



УДК 547.92:541.63

МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА
16 α , 17 α -ЦИКЛОБУТАНОПРОГЕСТЕРОНА*Цейкинский В. М., Рыбаков В. В., Симонов В. И.**Институт кристаллографии им. А. В. Шубникова
Академии наук СССР, Москва**Камерницкий А. В., Игнатов В. Н., Левина И. С.**Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Академии наук СССР, Москва*

Методами рентгеноструктурного анализа установлена молекулярная и кристаллическая структура 16 α ,17 α -циклобутанопрогестерона C₂₃H₃₂O₃, относящегося к ряду биологически активных пентациклических 16 α ,17 α -циклоалканопрогестеронов. Рассмотрены конформационные параметры молекулы и упаковка молекул в кристалле.

Данная работа завершает серию структурных исследований базовых представителей нового класса гестагенов — 16 α , 17 α -циклоалканопрогестеронов (прегна-*D'*-пентаранов). В работах [1–4] были представлены результаты рентгеноструктурного анализа пентациклических гестагенов с трех-, пяти- и шестичленными дополнительными *D'*-циклами, а также замещенного 6 α -метил-*D*₆'-пентарана. Объект настоящего исследования — 16 α , 17 α -циклобутанопрогестерон, имеющий четырехчленный дополнительный *D*₄'-цикл; обладает высокой гестагенной активностью при полном отсутствии контрацептивного действия.

На рис. 1 показана молекула 16 α , 17 α -циклобутанопрогестерона в проекции на среднюю плоскость, проведенную через атомы циклов *B*, *C* и *D*, а также даны величины межатомных расстояний и валентных углов молекулы. Основные черты конформации молекулы показаны на рис. 2. Как и в ранее исследованных соединениях данного ряда, основной изгиб молекулы таков, что выпуклой является ее β -сторона. Закручивание молекулы относительно продольной оси можно характеризовать псевдоторсионным углом C(19)–C(10)...C(13)–C(18), который в данном случае составляет 5,0°.

Расстояние между атомами кислорода O(3)...O(20), роль которых в проявлении биологической активности молекул предполагается существенной, равно 11,90 Å. Исследованные нами ранее 16 α , 17 α -циклоалканопрогестероны делятся на две группы. Соединения первой группы с дополнительными циклами *D*₃' [3] и *D*₆' [2], обладающие контрацептивной активностью, характеризуются соответствующими расстояниями между атомами кислорода 11,04 и 11,83 Å. Соединения второй группы с дополнительными циклами *D*₄' (данное исследование) и *D*₅', лишенные контрацептивного действия, имеют соответствующие расстояния 11,90 и 12,02 Å. Можно

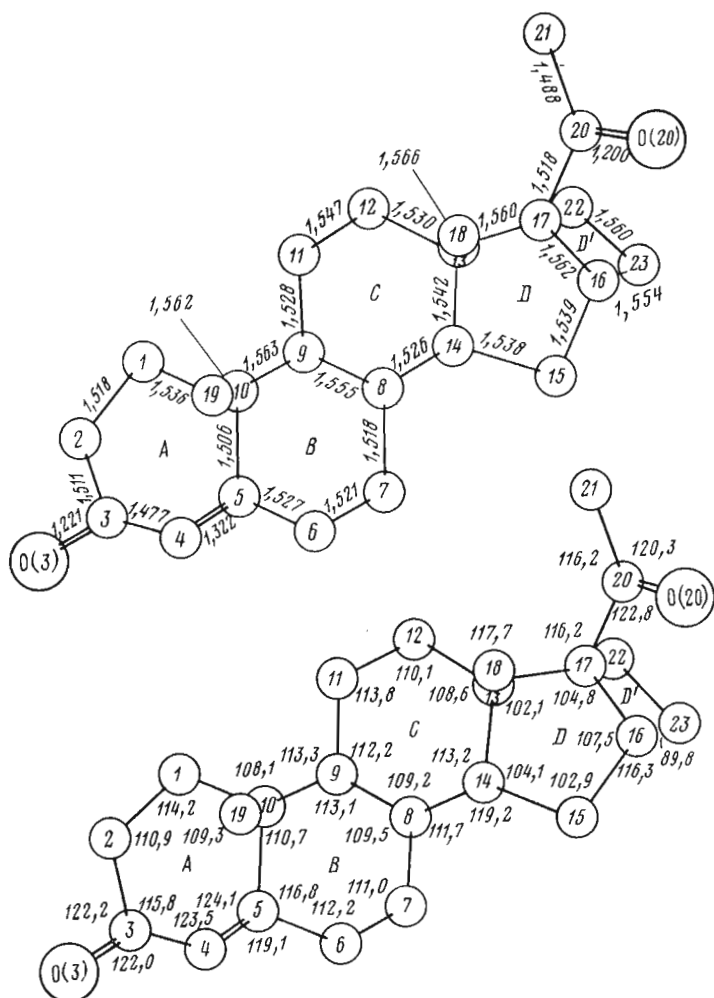


Рис. 1. Проекция молекулы на плоскость стероидного ядра с указанием межатомных расстояний в Å (а) и валентных углов в градусах (б)

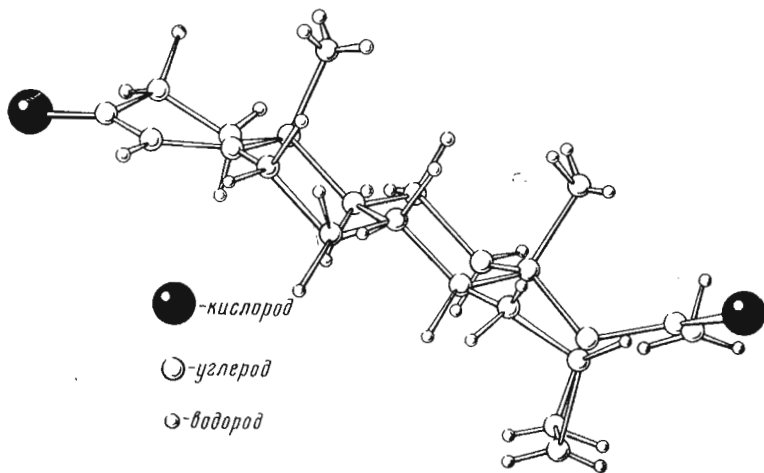


Рис. 2. Конформация молекулы (вид вдоль оси *b*)

Внутрициклические торсионные углы молекулы $C_{23}H_{32}O_2$

| Атомы, определяющие торсионные углы | Углы, град | Атомы, определяющие торсионные углы | Углы, град |
|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|
| C(1)–C(2)–C(3)–C(4) | 32,5 | C(9)–C(11)–C(12)–C(13) | –54,5 |
| C(2)–C(3)–C(4)–C(5) | –4,9 | C(11)–C(12)–C(13)–C(14) | 57,1 |
| C(3)–C(4)–C(5)–C(10) | –2,6 | C(12)–C(13)–C(14)–C(8) | –61,2 |
| C(4)–C(5)–C(10)–C(1) | –18,0 | C(13)–C(14)–C(8)–C(9) | 57,2 |
| C(5)–C(10)–C(1)–C(2) | 46,5 | C(15)–C(14)–C(13)–C(17) | 43,0 |
| C(10)–C(1)–C(2)–C(3) | –54,6 | C(14)–C(13)–C(17)–C(16) | –29,3 |
| C(6)–C(5)–C(10)–C(9) | 44,5 | C(13)–C(17)–C(16)–C(15) | 5,6 |
| C(5)–C(10)–C(9)–C(8) | –48,5 | C(17)–C(16)–C(15)–C(14) | 20,5 |
| C(10)–C(9)–C(8)–C(7) | 56,8 | C(16)–C(15)–C(14)–C(13) | –39,4 |
| C(9)–C(8)–C(7)–C(6) | –59,3 | C(17)–C(22)–C(23)–C(16) | 5,2 |
| C(8)–C(7)–C(6)–C(5) | 54,9 | C(17)–C(16)–C(23)–C(22) | –5,2 |
| C(7)–C(6)–C(5)–C(10) | –48,5 | C(23)–C(16)–C(17)–C(22) | 5,2 |
| C(14)–C(8)–C(9)–C(11) | –51,0 | C(16)–C(17)–C(22)–C(23) | –5,2 |
| C(8)–C(9)–C(11)–C(12) | 51,4 | | |

Таблица 2

Координаты базисных атомов структуры $C_{23}H_{32}O_2$
В скобках даны стандартные отклонения

| Атомы | (x/a) · 10 ⁴ | (y/b) · 10 ⁴ | (z/c) · 10 ⁴ | Атомы | (x/a) · 10 ⁴ | (y/b) · 10 ⁴ | (z/c) · 10 ⁴ |
|-------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| C(1) | 1417(2) | –864(4) | 1986(6) | H(4) | 2375(17) | 1757(32) | 1775(50) |
| C(2) | 2041(1) | –875(3) | 3010(6) | H(6a) | 1510(17) | 2851(31) | 1096(52) |
| C(3) | 2457(2) | 102(4) | 2526(7) | H(6b) | 951(16) | 2588(28) | 2429(48) |
| C(4) | 2112(2) | 1126(5) | 2044(8) | H(7a) | 479(17) | 3036(31) | 69(49) |
| C(5) | 1480(3) | 1187(6) | 1907(8) | H(7b) | 902(18) | 2096(32) | –1084(55) |
| C(6) | 1170(2) | 2306(5) | 1518(8) | H(8) | –109(17) | 1575(29) | 1603(51) |
| C(7) | 672(2) | 2230(4) | 69(7) | H(9) | 747(16) | 65(30) | –442(54) |
| C(8) | 169(2) | 1360(5) | 487(8) | H(11a) | 216(16) | –1371(30) | 987(55) |
| C(9) | 500(2) | 215(4) | 715(7) | H(11b) | –195(16) | –616(29) | 2193(47) |
| C(10) | 1034(2) | 218(4) | 2150(8) | H(12a) | –289(15) | –923(28) | –1632(48) |
| C(11) | 14(2) | –722(4) | 936(8) | H(12b) | –812(18) | –1361(29) | –276(51) |
| C(12) | –511(2) | –745(4) | –493(6) | H(14) | –96(16) | 1057(29) | –2026(48) |
| C(13) | –847(2) | 380(4) | –594(6) | H(15a) | –896(15) | 2663(26) | –416(47) |
| C(14) | –337(2) | 1278(4) | –949(6) | H(15b) | –432(15) | 2853(28) | –211b(47) |
| C(15) | –732(2) | 2310(4) | –1425(7) | H(16) | –1672(14) | 2311(26) | –256a(45) |
| C(16) | –1279(2) | 1831(4) | –2545(6) | H(18a) | –1489(17) | 1182(32) | 109b(58) |
| C(17) | –1331(2) | 570(4) | –2119(6) | H(18b) | –1096(16) | 126(28) | 189z(51) |
| C(18) | –1231(2) | 588(4) | 1133(6) | H(18v) | –913(17) | 1064(29) | 221b(52) |
| C(19) | 730(2) | 307(4) | 4009(7) | H(19a) | 321(17) | 671(33) | 4055(53) |
| C(20) | –2003(2) | 130(4) | –1784(7) | H(19b) | 864(15) | –181(26) | 4638(45) |
| C(21) | –2088(2) | –1093(4) | –1847(6) | H(19v) | 996(14) | 813(24) | 4539(42) |
| C(22) | –1095(2) | 293(5) | –3998(6) | H(21a) | –1766(15) | –1459(25) | –2335(46) |
| C(23) | –1109(2) | 1549(4) | –4470(7) | H(21b) | –2517(14) | –1305(25) | –2247(42) |
| O(3) | 3043(2) | 58(4) | 2567(6) | H(21v) | –2235(15) | –1406(25) | –820(44) |
| O(20) | –2455(1) | 723(3) | –1525(6) | H(22a) | –1464(13) | –140(24) | –4721(41) |
| H(1a) | 1529(17) | –986(30) | 690(52) | H(22b) | –654(14) | –63(24) | –4086(43) |
| H(1b) | 1182(15) | –1501(28) | 2320(50) | H(23a) | –1459(15) | 1680(26) | –5177(43) |
| H(2a) | 1936(15) | –767(30) | 4380(48) | H(23b) | –654(12) | 1802(21) | –4721(38) |
| H(2b) | 2238(16) | –1511(29) | 3018(51) | | | | |

отметить, что в принятом в качестве медицинского контрацептивного препарата для орального приема 6 α -метил- D_6' -пентаране аналогичное расстояние составляет 11,78 Å [4]. Другими словами, у всех активных молекул данного ряда расстояние между атомами кислорода несколько меньше, чем в молекулах, лишенных контрацептивного действия.

Конформационные характеристики циклов молекул 16 α , 17 α -циклобутанопрогестерона оценивались по параметрам асимметрии ΔC_s^i и ΔC^i_j [5], вычисленным исходя из величин внутрициклических торсионных углов (табл. 1).

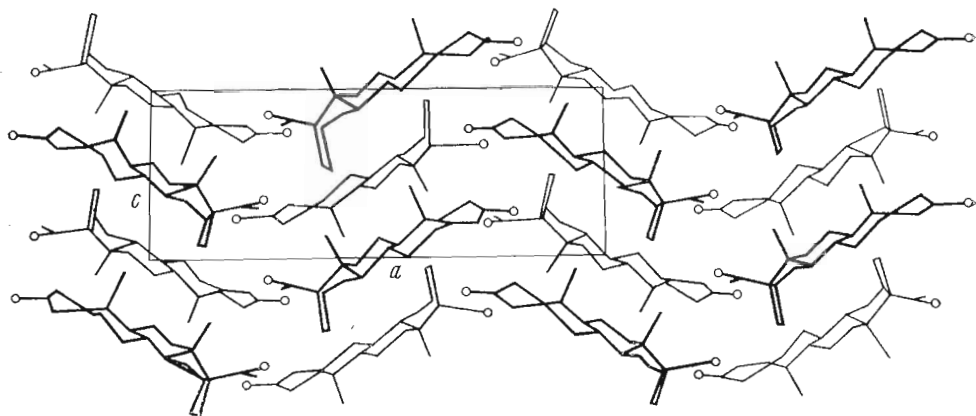


Рис. 3. Упаковка молекул в проекции на плоскость ac элементарной ячейки кристалла

Циклы B и C , как и в остальных структурах [1–4], имеют форму кресла. В обоих циклах преобладает поворотная симметрия: соответствующие асимметрические параметры равны $\Delta C_{2}^{5,10} 0,97^\circ$, $\Delta C_{2}^{9,11} 2,5^\circ$. Конформация цикла A — промежуточная между 1α -полуванной и 1α , 2β -полукреслом с небольшим преобладанием зеркальной симметрии: $\Delta C_{s}^{1} 10,5^\circ$; $\Delta C_{2}^{1,2} 13,5^\circ$. Конформация цикла D — 14α -конверт. Дополнительный цикл D_1^1 имеет практически плоскую конформацию, весьма близкую к идеальному квадрату с малыми значениями торсионных углов (см. рис. 1 и табл. 1). Выходы атомов из средней плоскости, проведенной методом наименьших квадратов через атомы данного цикла, не превышают $0,04 \text{ \AA}$.

Сочленения циклов AB — квази-транс $j_1 62,5^\circ$, BC — транс $T_2 107,8^\circ$, CD — транс $T_3 104,2^\circ$; DD' — цис, $j_4 10,8^\circ$.

Упаковка молекул 16α , 17α -циклобутанопрогестерона в проекции на плоскость ac элементарной ячейки кристалла показана на рис. 3. Межмолекулярные водородные связи в кристалле отсутствуют. Кратчайшие межмолекулярные контакты не выходят из допустимых пределов [6]: $C(4)\dots C(2) 3,57 \text{ \AA}$; $C(4)\dots C(7) 3,62 \text{ \AA}$; $C(2)\dots O(3) 3,63 \text{ \AA}$ и т. д.

Экспериментальная часть

Монокристаллы 16α , 17α -циклобутанопрогестерона получены медленной кристаллизацией при комнатной температуре из гексана. Они бесцветны, прозрачны, стабильны при комнатной температуре. Кристаллографические характеристики 16α , 17α -циклобутанопрогестерона следующие: $C_{23}H_{32}O_2$, $M 340$, пр.гр. $P2_12_12_1$, $a 20,826 \text{ \AA}$, $b 12,078 \text{ \AA}$, $c 7,659 \text{ \AA}$, $V 1926,5 \text{ \AA}^3$, $F_{000} 744$, $\mu(\text{MoK}\alpha) 0,82$, $d_{\text{теор}} 1,18 \text{ г/см}^3$.

Набор экспериментальных интенсивностей дифракционных отражений получен на автоматическом четырехкружном дифрактометре фирмы Hilger Watts. Измерения проводились на Mo -излучении с графитовым монохроматором. В независимой области обратного пространства зарегистрировано 1476 отражений с $|F|^2 \geq \sigma_{|F|^2}$.

Определение структуры выполнено прямыми методами по комплексу программ «Рептген» [7]. Модель структуры удалось установить с помощью процедуры уточнения фаз структурных амплитуд [8]. Уточнение модели структуры проводилось по комплексу программ «Кристалл» [9] в анизотропном приближении для неводородных атомов и в изотропном для водородных. Заключительный весовой R -фактор равен $4,6\%$. Значения координат базисных атомов приведены в табл. 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цейкинский В. М., Рыбаков В. Б., Симонов В. И., Камерницкий А. В., Куликова Л. Е., Левина И. С. (1980) *Биоорганическая химия*, 6, 99–107.
2. Цейкинский В. М., Рыбаков В. Б., Симонов В. И., Камерницкий А. В., Куликова Л. Е., Левина И. С. (1980) *Биоорганическая химия*, 6, 259–266.
3. Цейкинский В. М., Рыбаков В. Б., Симонов В. И., Камерницкий А. В., Игнатов В. Н., Левина И. С. (1980) *Биоорганическая химия*, 6, 752–756.
4. Цейкинский В. М., Рыбаков В. Б., Симонов В. И., Камерницкий А. В., Куликова Л. Е., Левина И. С. (1980) *Биоорганическая химия*, 6, 1409–1414.
5. Duax W. L., Norton D. A. (1975) *Atlas of steroid structure*, vol. 1, Plenum Press, N. Y.
6. Квитайгородский А. И. (1971) в кн.: *Молекулярные кристаллы*, с. 18, «Наука», М.
7. Андрианов В. И., Сафина З. Ш., Тарнопольский Б. Л. (1974) *Ж. структ. химии*, 15, 911–916.
8. Букведская Л. В., Шишова Т. Г., Андрианов В. И., Симонов В. И. (1977) *Кристаллография*, 22, 494–497.
9. Мурадян Л. А., Симонов В. И. (1973) *Кристаллография*, 18, 75–80.

Поступила в редакцию
28.II.1980

THE MOLECULAR AND CRYSTAL STRUCTURE OF 16 α , 17 α -CYCLOBUTANOPROGESTERONE

TSEIKINSKY V. M., RYBAKOV V. B., SIMONOV V. I.,
KAMERNITSKY A. V., IGNATOV V. N., LEVINA I. S.

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

The molecular and crystal structure of 16 α ,17 α -cyclobutanoprogesterone C₂₃H₃₂O₂, which belongs to a series of biologically active pentacyclic 16 α ,17 α -cycloalkanoprogesterones, has been established by X-ray structure analysis. The conformational parameters of the molecules and their packing in a crystal have been considered.