



УДК 547.92:541.63

КОНФОРМАЦИОННАЯ ПОДВИЖНОСТЬ
β-АЦЕТИЛЬНОЙ ЦЕПИ 16α, 17α-ЦИКЛОАЛКАНОПРОГЕСТЕРОНОВ
И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТИХ СОЕДИНЕНИЙ

Шамовский И. Л.

*НИИ по биологическим испытаниям химических соединений, Кузавна,
Московской обл.*

Овчинников А. А.

Научно-исследовательский физико-химический институт им. Л. Я. Карпова, Москва

Камерницкий А. В.

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Академии наук СССР, Москва

Хажеева З. И., Симонов В. И.

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

Методом атом-атомных потенциалов проведен расчет энергетических профилей вращения β-ацетильных боковых цепей прегн- D'_3 -, D'_6 - и 6α-метил- D'_6 -пентаранов, обладающих контрацептивной активностью в комбинации с местранолом (50:1), и лишенных такой активности прегн- D'_4 -, D'_5 -пентаранов и 16α, 17α-циклогекс-3'-енопрогестерона. Равновесные положения боковых цепей свободных молекул сопоставлены с соответствующими конформационными параметрами этих молекул, установленными методами рентгеноструктурного анализа в кристаллах. Степень конформационной подвижности β-ацетильных боковых цепей активных молекул в первом приближении коррелирует с контрацептивным эффектом соответствующих соединений.

В работе [1] проанализированы и сопоставлены с биологической активностью конформационные параметры ряда 16α, 17α-циклоалканопрогестеронов, монокристаллы которых исследовались методами рентгеноструктурного анализа. Было установлено, что контрацептивная активность этих соединений коррелирует с положением относительно стероидного ядра 17β-ацетильной боковой цепи молекулы.

Так, например, в работе [2] воспроизведена молекула одного из соединений этого ряда — 16α, 17α-циклогексанопрогестерона. Положение упомянутой боковой цепи характеризуется торсионным углом C(15)—C(16)—C(17)—C(20). Для активных 16α, 17α-циклопропанопрогестерона, 16α, 17α-циклогексанопрогестерона и 6α-метил-16α, 17α-циклогексанопрогестерона этот угол лежит в узких пределах (149,1—151,3°). Лишенные контрацептивной активности 16α, 17α-циклобутанопрогестерон и 16α, 17α-циклопентанопрогестерон характеризуются иными значениями указанного торсионного угла: 132,8 и 133,5° соответственно.

После публикации работы [1] для проверки ее выводов методами рентгеноструктурного анализа было исследовано строение не обладающего контрацептивной активностью 16α, 17α-циклогекс-3'-енопрогестерона, дополненный шестичленный цикл D' которого модифицирован введением двойной связи. Такая модификация изменила конформацию этого цикла и привела к торсионному углу C(15)—C(16)—C(17)—C(20) в 131,7°, что хорошо согласуется с выдвинутой в работе [1] гипотезой.

Следующий вопрос связан с количественным различием в контрацептивном действии активных соединений. В попытке найти решение этой проблемы естественно обратиться к конформационной подвижности 17β-ацетильной боковой цепи молекулы. При известной жесткости сочлене-

Положение и подвижность 17β-ацетильной боковой цепи молекул 16α, 17α-циклоалканопрегестеронов и биологическая активность этих соединений *

Соединение	Контрацептивное действие, %	Торсионные углы, град			Разность энергий двух конформаций, ккал/моль	Потенциальный барьер между двумя конформациями, ккал/моль	Подвижность боковой цепи, град
		C(15)—C(16)— —C(17)—C(20) (A)	C(16)—C(17)— —C(20)—C(21)				
			(A)	(B)			
(I)	44	149,6	-10,4	37 -117	0,1	9	-
(II)	0	132,8	-164,3	-164 -20	6,0	15	22
(III)	0	133,5	178,1	178 -18	3,5	44	31
(IV)	44	149,1	-177,1	-177 17	10	61	38
(V)	100	151,3	-172,0	-177 16	6,0	60	43
(VI)	0	131,7	-173,4	-168 -25	0,7	14	34

* (A) — вычислены по данным рентгеноструктурного анализа, (B) — вычислены методом атом-атомных потенциалов.

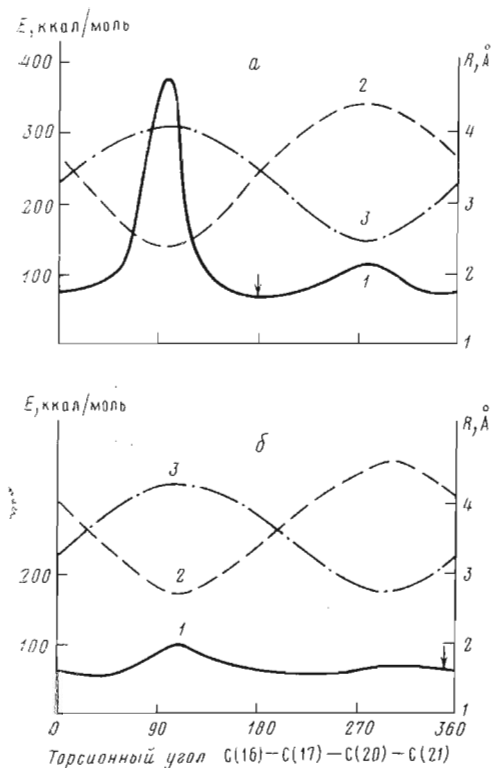
в молекуле (I). Именно этим и объясняется существенное расхождение точки минимума энергетического профиля на рисунке б и положения стрелки, фиксирующей ориентацию боковой цепи молекулы (I) в кристалле. Для всех других анализируемых молекул (таблица) соответствующее различие не превышает 5°. Наличие на вычисленных энергетических кривых двух минимумов, отстоящих на ~180°, легко понять из геометрии (см. рис. 2 в работе [2] и межкатомные расстояния на рисунке) взаимного расположения боковой цепи молекул и важной для биологической активности прегестерона метильной группы C(18).

В работе [5] для энергетического профиля вращения боковой цепи фрагмента прегестерона расширенным методом Хюккеля получена близкая картина с разностью энергий в минимумах ~4,6 ккал/моль и потенциальным барьером между ними в ~45 ккал/моль. Аналогичные характеристики вращения боковых цепей исследуемых нами молекул (I) — (VI) сведены в таблицу.

Подвижность боковых цепей исследуемых молекул определяется профилями минимума на соответствующих кривых зависимости энергии напряжения молекулы от торсионного угла C(16)—C(17)—C(20)—C(21). Количественно эту подвижность естественно охарактеризовать амплитудой отклонения указанного торсионного угла от положения равновесия при заданном энергетическом возмущении. Приведенные в заключительном столбце таблицы значения подвижностей получены нами для энергетического возмущения в 2 ккал/моль. Такая величина возмущающего действия может быть достигнута в организме за счет обычного теплового движения молекул.

По указанным выше причинам конформация соединения (I) представляет собой исключение и не может оцениваться принятым нами способом. Анализ приведенных в таблице данных для соединений (II) — (VI) позволяет заключить: 1) контрацептивная активность присуща тем соединениям данного класса, в которых положение 17β-ацетильной боковой цепи характеризуется торсионным углом C(15)—C(16)—C(17)—C(20) порядка 150°; 2) подвижность (амплитуда тепловых колебаний относительно связи C(17)—C(20)) 17β-боковой цепи молекул в активных соединениях велика.

Второй вывод уточняет и развивает первый, сделанный нами ранее [1]. Рост активности соединения с увеличением конформационной подвижности боковой цепи при прочих равных условиях естественно связать с возможностью облегченной пространственной подстройки активного кнс-



Энергетические профили вращения 17β -ацетильной боковой цепи молекулы $16\alpha,17\alpha$ -циклопентанопрогестерона (а) и $16\alpha,17\alpha$ -циклопропанопрогестерона (б) (1); межатомные расстояния C(18) – C(21) (2) и C(18) – O(20) (3). Стрелками указана ориентация боковых цепей молекул в кристаллах. E – энергии напряжения, R – межатомные расстояния

лорода O(20) стероида для замыкания водородной связи гормон – рецептор.

Методика расчетов. Исходные параметры молекул при всех наших энергетических расчетах брали из данных по рентгеноструктурным исследованиям монокристаллов соответствующих соединений [1]. Однако локализация атомов H в этих работах по точности уступает определению положений более тяжелых атомов C и O. По этой причине координаты водородных атомов были пересчитаны, исходя из следующих весьма надежно установленных в органической химии параметров. При уточнении положений атомов H, связанных с тетраэдрическим углеродом, все расстояния C–H принимались равными 1,095 Å. Если с углеродом был связан только один атом H, то он располагался так, чтобы три угла C–C–H были равны между собой. При двух атомах H, связанных с тетраэдрическим углеродом, они размещались симметрично относительно плоскости, определяемой тремя атомами C. При этом величина угла $\varphi = \angle \text{H}-\text{C}-\text{H}$ вычислялась из значений угла $\alpha = \angle \text{C}-\text{C}-\text{C}$ и двух расстояний l_1 и l_2 в Å, отвечающих связям C–C, по эмпирическому соотношению $\cos \varphi = -(l_1 + l_2) (0,0515 \cos \alpha + 0,1106)$. В случае трех атомов H метильной группы все они располагались симметрично относительно связи C–C и углы C–C–H принимались равными 110° . Поворот такой жесткой группы относительно оси, определяемой связью C–C, рассматривался в качестве параметра. При локализации атома H, связанного с тригональным углеродом, он располагался на продолжении биссектрисы угла C–C–C с удалением от атома C на 1,07 Å.

При вычислении энергии напряжения молекул длины химических связей и величины валентных углов в них оставались фиксированными, что позволяло не рассматривать соответствующие вклады в энергию. Таким образом, определяемая нами энергия напряжения молекул складывалась из двух составляющих – торсионной и невалентных взаимодействий: $E = E_{\text{торс}} + E_{\text{нев}}$. Методика расчетов и все формулы, необходимые для постановки задачи на ЭВМ ЕС-1033, взяты из работы [9]. Единственным дополнением было соотношение для вычисления торсионной составляющей

Положение и подвижность 17 β -ацетильной боковой цепи молекул 16 α ,
17 α -циклоалканопрогестеронов и биологическая активность этих соединений *

Соединение	Контрацептивное действие, %	Торсионные углы, град			Разность энергий двух конформаций, ккал/моль	Потенциальный барьер между двумя конформациями, ккал/моль	Подвижность боковой цепи, град
		C(15)—C(16)— —C(17)—C(20) (A)	C(16)—C(17)— —C(20)—C(21)				
			(A)	(B)			
(I)	44	149,6	-10,4	37 -117	0,1	9	-
(II)	0	132,8	-164,3	-164 -20	6,0	15	22
(III)	0	133,5	178,1	178 -18	3,5	44	31
(IV)	44	149,1	-177,1	-177 17	10	61	38
(V)	100	151,3	-172,0	-177 16	6,0	60	43
(VI)	0	131,7	-173,4	-168 -25	0,7	14	34

* (A) — вычислены по данным рентгеноструктурного анализа, (B) — вычислены методом атом-атомных потенциалов.

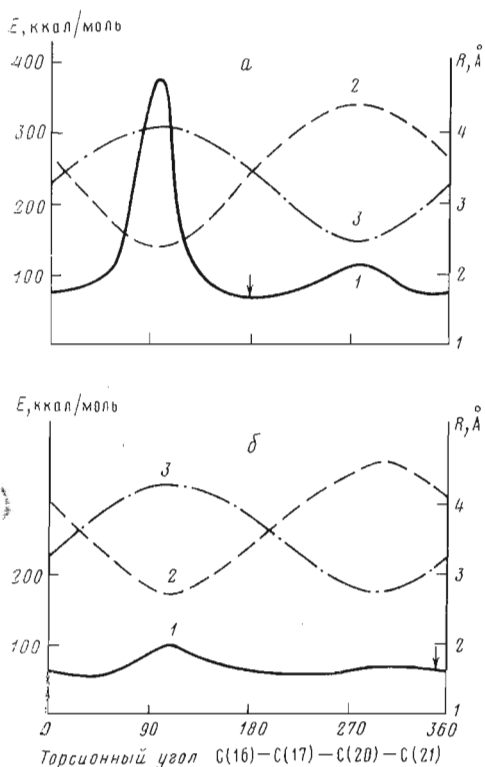
в молекуле (I). Именно этим и объясняется существенное расхождение точки минимума энергетического профиля на рисунке б и положения стрелки, фиксирующей ориентацию боковой цепи молекулы (I) в кристалле. Для всех других анализируемых молекул (таблица) соответствующее различие не превышает 5°. Наличие на вычисленных энергетических кривых двух минимумов, отстоящих на ~180°, легко понять из геометрии (см. рис. 2 в работе [2] и межкатомные расстояния на рисунке) взаимного расположения боковой цепи молекул и важной для биологической активности прогестерона метильной группы C(18).

В работе [5] для энергетического профиля вращения боковой цепи фрагмента прогестерона расширенным методом Хюккеля получена близкая картина с разностью энергий в минимумах ~4,6 ккал/моль и потенциальным барьером между ними в ~45 ккал/моль. Аналогичные характеристики вращения боковых цепей исследуемых нами молекул (I) — (VI) сведены в таблицу.

Подвижность боковых цепей исследуемых молекул определяется профилями минимума на соответствующих кривых зависимости энергии напряжения молекулы от торсионного угла C(16)—C(17)—C(20)—C(21). Количественно эту подвижность естественно охарактеризовать амплитудой отклонения указанного торсионного угла от положения равновесия при заданном энергетическом возмущении. Приведенные в заключительном столбце таблицы значения подвижностей получены нами для энергетического возмущения в 2 ккал/моль. Такая величина возмущающего действия может быть достигнута в организме за счет обычного теплового движения молекул.

По указанным выше причинам конформация соединения (I) представляет собой исключение и не может оцениваться принятым нами способом. Анализ приведенных в таблице данных для соединений (II) — (VI) позволяет заключить: 1) контрацептивная активность присуща тем соединениям данного класса, в которых положение 17 β -ацетильной боковой цепи характеризуется торсионным углом C(15)—C(16)—C(17)—C(20) порядка 150°; 2) подвижность (амплитуда тепловых колебаний относительно связи C(17)—C(20)) 17 β -боковой цепи молекул в активных соединениях велика.

Второй вывод уточняет и развивает первый, сделанный нами ранее [1]. Рост активности соединения с увеличением конформационной подвижности боковой цепи при прочих равных условиях естественно связать с возможностью облегченной пространственной подстройки активного кис-



Энергетические профили вращения 17β -ацетильной боковой цепи молекулы $16\alpha,17\alpha$ -циклопентанопрогестерона (а) и $16\alpha,17\alpha$ -циклопропанопрогестерона (б) (1); межатомные расстояния C(18) — C(21) (2) и C(18) — O(20) (3). Стрелками указана ориентация боковых цепей молекул в кристаллах. E — энергии напряжения, R — межатомные расстояния

лорода O(20) стероида для замыкания водородной связи гормон — рецептор.

Методика расчетов. Исходные параметры молекул при всех наших энергетических расчетах брали из данных по рентгеноструктурным исследованиям монокристаллов соответствующих соединений [4]. Однако локализация атомов H в этих работах по точности уступает определению положений более тяжелых атомов C и O. По этой причине координаты водородных атомов были пересчитаны, исходя из следующих весьма надежно установленных в органической химии параметров. При уточнении положений атомов H, связанных с тетраэдрическим углеродом, все расстояния C—H принимались равными 1,095 Å. Если с углеродом был связан только один атом H, то он располагался так, чтобы три угла C—C—H были равны между собой. При двух атомах H, связанных с тетраэдрическим углеродом, они размещались симметрично относительно плоскости, определяемой тремя атомами C. При этом величина угла $\varphi = \angle \text{H—C—H}$ вычислялась из значений угла $\alpha = \angle \text{C—C—C}$ и двух расстояний l_1 и l_2 в Å, отвечающих связям C—C, по эмпирическому соотношению $\cos \varphi = -(l_1 + l_2)$ (0,0515 $\cos \alpha + 0,1106$). В случае трех атомов H метильной группы все они располагались симметрично относительно связи C—C и углы C—C—H принимались равными 110° . Поворот такой жесткой группы относительно оси, определяемой связью C—C, рассматривался в качестве параметра. При локализации атома H, связанного с тригональным углеродом, он располагался на продолжении биссектрисы угла C—C—C с удалением от атома C на 1,07 Å.

При вычислении энергии напряжения молекул длины химических связей и величины валентных углов в них оставались фиксированными, что позволяло не рассматривать соответствующие вклады в энергию. Таким образом, определяемая нами энергия напряжения молекул складывалась из двух составляющих — торсионной и невалентных взаимодействий: $E = E_{\text{торс}} + E_{\text{нев}}$. Методика расчетов и все формулы, необходимые для постановки задачи на ЭВМ ЕС-1033, взяты из работы [9]. Единственным дополнением было соотношение для вычисления торсионной составляющей

энергии метильных групп: $E_{\text{торс}}(\text{CH}_3) = 0,450(1 + \cos 3\theta)^2$, где θ — соответствующий торсионный угол C—C—H.

Для определения параметра ориентации атомов H метильных групп при вычислении энергии напряжения проводилась минимизация энергии в пространстве торсионных углов всех метильных групп молекулы. Невалентные взаимодействия учитывались для всех пар несвязанных атомов, которые не соединены ни с общим, ни с соседними атомами молекулы. Для построения энергетических профилей вращения 17β -ацетильных боковых цепей молекул проводился полный поворот боковой цепи относительно связи C(17)—C(20) с шагом по торсионному углу C(16)—C(17)—C(20)—C(21) в 10° . Для каждого значения этого угла находился минимум энергии E при варьировании торсионных углов всех метильных групп молекулы. Как было сказано выше, при этом координаты всех неводородных атомов оставались без изменения, за исключением C(21) и O(20), причем тригональный центр C(20) сохранялся плоским. Сопоставляя результаты по исследованию конформации молекул методами рентгеноструктурного анализа и атом-атомных потенциалов, можно отметить, что кристаллизация этих соединений не приводит к значительным изменениям конформационных параметров боковой цепи молекул.

ЛИТЕРАТУРА

1. Симонов В. И., Цейкинский В. М., Камерницкий А. В., Куликова Л. Е., Левина И. С. Биоорган. химия, 1981, т. 7, № 6, с. 920—926.
2. Цейкинский В. М., Рыбаков В. Б., Симонов В. И., Камерницкий А. В., Куликова Л. Е., Левина И. С. Биоорган. химия, 1980, т. 6, № 2, с. 259—266.
3. Rakhit S., Engel Ch. R. Can. J. Chem., 1962, v. 40, p. 2163—2170.
4. Corey E. J. J. Amer. Chem. Soc., 1953, v. 75, p. 2301—2304.
5. Kier L. B. J. Med. Chem., 1968, v. 11, p. 915—919.
6. Физер Л., Физер М. Стероиды. М.: Мир, 1964, с. 613.
7. Моррисон Р., Бойд Р. Органическая химия. М.: Мир, 1974, с. 273.
8. Mueller G. P., Stobaugh R. E., Winniford R. S. J. Amer. Chem. Soc., 1953, v. 75, p. 4888—4892.
9. Schmit J. P., Rossean G. G. J. Steroid Biochem., 1977, v. 8, p. 921—928.

Поступила в редакцию
6.VI.1981

CONFORMATIONAL FLEXIBILITY OF β -ACETYL CHAIN AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 16α , 17α -CYCLOALKANOPROGESTERONES

SHAMOVSKY I. L., OVCHINNIKOV A. A., KAMERNITSKY A. V.,
KHAZHEEVA Z. I., SIMONOV V. I.

*Institute for Biological Testing of Chemical Compounds, Kupavna;
L. Ya. Karpov Institute of Physical Chemistry, Moscow; N. D. Zelinsky Institute
of Organic Chemistry and A. V. Shubnikov Institute
of Crystallography, Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

Conformational energies of rotation of 17β -acetyl side group about C17-C20 were calculated by the atom-atom potential method for pregn- D_3' , - D_6' and 6α -methyl- D_6' -pentaranes manifesting contraceptive activity when used in combination with mestranol (50:1), as well as for pregn- D_4' , - D_3' -pentaranes or $16\alpha, 17\alpha$ -cyclohex-3'-enoprogesterone devoid of contraceptive activity. Equilibrium positions of side chains in free compounds were compared with corresponding parameters obtained by X-ray methods for the crystal forms. The degree of conformational flexibility of the β -acetyl side chains in free active compounds as a first approximation correlates with their contraceptive activity.