



БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

том 11 * № 4 * 1985

УДК 547.92.022:577.175.19.088.52:548.737

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА 3 β -АЦЕТОКСИ-16 β ,
23-ОКСИДО-21,24-ДИНОРХОЛ-5-ЕН-20-ОНА C₂₄H₃₄O₄**

**Линдеман С. В., Стручков Ю. Т., Решетова И. Г.,
Камерницкий А. В.**

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

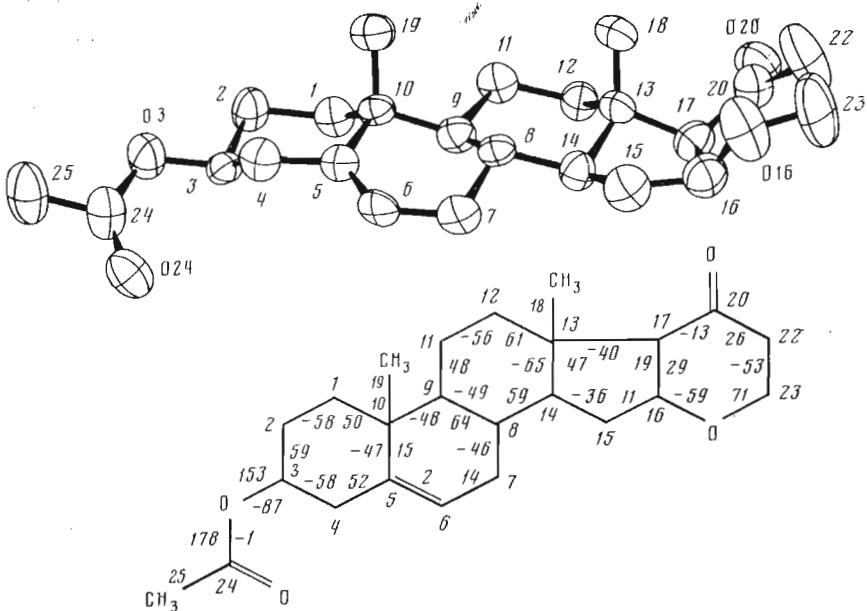
Проведено рентгеноструктурное исследование 3 β -ацетокси-16 β ,23-оксидо-21,24-динорхол-5-ен-20-она (I) — простейшего представителя стероидов-ингибиторов Na⁺, K⁺-зависимой АТР-азы, содержащих 16 β ,17 β -цикло-конденсированный тетрагидропиран-20-оновый цикл E. Конформация цикла E в (I) — C23 α ,O16 β -полукресло. Данные о пространственном строении стероида с таким дополнительным циклом, полученные впервые, предполагается использовать в качестве стандартных при последующих структурных исследованиях его аналогов.

Ранее было показано [1], что ингибирующая активность по отношению к Na⁺, K⁺-зависимой АТР-азе стероидов, содержащих дополнительный тетрагидронированый цикл E, определяется полярностью заместителей как в циклах A и B, так и в циклах D и E. Однако для установления механизма биологического действия этих стероидов необходима более полная информация о строении их молекул. Хотя методом рентгеноструктурного анализа изучено большое количество стероидов с различными заме-

Таблица I

Длины связей *d* (Å) и валентные углы *ω* (град)

Связь	<i>d</i>	Угол	<i>ω</i>	Угол	<i>ω</i>
O3—C3	1,45(1)	C3—O3—C24	118,4(6)	C11—C12—C13	111,1(6)
O3—C24	1,31(1)	C16—O16—C23	111,3(8)	C12—C13—C14	105,7(6)
O16—C16	1,43(1)	C2—C1—C10	114,8(7)	C12—C13—C17	115,6(7)
O16—C23	1,46(1)	C1—C2—C3	108,1(7)	C12—C13—C18	112,3(7)
O20—C20	1,18(1)	O3—C3—C2	107,8(6)	C14—C13—C17	99,2(6)
O24—C24	1,22(1)	O3—C3—C4	108,2(6)	C14—C13—C18	111,8(7)
C1—C2	1,55(1)	C2—C3—C4	110,4(7)	C17—C13—C18	111,4(7)
C1—C10	1,55(1)	C3—C4—C5	113,2(7)	C8—C14—C13	112,5(7)
C2—C3	1,53(1)	C4—C5—C6	123,3(8)	C8—C14—C15	117,6(7)
C3—C4	1,50(1)	C4—C5—C10	115,8(7)	C13—C14—C15	103,4(7)
C4—C5	1,48(1)	C6—C5—C10	120,8(7)	C14—C15—C16	104,1(7)
C5—C6	1,33(1)	C5—C6—C7	127,5(8)	O16—C16—C15	107,0(8)
C5—C10	1,56(1)	C6—C7—C8	112,0(7)	O16—C16—C17	112,6(8)
C6—C7	1,48(1)	C7—C8—C9	107,7(6)	C15—C16—C17	105,5(7)
C7—C8	1,55(1)	C7—C8—C14	110,3(7)	C13—C17—C16	105,4(7)
C8—C9	1,57(1)	C9—C8—C14	109,1(6)	C13—C17—C20	113,9(7)
C8—C14	1,53(1)	C8—C9—C10	111,1(6)	C16—C17—C20	115,2(7)
C9—C10	1,56(1)	C8—C9—C11	112,3(6)	O20—C20—C17	120,6(8)
C9—C11	1,54(1)	C10—C9—C11	112,6(6)	O20—C20—C22	121,8(9)
C10—C19	1,54(1)	C1—C10—C5	107,6(6)	C17—C20—C22	117,6(8)
C11—C12	1,54(1)	C1—C10—C9	107,6(6)	C20—C22—C23	115,3(10)
C12—C13	1,52(1)	C1—C10—C19	111,3(7)	O16—C23—C22	107,7(10)
C13—C14	1,57(1)	C5—C10—C9	109,9(6)	O3—C24—O24	123,3(9)
C13—C17	1,53(1)	C5—C10—C19	107,8(6)	O3—C24—C25	113,2(8)
C13—C18	1,55(1)	C9—C10—C19	112,7(7)	O24—C24—C25	123,6(9)
C14—C15	1,54(1)	C9—C11—C12	113,6(7)		
C15—C16	1,55(1)				
C16—C17	1,57(1)				
C17—C20	1,53(1)				
C20—C22	1,49(2)				
C22—C23	1,50(2)				
C24—C25	1,49(1)				



Стандартная проекция и структурная формула молекулы (I). Приведены значения внутрициклических торсионных углов и торсионных углов с участием атомов β -ацетоксигруппы. Эллипсоиды тепловых колебаний изображены с $p = 0,5$. Нумерация атомов в стероидном каркасе принята в соответствии с химической номенклатурой

стителями в циклах A и B , структурные данные для соединений с дополнительным тетрагидропиран-20-оновым циклом E отсутствуют. В связи с этим нами предпринято рентгеноструктурное исследование простейшего представителя этого ряда — 3β -ацетокс- $16\beta,23$ -оксидо- $21,24$ -динорхол-5-ен-20-она (I), синтез которого был осуществлен ранее [2].

Стандартная [3] проекция молекулы (I) и внутрициклические торсионные углы приведены на рисунке, длины связей и валентные углы — в табл. 1.

Геометрические параметры стероидного каркаса I и 3β -ацетоксизаместителя обычны соответственно для Δ^5 -стероидов [3] и сложных эфиров [4]. Циклы A и C имеют конформацию искаженного кресла, цикл B — $8\beta,9\alpha$ -полукресла, цикл D — $13\beta,14\alpha$ -полукресла. Ацетоксигруппа и атом С3 расположены в одной плоскости, ориентация ацетоксигруппы относительно стероидного каркаса (рисунок) обычная (см., например, [5]).

Основной задачей настоящего исследования было определение конформации цикла E . Установлено, что она близка к симметричному, заметно скрученному $C23\alpha, O16\beta$ -полукреслу. Обнаруженное интенсивное тепловое движение атомов C22, C23 и O16 этого цикла (табл. 1, рисунок) указывает на его значительную конформационную гибкость. Данные о геометрии *cis*-сочлененного с циклом D тетрагидропиран-20-онового кольца, полученные впервые, предполагается в дальнейшем использовать в качестве стандартных при изучении структуры производных (I).

Экспериментальная часть

Параметры элементарной ячейки кристалла I (моноclinный, $a = 10,1198(7)$, $b = 7,3684(9)$, $c = 14,7575(9)$ Å, $\beta = 99,762(5)^\circ$, $V = 1084,5(2)$ Å 3 , пространственная группа $P2_1$, $M_r = 386,5$, $d_{выч} = 1,184$ г/см 3 , $Z = 2$) и интенсивности 821 независимого отражения измерены при 20°С на четырехкружном автоматическом дифрактометре Hilger-Watts (λ MoK α , графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $\theta_{\max} = 25^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом (программа MULTAN) и уточнена методом наименьших квадратов (МНК) в анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения атомов водорода рас-

Таблица 2

Координаты ($\times 10^4$) и температурные параметры $B_{\text{изо}}^{\text{KB}}$ (\AA^2) неводородных атомов

АТОМ	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B</i>
O3	3543(6)	5993	8966(3)	5,1(2)
O16	2198(8)	7114(10)	1261(4)	7,7(3)
O20	338(7)	11765(9)	1736(4)	6,2(2)
O24	2487(8)	3358(11)	9027(5)	9,8(3)
C1	2128(8)	8687(11)	6858(5)	3,9(3)
C2	2772(9)	8352(12)	7871(5)	4,2(3)
C3	2863(8)	6298(11)	8030(5)	3,6(3)
C4	3678(9)	5435(12)	7390(5)	4,4(3)
C5	3146(8)	5786(12)	6412(5)	3,8(3)
C6	2867(9)	4481(12)	5791(5)	4,1(3)
C7	2346(9)	4690(12)	4796(5)	4,3(3)
C8	2467(8)	6669(11)	4468(5)	3,5(3)
C9	1962(8)	7953(11)	5187(5)	3,4(2)
C10	2887(8)	7822(11)	6142(5)	3,2(3)
C11	1767(9)	9926(11)	4838(5)	3,8(3)
C12	967(8)	10081(11)	3856(5)	3,6(3)
C13	1610(8)	8965(11)	3183(5)	3,8(3)
C14	1587(9)	6951(13)	3525(5)	4,0(3)
C15	1932(10)	5845(12)	2710(6)	5,4(3)
C16	1230(11)	6887(14)	1851(6)	6,3(4)
C17	772(8)	8743(13)	2223(5)	4,4(3)
C18	3053(9)	9611(12)	3130(5)	4,6(3)
C19	4255(8)	8734(13)	6155(6)	4,6(3)
C20	836(10)	10375(13)	1591(6)	5,8(4)
C22	1592(15)	10154(17)	813(7)	9,9(5)
C23	1678(15)	8248(17)	473(6)	10,3(6)
C24	3286(10)	4494(15)	9381(6)	6,2(4)
C25	4081(11)	4312(16)	10321(6)	7,4(4)

считывали геометрически после каждого цикла МНК и не уточняли. Вклад этих атомов учитывали в расчете $F_{\text{вып}}$ с $B_{\text{изо}} = 5 \text{ \AA}^2$. Окончательное значение фактора расходимости $R = 0,043$ ($R_w = 0,042$) по 812 отражениям с $I \geq 2,5\sigma$.

Координаты и температурные факторы атомов представлены в табл. 2. Все расчеты проведены на ЭВМ Eclipse S/200 по программам INEXTL [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Камерницкий А. В., Решетова И. Г., Мирзалихова Н. М., Уварова Н. Н., Атонкина Л. Н. Биоорганская химия, 1984, т. 10, № 5, с. 666–669.
2. Ахрем А. А., Камерницкий А. В., Решетова И. Г., Чернюк К. Ю. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1973, № 7, с. 1633–1637.
3. Duax W. L., Norton D. A. Atlas of steroid structure. N. Y.: IFI/Plenum, 1975, v. 1.
4. Schweizer W. B., Dunitz J. D. Helv. chim. acta, 1982, v. 65, Fasc. 5, p. 1547–1563.
5. Линдеман С. В., Шкловер В. Е., Стручков Ю. Т., Камерницкий А. В., Решетова И. Г., Чернибурсова Е. Н. Биоорганская химия, 1983, т. 9, № 10, с. 1408–1411.
6. Герр Р. Г., Яновский А. И., Стручков Ю. Т. Кристаллография, 1983, т. 28, № 5, с. 1029–1030.

Поступила в редакцию
11.IX.1984

THE CRYSTAL STRUCTURE OF 3 β -ACETOXY-16 β ,23-OXIDO-21,24-DINORCHOL-5-EN-20-ONE $C_{24}H_{34}O_4$

LINDEMAN S. V., STRUCHKOV Yu. T., RESHETOVA I. G.,
KAMERNITZKY A. V.

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

An X-ray study of 3 β -acetoxy-16 β ,23-oxido-21,24-dinorchol-5-en-20-one (I) was carried out. The compound (I) is the simplest representative of the Na⁺, K⁺-dependent ATPase-inhibiting steroids with a 16 β ,17 β -cis-fused tetrahydropyran-20-one cycle E. This cycle in (I) has a C(23) α ,O(16) β -half-chair conformation. Data on the three-dimensional structure of this steroid were obtained for the first time and can be used as standard geometrical parameters in future structural investigations of its analogues.