

MOLEKÜL- UND KRISTALLSTRUKTUR EINES 1-HYDROXY-3-KETO-GIBBERELLIN-DERIVATS¹

E. HÖHNE und I. SEIDEL

Zentralinstitut für Physikalische Chemie der Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin-Adlershof

und

G. ADAM* und PH. D. HUNG

Institut für Biochemie der Pflanzen des Forschungszentrums für Molekularbiologie und Medizin der Akademie der Wissenschaften der DDR, Halle/Saale, DDR

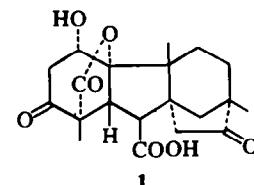
(Received in Germany 18 June 1974; Received in the UK for publication 15 August 1974)

Abstract—By X-ray analysis of the 1-hydroxylated 3-oxo-gibberellin derivative (1), the constitution and stereo-chemistry has been established. The found α -configuration of the 1-hydroxy group agrees with NMR results showing their general applicability to other gibberellins of this structural type. The final discrepancy R was 0.163.

Phytohormone vom Typ der C₁₉-Gibberelline unterscheiden sich insbesondere durch Anzahl und Art der Hydroxygruppen, die für die Spezifität der wachstumsregulatorischen Wirkung von grosser Bedeutung sind. Mit Gibberellin A₁₆² und A₃₃³ wurden erstmals native Vertreter gefunden, bei denen eine zusätzliche Hydroxygruppe in Position 1 des ent-Gibberellan-Skeletts⁴ vorliegt. Zur Partialsynthese solcher Verbindungen sind 3-Keto- Δ^1 -gibberelline geeignete Ausgangsmaterialien, aus denen durch säure-⁵ oder pyridinkatalysierte Hydratisierung bzw. über Epoxydation der Δ^1 -Doppelbindung und anschliessende Chrom(II)-acetat-Reduktion⁶ Verbindungen mit 1-Hydroxy-3-keto-Strukturmerkmal zugänglich sind. Nach früheren Untersuchungen⁷ kann die räumliche Zuordnung am neugebildeten Asymmetriezentrum C-1 durch NMR-spektroskopische Untersuchungen aus den Kopplungsverhältnissen des als X-Teil eines ABX-Systems zwischen 3 und 4 δ (ppm) erscheinenden 1-Methinprotonen-Signals erfolgen. Die Stereochemie am C-1 ergibt sich hiernach aus der Grösse der Summe der Kopplungskonstanten $J_{AX} + J_{BX}$, die im Falle eines 1 β -axialständigen Substituenten ~ 7 , bei 4 α -äquatorialen Substituenten ~ 12 Hz beträgt. Auf dieser Basis wurden eine Reihe chemisch bzw. photochemisch dargestellter 1-hydroxylierter und -alkoxylierter 3-Keto-gibberelline sterisch zugeordnet.^{8,9} Eine solche Konfigurationsbestimmung ist nur dann eindeutig, wenn der A-Ring normale Sesselkonformation aufweist. Eine wannenähnliche Konformation ist jedoch wegen der in einer A-Sesselkonformation gegebenen 1,3-Diaxialwechselwirkung zwischen der 1 β -Position und den 5- und 9-ständigen H-Atomen nicht auszuschliessen und könnte weiterhin in der 1 α -Reihe durch intramolekulare H-Brückenbindung zum Lactonring besonders begünstigt sein. Die diskutierten NMR-Befunde würden dann aufgrund der Karplus-Beziehung zu umgekehrten 1-Konfigurationen führen.

Zur unabhängigen Klärung der Stereochemie solcher

Verbindungen wurde deshalb an dem von uns⁵ aus 3-Dehydro-gibberellin A₃⁹ durch säurekatalysierte Hydratisierung unter gleichzeitiger Wagner-Meerwein-Umlagerung im C/D-Ring synthetisierten 1-epimeren Gibberellin-Derivat 1, dem nach obiger NMR-Zuordnung ($J_{AX} + J_{BX} \sim 7$ Hz) 1 α -Konfiguration zukommen sollte, eine Röntgenkristallstruktur-analyse durchgeführt.



Von einem aus Aceton/Hexan gezüchteten quaderförmigen Einkristall (250 × 150 × 100 μ) dieser Verbindung C₁₉H₂₂O₇ wurden insgesamt 1752 symmetrieeunabhängige Röntgenbeugungssintensitäten aus nichtintegrierenden Weissenbergaufnahmen mit ungefilterter Cu-K_α-Strahlung gewonnen. Das Kristallgitter besitzt *ortho*-rhombische Symmetrie der Raumgruppe P 2₁2₁2₁ (Gitterkonstanten: $a = 18.705 \text{ \AA}$, $b = 6.228 \text{ \AA}$, $c = 14.306 \text{ \AA}$). In der Elementarzelle befinden sich 4 Moleküle. Die röntgenographisch bestimmte Dichte beträgt $\rho_{R\delta} = 1.44 \text{ g/cm}^3$.

Ein erstes räumliches Strukturmodell wurde aus einer Fouriersynthese mit normalisierten Strukturfaktoren E (hkl) erhalten, deren Phasenwerte α (hkl) nach dem Direkten-Methoden-Programm "Multan"¹⁰ berechnet wurden. Die bekannte Raumstruktur der Ringe A, B und C im Molekül wurde dabei in die Fouriersynthese eingepasst. Mittels Differenz-Elektronendichtefunktion und "Least-squares"-Rechnungen nach dem "Block-Diagonal-Verfahren" wurden alle Nichtwasserstoffatome des Moleküls mit ihren isotropen Wärmeschwingungs-

parametern bis auf einen Diskrepanzfaktor von $R = 16.3\%$ verfeinert.

Tabelle 1 enthält die Lagekoordinaten aller Atome (ausser Wasserstoff) einschliesslich ihrer mittleren Standardabweichungen und dem Mittelwert ihrer individuellen isotropen Temperaturfaktoren.

Abb. 1 zeigt die räumliche Elektronendichtefunktion des Moleküls. Abb. 2 gibt die als Atommodell gezeichnete Raumstruktur und die räumliche Relativanordnung der Moleküle im Kristall parallel zur *b*-Achse wieder, während Abb. 3 das Molekül in der *x*-Richtung betrachtet zeigt. Für die aus den Atomkoordinaten berechneten

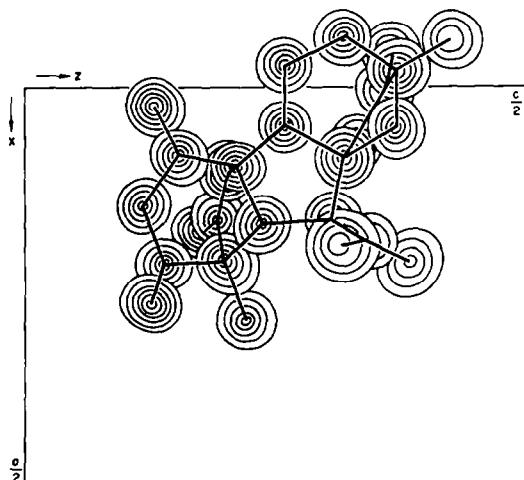


Abb. 1 Räumliche Elektronendichteverteilung des Gibberellin-Derivats 1.

Tabelle 1. Atomkoordinaten

Atom	x	y	z
C(1)	0.4112	0.2706	0.7513
C(2)	0.3489	0.3308	0.6836
C(3)	0.2794	0.3605	0.7310
C(4)	0.2203	0.5197	0.3244
C(5)	0.3254	0.3333	0.8854
C(6)	0.3293	0.3794	-0.0075
C(7)	0.3023	0.1730	0.0431
C(8)	0.4098	0.4118	0.0152
C(9)	0.4493	0.3221	0.9255
C(10)	0.3995	0.3808	0.8480
C(11)	0.0281	0.1041	0.0771
C(12)	0.0622	0.1703	0.9825
C(13)	0.0196	0.0944	0.8968
C(14)	0.4463	0.2991	0.0992
C(15)	0.0717	0.3484	0.5363
C(16)	0.4997	0.1424	0.4164
C(17)	0.0602	0.1236	0.8053
C(18)	0.2024	0.5449	0.8591
C(19)	0.1720	0.3287	0.3115
O(1)	0.4760	0.3607	0.7094
O(3)	0.2224	0.2793	0.7004
O(7)	0.2814	0.2106	0.1261
O'(7)	0.2994	0.0049	0.0099
O(10)	0.1031	0.3815	0.3289
O(16)	0.4624	0.2931	0.3994
O(19)	0.1867	0.1453	0.2893

Mittlere Standardabweichungen der Koordinaten: $\delta(x) = 0.00051$, $\delta(y) = 0.0218$, $\delta(z) = 0.00068$. Mittlerer isotroper Temperaturfaktor der Atome: $B_{iso} = 3.4$.

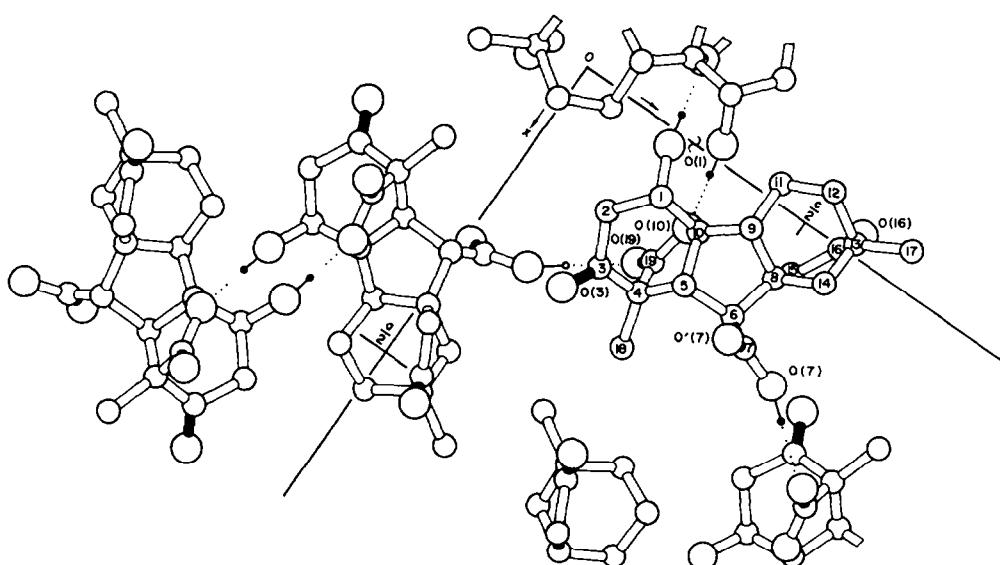


Abb. 2 Raumstruktur und räumliche Relativanordnung von 1 in der Elementarzelle parallel zur *b*-Achse. Die Wasserstoffbrücken wurden schematisch linear dargestellt, wobei jeweils die asymmetrische Position des Wasserstoffs als verstärkter Punkt angedeutet ist.

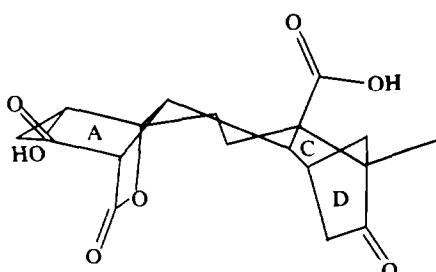


Abb. 3 Raumstruktur von 1 in x-Richtung betrachtet (Strichzeichnung).

Bindungsabstände wurden folgende Mittelwerte gefunden: C-C = 1,54 Å, C-O = 1,44 Å, C=O = 1,19 Å. Die Mittelwerte der Bindungswinkel liegen im erwarteten Bereich. Wie aus Abb. 2 und 3 ersichtlich, besitzt der A-Ring normale Sesselkonformation bei α -Stellung der 1-ständigen Hydroxygruppe. Ring C ist in Sessel-, alle Fünfringe sind in envelope-Konformation fixiert. Die Verknüpfung der Moleküle im Kristallverband erfolgt durch die beiden intermolekularen Wasserstoffbrücken O(1)-H . . . O(10') und O(7)-H . . . O(19)* zu einem räumlichen Netzwerk, dessen stabile Packung auch aus

den relativ kleinen Temperaturfaktoren ersichtlich ist. Intramolekulare H-Brücken treten nicht auf.

Im Ergebnis der durchgeföhrten Röntgenkristallstrukturanalyse werden Konstitution und Stereochemie wie in 1 angegeben eindeutig gesichert. Die ermittelte α -Konfiguration der 1-Hydroxy-Gruppe steht mit der eingangs diskutierten NMR-spektroskopischen Zuordnung in Übereinstimmung und beweist auf unabhängigem Wege ihre Anwendbarkeit auf Verbindungen dieses Strukturtyps.

LITERATUR

- ¹Gibberelline, XXIX. Mitteil (XXVIII. Mitteil. vgl.³)
- ²Vgl. L. G. Paleg und C. A. West, in F. C. Steward, *Plant Physiology-A Treatise*, Bd. VI B, S. 146. Academic Press, New York und London (1972)
- ³N. Murofushi, T. Yokota, A. Watanabe und N. Takahashi, *Agr. Biol. Chem.* **37**, 1101 (1973)
- ⁴Zur Nomenklatur vgl. I. W. Rowe *The Common and Systematic Nomenclature of Cyclic Diterpenes*, 3. Bearbeit., Forest Product Laboratory, US Department of Agriculture, Madison, Wisconsin (1968)
- ⁵G. Adam und Ph. D. Hung, *Tetrahedron Letters* 3419 (1974)
- ⁶I. A. Gurvich, N. S. Kobrina und V. F. Kucherov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 164 (1970)
- ⁷E. P. Serebryakov, N. S. Kobrina und V. F. Kucherov, *Ibid.* 2802 (1972)
- ⁸E. P. Serebryakov, N. S. Kobrina, V. F. Kucherov, G. Adam und K. Schreiber, *Tetrahedron* **28**, 3819 (1972)
- ⁹N. S. Kobrina, E. P. Serebryakov, V. F. Kucherov, G. Adam und B. Voigt, *Ibid.* **29**, 3425 (1973)
- ¹⁰P. Main und M. Woolfson, persönliche Mitteilung

*Obwohl die H-Atome nicht direkt aus der Elektronendichte-funktion ermittelt wurden, war eine Zuordnung der an den H-Brücken beteiligten Wasserstoffe aus kristalchemischen Gründen eindeutig möglich.