



УДК 547.92:541.63

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА
6 α -МЕТИЛ-16 α ,17 α -ЦИКЛОГЕКСАНОПРОГЕСТЕРОНА***Цейкинский В. М., Рыбаков В. Б., Симонов В. И.**Институт кристаллографии им. А. В. Шубникова
Академии наук СССР, Москва**Калерницкий А. В., Куликова Л. Е., Левина Н. С.**Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Академии наук СССР, Москва*

Методами рентгеноструктурного анализа установлена молекулярная и кристаллическая структура 6 α -метил-16 α ,17 α -циклогексанопрогестерона C₂₆H₃₈O₂ — представителя класса биологически активных пентациклических стероидов, являющегося основным компонентом нового фармацевтического препарата — мецигепрона (гормональное контрацептивное средство для орального приема). Рассмотрены конформационные параметры молекулы и упаковка молекул в кристалле. Проведен сравнительный анализ строения молекул исследованного соединения и 16 α ,17 α -циклогексанопрогестерона.

В работе [1] опубликованы результаты рентгеноструктурного исследования 16 α ,17 α -циклогексанопрогестерона, обладающего высокой контрацептивной активностью. Введение метильной группы в положение 6 стабилизирует и усиливает биологическое действие данного соединения, что в сочетании со сравнительно простым способом его промышленного производства позволило использовать данное соединение в качестве основного компонента первого отечественного контрацептивного препарата для орального приема — «мецигепрона».

Строение исследуемой молекулы 6 α -метил-16 α ,17 α -циклогексанопрогестерона представлено на рис. 1 в проекции на плоскость, проведенную методом наименьших квадратов, через атомы С(5) — С(17). Конформация молекулы в кристалле показана на рис. 2. Изгиб молекулы 6 α -метил-16 α ,17 α -циклогексанопрогестерона в β -область меньше, чем у молекулы 16 α ,17 α -циклогексанопрогестерона: выходы атомов С(1) составляют соответственно $-10,32$ и $-4,31$ Å, а атомов С(23) $-2,22$ и $-2,37$ Å. Величина псевдоторсионного угла С(19) — С(10) ... С(13) — С(18), характеризующая скручивающую деформацию исследуемой молекулы, равна $-0,6^\circ$, что также меньше соответствующего угла $5,1^\circ$ стероидного скелета 16 α ,17 α -циклогексанопрогестерона.

Расстояния между кислородными атомами О(3) ... О(20) в молекуле 6 α -метил-16 α ,17 α -циклогексанопрогестерона составляет $11,78$ Å, что близко к соответствующему расстоянию в 16 α ,17 α -циклогексанопрогестероне ($11,83$ Å). Уменьшение расстояния между гипотетическими активными центрами рассматриваемой стероидной молекулы по сравнению с 16 α ,17 α -циклогексанопрогестероном сопровождается выпрямлением стероидного

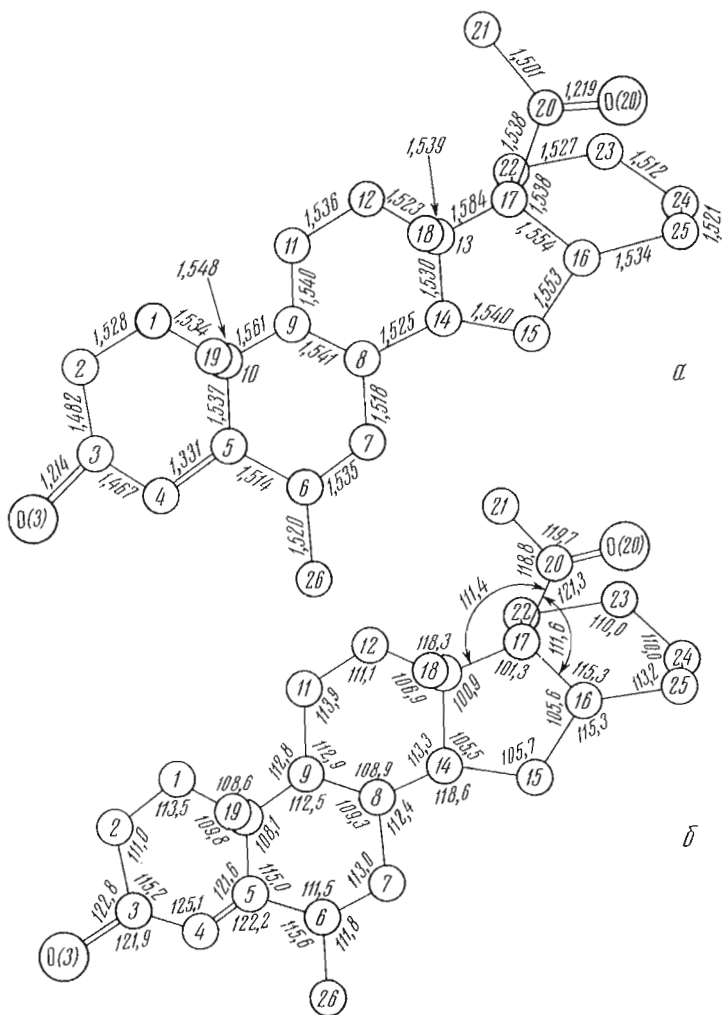


Рис. 1. Проекция молекулы 6 α -метил-16 α ,17 α -циклогексанопрогестерона на плоскость стероидного ядра с указанием межатомных расстояний в Å (а) и валентных углов в градусах (б)

скелета, а также уменьшением валентного угла C(13) — C(17) — C(20) на 1,1°.

Оценка конформации отдельных циклов молекулы проведена так же, как и в работе [4]. Анализ параметров асимметрии (табл. 1) показывает, что в исследованной молекуле циклы B и C имеют конформации, близкие к идеальному креслу, с малыми значениями параметров асимметрии, что практически совпадает с конформацией соответствующих циклов в 16 α ,17 α -циклогексанопрогестероне.

Конформации циклов A в сравниваемых молекулах также одинаковы (1 α ,2 β -полукресло) с несколько большей деформацией соответствующего цикла в 6 α -метил-16 α ,17 α -циклогексанопрогестероне (параметры асимметрии $\Delta C_{1,2}^{1,2}$ равны соответственно 6,8 и 5,4°).

Конформации циклов D в рассматриваемых молекулах несколько различаются. Если в случае 16 α ,17 α -циклогексанопрогестерона цикл D имел ярко выраженную зеркальную симметрию (ΔC_{13}^{13} 3,9°) и описывался конформацией типа «конверт», то в нашем случае зеркальная симметрия

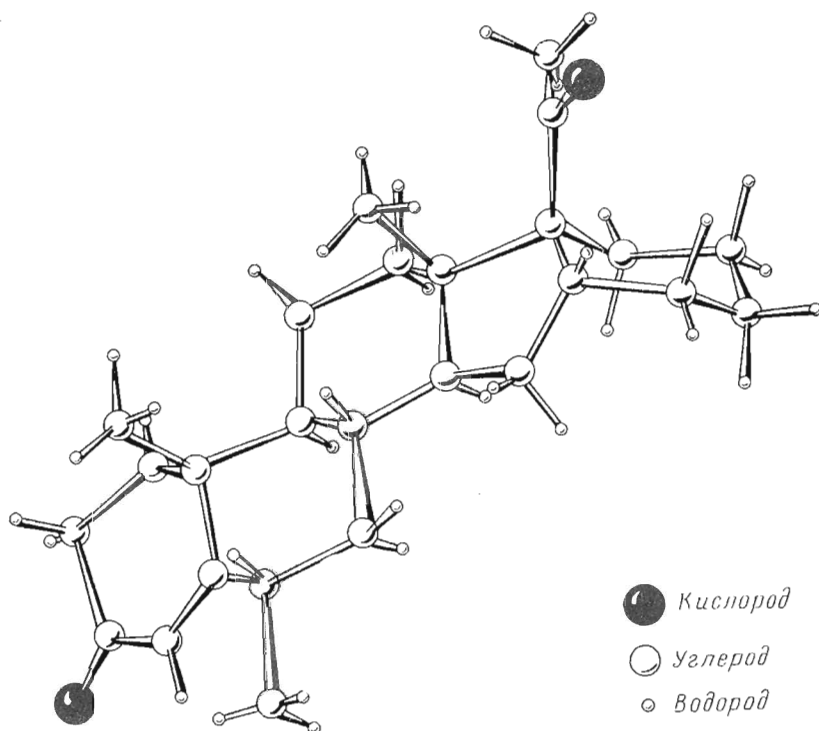


Рис. 2. Конформация молекулы 6 α -метил-16 α ,17 α -циклогексанопрогестерона (вид вдоль оси *c*)

исчезает (ΔC_s^{13} 10,1°) и цикл *D* приобретает конформацию, среднюю между 13 β -конвертом и 13 β ,17 α -полукреслом (см. табл. 1).

Конформации дополнительных шестичленных циклов *D'* в обеих молекулах имеют форму кресла. В цикле *D'* исследуемой молекулы наблюдается потеря зеркальной симметрии: значение асимметрического параметра ΔC_s^{16} возрастает от 1,5° (в случае 16 α ,17 α -циклогексанопрогестерона) до 3,6°.

Сочленения циклов в сравниваемых молекулах по своему типу совпадают, а по количественным характеристикам близки: *AB* — квази-транс: j_4 64,7° (63,7°); *BC* — транс; T_2 108,6° (111,0°); *CD* — транс: T_3 105,0° (105,1°); *DD'* — цис: j_4 74,5° (69,1°); в скобках даны параметры молекулы незамещенного 16 α ,17 α -циклогексанопрогестерона.

Таблица 1

Параметры асимметрии циклов стероидного ядра молекулы C₂₆H₃₀O₂ (град)

Циклы	Основной элемент псевдосимметрии	Второй по значимости элемент псевдосимметрии	Элемент псевдосимметрии, ортогональный основному
<i>A</i>	$\Delta C_2^{1,2}$ 6,8	ΔC_s^1 17,5	ΔC_s^3 44,0
<i>B</i>	ΔC_s^5 1,7	$\Delta C_2^{5,6}$ 1,9	$\Delta C_2^{6,7}$ 2,4
<i>C</i>	$\Delta C_2^{9,11}$ 2,4	ΔC_s^9 5,6	ΔC_s^8 12,0
<i>D</i>	ΔC_s^{13} 10,1	$\Delta C_2^{13,17}$ 12,5	—
<i>D'</i>	ΔC_s^{16} 3,6	$\Delta C_2^{16,17}$ 6,5	$\Delta C_2^{17,22}$ 18,5

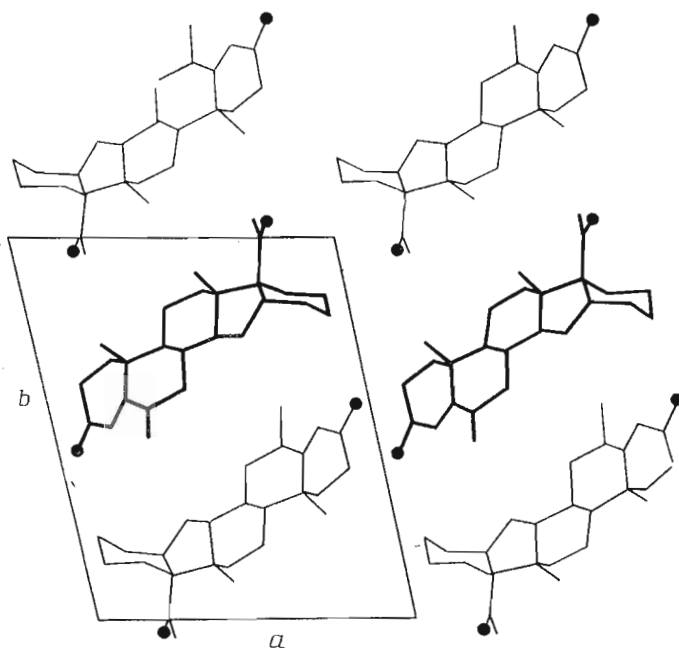


Рис. 3. Упаковка молекул 6 α -метил-16 α ,17 α -циклогексано-прогестерона в проекции на плоскость ab элементарной ячейки кристалла

Упаковка молекул 6 α -метил-16 α ,17 α -циклогексано-прогестерона в проекции на плоскость ab элементарной ячейки кристалла показана на рис. 3. Водородные связи в кристалле отсутствуют. Кратчайшие межмолекулярные контакты не выходят из допустимых пределов [2]: C(3) ... O(3) 3,45 Å, C(4) ... O(3) 3,50 Å, C(2) ... O(3) 3,51 Å и т. д.

Экспериментальная часть

Монокристаллы 6 α -метил-16 α ,17 α -циклогексано-прогестерона получены медленной кристаллизацией при комнатной температуре из смеси ацетон — гексан. Кристаллы бесцветны, прозрачны, стабильны при комнатной температуре. Исследованные образцы предварительно подвергались механической обработке с целью придания им сферической формы, наиболее удобной для рентгеноструктурного анализа.

Кристаллы 6 α -метил-16 α ,17 α -циклогексано-прогестерона характеризуются следующими кристаллографическими параметрами: C₂₆H₃₈O₂, M 382; пространственная группа $P2_1$; a 11,955 Å, b 14,564 Å, c 6,407 Å, γ 102,93°; V 1087, 2 Å³, Z 2, $d_{\text{выч}}$ 1,17 г/см³; $F(000)$ 420; μ (MoK α) 0,78 см⁻¹.

Набор экспериментальных интенсивностей дифракционных отражений получен в автоматическом четырехкружном дифрактометре от монокристалла, имеющего форму, близкую к сферической, со средним радиусом 0,5 мм. Измерения проводились на Mo-излучении с графитовым монохроматором. В независимой области обратного пространства (до $2\theta=55^\circ$) зарегистрировано 1486 отражений с $|F|^2 \geq 3\sigma_{|F|^2}$. Симметрия дифракционной картины и анализ закономерных погасаний рефлексов позволили однозначно фиксировать моноклинную федоровскую группу $P2_1$.

Определение структуры выполнено прямыми методами по комплексу программ «Рентген» [3]. Из вычисленных 512 наборов фаз структурных амплитуд по известным критериям [3] были отобраны 16 наиболее вероятных вариантов, по которым вычислялись E -синтезы. Модель структу-

Координаты базисных атомов структуры $C_{26}H_{38}O_2$
в скобках даны стандартные отклонения

Атомы	(x/a) · 10 ⁴	(y/b) · 10 ⁴	(z/c) · 10 ⁴	Атомы	(x/a) · 10 ⁴	(y/b) · 10 ⁴	(z/c) · 10 ⁴
C(1)	2288(2)	6751(1)	2494(4)	H(6)	2678(13)	5818(11)	-3597(31)
C(2)	1120(2)	6100(1)	2931(4)	H(7a)	4744(16)	5649(15)	-1457(38)
C(3)	1139(2)	5107(2)	2466(4)	H(7b)	4648(14)	5866(12)	-3944(31)
C(4)	1840(2)	4969(2)	663(4)	H(8)	4155(13)	7339(11)	-3114(31)
C(5)	2507(2)	5656(2)	-431(5)	H(9)	4388(13)	6748(12)	1092(31)
C(6)	3064(2)	5473(2)	-2466(5)	H(11a)	3833(13)	8510(13)	176(32)
C(7)	4337(2)	5976(2)	-2527(4)	H(11b)	4141(15)	8165(12)	2345(33)
C(8)	4540(2)	7016(1)	-2002(4)	H(12a)	5730(14)	9208(13)	1069(32)
C(9)	4017(2)	7133(2)	153(4)	H(12b)	6090(15)	8332(12)	1768(35)
C(10)	2702(2)	6693(1)	242(4)	H(14)	6157(15)	7183(13)	-844(29)
C(11)	4327(2)	8156(2)	953(4)	H(15a)	6850(15)	6870(12)	-3939(33)
C(12)	5607(2)	8627(1)	758(4)	H(15b)	6012(15)	7329(14)	-5247(34)
C(13)	6035(2)	8549(2)	-1459(4)	H(16)	7256(15)	8762(12)	-5107(34)
C(14)	5812(2)	7497(1)	-1971(4)	H(18a)	5627(16)	9790(15)	-2670(39)
C(15)	6541(2)	7425(1)	-3924(4)	H(18b)	5639(14)	9108(14)	-4337(35)
C(16)	7476(2)	8356(1)	-3991(4)	H(18v)	4525(16)	8845(14)	-2814(37)
C(17)	7371(2)	8861(2)	-1885(4)	H(19a)	2310(16)	7247(14)	-2737(36)
C(18)	5397(2)	9085(2)	-2949(4)	H(19b)	1201(16)	6865(13)	-1243(33)
C(19)	2013(2)	7204(2)	-1229(4)	H(19v)	2088(13)	7904(12)	-751(29)
C(20)	7759(2)	9935(2)	-2140(4)	H(21a)	8270(27)	11166(22)	-799(54)
C(21)	7871(2)	10545(2)	-229(4)	H(21b)	7330(32)	10611(26)	-63(68)
C(22)	8089(2)	8534(2)	-162(5)	H(21v)	8443(30)	10401(24)	821(67)
C(23)	9316(2)	8562(2)	-867(6)	H(22a)	7678(14)	7796(13)	352(32)
C(24)	9307(2)	7915(2)	-2717(4)	H(22b)	8068(14)	8910(12)	1076(34)
C(25)	8687(2)	8246(2)	-4543(5)	H(23a)	9785(16)	9247(14)	-1331(35)
C(26)	2882(2)	4444(2)	-3098(5)	H(23b)	9742(16)	8400(14)	276(35)
O(3)	589(2)	4449(2)	3459(5)	H(24a)	8821(16)	7198(14)	-2315(35)
O(20)	7969(2)	10207(2)	-3853(5)	H(24b)	10057(16)	7848(12)	-3173(33)
H(1a)	2279(14)	7421(12)	2706(33)	H(25a)	8652(16)	7707(14)	-5766(33)
H(1b)	2868(16)	6591(14)	3487(40)	H(25b)	9212(14)	8924(14)	-5052(34)
H(2a)	890(16)	6175(14)	4394(35)	H(26a)	3305(15)	4130(15)	-2179(42)
H(2b)	538(14)	6274(12)	2011(33)	H(26b)	3208(16)	4402(15)	-4394(39)
H(4)	1747(15)	4335(13)	246(33)	H(26v)	2003(17)	4102(14)	-3223(39)

ры удалось установить с помощью процедуры уточнения фаз структурных амплитуд [4], примененной к набору фаз (исходный фактор расходимости R 22,5%), дающему E -синтез с наиболее приемлемыми валентными расстояниями. Пять итераций уточнения фаз привели к распределению электронной плотности, на котором 28 сильнейших пиков отвечали положению атомов в молекуле. Фактор расходимости на этом этапе понизился до 16,5%.

Модель структуры уточнялась методом наименьших квадратов по комплексу программы «Кристалл» [5] с использованием полного массива 1486 независимых экспериментальных структурных амплитуд. Уточнение 28 неводородных атомов структуры в анизотропном приближении их тепловых колебаний снизило R -фактор до 11,4%. Построенный на этом этапе разностный синтез электронной плотности выявил 29 из 38 базисных атомов H. Остальные водороды были локализованы геометрически. Значительное уточнение структуры методом наименьших квадратов в приближении анизотропных тепловых колебаний неводородных атомов и изотропных тепловых колебаний атомов H привело к весовому фактору расходимости R_w 2,2%. Окончательные координаты базисных атомов структуры представлены в табл. 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цейкинский В. М., Рыбаков В. Б., Симонов В. И., Камерницкий А. В., Куликова Л. Е., Левина И. С. (1980) *Биоорганическая химия*, **6**, 259–266.
2. Китайгородский А. И. (1971) *Молекулярные кристаллы*, с. 18, «Наука», М.
3. Андрианов В. И., Сафина З. Ш., Тарнопольский Б. Л. (1974) *Ж. структ. химии*, **15**, 911–916.
4. Буквецкая Л. В., Шишова Т. Г., Андрианов В. И., Симонов В. И. (1977) *Кристаллография*, **22**, вып. 3, 494–497.
5. Мурадян Л. А., Симонов В. И. (1973) *Кристаллография*, **18**, 75–80.

Поступила в редакцию
21.II.1979

THE MOLECULAR AND CRYSTAL STRUCTURE OF 6 α -METHYL-16 α ,17 α -CYCLOHEXANOPROGESTERONE

TSEIKINSKY V. M., RYBAKOV V. B., SIMONOV V. I., KAMERNITSKY A. V.,
KULIKOVA L. E., LEVINA I. S.

*A. V. Shubnikov Institute of Crystallography and N. D. Zelinsky
Institute of Organic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

The molecular and crystal structure of 6 α -methyl-16 α ,17 α -cyclohexanoprogesterone C₂₆H₃₈O₂, which is the main component of a new contraceptive drug «mestyhepron», has been determined by X-ray structure analysis. The conformational parameters of molecules and molecular packing in crystal are considered. A comparison is made of the structure under investigation and that of 16 α , 17 α -cyclohexanoprogesterone.