



УДК 547.92+541.63+548.737

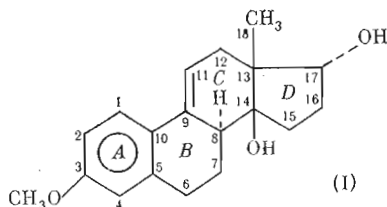
КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА
МОНОГИДАТА *d,l*-3-МЕТОКСИ-8 α -ЭСТРА-1,3,5(10),
9(11)-ТЕТРАЕН-14 β ,17 α -ДИОЛА.
ЭФФЕКТ МЕТОКСИГРУППЫ В АРОМАТИЧЕСКОМ КОЛЬЦЕ

Чехлов А. Н., Ионов С. И.

Институт физиологически активных веществ
Академии наук СССР, Черноголовка

На основе рентгенодифракционного эксперимента (автоматический четырехкружный дифрактометр, $\text{CuK}\alpha$ -излучение) проведено полное исследование кристаллической и молекулярной структуры моногидрата *d,l*-3-метокси-8 α -эстра-1,3,5(10),9(11)-тетраен-14 β ,17 α -диола $\text{C}_{19}\text{O}_3\text{H}_{24}\cdot\text{H}_2\text{O}$; пространственная группа $P2_1/b$, Z 8; a 12,161, b 37,170, c 7,324 Å, γ 94,20°, V 3302 Å³, $d_{\text{выч}}$ 1,28 г/см³. Структура расшифрована прямым мультивариантным методом и уточнена крупноблочным методом наименьших квадратов в анизотропном для С- и О-атомов и изотропном для атомов Н приближении с учетом вторичной экстинкции. Конечные R-факторы, вычисленные по 2571 рефлексу с $|F|_o^2 > 2\sigma(|F|_o^2)$, равны: R 0,077 и R_w 0,072. В структуре две кристаллографически независимые стероидные молекулы имеют различную конформацию; наиболее сильное конформационное различие наблюдается в ориентации метоксигруппы (*цис* и *транс*). Стероидные ядра двух независимых молекул имеют слегка различную конформацию. Упаковка молекул в кристалле определяется ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями и водородными связями, в которых участвуют все гидроксигруппы стероидных молекул и две независимые молекулы воды, имеющие различную координацию. В данной структуре отчетливо проявляется эффект метоксигруппы в ароматическом кольце, вызывающий специфическое альтернирование длин связей в этом кольце.

Настоящая работа предпринята с целью подтверждения структурной формулы и детального изучения кристаллической и молекулярной структуры и конформации нового синтезированного стероидного соединения *d,l*-3-метокси-8 α -эстра-1,3,5(10),9(11)-тетраен-14 β ,17 α -диола (I), являю-



щегося промежуточным продуктом при полном синтезе 14 β -окси-8 α ,9 α -или 8 α ,9 β -эстрадиолов [1]. В результате данного исследования обнаружен также интересный электронно-конформационный эффект взаимодействия метоксигруппы с сочлененным ароматическим кольцом, который может

Координаты ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные тепловые параметры С- и О-атомов *

АТОМ	x	y	z	$V_{\text{ЭКВ}}$	АТОМ	x	y	z	$V_{\text{ЭКВ}}$
C1	2925(4)	2174(1)	1060(6)	4,5	C1'	9249(4)	2197(1)	3988(6)	3,9
C2	3263(4)	2528(1)	1020(7)	4,9	C2'	9907(4)	2520(1)	4094(6)	4,4
C3	4372(4)	2643(1)	699(6)	4,6	C3'	10961(4)	2517(1)	4689(6)	3,8
C4	5105(4)	2381(1)	425(6)	4,6	C4'	11383(4)	2194(1)	5171(6)	4,0
C5	4765(4)	2015(1)	473(6)	4,1	C5'	10745(3)	1870(1)	5056(6)	3,6
C6	5626(4)	1744(1)	195(9)	5,1	C6'	11257(4)	1525(1)	5565(8)	4,4
C7	5122(4)	1363(1)	-170(7)	4,3	C7'	10413(4)	1202(1)	5759(7)	4,1
C8	4206(3)	1267(1)	1178(6)	3,6	C8'	9617(3)	1191(1)	4152(6)	3,3
C9	3301(3)	1517(1)	846(6)	3,6	C9'	8967(3)	1522(1)	4319(5)	3,2
C10	3653(3)	1906(1)	776(6)	3,8	C10'	9658(3)	1868(1)	4461(5)	3,3
C11	2274(4)	1392(1)	516(6)	4,2	C11'	7878(4)	1503(1)	4412(6)	3,9
C12	1864(4)	1008(1)	527(8)	4,4	C12'	7148(3)	1157(1)	4321(7)	3,9
C13	2759(3)	747(1)	145(5)	3,9	C13'	7746(3)	818(1)	4797(5)	3,4
C14	3771(3)	866(1)	1320(6)	3,8	C14'	8888(3)	840(1)	3874(5)	3,2
C15	3372(4)	764(1)	3250(6)	4,0	C15'	8592(4)	776(1)	1863(6)	3,8
C16	2618(4)	417(1)	3012(7)	4,7	C16'	7552(4)	515(1)	1870(7)	4,4
C17	2435(4)	378(1)	940(6)	4,3	C17'	7188(3)	486(1)	3844(6)	3,9
C18	2991(4)	740(2)	-1908(6)	4,9	C18'	7790(5)	781(2)	6881(7)	5,5
C19	5756(5)	3128(1)	619(8)	5,7	C19'	11276(5)	3158(1)	4454(8)	5,8
O3	4609(3)	3007(1)	679(5)	5,8	O3'	11691(2)	2819(1)	4841(4)	5,0
O14	4645(2)	635(1)	829(4)	4,1	O14'	9498(2)	542(1)	4469(4)	4,5
O17	1326(2)	258(1)	496(5)	5,8	O17'	6000(2)	457(1)	3960(4)	4,9
OW	5299(3)	228(1)	-2523(6)	7,1	OW'	10197(3)	114(1)	-2674(5)	5,6

* Примечания. 1) в скобках приведены стандартные отклонения; 2) штрихами отмечены атомы второй независимой стероидной молекулы; 3) углеродный атом метоксигруппы обозначен как C19, нумерация остальных углеродных атомов совпадает с номенклатурной химической нумерацией; 4) номера кислородных атомов совпадают с номерами связанных с ними углеродных атомов, кислородные атомы двух независимых молекул воды обозначены как OW и OW'; 5) эквивалентные изотропные тепловые параметры $V_{\text{ЭКВ}}$ вычислены соответствующим образом из анизотропных параметров.

играть важную роль в биологической активности стероидных соединений, содержащих аналогичный молекулярный фрагмент.

Полученные в результате уточнения методом наименьших квадратов (см. «Экспериментальную часть») позиционные и изотропные тепловые параметры независимых атомов изученной структуры вместе с их стандартными отклонениями приведены в табл. 1 и 2*. Две независимые стероидные молекулы, которым соответствуют координаты атомов из приведенных таблиц, имеют противоположную абсолютную конфигурацию и различную конформацию (рис. 1). Однако, поскольку в пространственной группе $P2_1/b$ имеются центры инверсии и плоскости скользящего отражения, то кристалл содержит две равные рацемические смеси двух стероидных конформеров (не считая молекул воды).

Длины и углы всех валентных связей между С- и О-атомами приведены в табл. 3. Длины всех связей, за исключением С1—С2 и С2—С3 (их обсуждение см. ниже), в пределах 4σ (четырёх стандартных отклонений) попарно совпадают для независимых молекул и хорошо согласуются с известными значениями. Средние длины связей в данной структуре следующие:

Связь (sp -гибридизация С-атома)	Длина связи, Å	Связь (sp -гибридизация С-атома)	Длина связи, Å
C (sp^3)—C (sp^3)	1,532	O(H)—C(sp^3)	1,444
C (sp^3)—C (аром.)	1,518	O(CH ₃)—C(sp^3)	1,423
C (sp^3)—C (sp^2)	1,502	O(CH ₃)—C (аром.)	1,374
C (sp^2)—C (аром.)	1,484	H—C	1,00
C (аром.)—C (аром.)	1,386	H—O	0,88
C (sp^2)=C (sp^2)	1,322		

* Списки измеренных и вычисленных структурных амплитуд и анизотропных тепловых параметров С- и О-атомов могут быть получены у авторов.

Координаты ($\times 10^3$) и изотропные тепловые параметры H-атомов*.

$$\text{Температурный фактор } T = \exp\left[-B\left(\frac{\sin \theta}{\lambda}\right)^2\right]$$

АТОМ	x	y	z	B	АТОМ	x	y	z	B
H1	207(3)	208(4)	122(5)	4,3(0,9)	H1'	852(3)	219(1)	352(5)	2,9(0,9)
H2	275(3)	271(1)	128(5)	3,8(1,0)	H2'	951(4)	274(1)	366(6)	6,3(1,2)
H4	590(4)	245(1)	16(6)	5,0(1,2)	H4'	1218(3)	218(1)	561(5)	4,1(1,0)
H61	608(3)	183(1)	-83(6)	4,7(1,1)	H61'	1169(3)	153(1)	666(6)	3,7(1,0)
H62	596(4)	175(1)	133(6)	5,0(1,3)	H62'	1179(4)	149(1)	458(7)	6,3(1,3)
H71	484(3)	135(1)	-151(6)	4,7(1,1)	H71'	998(3)	121(1)	696(6)	5,3(1,2)
H72	576(3)	119(1)	2(5)	5,2(1,0)	H72'	1077(2)	99(1)	588(4)	1,9(0,7)
H8	443(3)	133(1)	242(5)	2,8(0,8)	H8'	40(3)	121(1)	299(6)	4,8(1,0)
H11	166(3)	155(1)	32(6)	5,3(1,1)	H11'	745(3)	172(1)	458(4)	2,2(0,7)
H121	149(3)	91(1)	160(6)	4,2(1,1)	H121'	683(3)	114(1)	306(5)	2,4(0,8)
H122	125(4)	95(1)	-38(7)	6,8(1,4)	H122'	643(4)	116(1)	504(6)	5,3(1,1)
H151	403(3)	74(1)	401(6)	4,5(1,0)	H151'	926(3)	68(1)	125(6)	4,7(1,0)
H152	291(3)	96(1)	378(5)	3,7(0,9)	H152'	844(3)	100(1)	133(5)	3,5(0,9)
H161	294(3)	20(1)	346(5)	2,3(0,8)	H161'	773(3)	27(1)	129(5)	4,2(0,9)
H162	188(4)	44(1)	357(6)	6,3(1,3)	H162'	694(3)	59(1)	113(6)	5,1(1,1)
H17	292(3)	19(1)	45(5)	3,9(0,9)	H17'	745(3)	25(1)	449(5)	4,3(0,9)
H181	238(4)	61(1)	-256(7)	5,1(1,0)	H181'	706(4)	74(1)	746(7)	5,7(1,0)
H182	361(4)	59(1)	-219(6)	7,1(1,0)	H182'	819(4)	56(1)	731(7)	4,8(1,0)
H183	308(4)	98(1)	-248(7)	7,6(1,0)	H183'	803(4)	98(1)	749(7)	5,5(1,0)
H191	612(4)	304(1)	180(7)	6,8(1,1)	H191'	1057(4)	321(1)	506(7)	6,7(1,2)
H192	610(4)	303(1)	-48(7)	7,6(1,1)	H192'	1097(4)	317(1)	312(7)	6,6(1,2)
H193	572(4)	338(1)	78(7)	9,3(1,1)	H193'	1187(4)	332(1)	485(7)	8,8(1,2)
HO14	505(4)	61(1)	188(6)	6,4(1,0)	HO14'	943(4)	36(1)	375(7)	6,4(1,0)
HO17	86(4)	15(1)	112(7)	7,4(1,1)	HO17'	578(4)	39(1)	515(7)	7,4(1,1)
H1W	492(5)	2(2)	-249(9)	9,9(1,3)	H1W'	1059(4)	16(1)	-178(8)	8,0(1,2)
H2W	515(5)	36(2)	-151(8)	10,6(1,3)	H2W'	990(4)	28(1)	-342(7)	9,9(1,2)

* Примечания: 1) см. примечания 1—4 к табл. 1; 2) первые цифры в нумерации водородных атомов соответствуют номерам углеродных атомов, с которыми они связаны; 3) два H-атома одной молекулы воды обозначены как H1W и H2W.

Конформация стероидных молекул, показанная на рис. 1, описывается значениями торсионных углов, приведенными в табл. 4. Как видно из рис. 1 и табл. 4, две кристаллографически независимые молекулы имеют различную конформацию. Наиболее сильное конформационное различие наблюдается в ориентации метоксигруппы, которая имеет угол поворота относительно плоскости сочлененного ароматического кольца, отличающийся почти на 180° для двух молекул. Атомы метоксигруппы O3 и C19 расположены, как обычно, приблизительно в плоскости ароматического кольца, хотя при этом имеет место сильное стерическое отталкивание между атомами C19 и C4 в первой молекуле и C19' и C2' во второй молекуле, что приводит к соответствующему искажению валентных углов C2—C3—O3, C4—C3—O3 и C3—O3—C19 (см. табл. 3).

Стероидные ядра двух независимых молекул имеют несколько отличающуюся конформацию; в частности, среди попарно эквивалентных для них торсионных углов наблюдаются различия, заметно превышающие 4σ , например для углов: C7—C8—C9—C10, C8—C9—C10—C5, C9—C11—C12—C13, C11—C12—C13—C14 и др. (см. табл. 4). Кроме того, конформационные изменения в стероидных ядрах отчетливо проявляются в значениях расстояний попарно эквивалентных атомов до плоскостей, проведенных в кольцах методом наименьших квадратов. В обеих стероидных молекулах кольцо A имеет планарную конформацию, кольца B, C и D — конформацию искаженного полукресла, причем C и D сочленены по *цис*-типу. Обнаруженные конформационные различия в стероидных ядрах не являются необычными и наблюдаются в других стероидных структурах, содержащих две независимые молекулы (см., например, [2—6]).

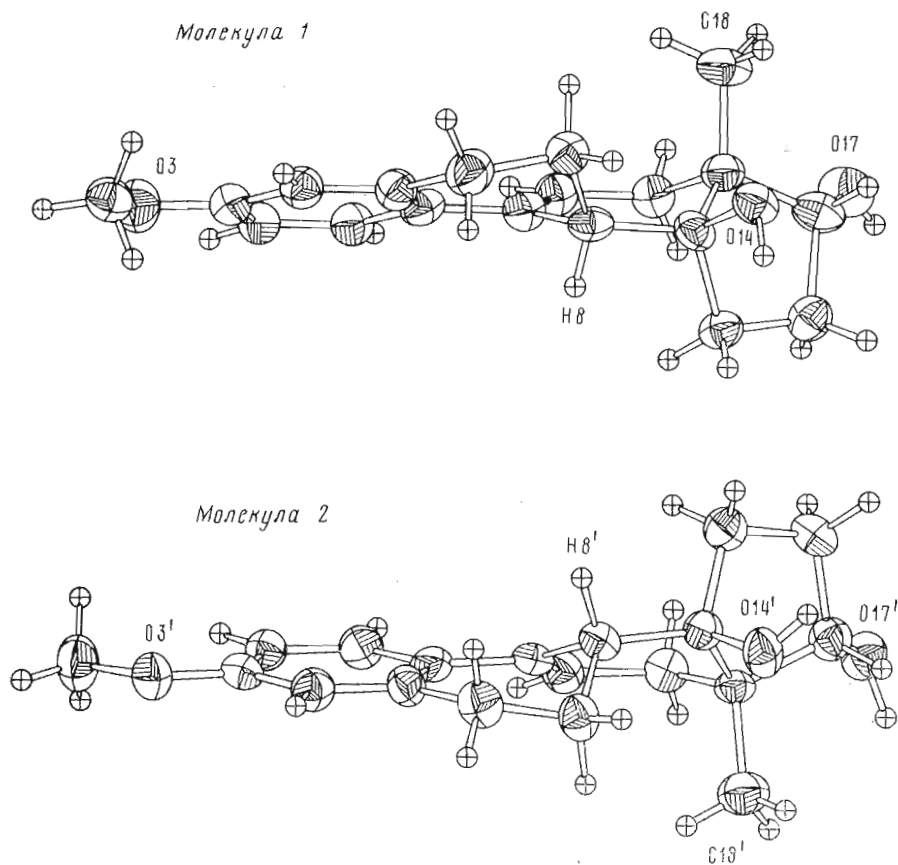


Рис. 1. Конформация двух независимых стероидных молекул в кристаллической структуре моногидрата *d,l*-3-метокси-8 α -эстра-1,3,5(10),9(11)-тетраен-14 β ,17 α -диола (вероятность эллипсоидов тепловых колебаний атомов $p=0,35$)

Конформация исследуемых стероидных молекул несколько различается также валентными углами при кислородных атомах O14 и O17 (см. табл. 3) и сильно — торсионными углами C—C—O—H для гидроксильных водородных атомов HO14 и HO17 (см. табл. 4); все эти атомы участвуют в водородных связях. Расположение метильных атомов водорода при обоих концевых заместителях C18 и C19 в обеих молекулах имеет одинаковую скрещенную конформацию.

Все вышеотмеченные конформационные различия в двух химически эквивалентных стероидных молекулах вызваны, вероятно, их иным молекулярным окружением в кристалле, а именно: две независимые стероидные молекулы участвуют в несколько отличной для них системе водородных связей (см. табл. 5 и рис. 2) и имеют различные короткие межмолекулярные контакты.

Длины и углы валентных связей в обеих независимых молекулах воды в пределах экспериментальной точности являются обычными.

Упаковка молекул и водородные связи. Упаковка молекул в кристалле определяется водородными связями и ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями. Проекция кристаллической структуры вдоль оси *c* показана на рис. 2. Все имеющиеся в структуре водородные связи типа O—H...O; их геометрические параметры, приведенные в табл. 5, близки к обычно наблюдаемым в молекулярных кристаллах. Одна из водородных связей, OW—H1W...O17', имеет длину H...O=2,32(6) Å несколько большую, чем другие водородные связи в данной структуре. Следует отметить различную координацию двух независимых молекул воды, участвующих в водо-

Валентные расстояния и углы между С- и О-атомами

Связь	Валентные расстояния, Å		Атомы, определяющие угол	Угол, град	
	молекула 1	молекула 2		молекула 1	молекула 2
C1-C2	1,351 (7)	1,394 (7)	C2-C1-C10	121,9 (4)	121,4 (4)
C1-C10	1,395 (6)	1,398 (6)	C1-C2-C3	121,2 (5)	119,5 (4)
C2-C3	1,404 (7)	1,355 (7)	C2-C3-C4	117,7 (4)	120,2 (4)
C3-C4	1,382 (7)	1,384 (6)	C2-C3-O3	115,7 (4)	124,7 (4)
C3-O3	1,364 (6)	1,384 (5)	C4-C3-O3	126,6 (4)	115,2 (4)
C4-C5	1,394 (6)	1,386 (6)	C3-C4-C5	121,5 (4)	121,1 (4)
C5-C6	1,521 (7)	1,514 (6)	C4-C5-C6	118,4 (4)	118,8 (4)
C5-C10	1,400 (6)	1,390 (6)	C4-C5-C10	119,9 (4)	119,8 (4)
C6-C7	1,527 (7)	1,528 (6)	C6-C5-C10	121,7 (4)	121,5 (4)
C7-C8	1,511 (6)	1,522 (7)	C5-C6-C7	113,1 (4)	113,2 (4)
C8-C9	1,509 (6)	1,514 (5)	C6-C7-C8	109,9 (4)	109,8 (4)
C8-C14	1,550 (6)	1,536 (5)	C7-C8-C9	108,1 (4)	106,6 (3)
C9-C10	1,480 (6)	1,488 (5)	C7-C8-C14	117,5 (4)	116,8 (3)
C9-C11	1,322 (6)	1,323 (6)	C9-C8-C14	112,9 (3)	113,4 (3)
C11-C12	1,479 (7)	1,507 (6)	C8-C9-C10	115,7 (4)	114,3 (3)
C12-C13	1,535 (6)	1,540 (6)	C8-C9-C11	121,9 (4)	122,7 (4)
C13-C14	1,540 (6)	1,541 (5)	C10-C9-C11	122,2 (4)	122,9 (4)
C13-C17	1,515 (6)	1,535 (6)	C1-C10-C5	117,8 (4)	118,1 (4)
C13-C18	1,531 (6)	1,534 (7)	C1-C10-C9	122,6 (4)	121,7 (4)
C14-C15	1,533 (6)	1,531 (6)	C5-C10-C9	119,6 (4)	120,2 (4)
C14-O14	1,459 (5)	1,445 (5)	C9-C11-C12	125,4 (4)	124,7 (4)
C15-C16	1,534 (7)	1,538 (7)	C11-C12-C13	113,9 (4)	113,7 (4)
C16-C17	1,539 (7)	1,513 (7)	C12-C13-C14	107,8 (4)	109,6 (3)
C17-O17	1,427 (5)	1,443 (5)	C12-C13-C17	110,6 (4)	110,4 (3)
C19-O3	1,434 (7)	1,419 (6)	C14-C13-C17	101,2 (3)	100,7 (3)
			C12-C13-C18	109,3 (4)	108,8 (4)
			C14-C13-C18	114,2 (4)	113,8 (4)
			C17-C13-C18	113,4 (4)	113,3 (4)
			C8-C14-C13	116,6 (3)	116,7 (3)
			C8-C14-C15	112,4 (3)	112,0 (3)
			C13-C14-C15	102,3 (3)	102,3 (3)
			C8-C14-O14	109,7 (3)	108,3 (3)
			C13-C14-O14	107,1 (3)	109,8 (3)
			C15-C14-O14	108,2 (3)	107,4 (3)
			C14-C15-C16	105,2 (4)	105,5 (4)
			C15-C16-C17	105,4 (4)	105,8 (4)
			C13-C17-C16	105,5 (4)	105,5 (4)
			C13-C17-O17	111,9 (4)	114,4 (3)
			C16-C17-O17	112,4 (4)	110,4 (4)
			C3-O3-C19	116,3 (4)	117,1 (4)

родных связях: одна из них имеет искаженную плоскотреугольную координацию, тогда как вторая — искаженную тетраэдрическую. Имеющиеся в структуре водородные связи образуют в ней объемные слои, параллельные плоскости *ac*. Все другие короткие межмолекулярные расстояния, отличные от водородных связей, близки к суммам соответствующих ван-дер-ваальсовых радиусов.

В исследуемой кристаллической структуре имеется псевдосимметрия — псевдоплоскость скользящего отражения (*a*), которой связаны две независимые молекулы стероида и две молекулы воды (координаты их попарно эквивалентных атомов, приведенные в табл. 1 и 2, связаны дополнительным приближенным соотношением: $x' \approx x + 1/2$, $y' \approx y$, $z' \approx 1/2 - z$). Эта псевдосимметрия довольно грубая и не выполняется для многих атомов структуры, в частности для атомов метоксигруппы и кольца *A*. Указанной псевдосимметрии не удовлетворяет также и система водородных связей в кристалле.

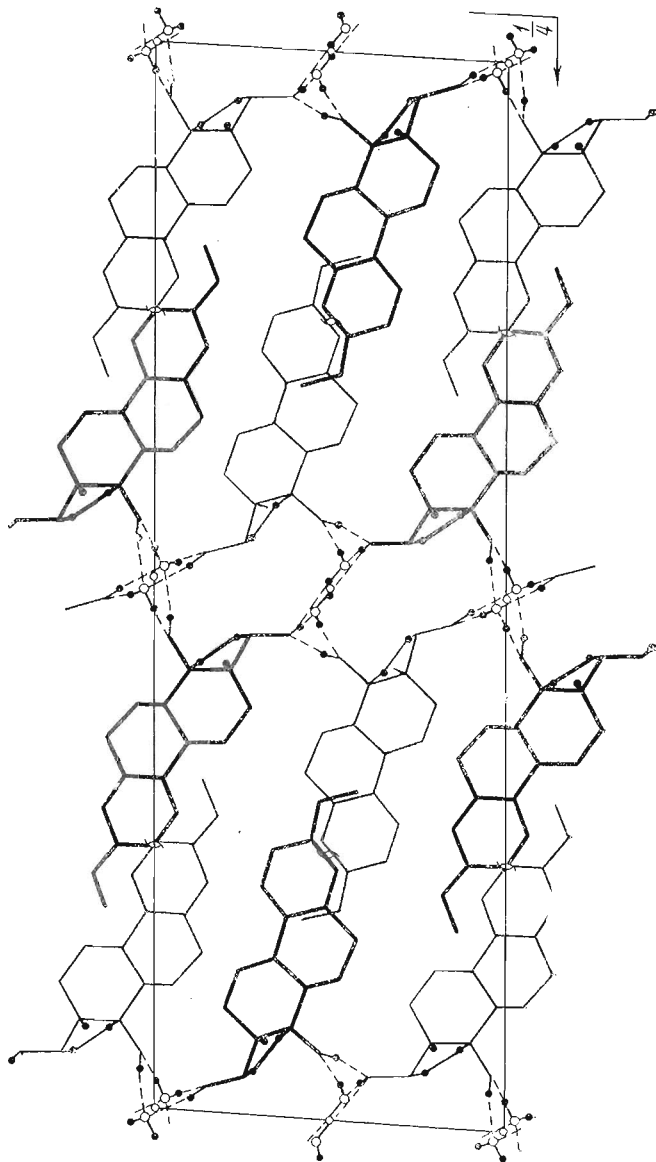
Эффект метоксигруппы в ароматическом кольце. Насколько известно авторам, в данной структуре впервые наблюдается четкая корреляция

Избранные торсионные углы

Кольцо	Атомы, определяющие торсионные углы	Угол, град	
		молекула 1	молекула 2 *
A	В кольцах:		
	C1-C2-C3-C4	-0,0 (7)	-0,7 (6)
	C2-C3-C4-C5	-0,3 (5)	-0,0 (6)
	C3-C4-C5-C10	1,0 (7)	0,5 (5)
	C4-C5-C10-C1	-1,3 (6)	-0,3 (5)
	C5-C10-C1-C2	1,0 (7)	-0,4 (5)
	C10-C1-C2-C3	-0,4 (6)	0,9 (7)
B	C5-C6-C7-C8	-46,3 (6)	-45,8 (6)
	C6-C7-C8-C9	64,4 (5)	66,0 (4)
	C7-C8-C9-C10	-50,8 (5)	-54,1 (4)
	C8-C9-C10-C5	18,7 (6)	22,1 (5)
	C9-C10-C5-C6	0,6 (5)	-0,3 (5)
	C10-C5-C6-C7	13,8 (7)	12,6 (7)
C	C8-C9-C11-C12	3,6 (7)	1,6 (7)
	C9-C11-C12-C13	-24,8 (7)	-20,9 (7)
	C11-C12-C13-C14	46,1 (5)	42,8 (5)
	C12-C13-C14-C8	-52,0 (5)	-50,4 (5)
	C13-C14-C8-C9	32,9 (5)	32,4 (5)
	C14-C8-C9-C11	-7,0 (6)	-6,9 (6)
D	C13-C14-C15-C16	34,6 (4)	33,1 (4)
	C14-C15-C16-C17	-10,8 (5)	-8,7 (5)
	C15-C16-C17-C13	-17,6 (5)	-19,4 (5)
	C16-C17-C13-C14	38,7 (4)	39,5 (4)
	C17-C13-C14-C15	-45,1 (4)	-44,2 (4)
A и B	Между кольцами:		
	C1-C10-C5-C6	178,5 (5)	179,0 (4)
	C1-C10-C9-C8	-159,2 (4)	-157,2 (4)
	C2-C1-C10-C9	178,9 (4)	178,9 (4)
	C3-C4-C5-C6	-178,9 (5)	-178,8 (4)
	C4-C5-C6-C7	-166,4 (4)	-168,1 (4)
	C4-C5-C10-C9	-179,3 (4)	-179,6 (4)
A и C	C1-C10-C9-C11	25,3 (7)	25,7 (6)
B и C	C5-C10-C9-C11	-156,9 (4)	-155,0 (4)
	C6-C7-C8-C14	-166,5 (4)	-166,1 (4)
	C7-C8-C9-C11	124,7 (5)	123,0 (4)
	C7-C8-C14-C13	-93,9 (5)	-92,1 (4)
	C10-C9-C8-C14	177,4 (4)	176,0 (3)
	C10-C9-C11-C12	178,8 (4)	178,4 (4)
B и D	C7-C8-C14-C15	148,5 (4)	150,5 (4)
C и D	C8-C14-C13-C17	-168,1 (4)	-166,8 (3)
	C8-C14-C15-C16	160,5 (4)	158,8 (3)
	C9-C8-C14-C15	-84,7 (5)	-85,0 (4)
	C11-C12-C13-C17	155,9 (4)	152,9 (4)
	C12-C13-C14-C15	71,1 (4)	72,2 (4)
	C12-C13-C17-C16	-75,3 (5)	-76,2 (4)
	Для концевых атомов:		
	C18-C13-C14-C15	-167,3 (4)	-165,8 (4)
	C18-C13-C14-O14	-53,6 (5)	-52,0 (5)
	C18-C13-C17-C16	161,5 (4)	161,5 (4)
	C18-C13-C17-O17	-75,9 (5)	-77,1 (5)
	C19-O3-C3-C2	171,2 (4)	-4,2 (6)
	C19-O3-C3-C4	-9,2 (7)	176,8 (4)
	HO14-O14-C14-C13	-149 (3)	-95 (3)
	HO17-O17-C17-C13	-140 (5)	73 (3)

* Торсионные углы для молекулы 2 приведены для ее зеркального изомера для удобства сравнения с молекулой 1.

Рис. 2. Проекция вдоль оси *c* кристаллической структуры моногидрата *d,l*-3-метокси-8-эстра-1,3,5(10),9(11)-тетраен-14β,17α-диола (на рисунке для ясности показаны только те атомы водорода, которые участвуют в водородных связях)



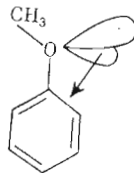
Водородные связи *

Атомы, определяющие водородную связь	$d(O-H)$, Å	$d(H\cdots O)$, Å	$d(O \cdots O)$, Å	Угол $(O-H\cdots O)$, град
O14—HO14—O17'	0,93(5)	2,01(5)	2,928(4)	167(4)
O17'—HO17'—OW(I)!	0,94(5)	1,89(5)	2,825(6)	176(4)
OW—H1W—O17'(II)	0,84(6)	2,32(6)	3,085(5)	151(5)
OW—H2W—O14	0,91(6)	2,12(6)	3,023(5)	173(5)
O17—HO17—OW'(II)	0,81(5)	1,93(5)	2,742(5)	178(5)
O14'—HO14'—OW'(III)	0,85(5)	2,02(5)	2,822(4)	157(4)
OW'—H1W'—O17(IV)	0,83(5)	1,91(6)	2,731(5)	171(5)
OW'—H2W'—O14'(V)	0,92(5)	1,91(5)	2,799(5)	163(5)

Водородные связи при 1-й молекуле воды	Угол, град	Водородные связи при 2-й молекуле воды	Угол, град
H1W—OW—HO17'(V)	116(4)	HO17(II)—OW'—HO14'(III)	88(2)
H2W—OW—HO17'(V)	129(4)	HO17(II)—OW'—H1W'	91(4)
H1W—OW—H2W	111(6)	HO14'(III)—OW'—H1W'	111(4)
Сумма	355	HO17(II)—OW'—H2W'	115(4)
		HO14'(III)—OW'—H2W'	119(3)
		H1W'—OW'—H2W'	124(5)

* Симметрические преобразования: (I) $x, y, 1+z$; (II) $1-x, -y, -z$; (III) $2-x, -y, -z$; (IV) $1+x, y, z$; (V) $x, y, z-1$.

между ориентацией метоксигруппы и местоположением сильно укороченной связи в сочлененном ароматическом кольце: в первой молекуле более короткой связью является C1—C2 (1,351(7) Å), во второй — связь C2'—C3' (1,355(7) Å). Результаты данного исследования, а также статистический анализ других опубликованных кристаллических структур, содержащих аналогичный молекулярный фрагмент (см. рис. 3), позволяют думать о реализации конфигурационной подвижности связей в ароматическом кольце под действием неподеленных электронных пар кислородного атома метоксигруппы. Эти неподеленные пары осуществляют слабую донорно-акцепторную связь с ароматической системой и, с одной стороны, фиксируют положение метильной группы в плоскости кольца, а с другой — подавая электроны на близлежащую связь, ослабляют ее за счет разрыхления (эффект выталкивания π -плотности со связью). При этом связи, соседние с ослабленной, усиливаются (сокращаются). Таким образом, эффект метоксигруппы в ароматическом кольце геометрически выражается в таком альтернировании длин связей в этом кольце, при котором одна из более длинных связей является наиболее близкой к неподеленным парам атома кислорода метоксигруппы. В отличие от молекулы анизола в обсуждаемой



структуре может быть заметная энергетическая неэквивалентность *цис*- и *транс*-положения метоксигруппы по отношению к связи C2—C3. Вероятно, эта энергетическая разность компенсируется другими внутри- и межмолекулярными изменениями. Канонические формы, приведенные для объяс-

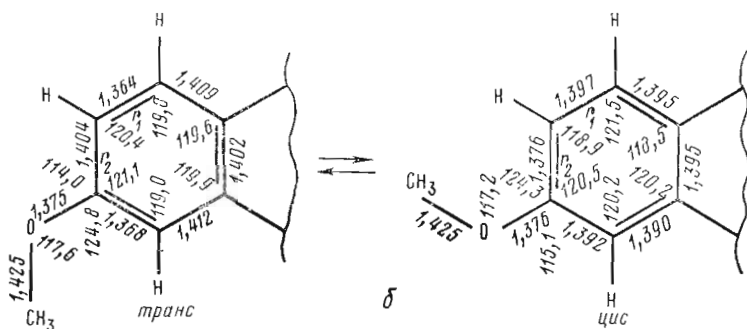
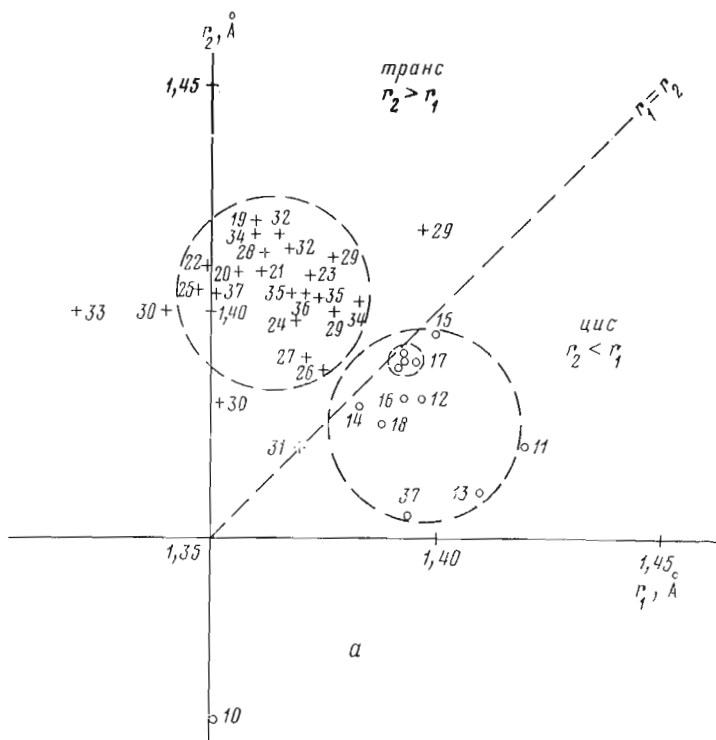


Рис. 3. *a* — распределение длин связей r_1 и r_2 в замещенном бензольном кольце при *цис*- и *транс*-сочленении с ним метоксигруппы согласно литературным данным (номера экспериментальных точек соответствуют номерам ссылок в списке цитируемой литературы [10–36], 37-я точка — данная работа); *b* — усредненные геометрические параметры молекулярного фрагмента $\text{CH}_3\text{-O-Ph}$, вычисленные согласно данным [10–36] и настоящей работы

нения подобного эффекта в статьях [7, 8], по нашему мнению, малопримемлемы, поскольку они не объясняют распределения длин всех связей в ароматическом кольце.

Экспериментальная часть

Параметры элементарной ячейки кристалла, приведенные в аннотации, предварительно определены из рентгенограмм качания и вейссенбергограмм и уточнены на дифрактометре. Пространственная группа однозначно установлена по погасаниям. Трехмерный набор интенсивностей рефлексов собран на автоматическом четырехкружном дифрактометре ($\text{CuK}\alpha$ -излучение: λ 1,54178 Å; графитовый монохроматор) с кристалла

размерами $\approx 0,2 \times 0,2 \times 0,5$ мм³. Измерение интенсивностей проведено методом ω -сканирования в области углов 2θ : $4,8^\circ \leq 2\theta \leq 100^\circ$, в которой содержатся 3380 независимых систематически непогашенных рефлексов, 2571 из них с $|F|_o^2 > 2\sigma(|F|_o^2)$ использовался в дальнейших вычислениях. При пересчете интенсивностей в модули структурных амплитуд учтены факторы Лоренца и поляризаационный; поглощение (μ 7,2 см⁻¹) не учитывалось. Вторичная экстинкция учтена при уточнении структуры методом наименьших квадратов (см. ниже).

Расшифровка кристаллической структуры. Структура расшифрована прямым мультивариантным вероятностным методом по комплексу вычислительных программ «Луч-77». В вычислениях использованы 450 нормализованных структурных амплитуд с $|E| > 1,452$ и 4,356 тройных взаимодействий $h_1 + h_2 + h_3 = 0$. Было вычислено 128 вариантов знаков E, исходя из стартового набора, содержащего 3 началофиксирующих и 7 знаковируемых рефлексов. Корректный набор знаков имел вторую по величине оценку достоверности: $\sum s(h_1)s(h_2)s(h_3)$, где $s(h) = \text{sign}[E(h)]$. В соответствующем E-синтезе Фурье выявились все 46 независимых неводородных атомов структуры, в том числе атомы кислорода двух молекул воды, о присутствии и числе которых в структуре не имелось предварительных сведений.

Уточнение кристаллической структуры. Начальное уточнение структуры проведено блок-диагональным методом наименьших квадратов (МНК), вначале — в изотропном, далее — в анизотропном приближении. Все водородные атомы объективно выявлены в разностных синтезах Фурье электронной плотности на промежуточных стадиях уточнения и их параметры (x, y, z и B) также включены в уточнение МНК. Для данной структуры следует отметить плохую сходимость блок-диагонального МНК: приращения многих уточняемых параметров оставались в несколько раз больше их стандартных отклонений. Вероятно, это результат наличия в структуре кристаллографической псевдосимметрии (см. выше обсуждение упаковки молекул), приводящей к сильной неучтенной корреляции между уточняемыми параметрами атомов, попарно связанных этой псевдосимметрией. По указанной причине и для достижения большей точности заключительное уточнение структуры выполнено крупноблочным МНК: все уточняемые параметры (общим числом 624) были разделены на 4 пересекающиеся группы (в одну группу включались параметры соседних и псевдосимметричных им атомов; около 180 параметров в группе), и каждая такая отдельная группа (блок) параметров уточнялась полноматричным МНК.

В используемом МНК минимизируемой функцией Q была:

$$Q = \sum_{hkl} w (|F|_o - |F|_c')^2 = \sum_{hkl} w \Delta^2, \quad (1)$$

где $|F|_o$ — измеренный модуль структурной амплитуды, $|F|_c'$ — модуль вычисленной структурной амплитуды в экспериментальной шкале и скорректированный на вторичную экстинкцию [9]:

$$|F|_c' = \frac{|F|_c}{K \left(1 + G \cdot \frac{1 + \cos^4 2\theta}{1 + \cos^2 2\theta} \cdot \frac{|F|_c^2}{\sin 2\theta} \right)^{1,4}},$$

где $|F|_c$ — модуль обычно вычисленной структурной амплитуды, K — коэффициент приведения к абсолютной шкале, G — коэффициент изотропной вторичной экстинкции, K и G — уточняемые параметры МНК. Для уточненного конечного значения $G = 3,3(4) \cdot 10^{-6}$ наибольшая корректирующая поправка на вторичную экстинкцию равна 1,18 для $|F|_c$ рефлекса (-131). Веса атомов, входящие в уравнение (1), вычислены по эмпирической

$$w = \begin{cases} \frac{C_3 - C_1}{C_3 - |F|_0}, & \text{если } |F|_0 < C_1; \\ 1, & \text{если } C_1 \leq |F|_0 \leq C_2; \\ (C_2/|F|_0)^2, & \text{если } |F|_0 > C_2; \end{cases}$$

где коэффициенты $C_1=6,9$; $C_2=21$ и $C_3=7,45$ были подобраны такими, чтобы изменение средних величин $\langle w\Delta^2 \rangle$, вычисленных по поднаборам рефлексов в узких интервалах значений $|F|_0$ и $\sin \theta/\lambda$, было минимальным.

Выполнено 3 цикла крупноблочного МНК, при этом на каждом цикле последовательно уточнялись параметры, принадлежащие четырем различным блокам. На последнем цикле МНК приращения всех уточняемых параметров были меньше их стандартных отклонений. В заключительном разностном синтезе Фурье наибольший положительный фоновый пик электронной плотности имел высоту $0,25 \text{ e}/\text{Å}^3$. Конечные R-факторы, вычисленные по 2571 наблюдаемому рефлексу, следующие: $R=0,077$ и $R_w=0,072$.

Все рентгеноструктурные расчеты выполнены на ЭВМ БЭСМ-6 по новому комплексу кристаллографических программ «Луч-77», составленному нами. Рисунок 1 вычерчен также на ЭВМ БЭСМ-6 по нашей программе «ELLIDS».

Авторы выражают глубокую благодарность С. Н. Ананченко и чл.-кор. АН СССР И. В. Торгову за предоставление объекта исследования, интерес и внимание к работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лайлиев А. О., Кошоев К. К., Сенявина Л. Б., Жебелева Л. П., Ананченко С. Н., Торгов И. В. (1975) Изв. АН СССР. Сер. хим., 1158—1163.
2. Duax W. L., Norton D. A. (1975) Atlas of Steroid Structure, vol. 1. Plenum Press, N. Y.
3. Busetta B., Courseille C., Hospital M. (1973) Acta cryst., **B29**, 298—313.
4. Precigoux G., Busetta B., Courseille C., Hospital M. (1975) Acta cryst., **B31**, 1527—1532.
5. Busetta B., Barrans Y., Precigoux G., Hospital M. (1976) Acta cryst., **B32**, 1290—1293.
6. Mornon J.-P., Lepicard G., Bally R. (1977) Acta cryst., **B33**, 1166—1170.
7. Colapietro M., Domenicano A. (1978) Acta cryst., **B34**, 3277—3280.
8. Domiano P., Nardelli M., Balsamo A., Macchia B., Macchia F. (1979) Acta cryst., **B35**, 1363—1372.
9. Coppens P., Hamilton W. C. (1970) Acta cryst., **A26**, 71—83.
10. Tsukuda Y., Sato T., Shiro M., Koyama H. (1969) J. Chem. Soc., Ser. B, 336—341.
11. Schenk H., Köst W. M. B., Speckamp W. N., Haisman H. O. (1970) Tetrahedron Lett., 4937—4940.
12. Van de Ven C. F. W., Schenk H. (1972) Cryst. Struct. Commun., **1**, 121—124.
13. Weber H. P., Galantay E. (1972) Helv. chim. acta, **55**, 544—553.
14. Stanford R. H., McKenzie T. C. (1974) Acta cryst., **B30**, 421—427.
15. Hanson J. C., Nordman C. E. (1975) Acta cryst., **B31**, 493—496.
16. Liebich B. W. (1976) Acta cryst., **B32**, 431—435.
17. Van der Helm D., Wu K. K., Ansell L. L., Ruehle P. H., Eisenbraun E. J. (1977) Acta cryst., **B33**, 2041—2047.
18. Pfluger C. E., Pfluger M. T., Brackett E. B. (1978) Acta cryst., **B34**, 1017—1019.
19. Falkenberg G., Carlström D. (1971) Acta cryst., **B27**, 411—418.
20. Glusker J. P., Minkin J. A., Orehowsky W. (1972) Acta cryst., **B28**, 1—8.
21. Berman H. M., Glusker J. P. (1972) Acta cryst., **B28**, 590—596.
22. Courseille C., Busetta B., Hospital M. (1973) Acta cryst., **B29**, 2349—2355.
23. Quarles W. G., Templeton D. H., Zalkin A. (1974) Acta cryst., **B30**, 95—98.
24. Quarles W. G., Templeton D. H., Zalkin A. (1974) Acta cryst., **B30**, 99—103.
25. Stora C., Rérat B. (1974) Acta cryst., **B30**, 868—872.
26. Cameron A. F., Freer A. A., Doyle P., Wright N. C. A. (1974) Acta cryst., **B30**, 1923—1927.
27. Dhaneshwar N. N., Tavale S. S., Pant L. M. (1975) Acta cryst., **B31**, 2743—2744.
28. Dhaneshwar N. N., Tavale S. S., Pant L. M. (1976) Acta cryst., **B32**, 2159—2162.

29. Sakaki T., Sogo A., Wakahara A., Kanai T., Fujiwara T., Tomita K. (1976) *Acta cryst.*, **B32**, 3235—3242.
30. Courseille C., Leroy F., Hospital M., Barbet J. (1977) *Acta cryst.*, **B33**, 1565—1569.
31. Courseille C., Leroy F., Busetta B., Barbet J. (1977) *Acta cryst.*, **B33**, 1570—1572.
32. Courseille C., Geoffre S., Hospital M., Barbet J. (1977) *Acta cryst.*, **B33**, 1573—1576.
33. Courseille C., Geoffre S., Busetta B., Barbet J. (1977) *Acta cryst.*, **B33**, 1577—1579.
34. Miler-Srenger E., Stora C., Avignon Th. (1978) *Acta cryst.*, **B34**, 1221—1226.
35. Berg J.-E., Karlsson B., Pilotti A.-M., Söderholm A.-C. (1978) *Acta cryst.*, **B34**, 2041—2042.
36. Cox P. J., Sim G. A. (1978) *Acta cryst.*, **B34**, 2201—2204.

Поступила в редакцию
13.VI.1980

**CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF *d,l*-3-METHOXY-8 α -ESTRA-1,3,5 (10),
9 (11)-TETRAEN-14 β , 17 α -DIOL MONOHYDRATE. THE EFFECT OF METHOXY
GROUP IN THE AROMATIC RING**

CHEKHLOV A. N., IONOV S. P.

*Institute of Physiological Active Compounds, Academy of Sciences
of the USSR, Chernogolovka*

The crystal and molecular structure of *d,l*-3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-14 β ,17 α -diol monohydrate has been determined by single-crystal X-ray analysis. The crystal data are: C₁₉O₃H₂₄·H₂O, space group *P*2₁/*b*, *Z*=8, *a* 12,161, *b* 37,170, *c* 7,324 Å, γ 94,20°. The intensity data were measured on a computer-controlled, 4-circle diffractometer using CuK α radiation. The structure was solved by direct methods using a multiple-solution procedure, and it was refined by large-blocks least-squares methods with anisotropic temperature factors for the O and C atoms and with isotropic ones for the H atoms. The final R-factors are R=0,077 and R_w=0,072 for 2571 reflections with $|F|_o^2 > 2\sigma(|F|_o^2)$. The conformations of the two crystallographically independent steroid molecules are different. The main difference is observed in the orientation of the methoxy group (cis and trans). The steroid nuclei have slightly different conformations. Rings *B*, *C*, and *D* have distorted half-chair conformations, and rings *C* and *D* are cis-fused. The packing of molecules in the crystal is determined by the hydrogen bonding and the van der Waals interactions. The two independent water molecules have different hydrogen bonding coordination: distorted trigonal and tetrahedral. The effect of methoxy group on the aromatic ring is clearly observed in this structure.