



УДК 547.92 : 548.737

ИССЛЕДОВАНИЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ
d-3-МЕТОКСИ-18-МЕТИЛ-8 β ,9 α -ЭСТРА-1,3,5(10)-
ТРИЕН-14 β -ОЛ-17-ОНА

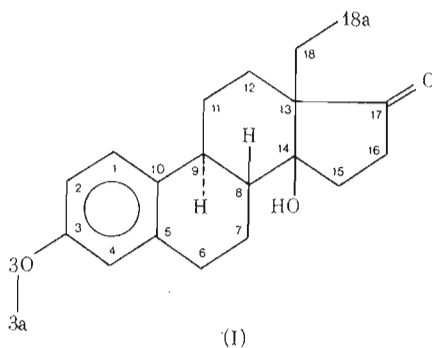
Джафаров М. Х., Додонов М. В., Ананченко С. Н.,
Платонова А. В., Ионов С. П.

Институт биоорганической химии им. М. М. Шелякина
Академии наук СССР, Москва

Методом рентгеноструктурного анализа определена кристаллическая и молекулярная структура *d*-3-метокси-18-метил-8 β ,9 α -эстра-1,3,5(10)-триен-14 β -ол-17-она (I) — ингибитора Na⁺, K⁺-АТФ-азы: C₂₉H₂₆O₃, пр. гр. P₂₁, Z 2, a 6,295(1), b 8,870(2), c 14,860(3) Å, β 96,13(2)°, V 825,0(5) Å³, $\rho_{\text{выч}}$ 1,260(7) г/см³. Конечные значения R-факторов равны: R 4,86 и R_w = 5,05%. Отмечено сильное растяжение связи C13—C14, что обусловлено *цис*-расположением заместителей при C13- и C14-атомах. Упаковка молекул в кристаллах определяется межмолекулярными водородными связями и ван-дер-ваальсовыми силами.

Для кардиотонических эстра-1,3,5(10)-триеновых стероидов, содержащих 14-ОН-группу, характерно проявление способности ингибирования Na⁺, K⁺-АТФ-азы [1, 2]. Детальное изучение молекулярной структуры играет важную роль как при конструировании кардиотонических препаратов, так и в понимании молекулярных аспектов их функциональных активностей.

В настоящей работе на основе данных, полученных рентгеноструктурным анализом (см. «Экспериментальную часть»), мы обсудим стереохимию молекулы *d*-3-метокси-18-метил-8 β ,9 α -эстра-1,3,5(10)-триен-14 β -ол-17-она (I). Позиционные и изотропные тепловые параметры этой структуры приведены в таблице.



Как видно из рис. 1, в молекуле (I) кольцо A плоское, кольцо B имеет конформацию 7 α ,8 β -полукресла, кольцо C — кресла, а пятичленное кольцо D — 14 α -конверта. Сочленения колец A и B планарное, B и C — 8 β ,9 α -*транс*-типа, а C и D — 13 β ,14 β -*цис*-типа. В молекуле (I) геометрические параметры имеют в основном обычные значения (см. рис. 2) (ср. [4]). Наблюдается, однако, некоторое удлинение связи C13—C14: $d_{\text{(C13-C14)}}$ 1,564 Å. Сравнение литературных [5] и наших данных отчетливо показывает, что в 13,14-*цис*-замещенных стероидах длина C13—C14 увеличивается приблизительно на 0,025—0,040 Å в сравнении с длиной обычной связи C_{sp³}—C_{sp³}, равной 1,531 Å [4—6]. Известно, что 1,2-дизамещение электроотрицательными группами в алифатических углеводородах

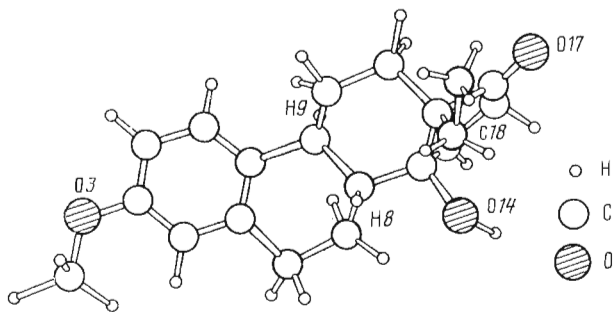


Рис. 1. Конформация молекулы *d*-3-метокси-18-метил-8 β ,9 α -эстра-1,3,5(10)-триен-14 β -ол-17-она (I)

(в рядах алканов) обычно приводит к уменьшению длины центральной связи. Однако в конденсированных углеводородах такое *цис*-замещение в позициях сочленения вызывает удлинение центральной связи.

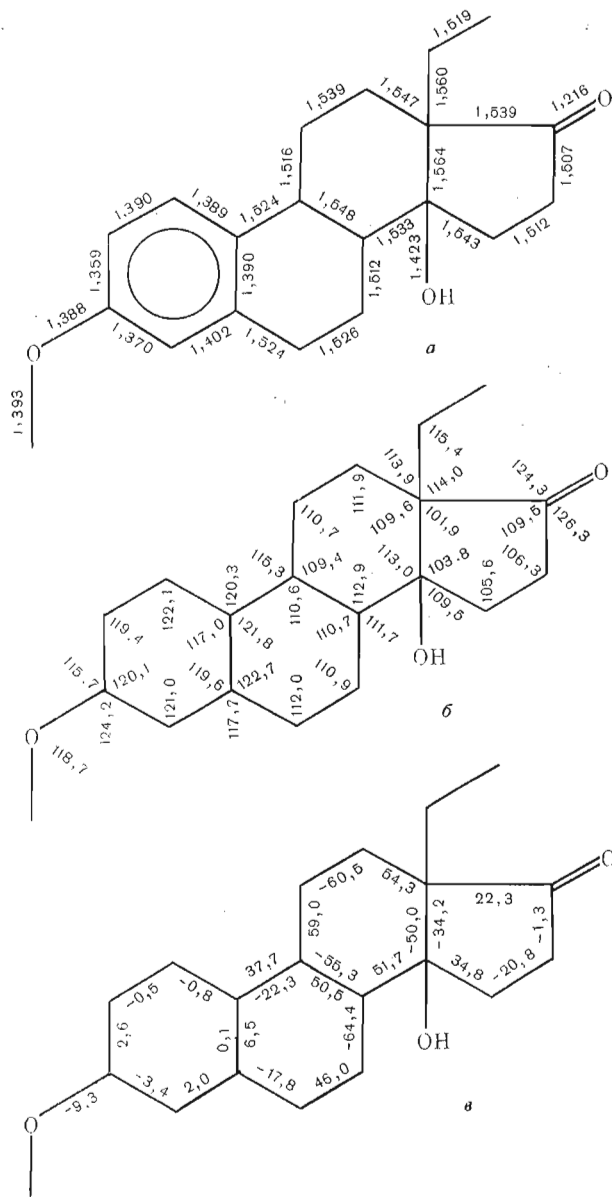


Рис. 2. Строение молекулы (I): *a* — длины связей, Å; *b* — валентные углы, град; *v* — торсионные углы, град; диапазоны стандартных отклонений соответственно равны: 0,002–0,003 Å, 0,3–0,4°, и 0,3–0,5°. Валентные углы: C12–C13–C17 = 104,1°, C14–C13–C18 = 112,4°, C8–C14–C15 = 115,3° и C13–C14–C18 = 109,9°; торсионные углы: C7–C8–C14–C15 = 58,4°, C11–C12–C13–C17 = 162,5°, C11–C12–C13–C18 = –72,6°, C18–C13–C17–O17 = –38,0°, C18–C13–C14–O14 = –39,7° и C17–C13–C18–C18a = 74,8°

Координаты ($\times 10^4$ для атомов С и О, $\times 10^3$ для атомов Н) и значения изотропных тепловых параметров атомов в кристаллах соединения (I)

Атом	x	y	z	B
C1	1406(2)	3390(3)	144(1)	3,4
C2	918(2)	3920(3)	-776(1)	3,9
C3	1401(2)	1880(3)	-1321(1)	3,6
C4	2312(2)	270(3)	-958(1)	3,5
C5	2827(2)	240(3)	-32(1)	3,0
C6	3847(2)	-1600(3)	316(1)	3,8
C7	4675(2)	-1140(3)	1249(1)	3,5
C8	3602(2)	-229(2)	1874(1)	2,4
C9	2989(2)	1960(3)	1526(1)	2,9
C10	2370(1)	1820(2)	531(1)	2,5
C11	1880(2)	2800(3)	2153(1)	3,6
C12	2670(2)	3030(3)	3123(1)	3,5
C13	3272(2)	878(2)	3515(1)	2,9
C14	4326(2)	-160(3)	2858(1)	3,2
C15	5809(3)	1130(1)	3021(1)	4,3
C16	5976(3)	1690(3)	4070(1)	4,8
C17	4417(3)	1500(3)	4324(1)	4,8
C18	2005(3)	-670(3)	3762(1)	4,1
C18a	779(4)	330(5)	4263(3)	6,8
C3a	1514(4)	730(4)	-2846(2)	5,0
O3	900(2)	2070(3)	-2235(1)	5,1
O14	4618(2)	-2314(3)	3107(1)	3,8
O17	4082(2)	1829(1)	5085(1)	5,5
H1	107(3)	442(4)	48(2)	2,6(9)
H2	35(4)	500(5)	-108(4)	11,2(7)
H4	267(4)	-94(5)	-125(2)	2,4(4)
H61	461(3)	-200(5)	-13(3)	6,1(4)
H62	296(3)	-320(4)	33(4)	6,0(3)
H71	515(2)	-258(5)	143(2)	2,7(9)
H72	557(3)	30(5)	125(3)	5,0(5)
H81	280(2)	-106(4)	187(2)	1,5(7)
H91	388(3)	305(4)	161(2)	2,4(9)
H111	101(3)	150(4)	212(2)	6,0(7)
H112	141(3)	442(4)	195(2)	2,8(8)
H121	345(2)	407(5)	311(2)	2,3(9)
H122	199(2)	354(5)	353(2)	1,8(8)
H140	491(4)	-224(6)	366(2)	3,3(9)
H151	563(2)	230(4)	272(2)	1,9(9)
H152	669(3)	70(5)	275(3)	5,0(3)
H161	639(3)	290(3)	429(2)	5,0(4)
H162	665(3)	24(5)	438(2)	4,6(8)
H181	252(3)	-181(5)	416(3)	6,1(7)
H182	151(4)	-113(6)	327(2)	2,2(8)
H181a	5(3)	-70(3)	446(3)	6,1(7)
H182a	117(3)	100(6)	485(3)	8,2(7)
H183a	1(4)	85(7)	385(3)	4,1(4)
H31a	99(3)	102(3)	-344(3)	4,1(3)
H32a	258(3)	90(4)	-283(3)	6,1(3)
H33a	133(3)	-63(4)	-272(3)	1,6(8)

Примечание. Углеродный атом метоксигруппы обозначен как C3a, а углеродный атом метильной группы при C18 — как C18a; нумерация остальных С-атомов совпадает с номенклатурной химической нумерацией. В нумерации Н-атомов первые цифры показывают номер соответствующего углеродного атома. В скобках приведены величины стандартных отклонений.

Для С- и О-атомов указаны эквивалентные изотропные тепловые параметры B_{eq} , вычисленные из соответствующих анизотропных тепловых параметров по формуле 21 работы [3].

Упаковка молекул в кристаллах соединения (I) определяется водородными связями и ван-дер-ваальсовыми силами. В образовании межмолекулярных водородных связей участвуют 14-OH- и C17=O -группы:

$$d_{O14-H} 0,84, d_{O17-H} 2,07 \text{ \AA}, \text{ угол } O14-H14...O17 158,7^\circ.$$

Все другие межмолекулярные расстояния в кристаллах близки к сумме соответствующих ван-дер-ваальсовых радиусов.

Экспериментальная часть

Интенсивности рефлексов и параметры элементарной ячейки монокристалла *d*-3-метокси-18-метил-8 β ,9 α -эстра-1,3,5(10)-триен-14 β -ол-17-она (I) измерены на автоматическом 4-кружном дифрактометре CAD-4 Enraf-Nonius (MoK α -излучение, λ 0,710 Å, графитовый монохроматор). Бесцветные кристаллы имеют следующие кристаллографические данные: C₂₀H₂₅O₃, молекулярная масса 314,46, пр. гр. P2₁, *a* 6,295 (1), *b* 8,870 (2), *c* 14,860 (3) Å, β 96,13 (2)°, *V* 825,0(5) Å³, *Z* 2, $\rho_{\text{выч}}$ 1,262 (7) г/см³, μ (MoK α) 0,8 см⁻¹, *R* 4,86 и *R_w* 5,05%.

Интенсивности измеряли методом $\omega/2\theta$ -сканирования в области углов рассеяния 2° ≤ 2 θ ≤ 61°. 985 независимых рефлексов с *I* > 2 σ (*I*) рассматривались как наблюдаемые и были использованы во всех последующих вычислениях. При пересчете интенсивностей в модули структурных амплитуд |*F*₀| учтены факторы Лоренца и поляризаационный. Поглощение не учитывалось.

Структура рафинирована комбинацией прямых и фурье-методов. Полученная структура уточнена полноматричным методом наименьших квадратов. Все водородные атомы выявлены в разностных синтесах Фурье электронной плотности. В методе наименьших квадратов совместно уточняемыми параметрами были координаты атомов, анизотропные и изотропные (для H-атомов) тепловые параметры, шкальный фактор и молярный коэффициент поглощения. При расчетах использовались стандартные весовые схемы в программе MULTAN-82 фирмы Enraf-Nonius. В последних циклах уточнения изменения всех переменных были меньше чем 0,4 стандартных отклонений. В заключительных разностных синтесах Фурье наибольшие положительные фоновые пики электронной плотности имели высоты, меньше чем 0,18 э.л.⁻³. В вычислениях использованы атомные *f*-кривые, взятые для атомов C и O из работы [3] и для атомов H — из работы [7].

Авторы выражают глубокую благодарность чл.-кор. АН СССР И. В. Торгову за постановку задач, чл.-кор. АН СССР М. А. Порай-Кошицу за обсуждение работы, А. Н. Чехлову и М. С. Григорьеву за оказанную помощь в работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Платонова А. В., Лайлиев А. И., Ананченко С. Н., Торгов И. В. Биоорганич. химия, 1982, т. 8, № 4, с. 542—549.
2. Чехлов А. Н., Ионов С. П., Егорова В. В., Ананченко С. Н. Биоорганич. химия, 1981, т. 7, № 3, с. 436—447.
3. International tables for X-ray crystallography. Birmingham: Kynoch Press, 1974, v. 4.
4. Китайгородский А. И., Зоркий П. М., Бельский В. К. Строение органического вещества. М.: Наука, 1982.
5. Daax W. L., Norton D. A. Atlas of Steroid Structure. N. Y.: Plenum Press, 1975, v. 1.
6. Thierry P., Claudine P. Tetrahedron Lett., 1977, № 3, p. 245—246.
7. Stewart R. F., Davidson E. R., Simpson W. T. J. Chem. Phys., 1965, v. 42, p. 3175—3187.

Поступила в редакцию
10.XI.1985

A STUDY OF THE CRYSTAL STRUCTURE OF *d*-3-METHOXY-18-METHYL-8 β ,9 α -ESTRA-1,3,5(10)-TRIENE-14 β -OL-17-ONE

JAFAROV M. H., DODONOV M. V., ANANCHENKO S. N.,
PLATONOVA A. V., IONOV S. P.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy
of Sciences of the USSR, Moscow*

The crystal and molecular structure of *d*-3-methoxy-18-methyl-8 β ,9 α -estra-1,3,5(10) triene-14 β -ol-17-one has been determined by single-crystal X-ray analysis as part of the study of 14 β -hydroxyestratriene steroids with potential cardiotonic activity (inhibition of Na⁺, K⁺-ATPase). The crystal data are: C₂₀H₂₅O₃, space group P2₁, *Z* 2 *a* 6,295(1), *b* 14,860(3), *c* 8,870(2) Å, β 96,13(2)°, *V* 825,0(5) Å³, ρ_{calc} = 1,26(7) g·cm⁻³. *R* 4,86 and *R_w* 5,05%. A strong stretching of the C (13)—C (14) bond due to *cis*-position of the substituents at C (13) and C (14) has been established.