

226. Strukturanalyse von Scillicyanosid-pentahydrat

58. Mitteilung über Herzglykoside [1]

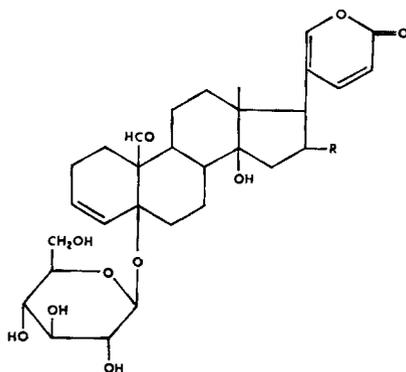
von **André Jaunin, Hans Peter Weber** und **Albert von Wartburg**

SANDOZ AG, Pharma-Departement, Chemische Forschung, Basel, Schweiz

(5. VII. 73)

Summary. The crystal structure of the steroidal glycoside scillicyanosid-pentahydrate has been determined by X-ray analysis. The rings of the steroid backbone are A/B *cis*, B/C *trans*, and C/D *cis* fused, the six substituents are all in β -position (5 β -D-gluco-pyranoside, 10 β -aldehyde, 13 β -methyl, 14 β -hydroxy, 16 β -acetoxy, and a 17 β -lactone ring). The crystal structure displays a complex system of hydrogen bonds between the five water molecules and the various oxygen functions in the steroidal glycoside. There are no *intramolecular* hydrogen bonds. 624 structural parameters were refined to an *R*-value of 0.059 with 1907 significant structure factors.

In den beiden vorangegangenen Mitteilungen konnten für die Meerzwiebelglykoside Scillicyanosid und Scilliglaucosid die Strukturformeln **1** [1] bzw. **2** [2] abgeleitet werden. Die neuen Formulierungen machen die Besonderheiten im chemischen Verhalten der beiden Herzglykoside verständlich und bestätigen ihre nahe Verwandtschaft: Scillicyanosid (**1**) unterscheidet sich vom Scilliglaucosid (**2**) lediglich durch eine zusätzliche Acetoxygruppe an C(16).



1 Scillicyanosid, R = OAc

2 Scilliglaucosid, R = H

Um unsere Ableitungen, die sich wesentlich auf NMR.-Interpretationen stützen, zu überprüfen, und um die Unsicherheiten bezüglich der Ringverknüpfung A/B und der räumlichen Lage der Acetoxygruppe an C(16) zu beseitigen, wurde mit Scillicyanosid (**1**) eine Röntgen-Strukturanalyse durchgeführt. Da es nicht gelang, aus Scillicyanosid geeignete kristallisierte Derivate mit Schweratomen herzustellen, wurde die Analyse mit dem genuine Glykosid-pentahydrat vorgenommen. Ihr Re-

sultat bestätigte generell die vorgeschlagene Struktur von **1**, insbesondere die *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B (5 β -Konfiguration des β -D-Glucopyranosidrestes) und die 16 β -Stellung der Acetoxygruppe. Zusätzlich liess sich die absolute Konfiguration des Scillicyanosids aus der etablierten Absolutkonfiguration der D-Glucopyranose ableiten.

Strukturanalyse. Die kristallographischen Daten von Scillicyanosid-pentahydrat sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Zelldimensionen und Raumgruppe wurden anhand von Präzessionsaufnahmen bestimmt. Die Dichte wurde nach der Schwebemethode in einem Gemisch von Bromcyclohexan/Brombenzol bestimmt.

Tabelle 1. *Kristallographische Daten von Scillicyanosid-pentahydrat*

Kristallform:	glasklare Prismen, aus Wasser kristallisiert
Bruttoformel:	$C_{32}H_{42}O_{12} \cdot 5H_2O$
Molekulargewicht:	618,89 + 90,08
Raumgruppe:	$P2_1$, mit $Z = 2$ Mol./Zelle
Zelle:	$a = 15,72(2)$ Å; $b = 10,02(1)$ Å; $c = 11,91(2)$ Å $\beta = 111^\circ 26'(3)$; $V = 1745$ Å ³
Dichte:	ber. 1,34 g/cm ³ gef. 1,33 g/cm ³
Anzahl Reflex gemessen:	2643 ($\sin \theta/\lambda \leq 0,56$); signifikant 1907 ^a)
Allgemeiner Temperaturfaktor	$\bar{B} = 2,9$ Å ⁻² $\langle E \rangle = 0,872$ (0,886 ^b); $\langle E^2 - 1 \rangle = 0,787$ (0,736); $\langle E^2 \rangle = 1,017$ (1,000)

a) $I \geq 3(\sqrt{P+B} + 0,02 I)$, P = Pikintensität, B = Untergrund.
b) Theoretische Erwartungswerte für eine azentrische Struktur [6].

Ein regelmässiger, prismatischer Kristall mit Abmessungen von ca. 0,4 × 0,3 × 0,3 mm wurde zur Messung der Diffraktionsmaxima auf einem Linearen Diffraktometer [3] mit MoK α -Strahlung (Graphitmonochromator) verwendet. Die Messdaten wurden nach der Wilson-Methode [4] auf absolute Werte gebracht (s. Tab.1). Auf eine Absorptionskorrektur wurde angesichts der Grösse des Kristalls und des niedrigen linearen Absorptionskoeffizienten ($\mu = 1,17$ cm⁻¹) verzichtet.

Versuche der Strukturbestimmung mit Hilfe der «Multi-solution»-Methode [5], dann der symbolischen Additionsmethode [6] verliefen ergebnislos. Ein dritter Anlauf mit der Faltmolekelmethode [7] war schliesslich erfolgreich. Als Fragment wurde ein *trans*-Dekalinsystem (Ringe B und C) verwendet. Durch systematisches Testen der Minima in der Rotations- und der zugehörigen Translationsfunktion – ein Test bestand aus Strukturfaktorrechnung für die stärksten E -Werte, Expansion der besten Phasenindikationen nach der Tangentenformel [6] und anschliessende Interpretation der E -Fourier-Synthese – wurde schliesslich das Skelett der Struktur gefunden.

Die Strukturparameter wurden nach dem Kleinsten-Quadrateverfahren (LS-Verfahren) verfeinert. Als Gewichtsfunktion wurde dabei die Grösse $w_h = 1/\sigma(F_h)$ verwendet, wobei

$$\sigma(F_h) = \frac{\sigma(I_h)}{2 I_h} \cdot F_h;$$

insignifikante Reflexe mit ($I < 3\sigma(I)$) wurden nicht in die Verfeinerung eingeschlossen. Aus Differenz-Fourier-Synthesen wurden die fünf Molekeln Kristallwasser gefunden und die Positionen von Wasserstoffatomen lokalisiert. In den abschliessenden LS-Zyklen wurden 624 Strukturparameter (C, O anisotrop, H isotrop) nebst einem Maßstabfaktor und einem isotropen Extinktionsfaktor bis zur vollständigen Konvergenz verfeinert und ein R -Wert von 0,059 für 1907 signifikante Reflexe erreicht. Eine Liste der berechneten und beobachteten Strukturfaktoren kann auf Wunsch zugestellt werden (*H. P. Weber*).

Resultate. In den Tabellen 2 und 3 sind die Positions- und Vibrationsparameter mit Standardabweichungen (σ) zusammengestellt. Im Mittel betragen die σ für C- und O-Atome 0,01 Å, für H-Atome etwa 0,1 Å. Daraus ergaben sich mittlere Standard-

Tabelle 3. Zellkoordinaten und isotrope Temperaturfaktoren der Wasserstoffatome in Scillicyanosid

	X	Y	Z	B
H1-C1	.345(5)	.849(7)	.158(6)	-.33(173)
H2-C1	.247(5)	.812(7)	.147(7)	.06(181)
H1-C2	.289(6)	.816(9)	.347(8)	2.61(249)
H2-C2	.334(7)	.947(11)	.312(10)	5.58(342)
H-C3	.427(4)	.800(6)	.499(5)	-2.19(133)
H-C4	.499(5)	.628(6)	.445(6)	-.91(161)
H1-C6	.819(5)	.449(7)	.336(6)	-.77(170)
H2-C6	.436(4)	.404(7)	.204(6)	-.83(169)
H1-C7	.403(4)	.410(6)	.408(6)	-1.22(155)
H2-C7	.409(5)	.292(8)	.345(7)	.77(200)
H-C8	.290(5)	.382(7)	.169(7)	.38(193)
H-C9	.263(6)	.598(9)	.316(8)	2.78(233)
H1-C11	.155(4)	.529(6)	.082(6)	-1.15(160)
H2-C11	.133(6)	.666(9)	.127(8)	2.83(262)
H1-C12	.100(7)	.503(11)	.308(10)	4.99(311)
H2-C12	.030(4)	.483(6)	.162(6)	-1.17(154)
H1-C15	.224(7)	.455(10)	.472(10)	4.47(319)
H2-C15	.285(7)	.266(10)	.478(9)	4.27(297)
H-C16	.094(4)	.383(6)	.442(5)	-2.18(134)
H-C17	.017(5)	.343(8)	.291(7)	1.39(216)
H1-C18	.110(7)	.207(10)	.084(10)	4.63(317)
H2-C18	.118(7)	.359(10)	.025(10)	4.60(309)
H3-C18	.016(7)	.270(10)	.050(9)	4.24(313)
H-C19	.314(5)	.501(7)	.032(6)	-.87(164)
H-C21	.161(5)	.041(6)	.357(6)	-.39(171)
H-C22	.093(5)	-.168(7)	.310(7)	-.11(181)
H-C24	-.110(6)	.179(9)	.192(8)	1.78(242)
H1-C26	.038(8)	.035(10)	.628(10)	5.29(341)
H2-C26	.047(6)	-.041(8)	.953(8)	1.65(230)
H3-C26	.119(6)	.035(8)	.631(8)	1.53(228)
H-C27	.595(6)	.689(8)	.340(8)	1.88(239)
H-C28	.569(6)	.739(8)	.078(8)	1.78(234)
H-C29	.739(6)	.800(9)	.287(8)	3.72(233)
H-C30	.612(5)	.971(8)	.118(8)	.92(211)
H-C31	.836(6)	.931(8)	.352(7)	1.39(216)
H1-C32	.608(6)	.171(10)	.330(9)	3.27(280)
H2-C32	.501(6)	1.078(8)	.332(7)	1.38(213)
H-O2	.255(6)	.149(10)	.256(9)	3.22(271)
H-O6	.822(6)	.534(8)	.162(8)	.81(224)
H-O9	.761(6)	.813(10)	.135(9)	2.58(268)
H-O10	.745(6)	1.110(9)	.294(8)	3.88(238)
H-O12	.451(5)	1.161(9)	.154(7)	1.56(223)
H1-W1	.538(6)	.293(9)	.104(8)	2.07(240)
H2-W1	.575(7)	.307(11)	.005(9)	3.45(285)
H1-W4	.309(6)	.180(8)	.034(8)	1.07(226)
H2-W4	.279(7)	.058(9)	.044(9)	3.52(287)

abweichungen für Bindungen zwischen C- und O-Atomen von ca. 0,014 Å, für Bindungswinkel von ca. 0,9° und für Torsionswinkel von 1,0–1,5°.

Vergleicht man die beobachteten Werte für einfache C–C Bindungen (s. Fig. 1) mit dem erwarteten Wert von 1,541 Å, so sieht man, dass keine der Bindungslängen mehr als 3σ davon abweicht. Dasselbe gilt auch für die fünf C–OH-Bindungen (erwarteter

Wert 1,43 Å), die drei C=O Bindungslängen (1,23 Å) und die meisten C–H Bindungslängen (1,04 Å). Die angegebenen Standardabweichungen für Atompositionen der schweren Atome C und O sind somit als realistisch zu betrachten. Die Wasserstoffpositionen, besonders die der OH-Funktionen, hingegen sind wohl etwas unsicherer als 0,1 Å (vgl. dazu auch die individuellen isotropen Temperaturfaktoren).

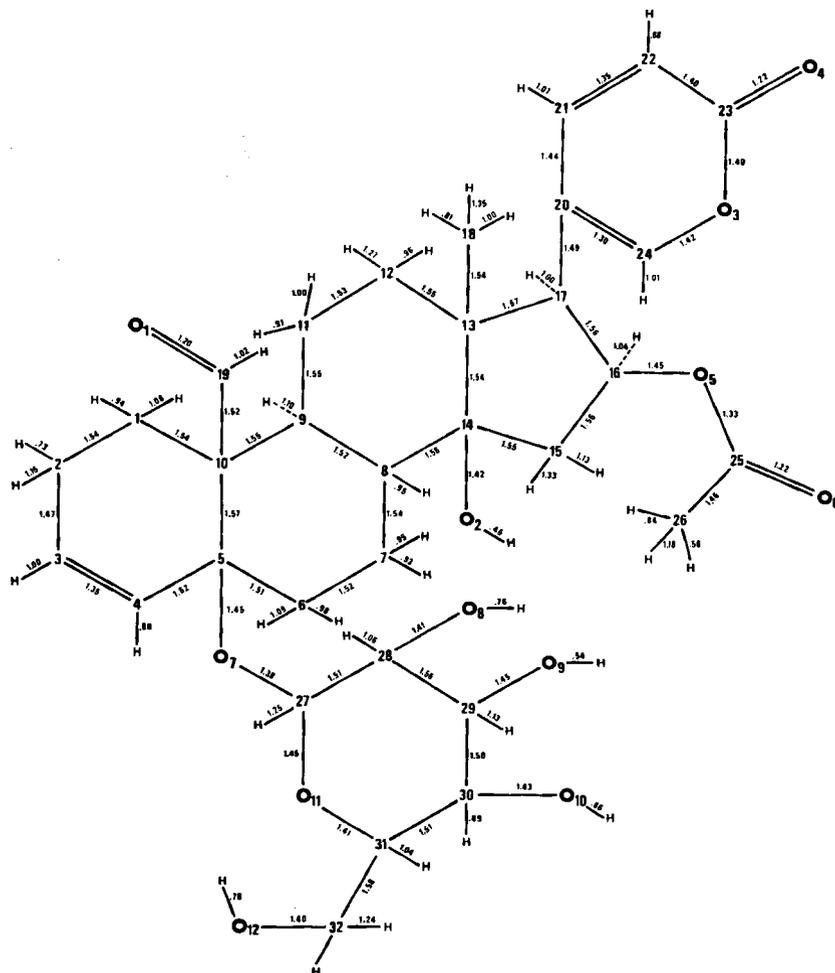


Fig. 1. Bindungslängen in Scillicyanosid

Mittlere Standardabweichungen für C–C und C–O Bindungslängen betragen 0,01 Å, für C–H und O–H etwa 0,10 Å

Lage und Form der anisotropen thermischen Schwingungsellipsoide haben bei der vorliegenden Qualität der Messdaten kaum mehr als eine qualitative Bedeutung (s. Fig. 3). Die mittleren Radien der 50%-Schwingungsellipsoide sind ungefähr 0,20 Å (Extremwerte 0,11 und 0,28 Å), bei einer mittleren Standardabweichung von etwa 0,035 Å.

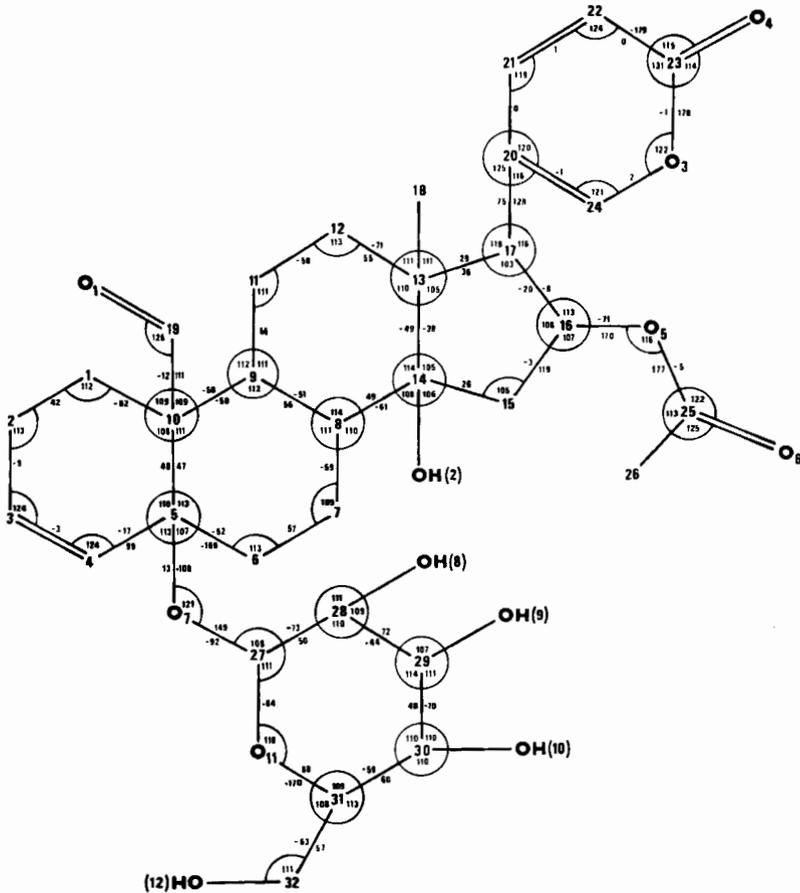


Fig. 2. Bindungswinkel und Torsionswinkel in Scillicyanosid
Mittlere Standardabweichungen betragen etwa 1 bis 2 Grad

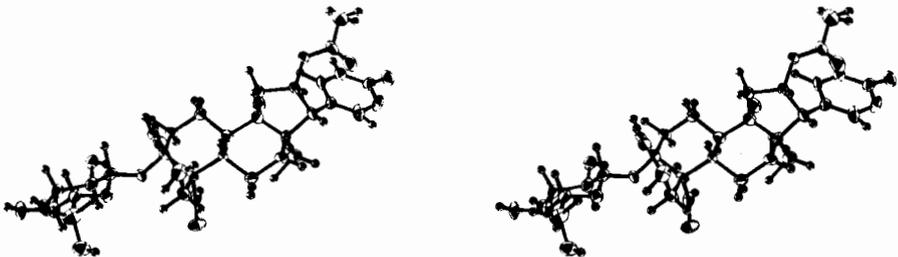


Fig. 3. Stereoskopische Abbildung von Scillicyanosid [9]

Die absolute Konfiguration des Glykosids ergab sich aus der Kenntnis der absoluten Konfiguration des β -D-Gluconopyranosylrestes [8].

Beschreibung der Struktur. – Einen qualitativen Eindruck über die Konformation des Glykosids gibt die stereoskopische Projektion der Molekel in Fig. 3 [9]. Das

U-förmig gewinkelte Steroidgerüst mit den Ringen A/B *cis*, B/C *trans* und C/D *cis* führt zu einigen kurzen intramolekularen Kontakten zwischen H-C(9) und der 3,4-Doppelbindung im A-Ring einerseits (H-C(9) – C(3) = 2,75, H-C(9) – C(4) = 2,90 Å) und den Wasserstoffen im Ring D andererseits (H-C(9) – H(1)-C(15) = 2,58 Å).

Der Ring A besitzt eine «Twist»-Konformation mit einer approximativen zwei-zähligen Achse durch die Mitten von C(3)–C(4) und C(1)–C(10) (Torsionswinkel siehe Fig. 2). Der grosse Glucosidsubstituent an C(5) steht axial, die Aldehydgruppe am C(10) äquatorial im Ring.

Die beiden *trans*-verknüpften Ringe B und C nehmen normale Sesselkonformation ein mit Torsionswinkel $|\tau|$ zwischen 47° und 59°. Mit Bezug auf den Ring C stehen die C(13)-Methyl- und die C(14)-Hydroxylgruppe in axialer bzw. äquatorialer Stellung.

Die Konformation des *cis*-verknüpften fünfgliedrigen Rings D hat nahezu C_s -Symmetrie, wobei die Symmetrieebene durch C(13) und die Mitte von C(15)–C(16) geht («envelope»-Konformation mit C(13) als «flap»). Bei Digitoxigenin [10], mit ebenfalls C/D *cis*-Verknüpfung, hat der Ring D auch C_s -Symmetrie, aber die Spiegelebene geht durch C(14) und die Mitte von C(16)–C(17). Andererseits wurde in vielen Steroiden mit C/D *trans*-Verknüpfung die Fünfring-Twist-Konformation mit approximativer C_2 -Symmetrie beobachtet, wobei die zweizählige Achse durch C(16) und die Mitte von C(13)–C(14) geht [11]. Es ist naheliegend anzunehmen, dass in Steroiden mit C/D *trans*-Verknüpfung der Fünfring approximative C_2 -Symmetrie, und bei C/D *cis*-Verknüpfung approximative C_s -Symmetrie annimmt. Die C(13)-Methyl-Gruppe steht mit Bezug auf den Ring D äquatorial, während die drei weiteren Substituenten (C(14)-hydroxyl, C(16)-Acetoxy und der C(17)-Lacton-Ring) alle in *pseudo-axialer* Stellung stehen. Die Lactonringebene steht beinahe senkrecht auf der mittleren D-Ringebene, und ist in sehr ähnlicher Disposition wie bei Digitoxigenin. Der Lactonring selbst ist planar (mittlere Abweichung von der LS-Ebene 0,01 Å, aber die beiden extraannularen

Tabelle 4. Wasserstoffbrücken

	d (D–A)	d (D–H)	d (A...H)	\angle (D–H...A)
O(W1)..... H–O8	2,72 Å	0,76 Å	2,00 Å	161°
O(W1)–H..... O12	2,85	1,08	1,79	167°
O(W2)–(H)..... O10	2,89	–	–	–
O(W2)–(H)..... O6	2,91	–	–	–
O(W3)–(H)..... O1	2,84	–	–	–
O(W3)..... H–O(W4)	2,81	0,82	2,04	157°
O(W4)..... H–O2	2,93	0,46	2,53	149°
O(W4)–H..... O9	2,80	0,86	1,97	161°
O(W4)..... H–O12	2,81	0,78	2,14	145°
O(W5)–H..... O8	2,98	–	–	–
O4..... H–O9	2,75	0,54	2,27	152°
O1..... H–O10	2,84	0,80	2,10	156°

D = Donator, A = Akzeptor. Standardabweichungen für d (D–A) 0,01 Å, d (D–H) und d (A...H) ca. 0,2 Å, \angle (D–A...H) ca. 10°.

Wo die Tabellenwerte fehlen, liess sich das entsprechende Wasserstoffatom im LS-Verfahren nicht verfeinern.

Atome C(17) und O(4) weichen signifikant auf die gleiche Seite der Ringebene ab: C(17) um 0,045 Å und O(4) um 0,021 Å. Die Bindungslängen im Ring (s. Fig. 1) deuten, trotz der ebenen Ringstruktur, auf ein schwach konjugiertes System hin. Die Acetoxygruppe ist ebenfalls flach und die LS-Ebene durch diese Gruppe enthält zusätzlich noch die Atome C(16) und C(15).

Der Ring des β -D-Glucopyranosids nimmt eine Sesselkonformation ein mit allen Substituenten in äquatorialer Stellung. Die mittlere Ringebene, definiert durch C(27), O(11), C(29), C(30), steht ungefähr senkrecht auf der mittleren A-Ringebene. Die Stellung des Zuckerringes gegenüber dem Steroidteil ist durch keine Wasserstoffbrücken oder nahe Kontakte stabilisiert. Im Kristall scheint die Molekel vielmehr durch ein Netz von *intermolekularen* Wasserstoffbrücken *via* die fünf Kristallwassermolekeln fixiert.

Alle endständigen Sauerstofffunktionen im Scillicyanosid sind an Wasserstoffbrücken mit Wassermolekeln beteiligt. Jede der vier OH-Funktionen im Glucopyranosid ist als H-Donator und Akzeptor an je zwei H-Brücken beteiligt; die drei Oxo-

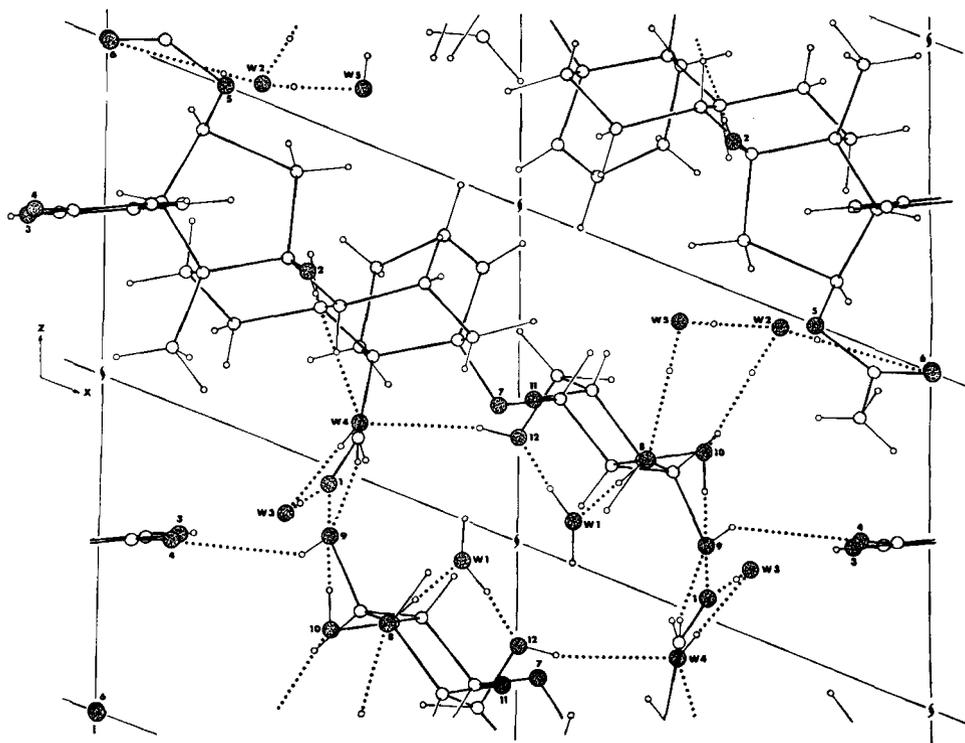


Fig. 4. Packungsdiagramm von Scillicyanosid

Punktierte Linien deuten Wasserstoffbrücken an. Die Wassermolekeln sind mit W1 bis W5 bezeichnet. Nur von W1 und W4 wurden die Wasserstoffpositionen beobachtet und verfeinert; für die übrigen wurden theoretisch mögliche Positionen angenommen auf der direkten Linien zwischen Donator und Akzeptor

○ = Kohlenstoff, ● = Sauerstoff, ◦ = Wasserstoff

gruppen in der Aldehyd-, Lacton- und Acetoxygruppe sind als Akzeptoren und die C(14)-Hydroxygruppe als Donator in je einer H-Brücke engagiert. Zehn der zwölf intermolekularen Wasserstoffbrücken gehen *via* Kristallwassermolekeln, und nur zwei bilden einen direkten Kontakt zwischen den Glykosidmolekeln. In Tabelle 4 sind alle Wasserstoffbrücken zusammengestellt und aus dem Packungsdiagramm (s. Fig. 4) ist deren Anordnung ersichtlich. Die Wasserstoffe der Wassermolekeln sind unterschiedlich gut definiert; für Wasser W4, das an insgesamt vier Wasserstoffbrücken beteiligt ist und für Wasser W1, waren die Wasserstoffe in der Differenz-Fourier-Synthese klar definiert. Für die anderen drei Kristallwassermolekeln waren die H-Positionen weder aus der Differenz-Fourier-Synthese klar ersichtlich, noch liessen sich theoretisch konstruierte Positionen im LS konvergent verfeinern. – Auffallend sind die durchwegs kurzen O–H-Bindungslängen in den Hydroxyfunktionen (0,5 bis 0,9 Å). Da jedoch die Parameter, insbesondere auch der Temperaturfaktor dieser Wasserstoffatome in der LS-Verfeinerung normal konvergierten (s. Tab. 2), ist wohl der Grund für diese scheinbare Verkürzung in einer starken thermischen Anisotropie der C–O–H-Schwingungen zu suchen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Lichti, P. Niklaus & A. von Warburg, *Helv.* 56, 2088 (1973).
 [2] H. Lichti, P. Niklaus & A. von Warburg, *Helv.* 56, 2083 (1973).
 [3] U. W. Arndt & D. C. Philips, *Acta Cryst.* 14, 807 (1961).
 [4] A. J. C. Wilson, *Nature* 150, 151 (1942).
 [5] G. Germain, P. Main & M. M. Woolfson, *Acta Cryst.* B26, 274 (1970).
 [6] J. Karle & I. L. Karle, *Acta Cryst.* 21, 849 (1966).
 [7] R. Huber, 'Crystallographic Computing', Munksgaard, Copenhagen, p. 96, 1969.
 [8] J. M. Bijvoet, A. F. Peederman & A. J. van Bommel, *Nature* 168, 271 (1951).
 [9] C. K. Johnson, ORNL-3794, Oak Ridge National Laboratory (1965).
 [10] I. Karle & J. Karle, *Acta Cryst.* B52, 434 (1969).
 [11] C. Altona in 'Conformational Analysis', p. 7, Ed. G. Chiurdoglu, Academic Press, New York 1971; H. P. Weber & E. Galantay, *Helv.* 55, 544 (1972).

227. Die Phloroglucide von neun *Dryopteris*-Arten aus Kenya sowie der *D. oligodonta* (Desv.) Pic.-Serm. und *D. "dilatata"* von den Canarischen Inseln

von C.-J. Widén^{a)}, R. B. Faden^{b)}, M. Lounasmaa^{c)}, G. Vida^{d)},
 J. v. Euw^{e)} und T. Reichstein^{e)}

^{a)} Dep. of Pharmacognosy, University of Helsinki, ^{b)} Dep. of Biology, Washington University, St. Louis, USA, ^{c)} State Inst. f. Techn. Research (VTT) Chemico-Technical Lab., SF-02150 Otaniemi, Finland, ^{d)} Research Institute of Botany, Group of Microevolution, Hungarian Acad. of Sciences, Budapest und ^{e)} Institut für Organ. Chemie, Universität, Basel.

(13. VI. 73)

Summary. Among the eight species of the fern genus *Dryopteris* which have been recorded from Kenya (East Africa), the group of *D. inaequalis*, *D. pentheri* and *D. schimperana* is regarded as critical. There is no agreement among experts as to whether *D. inaequalis* s. str. is restricted to South Africa and whether it should be separated specifically from *D. pentheri*.