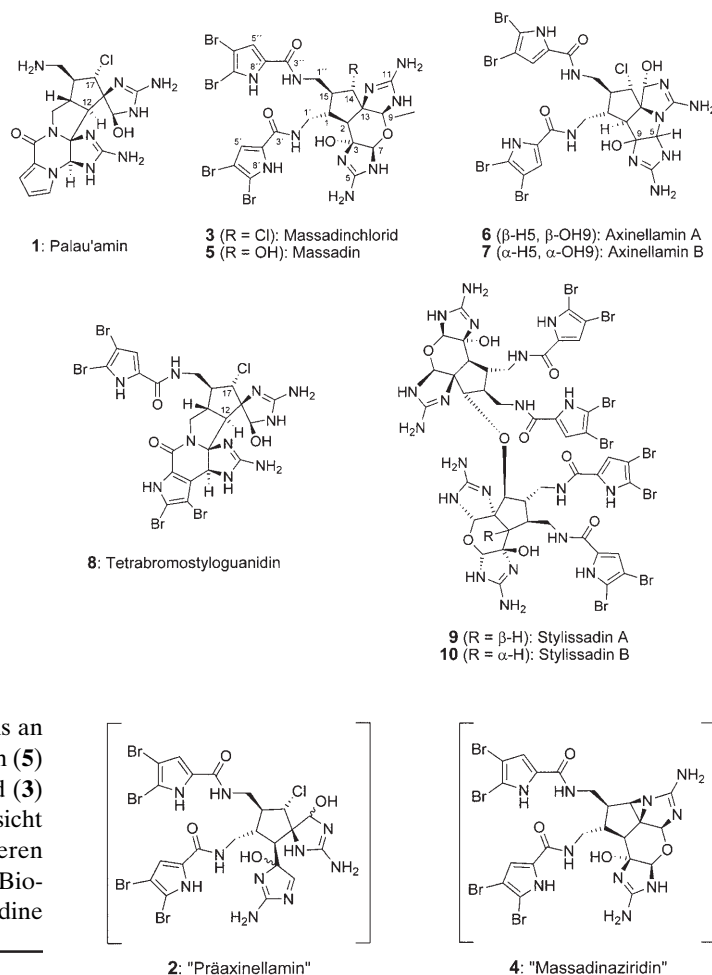


Massadinchlorid: eine Vorstufe in der Biosynthese von Massadin und Stylistadin**

Achim Grube, Stefan Immel, Phil S. Baran* und Matthias Köck*

Bis heute sind 30 dimere Pyrrol-Imidazol-Alkaloide (PIAs) aus den Schwammfamilien Agelasidae, Axinellidae, Dictyonellidae und Hymeniacidonidae beschrieben worden.^[1] Ihre komplexen Strukturen haben zu einer Reihe von Synthesestudien geführt.^[1b,2] Trotz interessanter Vorschläge zur Biosynthese dieser Verbindungen liegen bisher keine experimentellen Ergebnisse vor, die die theoretischen Annahmen bestätigen.^[3] Nach der Revision der relativen Konfiguration von Palau'amin (**1**)^[4] präsentierten wir kürzlich einen einheitlichen Biosyntheseweg, der die Herkunft aller komplexen PIAs mit einem Fünfring erklärt.^[1b] In diesem Ansatz wurden drei neue Zwischenstufen beschrieben: „Präaxinellamin“ (**2**), Massadinchlorid (**3**) und „Massadinaziridin“ (**4**). Im Folgenden liefern wir indirekte Beweise für die Existenz der beiden hypothetischen Strukturen **2** und **4** und berichten über die Isolierung und Strukturaufklärung von **3**.

Das dimere PIA Massadin (**5**) wurde 2003 aus dem Meeresschwamm *Stylissa* aff. *massa* isoliert.^[5] Dieses Alkaloid trägt im Unterschied zu vergleichbaren PIAs wie den Axinellaminen A (**6**) und B (**7**)^[6] (C13), Palau'amin (**1**)^[7] (C17) und Tetrabromstyloguanidin (**8**)^[4a] (C17) eine Hydroxygruppe anstelle des Chloratoms an C14. Hier beschäftigen wir uns mit der Frage, ob Massadin (**5**) in Schwämmen der Gattung *Stylissa* aus Massadinchlorid (**3**) entsteht. Die Isolierung von **3** wäre in zweifacher Hinsicht bedeutsam für Überlegungen zur Biosynthese der dimeren PIAs. Einerseits wäre es ein indirekter Beweis, dass die Biosynthese der Axinellamine, Palau'amine und Styloguanidine



[*] A. Grube, Priv.-Doz. Dr. M. Köck

Alfred-Wegener-Institut für Polar- und Meeresforschung in der
Helmholtz-Gemeinschaft
Am Handelshafen 12, 27570 Bremerhaven (Deutschland)
Fax: (+49) 471-4831-1425
E-Mail: mkoeck@awi.de

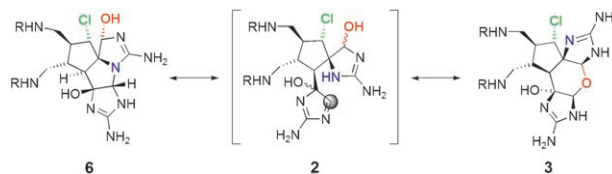
Priv.-Doz. Dr. S. Immel
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Technische Universität Darmstadt
Petersenstraße 22, 64287 Darmstadt (Deutschland)

Prof. Dr. P. S. Baran
Department of Chemistry
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 858-784-7375
E-Mail: pbaran@scripps.edu

[**] Die Autoren danken Dr. Michael Assmann für die Sammlung der Schwämme und Ellen Lichte für die chromatographischen Auftrennungen. Wir sind dankbar für die Unterstützung durch das Center for Scientific Computing, Frankfurt am Main. P.S.B. dankt den NIH für finanzielle Unterstützung (GM-073949).

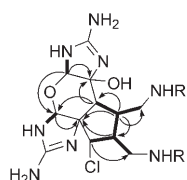
über „Präaxinellamin“ (**2**) verläuft, wobei **2** ein einfaches Ring-Ketten-Tautomer von **3** und Axinellamin A (**6**) ist (Schema 1). Andererseits würde dies das ungewöhnliche Vorliegen einer Hydroxygruppe an C14 in **5** und den komplexesten bekannten PIAs Stylistadin A und B (**9** und **10**) erklären.

Der karibische Schwamm *Stylissa caribica* enthält eine Vielzahl an monomeren, dimeren und tetrameren Pyrrol-



Scheme 1. „Präaxinellamin“ (**2**) ist das Ring-Ketten-Tautomer von Massadinchlorid (**3**) und Axinellamin A (**6**).

Imidazol-Alkaloiden.^[4a,8] Kürzlich wurden aus diesem Schwamm die dimeren Massadinderivate Styliadin A (**9**) und B (**10**, tetramere PIAs) sowie Massadin (**5**) isoliert.^[8c] Um die Frage zu klären, ob Massadinchlorid (**3**) auch in *Styliassa caribica* enthalten ist, wurde der Organismus einem HPLC-HRMS-Screening unterzogen.^[8d] Das Ergebnis dieser Untersuchung war eine Verbindung mit m/z 842.8393 ($[M+H]^+$). Dieser Wert entspricht der Summenformel $C_{22}H_{24}Br_4ClN_{10}O_4$, die identisch mit derjenigen von Axinellamin A (**6**) und B (**7**) ist. Die isolierte Verbindung wurde daraufhin NMR-spektroskopisch untersucht, doch die Verschiebungen im 1D- 1H -NMR-Spektrum



Schema 2. Auschnitt der Struktur von Massadinchlorid (**3**). Die fett gedruckten Bindungen stellen 1H , 1H -COSY-Korrelationen für **3** dar, Pfeile zeigen ausgewählte 1H , ^{13}C -HMBC-Korrelationen auf.

waren nicht identisch mit denen von **6** und **7**. Durch 2D-NMR-Experimente konnte die Struktur von **3** aufgeklärt werden. Die wichtigsten 1H , 1H -COSY- und 1H , ^{13}C -HMBC-Korrelationen für die Strukturaufklärung von **3** sind in Schema 2 dargestellt.

Die relative Konfiguration von Massadinchlorid (**3**) wurde durch den Vergleich der ^{13}C -NMR-Verschiebungen für die acht stereogenen Zentren mit denen von Massadin (**5**) aufgeklärt. Die Werte waren sehr ähnlich, mit Ausnahme der Verschiebung für C14 (Abbildung 1). Diese Differenz kann durch den Austausch des Chloratoms gegen die Hydroxygruppe erklärt werden und wurde durch Inkrement-

rechnungen für aliphatische Hydroxygruppen und Chloride bestätigt.^[9a] Zusätzlich zu diesem Ergebnis stützen die $^3J_{HH}$ -Kopplungskonstanten^[9b] und die aus ROESY-Spektren abgeleiteten Protonenabstände (siehe Hintergrundinformationen) die identische relative Konfiguration von Massadinchlorid (**3**) und Massadin (**5**). Die identische absolute Konfiguration der beiden Verbindungen wird durch sehr ähnliche Drehwerte gestützt (**3**: $[\alpha]_D^{20} = -14.9$ ($c = 0.49$, MeOH); **5**: $[\alpha]_D^{20} = -18.5$ ($c = 0.45$, MeOH)). Die hier gezeigte absolute Konfiguration von **5** basiert auf den Ergebnissen von Fusetani et al.^[5]

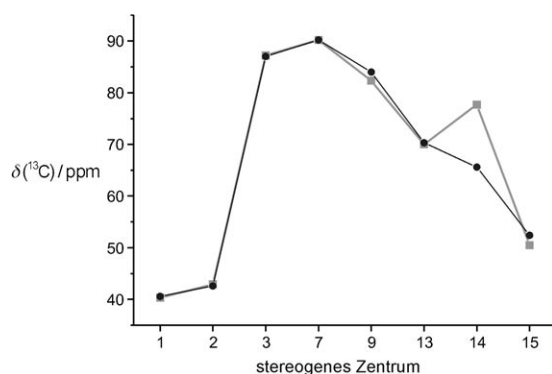


Abbildung 1. Vergleich der $\delta(^{13}C)$ -Werte für die acht stereogenen Zentren von **3** (schwarze Kreise) und **5** (graue Quadrate) in $[D_6]DMSO$. Die Linienzüge geben keine mathematische Funktion wieder, sondern dienen lediglich als Hilfestellung für den Betrachter.

Während der NMR-spektroskopischen Untersuchungen von Massadinchlorid (**3**) wurde sogar in wasserfreiem $[D_6]DMSO$ ein Abbau der Verbindung beobachtet. Um die chemische Stabilität von **3** in wässrigen Lösungen zu untersuchen, wurden mehrere Experimente durchgeführt. In einem ersten Ansatz wurde **3** in 500 μL $[D_6]DMSO$ und 10 μL H_2O gelöst. Der Reaktionsverlauf wurde bei 40 °C durch Aufnahme von 1D- 1H -NMR-Spektren verfolgt. Durch den Vergleich der 1H - und ^{13}C -NMR-Verschiebungen konnte Massadin (**5**) als Produkt der Reaktion zwischen **3** und H_2O identifiziert werden (Abbildung 2).

In einem zweiten Versuch wurde **3** in H_2O gelöst und bei 60 °C gelagert. Die Lösung wurde mit HPLC-HRMS untersucht (Abbildung 3). Nach vier Stunden war **3** vollständig zu **5** umgesetzt, was anhand der Veränderungen im Isotopenmus-

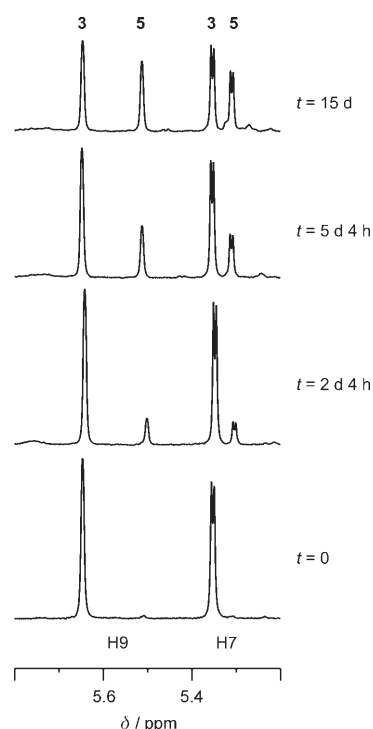


Abbildung 2. Die Region der Signale für H7 und H9 im 1D- 1H -NMR-Spektrum von Massadinchlorid (**3**) in $H_2O/[D_6]DMSO$. Zum Zeitpunkt $t = 0$ wurde nur **3** nachgewiesen. Die entstehenden Signale zeigen die Bildung von Massadin (**5**) an.

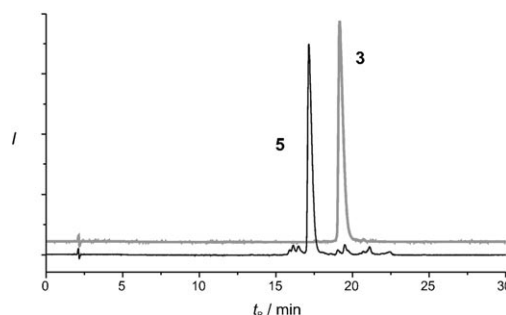
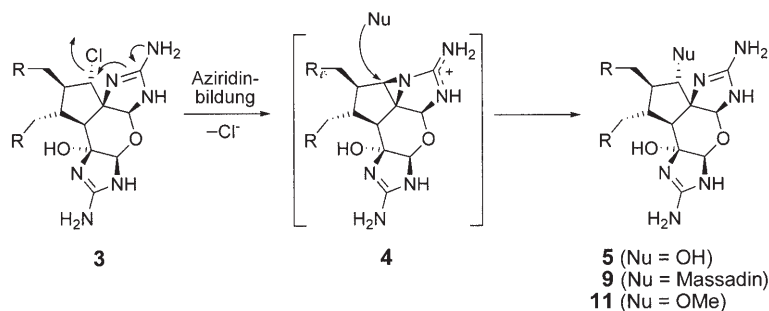


Abbildung 3. HPLC-Chromatogramme für die Umsetzung von Massadinchlorid (**3**) in H_2O bei 60 °C für $t = 0$ (grau) und $t = 4$ h (schwarz).

ter, der Retentionszeit und der genau bestimmten Masse von **5** bestätigt wurde.

Da die relative Konfiguration des Cyclopentanrings in Massadin (**5**) und Massadinchlorid (**3**) identisch sind, stellt sich die Frage nach dem Mechanismus der nucleophilen Substitution. Wir zeigten bereits einen Mechanismus, der von einer Aziridin-Zwischenstufe ausgeht und eine doppelte Inversion der Konfiguration an C14 zur Folge hat (Schema 3).^[1b]



Schema 3. Möglicher Mechanismus für die Solvolyse von Massadinchlorid (**3**) in H_2O .

Im ersten Schritt greift das Stickstoffatom an Position 12 das Kohlenstoffatom C14 an, was zur Bildung eines Aziridinrings unter Abspaltung eines Chloridions führt. Danach greift ein H_2O -Molekül das Kohlenstoffatom C14 von der gleichen Seite an, was zu einer Retention der Konfiguration führt. Diese Nachbargruppeneffekte waren bereits bekannt. Das gleiche Verhalten wird für die Reaktion von Massadinchlorid (**3**) mit MeOH beobachtet. Das durch HPLC-HRMS charakterisierte Solvolyseprodukt in dieser Reaktion ist 14-Methoxymassadin (**11**). Es ist zu vermuten, dass sich **3** über „Massadinaziridin“ (**4**) in **11** umwandelt.

Wenn es möglich ist, für **3** eine derart schnelle und vollständige Umsetzung in **5** zu beobachten, sollte diese Reaktion auch für andere dimere PIAs wie Tetrabromstyloguanidin (**8**)^[4] oder die Palau'amine^[7] möglich sein. Da die chemischen Strukturen von **8** und Massadinchlorid (**3**) sehr ähnlich sind, wäre eine vergleichbare Reaktion von **8** in H_2O zu erwarten. Tatsächlich ist **8** bei Raumtemperatur vollständig stabil in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ und H_2O . In einer wässrigen Lösung setzt bei 60°C jedoch ein schneller Abbau ein. Durch HPLC-HRMS-Untersuchungen nach vier Stunden wurden zusätzlich zum Signal eines hydroxylierten Produkts ($\text{8-HCl} + \text{OH}$, $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{Br}_4\text{N}_{10}\text{O}_4$, $\Delta m = 0.1$ ppm) mehrere nicht identifizierte Produkte detektiert. Nach längerer Reaktionszeit konnte ein formales Eliminierungsprodukt nachgewiesen werden, das durch seine genau bestimmte Masse (8-HCl , $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Br}_4\text{N}_{10}\text{O}_3$, $\Delta m = 1.4$ ppm) charakterisiert wurde und 16 statt 15 Doppelbindungsäquivalente enthält. Da nur kleine Substanzmengen zur Verfügung standen, konnte dieses Produkt weder isoliert noch NMR-spektroskopisch bezüglich seiner Struktur untersucht werden.

Durch Molecular Modeling kann erklärt werden, warum Massadinchlorid (**3**) schnell mit H_2O reagiert, während Tetrabromstyloguanidin (**8**) stabil ist. Die Strukturen von **3**, **6** und **8** wurden durch DFT-Rechnungen für Modellmoleküle

ermittelt, in denen die Dibrompyrrol-Seitenketten durch *N*-Acetyl-Reste ersetzt wurden, während das Substitutionsmuster der zentralen Ringe jeweils beibehalten wurde.

Das unterschiedliche Reaktionsverhalten von Massadinchlorid (**3**) und Tetrabromstyloguanidin (**8**) kann anhand der in Abbildung 4 gezeigten Strukturen erklärt werden. Die geometrische Anordnung und der Diederwinkel zwischen dem Imidazolstickstoff (N12) und dem Chloratom (Atome a, b, c und d) unterstützen in Massadinchlorid (**3**, 152°) einen intramolekularen Austausch, da ein Rückseitenangriff des freien Elektronenpaares von N12 auf C14 möglich ist. Die Strukturen der Axinellamine^[6] und Styloguanidine^[10]/Palau'amine^[7] weisen Diederwinkel von 79° bzw. 99° auf, und eine nahezu senkrechte Anordnung der N-C- und C-Cl-Bindungen verhindert den Chloridaustausch. Dadurch spalten diese Verbindungen ihr charakteristisches Chloratom nicht durch entsprechende Reaktionen ab.

Das neue Pyrrol-Imidazol-Alkaloid Massadinchlorid (**3**) wurde isoliert und in seiner Struktur aufgeklärt. Es konnte experimentell gezeigt werden, dass **3** eine Vorstufe bei der Biosynthese von Massadin (**5**) ist, das wahrscheinlich über die Aziridinstruktur **4** als Zwischenstufe entsteht. Durch die Nutzung von optimierten Modellmolekülen und experimentellen Beweisen (über **8**) konnte begründet werden, warum an C14 in Massadin (**3**) eine Hydroxygruppe vorliegt, während sich dort in anderen Verbindungen der PIAs ein Chloratom befindet. Diese Ergebnisse deuten stark auf „Präaxinellamin“ (**2**)^[1b] als zentrale Vorstufe in der Biosynthese anderer komplexer PIAs hin. Jede Totalsynthese auf diesem Gebiet, die auf biosynthetischen Überlegungen beruht, kann von diesen Ergebnissen profitieren. Zurzeit versuchen wir zu zeigen, dass Massadinchlorid (**3**) auch eine Vorstufe der tetrameren Sty-lissidine **9** und **10** ist.

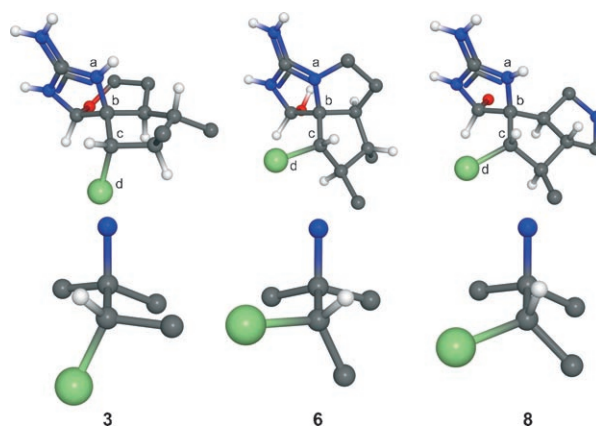


Abbildung 4. Durch DFT-Rechnungen ermittelte Strukturen der Modellmoleküle für Massadinchlorid (**3**), Axinellamin A (**6**) und Tetrabromstyloguanidin (**8**); die vollständigen Strukturen sind in den Hintergrundinformationen gezeigt. Oben: die zentralen Cyclopentanringe mit Substituenten. Der entscheidende Diederwinkel ist durch die Atome a, b, c und d definiert. Unten: der entscheidende Diederwinkel in der Newman-Projektion. Werte für den Diederwinkel: 152° (**3**), 79° (**6**) und 99° (**8**). C grau, H weiß, O rot, N blau, Cl grün.

Experimentelles

Sammlung der Schwämme, Extraktion und Isolierung wurden in der gleichen Weise durchgeführt wie zuvor beschrieben.^[8a,b] Um die Verbindung zu isolieren, die eine bis dahin unbekannte Masse aufwies, wurden der Rohextrakt und jede Fraktion der Chromatographie an Sephadex-LH-20 (Eluens: MeOH) mit HPLC-MS untersucht. Die abschließende Aufreinigung der isolierten Verbindung erfolgte durch präparative Umkehrphasen-HPLC mit einer Kromasil-RP₁₈-Säule (16 × 250 mm, 10 µm; MeCN/H₂O/Trifluoressigsäure-Gradient). Folgende Substanzen wurden isoliert: **5** (31.8 mg, 0.03 % des Trockengewichts) und **3** (104.1 mg, 0.11 % des Trockengewichts).

¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren wurden mit Bruker-AV-400- und AV-600-NMR-Spektrometern bei 25 °C aufgenommen. Die ¹H, ¹H-DQF-COSY-, ¹H, ¹³C-HSQC-, ¹H, ¹³C-HMBC- und ¹H, ¹⁵N-HMBC-Spektren wurden unter Standardbedingungen gemessen. HPLC-MS-Untersuchungen wurden mit einem Agilent-1100-HPLC-System und einem Bruker-Daltonics-microTOF_{LC}-Massenspektrometer durchgeführt. Zur Chromatographie wurden eine Waters-Xterra-RP₁₈-Säule (3.0 × 150 mm, 3.5 µm) und ein MeCN/H₂O/HCOOH-Gradient (0 min: 10 % MeCN/90 % HCOOH (0.01 %); 30 min: 60 % MeCN/40 % HCOOH (0.01 %)) mit einer Flussgeschwindigkeit von 0.4 mL min⁻¹ eingesetzt. UV-Spektren wurden während der HPLC-Analyse mit einem DAD (Agilent) aufgenommen. HRMS-Messungen wurden mit einem Bruker-Daltonics-microTOF_{LC}-Massenspektrometer durchgeführt.

3: weißes Pulver; $[\alpha]_D^{20} = -14.9$ ($c = 0.49$, MeOH); vollständige NMR-Daten sind in den Hintergrundinformationen zu finden; ¹H-NMR (400.14 MHz, [D₆]DMSO, 25 °C): $\delta = 12.77$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H8'), 12.73 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H8''), 9.64 (s, 1H, H4), 9.62 (s, 1H, H12), 9.57 (s, 1H, H10), 9.15 (s, 1H, H6), 8.42 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, H2''), 8.39 (s, 2H, 5-NH₂), 8.39 (s, 2H, 11-NH₂), 8.08 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, H2'), 7.53 (s, 1H, 3-OH), 6.97 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H5'), 6.94 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H5''), 5.65 (s, 1H, H9), 5.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H7), 4.32 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H14), 3.71 (m, 1H, H1'), 3.57 (m, 1H, H1''), 3.47 (m, 2H, H1'), 2.46 (m, 1H, H15), 2.44 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H2), 2.20 ppm (m, 1H, H1); ¹³C-NMR (150.30 MHz, [D₆]DMSO, 25 °C): $\delta = 159.6$ (C3'), 159.2 (C3''), 157.2 (C11), 157.1 (C5), 127.8 (C4'), 127.7 (C4''), 113.2 (C5'), 112.8 (C5''), 105.0 (C7'), 104.9 (C7''), 98.1 (C6'), 97.9 (C6''), 90.2 (C7), 87.0 (C3), 84.0 (C9), 70.3 (C13), 65.6 (C14), 52.4 (C5), 42.6 (C2), 41.4 (C1'), 40.6 (C1), 40.4 ppm (C1'); ¹⁵N-NMR (40.56 MHz, [D₆]DMSO, 25 °C): $\delta = 166$ (N8'), 166 (N8''), 106 (N2''), 105 (N4), 104 (N2'), 100 (N10), 95 (N6), 93 (N12), 76 (5-NH₂), 76 ppm (11-NH₂). UV(DAD): $\lambda_{\max} = 280$ nm; HPLC/HR(+)ESI-MS: $t_R = 19.8$ min; m/z : ber. für C₂₂H₂₄⁷⁹Br₄³⁵ClN₁₀O₄ [M + H]⁺ 842.8393; gef. 842.8399, $\Delta m = 0.6$ ppm.

Stabilitätstest für **3** und **8**: Von jeder Verbindung wurde 1 mg in 500 µL H₂O in einem HPLC-Probengeber-Gefäß gelöst; **8** wurde zunächst in 50 µL MeOH angelöst. Die Lösungen wurden mit HPLC-HRMS analysiert und anschließend bei 60 °C gelagert. Zu festgelegten Zeiten wurden die Proben mit HPLC-HRMS vermessen.

Reaktion von **3** mit H₂O: 5 mg **3** wurden in 500 µL wasserfreiem [D₆]DMSO in einem NMR-Röhrchen gelöst und anschließend bei 30 °C in einem NMR-Spektrometer gelagert. Nach 48 h wurden 10 µL H₂O hinzugefügt, und die Probe wurde bei 40 °C gelagert. Die Reaktion wurde durch die Aufnahme von 1D-¹H-NMR-Spektren zu verschiedenen Zeitpunkten verfolgt.

Zur Bestimmung der Molekülstrukturen der Modellverbindungen für **3**, **6** und **8** (mit *N*-Acetyl-Seitenketten) wurden DFT-Rechnungen mit dem Programm Gaussian03^[11] durchgeführt. Die Strukturen wurden auf der Basis der Becke-Lee-Young-Parr-Parametrisierung (B3LYP)^[12,13] unter Verwendung des 6-311G+(d,p)-Basisatzes^[14] berechnet. Das Lösungsmittel Wasser wurde als polarisierbares Kontinuum in die Strukturberechnungen für die doppelt

geladenen Kationen einbezogen. Alle Molekülgraphiken wurden mit dem Programm MolArch⁺ erstellt.^[15]

Eingegangen am 2. Mai 2007

Online veröffentlicht am 8. August 2007

Stichwörter: Naturstoffe · NMR-Spektroskopie · Strukturaufklärung

- [1] a) D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1–48; b) M. Köck, A. Grube, I. B. Seiple, P. S. Baran, *Angew. Chem.*, DOI: 10.1002/ange.200701798; *Angew. Chem. Int. Ed.*, DOI: 10.1002/anie.200701798.
- [2] a) H. Hoffmann, T. Lindel, *Synthesis* **2003**, 1753–1783; b) D. E. N. Jacquot, T. Lindel, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1551–1565.
- [3] a) A. Al Mourabit, P. Potier, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 237–243; b) P. S. Baran, D. P. O'Malley, A. L. Zografos, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2728–2731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2674–2677; c) B. H. Northrop, D. P. O'Malley, A. L. Zografos, P. S. Baran, K. N. Houk, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4232–4236; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4126–4130; d) D. P. O'Malley, K. Li, M. Maue, A. L. Zografos, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4762–4775.
- [4] a) A. Grube, M. Köck, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2372–2376; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2320–2324; b) M. S. Buchanan, A. R. Carroll, R. Addepalli, V. M. Avery, J. N. A. Hooper, R. J. Quinn, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2309–2317; c) H. Kobayashi, K. Kitamura, K. Nagai, Y. Nakao, N. Fusetani, R. W. M. van Soest, S. Matsunaga, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2127–2129.
- [5] S. Nishimura, S. Matsunaga, N. Fusetani, M. Shibazaki, K. Suzuki, K. Furihata, R. W. M. van Soest, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2255–2257.
- [6] S. Urban, P. de Almeida Leone, A. R. Carroll, G. A. Fechner, J. Smith, R. J. Quinn, J. N. A. Hooper, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 731–735.
- [7] R. B. Kinnel, R. Swali, G. Skoropowski, H.-P. Gehrken, P. J. Scheuer, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3281–3286.
- [8] a) A. Grube, E. Lichte, M. Köck, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 125–127; b) A. Grube, M. Köck, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1212–1214; c) A. Grube, M. Köck, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4675–4678; d) A. Grube, T. Maier, M. Kostrzewa, M. Köck, *Z. Naturforsch. B* **2007**, *62b*, 600–604.
- [9] a) Inkrementrechnungen ergeben eine Differenz der $\delta(^{13}\text{C})$ -Werte von 13.3 ppm für einen sekundären Alkohol und ein Chlorid. Dies stimmt mit den experimentellen Werten für C14 überein (**3**: 65.6 ppm, **5**: 77.7 ppm). b) Die Kopplungskonstante zwischen H14 und H15 in der durch Gaussian-Rechnungen optimierten Struktur von Massadinchlorid (**3**) ähnelt den experimentell bestimmten Kopplungskonstanten (1.6 gegenüber 1.5 Hz). Dagegen wurde für die Struktur von 14-*epi*-Massadinchlorid eine Kopplungskonstante von 9.2 Hz berechnet.
- [10] T. Kato, Y. Shizuri, H. Izumida, A. Yokoyama, M. Endo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2133–2136.
- [11] J. A. Pople et al., Gaussian 03 (Revision C.02) – Electronic Structure Program, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- [12] a) A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- [13] a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789; b) B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, H. Preuss, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 200–206.
- [14] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650–654.
- [15] S. Immel, MolArch⁺ – MOlecular ARCHitecture Modeling Program v9.00, Technische Universität Darmstadt, **2006**.