



УДК 547.92+541.63+548.737

АНАЛИЗ КОНФОРМАЦИЙ ЭСТРОНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ
ПО КРИСТАЛЛОГРАФИЧЕСКИМ ДАННЫМ.
РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 3-ДЕЗОКСИЭСТРОНА

Чехлов А. Н., Цонов С. П.

Институт физиологически активных веществ
Академии наук СССР, Черноголовка

Ананченко С. Н., Егорова В. В.

Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва

На основе кристаллографических данных проведен анализ конформаций молекул природного стероида эстрона и его производных: 4-бром-, 3-метокси-, 18-метил-3-метокси- и 3-дезоксистерона. Показано, что ядро эстрона может иметь четыре различных конформера, существование которых обусловлено конформационной лабильностью колец *B* и *D*. Приведены корреляционные графики, описывающие конформацию колец *B* и *D*. В ряду рассматриваемых соединений показано отсутствие какой-либо корреляции между природой заместителя при *C*(3) и конформацией эстронового ядра. Для полноты проводимого анализа выполнено рентгенографическое исследование кристаллической и молекулярной структуры 3-дезоксистерона: пространственная группа $P 2_1 2_1 2_1$, $Z=4(C_{18}H_{22}O)$, a 25,240 (3), b 8,049 (2), c 7,002 (3) Å; V 1423 Å³, $d_{\text{выч}}$ 1,19 г/см³. Конечные *R*-факторы, вычисленные по 1501 наблюдаемому рефлексу с $I > 3\sigma(I)$, равны: R 3,71% и R_w 4,23%.

Настоящая работа является частью наших исследований связи между физиологической активностью, реакционной способностью и молекулярным строением 1,3,5(10)-эстратриенов [1–4]. Здесь мы рассматриваем и обсуждаем конформацию природного стероида эстрона и его производных.

Молекулярная геометрия эстрона изучена весьма подробно. Выполнен рентгенографический анализ трех его полиморфных кристаллических модификаций [5], одна из которых содержит две различающиеся независимые молекулы стероида. Таким образом, имеются структурные данные о четырех возможных конформерах эстрона (Ia)–(Id), наблюдаемых в кристалле [6]*. Кроме того, исследовано также строение некоторых производных эстрона: 4-бромэстрона (II) [7, 8], 3-метоксиэстрона (III) [9] и 18-метил-3-метоксиэстрона (IV) [4].

Чтобы выявить влияние заместителей при *C*(3) на конформацию стероидного ядра эстрона, для полноты уже имеющихся данных необходимо было изучить молекулярную структуру 3-дезоксистерона (V). Эта задача явилась одной из целей данной работы.

Полученные в результате рентгеноструктурного исследования позиционные и изотропные тепловые параметры атомов структуры 3-дезоксистерона (V) приведены в таблице**. Длины и углы всех валентных связей между *C*- и *O*-атомами и избранные торсионные углы указаны на рис. 1. Величины длин связей и валентных углов имеют значения, обычные для 1,3,5(10)-эстратриенов [6]. Конформация молекулы (V) показана на рис. 2: кольцо *A* плоское, кольцо *B* имеет конформацию $7\alpha, 8\beta$ -полукресла, конформация кольца *C* — кресло, пятичленное кольцо *D* имеет конформацию 14α -ковверта. Кольца *B, C* и *C, D* сочленены по *транс*-типу. Упаковка мо-

* В атласе [6] структуры (Ia)–(Id) обозначены как ES13A, ES13B, ES13C, ES13D соответственно.

** Списки измеренных и вычисленных модулей структурных амплитуд и анизотропные тепловые параметры *C*- и *O*-атомов могут быть получены у авторов.

Координаты ($\times 10^4$ для С и О, $\times 10^3$ для Н) и изотропные тепловые параметры атомов структуры 3-дезоксистерона (V)*

Атом	x	y	z	B
C(1)	2868(1)	7 308(3)	3 914(4)	3,6
C(2)	2676(1)	8 046(3)	2 274(4)	3,9
C(3)	2861(1)	9 592(3)	1 725(4)	3,9
C(4)	3241(1)	10 368(3)	2 819(3)	3,5
C(5)	3436(1)	9 644(3)	4 493(3)	3,0
C(6)	3854(1)	10 564(3)	5 610(4)	3,7
C(7)	3915(1)	9 948(3)	7 654(4)	3,5
C(8)	3943(1)	8 057(3)	7 681(3)	2,7
C(9)	3413(1)	7 343(3)	6 980(3)	2,9
C(10)	3245(1)	8 082(3)	5 063(3)	2,9
C(11)	3408(1)	5 428(3)	7 013(4)	4,0
C(12)	3563(1)	4 717(3)	8 981(4)	4,0
C(13)	4092(1)	5 432(3)	9 623(3)	3,1
C(14)	4052(1)	7 336(3)	9 650(3)	2,9
C(15)	4533(1)	7 898(4)	10 814(4)	4,1
C(16)	4555(1)	6 604(4)	12 419(4)	4,7
C(17)	4258(1)	5 105(3)	11 687(4)	4,0
C(18)	4550(1)	4 761(4)	8 394(5)	4,8
O(17)	4166(1)	3 869(3)	12 595(3)	6,2
H(1)	275(1)	618(3)	429(4)	4,2(6)
H(2)	240(1)	744(4)	150(4)	6,0(7)
H(3)	273(1)	1 010(3)	54(4)	4,6(6)
H(4)	339(1)	1 148(3)	245(3)	3,4(5)
H1(6)	421(1)	1 041(3)	490(4)	4,0(5)
H2(6)	380(1)	1 178(4)	563(5)	6,0(8)
H1(7)	423(1)	1 046(3)	825(4)	4,3(6)
H2(7)	360(1)	1 031(4)	845(4)	4,6(6)
H(8)	423(1)	770(2)	675(3)	2,0(4)
H(9)	317(1)	770(3)	790(3)	2,6(4)
H1(14)	305(1)	503(4)	663(4)	5,0(6)
H2(14)	365(1)	505(4)	598(5)	6,3(8)
H1(12)	328(1)	504(4)	1 000(4)	5,1(6)
H2(12)	358(1)	349(4)	895(4)	4,9(6)
H(14)	375(1)	760(3)	1 045(3)	2,8(5)
H1(15)	486(1)	789(3)	997(4)	4,6(6)
H2(15)	448(1)	910(4)	1 132(5)	6,4(8)
H1(16)	438(1)	708(4)	1 365(5)	6,4(8)
H2(16)	491(1)	633(3)	1 279(5)	5,2(7)
H1(18)	460(1)	352(5)	864(5)	7,5(9)
H2(18)	449(2)	496(5)	700(6)	8,6(10)
H3(18)	491(1)	529(4)	871(5)	7,3(9)

* В скобках приведены стандартные отклонения. Для С- и О-атомов указаны эквивалентные изотропные тепловые параметры B_{eq} , вычисленные из соответствующих анизотропных тепловых параметров по формуле (21), приведенной на с. 316 в работе [12].

лекулу в кристаллической структуре (V) определяется только ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями. Все короткие межмолекулярные контакты близки или чуть меньше сумм соответствующих ван-дер-ваальсовых радиусов.

Используя вышеупомянутые структурные данные о четырех конформерах эстрона (Ia) — (Id), а также о трех его производных (II) — (IV) и полученные здесь нами данные о структуре (V), мы провели статистический анализ конформаций стероидного ядра эстрона. Оказалось, что кольца A и C во всех исследованных соединениях имеют соответственно одинаковую конформацию: все кольца A плоские, все кольца C имеют форму кресла. Кольца же B и D имеют соответственно различающиеся (лабильные) конформации. Для их анализа мы использовали так называемые параметры асимметрии (см. [6]), которые вычисляли для кольца B как:

$$\Delta C_s^5 = \{[(\varphi_{10-5-6-7} + \varphi_{8-9-10-5})^2 + (\varphi_{5-6-7-8} + \varphi_{7-8-9-10})^2 + (\varphi_{6-7-8-9} + \varphi_{7-8-9-10})^2]/3\}^{1/2}, \quad (1)$$

$$\Delta C_2^{5-10} = \{[(\varphi_{10-5-6-7} - \varphi_{8-9-10-5})^2 + (\varphi_{5-6-7-8} - \varphi_{7-8-9-10})^2]/2\}^{1/2}, \quad (2)$$

Рис. 1. Геометрические параметры молекулы 3-дезоксистерона (V): длины связей (a) в Å; валентные углы (β) в град; торсионные углы (α) в град; диапазоны стандартных отклонений в (a), (β) и (α) соответственно равны: 0,003–0,004 Å; 0,17–0,25 и 0,2–0,4°. Валентные углы: C(12)–C(13)–C(17)=117,1° и C(14)–C(13)–C(18)=113,9°; торсионные углы: C(11)–C(12)–C(13)–C(18)=–69,7°, C(12)–C(13)–C(17)–O(17)=34,1° и C(18)–C(13)–C(17)–O(17)=–89,8°

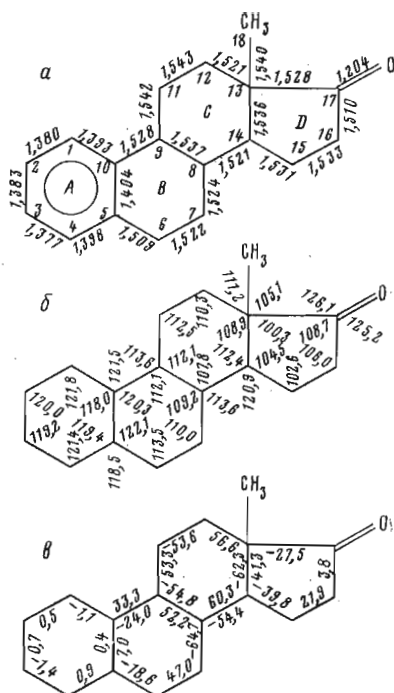


Рис. 2. Конформация молекулы 3-дезоксистерона (V). С- и О-атомы изображены вероятностными эллипсоидами тепловых колебаний (p 35%)

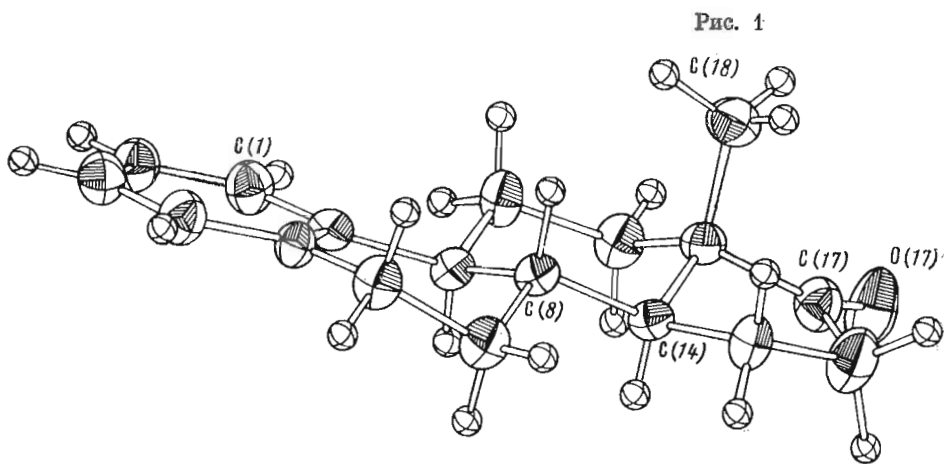


Рис. 2

а для пятичленного кольца D как:

$$\Delta C_s^{14} = \{[(\varphi_{17-13-14-15} + \varphi_{13-14-15-16})^2 + (\varphi_{14-13-17-16} + \varphi_{14-15-16-17})^2]/2\}^{1/2}, \quad (3)$$

$$\Delta C_2^{13-14} = \{[(\varphi_{13-13-17-16} - \varphi_{13-14-15-16})^2 + (\varphi_{14-15-16-17} - \varphi_{15-16-17-13})^2]/2\}^{1/2}, \quad (4)$$

где $\varphi_{i-j-m-n}$ – торсионный угол, определяемый атомами C(i), C(j), C(m) и C(n); углы $\varphi_{i-j-m-n}$ приведены в соответствующих статьях и в атласе [6].

Параметры ΔC_s^5 (1) и ΔC_s^{14} (3) свидетельствуют о наличии (если $\Delta C_s \ll 5^\circ$) приближенной плоскости симметрии в кольцах B и D . В кольце B эта плоскость проходит через атомы C(5) и C(8), а в кольце D – через атом C(14) и середину связи C(16)–C(17). Параметры же ΔC_2^{5-10} (2) и ΔC_2^{13-14} (4) указывают (если $\Delta C_2 \ll 5^\circ$) на приближенную ось симметрии

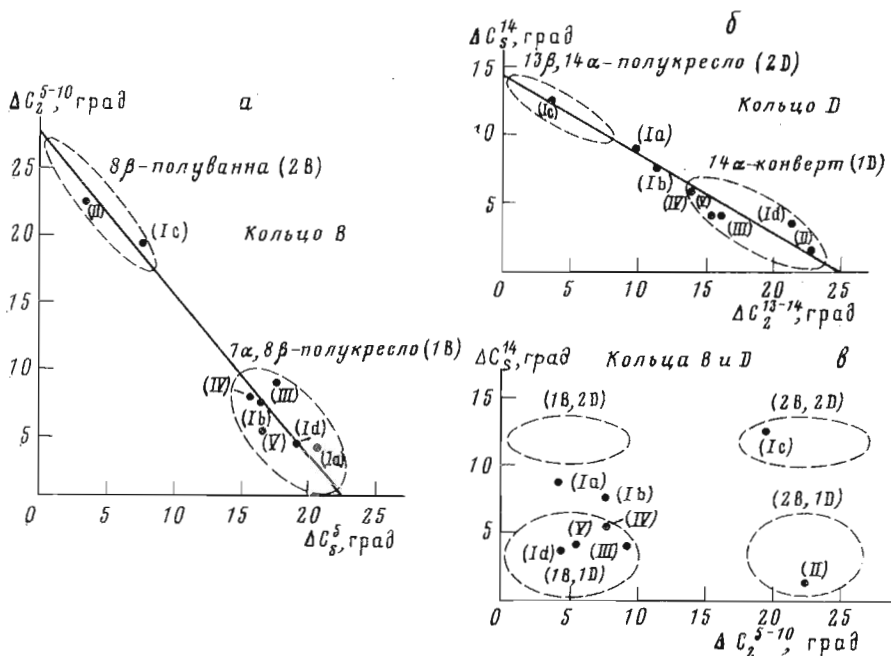


Рис. 3. Корреляционные графики, описывающие в параметрах асимметрии (см. формулы (1)–(4)) конформацию колец *B* (а) и *D* (б) стероидного ядра эстрона в кристаллических структурах: эстрона (Ia–Id) [5, 6], 4-бромэстрона (II) [7, 8], 3-метоксиэстрона (III) [9], 18-метил-3-метоксиэстрона (IV) [4] и 3-деоксиэстрона (V); (в) – перекрестный корреляционный график, одновременно представляющий конформации колец *B* и *D*

второго порядка в кольцах *B* и *D* соответственно. В кольце *B* эта ось проходит через середины связей C(5)–C(10) и C(7)–C(8), а в кольце *D* – через середину связи C(13)–C(14) и атом C(16).

На рис. 3 для рассматриваемых структур эстрона (Ia)–(Id) и его производных (II)–(V) приведены три двумерных графика с параметрами асимметрии (1)–(4) в качестве координат, на которые нанесены экспериментальные точки, соответствующие наблюдаемым конформациям колец *B* и *D*. На рис. 3а, б эти точки лежат почти на прямых линиях, которые описывают непрерывный переход между двумя возможными предельными конформациями колец *B* и *D*. Как видим, кольцо *B* (рис. 3а) может иметь конформацию 7α, 8β-полукресла (1B) или 8β-полуванны (2B), а предельные конформации кольца *D* (рис. 3б) есть 14α-конверт (1D) и 13β, 14α-полукресло (2D). Причем конформации (1B) и (1D) энергетически гораздо более выгодны, чем соответствующие конформации (2B) и (2D), о чем свидетельствует значительно большее число известных структур с конформациями (1B) и (1D), чем с (2B) и (2D). График, похожий на рис. 3а, был приведен ранее в работе [9], в которой описывался эффект «конформационной передачи» в 1,3,5(10)-эстратриенах. В данной статье мы рассматриваем более узкий класс соединений ряда эстрона, что позволило нам сделать более четкие и определенные выводы не только о конформации кольца *B*, но и о конформации пятичленного кольца *D* и общей конформации молекулы. При этом графики, изображенные на рис. 3б, в, ранее нигде не приводились и не обсуждались.

График на рис. 3в с координатами, одна из которых описывает асимметрию кольца *B*, а другая – кольца *D*, наглядно иллюстрирует наличие для стероидного ядра эстрона четырех различных основных конформеров (не считая промежуточных состояний), области существования которых на рис. 3в показаны пунктирными линиями. Эти конформеры мы обозначали как (1B, 1D), (1B, 2D), (2B, 1D) и (2B, 2D), где (1B), (2B), (1D) и (2D) – соответствующие конформации колец *B* и *D* (см. рис. 3а, б). Рас-

пределение экспериментальных точек на рис. 3в показывает, что наиболее стабильная конформация стероидного ядра эстрогена с минимальной свободной энергией есть (1В, 1D), которая наблюдается в четырех структурах из восьми рассматриваемых. Наименее энергетически выгодна, вероятно, конформация (2В, 2D); конформации же (1В, 2D) и (2В, 1D) по энергии являются промежуточными между (1В, 1D) и (2В, 2D). Как видно из рис. 3в, известно по одной структуре, которые имеют конформации (2В, 1D) и (2В, 2D), и пока еще не обнаружено ни одной эстроеновой молекулы с конформацией (1В, 2D).

Весьма интересно, что молекула эстрогена в трех различных кристаллических полиморфных модификациях [5] имеет три разные конформации: (1В, 1D), (2В, 2D) и промежуточную между (1В, 1D) и (1В, 2D). Очевидно, что разность между энергиями этих конформеров компенсируется в кристалле за счет энергии межмолекулярных взаимодействий — водородных связей и ван-дер-ваальсовых.

Другой важный вывод, который можно сделать из анализа графиков на рис. 3, состоит в том, что в рассматриваемых восьми структурах не обнаружено никакой корреляции между природой заместителя и конформацией стероидного ядра. Для одной и той же молекулы эстрогена найдено три различных конформации. С другой стороны, одну и ту же, наиболее стабильную конформацию стероидного ядра (1В, 1D) имеют четыре структуры с различными заместителями: с ОН-группой при С(3) (Id), с CH_3O -группой при С(3) (III), с CH_3O -группой при С(3) и CH_3 -группой при С(18) (IV) и с H-атомом при С(3) (V). Отсутствие этой корреляции, вероятно, объясняется тем, что межмолекулярные взаимодействия в кристалле (водородные связи и ван-дер-ваальсовые) могут гораздо сильнее изменить конформацию стероидного ядра, чем заместитель. Поэтому на их фоне влияние заместителя из отдельного кристаллографического исследования выявить не удалось. Однако в некоторых случаях очень объемного заместителя (как, например, Br в структуре 4-бромэстрогена (II)) его влияние может быть довольно заметным. Так, в работе [9] было показано, что наличие атома Br при С(4) делает более стабильной конформацию кольца В в форме 8 β -полуванны (см. рис. 3а). Возможно, чтобы обнаружить влияние на конформацию стероидного ядра менее объемных заместителей, необходимо исследовать гораздо большее число структур, т. е. использовать большую статистику.

Экспериментальная часть

Бесцветные кристаллы 3-дезоксистерогена (V) имеют следующие данные: брутто-формула $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}$, молекулярный вес 254,37, пространственная группа $P2_12_12_1$, Z 4; a 25,240(3), b 8,049(2), c 7,002(2) Å; V 1423 Å³, $d_{\text{выч}}$ 1,19 г/см³, $\mu(\text{Cu } K\alpha)$ 5,1 см⁻¹.

Интенсивности рефлексов и параметры элементарной ячейки кристалла измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (Cu $K\alpha$ -излучение: λ 1,54178 Å; графитовый монохроматор). Трехмерный набор интенсивностей собран методом $\omega/2\theta$ -сканирования в области углов рассеяния 2θ : $7,0^\circ \leq 2\theta \leq 150^\circ$, в которой содержатся 1686 независимых систематически непогашенных рефлексов; 1501 из них с $I > 3\sigma(I)$ рассматривались как наблюдаемые и были использованы во всех последующих вычислениях. При пересчете интенсивностей в модули структурных амплитуд $|F_o|$ учтены факторы Лорентца и поляризационный; поглощение не учитывалось. Поправка на вторичную экстинкцию введена при уточнении структуры методом наименьших квадратов (см. ниже).

Структура расшифрована прямыми методами, использующими случайный подход к решению фазовой проблемы [10]. Всего было отгенерировано 25 стартовых наборов случайных фаз (по 40 рефлексов в стартовом наборе). Среди финальных наборов уточненных фаз корректный набор имел первую по величине комбинированную оценку достоверности.

Уточнение структуры выполнено полноматричным методом наименьших квадратов (МНК). Все водородные атомы объективно выявлены в

промежуточном синтезе Фурье разностной электронной плотности. В заключительном МНК совместно уточняемыми параметрами (их общее число 261) были: координаты атомов, анизотропные и изотропные (для Н-атомов) тепловые параметры, коэффициент приведения измеренных $|F_o|$ к абсолютной шкале и коэффициент изотропной вторичной экстинкции $G = 1,7(2) \cdot 10^{-5}$ (см. в [11] формулу (1) и последующую). В уточнении МНК использовали следующую весовую схему (w — веса рефлексов): $w=1$, если $|F_o| \leq C$, и $\sqrt{w} = C/|F_o|$, если $|F_o| > C$; коэффициент $C=17$ был подобран таким, чтобы распределение средних величин $\langle w(\Delta F)^2 \rangle$, вычисленных по подвыборам рефлексов в узких интервалах значений $|F_o|$ и $\sin \theta/\lambda$, почти не зависело от самих величин $|F_o|$ и $\sin \theta/\lambda$. В последнем цикле полноматричного МНК сдвиги всех уточняемых параметров были меньше величины 0,05 их стандартного отклонения.

Конечные R -факторы, вычисленные по 1501 наблюдаемому рефлексу, равны: R 3,71% и R_w 4,23%. В финальном разностном синтезе Фурье наибольшие положительные фоновые пики электронной плотности имели высоты, меньшие, чем $0,13 \text{ e\AA}^{-3}$, и большинство из них локализовалось на серединах ковалентных связей. В вычислениях использованы f -кривые атомного рассеяния, взятые для атомов О и С из работы [12], а для Н-атомов — из работы [13].

Все рентгеноструктурные расчеты выполнены на ЭВМ БЭСМ-6 по комплексу кристаллографических программ «Луч-77», составленному А. Н. Чехловым; рис. 2 вычерчен также на БЭСМ-6 по программе «ELLIDS» [14].

Авторы выражают глубокую благодарность чл.-кор. АН СССР И. В. Торгову за внимание и интерес к работе и А. С. Жданову (ИМБ АН СССР) за сбор рентгенодифракционных данных для соединения (V).

ЛИТЕРАТУРА

1. Egorova V. V., Zakharychev A. V., Ananchenko S. N. Tetrahedron, 1973, v. 29, № 2, p. 301–307.
2. Черняев Г. А., Баркова Т. И., Анащенко С. Н., Сорокина И. Б., Матарадзе Г. Д., Розен В. Б. Биооргани. химия, 1979, т. 5, № 6, с. 869–878.
3. Chekhlov A. N., Ionov S. P., Egorova V. V., Ananchenko S. N. Cryst. Struct. Commun., 1982, v. 11, № 2, p. 675–680.
4. Чехлов А. Н., Ионов С. П., Додонов М. В., Анащенко С. Н. Биооргани. химия, 1983, т. 9, № 7, с. 978–985.
5. Busetta B., Courseille C., Hospital M. Acta crystallogr. B, 1973, v. 29, № 2, p. 298–313.
6. Duax W. L., Norton D. A. Atlas of steroid structure. N. Y.: Plenum Press, 1975. v. 1.
7. Norton D. A., Kartha G., Lu C. T. Acta crystallogr., 1963, v. 16, № 2, p. 89–94.
8. Strong P., Duax W. L., Engel L. L. Cryst. Struct. Commun., 1976, v. 5, № 3, p. 815–818.
9. Duax W. L., Rohrer D. C., Blessing R. H., Strong P. D., Segaloff A. Acta crystallogr. B, 1979, v. 35, № 11, p. 2656–2664.
10. Baggio R., Woolfson M. M., Declercq J. P., Germain G. Acta crystallogr. A, 1978, v. 34, № 6, p. 883–892.
11. Чехлов А. Н., Ионов С. П. Биооргани. химия, 1981, т. 7, № 3, с. 436–447.
12. International Tables for X-ray Crystallography. England, Birmingham: Kynoch Press, 1974, v. 4.
13. Stewart R. F., Davidson E. R., Simpson W. T. J. Chem. Phys., 1965, v. 42, № 9, p. 3175–3187.
14. Чехлов А. Н. Кристаллография, 1981, т. 26, № 3, с. 596–597.

Поступила в редакцию
17.VI.1983