



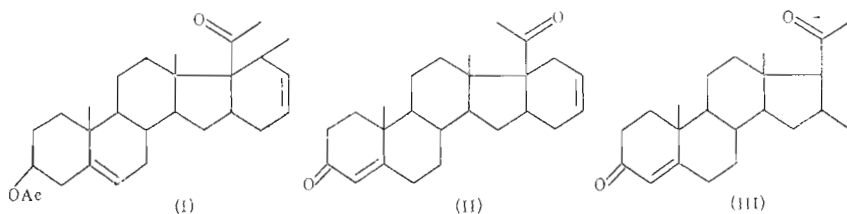
УДК 577.175.6.088.52:548.737

МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА АЦЕТАТА
2' β -МЕТИЛ-16 α ,17 α -ЦИКЛОГЕКС-3'-ЕНОПРЕГН-5-ен-3 β -ол-20-она*Капульский А. Е., Шибанова Т. А., Симонов В. И.,
Левина И. С. *, Буликowa Л. Е. *, Камерницкий А. В. ***Институт кристаллографии им. А. В. Шубникова Академии наук СССР, Москва;***Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Академии наук СССР, Москва*

Рентгеноструктурным методом установлена молекулярная и кристаллическая структура пентациклического стероидного соединения $C_{28}H_{46}O_3$ (а 11,724(2), b 7,704(1), c 53,310(6) Å, пространственная группа C 222₁, Z 8, CuK α -излучение). Рассмотрены конформационные параметры молекул и их упаковка в кристалле. Проведен сравнительный анализ строения молекул исследованного соединения с изученными ранее структурами 16 α ,17 α -циклогекс-3'-енопрогестероном и 16 β -метилпрогестероном.

В продолжение исследования связи структура — биологическая функция и анализа геометрии модифицированных стероидов ряда прегнана с дополнительным карбоциклом D', конденсированным с циклом D в положениях 16 α , 17 α , изучена молекулярная и кристаллическая структура D₆-пентарана (I), содержащего в дополнительном циклогексеновом кольце D' метильную группу.

Как известно [1], 20-карбонильная группа является одним из двух полярных центров прогестагенных стероидов, участвующих в связывании с рецептором, и в то же время единственной обладающей определенной степенью подвижности. Анализ рентгеноструктурных данных большого количества 20-кетопрегнанов показал, что эта группа в кристаллах имеет несколько устойчивых конформаций, определяемых минимумом потенциальной энергии вращения группы вокруг связи C17—C20. Для большинства 20-кетопрегнанов связь C20—O20 как бы нависает над кольцом D (торсионный угол C13—C17—C20—O20 составляет 75—115° [2]), что определяется, очевидно, взаимодействием 17 β -ацетильной боковой цепи с 18-метильной группой. Так, для изученного ранее 16 α ,17 α -циклогекс-3'-енопрогестерона (II) указанный угол составляет 104° [3]. С другой стороны, рассмотрение тетраэдрического 17-центра показывает, что на положение 20-карбонильной группы столь же сильное влияние может оказать и 16 β -метильный заместитель. Действительно, совместное влияние обеих метильных групп заставляет 20-кислородный атом в 16 β -метилпрогестероне (III) ориентироваться необычным образом с торсионным углом C13—C17—C20—O20=19° [4].



Представляло интерес выяснить влияние на положение 20-кислородного атома в молекуле метильной группы в кольце D', которая была бы удалена от 20-центра на приблизительно равные с 18-метильной группой и 16 β -метильным заместителем расстояния.

На рис. 1 показано строение исследуемой молекулы с обозначением длин связей и величин валентных углов. Основные черты конформации молекулы видны из рис. 2, а значения координат базисных атомов струк-

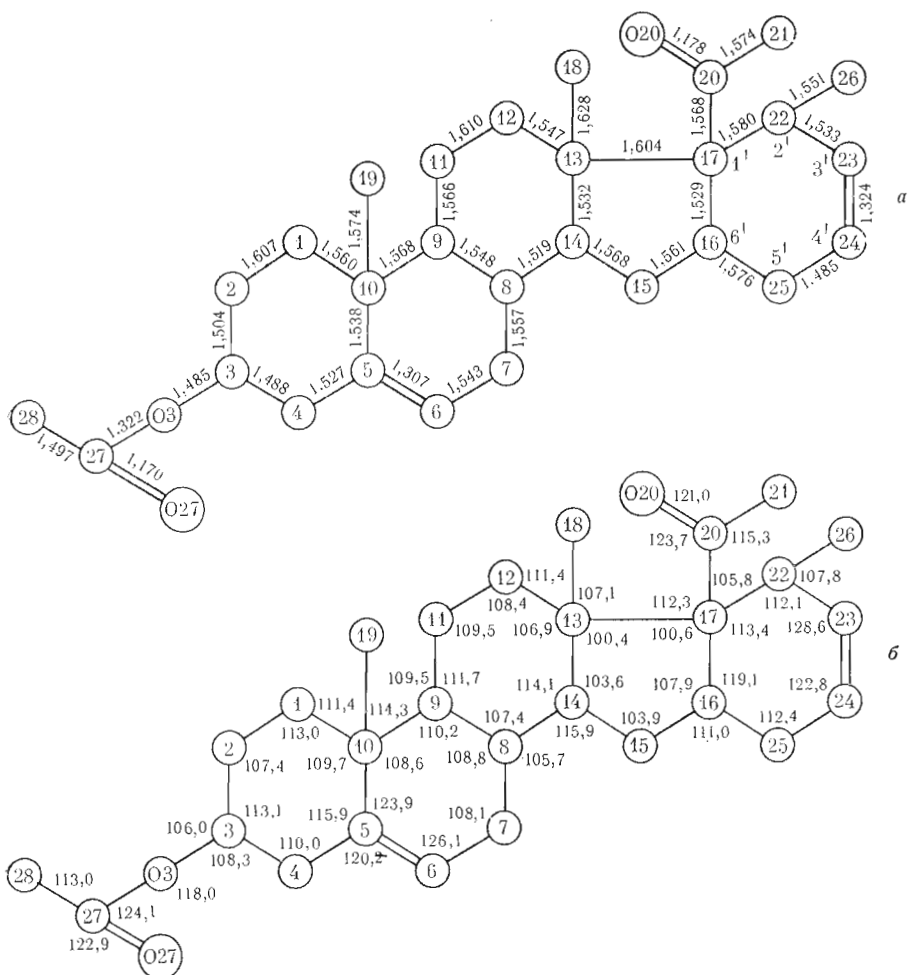


Рис. 1. Структурная формула молекулы ацетата 2'β-метил-16α,17α-циклогекс-3'-ено-прегн-5-ен-3β-ол-20-она с указанием межатомных расстояний в Å (а) и валентных углов в градусах (б)

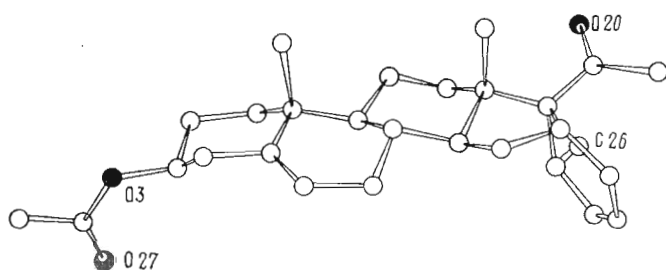


Рис. 2. Молекула ацетата 2'β-метил-16α,17α-циклогекс-3'-ено-прегн-5-ен-3β-ол-20-она (выполнено по программе ORTEP)

туры приведены в таблице. Конформационные характеристики отдельных циклов рассчитаны в соответствии с рекомендациями [2, 5]. Анализ параметров асимметрии и выходов атомов из плоскостей, наименее уклоняющихся от атомов циклов [2], показал, что цикл А имеет конформацию кресла $\Delta C_s^3 = 0,3^\circ$, $\Delta C_2^{3,4} = 8,4^\circ$; цикл В — 8β, 9α-полукресла $\Delta C_s^{8,9} = 1,2^\circ$, $\Delta C_s^5 = 21,4^\circ$; цикл С — кресла $\Delta C_s^9 = 1,1^\circ$, $\Delta C_2^{9,11} = 4,4^\circ$; цикл D — 13β-конверта с углом псевдповорота $\Delta = 42^\circ$; цикл D' имеет конформацию, промежуточную между 16α,17β-полукреслом и 16α-полуванной $\Delta C_s^{16,17} = 7,9^\circ$, $\Delta C_2^{16,17} = 9,8^\circ$.

Координаты неводородных ($\times 10^4$) базисных атомов структуры $C_{28}H_{10}O_3$
 В скобках даны стандартные отклонения

Атом	x/a	y/b	z/c	Атом	x/a	y/b	z/c
C1	672(10)	1605(2)	3993(18)	C16	-2784(8)	712(2)	9041(12)
C2	1148(10)	1882(2)	3610(20)	C17	-2188(7)	615(1)	7410(11)
C3	1345(12)	2007(2)	5334(24)	C18	-3243(9)	962(2)	5663(14)
C4	286(12)	2032(2)	6386(17)	C19	-1480(9)	1711(2)	4170(15)
C5	-214(10)	1773(2)	6758(15)	C20	-2882(8)	418(2)	6330(15)
C6	-411(11)	1703(2)	8357(15)	C21	-3461(9)	204(2)	7420(15)
C7	-866(10)	1445(2)	8938(13)	C22	-994(8)	489(2)	7791(13)
C8	-1405(9)	1314(1)	7329(13)	C23	-927(9)	382(2)	9636(16)
C9	-549(9)	1327(2)	5802(12)	C24	-1667(10)	407(2)	1,0921(15)
C10	-413(10)	1604(2)	5166(15)	C25	-2748(10)	549(2)	1,0749(13)
C11	-933(9)	1158(2)	4245(13)	C26	-661(9)	277(2)	6507(14)
C12	-1101(8)	874(1)	4905(13)	C27	2884(12)	2319(2)	5402(14)
C13	-2001(9)	873(1)	6373(11)	C28	3145(14)	2587(2)	5040(20)
C14	-1534(10)	1040(2)	7829(12)	O3	1779(7)	2263(1)	4934(13)
C15	-2339(10)	980(2)	9373(12)	O20	-2987(6)	427(1)	4808(9)
				O27	3458(8)	2177(1)	6062(15)

Закручивание стероидного скелета исследуемой молекулы (I), характеризующееся псевдоторсионным углом C19—C10...C13—C18, составляет $7,7^\circ$ и превосходит аналогичный параметр у молекулы (II), равный $5,4^\circ$, а расстояние между кислородными атомами O(3)—O(20) в исследуемой молекуле равно $11,25 \text{ \AA}$. Несмотря на присутствие различных заместителей в кольцах А и В, сочленения первых четырех циклов в сравниваемых соединениях (I) и (II) по своему типу совпадают и близки по количественным характеристикам: АВ — *квази-транс*, $j_1 = 63,9^\circ$ ($66,5^\circ$); ВС — *транс*, $T_2 = 119,2^\circ$ ($112,6^\circ$); CD — *транс*, $T_3 = 111,4^\circ$ ($106,0^\circ$); DD' — *цис*, $j_4 = 69,9^\circ$ ($28,4^\circ$). В скобках приведены соответствующие параметры молекулы (II).

Положение 2'-метильной группы в кольце D' исследуемой молекулы (I) относительно соседнего 17β -ацетильного заместителя можно охарактеризовать торсионным углом C26—C22—C17—C20, равным $22,6^\circ$. Цисоидное расположение связей C17—C20 и C22—C26 наглядно видно на рис. 2. Аксиальное положение атома C26 относительно стандартного уровня, проведенного через атомы C5—C17, характеризуется острым углом C5—C17—C26 = 18° , а расстояния от атома C26 до атомов C17 и C20 равны $2,669$ и $2,733 \text{ \AA}$. Отклонения атомов C26 и H22 от плоскости $6,249x + 42,678y + 2,109z = 3,007$, проведенной через атомы C16, C17, C22 и C25, соответственно равны $0,863$ и $-0,958 \text{ \AA}$; валентный угол C26—C22—H22 = $93,6^\circ$. Отклонения атома C26 2'-метильной группы, атомов O27, C27, O3, C28 3β -ацетоксигруппы и кислородного атома O20 от средней плоскости $-10,557x + 22,460y + 0,833z = 4,806$, проведенной через атомы C(5)...C(17) циклов В, С и D, равны соответственно $-2,947$, $-3,045$, $-2,108$, $-1,173$, $-1,878$, $-0,307 \text{ \AA}$. Таким образом, все вышеперечисленные атомы заместителей при C3 и C17 расположены с α -стороны указанной средней плоскости в то время как 18- и 19-ангулярные метильные группы имеют β -ориентацию и отклоняются от средней плоскости соответственно на $1,170$ и $0,914 \text{ \AA}$.

Атомная группировка C17, C20, O20, C21 в исследуемом соединении (I), так же как и в ранее изученных D'-пентаранах, плоская, а угол, который она образует со средней плоскостью, проведенной через атомы C5...C17 циклов В, С и D, составляет 8° . Аналогичный угол у не замещенного в кольце D' пентарана (II) равен $43,7^\circ$. Торсионный угол C15—C16—C17—C20, определяющий положение 17β -ацетильной боковой цепи относительно плоскости кольца D, равен $153,4^\circ$ ($131,7^\circ$). Торсионные углы C13—C17—C20—O20 и C16—C17—C20—O20, определяющие положение 20-карбонилла относительно связей C13—C17 и C16—C17, равны соответственно $-17,3^\circ$ ($104,0^\circ$) и $-132,9^\circ$ ($-8,6^\circ$).

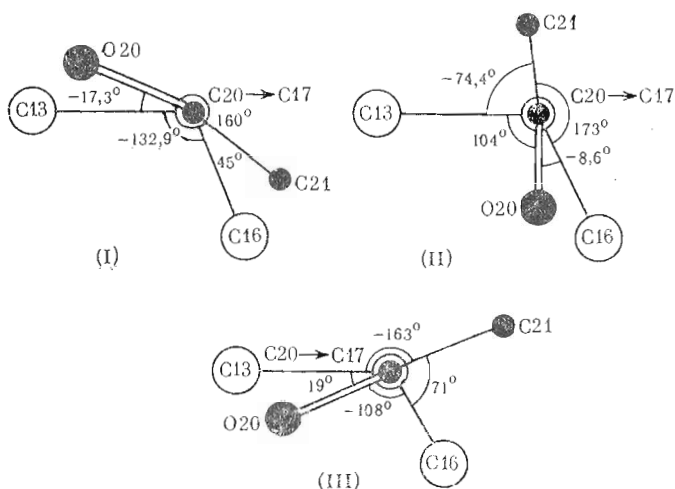


Рис. 3. Взаимное расположение атомов цикла D и 17 β -боковой цепи молекул ацетата 2' β -метил-16 α ,17 α -циклогекс-3'-енопрегн-5-ен-3 β -ол-20-она (I), 16 α ,17 α -циклогекс-3'-енпрогестерона (II) и 16 β -метилпрогестерона (III). Вид вдоль связи C20—C17

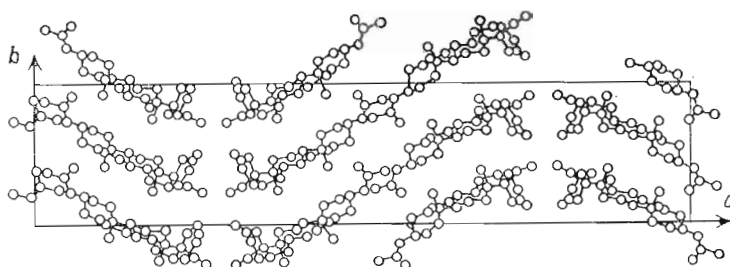


Рис. 4. Упаковка молекул ацетата 2' β -метил-16 α ,17 α -циклогекс-3'-енопрегн-5-ен-3 β -ол-20-она: проекция на плоскость *bc* элементарной ячейки кристалла

Полученные данные свидетельствуют о том, что введение метильной группы в циклогексеновое кольцо D' в соседнее с 17 β -боковой цепью положение оказывает значительное влияние на конформацию колец D и D' и 17 β -ацетильного заместителя. Прежде всего, 20-карбонильная группа в соединении (I) ориентирована необычным для большинства исследованных ранее прегна-D'-пентанов образом. Наглядное представление об ориентации 20-кетогруппы в молекуле (I) в сравнении с не замещенным в кольце D' (II) и 16 β -метилпрогестероном (III) — взаимном расположении атомов O20, C21, C17, C16 — можно получить из сравнения проекций вдоль связи C20—C17. Из рис. 3 видно, что обычное для прегна-овых стероидов расположение 20-карбонильной группы над кольцом D с торсионным углом C13—C17—C20—O20 = 104° для соединения (II) изменяется в молекуле (I) до -17,3°. Это различие объясняется, по-видимому, стерическим влиянием находящейся в *цис*-положении к 17 β -ацетильной боковой цепи 2' β -метильной группы в молекуле (I). Стерическое отталкивание 21- и 2'-метильных групп заставляет 17 β -ацетильную группу принять необычное расположение относительно связи C13—C17 аналогично тому, как это описано для 16 β -метилпрогестерона (III) [4].

Кроме того, можно отметить значительные изменения в ориентации 17 β -боковой цепи относительно средней плоскости, проходящей через стероидный скелет. В исследуемой молекуле (I) боковая цепь почти лежит в этой плоскости (угол 8°), в то время как у молекулы (II) она образует с этой плоскостью угол 43,7°. Изменение ориентации боковой цепи сказывается и на конформации колец D и D': для незамещенного соединения (II) кольцо D — 13 β ,14 α -полукресло, кольцо D' — ванна, а в пен-

таране (I) кольцо D имеет конформацию 13β -конверта, а кольцо D' находится в конформации, промежуточной между $16\alpha, 17\beta$ -полукреслом и 16α -полуванной.

Упаковка молекул исследованного соединения в проекции на плоскость *bc* элементарной ячейки представлена на рис. 4. Водородные связи в кристалле отсутствуют.

Экспериментальная часть

Монокристаллы исследуемого вещества получены кристаллизацией из смеси эфир — гексан. Они бесцветны, прозрачны и имеют форму призмы. Для съемки был получен сферический образец диаметром 0,3 мм. Монокристаллы ацетата 2' β -метил- $16\alpha, 17\alpha$ -циклогекс-3'-енопреги-5-ен- 3β -ол-20-она характеризуются следующими параметрами элементарной ячейки: $a 11,724(2)$, $b 7,704(1)$, $c 53,310(6)$ Å, пространственная группа $C 222_1$, $Z 8$, $M_r 402$, $\rho_{\text{вмч}} 1,11$ г/см³, $V 4814,8$ Å³. Набор экспериментальных интенсивностей дифракционных отражений получен на автоматическом дифрактометре Enraf Nonius (Cu K_α -излучение). В независимой области обратного пространства зарегистрировано 1714 отражений.

Определение структуры выполнено прямым методом по комплексу программ «Рентген» [6]. При расчете была использована нестандартная кристаллографическая установка В22,2, координатные и опорные отражения подбирались в ручном режиме. Возникшие трудности, по-видимому, явились следствием увеличенных размеров элементарной ячейки и наличия псевдопериодичности. Модель структуры удалось установить и уточнить с помощью операции коррекции фаз [7], примененной к варианту фаз (исходный $R=36\%$), который давал E -синтез с наиболее приемлемыми межатомными расстояниями. После 14 итераций уточнения фаз фактор расходимости снизился до 22,5%. При этом были локализованы все независимые неводородные атомы структуры. Уточнение 31 неводородного атома в анизотропном приближении тепловых колебаний снизило R -фактор до 13,1%. Построенный на данном этапе разностный синтез электронной плотности позволил локализовать 15 базисных водородных атомов. Дальнейшее уточнение неводородных атомов и построение разностных синтезов по укороченному до $\sin \theta/\lambda \leq 0,4$ массиву экспериментальных данных позволило найти еще 14 водородных базисных атомов структуры, остальные водородные атомы были размещены, исходя из обычных кристаллохимических соображений. Заключительное уточнение неводородных атомов с учетом атомов H привело к фактору расходимости 9,3%.

ЛИТЕРАТУРА

1. McCuire J. L., Bariso Ch. D., Shroff A. P. *Biochemistry*, 1974, v. 13, № 2, p. 319–322.
2. Duax W. L., Norton D. A. *Atlas of steroid structure*. N. Y.: Plenum Press, 1975, v. 1.
3. Хажеева З. П., Камерницкий А. В., Куликова Л. Е., Левина И. С., Симонов В. И. *Кристаллография*, 1981, т. 26, № 5, с. 996–1002.
4. Weeks C. M., Strong P., Osawa Y. *Cryst. Struct. Commun.*, 1976, v. 5, № 4, p. 745–747.
5. Altona C. A., Ceise H. J., Romers C. *Tetrahedron*, 1968, v. 24, p. 13.
6. Андрианов В. И., Сафина З. Ш., Тарнопольский Б. Л. Рентген-75. Автоматизированная система программ для расшифровки структур кристаллов. Черногловка. Отд. Ин-та химии АН СССР, 1975.
7. Буквецкая Л. В., Шишова Т. Г., Андрианов В. И., Симонов В. И. *Кристаллография*, 1977, т. 22, вып. 3, с. 494–497.

Поступила в редакцию 12.II.1985

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF ACETATE 2' β -METHYL- $16\alpha, 17\alpha$ -CYCLOHEX-3'-ENOPREGN-5-EN- 3β -OL-20-ONE

KAPULSKY A. E., SHIBANOVA T. A., SIMONOV V. I., LEVINA I. S. *,
KULIKOVA L. E. *, KAMERNITSKY A. V. *

A. V. Shubnikov Institute of Crystallography; * N. D. Zelinsky Institute
of Organic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow

The crystal and molecular structure of a pentacyclic steroid compound $C_{28}H_{40}O_3$ has been determined by the X-ray analysis ($a 11,724(2)$, $b 7,704(1)$, $c 53,310(6)$ Å, space group $C222_1$, $Z 8$, CuK_α -radiation). Molecular conformation and crystal packing are considered. The molecular structure of the compound was compared with that of the previously investigated compounds, $16\alpha, 17\alpha$ -cyclohex-3'-enoprogesterone and 16β -methylprogesterone.