

Die Kristall- und Molekülstruktur von Arteglasin A, 8 α -Acetoxy-3,4-epoxy-4 ξ -guaia-1(10),11(13)-dieno-6 α ,12-lacton

VON H. W. SCHMALLE, K. H. KLASKA UND O. JARCHOW

*Mineralogisch-Petrographisches Institut der Universität Hamburg, D-2 Hamburg 13,
Grindelallee 48, Deutschland (BRD)*

(Eingegangen am 28. Juni 1976; angenommen am 10. Januar 1977)

$C_{17}H_{20}O_5$ crystallizes in the orthorhombic space group $P2_12_12$, with $a = 9.658$ (4), $b = 19.884$ (5), $c = 8.575$ (3) Å, $Z = 4$, $D_x = 1.225$ g cm $^{-3}$, $M_r = 304.3$. The structure of this sesquiterpene-lactone of the guaianolide type has been determined at room temperature by three-dimensional X-ray analysis with the tangent refinement procedure. The full-matrix least-squares refinement of 278 variables resulted in a final R of 0.058. The lactone ring is 6,7-*trans*-fused to the cycloheptene ring system, which exists in a chair conformation. The planes of the 3,4-epoxy group and cyclopentane ring system are nearly perpendicular to each other.

Einführung

Arteglasin A ist ein von Lee, Matsueda & Geissman (1971) in *Artemisia douglasiana* Bess., einer amerikanischen Beifussart, gefundenes Sesquiterpenlacton. Schulz, Hausen, Wallhöfer & Schmidt-Löffler (1975) gelang die Anreicherung und dünnschichtchromatographische Trennung einiger Allergene aus *Chrysanthemum indicum* L. Von zwölf Substanzen zeigten acht bei sensibilisierten Meerschweinchen allergische Hautreaktionen. Das am stärksten wirksame Kontaktallergen wurde mittels IR-spektroskopischer Untersuchung und Röntgenstrukturanalyse als Arteglasin A identifiziert (Hausen, Schulz, Jarchow, Klaska & Schmalle, 1975). Chemisch verwandt damit sind das von Chien, Cheng & Tseng (1963) in *Chrysanthemum indicum* L. entdeckte Yeyuhua-lacton sowie das von Osawa, Suzuki, Tamura, Ohashi & Sasada (1973) in *Chrysanthemum morifolium* Ram. gefundene Sesquiterpenlacton Chlorochrymorin.

Von der untersuchten Substanz wurden die funktionellen Gruppen α -Methylen- γ -lacton und Acetat IR-spektroskopisch (Hausen *et al.*, 1975) nachgewiesen. Da nur 8,5 mg Substanz insgesamt zur Verfügung standen, bot sich die Röntgenstrukturanalyse als Methode zur endgültigen Identifizierung der chemischen Zusammensetzung, die zu Beginn mit $C_{16}H_{19}O_4$ geschätzt wurde, an. Das Untersuchungsmaterial wurde freundlicherweise von Dr B. M. Hausen von der Allergologischen Abteilung der Universitäts-Hautklinik in Hamburg-Eppendorf zur Verfügung gestellt.

Raumgruppe und Gitterkonstanten wurden mit Hilfe von Schwenk-, Weissenberg- und Präzessionsaufnahmen bei 25 °C mit Cu $K\alpha$ -Strahlung bestimmt. Für alle Messungen stand nur ein einziger gut ausgebildeter, farbloser Kristall zur Verfügung, der in Richtung c gestreckte Prismen zeigte und die Ausmasse $0,12 \times 0,26 \times 0,43$ mm besass. Die Lauegruppe mmm und die

systematisch ausgelöschten Reflexe der Stäbe $h00$ und $0k0$ mit den Auslöschungsregeln $h = 2n - 1$ und $k = 2n - 1$ führten eindeutig zur Raumgruppe $P2_12_12$. Die Gitterkonstanten wurden bei Verwendung von Cu $K\alpha$ -Strahlung aus Messungen am AED (Fa. Siemens) gewonnen, wobei für die Auswertung ein Programm von Eck (1968) verwandt wurde. Mit dem gleichen Gerät und unter Verwendung von Cu $K\alpha$ -Strahlung wurden 1437 unabhängige Reflexe vermessen und nach einem Datenreduktionsprogramm von Eck (1970) in Strukturamplituden umgewandelt. Von diesen entsprachen 1311 dem Signifikanzkriterium $I > 3,0\sigma(I)$; σ ist die jeweilige Standardabweichung der Messung. Eine Absorptionskorrektur wurde nicht vorgenommen, da sich das Kristallvolumen verringerte, wie sich erst im Verlaufe der Messung herausstellte. Anhand der Kontrollreflexe liess sich feststellen, dass während der gesamten Messzeit ca 30% an mittlerer Intensität verloren gingen, was beim Angleich berücksichtigt wurde.

Die Strukturbestimmung wurde mit dem Programm *MULTAN* (Version 1974) von Declercq, Germain, Main & Woolfson (1973) auf direktem Wege durchgeführt, wobei 220 normalisierte Strukturamplituden mit $|E| > 1,41$ verwandt wurden (Begrenzung der Tripelprodukte auf 2000). Von insgesamt 32 Lösungsvorschlägen wurden von *MULTAN* drei mit angenähert gleichen Phasen als die wahrscheinlich besten bewertet. Der Phasensatz mit der besten Konsistenz ergab eine Elektronendichteverteilung von 24 Maxima. Aufgrund von Abstands- und Winkelrechnungen konnten eine Epoxygruppe, ein α -Methylen- γ -lactonring sowie ein Acetatrest mit insgesamt fünf O-Atomen identifiziert werden. Zweifelhafte Atomlagen wurden durch Verfeinerung ihrer Besetzungswahrscheinlichkeit im nachfolgenden Gauss'schen Ausgleichsverfahren entweder bestätigt oder eliminiert.

Die Strukturverfeinerung der 17 C- und 5 O-Atomlagen erfolgte mit dem Programm *ORXFLS* von Busing (1971) unter Verwendung der Atomstreuernkurven für C-, O- und H-Atome aus den *International Tables for X-ray Crystallography* (1968). Die zunächst mit isotropen Temperaturfaktoren durchgeführte Verfeinerung konvergierte nach vier Zyklen bei einem R_1 -Wert von 0,149; $R_1 = \Sigma|F_o| - |F_c|/\Sigma|F_o|$, Gewichte $W = 1/\sigma^2$. Die Einführung anisotroper Temperaturfaktoren und die Verfeinerung ihrer Koeffizienten senkte den R_1 -Wert auf 0,093. Die daraus berechnete Differenz-Fouriersynthese, durchgeführt mit 1311 Strukturfaktoren, lieferte Koordinatenwerte für alle 20 nach chemischen Gesichtspunkten zu erwartenden H-Atomlagen, von denen nur die end-

ständigen Methylwasserstoffe an der Acetatgruppe besonders schlecht aufgelöst waren. 443 Reflexe, entsprechend $\theta \leq 35^\circ$, wurden zur Verfeinerung der H-Atomparameter verwendet, wobei die isotropen Temperaturfaktoren mit $B = 3,0 \text{ \AA}^2$ festgesetzt wurden. Nach sechs Zyklen waren die Parameteränderungen 5–10 mal kleiner als die zugehörigen Standardabweichungen, der R_1 -Wert lag bei 0,065. Den Abschluss der Verfeinerung bildeten vier weitere Zyklen unter Verwendung aller signifikanten F_o -Werte, wobei für die Schweratome anisotrope, für die H-Atome isotrope Temperaturfaktoren zugrundegelegt wurden. In den beiden letzten Zyklen wurden die Temperaturfaktoren der H-Atome zur Kontrolle isotrop mit verfeinert, dabei zeigten die an C(15) und C(17) gebundenen Methylwasserstoffe recht hohe Werte.

Tabelle 1. *Positionsparameter* ($\times 10^4$) *der Schweratome von Arteglasin A mit ihren in Klammern gesetzten Standardabweichungen*

	x	y	z
O(1)	8 (4)	3377 (2)	-782 (5)
O(2)	7322 (3)	2951 (1)	3217 (4)
O(3)	6070 (4)	2990 (2)	5405 (5)
O(4)	8282 (4)	670 (1)	3628 (4)
O(5)	7417 (7)	-166 (2)	2247 (8)
C(1)	8897 (5)	2142 (2)	-341 (6)
C(2)	8451 (6)	2519 (3)	-1790 (7)
C(3)	8620 (6)	3242 (3)	-1366 (7)
C(4)	8864 (5)	3321 (2)	311 (7)
C(5)	8921 (5)	2620 (2)	1058 (6)
C(6)	7683 (5)	2426 (2)	2064 (6)
C(7)	7905 (5)	1813 (2)	3132 (5)
C(8)	8062 (5)	1136 (2)	2332 (6)
C(9)	9359 (6)	1128 (3)	1286 (7)
C(10)	9075 (6)	1478 (2)	-251 (6)
C(11)	6744 (5)	1919 (2)	4259 (6)
C(12)	6629 (5)	2657 (2)	4396 (6)
C(13)	5873 (8)	1517 (3)	4977 (8)
C(14)	8562 (8)	3955 (3)	1193 (9)
C(15)	8908 (11)	1028 (4)	-1658 (9)
C(16)	7864 (7)	38 (3)	3446 (7)
C(17)	8025 (12)	-368 (4)	4885 (12)

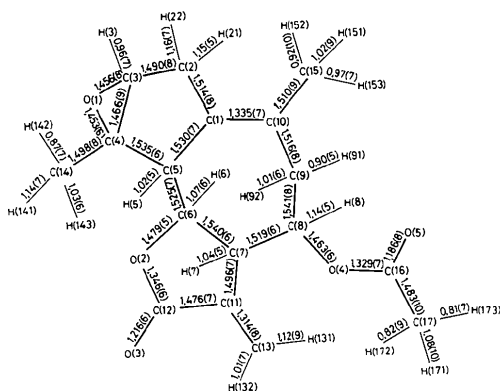


Fig. 1. Bindungslängen (\AA) in Arteglasin A.

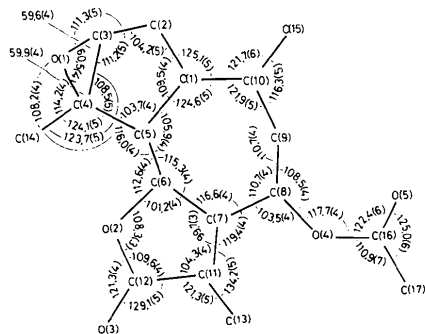


Fig. 2. Bindungswinkel ($^\circ$) in Arteglasin A. Die H-Atome sind nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse der Verfeinerung, die bei einem R -Wert von 0,058 konvergierte, sind in Tabelle 1 aufgeführt.*

Diskussion

Das in Projektion auf die Ebene (100) dargestellte Molekül in Fig. 1 und 2 zeigt die Atomnumerierung gemäss den Nomenklaturregeln (vgl. mit dem systematischen Namen im Titel) sowie die errechneten Bindungslängen und -winkel [mittels des Programms *ORFFE* von Busing, Martin & Levy (1964)] mit den Standardabweichungen in Klammern. Das *ORTEP*-Stereobild (Johnson, 1965) in Fig. 3 lässt die Schwingungsellipsoide entsprechend einer 65% Aufenthaltswahrscheinlichkeit der Schweratome erkennen und vermittelt einen guten Eindruck über die Lage

* Die Liste der Strukturfaktoren, die Ortsparameter und isotropen Temperaturfaktoren der H-Atome sowie die Koeffizienten der anisotropen Temperaturfaktoren für die Schweratome sind bei der British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 32415: 10 pp.) hinterlegt. Kopien sind erhältlich durch: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1HZ, England.

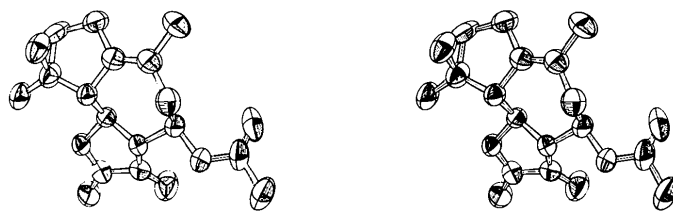


Fig. 3. ORTEP-Stereobild (Johnson, 1965) von Arteglasin A.

Tabelle 2. Abstände der Atomschwerpunkte von den 'besten' Ebenen (Å)

Von den Atomen ohne * wurden lediglich die Abstände zu den Ebenen gerechnet.

	I	II	III	IV	V	VI	VII
O(1)				0,00*			
O(2)	-0,253			-0,674		-0,055*	
O(3)				-0,547		0,360	
O(4)	0,006*				0,046*	0,346	
O(5)					0,008*		
C(1)			-0,024*				0,013*
C(2)			-0,206	-1,354			-0,006*
C(3)			0,019*	0,00*			0,251
C(4)			0,054*	0,00*			0,154
C(5)		0,012*	-0,098*	-1,430			-0,128
C(6)	0,007*	-0,014*				-0,595	
C(7)	-0,008*					0,048*	
C(8)	-0,005*	0,014*			-0,035*	-0,462	
C(9)		-0,012*	0,049*				-0,155
C(10)			0,027*				-0,013*
C(11)						-0,079*	
C(12)						0,086*	
C(13)						-0,356	
C(14)			-0,242				-0,144
C(15)			-0,028*				0,006*
C(16)					0,009*	-0,193	
C(17)					-0,027*		
H(21)			-1,280				-1,041
H(22)			0,633				0,883
H(3)			-0,157	0,764			0,174
H(5)		0,938	0,664				0,559
H(6)		-0,969					
H(7)	0,899				-0,023		
H(8)		-1,012			-0,724		
H(91)		-0,046					
H(92)		0,886					

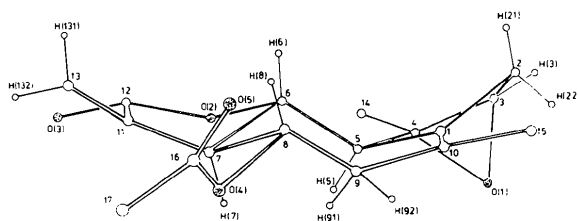


Fig. 4. Darstellung des Moleküls von Arteglasin A in der Projektion entlang b.

der einzelnen Ringatome. Das Sesquiterpenlacton-Molekül von Arteglasin A besteht aus dem Cyclohepten-, dem Cyclopentan- und dem Lactonring. Eine Epoxygruppe ist mit O(1), C(3) und C(4) Teil des

Cyclopentanringes. Zur Konformationsbeschreibung des Moleküls wurden Kleinste-Quadrate-Ebenen und Torsionswinkel mit Hilfe des Programms *SHELX* (Sheldrick, 1972) gerechnet. In Tabelle 2 sind die Abstände einiger Atome von den Ebenen I bis VII aufgeführt. Mit * versehene Werte gehören zu Atomlagen, die für die Bestimmung der Ebenengleichung herangezogen wurden. Fig. 4 zeigt das Molekül in der Projektion auf die Ebene (010). Darin werden die Stellungen der wichtigsten H-Atome berücksichtigt, die Lage der einzelnen Ebenen zueinander verdeutlicht und die gewellte Form des gesamten Moleküls dargestellt.

Weitere Aussagen zur Konformation enthält die Fig. 5, die eine Reihe Torsionswinkel in Newman-Projektion wiedergibt.

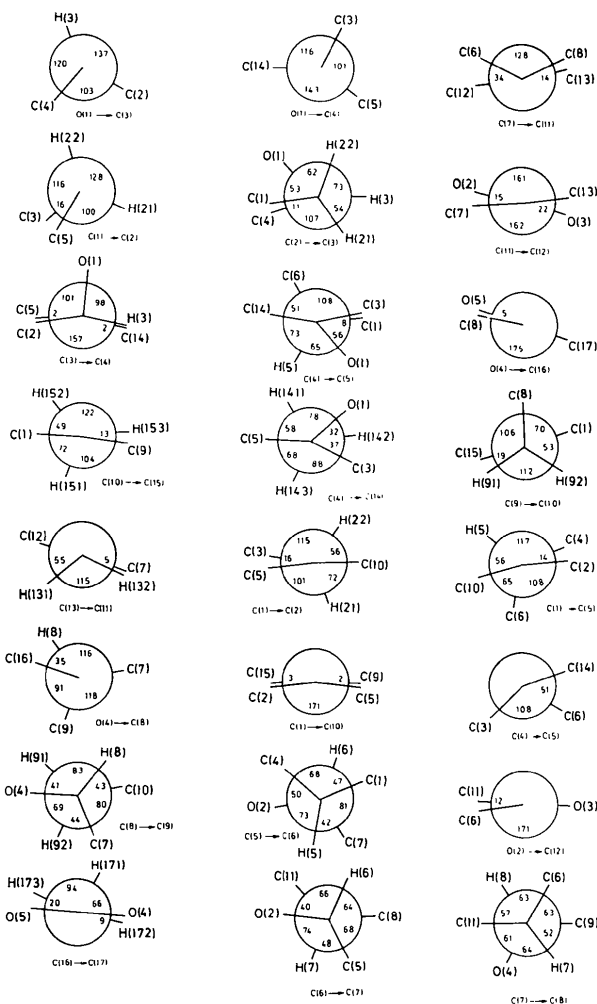


Fig. 5. Newman-Projektionen einiger Torsionswinkel von Arteglasin A.

Der Cycloheptenring, C(5) bis C(10), mit seiner C(1)=C(10)-Doppelbindung ist eindeutig als Sesselform beschreibbar, bestehend aus den Ebenen I bis III. Der Cyclopentanring ist der Einfachheit halber mit in Ebene III enthalten, er zeigt eine eindeutige Tendenz zur Briefumschlagform mit der geringfügigen Abweichung des Atoms C(2) um 0,21 Å von der Ebene. Ebenfalls eine Briefumschlagform weist der Lactonring auf; hier weicht Atom C(6) mit 0,59 Å merklich von der Ebene VI ab. Die Epoxygruppe bildet die Ebene IV, die annähernd senkrecht auf der Ebene des Cyclopentanringes bzw. der Ebene III des Cycloheptenringes steht. Eine weitere Ebene wird von der Acetatgruppe (V) gebildet. Die Ebengleichungen sowie die wichtigsten Winkel zwischen den Ebenen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

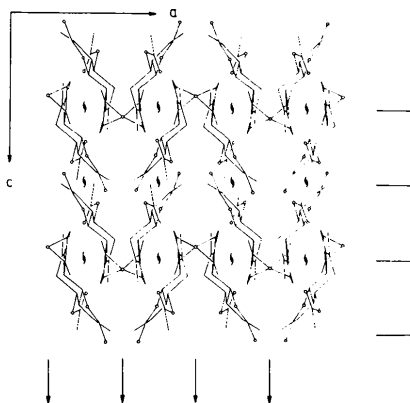


Fig. 6. Molekulpackung von Arteglasin A, Projektion der Struktur entlang b.

Tabelle 3. Die Ebengleichungen und die wichtigsten Winkel zwischen den Ebenen

Die im folgenden gezeigten Ebenengleichungen genügen der Form $PX + QY + RZ = S$ in einem Å-normierten orthogonalen Bezugssystem, dessen Achsen X , Y und Z parallel zu den entsprechenden Achsen der Elementarzelle liegen. $\langle \Sigma \rangle$ ist die mittlere Abweichung der *-Atome in Tabelle 2 von der Ebene.

Ebene	Parameter der Ebenengleichungen				Standardabweichung $\langle \Sigma \rangle$
	P	Q	R	$S(\text{Å})$	
I	0,9882	0,1399	-0,0620	7,890	0,007 Å
II	0,5634	0,1423	0,8138	6,321	0,013
III	0,9859	0,0812	-0,1462	8,883	0,050
IV	-0,1677	0,9825	-0,0806	5,031	0,0
V	0,9264	-0,2313	-0,2972	6,131	0,029
VI	0,7223	0,1122	0,6824	7,703	0,069
VII	0,9620	0,1304	-0,2399	8,878	0,010

Winkel zwischen den Ebenen

I-II	121,8°	II-III	116,6°
I-V	154,4	III-IV	85,8
I-VI	133,4	IV-VII	89,2
II-V	104,3		

Die Bindungsabstände und -winkel der O- und C-Atome stimmen gut innerhalb der Fehlergrenzen mit den erwarteten Werten und denen in den entsprechenden Gruppen vergleichbarer Substanzen überein, z.B. Axivalin-Hydrat (Anderson, McEwen & Herz, 1973) und Chlorochrymorin (Osawa *et al.*, 1973); vergleiche auch mit Fig. 1 und 2. Lediglich der Abstand C(7)–C(11) im Lactonring ist bei Arteglasin A mit 1,50 um 0,02 Å kürzer, der Winkel C(7)–C(11)–C(13) mit 134 um 5° grösser als in Axivalin-Hydrat.

Die Kristallstruktur von Arteglasin A besteht aus locker gepackten Schichten von Molekülen, die in der Hauptsache durch van-der-Waals'sche Kräfte zusammengehalten werden. Fig. 6 täuscht eine relativ dichte Packung vor, jedoch ist zu berücksichtigen, dass jedes zweite Molekül durch die 2₁-Achse in Richtung **b** um *b*/2 verschoben ist, wodurch sich das für diese Raumgruppe charakteristische lose Packungsprinzip der Moleküle ergibt (Kitaigorodsky, 1961).

Die Autoren danken Herrn Dr Adiwidjaja für die Vermessung des Kristalls am AED und den Mitarbeitern Frl. Cornelisen, Frau Metz, Frau Mertig und Herrn Vogel für ihre Unterstützung. Den Mitarbeitern des Rechenzentrums der Universität und den Mitarbeitern des Rechenzentrums am Deutschen Elektronensynchrotron (DESY) danken wir für die Durchführung der Rechnungen.

Literatur

- ANDERSON, G. D., MCEWEN, R. S. & HERZ, W. (1973). *Acta Cryst.* **B29**, 2783–2789.
- BUSING, W. R. (1971). *Acta Cryst.* **A27**, 683–684.
- BUSING, W. R., MARTIN, K. O. & LEVY, H. A. (1964). *ORFFE*. Report ORNL-TM-306. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- CHIEN, M. K., CHENG, C. T. & TSENG, K. F. (1963). *Yao Hsueh Hsueh Pao*, **10** (3), 129–134.
- DECLERCQ, J. P., GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1973). *Acta Cryst.* **A29**, 231–234.
- ECK, J. (1968). *AGLSQ*, ein Programm zur Verfeinerung der Gitterkonstanten, unveröffentlicht. Univ. Hamburg.
- ECK, J. (1970). *NAWAR*, ein Auswertprogramm für die Fünf-Wertmessung, unveröffentlicht. Univ. Hamburg.
- HAUSEN, B. M., SCHULZ, K. H., JARCHOW, O. H., KLASKA, K. H. & SCHMALLE, H. W. (1975). *Naturwissenschaften*, **62**, 585.
- International Tables for X-ray Crystallography* (1968). Bd. III, S. 202. Birmingham: Kynoch Press.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794, revised. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- KITAIGORODSKY, A. J. (1961). *Organic Chemical Crystallography*. New York: Consultants Bureau.
- LEE, K. H., MATSUEDA, S. & GEISSMAN, A. T. (1971). *Phytochemistry*, **10**, 405–410.
- OSAWA, T., SUZUKI, A., TAMURA, S., OHASHI, Y. & SASADA, Y. (1973). *Tetrahedron Lett.* **51**, 5135–5138.
- SCHULZ, K. H., HAUSEN, B. M., WALLHÖFER, L. & SCHMIDT-LÖFFLER, P. (1975). *Arch. Derm. Forsch.* **251**, 235–244.
- SHELDRIK, G. M. (1972). *SHELX*, Programme für die Kristallstrukturbestimmung, 4. Aufl. (Version 1974). Cambridge, England.