



УДК 547.92+548.73

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (20*R*,22*S*,5'*S*)-22-(3'-МЕТИЛИЗОКСАЗОЛИН-5'-ИЛ)- 6,6-ЭТИЛЕНДИОКСИ-3 α ,5-ЦИКЛО-23-НОР-5 α -ХОЛЕСТАН-22-ОЛА

© 1997 г. Р. П. Литвиновская[#], А. С. Ляхов, А. А. Говорова, С. В. Драч, В. А. Хрипач

Институт биоорганической химии АН Белоруссии, 220141 Минск, ул. Жодинская, 5/2

Поступила в редакцию 10.05.96 г.

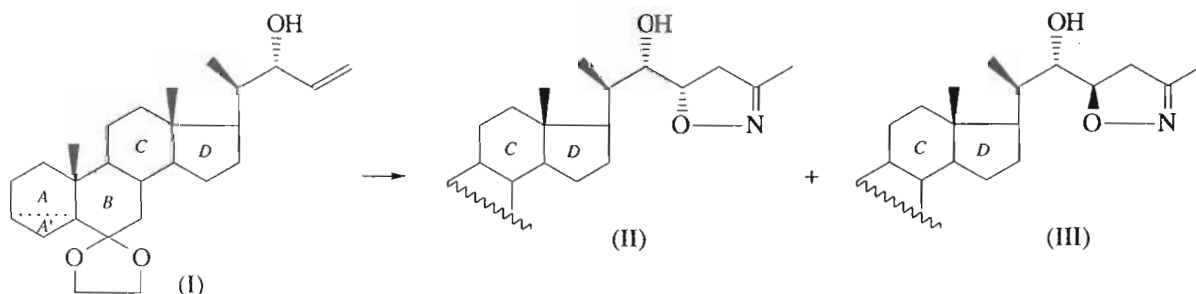
Методом рентгеноструктурного анализа исследованы молекулярная и кристаллическая структуры основного эпимера, образующегося в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения ацетонитрилоксида к (22*R*)-22-гидрокси-23-енстероидам. Моноклинные кристаллы относятся к пространственной группе $P2_1$: $a = 12.476(4)$, $b = 6.408(1)$, $c = 14.922(4)$ Å, $\beta = 96.77(2)^\circ$. Стереохимия боковой цепи 20*R*,22*S*,23*S*. Показано наличие внутри- и межмолекулярных водородных связей.

Ключевые слова: стероиды, кристаллическая структура, 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов.

Работами последних лет мы показали перспективность использования стероидоизоксазолинов, полученных из Δ^{22} -стероидов, для формирования боковых цепей некоторых природных полиоксистероидов и их аналогов [1–3]. Известно, что реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к олефинам с кислородсодержащим заместителем в α -положении протекает, как правило, либо с преимущественным образованием продукта *транс*-присоединения, либо без явной стереонаправленности [4]. Недавно при исследовании реакции циклоприсоединения ацетонитрилоксида к (22*S*)-22-гидрокси- Δ^{23} -стероидам мы обнаружили, что эта реакция протекает стереохимически неожиданно, приводя в качестве основного к

продукту *син*-присоединения по отношению к α -гидроксильной группе [5].

С целью более подробного исследования закономерностей циклоприсоединения к 23-енстероидам мы изучили реакцию ацетонитрилоксида с (22*R*)-22-гидрокси- Δ^{23} -стероидом (I), имеющим противоположную в сравнении с описанным в работе [5] конфигурацию центра C22, несущего гидроксильный заместитель. Настоящая работа посвящена установлению стереохимии основного из полученных 23-эпимеров (II) (рис. 1). Приписание стереохимии образующегося в реакции C23-хирального центра другими методами не дало однозначного результата.



Как показали исследования (табл. 1–3), циклы в структуре стероида имеют следующие конформации: цикл *A* – 1 β -конверт, угол отгиба уголка C2C1C10 от плоской (± 0.04 Å) части цикла (ато-

мы C2C3, C5C10) составляет 29.5° ; пропановый цикл *A'* образует с плоской частью цикла *A* угол 67.8° (β -отгиб); цикл *B* имеет конформацию уплощенного с одного конца (C6) кресла, угол отгиба уголка C5C6C7(β) от плоской (± 0.03 Å, атомы C5C10, C7C8) части – 22.3° , а C8C9C10(α) – 53.8° ;

[#] Автор для переписки.

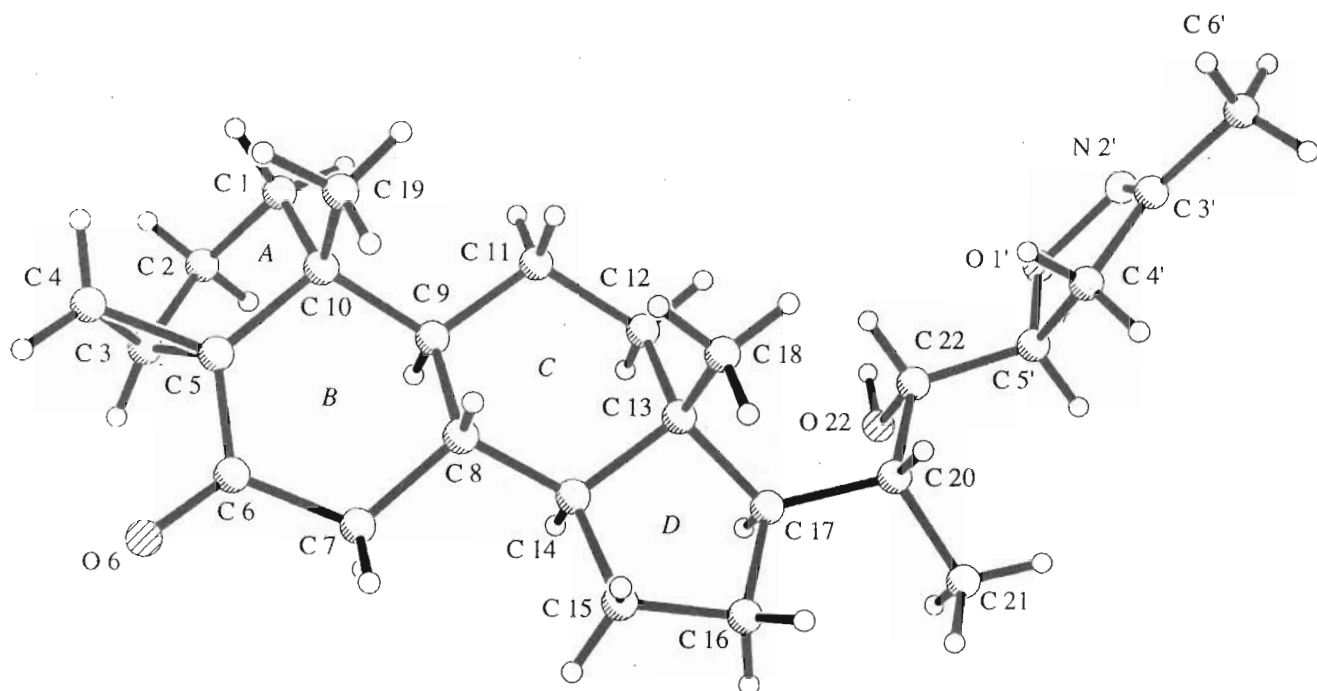


Рис. 1. Стандартная проекция молекулы (20*R*,22*S*,5'*S*)-22-(3'-метилизоксазолин-5'-ил)-6,6-этилендиокси-3α,5-цикло-23-нор-5α-холестан-22-ола (II) [6]. А, В, С, D – циклы соединения.

цикл *C* – также кресло, углы отгиба уголков C8C14C13(α) и C9C11C12(β) от плоской (± 0.03 Å, атомы C8C9, C12C13) части цикла – 53.7° и 47.1° соответственно; цикл *D* – 13β -конверт с отгибом C14C13C17 от плоской (± 0.05 Å, атомы C14–C17) части цикла – 44.4° . Следует отметить, что конформация стероидного ядра практически не отличается от таковой в изученной нами ранее структуре (22*R*)-22-ацетокси-22-(3'-метилизоксазолин-5'-ил)-3α,5-цикло-23-нор-5α-холестан-6-она [7].

Пространственное строение боковой цепи молекулы стероида (II) иллюстрируется соответствующими торсионными углами (табл. 3). Изоксазолиновый цикл имеет конформацию 5'-конверта с углом отгиба уголка O1'C5'C4' от плоской (± 0.01 Å) части цикла 20.7° .

Полученные результаты позволяют заключить, что хиральность асимметрических центров боковой цепи соединения (II) следующая: C20 – *R*, C22 – *S* и C23 – *S*. Таким образом, присоединение

Таблица 1. Длины связей в молекуле (20*R*,22*S*,5'*S*)-22-(3'-метилизоксазолин-5'-ил)-6,6-этилендиокси-3α,5-цикло-23-нор-5α-холестан-22-ола (II)

Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å
C1–C2	1.527(5)	C13–C18	1.535(7)	C1–C10	1.560(4)	C14–C15	1.523(3)
C2–C3	1.494(4)	C15–C16	1.540(3)	C3–C4	1.496(7)	C16–C17	1.562(3)
C3–C5	1.536(5)	C17–C20	1.539(3)	C4–C5	1.514(3)	C20–C21	1.529(5)
C5–C6	1.476(4)	C20–C22	1.540(3)	C5–C10	1.529(4)	C22–O22	1.424(6)
C6–C7	1.496(3)	C22–C5'	1.515(4)	C6–O6	1.222(3)	O22–H22 _о	0.87(3)
C7–C8	1.526(4)	O1'–N2'	1.418(5)	C8–C9	1.542(3)	O1'–C5'	1.460(3)
C8–C14	1.526(4)	N2'–C3'	1.272(5)	C9–C10	1.556(4)	C3'–C4'	1.496(4)
C9–C11	1.526(4)	C3'–C6'	1.475(6)	C10–C19	1.532(7)	C4'–C5'	1.515(7)
C11–C12	1.544(4)	O22...O1'	2.811(4)	C12–C13	1.531(3)	O22...N2'	2.868(3)
C13–C14	1.538(4)	H22 _о ...O1'	2.59(4)	C13–C17	1.561(4)	H22 _о ...N2'	2.01(4)

Таблица 2. Валентные углы в молекуле (20*R*,22*S*,5'*S*)-22-(3'-метилизоксазолин-5'-ил)-6,6-этилендиокси-3 α ,5-цикло-23-нор-5 α -холестан-22-ола

Угол	ω , град	Угол	ω , град	Угол	ω , град	Угол	ω , град
C2-C1-C10	106.9(2)	C12-C13-C18	110.8(3)	C2-C3-C5	107.9(3)	C17-C13-C18	110.4(3)
C2-C3-C4	118.1(3)	C14-C13-C18	112.6(3)	C3-C4-C5	61.4(2)	C8-C14-C15	117.5(3)
C4-C3-C5	59.9(2)	C8-C14-C13	115.3(3)	C3-C5-C6	115.8(3)	C14-C15-C16	103.3(3)
C3-C5-C4	58.7(2)	C13-C14-C15	104.5(3)	C4-C5-C6	116.7(3)	C13-C17-C16	102.8(2)
C3-C5-C10	108.5(3)	C15-C16-C17	107.2(3)	C6-C5-C10	121.9(3)	C16-C17-C20	111.7(3)
C4-C5-C10	117.7(3)	C13-C17-C20	120.0(3)	C5-C6-O6	122.4(3)	C17-C20-C22	112.0(3)
C5-C6-C7	177.2(3)	C17-C20-C21	110.4(3)	C6-C7-C8	116.0(3)	C20-C22-O22	107.4(3)
C7-C6-O6	120.2(3)	C21-C20-C22	110.5(3)	C7-C8-C14	110.0(3)	O22-C22-C5'	110.9(3)
C7-C8-C9	110.3(3)	C22-O22-C5'	112.5(3)	C8-C9-C10	110.7(3)	N2'-O1'-C5'	107.6(3)
C9-C8-C14	110.2(3)	C22-O22-H22o	108(2)	C10-C9-C11	113.8(3)	N2'-C3'-C4'	113.0(3)
C8-C9-C11	112.1(3)	O1'-N2'-C3'	109.9(3)	C1-C10-C9	111.5(3)	C4'-C3'-C6'	125.8(3)
C1-C10-C5	102.7(3)	N2'-C3'-C6'	121.2(3)	C5-C10-C9	108.3(3)	C22-C5'-O1'	108.4(3)
C1-C10-C19	111.0(3)	C3'-C4'-C5'	101.0(3)	C9-C10-C19	111.7(3)	O1'-C5'-C4'	103.7(3)
C5-C10-C19	111.2(3)	C22-C5'-C4'	116.7(3)	C11-C12-C13	111.5(3)	O22-H22O...N2'	172(3)
C9-C11-C12	114.2(3)	O22-H22o...O1'	95(3)	C12-C13-C17	116.7(3)		
C12-C13-C14	106.3(3)	C1-C2-C3	105.2(3)	C14-C13-C17	99.5(2)		

Таблица 3. Торсионные углы, определяющие конформацию боковой цепи молекулы (20*R*,22*S*,5'*S*)-22-(3'-метилизоксазолин-5'-ил)-6,6-этилендиокси-3 α ,5-цикло-23-нор-5 α -холестан-22-ола

Угол	ϕ , град	Угол	ϕ , град
C13-C17-C20-C21	172.3(3)	O22-C22-C5'-O1'	58.0(4)
C13-C17-C20-C22	-64.1(5)	O1'-N2'-C3'-C6'	-177.7(2)
C16-C17-C20-C21	51.8(4)	O1'-N2'-C3'-C4'	-0.2(3)
C16-C17-C20-C22	175.4(4)	N2'-O1'-C5'-C22	146.0(3)
C17-C20-C22-O22	-63.7(4)	N2'-O1'-C5'-C4'	21.3(3)
C17-C20-C22-C5'	173.9(4)	N2'-C3'-C4'-C5'	13.2(3)
C20-C22-C5'-C4'	-65.1(4)	C3'-C4'-C5'-C22	-139.1(2)
C20-C22-C5'-O1'	178.3(3)	C3'-C4'-C5'-O1'	-20.0(2)
C21-C20-C22-O22	59.8(3)	C5'-O1'-N2'-C3'	-13.9(3)
C21-C20-C22-C5'	-62.5(5)	C6'-C3'-C4'-C5'	-169.4(3)
O22-C22-C5'-C4'	174.6(2)		

Таблица 4. Координаты и эквивалентные тепловые параметры атомов в структуре (20*R*,22*S*,5'*S*)-22-(3'-метилизоксазолин-5'-ил)-6,6-этилендиокси-3 α ,5-цикло-23-нор-5 α -холестан-22-ола

Атом	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	<i>B</i> (eq)	Атом	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	<i>B</i> (eq)
C1	-0.4071(2)	-0.2958(0)	-0.5827(2)	5.77(9)	C17	-0.1434(2)	-0.1058(7)	-0.1612(1)	3.34(5)
C2	-0.3974(2)	-0.0978(9)	-0.6381(2)	6.3(1)	C18	-0.1682(2)	-0.4720(8)	-0.2259(2)	4.79(7)
C3	-0.2857(2)	-0.1029(8)	-0.6648(2)	5.32(8)	C19	-0.2755(3)	-0.5845(8)	-0.5264(2)	5.81(9)
C4	-0.2466(2)	-0.3028(8)	-0.7013(2)	5.67(9)	C20	-0.1634(2)	-0.1713(7)	-0.0654(1)	3.58(5)
C5	-0.2187(2)	-0.2561(7)	-0.6018(1)	3.99(6)	C21	-0.0973(2)	-0.0353(8)	0.0049(2)	5.01(7)
C6	-0.1064(2)	-0.1927(7)	-0.5722(2)	3.97(6)	C22	-0.2840(2)	-0.1629(7)	-0.0524(2)	3.51(5)
C7	-0.0785(2)	-0.1409(8)	-0.4744(1)	4.07(6)	O6	-0.0395(2)	-0.1702(7)	-0.6249(1)	5.62(6)
C8	-0.1459(2)	-0.2492(7)	-0.4092(1)	3.33(5)	O22	-0.3174(2)	-0.0492(7)	-0.0623(1)	4.64(5)
C9	-0.2670(2)	-0.2341(7)	-0.4442(1)	3.59(5)	O1'	-0.4214(1)	-0.2282(7)	0.0451(1)	4.11(4)
C10	-0.2916(2)	-0.3482(8)	-0.5363(2)	4.11(6)	N2'	-0.4529(2)	-0.4012(7)	0.0951(1)	3.88(5)
C11	-0.3384(2)	-0.3037(8)	-0.3734(2)	4.98(8)	C3'	-0.3792(2)	-0.5394(7)	0.1014(1)	3.80(6)
C12	-0.3091(2)	-0.2032(8)	-0.2797(2)	4.64(7)	C4'	-0.2841(2)	-0.4787(8)	0.0548(2)	4.22(6)
C13	-0.1904(2)	-0.2393(7)	-0.2442(1)	3.36(5)	C5'	-0.3061(2)	-0.2487(7)	0.0382(1)	3.53(5)
C14	-0.1241(2)	-0.1501(7)	-0.3158(1)	3.29(5)	C6'	-0.3929(3)	-0.7398(8)	0.1474(2)	5.42(8)
C15	-0.0082(2)	-0.1505(8)	-0.2705(1)	4.30(6)	H22o	-0.387(3)	0.052(6)	-0.074(2)	6.7(8)
C16	-0.0203(2)	-0.0975(8)	-0.1715(1)	4.12(6)					

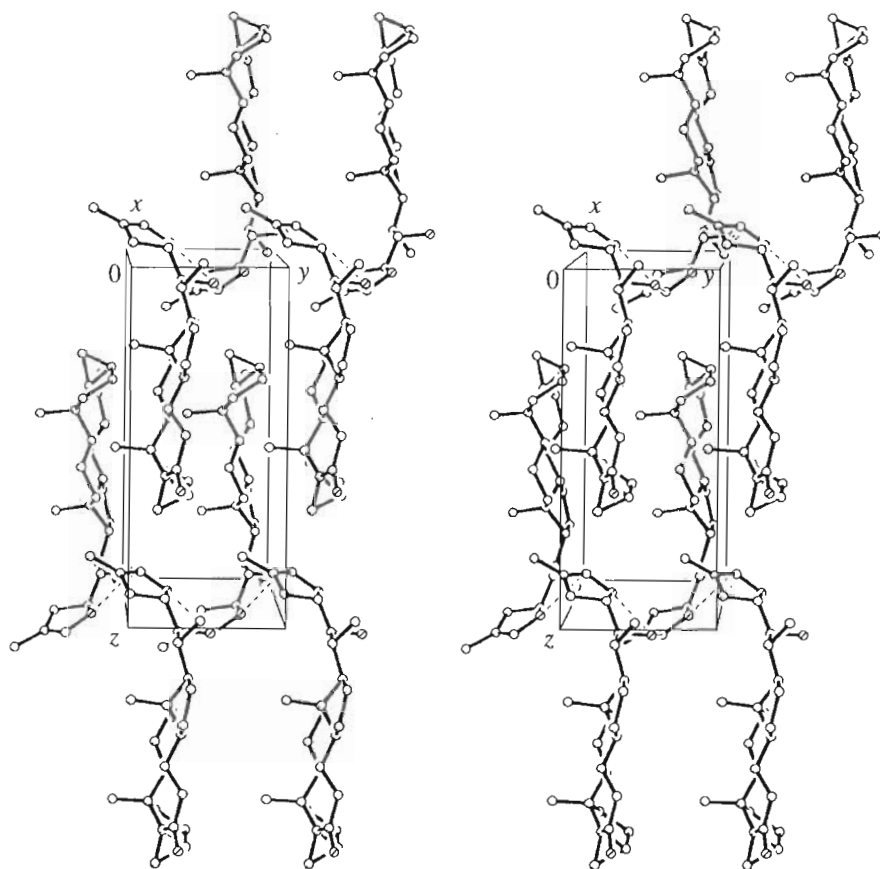


Рис. 2. Стереорепрезентация упаковки молекулы (20*R*,22*S*,5'*S*')-22-(3'-метилизоксазолин-5'-ил)-6,6-этилендиокси-3 α ,5-цикло-23-нор-5 α -холестан-22-ола (II) в элементарной ячейке (штриховыми линиями показаны водородные связи).

ацетонитрилоксида к (22*R*)-22-гидрокси- Δ^{23} -стероиду (I) протекает с преимущественным образованием 23*S*-эпимера (II), т.е. наблюдается *син*-присоединение по отношению к заместителю в α -положении (как и для случая 22*S*-гидроксисоединений [5]).

Интересно, что гидроксильная группа молекулы рассматриваемого соединения участвует в образовании двух водородных связей: внутримолекулярной с атомами кислорода O1' изоксазолинового цикла и межмолекулярной с атомами азота N2' того же цикла (табл. 1, 4, рис. 2). Межмолекулярные водородные связи объединяют молекулы в бесконечные цепочки, параллельные оси *b* элементарной ячейки.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения (II) и (III) получены нами путем 1,3-диполярного циклоприсоединения ацетонитрилоксида к (20*R*,22*R*')-22-гидрокси-5 α ,3-цикло-6,6-этилендиокси-25-нор-5 α -холест-23-ену (I) по методике [8].

Монокристаллы соединения (II) для исследования были получены при медленном испарении насыщенного раствора соединения в 60% этиловом спирте при комнатной температуре. После уменьшения объема раствора на треть в него вводили в качестве затравок монокристаллы предыдущей кристаллизации. Для рентгеноструктурного анализа был отобран бесцветный призматический кристалл размерами 0.4 \times 0.2 \times 0.1 мм. Трехмерный набор интенсивностей (табл. 5) получен на автоматическом четырехкратном дифрактометре Nicolet R3m (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta_{\max} = 60^\circ$).

Структура стероида расшифрована "прямым" методом. Координаты атома водорода OH-группы определены из разностного синтеза Фурье, положения остальных атомов водорода рассчитаны геометрически; структура уточнена полноматричным МНК (табл. 5) с учетом анизотропии тепловых колебаний неводородных атомов с использованием отражений с $F > 3\sigma(F)$. Атом водорода гидроксильной группы уточнен в изотропном приближении, остальные – по жесткой модели с фиксированными расстояниями C–H и тепловыми

Таблица 5. Кристаллографические характеристики и параметры МНК-уточнения структуры (20*R*,22*S*,5'*S*)-22-(3'-метилизоксазолин-5'-ил)-6,6-этилендиокси-3 α ,5-цикло-23-нор-5 α -холестан-22-ола (II)

Сингония	Моноклинная
Пространственная группа	$P 2_1$
Параметры элементарной ячейки:	
<i>a</i>	12.476(4) Å
<i>b</i>	6.408(1) Å
<i>c</i>	14.922(4) Å
β	96.77(2) град
<i>V</i>	1184.6(5) Å ³
<i>Z</i>	2
Плотность рентгеновская	1.168 г/см ³
μ	0.7 см ⁻¹
Число отражений:	
измеренных	3208
независимых	2708
использованных в МНК	2562
<i>F</i> (000)	452.0
Весовая схема	$w = 1/(\sigma(F) + 0.000544F^2)$
<i>GOOF</i>	1.49
<i>R</i>	0.0396
<i>R_w</i>	0.0444

параметрами $U = 0.08 \text{ \AA}^2$. Все расчеты выполнены с помощью комплекса программ SHELXTL (PC Version) на ЭВМ IBM 486.

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда фундаментальных исследований РБ (грант № х94-078) и Международного научного фонда (грант № MWC000).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Khripach V., Litvinovskaya R., Baranovskii A.* // *Mend. Commun.* 1992. № 3. P. 117–118.
2. *Хрипач В.А., Литвиновская Р.П., Барановский А.В., Ахрем А.А.* // Докл. АН СССР. 1991. Т. 318. С. 597–600.
3. *Litvinovskaya R., Baranovskii A., Khripach V., Ovchinnikov Yu., Struchkov Yu.* // *Mend. Commun.* 1994. № 3. P. 89–90.
4. *Kozikovskii A.P., Ghosh A.K.* // *J. Org. Chem.* 1984. V. 49. P. 2762–2771.
5. *Litvinovskaya R., Drach S., Khripach V.* // *Mend. Commun.* 1995. № 6. P. 215–216.
6. *Atlas of Steroid Structure. V. 1 / Eds W.L. Duax, D.A. Norton.* L.: Plenum Press, 1975.
7. *Литвиновская Р.П., Терешко В.А., Драч С.В., Хрипач В.А.* // Журн. общ. химии. 1996. Т. 66. Вып. 2. С. 332–336.
8. *Ахрем А.А., Хрипач В.А., Литвиновская Р.П., Барановский А.В.* // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. Вып. 9. С. 1901–1908.

X-ray Structure of (20*R*,22*S*,5'*S*)-22-(3'-Methylisoxazoline-5'-yl)-6,6-Ethylenedioxy-3 α ,5-cyclo-23-nor-5 α -Cholestane-22-ol

R. P. Litvinovskaya, A. S. Lyakhov, A. A. Govorova,
S. V. Drach, and V. A. Khripach

*Institute of Bioorganic Chemistry, Belarussian Academy of Sciences,
ul. Zhodinskaya 5/2, Minsk, 220141 Belarus*

Abstract—Molecular and crystal structure of the major epimer obtained in the 1,3-bipolar cycloaddition of acetonitrile oxide to (22*R*)-22-hydroxy-23-ene steroids was determined by X-ray analysis. The monoclinic crystals obtained belong to a $P2_1$ space group with $a = 12.476(4)$, $b = 6.408(1)$, and $c = 14.922(4)$ Å; $\beta = 96.77(2)^\circ$. (20*R*,22*S*,23*S*)-Configuration of the side chain and the presence of several intra- and intermolecular hydrogen bonds were shown.

Key words: steroids, crystal structure; 1,3-bipolar cycloaddition of nitrile oxides.