

## Beiträge zur Chemie der Pyrrolpigmente, 42. Mitt.<sup>1</sup>:

### Kraftfeldrechnungen an Gallenfarbstoffen: Die Energiehyperfläche rubinoider Pigmente

Heinz Falk\* und Norbert Müller

Institut für Analytische, Organische und Physikalische Chemie,  
Johannes-Kepler-Universität Linz, A-4040 Linz, Österreich

(Eingegangen 17. März 1981. Angenommen 7. April 1981)

#### *On the Chemistry of Pyrrole Pigments, XLII: Force Field Calculations on Bile Pigments: The Energy Hypersurface of Rubinoid Pigments*

The energy hypersurface of rubinoid bile pigments is calculated using a force field model previously described. Two cases are observed. I: The pigment is substituted symmetrically or unsymmetrically by apolar groups. This results in a very shallow energy valley containing several enantiomeric conformers of approximately equal energies. II: Substitution by polar groups, especially in position 8 and 12 of the rubin skeleton, (e.g.  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ) is followed by a "lock in" bonding between such groups and the lactam ring functions. Thereby only two enantiomeric conformers, which are energetically stabilized, are possible. The barrier between these species amounts to about 40 kJ/mol. These results are compared with the experimental facts available so far. An analysis of the corresponding energy hypersurfaces of the diastereomeric forms of (*Z,Z*)-, (*E,Z*)-, (*Z,E*)- and (*E,E*)-configurations is given as well.

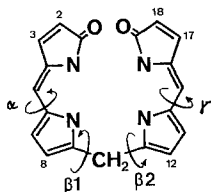
(*Keywords: Bilirubin; Conformational analysis; Force field calculations*)

### Einleitung

Die weitgehende Kenntnis der Energiehyperfläche rubinoider Gallenfarbstoffe sollte eine wichtige Argumentationshilfe für die Interpretation der Wechselbeziehung zwischen Struktur und optischen Eigenschaften in dieser Verbindungsklasse bieten. Ein kürzlich mitgeteiltes Kraftfeldmodell<sup>2</sup>, das schon erfolgreich für die Untersuchung der Energiehyperfläche verdinoider Systeme eingesetzt werden konnte<sup>1</sup>, sollte hier zum Ziele führen. Die vorliegende Mitteilung hat nun die Anwendung dieses Modells auf die Probleme der konformationsanalytischen Untersuchung rubinoider Systeme vom Typ des Bilirubins zum Inhalt.

### Methodik

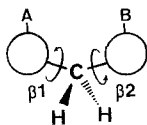
Die konformationsanalytische Untersuchung der Energiehyperfläche rubinoider Systeme erfolgte mit dem früher beschriebenen<sup>2</sup> Kraftfeld in der dort<sup>2</sup> angeführten Parametrisierung. Als unabhängige Variablen dienten die beiden Torsionswinkel  $\beta 1$  und  $\beta 2$  des Methylenfragmentes, alle anderen Bestimmungsstücke der Struktur (wie vor allem  $\alpha$  und  $\gamma$ , jedoch ausgenommen die Bindungslängen und endocyclischen Bindungswinkel, vgl. Lit.<sup>2</sup>) wurden für die Optimierung freigegeben. Die Rechnungen wurden jeweils zunächst am (*Z,Z*)-Oktamethylderivat ausgeführt, dann schrittweise auf das natürliche Substitutionsmuster ausgedehnt, und schließlich wurden auch die anderen möglichen Konfigurationen an den beiden exocyclischen Doppelbindungen eingeschlossen. Da sowohl im festen wie auch im gelösten Zustand die Bis-Laktamform für das Bilirubin und seine Derivate dominiert<sup>3,4</sup>, beschränkte man die Analyse auf diese Tautomere.



### Ergebnisse und Diskussion

Ehe man an die Beschreibung der Energiehyperfläche geht, scheint es wichtig, zunächst Klarheit über die prinzipiellen konformationsanalytischen Gegebenheiten und die Anzahl der möglichen und zu erwartenden Isomeren zu schaffen:

Aus topologischer Sicht hat man es bei rubinoiden Strukturen mit dem Problem der eingeschränkten Drehbarkeit an einem Diarylmethansystem des Typs  $Ar^1Ar^2ZX_2$  zu tun, für das in der Literatur<sup>5</sup> eine umfangreiche prinzipielle Behandlung zu finden ist; die dort angegebenen Kriterien für ein solches Vorgehen sind erfüllt. Demnach sind für den Fall eines unsymmetrisch substituierten Systems der Art **I**

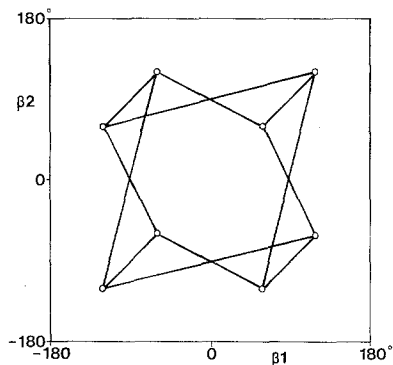


**I**

acht helikale bzw. acht perpendikuläre Konformationen möglich, die stereoisomer zueinander sind (4 Razemate) und die durch „Ring-flip“-Vorgänge<sup>5</sup> ineinander umwandelbar sind. Schema 1 zeigt in der durch die Torsionswinkel  $\beta 1$  und  $\beta 2$  aufgespannten Ebene die Graphe für die helikalen Isomeren ohne

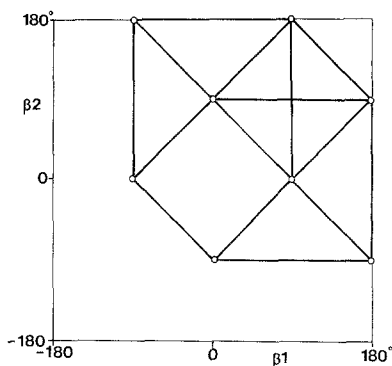
Berücksichtigung der „Null-flip“-Interkonversionsmöglichkeiten<sup>5</sup>, die definitionsgemäß jeweils durch  $\beta 1 = \beta 2 = 0$  führen und von vornherein energetisch nicht sehr plausibel erscheinen.

Schema 1



Wird das Substitutionsmuster der beiden Ringe gleich ( $A = B$ ), so wird die Anzahl der möglichen Stereoisomeren auf sechs reduziert. Für die perpendicularen Isomeren gilt wieder unter Ausnahme der „Null-flip“-Isomerisierung die Graph des Schemas 2. Wird  $A = B$ , so vermindert sich hier die Anzahl der Isomeren auf vier.

Schema 2



Die Kraftfeldrechnung für das 2,3,7,8,12,13,17,18-octamethylsubstituierte rubinoide Gallenpigment der Konfiguration ( $Z,Z$ ) ergibt die Energiehyperfläche der Abb. 1. Es stellt sich dabei heraus, daß hinsichtlich der jeweils möglichen Orientierungen an den Methinfrag-

menten  $(\alpha, \gamma; -\alpha, \gamma; -\alpha, -\gamma)$  der Pyrromethenon-Partialstrukturen keine signifikanten Energieunterschiede erhalten werden, außer für „geschlossene“ Formen ( $|\beta_1| \leq 30^\circ$ ,  $|\beta_2| \leq 30^\circ$ ), bei denen die Vorzeichen der beiden Torsionswinkel in der energetisch günstigsten Form gleich sind, so daß eine helixartige Anordnung resultiert.

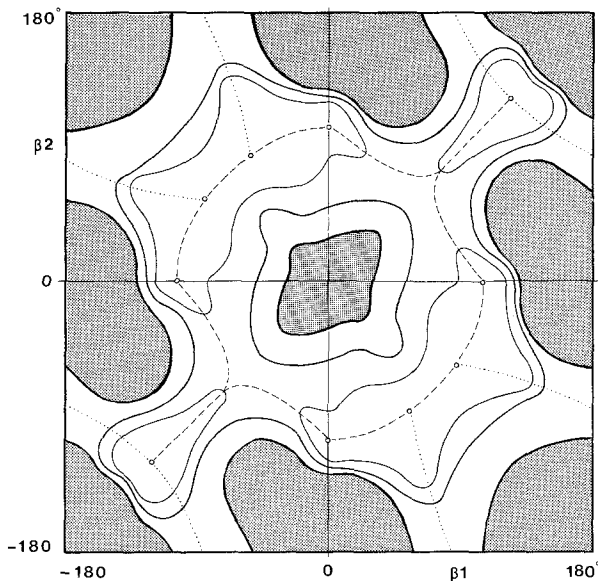


Abb. 1. Energiehyperfläche peralkylsubstituierter, rubinoide,  $(Z,Z)$ -konfigurierter Gallenfarbstoffe. Höhengichtlinien im Abstand von  $5 \text{ kJ/mol}$ ; schattierte Bereiche liegen energetisch  $> 15 \text{ kJ/mol}$  höher als die Minima, z. T. sogar erheblich darüber. (—) und (···) markieren Interkonversionswege

Die Absolutbeträge von  $\alpha$  und  $\gamma$  werden durchwegs im Bereich zwischen  $15^\circ$  und  $25^\circ$  gefunden, so wie dies bei den Pyrromethenonen der Fall ist<sup>2</sup>. Die auffälligste Eigenschaft dieser Hyperfläche liegt in einem nur geringfügig „hügeligen Talboden“, der sämtliche Minima, die innerhalb der Signifikanzbreite des Verfahrens ( $\sim 2 \text{ kJ/mol}$ ) übereinstimmende Energie besitzen, umschließt. An diesem Bild ändert sich auch durch die Einführung von zwei Vinylgruppen in den Positionen 2 und 17 des Rubins nichts. Diese relaxieren frei in ihre günstigen Positionen, beeinflussen aber das Konformationsgeschehen bezüglich der Variablen  $\beta_1$  und  $\beta_2$  in keiner Weise. Ebenso bleiben relative Energien und Form dieser Fläche im Bereich des „Tales“ vom Ersatz der Methylgruppen in Position 8 und 12 durch Propionylreste praktisch

unbeeinträchtigt. Eine topologisch ähnliche Energiehyperfläche wurde von *Manitto*<sup>6</sup> für ein Dipyrrolylmethanderivat mit Hilfe von CNDO/2-Rechnungen abgeleitet.

Der Vergleich der Graphen aus Schema 1 und 2 mit der Energiehyperfläche der Abb. 1 zeigt, daß von den acht möglichen helikalen, stereoisomeren Konformationen nur sechs [ $+ac, +ac$  ( $120, 120^\circ$ );  $+ac, -sc$  ( $90, -60^\circ$ );  $+sc, -ac$  ( $60, -90^\circ$ );  $-ac, -ac$  ( $-120, -120^\circ$ );  $-ac, +sc$  ( $-90, 60^\circ$ );  $-sc, +ac$  ( $-60, 90^\circ$ )]<sup>7</sup> einem Energieminimum entsprechen, die beiden verbleibenden [ $+sc, +sc$  und  $-sc, -sc$ ] zwar keine Minima darstellen, aber trotzdem energetisch diesen sehr nahe kommen. Die vier weiteren Tiefpunkte der Energiehyperfläche [ $+ac, sp$  ( $105, 0^\circ$ );  $sp, -ac$  ( $0, -105^\circ$ );  $-ac, sp$  ( $-105, 0^\circ$ );  $sp, +ac$  ( $0, 105^\circ$ )] entsprechen näherungsweise perpendikulären Formen — die verbleibenden vier diesbezüglichen Möglichkeiten ( $-sc, ap$ ;  $+sc, ap$ ;  $ap, +sc$ ;  $ap, -sc$ ) treten als Sattelpunkte der Energiehyperfläche auf, die etwa 12—14 kJ/mol über den Minima zu liegen kommen.

Es zeigt sich weiters, daß auch die Interkonversionsmöglichkeiten zwischen den einzelnen isomeren Formen den prinzipiellen Möglichkeiten der „Ein- oder Zwei-Ring-flip“-Isomerisierung folgen. Da die Energiebarrieren innerhalb des „Tales“ sehr niedrig sind, ergibt sich eine gewisse Ähnlichkeit mit den Pseudorotationsfamilien<sup>8</sup> bei mittleren Ringen. Bei der Umwandlung eines Isomeren in sein Enantiomeres ( $\beta_1 = \beta_2 = 0$  wirkt als Inversionszentrum) wird als energieärmster Weg eine Trajektorie beschritten, die über mehrere Diastereomere führt. Für diesen Vorgang ist aber jeweils auch ein energetisch etwas aufwendigerer Weg unter Einbeziehung der oben erwähnten Sattelpunkte möglich.

Führt man nun in den Positionen 8 und 12 des Rubins jeweils eine  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOR}$ -Gruppierung ein, so wird für  $R = \text{CH}_3$  bzw. H eine Energiehyperfläche erhalten, die in Abb. 2 dargestellt ist.

Durch die Möglichkeit der Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung werden in diesen Fällen die beiden enantiomeren Konformeren des Typs  $+ac, +ac$  und  $-ac, -ac$  zu den praktisch ausschließlich zu besetzenden Zuständen — diese sind über Reaktionswege der energetisch geringfügig unterschiedlichen Art  $ac + ac \rightarrow +ac, sp \rightarrow +ac, -sc \rightarrow +sc, -ac \rightarrow sp, ac \rightarrow -ac, -ac$  ( $\sim 30$  kJ/mol für  $R = \text{CH}_3$ ,  $\sim 40$  kJ/mol für  $R = \text{H}$ ) bzw.  $+ac, +ac \rightarrow +ac, sp \rightarrow -ac, +sc \rightarrow -ac, sp \rightarrow -ac, -ac$  ( $\sim 35$  kJ/mol für  $R = \text{CH}_3$ ,  $\sim 45$  kJ/mol für  $R = \text{H}$ ) interkonvertierbar.

Diese Aussagen können nun zunächst mit dem Material aus röntgenstrukturanalytischen Untersuchungen verglichen werden: Für Bili-

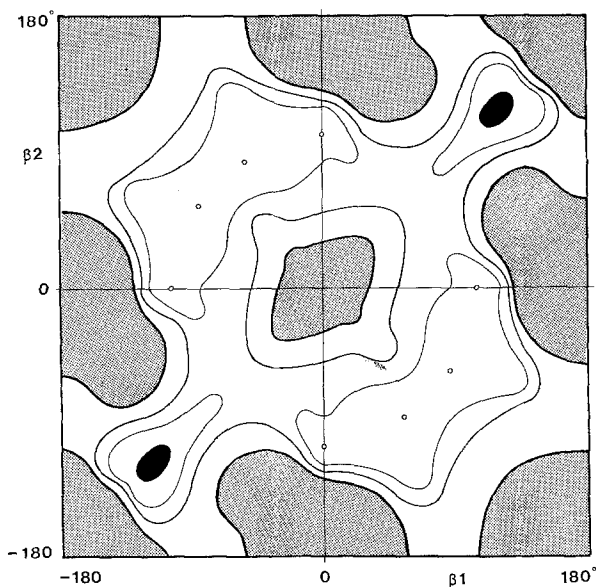


Abb. 2. Energiehyperfläche rubinoider (*Z,Z*)-konfigurierter Gallenfarbstoffe mit  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOR}$ -Resten in Position 8 und 12. Abstand der Höhenschichtlinien 5 kJ/mol; schattierte Bereiche liegen energetisch  $> 15$  kJ/mol höher als die Grenzlinie der schwarz dargestellten. Tiefste Stelle des schwarz dargestellten Bereiches für  $R = \text{CH}_3$  25 kJ/mol, für  $R = \text{H}$  35 kJ/mol auf den Rand dieses Bereiches bezogen

rubin<sup>9</sup> und dessen Chloroform-Methanol-Solvat<sup>10</sup> finden sich ebenso wie für sein Diisopropylammoniumsalz<sup>11</sup> „ridge-tile“-Anordnungen, die mit  $\beta_1 = \beta_2 = 90 - 110^\circ$  gut der  $+ac, +ac$ -Anordnung mit  $\beta_1 = \beta_2 = 120^\circ$  entsprechen. Der Unterschied dieses Winkels zwischen Rechnungen und Naturstoff rührt von der energetisch günstigeren koplanaren Anordnung im Bereich der Wasserstoffbrückenbindung her; da im verwendeten Kraftfeldmodell für diese Wechselwirkung ein kugelsymmetrisches Potential verwendet wird, bleibt das ursprüngliche Rubin-Energieminimum beibehalten. Die Struktur einer perpendicularen Anordnung findet sich im Bis-Laktimether des Bilirubindimethylesters<sup>12</sup>. Offensichtlich werden die damit aus Kraftfeldrechnungen abgeleiteten Gegebenheiten realen Strukturen durchaus gerecht, wenn man von der koplanaren Anordnung innerhalb der Pyromethenonfragmente absieht, die wahrscheinlich auf Gitterkräfte zurückzuführen ist.

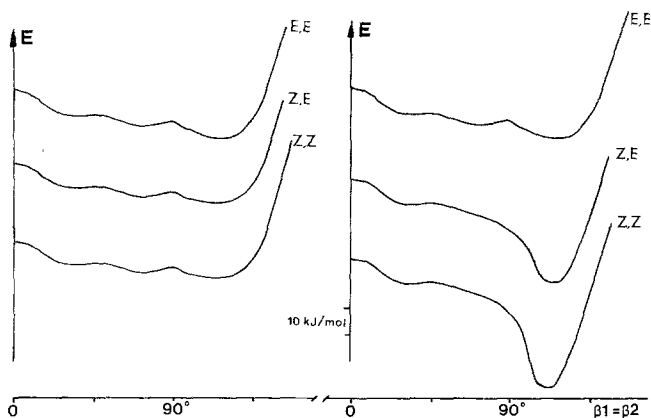
Darüber hinaus wurde für ein Bilirubinderivat im gelösten Zustand eine freie Aktivierungsbarriere der Isomerisierung zwischen zwei enan-

tiomeren Zuständen von etwa 70 kJ/mol abgeleitet<sup>13</sup>, was in Hinblick auf das nicht justierte Potential der Wasserstoffbrückenbindung in der Rechnung eine beachtliche Übereinstimmung von experimenteller und berechneter Barrierenhöhe ergibt.

Untersucht man den Einfluß der Konfiguration an den Doppelbindungen in 4 und 15, so werden im Falle der symmetrisch und unsymmetrisch substituierten Moleküle, die nicht über Wasserstoffbrücken-acceptor- bzw. -donor-Funktionen verfügen, Energiehyperflächen erhalten, die im Falle (4*E*, 15*Z*) und (4*Z*, 15*E*) in praktisch gleicher Höhe, 28 kJ/mol über der Fläche des (Z,Z)-konfigurierten Moleküls zu liegen kommen. Die Form der Fläche bleibt aber innerhalb der Rechengenauigkeit dieselbe wie in Abb. 1 für das (Z,Z)-System dargestellt. Die Energiehyperfläche der (E,E)-Form liegt etwa 55 kJ/mol über der der (Z,Z)-Form; wiederum bleibt die Form dieselbe. Die Destabilisierungen ergeben sich praktisch ausschließlich aus den ungünstigeren sterischen Möglichkeiten im Falle der (E)-konfigurierten Fragmente, was besonders im zugehörigen Torsionswinkel seinen Ausdruck findet:  $\alpha$  bzw.  $\gamma$  sind beim (E)-konfigurierten Fragment auf etwa 35–45° aufgeweitet.

Beim Bilirubin bzw. seinem Diester führt die Konfigurationsänderung nach (4*E*, 15*Z*) bzw. (4*Z*, 15*E*) zu zwei Effekten: 1. Bei analoger Flächenform wird eine Anhebung der Gesamtfläche von etwa 28 kJ/mol [z. B. gerechnet zwischen dem +*ac*, *sp*-Konformeren der (Z,Z)-Form (siehe Abb. 2) und dem +*ac*, *sp*-Konformeren der (E,Z)- bzw. (Z,E)-Form] bewirkt. 2. Es wird die „Tiefe“ der Potentialmulde der stabilsten Anordnung etwas gegenüber dem beim jeweiligen (Z,Z)-Derivat gefundenen Wert vermindert, da ja hier die Ausbildung nur

Schema 3



mehr eines Wasserstoffbrückenbindungssystems möglich ist. Für das (*E,E*)-konfigurierte Molekül beträgt die Anhebung gegenüber der ursprünglichen Fläche der Abb. 2 62 kJ/mol — der Flächentyp wird aber zu jenem der Abb. 1 umgewandelt, die Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken ist hier nicht mehr möglich. Das Schema 3 faßt mit der Darstellung von Schnitten entlang  $\beta 1/\beta 2 = 0/0$  und  $180/180^\circ$  diese Relationen links für den „Aetio-Typ“, rechts für den „Bilirubintyp“ zusammen.

### Ausblick

Die Konsequenzen der hier berichteten Ergebnisse für eine Korrelation zwischen Struktur und Lichtabsorption unter Einbeziehung auch von diesbezüglichen semiempirischen Rechenverfahren (*PPP*) sollen Gegenstand einer folgenden Mitteilung sein. Jedenfalls steht aber fest, daß man es im Falle von Strukturen mit der Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungssystemen zumeist mit konformativ einheitlichen Lösungen (vor allem in apolaren Lösungsmitteln) zu tun hat, wogegen in Fällen, wo diese Bindungen nicht ausgebildet werden, abhängig von Temperatur- und Lösungsmittel recht unterschiedliche Konformationszustände besetzt sein könnten.

### Dank

Die vorliegenden Rechnungen führte man am interfakultären Rechenzentrum der Universität Wien aus — für die großzügig gewährte Rechenzeit sei bestens gedankt. Die Bereitstellung von Mitteln zum Ankauf der CA-Registerbände durch den Jubiläumsfonds der Oesterreichischen Nationalbank sei dankend erwähnt.

### Literatur

- <sup>1</sup> 41. Mitt.: Falk H., Müller N., Mh. Chem. **112**, 791 (1981).
- <sup>2</sup> Falk H., Höllbacher G., Hofer O., Müller N., Mh. Chem. **112**, 391 (1981).
- <sup>3</sup> Falk H., Grubmayr K., Thirring K., Gurker N., Mh. Chem. **109**, 1183 (1978).
- <sup>4</sup> Falk H., Gergely S., Grubmayr K., Hofer O., Ann. Chem. **1977**, 565.
- <sup>5</sup> Gust D., Mislow K., J. Amer. Chem. Soc. **95**, 1535 (1973).
- <sup>6</sup> Favini G., Pitea D., Manitto P., Nouv. J. Chim. **3**, 299 (1979).
- <sup>7</sup> Siehe IUPAC Commission on Nomenclature of Organic Chemistry: Pure Appl. Chem. **45**, 13 (1976) und die vorangegangenen Mitt.
- <sup>8</sup> Siehe z. B.: Dale J., Stereochemie und Konformationsanalyse. Weinheim: Verlag Chemie. 1978.
- <sup>9</sup> Bonnett R., Davies J. E., Hursthouse M. B., Nature **262**, 326 (1976).
- <sup>10</sup> Le Bas G., Allegret A., Manguen Y., De Rango C., Bailly M., Acta Cryst. B **36**, 3007 (1980).
- <sup>11</sup> Magnoli A., Manitto P., Monti D., Nature **273**, 568 (1978).
- <sup>12</sup> Sheldrick W. S., Becker W., Z. Naturforsch. **34 b**, 1542 (1979).
- <sup>13</sup> Manitto P., Monti D., Chem. Commun. **1976**, 122.