



УДК 547.92:541.63

МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА 16 α , 17 α -ЦИКЛОПЕНТАНОПРОГЕСТЕРОНА

Цейкинский В. М., Рыбаков В. Б., Симонов В. И.

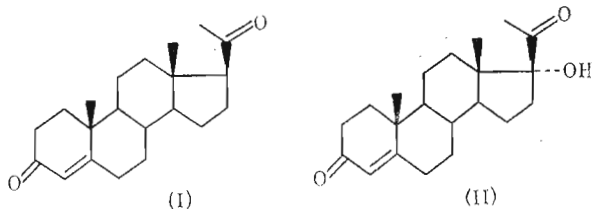
Институт кристаллографии им. А. В. Шубникова Академии наук СССР, Москва

Камерницкий А. В., Куликова Л. Е., 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 -циклопентанопрогестерона C₂₄H₃₄O₂ — представителя нового класса биологически высокоактивных пентациклических стероидов 16 α ,17 α -циклоалканопрогестеронов. Рассмотрены конформационные параметры молекулы и упаковка молекул в кристалле. Проведен сравнительный анализ строения молекул природного прогестерона, 17 α -оксипрогестерона и исследованного соединения.

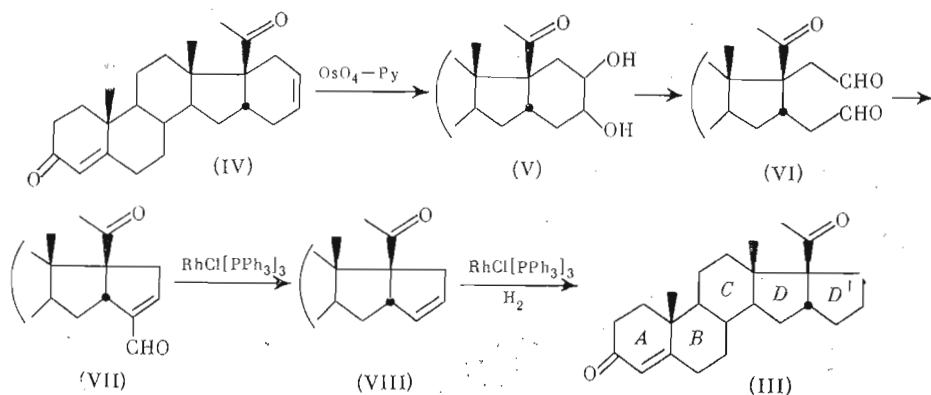
Биологическое действие стероидных гормонов осуществляется путем прямого взаимодействия их с рецепторами и, следовательно, зависит от образования субстрат-рецепторных комплексов. Наличие средства стероида к рецептору определяется его молекулярной структурой. Последнее обуславливает интерес к исследованию структур как нативных стероидных гормонов, так и их модифицированных производных. Структура основного нативного гестагена — прогестерона (I) установлена в 1972 г. группой бельгийских авторов [1]. В том же году была определена [2] и структура его биологически активного производного — 17 α -оксипрогестерона (II)



Нами предпринято изучение молекулярных структур базовых представителей нового класса гестагенов — 16 α ,17 α -циклоалканопрогестеронов (прегна-*D'*-пентаранов). Эти пентациклические стероиды были получены [3–5] путем введения дополнительного карбоцикла в 16, 17-е положение стероидной молекулы с сохранением 17-ацетильной боковой цепи. Соединения этого типа с 3–6-членным дополнительным циклом обладают высокой гестагенной активностью, превышающей, как правило, активность нативного прогестерона, и сохраняют ее и при оральном введении. Существует, что производные циклоалканов по своей активности превосходят

16 α ,17 α -диалкил-, 16 α - и 17 α -алкиламещенные прогестероны. Проявляя высокий гестагенный эффект в тестах Клауберга и Корнер-Аллена, 16 α ,17 α -циклоалканопрогестероны резко различаются между собой по своей способности к контрацепции. При этом изменение контрацептивного действия происходит не симбатно с изменением размера дополнительного цикла D' , а скачкообразно, резко снижаясь при переходе от 16 α ,17 α -циклопропанопрогестерона к 16 α ,17 α -циклобутано- и 16 α ,17 α -циклопентаностероидам и вновь восстанавливаясь у 16 α ,17 α -циклогексанопроизводного. Исследование молекулярных структур этого класса соединений может пролить свет как на причину такого различия в активностях, так и на общие закономерности субстратрецепторного взаимодействия.

В данной работе излагаются результаты определения молекулярной и кристаллической структуры 16 α ,17 α -циклопентанопрогестерона (III), синтез которого представлен на схеме.



Исходным соединением служил 16 α ,17 α -циклогексанопрогестерон (IV) [3]. Сужение шестичленного кольца до пятичленного осуществлено в 5 стадий путем последовательного окисления (IV) до диола (V), расщепления последнего в диальдегид (VI), циклизации (VI) в циклопентановое производное (VII), декарбонилирования и избирательного гидрирования двойной связи циклопентанопрогестерона (VIII), приводящего к желаемому D_5' -пентарану (III).

Изучение биологической активности соединения (III) показало, что оно обладает высокой гестагенной активностью, полностью лишено контрацептивных свойств и проявляет некоторое минералокортикоидное действие, усиливая калийурез.

Строение исследуемой молекулы 16 α ,17 α -циклопентанопрогестерона (III) представлено на рис. 1. Основные черты конформации ее в кристалле видны на рис. 2, который представляет собой проекцию молекулы на плоскость ab элементарной ячейки кристалла. Имеет место характерный для стероидов общий изгиб скелета молекулы, причем выпуклой оказывается β -область. Доказательством тому служат выходы атомов циклов A и D' в одну сторону от плоскости, проведенной методом наименьших квадратов через атомы, которые определяют циклы B , C и D . Количественно эти выходы варьируют от $-0,75 \text{ \AA}$ (атом $C(1)$) до $-2,24 \text{ \AA}$ (атом $C(23)$). Более детально изгиб молекулы принято характеризовать набором стандартных двугранных углов, которые образуют между собой пары плоскостей, наименее уклоняющихся от соответствующих четверок атомов [6]. Дополнительная плоскость D' проводится соответственно через атомы $C(16)$, $C(17)$, $C(22)$, $C(24)$. В молекуле 16 α ,17 α -циклопентанопрогестерона (III) эти углы составляют: A/AB 152° , AB/B 127° , B/BC 131° , BC/C 127° , C/CD 133° , CD/D 132° , D/D' 121° . Наибольший изгиб имеет место в

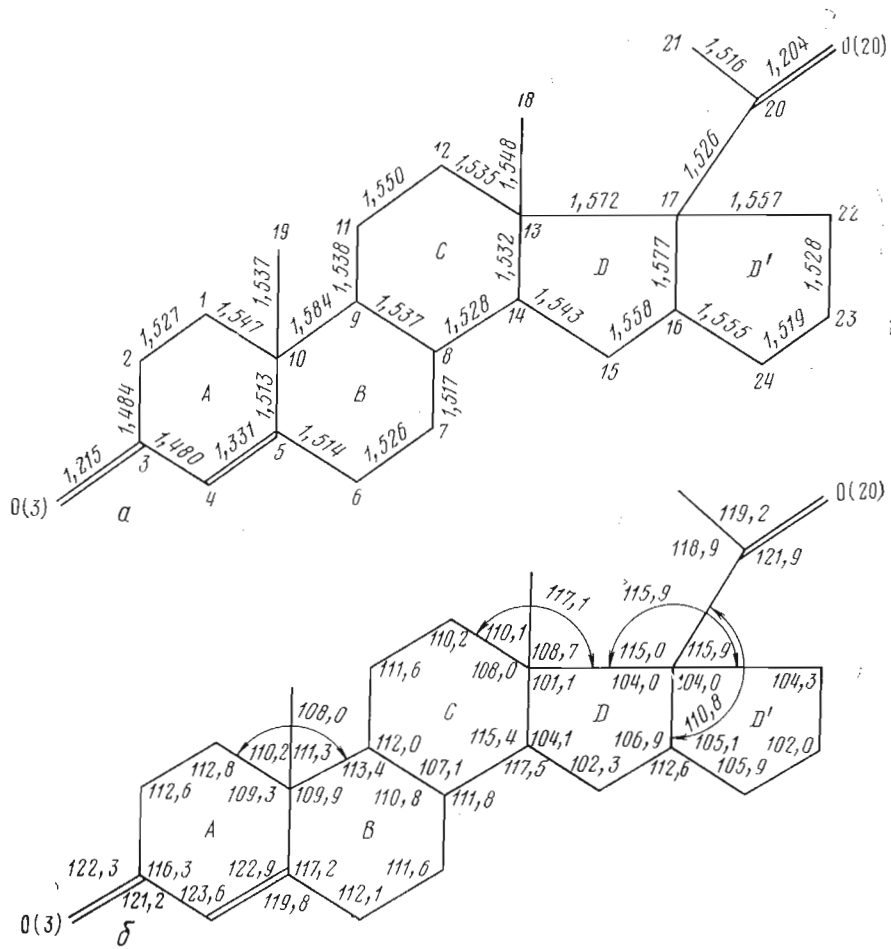


Рис. 1. Структурная формула 16 α ,17 α -циклопентанопрогестерона с указанием межатомных расстояний в А (а) и валентных углов в градусах (б)

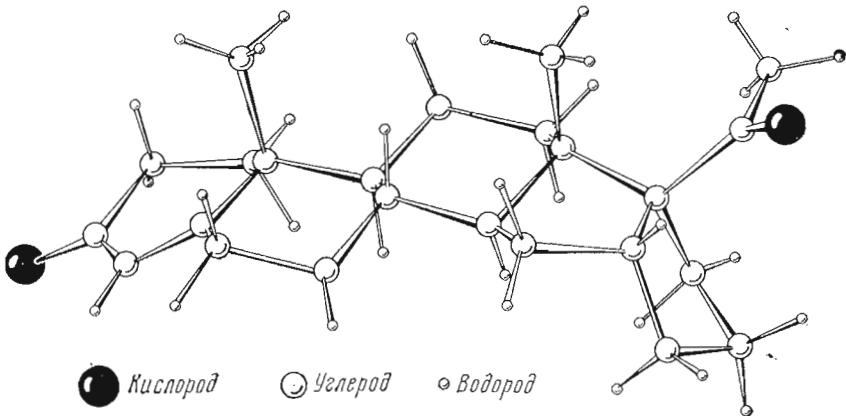


Рис. 2. Проекция молекулы 16 α ,17 α -циклопентанопрогестерона на плоскость ab элементарной ячейки кристалла

Таблица 1

Внутрициклические торсионные углы молекулы (III) $C_{24}H_{34}O_2$

Атомы, определяющие торсионные углы	Углы, град	Атомы, определяющие торсионные углы	Углы, град
C(1)–C(2)–C(3)–C(4)	+26,9	C(11)–C(12)–C(13)–C(14)	+55,8
C(2)–C(3)–C(4)–C(5)	+3,3	C(12)–C(13)–C(14)–C(8)	–59,3
C(3)–C(4)–C(5)–C(10)	–7,0	C(13)–C(14)–C(8)–C(9)	+57,8
C(4)–C(5)–C(10)–C(1)	–19,2	C(15)–C(14)–C(13)–C(17)	+46,9
C(5)–C(10)–C(1)–C(2)	+48,5	C(14)–C(13)–C(17)–C(16)	–33,8
C(10)–C(1)–C(2)–C(3)	–53,5	C(13)–C(17)–C(16)–C(15)	+9,4
C(6)–C(5)–C(10)–C(9)	+45,3	C(17)–C(16)–C(15)–C(14)	+18,6
C(5)–C(10)–C(9)–C(8)	–47,6	C(16)–C(15)–C(14)–C(13)	–41,0
C(10)–C(9)–C(8)–C(7)	+54,8	C(24)–C(16)–C(17)–C(22)	+7,5
C(9)–C(8)–C(7)–C(6)	–57,1	C(16)–C(17)–C(22)–C(23)	–31,4
C(8)–C(7)–C(6)–C(5)	+53,7	C(17)–C(22)–C(23)–C(24)	+43,5
C(7)–C(6)–C(5)–C(10)	–49,4	C(22)–C(23)–C(24)–C(16)	–38,7
C(14)–C(8)–C(9)–C(11)	–54,4	C(23)–C(24)–C(16)–C(17)	+19,2
C(8)–C(9)–C(11)–C(12)	+56,8		
C(9)–C(11)–C(12)–C(13)	–56,8		

Таблица 2

Параметры асимметрии циклов стероидного ядра молекулы (III)
 $C_{24}H_{34}O_2$

Цикл	Основной элемент псевдосимметрии	Второй по значимости элемент псевдосимметрии	Элемент псевдосимметрии, ортогональный основному
A	ΔC_s^1 5,7°	$\Delta C_2^{1,2}$ 19,4°	$\Delta C_2^{3,4,6,0}$
B	$\Delta C_2^{5,11}$ 1,5°	ΔC_s^7 3,9°	ΔC_s^9 8,4°
C	ΔC_s^{11} 1,2°	$\Delta C_2^{8,9}$ 1,9°	$\Delta C_2^{8,9}$ 1,9°
D	$\Delta C_2^{13,14}$ 8,3°	ΔC_s^{14} 17,8°	—
D'	ΔC_s^{23} 9,3°	$\Delta C_2^{22,23}$ 9,7°	—

последнем сочленении D/D'. Если сравнить первые шесть из этих углов с соответствующими параметрами молекулы прогестерона (I) (153, 126, 132, 129, 134, 133°), то можно констатировать практическое равенство соответствующих углов в обеих рассматриваемых молекулах. В случае 17 α -оксипрогестерона (II) сходные значения имеют лишь первые пять углов (155, 126, 133, 130, 133°), а шестой (CD/D) существенно отличается и равен 148°. На это дополнительное искривление концевых частей молекул 16 α ,17 α -циклопентанопрогестерона (III) и прогестерона (I) по сравнению с 17 α -оксипрогестероном (II) следует обратить особое внимание при попытках установить связь между строением молекул и их биологической активностью.

Величина скручивающей деформации молекулы (III), характеризующая псевдоторсионным углом C(19)–C(10) ... C(13)–C(18), равна 7,1°, что также сближает исследуемое соединение с прогестероном (I) (8,0°) и заметно отличает его от 17 α -оксипрогестерона (II) (3,3°). Расстояния между кислородными атомами O(3) ... O(20) в молекулах (I)–(III) соответственно равны 11,97; 11,70 и 12,02 Å. Конформационные характеристики отдельных циклов молекулы 16 α ,17 α -циклопентанопрогестерона приводятся в соответствии с рекомендациями [6]. В их основе лежат пара-

Уравнения плоскостей, наименее уклоняющихся от атомов циклов A, B, C, D и D' , и выходы атомов из этих плоскостей

Цикл	Уравнения плоскостей	Атомы	Вес * атомов	Отклонение от плоскости, Å		
A	$-6,327x + 8,493y - 5,713z = -3,070$	C(1)	0	-0,60		
		C(2)	0	0,05		
		C(3)	1	0,01		
		C(4)	1	-0,03		
		C(5)	1	0,03		
		C(10)	1	-0,01		
B	$-4,314x + 7,944y - 9,118z = -3,822$	C(5)	1	0,04		
		C(6)	0	0,61		
		C(7)	1	-0,04		
		C(8)	1	0,04		
		C(9)	0	-0,62		
		C(10)	1	-0,04		
C	$4,182x - 7,874y + 9,324z = 3,255$	C(8)	0	0,69		
		C(9)	1	0,01		
		C(11)	1	-0,01		
		C(12)	0	-0,69		
		C(13)	1	0,01		
		C(14)	1	-0,01		
D	$-0,317x + 10,436y - 5,355z = -2,384$	C(13)	0	0,64		
		C(14)	1	-0,07		
		C(15)	1	0,11		
		C(16)	1	-0,11		
		C(17)	1	0,07		
	$2,312x + 8,962y - 8,524z = -4,753$	C(13)	1	0,04		
		C(14)	0	-0,67		
		C(15)	1	-0,04		
		C(16)	1	0,06		
		C(17)	1	-0,06		
		D'	$11,202x + 2,243y - 4,472z = -6,091$	C(16)	1	-0,05
				C(17)	1	0,05
C(22)	1			-0,03		
C(23)	0			0,63		
C(24)	1			0,63		
$9,401x + 3,689y - 7,944z = -7,009$	C(16)		1	+0,11		
	C(17)	1	-0,07			
	C(22)	0	-0,58			
	C(23)	1	+0,07			
	C(24)	1	-0,11			

* Атом с весом 1 участвует в построении плоскости, атом с весом 0 не участвует.

метры асимметрии ΔC_s^i и $\Delta C_2^{i,j}$, которые равны среднеквадратичным отклонениям торсионных углов цикла (табл. 1) от значений этих углов при наличии в цикле соответственно: зеркальной плоскости симметрии, проходящей через атом C(*i*) и противоположащий ему атом цикла, и оси симметрии второго порядка, пересекающей середину связи C(*i*) — C(*j*). Значения параметров тем меньше, чем ближе геометрия соответствующего цикла к идеальной конформации типа «кресло», «полуванна», «полукресло» и т. д.

Анализ параметров асимметрии и выходов атомов из плоскостей, наименее уклоняющихся от атомов циклов (табл. 2 и 3), показывает, что в молекуле 16 α ,17 α -циклопентанопрогестерона циклы B и C имеют конформации, близкие к идеальному креслу с малыми значениями параметров асимметрии. Конформации этих циклов в прогестероне и 17 α -оксипроге-

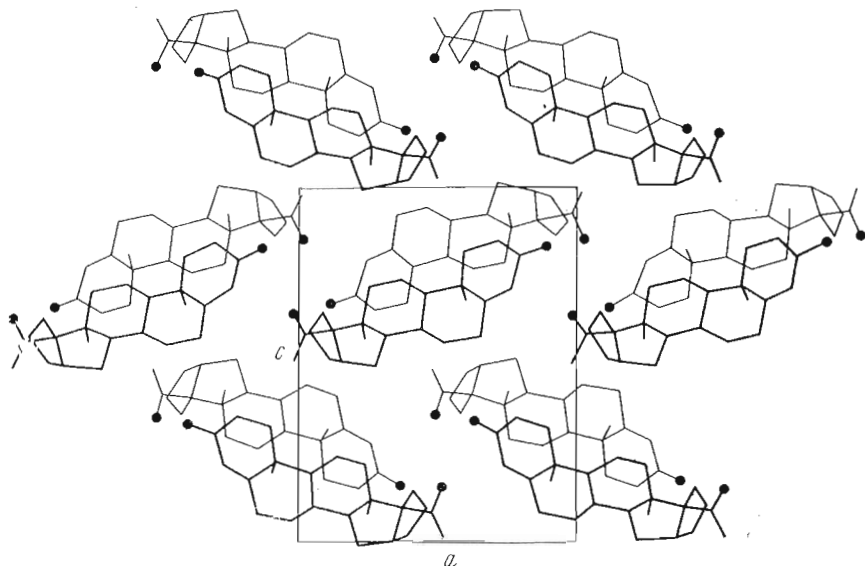


Рис. 3. Упаковка молекул $16\alpha,17\alpha$ -дигидропрогестерона в проекции на плоскость ac элементарной ячейки кристалла

стероне аналогичны, однако если в последних доминирует зеркальная симметрия, то в нашем случае в цикле B на первый план выступает поворотная симметрия.

Конформация цикла A в исследуемой молекуле (III) — деформированная $1-\alpha$ -полуванна с преобладанием зеркальной симметрии. Аналогичная конформация имеет место в цикле A молекулы прогестерона, однако параметр псевдосимметрии ΔC_s^1 в нашем случае на $2,1^\circ$ меньше. В молекуле 17α -оксипрогестерона конформация кольца A — $1\alpha,2\beta$ -полукресло, причем выходы атомов $C(1)$ и $C(2)$ из наименее уклоняющейся плоскости в этом соединении составляют $-0,46$ и $0,23$ Å, что значительно отличается от соответствующих параметров в исследуемой молекуле (см. табл. 3) и в молекуле прогестерона ($-0,55$; $0,10$ Å). Причиной различия могут быть особенности упаковки молекул в кристаллах соединения (II): «хвост» к «голове» и наличие межмолекулярных водородных связей $O(17)-H(17) \dots O(3)$. Конформация кольца D во всех трех сопоставляемых молекулах одинакова: $13\beta,14\alpha$ -полукресло.

Конформация дополнительного пятичленного цикла D' , присутствующего только в исследуемой молекуле (III), промежуточная между 23β -конвертом и $22\alpha,23\beta$ -полукреслом. Преобладание зеркальной симметрии, характерной для конформации конверта, над поворотной симметрией полукресла составляет всего $0,4$ (см. табл. 2).

Сочленения первых четырех циклов молекулы (III) по своему типу совпадают с сочленениями в молекулах (I) и (II), но их количественные характеристики заметно различаются: AB — квази-транс j_1 $64,5^\circ$ ($64,5$; $62,4^\circ$); BC — транс T_2 $109,2^\circ$ ($108,9$; $108,4^\circ$); CD — транс T_3 $106,2^\circ$ ($106,1$; $106,1^\circ$), где в скобках даны соответственно параметры молекул (I) и (II). Сочленение циклов D и D' — цис (j_4 $16,9^\circ$).

Атомная группировка $C(17)$, $C(20)$, $O(20)$, $C(21)$, входящая в 17β -боковую цепь исследуемой молекулы, определяет плоскость (выходы атомов из нее меньше $0,01$ Å), которая образует угол в $33,1^\circ$ с плоскостью, наименее уклоняющейся от атомов циклов B , C и D , что лишь на $0,7^\circ$ отличается от соответствующего угла в молекуле (I) и на $16,8^\circ$ меньше, чем в молекуле (II). Разворот двойной связи $C(20)=O(20)$ относительно связи $C(13)-C(17)$ характеризуется торсионным углом $C(13)-C(17)-C(20)-O(20)$ и равен $117,9^\circ$ ($115,8$ и $94,8^\circ$ соответственно для молекул (I) и (II)).

Координаты базисных атомов структуры (III) $C_{24}H_{34}O_2$

Атом	(x/a) · 10 ⁴	(y/b) · 10 ⁴	(z/c) · 10 ⁴	Атом	(x/a) · 10 ⁴	(y/b) · 10 ⁴	(z/c) · 10 ⁴
C (1)	10979 (5)	9028 (6)	1794 (4)	H (4)	12987 (48)	10878 (55)	3154 (38)
C (2)	12194 (6)	8968 (7)	1494 (4)	H (6a)	11623 (52)	9339 (53)	4600 (37)
C (3)	12911 (5)	9854 (7)	1955 (4)	H (6b)	12001 (50)	10800 (54)	4402 (38)
C (4)	12542 (5)	10229 (5)	2848 (4)	H (7a)	10119 (48)	10554 (50)	5044 (41)
C (5)	11654 (4)	9775 (5)	3256 (4)	H (7b)	10199 (52)	11204 (56)	4089 (40)
C (6)	11449 (4)	10059 (5)	4222 (4)	H (8)	9399 (50)	8598 (53)	4400 (40)
C (7)	10742 (5)	10418 (5)	4398 (3)	H (9)	9501 (48)	10200 (57)	2800 (40)
C (8)	9432 (4)	9485 (5)	4053 (3)	H (11a)	8899 (54)	8400 (55)	2000 (41)
C (9)	9608 (4)	9271 (4)	3058 (3)	H (11b)	9050 (53)	7410 (57)	2900 (39)
C (10)	10850 (4)	8924 (5)	2810 (3)	H (12a)	6998 (52)	8198 (56)	2601 (39)
C (11)	8755 (5)	8381 (5)	2676 (4)	H (12b)	7400 (55)	9590 (52)	2400 (37)
C (12)	7542 (5)	8804 (5)	2842 (4)	H (14)	8062 (48)	10562 (55)	3773 (40)
C (13)	7343 (5)	8991 (5)	3837 (3)	H (15a)	8098 (51)	10999 (53)	5400 (39)
C (14)	8221 (4)	9895 (5)	4177 (3)	H (15b)	8100 (51)	9400 (54)	5600 (38)
C (15)	7832 (5)	10173 (5)	5126 (4)	H (16)	6197 (50)	10001 (50)	5600 (36)
C (16)	6546 (5)	10289 (5)	5010 (4)	H (18a)	7000 (52)	7198 (52)	4001 (38)
C (17)	6236 (5)	9643 (5)	4045 (4)	H (18b)	8185 (51)	7505 (53)	4397 (37)
C (18)	7410 (5)	7778 (5)	4329 (4)	H (18c)	7047 (50)	7857 (47)	4926 (43)
C (19)	11130 (5)	7645 (5)	3114 (4)	H (19a)	10971 (53)	7527 (55)	3756 (42)
C (20)	5231 (5)	8824 (6)	4238 (5)	H (19b)	11800 (52)	7300 (54)	2999 (40)
C (21)	4826 (5)	8090 (7)	3458 (5)	H (21a)	10542 (51)	7067 (54)	2921 (42)
C (22)	5850 (5)	10621 (5)	3490 (4)	H (21b)	5200 (52)	7401 (55)	3600 (41)
C (23)	5330 (6)	11595 (6)	4129 (5)	H (21c)	4814 (55)	7907 (52)	3546 (39)
C (24)	6164 (6)	11610 (5)	4886 (5)	H (21d)	5122 (51)	8391 (55)	2896 (38)
O (3)	13788 (4)	10203 (5)	1646 (3)	H (22a)	5400 (48)	10418 (51)	3999 (38)
O (20)	4767 (4)	8725 (5)	4942 (4)	H (22b)	6500 (48)	11280 (53)	3220 (37)
H (1a)	10541 (49)	9794 (57)	1592 (41)	H (23a)	5291 (51)	12395 (54)	3847 (37)
H (1b)	10518 (49)	8380 (57)	1505 (41)	H (23b)	4602 (47)	11277 (52)	4349 (38)
H (2a)	12200 (50)	9199 (54)	800 (39)	H (24a)	5803 (51)	11922 (50)	5429 (38)
H (2b)	12395 (51)	8190 (53)	1588 (39)	H (24b)	6816 (51)	12108 (49)	4712 (38)

Упаковка молекул 16α , 17α -циклопентанопрогестерона (III) в проекции на плоскость ac элементарной ячейки кристалла показана на рис. 3. Молекулы лежат слоями, которые параллельны плоскости проекции. Межмолекулярные водородные связи в кристалле отсутствуют. По плотности (d 1,17 г/см³) кристаллы 16α , 17α -циклопентанопрогестерона (III) близки к прогестерону (I) и отличаются от плотности кристаллов 17α -оксипрогестерона (II) (d 1,21 г/см³), в которых имеют место межмолекулярные водородные связи. Кратчайшие межмолекулярные контакты не выходят из допустимых пределов [7]: C(18) ... O(20) 3,47 Å, C(18) ... O(3) 3,54 Å, C(24) ... O(3) 3,63 Å и т. д.

Экспериментальная часть

Монокристаллы 16α , 17α -циклопентанопрогестерона (III) получены медленной кристаллизацией при комнатной температуре из раствора в смеси ацетон — гексан. Кристаллы бесцветны, прозрачны, стабильны при комнатной температуре. Исследованные образцы предварительно подвергались механической обработке с целью придания им сферической формы, наиболее удобной для рентгеноструктурного анализа.

Соединение (III) характеризуется следующими кристаллографическими параметрами: $C_{24}H_{34}O_2$, пр. гр. $P2_12_12_1$, a 11,996 Å, b 11,166 Å, c 15,102 Å, z 4, $d_{\text{выч}}$ 1,17 г/см³, V 2022,9 Å³, M 354,3, F_{000} 776, $\mu(\text{Mo K}\alpha)$ 0,78.

Набор экспериментальных интенсивностей дифракционных отражений получен от монокристалла, имеющего форму, близкую к сферической, со средним радиусом 0,52 мм на автоматическом четырехкружном дифрактометре Хилгер Уотс (Hilger Watts, Англия). Измерения проводились на

Эллипсоиды тепловых колебаний (ЭТК) неводородных атомов
 молекулы (III) $C_{24}H_{34}O_2$

Атом	Полуоси ЭТК, Å	Углы, град			Атом	Полуоси ЭТК, Å	Углы, град		
		(a, j)	(b, j)	(c, j)			(a, j)	(b, j)	(c, j)
C(1)	0,490	84	169	80	C(14)	0,343	38	105	56
	0,344	26	80	66		0,335	72	18	90
	0,301	115	84	26		0,271	122	80	34
C(2)	0,499	74	155	71	C(15)	0,417	48	124	60
	0,443	42	66	58		0,405	48	43	95
	0,293	127	84	38		0,292	109	67	30
C(3)	0,482	77	41	52	C(16)	0,445	39	77	54
	0,349	66	131	50		0,374	105	15	91
	0,336	152	96	63		0,294	125	98	36
C(4)	0,419	106	67	28	C(17)	0,394	59	81	32
	0,357	32	109	66		0,355	119	30	82
	0,315	117	150	76		0,290	135	119	59
C(5)	0,374	122	82	33	C(18)	0,460	78	77	18
	0,322	32	81	59		0,352	168	87	78
	0,296	86	168	78		0,326	90	166	76
C(6)	0,411	77	163	79	C(19)	0,443	82	100	13
	0,362	144	94	55		0,354	163	106	85
	0,295	57	74	37		0,308	105	19	78
C(7)	0,406	76	146	60	C(20)	0,483	82	67	24
	0,362	164	98	76		0,368	115	144	66
	0,265	82	57	34		0,361	154	64	93
C(8)	0,353	50	133	69	C(21)	0,550	98	80	13
	0,330	140	127	76		0,455	74	160	78
	0,274	93	65	25		0,334	18	73	85
C(9)	0,318	121	133	59	C(22)	0,436	48	57	60
	0,308	145	56	95		0,378	129	86	40
	0,279	77	62	31		0,303	68	147	67
C(10)	0,347	17	76	82	C(23)	0,537	54	64	48
	0,303	80	155	68		0,387	120	127	42
	0,288	103	71	24		0,323	129	39	87
C(11)	0,444	75	146	61	C(24)	0,557	38	75	56
	0,346	150	88	60		0,379	109	127	43
	0,281	65	57	44		0,301	122	41	68
C(12)	0,410	87	140	50	O(3)	0,568	85	30	60
	0,330	144	69	61		0,471	52	116	49
	0,306	54	58	53		0,315	142	105	56
C(13)	0,359	55	86	36	O(20)	0,618	31	124	57
	0,333	142	72	58		0,559	87	44	47
	0,290	103	161	76		0,307	141	114	61

Мо-излучении с графитовым монохроматором. В независимой области обратного пространства зарегистрировано 1637 отражений с $|F|^2 \geq \sigma_{|F|^2}$. Симметрия дифракционной картины и анализ закономерных погасаний рефлексов позволили однозначно фиксировать ромбическую Федоровскую группу симметрии кристалла $P2_12_12_1$.

Определение структуры выполнено прямыми методами по комплексу программ «Рентген» [8]. Среди нормированных структурных амплитуд были отобраны 254 сильнейших с $|E| \geq 1,34$, которые позволили образовать 3900 структурных произведений. Из вычисленных 1024 вариантов фаз по известным критериям [8] были отобраны восемь наиболее вероятных, по которым строились E -синтезы. Модель структуры удалось установить с помощью процедуры уточнения фаз структурных амплитуд [9], примененной к варианту фаз (исходный R 31,3%), который давал E -синтез с наи-

более приемлемыми межатомными расстояниями. Восемь итераций уточнения фаз привели к распределению электронной плотности, на котором 26 сильнейших пиков отвечали положению атомов в молекуле 16 α ,17 α -циклопентанопрогестерона (III). Фактор расходимости на этом этапе упал до 19,9%.

Модель структуры уточнялась по массиву из 1155 независимых экспериментальных структурных амплитуд с $|F|^2 \geq 3\sigma_{|F|^2}$ по комплексу программ «Кристалл» [10]. Уточнение 26 неводородных атомов структуры в анизотропном приближении их тепловых колебаний снизило фактор R до 10,0%. Построенный на этом этапе разностный синтез электронной плотности выявил 27 из 34 базисных атомов H. Остальные водороды были размещены с учетом кристаллохимических соображений. Заключительное уточнение неводородных атомов с учетом атомов H привело к фактору расходимости 5,6%. Попытка уточнить положения и параметры теплового движения водородных атомов оказалась неудачной. Всем атомам H был приписан усредненный параметр изотропного теплового движения с B 5,4 Å². Заключительные значения координат базисных атомов структуры сведены в табл. 4, где в скобках указаны соответствующие стандартные отклонения. Параметры анизотропных тепловых колебаний B_{ij} неводородных атомов структуры для наглядности пересчитаны в эллипсоиды тепловых колебаний, размеры и ориентация которых даны в табл. 5.

ЛИТЕРАТУРА

1. Campsteyn H., Dupont L., Dideberg O. (1972) *Acta Cryst.*, **B28**, 3032–3042.
2. Declercq J. P., Germain G., Van Meerssche M. (1972) *Cryst. Struct. Comm.*, **1**, 9–11.
3. Ахрем А. А., Куликова Л. Е., Левина И. С., Титов Ю. А. (1972) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1358–1363.
4. Камерницкий А. В., Куликова Л. Е., Левина И. С. (1978) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1395–1397.
5. Камерницкий А. В., Игнатов В. Н., Левина И. С., Серебряков Э. П., Никитина Г. В., Корхов В. В. (1977) *Хим.-фармацевт. ж.*, № 10, 96–99.
6. Duax W. L., Norton D. A. (1975) *Atlas of steroid structure*, **1**, Plenum Press, N. Y.
7. Китайгородский А. И. (1971) в кн.: *Молекулярные кристаллы*, с. 18, «Наука», М.
8. Андрианов В. И., Сафина З. Ш., Тарнопольский Б. Л. (1974) *Ж. структ. химии*, **15**, 911–916.
9. Букведкая Л. В., Шишова Т. Г., Андрианов В. И., Симонов В. И. (1977) *Кристаллография*, **22**, 494–497.
10. Мурадян Л. А., Симонов В. И. (1973) *Кристаллография*, **18**, 75–80.

Поступила в редакцию
31.V.1979

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

TSEIKINSKY V. M., RYBAKOV V. B., SIMONOV V. I.,
KAMERNITSKY A. V., KULIKOVA L. E., 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 has been determined by X-ray structure analysis for 16 α , 17 α -cyclopentanoprogesterone C₂₄H₃₄O₂. The title compound is a representative of a new class of biologically active pentacyclic steroids, 16 α , 17 α -cycloalkano-progesterones. The conformational parameters of molecules and the molecular packing in the crystal are considered. A comparison is made of the structure under investigation with those of progesterone and 17 α -hydroxyprogesterone.