



УДК 547.92:541.63

МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА  
ПРЕГН-1,4-ДИЕН-17 $\alpha$ ,21-ДИОЛА-3,11,20-ТРИОНА*Цейкинский В. М., Симонов В. И.**Институт кристаллографии им. А. В. Шубникова  
Академии наук СССР, Москва**Рыбаков В. В., Петропавлов Н. Н.**Институт биологической физики Академии наук СССР, Пущино*

Методами рентгеноструктурного анализа установлена молекулярная и кристаллическая структура прегн-1,4-диен-17 $\alpha$ ,21-диола-3,11,20-триона (преднизона)  $C_{21}H_{26}O_5$ , являющегося представителем кортикостероидов. Рассмотрены конформационные параметры молекулы и упаковка молекул в кристалле. Сопоставлено строение преднизона и его аналога — кортизона  $C_{21}H_{28}O_5$ .

Кортикостероид прегн-1,4-диен-17 $\alpha$ ,21-диол-3,11,20-трион  $C_{21}H_{26}O_5$  (преднизон) является синтетическим аналогом кортизона. По химическому составу молекула преднизона отличается от молекулы кортизона отсутствием двух атомов водорода в положениях 1 и 2, что и объясняет одно из многочисленных наименований преднизона — дегидрокортизон. Как и кортизон, преднизон используется в качестве лекарственного препарата. По биологическому воздействию эти препараты близки, но противовоспалительная терапевтическая эффективность преднизона превосходит кортизон в 3–5 раз [1].

Существенно различная активность близких по химическому составу соединений определяет необходимость исследования их конформационных параметров с высокой точностью [2]. Структурное определение кортизона  $C_{21}H_{28}O_5$  выполнено в работе [3], а его конформационный анализ дан в работе [4].

Предлагаемая работа посвящена установлению молекулярной и кристаллической структур прегн-1,4-диен-17 $\alpha$ ,21-диола-3,11,20-триона  $C_{21}H_{26}O_5$ , наиболее употребительное название которого — преднизон.

Строение молекулы преднизона в проекции на плоскость, наименее уклоняющуюся от атомов стероидных циклов *B*, *C* и *D*, представлено на рис. 1. На рис. 2 дана проекция молекулы на плоскость  $y+2z=0$ , которая наиболее удобна для демонстрации общих черт конформации и характера гофрировки стероидного ядра молекулы; тетрациклический скелет молекулы имеет характерный изгиб в  $\beta$ -область. Об этом изгибе свидетельствуют выходы атомов *C*(1), *C*(2), *C*(3), *C*(4), *C*(5) цикла *A* в одну сторону от средней плоскости, проведенной методом наименьших квадратов через атомы циклов *B*, *C* и *D*. Количественно эти выходы составляют соответственно  $-0,29$ ,  $-1,20$ ,  $-1,77$ ,  $-1,27$ ,  $-0,34$  Å. Более детально изгиб молеку-

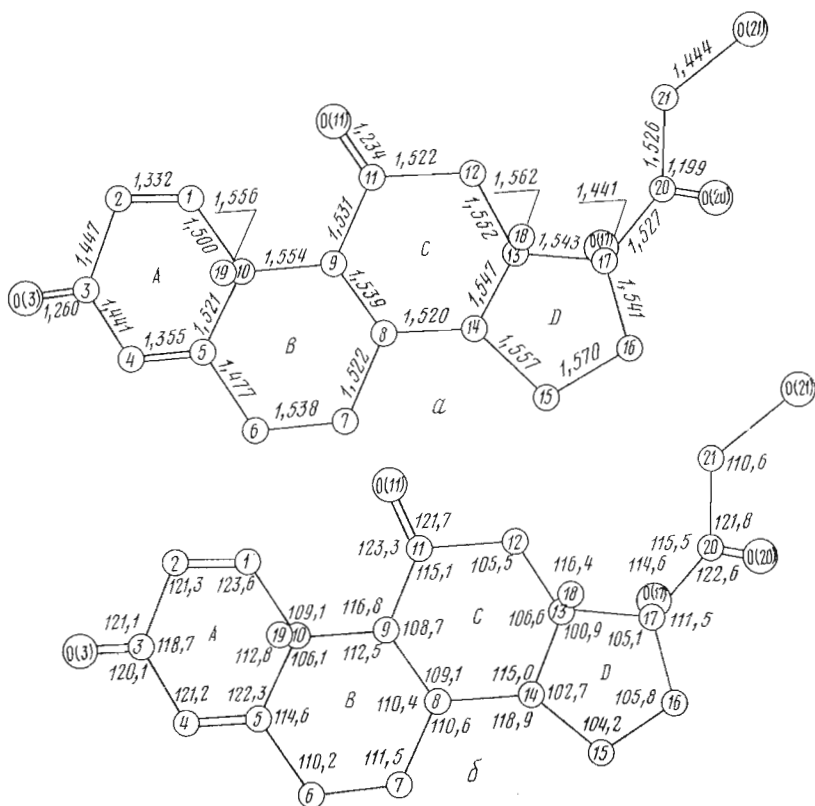


Рис. 1. Проекция молекулы преднизона на плоскость стероидного ядра с указанием межатомных расстояний в Å (*a*) и валентных углов в градусах (*b*)

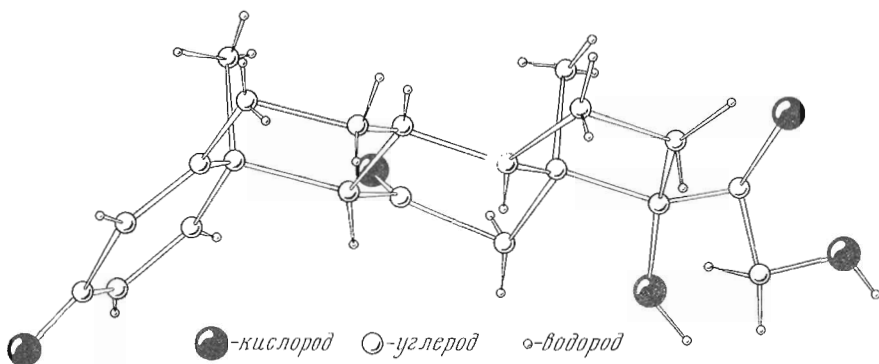


Рис. 2. Проекция молекулы преднизона на плоскость  $y + 2z = 0$

лы характеризует набор двугранных углов, определяемых парами плоскостей, наименее отклоняющихся от следующих четверок атомов: плоскость *A* определяется атомами C(1), C(2), C(4), C(5); *AB* — C(1), C(10), C(5), C(6); *B* — C(6), C(7), C(10), C(9); *BC* — C(7), C(8), C(9), C(11); *C* — C(11), C(12), C(8), C(14), *CD* — C(12), C(13), C(14), C(15), *D* — C(13), C(17), C(15), C(16).

В молекуле преднизона эти углы равны:  $A/AB=178^\circ$ ,  $AB/B=125^\circ$ ,  $B/BC=134^\circ$ ,  $BC/C=128^\circ$ ,  $C/CD=131^\circ$ ,  $CD/D=135^\circ$ .

Сравнение этих величин с соответствующими значениями для кортизона свидетельствует о равенстве с точностью до  $1-2^\circ$  всех углов, кроме

## Внутрициклические торсионные углы молекулы преднизона

Торсионный угол	Угол, град	Торсионный угол	Угол, град
C(10)–C(1)–C(2)–C(3)	-1,5	C(8)–C(9)–C(11)–C(12)	59,1
C(1)–C(2)–C(3)–C(4)	4,6	C(9)–C(11)–C(12)–C(13)	-63,6
C(2)–C(3)–C(4)–C(5)	-4,9	C(11)–C(12)–C(13)–C(14)	59,9
C(3)–C(4)–C(5)–C(10)	3,0	C(12)–C(13)–C(14)–C(8)	-61,4
C(4)–C(5)–C(10)–C(1)	-1,0	C(13)–C(14)–C(8)–C(9)	56,5
C(5)–C(10)–C(1)–C(2)	1,3	C(14)–C(8)–C(9)–C(11)	-51,0
C(9)–C(10)–C(5)–C(6)	58,7	C(13)–C(14)–C(15)–C(16)	-34,1
C(10)–C(5)–C(6)–C(7)	-58,9	C(14)–C(15)–C(16)–C(17)	9,1
C(5)–C(6)–C(7)–C(8)	54,4	C(15)–C(16)–C(17)–C(13)	19,4
C(6)–C(7)–C(8)–C(9)	-53,6	C(16)–C(17)–C(13)–C(14)	-40,4
C(7)–C(8)–C(9)–C(10)	56,3	C(17)–C(13)–C(14)–C(15)	45,9
C(8)–C(9)–C(10)–C(5)	-56,4		

Таблица 2

## Параметры асимметрии циклов стероидного ядра молекулы преднизона

Циклы	Основной элемент псевдосимметрии	Второй по значимости элемент псевдосимметрии	Элемент псевдосимметрии, ортогональный основному	Циклы	Основной элемент псевдосимметрии	Второй по значимости элемент псевдосимметрии	Элемент псевдосимметрии, ортогональный основному
A	$\Delta C_s^3 = 0,9^\circ$	$\Delta C_2^{1,10} = 1,2^\circ$	$\Delta C_2^{1,2} = 2,3^\circ$	C	$\Delta C_2^{8,9} = 2,4^\circ$	$\Delta C_s^8 = 4,1^\circ$	$\Delta C_s^{11} = 6,4^\circ$
B	$\Delta C_s^7 = 2,1^\circ$	$\Delta C_2^{5,10} = 2,2^\circ$	$\Delta C_2^{5,6} = 3,4^\circ$	D	$\Delta C_s^{13} = 11,1^\circ$	$\Delta C_s^{14} = 23,7^\circ$	—

$A/AB$  и  $CD/D$ , которые в кортизоне имеют соответственно значения 158 и 149°. Одной из возможных причин этих отклонений могут быть существенные различия в форме циклов  $A$  (см. ниже), которые из-за специфичности упаковки молекул в кристалле («хвост» к «голове») влияют не только на угол  $A/AB$ , но и на угол  $CD/D$ .

Кроме того, конформация молекулы кортизона заметно отличается от конформации молекулы преднизона тем, что в последнем увеличена скручивающая деформация молекулы; значение псевдоторсионного угла  $C(19)–C(10) \dots C(13)–C(18)$  изменилось от  $-2,4^\circ$  в кортизоне [4] до  $-4,6^\circ$  в преднизоне.

Параметры конформации отдельных циклов прегн-1,4-диена-17 $\alpha$ ,21-диола-3,11,20-триона определялись в соответствии с рекомендациями атласа стероидных структур [4], пояснения к которым приведены в работе [5]. В табл. 1 и 2 сведены торсионные углы и значения параметров асимметрии циклов  $A$ ,  $B$ ,  $C$  и  $D$  молекулы преднизона. В табл. 2 через  $\Delta C_s^i$  обозначено среднеквадратичное отклонение величин торсионных углов цикла от соответствующих значений в идеальном цикле, характеризующемся наличием зеркальной плоскости симметрии; через  $\Delta C_i^{j2}$  — аналогичное отклонение от углов в цикле с осью симметрии второго порядка. Величины асимметрических параметров находятся в обратной зависимости от степени совершенства цикла.

Анализ параметров асимметрии и плоскостей, проведенных методом наименьших квадратов, показывает, что в молекуле преднизона циклы  $A$ ,  $B$  и  $C$  имеют конформацию кресла, причем кольцо  $A$  очень уплощено. Пятичленный цикл  $D$  характеризуется формой 13 $\beta$ -конверта. Характер псевдосимметрии в циклах  $B$ ,  $C$  и  $D$  аналогичен псевдосимметрии соответствующих циклов в кортизоне [4]; в кольце  $B$  преобладает зеркальная симметрия, в кольце  $C$  — поворотная. Существенные различия имеют место

Плоскости, наименее уклоняющиеся от атомов основных циклов стероидного ядра молекулы преднизона

Циклы	Уравнения плоскостей	Атомы	Вес * атома	Выход атома из плоскости, Å
A	$7,847z=5,207$	C(1)	0	-0,06
		C(2)	0	-0,07
		C(3)	1	0,00
		C(4)	1	-0,01
		C(5)	1	0,01
		C(10)	1	0,00
B	$4,467x+9,391y-2,226z=-0,917$	C(5)	1	-0,01
		C(6)	0	-0,66
		C(7)	1	0,01
		C(8)	1	-0,01
		C(9)	0	-0,68
		C(10)	1	0,01
		C(8)	0	0,66
		C(9)	1	0,01
		C(9)	1	0,01
C	$2,860x+9,638y-1,700z=-0,742$	C(11)	1	-0,01
		C(12)	0	-0,77
		C(13)	1	0,01
		C(14)	1	-0,01
D	$0,216x+9,669y+1,998z=0,130$	C(13)	0	0,68
		C(14)	1	-0,04
		C(15)	1	0,05
		C(16)	1	-0,06
		C(17)	1	0,04

\* Атом с весом, равным 1, участвует в построении плоскости, атом с весом 0 не участвует.

в конформации цикла A. Если в случае кортизона отклонения атомов C(1) и C(2) от плоскости, проведенной через атомы C(3), C(4), C(5), C(10), составляют  $-0,35$  и  $+0,35$  Å, то в случае преднизона эти величины значительно меньше:  $-0,06$  и  $-0,07$  (табл. 3). Присутствие пары двойных связей в кольце A преднизона по сравнению лишь с одной двойной связью, имеющей место в кортизоне, приближает кольцо A к ароматическим циклам и вызывает его значительное уплощение. Преобладание зеркальной симметрии в кольце A над поворотной очень незначительно (см. табл. 2). Последнее также подтверждает близость кольца A к плоскому циклу, в котором сосуществуют оба элемента симметрии. Сочленение циклов в преднизоне и кортизоне одинакового типа, но их количественные характеристики различны: AB — квази-транс:  $\tau=58,7^\circ$  ( $63,8^\circ$ ); BC — транс:  $T_2=107,3^\circ$  ( $107,4^\circ$ ); CD — транс:  $T_3=107,3^\circ$  ( $106,3^\circ$ ), где в скобках даны соответствующие параметры молекулы кортизона.

Средняя плоскость, проведенная через атомы C(17), C(20), O(20), C(21) боковой цепи молекулы, составляет угол в  $56,7^\circ$  с основной плоскостью, определяемой атомами циклов B, C, D. Разворот двойной связи C(20)=O(20) относительно C(13)—C(17), характеризуемый торсионным углом C(13)—C(17)—C(20)—O(20), равен  $93,9^\circ$ , что на  $5,4^\circ$  превышает соответствующее значение в молекуле кортизона. Значительно изменился по сравнению с кортизоном угол взаимной ориентации связей C(20)=O(20) и C(21)—O(21): у преднизона торсионный угол O(20)—C(20)—C(21)—O(21) равен  $-7,6^\circ$ , у кортизона —  $+0,6^\circ$ . Указанные различия естественно отнести за счет различий в конформациях циклов A рассматриваемых соединений. Столь заметное влияние строения одного из циклов на структуру всей молекулы обусловлено особенностями упаковки молекул в кристалле и, по-видимому, наличием межмолекулярной водородной связи O(21)—H(21) ... O(3).

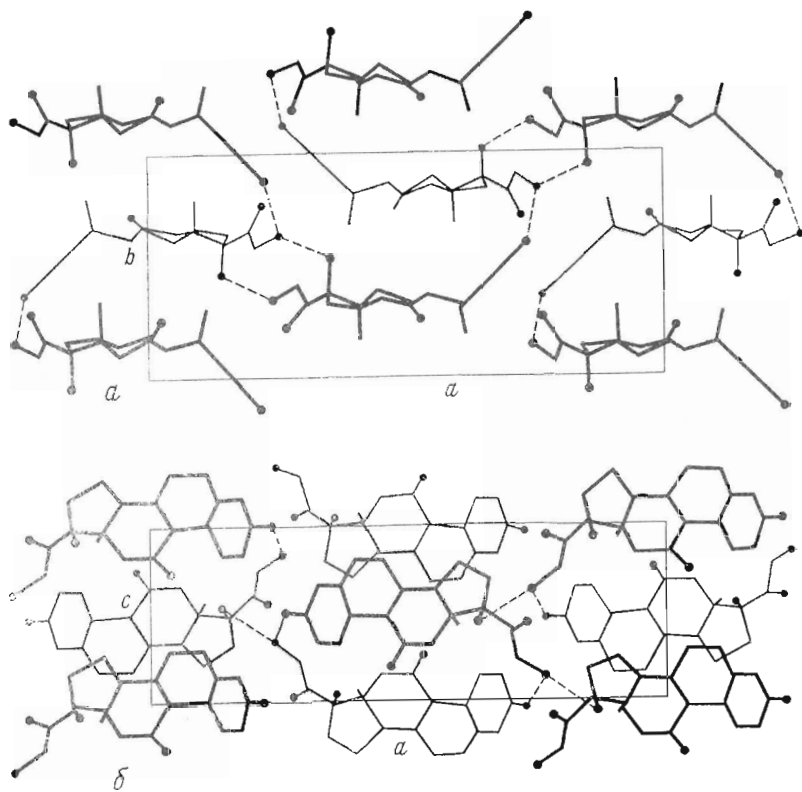


Рис. 3. Упаковка молекул преднизона в кристалле в проекциях на плоскости  $ab$  ( $a$ ) и  $ac$  ( $b$ ) элементарной ячейки кристалла

Полагают, что биологическая активность кортизона обусловлена связыванием стероидной молекулы с белком рецептора путем образования межмолекулярных  $O-H \dots O$  водородных связей [6]. В этом случае для активности стероидной молекулы определяющую роль могут играть внутримолекулярные расстояния  $O \dots O$ . Соответствующие расстояния в существенно более активном преднизоне по сравнению с расстояниями в кортизоне (значения приведены в скобках [4]) характеризуются величинами:  $O(3)-O(11)$  6,45 (6,55) Å,  $O(3)-O(17)$  8,83 (9,05) Å,  $O(3)-O(20)$  11,28 (11,44) Å,  $O(3)-O(21)$  12,06 (12,10) Å,  $O(11)-O(17)$  5,20 (5,20) Å,  $O(11)-O(20)$  5,98 (5,97) Å,  $O(11)-O(21)$  6,63 (6,40) Å,  $O(17)-O(20)$  3,52 (3,51) Å,  $O(17)-O(21)$  4,13 (4,15) Å,  $O(20)-O(21)$  2,69 (2,68) Å.

Основные различия в перечисленных расстояниях определяются положением присоединенного к циклу  $A$  концевому атому  $O(3)$ :  $O(3)-O(17)$   $\Delta=0,22$  Å,  $O(3)-O(11)$   $\Delta=0,10$  Å,  $O(3)-O(20)$   $\Delta=0,16$  Å. Имеется также еще одно расстояние  $O(11)-O(21)$ , изменение которого в преднизоне достигает заметной величины  $-0,23$  Å; остальные расстояния  $O-O$  в обоих соединениях практически одинаковы.

Упаковка молекул преднизона в кристалле показана на рис. 3. Межмолекулярные водородные связи обозначены штриховыми линиями. Характер упаковки молекул преднизона в кристалле близок к упаковке молекул в кристаллах кортизона [4]. Две кристаллографически независимые водородные связи в преднизоне характеризуются следующими параметрами:  $O(21)-H(21) \dots O(3)$  2,74 Å и  $O(17)-H(17) \dots O(21)$  2,79 Å.

Другие кратчайшие межмолекулярные контакты не выходят из допустимых пределов [7]:  $C(3) \dots O(20)=3,22$  Å,  $C(4) \dots O(20)=3,27$  Å,  $C(7) \dots O(11)=3,36$  Å и т. д.

## Экспериментальная часть

Монокристаллы преднизона получены кристаллизацией при комнатной температуре из раствора в дихлорэтано. Кристаллы бесцветны, прозрачны, имеют призматический габитус, стабильны при комнатной температуре. Механическая прочность кристаллов весьма низкая, что исключало возможность придания исследуемому образцу оптимальной для рентгеноструктурного анализа сферической формы.

Полученные кристаллы характеризуются следующими кристаллографическими параметрами:  $C_{21}H_{26}O_5$ , пр.гр.  $P2_12_12_1$ ,  $a$  23,071 Å,  $b$  9,999 Å,  $c$  7,847 Å,  $V$  1810,2 Å<sup>3</sup>,  $F_{000}$  768,  $M$  358,4,  $\mu$  (Mo  $K_\alpha$ ) 1,01 см<sup>-1</sup>,  $z$  4,  $d_{\text{выч}}$  1,32 г/см<sup>3</sup>.

Набор экспериментальных интенсивностей дифракционных отражений получен от монокристалла с естественной огранкой и линейными размерами от 0,08 до 0,37 мм в автоматическом четырехкружном дифрактометре фирмы Hilger Watts. Измерения проводились на Mo-излучении с графитовым монохроматором. В независимой области обратного пространства зарегистрировано 1138 отражений 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 с помощью комплекса программ «Рентген» [8]. Среди нормированных структурных амплитуд были отобраны 266 сильнейших с  $|E| \geq 1,10$ , которые позволили образовать 4500 структурных произведений. Из вычисленных 1024 вариантов фаз по известным критериям [8] были отобраны шесть наиболее вероятных, по которым строились  $E$ -синтезы. Модель структуры удалось установить с помощью процедуры уточнения фаз структурных амплитуд [9], примененной к решению (исходный  $R=50,2\%$ ), который давал  $E$ -синтез с наиболее приемлемыми межатомными расстояниями. Семнадцать итераций уточнения фаз привели к распределению электронной

Таблица 4

**Координаты базисных атомов молекулы преднизона**  
В скобках приведены стандартные отклонения

Атомы	$(x/a) \cdot 10^4$	$(y/b) \cdot 10^4$	$(z/c) \cdot 10^4$	Атомы	$(x/a) \cdot 10^4$	$(y/b) \cdot 10^4$	$(z/c) \cdot 10^4$
C(1)	3650(3)	8870(7)	3434(9)	H(1)	3790(29)	8522(68)	2169(93)
C(2)	3223(3)	9766(7)	3515(9)	H(2)	3017(30)	10112(67)	2330(95)
C(3)	3025(3)	10292(7)	5132(11)	H(4)	3098(28)	10089(66)	7917(96)
C(4)	3269(3)	9756(7)	6679(10)	H(6a)	3960(28)	7362(71)	8254(92)
C(5)	3705(3)	8849(6)	6636(10)	H(6b)	3818(29)	8764(65)	9214(88)
C(6)	4001(3)	8356(7)	8183(9)	H(7a)	4690(27)	9719(67)	8214(89)
C(7)	4647(3)	8726(7)	8132(9)	H(7b)	4848(27)	8327(63)	9140(81)
C(8)	4934(2)	8232(6)	6503(8)	H(8)	4943(29)	7232(65)	6503(88)
C(9)	4598(3)	8730(6)	4933(9)	H(9)	4551(27)	9723(64)	5000(91)
C(10)	3950(2)	8310(7)	4972(10)	H(12a)	5737(25)	8684(60)	2147(78)
C(11)	4942(3)	8369(6)	3329(9)	H(12b)	5530(25)	9945(62)	3400(95)
C(12)	5550(3)	8954(8)	3243(9)	H(14)	5558(28)	9720(67)	6253(89)
C(13)	5885(2)	8319(7)	4759(9)	H(15a)	5932(29)	8926(71)	8838(95)
C(14)	5556(3)	8726(7)	6397(8)	H(15b)	5947(29)	7353(70)	8089(99)
C(15)	5989(3)	8327(8)	7831(10)	H(16a)	6782(29)	9392(65)	7585(91)
C(16)	6603(3)	8592(6)	7030(9)	H(16b)	6846(27)	7768(66)	7136(92)
C(17)	5493(2)	8892(6)	5131(10)	H(18a)	6131(27)	6377(63)	5555(82)
C(18)	5929(3)	6769(7)	4544(9)	H(18b)	6150(28)	6557(69)	3481(83)
C(19)	3860(3)	6767(7)	4931(12)	H(18c)	5548(26)	6407(65)	4463(85)
C(20)	6975(3)	8329(7)	4007(9)	H(19a)	3440(26)	6558(65)	5095(85)
C(21)	7094(3)	9104(8)	2368(10)	H(19b)	4076(26)	6448(59)	5898(86)
O(3)	2650(2)	11207(5)	5200(8)	H(19c)	4010(26)	6333(60)	3719(99)
O(11)	4748(2)	7654(5)	2182(6)	H(21a)	7173(30)	10062(73)	2649(87)
O(17)	6454(2)	10317(4)	4877(7)	H(21b)	6745(28)	9064(75)	1614(89)
O(20)	7228(2)	7315(5)	4345(7)	H(O <sub>17</sub> )	6713(29)	10788(64)	5402(98)
O(21)	7587(2)	8546(5)	1482(7)	H(O <sub>21</sub> )	7501(28)	7800(64)	999(83)

плотности, на котором 26 сильнейших пиков отвечали положению атомов в молекуле преднизона. Фактор расходимости ( $R$ ) на этом этапе упал до 22,9%. Модель структуры уточнялась по массиву из 915 независимых экспериментальных структурных амплитуд с  $|F|^2 \geq 3\sigma_{|F|^2}$  по комплексу программ «Кристалл» [10]. Уточнение 26 неводородных атомов структуры в анизотропном приближении их тепловых колебаний снизило  $R$ -фактор до 8,9%. Построенный на этом этапе разностный синтез электронной плотности выявил 18 из 26 базисных атомов Н. Остальные водороды были размещены с учетом кристаллохимических соображений. Заключительное уточнение неводородных атомов с учетом атомов Н привело к фактору расходимости  $R$  5,9%. Попытка уточнения положений и параметров теплового движения водородных атомов к успеху не привела. Всем атомам Н был приписан усредненный фактор тепловых колебаний  $B=4 \text{ \AA}^2$ . Заключительные значения координат базисных атомов структуры даны в табл. 4, где в скобках указаны соответствующие стандартные отклонения.

Авторы весьма признательны С. С. Ксенофонтовой, В. П. Мжачиху и М. И. Сироте за помощь при использовании программ машинной графики [11].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Большая медицинская энциклопедия (1959), т. 26, с. 527, М.
2. Duax W. L., Weeks C. M., Rohrer D. C. (1976) in: Topics in stereochemistry, 9, 271–383.
3. Declercq J. P., Germain G., Van Meerssche M. (1972) Cryst. struct. comm., 1, 13–15.
4. Duax W. L., Norton D. A. (1975) Atlas of steroid structure, vol. 1, pp. 462–465, Plenum Press, N. Y.
5. Цейкинский В. М., Рыбаков В. Б., Петропавлов Н. Н., Симонов В. И. (1979) Био-орган. химия, 5, 1537–1543.
6. Duax W. L., Weeks C. M., Rohrer D. C. (1976) in: Recent progress in hormone research, 32, 81–116.
7. Китайгородский А. И. (1971) Молекулярные кристаллы, с. 18, «Наука», М.
8. Авдрианов В. И., Сафина З. И., Тарнопольский Б. Л. (1974) Ж. структурн. химии, 15, 911–916.
9. Буквецкая Л. В., Шишова Т. Г., Андрпапов В. И., Симонов В. И. (1977) Кристаллография, 22, 494–497.
10. Мурадян Л. А., Симонов В. И. (1973) Кристаллография, 18, 75–80.
11. Ксенофонтова С. С., Мельшиков В. А., Мжачих В. Н., Сирота М. И. (1978) Кристаллография, 23, 935–941.

Поступила в редакцию  
13.IV.1979

#### THE MOLECULAR AND CRYSTAL STRUCTURE OF PREGN-1,4-DIEN-17 $\alpha$ ,21-DIOL-3,11,20-TRIONE

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

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

The molecular and crystal structure of pregn-1,4-dien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-trione (prednisone), a representative of corticosteroids, has been established by the X-ray structure analysis. The conformational parameters of the molecule and the molecular packing in the crystal have been considered. A comparison has been made between the structure of prednisone and its analog — cortisone C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>.