



УДК 547.92.02:577.175.64.012.7:548.737

СТРУКТУРА *гас*-3-МЕТОКСИ-8 α , 9 β -ЭСТРА-1,3,5(10)-
ТРИЕН-14 β , 17 β -ДИОЛА

Чехлов А. Н., Ионов С. П.

Институт физиологически активных веществ
Академии наук СССР, Черноголовка

Егорова В. В., Ананченко С. Н.

Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва

Проведено полное рентгеноструктурное исследование кристаллической и молекулярной структуры сольвата *гас*-3-метокси-8 α ,9 β -эстра-1,3,5(10)-триен-14 β ,17 β -диола с метанолом (1:1): C₁₉H₂₆O₃·CH₃OH, пространственная группа P1, Z 2; *a* 9,258(2), *b* 14,715(2), *c* 6,910(2) Å, α 92,86(2), β 99,24(2), γ 106,62(1)°; *V* 885,8 Å³, $d_{\text{вещ}}$ 1,25 г/см³. Интенсивности рефлексов измерены на автоматическом 4-кружном дифрактометре: CuK α -излучение, графитовый монохроматор. Структура расшифрована прямыми и фурье-методами и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном для С- и О-атомов и изотропном для Н-атомов приближении с учетом вторичной экстинкции. Конечные *R*-факторы, вычисленные по 3542 наблюдаемым рефлексам с $I > 2\sigma(I)$, равны: *R* 4,69% и *R_w* 5,97%. Упаковка молекул в кристалле определяется водородными связями и ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями. Деметилированное производное исследованного эстратриенового стероида обладает способностью ингибировать Na⁺, K⁺-АТФ-азу, что характерно для кардиотонических стероидов.

В работе [1] было показано, что эстратриеновые стероиды, содержащие 14 β -ОН-группу, характерную для сердечных гликозидов, проявляют способность ингибировать Na⁺, K⁺-АТФ-азу и поэтому могут быть использованы для синтеза нового класса соединений, обладающих кардиотонической активностью. Чтобы понять структурные основы ингибирования Na⁺, K⁺-АТФ-азы с целью последующего создания эффективных кардиоактивных препаратов, необходимо, в частности, детальное исследование молекулярного строения стероидов, описанных в работе [1].

Кристаллическая и молекулярная структура одного из них — метанолового сольвата *гас*-3-метокси-8 α ,9 β -эстра-1,3,5(10)-триен-14 β ,17 β -диола ((IV) в [1]) была рентгенографически изучена нами и описывается в настоящей статье. Полученные в результате уточнения методом наименьших квадратов (см. «Экспериментальную часть») позиционные и изотропные тепловые параметры атомов данной структуры приведены в табл. 1*. Длины и углы всех валентных связей между С- и О-атомами и избранные торсионные углы указаны на рис. 1. Величины длин связей и валентных углов имеют обычные для стероидных структур значения [2]. Углеродный атом С(3а) метоксигруппы находится в *транс*-положении относительно связи С(2)—С(3), и распределение длин связей в ароматическом кольце *A* соответствует эффекту сочлененной метоксигруппы, впервые отмеченному в работе [3]. Конформация стероидной молекулы показана на рис. 2. Кольцо *A* — плоское, кольцо *B* имеет конформацию полукресла, конформация кольца *C* — кресло, пятичленное кольцо *D* имеет конформацию искаженного конверта с углом при С(13). Кольца *B* и *C* сочленены по *транс*-типу с Н-атомами при 8 α и 9 β , а кольца *C* и *D* имеют *цис*-сочленение.

* Список измеренных и вычисленных модулей структурных амплитуд и анизотропные тепловые параметры С- и О-атомов могут быть получены у авторов.

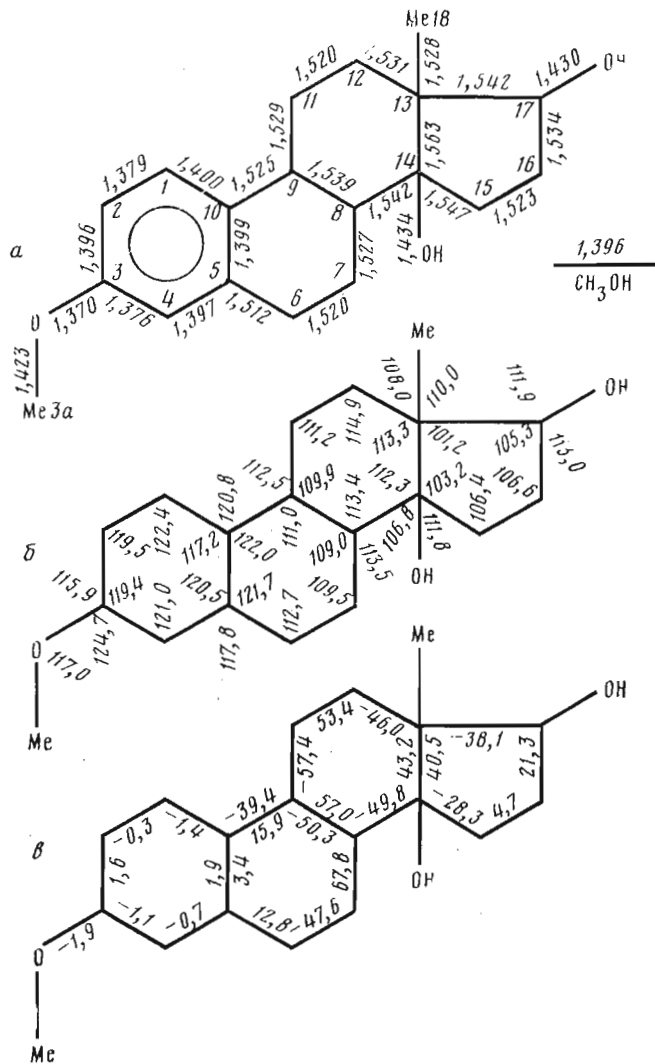
Координаты ($\times 10^4$ для атомов С и О, $\times 10^3$ для Н) и изотропные тепловые параметры атомов

Атом	x	y	z	B
C(1)	3381(2)	40086(1)	8018(2)	2,9
C(2)	2617(2)	10762(1)	8105(2)	3,2
C(3)	1018(2)	10471(1)	7815(2)	3,0
C(4)	234(1)	9513(1)	7495(2)	2,9
C(5)	1013(1)	8831(1)	7424(2)	2,6
C(6)	71(2)	7792(1)	7102(2)	3,4
C(7)	1042(2)	7123(1)	7517(2)	3,2
C(8)	2426(1)	7418(1)	6494(2)	2,5
C(9)	3498(1)	8388(1)	7489(2)	2,5
C(10)	2613(1)	9109(1)	7656(2)	2,5
C(11)	4826(1)	8735(1)	6382(2)	2,9
C(12)	5712(1)	8014(1)	6293(2)	3,0
C(13)	4736(1)	7001(1)	5466(2)	2,5
C(14)	3245(1)	6646(1)	6351(2)	2,5
C(15)	2241(2)	5792(1)	4868(2)	3,1
C(16)	2711(2)	5992(1)	2881(2)	3,8
C(17)	4065(1)	6909(1)	3249(2)	2,7
C(18)	5733(2)	6339(1)	5852(2)	3,5
C(3a)	-1284(2)	10908(1)	7583(2)	4,1
O(3)	345(1)	11185(1)	7904(2)	4,1
O(14)	3546(1)	6368(1)	8300(1)	3,4
O(17)	5189(1)	6898(1)	2056(1)	3,3
C'	1754(2)	3840(2)	8633(4)	5,8
O'	3228(1)	4440(1)	8643(2)	4,7
H(1)	450(2)	1031(1)	823(2)	3,8(3)
H(2)	315(2)	1145(1)	834(2)	3,4(3)
H(4)	-88(2)	930(1)	731(3)	4,5(4)
H1(6)	-47(2)	766(1)	569(3)	4,0(3)
H2(6)	-70(2)	771(1)	798(3)	4,8(4)
H1(7)	42(2)	646(1)	711(2)	3,6(3)
H2(7)	142(2)	717(1)	894(2)	3,3(3)
H(8)	202(1)	750(1)	509(2)	1,9(2)
H(9)	397(2)	830(1)	888(2)	2,6(3)
H1(11)	438(2)	884(1)	504(2)	3,5(3)
H2(11)	550(2)	935(1)	700(2)	4,0(3)
H1(12)	622(2)	798(1)	772(2)	3,4(3)
H2(12)	650(2)	822(1)	550(2)	4,0(3)
H1(15)	240(2)	518(1)	523(3)	4,6(4)
H2(15)	111(2)	570(1)	481(2)	4,1(3)
H1(16)	192(2)	603(1)	186(3)	5,2(4)
H2(16)	301(2)	545(2)	227(3)	6,1(5)
H(17)	374(2)	748(1)	298(2)	3,6(3)
H1(18)	528(2)	565(1)	525(3)	5,6(4)
H2(18)	607(2)	634(1)	729(3)	4,5(4)
H3(18)	669(2)	654(1)	524(3)	5,1(4)
H1(3a)	-172(2)	1049(1)	856(3)	4,4(4)
H2(3a)	-146(2)	1153(1)	780(3)	5,5(4)
H3(3a)	-172(2)	1057(1)	624(3)	5,1(4)
H(O14)	348(2)	579(1)	815(3)	4,7(4)
H(O17)	476(2)	681(1)	82(3)	4,7(4)
H1'	175(4)	314(3)	866(5)	11,7(10)
H2'	120(4)	374(3)	736(6)	12,2(10)
H3'	135(4)	403(3)	958(6)	11,4(10)
H(O')	378(3)	409(2)	828(4)	8,7(7)

Примечания: 1) углеродный атом метоксигруппы обозначен как C(3a), нумерация остальных С-атомов совпадает с номенклатурной химической нумерацией; 2) номера в скобках для О- и Н-атомов совпадают с номерами связанных с ними С-атомов; 3) штрихами отмечены атомы сольватной молекулы метанола; 4) в скобках приведены стандартные отклонения; 5) для С- и О-атомов указаны эквивалентные изотропные тепловые параметры B_{eq} , вычисленные соответствующим образом из анизотропных параметров.

Молекулярная структура некоторых природных карденолидов и сердечных гликозидов изучена к настоящему времени методом рентгеноструктурного анализа (см., например, [4-9]). Для большинства из них характерна следующая конформация: кольца А, В, С имеют форму кресла, причем А, В и С, D сочленены по *цис*-типу, а кольца В и С — по *транс*-типу с Н-атомами при 8β и 9α . Как видим, хотя в исследованном нами соедине-

нии кольца *B* и *C* также сочленены по *транс*-типу, однако это сочленение (8α , 9β) противоположно *транс*-сочленению колец *B* и *C* (8β , 9α) в природных стероидах. Таким образом, сходство нашего синтезированного стероида с природными карденолидами заключается только в *цис*-сочленении колец *C* и *D* и наличии ОН-группы в 14β -положении. Этого, однако, оказалось достаточно, чтобы его деметилированное производное ((XXIII) в [1]) проявило способность ингибировать Na^+ , K^+ -АТФ-азу (см. таблицу в [1]).



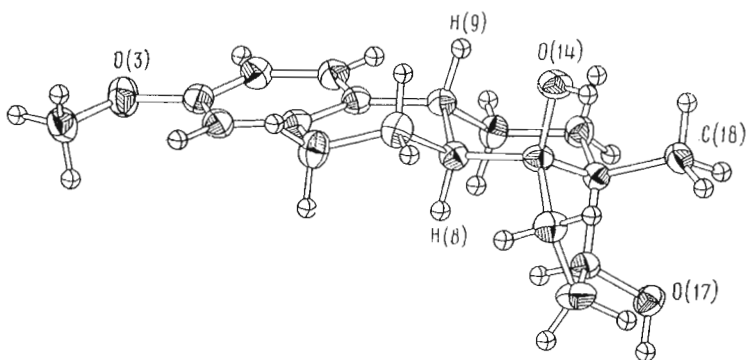


Рис. 2. Конформация молекулы 3-метокси-8 α ,9 β -эстра-1,3,5(10)-триен-14 β ,17 β -диола. Атомы O и C изображены вероятностными эллипсоидами тепловых колебаний с $p=35\%$

в водородных связях участвуют все имеющиеся в структуре OH-группы: две OH-группы стероидной молекулы и OH-группа молекулы метанола; при этом каждая OH-группа является одновременно донором и акцептором атома водорода. Указанными водородными связями молекулы стероида и метанола соединены в бесконечные цепочки, вытянутые вдоль кристаллографической оси c . Эти цепочки имеют вид лестницы, где мо-

Таблица 2

Водородные связи *

Атомы, участвующие в водородной связи	$d(O-H)$, Å	$d(H \cdots O)$, Å	$d(\cdots)$, Å	Угол (град.) O-H \cdots O
O(14)–H(O14)---O'	0,84(2)	1,98(2)	2,793(2)	162(2)
O(17)–H(O17)---O(14) ⁱ	0,87(2)	1,89(2)	2,741(1)	167(2)
O'–H(O')---O(17) ⁱⁱ	0,87(3)	1,98(3)	2,837(2)	166(3)

* Симметрические преобразования: (i) $x, y, z-1$; (ii) $1-x, 1-y, 1-z$.

лекулы метанола играют роль переключателей, а стероидные молекулы образуют два антипараллельных боковых тяжа.

Все другие короткие межмолекулярные контакты, отличные от водородных связей, близки к суммам соответствующих ван-дер-ваальсовых радиусов.

Экспериментальная часть

Бесцветные кристаллы сольвата *rac*-3-метокси-8 α ,9 β -эстра-1,3,5(10)-триен-14 β ,17 β -диола с метанолом (1:1) имеют следующие кристаллографические данные: брутто-формула $C_{18}H_{26}O_3 \cdot CH_3OH$, молекулярная масса 334,44, пространственная группа $P\bar{1}$, Z 2; a 9,258(2), b 14,715(2), c 6,910(2) Å, α 92,86(2), β 99,24(2), γ 106,62(1)°; V 885,8 Å³, $d_{\text{выч}}$ 1,25 г/см³, μ (Cu $K\alpha$) 6,5 см⁻¹.

Интенсивности рефлексов и параметры элементарной ячейки кристалла измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (Cu $K\alpha$ -излучение, λ 1,54178 Å; графитовый монохроматор). Измерение интенсивностей проведено (с обломка кристалла размерами $\approx 0,2 \times 0,3 \times 0,4$ мм³) методом $\omega/2\theta$ -сканирования в области углов рассеяния $2\theta: 6,3^\circ \leq 2\theta \leq 150^\circ$, в которой содержится 3664 независимых рефлекса; 3542 из них с $I > 2\sigma(I)$ рассматривались как наблюдаемые и были использованы во всех последующих вычислениях. При пересчете интенсивностей в модули структурных амплитуд $|F_o|$ учтены факторы Лорентца и поляризационный; поглощение не учитывалось.

Структура расшифрована комбинацией прямых и Фурье-методов. В промежуточном синтезе Фурье электронной плотности была выявлена сольватная молекула метанола.

Структура уточнена полноматричным методом наименьших квадратов (МНК). Все водородные атомы объективно выявлены в разностном синтезе Фурье электронной плотности. В МНК совместно уточняемыми параметрами (их общее число 338) были: координаты атомов, анизотропные и изотропные (для H-атомов) тепловые параметры, коэффициент приведения $|F_0|$ к абсолютной шкале и коэффициент $G=1,93(9) \cdot 10^{-4}$ изотропной вторичной экстинкции (см. формулу (1) и последующую в [3]). В МНК использовалась следующая весовая схема (w — веса рефлексов): $w=1$, если $|F_0| \leq C$, и $\sqrt{w}=C/|F_0|$, если $|F_0| > C$, где коэффициент $C=8,3$ был подобран таким, чтобы распределение средних величин $\langle w(\Delta F)^2 \rangle$, вычисленных по подвыборкам рефлексов в узких интервалах значений $|F_0|$ и $\sin \theta/\lambda$, почти не зависело от самих величин $|F_0|$ и $\sin \theta/\lambda$. В последнем цикле полноматричного МНК сдвиги всех уточняемых параметров были меньше половины их стандартных отклонений.

Конечные R -факторы, вычисленные по наблюдаемым рефлексам, равны: $R=4,69\%$ и $R_w=5,97\%$. В вычислениях использованы f -кривые атомного рассеяния, взятые из атомов O и C из [10] *, для H-атомов — из [11]. В заключительном разностном синтезе Фурье наибольшие положительные фоновые пики электронной плотности имели высоты меньше, чем $0,36 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$, и локализовались на серединах ковалентных связей.

Все необходимые расчеты выполнены на ЭВМ БЭСМ-6 по комплексу кристаллографических программ «Луч-77», составленному А. Н. Чехловым; рис. 2 вычерчен также на ЭВМ БЭСМ-6 по программе «ELLIDS» [12].

Авторы выражают глубокую благодарность члену-корреспонденту АН СССР И. В. Торгову за внимание и интерес к работе и А. С. Жданову (ИМБ АН СССР) за сбор рентгенодифракционных данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Плагонина А. В., Лайлиев А. О., Анапченко С. Н., Торгов И. В. Биоорг. химия, 1982, т. 8, № 4, с. 542–549.
2. Duax W. L., Norton D. A. Atlas of Steroid Structure. N. Y.: Plenum Press, 1975, v. 1.
3. Чехлов А. Н., Нонов С. П. Биоорг. химия, 1981, т. 7, № 3, с. 436–447.
4. Karle I. L., Karle J. Acta cryst. B., 1969, v. 25, № 3, p. 434–442.
5. Gilardi R. D., Flippen J. L. Acta cryst. B., 1973, v. 29, № 9, p. 1842–1848.
6. Przybylska M., Ahmed F. R. Acta cryst. B., 1979, v. 35, № 10, p. 2436–2440.
7. Rohrer D. C., Fullerton D. S. Acta cryst. B., 1980, v. 36, № 7, p. 1565–1568.
8. Go K., Kartha G., Chen J. P. Acta cryst. B., 1980, v. 36, № 8, p. 1811–1819.
9. Go K., Kartha G. Acta cryst. B., 1980, v. 36, № 12, p. 3034–3040.
10. International Tables for X-ray Crystallography. Birmingham: Kynoch Press, 1974, v. 4.
11. Stewart R. F., Davidson E. R., Simpson W. T. J. Chem. Phys., 1965, v. 42, № 9, p. 3175–3187.
12. Чехлов А. Н. Кристаллография, 1981, т. 26, № 3, с. 596–597.

Поступила в редакцию
13.VIII.1982

* В вычислениях для атомов O и C учитывались также аномально-дисперсионные поправки $\Delta f'$ и $\Delta f''$ к их f -кривым, взятые из [10].

STRUCTURE OF *rac*-3-METHOXY-8 α , 9 β -ESTRA-1,3,5(10)-
TRIENE-14 β , 17 β -DIOL

CHEKHLOV A. N., IONOV S. P., EGOROVA V. V., ANANCHENKO S. N.

*Institute of Physiologically Active Compounds, Academy
of Sciences of the USSR, Chernogolovka;
M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

The crystal and molecular structure of *rac*-3-methoxy-8 α ,9 β -estra-1,3,5(10)-triene-14 β ,17 β -diol: methanol (1:1) has been determined by single-crystal X-ray analysis as part of a study of 14 β -hydroxyestratriene steroids with potential cardiotonic activity. The crystal data are: C₁₉H₂₆O₃·CH₃OH, space group $P\bar{1}$, Z 2, a 9,258(2), b 14,715(2), c 6,910(2) Å, α 92,86(2), β 99,24(2), γ 106,62(1)°; V 885,8 Å³, d_{calc} 1,25 g·cm⁻³. The intensity data were measured on a computer-controlled, 4-circle diffractometer using CuK α radiation. The structure was solved by direct and Fourier methods, and it was refined by full-matrix least-squares methods with anisotropic thermal parameters for the O and C atoms and with isotropic ones for the H atoms. The final R -factors are $R=4,69\%$ and $R_w=5,97\%$ for 3542 observed reflections with $I>2\sigma(I)$. The steroid rings A , B , C and D have respectively planar, 7 β ,8 α -half chair, chair, and distorted 13 β -envelope conformations. Rings B and C are *trans*-fused, 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 interaction.