



УДК 577.175.6.088.52:548.737

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

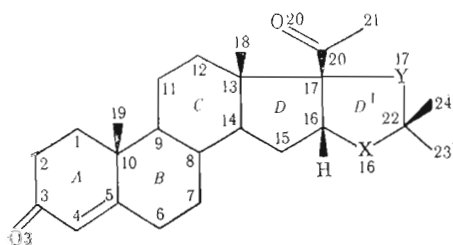
*Линдеман С. В., Антими М. Ю., Стручков Ю. Т.,
Турута А. М*., Камерницкий А. В.**

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

** Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Академии наук СССР, Москва*

Проведено рентгеноструктурное исследование прегн-5-ен-3 β -ол-20-он-[16 α ,17 α -*d*]-2',2'-диметилноксатиолана и -диоксалана, представителей серии Δ^5 -3 β -оксиналогов производных прогестерона с 16 α ,17 α -*цис*-конденсированным гетероциклом *D'*. Анализ структурных данных, полученных ранее для прегн-4-ен-3,20-дион-[16 α ,17 α -*d*]-2',2'-диметилноксатиолана, -диоксалана, -оксазолидина, -тиазолидина и их Δ^5 -3 β -оксиналогов, показал, что геометрические параметры их молекул не коррелируют с проявляемой гестагенной активностью. Наряду с этим рентгеноструктурные и расчетные данные свидетельствуют о возможности конформационных изменений в данных молекулах. По-видимому, биологическая активность в исследованном ряду соединений определяется геометрическими и энергетическими характеристиками продуктивного конформера, отличного от найденных в кристалле.

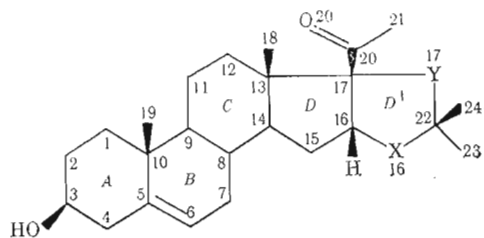
Для выявления связи между пространственным строением области цикла *D* молекул — аналогов прогестерона и их гестагенной активностью [1, 2] ранее нами было проведено рентгеноструктурное исследование прегн-4-ен-3,20-дион-[16 α ,17 α -*d*]-2',2'-диметилноксатиолана (I) и его диоксаланового (II), оксазолидинового (III) и тиазолидинового (IV) аналогов [3–6]:



- | | | | |
|--------|---------|--------|-----|
| (I): | X = O, | Y = S | [3] |
| (II): | X = O, | Y = O | [4] |
| (III): | X = O, | Y = NH | [5] |
| (IV): | X = NH, | Y = S | [6] |

Не меньший интерес представляет вопрос о связи гестагенной активности стероидов со строением циклов *A* и *B*. Известно, например, что такой активностью обладают лишь стероиды Δ^4 -3-кетостроения, а Δ^5 -3 β -оксипрегнаны, как правило, лишены ее. Остается неизвестным, обусловлено ли это непосредственно изменением строения циклов *A* и *B* или передачей этих изменений по каркасу молекулы на область цикла *D*. До сих пор не вполне ясна и роль тонких особенностей конформации цикла *D* и 17 β -ацетильной группы, поскольку обнаруженные в кристаллах соединений (I)–(IV) небольшие различия молекулярной геометрии не удалось непосредственно связать с количественными различиями гестагенной активности этих соединений. Возможно, что в этом случае определяющим фактором является конформационная гибкость цикла *D*, необходимая для подстройки молекулы к рецептору.

Нами было предпринято рентгеноструктурное исследование Δ^5 - β -оксианалогов (I)–(IV) – соединений (V)–(VIII) с идентичным строением области цикла D



(V): X = O, Y = S
 (VI): X = O, Y = O
 (VII): X = O, Y = NH [7]
 (VIII): X = NH, Y = S [6]

В кристалле соединения (VIII) были обнаружены два конформера, в одном из которых конформация циклов D и D' совпадала с найденной в кристалле соединения (IV), а в другом резко отличалась [6]. Подобные конформационные различия наблюдаются также и для соединений (III) и (VII) [7], однако эти различия менее выражены. Результаты рентгеноструктурного исследования двух остальных представителей этого ряда, (V) и (VI), изложены в настоящей статье.

Длины связей и валентные углы в молекулах (V) и (VI) (табл. 1 и 2) совпадают со средними значениями для Δ^5 -прегнанов [8], а также с найденными в аналогичных молекулах (I) и (II) [3, 4], за исключением расхождений, обусловленных различиями химической структуры соединений (V), (VI) и (I), (II). Конформация циклов A, B и C (торсионные углы приведены в табл. 3) также обычна для молекул этого ряда: фактически неискаженное $8\beta,9\alpha$ -полукресло для цикла B ($\Delta C_2^{8,9} = 0,7$ и $2,3^\circ$) и искаженное (с преобладанием зеркальной симметрии) кресло для циклов A и C ($\Delta C_s^3 = 2,4$ и $1,8^\circ$, $\Delta C_s^9 = 2,5$ и $4,2^\circ$).

Наибольший интерес представляет сопоставление конформации циклов D, D' и 17 β -ацетильной группы в молекулах (V) и (VI) и их аналогах (I) и (II). Конформация цикла D в молекулах (I) и (V) представляет собой 14 α -кошверт, причем в молекуле (V) в отличие от молекулы (I) искажения фактически отсутствуют ($\Delta C_s^{14} = 0,9$ и $7,7^\circ$ соответственно).

Таблица 1

Длины связей d в структурах (V) и (VI)

Связь	d , Å		Связь	d , Å	
	(V)	(VI)		(V)	(VI)
O3–C3	1,440 (9)	1,435 (5)	C8–C14	1,514 (9)	1,508 (5)
O3–HO	0,69 (8)	0,95 (3)	C9–C10	1,554 (9)	1,526 (5)
O16–C16	1,438 (8)	1,432 (5)	C9–C11	1,536 (9)	1,535 (5)
O16–C22	1,425 (9)	1,406 (6)	C10–C19	1,530 (10)	1,537 (6)
O20–C20	1,197 (10)	1,186 (7)	C11–C12	1,524 (10)	1,530 (6)
S–C17	1,834 (7)	–	C12–C13	1,539 (10)	1,526 (6)
S–C22	1,870 (8)	–	C13–C14	1,553 (9)	1,540 (5)
O17–C17	–	1,426 (5)	C13–C17	1,566 (9)	1,532 (5)
O17–C22	–	1,434 (5)	C13–C18	1,537 (10)	1,533 (6)
C1–C2	1,531 (10)	1,528 (6)	C14–C15	1,527 (10)	1,528 (6)
C1–C10	1,523 (10)	1,539 (7)	C15–C16	1,505 (10)	1,507 (6)
C2–C3	1,499 (12)	1,496 (6)	C16–C17	1,598 (10)	1,542 (6)
C3–C4	1,518 (10)	1,490 (7)	C17–C20	1,510 (11)	1,517 (5)
C4–C5	1,509 (10)	1,489 (5)	C20–C21	1,500 (12)	1,494 (7)
C5–C6	1,329 (10)	1,326 (6)	C22–C23	1,486 (13)	1,480 (6)
C5–C10	1,543 (10)	1,517 (5)	C22–C24	1,513 (13)	1,516 (7)
C6–C7	1,507 (10)	1,482 (5)	O _s –C _s *	1,423 (13)	–
C7–C8	1,512 (9)	1,530 (5)	O _s –H _s *	1,08 (7)	–
C8–C9	1,556 (9)	1,548 (6)			

* Длины связей в сольватной молекуле метанола.

Валентные углы ω в структурах (V) и (VI)

Угол	ω , град		Угол	ω , град		Угол	ω , град	
	(V)	(VI)		(V)	(VI)		(V)	(VI)
C3-O3-NO	119(2)	106(2)	C1-C10-C9	108,0(5)	108,6(3)	S-C17-C16	103,7(4)	—
C16-O16-C22	112,6(6)	109,4(3)	C1-C10-C19	111,2(6)	109,0(3)	O17-C17-C16	—	103,6(3)
C17-S-C22	92,5(3)	—	C5-C10-C9	109,5(5)	110,8(3)	S-C17-C20	107,1(5)	—
C17-O17-C22	—	108,3(3)	C9-C10-C19	107,6(5)	108,3(3)	O17-C17-C20	—	109,5(3)
C2-C1-C10	114,5(6)	115,3(4)	C9-C10-C19	112,2(5)	112,1(3)	C13-C17-C16	104,4(5)	105,5(3)
C1-C2-C3	110,7(6)	109,4(4)	C9-C11-C12	114,4(6)	115,1(3)	C13-C17-C20	116,0(6)	113,3(3)
O3-C3-C2	108,9(6)	108,5(3)	C11-C12-C13	110,4(6)	111,2(3)	C16-C17-C20	111,6(6)	114,6(3)
O3-C3-C4	112,1(6)	112,5(3)	C12-C13-C14	106,5(5)	106,5(3)	O20-C20-C17	123,5(8)	122,1(4)
C2-C3-C4	109,6(6)	110,3(4)	C12-C13-C17	116,7(6)	116,8(3)	O20-C20-C21	117,7(8)	120,0(4)
C3-C4-C5	111,3(6)	111,7(4)	C12-C13-C18	112,3(6)	110,6(3)	C17-C20-C21	118,8(7)	117,9(4)
C4-C5-C6	120,5(6)	120,5(4)	C14-C13-C17	101,0(5)	101,2(3)	S-C22-O16	101,8(5)	—
C4-C5-C10	115,5(6)	116,7(3)	C14-C13-C18	112,0(6)	111,9(3)	O17-C22-O16	—	104,4(3)
C6-C5-C10	124,0(6)	122,8(4)	C17-C13-C18	107,9(6)	109,5(3)	S-C22-C23	—	—
C5-C6-C7	123,9(6)	124,7(4)	C8-C14-C13	115,2(5)	114,3(3)	O17-C22-C23	114,7(6)	—
C6-C7-C8	113,8(6)	113,1(3)	C8-C14-C15	119,5(5)	119,4(3)	S-C22-C24	—	112,3(4)
C7-C8-C9	110,0(5)	109,0(3)	C13-C14-C15	102,8(5)	103,1(3)	O17-C22-C24	108,2(6)	—
C7-C8-C14	110,9(5)	111,0(3)	C14-C15-C16	103,0(5)	103,0(3)	O16-C22-C23	—	107,1(4)
C9-C8-C14	108,9(5)	109,8(3)	O16-C16-C15	107,6(6)	108,7(3)	O16-C22-C24	113,6(7)	109,9(4)
C8-C9-C10	113,3(5)	112,1(3)	O16-C16-C17	106,5(5)	104,6(3)	C23-C22-C24	107,6(7)	108,9(4)
C8-C9-C11	111,1(5)	111,6(3)	C15-C16-C17	106,2(5)	107,2(3)	Cs-Os-Hs*	113,3(7)	113,7(4)
C10-C9-C11	113,4(5)	113,9(3)	S-C17-C13	113,5(5)	—	—	115(4)	—
C1-C10-C5	108,2(6)	107,9(3)	O17-C17-C13	—	109,7(3)	—	—	—

* Валентный угол в сольватной молекуле метанола.

Эндоциклические торсионные углы φ в структурах (V) и (VI)

Цикл	Угол	φ , град		Цикл	Угол	φ , град	
		(V)	(VI)			(V)	(VI)
A	C1-C2-C3-C4	58,6(8)	58,6(5)	C	C11-C12-C13-C14	57,0(7)	56,7(4)
	C2-C3-C4-C5	-57,1(8)	-57,8(5)		C12-C13-C14-C8	-60,7(8)	-62,1(4)
	C3-C4-C5-C10	53,7(8)	53,2(5)		C13-C14-C8-C9	57,4(7)	58,3(4)
	C4-C5-C10-C1	-48,5(8)	-46,2(5)		C14-C8-C9-C11	-50,1(7)	-48,4(4)
	C5-C10-C1-C2	49,7(8)	47,6(4)		D	C13-C14-C15-C16	-46,2(8)
C10-C1-C2-C3	-57,3(8)	-55,8(5)	C14-C15-C16-C17	28,0(7)		21,4(4)	
B	C5-C6-C7-C8	14,4(8)	15,1(4)	C15-C16-C17-C13		-0,1(7)	5,9(4)
	C6-C7-C8-C9	-42,5(7)	-43,3(4)	C16-C17-C13-C14		-27,2(7)	-30,4(4)
	C7-C8-C9-C10	59,2(7)	60,7(4)	C17-C13-C14-C15		45,3(8)	44,1(4)
	C8-C9-C10-C5	-43,5(7)	-46,2(4)	D'	C16-C17-Y17-C22	-19,3(7)	-23,1(4)
	C9-C10-C5-C6	14,2(8)	16,5(4)		C17-Y17-C22-O16	36,9(7)	32,0(4)
C10-C5-C6-C7	0,5(8)	-0,7(4)	Y17-C22-O16-C16		-45,9(6)	-27,9(4)	
C	C8-C9-C11-C12	52,4(7)	48,0(4)	C22-O16-C16-C17	33,3(8)	13,7(4)	
	C9-C11-C12-C13	-56,8(7)	-53,4(4)	O16-C16-C17-Y17	-2,7(5)	5,8(3)	

* Для соединения (V) $Y=S$, для соединения (VI) $Y=O$.

В молекулах (VI) и (II) конформация цикла *D* одинакова (14α -конверт, $\Delta C_s^{14} = 6,8^\circ$). Цикл *D'* в (V) и (I) имеет конформацию $C22\beta$ -конверта (выход атома C22 из средней плоскости остальных четырех атомов цикла 0,667(9) и 0,625 Å), хотя различие соответственных торсионных углов достигает $7,7^\circ$. В циклах *D* и *D'* молекул (VI) и (II) различие торсионных углов не столь велико (до 3°), но из-за его систематического характера конформация цикла *D'* в молекуле (VI) оказывается промежуточной между $C22\beta$ -конвертом и $O17\alpha$, $C22\beta$ -полукреслом ($\Delta C_s^{22} = 7,3^\circ$, $\Delta C_2^{O17, C22} = 6,5^\circ$) в отличие от слабо искаженного $C22\beta$ -конверта молекулы (II) ($\Delta C_s^{22} = 3,7^\circ$, $\Delta C_2^{O17, C22} = 11,6^\circ$). Ориентация 17β -ацетильной группы в молекулах (V) и (VI) фактически совпадает с найденной в молекулах (I) и (II): торсионный угол $\tau = [C16-C17-C20-O20]$ составляет $-4,6(8)$ и $-5,9(3)^\circ$ в молекулах (V) и (I) и $-29,0(5)$ и $-26,6(5)^\circ$ в молекулах (VI) и (II).

Анализ упаковки молекул (V) и (VI) показывает, что, хотя в их кристаллах в отличие от кристаллов (I) и (II) и образуются водородные связи, они слабо затрагивают область циклов *D* и *D'* этих молекул. Так, в кристалле соединения (V) образуются цепи ... (V)... MeOH... (V)... MeOH... вдоль оси *x* с участием только OH-группы молекул (V) и сольватных молекул метанола (расстояния O...O равны 2,787(8) и 2,721(9) Å для связей, в которых донором H являются OH-группы молекул (V) и MeOH соответственно). В кристалле соединения (VI) атом O16 цикла *D'* участвует в образовании H-связи с OH-группой соседней молекулы (цепочки молекул направлены вдоль оси *y*); однако эта связь, по-видимому, недостаточно сильная (расстояния O...O и O...H составляют 3,040(4) и 2,21(3) Å соответственно, а угол O-H...O равен $145(3)^\circ$), чтобы повлиять на конформацию цикла. Таким образом, обнаруженное отличие конформации циклов *D* и *D'* в молекулах (V) и (VI) по сравнению с молекулами (I) и (II) оказалось сравнительно небольшим скорее всего из-за незначительности различий их окружения в кристалле. О незначительности внутримолекулярной индукции стереохимических изменений в циклах *A* и *B* на циклы *D* и *D'* свидетельствует то, что конформация цикла *C*, связывающего эти части молекул, в структурах (I)–(VIII) не претерпевает существенных изменений. Кроме того, конформационные изменения

Координаты ($\times 10^4$, для $N \times 10^3$) и тепловые параметры $B_{\text{изо}}^{\text{жв}}$ (Å^2)
(для атомов N приводятся значения $B_{\text{изо}}$) атомов структуры (V)

Атом	x	y	z	$B_{\text{изо}}^{\text{жв}}$	Атом	x	y	z	$B_{\text{жв}}^{\text{жв}}$ $B_{\text{изо}}$
S	7857(3)	5087(2)	7488(1)	5,37(5)	C13	8823(9)	4667(5)	6474(3)	3,8(2)
O3	9542(8)	-1959(5)	5517(3)	6,1(2)	C14	7173(9)	3935(5)	6360(2)	3,4(2)
O16	4698(7)	5162(4)	7074(2)	5,5(2)	C15	5652(9)	4727(6)	6249(2)	4,4(2)
O20	7939(9)	7374(4)	6674(2)	6,6(2)	C16	5831(10)	5519(6)	6668(2)	4,2(2)
C1	10 727(11)	610(5)	6151(3)	4,5(2)	C17	7925(10)	5506(5)	6830(3)	4,0(2)
C2	11 011(11)	-459(6)	5890(3)	5,0(2)	C18	9495(11)	5251(6)	6004(3)	4,9(2)
C3	9219(12)	-944(6)	5749(3)	4,8(2)	C19	10 750(10)	1792(6)	5390(3)	4,8(2)
C4	8187(10)	-192(6)	5407(3)	4,6(2)	C20	8742(11)	6606(7)	6819(3)	5,4(3)
C5	7915(11)	877(5)	5651(2)	3,7(2)	C21	10 669(13)	6752(7)	6931(4)	8,6(4)
C6	6261(10)	1297(6)	5687(3)	3,9(2)	C22	5401(11)	5454(7)	7552(3)	5,7(3)
C7	5872(9)	2364(5)	5919(2)	3,6(2)	C23	5170(12)	6599(7)	7671(3)	6,5(3)
C8	7548(9)	3043(5)	5993(2)	3,2(2)	C24	4548(16)	4727(9)	7938(4)	9,1(4)
C9	9140(9)	2353(5)	6198(2)	3,2(2)	HO	877(10)	-218(7)	542(3)	5,0
C10	9660(9)	1419(5)	5845(2)	3,5(2)	O _s	11 127(8)	-2108(5)	4598(2)	6,7(2)
C11	10 771(9)	3046(5)	6349(3)	4,3(2)	C _s	9669(15)	-2544(9)	4314(4)	8,2(4)
C12	10 304(10)	3953(6)	6705(3)	4,4(2)	H _s	1085(9)	-202(5)	499(3)	5,0

* Атомы сольватной молекулы метанола.

в цикле D' , как правило, больше, чем в цикле D , хотя в случае внутримолекулярной индукции должно было бы наблюдаться обратное. Незначительность внутримолекулярной индукции конформационных изменений установлена и нашими конформационными расчетами прогестерона и его аналогов методом молекулярной механики [6].

Исследование ряда гестагенных препаратов на основе соединений (I)–(IV) и их Δ^5 - 3β -оксианалогов (V)–(VIII) позволяет сделать некоторые выводы о конформационных характеристиках области циклов D и D' в этих молекулах.

1. Наиболее гибким участком молекул (I)–(VIII) оказывается гетероцикл D' , предпочтительная конформация которого (C22 β -конверт) достаточно легко искажается под действием окружения до конформации Y17 α , C22 β -полукресла (в (VI) и (VII)), что соответствует небольшому (до +10°) скручиванию вокруг связи C16–C17. Действительно, по данным расчета методом молекулярной механики [6], эти конформации относятся к одному, достаточно пологому минимуму потенциальной энергии, т. е. наблюдаемые изменения происходят в рамках одного конформера. Для цикла D' расчет предсказывает существование второго минимума потенциальной энергии, соответствующего скручиванию вокруг связи C16–C17 на +30°. Действительно, в кристалле соединения (VIII) обнаружено сосуществование двух конформеров, соответствующих разным минимумам потенциальной энергии [6].

2. Конформация цикла D диктуется циклом D' (точнее, скручиванием вокруг связи C16–C17) и мало зависит от строения и конформации циклов A и B . В большинстве исследованных соединений конформация цикла D близка к 14 α -конверту и ее искажения не заходят дальше формы, промежуточной между 14 α -конвертом и 13 β ,14 α -полукреслом. И только при максимальном скручивании вокруг связи C16–C17 в молекуле (VIII) конформация цикла D становится более характерной для производных прогестерона, а именно промежуточной между 13 β -конвертом и 13 β ,14 α -полукреслом.

3. Ориентация 17 β -ацетильной группы в молекулах (I), (V) и (IV), (VIII) с серосодержащим гетероциклом D' близка к скошенной ($\tau \approx -25^\circ$), а в остальных изученных нами молекулах — к заслоненной ($\tau \approx -5^\circ$) относительно связи C17–C20 (заслонение связей C20–O20 и C16–C17). Однако это заметное различие не находит прямого проявления в биологической активности. В соответствии с результатами расчета потенциальной кривой вращения 17 β -ацетильной группы вокруг связи C17–C20 [6] значения угла τ лишь незначительно изменяются при переходе от Δ^4 -к Δ^5 -производным (различие не превышает 4,5°). По тем же данным, изменение конформации цикла D' должно существенно влиять на положение и относительную энергию возможных ротамеров. И хотя ориентация ацетильной группы в молекулах (I)–(VIII) соответствует только одному из них, в соединении (VIII) для конформера с максимальным скручиванием вокруг связи C16–C17 действительно обнаружено изменение угла τ на $\sim 10^\circ$ относительно значений, найденных в соединении (IV) и другом конформере соединения (VIII).

Таким образом, нами показано, что в исследованных стероидах-аналогах прогестерона циклы D и D' обладают заметной конформационной гибкостью. Поэтому к поиску корреляции структура — биологическая активность на основании кристаллоструктурных данных о геометрии этих циклов следует относиться с большой осторожностью, особенно в случае небольших различий их геометрии в кристалле. Напротив, ориентация 17 β -ацетильной группы менее подвержена влиянию поля кристалла, однако эта ориентация не коррелирует с проявляемой гестагенной активностью.

Поскольку получено экспериментальное подтверждение изменения конформации в данном ряду соединений, мы предполагаем, что гестагенная активность соединений (I)–(IV) определяется не строением наблюдаемого в кристалле (и в данном ряду соединений, по-видимому, наиболее энергетически выгодного) конформера, а геометрическими и энергетическими

Координаты ($\times 10^4$, для $\text{H} \times 10^3$) и тепловые параметры $B_{\text{изо}}^{\text{ЭКВ}} (A^2)$
(для атомов H приводятся $B_{\text{изо}}$) атомов структуры (VI)

АТОМ	x	y	z	$B_{\text{изо}}^{\text{ЭКВ}}$	АТОМ	x	y	z	$B_{\text{изо}}^{\text{ЭКВ}}$
O3	551 (2)	5000	4146 (2)	6,8 (1)	C12	5572 (3)	3447 (7)	8543 (3)	3,6 (1)
O16	8513 (2)	217 (5)	7712 (2)	4,9 (1)	C13	6044 (3)	1192 (7)	8482 (2)	3,1 (1)
O17	7876 (2)	2790 (5)	8589 (2)	4,0 (1)	C14	5957 (3)	665 (7)	7417 (2)	2,9 (1)
O20	7672 (3)	-1335 (6)	10 165 (2)	6,8 (1)	C15	6691 (3)	-1323 (7)	7412 (3)	3,8 (1)
C1	2613 (3)	5189 (8)	6373 (3)	4,6 (1)	C16	7677 (3)	-815 (7)	8159 (3)	4,0 (1)
C2	1508 (3)	5532 (9)	5715 (3)	5,1 (2)	C17	7298 (3)	914 (7)	8813 (3)	3,6 (1)
C3	1580 (3)	4584 (8)	4762 (3)	4,8 (2)	C18	5399 (3)	-420 (8)	9000 (3)	4,5 (1)
C4	1842 (3)	2253 (8)	4854 (3)	4,7 (2)	C19	2234 (3)	1618 (8)	7061 (3)	4,6 (2)
C5	2902 (3)	1853 (7)	5508 (2)	3,4 (1)	C20	7590 (3)	441 (9)	9866 (3)	4,9 (2)
C6	3695 (3)	647 (8)	5235 (3)	3,9 (1)	C21	7711 (4)	2296 (11)	10 537 (3)	6,9 (2)
C7	4773 (3)	133 (7)	5833 (3)	3,8 (1)	C22	8839 (3)	2137 (9)	8193 (3)	4,5 (2)
C8	4781 (3)	625 (7)	6886 (2)	3,0 (1)	C23	9817 (4)	1744 (11)	8931 (3)	7,0 (2)
C9	4217 (3)	2823 (7)	6979 (2)	3,0 (1)	C24	9038 (4)	3824 (10)	7472 (4)	7,7 (2)
C10	3006 (3)	2845 (7)	6490 (3)	3,5 (1)	H0	65 (3)	452 (6)	353 (2)	5,0
C14	4377 (3)	3591 (7)	8014 (3)	4,0 (1)					

ческими характеристиками какого-то другого возможного конформера, реализующегося при образовании комплекса с рецептором.

Экспериментальная часть

Кристаллы соединения (V) в виде сольвата с одной молекулой метанола удалось получить только при очень медленном испарении растворителя. Кристаллы ромбические a 7,3463(7), b 12,592(1), c 26,686(2) Å, V 2468,5(6) Å³, пространственная группа $P2_12_12_1$, M_r 436,6, $d_{\text{выч}}$ 1,179 г/см³, Z 4 (C₂₄H₃₆O₃S·MeOH). Параметры ячейки и интенсивности отражений измерены при 20°С на четырехкружном автоматическом дифрактометре Hilger—Watts (λ CuK α , графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $\theta_{\text{макс}}$ 66°).

Монокристалл соединения (VI) получен методом зонной плавки (т. пл. 198—202°С, скорость роста 0,5 мм/ч) в тонкостенном пирексовом капилляре толщиной 0,5 мм. Кристаллы моноклинные, a 12,137(7), b 6,238(3), c 14,25(1) Å, β 98,90(5)°, V 1066(2) Å³, пространственная группа $P2_1$, M_r 388,6, $d_{\text{выч}}$ 1,214 г/см³, Z 2 (C₂₄H₃₆O₄). Параметры ячейки и интенсивности отражений измерены при 20°С на четырехкружном автоматическом дифрактометре Syntex $P2_1$ (λ MoK α , графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $\theta_{\text{макс}}$ 24°).

Обе структуры расшифрованы прямым методом (программа MULTAN) и уточнены методом наименьших квадратов (МНК) в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы Н гидроксильных групп локализованы в разностном синтезе Фурье, и их позиционные параметры уточнены МНК. Положения остальных атомов Н рассчитывали геометрически (атомы Н метильных групп заданы в скрещенной конформации относительно связей С—С или С—О) после каждого цикла МНК, но не уточняли. Всем атомам водорода присвоено фиксированное значение температурного параметра $B_{\text{изв}}$ 5 Å². Окончательные значения факторов расходимости: R 0,050 (R_w 0,054) по 1488 отражениям с $I \geq 2\sigma$ для структуры (V) и R 0,045 (R_w 0,032) по 1407 отражениям с $I \geq 2,5\sigma$ для структуры (VI).

Координаты и температурные параметры атомов представлены в табл. 4 и 5. Все расчеты проведены на ЭВМ Eclipse S/200 по программам INEXTL [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Войшвилло П. Е., Волькенштейн Ю. Б., Ганина И. В., Грицина Г. И., Истомина З. И., Камерницкий А. В., Карева А. Д., Леонтьев И. Г., Поселнов А. И., Терехина А. И., Турута А. М. Хим.-фармацевт. журн., 1976, т. 10, № 6, с. 41—46.
2. Терехина А. И., Камерницкий А. В., Турута А. М., Фадеева Т. М., Ангилова Л. А., Грицина Г. И. Хим.-фармацевт. журн., 1982, т. 16, № 2, с. 180—183.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Lindeman S. V., Timofeeva T. V., Shklover V. E., Struchkov Yu. T., Turuta A. M., Kamernitzky A. V. Steroids, 1985, in press.
7. Линдeman С. В., Шкловер В. Е., Стручков Ю. Т., Весела И. В., Камерницкий А. В. Биоорг. химия, 1983, т. 9, № 10, с. 1412—1415.
8. Daub W. L., Norton D. A. Atlas of steroid structure. N. Y.: IFI/Plenum, 1975, v. 1.
9. Герт Р. Г., Яновский А. И., Стручков Ю. Т. Кристаллография, 1983, т. 28, № 5, с. 1029—1030.

Поступила в редакцию
1.X.1984

THE MOLECULAR AND CRYSTAL STRUCTURE OF PREGN-5-ENE-3 β -OL-20-ONE-
[16 α ,17 α -*d*]-2',2'-DIMETHYLOXATHIOLANE AND -DIOXALANE

LINDEMAN S. V., ANTIPIN M. Yu., STRUCHKOV Yu. T., TURUTA A. M.*,
KAMERNITZKY A. V.*

A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds;

** N. D. Zelinski Institute of Organic Chemistry, Academy of Sciences
of the USSR, Moscow*

An X-ray study has been carried out of pregn-5-en-3 β -ol-20-on-[16 α , 17 α -*d*]-2', 2'-dimethyloxathiolane (I) and -dioxalane (II), two Δ^5 -3 β -hydroxyanalogues of progesterone derivatives with a 16, 17-*cis*-fused *D'*-heterocycle. The analysis of structural data for pregn-4-en-3, 20-dion-[16 α , 17 α -*d*]-2', 2'-dimethyloxathiolane, -dioxalane, -oxazolidine, -thiazolidine, and their Δ^5 -3 β -hydroxyanalogues (including I and II) has revealed no correlation between geometrical parameters of the molecules and their gestagenic activity. Conformational calculations and X-ray data indicate, however, that some significant conformational variations in the above molecules are possible. One can therefore assume that a conformer differing from that found in crystal may be efficient in binding with receptor and hence the gestagenic activity should be determined by geometrical and energetic characteristics of that conformer.