



УДК 547.92 : 548.737

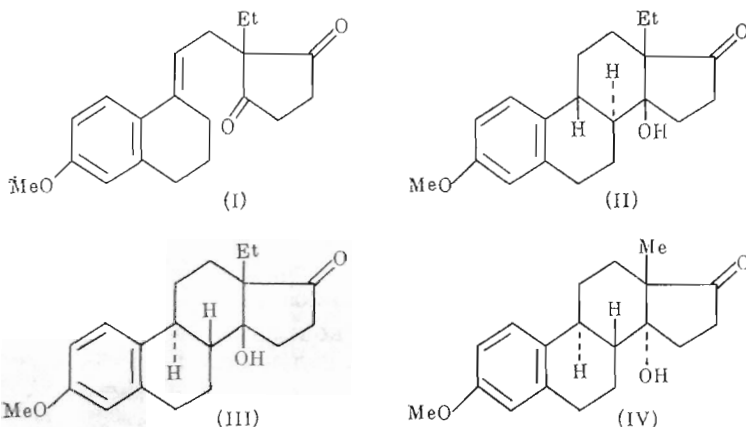
## цис-транс-ИЗОМЕРИЯ 14-ГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫХ ЭСТРАТРИЕНА. КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА *d*-3-МЕТОКСИ-14 $\alpha$ -ГИДРОКСИ-8 $\beta$ , 9 $\alpha$ -ЭСТРА-1,3,5(10)-ТРИЕН-17-ОНА

Джафаров М. Х., Линдеман С. В.

Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова  
Академии наук СССР, Москва

На основе кристаллоструктурных данных проведен стереохимический анализ *цис-транс*-(*C/D*)-изомеров молекул 14-гидроксипроизводных эстратриена (II)–(IV). Показано, что кольцо *C* в этих молекулах испытывает значительные торсионные деформации, характеризуемые параметрами  $\delta_c$ ,  $\Delta_8$  и  $\Delta_9$ . Торсионная деформация кольца *C* в эстратриене (III) (8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -*транс*-8 $\beta$ ,14 $\beta$ -гидрокси-*син*-13 $\beta$ ,14 $\beta$ -*цис*)  $\delta_c^{(III)} = -1,6^\circ$  близка к подобной деформации в 3-дезоксистероиде (V) (8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -*транс*-8 $\beta$ ,14 $\alpha$ -*анти*-13 $\beta$ ,14 $\alpha$ -*транс*):  $\delta_c^{(V)} = 1,8^\circ$ , а в соединениях (II) (8 $\alpha$ ,9 $\beta$ -*транс*-8 $\alpha$ ,14 $\beta$ -гидрокси-*анти*-13 $\beta$ ,14 $\beta$ -*цис*) и (IV) (8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -*транс*-8 $\beta$ ,14 $\alpha$ -гидрокси-*анти*-13 $\beta$ ,14 $\alpha$ -*транс*) заметно увеличена:  $\delta_c^{(II)} = -9,2^\circ$  и  $\delta_c^{(IV)} = 11,6^\circ$  соответственно. Конформационная неустойчивость молекул (II) и (IV) не допускает образования этих соединений по механизму двухцентрового обращения, а приводит к конфигурации *транс-син-цис* (III), характерной для природных сердечно-активных стероидов. Для дополнительного обоснования приведенного анализа выполнено рентгеноструктурное исследование *d*-3-метокси-14 $\alpha$ -гидрокси-8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триен-17-она (IV): пространственная группа  $P2_1$ ,  $z=2$  ( $C_{15}H_{24}O_3 \cdot CH_3OH$ ),  $a=5,890(1)$ ,  $b=10,067(1)$ ,  $c=15,232(2)$  Å,  $\beta=92,32(1)^\circ$ ,  $V=902,4(6)$  Å<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{выч}}=1,195(7)$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{Mo } K\alpha)=0,80$  см<sup>-1</sup>. Окончательные значения факторов расходимости  $R=0,101$  и  $R_w=0,105$  по 635 независимым отражениям с  $I \geq 2\sigma(I)$ .

Одним из эффективных способов синтеза сердечно-активных 14 $\beta$ -гидроксипроизводных эстратриена [1] (с *цис*-сочленением колец *C* и *D*) является метод Торгова [2], включающий реакцию циклизации 3-метокси-18-метил-8,14-секо-1,3,5(10),9(11)-эстратетраен-14,17-диона (I). Ранее была рассмотрена возможность синтеза 14 $\alpha$ -гидроксипроизводных эстратриена (с *транс*-сочленением колец *C* и *D*) из диона (I) с помощью модифицированного варианта реакции Торгова [3]. Однако рентгеноструктурное исследование полученного при этом продукта (II) обнаружило *цис*-сочленение колец *C* и *D* [4]. Соединение (II) при комнатной температуре в присутствии сильных оснований (Bu<sup>t</sup>OK) превращается в соединение (III), по-видимому, механизму «двухцентрового обращения», предложенному ранее [4], при этом сохраняются *цис*-сочленения колец *C* и *D*.



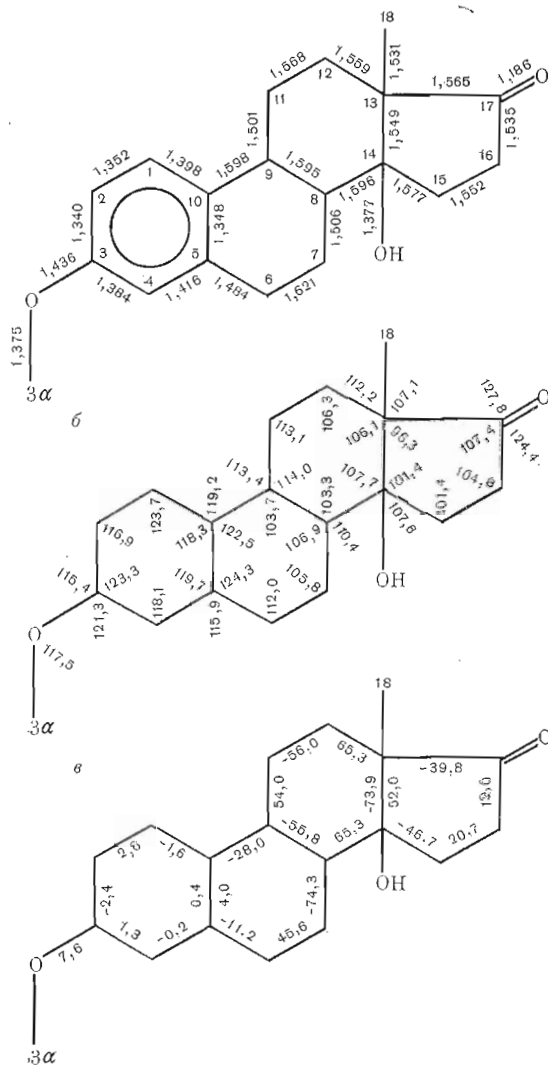


Рис. 1. Длины связей (а) в Å, валентные углы (б) и торсионные углы (е) в градусах в молекуле *d*-3-метокси-14 $\alpha$ -гидрокси-8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триен-17-она (IV). Средние стандартные отклонения в (а)–(е) соответственно равны: 0,03 Å, 2,0 и 3,0°. Для (б) валентные углы: C(12)–C(13)–C(17)=111,9°, C(14)–C(13)–C(18)=112,2°, C(8)–C(14)–C(15)=113,2°, C(13)–C(14)–O(14)=114,2°. Для (е) торсионные углы: C(10)–C(9)–C(8)–C(14)=–179,5°, C(11)–C(9)–C(8)–C(7)=–172,2°, C(12)–C(13)–C(14)–C(15)=167,0°, C(17)–C(13)–C(14)–C(8)=171,1°, C(18)–C(13)–C(14)–O(14)=–177,1°.

Поскольку двухцентровое обращение сочленения *C/D* протекает с разрывом и образованием вновь связи C13–C14, возникает вопрос: почему наряду с *цис*-изомером не образуется изомер с *транс*-сочленением колец *C* и *D*. Для ответа на этот вопрос предпринято исследование молекулярной структуры 14 $\alpha$ -гидроксиизомера (*d*-3-метокси-14 $\alpha$ -гидрокси-8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триен-17-она) (IV) и проведен сравнительный стереохимический анализ изомеров (II)–(IV).

Длины связей, валентные и основные торсионные углы для соединения (IV) представлены на рис. 1. Конформация молекулы (IV) показана на рис. 2. Кольцо *A* — плоское, кольцо *B* имеет промежуточную конформацию между 7 $\alpha$ ,8 $\beta$ -полукреслом и 8 $\beta$ -софой ( $\Delta C_2^{7,8}=17,6^\circ$ ,  $\Delta C_s^5=12,5^\circ$  [5]), конформация кольца *C* — искаженное кресло (преобладает осевая симметрия:  $\Delta c_2^{9,11}=0,1^\circ$ ,  $\Delta c_s^9=7,4^\circ$ ), а конформация пятичленного кольца *D* — промежуточная между 13 $\beta$ ,14 $\alpha$ -полукреслом ( $\Delta=0$ ,  $\varphi_m=46,7^\circ$ ) и 14 $\alpha$ -конвертом ( $\Delta=-36,0^\circ$ ,  $\varphi_m=46,7^\circ$ ):  $\Delta=-11,2^\circ$  и  $\varphi_m=51,8^\circ$ , где  $\Delta$  и  $\varphi_m$  — параметры псевдобрращения [6].

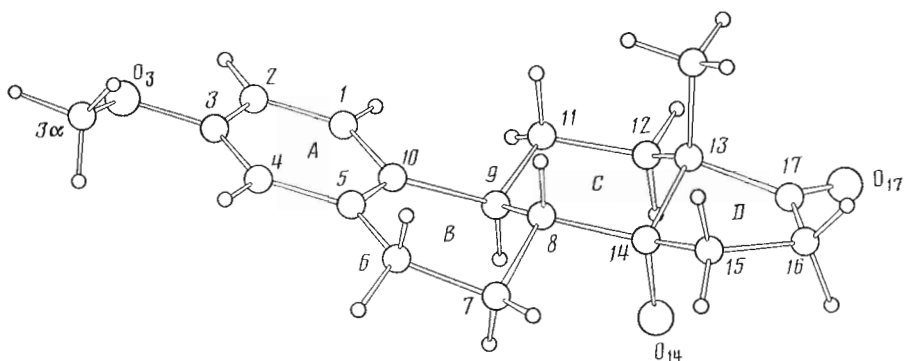


Рис. 2. Конформация молекулы *d*-3-метокси-14 $\alpha$ -гидрокси-8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триен-17-она (IV)

Анализ торсионных углов в цикле *C* молекул (II) — (IV) показывает, что они существенно отклоняются от идеального значения 55,9° (найденного в незамещенном циклогексанае [7]), т. е. во всех случаях цикл *C* испытывает торсионные искажения, которые можно выразить следующим образом:

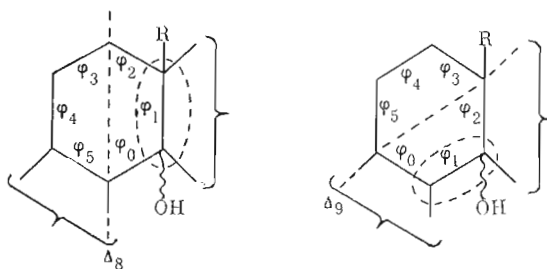
$$\delta_c = 2(\langle \varphi_c \rangle - 55,9),$$

где  $\delta_c$  — уплощение или изгиб кольца *C* относительно идеальной конформации кресла свободного циклогексана,  $\langle \varphi_c \rangle$  — среднее значение эндоциклических торсионных углов кольца *C* (схема), 55,9 — значение торсионного угла в молекуле незамещенного циклогексана [7]. Отрицательные значения  $\delta_c$  указывают на уплощение, а положительные — на изгиб кольца *C*.

Торсионную деформацию кольца *C* можно выразить и через частные параметры:

$$\Delta_8 (\Delta_9) = \frac{|\varphi_3| + |\varphi_4| + |\varphi_5|}{3} - \frac{|\varphi_0| + |\varphi_1| + |\varphi_2|}{3} = \frac{\sum_{i=3}^5 |\varphi_i| - \sum_{i=0}^2 |\varphi_i|}{3},$$

где  $\varphi_i$  — эндоциклические торсионные углы (схема),  $\Delta_8$  или  $\Delta_9$  — относительное уплощение (при положительных значениях) кольца *C* в позициях C13 и C14 (в случае  $\Delta_8$ ) и C8 и C14 (в случае  $\Delta_9$ ).



Из табл. 1 видно, что уплощение кольца *C* в молекуле (II) намного больше, чем в молекуле (III). Изгиб кольца *C* в молекуле (IV) также больше, чем уплощение в молекуле (III). Известно также, что искажения торсионных углов в циклогексанае в сторону уплощения кольца связаны с меньшими значениями энергии деформации, чем аналогичные по величине искажения в сторону изгиба кольца [9]:

$$\Delta E_{\text{изг}} = \frac{3}{2} \Delta E_{\text{упл.}}$$

Таким образом, можно сделать вывод, что 14-гидроксипроизводные эстроны в *транс-син-цис*-конфигурации (изомер (III)) наименее напря-

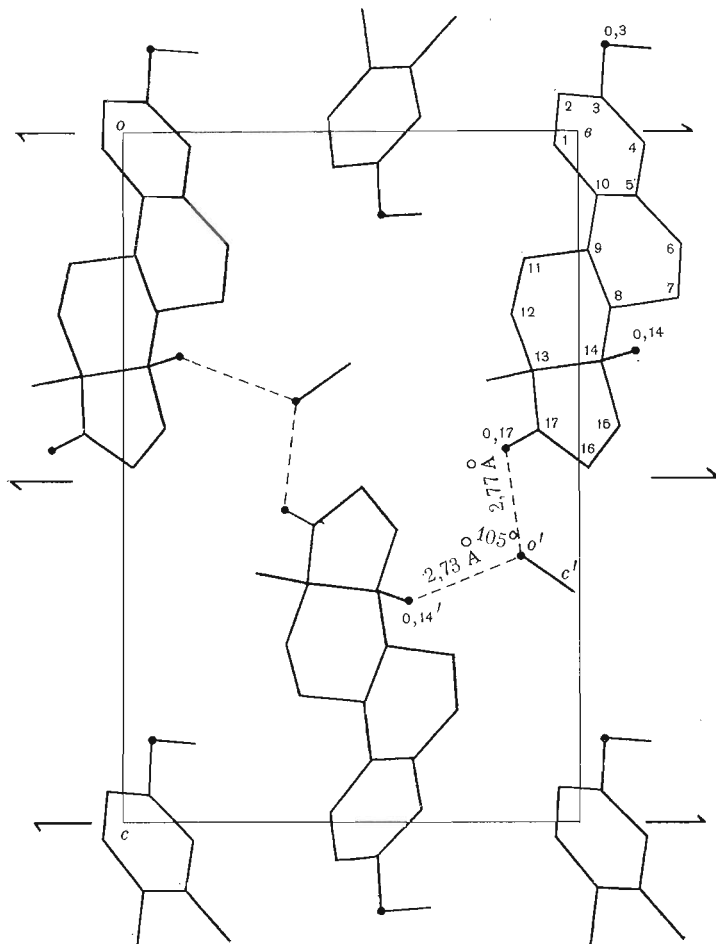


Рис. 3. Проекция кристаллической структуры *d*-3-метокси-14 $\alpha$ -гидрокси-8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триен-17-она (IV) вдоль оси *a*

жены. Этот вывод согласуется с тем фактом, что *цис*-гидриндановая система (циклы *C* и *D*), содержащая ангулярные группы, более устойчива [10]. Поэтому в результате изомеризации соединения (II) образуется *цис*-изомер (III), а не *транс*-изомер типа (IV).

Молекулы (IV) сольватного метанола в кристалле объединены Н-связями O14—H\*...O—H...O17 в цепи вдоль осей  $2_1$ . Упаковка молекул показана на рис. 3.

### Экспериментальная часть

Соединение (IV) синтезировано по методу [11].

Параметры элементарной ячейки и интенсивности отражений для монокристалла монометанольного сольвата (IV) измерены на четырехкружном автоматическом дифрактометре Hilger—Watts Y290 ( $\lambda$ Mo  $K_{\alpha}$ , графитовый монохроматор,  $\theta/2\theta$ -сканирование,  $\theta_{\max}=28^\circ$ ). Кристаллы моноклинные,  $a=5,890(1)$ ,  $b=10,067(1)$ ,  $c=-15,232(2)$  Å,  $\beta=92,32(1)^\circ$ ,  $V=902,4(6)$  Å<sup>3</sup>,  $z$  2, пространственная группа  $P2_1$ ,  $\rho_{\text{выч}}=1,195(7)$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{Mo } K_{\alpha})=0,80$  см<sup>-1</sup>. Структура расшифрована прямым методом и уточнена блок-диагональным МНК в изотропном приближении для неводородных атомов. Положения большинства атомов H с  $B_{\text{изо}}=5,0$  Å<sup>2</sup> задавали геометрически после каждого цикла уточнения и включали в расчет  $|F_{\text{выч}}|$ . Атомы H молекулы метанола и 14 $\alpha$ -ОН-группы в разностном синтезе Фурье не были обнаружены и геометрически не задавались. Окончательные значения факторов расходимости равны:  $R$  0,101 и  $R_w$  0,105 соответственно по 635 независимым отражениям с  $I \geq 2\sigma(I)$ .

Все расчеты проведены на ЭВМ Eclipse S/200 по программам INEXTL [12]. Координаты и температурные параметры атомов даны в табл. 2.

\* Атомы H гидроксильных групп не выявлены (см. «Экспериментальную часть»).

Значения параметров  $\Delta_s$ ,  $\Delta_o$  и  $\delta_c$  (в град) для молекул (II)–(IV) и 3-дезоксистерона (V) [8]

Соединение	$\Delta_s$	$\Delta_o$	$\delta_c$
(II)	9,3	1,6	-9,2
(III)	6,3	5,6	-1,6
(IV)	-11,9	-6,6	11,6
(V)	-5,8	-4,6	1,8

Таблица 2

Координаты ( $\times 10^4$ ) и изотропные тепловые параметры  $E_{\text{изо}}$  ( $\text{\AA}^2$ ) неводородных атомов соединения (IV)

Атом	x	y	z	$E_{\text{изо}}$	Атом	x	y	z	$E_{\text{изо}}$
C1	5676	9537	209	4,1	C13	3553	9023	3448	4,1
C2	6986	9633	-497	4,6	C14	3902	10537	3336	4,5
C3	8570	10589	-476	5,1	C15	4994	10927	4263	4,9
C4	8851	11487	208	4,5	C16	3397	10197	4889	4,2
C5	7416	11368	928	3,1	C17	2248	9111	4321	3,7
C6	7888	12297	1670	4,3	C18	5547	8067	3616	4,9
C7	5968	12209	2400	3,5	C3a	11728	11538	-1207	6,9
C8	5582	10750	2553	3,7	O3	9944	10655	-1232	5,5
C9	4157	10204	1716	4,1	O14	1865	11203	3233	5,1
C10	5833	10401	927	3,4	O17	786	8402	4559	5,2
C11	3348	8800	1811	4,7	C' *	-1084	9825	6603	5,7
C12	1971	8576	2658	4,2	O' *	-1617	8701	6074	5,9

\* Атомы сольватной молекулы метанола.

Авторы выражают глубокую благодарность чл.-кор. АН СССР И. В. Торгову за постановку задач, проф. Ш. Понсольду (ГДР) за предоставленные образцы, профессорам С. П. Ионову, С. Н. Апанченко и Ю. Т. Стручкову за обсуждение результатов и интерес к работе, а также М. В. Додонову за оказанную в работе помощь.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Плагонова А. В., Лайлиев А. О., Апанченко С. Н., Торгов И. В. // Биорган. химия. 1982. Т. 8. № 4. С. 542–549.
2. Торгов И. В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1982. № 2. С. 299–316.
3. Додонов М. В., Плагонова А. В., Апанченко С. Н. // Советско-индийский симпозиум по химии природных соединений (12–18 сентября, 1983, Тбилиси). Тезисы докладов и сообщений. С. 34–35.
4. Джафаров М. Х., Додонов М. В., Апанченко С. Н., Плагонова А. В., Ионов С. П. // Биорган. химия. 1986. Т. 12. № 7. С. 970–980.
5. Duax W. L., Norton D. A. Atlas of Steroid Structure. N. Y.: Plenum Press. 1975. V. 1.
6. Altona C., Geise H. J., Romers C. // Tetrahedron. 1968. V. 24. № 1. P. 13–32.
7. Geise H. J., Vuys H. R., Mijlthoff F. C. // J. Mol. Struct. 1971. V. 9. № 4. P. 447–454.
8. Чехлов А. И., Ионов С. П., Апанченко С. Н., Егорова В. В. // Биорган. химия. 1984. Т. 10. № 1. С. 109–115.
9. Bucourt R. // Top. Stereochem. 1974. V. 8. P. 225–269.
10. Allinger N. L., Tribble M. T. // Tetrahedron. 1972. V. 28. № 5. P. 1191–1202.
11. Schubert G., Ponsold K. // Pharmazie. 1979. B. 34. № 5/6. S. 323–325.
12. Герт Р. Г., Яновский А. И., Стручков Ю. Т. // Кристаллография. 1983. Т. 28. С. 1029–1030.

Поступила в редакцию  
17.IX.1986

*cis-trans*-ISOMERISM OF 14-HYDROXY DERIVATIVES OF ESTRATRIENE.  
THE CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURES  
OF *d*-3-METHOXY-8 $\beta$ , 9 $\alpha$ -ESTRA-1,3,5(10)-TRIEN-14 $\alpha$ -OL-17-ONE

JAFAROV M. H., LINDEMAN S. V.

*A. N. Nesmeyanov Institute of Organo-Element Compounds, Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

The stereochemical analysis of *cis-trans*-(*CD*)-isomers of 14-hydroxy derivatives of estratriene (II–IV) has been performed using crystallographic data. It is shown that in these molecules *C* ring experiences considerable torsion deformation characterised by parameters  $\Delta_8$ ,  $\Delta_9$  and  $\delta_c$ . The torsion deformation of *C* ring in estratriene (III) (8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -*trans*-8 $\beta$ ,14 $\beta$ -OH-*syn*-13 $\beta$ ,14 $\beta$ -*cis*)  $\delta_c^{(III)} = -1,6^\circ$  is close to similar deformation in 3-deoxyestrone (V) (8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -*trans*-8 $\beta$ ,14 $\alpha$ -*anti*-13 $\beta$ ,14 $\alpha$ -*trans*):  $\delta_c^{(V)} = 1,8^\circ$ , but in compounds (II) (8 $\alpha$ ,9 $\beta$ -*trans*-8 $\alpha$ ,14 $\beta$ -OH-*anti*-13 $\beta$ ,14 $\beta$ -*cis*) and (IV) (8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -*trans*-8 $\beta$ ,14 $\alpha$ -OH-*anti*-13 $\beta$ ,14 $\alpha$ -*trans*) are markedly increased:  $\delta_c^{(II)} = -9,2^\circ$  and  $\delta_c^{(IV)} = 11,6^\circ$  respectively. Conformational instability of compounds (II) and (IV), not letting these compounds to be formed through the mechanism of dicentral inversion, results in *trans-syn-cis*-configuration (III) which is characteristic of the *CD* fragment of natural cardioactive steroids. To additionally corroborate the performed analysis, the X-ray study of *d*-3-methoxy-8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trien-14 $\alpha$ -ol-17-one (IV) has been undertaken: space group *P*2<sub>1</sub>, *Z*=2 (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>·CH<sub>3</sub>OH), *a* 5,890(1), *b* 10,067(1), *c* 15,232(2) Å,  $\beta$  92,32(1)°, *V* 902,4(6) Å<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{calc}}$  1,195 g·cm<sup>-3</sup>,  $\mu$  (Mo *K* $\alpha$ ) 0,80 cm<sup>-1</sup>. The final reliability factors are: *R* 10,1% and *R*<sub>w</sub> 10,5% for 635 observed reflections with  $I \geq 2\delta(I)$  measured on an automatic diffractometer.