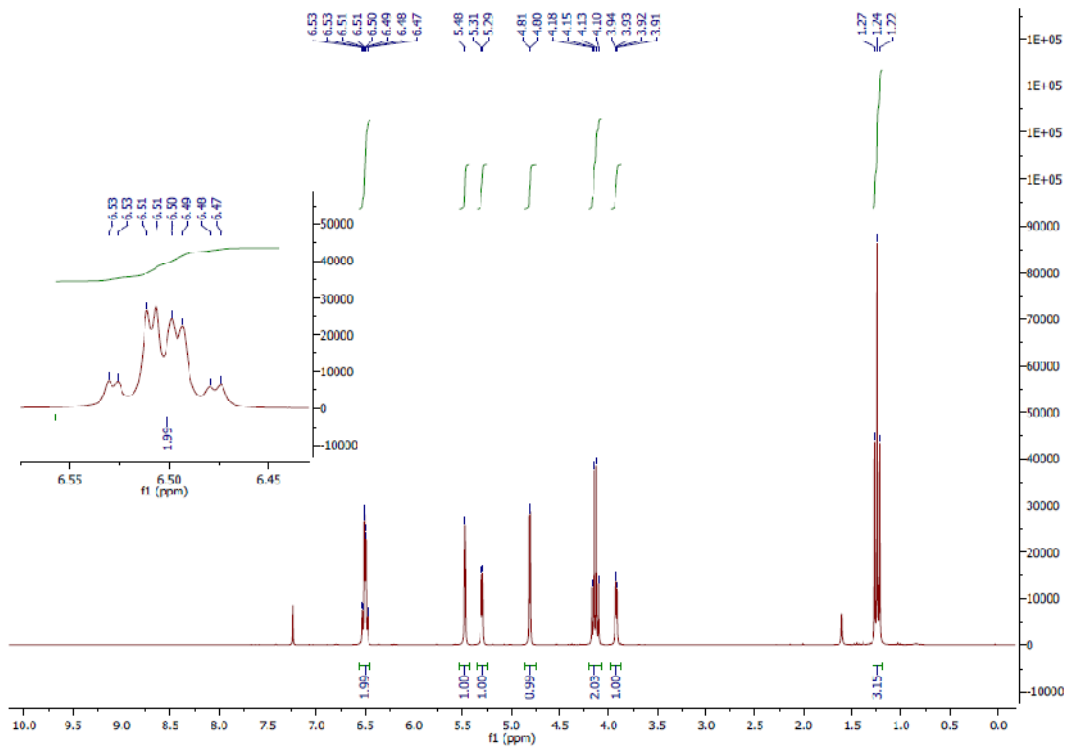
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $(1R^*,2S^*,3S^*,4S^*)$ -Ethyl-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm)-**16**):



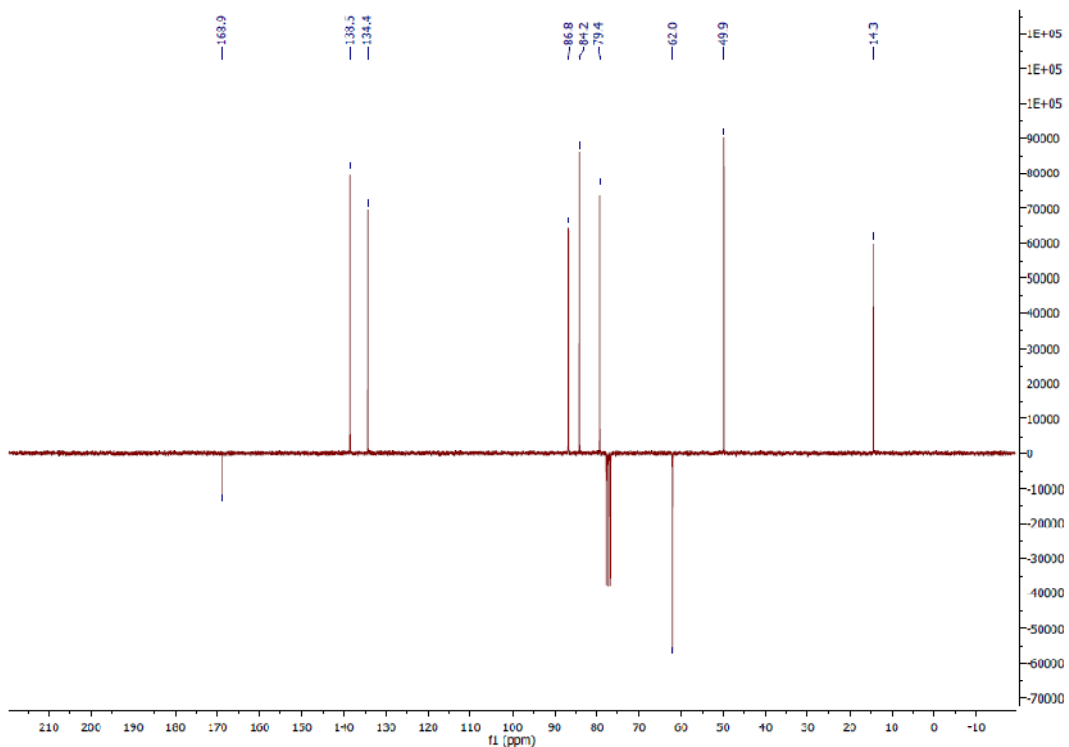
APT-NMR-Spektrum von $(1R^*,2S^*,3S^*,4S^*)$ -Ethyl-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm)-**16**):



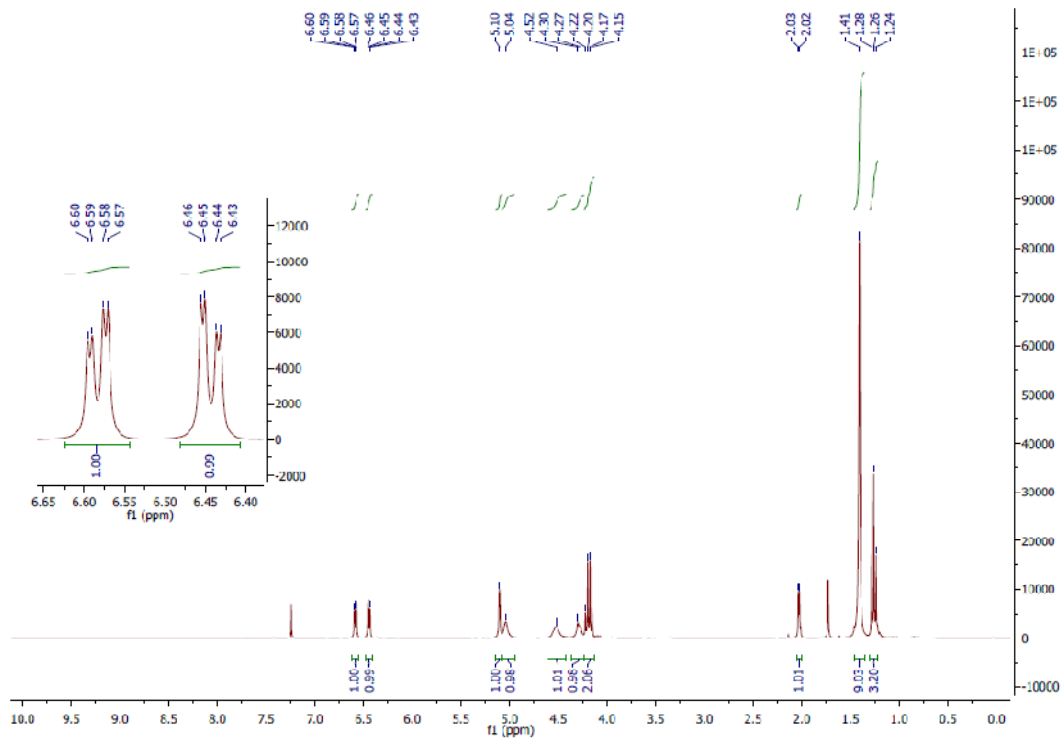
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $(1S^*,2S^*,3S^*,4R^*)$ -Ethyl-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**22**):



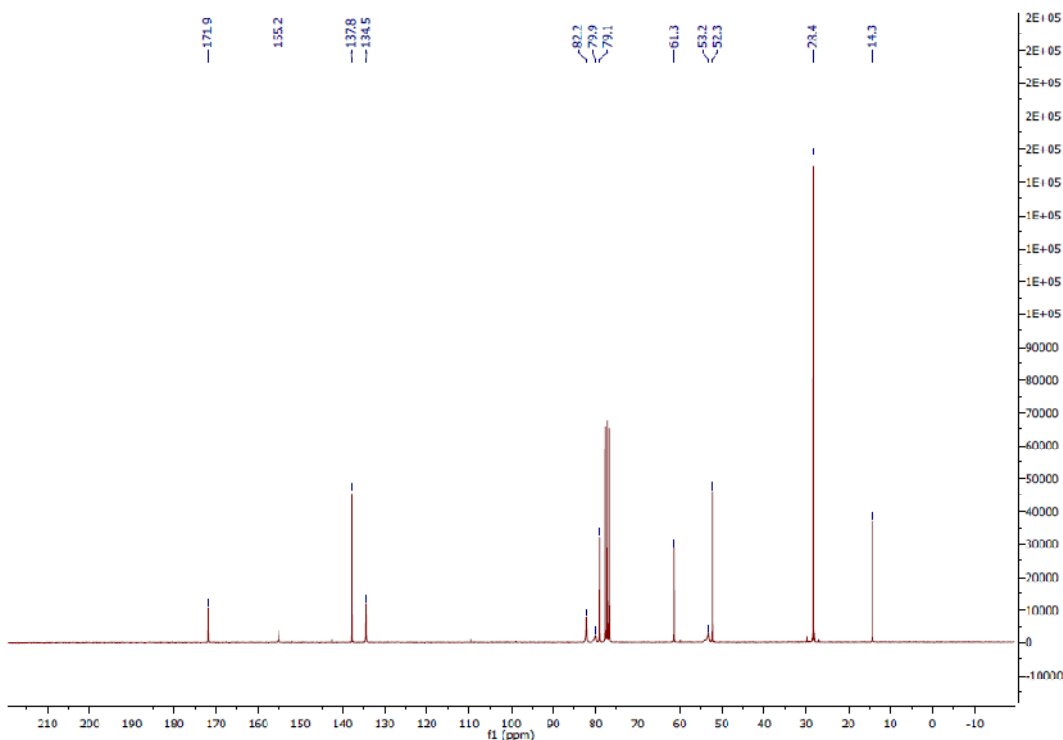
APT-NMR-Spektrum von $(1S^*,2S^*,3S^*,4R^*)$ -Ethyl-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**22**):



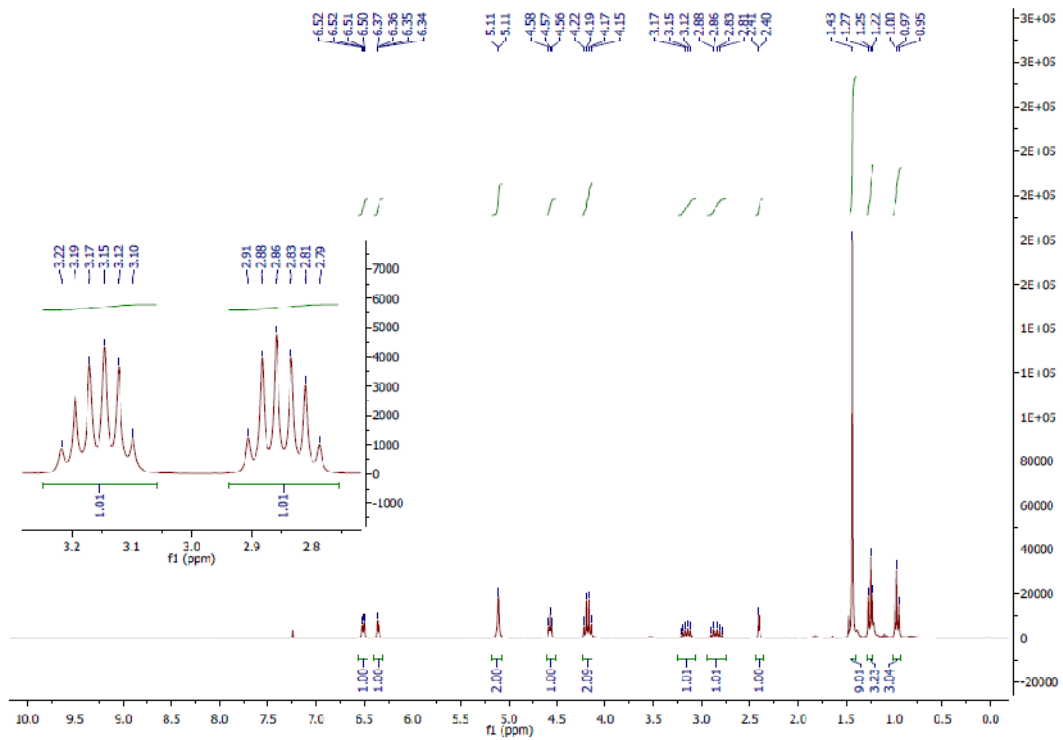
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $(1R^*,2S^*,3S^*,4S^*)$ -Ethyl-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**35**):



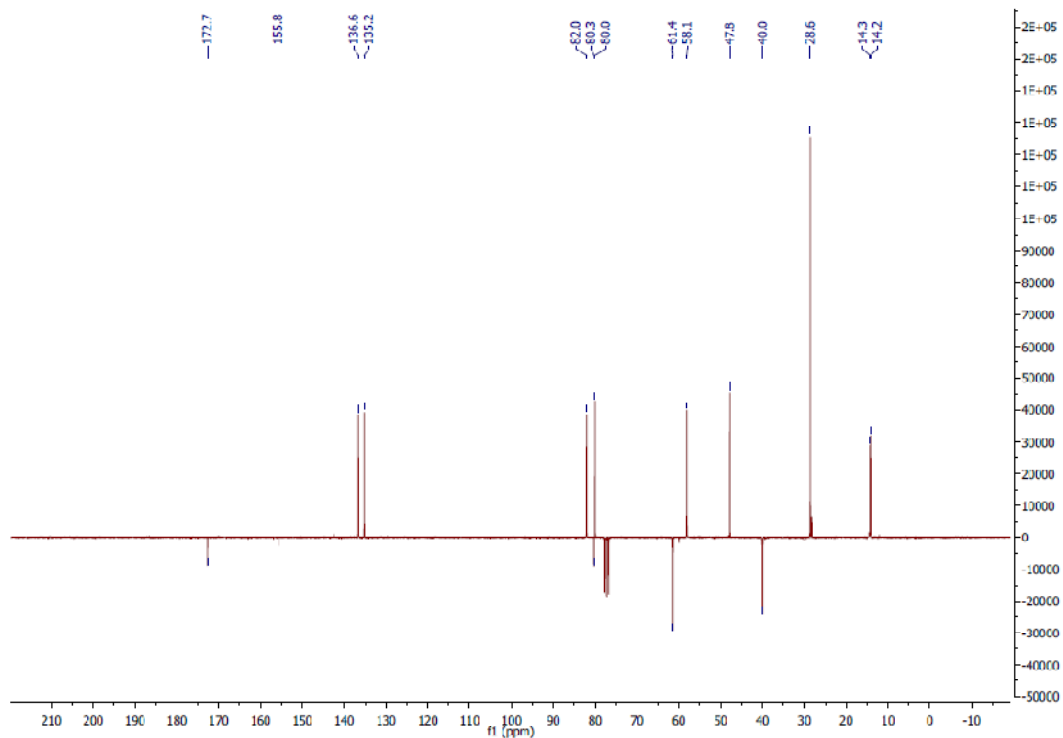
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von $(1R^*,2S^*,3S^*,4S^*)$ -Ethyl-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**35**):



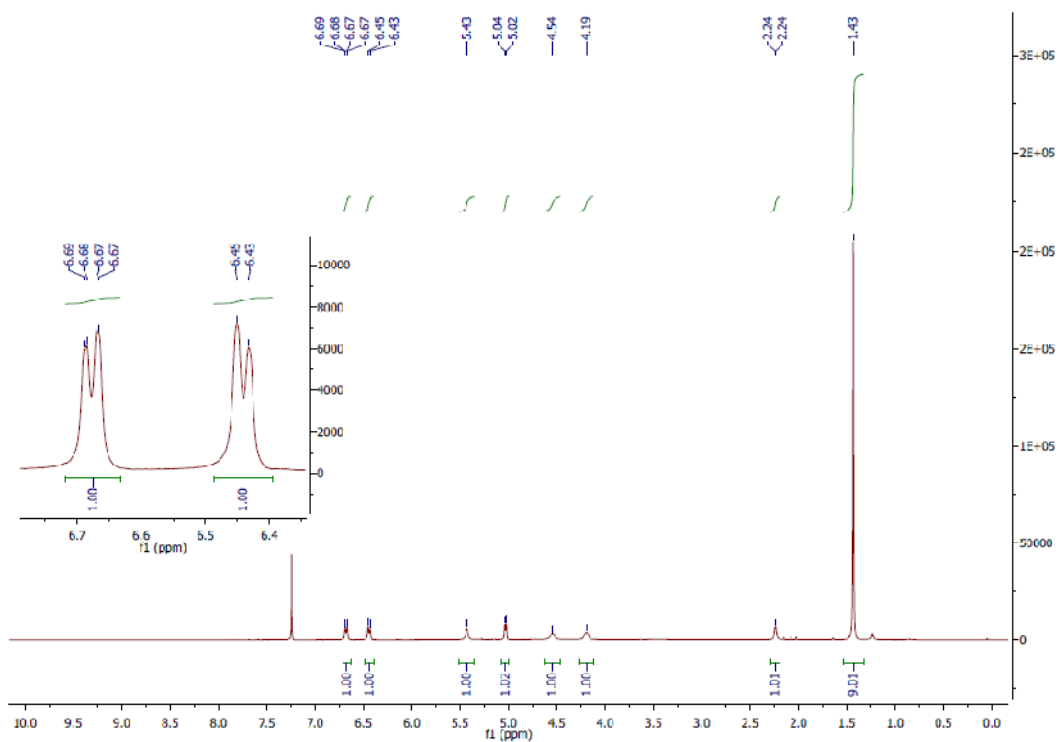
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $(1R^*,2S^*,3S^*,4S^*)$ -Ethyl-3-(*tert*-butoxycarbonyl(ethyl)amino)-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**37**):



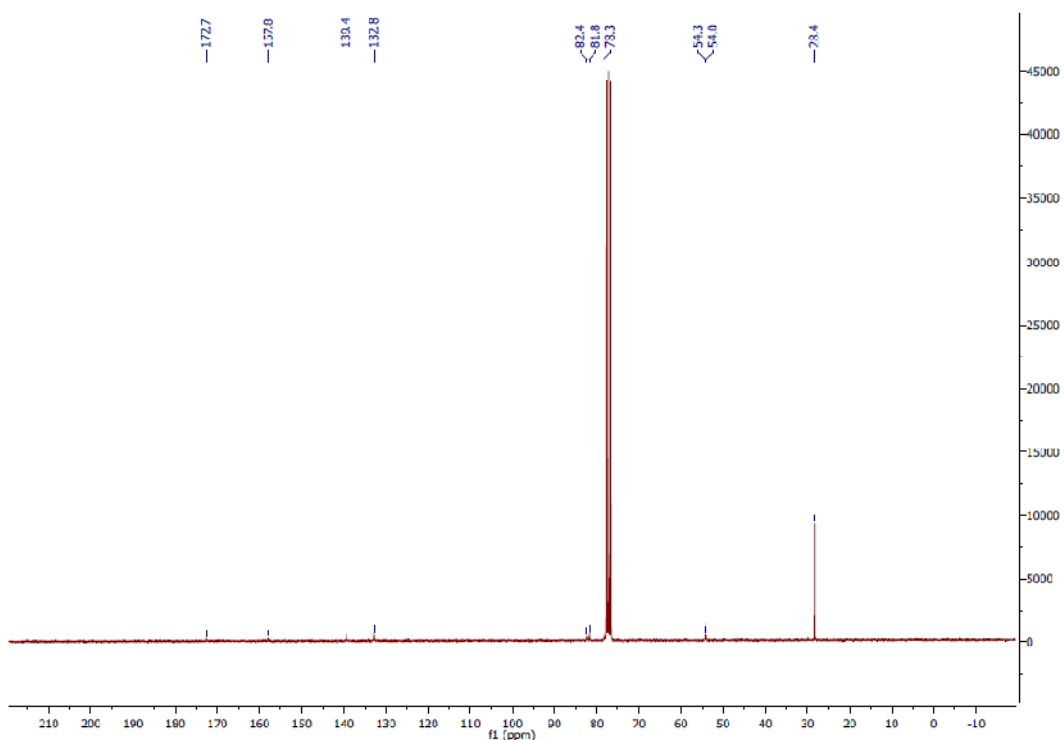
APT-NMR-Spektrum von $(1R^*,2S^*,3S^*,4S^*)$ -Ethyl-3-(*tert*-butoxycarbonyl(ethyl)amino)-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat ((\pm) -**37**):



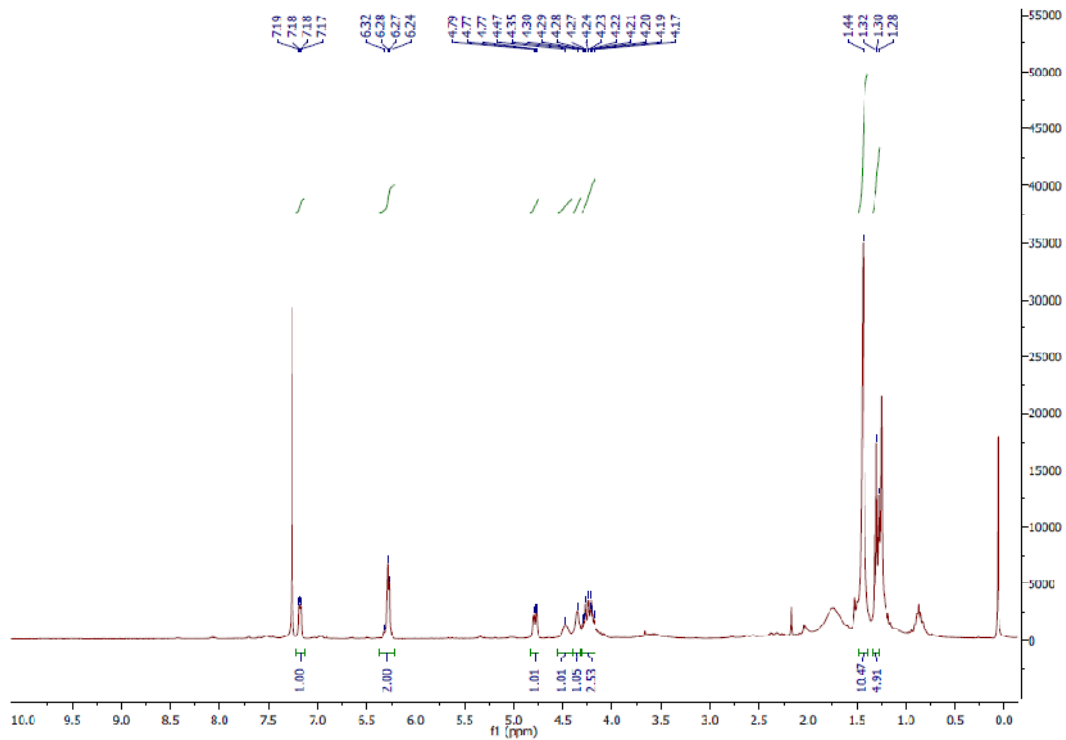
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $(1R^*,2S^*,3S^*,4S^*)$ -3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-7-oxabicyclo[2.2.1]-hept-5-en-2-carbonsäure (\pm)-**40**:



$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von $(1R^*,2S^*,3S^*,4S^*)$ -3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-7-oxabicyclo[2.2.1]-hept-5-en-2-carbonsäure (\pm)-**40**:



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $(5S^*,6S^*)$ -Ethyl-6-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-hydroxycyclohexyl-1,3-dienecarboxylat ((\pm) -**42**):



$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von $(5S^*,6S^*)$ -Ethyl-6-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-hydroxycyclohexyl-1,3-dienecarboxylat ((\pm) -**42**):

