

SOLANUM-ALKALOIDE – CI¹

ABSOLUTE KONFIGURATION 23-HYDROXYLIERTER 22,26- EPIMINO-CHOLESTANE AN C-22 UND C-23

E. HÖHNE, I. SEIDEL und G. RECK

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

H. RIPPERGER und K. SCHREIBER*

Institut für Biochemie der Pflanzen des Forschungszentrums für Molekularbiologie und Medizin der Akademie der Wissenschaften der DDR, Halle (Saale), Deutsche Demokratische Republik

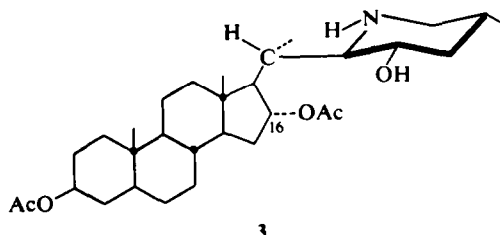
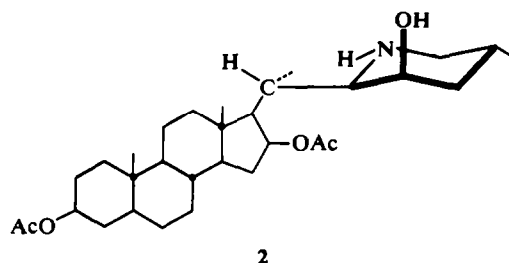
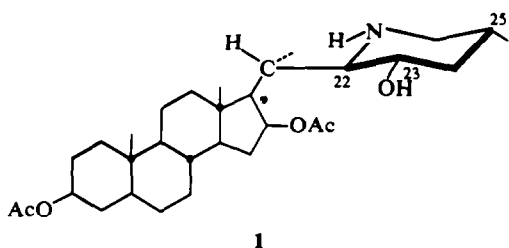
(Received in Germany 26 March 1973; Received in the UK for publication 18 April 1973)

Zusammenfassung—Auf Grund der Röntgenkristallstrukturanalyse von (22S:23R:25S)-22,26-Epimino-5 α -cholestan-3 β ,16 β ,23-triol-hydrobromid (4-HBr) wird die Zuordnung der absoluten Konfiguration der 23-hydroxylierten 22,26-Epimino-cholestane 4 und 5 korrigiert.

Abstract—According to X-ray analysis of (22S:23R:25S)-22,26-epimino-5 α -cholestane-3 β ,16 β ,23-triol hydrobromide (4-HBr) the assignment of the absolute configuration of the 23-hydroxylated 22,26-epimino-cholestanes 4 and 5 has been corrected.

Für die Syntheseprodukte 1 und 2 wurde auf Grund chemischer und NMR-Untersuchungen die (22R:23S:25R)- bzw. (22R:23R:25R)-Konfiguration ermittelt.² Das N-Chlor-Derivat von 1 besitzt einen positiven Cotton-Effekt bei 298 nm ($\Delta\epsilon_{\max} = +0.26$).² Für den Substituenten an C-22 ist ein negativer Beitrag zum Cotton-Effekt, für die Methylgruppe ein schwach positiver Beitrag zu erwarten.³ Die 23-Desoxy-Verbindung sollte also einen negativen Cotton-Effekt besitzen, wie er auch gefunden wurde.⁴ Wir mußten deshalb annehmen, dass die äquatoriale Hydroxygruppe einen stark

positiven Beitrag liefert, damit der insgesamt positive Cotton-Effekt erklärt werden konnte.² Das N-Chlor-Derivat von 2 besitzt wie die 23-Desoxy-Verbindung⁴ einen negativen Cotton-Effekt.² Offensichtlich ist die axiale OH-Gruppe ohne größeren Einfluß. Überraschenderweise zeigen die sich von den Epiminocholestanen 1 und 3⁵ ableitenden N-Chloramine entgegengesetzte Cotton-Effekte,⁵ obwohl sich beide Verbindungen nur in der Konfiguration an C-16 unterscheiden, also an einem chiralen Kohlenstoffatom, das relativ weit vom Chloramin-Chromophor entfernt ist. In der 16 α -Reihe führt die äquatoriale OH-Gruppe nicht zur Vorzeichenumkehr des Chloramin-Cotton-Effektes.⁵ Bei Synthese des Steroidalkaloids Lepitidin und dessen 5 α ,6-Dihydro-Verbindung erhielt man aus Tomatidin alle vier an C-22 und C-23 stereoisomeren (25S)-22,26-Epimino-5 α -cholestan-3 β ,16 β ,23-triole, deren Raumstruktur durch NMR- und chiroptische Messungen untersucht wurde.⁶ Bei der Interpretation der ORD-Kurven dienen die N-Chlor-Derivate von 1 und 2 als Modellverbindungen. Die Richtigkeit der Konfigurations-



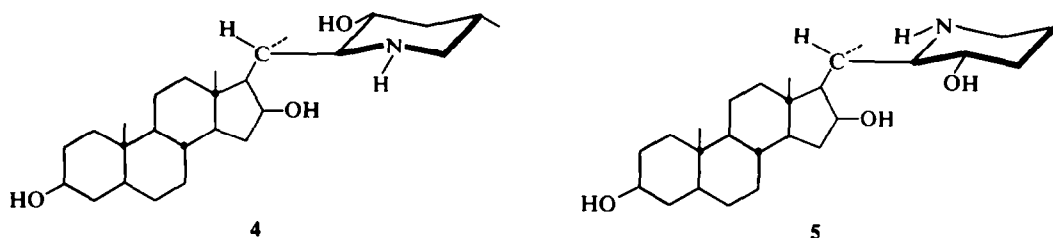


Tabelle 1. Atomkoordinaten mit Standardabweichungen σ und isotrope Temperaturfaktoren B_{iso}

Atom	x	y	z	B_{iso}	$\sigma(x)$	$\sigma(y)$	$\sigma(z)$
Br	0.17512	0.0830	0.3144	4.50	0.00008	0.0005	0.0002
O(3)	0.64783	-0.2995	0.4816	6.17	0.00041	0.0027	0.0014
O(16)	0.34887	0.59754	0.6111	4.63	0.00037	0.0024	0.0010
O(23)	0.28009	0.9106	0.5850	4.01	0.00035	0.0023	0.0009
O(W)	0.28378	0.4483	0.8573	4.01	0.00037	0.0024	0.0010
N	0.25757	0.4768	0.5473	2.59	0.00036	0.0024	0.0011
C(1)	0.53524	-0.2496	0.4208	3.67	0.00051	0.0033	0.0015
C(2)	0.57964	-0.2987	0.4050	4.82	0.00059	0.0038	0.0018
C(3)	0.60458	-0.2524	0.5032	5.39	0.00059	0.0040	0.0018
C(4)	0.59892	-0.0359	0.5419	4.32	0.00055	0.0036	0.0016
C(5)	0.55335	0.0114	0.5581	3.21	0.00050	0.0031	0.0014
C(6)	0.54675	0.2183	0.6100	3.88	0.00053	0.0035	0.0016
C(7)	0.50206	0.2508	0.6403	4.22	0.00057	0.0037	0.0015
C(8)	0.47415	0.2195	0.5423	2.26	0.00045	0.0029	0.0013
C(9)	0.48207	0.0094	0.4882	2.90	0.00049	0.0031	0.0014
C(10)	0.52834	-0.0216	0.4603	3.08	0.00050	0.0030	0.0014
C(11)	0.45190	-0.0218	0.3961	3.98	0.00056	0.0035	0.0015
C(12)	0.40788	0.0041	0.4306	2.93	0.00047	0.0030	0.0014
C(13)	0.40013	0.2155	0.4860	2.17	0.00045	0.0029	0.0012
C(14)	0.42898	0.2218	0.5766	2.58	0.00048	0.0030	0.0013
C(15)	0.41426	0.4174	0.6382	3.22	0.00048	0.0033	0.0014
C(16)	0.36769	0.3964	0.6343	2.84	0.00047	0.0032	0.0013
C(17)	0.35902	0.2354	0.5450	2.46	0.00044	0.0030	0.0013
C(18)	0.40531	0.3976	0.4033	3.40	0.00051	0.0036	0.0014
C(19)	0.54021	0.1235	0.3672	3.00	0.00048	0.0032	0.0014
C(20)	0.31972	0.2994	0.4858	2.65	0.00047	0.0030	0.0013
C(21)	0.31107	0.1478	0.3869	4.16	0.00056	0.0037	0.0016
C(22)	0.28326	0.2867	0.5625	1.88	0.00043	0.0028	0.0012
C(23)	0.25565	0.0922	0.5626	3.24	0.00048	0.0031	0.0013
C(24)	0.22233	0.1108	0.6458	3.13	0.00050	0.0032	0.0013
C(25)	0.19685	0.3110	0.6245	3.28	0.00051	0.0030	0.0015
C(26)	0.22424	0.4993	0.6241	3.73	0.00054	0.0033	0.0015
C(27)	0.16376	0.3390	0.7099	3.87	0.00054	0.0033	0.0015

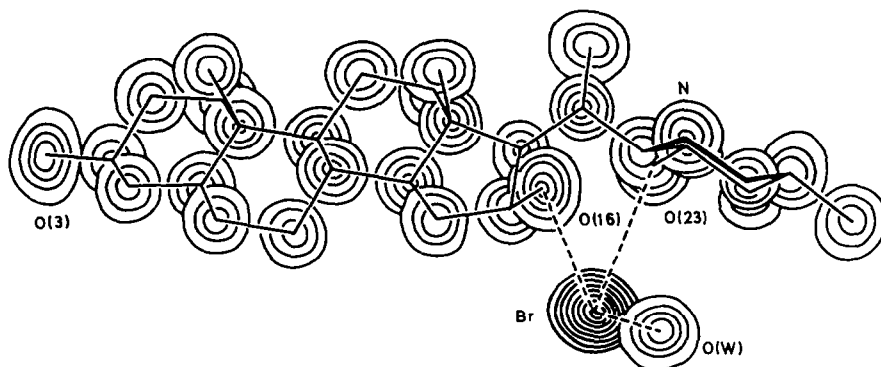


Abb. 1. Elektronendichteverteilung des Moleküls.

zuordnung der Amine mit axialer OH-Gruppe ergab sich aus der Überführung des (22S:23S:25S)-Isomeren in Dihydroleptinidin.⁶ Anzuzweifeln war jedoch die Zuordnung bei den äquatorialen Alkoholen, weil wir auf Grund chiroptischer Messungen für 3 die falsche Konfiguration vorausgesagt hätten. Dass solche Zweifel berechtigt

waren, zeigte sich bei einer genauen Überprüfung der 100-MHz-NMR-Spektren der O(3),O(16)-Diacetate. Das Dublett einer äquatorialen Methylgruppe an C-25 ist für 23-Desoxy-Verbindungen bei etwa 0.80 ppm, einer axialen bei ungefähr 1.00 ppm (δ -Skala) zu erwarten.⁷ Eine 23-Hydroxy-Gruppe sollte die chemische Verschiebung der

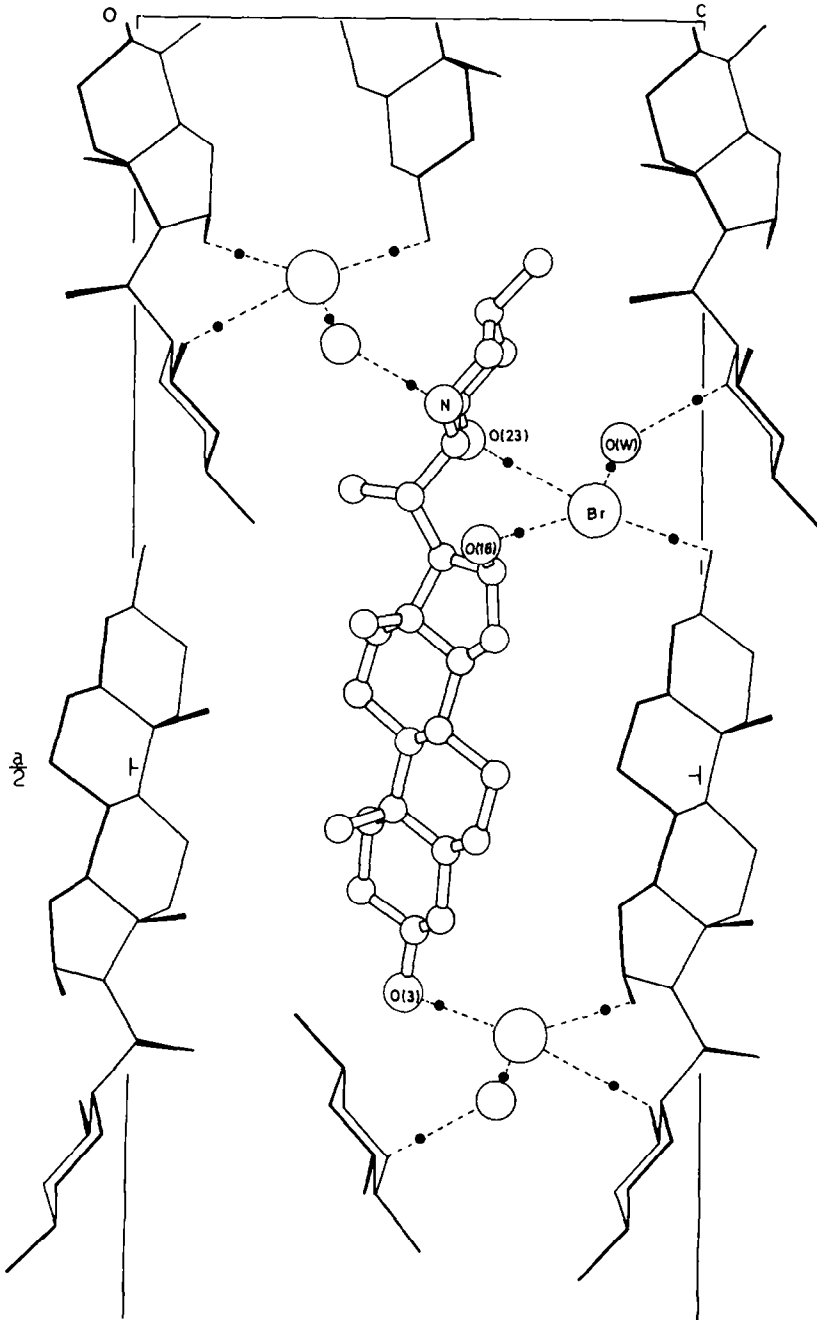


Abb. 2. Relativanordnung der Moleküle im Kristall.

Tabelle 2. Bindungsabstände in Å^a

(a) Intramolekulare Bindungsabstände	
C(1)–C(2) = 1.513	C(13)–C(14) = 1.479
C(1)–C(10) = 1.577	C(13)–C(17) = 1.549
C(2)–C(3) = 1.507	C(13)–C(18) = 1.579
C(3)–C(4) = 1.497	C(14)–C(15) = 1.568
C(3)–O(3) = 1.485	C(15)–C(16) = 1.545
C(4)–C(5) = 1.549	C(16)–C(17) = 1.554
C(5)–C(6) = 1.507	C(16)–O(16) = 1.475
C(5)–C(10) = 1.489	C(17)–C(20) = 1.550
C(6)–C(7) = 1.538	C(20)–C(21) = 1.604
C(7)–C(8) = 1.544	C(20)–C(22) = 1.540
C(8)–C(9) = 1.544	C(22)–C(23) = 1.557
C(8)–C(14) = 1.552	C(22)–N = 1.509
C(9)–C(10) = 1.580	C(23)–C(24) = 1.517
C(9)–C(11) = 1.535	C(23)–O(23) = 1.456
C(10)–C(19) = 1.546	C(24)–C(25) = 1.571
C(11)–C(12) = 1.525	C(25)–C(26) = 1.521
C(12)–C(13) = 1.558	C(25)–C(27) = 1.537
	C(26)–N = 1.466

(b) Inter-molekulare H-Brücken (lineare Abstände in Å)	
O(3)...Br = 3.268	
O(16)...Br = 3.371	
O(23)...Br = 3.223	
O(W)...Br = 3.373	
O(W)...N = 2.779	

^aMittlere Standardabweichungen σ der C–C-Bindungen: $\sigma_{C-C} = 0.027$ Å, C–O-Bindungen: $\sigma_{C-O} = 0.023$ Å, O...Br-Bindungen: $\sigma_{O...Br} = 0.014$ Å.

25-Methyl-Gruppe nur im Falle einer 1,3-diaxialen Wechselwirkung wesentlich verändern,^{8,9} und zwar um 0.12–0.16 ppm erhöhen.⁹ Teilweise vom Singulett der C-19-Methylgruppe überlagerte Dubletts bei etwa 0.80 ppm findet man bei den Isomeren, denen in Lit.⁶ eine (22R:23S:25S)- und (22S:23S:25S)-Konfiguration zugeschrieben wurde. Entsprechend dieser Zuordnung hätte jedoch die erstgenannte Verbindung eine axiale Methylgruppe an C-25, während nur das zweite Isomere in Einklang mit dem NMR-Spektrum eine äquatoriale Methylgruppe besitzt. Offenbar war die Konfiguration der Verbindungen mit äquatorialer 23-Hydroxy-Gruppe nicht richtig zugeordnet worden. Deshalb wurde das Hydrobromid von 4, für das wir die (22R:23S:25S)-Konfiguration (Formel 12 in Lit.⁹) angenommen hatten, der Röntgenkristallstrukturanalyse unterworfen. Nach dieser Untersuchung besitzt 4 abweichend von unseren früheren Angaben⁶ die (22S:23R:25S)-Struktur. Die isomere (25S)-Verbindung mit äquatorialer Hydroxygruppe (Formel 15 in Lit.⁶) muss demzufolge die (22R:23S:25S)-Konfiguration 5 besitzen. Das aus 4 synthetisierte tertiäre Amin⁶ ist 5 α ,22 α -H,25 β H-Solanidan-3 β ,23 α -diol.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Einkristalle des Hydrobromids wurden durch

Tabelle 3. Bindungswinkel in Grad (Mittlere Standardabweichung der Winkel = 1.1°)

C(2)–C(1)–C(10) = 112.2	C(14)–C(13)–C(17) = 101.4
C(1)–C(2)–C(3) = 112.4	C(14)–C(13)–C(18) = 114.5
C(2)–C(3)–C(4) = 112.4	C(17)–C(13)–C(18) = 110.2
C(2)–C(3)–O(3) = 109.7	C(8)–C(14)–C(13) = 114.1
C(4)–C(3)–O(3) = 111.8	C(8)–C(14)–C(15) = 116.3
C(3)–C(4)–C(5) = 110.5	C(13)–C(14)–C(15) = 101.7
C(4)–C(5)–C(6) = 111.9	C(14)–C(15)–C(16) = 102.6
C(4)–C(5)–C(10) = 113.8	C(15)–C(16)–C(17) = 105.7
C(6)–C(5)–C(10) = 113.6	C(15)–C(16)–O(16) = 110.4
C(5)–C(6)–C(7) = 111.5	C(17)–C(16)–O(16) = 112.1
C(6)–C(7)–C(8) = 111.1	C(13)–C(17)–C(16) = 103.6
C(7)–C(8)–C(9) = 111.2	C(13)–C(17)–C(20) = 122.0
C(7)–C(8)–C(14) = 110.8	C(16)–C(17)–C(20) = 108.4
C(9)–C(8)–C(14) = 107.0	C(17)–C(20)–C(21) = 110.6
C(8)–C(9)–C(10) = 111.9	C(17)–C(20)–C(22) = 110.1
C(8)–C(9)–C(11) = 109.5	C(21)–C(20)–C(22) = 107.8
C(10)–C(9)–C(11) = 116.5	C(20)–C(22)–C(23) = 120.1
C(1)–C(10)–C(5) = 108.2	C(20)–C(22)–N = 108.5
C(1)–C(10)–C(9) = 109.2	C(23)–C(22)–N = 109.5
C(1)–C(10)–C(19) = 107.4	C(22)–C(23)–C(24) = 111.2
C(5)–C(10)–C(9) = 109.7	C(22)–C(23)–O(23) = 109.4
C(5)–C(10)–C(19) = 112.8	C(24)–C(23)–O(23) = 109.6
C(9)–C(10)–C(19) = 109.5	C(23)–C(24)–C(25) = 109.8
C(9)–C(11)–C(12) = 113.1	C(24)–C(25)–C(26) = 110.3
C(11)–C(12)–C(13) = 112.3	C(24)–C(25)–C(27) = 111.2
C(12)–C(13)–C(14) = 105.2	C(26)–C(25)–C(27) = 109.3
C(12)–C(13)–C(17) = 107.1	C(25)–C(26)–N = 111.6
C(12)–C(13)–C(18) = 110.5	C(22)–N–C(26) = 114.9

Bindungswinkel an linearen H-Brücken

C(3)–O(3)...Br = 103.9	O(3)...Br...O(16) = 150.2
C(16)–O(16)...Br = 119.7	O(3)...Br...O(23) = 145.7
C(23)–O(23)...Br = 114.5	O(16)...Br...O(23) = 99.3
C(22)–N...O(W) = 121.8	O(3)...Br...O(W) = 119.7
C(26)–N...O(W) = 99.9	O(16)...Br...O(W) = 139.4
N...O(W)...Br = 100.1	O(23)...Br...O(W) = 88.4

Eindunsten der methanolischen Lösung als Nadeln vom Schmp. 308–310° erhalten. Von diesen Kristallen mit etwa würfelförmiger Gestalt (Kantenlänge ≈ 0.15 mm) wurden Schwenk- und Weißberg-Aufnahmen mit ungefilterter Cu-K α -Röntgenstrahlung hergestellt. Das Kristallgitter besitzt orthorhombische Symmetrie mit der Raumgruppe P2 $_1$ 2 $_1$ 2 $_1$. Die Gitterkonstanten der Elementarzelle sind: a = 33.02 Å; b = 6.49 Å; c = 12.48 Å. Die Zahl der Moleküle in der Elementarzelle beträgt Z = 4 und die aus den Röntgen-Daten berechnete Dichte der Substanz wurde zu $\rho_{R8} = 1.32$ g/cm³ ermittelt.

Die Position des schweren Bromatoms wurde aus der Patterson-Funktion bestimmt. Mit den Phasenbeiträgen des Bromatoms zu den Strukturfaktoren wurde nach der Schweratomtechnik ein erster räumlicher Strukturvorschlag gewonnen. Dabei wurde die bekannte Raumstruktur der Ringe A, B und C des Moleküls in die räumliche Elektronendichtefunktion eingepaßt.

Mittels Differenz-Fourier-Synthesen und "Least-squares"-Rechnungen nach dem "Block-Diagonal-Verfahren" wurden alle Nichtwasserstoffatome des Moleküls mit ihren anisotropen Wärmeschwingungsparametern bis auf einen Diskrepanzfaktor von R = 0.092 verfeinert. Es standen dafür insgesamt 1334 beobachtete Strukturfaktoren zur Verfügung.

Die Atomparameter sind mit ihren Standardabweichun-

gen in Tabelle 1 und die Bindungsabstände in Tabelle 2 aufgeführt. Tabelle 3 erhält alle Bindungswinkel. Abb. 1 zeigt die räumliche Elektronendichtefunktion des Moleküls und Abb. 2 die Anordnung der Moleküle in der Kristallstruktur.

Bei der Röntgenkristallstrukturanalyse wurden folgende Ergebnisse erzielt:

(a) Das 22,26-Epimino-5 α -cholestan-3 β ,16 β ,23-trioldihydrobromid-Molekül besitzt die (22S:23R:25S)-Konfiguration.

(b) Die räumliche Stellung des Ringes F im Molekül wird über die zwei H-Brückenbindungen O(16)-H...Br (3.37 Å) und O(23)-H...Br (3.22 Å) im Kristallverband stabilisiert, wobei dieses H-Brückenpaar zwischen zwei in der b-Richtung translationsäquivalenten Molekülen liegt. Dadurch wird eine sonst mögliche freie Drehbarkeit des Moleküls um die C-20,C-22-Einfachbindung verhindert.

(c) Eine intramolekulare H-Brücke existiert nicht.

(d) Die Bindungsabstände und -winkel sind—für experimentelle Filmdaten—mit relativ grosser Genauigkeit bestimmt worden, wie aus den Standardabweichungen und dem R-Wert geschlossen werden kann.

(e) Im Kristall ist pro Molekül ein Wassermolekül-H₂O(W)—enthalten (Abb. 2), das über eine O(W)-H...Br-(W)-Brücke (2.78 Å) an das Molekül gebunden ist. Das Wassermolekül vermittelt dadurch einen zusätzlichen zwischenmolekularen Kontakt von Molekülen, die in c-Richtung benachbart sind.

(f) Das Bromatom ist ferner über die O(3)-H...Br-Wasserstoffbrücke an ein weiteres Molekül gebunden. Damit vermittelt das Bromatom einen intermolekularen Kontakt über insgesamt vier H-Brückenbindungen an vier verschiedene Moleküle im Kristallgitter. Dadurch entsteht ein stabiler räumlicher Zusammenhalt aller Moleküle untereinander über H-Brücken, die aus-

schließlich über das Bromatom verlaufen. Diese höhere Stabilität des Kristallgitters äußert sich auch in dem im Durchschnitt kleineren isotropen Temperaturfaktor für die gesamte Struktur, verglichen mit ähnlichen Verbindungen, in denen die H-Brücken keine so dominierende Rolle spielen.

(g) In der abschließenden totalen Differenz-Fourier-Synthese sind an allen zu erwartenden H-Atom-Positionen deutliche positive Elektronendichtegebiete zu erkennen, deren Diskussion einer detaillierten späteren Untersuchung vorbehalten bleiben soll.

LITERATUR

- ¹C. Mittel., G. Adam, D. Voigt und K. Schreiber, *J. Prakt. Chem.* im Druck
- ²H. Ripperger und K. Schreiber, *Liebigs Ann.* **723**, 159 (1969)
- ³H. Ripperger und K. Schreiber, *J. Prakt. Chem.* **313**, 825 (1971)
- ⁴H. Ripperger, K. Schreiber und G. Snatzke, *Tetrahedron* **21**, 727 (1965)
- ⁵H. Ripperger, F.-J. Sych und K. Schreiber, *Ibid.* **28**, 1629 (1972)
- ⁶H. Ripperger und K. Schreiber, *Chem. Ber.* **102**, 4080 (1969)
- ⁷P. M. Boll und W. von Philipsborn, *Acta Chem. Scand.* **19**, 1365 (1965)
- ⁸J. W. Scott, L. J. Durham, H. A. P. deJongh, U. Burckhardt und W. S. Johnson, *Tetrahedron Letters* 2381 (1967)
- ⁹N. S. Bhacca und D. H. Williams, *Applications of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry, Illustrations from the Steroid Field*. Holden Day, San Francisco, London, Amsterdam (1964)