



УДК 547.92.07:541.63:548.737

СИНТЕЗ И РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ *rac*-3-МЕТОКСИ-18-МЕТИЛ-1,3,5(10),8,14-ЭСТРАПЕНТАЕН-17-ОНА И *rac*-3-МЕТОКСИ-18-МЕТИЛ-1,3,5(10)-ЭСТРАТРИЕН-17-ОНА

Чехлов А. Н., Ионов С. П.

Институт физиологически активных веществ Академии наук СССР, Черноголовка

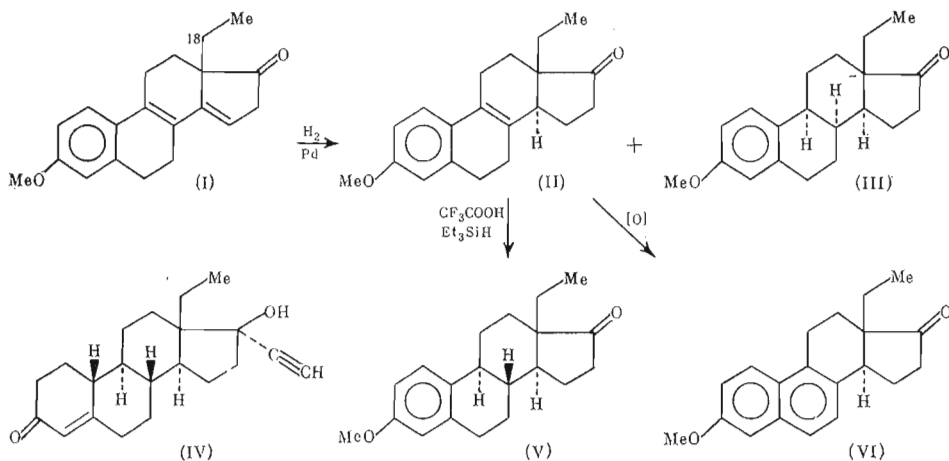
Додонов М. В., Ананченко С. Н.

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

Описываются синтез и рентгеноструктурное исследование 18-метилзамещенных эстрановых производных: *rac*-3-метокси-18-метил-1,3,5(10),8,14-эстрапентаен-17-она (I) и *rac*-3-метокси-18-метил-1,3,5(10)-эстратриен-17-она (V). Соединение (V) является ключевым продуктом в полном синтезе норгестрела – одного из самых эффективных контрацептивов.

18-Метилзамещенные стероидные соединения могут обладать повышенной физиологической активностью по сравнению с природными стероидами. Ярким примером является норгестрел, который в смеси с местранолом рекомендуется сейчас как один из эффективных контрацептивов [1]. В работе [2] было показано, что биологическая активность *d,l*-норгестрела в 9 раз выше, чем природного стероида прогестерона.

В настоящей работе описываются синтез и строение некоторых 18-метилзамещенных эстрановых производных. *rac*-3-Метокси-18-метил-1,3,5(10),8,14-эстрапентаен-17-он (I) путем селективного каталитического гидрирования превращали в *rac*-3-метокси-18-метил-1,3,5(10),8-эстратриен-17-он (II). Оказалось, что гидрирование соединения (I) протекает менее селективно, чем соответствующего 18-незамещенного аналога, давая тетраен (II) с выходом ~60%. Ионное восстановление 8(9)-двойной связи в стероиде (II) приводит к смеси *rac*-3-метокси-18-метил-1,3,5(10)-эстратриен-17-она (V) и *rac*-3-метокси-18-метил-1,3,5(10),6,8-эстрапентаен-17-она (VI), из которой кетон (V) выделен с выходом 43%. Соединение (II) очень неустойчиво и в процессе гидрирования, кристаллизации и даже при хранении легко дегидрируется, образуя соединение (VI). Кетон (V) является ключевым продуктом в полном синтезе *d,l*-норгестрела (IV). При наличии Me-заместителя при C18 реакция ионного гидрирования (II) → (V)



Координаты атомов ($\times 10^5$ для С и О, $\times 10^4$ для Н) в структуре (I)

Атом	x	y	z	Атом	x	y	z
C1	73848(5)	72396(9)	31070(18)	H1	7676(6)	7670(11)	2475(20)
C2	68976(6)	74101(10)	31667(19)	H2	6852(6)	7929(11)	2598(19)
C3	64681(5)	68244(10)	40372(17)	H31a	5397(7)	5732(14)	4460(23)
C3a	55450(7)	64329(17)	48677(27)	H32a	5271(8)	6725(14)	4470(23)
C4	65285(6)	60648(11)	48296(17)	H33a	5636(8)	6390(14)	6017(25)
C5	70197(5)	58948(9)	47727(14)	H4	6232(6)	5634(10)	5437(18)
C6	70893(6)	50977(12)	56999(18)	H61	6727(6)	4602(11)	5883(19)
C7	74775(5)	46860(9)	49409(17)	H62	7245(6)	5377(11)	6737(21)
C8	79941(4)	54521(8)	44327(14)	H71	7565(5)	4223(10)	5605(16)
C9	79785(5)	62884(8)	38850(15)	H72	7300(6)	4306(10)	4002(18)
C10	74597(5)	64823(8)	39050(15)	H111	8602(6)	7575(12)	3881(19)
C11	84767(5)	70244(11)	31656(22)	H112	8363(6)	7272(11)	2177(21)
C12	89445(6)	66565(12)	28218(20)	H121	9286(7)	7204(11)	2657(19)
C13	90269(5)	60624(9)	41631(16)	H122	8844(7)	6226(12)	1857(21)
C14	85008(5)	52521(9)	44461(14)	H15	8282(6)	3802(11)	4765(18)
C15	85755(6)	44190(10)	45883(14)	H161	9209(7)	4072(12)	3599(21)
C16	91595(6)	45040(12)	43303(22)	H162	9339(7)	4405(11)	5303(21)
C17	94174(6)	55257(12)	38078(17)	H181	8937(6)	6944(11)	5925(18)
C18	92289(6)	66933(12)	56014(21)	H182	9554(7)	7271(13)	5243(22)
C18a	93834(9)	62142(18)	69644(23)	H181a	9724(8)	6056(14)	6742(24)
O3	59999(4)	70459(8)	40369(14)	H182a	9095(9)	5593(15)	7220(26)
O17	98588(4)	58682(10)	32017(16)	H183a	9454(8)	6638(16)	7841(28)

Примечания: углеродный атом метоксигруппы обозначен как C3a, нумерация остальных С-атомов совпадает с номенклатурной химической нумерацией; номера при О- и Н-атомах соответствуют номерам связанных с ними С-атомов; в скобках приведены стандартные отклонения.

Таблица 2

Координаты атомов ($\times 10^4$ для С и О, $\times 10^3$ для Н) в структуре (V) *

Атом	x	y	z	Атом	x	y	z
C1	5423(1)	7369(3)	3460(4)	H1	567(1)	789(4)	272(5)
C2	4965(1)	7310(3)	2754(4)	H2	489(1)	792(4)	169(5)
C3	4629(1)	6430(3)	3747(4)	H31a	406(1)	820(4)	165(4)
C3a	4018(1)	7139(4)	1527(6)	H32a	367(1)	690(4)	137(4)
C4	4758(1)	5633(3)	5435(4)	H33a	420(1)	686(5)	40(6)
C5	5215(1)	5688(3)	6153(4)	H4	453(1)	515(4)	601(6)
C6	5324(1)	4832(4)	8029(5)	H61	520(1)	384(4)	798(5)
C7	5848(1)	4652(3)	8446(5)	H62	519(2)	549(6)	918(7)
C8	6106(1)	6237(3)	8046(4)	H71	599(1)	379(4)	773(5)
C9	6070(1)	6625(3)	5862(3)	H72	589(1)	436(4)	991(5)
C10	5562(1)	6584(3)	5142(3)	H8	595(1)	706(3)	875(4)
C11	6334(1)	8199(3)	5380(4)	H9	624(1)	574(3)	523(4)
C12	6851(1)	8163(4)	6026(4)	H111	633(1)	836(4)	403(5)
C13	6882(1)	7810(3)	8192(4)	H112	615(1)	908(4)	600(4)
C14	6625(1)	6205(3)	8609(4)	H121	701(1)	731(4)	523(6)
C15	6782(1)	5766(4)	10682(5)	H122	701(1)	911(5)	570(6)
C16	7306(1)	6232(5)	10670(5)	H14	676(1)	537(3)	779(4)
C17	7367(1)	7448(4)	9015(4)	H151	675(1)	467(4)	1089(4)
C18	6692(1)	9215(3)	9449(5)	H152	662(1)	644(5)	1163(5)
C18a	6878(1)	10865(4)	8881(7)	H161	741(1)	682(6)	4194(7)
O3	4166(1)	6288(3)	3197(3)	H162	749(2)	535(7)	1032(8)
O17	7740(1)	7973(4)	8474(4)	H181	635(1)	925(3)	940(4)
				H182	677(1)	895(5)	1074(6)
				H181a	723(1)	1092(4)	869(5)
				H182a	678(2)	1121(6)	745(9)
				H183a	680(2)	1164(6)	970(7)

* См. примечания к табл. 1.

протекает без затрагивания 17-кетогруппы, тогда как в случае эстрановых соединений 17-кетогруппа восстанавливается до гидроксильной группы [4, 3].

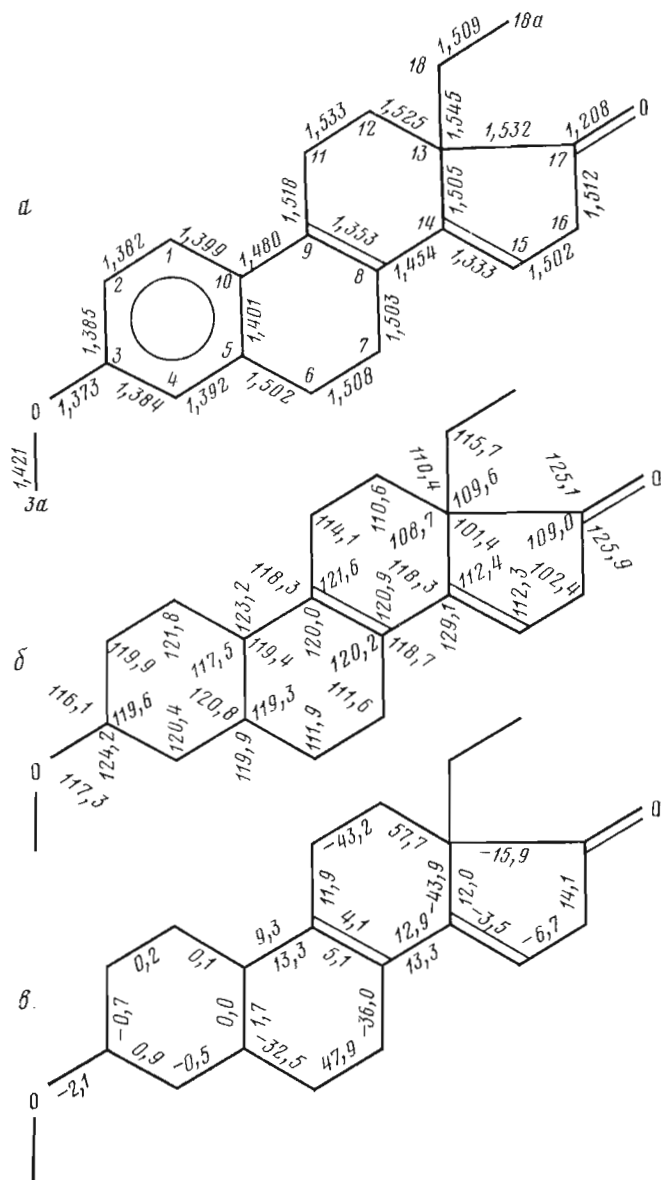


Рис. 1. Строение молекулы (I): *a* — длины связей, Å; *b* — валентные углы, град; *в* — торсионные углы, град; диапазоны стандартных отклонений соответственно равны: 0,002–0,003 Å, 0,11–0,15° и 0,14–0,23°. Валентные углы: C12–C13–C17=113,9° и C14–C13–C18=112,6°; торсионные углы: C12–C13–C17–O17=47,2°, C18–C13–C17–O17=–77,0°, C18a–C18–C13–C12=–173,8°, C18a–C18–C13–C14=64,4°

Чтобы понять структурный аспект вышеуказанного различия в реакционной способности 18-незамещенных и 18-метилзамещенных эстрановых производных, нами выполнено рентгенографическое исследование соединений (I) и (V). Соединение (II), к сожалению, не удалось изучить из-за его лабильности и трудности получения монокристаллов, пригодных для рентгеноструктурного анализа.

В результате рентгеноструктурного исследования (см. «Экспериментальная часть») получены позиционные параметры атомов для структур (I) и (V)* (табл. 1, 2). Длины и углы всех валентных связей между неводородными атомами и избранные торсионные углы приведены на рис. 1 и 2. Величины длин связей и валентных углов имеют обычные для стероидных

* Анизотропные и изотропные тепловые параметры атомов и списки измеренных и вычисленных модулей структурных амплитуд могут быть получены у авторов.

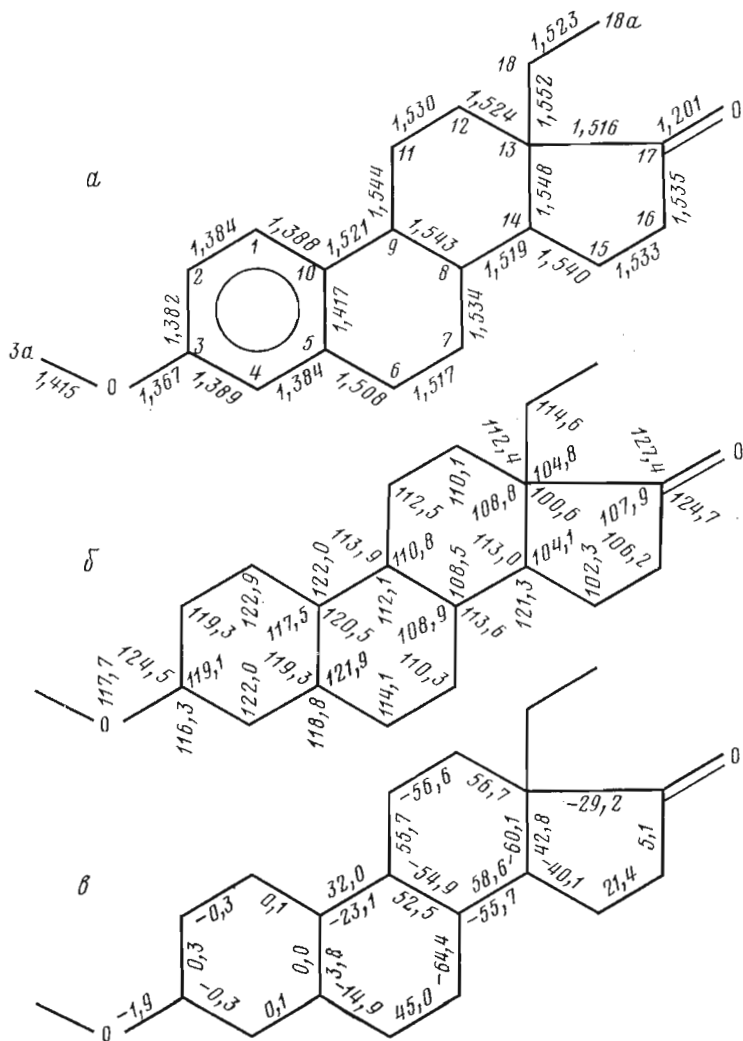


Рис. 2. Строение молекулы (V): *a* — длины связей, Å; *b* — валентные углы, град; *c* — торсионные углы, град; диапазоны стандартных отклонений соответственно равны: 0,003–0,005 Å, 0,2–0,3° и 0,3–0,5°. Валентные углы: C12–C13–C17=117,2° и C14–C13–C18=112,6°; торсионные углы: C12–C13–C17–O17=31,7°, C18–C13–C17–O17=–93,6°, C18a–C18–C13–C12=–47,7°, C18a–C18–C13–C14=–171,1°

структур значения [4]. В молекуле (I) углеродный атом C3a метокси-группы находится в *транс*-положении относительно связи C2–C3, тогда как в молекуле (V) он находится в *цис*-положении к этой связи. Распределение длин связей в ароматических кольцах A соответствует эффекту метокси-группы, впервые отмеченному в работе [5]. Конформация стероидных молекул показана на рис. 3. Кольца A — плоские в обеих структурах; кольца B имеют конформацию 6 β ,7 α -полукресла в молекуле (I) и 7 α ,8 β -полукресла в структуре (V). Конформация колец C — 12 α ,13 β -полукресло в молекуле (I) и обычное кресло — в структуре (V); пятичленные кольца D имеют конформацию 17 α -конверта (I) и 14 α -конверта (V).

Наибольший интерес представляет конформация этильной группы C18–C18a. В молекуле (I) атом C18a находится в *транс*-положении относительно связи C12–C13, тогда как в молекуле (V) он имеет *транс*-расположение относительно связи C13–C14, т. е. угол поворота Me-заместителя при C18 относительно связи C13–C18 в структурах (I) и (V) различается приблизительно на 120°. Насколько известно авторам, к настоящему времени рентгенографически исследовано только одно 18-метилзамещенное эстрановое соединение, а именно — 18-метилэстрадиол [6]; кроме того,

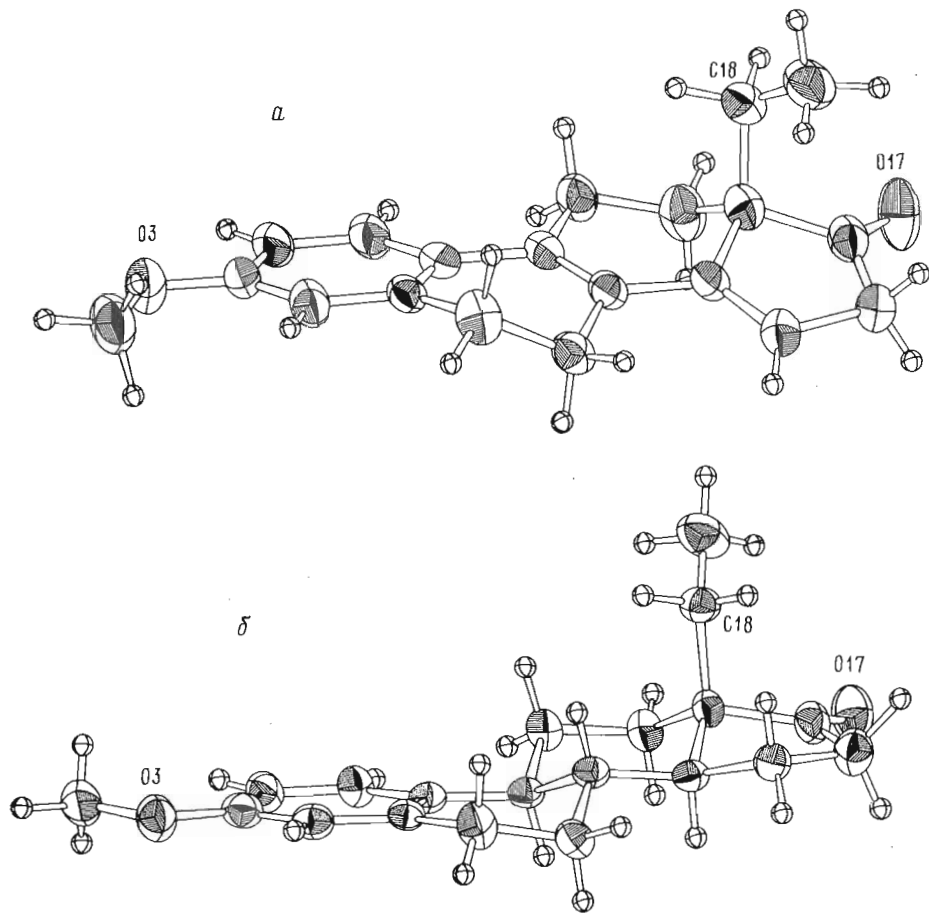


Рис. 3. Конформация молекул (I) (а) и (V) (б); атомы О и С изображены вероятностными эллипсоидами тепловых колебаний ($P=0,35$)

изучена структура нескольких 18-метилзамещенных прогестероновых производных [7–10], в том числе *d*-норгестрела [11]. Во всех изученных ранее структурах конформация этильной группы C18—C18а такая же, что и в молекуле (V), т. е. Me-заместитель при C18 повернут в сторону от стероидного ядра, как указано на рис. 3б. Конформация же этильной группы, какая она обнаружена в молекуле (I), ранее не была известна. В этой конформации Me-заместитель как бы нависает над пятичленным кольцом D в виде зонтика; при этом атом C18а имеет следующие расстояния до атомов кольца D: C18а...C14=3,142(2), C18а...C15=3,465(3), C18а...C16=3,331(3) и C18а...C17=2,941(3) Å. Как видим, эти расстояния меньше или значительно меньше суммы соответствующих ван-дер-ваальсовых радиусов. Таким образом, Me-заместитель при C18 в *транс*-положении относительно связи C12—C13 из-за своего экранирующего влияния может затруднить гидрирование 14,15-двойной связи и сделать невозможным восстановление 17-кетогруппы до OH-группы. Этим обстоятельством, вероятно, и объясняется различие в реакционной способности 18-незамещенных и 18-метилзамещенных эстроновых производных.

При сравнении структуры стероида (V) со структурой его известного аналога 3-метоксн-1,3,5(10)-эстратриен-17-она (структура (XI) в работе [12]) показано, что стероидные ядра этих обоих соединений имеют почти одинаковую геометрию. И наблюдаемое между ними небольшое различие не превосходит того, которое, например, имеет место в кристаллических структурах, содержащих две кристаллографически независимые стероидные молекулы одного и того же соединения.

Упаковка молекул в кристаллах исследованных соединений (I) и (V) определяется только ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями. Все короткие межмолекулярные контакты в обеих структурах близки к суммам соответствующих ван-дер-ваальсовых радиусов.

Экспериментальная часть

УФ-спектры записаны на приборе Spesord UV-VIS (ГДР).

rac-3-Метокси-18-метил-1,3,5(10),8,14-эстрапентаен-17-он (I). К кипящему раствору 0,05 г *p*-толуолсульфокислоты в 20 мл бензола добавили 0,5 г соответствующего секодикетона. Раствор перемешивали в колбе с обратным холодильником и водоотделителем до прекращения выделения воды. Затем колбу охладили и раствор перколюировали через силикагель. После упаривания бензола получено 0,36 г (72%) кристаллического продукта (I), т. пл. 74–75° С [13].

rac-3-Метокси-18-метил-1,3,5(10),8-эстратетраен-17-он (II). Раствор 0,5 г (I) в 30 мл абс. тетрагидрофурана гидрировали в присутствии 0,1 г 10% Pd/CaCO₃. Поглотился 1 моль H₂. Полученный после упаривания маслообразный продукт разделили хроматографически в системе гексан — эфир (7 : 3), в результате чего выделено 0,3 г (60%) продукта (II) с т. пл. 115–117° С и 0,1 г *rac*-3-метокси-18-метил-8 α -эстра-1,3,5(10)-триен-17-она (III): т. пл. 89–91° С, вещество не дает депрессии температуры плавления с заведомым образцом [13]. Соединение (II) неустойчиво при хранении, а при кристаллизации из MeOH частично переходит в *rac*-3-метокси-18-метил-1,3,5(10),6,8-эстрапентаен-17-он (VI): т. пл. 178–179° С; УФ (спирт): λ_1 265, λ_2 320 и λ_3 335 нм.

rac-3-Метокси-18-метил-1,3,5(10)-эстратриен-17-он (V). К раствору 0,2 г соединения (II) в 10 мл абс. бензола последовательно добавили 4 мл триэтилсилана и 3 мл трифторуксусной кислоты и оставили на 12 ч при 20° С. Затем раствор упарили, остаток растворили в эфире и промыли раствором соды. После отгонки растворителя из остатка многократной кристаллизацией из метанола выделено 0,086 г (43%) вещества (V), т. пл. 126–127° С [3].

Рентгеноструктурное исследование. Сиреневые кристаллы *rac*-3-метокси-18-метил-1,3,5(10),8,14-эстрапентаен-17-она (I) и бесцветные кристаллы 3-метокси-18-метил-1,3,5(10)-эстратриен-17-она (V) * имеют следующие кристаллографические данные: (I) C₂₀H₂₂O₂, молекулярный вес 294,4; пространственная группа *B*2/*b*, *Z* 8; *a* 26,106(6), *b* 14,974(3), *c* 8,684(2) Å, γ 110,24(2)°; *V* 3185 Å, *d*_{выч} 1,23 г/см³, μ (Cu *K* α) 5,7 см⁻¹; (V) C₂₀H₂₆O₂, молекулярный вес 298,4; пространственная группа *P*2₁2₁2, *Z* 4; *a* 28,289(5), *b* 8,329(4), *c* 6,892(1) Å; *V* 1624 Å³, *d*_{выч} 1,22 г/см³, μ (Cu *K* α) 5,6 см⁻¹.

Интенсивности рефлексов и параметры элементарных ячеек кристаллов измерены на автоматическом 4-кружном дифрактометре Egraf-Nonius CAD-4 (Cu *K* α -излучение, λ 1,54178 Å; графитовый монохроматор). Измерение интенсивностей проведено методом $\omega/2\theta$ -сканирования в области углов рассеяния 2 θ до 150°, в которой содержатся 3275 (I) и 1962 (V) независимых систематически непогашенных рефлексов; 2879 (I) и 1890 (V) из них с $I > 2\sigma(I)$ рассматривались как наблюдаемые и были использованы во всех последующих вычислениях. При пересчете интенсивностей в модули структурных амплитуд $|F_0|$ учтены факторы Лорентца и поляризационный; поглощение не учитывалось.

Структуры (I) и (V) расшифрованы прямыми методами и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов (МНК). Все водородные атомы объективно выявлены в разностных фурье-синтезах электронной плотности. В заключительном МНК уточняемыми параметрами были: координаты атомов, анизотропные и изотропные (для H-атомов) тепловые параметры, коэффициент приведения $|F_0|$ к абсолютной шкале и коэффи-

* При кристаллизации рацемического соединения (V) происходит его спонтанное расщепление на оптические антиподы — *d*- и *l*-монокристаллы, которых образуется равное количество.

цент G изотропной вторичной экстинкции (см. формулу (1) и последующую в работе [5]): $G\ 5,8(5) \cdot 10^{-6}$ (I) и $G\ 4,6(5) \cdot 10^{-5}$ (V). В МНК использовали следующие весовые схемы (w — веса рефлексов): для (I) $\sqrt{w} = |F_0|/C_1$, если $|F_0| < C_1$; $w=1$, если $C_1 \leq |F_0| \leq C_2$; $\sqrt{w} = C_2/|F_0|$, если $|F_0| > C_2$; для (V) $w=1$, если $|F_0| \leq C$; $\sqrt{w} = C/|F_0|$, если $|F_0| > C$, где коэффициенты $C_1=2,85$, $C_2=28,5$ и $C=9$ были подобраны такими, чтобы распределения средних величин $\langle w(\Delta F)^2 \rangle$, вычисленных по поднаборам рефлексов в узких интервалах значений $|F_0|$ и $\sin \theta/\lambda$, почти не зависели от самих величин $|F_0|$ и $\sin \theta/\lambda$. В последних циклах полноматричного МНК сдвиги всех уточняемых параметров были меньше половины их стандартных отклонений. Конечные R -факторы, вычисленные по наблюдаемым рефлексам, равны: $R\ 4,37\%$ и $R_w\ 4,96\%$ для (I); $R\ 5,19\%$ и $R_w\ 6,81\%$ для (V). В вычислениях использованы f -кривые, взятые для атомов O и C из работы [14], для атомов H — из работы [15]. В заключительных разностных синтесах Фурье наибольшие положительные фоновые пики электронной плотности имели высоты, меньшие, чем $0,19\ e\text{Å}^{-3}$ для (I) и $0,26\ e\text{Å}^{-3}$ для (V), и большинство из этих пиков локализовалось на серединах ковалентных связей.

Все необходимые расчеты выполнены на ЭВМ БЭСМ-6 по комплексу кристаллографических программ «Луч-77», составленному А. Н. Чехловым; рис. 3 вычерчен также на БЭСМ-6 по программе «ELLIDS» [16].

В заключение авторы выражают глубокую благодарность член-кор. АН СССР И. В. Торгову за внимание и интерес к работе и А. С. Жданову (ИМБ АН СССР) за сбор рентгенодифракционных данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Торгов И. В. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1982, № 2, с. 299—317.
2. Buzby G. C. Jr., Walk C. R., Smith H. J. Med. Chem., 1966, v. 9, p. 782—784.
3. Серебрякова Т. А., Чигурь Р. Н., Захарычев А. В., Анащенко С. Н., Торгов И. В. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1973, № 8, с. 1917.
4. Duax W. L., Norton D. A. Atlas of Steroid Structure. N. Y.: Plenum Press, 1975, v. 1.
5. Чехлов А. Н., Ионов С. П. Биоорг. химия, 1981, т. 7, № 3, с. 436—447.
6. Barrans Y., Courseille C., Busetta B., Precigoux G. Acta crystallogr., 1976, v. B32, № 4, p. 1296—1298.
7. Delettre J., Mornon J.-P., Lepicard G. Acta crystallogr., 1975, v. B31, № 2, p. 450—453.
8. Delettre J., Lepicard G., Mornon J.-P. Acta crystallogr., 1980, v. B36, № 6, p. 1505—1507.
9. Delettre J., Lepicard G., Surcouf E., Mornon J.-P. Acta crystallogr., 1981, v. B37, № 9, p. 1712—1715.
10. Mornon J.-P., Delettre J., Lepicard G. Acta crystallogr., 1982, v. B38, № 5, p. 1638—1641.
11. DeAngelis N. J., Doayne T. H., Grob R. L. Acta crystallogr., 1975, v. B31, № 8, p. 2040—2043.
12. Duax W. L., Rohrer D. C., Blessing R. H., Strong P. D., Segaloff A. Acta crystallogr., 1979, v. B35, № 11, p. 2656—2664.
13. Smith H., Hughes G. A., Douglas G. H., Wendt G. R., Buzby G. C., Edgren R. A., Fisher J., Foell T., Gadsby B., Hartley D., Herbst D., Jansen A. B. A., Ledig K., McLoughlin B. J., McMenamin J., Pattison T. W., Phillips P. C., Ress R., Siddall J., Siuda J., Smith L. L., Tokolics J., Watson D. H. P. J. Chem. Soc., 1964, № 11, p. 4472—4492.
14. International Tables for X-ray Crystallography. Birmingham: Kynoch Press, 1974, v. 4.
15. Stewart R. F., Davidson E. R., Simpson W. T. J. Chem. Phys., 1965, v. 42, № 9, p. 3175—3187.
16. Чехлов А. Н. Кристаллография, 1981, т. 26, № 3, p. 596—597.

Поступила в редакцию
5.1.1983

SYNTHESIS AND X-RAY STUDY OF *RAC*-3-METHOXY-18-METHYL-1,3,5(10),8,14-ESTRAPENTAEN-17-ONE AND *RAC*-3-METHOXY-18-METHYL-1,3,5(10)-ESTRATRIEN-17-ONE

CHEKHLOV A. N., IONOV S. P., DODONOV M. 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 synthesis and X-ray study of *rac*-3-methoxy-18-methyl-1,3,5(10),8,14-estrapentaen-17-one (I) and *rac*-3-methoxy-18-methyl-1,3,5(10)-estratrien-17-one (V) are described. The compound (V) is the key product in the total synthesis of *d,l*-norgestrel. The crystal data are: (I) $C_{26}H_{32}O_2$, space group R/b , Z 8, a 26, 106(6), b 14,974(3), c 8,684(2) Å, γ 110,24(2)°; (V) $C_{26}H_{32}O_2$, space group $P2_12_12_1$, Z 4, a 28,289(5), b 8,329(4), c 6,892(1) Å. The intensity data measured on a computer-controlled, 4-circle diffractometer using $Cu K\alpha$ radiation. The structures were solved by direct methods, and were 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: (I) R 4,37%, R_w 4,96%, and (V) R 5,19%, R_w 6,81% for 2879 (I) and 1890 (V) observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. The C18a-C18-C13-C14 torsion angles are 64,4 and 188,9° for the molecules (I) and (V), respectively. A marked difference in the steroid synthesis with 18-nonsubstituted and 18-methyl substituted estrane derivatives is explained by possible effect of the methyl group at the C18.