

## Zur Chemie der Pyrrolpigmente, 56. Mitt. <sup>1</sup>:

### Phytochrommodellstudien: Die induzierten und natürlichen chiroptischen Eigenschaften von Bilatrienen-abc und 2,3-Dihydrobilatrienen-abc

Josef Edinger, Heinz Falk\*, Walter Jungwirth,  
Norbert Müller und Ulrich Zrunek

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

(Eingegangen 18. Januar 1984. Angenommen 17. Februar 1984)

*On the Chemistry of Pyrrole Pigments, LVI:  
Phytochrome Model Studies: The Induced and Natural Chiroptical Properties of  
Bilatrienes-abc and 2,3-Dihydrobilatrienes-abc*

From an investigation of the ICD of bilatrienes-abc and 2,3-dihydrobilatrienes-abc induced by mixtures of  $\text{CCl}_4$  with (+)-*cis*-Pinane, (–)-lactic and (+)-tartaric acid esters it is concluded that specific interactions between chromophore and the chiral reagents afford a partial resolution of the labile racemate of helices. Attaching chiral residues covalently to the chromophore induces very low resolution of the same kind in case of apolar ligands like a cholesteryl-residue. However, with polar ligands as in the case of *Boc*-lysyl derivatives enantiomeric excesses up to 90% are achieved depending on the solvent used.

(*Keywords: Bilatrienes-abc; CD; ICD; Optical activity; Phytochrome models*)

### Einleitung

Die chiroptischen Eigenschaften eines Systems bieten bei entsprechend kritischer Vorsicht eine wertvolle Möglichkeit, detaillierte Kenntnisse über seine statischen und dynamischen Aspekte in Erfahrung zu bringen. Ebenso bieten sie Zugang zu spektroskopischen Details, die auf andere Weise kaum zu erhalten sind<sup>2</sup>. Insbesondere Naturstoffe bieten hier ein fruchtbares Feld — Beispiele für solche Studien sind Legion<sup>3</sup>. Dementsprechend registrierte man schon früh die optische Aktivität chiraler Gallenpigmente<sup>4</sup>, von Assoziatsystemen chiraler Biopolymerer mit achiralen Gallenfarbstoffen<sup>5</sup>, insbesondere aber auch des Phyto-

\* Herrn Prof. Dr. Karl Schlögl zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

chroms<sup>6,7</sup>, in dem ein 2,3-Dihydrobilatrien-abc-chromophor kovalent mit einem Protein verknüpft ist<sup>8</sup>.

Im Rahmen der ersten beiden Problemkreise wurde die Beobachtung durch Untersuchungen auf der Basis theoretischer Verfahren verständlich und in einzelnen Fällen sogar für Aussagen über strukturelle Aspekte nutzbar gemacht<sup>2</sup>. Für den Problemkreis des Phytochroms ist aber das Stadium deskriptiver Studien keineswegs abgeschlossen<sup>7</sup>, was vor allem auf die bislang sehr begrenzte Zugänglichkeit von 2,3-Dihydrobilatrien-abc-Modellverbindungen zurückzuführen ist. Im Rahmen der vorliegenden Mitteilung sei nun versucht, Messungen des Circular dichroismus (CD) und des induzierten CD (ICD) an Verbindungen des Bilatrien-abc- bzw. vor allem 2,3-Dihydrobilatrien-abc-Typs, die erst in jüngster Zeit in ausreichender Menge verfügbar wurden<sup>9,10</sup>, hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit zu untersuchen. Anknüpfend an eine Untersuchung<sup>11</sup> der hydrophoben Wechselwirkung zwischen Chromophor und kovalent gebundenen Resten sei in diesem Zusammenhang auch der Einfluß polarer Reste auf denselben untersucht.

### Methodische und Experimentelle Details

Schmelzpunkte bestimmte man mit Hilfe eines *Kofler*-Heiztischmikroskops (Reichert). Die IR-, UV-VIS-, MS- und NMR-Daten erhielt man mit den Zeiss IMR-, Perkin-Elmer-330-, Finnigan-MAT-115- und Bruker-WM-360-Spektrometern. Für die Aufnahme der CD-Daten stand ein Jobin-Yvon-Mark-V-System mit Zusatz für Temperierung ( $\pm 0,05^\circ\text{C}$ ) zur Verfügung. Die UV-VIS-Spektren wurden jeweils auch an denselben Proben, die für die CD-Messungen (Hellma-Zylinderküvetten, 1 und 10 mm) verwendet wurden, gemessen — der Absorptionsbereich wurde dabei jeweils so gewählt, daß er unterhalb von 0,2 lag, d. h. man verwendete Konzentrationen um  $10^{-5} \text{ mol l}^{-1}$ . Daten zur Temperaturabhängigkeit des CD wurden jeweils für die Volumsdilatation mit steigender Temperatur korrigiert. (–)-Milchsäureethylester, (+)-Weinsäurediethylester (Fluka) und (1*R*)-(+)-*cis*-Pinan (Fluka) wurden destillativ nachgereinigt und von Säurespuren befreit. Als Lösungsmittel verwendete man solche von Uvasolqualität (Merck). Für die Aufnahme von NOE- und NOESY-Daten entgaste man die Lösungen in  $\text{CDCl}_3$  ( $c = 10^{-4} \text{ mol l}^{-1}$ ) durch Spülen mit Argon. Bezüglich der Meßparameter siehe Lit.<sup>11</sup>.

In der Literatur bereits beschrieben finden sich die Verbindungen (4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**1**<sup>12</sup>, (4*E*, 9*Z*, 15*Z*)-**1**<sup>13</sup>, (4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**2**<sup>14</sup>, (4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**3**<sup>10</sup>, (4*Z*, 9*Z*, 15*E*)-**3**<sup>15</sup>, (4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**4**<sup>10</sup>, (4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**5**<sup>16</sup>, (4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**6**<sup>17</sup>, (4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**7**<sup>17</sup>, (4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**8**<sup>15</sup>, (4*E*, 10*Z*, 15*Z*)-**8**<sup>15</sup>, (3*R*?)-(4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**9**<sup>11</sup>, (3*R*?)-(4*Z*, 9*Z*, 15*E*)-**9**<sup>11</sup>, (3*R* oder *S*)-(4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**10**<sup>1</sup> (chromatographisch rascher wanderndes Diastereomeres), (3*S* oder *R*)-(4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**11**<sup>1</sup> (langsameres Diastereomeres) und (*S*)-Di-*N*-*Boc*-Lysinmethylester<sup>18</sup>.

Die Photoisomerisierung des rascher wandernden Diastereomeren (3*R* oder *S*)-(4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**10**<sup>1</sup> in üblicher Weise<sup>13</sup> (15 mg in 40 ml Benzol + 35 ml Cyclohexan + 5,25 ml 2-Mercaptoethanol über Argon bei  $-20^\circ\text{C}$  2 Stunden mit Hg-Dampfampe bestrahlt, übliche Aufarbeitung und Reinigung durch präp. DC:  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Petrolether/ $\text{CH}_3\text{OH} = 3/6/1$ ) gab das Diastereomere (3*R*

oder *S*)-(4*Z*, 9*Z*, 15*E*)-**10** (13% d. Th.); Schmp.: 84—89 °C [C<sub>45</sub>H<sub>64</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>]. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, 360 MHz): 7,09 (m, breit, NHCO), 6,60 (s, CH-10), 6,24 (s, CH-15), 5,45 (d, *J* = 1,0 Hz, CH-5), 4,49 (m, breit, CH—COO + NHCOO), 3,45 (dt, *J*<sub>1</sub> = 1,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,1 Hz, CH-3), 3,04 (m, breit, CH<sub>2</sub>N), 2,50 (m, CH<sub>2</sub>CON), 2,44 (q, *J* = 7,6 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,16 (s, CH<sub>3</sub>-12), 2,11 (s, breit, CH<sub>3</sub>-8), 1,98 (s, CH<sub>3</sub>-13), 1,93 (s, breit, CH<sub>3</sub>-7), 1,89 (s, CH<sub>3</sub>-18), 1,47 (s, *tert.* Butyl), 1,42 (s, *tert.* Butyl), 2,16—1,20 (m, 3 × CH<sub>2</sub>), 1,22 (s, CH<sub>3</sub>-2), 1,08 (s, CH<sub>3</sub>-2), 0,83 (t, *J* = 7,6 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

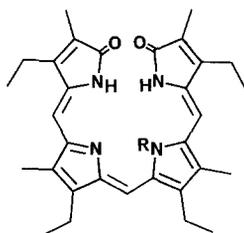
IR (KBr): 1 740, 1 685, 1 645, 1 605 cm<sup>-1</sup>.

UV-VIS (CHCl<sub>3</sub>): 540 (17 600), 348 (24 000), 270 (20 700) nm (ε). Thermisch revertierbar zu (*R* oder *S*)-(4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**10**.

## Ergebnisse und Diskussion

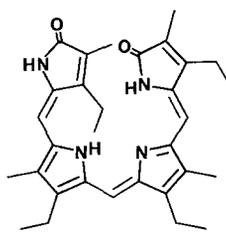
### 1. Der ICD von Bilatrienen-abc und 2,3-Dihydrobilatrienen-abc

Der ICD, vornehmlich verursacht von chiralen Hilfsstoffen, die gleichzeitig als Lösungsmittel dienen, wurde für Gallenfarbstoffe des Bilatrien-abc-Typs registriert<sup>19</sup>; gelegentlich wurde auch versucht<sup>20</sup>, aus seinem Auftreten bzw. seiner Größe strukturanalytische Aussagen zu erhalten. Mit Hilfe eines N<sub>21</sub>-N<sub>24</sub>-methylenverbrückten Derivates von (4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**1** konnten wir jedoch nachweisen, daß dieser ICD nicht strukturkorreliert ist<sup>21</sup>: Von den für einen ICD prinzipiell verantwortlichen Mechanismen liefert bei Gallenfarbstoffen dieses Typs lediglich die unterschiedliche Besetzung enantiomerer inhärent chiraler Konformerer (durch diastereomere Solvation) einen nennenswerten Beitrag zur Observablen. Der beobachtete CD ist also in diesen Fällen immer auf das Ergebnis einer Razematspaltung eines labilen Razemates zurückzuführen! Es sei nun in dieser Mitteilung versucht, einerseits die kürzlich an konformativ fixierten Systemen untersuchte Abhängigkeit des ICD von der Konzentration des chiralen Hilfsstoffes in Mischungsreihen<sup>22</sup> auf diesen Problemkreis auszudehnen, andererseits auch das empirische Material durch Einbeziehung von 2,3-Dihydrobilatrienen-



R=H : (Z,Z,Z)-1

R=CH<sub>3</sub>: (Z,Z,Z)-2



(E,Z,Z)-1

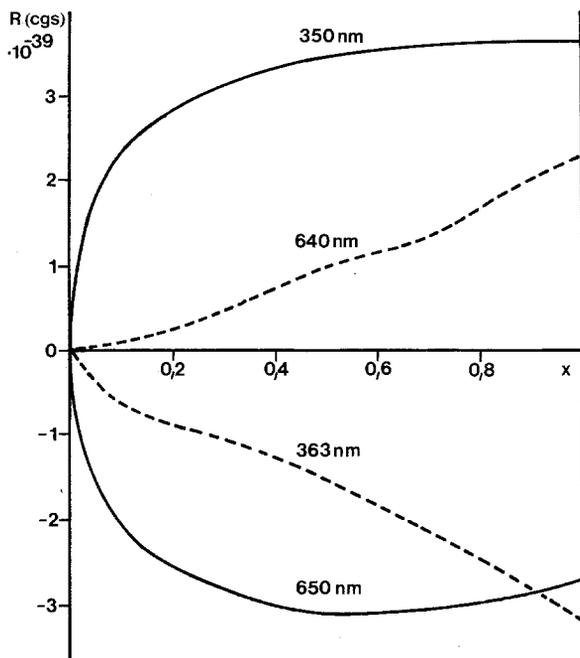


Abb. 1. ICD von (4Z, 9Z, 15Z)-1 in (+)-*cis*-Pinan (---) und (-)-Milchsäureethylester (—) im Bereich der beiden Hauptbanden des Chromophors in Abhängigkeit vom Molenbruch  $x$ ; achirale Mischungskomponente  $\text{CCl}_4$  (20 °C)

abc (dem eigentlich chromophoren System des Phytochroms<sup>8</sup>) zu vervollständigen.

Im Falle des Pinans erhält man, wie Abb. 1 zeigt, eine direkte Abhängigkeit des Effekts von der Konzentration des chiralen Hilfsstoffes. Da der Effekt (entsprechend einem  $\Delta\epsilon$  für die langwellige Bande in Pinan von +6) eine Größenordnung höher als für das Razemat des oben erwähnten  $\text{N}_{21}$ - $\text{N}_{24}$ -methylenverbrückten Derivates<sup>21</sup> liegt, folgern wir, daß für diesen Effekt in erster Linie die Wechselwirkung des chiralen Hilfsstoffes mit 1, die zur bevorzugten Besetzung eines Helixenantiomeren gegenüber dem andern führt, auf Grund einfacher chiraler *Van-der-Waals*-Kontakte<sup>23</sup> verantwortlich ist. Wie die fast lineare Konzentrationsabhängigkeit in diesem Fall nachweist, sind dafür keine spezifischen Wechselwirkungen nötig. Im Gegensatz dazu zeigt im Fall des Milchsäureesters (Abb. 1) das rasche Erreichen eines Sättigungszustandes deutlich, daß selbst bei kleinen Konzentrationen in der Umgebung des gelösten Bilatriens praktisch dieselben Zustände herrschen wie im reinen chiralen Agens. Hier dominieren offenbar Anreicherungsmecha-

nismen<sup>22</sup>. Im Gegensatz zum Biliverdindimethylester<sup>24</sup> wird die Lage der CD-Extrema nur geringfügig gegenüber den Absorptionsbanden verschoben. Dies gilt auch für den Fall des Weinsäureesters (Abb. 2), der sich aber in seinem Einfluß auf die Stabilisierung eines Helixenantiomeren sehr deutlich von den beiden chiralen Reagentien der Abb. 1 unterscheidet. Es kommt hier — offenbar verursacht durch das

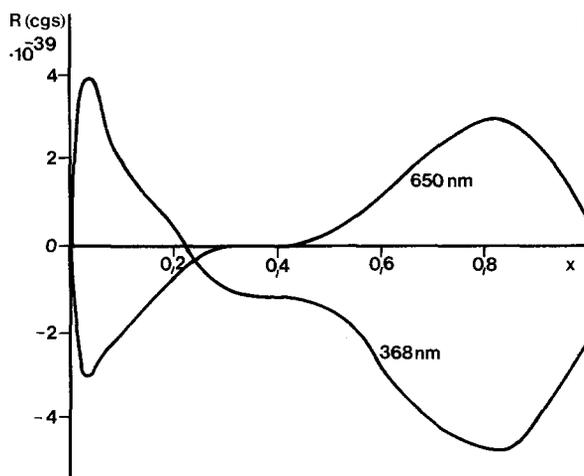


Abb. 2. ICD von (4Z, 9Z, 15Z)-1 in (+)-Weinsäurediethylester im Bereich der beiden Hauptbanden des Chromophors in Abhängigkeit vom Molenbruch  $x$ ; achirale Mischungskomponente  $\text{CCl}_4$  ( $20^\circ\text{C}$ )

Verhalten des chiralen Agens in dieser Mischungsreihe (Ausbildung verschiedener Aggregate<sup>22</sup>) — sogar im Verlauf der Mischungsreihe zu einer Gleichgewichtsinversion, ein Verhalten, das unseres Wissens noch nicht beobachtet wurde. Dies kann aber auch als eine besonders eindrückliche Warnung gelten, den „ICD“ eines solchen Systems in strukturanalytischer Hinsicht zu interpretieren.

Ein thermodynamisch orientiertes, einfaches *Van-der-Waals*-Modell auf der Basis eines chiralen *Lennard-Jones*-Potentials wurde kürzlich von *Schipper* mitgeteilt<sup>23</sup>; es gestattet für sehr einfache Fälle auch das Verständnis des hier vorliegenden Phänomens der partiellen Spaltung eines labilen Razemates. Allerdings ist dazu aber, abgesehen vom Falle des Pinans, die konkrete Situation zu kompliziert. Aus den vorliegenden Daten zeigt sich auch recht gut, daß die Verwendung von Mischungsreihen<sup>22</sup> einen Ansatz für die Beurteilung des Ursprungs des ICD liefert.

Wie kompliziert im Detail die Vorgänge sind, zeigen aber erst die Daten der Temperaturabhängigkeit des ICD (Abb. 3). Die Ausbildung von Extremwerten (ein Maximum für den Milchsäureester, ein Minimum für den Weinsäureester) deutet auf eine ausgeprägte entropische Beeinflussung des Gleichgewichtssystems hin. Für einen rein enthalpisch gesteuerten Effekt wäre ja eine stetige Abnahme der Observablen mit steigender Temperatur zu erwarten.

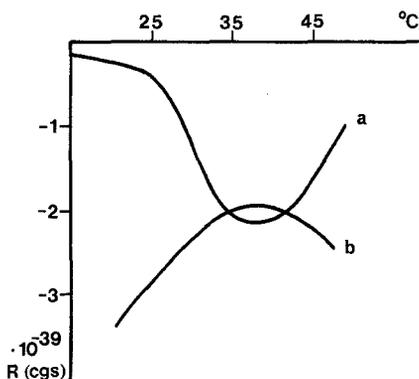


Abb. 3. Temperaturabhängigkeit des ICD der langwelligen Bande von (4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**1** in (–)-Milchsäureethylester (*a*) und (+)-Weinsäurediethylester ( $x = 0,25$ )/ $\text{CCl}_4$  (*b*)

Offensichtlich läßt zwar die detaillierte Untersuchung des „ICD“ Einblicke in die Art der Wechselwirkung zwischen gelöstem Substrat und chiralem Hilfsstoff zu — gleichzeitig wird aber gerade dadurch der Wert für strukturanalytische Aussagen gemindert. Dies stellt sich, wie Tab. 1 zeigt, vor allem für die 2,3-Dihydrobilatriene-*abc* heraus, in der neben den beiden Biliverdinderivaten (4*E*, 10*Z*, 15*Z*)-**1** und (4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**2** typische Vertreter von 2,3-Dihydrosystemen einander gegenübergestellt sind.

So wurde für die Bilatriene-*abc* vorgeschlagen<sup>20</sup>, den signifikanten Größenunterschied zwischen all-(*Z*) und (*E*)-konfigurierten Systemen wie z. B. (4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**1** und (4*E*, 9*Z*, 15*Z*)-**1** als Konfigurationskriterium zu verwenden. Schon der Vergleich mit dem Bilatrien-**2** weist hier auf eine problematische Situation hin, die bei den 2,3-Dihydrobilatrienen vollends zur Irrelevanz führt: das (*E*)-konfigurierte Diastereomere von **8** weist signifikant höhere Werte als das all-(*Z*)-konfigurierte Derivat auf! Aber auch der Vergleich des all-(*Z*)-**3**, seiner beiden ebenfalls all-(*Z*)-konfigurierten Laktimethern **6** und **7** und

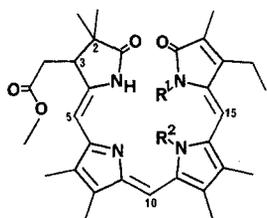
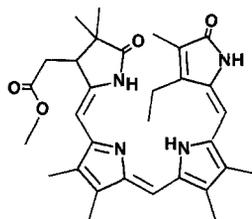
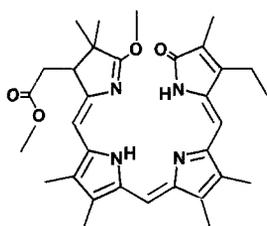
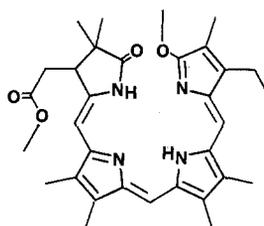
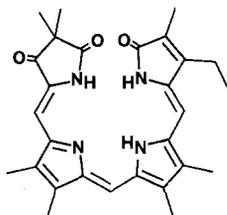
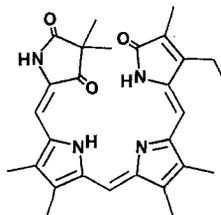
Tabelle 1. ICD von Bilatrienen-abc und 2,3-Dihydrobilatrienen-abc in (-)-Milchsäureethylester (20 °C)

Verbindung	nm (Abs.)	nm (ICD)	R (cgs) · 10 <sup>40</sup>	Δε
(4Z, 9Z, 15Z)-1	640	650	- 30,0	- 3,8
	350	350	32,0	6,1
(4E, 10Z, 15Z)-1	605	620	- 1,8	- 0,8
	363	380	2,5	1,8
(4Z, 9Z, 15Z)-2	575	570	- 0,9	- 0,3
	350	350	0,1	0,05
(4Z, 9Z, 15Z)-3*	576	610	- 44,1	- 11,7
	343	347	61,0	12,7
(4Z, 9Z, 15E)-3*	550	588	- 24,9	- 4,5
	344	349	18,9	5,3
(4Z, 9Z, 15Z)-4*	544	588	- 1,8	- 0,4
	377	370	6,9	1,4
(4Z, 9Z, 15Z)-5*	565	570	- 1,6	- 0,4
	345	360	3,9	0,9
(4Z, 10Z, 15Z)-6*	670	680	- 0,8	- 0,3
	348	363	0,7	0,3
(4Z, 9Z, 15Z)-7*	608	600	- 4,3	- 1,1
	368	350	4,1	1,4
(4Z, 9Z, 15Z)-8	634	637	- 1,4	- 1,1
	374	370	2,4	1,7
(4E, 10Z, 15Z)-8	638	615	- 2,3	- 1,3
	376	370	2,4	2,1

\* Diese Verbindungen sind bezüglich Position „3“ stabile Razemate!

(4Z, 9Z, 15Z)-4 einerseits und (4Z, 9Z, 15E)-3 andererseits führt deutlich vor Augen, daß die Größe der Effekte weder konfigurationspezifisch noch mit der Geometrie des Systems zu korrelieren ist. Sämtliche bislang röntgenographisch (**3**, **8**) oder durch LIS (**6**, **7**)<sup>25</sup> konformationsanalytisch untersuchten Systeme bilden die für Bilatriene typische all-syn-(Z)-Helix aus. Dieser „ICD“ ist weitestgehend auf die Wechselwirkung der beiden enantiomeren Chromophorspezies mit dem chiralen Agens auf Grund offensichtlich sehr delikat balancierter Möglichkeiten zurückzuführen, die von *Van-der-Waals*-Potentialen bis hin zu spezifischen (z. B. durch Wasserstoffbrückenbindungen) Assoziaten reichen können. In diese Richtung weisen auch die zum Teil recht beachtlichen Verschiebungen zwischen Absorptionsmaximum und CD-Maximum. Im

Bereich des relativ flachen globalen Minimums der Konformationsenergie-Hyperfläche ist die Stabilisierung einer ganz bestimmten Konformen-Assoziat-Population ohne großen Energieaufwand möglich, aber auch entsprechend den Umständen verlagerbar<sup>26</sup>.


 $R^1 = R^2 = H: (Z,Z,Z) - 3$ 
 $R^2 = CH_3, R^1 = H: (Z,Z,Z) - 4$ 
 $R^1 = CH_3, R^2 = H: (Z,Z,Z) - 5$ 

 $(Z,Z,E) - 3$ 

 $(Z,Z,Z) - 6$ 

 $(Z,Z,Z) - 7$ 

 $(Z,Z,Z) - 8$ 

 $(E,Z,Z) - 8$ 

Untersucht man für  $(4Z, 9Z, 15Z) - 3$  die Konzentrationsabhängigkeit des ICD in einer Mischungsreihe, so wird für (-)-Milchsäureethylester ein Bild erhalten, das jenem bei  $(4Z, 9Z, 15Z) - 1$  (Abb. 1) entspricht. Für (+)-Weinsäurediethylester ergibt sich ein vom Typ der

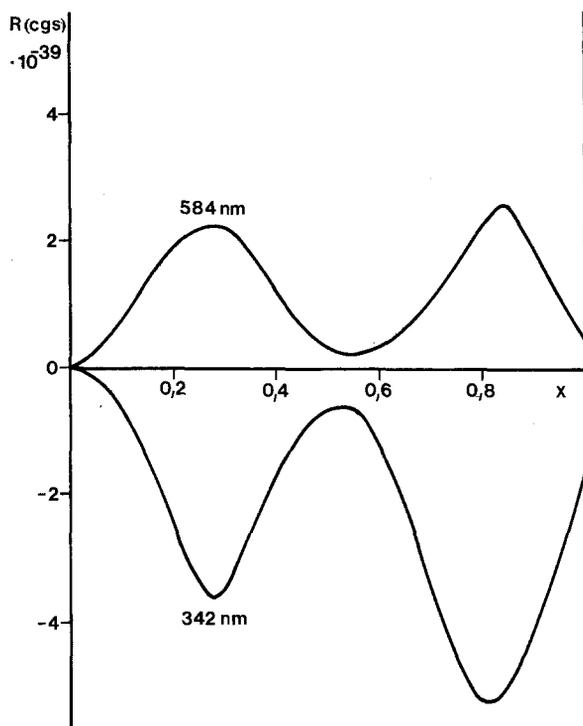


Abb. 4. ICD von *rac*-(4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**3** in (+)-Weinsäurediethylester im Bereich der beiden Hauptbanden des Chromophors in Abhängigkeit vom Molenbruch  $x$ ; achirale Mischungskomponente  $\text{CCl}_4$  (20°C)

Abb. 2 unterschiedliches Verhalten, das durch zwei verschobene Extrema gleichen Vorzeichens gekennzeichnet ist (Abb. 4). Erwähnt sei in diesem Zusammenhang auch, daß bei Zusatz von (+)-Weinsäurediethylester (ab 5%) zu einer Lösung von (4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**3** in  $\text{CCl}_4$  im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zwei getrennte Signale für CH-5 beobachtbar sind. Dies deutet auf Grund der beobachtbaren Diastereotopie auf die Bildung eines gerichteten Assoziates hin. Die Temperaturabhängigkeit des ICD in (-)-Milchsäureethylester verläuft im Gegensatz zu den Fällen der Abb. 3 stetig und ohne die Ausbildung von Extremfällen, wobei der Effekt mit steigender Temperatur abnimmt.

Zur Ergänzung und in Hinblick auf das folgende Kapitel sei auch der induzierte Einfluß zweier weiterer chiraler Hilfsstoffe auf das Dihydrobilatrien all-(*Z*)-**3** untersucht:

Zusatz von Cholesterin zur Lösung von all-(*Z*)-**3** in  $\text{CCl}_4$  bis zur Löslichkeitsgrenze von ca. 12 Gew.-% ergibt zunächst einen Anstieg der

induzierten optischen Aktivität im Bereich beider Hauptabsorptionsbanden bis zu einem Maximum bei etwa 6%. Ab diesem wird die Aktivität geringer, um über 6% hinaus bis zur Löslichkeitsgrenze des Cholesterins wieder zuzunehmen (Abb. 5). Die Absorptionsspektren sind dabei gegenüber den CD-Lagen (585 gegenüber 603 bzw. 345 gegenüber 350 nm) nur geringfügig verschoben. Möglicherweise weist der neuerli-

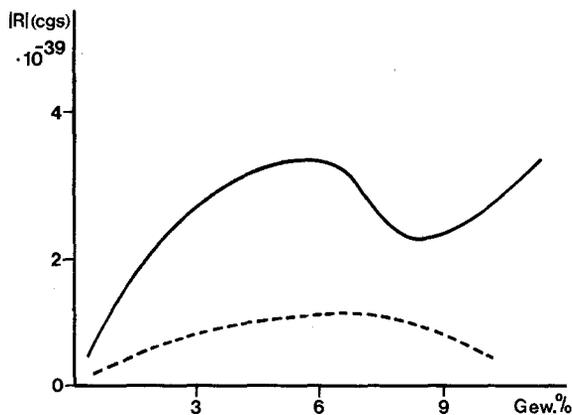


Abb. 5. (—) bzw. (---)-ICD der langwelligen Absorptionsbande von *rac*-(4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**3** in CCl<sub>4</sub> durch Zusatz von Cholesterin (—) und N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-Di-Boc-(S)-Lysinmethylester (---); 20 °C

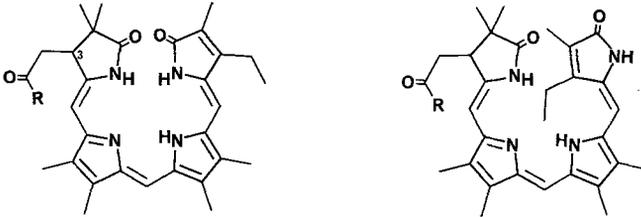
che Anstieg der Aktivität im Bereich der Löslichkeitsgrenze auf die Ausbildung eines micellaren Systems hin.

Im Falle des Zusatzes von N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-Di-Boc-(S)-Lysinmethylester wird bis zum Erreichen der Löslichkeitsgrenze bei ca. 10% lediglich ein Maximum durchlaufen (Abb. 5). Wiederum werden keine ungewöhnlichen Verschiebungen zwischen Absorptions- und CD-Maxima erhalten (585 gegenüber 590 bzw. 345 gegenüber 350 nm). Im Bereich maximaler Induktion bei etwa 7% wird bei 590 bzw. 345 nm ein  $\Delta\epsilon$  von 4,0 bzw. - 3,7 gefunden.

## 2. Die optische Aktivität der Cholesteryl-2,3-Dihydrobilatriene **9**

Der für den ICD denkbare Extremfall der Ausbildung eines definierten Assoziates wird durch die kovalente Verknüpfung eines chiralen Hilfsstoffes mit dem Chromophor realisiert. Ein solches System wurde im Zusammenhang mit der Frage nach der Größe hydrophober Wechselwirkungen zwischen Chromophor und apolaren Resten synthetisiert

und auch in konformationsanalytischer Hinsicht untersucht<sup>11</sup>: (3*R*)-(4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**9** bildet eine kompakte Anordnung aus, in der einander Chromophor und Cholesterylrest räumlich nahekommen<sup>11</sup>. Wie Abb. 6



R = Cholesteryl - : (3*R*) - (Z,Z,Z) - 9

R = Cholesteryl - : (3*R*) - (Z,Z,E) - 9

R = (S)-NH-CH(COO-tert-Butyl)(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHCOO-tert-Butyl:

(3*R* o. S) - (Z,Z,Z) - 10

(3*R* o. S) - (Z,Z,E) - 10

(3*S* o. R) - (Z,Z,Z) - 11

zeigt, ist aber aus der Größe des beobachteten Effektes abzulesen, daß eine Bevorzugung eines bestimmten Enantiomeren in bezug auf die Helix kaum auftritt — der durch Cholesterin verursachte ICD von (4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**3** ist fast viermal so groß! Wie aus Tab. 2 ersichtlich, ist der CD des Cholesteryl-derivates auch vom Lösungsmittel abhängig.

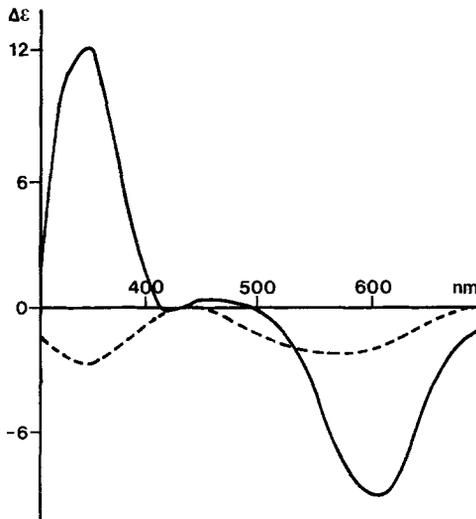


Abb. 6. CD von (3*R*)-(4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**9** in CCl<sub>4</sub> (---) und ICD von (4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**3** in CCl<sub>4</sub> durch Zusatz von 6 Gew.-% Cholesterin (—); 20 °C

Tabelle 2. *CD von (3R)-(4Z, 9Z, 15Z)-9 in verschiedenen Lösungsmitteln (20 °C)*

Lösungsmittel	nm (Abs.)	nm (CD)	$R$ (cgs) · 10 <sup>40</sup>	$\Delta\epsilon$
Dimethylsulf-oxid	581	581	- 0,4	- 0,8
	343	343	- 24,9	- 7,8
Methanol	582	582	0,1	$\pm$ 0,05
	339	339	+ 8,9	+ 17,3
CHCl <sub>3</sub>	580	580	- 10,4	- 1,9
	344	344	- 24,2	- 4,8
*CHCl <sub>3</sub> + H <sup>+</sup>	622	622	- 12,9	- 2,6
	347	400	+ 5,0	+ 1,2
CCl <sub>4</sub>	574	574	- 13,2	- 2,4
	344	344	- 19,5	- 3,4
<i>n</i> -Hexan	565	586	- 48,6	- 12,0
	316	334	- 211,0	- 54,0

\* Zusatz von 1,2 Äquivalenten Trifluoressigsäure.

Aus Abb. 6 und Tab. 1 folgt aber auch ein weiterer wichtiger Aspekt: Das gleiche Vorzeichen des CD für die beiden „Hauptbanden“ im Falle des Cholesterylderivates **9** gegenüber der intermolekularen Induktion mit Cholesterin schließt die Anwendung der C<sub>2</sub>-Regel<sup>27</sup> zur Ableitung der Helixabsolutkonfiguration für 2,3-Dihydrobilatriene-abc aus. Aus allen bisherigen Daten hätte sich auf Grund der Vorzeicheninversion zwischen den beiden Übergängen mit „Methen“- und „Methenon“-Polarisation (für Helizes der Symmetrie C<sub>2</sub> also vom Typ A und B) die Anwendung dieser Regel in Analogie zu den Bilatrienen-abc<sup>21</sup> aufgedrängt. An diesem Derivat wird mithin die effektive C<sub>1</sub>-Symmetrie nachdrücklich unter Beweis gestellt.

Das 15-(*E*)-konfigurierte Derivat (3*R*)-(4*Z*, 9*Z*, 15*E*)-**9** zeigt nur geringe CD-Werte (z. B. in CCl<sub>4</sub>:  $\Delta\epsilon = -0,3$  bei 550 nm). Auch hier reicht die kovalente Verknüpfung des Chromophors mit dem Cholesterin nicht für eine effektive Einflußnahme auf das Gleichgewicht zwischen den beiden enantiomeren Chromophorkonformeren aus.

### 3. Die optische Aktivität der Lysinderivate **10** und **11**

Die optische Aktivität des Lysinderivates all-(*Z*)-**10** weist, wie Tab. 3 zeigt, eine sehr starke Abhängigkeit vom Lösungsmittel auf. Liegt der CD dieser Verbindung in *DMSO* im Rahmen der für induzierte Effekte

Tabelle 3. CD von (3*R* oder *S*)-(4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**10**, (3*R* oder *S*)-(4*Z*, 9*Z*, 15*E*)-**10** und (3*S* oder *R*)-(4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**11** in verschiedenen Lösungsmitteln (20 °C)

Verbindung	Lösungsmittel	nm (Abs.)	nm (CD)	$R$ (cgs) · 10 <sup>40</sup>	$\Delta\epsilon$	
all-( <i>Z</i> )- <b>10</b>	Dimethylsulf-oxid	577	570	11,1	3,0	
		346	350	- 19,8	- 8,0	
	CH <sub>3</sub> OH	584	584	85,8	23,0	
		346	346	- 166,0	- 45,0	
	*CH <sub>3</sub> OH + H <sup>+</sup>	655	668	23,6	7,0	
		330	330	- 27,6	- 8,0	
	CHCl <sub>3</sub>	582	582	233,0	52,0	
		348	348	- 232,0	- 76,1	
	*CHCl <sub>3</sub> + H <sup>+</sup>	622	657	6,5	- 5,0	
		344	353	- 34,4	- 8,0	
	CCl <sub>4</sub>	597	605	286,0	61,0	
		348	352	- 313,0	- 85,0	
(15 <i>E</i> )- <b>10</b>	Dimethylsulf-oxid	545	565	11,0	3,2	
		345	355	- 28,0	- 6,9	
	CH <sub>3</sub> OH	545	610	6,1	0,4	
		345	350	- 44,0	- 15,3	
	CHCl <sub>3</sub>	540	610	26,0	9,4	
		348	348	- 180,0	- 40,0	
	*CHCl <sub>3</sub> + H <sup>+</sup>	610	615	- 92,0	- 31,0	
		350	350	- 90,0	- 26,0	
	CCl <sub>4</sub>	535	575	45,0	12,0	
		345	355	- 120,0	- 26,0	
	all-( <i>Z</i> )- <b>11</b>	CHCl <sub>3</sub>	580	580	- 180,0	- 45,0
			347	347	219,0	70,0

\* Zusatz von 1,2 Äquivalenten Trifluoressigsäure.

[insbesondere der ICD von all-(*Z*)-**3** im Falle des N,N-Di-*Boc*-lysinester — siehe oben] oder aber auch für z. B. **9** beobachteten, so steigt er in Lösungsmitteln geringer Polarität bis auf den zwanzigfachen Wert. Werte dieser Größenordnung beobachtete man bislang nur am natürlichen System bzw. an gewissen Chromopeptiden<sup>7</sup>. Protonierung läßt hingegen diese hohen Werte wieder auf das Niveau von stark polaren Lösungsmitteln absinken. Die Verschiebungen zwischen Absorptionsmaxima und CD-Extrema sind kaum bemerkenswert. Das Diastereomere in bezug auf die Position „3“ — also all-(*Z*)-**11** — zeigt demgegenüber einen innerhalb der Meßgenauigkeit spiegelbildlichen Verlauf des CD.

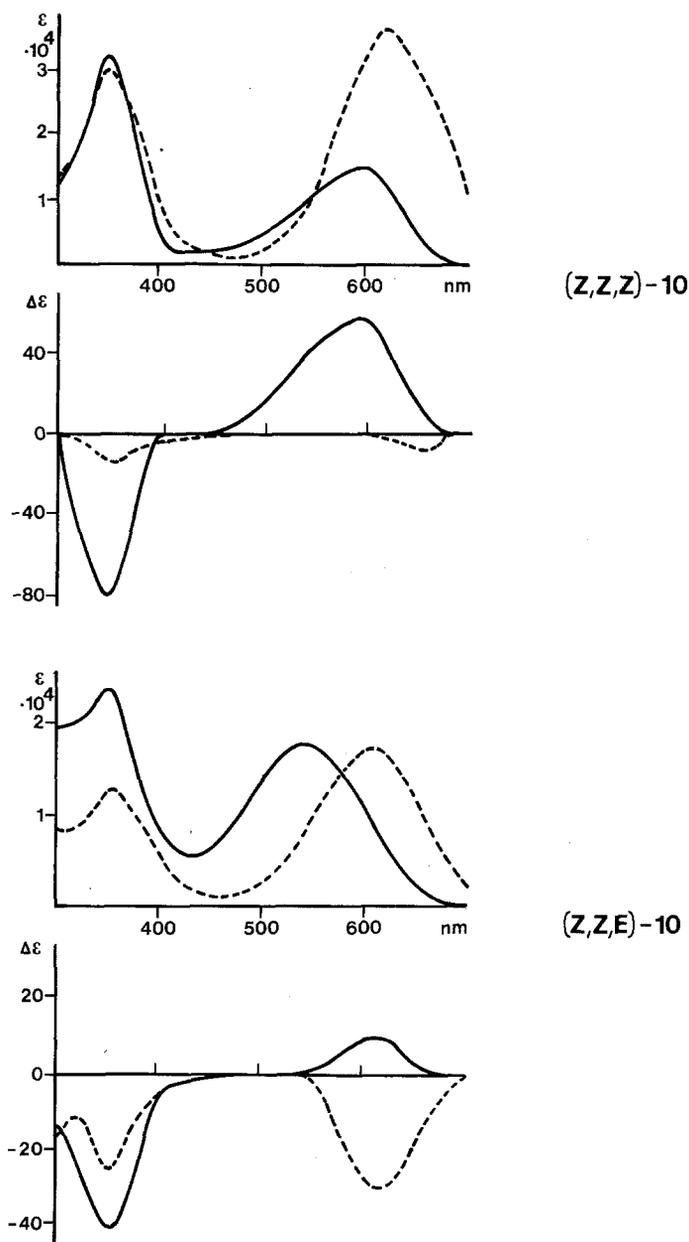


Abb. 7. Absorptionsspektren und CD (20 °C) von (3*R* oder *S*)-(4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**10** und (*R* oder *S*)-(4*Z*, 9*Z*, 15*E*)-**10** in  $\text{CHCl}_3$  (—) sowie ihrer Protonierungsprodukte (---) durch Zusatz von 1,1 Äquivalenten Trifluoressigsäure.

Offenbar bewirkt in diesem Fall allein die Konfigurationsumkehr des Chiralitätszentrums an Ring A ungeachtet der gleichbleibenden Konfiguration (*S*) des Lysylrestes die Inversion der bevorzugten Helix.

Wie Tab. 3 auch zeigt, verhält sich das 15-(*E*)-**10**-Diastereomere hinsichtlich der Lösungsmittelabhängigkeit gleichartig wie das all-(*Z*)-Diastereomere — die Größe der maximalen Effekte ist hier aber nur etwa ein Fünftel. Ganz im Gegensatz dazu ist das Protonierungsverhalten dieses Diastereomeren: Im Bereich der langwelligen Bande tritt Vorzeicheninversion unter Intensivierung des CD ein, wodurch die beiden Hauptbanden des Systems gleiches Vorzeichen erhalten! Ein weiterer gravierender Unterschied im Verhalten der beiden Diastereomeren ergibt sich in der starken Verschiebung zwischen Absorptionsbande und CD — diese beträgt im Extremfall bis zu 70 nm! Abb. 7 faßt dieses außergewöhnliche Verhalten der beiden Diastereomeren zusammen. Hier zeichnen sich sehr stark unterschiedliche Wechselwirkungsmöglichkeiten zwischen dem Rest und dem Chromophor ab; möglicherweise liegt hier aber auch ein Hinweis auf das Vorliegen konformativ unterschiedlicher Spezies mit stark unterschiedlichen chiroptischen Eigenschaften vor.

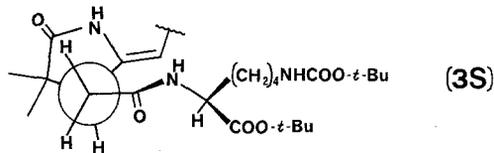
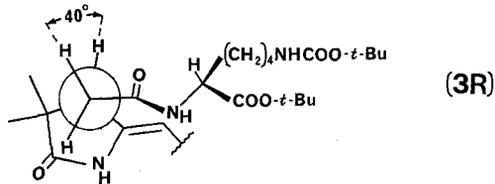
#### 4. Zur Konformationsanalyse der Lysinderivate **10** und **11**

Für die Konformationsanalyse von **10** und **11** geht man einen zur Untersuchung von **9** analogen Weg: Die Simulierung<sup>28</sup> des ABCX-Systems des „3“-ständigen Essigsäurefragmentes gibt für all-(*Z*)-**10** die Kopplungskonstanten  $J_{AB} = 12,8$ ,  $J_{AC} = 11,5$ ,  $J_{BC} = 6,4$  Hz, was nach Auswertung mit Hilfe einer *Karplus*-Beziehung<sup>29</sup> Diederwinkel zwischen  $H_C$  und  $H_A$  sowie  $H_C$  und  $H_B$  von 165 und 40 bzw. 195 und 320° ergibt. Für **11** erhält man  $J_{AB} = 13,0$ ,  $J_{AC} = 12,0$ ,  $J_{BC} = 4,6$  Hz und damit die Diederwinkel 170 und 50 bzw. 190 und 310°. Die jeweils zweite Winkelkombination ist für die weitere Diskussion auszuschließen, da in diesem Fall, wie schon für **9** gezeigt<sup>11</sup>, die geminalen Methylgruppen in Position „2“ mit dem stark raumerfüllenden Amidliganden kollidieren. Verglichen mit der Situation beim Cholesterylderivat **9**<sup>11</sup> ergibt sich für **10** und **11** eine etwas stärkere Abwendung des Restes vom Chromophor. Wählt man nun noch für die verbleibenden Bindungen plausible Anordnungen, wie sie z. B. aus Röntgenstrukturanalysen<sup>30</sup> oder aus konformationsanalytischen Untersuchungen von Peptiden<sup>31</sup> ableitbar sind, so erhält man für all-(*Z*)-**10** bzw. -**11** die in Schema 1 gezeigten Konformationen in Chloroform.

Einen weiteren Hinweis in diese Richtung liefern die 2D-<sup>1</sup>H-NMR-Spektren (NOESY) von all-(*Z*)-**10** bzw. **11**: auch bei Verwendung langer Mischungszeiten erhält man lediglich die für den Chromophor konfigu-

rations- und konformationsrelevanten Korrelationen ( $\text{CH-5} \leftrightarrow \text{CH}_3\text{-7}$ ,  $\text{CH-10} \leftrightarrow \text{CH}_3\text{-8} + \text{CH}_3\text{-12}$ ,  $\text{CH-15} \leftrightarrow \text{CH}_3\text{-13} + \text{CH}_3\text{-17}$ ), jedoch keinen Hinweis für eine solche zwischen Chromophorsubstituenten und den *tert*-Butylgruppen des Lysinrestes (diese haben demnach Abstände von

Schema 1



$\geq 5 \text{ \AA}$  voneinander; vgl. <sup>11</sup>). Daraus lassen sich insgesamt keine Hinweise für eine Zuordnung der Konfiguration an C-3 ableiten, wie dies im Falle des Cholesterylderivates (*3R*)-(4*Z*, 9*Z*, 15*Z*)-**9** möglich war<sup>11</sup>. Führt man die oben beschriebene Analyse für die Lösung von **10** in  $\text{CD}_3\text{OD}$  durch, so erhält man für die beiden Kopplungskonstanten  $J_{\text{AC}} = 8,2$  und  $J_{\text{BC}} = 7,5$  Hz, was Diederwinkeln zwischen  $\text{H}_\text{C}$  und  $\text{H}_\text{A}$  bzw.  $\text{H}_\text{B}$  von 35 und 150° entspricht. Für Schema 1 bedeutet dies, daß der Lysylrest näher an den Chromophor herangeführt wird.

Aus dieser Betrachtung ist jedoch kaum ablesbar, worin die Gründe für die unterschiedliche Induktion einer bestimmten Helixkonfiguration in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität gelegen sein können. Nichtsdestoweniger läßt aber die konformationsanalytische Betrachtungsweise eine Abschätzung der inhärenten optischen Aktivität der „reinen“ Helixenantiomeren zu: Tabelle 4 gibt die Temperaturabhängigkeit des CD der beiden „Hauptbanden“ von all-(*Z*)-**10** in  $\text{CCl}_4$ . Vereinfacht man die *Wood-Fickett-Kirkwood*-Beziehung<sup>32</sup>  $[P_M = ((P_A - P_B)/(1 + \exp(-\Delta H^\circ/RT + \Delta S^\circ/R))) + P_B]$  mit  $P_M$  der Meßgröße bei der Temperatur  $T$  sowie  $P_A$  und  $P_B$  den Eigenschaften der beiden im Gleichgewicht befindlichen Spezies  $A$  und  $B$ ] mit der plausiblen Annahme, daß  $P_B = -P_A$  und  $\Delta S^\circ$  für dieses Gleichgewicht

Tabelle 4. *Temperaturabhängigkeit des CD der beiden „Hauptbanden“ von (3R oder S)-(4Z, 9Z, 15Z)-10 in CCl<sub>4</sub> ( $\pm 0,01$  K;  $\Delta\epsilon \pm 0,1$ )\**

Temperatur (K)	$\Delta\epsilon(605 \text{ nm})$	$-\Delta\epsilon(352 \text{ nm})$
294,1	60,9	86,4
296,5	61,4	86,6
300,7	60,2	86,0
305,6	58,2	86,6
309,9	57,1	86,6
316,6	56,3	85,6
320,2	54,4	85,3
327,7	53,0	83,3
331,2	51,4	83,9
336,2	51,6	78,3
341,2	49,6	78,1

\* Zur Sicherstellung der Reversibilität der Gleichgewichtseinstellung und zur Vermeidung von Artefakten wurden die Messungen sowohl für steigende als auch für fallende Temperatur vorgenommen.

Null ist (dies ist aus der Berechnung der Hauptträgheitsmomente für die beiden Helixkonformeren auch für sehr unterschiedliche Anordnungen begründet), so erhält man  $P_M = 2P_A/(1 + \exp(-\Delta H^\circ/RT)) - P_A$ . Paßt man nun diese Beziehung iterativ numerisch an die Daten der Tab. 4 an, so erhält man für die langwellige Bande  $\Delta\epsilon = 77,2$  und  $\Delta H^\circ = 5,3$  kJ/mol, für die kurzwellige Bande  $\Delta\epsilon = -119,9$  und  $\Delta H^\circ = 5,0$  kJ/mol. Dies stellt eine gute Übereinstimmung der energetischen Parameter dar. Auch der Vergleich mit einem  $\Delta\epsilon = 100 \pm 20$  für ein N<sub>21</sub>-N<sub>24</sub>-methylenverbrücktes Aetiobiliverdin<sup>21</sup> zeigt, daß dieser Wert für den inhärent chiralen Chromophor der Bilatrienhelix charakteristisch ist. Ebenso liegt der Anisotropiefaktor<sup>33</sup>  $g = 4R/D$  für die langwellige Bande von all-(Z)-10 ( $1,28 \cdot 10^{-37}/2,6 \cdot 10^{-37}$ ) mit  $4,9 \cdot 10^{-1}$  im für solche Chromophore typischen Bereich<sup>14,33</sup>. Damit ergibt sich aber auch ein Hinweis auf das Ausmaß der Bevorzugung einer bestimmten Helix durch chirale Hilfsstoffe oder direkt mit dem Chromophor verknüpfte Einheiten. Sie beträgt bei 20°C im Falle all-(Z)-3 mit (-)-Milchsäureester etwa 14%, für das Cholesterylderivat (3R)-all-(Z)-9 3% und für das Lysinderivat all-(Z)-10 je nach Lösungsmittel zwischen 4 und 79% entsprechend einer enantiomeren Reinheit von 52 bis 90%!

### Ausblick

Vor allem die Analyse der chiroptischen Eigenschaften der Lysylderivate **10** und **11** scheint einen Ansatzpunkt für die Lösung des Problems

zu bieten, welche Eigenschaften polarer Reste die konformationelle Situation des Chromophores determinieren. Immerhin zeigt ja die Bevorzugung einer bestimmten helikalen Anordnung im Falle von all-(Z)-**10** in  $\text{CCl}_4$ , daß diese Wechselwirkung diskriminierende Unterschiede in der Größenordnung von fünf kJ/mol hervorbringen kann. Gezielte Variation des Restes an C-3 des Chromophors sollte hier weitere Einsichten in das Wechselspiel zwischen räumlichen Erfordernissen und der Wechselwirkung von Partialmomenten ermöglichen. So sollte man schließlich schrittweise zu einem näheren Verständnis für die strukturbestimmenden Faktoren gelangen, die der Chromophor in seiner natürlichen Umgebung erfährt.

### Dank

Die Darstellung und Untersuchung der in diesem Rahmen studierten N- und O-alkylierten Verbindungen wurde durch den Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung ermöglicht, Frau Ing. *S. Wansch* danken wir für die Aufnahme von Spektren.

### Literatur

- <sup>1</sup> 55. Mitt.: *Falk H., Zrunek U.*, Monatsh. Chem. **115**, 1071 (1984).
- <sup>2</sup> *Charney E.*, The Molecular Basis of Optical Activity. New York: Wiley. 1977; *Snatzke G.*, Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry. London: Heyden. 1967.
- <sup>3</sup> *Crabbé P.*, An Introduction to the Chiroptical Methods in Chemistry. Mexico: 1971.
- <sup>4</sup> *Moscowitz A., Krueger W. C., Kay I. T., Skewes G., Bruckenstein S.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **52**, 1190 (1964); *Lightner D. A., Docks E. L., Horwitz J., Moscovitz A.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **67**, 1361 (1970).
- <sup>5</sup> *Blauer G.*, Structure and Bonding **18**, 69 (1974).
- <sup>6</sup> *Burke M. J., Pratt D. C., Moscovitz A.*, Biochemistry **11**, 4025 (1972); *Song P. S., Chae Q., Gardner J. D.*, Biochim. Biophys. Acta **576**, 479 (1979).
- <sup>7</sup> *Thümmler F., Rüdiger W.*, Israel J. Chem. **23**, 195 (1983); wir danken Herrn Prof. *Rüdiger* für ein Exemplar des Manuskriptes während dessen Drucklegung sehr herzlich.
- <sup>8</sup> Siehe d. Überblick: *Rüdiger W., Scheer H.*, in: Photomorphogenesis, Encycl. Plant Physiol. **16 A**, 119. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1983.
- <sup>9</sup> *Grubmayr K.*, Monatsh. Chem. **113**, 1073 (1982).
- <sup>10</sup> *Falk H., Grubmayr K., Magauer K., Müller N., Zrunek U.*, Israel J. Chem. **23**, 187 (1983).
- <sup>11</sup> *Edinger J., Falk H., Müller N.*, Monatsh. Chem. **115**, 837 (1984).
- <sup>12</sup> *Falk H., Grubmayr K.*, Synthesis **1977**, 614.
- <sup>13</sup> *Falk H., Grubmayr K.*, Angew. Chem. **89**, 487 (1977); *Falk H., Müller N., Schlederer T.*, Monatsh. Chem. **111**, 159 (1980).
- <sup>14</sup> Analog zum 8,12-Dimethylderivat: *Falk H., Thüring K.*, Z. Naturforsch. **34 b**, 1148 (1979).
- <sup>15</sup> *Falk H., Grubmayr K., Kapl G., Müller N., Zrunek U.*, Monatsh. Chem. **114**, 753 (1983).

- <sup>16</sup> Falk H., Zrunek U., *Monatsh. Chem.* **114**, 1107 (1983).
- <sup>17</sup> Falk H., Zrunek U., *Monatsh. Chem.* **114**, 983 (1983).
- <sup>18</sup> Hofmann K., Schmiechen R., Wells D. R., Wolman Y., Yanaihara N., *J. Amer. Chem. Soc.* **87**, 611 (1965).
- <sup>19</sup> Gossauer A., Blacha-Puller M., Zeisberg R., Wray V., *Ann. Chem.* **1981**, 342.
- <sup>20</sup> Lehner H., Krauss C., Scheer H., *Z. Naturforsch.* **36b**, 735 (1981).
- <sup>21</sup> Falk H., Thirring K., *Tetrahedron* **37**, 761 (1981).
- <sup>22</sup> Falk H., Jungwirth W., Müller N., *Monatsh. Chem.* **115**, 455 (1984).
- <sup>23</sup> Schipper P. E., Harrowell P. R., *J. Amer. Chem. Soc.* **105**, 723 (1983).
- <sup>24</sup> Braslavsky S. E., Holzwarth A. R., Langer E., Lehner H., Mathews J. I., Schaffner K., *Isr. J. Chem.* **20**, 196 (1980).
- <sup>25</sup> Kratky C., in Vorbereitung; Falk H., Müller N., Zrunek U., *Z. Naturforsch.*, im Druck.
- <sup>26</sup> Falk H., Müller N., *Tetrahedron* **39**, 1875 (1983).
- <sup>27</sup> Hug W., Wagniere G., *Tetrahedron* **28**, 1241 (1972).
- <sup>28</sup> Programm PANIC, Version 820601 auf Aspect 2000 Computer (Bruker).
- <sup>29</sup> Programm CAGPLUS (Abacus Progr. Nr. ABA-037); Aspect 2000 Computer (Bruker). Haasnoot C. A. G., *Tetrahedron* **36**, 2783 (1980); vgl. auch <sup>11</sup>. Wir danken Herrn Dr. Haasnoot für die Überlassung einer verbesserten Programmversion.
- <sup>30</sup> Chakrabarti P., Dunitz J. D., *Helv. Chim. A.* **65**, 1555 (1982).
- <sup>31</sup> Z. B. einschlägige Übersichten in: *Advances in Protein Chemistry*.
- <sup>32</sup> Wood W. W., Fickett W., Kirkwood J. G., *J. Chem. Phys.* **20**, 561 (1952); Moscowitz A., Wellman K., Djerassi C., *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 3515 (1963); siehe auch die Diskussion bei Joshua H., Gans R., Mislow K., *J. Amer. Chem. Soc.* **90**, 4884 (1968).
- <sup>33</sup> Mason S. F., *Quart. Rev.* **17**, 20 (1963).