

RÖNTGENKRISTALLSTRUKTUR-ANALYSE EINES 3 β ,20-DIHYDROXYLIERTEN 22,26-EPIMINO-5 α -CHOLESTAN-DERIVATS¹

E. HÖHNE und I. SEIDEL

Zentralinstitut für Physikalische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu
Berlin, Berlin-Adlershof

und

G. ADAM, D. VOIGT und K. SCHREIBER

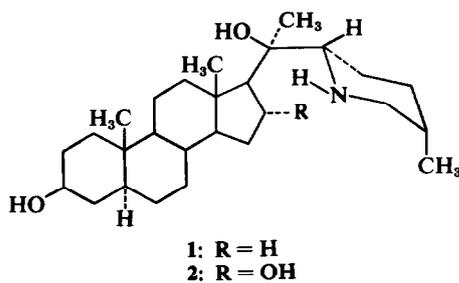
Institut für Biochemie der Pflanzen des Forschungszentrums für Molekularbiologie und Medizin
der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Halle/Saale, DDR

(Received in Germany 2 October 1972; Received in the UK for publication 18 October 1972)

Abstract—By X-ray analysis of the hydroiodide of the 22,26-epimino-5 α -cholestan-3 β ,20-diol (1), the constitution and configuration has been established and the side chain stereochemistry determined as 20*R*:22*S*:25*S*. The final discrepancy *R* was 0.167.

Im Zuge von Arbeiten zur Synthese von 3 β , 20-dihydroxylierten 22,26-Epimino-5 α -cholestan-Derivaten wurde von uns der Aufbau solcher Verbindungen der 16-unsubstituierten,² sowie der zusätzlich 16 α -³ und 16 β -hydroxylierten² Reihe durch grignardähnliche Addition von 2-Lithium-5-methyl-pyridin an entsprechende 20-Ketopregnane und anschließende katalytische Hydrierung beschrieben. Hierbei werden an C-5, 20, 22 und 25 neue Asymmetriezentren geschaffen, wobei die Konfiguration an C-5 und 20 bereits aus stereochemisch-mechanistischen Überlegungen abgeleitet werden kann. Bezüglich der Raumstruktur an C-22 im Piperidinring sind ORD-Untersuchungen entsprechender N-Chlor-Derivate bzw. bei der N-Chlorierung auftretende molare Rotationsdifferenzen von Bedeutung: Während nach früheren Untersuchungen an N-Chlor-22,26-epimino-5 α -cholestanen ohne 20-Hydroxy-Gruppe die (22*S*)-durch einen negativen und die (22*R*)-Raumstruktur durch einen positiven Cotton-Effekt zwischen 260 und 280 nm gekennzeichnet ist,⁴ wurde bei Vertretern mit zum Stickstoff β -ständigem Hydroxyl eine Umkehr dieser Vorzeichenregel beobachtet.^{5,6} Eine analoge Vorzeichenumkehr tritt bei den molaren Rotationsdifferenzen⁷ auf.^{2,3} Die Raumstruktur an C-25 ergibt sich jeweils durch Kombination mit NMR-Befunden.³

In Ergänzung zu unseren bei (20*R*:22*S*:25*S*)-22,26-Epimino-5 α -cholestan-3 β ,16 α -20-triol (2) erhaltenen Ergebnissen^{3,6} sollte durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse des Hydrojodids der Verbindung 1² überprüft werden, ob auch bei 16-unsubstituierten 20-Hydroxy-22,26-epiminocholestanen eine solche umgekehrte Vorzeichenrelation besteht, für die bei Gültigkeit der ein-



gangs diskutierten Beziehung auf Grund des gefundenen positiven Cotton-Effektes bei 280 nm ($a = +38$) bzw. der molaren Rotationsdifferenz ($\Delta[M]_D + 204^\circ$) eine (22*S*:25*S*)-Raumstruktur anzunehmen wäre.

Hierzu gewann man von einem Einkristall der aus absol. Methanol/Äther/Hexan kristallisierten Verbindung C₂₇H₄₇NO₂·HJ mit Hilfe von Cu-Strahlung WEISSENBERG-Aufnahmen, denen die experimentellen Röntgenintensitäten I (hkl) entnommen wurden.

Der Kristall besitzt orthorhombische Symmetrie der nichtzentrosymmetrischen Raumgruppe P 2₁ 2₁ 2₁ (Gitterkonstanten: a = 29.307 Å, b = 7.052 Å, c = 14.402 Å). In der Elementarzelle befinden sich 4 Moleküle. Die röntgenographisch bestimmte Dichte beträgt $\rho_{R0} = 1.21 \text{ g cm}^{-3}$. Aus der räumlichen Pattersonfunktion wurden die Koordinaten des Schweratoms ermittelt. Als Erschwernis für die weitere Strukturermittlung erwies sich die x-Koordinate des Jodatoms ($x_J \approx \frac{1}{4}$), da einerseits das Jodatom systematisch zu vielen Reflexen keinen Beitrag leistet und weiterhin die vom Jod gelieferten Beiträge zu den Reflexen eine künstliche Spiegelebene in $x = \frac{1}{4}$ in der Struktur

erzeugt. Mit Kenntnis der bekannten Raumstruktur der Ringe A, B und C gelang es, die gespiegelten Atomlagen in der nach der "Schweratommethode" berechneten Elektronendichtefunktion zu eliminieren. In weiteren Rechenzyklen wurde mittels FOURIER-Synthesen und nach der "least squares"-Methode die Struktur bis zu einem abschliessenden Diskrepanzfaktor $R = 0.167$ vollständig bestimmt (ausser H-Atome).

Tab. 1 enthält die Lagekoordinaten aller Atome einschliesslich ihrer mittleren Standardabweichungen und den 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. Für die aus den Atomkoordinaten (vgl. Tab. 1) berechneten Bindungsabstände wurden folgende Mittelwerte gefunden: C—C = 1.54 Å, C—O = 1.50 Å,

Tabelle 1. Atomkoordinaten

Atom	x	y	z
J	0.2548	0.117	0.351
O (3)	0.322	0.718	0.283
O (20)	0.291	0.305	-0.056
N	0.258	0.470	0.181
C (1)	0.444	0.586	0.320
C (2)	0.394	0.565	0.315
C (3)	0.372	0.754	0.290
C (4)	0.380	0.900	0.373
C (5)	0.433	0.930	0.380
C (6)	0.441	0.065	0.462
C (7)	0.492	0.115	0.448
C (8)	0.474	0.436	0.032
C (9)	0.490	0.304	0.101
C (10)	0.458	0.726	0.401
C (11)	0.460	0.105	0.095
C (12)	0.408	0.151	0.108
C (13)	0.397	0.324	0.045
C (14)	0.424	0.490	0.049
C (15)	0.406	0.654	-0.010
C (16)	0.354	0.630	0.014
C (17)	0.350	0.420	0.058
C (18)	0.392	0.220	-0.040
C (19)	0.448	0.639	0.500
C (20)	0.300	0.315	0.047
C (21)	0.290	0.123	0.087
C (22)	0.261	0.415	0.077
C (23)	0.211	0.415	0.034
C (24)	0.182	0.565	0.070
C (25)	0.174	0.605	0.170
C (26)	0.200	0.580	0.212
C (27)	0.156	0.434	0.223

Mittlere Standardabweichungen der Koordinaten:

$$\sigma(x) = 0.0021$$

$$\sigma(y) = 0.0084$$

$$\sigma(z) = 0.0044.$$

Mittlerer isotroper Temperaturfaktor der Atome:

$$B_{150} = 5.1.$$

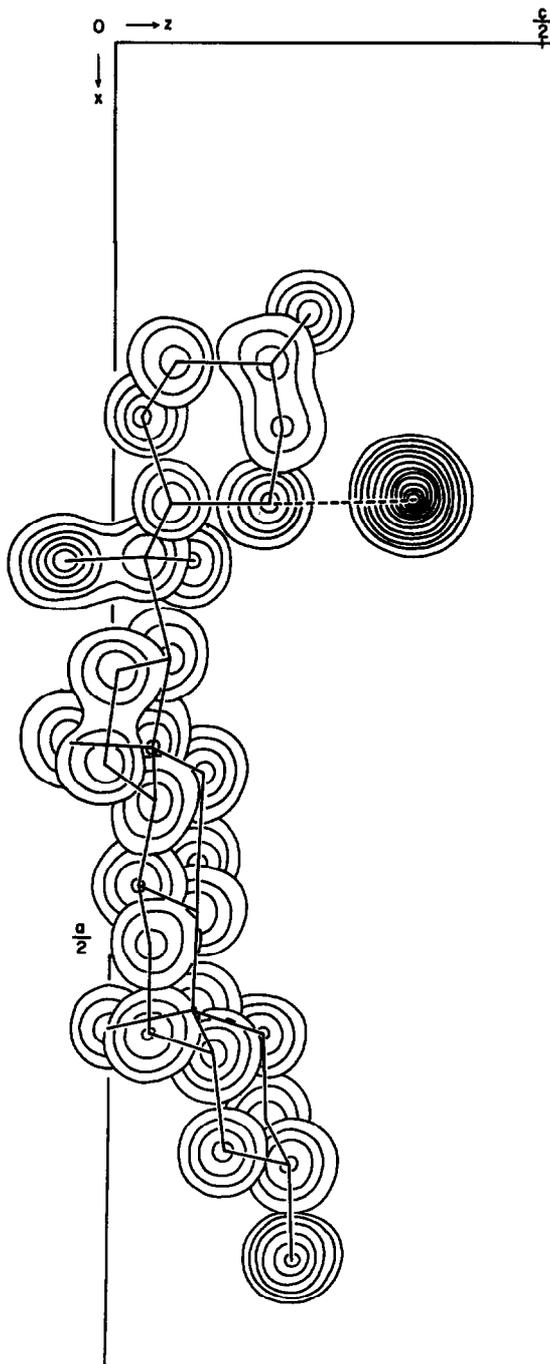


Abb. 1. Räumliche Elektronendichteverteilung von (20R:22S:25S)-22,26-Epimino-5 α -cholestan-3 β ,20-diolhydrojodid.

C—N = 1.53 Å. Die Mittelwerte der Bindungswinkel liegen im erwarteten Bereich. Wie aus Abb. 2 ersichtlich ist, sind die Moleküle im Kristallverband einerseits direkt über die Wasserstoff-

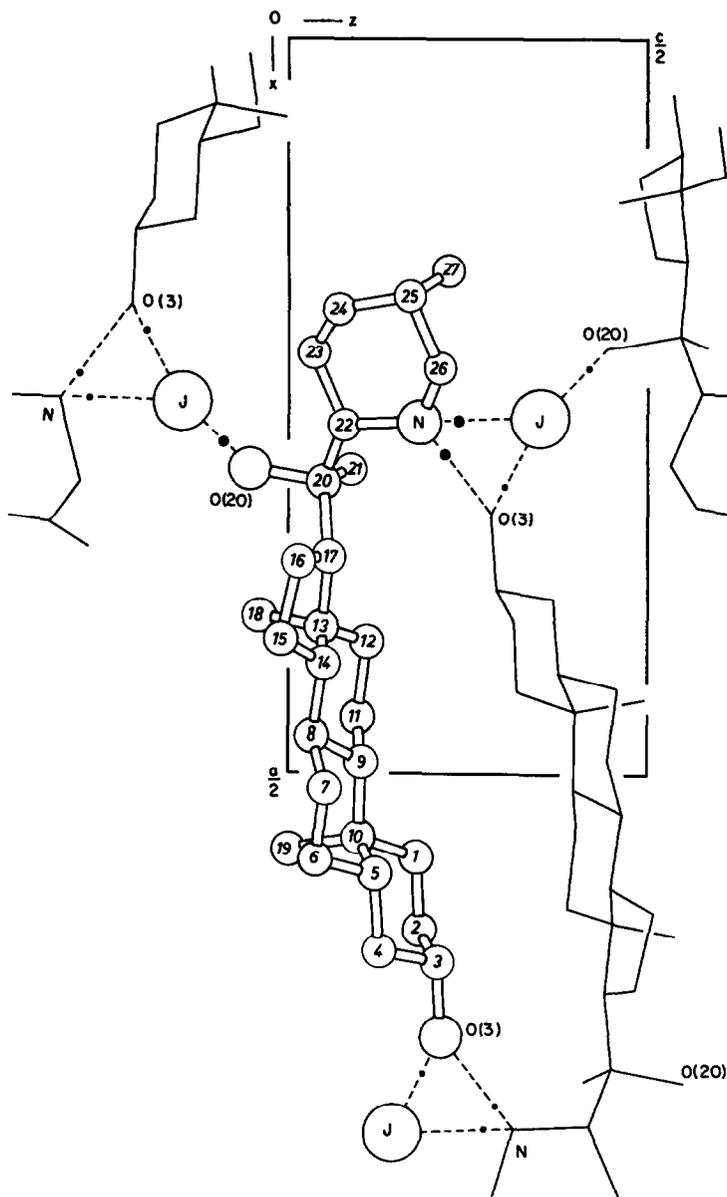


Abb. 2. Raumstruktur und räumliche Relativanordnung von $(20R:22S:25S)$ - $22,26$ -Epimino- 5α -cholestan- $3\beta,20$ -diol-hydrojodid in der Elementarzelle parallel zur b -Achse. Die Wasserstoffbrücken wurden schematisch linear dargestellt, wobei jeweils die asymmetrische Position des Wasserstoffs als verstärkter Punkt angedeutet ist.*

brücke $N-H-O(3) = 2.96 \text{ \AA}$ so miteinander verknüpft, dass sie sich um die zweizählige Schraubenachse parallel b zu einer endlosen Schraube anordnen, andererseits wird der Zusammenhalt der Moleküle in der α -Richtung durch die beiden

*Obwohl die H-Atome nicht direkt aus der Elektronendichtefunktion zu ermitteln sind, war eine Zuordnung der an den H-Brücken beteiligten Wasserstoffatome aus kristallchemischen Gründen eindeutig möglich.

Wasserstoffbrücken $N-H-J = 3.49 \text{ \AA}$ und $O(20)-H-J = 3.53 \text{ \AA}$ über das Jodatome als Brücke hergestellt. Diese Bindungen winden sich schraubenförmig um die Zweizählige Schraubenachse, parallel c . Schließlich werden diese beiden Schraubungsrichtungen der Moleküle durch eine $O(3)-H-J$ -Wasserstoffbrücke räumlich miteinander verknüpft und stabilisiert. Dadurch entsteht, wie aus Abb. 2 hervorgeht, eine dreigliedrige Schraube aus drei H-Brücken, die parallel

b durch den Kristall verläuft. Im Vergleich zum bereits früher von uns untersuchten⁶ 16 α -hydroxylierten Analogon 2 identischer Konfiguration ist der Piperidinring in 1 um etwa 110° um die C(20)—C(22)-Bindung so gedreht, dass die C(22)-N- und die C(17)-H-Bindungen etwa parallel zueinander angeordnet sind. Dieser Unterschied ist auf die in 1 fehlende 16 α -Hydroxy-Gruppe zurückzuführen, die in 2 durch eine starke intramolekulare N—H—O(16)-Brücke die abweichende Konformation und weiterhin eine andersartige intermolekulare Verknüpfung über Wasserstoffbrücken erzwingt.

Im Ergebnis der durchgeführten Röntgenkristallstrukturanalyse werden die Konstitution und Stereochemie der synthetisierten Verbindung 1 als (20R:22S:25S)-22,26-Epimino-5 α -cholestan-3 β ,20-diol eindeutig gesichert. Wie bereits für 2 nachgewiesen,⁶ bestätigt auch hier die ermittelte (22S:25S)-Konfiguration, daß die eingangs diskutierte Beziehung zwischen der Konfiguration an C-22 und dem Vorzeichen des Cotton-Effektes des N-Chlorderivates bzw. der molaren Rotationsdifferenz bei der N-Chlorierung nicht mehr zutrifft. Der Befund deutet auf eine allgemeine Gültigkeit dieser Vorzeichenumkehr bei 20-hydroxylierten 22,26-Epiminocholestanen. Dagegen wird die früher aus theoretischen Überlegungen abgeleitete (20R)-Konfiguration bestätigt.

EXPERIMENTELLER TEIL

(20R:22S:25S)-22,26-Epimino-5 α -cholestan-3 β ,20-diol-hydrojodid. 83.7 mg (20R:22S:25S)-22,26-Epimino-5 α -cholestan-3 β ,20-diol¹² wurden in 1.6 ml absol. Methanol bei Raumtemp. mit 0.027 ml Jodwasserstoffsäure ($d = 1.50$; 43%) versetzt. Zugabe von je 20 ml absol. Äther und n-Hexan ergab 99.2 mg (91%) Nadeln

von 1 vom Schmp. 270–271° (Zers., 230–240° Kristallumlagerung zu milchig trüben Nadeln). (C₂₇H₄₇NO₂·Hz) (545.6) Ber: C, 59.43; H, 8.87; N, 2.57; Gef: C, 59.91, H, 8.97; N, 2.53 %).

Nach der "multiple film technique" wurden Weissenberg-Röntgenaufnahmen von einem nadelförmigen Einkristall (40 × 250 × 60 μ) um die b-Achse mit ungefilterter Cu-Strahlung hergestellt. Die Schwärzungswerte auf den Filmen wurden photometrisch gemessen, auf relative Intensitäten umgerechnet und diese mit Polarisations-Lorentz- und Aufspaltungsfaktor ($\alpha_1 - \alpha_2$) korrigiert. Absorptions- und Extinktionseinflüsse sind nicht berücksichtigt. Nicht beobachtbare Reflexe wurden mit 2/3 des schwächsten meßbaren Intensitätswertes eingesetzt. Insgesamt standen 784 symmetrieunabhängige Strukturkoordinaten zur Bestimmung der Atomkoordinaten zur Verfügung.

Die Rechenarbeiten wurden nach Programmen von AHMED, bearbeitet von G. WEISS und K. H. BENENS, Zentralinstitut für Rechentechnik der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin durchgeführt.

LITERATUR

- ¹Solanum-Alkaloide, XCIX. Mitteil. [XCVIII. Mitteil.: F.-J. Sych, H. Ripperger und K. Schreiber, *Tetrahedron* 28, 1645 (1972)].
- ²G. Adam, D. Voigt und K. Schreiber, *J. Prakt. Chem.* im Druck.
- ³G. Adam, D. Voigt und K. Schreiber, *Tetrahedron* 27, 2181 (1971).
- ⁴H. Ripperger, K. Schreiber und G. Snatzke, *Ibid.* 21, 727 (1965).
- ⁵H. Ripperger und K. Schreiber, *Liebigs Ann.* 723, 159 (1969).
- ⁶E. Höhne, I. Seidel, G. Adam, D. Voigt und K. Schreiber, *J. Prakt. Chem.* 313, 51 (1971).
- ⁷K. Schreiber und G. Adam, *Liebigs Ann.* 666, 159 (1963); G. Adam, *Habilitationschrift*, Univ. Halle (1967).