

## **Beiträge zur Chemie der Pyrrolpigmente, 81. Mitt. [1]: Kraftfeldrechnungen an Gallenfarbstoffen: Die Energiehyperfläche von 2,3-Dihydrobilin-1,19-dionen**

**Heinz Falk\***, Norbert Müller und Gabriele Streßler

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

**On the Chemistry of Bile Pigments: Force-Field Calculations on Bile Pigments: The Energy Hypersurface of 2,3-Dihydrobilin-1,19-diones**

**Summary.** The energy hypersurface of 2,3-dihydrobilin-1,19-diones is analyzed with respect to their conformational aspects using a specialized force field. Estimations of helix interconversion energies, chiral discrimination, geometries of global minima, and relative energies and geometries of diastereomeres compare favourably with available experimental data from the literature.

**Keywords.** 2,3-Dihydrobilin-1,19-diones; Force-field calculations; Conformational analysis; Energy hypersurface.

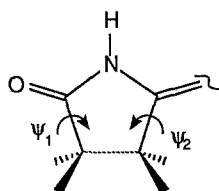
### **Einleitung**

In vorangegangenen Mitteilungen wurde ein Kraftfeld für die energetische und geometrische Beschreibung von linearen Oligopyrrolen entwickelt [2–4], an geeigneten Systemen parametrisiert und zur Untersuchung der besonderen Fragestellungen in der Konformationsanalyse bipyrrrolischer [5], tripyrrinischer [3, 5], rubinoider [3, 6] und verdinoider [3, 7] Pigmente herangezogen. Nunmehr sollen die strukturellen und energetischen Aspekte an 2,3-Dihydrobilindionen, die das chromophore System der Antennenpigmente photosynthetisierender Bakterien und Algen, wie auch des ubiquitären pflanzlichen Photomorphogenese-Rezeptors Phytochrom bilden [8], behandelt werden.

### **Methodik**

Die Berechnung interessierender Ausschnitte aus der Energiehyperfläche des 2,3-Dihydrobilin-1,19-dions erfolgten mit dem früher beschriebenen und parametrisierten Kraftfeldmodell für lineare Oligopyrrole [2–4]. Als Bindungslängen und Bindungswinkel der Startgeometrie setzte man die aus der röntgenstrukturanalytischen Untersuchung von 2,3-Dihydrobilindionderivaten [9] abgeleiteten Werte ein. Für die Auffindung der globalen Minima optimierte man unter stufenweiser Freigabe zusätzlicher Torsions-Winkel. Dies erwies sich im Falle der 2,3-Dihydrobilindione als wesentlich aufwendiger als für die Bilindione, da die Energiehyper-

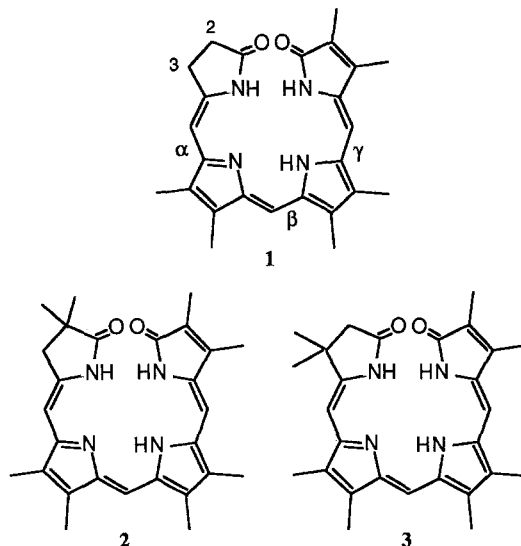
fläche der ersteren eine Vielzahl an Nebenminima aufweist, zwischen denen zumeist nur geringe Barrieren bestehen. Die interne Beweglichkeit des 2,3-Dihydropyrrolinonfragmentes wurde ebenfalls teilweise freigegeben (Pseudorotation von Fünfringen!) und durch „Pseudoalkylgruppen“ simuliert, wobei die Winkel  $\psi_1$  und  $\psi_2$  hinsichtlich ihrer Torsion durch das Potential  $E(\psi) = 1.3 [1 + \cos(3\psi) \cdot \pi/180]$  eingeschränkt wurden (siehe Formelbild). Dies simuliert eine „virtuelle“ Ringbildung zwischen den Positionen 2 und 3. Als Partialdipolmoment des Fragmentes setzte man das experimentelle Dipolmoment des 2-Pyrrolidinons von 2.3 D [10] mit einer senkrechten Orientierung auf das Zentrum der C–N-Bindung ein. Um die prinzipielle Anwendbarkeit dieser Näherung abzusichern, führte man abschätzende Rechnungen an den 2,2-Dimethyl- und 3,3-Dimethyl-2,3-dihydrodipyririn-1-on Diastereomeren aus. Ihre Konformation erweist sich dabei als praktisch planar. Die globalen Minima unterscheiden sich im ersten Fall um 1.3 kJ/mol und im zweiten um 9.2 kJ/mol – jeweils zugunsten des (Z)-Diastereomeren – was in Übereinstimmung mit der experimentellen Erfahrung [11] steht.



## Ergebnisse und Diskussion

### Konformationsanalytische Aspekte

Im Gegensatz zu den Bilin-1,19-dionen [3, 7] erhält man bei Variation der Diederwinkel  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$  und der Bindungswinkel im Falle eines einfachen 2,3-Dihydrobilin-1,19-dions eine Vielzahl wenig unterschiedener Nebenminima. Das globale Minimum der Hyperfläche von **1** bei konstanten Bindungslängen und Bindungswinkeln, wie sie aus röntgenstrukturanalytischen Daten vorliegen [9], findet sich bei Variablenwerten von  $\alpha = 24$ ,  $\beta = 14$  und  $\gamma = 16$  Grad.



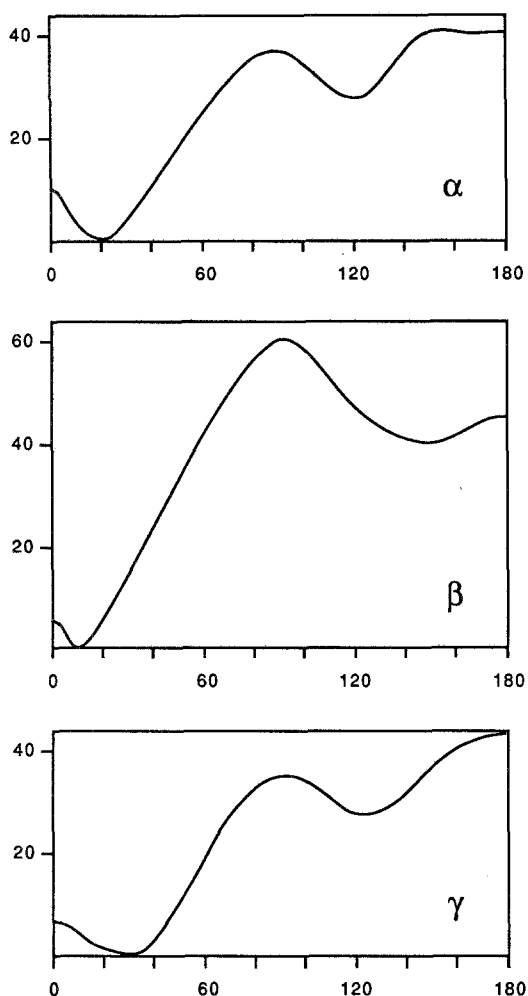
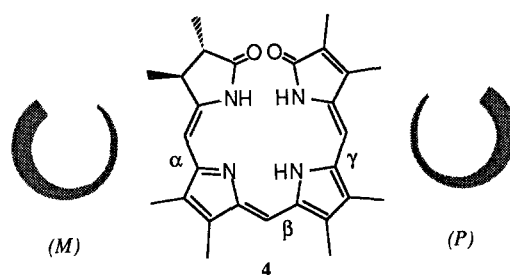


Abb. 1. Energieprofile (kJ/mol) für Rotationen um die Diederwinkel  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$  ( $0-180^\circ$ ) für **1**

Geminale Methylierung in Position 2, wie dies für **2** gegeben ist, ändert an diesen Werten nur wenig. Dessen Konformation ist durch die Diederwinkel  $\alpha = 19$ ,  $\beta = 16$  und  $\gamma = 21$  gekennzeichnet. Ebenso hat die Geminalalkylierung in Position 3, wie sie Verbindung **3** zeigt, keine weiterreichenden Konsequenzen für die stabilste Geometrie, wie dies die Diederwinkel  $\alpha = 23$ ,  $\beta = 15$  und  $\gamma = 17$  Grad nachweisen. Diese Werte stehen in guter Übereinstimmung mit experimentellen Befunden [9, 12, 13].

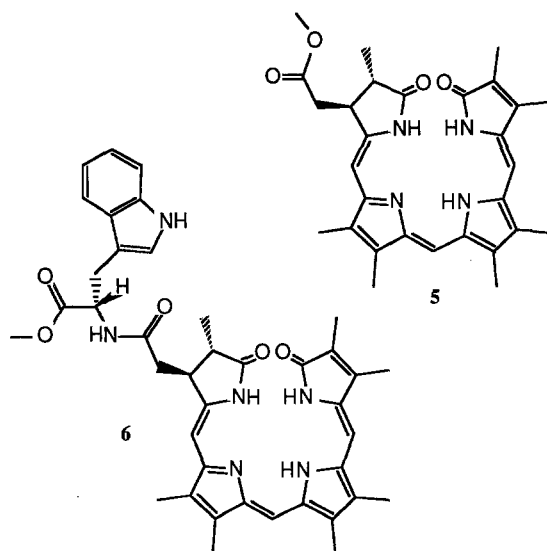
Um jenen Bereich der Energiehyperfläche, der für Helixinterkonversionsprozesse maßgeblich ist, zu sondieren, führte man Energieminimierungen für Rotationsprofile durch. Diese wurden durch sukzessives Inkrementieren des jeweiligen Torsionswinkels  $\alpha$ ,  $\beta$  oder  $\gamma$  und Fixierung dieses Wertes für die Iteration unter Freigabe aller anderen geometrischen Variablen errechnet. Diese Ergebnisse sind in Abb. 1 zusammengefaßt.

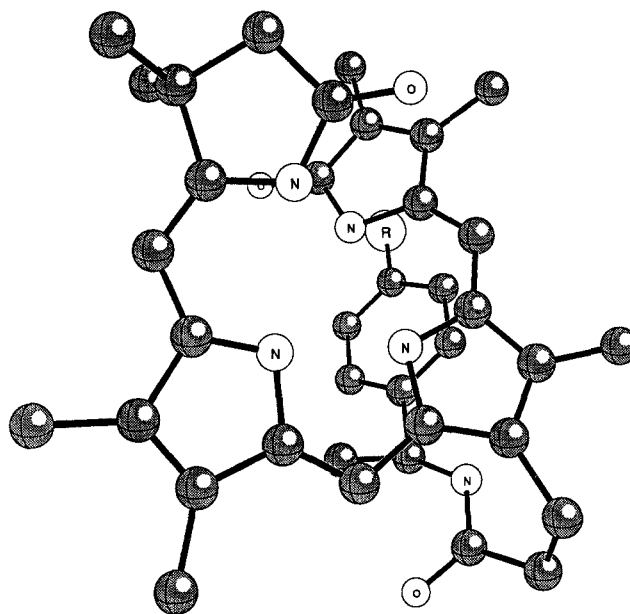
Die Daten der Abb. 1 illustrieren unmittelbar die angesprochene kinetische Flexibilität der 2,3-Dihydrobilin-1,19-dione. Die Helixinterkonversion kann sehr einfach erzielt werden, indem die terminalen Laktamfragmente aneinander vorbeigeschoben werden, wenn  $\beta = 0^\circ$  wird. Die Trajektorie, die diesen Vorgang beschreibt, erfordert, wie Abb. 1 für die Variation  $\beta$  zeigt, lediglich wenige kJ/mol.



Dieses Ergebnis ist ebenfalls in guter Übereinstimmung mit der Experimentalführung, nach der es bislang nicht möglich war, an dafür geeigneten Modellsystemen durch Tieftemperatur-NMR-Spektroskopie Hinweise auf eine Verlangsamung des Prozesses zu erhalten [13–17]. Wie Abb. 1 aber auch zeigt, ist ein solcher Interkonversionsprozeß über eine gestreckte Anordnung mit  $\beta = 180^\circ$  wegen der hohen Aktivierungsbarriere von etwa 60 kJ/mol extrem unwahrscheinlich. Abb. 1 ermöglicht aber auch eine Abschätzung des erforderlichen Energiebedarfs, um den 2,3-Dihydrobilatrienchromophor durch Torsion an  $\alpha$  und  $\gamma$  so zu strecken, wie dies in den nativen Phycocyaninen beobachtet wird [20]. Für diesen Prozeß ergibt sich ein Aufwand von wenigstens 60 kJ/mol.

Um die Problematik der chiralen Diskriminierung aus der Sicht des Kraftfeldmodells zu beleuchten, führte man zunächst für **4** die Energieoptimierung für die beiden Diastereomeren mit (*M*) und (*P*)-Helizität durch. Dabei erhielt man globale Minima, die im Falle der (*M*)-Helix durch  $\alpha = 27$ ,  $\beta = 9$  und  $\gamma = 27$  Grad und für die (*P*)-Helix durch  $\alpha = -24$ ,  $\beta = -10$  und  $\gamma = -29$  Grad charakterisiert sind. Die (*P*)-Helix erweist sich dabei um 0.3 kJ/mol stabiler als jene mit (*M*)-Konfiguration. Diese geringe Stabilisierung wird durch die Konfiguration der Chiralitätszentren in Positionen 2 und 3 verursacht, welche zu diastereomeren Van der Waals-Wechselwirkungen mit dem anderen Laktamfragment Anlaß geben. Dies bedeutet, daß Chiralitätszentren in 2-, bzw. 3-Position mit unpolaren Substituenten nur unwesentlich zur chiralen Diskriminierung beitragen. Substituiert man in Position 3 formal eine Esterfunktion (wie dies in Verbindung **5** der Fall ist), so wird die chirale





7 R=H

8 R=NO<sub>2</sub>

Diskriminierung der (*M*)-Helix zugunsten der (*P*)-Helix wohl auf 1.2 kJ/mol erhöht, ist jedoch noch immer von untergeordneter Bedeutung, wie dies an einer verwandten Verbindung experimentell gezeigt worden ist [18].

In einem weiteren Schritt substituierte man formal an die Acylgruppe von **5** in Position 3 den (*S*)-Tryptophanylrest, wobei **6** erhalten wird. Die Analyse der beiden Helixdiastereomeren ergibt eine Energiedifferenz von 7.9 kJ/mol, wobei wiederum jenes mit (*M*)-Helizität stabiler ist. Dieses Ergebnis stimmt mit der außerordentlich guten chiralen Diskriminierung überein, die im Falle eines zu **5** analogen Derivates experimentell belegt ist [19]: Hier treten zu den geringen Van der Waals-kräftige Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, wie dies auch experimentell gefunden worden ist [19].

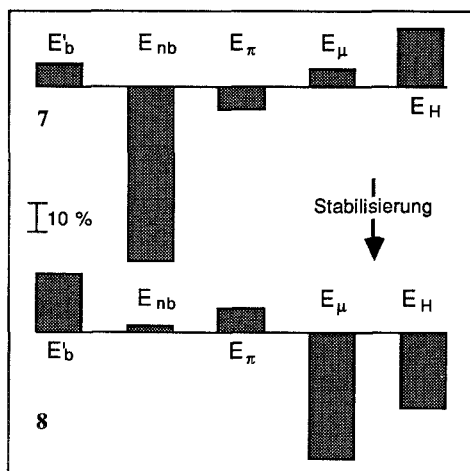


Abb. 2. Prozentuelle Energiedifferenzen der Kraftfeldkomponenten zwischen den Diastereomeren von **7** und **8** hinsichtlich ihrer Helizitäten

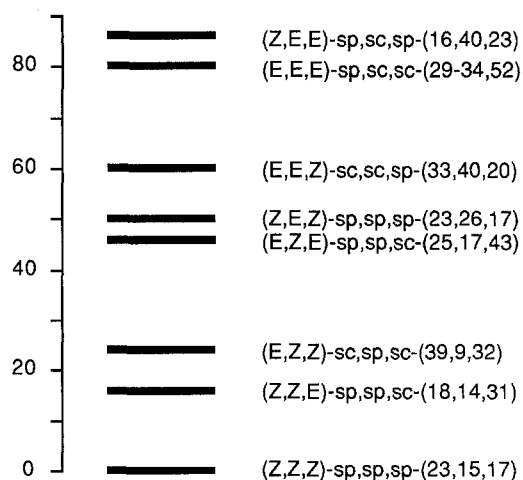
Dieses Zusammenspiel von Van der Waals- und polaren Wechselwirkungen läßt sich auch am Verbindungspaar **7**, **8** nachweisen: Dafür wird eine gefaltete Konformation gefunden (s. d. Ball-and-Stick-Formel [23]), in der Bilin-Chromophor und Arylrest – wie in der entsprechenden Formel gezeigt – einander gegenüberstehen. Die chirale Diskriminierung bei **7** beläuft sich auf 2.0 kJ/mol, wobei bei (*S*)-konfiguriertem Chiralitätszentrum die (*M*)-Helix bevorzugt ist. Diese Stabilisierung wird im 4-Nitrophenylderivat **8** auf 9.0 kJ/mol verstärkt. Dieser generelle Trend wird auch experimentell gefunden [19]. Eine Analyse der einzelnen Komponenten, wie sie in Abb. 2 dargestellt ist, verdeutlicht die Ursache für dieses Phänomen: Für **7** liegt die Hauptursache für die chirale Diskriminierung in der Dispersions- und Van der Waals-Wechselwirkungen  $E_{nb}$ , wogegen diese bei **8** in erster Linie von den stärkeren Dipol-Dipol-Wechselwirkungen verursacht wird.

### Konfigurationsaspekte

Aufgrund der inherenten Dissymmetrie des 2,3-Dihydrobilin-1,19-dions sind hinsichtlich der exocyclischen Doppelbindungen insgesamt acht Diastereomere möglich. Abb. 3 faßt die globalen Minima im Konformationsraum dieser Diastereomeren von **3** zusammen, welche jeweils durch ihre Konformation an den drei exocyclischen Einfachbindungen charakterisiert sind.

Wie zu erwarten, ist das stabilste Diastereomere jenes mit der (*Z,Z,Z*)-Konfiguration. Das (*15E*)-Diastereomere ist um etwa 18 kJ/mol stabiler als das (*4E*)-Diastereomere. Ersteres hat eine 14-*synclinale* Konformation, was ebenfalls mit experimentellen Daten [12, 21] übereinstimmt. Neben seiner kinetischen Labilität gibt es demnach für die Instabilität des (*4E*)-Diastereomeren auch eine Begründung in der thermodynamischen Situation.

Für das (*9E*)-Diastereomere wird eine all-*sp* Konformation als globales Minimum aufgefunden. Sein entsprechendes 5-*sp*, 10-*ac*, 14-*sp*-Konformer, das durch die Torsionswinkel  $\alpha = 9$ ,  $\beta = 36$  und  $\gamma = 11$  Grad charakterisiert ist, weist eine Destabilisierung von 32 kJ/mol gegenüber dem globalen Minimum auf. Gegenüber dem globalen Minimum des (*Z,Z,Z*)-Diastereomeren ergibt sich dann eine Destabilisierung von etwa 80 kJ/mol. Diese Anordnung liegt als überwiegende Population in Lösungen von **3** in Hexamethylphosphorsäureamid vor [22]. Dieses



**Abb. 3.** Relative Energien (kJ/mol) und Geometrien (Positionen 5, 10, 14;  $\alpha, \beta, \gamma$ ) der acht Diastereomeren (Positionen 4, 9, 15) von **3**

Lösungsmittel bringt demnach offenbar einen entsprechenden Stabilisierungsbeitrag aus Wasserstoffbrückenbindungen auf, um **3** aus der  $(Z,Z,Z)$ - $sp,sp,sp$ - in eine  $(Z,E,Z)$ - $sp,ac,sp$ -Anordnung zu transformieren.

Die Rechnungen wurden am Interfakultären Rechenzentrum der Johannes-Kepler-Universität Linz (BASF 7/78) ausgeführt.

## Literatur

- [1] 80. Mitt.: Falk H., Flödl H. (1989) Monatsh. Chem. **120**: 45
- [2] Falk H., Höllbacher G., Hofer O. (1979) Monatsh. Chem. **110**: 1025
- [3] Falk H., Müller N. (1983) Tetrahedron **39**: 1875
- [4] Falk H., Höllbacher G., Hofer O., Müller N. (1981) Monatsh. Chem. **112**: 291
- [5] Falk H., Streßler G., Müller N. (1988) Monatsh. Chem. **119**: 505
- [6] Falk H., Müller N. (1981) Monatsh. Chem. **112**: 1325
- [7] Falk H., Müller N. (1981) Monatsh. Chem. **112**: 791
- [8] Für Übersichten siehe: Kendrick R. E., Kronenberg G. H. M. (eds.) (1986) Photomorphogenesis in Plants. Martinus Nijhoff, Dordrecht
- [9] Kratky C., Falk H., Grubmayr K., Zrunek U. (1985) Monatsh. Chem. **116**: 761
- [10] D'Ans; Lax: Taschenbuch für Chemiker und Physiker. 3. Band: Schäfer K., Synowietz C. (eds.) (1970) Eigenschaften von Atomen und Molekeln. Springer, Berlin Heidelberg New York, p. 309
- [11] Falk H., Grubmayr K., Kapl G., Zrunek U. (1982) Monatsh. Chem. **113**: 1329
- [12] Falk H., Gsaller H., Hubauer E., Müller N. (1985) Monatsh. Chem. **116**: 939
- [13] Falk H., Kapl G., Müller N., Zrunek U. (1984) Monatsh. Chem. **115**: 1443
- [14] Falk H., Grubmayr K., Müller N., Vormayr G. (1985) Monatsh. Chem. **116**: 53
- [15] Falk H., Grubmayr K., Magauer K., Müller N., Zrunek U. (1983) Isr. J. Chem. **23**: 187
- [16] Falk H., Müller N., Vormayr G. (1984) Org. Magnet. Res. **22**: 576
- [17] Falk H., Grubmayr K., Kapl G., Müller N., Zrunek U. (1983) Monatsh. Chem. **114**: 753
- [18] Grubmayr K., Widhalm M. (1987) Monatsh. Chem. **118**: 837
- [19] Falk H., Kapl G., Medinger W. (1985) Monatsh. Chem. **116**: 1065
- [20] Schirmer T., Bode W., Huber R. (1987) J. Mol. Biol. **196**: 677
- [21] Wagner U., Kratky C., Falk H., Kapl G. (1986) Monatsh. Chem. **117**: 1413
- [22] Falk H., Müller N., Wansch S. (1985) Monatsh. Chem. **116**: 1605
- [23] Müller N., Falk A. (1988) Computer-Programm „Ball & Stick“ für den Macintosh Computer. Linz

Eingegangen 8. Juni 1988. Angenommen 30. Juni 1988