



УДК 577.175.19.088.52:548.737

СТРУКТУРА 23→16- δ -ЛАКТОНА3 β -АЦЕТОКСИ-(5 α -H)-24-НОРХОЛАН-16 α -ОЛ-6-ОН-
-23-ОВОЙ КИСЛОТЫ (АЦЕТАТА «16-ИЗОШИОГРАЛАКТОНА»)

Линдеман С. В., Стручков Ю. Т., Чернобурова Е. И.,
Решетова Н. Г., Камерницкий А. В.

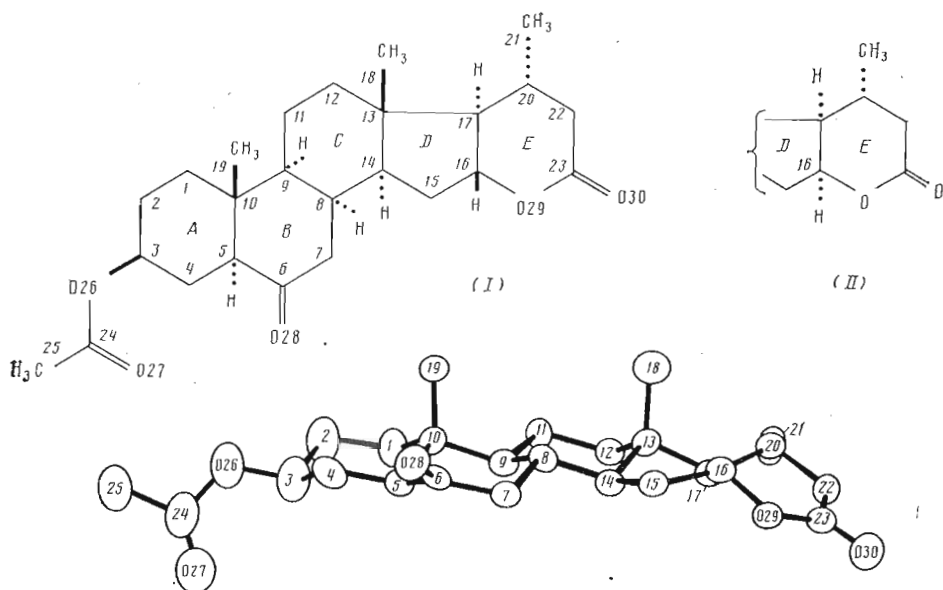
Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова
Академии наук СССР, Москва

Проведено рентгеноструктурное исследование ацетата «16-изошиогралактина» (две симметрически независимые молекулы, фактор расходимости 0,064 по 3426 отражениям). В его молекуле ряд валентных углов заметно отличается от идеальных значений, а цикл *D* и δ -лактонный цикл *E* имеют необычные конформации, близкие к 13 β ,17 α - и 16 β ,17 α -полукреслу соответственно. Таким образом, молекула ацетата «изошиогралактина» с *транс*-сочлененными циклами *D* и *E* существенно более стерически напряжена по сравнению с молекулой ранее исследованного изомерного ацетата «шиогралактина» с *цис*-сочлененными циклами. Две симметрически независимые молекулы ацетата «изошиогралактина» различаются конформацией циклов *E* и ориентацией ацетоксигруппы относительно цикла *A*, что свидетельствует о конформационной гибкости этих фрагментов молекулы.

Стероидные соединения, содержащие дополнительный лактонный цикл (витанолиды, спиролактоны, антериднол, шиограстерины), привлекают в последнее время повышенное внимание в связи с проявляемой ими биологической активностью [1]. Нами синтезирована группа соединений ряда шиограстеринов, содержащих 23→16- δ -лактонный цикл [2], и изучена связь их строения с биологическими свойствами: воздействием на Na,K-зависимую АТФ-азу [3] и антиэкдизонной активностью [4]. Так, при переходе от природных *цис-DE*-сочлененных соединений к *изо*-соединениям *транс-DE*-ряда заметно изменяется взаимная ориентация полярных функциональных групп колец *A* и *E* и усиливается ингибирование Na,K-АТФ-азой [5]. В связи с этим уточнение геометрических параметров таких соединений с помощью рентгеноструктурного анализа представляется актуальным. Ранее нами было проведено рентгеноструктурное исследование одного из них — ацетата «шиогралактина» (II) [6]. В настоящей статье представлены результаты рентгеноструктурного исследования *транс*-изомера (II) — ацетата «16-изошиогралактина» (I) (рисунок), синтезированного ранее [8].

В кристалле (I) существуют две симметрически независимые (имеющие различное окружение) молекулы (IA) и (IB). Различие длин связей и валентных углов в них находится на уровне экспериментальных погрешностей (не превосходит 3–4 σ), поэтому в табл. 1 представлены усредненные значения этих параметров. Длины связей в изомерных молекулах (I) и (II) с учетом погрешностей их определения и больших тепловых колебаний атомов в кристалле (II) по сравнению с (I) фактически совпадают. Различие большинства валентных углов также невелико (не превышает 2 $^\circ$), однако в области сочленения циклов *D* и *E* (углы при атомах C16 и C17) и в цикле *E* оно достигает 9 $^\circ$, причем соответствующие валентные углы в молекуле (I) существенно больше отклоняются от идеальных значений, чем в молекуле (II). По-видимому, это свидетельствует об увеличении стерической напряженности молекулы (I) с *транс*-сочлененными циклами *D* и *E* относительно молекулы (II) с *цис*-сочленением этих циклов.

Стерическая напряженность молекулы (I) отчетливо проявляется в особенностях конформации именно циклов *D* и *E* (табл. 2). Так, цикл *D*



Стандартная [7] проекция молекулы ацетата «изошиогралактона» (I)

в обеих симметрически независимых молекулах имеет необычную искаженную конформацию, промежуточную между 13β -конвертом и $13\beta,17\alpha$ -полукреслом ($\Delta C_s^{13} = 10,6$ и $12,0^\circ$, $\Delta C_2^{13,17} = 10,1$ и $8,3^\circ$ для молекул (IA) и (IB) соответственно), хотя в подавляющем большинстве стероидов конформация цикла *D* варьируется лишь от 14α - до 13β -конверта через форму $13\beta,14\alpha$ -полукресла [7].

Конформация цикла *E* в молекуле (I) также существенно искажена. Ранее было показано [9], что из-за p - π -сопряжения в группировке $C-C(=O)-O-C$ предпочтительными оказываются такие конформации δ -лактонного цикла, в которых сложноэфирная группа остается плоской. В соответствии с этим для цикла *E* молекулы (I) следовало бы ожидать конформацию, промежуточную между 17α - и 20β -софой, включая форму $17\alpha,20\beta$ -полукресла. В действительности конформация цикла *E* существенно отклоняется от 17α -софы в сторону $16\beta,17\alpha$ -полукресла, причем вклад последней формы заметно преобладает в молекуле (IB) ($\Delta C_s^{17} = 10,9$ и $20,2^\circ$, $\Delta C_2^{16,17} = 15,8$ и $7,6^\circ$ для молекул (IA) и (IB) соответственно).

Особенно важен и интересен тот факт, что в циклах *E* молекул (IA) и (IB) различие соответствующих торсионных углов достигает $10,6^\circ$. Это свидетельствует о существенной конформационной гибкости *транс*-конденсированного δ -лактонного цикла. Аналогичный вывод можно сделать и для ранее исследованного соединения (II) с *цис*-конденсированным δ -лактонным циклом на основании больших амплитуд тепловых колебаний атомов цикла *E* в этой структуре [6]. Таким образом, как при интерпретации спектральных данных, так и при установлении взаимосвязи структуры и биологической активности для соединений данного ряда необходимо учитывать конформационную гибкость δ -лактонного цикла.

Отметим, что ориентация 3β -ацетоксигруппы относительно цикла *A* также подвержена существенным изменениям под влиянием межмолекулярных взаимодействий в кристалле. Так, в молекулах (IA) и (IB) углы поворота этой группы вокруг связи $C3-O26$ различаются на $28,7^\circ$, а в молекуле (II) этот угол имеет промежуточное значение между найденными в (IA) и (IB) (торсионные углы $C2-C3-O26-C24$ составляют $128,5$; $157,2$ и $139,8^\circ$ в молекулах (IA), (IB) и (II) соответственно). Конфигурация 3β -ацетоксигруппы во всех случаях является плоской с *транс*-онд-ным строением фрагмента $C-C(=O)-O-C$.

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

Связь	d	Угол	ω	Угол	ω
C1—C2	1,562	C2—C1—C10	112,9	C12—C13—C17	117,1
C1—C10	1,530	C1—C2—C3	111,2	C12—C13—C18	110,4
C2—C3	1,508	C2—C3—C4	111,9	C14—C13—C17	99,5
C3—C4	1,517	C2—C3—O26	107,7	C14—C13—C18	112,5
C3—O26	1,461	C4—C3—O26	110,4	C17—C13—C18	109,9
C4—C5	1,509	C3—C4—C5	109,8	C8—C14—C13	112,9
C5—C6	1,516	C4—C5—C6	114,1	C8—C14—C15	120,3
C5—C10	1,555	C4—C5—C10	113,8	C13—C14—C15	104,9
C6—C7	1,497	C6—C5—C10	109,6	C14—C15—C16	103,5
C6—O28	1,223	C5—C6—C7	114,9	C15—C16—C17	106,9
C7—C8	1,541	C5—C6—O28	122,1	C15—C16—O29	112,3
C8—C9	1,548	C7—C6—O28	123,0	C17—C16—O29	112,4
C8—C14	1,505	C6—C7—C8	112,5	C13—C17—C16	101,9
C9—C10	1,553	C7—C8—C9	109,5	C13—C17—C20	124,6
C9—C11	1,533	C7—C8—C14	112,6	C16—C17—C20	107,9
C10—C19	1,543	C9—C8—C14	109,8	C17—C20—C21	115,6
C11—C12	1,540	C8—C9—C10	112,0	C17—C20—C22	108,1
C12—C13	1,522	C8—C9—C11	112,9	C21—C20—C22	109,6
C13—C14	1,554	C10—C9—C11	113,5	C20—C22—C23	119,3
C13—C17	1,536	C1—C10—C5	107,8	C22—C23—C29	120,9
C13—C18	1,542	C1—C10—C9	108,7	C22—C23—O30	120,5
C14—C15	1,547	C1—C10—C19	110,8	O29—C23—O30	118,6
C15—C16	1,545	C5—C10—C9	108,0	C25—C24—O26	109,6
C16—C17	1,515	C5—C10—C19	110,4	C25—C24—O27	125,5
C16—O29	1,452	C9—C10—C19	111,1	O26—C24—O27	124,9
C17—C20	1,514	C9—C11—C12	113,5	C3—O26—C24	117,4
C20—C21	1,525	C11—C12—C13	111,9	C16—O29—C23	116,9
C20—C22	1,539	C12—C13—C14	107,0		
C22—C23	1,522				
C23—O29	1,339				
C23—O30	1,210				
C24—C25	1,520				
C24—O26	1,340				
C24—O27	1,195				

* Даны значения, усредненные по двум симметрически независимым молекулам. Погрешности в длинах связей $\sim 0,01$ Å, в валентных углах $\sim 0,6^\circ$ (для неусредненных значений).

Таблица 2

Основные торсионные углы φ (град) для молекул (IA) и (IB)

Угол	φ		Угол	φ	
	(IA)	(IB)		(IA)	(IB)
Цикл А			Цикл D		
C1—C2—C3—C4	53,1(6)	56,5(8)	C13—C14—C15—C16	-21,1(5)	-20,2(5)
C2—C3—C4—C5	-55,0(6)	-58,5(5)	C14—C15—C16—C17	-8,7(5)	-9,9(5)
C3—C4—C5—C10	57,1(6)	59,5(5)	C15—C16—C17—C13	35,4(5)	36,4(5)
C4—C5—C10—C1	-54,2(6)	-57,9(8)	C16—C17—C13—C14	-47,1(5)	-47,4(5)
C5—C10—C1—C2	52,5(6)	52,8(6)	C17—C13—C14—C15	42,4(5)	42,0(5)
C10—C1—C2—C3	-53,1(6)	-55,1(6)			
Цикл B			Цикл E		
C5—C6—C7—C8	52,0(5)	53,7(5)	C16—C17—C20—C22	56,4(5)	51,3(5)
C6—C7—C8—C9	-50,4(5)	-51,8(5)	C17—C20—C22—C23	-28,6(5)	-18,0(5)
C7—C8—C9—C10	56,1(5)	56,9(5)	C20—C22—C23—O29	4,9(5)	-4,7(5)
C8—C9—C10—C5	-61,1(5)	-59,3(5)	C22—C23—O29—C16	-11,0(5)	-9,1(5)
C9—C10—C5—C6	58,3(5)	56,9(5)	C23—O29—C16—C17	42,7(5)	45,3(6)
C10—C5—C6—C7	-55,7(5)	-56,1(5)	O29—C16—C17—C20	-67,5(5)	-68,1(5)
Цикл C			Асо-группа		
C8—C9—C11—C12	47,4(5)	47,5(5)	C2—C3—O26—C24	128,5(9)	157,2(7)
C9—C11—C12—C13	-51,7(5)	-53,1(5)	C4—C3—O26—C24	-107,3(8)	-82,2(6)
C11—C12—C13—C14	56,5(5)	58,2(5)	C3—O26—C24—C25	-178,2(10)	-177,2(7)
C12—C13—C14—C8	-62,1(5)	-63,2(5)	C3—O26—C24—O27	3,6(7)	0,2(5)
C13—C14—C8—C9	58,7(5)	58,8(5)			
C14—C8—C9—C11	-50,1(5)	-49,5(5)			

Координаты неводородных атомов ($\times 10^4$) *

Атом	Молекула (IA)			Молекула (IB)		
	x	y	z	x	y	z
C1	3609(4)	4833(3)	—1272(5)	9899(3)	5000	6140(5)
C2	3490(5)	4021(4)	—1334(6)	9740(3)	4143(3)	5930(4)
C3	3852(5)	3715(4)	—274(6)	9425(3)	3830(3)	6413(4)
C4	3508(4)	4086(4)	139(5)	8599(3)	4215(3)	5988(4)
C5	3653(3)	4890(3)	217(4)	8790(3)	5012(3)	6246(4)
C6	3367(3)	5306(3)	697(4)	8064(3)	5438(3)	5984(4)
C7	3567(4)	6094(4)	856(4)	8269(3)	6218(3)	6323(4)
C8	3245(3)	6477(3)	—168(4)	8613(3)	6609(3)	5896(4)
C9	3553(3)	6049(3)	—630(4)	9367(3)	6172(3)	6182(4)
C10	3256(3)	5248(3)	—853(4)	9104(3)	5385(3)	5750(4)
C11	3347(4)	6432(3)	—1571(4)	9812(3)	6568(3)	5884(4)
C12	3593(3)	7244(3)	—1366(4)	10022(3)	7359(3)	6243(4)
C13	3219(3)	7642(3)	—974(4)	9244(3)	7771(3)	5863(4)
C14	3545(3)	7246(3)	42(4)	8911(3)	7369(3)	6317(4)
C15	3363(3)	7773(3)	559(4)	8297(3)	7916(3)	6204(5)
C16	3285(3)	8514(3)	85(4)	8577(4)	8653(3)	6100(5)
C17	3558(3)	8404(3)	—519(4)	9404(3)	8523(3)	6352(4)
C18	2234(3)	7657(3)	—1869(4)	8548(3)	7819(3)	4632(4)
C19	2267(4)	5203(3)	—1665(4)	8385(3)	5368(3)	4521(4)
C20	3305(3)	9079(3)	—1183(4)	9602(3)	9191(3)	6051(4)
C21	3527(5)	9079(4)	—1851(5)	10469(4)	9183(4)	6354(5)
C22	3737(4)	9726(3)	—402(5)	9572(3)	9856(3)	6557(5)
C23	3918(3)	9683(3)	614(4)	9112(4)	9800(3)	6954(5)
C24	4317(6)	2484(4)	284(6)	9251(4)	2631(3)	6747(5)
C25	3989(7)	1716(5)	—22(8)	9098(5)	1848(4)	6363(6)
O26	3666(3)	2947(2)	—409(4)	9245(3)	3060(2)	6120(3)
O27	5131(5)	2660(3)	1034(4)	9388(3)	2826(3)	7521(4)
O28	3007(3)	5007(2)	940(3)	7363(3)	5171(2)	5520(3)
O29	3766(2)	9074(2)	884(3)	8689(3)	9200(2)	6798(3)
C30	4228(3)	10193(2)	1223(3)	9133(3)	10301(2)	7420(4)

* Координаты атомов H и тем структурные параметры неводородных атомов могут быть получены у авторов.

Конформация циклов A, B и C (искаженное кресло) в структуре (I) обычна для стероидов этого ряда и фактически одинакова в обеих симметрически независимых молекулах (различие соответственных торсионных углов не превосходит $3,7^\circ$ для цикла A, $1,8^\circ$ для цикла B и $1,7^\circ$ для цикла C).

Экспериментальная часть

Параметры элементарной ячейки кристалла (I) (моноклинный, a 21,295(6), b 18,492(3), c 17,184(5) Å, β 133,10(1)°, V 4941(1) Å³, пространственная группа $C2$, M 416,6, $d_{\text{выч}}$ 1,120 г/см³, Z 8, $C_{25}H_{36}O_5$) и интенсивности 5323 независимых отражений измерены при -120°C на четырехкружном автоматическом дифрактометре Syntex P2₁ (λ MoK α , графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $\theta_{\text{max}} = 27^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом (модифицированная [10] программа MULTAN) и уточнена методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы H, исходные положения которых были рассчитаны геометрически, включены в уточнение с фиксированным значением $B_{\text{изо}} = 4,0$ Å². Окончательное значение фактора расхождимости R 0,064 (R_w 0,076) по 3426 отражениям с $I > 3\sigma$.

Координаты неводородных атомов представлены в табл. 3. Все расчеты проведены на ЭВМ Eclipse S/200 по программам INEXTL [11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Kirson I., Glotter E. J. *Natur. Prod.*, 1981, v. 44, p. 633-646.
2. Камерницкий А. В. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1984, № 3, с. 650-664.
3. Камерницкий А. В., Решетова И. Г., Мирсалихова Н. М., Леви В. Г., Чернобурова Е. И. *Биохимия*, 1984, т. 49, вып. 2, с. 316-320.
4. Камерницкий А. В., Решетова И. Г., Леви В. Г., Чернобурова Е. И., Марой П. *Биол. науки*, 1985, № 11, с. 36-42.
5. Камерницкий А. В., Решетова И. Г., Мирсалихова Н. М., Уварова Н. И., Атопкина Л. Н. *Биоорг. химия*, 1984, т. 10, № 5, с. 666-669.
6. Линдеман С. В., Шкловер В. Е., Стручков Ю. Т., Камерницкий А. В., Решетова И. Г., Чернобурова Е. И. *Биоорг. химия*, 1983, т. 9, № 10, с. 1408-1411.
7. Duax W. L., Norton D. A. *Atlas of steroid structure*. N. Y.: IFI/Plenum, 1975. v. 1.
8. Камерницкий А. В., Чернобурова Е. И., Решетова И. Г. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1985, № 5, с. 1437-1440.
9. Cheung K. K., Overton K. H., Sim G. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1965, № 24, p. 634-635.
10. Яновский А. И., Линдеман С. В., Герр Р. Г., Стручков Ю. Т. *Кристаллография*, 1984, т. 29, № 2, с. 285-290.
11. Герр Р. Г., Яновский А. И., Стручков Ю. Т. *Кристаллография*, 1983, т. 28, № 5, с. 1029-1030.

Поступила в редакцию
15.IV.1985

THE STRUCTURE OF 3 β -ACETOXY-(5 α -H)-24-NORCHOLANE-16 α -OL-6-ONE-23-OIC ACID 23-16- δ -LACTONE («16-ISOSHIORALACTONE» ACETATE)

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

*A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Academy
of Sciences of the USSR, Moscow*

An X-ray structural investigation of the recently synthesised «16-isoshiogralactone» acetate (I) has been carried out. Crystals are monoclinic, $a=21,295$, $b=18,492$, $c=17,184$ Å, $\beta=133,10^\circ$, space group C2, $Z=4$ (two molecules in an asymmetric unit), final discrepancy factor is 0,064 for 3426 reflections. In the molecule (I) some bond angles differ significantly from the ideal values and D cycle as well as the δ -lactonic E cycle have unusual conformations, close to a 13 β ,17 α -half-chair and 16 β ,17 α -half-chair, respectively. Hence, the molecule (I) with the *trans*-fused D and E cycles is much more sterically strained than its earlier studied isomer with the *cis*-fused cycles. The different conformations of the E cycles (the maximum torsion angles difference 10,6°) and orientations of the acetoxy groups (the rotation angles relative to the A cycle differ by 28,7°) in two crystallographically independent molecules (I) indicate a pronounced conformational flexibility of these molecular moieties.