

QUANTENCHEMISCHE BERECHNUNGEN ZUR MOLEKÜLSTRUKTUR KONJUGIERTER VERBINDUNGEN—VIII†

ZUR HEXATRIENSTRUKTUR IN DEN VITAMINEN DER D-GRUPPE

H.-J. HOFMANN, H.-J. KÖHLER‡ und T. WELLER§

Sektion Biowissenschaften, Sektion Chemie‡ und Sektion Physik§ der Karl-Marx-Universität Leipzig, DDR

(Received in Germany 21 July 1975; Received in the UK for publication 2 January 1976)

Zusammenfassung—Die quantenchemische Bestimmung der konformativen Struktur einiger Modellverbindungen für das konjugierte System in den Vitaminen D unter Verwendung der PCILO-Methode liefert eine gute Basis für die Ableitung von Struktur-Aktivitätsbeziehungen.

Abstract—The quantum chemical determination of the conformational structure of some model compounds for the conjugated system in vitamins D by using the PCILO-method provides a good basis for deriving structure-activity relationships.

EINLEITUNG

Parallel zu umfangreichen experimentellen Untersuchungen gewinnt die Verwendung quantenchemischer Methoden zur Bestimmung der Molekülstruktur biologisch aktiver Verbindungen zunehmende Bedeutung.^{1,2} Derartige Berechnungen ermöglichen im Zusammenhang mit experimentellen Resultaten die Ableitung von Struktur-Aktivitätsbeziehungen³ und liefern Hinweise für die Synthese wirksamer Analoga. In der vorliegenden Mitteilung haben wir versucht, durch quantenchemische Berechnungen die räumliche Struktur des Grundgerüsts der Vitamine D (I in Abb. 1) näher zu beschreiben. Wesentliche Strukturelemente für ein topologisches Modell der Vitamin D-Aktivität sind die *trans*-Dienkomponente der Hexatrienstruktur und die

durchgeführt, die geeignete Modellsysteme darstellen. Gleichzeitig sind diese Moleküle gut zur Überprüfung der Leistungsfähigkeit quantenchemischer Näherungsverfahren geeignet, da bekanntlich die meisten Allvalenzelektronen-MO-Verfahren (CNDO/2, MINDO/2, u.a.) nicht in der Lage sind, die konformative Struktur konjugierter Verbindungen richtig zu beschreiben.^{5,6}

Röntgenstrukturuntersuchungen an verschiedenen Vitamin D-Derivaten ergaben,⁷⁻⁹ dass die Atome C(5), C(6), C(7) und C(8) ein nahezu planares, transoides Diensystem ausbilden. Die Atome C(5), C(6), C(10) und C(19) liegen dagegen als tordiertes *s-cis*-Dien vor. Die Torsionswinkel θ (Abb. 1) betragen etwa 55°.

Molekülgeometrie und Rechenmethode

Für die Berechnungen wurde die PCILO-Methode¹⁰ benutzt, da sie neben der NDDO-Methode^{6,11} am besten zur Beschreibung des Potentialverlaufs in konjugierten Verbindungen geeignet erscheint.¹² Dabei haben wir für die Verbindungen 2-6 die experimentell ermittelten Bindungslängen und -winkel verwendet.¹³⁻¹⁷ Die für 2-Methyl-*cis*-hexatrien(1,3,5) (5) durch Elektronenbeugung bestimmten Geometrieparameter entsprechen dabei weitgehend den in verschiedenen Vitamin D-Derivaten mittels Röntgenstrukturanalyse für das konjugierte System gefundenen Werten.⁹ Am *cis*-Hexatrien(1,3,5) (4) wurden ausserdem Berechnungen unter Benutzung einer Standardgeometrie mit Bindungslängen für die CC-Einfachbindungen von 1.48 Å, für die CC-Doppelbindungen von 1.34 Å und für die CH-Bindungen von 1.084 Å sowie Bindungswinkeln von 120° durchgeführt. Der Potentialverlauf für Butadien wurde bereits früher berechnet^{12,18} und wird hier zu Vergleichszwecken angeführt.

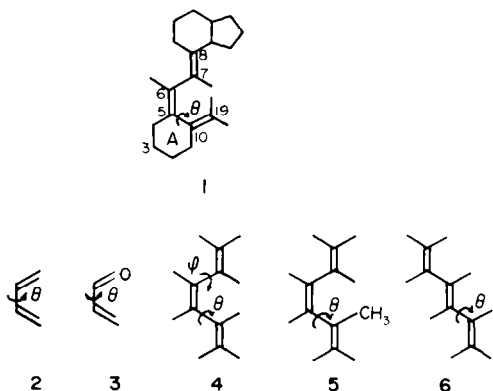


Abb. 1. Formelbilder der betrachteten Modellverbindungen.

sesselähnliche Konformation des Rings A, die eine axiale oder äquatoriale Stellung der 3-Hydroxygruppe zulässt.⁴ Um genauere Angaben zur Molekülstruktur in diesem für die biologische Aktivität wichtigen Teil des Grundgerüsts der Vitamine D und einiger ihrer Synthesestufen zu erhalten, haben wir Berechnungen zur konformativen Anordnung der in der Abb. 1 aufgeführten Verbindungen

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

In den Abbildungen 2-4 ist der bei Rotation um den Winkel θ nach der PCILO-Methode resultierende Potentialverlauf für die Verbindungen Butadien-(1,3) (2), Acrolein (3), *cis*-Hexatrien-(1,3,5) (4), 2-Methyl-*cis*-hexatrien-(1,3,5) (5) und *trans*-Hexatrien-(1,3,5) (6) dargestellt worden. Die Tabelle 1 enthält die für die Konforme-

†Teil VII: Z. Chem. 15, 76 (1975).

Tabelle 1. Nach der PCILO-Methode berechnete und experimentell bestimmte Torsionswinkel θ für die Konformer der Verbindungen 2–6 in der Reihenfolge fallender Stabilität

Verbindung	$\theta_{\text{Ber.}}^a$	$\theta_{\text{Exp.}}$
2	180°, 30°	180°, <i>gauche</i> ²²
3	180°, 0°	180°, 0° ^{23,24}
4	180°, 50°	180° ^{15,6}
5	50°, 120°	54° ^{7,c} , 56° ⁹ 58°, 116° ^{16,d}
6	180°, 40°	54° ^{7,c} , 56° ⁹ 180° ¹⁷

^a *s-trans* = 180°.

^b Eine zusätzliche Torsion von 10° um die zentrale Doppelbindung wird für die planare Form diskutiert.¹⁴

^c In Vitamin D-Derivaten.^{7,9}

^d Beide Formen werden als möglich diskutiert mit einer Bevorzugung von $\theta = 58^\circ$.¹⁶

ren ermittelten Torsionswinkel. Ein Vergleich mit den experimentell gefundenen Werten zeigt, dass die PCILO-Methode in allen Fällen eine qualitativ richtige Beschreibung des Potentialverlaufs liefert. Ein allgemeines Merkmal der Methode scheint zu sein, dass die Energieunterschiede zwischen den Konformeren und die Rotationsbarrieren zu niedrig berechnet werden (vgl. auch¹³). So beträgt die experimentell bestimmte Energiedifferenz zwischen *s-trans*- und *gauche*-Form des Butadiens 2.1²² bzw. 2.3 kcal/mol²¹ gegenüber einem theoretischen Wert von nur 1.5 kcal/mol. Für die Rotationsbarriere wurden 2.5 kcal/mol berechnet. Experimentell wurde ein Wert von 4.9 kcal/mol²¹ bestimmt. Ähnlich sind die Verhältnisse beim Acrolein. Einem berechneten Wert von 0.9 kcal/mol für den Unterschied zwischen *s-trans*- und *s-cis*-Form stehen experimentelle Angaben von 2.1²³ bzw. 1.7 kcal/mol²⁴ gegenüber. Die berechnete Rotationsbarriere beträgt 2.4 kcal/mol.

Ein Vergleich der berechneten Torsionswinkel von $\theta = 50^\circ$ der Konformer von 4 und 5 mit den für verschiedene Vitamin D-Derivate experimentell bestimmten Werten von 54°^{7,8} bzw. 56°⁹ zeigt eine gute Übereinstimmung. Eine quantenchemische Berechnung der Wechselwirkung der exocyclischen Doppelbindungen des 1,2-Dimethylenecyclohexans unter Verwendung von Daten aus Photoelektronenspektren ergibt einen Torsionswinkel von etwa 60° für das Diensystem.²⁵ Dieses Ergebnis zeigt, dass die Ausbildung des Rings A zu keiner wesentlichen Veränderung der für das Hexatriensystem gefundenen konformativen Anordnung führt. Die Konformationen mit $\theta = 50^\circ$ können durch zusätzliche Torsion des Winkels φ (Abb. 1) auf etwa 170° weiter stabilisiert werden. Die Röntgenstrukturanalyse ergab Werte von 171°²⁶ bzw. 169°²⁷

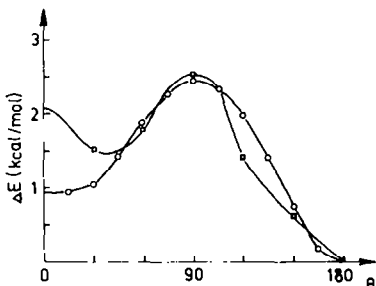


Abb. 2. Potentialverlauf für Butadien (□) und Acrolein (○) nach der PCILO-Methode.

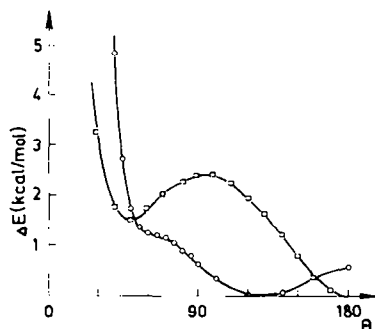


Abb. 3. Potentialverlauf für *cis*-Hexatrien(1,3,5) nach der PCILO-Methode unter Verwendung der experimentellen (□) Molekülgeometrie und einer Standardgeometrie (○) ($\varphi = 180^\circ$).

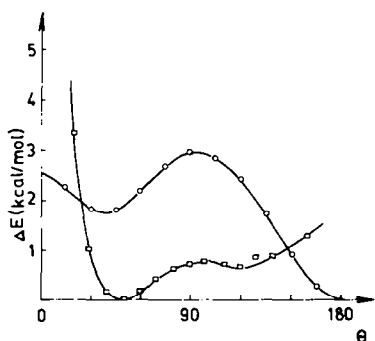


Abb. 4. Potentialverlauf für 2-Methylhexatrien-(1,3,5) (□) und *trans*-Hexatrien-(1,3,5) (○) nach der PCILO-Methode.

für diesen Winkel. Auslenkungen von etwa gleicher Größe für das *trans*-Diensystem wurden auch durch Elektronenbeugungsuntersuchungen an 5 ermittelt.¹⁶ Die Energieunterschiede zwischen den Strukturen im Bereich von $\theta = 40-60^\circ$ und $\varphi = 160-180^\circ$ sind jedoch sehr gering (<0.7 kcal/mol). Dieses Ergebnis sowie der Verlauf der Potentialkurve des Butadiens (Abb. 2) weisen auf eine grosse Flexibilität des Vitamin D-Systems an der Bindung C(6)–C(7) hin. NMR-Untersuchungen von Wing *et al.*⁴ am Vitamin D₃ ergaben, dass in Lösung der Ring A als Mischung zweier sesselähnlicher Konformerer vorliegt, die sich in einem dynamischen Gleichgewicht befinden. Der durch die Berechnungen erhaltene Hinweis auf die Flexibilität an der Einfachbindung des *trans*-Diensystems trägt zur Unterstützung dieser Befunde bei, da auf diese Weise die Möglichkeit des wechselseitigen Übergangs der beiden Formen unter Beseitigung der sterischen Hinderung der Wasserstoffatome an den Atomen C(7) und C(19) verständlich wird. Bei der Ableitung von Struktur-Aktivitätsbeziehungen für Vitamin D und bestimmte Analoga sind diese Ergebnisse insofern zu beachten, da die biologische Aktivität von der äquatorialen oder axialen Stellung der Substituenten im Ring A abhängig zu sein scheint.⁴

Zwischen $\theta = 0-130^\circ$ ist bei Verbindung 5 eine Orientierung der Methylgruppe in der Weise, dass ein H-Atom ekliptisch zur CC-Doppelbindung steht, bevorzugt. Der Potentialverlauf für 6 (Abb. 4) ist im Hinblick auf die Diskussion der Struktur des Tachysterins interessant, da die beiden berechneten Konformerer Anordnungen des Hexatriensystems entsprechen, wie sie für dieses Molekül angenommen werden.¹⁹

Von methodischem Interesse sind die Ergebnisse der PCILO-Berechnungen an Verbindung 4 unter Verwen-

dung der angegebenen Standardgeometrie (Abb. 3). An Stelle des Minimums bei $\theta = 50^\circ$ tritt in diesem Bereich der Potentialkurve ein wendepunktartiger Verlauf auf. Bei $\theta = 120^\circ$ wird ein Minimum erreicht. Diese Befunde weisen auf eine gewisse Empfindlichkeit der Resultate der PCILO-Methode gegenüber der Ausgangsgeometrie hin.¹ Bei der Verwendung von Standardgeometrien können daher Schwierigkeiten auftreten. Ein günstiger Ausweg könnte dann in der Durchführung einer Geometrieoptimierung bestehen.²⁰

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die für die untersuchten Verbindungen erhaltene gute Übereinstimmung der berechneten Torsionswinkel mit den experimentellen Grössen sowie der qualitativ richtige Potentialverlauf bei Rotation um Einfachbindungen bestätigt die im Gegensatz zu den meisten anderen semiempirischen Allvalenzelektronenverfahren grosse Leistungsfähigkeit der PCILO-Methode bei der quantenchemischen Konformationsanalyse konjugierter Verbindungen. Die Berechnungen zeigen, dass die Anordnung der Hexatrienstruktur und des Rings A in den Vitaminen der D-Gruppe weitgehend stabilen Konformationen der betrachteten Modellverbindungen entspricht.

LITERATUR

- ¹B. Pullman, *The World of Quantum Chemistry*, p. 61, R. Daudel und B. Pullman Eds., D. Reidel Co., Dordrecht (1974).
²B. Pullman und P. Courrière, *Conformations of Biological Molecules and Polymers*, Jerusalem Symposia on Quantum Chemistry and Biochemistry V, p. 547, Israel Academy of Sciences, Jerusalem (1973).
³L. B. Kier in J. F. Danielli, J. F. Moran und D. J. Triggle (Eds.), *Fundamental Concepts in Drug-Receptor Interactions*, Academic Press, New York und London (1970), p. 15.
⁴R. M. Wing, W. H. Okamura, M. R. Pirio, S. M. Sine und A. W. Norman, *Science* **186**, 939 (1974).
⁵O. Gropen und H. M. Seip, *Chem. Phys. Letters* **11**, 445 (1971).
⁶H.-J. Hofmann, H.-J. Köhler, K. Thieroff und P. Uhlmann, *J. prakt. Chem.* **316**, 659 (1974).
⁷D. Crowfoot-Hodgkin, M. S. Webster und J. D. Dunitz, *Chem. & Ind.* 1148 (1957).
⁸D. Hodgkin, B. Rimmer, J. D. Dunitz und K. N. Trueblood, *J. Chem. Soc.* 4945 (1963).
⁹C. Knobler, C. Romers, P. B. Braun und J. Hornstra, *Acta Cryst.* **B28**, 2097 (1972).
¹⁰S. Diner, J. P. Malrieu und P. Claverie, *Theor. Chim. Acta* **15**, 100 (1969).
¹¹H.-J. Hofmann und P. Birner, *Z. Chem.* **15**, 23 (1975).
¹²D. Perahia und A. Pullman, *Chem. Phys. Lett.* **19**, 73 (1973).
¹³K. Kutschitsu, T. Fukuyama und Y. Morino, *J. Mol. Struct.* **1**, 463 (1967/68).
¹⁴M. Traetteberg, *Acta Chem. Scand.* **24**, 373 (1970).
¹⁵M. Traetteberg, *Ibid.* **22**, 2294 (1968).
¹⁶M. Traetteberg und G. Paulen, *Ibid.* **28A**, 1 (1974).
¹⁷M. Traetteberg, *Ibid.* **22**, 628 (1968).
¹⁸T. Weller und D. Klöpffer, *Z. Chem.* **14**, 493 (1974).
¹⁹G. M. Sanders, J. Pot und E. Havinga, *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe* **27**, 131 (1969).
²⁰T. Weller, D. Klöpffer und H.-J. Köhler, *Z. Chem.* **14**, 278 (1974).
²¹J. G. Aston, S. Szasz, M. W. Wooley und F. G. Brickwedde, *J. Chem. Phys.* **14**, 67 (1946).
²²R. L. Lipnick und E. W. Garbisch, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6370 (1973).
²³M. S. De Groot und J. Lamb, *Proc. Roy. Soc.* **A242**, 36 (1957).
²⁴S. Dzessati, W. I. Tyulin und W. M. Tatewski, *Vestn. Mosk. Univ., Ser. II*, **22**(2), 14 (1967).
²⁵P. Asmus und M. Klessinger, *Tetrahedron* **30**, 2477 (1974).