

ABSOLUTE KONFIGURATION VON MALKANGUNIOL, EINEM SESQUITERPENTETROL AUS  
CELASTRUS PANICULATUS WILLD. \*)

Hermann Lotter, Reimar Brüning und Hildebert Wagner

Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München  
D-8000 München 2, Karlstraße 29 (BRD)

Die für die Celastraceenfamilie typischen Sesquiterpenpolyester und Esteralkaloide leiten sich von Polyalkoholen der Dihydro- $\beta$ -Agarofuranreihe ab<sup>1,2)</sup>. Die absolute Konfiguration dieses trizyklischen Systems als 3 R-(3a, 5a, 9a, 9aa)-oktahydro-2,2,5a,9-tetramethyl-2H-3,9a-Methano-1-benzoxepin \*\*) ist durch stereoselektive Synthese gesichert<sup>3,4)</sup>. Von allen aus Celastraceenarten isolierten Verbindungen dieser Stoffklasse sind bisher nur einige einer Röntgenstrukturanalyse unterzogen worden<sup>5-9)</sup>. Die absolute Konfiguration ist bisher nur für Bromoacetylneovonin<sup>8)</sup> und Celorbicol-p-Bromobenzoat<sup>9)</sup> ermittelt worden. In beiden Fällen erwies sie sich mit der des  $\beta$ -Dihydroagarofurans als identisch. Für die Kenntnis biosynthetischer und chemotaxonomischer Zusammenhänge ist es von Wichtigkeit, ob innerhalb der Celastraceen nur diese Konfiguration gebildet wird. Da darüberhinaus bei einer Reihe von Verbindungen dieses Typs noch Unklarheiten über die räumliche Anordnung der Alkohol- bzw. Esterfunktionen am Grundgerüst bestehen, haben wir röntgenstrukturanalytische Untersuchungen an dem erstmals von Den Hertog isolierten Malkanguniol<sup>10)</sup> und an dem von uns gewonnenen Malkangunin<sup>11)</sup> durchgeführt. Im folgenden berichten wir über die absolute Konfiguration des Malkanguniols (Abb. 1).

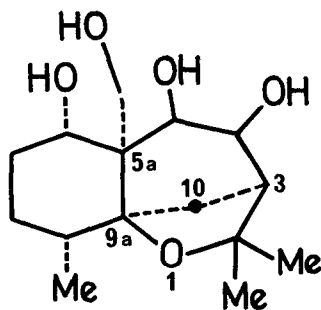


Abb. 1

Malkanguniol aus *Celastrus paniculatus*

\*) 7. Mitteilung über Celastraceen-Inhaltsstoffe

\*\*) Die hier angegebene Numerierung entspricht der des 2 H-Methanobenzoxepins in Chem. Abstr. Index Guide 81, 314 GC (1974). Gebräuchlicher ist eine vom epi-Eudesman abgeleitete Schreibweise<sup>1)</sup>.

Sie wurde erstmals in dieser Stoffklasse mittels der Leichtatommethode bestimmt. Malkanguniol bildet die Hauptkomponente eines Sesquiterpenalkoholgemisches, das bei der alkalischen Hydrolyse der Nicht-Lipidfraktion aus dem Samenöl von *Celastrus paniculatus* Willd. (= Malanguniol) erhalten wird<sup>11)</sup>. Es kristallisiert aus Äther in farblos durchsichtigen Plättchen der Größe 0.8 x 0.25 x 0.1 mm und liegt in der orthorhombischen Raumgruppe  $P 2_1 2_1 2_1$  vor; die Zellkonstanten sind  $a = 17.22 \text{ \AA}$ ,  $b = 13.03 \text{ \AA}$ ,  $c = 6.36 \text{ \AA}$ . Die Dichte wurde mit der Schwebemethode in  $\text{KJ}/\text{H}_2\text{O}$ -Lösung zu  $1.34 \text{ g}/\text{cm}^3$  bestimmt und ergab vier Moleküle in der Elementarzelle. Auf einem Siemens-Diffraktometer wurden mit Cu  $\text{K}\alpha$ -Strahlung 1439 unabhängige Reflexe bis zu einem Winkel von  $65^\circ$  gemessen, wovon 61 nicht beobachtet waren ( $\theta/2\theta$ -Abtastung, scan-Breite  $\pm 0.9^\circ$ , 5-Wertmessung) und mit Wilson-Statistik skaliert.

Zunächst wurde die relative Struktur bestimmt. Die Röntgenstrukturanalyse gelang mit Hilfe von direkten Methoden unter Verwendung des Programmsystems MULTAN 74<sup>12)</sup>. Neben drei vorgegebenen Startreflexen für die Wahl des Ursprungs und zur Festlegung der enantiomorphen Struktur wurden drei weitere allgemeine Reflexe ausgewählt und deren Phasen permutiert. Damit konnten für die 200 höchsten E's 64 mögliche Phasensätze aufgestellt werden. Für die beste Lösung auf Grund des Kriteriums der "combined figure of merit" wurde eine E map gerechnet. Diese zeigte bereits die vollständige Struktur ohne Wasserstoffe (Abb. 2). Sie ist zur richtigen enantiomer, wie später gezeigt wird. In drei isotropen und zwei anisotropen Verfeinerungszyklen konvergierte der R-Faktor bei 9.4%. In anschließenden Differenzfouriersynthesen wurden die Lagen aller Wasserstoffatome bestimmt und die Positionen sowie die individuellen isotropen Temperaturfaktoren der H-Atome in einem Verfeinerungszyklus angepaßt. Dies führte zum endgültigen R-Faktor von 8.6%.

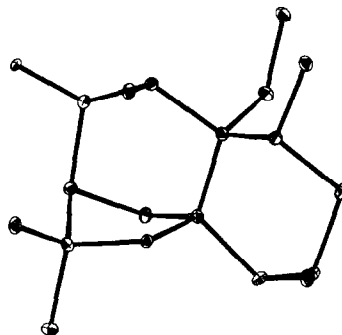


Abb. 2

Relative Struktur des Malkanguniols

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration ohne Herstellung eines Derivates durch Vermessung des geringen anomalen Streuanteils der Leichtatome folgt einem von D.W. Engel<sup>13)</sup> beschriebenen Verfahren. Dazu mussten die Bijvoet-Differenzen von einigen Reflexen äußerst genau vermessen werden. Zunächst wurde für die gefundene relative Struktur eine FC-Rechnung durchgeführt und die "Dispersion ratio" der beiden möglichen Enantiomere bestimmt. Die 20 Reflexe mit den größten Bijvoet-Differenzen wurden selektiert. Die äußerst geringen Differen-

zen der Bijvoet-Paare mussten durch wiederholte alternierende Messungen bestimmt und mit den theoretisch ermittelten Werten verglichen werden. Man vergleicht dabei jeweils die Quotienten  $Q_{hkl} = F_{hkl}/F_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}}$ . Hieraus lässt sich dann eine Entscheidung zugunsten eines der beiden Enantiomere fällen. Um zu gewährleisten, daß etwaige gemessene Unterschiede zwischen  $F_{hkl}$  und  $F_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}}$  nicht von Absorptionseffekten herrühren, wurden die gleichen Messungen auch an Absorptionenachbarreflexen wiederholt. Diese Reflexe unterscheiden sich in ihren Miller-Indizes hkl nur in einem Index um  $\pm 1$ , sodaß die gestreuten Strahlen einen gleichen Absorptionsweg im Kristall aufweisen. Ist deren Dispersion ratio = 1, so entsteht ihr Intensitätsunterschied nur durch Absorption. Die gemessenen Differenzen der Bijvoet-Paare wurden so auf Absorption korrigiert. Der korrigierte Strukturfaktorquotient war dann  $Q_{H1}^{\pm}/Q_{H2}^{\pm}$ , wobei Subskript 1 sich auf das Haupt-Bijvoet-Paar und 2 sich auf das Absorptionenachbarpaar bezieht. Die absorptionskorrigierte Bijvoet-Differenz ist dann:  $BA_{ex} = (Q_{H1}/Q_{H2} - 1) / 0.5 (Q_{H1}/Q_{H2} + 1)$ . Als anomalen Streuanteil in der "FC with dispersion"-Rechnung nimmt man das effektive  $\Delta f''_{O:C}$  von Sauerstoffatomen als anomalen Streuer in Kohlenstoffumgebung. Wir setzten  $\Delta f''_{O:C} = 0.018$  für die Cu K $\alpha$ -Strahlung. Die experimentell gefundenen  $BA_{ex}$  mit den theoretisch berechneten Bijvoet-Differenzen  $BA_{th}$  ins Verhältnis gesetzt ergaben das Verhältnis von experimentell bestimmtem  $\Delta f''_{ex}$  zum eingegebenen Wert  $\Delta f''_{th}$  (hier 0.018):

$$\Delta f''_{ex} / \Delta f''_{th} = BA_{ex} / BA_{th} \quad (= DELA).$$

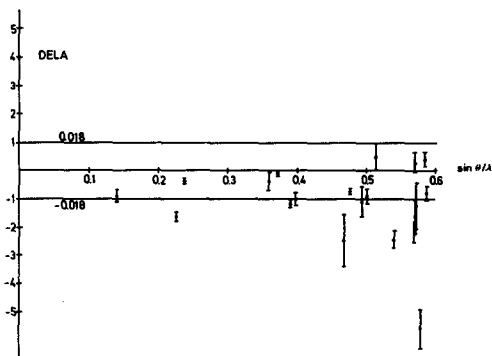


Abb. 3

DELA-Werte über  $\sin \theta / \lambda$

Die Größe DELA liegt nahe bei  $\pm 1$ , wenn  $\Delta f''_{O:C}$  richtig eingegeben wurde. Umgekehrt kann aus obiger Gleichung  $\Delta f''_{ex}$  berechnet werden, wobei DELA dann ein Skalierungsfaktor wird. Erhält man  $DELA = +1$ , so ist die absolute Strukturkonfiguration die eingegebene, ist es  $-1$ , so ist das Spiegelbild richtig. In Abb. 3 sind die DELA-Werte der Reflexpaare gegen  $\sin \theta / \lambda$  aufgetragen; die vertikalen Balken entsprechen den Standardabweichungen. Man erhält einen Mittelwert von  $\overline{DELA} = -1.165 \pm 0.302$  und damit  $\Delta f''_{O:C} = -0.0209 \pm 0.0054$ , was gut mit Literaturwerten übereinstimmt (Engel<sup>13</sup>, Hope und de la Camp<sup>14</sup>).

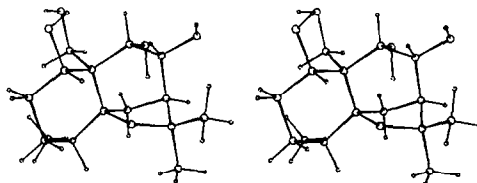


Abb. 4

Absolute Konfiguration von Malkanguniol  
Stereoabbildung

Dem Malkanguniol kommt somit die zu Abb. 2 enantiomere Struktur zu. Dies gibt die Abb. 4 wieder. Die Signifikanz dieser Aussage kann aus dem Mittelwert von  $\Delta f''_{O:C}$  und seiner Standardabweichung, erhalten aus n unabhängigen Messungen, angegeben werden<sup>15)</sup>. Die Wahrscheinlichkeit P, daß das Vorzeichen von  $\Delta f''_{O:C}$  falsch bestimmt wurde, ist eine Funktion von n und t mit  $t = |\bar{x} - m|/s$ . Mit unseren Werten ( $x = \Delta f''_{O:C} = -0.0209$ ,  $m = 0$ ,  $s = \sigma = 0.0054$ ) berechneten wir  $t = 3.86$ . Aus den Tabellen<sup>15)</sup> ergibt sich eine Signifikanz von  $P \ll 0.1\%$ . Malkanguniol hat demnach die absolute Konfiguration der Abb. 4 und dies mit einer Wahrscheinlichkeit höher als 99.9%. Es handelt sich um ein 3 S (3 $\alpha$ , 4 $\beta$ , 5 $\beta$ , 5 $\alpha\alpha$ , 6 $\alpha$ , 9A, 9 $\alpha\alpha$ )-octahydro-5a-(hydroxymethyl)-2,2,9-trimethyl-2H,9a-Methano-1-Benzoxepin-4,5,6-triol und somit um ein Derivat des "stereo parent" Dihydro- $\beta$ -Agarofuran.

Danksagung - Wir danken Herrn Prof. Den Hertog (Universität Amsterdam) für eine Vergleichsprobe von Malkanguniol.

#### Literatur

1. R. Brüning und H. Wagner, Phytochemistry in press (1978)
2. R.M. Smith "The Celastraceae Alkaloids" in: The Alkaloids (R.H.F. Manske ed.) Vol. XVI, S. 215 (1977)
3. H.C. Barrett und G. Büchi, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 5665 (1967)
4. A. Asselin, M. Mongrain und P. Deslongchamps, Can. J. Chem. **46**, 2817 (1968)
5. F. Bryan und R.M. Smith, J. Chem. Soc. B 2159 (1971)
6. J.F. Taylor und W.H. Watson, Acta Cryst. B **33**, 3176 (1977)
7. H. Wagner, R. Brüning, H. Lotter und A. Jones, Tetrahedron Letters 125 (1977)
8. K. Sasaki und Y. Hirata, J. Chem. Soc. Perkin II 1268 (1972)
9. C.R. Smith, R.W. Müller, D. Weisleder und W.K. Rohwedder, J. Org. Chem. **41**, 3264 (1976)
10. H.J. den Hertog, J.Th. Hackmann, O.D. Nanavati und S. Dev, Tetrahedron Letters 845 (1973)
11. H.J. den Hertog, C. Kruk, O.D. Nanavati und S. Dev, Tetrahedron Letters 2219 (1974)
12. H. Wagner, E. Heckel und J. Sonnenbichler, Tetrahedron Letters 213 (1974), Tetrahedron **31**, 1949 (1975)
13. G. Germain, P. Main, M.M. Woolfson, Acta Cryst. B **26**, 274 (1970)
14. D.W. Engle, Acta Cryst. B **28**, 1496 (1972)
15. H. Hope, U. De La Camp, W.E. Thiessen, Acta Cryst. A **25**, 78 (1969)
16. International Tables for X-ray Crystallography, Vol. II, S. 91 - 94, The Kynod Press, Birmingham (1972)

(Received in Germany 8 June 1978; received in UK for publication 27 June 1978)