



УДК 547.92:541.63

МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА
16 α , 17 α -ЦИКЛОПРОПАНОПРОГЕСТЕРОНА*Цейкинский В. М., Рыбаков В. Б., 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 -циклопропанопрогестерона C₂₂H₃₀O₂ — представителя класса циклоалканопрогестеронов. Рассмотрены конформационные параметры молекулы и упаковка молекул в кристалле. Проведен сравнительный анализ строения молекул исследованного соединения с изученными ранее структурами — 16 α ,17 α -циклопентанопрогестероном и 16 α ,17 α -циклогексапрогестероном.

Объектом исследования является 16 α ,17 α -циклопропанопрогестерон (D_5^1 -пентаран) — соединение с трехчленным циклом D^1 , которое по своей биологической активности сходно с 16 α ,17 α -циклогексапрогестероном и отличается от 16 α ,17 α -циклопентанопрогестерона [1, 2].

На рис. 1 представлено строение исследуемой молекулы в проекции на среднюю плоскость, проведенную через атомы С(5)—С(17), с обозначением длин связей и величин валентных углов. Основные черты конформации молекулы видны на рис. 2.

Значение псевдоторсионного угла С(19)—С(10) ... С(13)—С(18), равное 1,9°, свидетельствует о существенно меньшем по сравнению с D_5^1 - и D_6^1 -пентаранами искривлении стероидного скелета в поперечном направлении (соответствующие значения углов для сравниваемых соединений 7,1 и 5,1°). Расстояние между кислородными атомами — 11,04 Å, что меньше соответствующих величин у D_5^1 - и D_6^1 -пентаранов.

Анализ конформаций отдельных циклов молекулы 16 α ,17 α -циклопропанопрогестерона, проводимый путем сравнения параметров асимметрии ΔC_1^1 и $\Delta C_2^{1'}$ [3], показал (табл. 1), что в рассматриваемой молекуле циклы В и С имеют конформации, близкие к идеальному креслу, с малыми значениями параметров асимметрии, что практически совпадает с конформацией циклов в 16 α ,17 α -циклопентанопрогестероне и 16 α ,17 α -циклогексапрогестероне. Более детальный анализ конформаций циклов В и С позволяет отметить в первом случае преимущество зеркальной симметрии над поворотной, что сближает между собой конформации исследуемой мо-

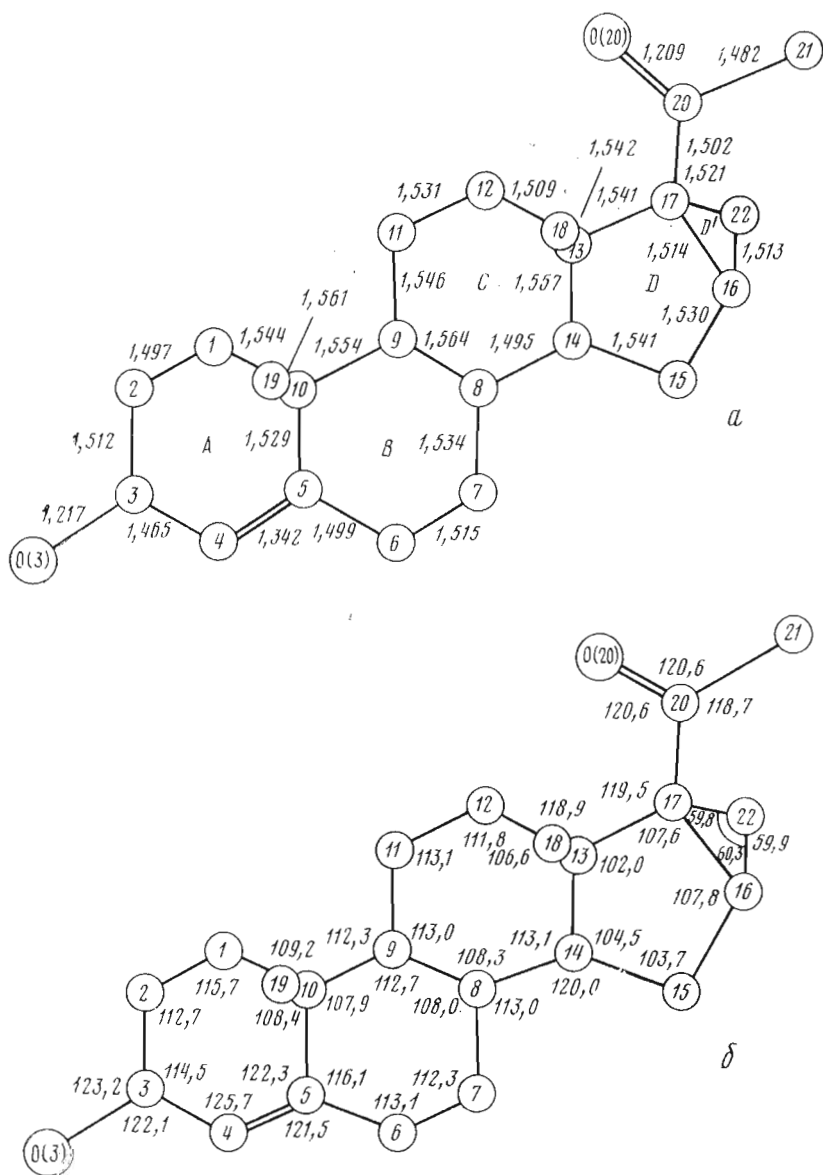


Рис. 1. Проекция молекулы $16\alpha,17\alpha$ -циклопропанопрогестерона на плоскость стероидного ядра с указанием межатомных расстояний в А (а) и валентных углов в градусах (б)

лекулы с конформацией $16\alpha,17\alpha$ -циклогексанопрогестерона. Конформация цикла А в $16\alpha,17\alpha$ -циклопропанопрогестероне — искаженная 1α -полуванна, а конформация цикла D — промежуточная между 14α -конвертом и $13\beta,14\alpha$ -полукреслом с преобладанием зеркальной симметрии. Аналогичные характеристики имеет симметрия кольца D в $16\alpha,17\alpha$ -циклогексанопрогестероне, с той лишь разницей, что зеркальная плоскость симметрии в последнем случае проходит через атом С(13) [2]. Конформация трехчленного дополнительного цикла, естественно, плоская.

Сочленения первых четырех циклов молекулы $16\alpha,17\alpha$ -циклопропанопрогестерона по своему типу совпадают, а по количественным характеристикам близки к сочленениям в D_5^1 - и D_6^1 -пентаранах. Существенные различия имеют место лишь в сочленении циклов D и D¹ — *цис*, $j_4 4,7$ (16,9;

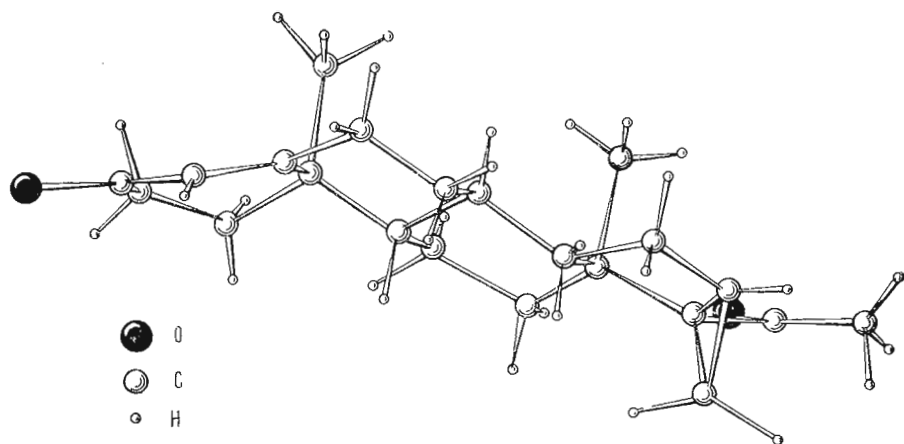


Рис. 2. Проекция молекулы $16\alpha,17\alpha$ -циклопропанопрогестерона на плоскость ac элементарной ячейки кристалла

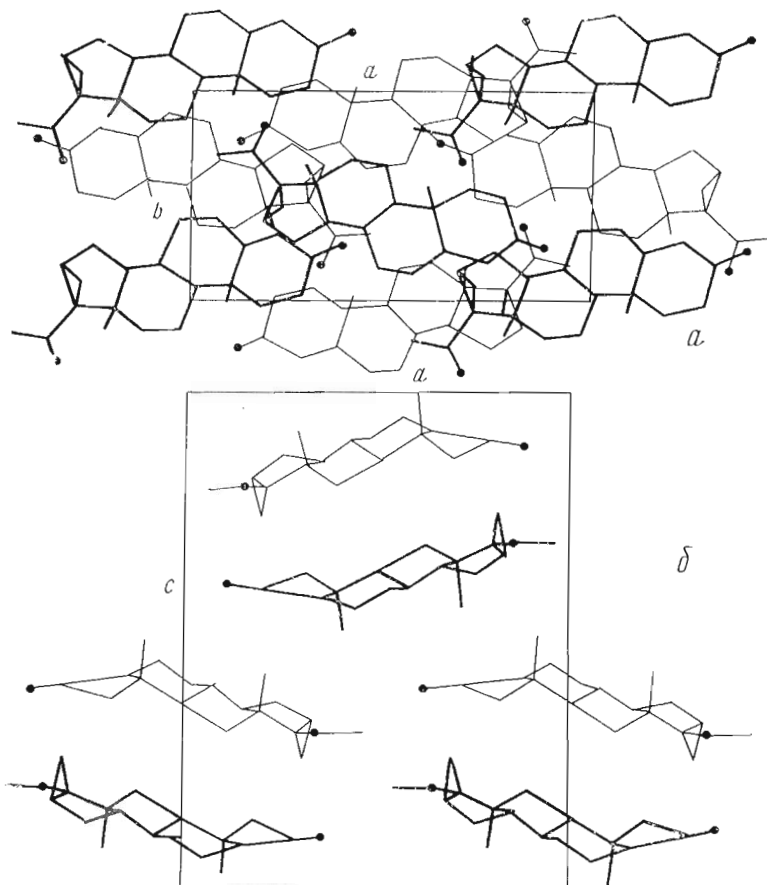


Рис. 3. Упаковка молекул $16\alpha,17\alpha$ -циклопропанопрогестерона в проекции на плоскость ab (a) и ac (b) элементарной ячейки кристалла

$69,1^\circ$), здесь в скобках указаны численные значения соответственно для D_5^1 - и D_6^1 - пентанов.

Атомная группировка C(17), C(20), O(20), C(21) в данном соединении, так же как и в ранее изученных, плоская. Выходы атомов из этой плоскости меньше $0,02 \text{ \AA}$, а угол, который она образует со средней плоскостью, проведенной через атомы C(5)–C(17), составляет $20,3^\circ$.

Параметры асимметрии циклов стероидного ядра молекулы $C_{25}H_{36}O_2$

Циклы	Основной элемент псевдосимметрии	Второй по значимости элемент псевдосимметрии	Элемент псевдосимметрии, ортогональный основному
A	ΔC_s^1 8,8°	$\Delta C_2^{1,2}$ 18,1°	$\Delta C_2^{2,3}$ 54°
B	ΔC_s^5 1,2°	$\Delta C_2^{5,6}$ 3,4°	$\Delta C_2^{6,7}$ 6,3°
C	$\Delta C_2^{9,11}$ 2,2°	ΔC_s^9 5,7°	ΔC_s^8 11,9°
D	ΔC_s^{14} 5,3°	$\Delta C_2^{13,14}$ 16,9°	—

Наиболее резко исследуемая молекула отличается от $16\alpha,17\alpha$ -циклогексано- и $16\alpha,17\alpha$ -циклопропанопрогестеронов конформационным расположением 20-карбонильной и 21-метильной групп. Разворот двойной связи $C(20)=O(20)$ относительно связи $C(13)-C(17)$ характеризуется торсионным углом $C(13)-C(17)-C(20)-O(20)$, который равен $-25,0^\circ$. С, что значительно отличается от соответствующих углов D_5^1 -пентарана ($117,9^\circ$) и D_6^1 -пентарана ($109,4^\circ$). Такое положение $O(20)$ карбонильного кислорода приближает исследуемую молекулу к $16\alpha,17\alpha$ -эпокси-20-кетостероидом [4]. Единственным, на наш взгляд, возможным объяснением такой инверсии угла может служить сопряжение между $C(20)=O(20)$ -двойной связью и трехчленным карбо- или гетероциклом [5].

Трапециодное положение карбонильной группы по отношению к трехчленному циклу реализуется благодаря соблюдению основного требования при сопряжении: параллельности плоскостей p -орбиталей карбонильной группы и циклопропанового радикала. Факт появления сопряженности подтверждается укороченностью $C(17)-C(20)$ -связи в структурах с трехчленным дополнительным циклом — $1,502 \text{ \AA}$ у $16\alpha,17\alpha$ -циклопропанопрогестерона и $1,506 \text{ \AA}$ у $16\alpha,17\alpha$ -эпокси-20-кетостероида по сравнению с $1,525$ и $1,543 \text{ \AA}$ у D_5^1 - и D_6^1 -пентаранов соответственно.

Упаковка молекул $16\alpha,17\alpha$ -циклопропанопрогестерона в проекциях на плоскость ab и ac элементарной ячейки кристалла показана на рис. 3а, б. Водородные связи в кристалле отсутствуют. Кратчайшие межмолекулярные контакты не выходят из допустимых пределов [6].

Экспериментальная часть

Монокристаллы $16\alpha,17\alpha$ -циклопропанопрогестерона характеризуются следующими параметрами: $C_{22}H_{30}O_2$, M 326,0, пр. гр. $P2_12_12_1$, a 13,942 \AA , b 7,534 \AA , c 17,314 \AA , V 1818,6 \AA^3 , z 4, $d_{\text{вмч}}$ 1,20 г/см³, F_{000} 712, $\mu(\text{Mo } K\alpha)$ 0,85. Набор экспериментальных интенсивностей дифракционных отражений получен в автоматическом четырехкружном дифрактометре Higler Walts (Англия) на Mo -излучении с графитовым монохроматором. В независимой области обратного пространства зарегистрировано 1369 отражений с $|F|^2 \geq 3\sigma_{|F|^2}$.

Определение структуры выполнено прямыми методами по комплексу программ «Рентген» [7]. Модель структуры удалось установить с помощью процедуры уточнения фаз структурных амплитуд [8], примененной к варианту фаз (исходный $R=33,3\%$), который давал E -синтез с наиболее приемлемыми межатомными расстояниями. После девяти итераций уточнения фаз фактор расходимости упал до 19,6%. На этом этапе были локализованы все неводородные атомы структуры. Уточнение 24 неводородных атомов, проводимое по комплексу программ «Кристалл» [9], в анизотропном приближении их тепловых колебаний спизило R -фактор до 10,7%. Заключительное уточнение неводородных атомов с учетом атомов H приве-

Координаты базисных атомов структуры $C_{22}H_{30}O_2$
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)	3120(4)	457(8)	8693(3)	H (2б)	1643(30)	639(59)	8595(24)
C (2)	2120(4)	54(9)	8957(3)	H (4)	2646(31)	-4348(54)	9044(24)
C (3)	1906(5)	-1913(9)	8968(4)	H (6а)	4204(30)	-4967(58)	9405(25)
C (4)	2747(4)	-3045(8)	9088(4)	H (6б)	4574(31)	-3536(57)	10024(25)
C (5)	3647(4)	-2475(8)	9207(4)	H (7а)	5843(31)	-4257(58)	9210(25)
C (6)	4425(4)	-3715(7)	9463(3)	H (7б)	5222(31)	-3864(54)	8472(25)
C (7)	5347(4)	-3493(7)	9010(3)	H (8)	5801(31)	-1177(57)	9547(25)
C (8)	5695(3)	-1561(7)	8998(3)	H (9)	4677(30)	-883(56)	8138(25)
C (9)	4871(4)	-388(7)	8657(3)	H (11а)	5245(29)	2146(60)	9040(24)
C (10)	3928(4)	-520(7)	9130(3)	H (11б)	4670(31)	2222(59)	8252(26)
C (11)	5179(3)	1557(7)	8516(3)	H (12а)	6048(29)	1271(60)	7551(24)
C (12)	6141(4)	1716(6)	8095(3)	H (12б)	6331(29)	2988(60)	8055(23)
C (13)	6918(3)	663(6)	8493(3)	H (14)	6400(27)	-1318(54)	7958(22)
C (14)	6570(3)	-1301(6)	8513(3)	H (15а)	7629(28)	-2342(53)	9245(22)
C (15)	7484(4)	-2339(7)	8680(3)	H (15б)	7413(29)	-3556(53)	8452(23)
C (16)	8272(4)	-1369(7)	8253(3)	H (16)	8871(29)	-2046(55)	8252(24)
C (17)	7904(4)	489(7)	8098(3)	H (18а)	6595(28)	2245(60)	9459(25)
C (18)	7104(4)	1392(7)	9311(3)	H (18б)	7734(27)	2021(58)	9329(24)
C (19)	4042(4)	255(7)	9961(3)	H (18в)	7120(27)	419(57)	9698(23)
C (20)	8554(4)	2076(8)	8055(3)	H (19а)	4655(28)	-107(57)	10191(22)
C (21)	9605(4)	1786(9)	8035(4)	H (19б)	3506(29)	-150(56)	10294(22)
C (22)	8033(4)	-815(8)	7435(3)	H (19в)	4018(30)	1581(55)	9936(22)
O (3)	1098(3)	-2516(7)	8928(3)	H (21а)	10000(31)	1400(56)	8481(23)
O (20)	8229(3)	3562(5)	8077(3)	H (21б)	9909(27)	2840(57)	7774(23)
H (1а)	3204(29)	276(58)	8135(24)	H (21в)	9761(27)	1010(58)	7569(24)
H (1б)	3250(32)	1772(59)	8742(24)	H (22а)	8619(28)	-549(55)	7162(25)
H (2а)	1981(30)	552(58)	9467(25)	H (22б)	7398(27)	-1344(56)	7307(23)

ло к весовому фактору расходимости 5,5%. Всем атомам H был приписан усредненный параметр теплового движения. Значения координат базисных атомов структуры сведены в табл. 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цейкинский В. М., Рыбаков В. Б., Симонов В. И., Камерницкий А. В., Куликова Л. Е., Левина И. С. (1980) Биоорг. химия, 6, 99-107.
2. Цейкинский В. М., Рыбаков В. Б., Симонов В. И., Камерницкий А. В., Куликова Л. Е., Левина И. С. (1980) Биоорг. химия, 6, 259-266.
3. Duax W. L., Norton D. A. (1975) Atlas of steroid structure, 1, Plenum Press, N. Y.
4. Hazel J. P., Weeks C. M., Osawa Y. (1976) Cryst. Struct. Commun., 5, 103-106.
5. Dauben W. I., Deviny E. I. (1966) J. Org. Chem., 31, 3794-3798.
6. Китайгородский А. И. (1971) Молекулярные кристаллы, с. 18, «Наука», М.
7. Андрианов В. И., Сафина З. Ш., Тарнопольский Б. Л. (1974) Ж. структур. химии, 15, 911-916.
8. Буквецкая Л. В., Шншова Т. Г., Андрианов В. И., Симонов В. И. (1977) Кристаллография, 22, вып. 3, 494-497.
9. Мурадян Л. А., Симонов В. И. (1973) Кристаллография, 18, 75-80.

Поступила в редакцию

2.VIII.1979

После доработки

30.IX.1979

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

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

By X-ray analysis, the molecular and crystal structure has been determined for 16 α ,17 α -cyclopropanoprogesterone $C_{22}H_{30}O_2$ — a representative of the class of cycloalkano-progesterones. The conformational parameters of molecules and the molecular packing in crystals are considered. The structure under investigation is compared with those of 16 α ,17 α -cyclopentanoprogesterone and 16 α ,17 α -cyclohexanoprogesterone.