

142. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen

67. Mitteilung [1]

Die Struktur des Granaticins und des Granaticins B.

2. Teil: Die Kristallstruktur des Tri-O-acetyl-O-jodacetyl-granaticins

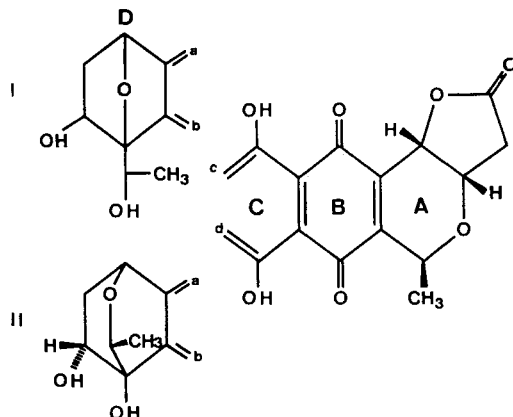
von M. Brufani und M. Dobler

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich

(30. V. 68)

Summary. The crystal structure of tri-O-acetyl-O-iodoacetyl-granaticin has been determined by X-ray analysis of threedimensional diffractometer intensity data. The crystals are orthorhombic, $a = 17.85$, $b = 14.90$, $c = 11.26$ Å, $Z = 4$, space group $P2_12_12_1$. The molecular structure was established by the heavy atom method and refined by full-matrix least-squares analysis. The molecular constitution and configuration is given by formula II. The chirality was determined by the use of anomalous dispersion effects.

Die vorliegende Strukturbestimmung wurde durchgeführt, um die Konstitution des Granaticins abzuklären. Wie in der vorangehenden Arbeit [1] dargelegt wurde, blieben nach der chemischen und spektroskopischen Untersuchung noch mehrere Alternativen offen: Für den Ring D wurden die beiden Formen I und II angegeben, die auf zwei Arten (a-c, b-d oder a-d, b-c) mit Ring C verknüpft sein können.



Für die RÖNTGEN-Strukturanalyse wurden zwei Schweratomderivate hergestellt, das Tetra-O-chloroacetyl-granaticin und das Tri-O-acetyl-O-jodacetyl-granaticin (s. vorangehende Arbeit [1]). Hier wird die Strukturbestimmung des zweiten Derivats beschrieben; diejenige des ersten Derivats wird später folgen.

Die Struktur des Tri-O-acetyl-O-jodacetyl-granaticins entspricht der Formel II mit der Ringverknüpfung a-c, b-d. Die angegebenen Lagen der Hydroxylgruppen im Ring C und der Carbonyle im Ring B entsprechen deren Anordnung im acetylierten

Derivat. Es gelang zudem, die Chiralität der Verbindung festzulegen. Sämtliche Angaben in dieser Arbeit beziehen sich demnach auf die tatsächliche Chiralität.

1. *Kristalldaten.* Tri-O-acetyl-O-jodacetyl-granaticin, $C_{30}H_{27}JO_{14}$ (738,5). Orthorhombisch, $a = 17,85$, $b = 14,90$, $c = 11,26$ Å, $U = 2995$ Å³, $Z = 4$, $D_m = 1,58$, $D_x = 1,64$; Raumgruppe $P2_12_12_1$. Dunkelrote Kristalle mit gut ausgebildeten Flächen. – Die Gitterkonstanten wurden bestimmt aus WEISSENBERG-Aufnahmen (CuK_α -Strahlung) und aus mit dem Diffraktometer gemessenen θ -Werten. Die Genauigkeit beträgt unter Einschluss apparativer Fehlerquellen etwa 0,15%.

2. Die *Intensitätsmessungen* erfolgten auf dem computergesteuerten HILGER & WATTS-Vierkreisdiffraktometer Y 290/PDP-8. Der verwendete Kristall hatte Abmessungen von $0,23 \times 0,27 \times 0,41$ mm. Ausgemessen wurden sämtliche Reflexe mit MoK_α -Strahlung bis zu einem Streuwinkel von $\theta = 25^\circ$, unter Verwendung von Differenzfiltern. Bei der Auswertung der Daten [2] wurde auf die Anwendung von Absorptionskorrekturen verzichtet. Von den gemessenen 3386 Reflexen konnten 2979 für die Strukturbestimmung verwendet werden.

3. *Strukturanalyse.* Das in die Molekel eingebaute Jodatome entspricht 14% der Gesamtstreuung, womit für eine erfolgreiche Anwendung der Schweratommethode günstige Voraussetzungen vorhanden sind.

Tabelle 1. *Koordinaten am Schluss der Verfeinerung*

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B</i>
Jod	0,0330	0,1599	0,1635	9,0*)	C(23)	0,3123	0,1006	-0,3308	3,5
C(1)	0,4511	-0,2518	0,0171	3,4	C(24)	0,3511	0,0734	-0,4399	6,2
C(2)	0,5138	-0,2263	0,0948	3,5	C(25)	0,0336	0,2797	-0,0422	4,4
C(3)	0,5033	-0,1278	0,1264	2,8	C(26)	-0,0083	0,2028	0,0005	4,5
C(4)	0,4626	-0,0962	0,0106	2,8	C(27)	0,1316	0,4468	0,1120	3,2
C(5)	0,4096	-0,0202	0,0362	2,1	C(28)	0,0960	0,4406	0,2261	4,3
C(6)	0,3829	0,0299	-0,0675	3,0	C(29)	0,2848	0,2834	0,2686	3,0
C(7)	0,3422	0,1154	-0,0502	2,4	C(30)	0,2490	0,2838	0,3897	5,7
C(8)	0,3232	0,1705	-0,1431	2,7	O(1)	0,4191	-0,1763	-0,0276	2,7
C(9)	0,2818	0,2498	-0,1258	2,2	O(2)	0,4269	-0,3244	-0,0016	4,8
C(10)	0,2643	0,3152	-0,2193	3,0	O(3)	0,4553	-0,1270	0,2244	2,8
C(11)	0,1823	0,3191	-0,2404	3,3	O(4)	0,3939	-0,0027	-0,1675	4,2
C(12)	0,1477	0,3385	-0,1121	2,6	O(5)	0,3516	0,1529	-0,2570	2,8
C(13)	0,2072	0,3533	-0,0188	2,7	O(6)	0,2524	0,0737	-0,3001	7,4
C(14)	0,2550	0,2725	-0,0158	2,5	O(7)	0,2941	0,4024	-0,1779	3,6
C(15)	0,2726	0,2166	0,0799	2,6	O(8)	0,1012	0,2650	-0,0766	3,2
C(16)	0,3186	0,1415	0,0641	2,3	O(9)	0,0072	0,3550	-0,0335	8,3
C(17)	0,3465	0,0867	0,1700	2,8	O(10)	0,1766	0,3730	0,0907	2,5
C(18)	0,3963	0,0075	0,1465	2,2	O(11)	0,1267	0,5069	0,0441	5,0
C(19)	0,4296	-0,0377	0,2514	2,3	O(12)	0,2452	0,2328	0,1910	2,2
C(20)	0,4876	0,0193	0,3125	3,3	O(13)	0,3392	0,3190	0,2392	6,0
C(21)	0,2560	0,4329	-0,0717	2,7	O(14)	0,3369	0,1109	0,2697	4,4
C(22)	0,3159	0,4654	0,0140	3,1					

*) Mittelwerte der Komponenten entlang den Hauptachsen des Temperaturellipsoids: 3,7; 6,8; 16,5 Å²

Tabelle 2. *Anisotroper Temperaturfaktor für das Jodatome*

$$T = \exp - (b_{11} h^2 + b_{22} k^2 + b_{33} l^2 + b_{12} h k + b_{13} h l + b_{23} k l)$$

b_{11}	b_{22}	b_{33}	b_{12}	b_{13}	b_{23}
0,0066	0,0120	0,0157	-0,0066	-0,0042	0,0156

Für die Bestimmung der Jodlagen wurde die PATTERSON-Funktion $P(uvw)$ für die drei HARKER-Schnitte $u = 1/2, v = 1/2, w = 1/2$ berechnet, woraus die Koordinaten des Jodatoms eindeutig bestimmt werden konnten. Mit den Phasen des Jodatoms und den beobachteten Strukturamplituden wurde eine erste dreidimensionale FOURIER-Synthese berechnet; in vier weiteren FOURIER-Synthesen konnte die ganze Molekel festgelegt werden, wobei in diesem Stadium bei den drei nicht-substituierten Acetylgruppen noch nicht zwischen Carbonyl- und Methyl-Gruppen unterschieden werden konnte. Zu diesem Zeitpunkt betrug der R -Faktor 32,1%.

4. *Verfeinerung.* Die aus der letzten FOURIER-Synthese erhaltenen Atomkoordinaten wurden durch Voll-Matrix Kleinste-Quadrate-Verfeinerung optimiert. Es wurden fünf Zyklen gerechnet,

 Tabelle 3. *Molekulare Topographie*

	Å	Å	°		Å	Å	°
C(2)-C(1)-O(1)	1,47	1,36	109,0	C(13)-C(14)-C(15)			129,2
C(2)-C(1)-O(2)		1,18	128,3	C(14)-C(15)-C(16)	1,40		120,6
O(1)-C(1)-O(2)			122,5	C(14)-C(15)-O(12)	1,36		121,4
C(1)-C(2)-C(3)		1,52	107,2	C(16)-C(15)-O(12)			117,9
C(2)-C(3)-C(4)		1,57	98,8	C(7)-C(16)-C(15)			120,9
C(2)-C(3)-O(3)		1,40	105,6	C(7)-C(16)-C(17)	1,53		117,9
C(4)-C(3)-O(3)			111,8	C(15)-C(16)-C(17)			121,3
C(3)-C(4)-C(5)		1,50	111,1	C(16)-C(17)-C(18)	1,50		118,3
C(3)-C(4)-O(1)		1,49	104,0	C(16)-C(17)-O(14)	1,19		121,8
C(5)-C(4)-O(1)			109,3	C(18)-C(17)-O(14)			119,3
C(4)-C(5)-C(6)		1,47	115,9	C(5)-C(18)-C(17)			121,0
C(4)-C(5)-C(18)		1,33	121,7	C(5)-C(18)-C(19)	1,48		122,0
C(6)-C(5)-C(18)			121,8	C(17)-C(18)-C(19)			117,0
C(5)-C(6)-C(7)		1,48	119,6	C(18)-C(19)-C(20)	1,51		112,5
C(5)-C(6)-O(4)		1,24	118,1	C(18)-C(19)-O(3)	1,44		112,3
C(7)-C(6)-O(4)			122,3	C(20)-C(19)-O(3)			113,4
C(6)-C(7)-C(8)		1,37	122,4	C(13)-C(21)-C(22)	1,52		112,7
C(6)-C(7)-C(16)		1,41	120,4	C(13)-C(21)-O(7)	1,45		109,5
C(8)-C(7)-C(16)			117,2	C(22)-C(21)-O(7)			107,2
C(7)-C(8)-C(9)		1,41	121,8	C(24)-C(23)-O(5)	1,47	1,34	115,7
C(7)-C(8)-O(5)		1,40	119,7	C(24)-C(23)-O(6)		1,19	124,9
C(9)-C(8)-O(5)			118,3	O(5)-C(23)-O(6)			119,0
C(8)-C(9)-C(10)		1,47	124,7	C(26)-C(25)-O(8)	1,45	1,29	116,7
C(8)-C(9)-C(14)		1,37	121,1	C(26)-C(25)-O(9)		1,22	120,1
C(10)-C(9)-C(14)			114,2	O(8)-C(25)-O(9)			122,8
C(9)-C(10)-C(11)		1,48	110,6	C(25)-C(26)-Jod		2,08	110,7
C(9)-C(10)-O(7)		1,48	106,3	C(28)-C(27)-O(10)	1,44	1,38	111,2
C(11)-C(10)-O(7)			111,7	C(28)-C(27)-O(11)		1,18	126,5
C(10)-C(11)-C(12)		1,60	104,1	O(10)-C(27)-O(11)			122,3
C(11)-C(12)-C(13)		1,51	112,6	C(30)-C(29)-O(12)	1,51	1,35	111,5
C(11)-C(12)-O(8)		1,43	109,8	C(30)-C(29)-O(13)		1,16	127,9
C(13)-C(12)-O(8)			109,0	O(12)-C(29)-O(13)			120,6
C(12)-C(13)-C(14)		1,48	107,7	C(1)-O(1)-C(4)			109,7
C(12)-C(13)-C(21)		1,59	103,5	C(3)-O(3)-C(19)			111,7
C(12)-C(13)-O(10)		1,38	112,0	C(8)-O(5)-C(23)			119,2
C(14)-C(13)-C(21)			107,4	C(10)-O(7)-C(21)			111,5
C(14)-C(13)-O(10)			112,5	C(12)-O(8)-C(25)			119,9
C(21)-C(13)-O(10)			113,2	C(13)-O(10)-C(27)			123,7
C(9)-C(14)-C(13)			112,5	C(15)-O(12)-C(29)			120,3
C(9)-C(14)-C(15)	1,40		118,2				

wobei laufend das Gewichtssystem angepasst wurde¹⁾. In den zwei letzten Zyklen wurde ausserdem der Temperaturfaktor des Jodatoms anisotrop behandelt. Die ständige Kontrolle der molekularen Geometrie erlaubte anhand der Bindungslängen die Carbonyl- und Methyl-Gruppen der Acetylfunktionen eindeutig zuzuordnen. Für die Verfeinerung wurden 2419 Reflexe mit $F_0 > 2 \times \sigma(F_0)$ verwendet, wobei die Reflexe mit $2 \sigma(F_0) < F_0 < 3 \sigma(F_0)$ nur in die Verfeinerung eingingen, falls $(F_0 + \sigma(F_0)) > F_c$. Für die 2261 Reflexe, welche die obige Bedingung erfüllten, ergab sich am Ende der Verfeinerung ein R -Faktor von 10,9%, für alle 2419 Reflexe ein solcher von 11,6%. Eine Kontrolle der Übereinstimmung berechneter und beobachteter Strukturaktoren zeigte, dass die grössten Abweichungen bei zonalen oder axialen Reflexen auftraten.

5. *Resultate*. Die am Schluss der Verfeinerung erhaltenen Resultate sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt. Tab. 1 enthält die Atomkoordinaten. Die durch Inversion der Normalgleichungsmatrix erhaltenen Standardabweichungen für die Atomlagen betragen für das Jodatom 0,002 Å, für die C-Atome 0,012–0,027 Å, und für die O-Atome 0,009–0,022 Å. Details der molekularen Topographie finden sich in Tab. 3; die Bindungslängen sind auch aus Fig. 3 ersichtlich. Die geschätzten Standardabweichungen für die Bindungslängen liegen zwischen 0,02 und 0,03 Å, diejenigen für die Bindungswinkel zwischen 1,2° und 2,3°. – Auf eine Wiedergabe der F_o - und F_c -Werte wird verzichtet. Eine Kopie wird Interessenten auf Wunsch zugestellt.

6. *Diskussion*. Die wichtigsten Resultate der vorliegenden Strukturbestimmung sind die eindeutige Festlegung der Konstitution der Molekel, die Bestimmung ihrer Topographie und der Chiralität. Die Konfiguration der Molekel ist aus den Fig. 1, 2 und 4²⁾ ersichtlich, aus denen auch konformationelle Einzelheiten hervorgehen.

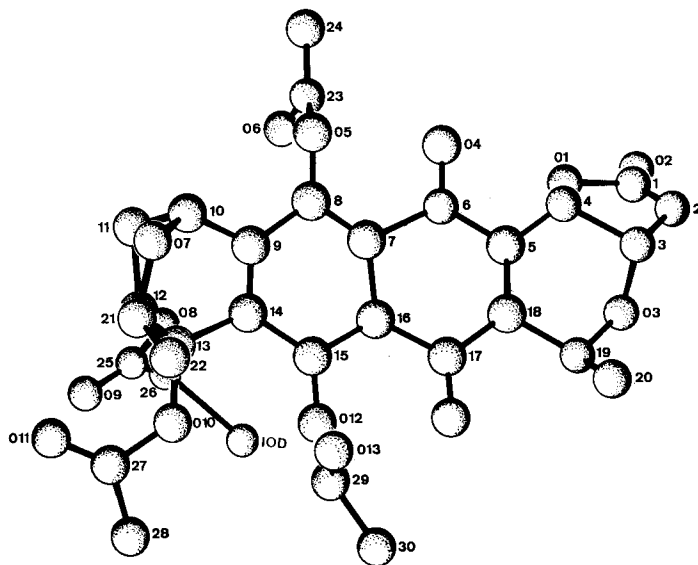


Fig. 1. Ansicht der Molekel senkrecht zur Ringebene

1) Anpassung nach dem Kriterium gleicher Werte von $(\sum_n \Delta^2 w^2)/n$ für beliebige Gruppen von n Reflexen.

2) Die Figur 4 ist eine stereoskopische Abbildung. Um den räumlichen Eindruck zu erhalten, müssen die Abbildungen mit einer Stereobrille (erhältlich z. B. bei F. FORSTER, Randenstr. 220, Schaffhausen) betrachtet werden.

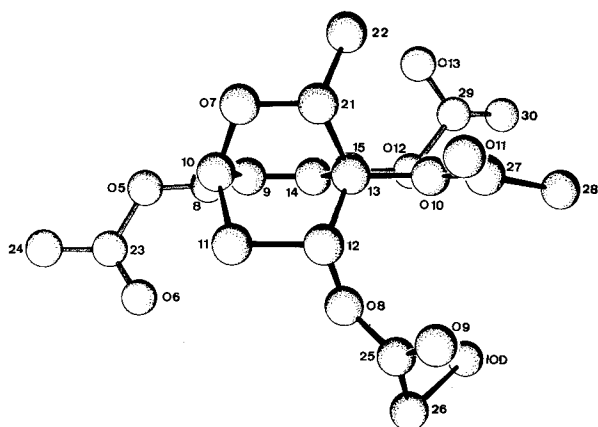


Fig. 2. Ansicht der Molekel in Richtung der Ringebene, von der Seite des Bicyclo-octan-Systems

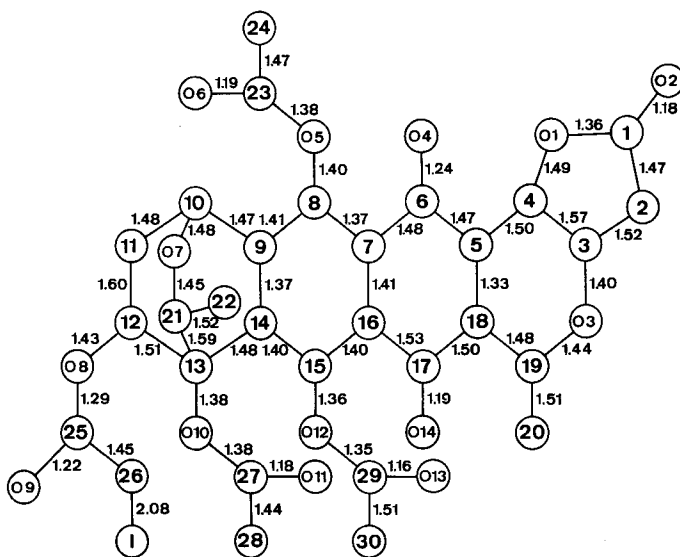


Fig. 3. Bindungslängen

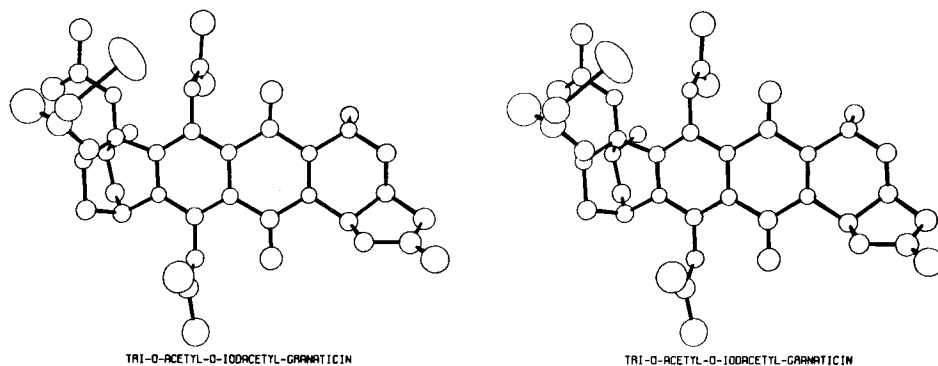


Fig. 4. Stereoskopische Abbildung der Molekel

Die Molekel liegt an der Grenze der mit den uns zur Verfügung stehenden Rechenmöglichkeiten noch zu bewältigenden Verfeinerungen. Diese mussten deshalb abgebrochen werden, bevor vollständige Konvergenz erzielt werden konnte. Die erreichte Genauigkeit der molekularen Parameter ist unter Berücksichtigung dieser Gegebenheiten als relativ gut zu bezeichnen. Für eine relevante Diskussion einzelner Bindungslängen und Bindungswinkel sind die erhaltenen Standardabweichungen jedoch etwas zu gross.

Die Molekel ist im Gebiet der aromatischen Ringe C und B, wie zu erwarten, praktisch planar. Im Ring C beträgt die grösste Abweichung von der besten Ebene 0,04 Å für C(16); im Ring B weicht das Atom C(7) um 0,1 Å von der Ebene durch den Ring und die beiden Carbonyle O(4) und O(14) ab. Die mittlere Bindungslänge in den aromatischen Ringen C und B beträgt 1,42 Å (beim Anthrachinon 1,41 Å [3]). Im Ring A liegen C(4), C(5), C(18) und C(19) in einer Ebene, die leicht gegen die Ebene der Ringe C und B geneigt ist, während C(3) unterhalb und O(3) oberhalb dieser Ebene liegen. Der Fünfring liegt in der «twist»-Form vor, wobei die Sequenz O(1)-C(1)-O(2) planar ist und C(4) oberhalb und C(3) unterhalb dieser Ebene liegen. Im Oxabicyclo[2.2.2]octan-Gerüst D betragen die Torsionswinkel für die drei Bindungen C(11)-C(12), O(7)-C(21) und C(9)-C(14) $+4,6^\circ$, $+12,1^\circ$ und $+6,3^\circ$. Das Gerüst ist demnach leicht um die Achse C(10) ... C(13) verdrillt, wobei die Bindung O(7)-C(21) noch zusätzlich gegen die Bindungen C(11)-C(12) und C(9)-C(14) verdreht ist (siehe auch Fig. 1). In neueren Kristallstrukturanalysen an Bicyclo[2.2.2]octan-Derivaten wurden Verdrillungswinkel von 3° [4] und 0° [5] angegeben. Die unsubstituierten Acetylgruppen am C(8), C(13) und C(15) sind alle praktisch planar; bei der Gruppe am C(8) beträgt die grösste Abweichung für O(5) 0,06 Å, bei derjenigen am C(13) weicht O(10) 0,1 Å ab und bei der Gruppe am C(15) ist es O(12) mit einer Abweichung von 0,05 Å. Die beiden Acetylgruppen am Ring C stehen annähernd senkrecht zur Ringebene; die Carbonylsauerstoffatome O(6) und O(13) stehen dabei in bezug auf die Ringebene entgegengesetzt. Die Ebene der Acetylgruppe am C(13) des Oxabicyclooctan-Gerüsts D halbiert in etwa die beiden Bindungsrichtungen vom C(13) zu C(12) und C(21). Die Jodacetylgruppe am C(12) ist ebenfalls planar, mit Ausnahme des Jodatoms, das stark aus der Ebene ragt. Im Einklang mit einer von MATHIESON [6] aufgestellten Regel steht die Carbonylbindung C(25)-O(9) synplanar zur verbleibenden C-H-Bindung am C(12). Die Planarität der vier Acetylgruppen (mit der erwähnten Ausnahme des Jodatoms am Jodacetyl) geht ebenfalls mit der erwähnten Regel konform.

Die Packung der Molekeln im Kristall weist keine Besonderheiten auf. Der kürzeste intermolekulare Kontakt tritt auf zwischen den Atomen C(18) und O(6) zweier Molekeln und beträgt 2,98 Å.

7. *Chiralität.* Die recht starke anomale Streukraft des Jodatoms mit Cu-Strahlung erlaubte die Bestimmung der Chiralität der Molekel aus den Intensitätsunterschieden von Reflexen der Klassen hkl und $\bar{h}kl$. Die Grundlagen für diese Möglichkeit der Bestimmung der Chiralität stammen von БИЖОВЕТ [7]. Im vorliegenden Fall wurden Präzessionsaufnahmen mit CuK_α -Strahlung gemacht. Auf den Schichtebenen $h1l$ und $h2l$ konnten bei 33 Reflexen Intensitätsunterschiede beobachtet werden. Die beobachtbaren Differenzen stehen alle im Einklang mit den für die angegebene Chiralität berechneten Werten (siehe Tab. 4).

Tabelle 4. Berechnete und beobachtete Intensitätsunterschiede zur Bestimmung der Chiralität
 Streufaktor $f = f_0 + \Delta f' + i \Delta f''$; $\Delta f' = -1,1$, $\Delta f'' = 7,2$

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$F_c(hkl)$	$F_c(\bar{h}\bar{k}\bar{l})$	$I_0(hkl) :$ $I_0(\bar{h}\bar{k}\bar{l})$	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$F_c(hkl)$	$F_c(\bar{h}\bar{k}\bar{l})$	$I_0(hkl)$ $I_0(\bar{h}\bar{k}\bar{l})$
1	1	2	161,1	145,5	>	5	2	5	40,6	50,2	<
1	2	4	63,0	74,0	<	6	1	1	65,1	81,0	<
2	1	2	103,6	79,2	>	6	1	3	31,2	41,9	<
2	1	4	30,3	12,6	>	6	1	4	29,6	41,8	<
2	2	2	80,8	100,8	<	6	2	1	15,8	23,2	<
3	1	1	103,3	90,8	>	6	2	2	99,9	82,9	>
3	1	5	84,0	73,2	>	6	2	3	48,1	62,2	<
3	2	2	56,8	68,3	<	7	1	1	69,2	82,4	<
3	2	5	37,0	26,9	>	7	1	4	26,1	38,5	<
3	2	6	36,0	19,0	>	7	1	5	44,2	54,2	<
4	1	1	68,9	83,2	<	7	2	2	53,4	43,8	>
4	1	3	44,9	68,5	<	7	2	3	107,5	93,3	>
4	1	4	28,1	43,1	<	7	2	4	27,6	18,2	>
4	1	6	57,7	68,3	<	7	2	5	17,0	24,8	<
4	2	5	44,6	25,3	>	8	1	1	58,3	68,3	<
5	1	1	118,8	104,2	>	8	1	5	66,8	54,7	>
5	2	1	61,6	52,7	>						

Für die Ausführung dieser Arbeit standen Mittel des SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG zur Verfügung.

Alle Rechnungen wurden mit der in unserem Laboratorium von M. DOBLER und B. G. DÜRR zusammengestellten kristallographischen Programmbibliothek im Rechenzentrum der ETH durchgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 66. Mitteilung: W. KELLER-SCHIERLEIN, M. BRUFANI & S. BARCZA, *Helv.* 51, 1257 (1968).
 [2] M. DOBLER & B. G. DÜRR, Diffraktometer-Auswertungsprogramme für die CDC 1604 A.
 [3] A. PRAKASH, *Acta crystallogr.* 22, 439 (1967).
 [4] A. F. CAMERON, G. FERGUSON & D. G. MORRIS, *Chem. Commun.* 1968, 316.
 [5] O. ERMER & J. D. DUNITZ, *Chem. Commun.* 1968, 567.
 [6] A. McL. MATHIESON, *Tetrahedron Letters* 1965, 4137; 1967, 590; «Perspectives in Structural Chemistry, Vol. 1, S. 41, Wiley, New York 1967.
 [7] J. M. BIJVOET, *Endeavour* 14, 71 (1955).