



УДК 547.92.022:548.737:577.175.6'17.012.7

## МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА D-11-АЗА-19-НОРТЕСТОСТЕРОНА

Капульский А. Е.\*, Симонов В. П., Шмикина А. А.\*\*,  
Пивницкий К. К.\*\*

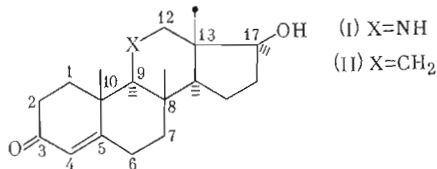
Институт кристаллографии им. А. В. Шубникова Академии наук СССР, Москва;

\* Государственный научно-исследовательский институт горнохимического сырья  
Министерства минеральных удобрений СССР, Люберцы;

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

Рентгеновским методом установлены и уточнены молекулярная и кристаллическая структуры моногидрата D-11-аза-19-нортестостерона  $C_{17}H_{25}NO_2 \cdot H_2O$  ( $\alpha$  8,288(2),  $\beta$  12,433(2),  $\gamma$  7,570(2) Å,  $\beta$  90,25(1)°, пространственная группа  $P2_1$ ,  $R8,3\%$ ). Геометрические параметры исследованного стероида близки к параметрам молекулы D-19-нортестостерона, поэтому причиной резкого падения гормональной активности при 11-азазамещении могут быть различия химических свойств имино- и метиленовой групп.

Азастероиды, полученные заменой одного из углеродных атомов в скелете природных стероидов на атом азота, широко исследовались как перспективный класс модифицированных стероидов [1, 2], и интерес к азастероидам сохраняется до сих пор [3]. Многие азастероиды обнаруживают антигормональную, антимикробную, противошоковую и другие виды биологической активности, однако гормональное действие подобных соединений менее эффективно. Наиболее высокая степень сохранения гормональной активности обнаружена в ряду 11-азастероидов, но и в этом случае эстрогенная активность 11-аза-эстрона составляет лишь 1—2% от активности D-эстрадиола, а D-11-19-нортестостерон (I)\* лишен активностей 19-нортестостерона (II) [4]. Причины столь сильного снижения гормональной активности азастероидов неясны. В связи с этим предпринята попытка выяснить на примере азастероида (I), приводит ли подобное замещение углеродного атома на атом азота к структурным изменениям, которые могут быть ответственны за столь сильное снижение гормональной активности исследуемого соединения.



Строение исследованной молекулы с указанием межатомных расстояний и валентных углов показано на рис. 1. Стандартные отклонения в значениях расстояний и углов лежат в пределах 0,06—0,09 Å и 0,4—0,6°. Общий вид молекулы показан на рис. 2, а значения координат базисных атомов структуры приведены в табл. 1. Внутрициклические торсионные углы молекулы представлены в табл. 2.

Конформационные характеристики отдельных циклов рассчитаны в соответствии с рекомендациями [5]. Анализ параметров асимметрии и выходов атомов из средних плоскостей циклов показывает, что цикл A

\* Систематическое название: D-11-аза-17-гидроксиэстр-4-ен-3-он.

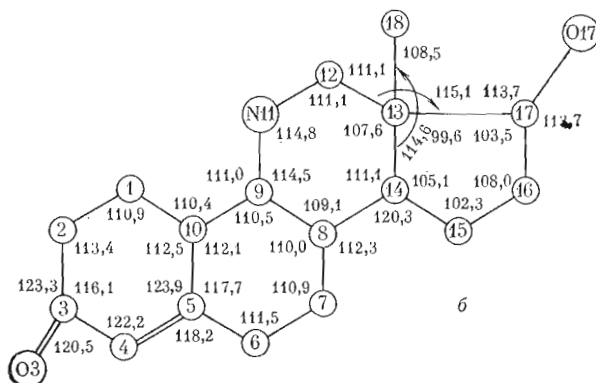
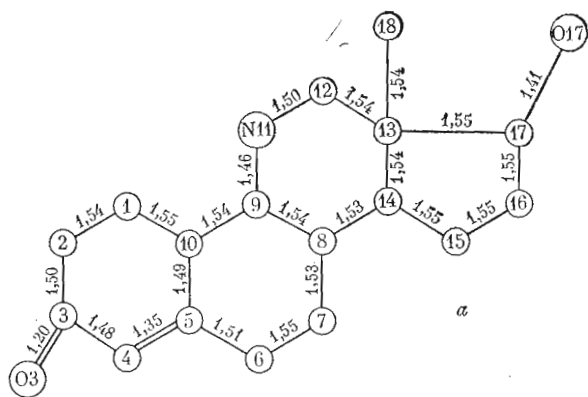


Рис. 1. Структурная формула *D*-11-аза-19-ортестостерона с указанием длин связей в ангстремах (а) и валентных углов в градусах (б)

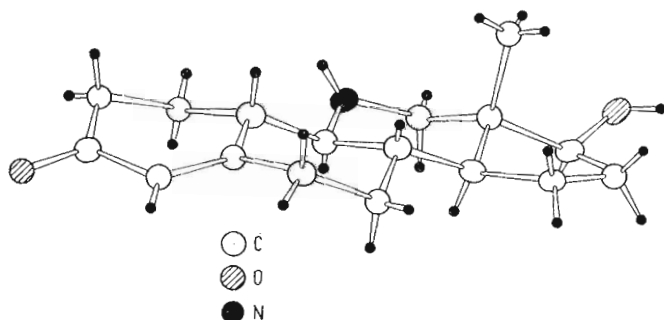


Рис. 2. Молекула *D*-11-аза-19-ортестостерона

имеет конформацию искаженного  $1\alpha, 2\beta$ -полукресла ( $\Delta C_2^{1,2} = 10,5^\circ$ ;  $\Delta C_s^1 = 13,9^\circ$ ). Отклонения атомов C1 и C2 от средней плоскости  $-0,828x + 8,222y - 0,836z = 1,428$ , проведенной через атомы C3, C4, C5 и C10, равны соответственно  $-0,48$  и  $0,19$  Å. Цикл *B* имеет конформацию кресла ( $\Delta C_s^5 = 0,8^\circ$ ;  $\Delta C_2^{5,6} = 6,6^\circ$ ) с преобладанием зеркальной симметрии. Отклонения атомов C1 и C4, наиболее удаленных от средней плоскости  $5,506x + 6,755y - 2,849z = 5,857$ , проведенной через атомы C6, C7, C9 и C10, равны соответственно  $-0,51$  и  $0,71$  Å. Цикл *C* исследованной молекулы характеризуется конформацией кресла ( $\Delta C_2^{9,11} = 1,7^\circ$ ;  $\Delta C_s^9 = 3,7^\circ$ ). Отклонения атомов C11 и C14 от средней плоскости  $1,831x - 7,072y + 3,807z = 1,572$ , проведенной через атомы C8, C9, C12 и C13, составляют  $0,56$  и  $-0,71$  Å. Цикл *D* имеет конформацию  $13\beta$ -конверта с углом псевдповращения  $17,5^\circ$ . Отклонение атома C13 от плоскости  $0,257x + 7,379y - 3,468z = 0,379$ , проведенной через атомы C14, C15, C16 и C17, равно  $0,69$  Å.

Координаты неводородных ( $\times 10^4$ ) базисных атомов структуры  $C_{17}H_{25}NO_2 \cdot H_2O$   
 В скобках даны стандартные отклонения

Атом	x/a	y/b	z/c	Атом	x/a	y/b	z/c
C1	2169 (7)	7771 (4)	2281 (8)	C12	919 (6)	11001 (4)	605 (7)
C2	2937 (8)	6701 (4)	2887 (8)	C13	1750 (5)	11958 (3)	1527 (6)
C3	2906 (7)	6545 (4)	4847 (9)	C14	1727 (5)	11741 (3)	3527 (6)
C4	3062 (6)	7534 (4)	5933 (8)	C15	2187 (6)	12828 (4)	4394 (7)
C5	3162 (5)	8521 (4)	5204 (7)	C16	1439 (6)	13654 (4)	3099 (7)
C6	3649 (7)	9454 (4)	6378 (8)	C17	790 (5)	13033 (4)	1475 (7)
C7	2648 (7)	10477 (4)	5958 (7)	C18	3442 (5)	12159 (3)	756 (7)
C8	2665 (5)	10720 (4)	3983 (6)	O3	2812 (5)	5679 (3)	5539 (5)
C9	1946 (6)	9768 (3)	2947 (7)	O17	945 (4)	13600 (3)	-132 (5)
C10	2934 (6)	8740 (4)	3279 (6)	O(H <sub>2</sub> O)	3710 (5)	4926 (4)	8986 (6)
C11	1740 (4)	9963 (3)	1062 (4)				

Таблица 2

Внутрициклические торсионные углы в молекуле  $C_{17}H_{25}NO_2 \cdot H_2O$

Торсионный угол	Град	Торсионный угол	Град
C1-C2-C3-C4	33,2	C7-C6-C5-C10	-44,7
C2-C3-C4-C5	-2,5	C14-C8-C9-C11	-49,9
C3-C4-C5-C10	-7,5	C8-C9-C11-C12	48,7
C4-C5-C10-C1	-13,8	C9-C11-C12-C13	-52,4
C5-C10-C1-C2	42,8	C11-C12-C13-C14	57,3
C10-C1-C2-C3	-53,1	C12-C13-C14-C8	-61,6
C6-C5-C10-C9	45,5	C13-C14-C8-C9	57,1
C5-C10-C9-C8	-51,8	C15-C14-C13-C17	46,3
C10-C9-C8-C7	60,1	C14-C13-C17-C16	-40,6
C9-C8-C7-C6	-59,7	C17-C16-C15-C14	6,8
C8-C7-C6-C5	50,7	C16-C15-C14-C13	-33,2

Сочленения стероидных колец в исследованной молекуле характеризуются следующими углами:  $A/B = 42,9^\circ$  *квази-транс*,  $B/C = 110,0^\circ$  *транс*,  $C/D = 107,9^\circ$  *транс*. Более детально изгиб молекулы принято характеризовать набором двугранных углов между парами плоскостей, проведенных через четверки атомов согласно рекомендациям [5]. В исследуемой структуре эти углы равны:  $A/AB = 154,5^\circ$ ;  $AB/B = 145,3^\circ$ ;  $B/BC = 139,4^\circ$ ;  $BC/C = 132,0^\circ$ ;  $C/CD = 164,4^\circ$ ;  $CD/D = 169,7^\circ$ .

Как видно из рис. 3, в кристалле фиксированы водородные связи  $O3 \dots H(H_2O) - O(H_2O)$  и  $O17 \dots H(H_2O) - O(H_2O)$  длиной 2,87 и 2,90 Å соответственно, за счет которых реализуется цепная упаковка типа «голова — хвост».

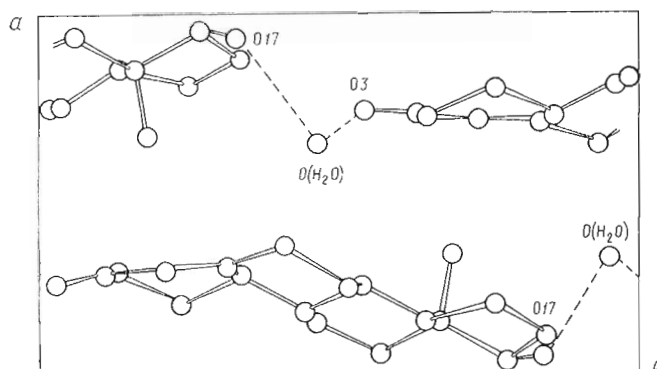


Рис. 3. Упаковка молекул моногидрата *D*-11-аза-19-норте-  
 стостерона в проекции на плоскость *ac* элементарной ячейки  
 кристалла

Проведенный рентгеноструктурный анализ моногидрата *D*-11-аза-19-нортестостерона (I) не выявил существенных конформационных отличий от незамещенного в 11-м положении *D*-19-нортестостерона (II) [6], за исключением закономерного (и незначительного — на 0,05—0,09 Å) уменьшения длин связей C9—N11 и N11—C12, уменьшения торсионных углов C10—C5—C6—C7, C5—C6—C7—C8, C14—C8—C9—N11, C8—C9—N11—C12 в среднем на 5° и увеличения угла O3—C3—C2—C1 на 20,3°, что может объясняться наличием водородной связи в кристалле (I).

Равным образом обе кислородные функции азастероида (I) способны завязывать межмолекулярные водородные связи (рис. 3), существенные для активной рецепции. Поэтому возможные незначительные отличия в этих параметрах от соответствующих углеродных аналогов, по-видимому, не могут быть причиной резкого снижения гормональной активности и сродства к рецептору матки, найденных для 11-аза-19-норстероидов [4, 7]. Аналогичный вывод сделан ранее в результате рентгеноструктурного исследования 8-азаэстрогенов [8, 9].

В последние годы сформулирована гипотеза, согласно которой при модификации стероидов для сохранения (или увеличения) гормональных активностей недостаточно только наличия геометрического соответствия модифицированного стероида связывающему месту на рецепторе и возможности создания той же системы водородных связей, что и у природного стероида. Не менее существенным фактором является возможность взаимодействия введенного нового заместителя с рецептором, в частности завязывания водородных связей в случае полярного заместителя [10]. Нам представляется, что совокупность свойств 11-аза-19-норстероидов, о которой сказано выше, подтверждает эту гипотезу.

Полярный характер 11-иминогруппы нарушает гидрофобное взаимодействие стероидного скелета с рецептором, несмотря на сохранение геометрического соответствия, а протонирование основной иминогруппы при физиологических значениях pH [11] не позволяет ей завязывать акцепторные водородные связи с рецептором. В результате общая энергия стероид-рецепторного взаимодействия уменьшается, что в конечном итоге приводит к резкому снижению гормональной активности. Эти же факторы могут быть ответственны за низкую гормональную активность других азастероидов.

### Экспериментальная часть

В работе использован образец азастероида (I), синтезированный как описано в работе [12]. Монокристаллы азастероида (I) получены медленной кристаллизацией из смеси эфир — этилацетат. Они бесцветны, прозрачны и имеют пластинчатую форму. Монокристаллы  $C_{17}H_{25}NO_2 \cdot H_2O$  характеризуются следующими параметрами элементарной ячейки:  $a$  8,288(2),  $b$  12,433(2),  $c$  7,570(2) Å,  $\beta$  90,25(1)°, пространственная группа  $P2_1$ ,  $M_r = 293,41$ ,  $z = 2$ . Интенсивности 1600 независимых отражений с  $I \geq 2\sigma$  получены в независимой области обратного пространства на автоматическом дифрактометре РЭД-4 (MoK $_{\alpha}$ -излучение,  $\sin \theta/\lambda = 0,7$ ). Ввиду отсутствия в исследованном соединении тяжелых атомов кривые поглощения не снимались и поправки на поглощение не вводились.

Определение структуры выполнено прямым методом по комплексу программ AREN-85 [13]. Модель структуры удалось установить с помощью операции коррекции фаз [14], примененной к варианту фаз (исходный фактор расхождимости 26,7%), который давал E-синтез с наиболее приемлемыми межатомными расстояниями.

Модель структуры уточнялась также по программе AREN-85. Уточнение координат и изотропных тепловых параметров неводородных базисных атомов структуры снизило фактор расхождимости до 14,3%. Построенный на этом этапе разностный синтез электронной плотности выявил всего 11 атомов H, остальные водородные атомы, за исключением атомов H11 по оксигруппе, были размещены исходя из обычных кристаллохимических соображений.

Уточнение координат, изотропных и анизотропных параметров тепловых колебаний неводородных базисных атомов структуры в присутствии атомов H привело к заключительному фактору расхождимости 8,3%. Атомам H приписывали усредненный фактор тепловых колебаний  $B = 5,5$  Å<sup>2</sup>.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Жунигесту Г. Н., Дорофеевко Г. Н., Савин Б. М. // Успехи химии. 1970. Т. 39. № 4. С. 646—661.
2. Huisman H. O. // Angew. Chem. 1971. V. 83. № 6. P. 511—514.

3. Gumulka M., Ibrahim I. H., Boneza-Tomaszewski Z., Engel C. R. // Can. J. Chem. 1985. V. 63. № 3. P. 766—772.
4. Иваненко Т. И., Пивницкий К. К., Федотов В. П. // Проблемы эндокринологии. 1979. Т. 25. С. 62—68.
5. Duax W. L., Norton D. A. // Atlas of steroid structure. N. Y.: Plenum, 1975. V. 1.
6. Griffin J. F., Duax W. L., Weeks C. M. // Atlas of steroid structure. N. Y.: Plenum, 1985. V. 2. P. 57.
7. Щедрина Р. Н., Стурчак С. В., Боброва Е. Г., Ишков В. П., Пивницкий К. К., Фанченко Н. Д. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1976. С. 989—993.
8. Majeski R., Trefonas L. M. // J. Amer. Chem. Soc. 1969. V. 91. № 6. P. 1508—1522.
9. Brow J. N., Trefonas L. M. // J. Amer. Chem. Soc. 1972. V. 94. № 12. P. 4311—4314.
10. Ibero N. K., Hendry C. B., Muldoon T. G. // Steroids. 1985. V. 45. № 3—4. P. 325—340.
11. Kaspar P., Witzel H. // J. Steroid Biochem. 1985. V. 23. № 3. P. 259—265.
12. Пивницкий К. К., Баданова Ю. П. // Журн. общ. химии. 1978. Т. 48. № 7. С. 1669.
13. Андрианов В. И. // AREN-85. Система программ для расшифровки и уточнения структур кристаллов. М.: ИКАН СССР, 1985.
14. Буквецкая Л. В., Тимова Т. Г., Андрианов В. И., Симонов В. И. // Кристаллография. 1977. Т. 22. В. 3. С. 4494—4497.

Поступила в редакцию  
22.VI.1987

### MOLECULAR AND CRYSTAL STRUCTURE OF *D*-11-AZA-19-NORTESTOSTERONE

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

*A. V. Shubnikov Institute of Crystallography,  
Academy of Sciences of the USSR, Moscow:*

\* *State Research Institute of Mining Chemical Raw Material, Lyubertz;*

\*\* *Institute of Experimental Endocrinology and Hormone  
Chemistry, Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow*

Crystal and molecular structure of *D*-11-aza-19-nortestosterone monohydrate- $C_{17}H_{25}NO_2 \cdot H_2O$  ( $a$  8,288(2),  $b$  12,433(2),  $c$  7,570(2) Å,  $\beta$  90,25(1) $^\circ$ ; space group  $P2_1$ ,  $R$  8,3%) has been determined by X-ray analysis. Its comparison with the molecular structure of *D*-19-nortestosterone showed that the decrease in the hormonal activity upon 11-aza-substitution may be due to difference in chemical properties of imino and methylene groups.