



УДК 547.92:548.737

КОНФОРМАЦИЯ ДИЕНОНОВОЙ СИСТЕМЫ $\Delta^{4,9}$ -19-НОР-3-КЕТОСТЕРОИДОВ ПО ДАННЫМ РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА И ЕЕ СВЯЗЬ С РЕЦЕПЦИЕЙ И ГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

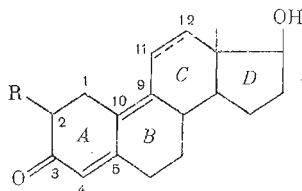
Капульский А. Е., Шишкина А. А., Симонов В. И.,
Пивницкий К. К.**

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

**Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов
Академии медицинских наук СССР, Москва*

По данным рентгеноструктурного анализа соединения 2 β -метилэстр-4,9-диен-3-он-17 β -ола (C₁₉H₂₆O₂) и не замещенных в кольце А стероидных 4,9-диен-3-онов показана некомпланарность и гибкость сопряженной диеноновой системы этих трансформированных стероидов, подтвержденная результатами УФ-спектроскопии. Способность диеноновой системы принимать конформации с выведенными из плоскости С3=О3-и/или С9=С10-связями позволяет АВ-фрагменту молекулы стероида принимать требуемые различными рецепторами конформации и может служить объяснением одновременного увеличения нескольких гормональных активностей при введении в стероиды указанной модификации. Приведены результаты рентгеноструктурного анализа 2 β -метилэстр-4,9-диен-3-он-17 β -ола (пр. гр. P2₁2₁2₁, a 8,543(2), b 9,783(2), c 18,690(7) Å, R 8,7%).

Среди многочисленных типов модифицированных стероидных гормонов особое место занимают 9,10-дегидро-19-норстероиды с 4-ен-3-кето-функцией (4,9-диен-3-оны(I)) и родственные им 4,9,11-триен-3-оны(II)



I: 11, 12 - дигидро, R = H; а, R = Me

II: 11, 12 - дегидро, R = H

Этот тип модификации структуры вызывает значительное повышение анаболической, гестагенной и контрацептивной активностей природных стероидов. К ряду 4,9-диен-3-онов принадлежат многие высокоактивные стероидные препараты [1-3]. Очевидной причиной наличия высоких активностей многих производных 4,9-диен-3-онов является их очень высокое сродство к прогестероновому и другим рецепторам стероидных гормонов [1, 4].

Особое место 4,9-диен-3-онов среди модифицированных стероидных гормонов обусловлено также многообразием конформаций их молекул. Вследствие наличия тригональных атомов углерода в сочленениях циклов А, В и С конформации циклов А и В не закреплены, и эти циклы могут принимать конформации как «нормального» (как у стероидов природной структуры), так и «инвертированного» полукресла сопоставимых энергий, что приводит к четырем основным возможным конформациям бициклической системы АВ 4,9-диен-3-онов (рис. 1).

Проблема конформации стероидных 4,9-диен-3-онов неоднократно обсуждалась в литературе. Методом кругового дихроизма было достаточно

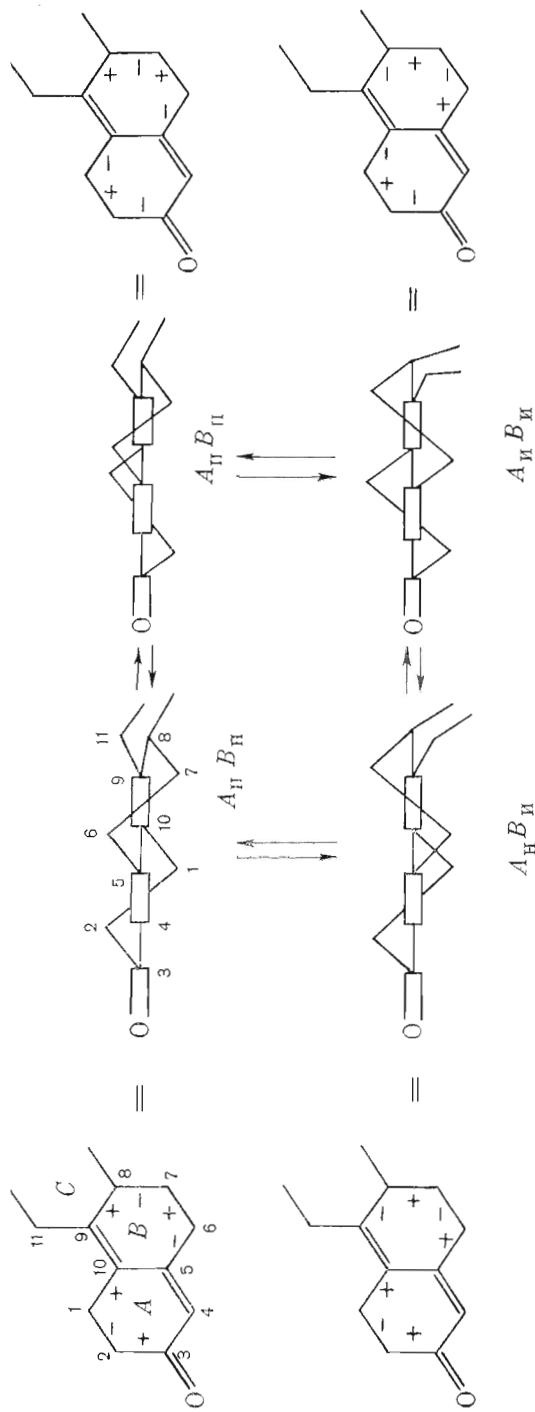


Рис. 4. Конформации бициклической системы АВ стереоидных 4,9-диен-3-онов с компланарной диеновой системой. Индексы «II» и «I» относятся соответственно к нормальной и инвертированной конформации. Плюс и минус — знаки соответствующих торсионных углов

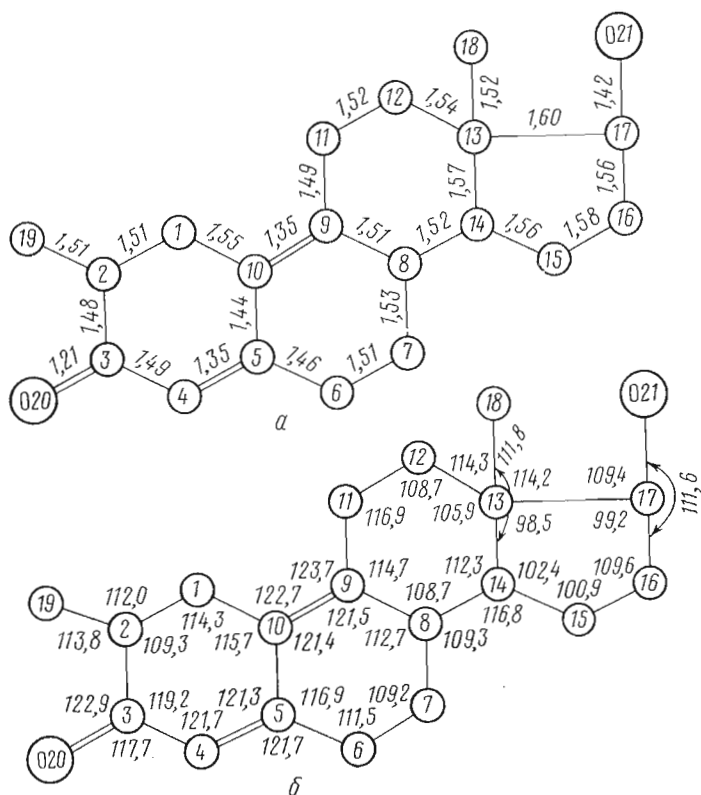


Рис. 2. Структурная формула молекулы 2β-метилэстр-4,9-диен-3-он-17β-ола с указанием межатомных расстояний в Å (а) и валентных углов в градусах (б)

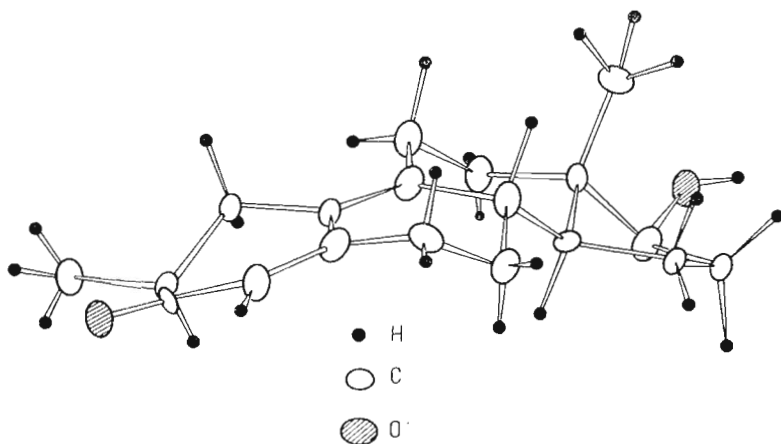


Рис. 3. Молекула 2β-метилэстр-4,9-диен-3-он-17β-ола (Ia) (выполнено по программе ORTEPII)

убедительно показано, что незамещенные в кольце А 4,9-диен-3-оны существуют в растворе в виде смеси конформаций А-нормального-В-нормального (A_nB_n)-полукресла и А-инвертированного-В-нормального (A_nB_n)-полукресла с преобладанием последней [5, 6]. Взаимопревращение конформеров происходит быстро в шкале времени ЯМР [7], а положение равновесия весьма лабильно и смещается в сторону A_nB_n -конформера при замещении стероидов метильными группами в положениях 1α или 2α [5, 6]. С другой стороны, 1β- и 2β-метил-4,9-диен-3-оны существуют в растворе в виде «чистых» A_nB_n -конформеров [5, 6]. Эта же конформация (за единственным исключением [8]) найдена для 4,9-диен-3-онов

Координаты неводородных ($\times 10^4$) базисных атомов структуры $C_{19}H_{26}O_2$ (Ia)
В скобках даны стандартные отклонения

Атом	x/a	y/b	z/c	Атом	x/a	y/b	z/c
C1	3524(9)	4396(8)	8485(5)	C11	847(9)	3398(8)	8688(6)
C2	5017(10)	985(8)	8110(5)	C12	66(9)	4548(7)	8254(5)
C3	6357(10)	4063(9)	8617(6)	C13	163(8)	5890(7)	8688(4)
C4	6372(9)	2152(8)	9175(5)	C14	1953(8)	6139(7)	8833(4)
C5	5134(9)	2996(7)	9277(5)	C15	1975(10)	7644(7)	9116(6)
C6	5221(10)	4170(8)	9757(4)	C16	665(9)	8316(7)	8634(5)
C7	4402(9)	5403(7)	9445(6)	C17	-162(9)	7186(7)	8181(5)
C8	2679(9)	5054(7)	9313(5)	C18	-787(8)	5882(8)	9379(4)
C9	2463(9)	3667(7)	8964(5)	C19	4860(11)	-385(8)	7742(4)
C10	3651(10)	2755(8)	8922(4)	O3	7434(7)	255(7)	8611(5)
				O17	-1809(6)	7419(5)	8133(3)

Таблица 2

Внутрициклические торсионные углы молекулы $C_{19}H_{26}O_2$ (Ia)

Угол	град	Угол	град
C1-C2-C3-C4	-34,9	C7-C6-C5-C10	-41,8
C2-C3-C4-C5	6,1	C14-C8-C9-C11	46,7
C3-C4-C5-C10	9,3	C8-C9-C11-C12	45,8
C4-C5-C10-C1	6,5	C9-C11-C12-C13	-51,5
C5-C10-C1-C2	-37,1	C11-C12-C13-C14	57,6
C10-C1-C2-C3	49,3	C12-C13-C14-C8	-65,5
C6-C5-C10-C9	8,0	C13-C14-C8-C9	58,5
C5-C10-C9-C8	6,8	C15-C14-C13-C17	53,6
C10-C9-C8-C7	12,8	C14-C13-C17-C16	-46,9
C9-C8-C7-C6	-44,7	C17-C16-C15-C14	6,7
C8-C7-C6-C5	59,6	C16-C15-C14-C13	-37,2

в кристаллах методом рентгеноструктурного анализа [9], однако все исследованные этим методом соединения (до 16 примеров) не имеют заместителей в кольце А.

Сейчас не вызывает сомнений, что указанное выше высокое сродство 4,9-диен-3-онов к рецепторам (и как следствие — их гормональная активность) обусловлено особенностями конформаций колец А и В этих стероидов. Особо важное значение придается относительной (в сравнении с 4-ен-3-оами) стабильности конформации инвертированного кресла кольца А [9]. Однако и другие особенности конформации 4,9-диен-3-онов (например, некомпланарность сопряженной диеновой системы) могут быть существенны для рецепции. В настоящей работе исследована молекулярная и кристаллическая структура 2 β -метилэстр-4,9-диен-3-оп-17 β -ола (Ia), соединения, в котором $A_{\alpha}B_{\alpha}$ -конформация закреплена 2 β -метильной группой [5, 6], и сделана попытка анализа конформаций этого стероида и других 4,9-диен-3-онов с точки зрения прежде всего конформации сопряженной диеновой системы и ее возможного влияния на биологические свойства этих стероидов.

На рис. 2 показано строение исследованной молекулы с указанием длин связей и валентных углов. Основные черты конформации молекулы видны из рис. 3, а значения координат базисных атомов структуры приведены в табл. 1. Внутрициклические торсионные углы представлены в табл. 2. Конформационные характеристики отдельных циклов представлены в соответствии с рекомендациями [10]. Анализ параметров асимметрии и выходов атомов из плоскостей, наименее уклоняющихся от атомов циклов [10], показал, что цикл А имеет конформацию инвертированного 1 β ,2 α -полукресла $\Delta C_2^{1,2} = 1,6^\circ$, $\Delta G_s^1 = 19,9^\circ$; цикл В — 6 β ,7 α -полукресла $\Delta C_2^{6,7} = 3,8^\circ$, $\Delta G_s^7 = 20,7^\circ$; цикл С — кресла $\Delta C_2^{9,11} = 3,6^\circ$, $\Delta G_s^9 = 6,2^\circ$; цикл D — 13 β -конверта с углом псевдovращения 40,7 $^\circ$.

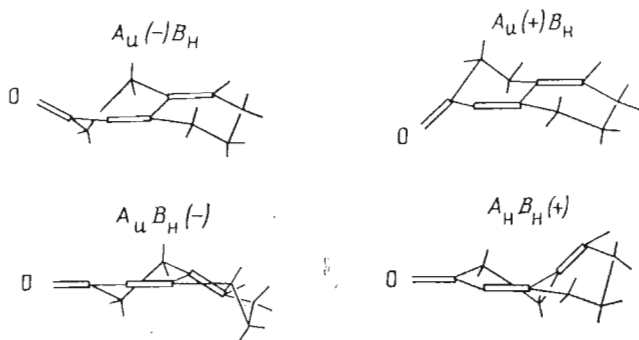


Рис. 4. Конформации бициклической системы AB стероидных 4,9-диен-3-онов с некопланарной диеновой системой. Плюс и минус — знаки торсионных углов τ_1 в кольце A и τ_2 в кольце B

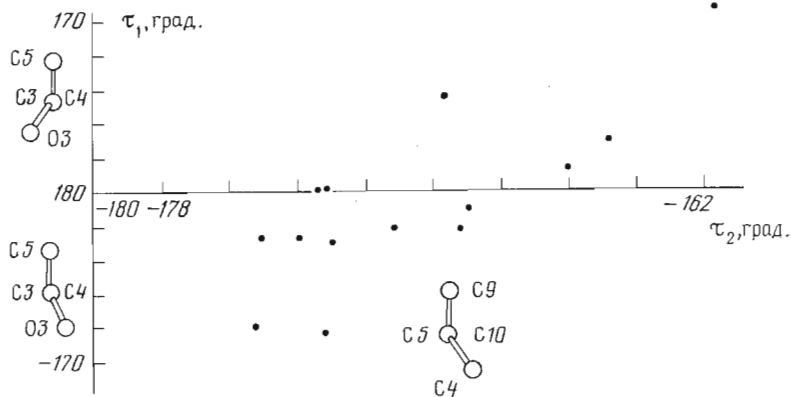


Рис. 5. Торсионные углы $O3-C3-C4-C5$ (τ_1) и $C4-C5-C10-C9$ (τ_2) в молекулах стероидных 4,9-диен-3-онов (по данным [10] и настоящей работы)

Сочленения циклов в исследуемой молекуле характеризуются следующими углами: AB — квази-транс, $\tau_1=64,4^\circ$, BC — квази-транс, $\tau_2=59,5^\circ$; CD — транс, $\tau_3=119,0^\circ$. Внециклические торсионные углы, связанные с конформацией диеновой системы, составляют $O3-C3-C4-C5$ $-172,1^\circ$; $C3-C4-C5-C10$ $9,3^\circ$; $C4-C5-C10-C9$ $-173,2^\circ$; $C5-C10-C9-C8$ $6,8^\circ$.

Прежде всего следует отметить, что полученные данные окончательно подтверждают 2β -конфигурацию заместителей в стероиде (Ia) и конформационно сходных с ним соединениях, для которых ранее имело место неправильное приписание конфигурации [11, 12], частично исправленное позднее [5].

Установленная конформация инвертированного полукресла кольца A стероида (Ia) в кристалле коррелирует с полным преобладанием этой конформации в растворе [5, 6]. Этот результат не является неожиданностью, поскольку уже у незамещенных 4,9-диен-3-онов, как указывалось выше, инвертированная конформация преобладает, а у стероида (Ia) имеется 2β -метильная группа, которой одной достаточно для стабилизации этой конформации [5, 6].

Все найденные параметры в исследуемой молекуле (см. табл. 2 и рис. 2) попадают в интервалы значений, найденных ранее [10] для незамещенных в кольце A 4,9-диен-3-онов. Из этого следует, что дополнительная стабилизация $A_u B_H$ -конформации 2β -метильной группой не вызывает в 4,9-диен-3-онах дополнительных конформационных изменений циклов A и B и все особенности конформации определяются сопряженной диеновой системой. Таким образом, тонкие различия в геометрии колец A и B 4,9-диен-3-онов, обнаруженные рентгеноструктурным анализом (см. ниже), обусловлены только влиянием сил кристаллической упаковки, а не структурой молекул.

УФ-спектры стероидных непредельных кетонов

Стероидный полнен-3-он	$\lambda_{\text{макс}}$ главного максимума поглощения в метаноле, нм	
	измерение	расчет по [14]
Эстр-4,9-диен-3-он-17 β -ол	305	324
Эстр-4,9,11-триен-3-он-17 β -ол	339,5	354
Адроста-4,6-диен-3-он-17 β -ол	284,5	278

Интересная конформационная особенность 4,9-диен-3-онов заключается в некомпланарности диеновой системы. Молекулярные модели и теоретические конформационные расчеты показывают, что одна из концевых двойных связей C3=C4 или C9=C10 4,9-диен-3-онов должна быть выведена из плоскости, образуемой двумя остальными двойными связями, причем хиральность результирующей неплоской диеновой системы связана с конформациями колец *A* и *B*. Эти конформации 4,9-диен-3-онов, характеризующиеся отличными от 180° торсионными углами $\tau_1 = \text{O3-C3-C4-C5}$ и $\tau_2 = \text{C4-C5-C10-C9}$, представлены на рис. 4.

Физико-химически некомпланарность диеновой системы в 4,9-диен-3-онах может проявляться в уменьшении сопряжения двойных связей. Действительно, максимум поглощения в УФ-спектрах 4,9-диен-3-онов значительно смещен в коротковолновую область в сравнении с позицией, рассчитанной по известным правилам Вудварда — Физера [13, 14], которым подчиняются 4,9-диен-3-оны и другие стероидные диеноны (кроме подобных 4,9-диен-3-онам — например, 7,9-диен-12-оны) [14] (см. табл. 3). Отклонения от расчетных значений наблюдаются и для 4,9,11-триен-3-онов.

На рис. 5 представлены соотношения углов τ_1 и τ_2 для 14 4,9-диен-3-онов, имеющих A_nB_n -конфигурацию. Можно видеть, что во всех случаях углы τ_2 отрицательны, что отвечает конформации $A_nB_n(-)$ (рис. 4) разной степени выраженности. Более того, хотя значения углов группируются вокруг 180° (как отмечено уже Дьюаксом [9]), имеется достоверная корреляция ($r = -0,758$) между попарными значениями углов τ_1 и τ_2 , с учетом знака коэффициента отвечающая постепенному переходу от конформации $A_nB_n(-)$ к $A_n(-)B_n$ (рис. 4). Понятно, что реальные конформации диеновой системы у конкретных 4,9-диен-3-онов являются промежуточными между указанными конформациями, но во всех случаях диеновая система некомпланарна. Кроме отличия углов τ_1 и τ_2 от 180° некомпланарность вызывается также отличием от 0° торсионного угла C3-C4-C5-C10, значения которого составляют +9,3° для стероида (Ia) и +2÷+10° для других 4,9-диен-3-онов.

Таким образом, наряду с инвертированной конформацией кольца *A* 4,9-диен-3-оны имеют значительную гибкость *AB*-части молекул, демонстрируя в кристаллическом состоянии набор некомпланарных конформаций диеновой системы, подобных $A_nB_n(-)$, с парами характеристических торсионных углов τ_1 и τ_2 от -8, -7° до +10, -18°. Разница энергий этих конформаций мала, поскольку определяющий конформацию фактор идентичен — диеновая система (см. выше), поэтому в растворе каждый из не замещенных в кольцах *A* и *B* 4,9-диен-3-онов может принимать конформации от близких к $A_nB_n(-)$ до близких к $A_n(-)B_n$ без существенной заторможенности (а также конвертировать в менее популярные конформации A_nB_n).

Хорошо обоснованным объяснением высокого сродства стероидных 4,9,11-триен-3-онов к различным рецепторам стероидных гормонов является конформационная лабильность *AB*-участка их молекулы [4]. Подобной лабильности нет у 4,9-диен-3-онов, имеющих предпочтительно или исключительно A_nB_n -конформацию. Однако иллюстрированная выше экспери-

ментально наблюдаемая гибкость некомпланарной диеновой системы 4,9-диен-3-онов позволяет тем не менее рассматривать этот тип модифицированных стероидов как значительно более конформационно лабильный, чем принималось ранее. Изменения хиральности диеновой системы в интервале до 29° приводят к значительным изменениям положения существенной для рецепции 3-карбонильной группы относительно плоскости стероидного скелета и позволяет молекуле стероида без значительных затрат энергии принять форму, требуемую рецептором. Подобного рода конформационная лабильность, по-видимому, имеет место и у стероидных 4,9,11-триен-3-онов (II), также обладающих хромофором неполной сопряженности (см. табл. 3).

Обсужденные тонкие конформационные особенности органически присущи молекулам рассмотренных 4,9-диен-3-онов вне зависимости от наличия заместителей в стероидном ядре. Поэтому позитивное влияние обнаруженной некомпланарности диеновой системы на усиление стероид-рецепторного взаимодействия универсально и не зависит от типа рецептора.

Подобное рассмотрение позволяет с одной точки зрения объяснить как увеличение активности сразу у нескольких типов гормональных стероидов при переходе к 4,9-диен-3-кетоналогам, так и аналогичные гормональные эффекты 4,9,11-триен-3-кетостероидов.

Экспериментальная часть

Для проведения эксперимента использован кристалл 2 β -метилэстр-4,9-диен-3-он-17 β -ола, синтезированного в работе [12], размером 0,40×0,25×0,30 мм³, выращенный из этилацетата. Монокристаллы исследуемого соединения характеризуются следующими параметрами элементарной ячейки: *a* 8,543 (2), *b* 9,783 (2), *c* 18,690 (7) Å, пространственная группа *P* 2₁2₁, *Z* 4, *V* 1562,4 Å³. Набор экспериментальных интенсивностей дифракционных отражений получен на автоматическом дифрактометре САD-4F фирмы Eppaf — Nonius (MoK α -излучение). В независимой области обратного пространства зарегистрировано 948 отражений с *I* \geq 2 σ .

Определение структуры выполнено прямыми методами по комплексу программ РЕНТГЕН-75 [15]. Модель структуры удалось установить с помощью операции коррекции фаз [16], примененной к варианту фаз (исходный фактор расхожденности *R* = 33,4%), который давал *E*-синтез с наиболее приемлемыми межатомными расстояниями. Уточнение неводородных базисных атомов в приближении анизотропных тепловых колебаний привело к *R*-фактору 14,6%. Построенный на этом этапе разностный синтез электронной плотности позволил локализовать лишь 9 базисных атомов Н, остальные водородные атомы, за исключением атома Н оксигруппы, были размещены исходя из обычных кристаллохимических соображений. Заключительное уточнение неводородных базисных атомов структуры с учетом атомов Н привело к значению *R* 8,7%.

Приведенные данные по УФ-спектрам получены на спектрофотометре Unicam SP-800.

ЛИТЕРАТУРА

1. Raynaud J. P., Boulton M. M., Moguilewsky M., Ojasoo T., Philibert D., Beck G., Labrie F., Mornon J. P. J. Steroid Biochem., 1980, v. 12, p. 143–157.
2. Natting E. F., Calhoun D. W. Endocrinology, 1969, v. 84, № 4, p. 441–442.
3. Иваненко Т. И., Шишкина А. А., Ржевников В. М., Пивницкий К. К. Проблемы эндокринологии, 1974, т. 20, № 4, с. 83–88.
4. Delettre J., Mornon J. P., Lepicard G., Ojasoo T., Raynaud J. P. J. Steroid Biochem., 1980, v. 13, p. 45–59.
5. Nedelec L., Casc J. C., Delaroff V., Bucourt R., Nomine G. Tetrahedron, 1978, v. 34, № 18, p. 2729–2736.
6. Delaroff V., Dupuy N., Nedelec L., Legrand M. Tetrahedron, 1979, v. 35, № 22, p. 2681–2692.
7. Pivnitsky K. K., Torgov I. V. Tetrahedron, 1966, v. 22, № 4, p. 1407–1413.
8. Delettre J., Lepicard G., Surconf E., Mornon J.-P. Acta cryst., 1981, B. 37, № 9, p. 1712–1715.
9. Duax W. L., Griffin J. F., Rohrer D. C., Weeks C. M., Ebright R. H. Biochemical action of hormones. V.XI. N. Y.: Acad. Press, 1984, № 4, p. 187–206.
10. Duax W. L., Norton D. A. Atlas of steroid structure. V.I. N. Y.: Plenum Press, 1975, № 4, p. 18.
11. Velluz L., Nomine G., Bucourt R., Pierdet A., Tessier J. C. R. Acad. Sci., 1961, v. 252, № 25, p. 3903–3909.
12. Шишкина А. А., Иваненко Т. И., Пивницкий К. К. Хим.-фарм. журн. 1975, т. 9, № 9, с. 10–16.

13. Физер Л., Физер М. Стероиды. М.: Мир, 1964, с. 982.
14. Тигон Ю. А., Левина И. С. Реакции и методы исследования органических соединений. М.: Химия, 1966, т. 18, с. 29-53.
15. Андрианов В. И., Сафина З. Ш., Тарнопольский Б. Л. РЕНТГЕН-75. Автоматизированная система программ для расшифровки структур кристаллов. Черно-голова. Отд. Ин-та химии АН СССР, 1975.
16. Буквецкая Л. В., Шишова Т. Г., Андрианов В. И., Симонов В. И. Кристаллография, 1977, т. 22, № 3, с. 494-497.

Поступила в редакцию
25.II.1986

**CONFORMATION OF THE DIENONE SYSTEM IN $\Delta^{4,9}$ -19-NOR-KETOSTEROIDS
FOUND BY THE X-RAY ANALYSIS AND ITS RELATION TO RECEPTION AND
HORMONAL ACTIVITY**

KAPUL'SKY A. E., SHISHKINA A. A.*, SIMONOV V. I., PIVNITSKY K. K.*

*A. V. Shubnikov Institute of Crystallography, Academy of Sciences
of the USSR, Moscow; *Institute of Experimental Endocrinology
and Hormone Chemistry, Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow*

Basing on the data of the X-ray analysis of 2 β -methyl-estr-4,9-dien-3-one-17 β -ol (C₁₉H₂₆O₂) and A-ring unsubstituted steroid 4,9-dien-3-ones, the noncomplanarity and flexibility of the conjugated dienone system in these transformed steroids has been demonstrated. The results have been also confirmed by UV spectroscopy. The ability of the dienone system to assume conformations with the out-of-plane C3=O3 and/or C9=C10 bonds allows the AB-fragment of the steroid molecule to adopt the conformations required for interacting with various receptors. This property may also account for a simultaneous enhancement of several hormonal activities upon such a modification of steroids. The results of the X-ray analysis of 2 β -methyl-estr-4,9-dien-3-one-17 β -ol (space group P2₁2₁2₁, a 8,543(2), b 9,783(2), c 18,690(7) Å, R 8,7%) are presented.