

## Acétate de Nor-24 Cholestéryle

PAR M. VAN MEERSSCHE, J. P. DECLERCQ\* ET G. GERMAIN

*Laboratoire de Chimie Physique et de Cristallographie, Bâtiment Lavoisier, 1 place Louis Pasteur, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgique*

ET M. WILPART ET M. PIRAUX

*Laboratoire de Pharmacognosie et de Chimie des Substances Naturelles, Faculté de Médecine, Université de Louvain, B-1200 Bruxelles (Louvain-en-Woluwe), Belgique*

(Reçu le 27 juin 1978, accepté le 1 décembre 1978)

**Abstract.**  $C_{28}H_{46}O_2$ , monoclinic,  $P2_1$ ,  $a = 12.953$  (7),  $b = 9.307$  (3),  $c = 12.443$  (5) Å,  $\beta = 121.55$  (3)°,  $Z = 2$ ,  $D_x = 1.078$  Mg m<sup>-3</sup>. The structure was solved by direct methods (*MULTAN*).  $R = 0.061$  for 1391 observed reflexions. All bond lengths in the molecule are normal.

**Introduction.** La synthèse endogène du cholestérol au sein de l'organisme humain est étroitement dépendante de l'activité d'un enzyme dénommé hydroxy-3 méthyl-3 glutaryl coenzyme A réductase; en inhibant l'activité de cet enzyme, le cholestérol, présent dans l'organisme, est apte à exercer un effet de rétrocontrôle sur sa propre biosynthèse (Kandutsch & Chen, 1974a). D'autres stéroïdes présentent la même particularité et peuvent même se montrer plus efficaces en tant qu'inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (Kandutsch & Chen, 1974b; Brown & Goldstein, 1974); l'acétate de nor-24 cholestéryle fait partie de ce groupe. Ce stéroïde peut être synthétisé de différentes façons. Un de nos laboratoires l'a obtenu par réaction de Grignard ou de Wittig sur la pregnénolone et aussi par réaction de Grignard sur l'acide hydroxy-3 $\beta$  bisnor-22,23  $\Delta^5$  cholénique (Evrard, Denayer-Tournay, Wilpart & Piroux, 1979). Cette dernière approche présente, sur les deux précédentes, l'avantage d'une certitude absolue au sujet de la configuration au niveau du carbone 20 du stéroïde; l'accès à la série naturelle a toutefois été décrit à partir de la pregnénolone (Porto & Gros, 1968; Ikan, Markus & Bergmann, 1971). La seule difficulté à vaincre pour synthétiser le nor-24 cholestérol à partir de l'acide bisnor-cholénique est le peu d'accessibilité de la position 22 de tout stéroïde (Cole & Julian, 1945). La réduction de la fonction cétonique en position 22 a néanmoins pu être réalisée par la méthode de Nagata & Itazaki (1964).

Dans le but de réaliser une étude fine de l'inhibition enzymatique de l'HMG CoA réductase engendrée par

\* Chargé de recherche du Fonds National de la Recherche Scientifique.

le nor-24 cholestérol, il s'avère indispensable d'avoir, de sa structure une idée très précise. L'étude par rayons X de son acétate nous a semblé d'autant plus utile que, à ce jour, les déterminations de structure relatives à ce type de squelette stéroïdique sont encore peu nombreuses (cf. Chandross & Bordner, 1977).

Le spectre de diffraction a été relevé sur un diffractomètre automatique à quatre cercles Syntex  $P2_1$ . Les intensités des 1800 réflexions indépendantes ont été mesurées en balayage  $\omega-2\theta$  jusqu'à une valeur de  $2\theta_{\max} = 114^\circ$ ; radiation incidente Cu  $K\alpha$  ( $\lambda = 1,5418$  Å), monochromateur de graphite. 1391 de ces réflexions ont été considérées comme observées, le critère de rejet étant:  $I < 2,5\sigma(I)$ .

La structure a été résolue par application des programmes du système *MULTAN* 77 (Main, Woolfson, Lessinger, Germain & Declercq, 1977) et affinée par moindres carrés selon le programme XRAY 72 (Stewart, Kruger, Ammon, Dickinson & Hall, 1972) jusqu'à une valeur de  $R = 0,061$  pour l'ensemble des réflexions observées. Les positions de 44 des 46 atomes d'hydrogène ont été trouvées sur une série de Fourier-différence.

Les coordonnées finales sont données au Tableau 1 avec une numérotation des atomes conforme à la Fig. 1.†

**Discussion.** Les Tableaux 2 et 3 donnent les longueurs de liaison et les angles de valence. Les distances moyennes C( $sp^3$ )–H valent 1,02 Å pour les liaisons des groupements méthyle et 1,05 Å pour les liaisons de l'hydrogène avec des carbones secondaires ou tertiaires.

La Fig. 2 présente une vue stéréoscopique de la molécule. La conformation exacte du système tétra-

† Les listes des facteurs de structure et des facteurs d'agitation thermique anisotrope ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 34119: 10 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, Angleterre.

Tableau 1. Coordonnées atomiques ( $\times 10^4$ , sauf pour les atomes d'hydrogène:  $\times 10^3$ )

	x	y	z		x	y	z
C(1)	7391 (7)	8726 (0)	8844 (7)	H(C6)	761 (5)	256 (7)	1235 (5)
C(2)	8740 (6)	8476 (10)	9406 (7)	H(C7)	556 (5)	128 (7)	1113 (5)
C(3)	9371 (6)	8454 (10)	10794 (7)	H'(C7)	542 (5)	304 (7)	1132 (5)
C(4)	8832 (7)	7279 (11)	11253 (7)	H(C8)	485 (5)	384 (7)	926 (5)
C(5)	7487 (6)	7520 (9)	10662 (6)	H(C9)	561 (5)	75 (7)	917 (5)
C(6)	7029 (6)	7510 (10)	11384 (6)	H(C11)	459 (5)	275 (7)	703 (5)
C(7)	5692 (6)	7695 (9)	10907 (6)	H'(C11)	497 (5)	93 (7)	700 (5)
C(8)	4892 (5)	7440 (8)	9479 (5)	H(C12)	280 (5)	140 (7)	603 (5)
C(9)	5461 (6)	8252 (8)	8810 (6)	H'(C12)	333 (5)	27 (7)	714 (5)
C(10)	6740 (6)	7682 (8)	9229 (6)	H(C14)	375 (5)	92 (7)	934 (5)
C(11)	4595 (6)	8276 (10)	7371 (6)	H(C15)	328 (5)	231 (7)	1050 (5)
C(12)	3277 (6)	8728 (9)	6930 (6)	H'(C15)	319 (5)	376 (7)	967 (5)
C(13)	2748 (5)	7855 (8)	7550 (5)	H(C16)	139 (5)	153 (7)	900 (5)
C(14)	3629 (5)	8004 (8)	8985 (5)	H'(C16)	100 (5)	313 (7)	836 (5)
C(15)	2927 (6)	7357 (9)	9558 (6)	H(C17)	164 (5)	56 (7)	762 (5)
C(16)	1598 (6)	7768 (10)	8602 (6)	H(C18)	208 (5)	375 (7)	619 (5)
C(17)	1545 (6)	8377 (8)	7401 (6)	H'(C18)	323 (5)	425 (7)	731 (5)
C(18)	2609 (6)	6273 (9)	7109 (6)	H''(C18)	217 (5)	417 (7)	745 (5)
C(19)	6717 (7)	6201 (10)	8673 (6)	H(C19)	652 (5)	364 (7)	794 (5)
C(20)	343 (5)	7997 (9)	6181 (6)	H'(C19)	622 (5)	439 (7)	891 (5)
C(21)	279 (6)	8633 (14)	5009 (7)	H(C20)	33 (5)	314 (7)	626 (5)
C(22)	-753 (6)	8508 (9)	6236 (7)	H(C21)	-50 (5)	157 (7)	417 (5)
C(23)	-1930 (6)	7825 (10)	5231 (7)	H'(C21)	85 (5)	184 (7)	479 (5)
C(25)	-2994 (6)	8003 (10)	5456 (6)	H''(C21)	80 (5)	22 (7)	531 (5)
C(26)	-3402 (9)	9522 (12)	5330 (11)	H(C22)	-70 (5)	52 (7)	618 (5)
C(27)	-4001 (8)	6953 (16)	4642 (11)	H'(C22)	-61 (5)	172 (7)	726 (5)
O(3)	10642 (4)	8094 (8)	11318 (6)	H(C23)	-186 (5)	323 (7)	513 (5)
C(28)	11461 (8)	8769 (13)	12286 (9)	H'(C23)	-224 (5)	166 (7)	443 (5)
C(29)	12716 (7)	8204 (13)	12817 (11)	H(C25)	-258 (5)	236 (7)	640 (5)
O(30)	11226 (7)	9713 (15)	12742 (11)	H(C26)	-407 (5)	33 (7)	567 (5)
H(C1)	735 (5)	44 (7)	904 (5)	H'(C26)	-253 (5)	-23 (7)	603 (5)
H'(C1)	704 (5)	116 (7)	797 (5)	H''(C26)	-361 (5)	29 (7)	451 (5)
H(C2)	885 (5)	245 (7)	897 (5)	H(C27)	-424 (5)	341 (7)	371 (5)
H'(C2)	897 (5)	66 (7)	920 (5)	H'(C27)	-413 (5)	236 (7)	419 (5)
H(C3)	940 (5)	43 (7)	1127 (5)	H''(C27)	-501 (5)	314 (7)	451 (5)
H(C4)	894 (5)	368 (7)	1093 (5)	H(C29)	1263 (5)	291 (7)	1273 (5)
H'(C4)	919 (5)	280 (7)	1120 (5)	H'(C29)	1328 (5)	126 (7)	1273 (5)

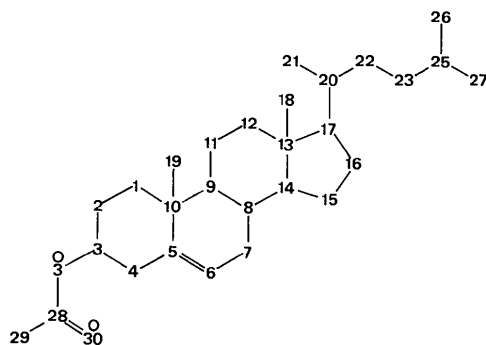


Fig. 1. Numérotation atomique.

cyclique est décrite par les angles de torsion endocycliques du Tableau 4. Les cycles sont accolés en jonctions *trans* ou quasi-*trans*. Les cycles *A* et *C* prennent des conformations de type cyclohexane chaise tandis que *B* adopte à peu de chose près la conformation idéale du cyclohexène demi-chaise (dans laquelle les dièdres caractéristiques valent 0, +16, -49 et +67°). L'axe binaire de la demi-chaise cyclohexénique

Tableau 2. Distances interatomiques (Å)

C(1)-C(2)	1,522 (13)	C(13)-C(14)	1,542 (8)
C(1)-C(10)	1,518 (11)	C(13)-C(17)	1,548 (11)
C(2)-C(3)	1,475 (11)	C(13)-C(18)	1,548 (11)
C(3)-C(4)	1,557 (14)	C(14)-C(15)	1,541 (11)
C(3)-O(3)	1,458 (11)	C(15)-C(16)	1,543 (11)
C(4)-C(5)	1,512 (13)	C(16)-C(17)	1,566 (10)
C(5)-C(6)	1,310 (11)	C(17)-C(20)	1,542 (10)
C(5)-C(10)	1,527 (9)	C(20)-C(21)	1,536 (11)
C(6)-C(7)	1,519 (12)	C(20)-C(22)	1,532 (12)
C(7)-C(8)	1,536 (8)	C(22)-C(23)	1,516 (12)
C(8)-C(9)	1,566 (11)	C(23)-C(25)	1,552 (13)
C(8)-C(14)	1,509 (11)	C(25)-C(26)	1,488 (14)
C(9)-C(10)	1,547 (11)	C(25)-C(27)	1,517 (16)
C(9)-C(11)	1,538 (9)	O(3)-C(28)	1,278 (12)
C(10)-C(19)	1,534 (12)	C(28)-C(29)	1,493 (17)
C(11)-C(12)	1,554 (12)	C(28)-O(30)	1,169 (17)
C(12)-C(13)	1,509 (11)		

passé par le milieu des liaisons C(5)-C(6) et C(8)-C(9). Quant au cycle *D*, il est dans la conformation habituelle, intermédiaire entre la demi-chaise cyclopentanique [avec axe binaire suivant une ligne passant par C(16) et le milieu de C(13)-C(14)] et une

Tableau 3. Angles de valence ( $^{\circ}$ )

C(2)—C(1)—C(10)	116,8 (6)	C(12)—C(13)—C(17)	117,8 (6)
C(1)—C(2)—C(3)	109,8 (7)	C(12)—C(13)—C(18)	109,4 (6)
C(2)—C(3)—C(4)	111,0 (7)	C(14)—C(13)—C(17)	101,5 (5)
C(2)—C(3)—O(3)	109,3 (7)	C(14)—C(13)—C(18)	112,0 (6)
C(4)—C(3)—O(3)	107,0 (7)	C(17)—C(13)—C(18)	109,4 (6)
C(3)—C(4)—C(5)	109,9 (7)	C(8)—C(14)—C(13)	115,4 (6)
C(4)—C(5)—C(6)	119,0 (7)	C(8)—C(14)—C(15)	116,8 (6)
C(4)—C(5)—C(10)	116,6 (7)	C(13)—C(14)—C(15)	104,1 (6)
C(6)—C(5)—C(10)	124,3 (7)	C(14)—C(15)—C(16)	103,7 (6)
C(5)—C(6)—C(7)	124,3 (7)	C(15)—C(16)—C(17)	107,4 (6)
C(6)—C(7)—C(8)	112,1 (6)	C(13)—C(17)—C(16)	103,5 (6)
C(7)—C(8)—C(9)	108,6 (6)	C(13)—C(17)—C(20)	118,7 (6)
C(7)—C(8)—C(14)	110,5 (6)	C(16)—C(17)—C(20)	111,9 (6)
C(9)—C(8)—C(14)	109,1 (6)	C(17)—C(20)—C(21)	111,8 (7)
C(8)—C(9)—C(10)	112,0 (6)	C(17)—C(20)—C(22)	111,5 (6)
C(8)—C(9)—C(11)	111,5 (6)	C(21)—C(20)—C(22)	109,4 (7)
C(10)—C(9)—C(11)	113,4 (6)	C(20)—C(22)—C(23)	112,9 (7)
C(1)—C(10)—C(5)	108,3 (6)	C(22)—C(23)—C(25)	114,3 (7)
C(1)—C(10)—C(9)	110,3 (6)	C(23)—C(25)—C(26)	112,5 (8)
C(1)—C(10)—C(19)	108,4 (6)	C(23)—C(25)—C(27)	110,2 (8)
C(5)—C(10)—C(9)	109,8 (6)	C(26)—C(25)—C(27)	114,1 (9)
C(5)—C(10)—C(19)	106,8 (6)	C(3)—O(3)—C(28)	119,7 (8)
C(9)—C(10)—C(19)	113,0 (6)	O(3)—C(28)—C(29)	114,8 (10)
C(9)—C(11)—C(12)	114,3 (6)	O(3)—C(28)—O(30)	121,8 (11)
C(11)—C(12)—C(13)	112,5 (6)	C(29)—C(28)—O(30)	123,3 (11)
C(12)—C(13)—C(14)	106,5 (6)		

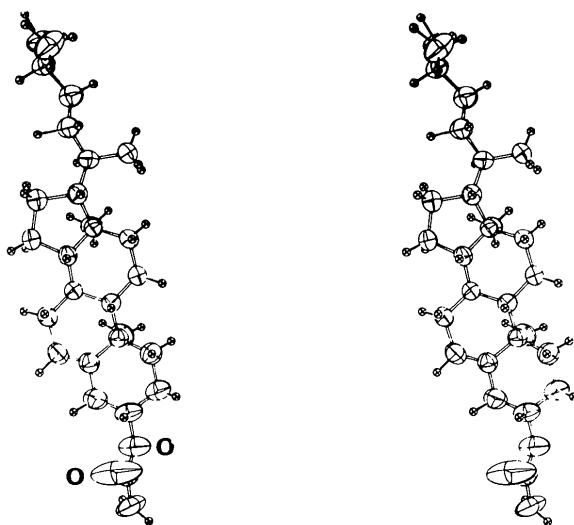


Fig. 2. Vue stéréoscopique de la molécule, face  $\alpha$  vers l'avant. Les atomes dont la nature n'est pas indiquée sont, soit des atomes de carbone (ellipsoïdes) soit des atomes d'hydrogène (sphères).

enveloppe dont le plan de symétrie contiendrait C(13) et le milieu de C(15)—C(16). Les angles de torsion endocycliques mesurés ici sur l'acétate de nor-24 cholestéryle sont très voisins de ceux rapportés par Chandross & Bordner (1977) pour le paratoluène-sulfonate de cholestéryle, la plus grande différence  $\Delta$  n'excédant pas  $8^{\circ}$ . La moyenne des valeurs absolues des écarts,  $\langle |\Delta| \rangle$ , vaut  $2,5^{\circ}$ . Si on compare ce nombre aux écarts-type dont sont affectés les angles de torsion ( $\langle \sigma \rangle = 0,7$  et  $1,4^{\circ}$ , respectivement pour l'acétate et le tosylate) on doit conclure que les conformations des deux squelettes ne varient guère de manière significative.

Tableau 4. Angles de torsion ( $^{\circ}$ )

Angles de torsion endocycliques			
Cycle A		Cycle C	
C(1)—C(2)	-56	C(8)—C(9)	-49
C(2)—C(3)	+57	C(9)—C(11)	+48
C(3)—C(4)	-56	C(11)—C(12)	-53
C(4)—C(5)	+52	C(12)—C(13)	+55
C(5)—C(10)	-47	C(13)—C(14)	-62
C(10)—C(1)	+48	C(14)—C(8)	+59
Cycle B		Cycle D	
C(5)—C(6)	-2	C(13)—C(14)	+45
C(6)—C(7)	+17	C(14)—C(15)	-34
C(7)—C(8)	-45	C(15)—C(16)	+10
C(8)—C(9)	+62	C(16)—C(17)	+17
C(9)—C(10)	-46	C(17)—C(13)	-38
C(10)—C(5)	+16		
Torsions des chaînes			
C(13)—C(17)—C(20)—C(21)	-61		
C(13)—C(17)—C(20)—C(22)	+176		
C(16)—C(17)—C(20)—C(21)	+178		
C(16)—C(17)—C(20)—C(22)	+56		
C(17)—C(20)—C(22)—C(23)	-165		
C(20)—C(22)—C(23)—C(25)	+165		
C(22)—C(23)—C(25)—C(26)	+68		
C(22)—C(23)—C(25)—C(27)	-164		
C(2)—C(3)—O(3)—C(28)	+138		
C(4)—C(3)—O(3)—C(28)	-101		
C(3)—O(3)—C(28)—C(29)	+174		
C(3)—O(3)—C(28)—O(30)	-3		

La chaîne latérale implantée sur C(17) adopte la conformation étendue normale (voir Tableau 4); tout le long du fragment qui va de C(13) à C(27) se succèdent, de C(17) à C(25), quatre liaisons autour desquelles la conformation est uniformément antipériplanare (*ap*).

L'empilement cristallin est formé de molécules parallèles, disposées tête-bêche à raison de deux dans la maille élémentaire; l'axe  $2_1$  du groupe d'espace est, en effet, perpendiculaire à la direction d'allongement moléculaire.

Le diffractomètre a été acquis grâce à une subvention du Fonds de la Recherche Fondamentale Collective.

### Références

- BROWN, M. S. & GOLDSTEIN, J. L. (1974). *J. Biol. Chem.* **249**, 7306–7314.
- CHANDROSS, R. J. & BORDNER, J. (1977). *Acta Cryst.* **B33**, 2934–2937.
- COLE, W. & JULIAN, P. L. (1945). *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 1369–1381.
- EVARD, E., DENAYER-TOURNAY, M., WILPART, M. & PIRAUX, M. (1979). En préparation.
- IKAN, R., MARKUS, A. & BERGMANN, E. (1971). *J. Org. Chem.* **36**, 3944–3945.
- KANDUTSCH, A. A. & CHEN, H. W. (1974a). *J. Cell Physiol.* **85**, 415–424.
- KANDUTSCH, A. A. & CHEN, H. W. (1974b). *J. Biol. Chem.* **249**, 6057–6061.

MAIN, P., WOOLFSON, M. M., LESSINGER, L., GERMAIN, G. & DECLERCQ, J. P. (1977). *MULTAN 77. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univ. de York, Angleterre, et Louvain-la-Neuve, Belgique.

NAGATA, W. & ITAZAKI, H. (1964). *Chem. Ind. (London)*, pp. 1194–1195.

PORTO, A. M. & GROS, E. G. (1968). *J. Labelled Compd*, **6**, 369–380.

STEWART, J. M., KRUGER, G. J., AMMON, H. L., DICKINSON, C. & HALL, S. R. (1972). XRAY system – version of June 1972. Tech. Rep. TR-192. Computer Science Center, Univ. of Maryland, College Park, Maryland.

*Acta Cryst.* (1979). **B35**, 986–988

## *N*-Cyano-1-hydroxy-1,2-seconarcotine

BY K. SASVÁRI\*

*Physics Department, University of York, York YO1 5DD, England*

L. PÁRKÁNYI

*Central Research Institute for Chemistry of the Hungarian Academy of Sciences, H-1525-Budapest POB 17, Hungary*

AND P. KERÉKES AND R. BOGNÁR

*Institute for Organic Chemistry, Kossuth Lajos University, H-4010-Debrecen POB 20, Hungary*

(Received 16 October 1978; accepted 1 December 1978)

**Abstract.**  $C_{23}H_{24}N_2O_8$ , orthorhombic,  $P2_12_12_1$ ,  $a = 8.477$  (3),  $b = 10.914$  (3),  $c = 23.552$  (5) Å,  $V = 2179.0$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 456.5$ ,  $D_x = 1.391$ ,  $D_m = 1.38$  Mg m<sup>-3</sup>,  $\mu(\text{Mo } K\alpha, \lambda = 0.71069 \text{ \AA}) = 0.114$  mm<sup>-1</sup>,  $Z = 4$ . The structure was solved by direct methods and refined to  $R = 0.092$ . The two asymmetric C atoms have an *S* configuration.

**Introduction.** Reaction of compounds which have a 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline skeleton with BrCN (in aprotic solvents) results in the opening of the tetrahydroisoquinoline ring but not in *N*-demethylation (von Braun, 1916). When the reaction of (–)- $\alpha$ -narcotine (1*R*:9*S*) with BrCN was completed in benzene, the product could not be isolated as a homogeneous compound (Gaál, Kerekes & Bognár, 1971). Boiling the crude intermediate product with acid one obtains (+)- $\beta$ -narcotine (1*S*:9*S*), due to the inversion of the configuration of C(1).

When these reactions are carried out in aqueous tetrahydrofuran (in the presence of base) the product of the ring opening can be isolated in high yield (Albright & Goldman, 1969; Rönsch, 1972). By use of this method, the same ring-opened product (*N*-cyano-1-

hydroxy-1,2-seconarcotine) is obtained from two of four possible narcotine isomers: either from (–)- $\alpha$ -narcotine (1*R*:9*S*) or (+)- $\beta$ -narcotine (1*S*:9*S*). Elucidation of the stereochemistry of the reaction requires knowledge of the relative configuration and conformation of the seco compound; thus the crystal structure determination of the product obtained from (+)- $\beta$ -narcotine was carried out.

The intensities of 2071 independent reflections were collected on a Syntex  $P2_1$  automatic four-circle diffractometer with monochromated Mo  $K\alpha$  radiation. The structure was solved by direct methods using the *MULTAN 77* program (Main, Woolfson, Lessinger, Germain & Declercq, 1977).

The molecular scattering factors of atomic groups with suspected conformations were used for the calculation of  $E$  values (Main, 1976). Phase determination was performed with 260 reflections ( $E \geq 1.44$ ) and 5000 phase relationships. The  $E$  map calculated with the sign set of the highest combined figure of merit revealed the positions of all non-hydrogen atoms ( $R = 0.22$ ).

The atomic positions of the heavy atoms were refined by an anisotropic least-squares procedure using the program *SHELX 77* (Sheldrick, 1977). The positions of the H atoms were calculated from assumed geometries (all non-methylene hydrogens were also located in a difference map), and were refined in an isotropic mode. The final  $R = 0.092$  for all reflections.

\* Present address: Central Research Institute for Chemistry of the Hungarian Academy of Sciences, 1525-Budapest, POB 17, Hungary.