

Исследование инфракрасного спектра тестостерона и этистерона квантово-химическим методом функционала плотности

В. А. Минаева, Б. Ф. Минаев, С. С. Капинус

Черкасский национальный университет им. Б. Хмельницкого
Бульвар Шевченко, 81, Черкассы, Украина, 18031

minaeva@cdu.edu.ua

***Цель.** Провести полное отнесение ИК спектров стероидных гормонов тестостерона и этистерона и связать частоты и интенсивности ИК полос с особенностями их электронной структуры и строения указанных гормонов. **Методы.** Колебательные частоты и интенсивности ИК полос поглощения молекул стероидных гормонов рассчитаны квантово-химическим методом функционала плотности на уровне теории B3LYP/6-31G** с полной оптимизацией геометрии методом градиента полной энергии. **Результаты.** Дана полная расшифровка ИК полос поглощения тестостерона и этистерона. **Выводы.** Впервые предсказаны частоты и формы низкочастотных колебаний. Кратко обсуждается биологическое значение полученных результатов.*

Ключевые слова: тестостерон, этистерон, квантово-химический метод функционала плотности, колебательный ИК спектр.

Введение. Тестостерон (4-андростен-17-ол-3-он) и этистерон (17-этинил-4-андростен-17-ол-3-он; 17-этинилтестостерон) – стероидные гормоны, близкие по химической структуре (рис. 1), но проявляющие разную биологическую активность [1].

Тестостерон (ТС) – важнейший представитель андрогенов (мужских половых гормонов) – образуется в половых железах, но может быть получен и синтетическим способом [2]. По химической природе ТС представляет собой C¹⁹-стероид. Широко используется в медицине и синтетический аналог ТС – 17-метилтестостерон (МТ), отличающийся от тестостерона наличием дополнительной метильной группы. В отличие от ТС, активного лишь при подкожном введении, МТ высокоактивен и при внутреннем применении. Кроме андрогенной ак-

тивности, ТС и МТ обладают способностью влиять на структуру тканей, поэтому синтетические андрогены используют и как стимуляторы анаболического обмена веществ. Этистерон (ЭТ) – синтетический гормон с гестагенным действием. С химической точки зрения гестагены отличаются наличием в стероидном ядре цепочки из двух атомов углерода при C¹⁷ (рис. 1). Механизм действия гормонов стероидной природы – цитозольный. Эти гормоны легко проникают через цитоплазматические мембраны, в клетках-мишенях связываются с соответствующими рецепторами и образуют комплексы гормон–рецептор, после активации проникающие в ядра, где через определенные ферментативные процессы влияют на синтез нуклеиновых кислот и белков в организме [2–4].

Исследования взаимосвязи между структурой стероидных гормонов и их биологической актив-

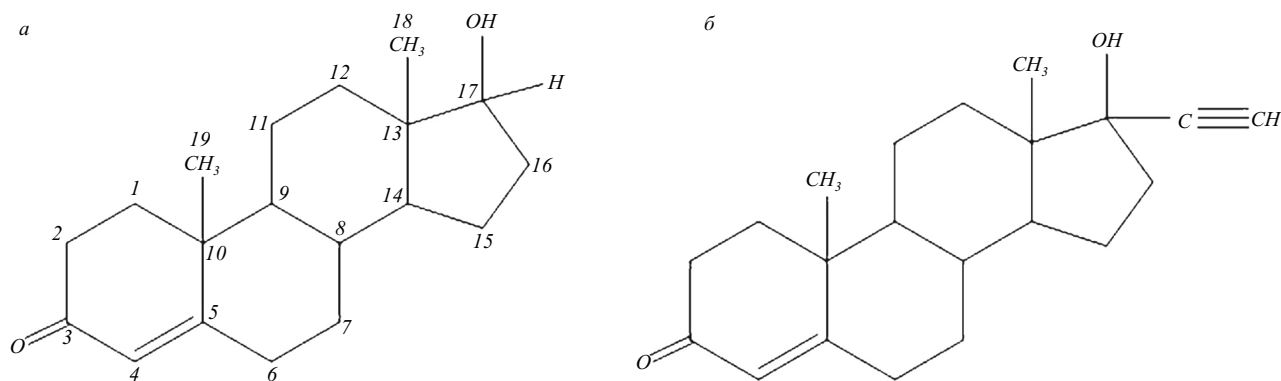


Рис. 1. Структурные формулы молекул тестостерона (а) и этистерона (б)

ностью проводятся, в основном, с помощью биотестов. Установлено, что введение дополнительных метильных групп усиливает биологическую активность андрогенов. Считается, что кето-группа около атома углерода C^3 участвует в образовании водородных связей с рецептором. Особенно важную роль в проявлении гормональной активности играет структура D-кольца, главным образом, заместители при C^{17} . Влияние заместителей на биологическую активность связывают, как правило, с их действием на конформацию молекулы [5].

Для выяснения взаимосвязи между биологической активностью и молекулярной структурой стероидных гормонов необходимо провести систематические исследования влияния заместителей на геометрию и электронное строение молекул, а также на их физико-химические свойства. Геометрия и электронное строение молекул ТС, МТ и ЭТ изучены в работе [6]. В данной публикации квантово-химическим методом функционала плотности рассчитаны частоты и интенсивности колебаний в ИК спектре молекул тестостерона и этистерона. На основе этих расчетов отнесены все полосы в ИК спектрах исследуемых гормонов. Такой анализ важен не только для разработки методов их аналитического контроля, но и для выяснения фундаментальных вопросов химии гормонов. Он позволяет в принципе установить взаимосвязь между наблюдаемыми частотами колебаний и интенсивностями соответствующих полос поглощения в ИК спектрах гормонов с силовыми полями, т. е. градиентами полной энергии, с зарядами на атомах, окислительно-восстановительными свойствами, ЯМР, УФ

спектрами и, в конечном счете, с электронным строением гормонов в целом.

Материалы и методы. Расчет равновесной геометрии и колебательных ИК спектров исследуемых молекул ТС и ЭТ проведен в рамках теории функционала плотности [7] методом B3LYP в базе 6-31G** [8] с использованием программы GAUSSIAN 03 [9]. Возможность применения данного метода расчета для предсказания частот, форм колебаний и интенсивностей полос поглощения в ИК спектрах стероидных гормонов апробирована нами в работе [10]. Сопоставляя рассчитанные формы нормальных колебаний с характеристическими инфракрасными групповыми частотами [11] и с экспериментальными ИК спектрами поглощения [12, 13], мы смогли оценить величину поправки на ангармоничность колебаний и корреляцию электронов (масштабирующий множитель), а также провести отнесение всех полос в экспериментальных ИК спектрах ТС и ЭТ. Масштабирующий множитель для частот валентных колебаний связей C–H и O–H равен 0,95, для связей C–C – 0,965, для деформационных колебаний – 0,97.

Результаты и обсуждение. Нумерация атомов углерода в молекуле ТС является общепринятой [1], атом водорода при C^{17} в ЭТ замещен на этинильную группу $-C^{49} C^{50}-H$. Оптимизированная конформация молекулы ТС представлена на рис. 2. Расчеты [6, 14] показывают, что положение гидроксильной группы в молекуле ТС соответствует -положению; в ЭТ этинильная группа находится в -положении, противоположном положению метильных групп. В работе [6] нами показано, что

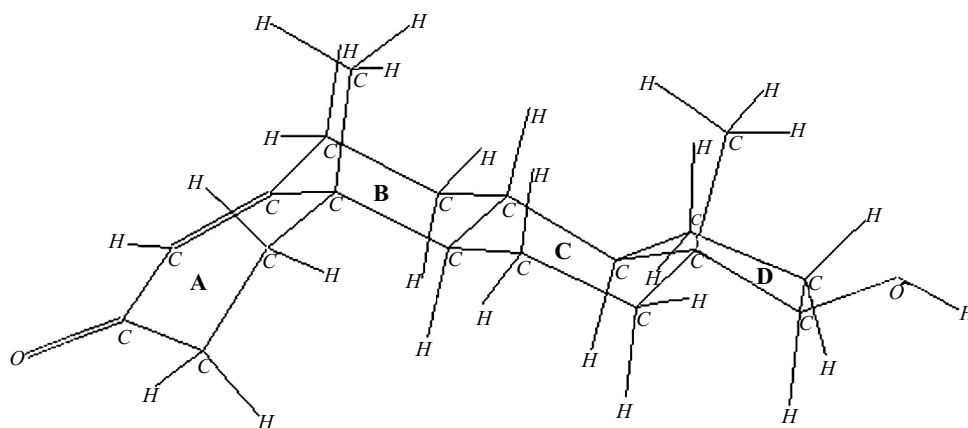


Рис. 2. Оптимизированная конформация молекулы тестостерона

введение этильной группы в положение C^{17} стероидного ядра приводит к изменению длин связей и валентных углов в **D**-кольце, а также к некоторому изменению его планарности.

В колебательном спектре молекулы ТС, состоящей из 49 атомов, имеется 141 нормальное колебание, для ЭТ – 147 колебательных мод. Рассчитанные формы валентных колебаний, их частоты и интенсивности представлены в табл. 1, а данные для деформационных низкочастотных колебаний – в табл. 2. При этом нами использована сквозная нумерация всех нормальных мод в соответствии с возрастанием частот колебаний. Экспериментально полученные ИК спектры поглощения ТС и ЭТ [12] представлены на рис. 3 и 4 соответственно в координатах: пропускание, % – волновое число (частота), см^{-1} . Эти спектры получены для твердых образцов, диспергированных в КВг и прессованных в таблетки. Для отнесения колебаний использованы стандартные буквенные обозначения. Детальное отнесение колебательных мод деформационных колебаний в промежуточной области частот в табличном виде не представлено, но показано на рис. 3 и 4.

Валентные колебания. Характеристические частоты, обусловленные валентными колебаниями связи $O-H$, согласно нашим расчетам, должны проявляться в ИК спектре тестостерона при 3629 см^{-1} . В эгистероне частота колебаний связи $O-H$ уменьшается на 7 см^{-1} , при этом несколько возрастает интенсивность полосы (табл. 1, моды 141 и 147 соответственно). В экспериментальном ИК спектре тестостерона [12] (рис. 3) с валентными колебаниями

$O-H$ мы связываем две интенсивные полосы поглощения. Узкая полоса поглощения при 3628 см^{-1} связана с валентными колебаниями неассоциированных гидроксильных групп, широкая полоса при 3382 см^{-1} (рис. 3) – с колебаниями ассоциированных $O-H$ -групп за счет образования межмолекулярных водородных связей. Известно [11], что участие гидроксильной группы в образовании межмолекулярных водородных связей проявляется в смещении полосы поглощения в сторону меньших частот и в увеличении ее интенсивности. Полоса ($O-H$) в ИК спектре спиртов при наличии водородных связей обычно наблюдается в области $3200-3400 \text{ см}^{-1}$ [11]. В экспериментальном ИК спектре ЭТ (рис. 4) валентное колебание $O-H$ -связи присутствует в виде одной полосы поглощения при 3404 см^{-1} , что соответствует колебаниям ассоциированных гидроксильных групп.

Малоинтенсивная колебательная мода 140 в ИК спектре ТС, согласно нашим расчетам, принадлежит колебаниям связи C^4-H с частотой 3013 см^{-1} ($\nu_{\text{эксп}} = 3019 \text{ см}^{-1}$ [12]). Характеристическая частота валентных колебаний $C-H$ структуры $>C=CH-$ наблюдается при 3019 см^{-1} [11]. В экспериментальном ИК спектре ЭТ данная полоса поглощения ($\nu_{\text{расч}} = 3014 \text{ см}^{-1}$) перекрыта колебаниями CH_3 -группы. Узкая, очень интенсивная полоса при 3261 см^{-1} в экспериментальном ИК спектре ЭТ (рис. 4) обусловлена колебанием связи $C^{50}-H$ (мода 146).

Валентные $C-H$ колебания в CH_3 -, CH_2 - и CH -группах ТС и ЭТ должны наблюдаться в области $2992-2814 \text{ см}^{-1}$ (табл. 1). В экспериментальных ИК спектрах поглощение в этой области проявляется в

Таблица 1

Частоты (ν , см^{-1}) и интенсивности (I , км/моль) валентных нормальных колебаний в колебательных спектрах поглощения молекул тестостерона и этистерона, рассчитанные методом ВЗЛР/6-31 G**

Тип колебания*	Тестостерон				Этистерон			
	Мода	рассч	эксп [12]	I	Мода	рассч	эксп [12]	I
1	2	3	4	5	6	7	8	9
(O–H)	141	3629	3628; 3382	18,0	147	3622	3404	24,3
(C ⁵⁰ –H)	–	–	–	–	146	3312	3261	66,1
(C ⁴ –H)	140	3013	3019	11,7	145	3014	–	11,7
_{as} (C ¹⁸ H ₃) и _{as} (C ¹⁹ H ₃), в противофазе (в ЭТ _{as} (C ¹⁹ H ₃) отсутствует)	139	2984	2959	24,6	144	2992	2977; 2966	15,9
_{as} (C ¹⁹ H ₃) и _{as} (C ¹⁸ H ₃), в одной фазе	138	2984	2959	22,6	143	2983	2977; 2966	34,1
_{as} (C ¹⁸ H ₃)	137	2976	2959	28,0	142	2984	2977; 2966	20,6
_{as} (C ¹⁹ H ₃)	136	2962	2959	32,5	140	2961	2977; 2966	32,1
_{as} (C ¹⁵ H ₂) и _{as} (C ¹⁶ H ₂), в одной фазе	135	2955	2944	57,6	141	2972	2935; 2921	33,4
_{as} (C ² H ₂)	134	2954	2944	23,5	139	2954	2935; 2921	23,8
_{as} (C ¹ H ₂) и _{as} (C ¹¹ H ₂), в противофазе	133	2949	2944	27,2	138	2950	2935; 2921	24,5
_{as} (C ⁶ H ₂) и _{as} (C ⁷ H ₂), в одной фазе	132	2941	2944	32,3	136	2942	2935; 2921	35,3
_{as} (C ¹⁵ H ₂) и _{as} (C ¹⁶ H ₂), в противофазе	131	2937	2934	5,9	137	2946	2935; 2921	18,2
_{as} (C ¹¹ H ₂) и _{as} (C ¹² H ₂), в одной фазе	130	2936	2934	39,4	135	2939	2935; 2921	38,5
_{as} (C ⁶ H ₂) и _{as} (C ⁷ H ₂), в противофазе (в ЭТ добавляется _{as} (C ¹⁶ H ₂), D)	129	2924	2934	44,5	133; 132	2926; 2924	2935; 2921	65,2; 10,1
_{as} (C ¹² H ₂) и _{as} (C ¹¹ H ₂), в одной фазе	128	2922	2934	40,3	134	2930	2935; 2921	16,0
_s (C ¹⁸ H ₃); _s (C ¹⁶ H ₂).	127	2914	2902	28,1	131	2919	2908	18,3
_s (C ¹⁵ H ₂) и _s (C ¹⁶ H ₂), в одной фазе	126	2908	2902	39,7	–	–	–	–
_s (C ¹⁹ H ₃); _s (C ¹¹ H ₂) (в ЭТ добавляется _s (C ¹⁵ H ₂) D)	125	2903	2902	39,4	130	2903	2908	29,7
_s (C ¹⁵ H ₂) и _s (C ¹⁶ H ₂), в противофазе (в ЭТ добавляется _s (C ¹² H ₂); _s (C ¹⁹ H ₃))	124	2899	2902	25,2	129	2903	2908	41,0
_s (C ¹⁹ H ₃); _s (C ¹¹ H ₂)	123	2898	2902	6,2	128	2898	2886	9,1
_s (C ⁶ H ₂) и _s (C ⁷ H ₂), в одной фазе	122	2893	–	16,3	127	2894	2886	10,6
_s (CH ₂) A, в противофазе	121	2888	–	24,6	125	2888	2886	22,2
_s (C ⁷ H ₂); (C ⁸ –H)	120	2880	–	30,2	124	2882	2886	25,4
_s (C ² H ₂) и _s (C ¹ H ₂), в одной фазе	119	2877	–	4,4	123	2877	2886	4,0
_s (C ⁷ H ₂); (C ⁸ –H)	118	2871	2870	11,2	122	2872	2869	11,4
_s (C ¹² H ₂)	117	2868	2870	31,9	126	2893	–	27,0

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
(C–H) B, C	116	2840	2848	13,5	121	2847	2849	12,5
(C–H) D	115	2824	–	42,8	–	–	–	–
(C–H) B, C, D	114	2814	–	7,0	120	2842	2849; 2824	1,8
(C C)	–	–	–	–	119	2107	2105	0,7
(C=O)	113	1688	1663	321,7	118	1688	1659	319,4
(C ⁴ =C ⁵)	112	1604	1613	62,2	117	1604	1613	61,2

Примечание. – валентное колебание (растягивание–сжатие связей); _s и _{as} – симметричное и асимметричное соответственно.

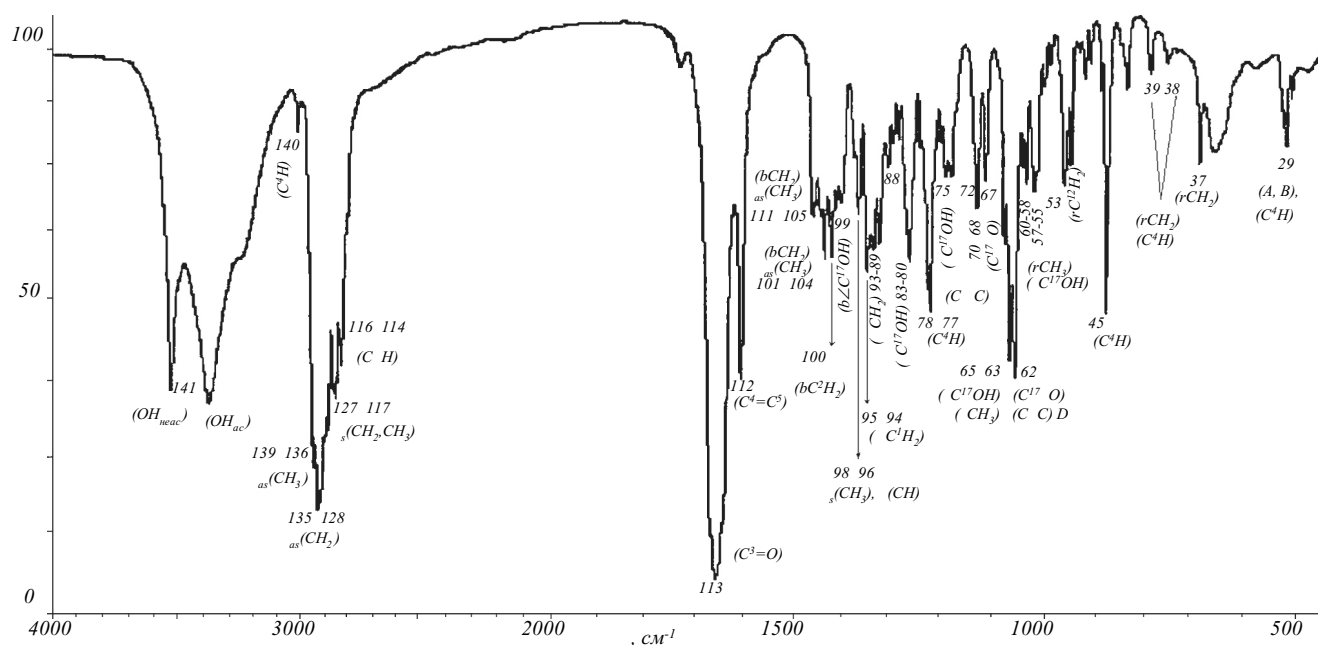


Рис. 3. ИК спектр тестостерона [12] (по оси ординат – пропускание, %)

виде сложной полосы (рис. 3, 4). Как и ожидалось, асимметричные валентные колебания C–H метильных и метиленовых групп отмечаются при больших частотах по сравнению с симметричными. Рассчитанные нами значения $\nu_{\text{макс}}$ для асимметричных и симметричных валентных колебаний C–H метильных групп равны соответственно 2962 и 2903 см^{-1} , причем симметричные колебания C–H метильных групп смешиваются с таковыми метиленовых групп. В ЭТ, по данным наших расчетов, полоса валентных асимметричных колебаний C–H метильных групп должна расщепляться на две с $\nu_{\text{макс}}$ при 2983 и 2961 см^{-1} (табл. 1), что и наблюдает-

ся в экспериментальном ИК спектре при 2977 и 2966 см^{-1} (рис. 4). В ТС эти полосы сливаются (рис. 3).

Моды, принадлежащие валентным колебаниям C–H в метиленовых группах, более интенсивны по сравнению с метильными группами (табл. 1). Наибольшее ИК поглощение в области колебаний связей C–H отмечено для метиленовых групп ТС в кольце **D** (мода 135, $I = 57,6$ км/моль). В ЭТ максимум поглощения смещен на 29 см^{-1} в сторону меньших частот и обусловлен колебаниями связей C–H как в циклопентанольном кольце **D**, так и в циклогексановом кольце **B**. По сравнению с ними интен-

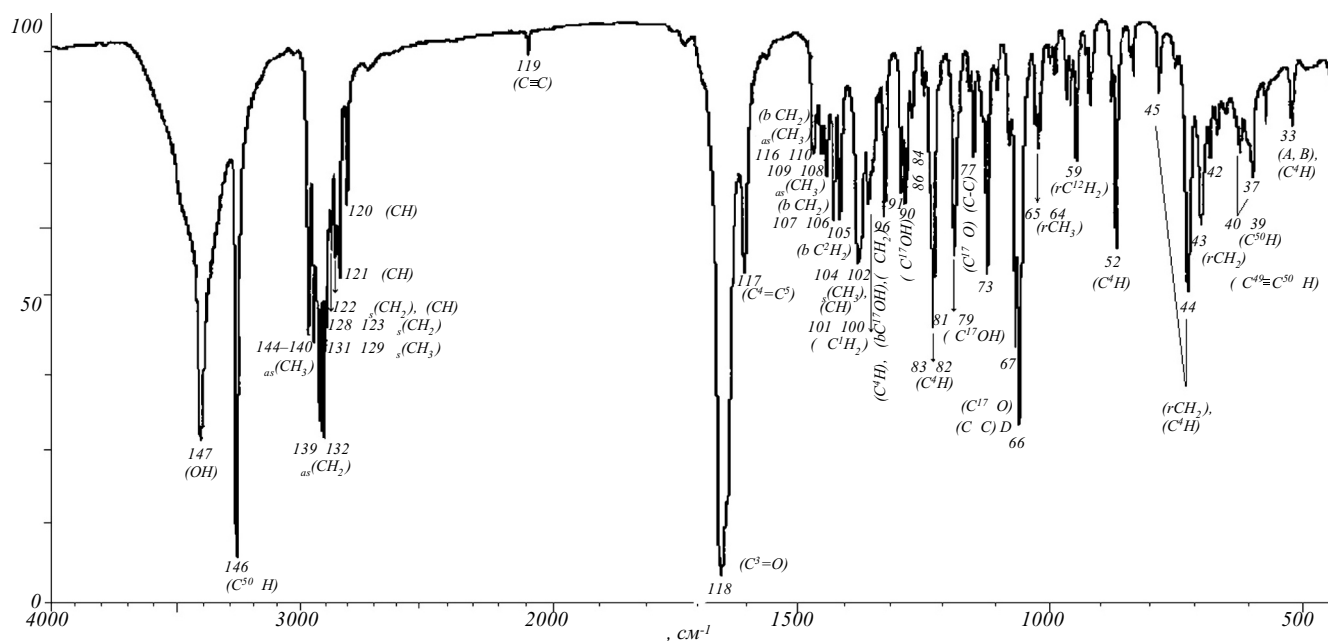


Рис. 4. ИК спектр этистерона [12] (по оси ординат – пропускание, %)

сивность ИК поглощения метиновых групп значительно меньше.

Исключение составляет интенсивность моды 115 в ТС, обусловленной колебанием метиновой группы $C^{17}-H$, где она непосредственно связана с гидроксильной группой ($I = 42,8$ км/моль). В ИК спектре ЭТ данная полоса отсутствует.

Наличие этинильной группы в молекуле ЭТ приводит к появлению малоинтенсивной моды 119 при 2107 см^{-1} (рис. 4, $\nu_{\text{экс}} = 2105\text{ см}^{-1}$ [12]), что согласуется с характеристическими ИК частотами валентных колебаний $-C\equiv C-$ этинильной группы (слабое поглощение) [11]. Наиболее интенсивная полоса в экспериментальном ИК спектре (рис. 3, 4) принадлежит колебаниям полярной связи $C=O$ [12]. В работе [13] ($C=O$) в ИК спектре Н-фосфоната ТС наблюдается при 1680 см^{-1} . Рассчитанное нами значение ($C=O$) составляет 1688 см^{-1} . В данном колебании участвует фрагмент $C^2-C^3-C^4$ кольца А.

Колебательные моды 112 в ИК спектре ТС и 117 в ЭТ средней интенсивности с расчетной частотой 1604 см^{-1} ($\nu_{\text{экс}} = 1613\text{ см}^{-1}$ [12], 1600 см^{-1} [13]) обусловлены характеристическим колебанием связи $C^4=C^5$ с большой амплитудой, что приводит к сильным деформационным колебаниям групп атомов $O=C^3-C^4-H$ и $C^6-C^5-C^{10}$ с изменением углов.

Деформационные колебания. Асимметричные деформационные колебания метильных групп смешиваются с ножничными колебаниями метиленовых групп ($b(CH_2)$) и проявляются в области $1485-1451\text{ см}^{-1}$. Им принадлежат малоинтенсивные колебательные моды 111–101 в ИК спектре ТС и 116–106 в ЭТ. В экспериментальном ИК спектре (рис. 3) в этой области частот имеются полосы при $1470, 1454, 1448\text{ см}^{-1}$ в ТС и $1471, 1456, 1447\text{ см}^{-1}$ в ЭТ (рис. 4).

Мода 100 с рассчитанной частотой 1434 см^{-1} в ТС ($\nu_{\text{экс}} = 1432\text{ см}^{-1}$ [12]) и 105 при той же частоте в ЭТ ($\nu_{\text{экс}} = 1430\text{ см}^{-1}$) обусловлены колебаниями метиленовой группы C^2H_2 в кольце А. Симметричная форма деформационных колебаний метильных групп смешивается с колебаниями $C-H$ -групп и проявляется в узкой области частот ($\nu_{\text{расч}} = 1390-1377\text{ см}^{-1}$). В экспериментальном ИК спектре (рис. 3) в этой области частот находятся полосы при 1378 см^{-1} в ТС и 1383 см^{-1} в ЭТ (рис. 4). В ТС ИК поглощение в указанной области слабое (моды 98–96, $I_{\text{макс}} = 8,0$ км/моль), однако в ЭТ, как показывают наши расчеты, эта полоса становится более интенсивной (моды 104–102, $I_{\text{макс}} = 20,6$ км/моль). Экспериментальный ИК спектр ЭТ (рис. 4) подтверждает наши предсказания. Мода 99 в ТС, обу-

Таблица 2

Частоты (ν , см^{-1}) и интенсивности (I , км/моль) деформационных нормальных колебаний в низкочастотной области колебательных спектров поглощения молекул тестостерона и этистерона, рассчитанные методом ВЗЛР/6-31 G**

Тип колебания*	Тестостерон			Этистерон		
	Мода	расч.	I	Мода	расч.	I
1	2	3	4	5	6	7
(A, B, C, D); (C^{19}H_3); (CH_2)	28	492	3,9	32	493	4,5
(A, B, C, D); (C^{19}H_3); (C^{16}H_2); (C^{17}OH)	27	486	0,7	–	–	–
(A, B, C, D); ($\text{C}-\text{C}-\text{H}$); (C^{17}OH)	–	–	–	31	485	2,5
(B, C, D); (C^{11}H_2); ($\text{C}-\text{C}-\text{H}$); (C^{17}OH)	–	–	–	30	478	6,6
(A, B, C, D); (CH_3); (CH_2) A, C; (C^{17}OH)	26	460	0,8	29	461	4,2
(A, B, C, D); (C^2H_2 , C^6H_2 , C^{16}H_2); (HC^{17}OH)	25	439	0,5	–	–	–
(A, B, C, D); (C^2H_2 , C^{11}H_2 , C^{18}H_3); ($\text{C}-\text{C}-\text{H}$); (C^{17}OH)	–	–	–	28	435	0,1
(A, B, C, D); (C^6H_2 , C^{16}H_2 , C^8H); ($\text{C}-\text{C}-\text{H}$); (C^{17}OH)	–	–	–	27	418	0,6
(A, B, C, D); (C^6H_2 , C^{15}H_2 , C^{16}H_2); ($\nu \text{ЭТ}$ ($\text{C}-\text{C}-\text{H}$)); (C^{17}OH)	24	415	0,3	26	411	0,4
(A, B, C, D); (CH_2) A	23	400	1,9	25	399	2,1
(A, B, C, D); ($\nu \text{ЭТ}$ ($\text{C}-\text{C}-\text{H}$), (C^{17}OH))	22	387	5,0	24	383	6,9
(A, B, C, D); (CH_2) C; (C^{18}H_3); ($\nu \text{ЭТ}$ ($\text{C}-\text{C}-\text{H}$), (C^{17}OH))	21	371	1,2	22	361	0,5
(A, B, C, D); (CH_2) A, B; ($\nu \text{ЭТ}$ ($\text{C}-\text{C}-\text{H}$), (C^{17}OH))	20	363	2,5	23	364	2,8
(A, B, C, D); (CH_2) A, C^{11}H_2); (CH_3); ($\nu \text{ЭТ}$ ($\text{C}^{17}-\text{C}-\text{C}-\text{H}$), (C^{17}OH))	19	327	2,8	21	343	3,0
(A, B, C, D); (CH_3); (C^{17}OH); ($\nu \text{ЭТ}$ ($\text{C}-\text{C}-\text{H}$))	–	–	–	20	314	1,3
(A, B, C, D); (CH_2) B; (CH_3); ($\nu \text{ЭТ}$ (C^{17}OH))	18	307	1,5	19	306	2,9
(A, B, C, D), сильнее в A; (CH_2) A; (C^{19}H_3)	17	303	0,3	–	–	–
(A, B, C, D); ($r\text{CH}_3$); ($r\text{OH}$)	16	291	10,3	18	296	9,0
(A, B, C, D); ($r\text{OH}$); (C^{18}H_3); ($\nu \text{ЭТ}$ ($\text{C}^{17}-\text{C}-\text{C}-\text{H}$))	–	–	–	17	277	40,7
(A, B, C, D); ($r\text{OH}$); (CH_3); ($\nu \text{ЭТ}$ ($\text{C}^{17}-\text{C}-\text{C}-\text{H}$))	–	–	–	16	272	44,8
(A, B, C, D); (CH_3); (CH_2) A; ($\nu \text{ЭТ}$ (C^{17}OH))	15	269	1,0	15	266	0,6
(A, B, C, D); (CH_3); (C^{11}H_2); ($\nu \text{ЭТ}$ (C^{17}OH))	14	261	4,4	14	255	0,7
Смещение колец (A, B, C, D); ($r\text{CH}_3$); ($r\text{OH}$)	13	258	24,2	13	247	2,3
(A, B, C, D); ($r\text{CH}_3$); ($r\text{OH}$)	12	250	55,5	–	–	–
(A, B, C, D); (CH_3)	11	239	0,1	12	235	1,3
(A, B, C, D); (CH_3); ($r\text{OH}$)	10	229	11,2	–	–	–
(A, B, C, D); (CH_3), (CH_2) C, D; (HC^{17}OH) ($\nu \text{ЭТ}$ ($\text{C}-\text{C}-\text{H}$))	9	209	1,6	11	216	0,1

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
(A, B, C, D); ($C^{16}H_2$), ($C-C-H$), ($C^{17}OH$)	–	–	–	10	199	1,6
(A, B, C, D); (CH_3); ($HC^{17}OH$)	8	192	0,9	9	189	0,7
(A, B, C, D); (CH_3); ($C^{17}OH$)	7	169	1,7	8	167	1,2
(A, B, C, D); ($C^{18}H_3$)	6	149	0,2	7	149	0,4
(A, B, C, D); ($C^{17}OH$) (ν ЭТ ($C-C-H$))	5	129	1,8	6	129	1,2
(A, B, C, D); ($C^{18}H_3$); (CH_2) D ; ($C^{17}OH$)	4	122	0,6	5	126	1,1
(A, B, C, D); (CH_2) D ; (CH_3); (ν ЭТ ($C-C-H$))	–	–	–	4	97	0,3
Качание колец A, B, C, D	3	81	0,9	3	67	1,2
Качание колец A, B, C, D	2	53	0,9	–	–	–
Качание колец A, B, C, D	–	–	–	2	48	0,7
Качание колец A, B, C, D	1	38	2,2	1	34	1,6

Примечание. – внутреннее деформационное колебание (изменение валентного угла); – внешнее деформационное колебание: *r* – маятниковое; – крутильное.

словленная деформационными колебаниями метиновых групп в кольцах **C** и **D** и колебанием фрагмента $C^{17}OH$ ($\nu_{\text{расч}} = 1407 \text{ см}^{-1}$; $\nu_{\text{эксп}} = 1413 \text{ см}^{-1}$), в ЭТ отсутствует.

Со скелетными колебаниями $-C-C-$ связаны верные (ν) ($1355-1243 \text{ см}^{-1}$) и крутильные ($1255-800 \text{ см}^{-1}$) колебания метиленовых групп, происходящие наряду с деформационными колебаниями с изменением углов между связями (в области $1355-1265 \text{ см}^{-1}$), а также крутильные колебания метильных групп ($1133-690 \text{ см}^{-1}$). Маятниковые колебания CH_2 -групп смешиваются с деформациями колец и находятся в области $761-703 \text{ см}^{-1}$ для ТС и $761-691 \text{ см}^{-1}$ для ЭТ. Интенсивности полос, соответствующих деформационным колебаниям CH_3 -, CH_2 - и CH -групп, слабые, однако полосы, как правило, расположены близко одна к другой и в ИК спектре налагаются; результирующие полосы имеют интенсивности, достаточные для наблюдения в экспериментальном спектре (рис. 3, 4). Полосы при 1230 см^{-1} в экспериментальном ИК спектре ТС (рис. 3) и при 1233 см^{-1} в ЭТ (рис. 4), по нашему мнению, образованы колебаниями C^4H -группы, размещенной около двойной связи $C^4=C^5$ кольца **A**

($\nu_{\text{расч}}$ соответственно равны 1223 и 1224 см^{-1}). Рассчитанные интенсивности ИК поглощения этих полос близки к средним (около 40 км/моль). Колебания (C^4H) происходят в ТС также при 1331 , 1173 и 876 см^{-1} (моды 89, 71 и 45 соответственно), 761 и 723 см^{-1} (моды 39 и 38), 526 см^{-1} (мода 29) и при таких же частотах в ЭТ (моды 96, 78, 52, 45, 44, 33).

Полосы (OH) вторичных спиртов наблюдаются обычно в области $1350-1260 \text{ см}^{-1}$ [11]. Полоса, связанная с валентными колебаниями $C-O$, лежит в узком интервале частот, равном $1125-1030 \text{ см}^{-1}$ для вторичных спиртов [11]. Положение этих полос в значительной степени изменяется в зависимости от строения молекулы [11]. Вычисления, проведенные нами, показывают, что колебательные моды 99 и 96 в ТС с рассчитанными частотами 1407 и 1377 см^{-1} относятся к плоскостным деформационным колебаниям OH -группы при атоме углерода C^{17} в кольце **D**, смешивающимся с (CH) в кольцах **C** и **D** (в моде 96 и с $\nu_s(CH_3)$). В ЭТ этому типу колебаний отвечает слабоинтенсивная мода 99 с рассчитанной частотой 1345 см^{-1} и более интенсивная мода 96 при 1332 см^{-1} , которой в экспериментальном спектре (рис. 3) соответствует, по нашему мнению,

полоса при 1331 см^{-1} . В области частот $1324\text{--}980\text{ см}^{-1}$ происходят крутильные колебания фрагмента C^{17}OH , связанные со скелетными колебаниями ($\text{C}\text{--}\text{C}$).

Наличие полярной связи $\text{C}\text{--}\text{O}$ вызывает появление в ИК спектре ТС двух достаточно интенсивных колебательных мод при 1117 см^{-1} (мода 67) и 1054 см^{-1} (мода 62). В экспериментальном ИК спектре ТС, скорее всего, им отвечают полосы при 1115 и 1057 см^{-1} . В ЭТ соответствующие моды (73 и 67) имеют большую интенсивность и наблюдаются при меньших частотах (1113 и 1042 см^{-1}).

В нашем систематическом подходе к анализу силового поля и ИК спектров гормонов [10, 15] на основе расчетных методов квантовой химии появляется возможность предсказывать низкочастотные колебания, которые недоступны измерениям с помощью стандартной ИК солевой оптики, хотя современные методы радиоспектроскопии микроволн уже позволяют зондировать и эту область колебаний. В диапазоне частот $500\text{--}34\text{ см}^{-1}$ колебательные моды образуют область поглощения, связанную с деформационными колебаниями всех колец углеродного скелета, крутильными колебаниями CH_3 - и CH_2 -групп, фрагмента COH и этинильной группы. В колебательных модах 16, 13, 12, 10 (ТС) и 18, 17, 16, 13 (ЭТ) имеются вклады маятниковых колебаний метильных групп и гидроксильной группы. Колебательные моды 12 (ТС) и 16, 17 (ЭТ) обладают большей интенсивностью (табл. 2) и должны четко проявиться при радиочастотном зондировании в области 7500 ГГц . Большая плотность низкочастотных колебаний позволяет деформационным вибрациям четырехчленных циклов легко возбуждаться при физиологической температуре тела и обеспечивать, на наш взгляд, высокую активность гормонов, а также их избирательность при взаимодействии с рецепторами.

Выводы. Проведенные расчеты показали надежность метода функционала плотности B3LYP/6-31G** в предсказании числа активных колебаний в ИК спектрах стероидных гормонов и их частот. Основные изменения частот и интенсивностей валентных и деформационных колебаний при введении этинильной группы в молекулу C^{19} -стероида связаны с частичным изменением форм

колебаний (в табл. 1 и 2 выделено курсивом), а также их амплитуды. Эти изменения наблюдаются, в основном, в колебательных модах, обусловленных колебанием атомов в кольце **D**.

ИК спектры ТС и ЭТ, а также других исследованных нами стероидных гормонов [15] в области $1500\text{--}800\text{ см}^{-1}$ несут много общих черт, обусловленных валентными и деформационными колебаниями $\text{C}\text{--}\text{C}$ в системе из четырех колец. Хотя в данной работе анализ сосредоточен на природе различий ИК спектров двух родственных молекул гормонов (ТС и ЭТ), что важно для аналитических задач, однако представленное теоретическое исследование имеет более широкую цель. Систематический подход к расшифровке всех колебательных частот ряда стероидных гормонов на основе достаточно точного метода квантовой химии позволяет не только установить связь между строением различных гормонов и их спектральными проявлениями в ИК поглощении и комбинационном рассеянии света, но и помочь в понимании специфики воздействия этих гормонов на конкретные биологические процессы. Наш подход может дать возможность выяснить, чем обусловлена специфичность стероидных гормонов и их способность связываться с рецепторами, в частности, выяснить роль и понять, каким образом эта нежесткая колебательная система из шестичленных и пятичленного циклов резонансно взаимодействует с колебаниями рецепторных белков. Такое взаимодействие может обуславливать избирательность гормонов при связывании с рецепторами.

V. A. Minaeva, B. F. Minaev, S. S. Kapinus

Study of IR spectrum of the testosterone and ethyniltestosterone by quantum-chemical density functional theory

Summary

Aim. To perform full assignment of IR spectra of steroid hormones, testosterone and ethyniltestosterone and to connect vibrational frequency and intensity of IR absorption bands with the peculiarities of electronic structure and geometry of the above hormones. *Methods.* Calculations of vibrational frequency and intensity of IR bands of testosterone and ethyniltestosterone are performed using the density functional theory within the B3LYP/6-31G** approach with a complete geometry optimization by the gradient method. *Results.* Complete assignment of IR absorption bands of testosterone and ethyniltestosterone is performed. *Conclusions.* For the first time the frequencies and normal modes of vibrations are predicted in the low-frequency region of the IR

spectrum. Biological importance of the obtained results is discussed.

Keywords: testosterone, ethyniltestosterone, quantum-chemical density functional theory, vibrational IR spectra.

В. О. Мінаєва, Б. П. Мінаєв, С. С. Капінус

Дослідження інфрачервоного спектра тестостерону та етистерону квантово-хімічним методом функціоналу густини

Резюме

Мета. Провести повне віднесення ІЧ спектрів стероїдних гормонів тестостерону та етистерону і встановити зв'язок між частотами та інтенсивністю ІЧ смуг і особливостями їхньої електронної структури та будови зазначених гормонів. **Методи.** Коливальні частоти та інтенсивності ІЧ смуг поглинання молекул стероїдних гормонів розраховано квантово-хімічним методом функціоналу густини на рівні теорії ВЗЛР/6-31G** з повною оптимізацією геометрії методом градієнта повної енергії. **Результати.** Зроблено повне розшифрування ІЧ смуг поглинання тестостерону та етистерону. **Висновки.** Вперше передбачено частоти і форми низькочастотних коливань. Стисло обговорюється біологічне значення отриманих результатів.

Ключові слова: тестостерон, етистерон, квантово-хімічний метод функціоналу густини, коливальний ІЧ спектр.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Sergeev P. V. Steroid hormones.—Moscow: Nauka, 1984.—240 p.
2. Meynuoring C. Mechanism of androgens action.—Moscow: Mir, 1972.—224 p.
3. Kushlinskij N. E., Degtjar V. G. Metabolism and mechanism of androgens action.—Moscow: RAMS, 2005.—182 p.
4. Kulinskij B. I. Transfer and transduction of hormone signal to different cell compartments // *Soros Education J.*—1997.—N 8.—P. 14–19.
5. Bursi R., Groen M. Application of (quantitative) structure-activity relationships to progestagens: from serendipity to structure-based design // *Eur. J. Med. Chem.*—2000.—**35**, N 9.—P. 787–796 .
6. Minaev B. F., Minaeva V. A., Pristupa R. M. Geometry and electronic structure study of testosterone, 17 -methyl testosterone and ethystrone by density functional method // *Visn. Cherkas. State Univ. of Technol.*—2006.—N 2.—P. 134–140.
7. Becke A. Density-functional thermochemistry. The role of exact exchange // *J. Chem. Phys.*—1993.—**98**, N 7.—P. 5648–5655.

8. Lee C., Yang W., Parr R. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density // *Phys. Rev.*—1988.—**37**, N 2.—P. 785–789.
9. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Montgomery Jr., J. A., Vreven T., Kudin K. N., Burant J. C., Millam J. M., Iyengar S. S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G. A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J. E., Hratchian, H. P., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Ayala P. Y., Morokuma K., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Zakrzewski V. G., Dapprich S., Daniels A. D., Strain M. C., Farkas O., Malick D. K., Rabuck A. D., Raghavachari K., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cui Q., Baboul A. G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al-Laham M. A., Peng C. Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M. W., Johnson B., Chen W., Wong M. W., Gonzalez C., Pople J. A. Gaussian 03, Revision C.02.—Wallingford CT: Gaussian Inc., 2004.
10. Minaev B. F., Minaeva V. A. Study of IR spectrum of the 17 -estradiol by quantum-chemical density functional theory // *Biopolym. cell.*—2006.—**22**, N 5.—P. 363–374.
11. Bellamy L. Infrared spectra of molecules.—Moscow: IL, 1957.—444 p.
12. <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/> (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, date of access).
13. Pat. 2009147 Russian Federation, C07J9/00. N 4908998/04; appl. 08.02.1991. H-phosphonates of hydroxyl-containing steroids as reagents for solid state synthesis of steroid derivatives of oligonucleotides or their analogous / A. G. Venjamina, Z. A. Sergeeva, V. Z. Bashirova (The patent owner Novosibirsk Institute of Bioorganic Chemistry SB RAS) // *Publ.* 15.03.1994.
14. Kubli-Garfias C. *Ab initio* comparative study of the electronic structure of testosterone, epitestosterone and androstendione // *J. Mol. Struct. (Theochem).*—1998.—**422**, N 1–3.—P. 167–177.
15. Minaeva V. A., Minaev B. F., Hovorun D. N. Vibrational spectra of the steroid hormones, estradiol and estriol, calculated by density functional theory. The role of low-frequency vibrations // *Ukr. Biokhim. Zhur.*—2008.—**80**, N 4.—P. 82–95.

УДК 547.515.0

Надійшла до редакції 12.05.09