

Beiträge zur Chemie der Pyrrolpigmente, 41. Mitt.¹:

Kraftfeldrechnungen an Gallenfarbstoffen:
Die Energiehyperfläche verdinoider Pigmente

Heinz Falk* und Norbert Müller

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

(Eingegangen 10. November 1980. Angenommen 22. Dezember 1980)

On the Chemistry of Pyrrole Pigments, XLI: Force Field Calculations on Bile Pigments: The Energy Hypersurface of Verdinoïd Pigments

Using a force field previously described, the energy hypersurface around the global energy minimum of the (Z,Z,Z)-Octamethylbilatriene-abc **1** was investigated with respect to the torsion angles at positions 5, 9 and 14 yielding informations on the geometry of the global minimum and the transition paths between enantiomeric conformers. The geometry of the most stable conformations were calculated for the diastereomers of **1** as well as for the peripherally unsubstituted **3** and the N-methylated derivatives **4**, **5** and **6**. The conformational behaviour and the relative stabilities of the diastereomers turned out to be dominated by the influence of the peripheral substitution (alkylgroup "backbone"). The results are in good agreement with earlier experimental results.

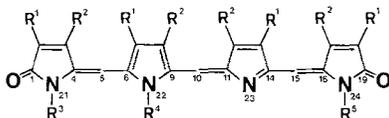
(Keywords: Conformational analysis; Helix interconversion; Diastereomers)

Einleitung

Für die Beurteilung der Chemie, der zahlreichen konformationsanalytischen Aspekte und deren Wechselbeziehung zu spektroskopischen Eigenschaften von Bilatrienen-abc ist eine Kenntnis wesentlicher Ausschnitte der Energiehyperfläche eine wünschenswerte Hilfe. In einer vorangegangenen Mitteilung² haben wir über die Erstellung und Parametrisierung eines Kraftfeldmodells, das insbesondere für polypyrrolische Systeme konzipiert wurde, berichtet. Die vorliegende Studie beschäftigt sich nun mit der Auslotung jener Teile der Energiehyperfläche, die die energetische Reihung der denkbaren Diastereomeren, ausgesuchter Konformerer und die Diskussion von Konformationsänderungen zwischen solchen Konformerer ermöglichen.

Methodik

Für die vorliegenden Rechnungen legten wir das Modellsystem des Oktamethylbilatriens **1** und seiner N-Alkylierungsprodukte zugrunde.



- 1** $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$
- 2** $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$
- 3** $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$
- 4** $R^1 = R^2 = R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = R^5 = \text{H}$
- 5** $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{H}$
- 6** $R^1 = R^2 = R^4 = \text{CH}_3$, $R^3 = R^5 = \text{H}$

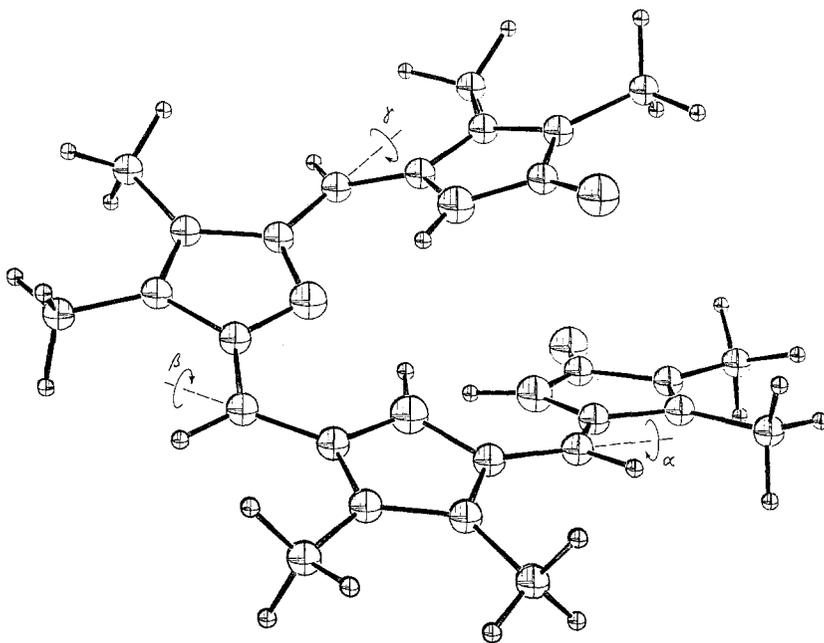
Dies ist für den Vergleich mit den experimentellen Daten von peripher alkylierten Systemen (wie z. B. Aetiobiliverdin-IV- γ , **2**) zulässig, da entsprechende Rechnungen an **2** zeigten, daß der Ersatz von vier Methylgruppen durch vier Ethylreste keine Einflüsse auf die Ergebnisse hat, die außerhalb des Signifikanzbereiches der Methode liegen. Die Methylgruppe eines solchen Ethylrestes wird aus der Ebene des entsprechenden Heterocyclus herausgedreht und hat damit praktisch keinen Einfluß auf das Konformationsgeschehen des Gesamtsystems. Diese Erscheinung wird für Alkylreste an Gallenfarbstoffen³⁻⁶ oder an Porphinen auch experimentell gefunden⁷. Da die Bis-Lactamform im kristallinen und vor allem im gelösten Zustande praktisch ausschließlich vorliegt⁸, führte man die Rechnungen nur für dieses Tautomere aus. Die einzelnen Diastereomeren untersuchte man nun ausgehend von mehreren beliebigen Startkonformationen mit dem früher beschriebenen Rechenverfahren² in der dort angegebenen Parametrisierung unter Freigabe und Optimierung aller Torsionswinkel und sonstiger frei verfügbarer Variablen, um so das globale Minimum zu lokalisieren. Die Energiehyperfläche in der Umgebung des globalen Minimums tastete man dann durch Aufspannen eines dreidimensionalen Netzes der Torsionswinkel α , β , γ und Optimierung der restlichen Variablen ab, woraus sich dann allfällige Übergangswege ergeben. Andere Konformere, die Nebenminima repräsentieren, lokalisierte man durch entsprechende Veränderung der Inkrementierung beim Optimierungsvorgang, um so das „Überspringen“ von kleinen Energiebarrieren in Richtung des globalen Minimums zu vermeiden.

Ergebnisse und Diskussion

(Z,Z,Z)-1—Konformationsanalyse und Geometrie
des globalen Minimums

Ausgehend von beliebigen Anordnungen von *(Z,Z,Z)*-1 hinsichtlich der drei Torsionswinkel α , β und γ kommt man nach ausreichender Optimierung zu ein und derselben Konformation, die das globale Minimum in der Energiehyperfläche von *(Z,Z,Z)*-1 darstellt. Die Geometrie dieser Anordnung geht aus Schema 1 hervor; es läßt sich eine helixartige Struktur erkennen, wobei die drei Torsionswinkel von 21, 10 und 27 Grad in den Winkelbereich experimenteller Daten³ zu liegen kommen, ebenso wie die Ganghöhe der Helix (O—O-Abstand 5,0 Å) einem experimentell gefundenen³ Wert entspricht.

Schema 1



Die Aufspaltung der Gesamtenergie in die einzelnen Anteile läßt den Schluß zu, daß diese *synperiplanare-synperiplanare-synperiplanare* (*sp, sp, sp*) Konformation⁹ in erster Linie aus dem Wechselspiel von *Van-der-Waals*-Abstoßung der peripheren Alkylreste und der einebnenden Wirkung der „ π -Energie“ herrührt.

Abb. 1 zeigt die Energiehyperfläche in der Umgebung des globalen Minimums unter Berücksichtigung auch der enantiomeren Helixstruktur. Das Minimum ist jeweils sehr flach und bildet eine Art Rinne, innerhalb der das System ausgesprochen leicht beweglich ist. Vibrationszustände entlang dieser Koordinate sind entsprechend der *Boltzmann-Statistik* stark besetzt. Die Breite der langwelligen Absorptionsbande im VIS-Spektrum könnte auf diese Beweglichkeit zurückzu-

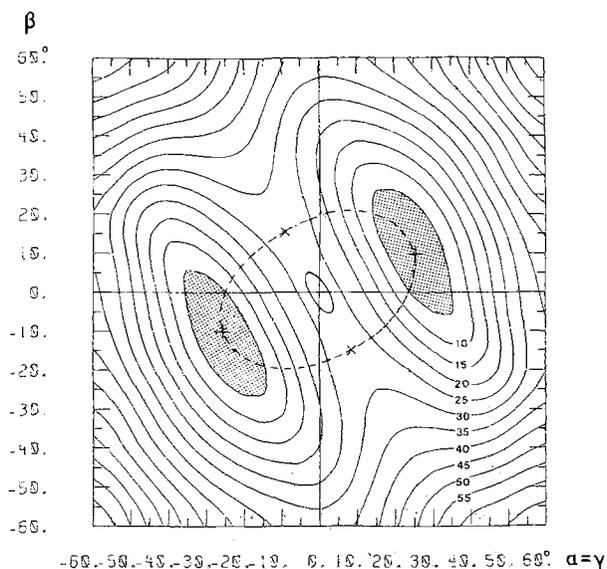


Abb. 1. Energiehyperfläche für (Z,Z,Z)-1 in der Umgebung des globalen Minimums (Abstand zwischen den Schichtlinien 5 kJ/mol)

führen sein, ebenso wie die Verschiebung derselben durch Lösungsmittel; letzterer Effekt hat seine Ursache in der Stabilisierung bestimmter Anordnungen durch die Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel, wobei es durchaus zur Ausbildung von mehr als einem Minimum kommen kann. Ohne großen energetischen Aufwand kann α und γ Werte zwischen 15° und 35° und β zwischen -5° und 25° annehmen, was für die langwellige Absorptionsbande nach *PPP-Rechnungen*¹⁰ einen Bereich zwischen 570 und 700 nm bedeutet. Bemerkenswert ist auch, daß die „Rinne“ so orientiert ist, daß eine Bewegung entlang ihres „Grunddes“ eine weitgehend konstante Summe der drei Torsionswinkel ergibt — darauf wurde schon im Zusammenhang mit den erwähnten Rechnungen verwiesen¹⁰.

Aus Abb. 1 läßt sich auch unmittelbar ablesen, daß für den Interkonversionsprozeß zwischen den beiden enantiomeren Konformeren eine Aktivierungsbarriere von etwa 35 kJ/mol auftritt, was in guter Übereinstimmung mit experimentellen Daten an einem Biliverdin-derivat¹¹ ist. Der Übergang erfolgt über einen Sattelpunkt, der nicht im Bereich der planaren Struktur, die ein Energiemaximum darstellt, liegt. Für diesen Interkonversionsprozeß lassen sich auch noch andere Trajektorien auffinden, wie z. B. eine über eine Struktur mit $\beta = 180^\circ$. Sie sind jedoch energetisch etwas ungünstiger und weisen Aktivierungsbarrieren im Bereich von 50–60 kJ/mol auf.

Auf der Gesamtenergiehyperfläche konnten zwei ausgeprägte Nebenminima lokalisiert werden: Ein *5ac*, *9sp*, *14sp*-Konformer mit $\alpha = 225$, $\beta = 12$ und $\gamma = 18^\circ$. Es liegt um 20 kJ/mol ungünstiger als das globale Minimum. Die Destabilisierung wird vor allem durch die Störung des peripheren Alkylrest-, „Rückgrates“ hervorgerufen. 38 kJ/mol beträgt die Destabilisierung des *5sp*, *9ac*, *14sp*-Konformeren, welches Torsionswinkel von 23, 212 und 19° aufweist.

Daß das Alkylrest-, „Rückgrat“ einen großen Anteil an der Stabilisierung des Helixtyp-Konformeren hat, zeigt eine Rechnung am unsubstituierten Bilatrien-abc-Skelett **3**. Die Helix im globalen Minimum wird etwas flacher ($\alpha = 18$, $\beta = 11$, $\gamma = 22^\circ$) und die Destabilisierung des ebenfalls deutlich ebener gebauten ($\alpha = 192$, $\beta = 9$, $\gamma = 14^\circ$) *5ac*, *9sp*, *14sp*-Konformeren beträgt nur noch 7 kJ/mol.

Die Diastereomeren von **1**

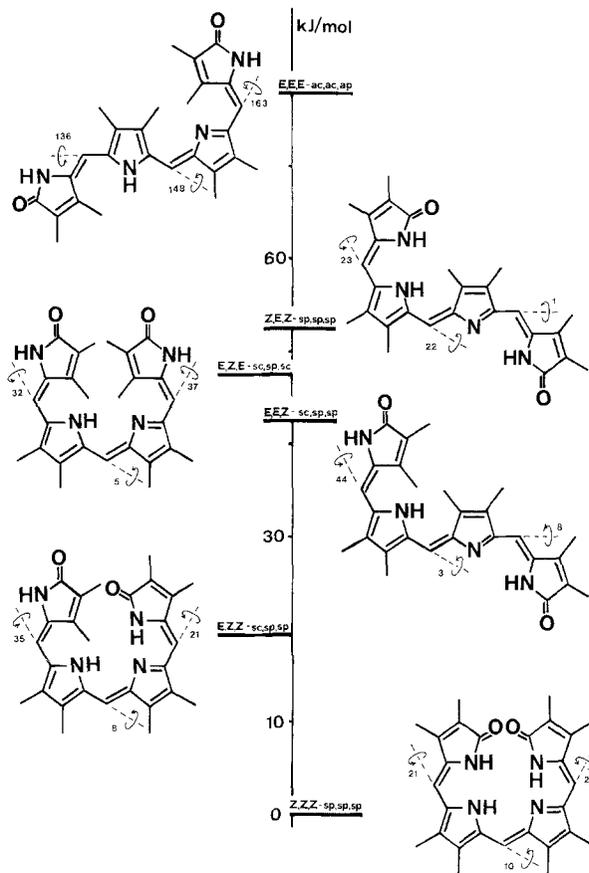
Das Vorliegen von drei exocyclischen Doppelbindungen in symmetrisch substituierten verdinoiden Systemen bedingt sechs mögliche Diastereomere: Neben dem (*Z,Z,Z*)-konfigurierten Isomeren sind solche der Konfigurationen (*E,Z,Z*), (*Z,E,Z*), (*E,Z,E*), (*E,E,Z*) und (*E,E,E*) möglich. Drei davon, nämlich (*Z,Z,Z*), (*E,Z,Z*) und (*E,Z,E*), konnten im Fall der konkreten Verbindung **2** gebildet, isoliert und charakterisiert werden^{12–14}.

Das Schema 2 gibt eine Übersicht über die energetischen Verhältnisse zwischen den jeweiligen globalen Minima der sechs Diastereomeren von **1** (Winkelangaben jeweils von der planaren *sp*-Anordnung aus).

Das weitaus stabilste Diastereomere ist das (*Z,Z,Z*)-System. Die Destabilisierung des (*E,Z,Z*)-Diastereomeren, dessen stabilste Konformation die *5sc*, *9sp*, *14sp*-Anordnung mit dem im Schema 2 angegebenen Torsionswinkeln ist, beträgt 19,5 kJ/mol gegenüber dem Minimum. Das *ac,sp,sp*-Konformere ist demgegenüber nochmals um 13 kJ/mol destabilisiert ($\alpha = 242$, $\beta = 15$ und $\gamma = 21^\circ$), ein Wert, der signifikant auf die bevorzugte Besetzung des Erstgenannten hinweist.

Unsere diesbezüglich geäußerte Vermutung^{10,13}, nach der das *ac,sp,sp*-Konformere die vorherrschende Konformation sei, ist dementsprechend zu revidieren. Wiederum zeigt sich hier der dominierende Einfluß der peripheren Alkylreste: Das globale Minimum von (*E,Z,Z*)-**3** wird

Schema 2



durch das *5sp, 9sp, 14sp*-Konformere repräsentiert. Es ist gegenüber der (*Z,Z,Z*)-Form praktisch nicht stärker verzerrt ($\alpha = 18$, $\beta = 12$, $\gamma = 21^\circ$) und vom etwas instabileren *5ap, 9sp, 14sp*-Konformeren ($\alpha = 192$, $\beta = 9$, $\gamma = 14^\circ$) nur durch einen energetischen Abstand von 7 kJ/mol getrennt. Auch hier zeigt sich mit aller Deutlichkeit, daß der Unterschied der spektroskopischen Eigenschaften zwischen Fragmenten der Konfigurationen *Z* und *E* durch die unterschiedlichen Raumer-

fordernisse von N—H und C₃-Alkyl verursacht wird. Dazu liegt ein umfangreiches experimentelles Material bereits vor^{15,16}, das auch durch die Ergebnisse an N-alkylierten Systemen^{17–20} gestützt wird und das auch die Konsequenzen dieses Effekts für die Photochemie dieser Systeme dokumentiert. Hinsichtlich der energetischen Verhältnisse liegt eine Abschätzung der freien Enthalpiedifferenz zwischen (Z,Z,Z)-**2** und (E,Z,Z)-**2** vor²¹, die diesen Wert im Bereich von etwa 20 kJ/mol ansetzt, was in guter Übereinstimmung mit diesen Rechenergebnissen ist.

Eine „Lücke“ von über 20 kJ/mol trennt das (E,Z,Z)-Diastereomere von drei energetisch kaum signifikant unterscheidbaren Formen, von denen das (E,Z,E)-Derivat von **2** bisher das einzige experimentell zugängliche System¹⁴ darstellt. Es ist bei Äquilibrierungsversuchen mit analytischen Mitteln nicht mehr nachweisbar, womit eine Abschätzung der freien Enthalpiedifferenz zum thermodynamischen stabilen System nicht mehr möglich ist. Das globale Minimum des 5*ac*, 9*sp*, 14*ap*-Konformeren ist gegenüber der 5*sc*, 9*sp*, 14*ac*-Form ($\alpha = 42$, $\beta = 2$, $\gamma = 116^\circ$) um etwa 13 kJ/mol stabiler.

Das bei weitem instabilste System ist das (E,E,E)-Diastereomere, das durch eine Differenz von 78 kJ/mol von der stabilsten Form getrennt ist. Sie wird in erster Linie von der Entkopplung aller intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen und von *Van der Waals*-Wechselwirkungen, die sich in der starken Verzerrung des Skeletts ($\alpha = 136$, $\beta = 148$, $\gamma = 163^\circ$) widerspiegeln, verursacht.

N-Methylierte Bilatriene-abc

Die N-Alkylierung von Bilatrienen-abc ermöglicht es, die Induktion von weitreichenden Änderungen im chemischen und spektroskopischen Verhalten von Bilatrienen hervorzurufen^{18–20}. So bringt die Methylierung eines Laktamfragmentes wegen der oben angeklungenen ähnlichen Raumerfüllung von N—CH₃ und C₄—CH₃ eine Angleichung der thermodynamischen Stabilitäten der an der exocyclischen Doppelbindung dieses Fragmentes Z- oder E-konfigurierten Diastereomeren mit sich¹⁸. Wie das Schema 3 zeigt, ist dies für **4** auch Ergebnis der Kraftfeldrechnung — hier scheint das globale Minimum des (4*E*, 10*Z*, 15*Z*) — Isomeren [5*sc*, 9*sp*, 14*sp*!] sogar etwas stabiler zu sein, als die 5*sc*, 9*sp*, 14*sp*-Form des (Z,Z,Z)-Isomeren. Das globale Minimum des (E,Z,E)-konfigurierten Isomeren liegt signifikant ungünstiger, als jene des (Z,Z,Z)- und (E,Z,Z)-Diastereomeren. Tatsächlich konnte diese Form des N₂₁-Methylderivates von **2** bei Äquilibrierungsexperimenten nicht nachgewiesen werden¹⁸.

Ganz analog verhält es sich mit einem System, das an beiden

Laktamringen methyliert ist: Auch für **5** wird das (*E,Z,Z*)-Derivat durch die Methylierung dramatisch stabilisiert, es wird aber auch das (*E,Z,E*)-konfigurierte System von vergleichbarer Stabilität, da ja in beiden Fragmenten die starke Ähnlichkeit hinsichtlich der Raumerfüllung von $C_4-CH_3/N_{21}-CH_3$ und $C_{17}-CH_3/N_{24}-CH_3$ besteht. Tat-

Schema 3

| 4 | | | 5 | | |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| (Z,Z,Z) | (E,Z,Z) | (E,Z,E) | (Z,Z,Z) | (E,Z,Z) | (E,Z,E) |
| | | | $\frac{ac, sp, ac}{239, 0, 242}$ | | $\frac{ac, sp, ac}{242, 0, 242}$ |
| | | $\frac{ac, sp, sc}{121, 11, 33}$ | | | |
| $\frac{ac, sp, sp}{238, 12, 19}$ | | | $\frac{ac, sp, sc}{241, 10, 35}$ | $\frac{ac, sp, ac}{242, 0, 242}$ | |
| | | $\frac{sp, sp, sc}{28, 9, 32}$ | } 10 kJ/mol | | $\frac{ac, sp, sc}{246, 19, 33}$ |
| | $\frac{ac, sp, sp}{242, 14, 21}$ | | | $\frac{sc, sp, ac}{37, 0, 243}$ | |
| $\frac{sc, sp, sp}{32, 11, 23}$ | | | $\frac{sp, sp, sc}{211, 11, 39}$ | $\frac{ac, sp, sc}{246, 16, 34}$ | $\frac{sc, sp, sc}{34, 4, 32}$ |
| | $\frac{sc, sp, sp}{36, 8, 21}$ | | | $\frac{sc, sp, sc}{33, 6, 37}$ | |

sächlich findet man im Äquilibriumsgemisch des N_{21}, N_{24} -Dimethylderivates von **2** vergleichbare Mengen dieser drei Diastereomeren auf²⁰.

Was die geometrischen Verhältnisse anbelangt, deuten die Rechnungen auf stärkere Verzerrungen auch für die all-*Z* konfigurierten Systeme hin. Die hypsochromen Verschiebungen der langwelligen Absorptionsbande in den VIS-Spektren dieser N-methylierten Derivate gegenüber den Eduktsystemen sind ein experimenteller Nachweis^{18,20} für diese Tendenz. Die PPP-Simulation dieser Spektren^{18,20} führt ebenfalls zu vergleichbaren Aussagen.

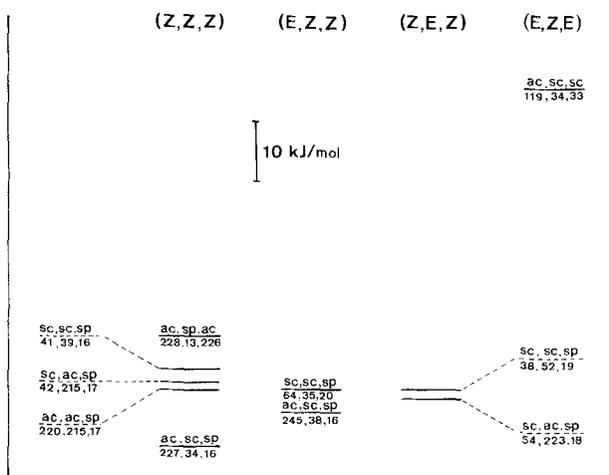
Besonders interessant ist das Energiediagramm für die Diastereomeren hinsichtlich der Doppelbindungen in Position 4 und 15 für das N_{22} -Methylderivat **6**. Wie das Schema 4 zeigt, sind die stabilsten Konformeren der (*Z,Z,Z*)-, (*E,Z,Z*)- und (*Z,E,Z*)-Diastereomeren innerhalb eines engen Energiebereiches von etwa 8 kJ/mol zusammengedrängt, so daß hier ein signifikantes globales Minimum kaum anzugeben ist.

Das stark gegenüber den unmethylierten Bilatrienen-abc verschobene Intensitätsverhältnis zwischen den „Hauptbanden“ im Absorp-

tionsspektrum¹⁸ deutet hier in die Richtung der Dominanz einer gestreckten Konformation¹⁰ etwa vom Typ der *5ac*, *9ac*, *14sp*-Anordnung hin. Ebenso wird durch die N₂₂—CH₃-Gruppe für die *Z*- und *E*-Konfiguration an der benachbarten Doppelbindung die Situation für die Raumbanspruchung vergleichbar. Dadurch werden wiederum die energetischen Unterschiede zwischen diesen Diastereomeren ausgeglichen. Beim (*E,Z,E*)-Isomeren tritt durch die Entkopplung der einzigen möglichen Wasserstoffbrückenbindung jedoch wiederum eine deutliche Destabilisierung ein.

Schema 4

6



Dank

Die Rechnungen führte man am interfakultären Rechenzentrum der Universität Wien durch; der Österreichischen Akademie der Wissenschaften danken wir für die Möglichkeit der Benützung des Plotters. Für die Bereitstellung der Mittel zum Ankauf der CA-Collective Indices sei dem Jubiläumsfonds der Oesterreichischen Nationalbank gedankt. Unser Dank gilt ebenso Herrn Doz. Dr. O. Hofer und Herrn Dr. G. Höllbacher für Diskussionen und vorbereitende Rechnungen. Die vorliegende Untersuchung wurde vom Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung unterstützt.

Literatur

- ¹ 40. Mitt.: Falk, H., Schlederer, T., Mh. Chem. **112**, 501 (1981).
- ² Falk, H., Höllbacher, G., Hofer, O., Müller, N., Mh. Chem. **112**, 391 (1981).
- ³ Sheldrick, W. S., J. Chem. Soc. Perkin II **1976**, 1457.
- ⁴ Sheldrick, W. S., Becker, W., Z. Naturforsch. **34 b**, 1542 (1979).

- ⁵ *Cullen, D. L., Black, P. S., Meyer, E. F., Lightner, D. A., Quistad, G. B., Pak, C. S.*, *Tetrahedron* **33**, 477 (1977).
- ⁶ *Cullen, D. L., Meyer, E. F., Eivazi, F., Smith, K. M.*, *J. Chem. Soc. Perkin II* **1978**, 259.
- ⁷ *Meyer, E. F., Cullen, D. L.*, *The Porphyrins (Dolphin, D., Hrsg.)*, **IIIA**, 513. New York: Academic Press. 1978.
- ⁸ *Falk, H., Gergely, S., Grubmayr, K., Hofer, O.*, *Ann. Chem.* **1977**, 565.
- ⁹ Für die Konformationsnomenklatur s. IUPAC Commission on Nomenclature of Organic Chemistry, *Pure Appl. Chem.* **45**, 13 (1976) und die Diskussion in Lit.², bzw. in *Cullen, D. L., Mangani, S., Pepe, G., Hori, A., Meyer, E. F., Falk, H., Grubmayr, K.*, *J. Chem. Soc. Perkin II*, im Druck.
- ¹⁰ *Falk, H., Höllbacher, G.*, *Mh. Chem.* **109**, 1429 (1978).
- ¹¹ *Lehner, H., Riemer, W., Schaffner, K.*, *Ann. Chem.* **1979**, 1798.
- ¹² *Falk, H., Grubmayr, K.*, *Ang. Chem.* **89**, 487 (1977).
- ¹³ *Falk, H., Grubmayr, K., Haslinger, E., Schleder, T., Thirring, K.*, *Mh. Chem.* **109**, 1451 (1978).
- ¹⁴ *Falk, H., Müller, N., Schleder, T.*, *Mh. Chem.* **111**, 159 (1980).
- ¹⁵ *Falk, H., Grubmayr, K., Hofer, O., Neufingerl, F.*, *Mh. Chem.* **106**, 991 (1975).
- ¹⁶ *Falk, H., Grubmayr, K., Hofer, O., Neufingerl, F., Ribo, J. M.*, *Mh. Chem.* **107**, 831 (1976).
- ¹⁷ *Falk, H., Grubmayr, K., Schleder, T.*, *Mh. Chem.* **109**, 1191 (1978).
- ¹⁸ *Falk, H., Thirring, K.*, *Z. Naturforsch.* **34b**, 1448 (1979).
- ¹⁹ *Falk, H., Thirring, K.*, *Z. Naturforsch.* **34b**, 1600 (1979).
- ²⁰ *Falk, H., Thirring, K.*, *Z. Naturforsch.* **35b**, 376 (1980).
- ²¹ *Falk, H., Grubmayr, K.*, *Mh. Chem.* **110**, 1237 (1979).