



УДК 547.92:541.63

## МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА МОНОГИДРАТА 21-АЦЕТАТА ПРЕГН-4-ЕН-17 $\alpha$ , 21-ДИОЛА-3,20-ДИОНА

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

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

*Петропавлов Н. Н.*

*Институт биологической физики Академии наук СССР,  
Пуцзино*

Методами рентгеноструктурного анализа установлена молекулярная и кристаллическая структура моногидрата 21-ацетата прегн-4-ен-17  $\alpha$ , 21-диола-3, 20-диола (ацетата вещества S-Рейхштейна)  $C_{23}H_{32}O_5 \cdot H_2O$ , являющегося представителем кортикостероидов. Рассмотрены конформационные параметры молекул и их упаковка в кристалле. Проведено сравнение исследованной структуры со строением ацетата кортизона  $C_{23}H_{30}O_6$ .

Природные кортикостероиды и их синтетические аналоги обладают высокой биологической активностью и находят применение в качестве лекарственных препаратов. Механизм биологического действия стероидов обусловлен прямым взаимодействием активных молекул с рецепторами [1]. Эффективность взаимодействия определяется конформационными параметрами стероидных молекул [2].

Достоверная и точная информация о строении молекул может быть получена методами рентгеноструктурного анализа монокристаллов.

Предлагаемая работа посвящена установлению молекулярной и кристаллической структур моногидрата 21-ацетата прегн-4-ен-17 $\alpha$ , 21-диола-3,20-диола: общепринятое название — моногидрат ацетата вещества S-Рейхштейна (АВСР), которое служит исходным продуктом в процессе получения гидрокортизона — препарата, обладающего высокой клинической эффективностью при ряде заболеваний [3]. В работах [4–6] исследовано образование псевдополиморфных кристаллических модификаций стероидов, содержащих молекулы различных растворителей, термическая стабильность, растворимость и другие свойства этих соединений. Относительно АВСР в работе [6] сделан вывод о невозможности получения кристаллогидратов этого вещества. Прямой метод структурного определения позволил нам не только установить наличие молекул воды в монокристаллах АВСР, но и достоверно зафиксировать систему межмолекулярных водородных связей, в которые вовлечена эта вода.

Строение молекулы АВСР в проекции на плоскость, наименее уклоняющуюся от атомов стероидного ядра, представлено на рис. 1. Основные

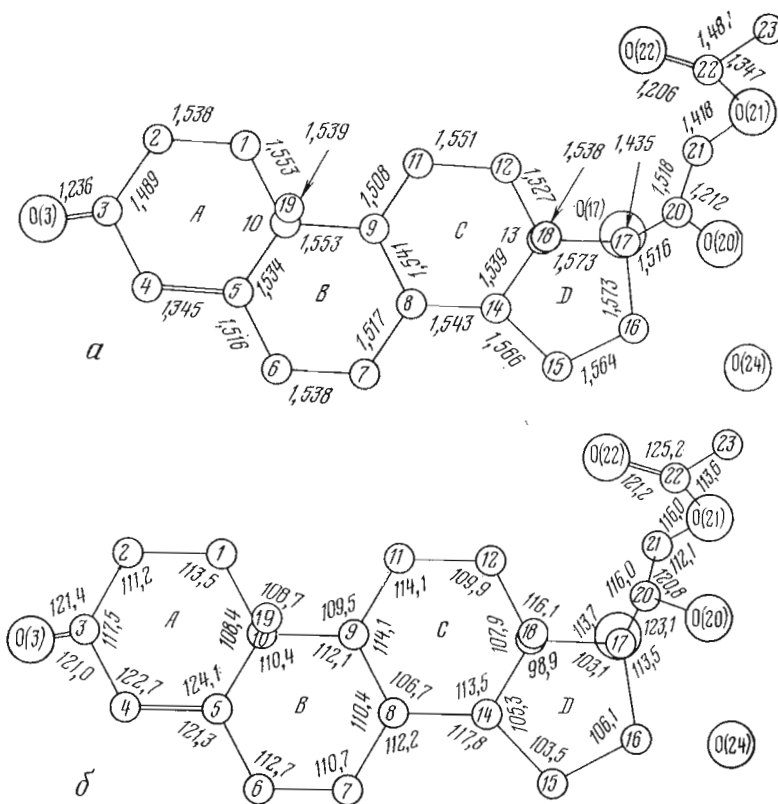


Рис. 1. Проекция молекулы АВСР на плоскость стероидного ядра с указанием (а) межатомных расстояний в Å и (б) валентных углов в градусах

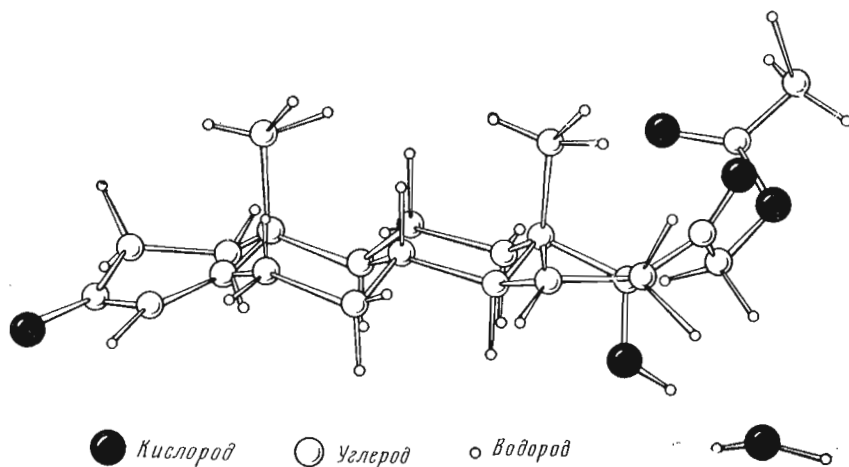


Рис. 2. Проекция молекулы АВСР на плоскость *ab* элементарной ячейки кристалла

черты конформации и характер гофрировки остова молекулы видны на рис. 2, который представляет собой проекцию молекулы на плоскость *ab* элементарной ячейки кристалла. Имеет место характерный для стероидов общий изгиб тетрациклического скелета молекулы, причем выпуклой является ее  $\beta$ -сторона. Об этом изгибе свидетельствуют выходы атомов С(1),

Внутрициклические торсионные углы молекулы  $C_{23}H_{32}O_5$ 

Атомы, определяющие торсионные углы	Углы, град	Атомы, определяющие торсионные углы	Углы, град
C(10)–C(1)–C(2)–C(3)	–55,1	C(8)–C(9)–C(11)–C(12)	49,5
C(1)–C(2)–C(3)–C(4)	32,1	C(9)–C(11)–C(12)–C(13)	–54,1
C(2)–C(3)–C(4)–C(5)	–2,1	C(11)–C(12)–C(13)–C(14)	58,1
C(3)–C(4)–C(5)–C(10)	–6,6	C(12)–C(13)–C(14)–C(8)	–62,0
C(4)–C(5)–C(10)–C(1)	–15,5	C(13)–C(14)–C(8)–C(9)	56,0
C(10)–C(5)–C(6)–C(7)	–50,2	C(14)–C(8)–C(9)–C(11)	–48,4
C(5)–C(6)–C(7)–C(8)	54,1	C(12)–C(13)–C(14)–C(8)	–62,0
C(6)–C(7)–C(8)–C(9)	–57,7	C(13)–C(14)–C(15)–C(16)	–30,2
C(7)–C(8)–C(9)–C(10)	58,1	C(14)–C(15)–C(16)–C(17)	1,3
C(8)–C(9)–C(10)–C(5)	–52,5	C(15)–C(16)–C(17)–C(13)	29,6
C(9)–C(10)–C(5)–C(6)	48,8	C(16)–C(17)–C(13)–C(14)	–44,3
C(7)–C(8)–C(9)–C(10)	58,1		

Таблица 2

Параметры асимметрии циклов стероидного ядра

Циклы	Основной элемент псевдосимметрии	Второй по значимости элемент псевдосимметрии	Элемент псевдосимметрии, ортогональный основному
<i>A</i>	$\Delta C_s^1 = 11,4^\circ$	$\Delta C_2^{1, 2} = 13,4^\circ$	$\Delta C_2^{2, 3} = 74,0^\circ$
<i>B</i>	$\Delta C_s^5 = 1,2^\circ$	$\Delta C_2^{5, 10} = 3,2^\circ$	$\Delta C_2^{6, 7} = 8,4^\circ$
<i>C</i>	$\Delta C_s^9 = 2,6^\circ$	$\Delta C_2^{9, 11} = 4,3^\circ$	$\Delta C_2^{8, 14} = 11,5^\circ$
<i>D</i>	$\Delta C_s^{13} = 2,7^\circ$	$\Delta C_2^{13, 14} = 29,2^\circ$	–

C(2), C(3) и C(4) цикла *A* в одну сторону от плоскости, проведенной методом наименьших квадратов через атомы, из которых построены циклы *B*, *C* и *D*. Количественно эти выходы составляют  $-0,41$ ;  $-0,34$ ;  $-0,91$ ;  $-0,77$  Å. Более детально изгиб молекулы характеризует набор двугранных углов [8], которые образуют между собой пары плоскостей, наименее уклоняющихся от следующих четверок атомов: плоскость *A* определяется атомами C(1), C(2), C(4), C(5); плоскость *AB* – C(1), C(10), C(5), C(6); плоскость *B* – C(6), C(7), C(10), C(9); плоскость *BC* – C(7), C(8), C(9), C(11); плоскость *C* – C(11), C(12), C(8), C(14); плоскость *CD* – C(12), C(13), C(14), C(15) и плоскость *D* – C(13), C(17), C(15), C(16). В молекуле ABCP эти углы равны:  $A/AB = 154^\circ$ ;  $AB/B = 128^\circ$ ;  $B/BC = 131^\circ$ ;  $BC/C = 131^\circ$ ;  $C/CD = 132^\circ$ ;  $CD/D = 136^\circ$ . Если сравнить эти величины с соответствующими параметрами молекулы ацетата кортизона (АК)  $C_{23}H_{30}O_6$  – 21-ацетат прегн-4-ен-17 $\alpha$ , 21-диол-3,11,20-триона [7], то можно фиксировать практическое равенство пяти первых углов ( $154, 127, 133, 129, 130^\circ$ ) и отличие на  $12^\circ$  угла *CD/D* ( $148^\circ$ ). Это различие может быть обусловлено двумя из трех межмолекулярных водородных связей, которые имеют место в кристаллах ABCP: O(17) – H(17) ... O(24) 2,73 Å и O(24) – H(246) ... O(20) 2,98 Å. Третья водородная связь O(24) – H(24a) ... O(3) 2,84 Å затрагивает противоположный конец молекулы.

Еще одной общей конформационной характеристикой кортикостероидов является скручивающая деформация молекул относительно ее продольной оси. Количественно это скручивание выражается величиной псевдоторсионного угла: угла разворота скрецающихся прямых C(10) – C(19) и C(13) – C(18). В нашем случае он равен  $+2,2^\circ$ . В молекуле АК [7] атом C(11) соединен двойной связью с атомом O(11), наличие которого создает определенные пространственные затруднения (расстояние

C(19) ... O(11) равно 3,05 Å [8]). Можно думать, что именно это обстоятельство меняет знак скручивающей деформации молекулы АК и делает ее равной  $-2,5^\circ$  [8]. Параметры конформации отдельных циклов стероидных молекул систематизированы в работах [1, 8]. Дальнейшее описание молекулы АВСР дано в соответствии с рекомендациями этих работ. Гексациклы стероидов могут быть типа кресла, полукресла, ванны, полуванны и иметь *twist*-конформацию. В атласе по стероидным структурам [8] для решения вопроса о конформации молекул рекомендуется по ее торсионным углам вычислять параметры, которые характеризуют отклонение реальной молекулы от соответствующих идеальных форм. Например, идеальное кресло обладает симметрией  $\bar{3}m$ , ванна — симметрией  $2mm$  и т. д. В табл. 1 и 2 сведены торсионные углы и значения параметров асимметрии циклов *A*, *B*, *C* и *D* молекулы АВСР. В табл. 2 через  $\Delta C_s^i$  обозначено среднеквадратичное отклонение торсионных углов гексацикла от углов в цикле с зеркальной плоскостью симметрии, проходящей через атом C(*i*) и противоположащий ему в кольце атом; через  $\Delta C_2^{i,j}$  — аналогичное отклонение от углов в цикле, который характеризуется осью симметрии 2, проходящей через середину связи C(*i*)—C(*j*). В том случае, когда в гексацикле присутствует какой-либо элемент симметрии, значение соответствующего параметра асимметрии равно нулю. Анализ параметров асимметрии (табл. 2) показывает, что в молекуле АВСР циклы *B* и *C* имеют конформации кресел, кольцо *A* — искаженная полуванна, а пятичленный цикл *D*—13β-конверт. Во всех четырех циклах молекулы АВСР преобладает зеркальная симметрия, тогда как у АК [8] в цикле *B* доминирует поворотная симметрия, а в кольце *C* перевес зеркальной симметрии над поворотной составляет всего  $0,3^\circ$  (в молекуле АВСР —  $1,7^\circ$ ). Выявленные различия в строении молекул обусловлены замещением атомов Н(11а) и Н(11б) в АВСР на атом О(11) АК. Сочленения циклов в АВСР и АК одинакового типа, но их количественные характеристики несколько различаются: *AB* — квази-транс  $J=64,3^\circ$  ( $65,2^\circ$ ); *BC* — транс  $T_2=106,5^\circ$  ( $108,8^\circ$ ); *CD* — транс  $T_3=108,4^\circ$  ( $111,1^\circ$ ), где в скобках даны параметры молекулы АК.

Атомная группировка C(17), C(20), O(20), C(21), входящая в 17β-боксовую цепь молекулы, определяет плоскость, которая образует угол в  $57,3^\circ$  с наименее уклоняющейся от атомов C(5) — C(17) плоскостью. Атомы ацетатной группы O(21), C(22), O(22), C(23) также лежат в одной плоскости, которая почти ортогональна ( $96,1^\circ$ ) плоскости, определяемой атомами C(17), C(20), O(20), C(21). Разворот двойной связи C(20)=O(20) относительно C(13)—C(17) характеризуется торсионным углом C(13)—C(17)—C(20)—O(20) и равен  $92,9^\circ$ , что заметно отличается от соответствующего угла ( $84,7^\circ$ ) в молекуле АК. Эта разница в углах может быть отнесена за счет водородной связи O(24)—H(24а) ... O(20) в молекуле АВСР. Торсионный угол C(21)—O(21)—C(22)—O(22), который характеризует взаимный поворот связей C(22)=O(22) и C(21)—O(21), равен  $-2,2^\circ$ , а угол C(20)—C(21)—O(21)—C(22) достигает  $-99,9^\circ$ .

Упаковка молекул АВСР и воды в кристалле показана на рис. 3. Шахматный закон расположения молекул сочетается с их разворотами на  $180^\circ$  и соответствующими переносами на половины трансляций в соответствии с симметрией федоровской группы  $P2_12_12_1$ . Отмечавшиеся выше водородные связи указаны на рис. 3 штриховыми линиями. Другие кратчайшие межмолекулярные контакты не выходят из допустимых пределов [10]: O(21) ... O(24)=3,22 Å; O(17) ... C(4)=3,43 Å, O(21) ... O(3)=3,50 Å и т. д.

### Экспериментальная часть

Монокристаллы моногидрата АВСР получены кристаллизацией при комнатной температуре из раствора в метаноле. Кристаллы бесцветны, прозрачны и имеют призматический габитус. При комнатной температуре они

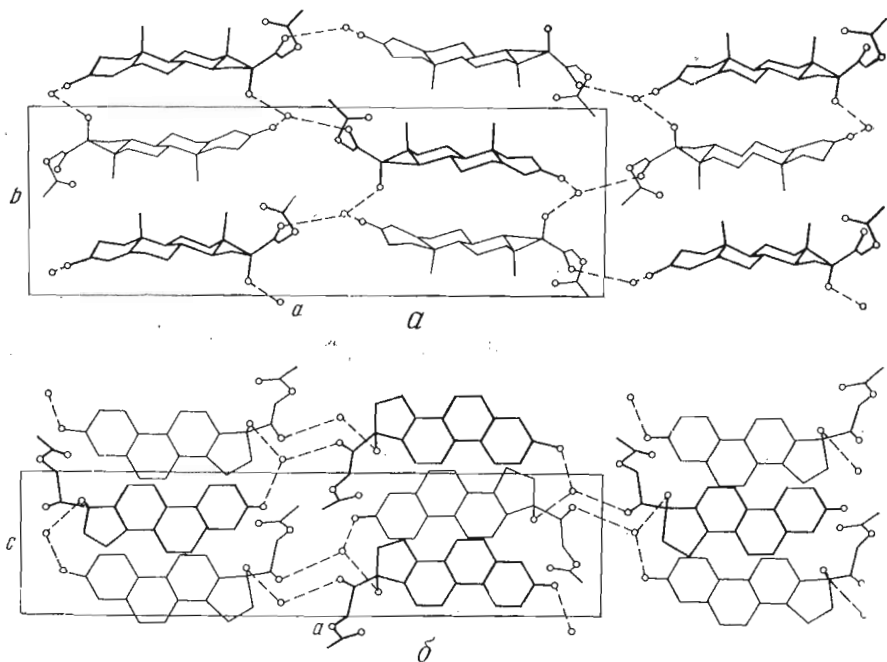


Рис. 3. Упаковка молекул АВСР в кристалле в проекциях (а) на плоскость  $ab$  и (б)  $ac$  элементарной ячейки кристалла

нестабильны и полностью разрушаются через 10–15 сут. Можно думать, что нестабильность связана с потерей кристаллизационной воды. Механическая прочность кристаллов весьма низкая, что исключало возможность придания исследуемому образцу оптимальной для рентгеноструктурного анализа сферической формы.

Исследованные образцы характеризуются следующими кристаллографическими параметрами:  $C_{23}H_{32}O_5 \cdot H_2O$ ;  $a$  30,737,  $b$  9,783,  $c$  7,534 Å,  $V$  2265,5 Å<sup>3</sup>; пространственная группа  $P2_12_12_1$ ;  $F(000)$  880;  $M$  406,5;  $\mu(Mo K_{\alpha})$  0,92 см<sup>-1</sup>,  $Z$  4,  $d_{\text{выч}}$  1,20 г·см<sup>-3</sup>.

Набор экспериментальных интенсивностей дифракционных отражений получен от монокристалла с естественной огранкой и линейными размерами от 0,1 до 0,4 мм в автоматическом четырехкружном дифрактометре фирмы Hilger Watts. Измерения проводились на Мо-излучении с графитовым монохроматором. В независимой области обратного пространства зарегистрировано 1703 отражения с  $|F^2| \geq \sigma_{|F^2|}$ . Симметрия дифракционной картины и анализ закономерных погасаний рефлексов позволили однозначно фиксировать ромбическую группу симметрии  $P2_12_12_1$ .

Определение структуры выполнено прямыми методами по комплексу программ «Рентген» [11]. Среди нормированных структурных амплитуд были отобраны 245 сильнейших с  $|E| \geq 1,29$ , которые позволили образовать 4800 структурных произведений. Из вычисленных 1024 вариантов фаз по известным критериям [11] были отобраны восемь наиболее вероятных, по которым строились  $E$ -синтезы. Модель структуры удалось установить с помощью процедуры уточнения фаз структурных амплитуд [12], примененной к варианту фаз (исходный  $R$  54,8%), который давал  $E$ -синтез с наиболее приемлемыми межатомными расстояниями. Пять итераций уточнения фаз привели к разделению элементарной плотности, на котором 29 сильнейших пиков отвечали положению атомов в молекулах АВСР и воды. Фактор расходимости на этом этапе упал до  $R$  22%.

Модель структуры уточнялась по массиву из 1559 независимых экспериментальных структур амплитуд с  $|F^2| \geq 3\sigma_{|F^2|}$  по комплексу программ «Кристалл» [13]. Уточнение 29 неводородных атомов структуры в ани-

Координаты базисных атомов структуры  $C_{23}H_{32}O_5 \cdot H_2O$   
 В скобках даны стандартные отклонения

Атомы	(x/a) · 10 <sup>4</sup>	(y/b) · 10 <sup>4</sup>	(z/c) · 10 <sup>4</sup>	Атомы	(x/a) · 10 <sup>4</sup>	(y/b) · 10 <sup>4</sup>	(z/c) · 10 <sup>4</sup>
C(1)	1792(2)	2637(6)	9508(7)	H(26)	1158(11)	1497(38)	9379(47)
C(2)	1293(2)	2525(6)	9469(7)	H(4)	1222(12)	4024(37)	5334(46)
C(3)	1105(2)	3357(6)	8001(7)	H(6a)	2000(13)	1900(50)	3600(61)
C(4)	1362(1)	3504(6)	6395(7)	H(6b)	1817(10)	3353(34)	3590(42)
C(5)	1761(2)	2958(5)	6214(7)	H(7a)	2620(9)	3254(33)	3336(42)
C(6)	1898(2)	2331(6)	4430(7)	H(7b)	2500(14)	4440(41)	5175(55)
C(7)	2464(2)	3420(6)	4540(7)	H(8)	2706(9)	1658(31)	5660(39)
C(8)	2713(2)	2617(5)	5931(6)	H(9)	2490(9)	3769(30)	7951(39)
C(9)	2491(2)	2754(4)	7757(6)	H(11a)	2744(9)	1158(34)	9159(41)
C(10)	2011(1)	2255(5)	7719(6)	H(11b)	2643(13)	2277(45)	409(56)
C(11)	2749(2)	2153(5)	9272(6)	H(12a)	3350(13)	2240(47)	330(59)
C(12)	3231(1)	2616(5)	9325(6)	H(12b)	3232(9)	3724(33)	9443(41)
C(13)	3448(1)	2327(5)	7540(7)	H(14)	3184(13)	4223(50)	6467(60)
C(14)	3190(1)	3093(5)	6098(7)	H(15a)	3343(17)	3654(71)	3342(83)
C(15)	3482(2)	3033(6)	4396(6)	H(15b)	3435(11)	2237(38)	3620(48)
C(16)	3955(2)	2997(6)	5160(7)	H(16a)	4120(10)	2104(34)	4930(43)
C(17)	3907(1)	3002(5)	7238(7)	H(16b)	4215(20)	3835(69)	4737(73)
C(18)	3480(2)	784(5)	7169(7)	H(17)	4120(15)	4830(51)	7486(67)
C(19)	1982(1)	669(5)	7436(7)	H(18a)	3208(12)	408(40)	7179(53)
C(20)	4274(1)	2271(5)	8189(7)	H(18b)	3641(10)	313(33)	8098(44)
C(21)	4372(2)	2757(6)	61(7)	H(18c)	3708(13)	719(48)	632(62)
C(22)	4449(2)	728(6)	1689(8)	H(19a)	2280(17)	359(65)	6704(82)
C(23)	246(2)	169(8)	7711(11)	H(19b)	1685(12)	446(39)	7290(52)
O(3)	7407(1)	3880(4)	8127(6)	H(19c)	2128(13)	151(42)	8518(56)
O(17)	3888(1)	4384(3)	7872(5)	H(21a)	4569(11)	3632(41)	980(47)
O(20)	4473(1)	1324(5)	7543(6)	H(21b)	4072(11)	3045(39)	70(50)
O(21)	4646(1)	1836(5)	992(6)	H(23a)	60(14)	4681(44)	6897(57)
O(22)	4066(1)	525(5)	1479(6)	H(23b)	350(16)	1180(62)	8236(72)
O(24)	398(1)	4291(5)	1592(6)	H(23c)	342(15)	500(55)	6329(68)
H(1a)	1897(14)	3442(48)	9961(53)	H(24a)	560(18)	4201(60)	670(81)
H(1b)	1935(10)	1963(33)	612(43)	H(24b)	111(21)	4502(74)	185(95)
H(2a)	1160(11)	2824(36)	630(49)				

зотропном приближении их тепловых колебаний снизило  $R$ -фактор до 10,7%. Построенный на этом этапе разностный синтез электронной плотности выявил 28 из 34 базисных атомов H. Остальные водороды были размещены с учетом кристаллохимических соображений. Заключительное уточнение неводородных атомов с учетом атомов H привело к весовому фактору расходимости  $R_w=6,8\%$ . Попытка уточнения положений и параметров теплового движения водородных атомов к успеху не привела. Всем атомам H был приписан усредненный параметр теплового движения с  $B=4 \text{ \AA}^2$ . Заключительные значения координат базисных атомов структуры сведены в табл. 3, где в скобках указаны соответствующие стандартные отклонения.

Авторы весьма признательны В. И. Андрианову, Т. А. Шибановой и Л. А. Мурадян за консультации при использовании комплексов программ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Romers C., Altona C., Jacobs H. I. C., De Graff R. A. G. (1974) in: Terpenoids and Steroids, 4, 531–583.
2. Duax W. L., Weeks C. M., Rohrer D. C. (1976) in: Topics in stereochemistry, 9, 271–383.
3. Большая медицинская энциклопедия (1959) т. 13, с. 1103, М.
4. Kuhnert-Brandstätter M., Grimm H. (1967) Sci. Pharm., 35, 287–297.
5. Kuhnert-Brandstätter M., Grimm H. (1968) Mikrochim. acta, 115–126.
6. Kuhnert-Brandstätter M., Grimm H. (1968) Mikrochim. acta, 127–139.

7. Declercq I. P., Germain G., Van Meerssche M. (1972) *Cryst. Struct. Comm.*, **1**, 59–62.
8. Duax W. L., Norton D. A. (1975) *Atlas of steroid structure*, vol. 1, Plenum Press, N. Y.
9. Roberts P. J., Coppola J. C., Isaacs N. W., Kennard O. (1972) *J. C. S. Perkin II*, 774–781.
10. Китайгородский А. И. (1971) Молекулярные кристаллы, с. 18, «Наука», М.
11. Андрианов В. И., Сафина З. Ш., Тарнопольский Б. Л. (1974) *Ж. структ. химии*, **15**, 911–916.
12. Буквецкая Л. В., Шишова Т. Г., Андрианов В. И., Симонов В. И. (1977) *Кристаллография*, **22**, 494–497.
13. Мурадян Л. А., Симонов В. И. (1973) *Кристаллография*, **18**, 75–80.

Поступила в редакцию  
26.II.1979

После доработки  
2.IV.1979

## THE MOLECULAR AND CRYSTAL STRUCTURE OF 21-ACETATE PREGN-4-EN-17 $\alpha$ ' 21-DIOL-3,20-DIONE MONOHYDRATE

TSEIKINSKY V. M., RYBAKOV V. B., SIMONOV V. I., PETROPAVLOV N. N.

*A. V. Shubnikov Institute of Crystallography, Academy of Sciences  
of the USSR, Moscow; Institute of Biological Physics, Academy  
of Sciences of the USSR, Pushchino*

The molecular and crystal structure of 21-acetate pregn-4-en-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-dione monohydrate is determined by X-ray structure analysis. This compound  $C_{23}H_{32}O_5 \cdot H_2O$  is a representative of corticosteroids. The conformational parameters of the molecules and their packing in a crystal are considered. The structure under investigation is compared with the structure of cortisone acetate  $C_{23}H_{30}O_6$ .

---