

Enantiomerentrennung und chiroptische Eigenschaften eines 2,3-Dihydrobilatriens-abc

Karl Grubmayr^{a,*} und Michael Widhalm^b

^a Institut für Chemie, Johannes-Kepler-Universität, A-4040 Linz, Austria

^b Institut für Organische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Austria

(Eingegangen 25. Juni 1986. Angenommen 12. Juli 1986)

Optical Resolution and Chiroptical Properties of a 2,3-Dihydrobilatriene-abc

The enantiomers of the 2,3-dihydrobilatriene-abc **1** have been separated by recycling chromatography on triacetylcellulose. Comparison of their chiroptical properties with those of amino acid substituted analogues, like **3**, reveals the chirality of center 3 to be of minor influence on the $\Delta\epsilon$ values. Stabilization of a definite helical conformation of these pigments seems to depend on this influence together with an appropriate dipole-dipole interaction.

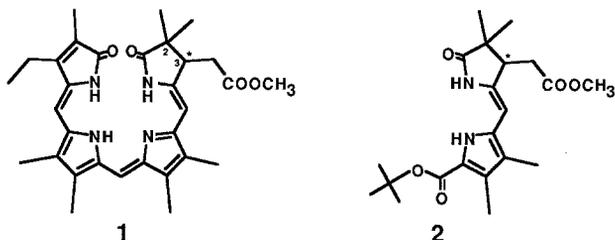
(Keywords: 2,3-Dihydrobilatrienes-abc; Optical resolution; Circular dichroism; Conformation)

Einleitung

Vergleichende Studien über die Eigenschaften proteingebundener und proteinfreier Gallenpigmente dokumentieren eindrücklich das Vorliegen ausgeprägter Protein-Chromophor-Wechselwirkungen [1, 2]. Fast immer können die für die Aufrechterhaltung der biologischen Funktionen unerläßlichen Eigenschaften, wie Fluoreszenzverhalten, Lage und Intensität der Absorptionsbanden oder die photochemische Reaktivität mit einer Stabilisierung bestimmter Chromophorkonformationen durch das Apoprotein erklärt werden [3].

Daß auch die Interpretation der chiroptischen Eigenschaften nach einer solchen Wechselwirkung verlangt, beweisen die am racemischen Modellpigment des 2,3-Dihydrobilatriens-abc **1** vorgenommenen Derivatierungen, in deren Verlauf es gelang, mit kovalent gebundenen, enantiomerenreinen Aminosäureeinheiten die entstehenden Diastereomeren zu trennen. In diesen Derivaten ist eine der beiden chiralen Konforma-

tionen des Chromophors stabilisiert [4, 5]. Als Ursache hierfür kann aus Messungen der *Cotton*effekte in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität eine Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen Chromophor und Aminosäurerest abgeleitet werden. Wegen der Verwendung von racemischem Pigment **1** mußte jedoch die Frage, inwieweit die Helixstabilisierung des Chromophors vom Einfluß des Chiralitätszentrums in Position 3 abhängt, unbeantwortet bleiben.



Aus diesem Grund war eine Trennung der Enantiomeren und die Bestimmung ihrer chiroptischen Eigenschaften wünschenswert.

Ergebnisse

Die Verwendung von speziell präparierter Triacetylcellulose [6, 7] für die chromatographische Enantiomerentrennung von **1** und seiner Partialstruktur, dem 3,4-Dihydropyromethenon **2**, erfolgte in Anlehnung an die guten Trennerfolge im Bereich axial- und planarchiraler aromatischer Verbindungen [7—11].

Im Fall des Dihydropyromethenons **2** kann jedoch lediglich eine *Anreicherung* der Enantiomeren erzielt werden, wie die Form des Chromatogramms und die Größe der $\Delta\epsilon$ -Werte in den CD-Spektren der nach symmetrischer Fraktionierung erhaltenen Elutionslösungen unschwer erkennen lassen (s. Abb. 1).

Beim Dihydrobilatrien-abc **1** hingegen gelingt die *Racemat-Trennung* [12]. Durch Fraktionieren im Anfangs- und Endbereich des Chromatogramms erhält man die Lösungen der enantiomerenreinen Pigmente. Die zugehörigen CD-Spektren verhalten sich innerhalb der Meßgenauigkeit spiegelbildlich. Bemerkenswert — weil ganz im Gegensatz zu den aminosäuresubstituierten Pigmenten vom Typ **3** — ist die absolute Größe der $\Delta\epsilon$ -Werte und deren Konstanz beim Lösungsmittelwechsel von Ethanol zu Chloroform. In der Abb. 2 sind diese $\Delta\epsilon$ -Unterschiede für ein Enantiomer des 2,3-Dihydrobilatriens-abc **1** und gemäß dem Vorzeichen für das zugehörige Diastereomere des tryptophansubstituierten 2,3-Dihydrobilatriens-abc **3** [14] schematisch dargestellt.

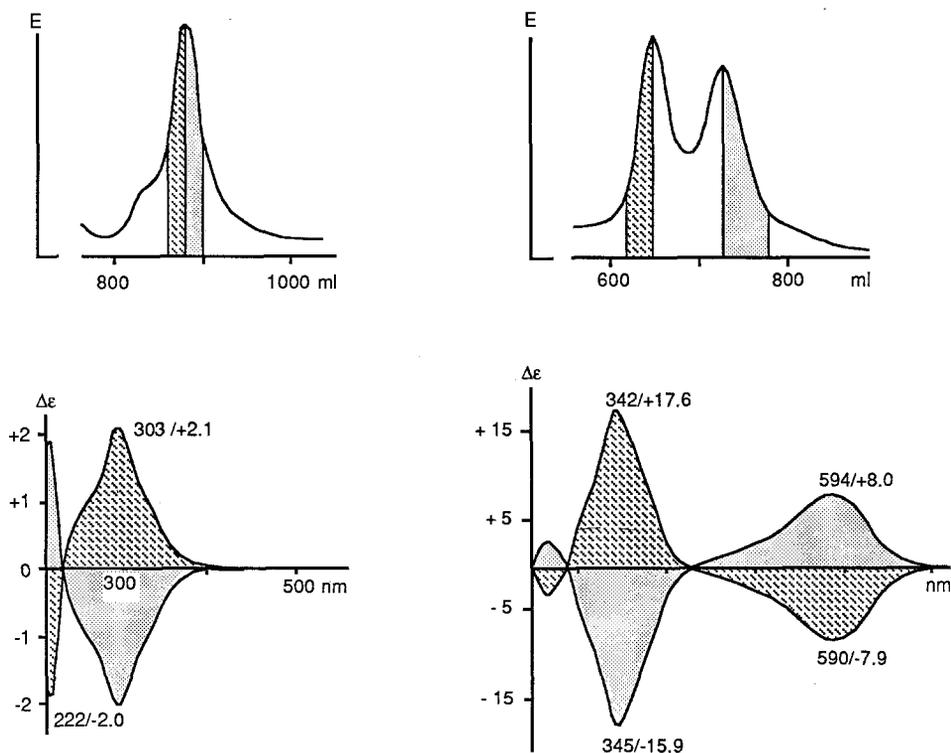
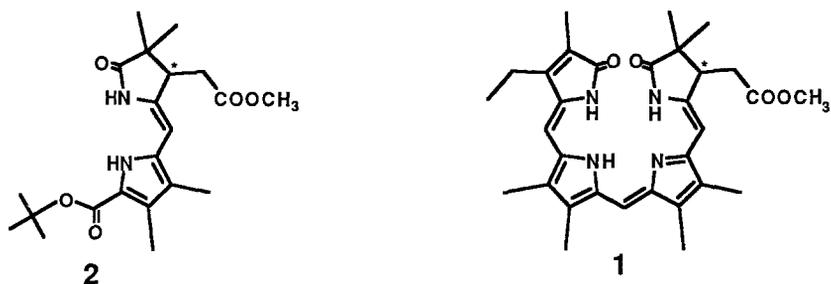


Abb. 1. Chromatogramme der zyklischen Chromatographie von **1** bzw. **2** nach drei- bzw. fünfmaligem Säulendurchlauf und CD-Spektren der zugehörigen Fraktionen

Diskussion

Die Verschiebung des P/M-Konformerengleichgewichts ursprünglich enantiomerer Bilatrien-abc-Helices (M und P; siehe Schema 1 a) wird nach Aufbau günstiger Wechselwirkungen zwischen Chromophor und

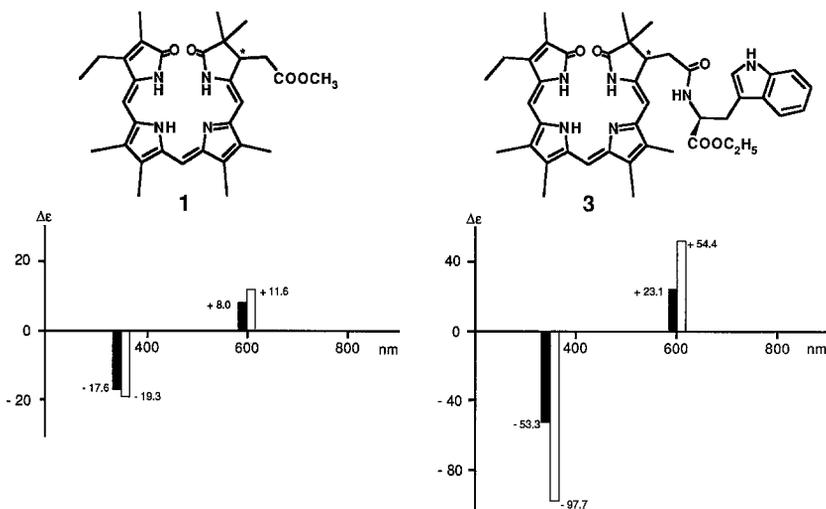


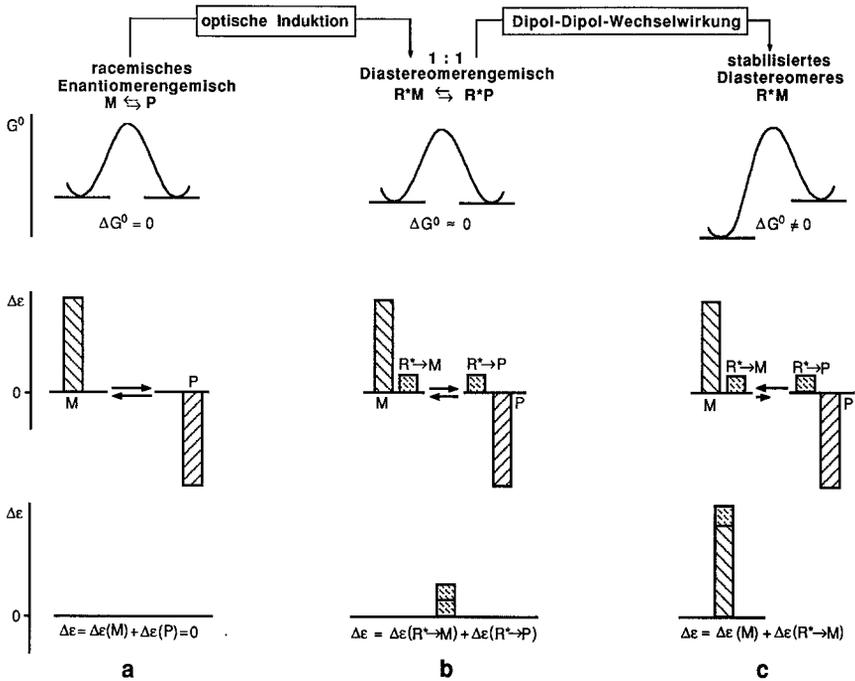
Abb. 2. Schematische Gegenüberstellung der in Ethanol (■) und Chloroform (□) gemessenen $\Delta\epsilon$ -Werte von 1 und 3 im Bereich der Hauptabsorptionsbanden

chiralem Agens (z. B. R^* ; Schema 1c) mit der Beobachtung eines Circular dichroismus sichtbar [4, 5, 15–18]. Wegen der bekannt niedrigen Helixinterkonversionsbarriere [19] entscheidet über das Ausmaß dieser Gleichgewichtsverschiebung die unterschiedliche Stärke der erwähnten Wechselwirkungen in den jetzt zueinander diastereomeren Spezies (R^*M und R^*P). Demzufolge sind bestimmte Derivate der 2,3-Dihydrobilatriene-abc, wie beispielsweise die Verbindung 3, als Extremfälle zu werten: je nach Absolutkonfiguration am C-3 kann eine P- oder eine M-Helixkonformation des Chromophors stabilisiert werden. Die an diesen Verbindungen durchgeführten CD-Studien erklären angesichts der eindeutigen Abhängigkeit der $\Delta\epsilon$ -Absolutwerte von der Dielektrizitätskonstante der verwendeten Lösungsmittel die Stabilisierung chiraler Helixformen durch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen der Chromophor- und Aminosäureeinheit [5].

Im Falle des enantiomerenreinen 2,3-Dihydrobilatriens-abc 1 scheint, wie Abb. 2 veranschaulicht, diese Art der Wechselwirkung nicht ins Gewicht zu fallen. Es ist zu vermuten, daß das im Vergleich zu den amidanalogen Strukturen deutlich geringere Partialdipolmoment und möglicherweise auch der geringere Platzbedarf der Methyl estergruppe nicht ausreichen, um eine signifikante Verschiebung des P/M-Helixgleichgewichts herbeizuführen. Folglich beziehen sich die chiroptischen Daten von 1 auf ein Quasi-1 : 1-Gemisch rasch interkonvertierender, zueinander

diastereomerer 2,3-Dihydrobilatrien-abc-Helices (z. B. R^*M und R^*P ; siehe Schema 1 b). Der Begriff „enantiomerenrein“ ist demnach sinngemäß anzuwenden: er gilt nur für die Absolutkonfiguration an C-3, nicht aber für die absolute Konformation der Chromophorhelix. Dieser Umstand erlaubt es, den Einfluß des Chiralitätszentrums in Position 3 auf

Schema 1



die chiroptischen Eigenschaften von 2,3-Dihydrobilatrien-abc abzuschätzen. Unter der Annahme, daß die $\Delta \varepsilon$ -Beiträge der inhärent chiralen Chromophorhelices einander aufheben [$\Delta \varepsilon(M) = -\Delta \varepsilon(P)$], entspricht der noch verbleibende, tatsächlich gemessene $\Delta \varepsilon$ -Wert von **1** dem oben erwähnten Einfluß. Er kann weitgehend jener Störung zugeschrieben werden, die vom Chiralitätszentrum auf die elektronischen Übergänge in der P- und in der M-Helix des Chromophors ausgeübt wird [z. B. $\Delta \varepsilon(R^*) = \Delta \varepsilon(R^* \rightarrow M) + \Delta \varepsilon(R^* \rightarrow P)$]. Für die langwellige Absorptionsbande können diese Störbeiträge in grober Näherung gleichgesetzt werden [z. B. $\Delta \varepsilon(R^* \rightarrow M) = \Delta \varepsilon(R^* \rightarrow P)$]. Die große Entfernung des Chiralitätszentrums vom eigentlichen Ort des Elektronenübergangs, dem Pyrromethenfragment [20, 21], bedingt nur geringe relative Geometrieunterschiede,

die wohl kaum schwerwiegende Veränderungen der $\Delta\epsilon$ -Anteile nach sich ziehen können.

Die Chiralität in Position 3 entscheidet demnach nur über das Vorzeichen des *Cotton*effekts bei 2,3-Dihydrobilatrienen-abc mit helicaler Konformation und fördert erst im Zusammenhang mit günstigen Dipol-Dipol-Wechselwirkungen der Peripherie die Stabilisierung einer bestimmten Chromophorhelix.

Diese Erkenntnis erweist sich beim Versuch als hilfreich, die geglückte Enantiomerentrennung des 2,3-Dihydrobilatriens-abc **1** zu verstehen. Offenbar führt eine ausgeprägte Wechselwirkung zwischen Triacetylcellulose und den beiden Enantiomeren zur Stabilisierung der gegenläufigen Chromophorhelices, welche die für die Trennung notwendigen Unterschiede in den diastereomeren Adsorptionskomplexen zur Folge haben. Damit wird auch das schlechte Trennergebnis für die Enantiomeren des 2,3-Dihydropyrrromethenons **2** leichter verständlich, das auf Grund seiner Struktur nicht in der Lage ist, bilatrienanaloge Helixkonformationen aufzubauen.

Dank

Herrn Prof. Dr. *H. Falk* danken wir für zahlreiche Diskussionen. Diese Arbeit wurde zum Teil vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt 5767) unterstützt.

Experimenteller Teil

Die chromatographische Enantiomerentrennung von racemischem 2,3-Dihydrobilatrien-abc **1** [22] und 3,4-Dihydropyrrromethenon **2** [23] erfolgte an mikrokristalliner Triacetylcellulose (20–30 μm) [7] in einer thermostatisierbaren Glassäule (30 \times 2.5 cm). Hiefür wird je 1 mg von **1** bzw. **2** in 1 ml Ethanol bzw. Tetrahydrofuran/Ethanol gelöst und über eine Probenschleife mittels Sechswegventil appliziert. Man eluiert mit 96%-Ethanol bei einer Temperatur von 22 °C, einem Druck von 1.3 bar und einer Durchflußgeschwindigkeit von 120 ml/h. Unter Verwendung eines UV-Detektors (254 nm, RCT-Thomacrom) mit geschlossenem Einkanal-Kompensationsschreiber (Servogor RE 512) erreicht man bei **2** nach fünfmaligem, zyklisch vorgenommenen Säulendurchlauf eine Enantiomerenanreicherung nach symmetrischer Fraktionierung. Im Fall der Verbindung **1** gelingt bereits nach dreimaligem Säulendurchlauf die Trennung in die Enantiomeren nach Fraktionierung im Anfangs- und Endbereich des Chromatogramms [9].

Die Aufnahme der UV-VIS-Spektren (Lambda-7-Perkin-Elmer-Spektrometer) und der CD-Spektren (Mark III-Jobin-Yvon-Dichograph) erfolgte jeweils mit denselben Lösungen. Ihre Konzentrationen wurden spektrophotometrisch bestimmt; sie betragen bei **1** 5.4×10^{-5} bzw. 7.2×10^{-5} und bei **2** 5.9×10^{-4} bzw. $7.3 \times 10^{-4} \text{ mol l}^{-1}$.

Die spezifische Drehung (Perkin-Elmer-141-Polarimeter) beträgt für das langsamer wandernde Enantiomer von **1** $[\alpha]_{436}^{20} = -5480 \pm 350 \text{ Grad cm}^2 \text{ dag}^{-1}$ (Ethanol, 1 dm-Küvette, $c = 3.82 \times 10^{-3} \text{ g/100 ml}$).

Chloroform (p. A.) filtrierte man vor Gebrauch über basisches Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe I.

Literatur

- [1] *Scheer H* (1981) *Angew Chem* 93: 230
- [2] *Scheer H* (1982) In: *Fong FK* (ed) *Molecular biology, biochemistry and biophysics* 35: 7
- [3] Siehe Kapitel III in *Blauer G, Sund H* (Hrsg) (1985) *Optical properties and structure of tetrapyrroles*. W de Gruyter, Berlin New York
- [4] *Edinger J, Falk H, Jungwirth W, Müller N, Zrunek U* (1984) *Monatsh Chem* 115: 1081
- [5] *Falk H, Kapl G, Medinger W* (1985) *Monatsh Chem* 116: 1065
- [6] *Hesse G, Hagel R* (1976) *Liebigs Ann Chem* 1976: 996
- [7] *Schlögl K, Widhalm M* (1982) *Chem Ber* 115: 3042
- [8] *Schlögl K, Werner A, Widhalm M* (1983) *J Chem Soc Perkin Trans 1* 1983: 1731
- [9] *Schlögl K, Widhalm M* (1984) *Monatsh Chem* 115: 1113
- [10] *Mannschreck A, Koller H, Wernicke R* (1985) *Kontakte* 1985 1: 7
- [11] *Scharf J, Schlögl K, Widhalm M, Lex J, Tückmantel W, Vogel E, Pertlik F* (1986) *Monatsh Chem* 117: 255
- [12] *Falk H, Medinger W, Ratzenhofer M* berichteten in einer privaten Mitteilung an die Autoren über erfolglose Versuche zur Enantiomerentrennung von **1** an Pirkle-Phase [13]
- [13] *Pirkle WH, Tsiouras A* (1984) *J Chromatogr* 291: 291
- [14] *Medinger W*, Dissertation, Universität Linz (in Vorbereitung)
- [15] *Gossauer A, Blacha-Puller M, Zeisberg R, Wray V* (1981) *Liebigs Ann Chem* 1981: 342
- [16] *Lehner H, Krauss C, Scheer H* (1981) *Z Naturforsch* 36b: 735
- [17] *Falk H, Thirring K* (1981) *Tetrahedron* 37: 761
- [18] *Haidl E, Krois D, Lehner H* (1985) *Monatsh Chem* 116: 119
- [19] *Falk H, Müller N* (1983) *Tetrahedron* 39: 1875
- [20] *Falk H, Gsaller H, Hubauer E, Müller N* (1985) *Monatsh Chem* 116: 939
- [21] *Falk H, Vormayr G, Margulies L, Metz S, Mazur Y* (1986) *Monatsh Chem* 117: 849
- [22] *Falk H, Grubmayr K, Magauer K, Müller N, Zrunek U* (1983) *Isr J Chem* 23: 187
- [23] *Grubmayr K* (1982) *Monatsh Chem* 113: 1073