



УДК 577.175.6.088.52:548.737

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА
ПРЕГН-5-ЕН-3 β -ОЛ-20-ОН-[17 α , 16 α -d]-
-2',2'-ДИМЕТИЛОКСАЗОЛИДИНА, C₂₄H₃₇NO₃

*Линдеман С. В., Шкловер В. Е., Стручков Ю. Т.,
Весела И. В., Камерницкий А. В.*

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

Проведено рентгеноструктурное исследование прегн-5-ен-3 β -ол-20-он-[17 α ,16 α -d]-2',2'-диметилоксазолидина (дифрактометр, λ Cu, прямой метод, уточнение методом наименьших квадратов до R 0,042 по 1376 отражениям). Кристаллы ромбические, a 19,278, b 11,295, c 10,1844 Å, пространственная группа $P2_12_1$, Z 4. Конформация циклов D и E отлична от найденной ранее в Δ^4 -аналоге, что, по-видимому, является следствием участия обоих гетероатомов цикла E в образовании водородных связей.

С целью установления связи между пространственным строением и биологической активностью стероидов ряда Δ^4 -прегнана с 16 α ,17 α -цис-конденсированным пятичленным насыщенным гетероциклом нами ранее были исследованы структуры прегн-4-ен-3,20-дион-[16 α ,17 α -d]-2',2'-диметилдиоксалаана (I) [1], прегн-4-ен-3,20-дион-[17 α ,16 α -d]-2',2'-диметилоксатиолаана (II) [2] и прегн-4-ен-3,20-дион-[17 α ,16 α -d]-2',2'-диметилоксазолидина (III) [3]. Поскольку не исключено, что конформация этих молекул в кристалле может не совпадать с существующей в растворе и в комплексах с рецепторами, представляется очень важным оценить степень их конформационной гибкости. Чтобы выяснить это, мы подвергли рентгеноструктурному исследованию дополнительный ряд соединений с Δ^5 -прегнановым скелетом.

В настоящей работе изложены результаты рентгеноструктурного исследования Δ^5 -аналога соединения (III), а именно прегн-5-ен-3 β -ол-20-он-[17 α ,16 α -d]-2',2'-диметилоксазолидина (IV) [4].

Большинство длин связей и валентных углов в молекуле (IV) (табл. 1) близки к среднестатистическим значениям для Δ^5 -прегнанов [5] (стероидный каркас) и к наблюдаемым в Δ^4 -3-кетоаналоге (III) [3] (оксазолидиновый цикл E).

Эндоциклические торсионные углы молекулы (IV) приведены в табл. 2. Конформация цикла A — искаженное кресло с преобладанием зеркальной симметрии ($\Delta C_S^3 = 1,0^\circ$), цикла B — фактически неискаженное 8 β ,9 α -полукресло ($\Delta C_{2,9}^{8,9} = 0,8^\circ$), цикла C — симметричное кресло. Таким образом, конформации этих циклов обычны для Δ^5 -прегнанов [5].

Особый интерес представляет сопоставление геометрии общих частей молекул (IV) и (III) (циклы D и E). Стандартные [5] проекции обеих молекул сопоставлены на рисунке. Цикл E в аналоге (IV) несколько уплощен по сравнению с аналогом (III) (среднее по модулю значение эндоциклических торсионных углов 19,6 и 21,8° соответственно) и имеет конформацию не $C(22)\beta$ -конверта, наблюдаемую в соединении (III), а $N\alpha, C(22)\beta$ -полукресла. Это приводит к небольшому различию конформации конденсированного с ним цикла D : хотя в обеих молекулах она промежуточная между 14 α -конвертом и 13 β ,14 α -полукреслом, но в случае аналога (IV) ближе к последней форме ($\Delta C_S^{14} = 13,6$ и $9,2^\circ$; $\Delta C_2^{13,14} = 5,8$ и $10,4^\circ$ для (IV) и (III) соответственно). Другое следствие изменения конформации цикла E в соединении (IV) относительно (III)

Длины связей d и валентные углы ω

Связь	d , Å	Угол	ω , град	Угол	ω , град
O(3)–C(3)	1,447(5)	C(3)O(3)H(0)	109(3)	C(14)C(13)C(18)	112,0(3)
O(3)–H(0)	0,85(4)	C(16)O(16)C(22)	109,3(3)	C(17)C(13)C(18)	108,8(3)
O(16)–C(16)	1,434(5)	C(17)NC(22)	106,8(3)	C(8)C(14)C(13)	115,4(3)
O(16)–C(22)	1,461(5)	C(17)NH(N)	107(2)	C(8)C(14)C(15)	119,0(3)
O(20)–C(20)	1,200(6)	C(22)NH(N)	107(2)	C(13)C(14)C(15)	103,6(3)
N–C(17)	1,476(5)	C(2)C(1)C(10)	115,6(4)	C(14)C(15)C(16)	103,1(3)
N–C(22)	1,448(5)	C(1)C(2)C(3)	110,2(4)	O(16)C(16)C(15)	109,7(3)
N–H(N)	0,88(4)	O(3)C(3)C(2)	109,0(3)	O(16)C(16)C(17)	105,4(3)
C(1)–C(2)	1,525(6)	O(3)C(3)C(4)	111,4(3)	C(15)C(16)C(17)	107,0(3)
C(1)–C(10)	1,549(6)	C(2)C(3)C(4)	109,2(4)	NC(17)C(13)	113,9(3)
C(2)–C(3)	1,516(6)	C(3)C(4)C(5)	110,4(3)	NC(17)C(16)	104,3(3)
C(3)–C(4)	1,511(6)	C(4)C(5)C(6)	120,2(4)	NC(17)C(20)	108,7(3)
C(4)–C(5)	1,517(6)	C(4)C(5)C(10)	115,7(3)	C(13)C(17)C(16)	104,0(3)
C(5)–C(6)	1,306(6)	C(6)C(5)C(10)	124,1(4)	C(13)C(17)C(20)	112,9(3)
C(5)–C(10)	1,529(6)	C(5)C(6)C(7)	124,9(4)	C(16)C(17)C(20)	112,8(3)
C(6)–C(7)	1,506(6)	C(6)C(7)C(8)	112,8(4)	O(20)C(20)C(17)	121,6(4)
C(7)–C(8)	1,526(6)	C(7)C(8)C(9)	110,6(3)	O(20)C(20)C(21)	120,3(5)
C(8)–C(9)	1,548(6)	C(7)C(8)C(14)	109,1(3)	C(17)C(20)C(21)	118,0(4)
C(8)–C(14)	1,529(6)	C(9)C(8)C(14)	108,1(3)	O(16)C(22)N	105,7(3)
C(9)–C(10)	1,560(6)	C(8)C(9)C(10)	112,8(3)	O(16)C(22)C(23)	108,6(4)
C(9)–C(11)	1,534(6)	C(8)C(9)C(11)	111,1(3)	O(16)C(22)C(24)	106,5(3)
C(10)–C(19)	1,550(6)	C(10)C(9)C(11)	113,2(3)	NC(22)C(23)	112,3(4)
C(11)–C(12)	1,556(6)	C(1)C(10)C(5)	108,3(3)	NC(22)C(24)	111,6(4)
C(12)–C(13)	1,530(6)	C(1)C(10)C(9)	108,4(3)	C(23)C(22)C(24)	111,8(4)
C(13)–C(14)	1,535(6)	C(1)C(10)C(19)	110,5(3)		
C(13)–C(17)	1,569(6)	C(5)C(10)C(9)	110,4(3)		
C(13)–C(18)	1,543(6)	C(5)C(10)C(19)	108,0(3)		
C(14)–C(15)	1,528(6)	C(9)C(10)C(19)	111,2(3)		
C(15)–C(16)	1,524(6)	C(9)C(11)C(12)	112,7(3)		
C(16)–C(17)	1,564(6)	C(11)C(12)C(13)	111,0(3)		
C(17)–C(20)	1,539(6)	C(12)C(13)C(14)	108,9(3)		
C(20)–C(21)	1,491(7)	C(12)C(13)C(17)	117,1(3)		
C(22)–C(23)	1,509(6)	C(12)C(13)C(18)	110,1(3)		
C(23)–C(24)	1,518(7)	C(14)C(13)C(17)	99,6(3)		

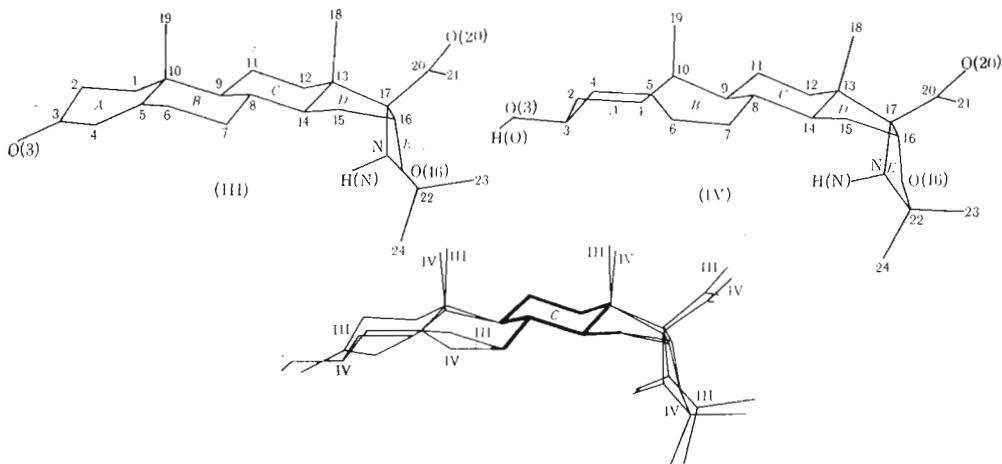
Таблица 2

Эндоциклические торсионные углы τ

Цикл	Угол	τ , град	Цикл	Угол	τ , град
A	C(10)C(1)C(2)C(3)	–54,6(5)	C	C(8)C(9)C(11)C(12)	55,7(5)
	C(2)C(1)C(10)C(5)	46,6(5)		C(9)C(11)C(12)C(13)	–55,1(5)
	C(1)C(2)C(3)C(4)	59,5(5)		C(11)C(12)C(13)C(14)	53,2(5)
	C(2)C(3)C(4)C(5)	–60,2(5)		C(12)C(13)C(14)C(8)	–57,3(5)
	C(3)C(4)C(5)C(10)	56,1(5)		C(17)C(13)C(14)C(15)	47,8(5)
	C(4)C(5)C(10)C(1)	–47,2(5)		C(14)C(13)C(17)C(16)	–35,7(5)
B	C(10)C(5)C(6)C(7)	0,8(5)	D	C(13)C(14)C(15)C(16)	–41,3(5)
	C(6)C(5)C(10)C(9)	13,2(5)		C(14)C(15)C(16)C(17)	17,6(4)
	C(5)C(6)C(7)C(8)	14,3(5)		C(15)C(16)C(17)C(13)	11,6(4)
	C(6)C(7)C(8)C(9)	–42,2(5)		C(22)O(16)C(16)C(17)	9,7(4)
	C(7)C(8)C(9)C(10)	57,8(5)		C(16)O(16)C(22)N	–25,0(4)
	C(8)C(9)C(10)C(5)	–42,0(4)		C(22)NC(17)C(16)	–24,0(5)
C	C(14)C(8)C(9)C(11)	–54,6(5)	E	C(17)NC(22)O(16)	30,4(4)
	C(9)C(8)C(14)C(13)	57,4(4)		O(16)C(16)C(17)N	8,7(4)

закладывается в различии валентных углов CNC (106,8(3) и 104,8(2)°) и СОС (109,3(3) и 107,6(2)°), а также длины связи C(16)–C(17) (1,564(6) и 1,538(4) Å) в этих молекулах.

Различная конформация цикла *E* в молекулах (IV) и (III), вероятно, объясняется различием водородных связей в их кристаллах. Если в структуре (III) в Н-связях участвует только атом N цикла *E*, то в структуре (IV) в Н-связь вовлечен и атом O(16) этого цикла: молекулы (IV) обра-



Стандартные [5] проекции молекул (III) и (IV) и их наложение (жирными линиями выделен фрагмент — цикл *C* и атомы C(7) и C(15), — по которому производилось совмещение молекул)

зуют в кристалле посредством водородных связей N—H...O(3) (N...O 3,447(4), H...O 2,60(4) Å, NHO 160(3)°) спирали вдоль оси *z*, объединенные в трехмерную сетку водородными связями O(3)—H...O(16) (O...O 2,880(4), H...O 2,06(4) Å, OHO 165(4)°). Следует попутно отметить, что атом H(N) в молекуле (IV), как и в (III), занимает α -положение.

Атом O(20) ацетильной группы молекул (IV) и (III) в водородных связях не участвует. Поэтому некоторое различие ориентации ацетильной группы в соединениях (IV) и (III) (торсионный угол C(16)C(17)C(20)·O(20) равен $-19,9(5) - 23,8(3)^\circ$ соответственно) объясняется в основном различной конформацией циклов *D* и *E* этих молекул.

Псевдоторсионный угол C(19)C(10)C(13)C(18), характеризующий скручивание стероидной молекулы вокруг ее длинной оси, в аналоге (IV) равен $12,8(5)^\circ$. Внутримолекулярное расстояние O(3)...O(20) составляет 12,077(5) Å.

Таблица 3

Координаты ($\times 10^4$ для неводородных атомов и $\times 10^3$ для атомов H протонодонорных групп) и температурные параметры * атомов

Атом	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B</i> , Å ²	Атом	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B</i> , Å ²
O(3)	8843(1)	854(3)	3126(3)	4,2(1)	C(12)	4981(2)	-983(4)	645(5)	3,3(4)
O(16)	4204(1)	1770(2)	-2363(3)	3,4(1)	C(13)	4548(2)	144(4)	486(4)	3,0(1)
O(20)	2860(2)	181(3)	-308(4)	6,6(1)	C(14)	5038(2)	1192(3)	236(4)	3,0(1)
N	4409(2)	-222(3)	-1973(3)	3,1(1)	C(15)	4547(2)	2202(4)	-128(5)	3,8(1)
C(1)	7163(2)	-605(4)	2168(5)	3,8(1)	C(16)	4016(2)	1600(4)	-1014(4)	3,3(1)
C(2)	7865(2)	-454(4)	2838(5)	4,0(1)	C(17)	4079(2)	237(4)	-768(4)	3,1(1)
C(3)	8171(2)	744(4)	2502(4)	3,4(1)	C(18)	4093(2)	339(5)	1714(4)	4,5(1)
C(4)	7681(2)	1705(4)	2955(4)	3,4(1)	C(19)	6355(2)	297(4)	3873(4)	4,0(1)
C(5)	6984(2)	1580(4)	2279(4)	2,7(1)	C(20)	3370(2)	-370(4)	-597(5)	4,2(1)
C(6)	6731(2)	2457(4)	1594(5)	3,4(1)	C(21)	3338(3)	-1683(5)	-726(7)	6,8(2)
C(7)	6048(2)	2434(4)	876(5)	3,9(1)	C(22)	4258(2)	618(4)	-3008(4)	3,6(1)
C(8)	5588(2)	1402(4)	1292(4)	2,9(1)	C(23)	3580(3)	356(4)	-3687(5)	5,1(2)
C(9)	6020(2)	255(3)	1436(4)	2,8(1)	C(24)	4853(3)	712(4)	-3979(5)	4,9(2)
C(10)	6625(2)	382(4)	2443(4)	2,9(1)	H(0)	898(2)	156(3)	305(4)	5,0
C(11)	5552(2)	-816(4)	1708(4)	3,4(1)	H(N)	486(2)	-21(3)	-184(4)	5,0

* Для неводородных атомов даны значения $B_{\text{изо}}^{\text{ЭКВ}} = \frac{1}{3} \sum_{i,j} B_{i,j} (\vec{a}_i \vec{a}_j)^* a_i^* a_j^*$, для атомов

Экспериментальная часть

Параметры элементарной ячейки кристаллов соединения (IV) (ромбические, a 19,278(2), b 11,295(1), c 10,1844(5) Å, $V=2217,7(6)$ Å³, пространственная группа $P2_12_12_1$, M 387,6, $d_{\text{выч}}$ 1,161 г/см³, Z 4 C₂₅H₃₇NO₃) и интенсивности 1604 независимых отражений измерены при 20° С на четырехкружном автоматическом дифрактометре Hilger-Watts (λ Cu K α , графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $\theta_{\text{макс}}$ 66°).

Структура расшифрована прямым методом (программа MULTAN) и уточнена методом наименьших квадратов (МНК) в изотропном и далее анизотропном приближении. Атомы водорода ОН-, -NH- и метильных групп локализованы в разностном синтезе Фурье и их позиционные параметры уточнены МНК. Положения остальных (скелетных) атомов водорода рассчитывали геометрически после каждого цикла МНК и не уточняли. Всем атомам водорода присвоено фиксированное значение $B_{\text{изо}}=5,0$ Å². Окончательное значение фактора расхожимости $R=0,042$ ($R_w=0,044$) по 1376 отражениям с $I \geq 2\sigma$.

Координаты и температурные параметры атомов даны в табл. 3. Все расчеты проведены на ЭВМ Eclipse S/200 по программам EXTL, модифицированным А. И. Яновским и Р. Г. Герром (ИНЭОС АН СССР).

ЛИТЕРАТУРА

1. Lindeman S. V., Shklover V. E., Struchkov Yu. T., Turuta A. M., Kamernitzky A. V. Cryst. Struct. Commun., 1982, v. 11, № 4, p. 381-386.
2. Lindeman S. V., Shklover V. E., Struchkov Yu. T., Turuta A. M., Kamernitzky A. V. Cryst. Struct. Commun., 1982, v. 11, № 4, p. 387-392.
3. Lindeman S. V., Shklover V. E., Struchkov Yu. T., Turuta A. M., Kamernitzky A. V. Cryst. Struct. Commun., 1982, v. 11, № 4, p. 393-397.
4. Kamernitzky A. V., Terekhina A. I., Vesela I. V. Indian J. Chem., 1977, v. 15B, p. 99-100.
5. Duax W. L., Norton D. A. Atlas of steroid structure. N. Y.: IFI / Plenum, 1975, v. 1.

Поступила в редакцию
15.IV.1983

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF PREGN-5-ENE-3 β -OL-20-ONE- [17 α , 16 α -d]-2', 2'-DIMETHYLOXAZOLIDINE, C₂₅H₃₇NO₃

LINDEMAN S. V., SHKLOVER V. E., STRUCHKOV Yu. T.,
VESELA I. Y., KAMERNITZKY A. V.

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

An X-ray study of pregn-5-ene-3 β -ol-20-one-[17 α ,16 α -d]-2',2'-dimethyloxazolidine was carried out (diffractometer, λ Cu, direct method, least squares refinement to R 0,042 based on 1376 reflections). Crystals are orthorhombic, a 19,278, b 11,295, c 10,1844 Å, space group $P2_12_12_1$, Z 4. Conformations of the cycles D and E differ from those previously observed in the Δ^4 -analogue probably due to participation of both heteroatoms of cycle E in hydrogen bonds.