

## 187. Die Kristallstruktur und absolute Konfiguration von Mikrolin

von **Hans Peter Weber** und **Trevor J. Petcher**

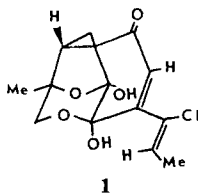
*Sandoz AG, Pharma-Departement, Chemische Forschung, Basel, Schweiz*

Herrn Prof. F. Prelog zum 70. Geburtstag gewidmet.

(5. V. 76)

**The Crystal Structure and Absolute Configuration of Mikrolin.** – *Summary.* The crystal structure and absolute configuration of mikrolin has been determined by X-ray diffraction. Crystals of mikrolin belong to space group  $P2_12_12_1$  with  $a = 17.867$ ,  $b = 7.947$ ,  $c = 9.824$  Å,  $Z = 4$ . The structure was solved by multi-solution method, and refined to  $R = 0.060$ . The anomalous scattering of  $\text{CuK}\alpha$ -radiation by chlorine was used to determine the absolute configuration of the molecule.

Die Konstitution und relative Konfiguration von Mikrolin (**1**) konnte durch chemische und spektroskopische Daten weitgehend aufgeklärt werden (s. vorangehende Mitteilung [1]). Ungesichert blieb bei diesen Ableitungen die postulierte (*Z*)-Geometrie der Doppelbindung in der Seitenkette sowie die unerwartete Teilstruktur der beiden Halbacetale in vicinaler Stellung; darüber hinaus war die absolute Konfiguration des Naturstoffes nicht bekannt. Zur eindeutigen Abklärung aller offenen Fragen wurde eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt, welche in der Folge die vorgeschlagene Struktur in allen Teilen bestätigte.



**1**

**Kristallographische Daten.** – Mikrolin (**1**),  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClO}_5$  (298), kristallisiert aus Essigester/Hexan, bildet farblose, orthorhombische Plättchen, Raumgruppe  $P2_12_12_1$ ,  $a = 17,867$  (4),  $b = 7,947$  (2),  $c = 9,824$  (3) Å,  $V = 1395$  Å<sup>3</sup>,  $D_c = 1,42$  g cm<sup>-3</sup>,  $Z = 4$ . Ein Kristall mit den approximativen Dimensionen  $0,2 \times 0,3 \times 0,06$  mm wurde auf einem Vierkreisdiffraktometer (CAD4-F, Enraf-Nonius) mit  $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung (Graphitmonochromator,  $\lambda = 1,54178$  Å) ausgemessen: 1209 unabhängige Reflexe im Bereich  $1,5^\circ \leq \theta \leq 60^\circ$  wurden erfasst nach dem  $(\omega-2\theta)$ -Messverfahren (Messbreite  $\Delta\omega = 0,8^\circ + 0,3 \tan\theta$ , 6000 Zählimpulse pro Reflex bei maximaler Messdauer von 120 s). Statistik und Korrektur der Messdaten auf absolute F-Werte [2] ergaben folgende Resultate: 1128 Reflexe mit  $I \geq 3\sigma(I)^1$ ,  $\bar{B} = 3,96$  Å<sup>2</sup>,  $\langle |E| \rangle = 0,856$ ,  $\langle |E^2 - 1| \rangle = 0,809$ ,  $\langle |E^2| \rangle = 1,001$ . Es wurde keine Absorptionskorrektur vorgenommen ( $\mu = 26,5$  cm<sup>-1</sup> für  $\text{CuK}\alpha$ ).

**Strukturanalyse und Verfeinerung.** – Die Lage der schwereren Atome der Struktur wurde durch Anwendung der «Multi-Solution»-Methode [3] bestimmt. Nach Verfeinerung dieser Atomstellen nach dem Prinzip der kleinsten Quadrate (LS) wurde eine Differenzelektronendichte berechnet, aus der alle Wasserstoffstellen gewonnen werden konnten.

Die endgültige LS-Verfeinerung unter Einschluss von 240 Atomparametern (Koordinaten für alle Atome, anisotrope Schwingungsparameter für C, O und Cl, isotrope für H), einem Maßstabsfaktor, einem isotropen Extinktionskoeffizienten [4], und unter Berücksichtigung des anomalen

<sup>1)</sup>  $\sigma(I) = \sqrt{P+B+0,02(P-B)}$ .

Streuungseffektes von Chlor (nach Bestimmung der absoluten Konfiguration, s.u.), führte zu einem  $R = 0,060$  für die 1128 signifikanten Strukturaktoren.

Ein vollständiger Ausdruck der Strukturfaktorrechnung sowie der Atomparameter inklusive Standardabweichungen kann auf speziellen Wunsch zugestellt werden. Die verwendeten Atomformfaktoren stammen aus den «International Tables for X-ray Crystallography» [5].

**Bestimmung der absoluten Konfiguration.** – Eine Anzahl Friedelsche Reflexpaare, für welche der theoretisch berechnete anomale Streueffekt des Chloratoms für  $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung besonders stark ist, wurden auf dem Diffraktometer nachgemessen. Die Resultate sind in *Tab. 1* zusammengestellt; die vollständige Übereinstimmung der Vorzeichen der berechneten  $\Delta F_c^2/F_c^2$  und der gemessenen  $\Delta I/I$ , und die recht gute quantitative Übereinstimmung dieser Werte ergaben eine zuverlässige Bestimmung der absoluten Konfiguration.

Ein zusätzlich durchgeführter R-Faktor-Quotienten-Test [6] führte zu einem ebenfalls überzeugenden Resultat: Die Strukturfaktorrechnung für die Molekel in der natürlichen absoluten Konfiguration führte zu einem  $R = 0,0602$ , die für die enantio-

Tabelle 1. Messungen der Friedelpaare (hkl) und  $(\overline{h}\overline{k}\overline{l})$ .  $\Delta I = I_{\text{hkl}} - I_{\overline{h}\overline{k}\overline{l}}$ ,  $F_c^2$  ist der berechnete, quadrierte Strukturfaktor,  $\Delta F_c^2$  ist der Unterschied zwischen  $F_c^2_{\text{hkl}}$  und  $F_c^2_{\overline{h}\overline{k}\overline{l}}$ . Die Standardabweichung für eine Einzelmessung liegt unter 4%

h	k	l	$I_{\text{hkl}}$	$I_{\overline{h}\overline{k}\overline{l}}$	$\Delta I/I_{\text{hkl}}$	$\Delta F_c^2/F_c^2$
5	1	1	6 754	9 191	-0,36	-0,24
2	1	2	11 209	9 575	+0,15	+0,17
4	1	2	10 976	12 263	-0,12	-0,13
5	1	2	3 324	3 543	-0,07	-0,62
6	1	2	7 262	6 442	+0,11	+0,13
7	1	2	8 097	6 924	+0,14	+0,15
6	1	3	6 538	8 316	-0,27	-0,29
1	1	4	6 571	6 943	-0,06	-0,13
2	1	4	7 656	5 503	+0,28	+0,35
8	1	4	5 391	6 528	-0,21	-0,24
6	1	5	6 764	5 765	+0,14	+0,23
5	1	6	7 607	6 796	+0,11	+0,12
6	1	6	6 744	5 164	+0,23	+0,27
7	1	6	1 199	1 384	-0,15	-0,26
8	1	6	3 252	4 123	-0,27	-0,30
8	2	1	5 302	6 462	-0,22	-0,22
7	2	1	3 955	2 869	+0,27	+0,15
5	2	2	4 326	6 077	-0,40	-0,73
7	2	2	6 235	7 273	-0,17	-0,17
8	2	2	7 478	6 598	+0,12	+0,19
5	2	3	8 080	9 374	-0,16	-0,17
2	2	3	7 639	6 423	+0,16	+0,23
1	2	3	9 695	11 160	-0,15	-0,19
1	2	4	7 865	7 056	+0,10	+0,11
7	2	4	6 452	7 697	-0,19	-0,17
8	2	4	5 577	6 334	-0,14	-0,14
5	2	5	7 023	5 902	+0,16	+0,16
4	2	5	5 672	4 731	+0,16	+0,18
3	2	5	6 522	7 414	-0,14	-0,26
2	2	6	5 113	3 868	+0,24	+0,46
4	2	6	4 817	5 002	-0,03	-0,21
5	2	6	8 041	6 952	+0,13	+0,15

mere Molekel zu  $R = 0,0704$ . Der theoretisch zu erwartende  $R$ -Quotient bei einer Signifikanzschwelle von 0,005 und 480 Freiheitsgraden ist  $R_{1,480, 0,005} = 1,007$ . Unser Wert von 1,169 (bei 1127 Freiheitsgraden!) stützt demnach unsere Hypothese über die natürliche absolute Konfiguration mit einer Wahrscheinlichkeit weit über 0,995.

Nach unserer Numerierung der Atome (siehe *Fig. 1*) sind den asymmetrischen C-Atomen in Mikrolin die Chiralitäten  $6R, 7S, 8S, 14R, 16R$  zuzuordnen.

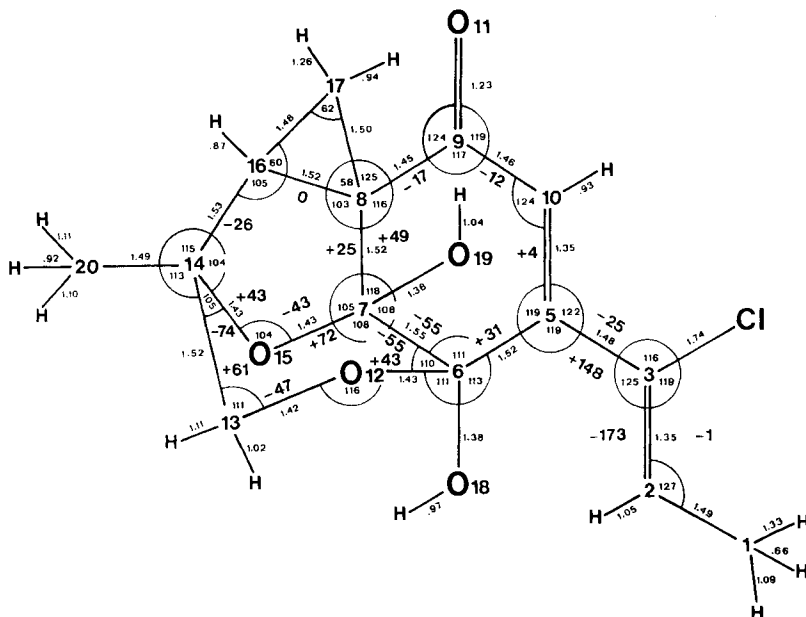


Fig.1. *Atomnumerierung und molekulare Parameter.* Standardabweichungen für Bindungslängen C–C und C–O liegen um 0,01 Å, für C–H um 0,1 Å; für Bindungswinkel um 0,6°; für Torsionswinkel um 1°

**Diskussion.** – Die Zellkoordinaten mit den LS-berechneten Standardabweichungen ( $\sigma_{LS}$ ) sind in *Tab. 2* zusammengestellt. Die mittleren  $\sigma_{LS}$  für die endocyclischen C-Atome liegen zwischen 0,004 und 0,005 Å, während die der (exocyclischen) C-Atome in der Seitenkette bei 0,007 Å liegen, was wohl auf stärkeres Schwingen dieser Atome im Verhältnis zu den Atomen des Ringsystems zurückzuführen ist. Dasselbe zeigt sich auch in den  $\sigma_{LS}$  der H-Atome, die bei den endocyclischen H um 0,06 Å liegen, bei denen in der Seitenkette bei *ca.* 0,10 Å. Auffallend gut lokalisiert sind die zwei Hydroxyl-Wasserstoffatome, was bei der Lagebestimmung der Wasserstoffbrücken entscheidend war (s.u.).

In *Fig. 1* sind die Atomnumerierung und die wichtigsten molekularen Parameter angegeben. Eine stereoskopische Ansicht (*Fig. 2*) vermittelt einen Eindruck über die Konformation der Molekel und zeigt die Schwingungsellipsoide der Atome.

Die Bindungslängen im Fragment C(2)=C(3)–C(5)=C(10) und die Torsionswinkel um C(3)–C(5) (s. *Fig. 1*) zeigen, dass die beiden benachbarten Doppelbindungen nur schwach konjugiert sind. Der Cyclohexenonring hat eine deformierte Halbsesselkonformation und der überbrückte Tetrahydrodioxanring ist in Sesselkonformation.

Tabelle 2. Zellkoordinaten. Die Werte für C-, O- und Cl-Atome sind mit  $10^5$  multipliziert, diejenigen für die H-Atome mit  $10^4$ . In Klammern sind die LS-errechneten Standardabweichungen.

C(1)	93 375 (34)	62 265 (93)	88 117 (87)
C(2)	88 066 (41)	76 649 (80)	87 048 (61)
C(3)	89 628 (30)	92 960 (71)	89 472 (48)
Cl(4)	98 621 (8)	98 628 (24)	94 589 (19)
C(5)	84 000 (24)	106 553 (57)	89 768 (44)
C(6)	76 818 (25)	104 477 (59)	81 598 (43)
C(7)	73 434 (22)	121 823 (60)	77 895 (46)
C(8)	72 375 (24)	131 793 (54)	91 042 (46)
C(9)	78 777 (28)	132 490 (58)	100 082 (48)
C(10)	84 701 (25)	120 060 (63)	97 946 (53)
O(11)	79 474 (21)	142 741 (51)	109 416 (39)
O(12)	72 015 (17)	95 886 (37)	91 009 (29)
C(13)	64 244 (27)	96 597 (67)	88 107 (57)
C(14)	61 761 (29)	114 497 (67)	84 715 (52)
O(15)	65 944 (16)	119 008 (43)	72 888 (31)
C(16)	64 486 (24)	126 911 (64)	95 539 (48)
C(17)	66 085 (28)	144 220 (67)	90 943 (53)
O(18)	77 811 (18)	95 083 (45)	69 902 (30)
O(19)	77 854 (19)	128 819 (43)	67 872 (31)
C(20)	53 608 (28)	115 649 (83)	81 498 (66)
H(11)	10 008 (57)	6 105 (99)	8 229 (99)
H(12)	9 505 (51)	6 477 (99)	9 373 (95)
H(13)	9 194 (38)	4 966 (99)	8 466 (92)
H(2)	8 267 (33)	7 189 (98)	8 521 (79)
H(10)	8 913 (22)	12 123 (51)	10 291 (44)
H(131)	6 212 (29)	8 912 (86)	7 938 (64)
H(132)	6 190 (25)	9 346 (67)	9 724 (52)
H(16)	6 334 (20)	12 480 (51)	10 393 (40)
H(171)	6 346 (28)	14 430 (95)	7 903 (72)
H(172)	6 595 (31)	15 205 (74)	9 806 (68)
H(18)	7 855 (29)	10 077 (69)	6 042 (61)
H(19)	7 415 (28)	13 738 (87)	6 566 (58)
H(201)	4 882 (37)	11 326 (99)	8 847 (75)
H(202)	5 168 (36)	12 599 (94)	7 907 (78)
H(203)	5 227 (35)	10 708 (99)	7 307 (96)

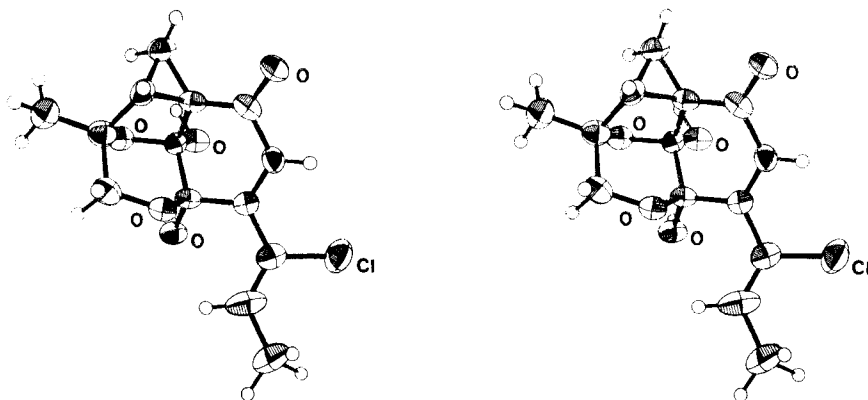


Fig. 2. Stereoskopische Projektion der Molekel mit den 50%-Wahrscheinlichkeitsellipsoiden für die anisotrope Schwingung der schweren Atome. Für die H-Atome wurden einheitliche isotrope Temperaturfaktoren von  $1 \text{ \AA}^2$  angenommen

Der Fünfring ist in beinahe idealer Halbsesselkonformation, wobei der anellierte Dreiring die drei Bindungen C(14)–C(16)–C(8)–C(7) in eine Ebene zwingt.

In Fig. 3 ist die Packung der Molekeln im Kristallverband dargestellt und die beiden *intermolekularen* Wasserstoffbrücken eingezeichnet (s. auch Tab. 3), welche in einem zweidimensionalen Netz (senkrecht zu *a*) die Molekeln miteinander verbindet. Eine dritte, *intramolekulare* Wasserstoffbrücke wäre möglich zwischen den beiden Hydroxygruppen in vicinaler Stellung (O(18) ... O(19) = 2,69 Å). Die Geometrie dieser Wasserstoffbrücke mit einem (O–H ... O)-Winkel von 105° und einer Distanz H ... O(19) von 2,35 Å erscheint uns aber etwas zu ungewöhnlich, um hier eine gegabelte Wasserstoffbrücke zu postulieren. Im weiteren sind keine aussergewöhnlich kurzen interatomaren Abstände zu erwähnen.

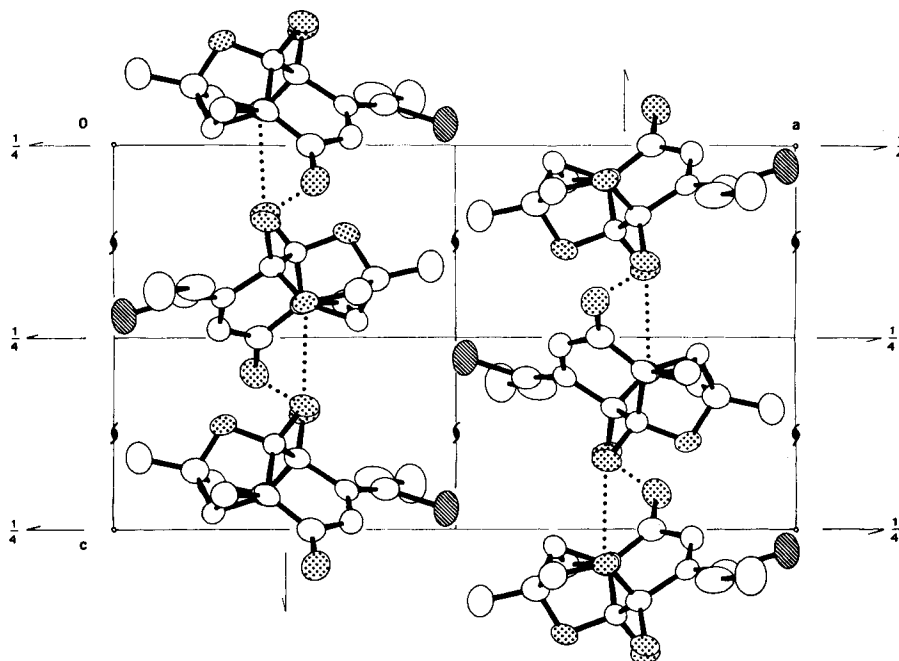


Fig. 3. Packungsdiagramm in Richtung der *b*-Achse. Wasserstoffbrücken sind mit punktierten Linien eingezeichnet

Tabelle 3. Wasserstoffbrücken. D = Donator, A = Akzeptor

D	A	$d_{DA}$	$d_{D-H}$	$d_{H...A}$	(D–H ... A)
O(18)–H ... O(12)	$3/2 - x, 2 - y - , 1/2 + Z$	2,93 Å	1,04 Å	1,93 Å	178°
O(19)–H ... O(11)	$3/2 - x, y, -1/2 + Z$	2,74 Å	0,97 Å	1,81 Å	177°

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Bollinger & T. Zardin-Tartaglia, *Helv.* 59, 1809 (1976).
- [2] A. J. C. Wilson, *Nature* 150, 151 (1942).
- [3] G. Germain & J. J. Woolfson, *Acta crystallogr.* B24, 91 (1968).
- [4] P. Coppens & W. C. Hamilton, *Acta crystallogr.* A26, 71 (1970).
- [5] International Tables for X-ray Crystallography, Vol. III, p. 202, Kynoch Press, London 1962.
- [6] W. C. Hamilton, *Acta crystallogr.* 18, 502 (1965).