

# Die Elektronenstruktur von Steroidhormonen

## 2. Die Nebennierenrindenhormone

H. Repmann

Lehrstuhl für Spezielle Physikalische Chemie, Technische Universität Berlin

Eingegangen am 18. August 1972

### *The Electronic Structure of Steroid Hormones*

#### *2. The Adrenal Cortex Hormones*

Extended Hückel calculations have been carried out on the adrenal cortex hormones cortisol, cortisone, corticosterone, aldosterone and on the synthetic compounds prednisone and dexamethasone. Total energies, orbital energies, the results of Mulliken population analyses (gross charges, overlap populations, frontier electron densities), and dipole moments are presented and discussed.

Es werden erweiterte Hückel-Rechnungen an den Nebennierenrindenhormonen Cortisol, Cortison, Corticosteron, Aldosteron und an den zwei synthetischen Verbindungen Prednison und Dexamethason durchgeführt. Die Gesamtenergie, die Einelektronenenergien, die Ergebnisse der Mullikenschen Populationsanalysen (Nettoatomladungen, Überlappungspopulationen, Außenelektronenladungen) und die Dipolmomente werden mitgeteilt und diskutiert.

### 1. Einleitung

Im ersten Teil dieser Arbeit [1] wurde über erweiterte Hückel-Rechnungen an Sexualhormonen berichtet. In dem vorliegenden zweiten Teil werden die Ergebnisse der Untersuchungen an den Nebennierenrindenhormonen (Corticoiden) Cortisol, Cortison, Corticosteron, Aldosteron und an den zwei von den Hormonen abgeleiteten synthetischen Verbindungen Prednison und Dexamethason (Fig. 1) mitgeteilt.

Das Cortisol, ferner das mit diesem im Körper im Redoxgleichgewicht stehende Cortison und das Corticosteron besitzen vorwiegend glucocorticoide Wirkung, das heißt, sie fördern die Neubildung von Glykogen in der Leber und wirken auf den Proteinstoffwechsel abbauend. Das Aldosteron gilt als das wichtigste Mineralcorticoid. Es begünstigt den Eintritt von Natriumionen in die Zelle und fördert den Austritt von Kaliumionen aus der Zelle. Glucocorticoide und mineralcorticoide Wirkung lassen sich jedoch nicht scharf voneinander abgrenzen. Die Nebennierenrindenhormone besitzen außerdem stark entzündungshemmende Eigenschaften. Die synthetischen Verbindungen Prednison und Dexamethason übertreffen in dieser Hinsicht die natürlichen Hormone um das 10- bis 100fache, beeinflussen dagegen den Mineralstoffwechsel verhältnismäßig wenig [2].

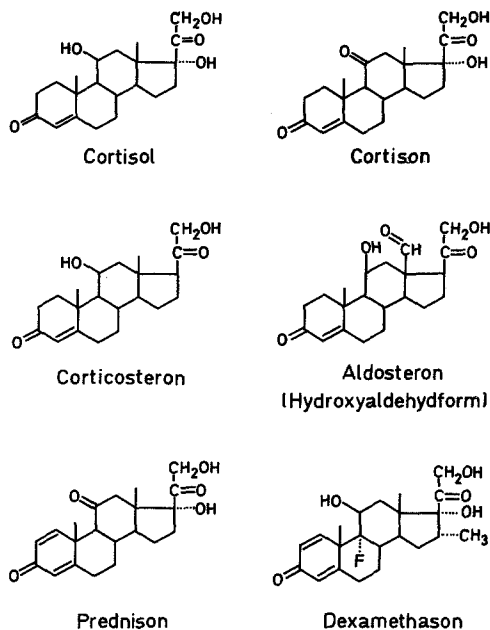


Fig. 1

## 2. Methode

Zur Untersuchung der Elektronenstruktur der genannten Verbindungen werden hier nur EHMO-Rechnungen durchgeführt. Auf eine Ermittlung der Atomladungen nach der „Del Re-HMO“-Methode wird verzichtet, denn einerseits haben die Untersuchungen an den Sexualhormonen [1] ergeben, daß zwar die nach der EHMO-Methode berechneten Atomladungen im Mittel um einen Faktor von etwa 3 größer sind als die nach der „Del Re-HMO“-Methode berechneten, daß jedoch der Gang näherungsweise übereinstimmt (linearer Korrelationskoeffizient 0,98), andererseits sind inzwischen von Carbó u. Pardillos [3] „Del Re-HMO“-Rechnungen für einige Corticoide durchgeführt worden. Die für die EHMO-Rechnungen verwendeten Parameterwerte sind bereits in [1] Tab. 1 angegeben. Hier sind lediglich die für das Fluor benutzten Parameter zu ergänzen:

Slater-Exponent 2,600; Coulomb-Integrale  $H_{ii}(2s) = -43,00$  eV,  $H_{ii}(2p) = -20,88$  eV.

## 3. Molekülgeometrien

Die Koordinaten der Kohlenstoffatome der untersuchten Moleküle (ausgenommen die der Atome C-1 und C-2 von Prednison und die der Atome C-1, C-2 und C-22 [Kohlenstoffatom der Methylgruppe an C-16] von Dexamethason, die berechnet werden) werden der von Cooper und Norton [4] durchgeführten Röntgenstrukturanalyse des  $12\alpha$ -Brom- $11\beta$ -Hydroxyprogesterons entnommen, desgleichen die Koordinaten der Sauerstoffatome an den Kohlenstoffatomen

C-3 und C-20. Für die Berechnung des 11-Carbonylsauerstoffs von Cortison und Prednison wird ein Bindungsabstand von 1,23 Å [5] gewählt und angenommen, daß das Sauerstoffatom in der Ebene durch die Atome C-9, C-11, C-12 und auf der Winkelhalbierenden des Winkels C-9-C-11-C-12 liegt. Die Lage des Sauerstoffatoms der 11 $\beta$ -Hydroxygruppe von Cortisol, Corticosteron, Aldosteron (Hydroxyaldehydform) und Dexamethason wird unter Zugrundelegung eines C-O-Abstandes von 1,43 Å [5] und unter Voraussetzung angenähert tetraedrischer Struktur der Bindungen am Kohlenstoffatom C-11 berechnet. Entsprechend wird bei der Berechnung der Sauerstoffkoordinaten der 17 $\alpha$ -Hydroxygruppe von Cortisol, Prednison und Dexamethason verfahren. Bei der Berechnung der Koordinaten des Carbonylsauerstoffs am C-18 des Aldosterons wird vorausgesetzt, daß das Sauerstoffatom in der Ebene durch die Atome C-14, C-13, C-18 liegt, der C-O-Abstand 1,23 Å und der Winkel C-13-C-18-O-18 122° beträgt. Die Lage des Sauerstoffatoms der Hydroxygruppe am C-21 bezüglich der Atome C-17 und O-20 wird in Fig. 2(a) veranschaulicht. Für das Cortisol wird außerdem eine Rechnung durchgeführt, bei der das Sauerstoffatom O-21 in der Ebene durch C-17, C-20, O-20 liegt (s. Fig. 2(b)). Der Bindungsabstand C-F beim Dexamethason wird zu 1,38 Å gewählt. Die Koordinaten der Wasserstoffatome werden wie in [1] mit Hilfe eines Teilprogrammes des X-Ray-Programmsystems berechnet, wobei für die C-H-Abstände ein Wert von 1,095 Å, für die O-H-Abstände ein Wert von 0,96 Å verwendet wird.

## 4. Ergebnisse und Diskussion

### 4.1. Gesamtenergie

Die Gesamtenergie, berechnet als Summe der mit den Besetzungszahlen multiplizierten Eielektronenenergien [6, 7], ist in der ersten Spalte der Tab. 1 für die untersuchten Moleküle aufgeführt. Sie kann zur Bestimmung der stabilsten Konformation oder Konfiguration eines Moleküls herangezogen werden. Cortisol I (so werde die in Fig. 2(a) veranschaulichte Konformation des Cortisols bezeichnet, bei der das Sauerstoffatom O-21 etwa 90° aus der Ebene durch O-20, C-20 und C-21 herausgedreht ist) erweist sich 1,08 eV stabiler als das Cortisol II (so werde die in Fig 2(b) veranschaulichte Konformation des Cortisols bezeichnet, bei der die Atome O-20, C-20, C-21 und O-21 koplanar angeord-

Tabelle 1

Molekül	$-E_{\text{ges}}$ [eV]	$-E_{\text{TUMO}}$ [eV]	$-E_{\text{HBMO}}$ [eV]	$E_{\text{TUMO}} - E_{\text{HBMO}}$ [eV]
Cortisol (I)	2722	9,46	11,76	2,30
Cortisol (II)	2721	9,41	11,75	2,34
Cortison	2691	9,46	11,78	2,32
Corticosteron	2574	9,42	11,76	2,34
Aldosteron	2690	9,68	11,77	2,09
Prednison	2658	9,69	11,80	2,11
Dexamethason	2972	9,69	11,75	2,06

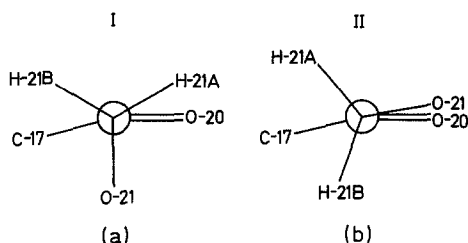


Fig. 2. Konformationen in der Seitenkette von Cortisol. Newman-Projektionen in Richtung C-21, C-20

net sind). Die Röntgenstrukturanalyse des 4-Chlor-Cortisons von Duax *u. Mitarb.* [8, 9] zeigt, daß das Hydroxysauerstoffatom O-21 im Kristall  $7^\circ$  aus der Ebene durch O-20, C-20 und C-21 herausgedreht ist. Die Atomanordnung in der C-17-Seitenkette entspricht also im Kristall eher der Konformation II des Cortisols als der Konformation I. Nach der Rechnung ist die Konformation I stabiler. Das kann, abgesehen von dem Näherungscharakter des Rechenverfahrens, auf das Vorhandensein von intermolekularen Wasserstoffbindungen im Kristall gegenüber dem freien Molekül zurückzuführen sein. Kier [10] gibt auf Grund von erweiterten Hückel-Rechnungen eine koplanare Anordnung der Atome C-20, O-20, C-21 und O-21 an. Bei diesen Untersuchungen werden jedoch nur der Ring D mit der C-17-Seitenkette in die Rechnungen einbezogen. Wegen der größeren Stabilität des Cortisols I im Rahmen der hier benutzten Rechenmethode wird die bei diesem vorliegende Konformation für alle hier untersuchten Moleküle zugrunde gelegt.

#### 4.2. Einelektronenenergien. Elektronen-Donator-Akzeptor-Eigenschaften

In Tab. 1 sind neben der Gesamtenergie des Moleküls die Energie des tiefsten unbesetzten (TUMO), die Energie des höchsten besetzten (HBMO) Molekülorbitals und die Energiedifferenz zwischen beiden Orbitalen aufgeführt. Bereits bei der Untersuchung der Elektronenstruktur der Sexualhormone [1] hat sich gezeigt, daß diese sich hinsichtlich der Energie des höchsten besetzten Molekülorbitals und somit hinsichtlich der Elektronen-Donatoreigenschaften nur wenig unterscheiden (vgl. Fig. 2 in [1]). Das Gleiche gilt auch für die hier untersuchten Nebennierenrindenhormone. Die tiefliegenden unbesetzten Molekülorbitale lassen sich den ungesättigten Teilen der Moleküle zuordnen, da in die Molekülfunktion eines solchen unbesetzten Molekülzustandes wesentlich nur die Atomfunktionen derjenigen Atome eingehen, die an Doppelbindungen beteiligt sind und deren nächste und teilweise zweitnächste Nachbarn (vgl. auch die virtuellen Außenelektronenladungen in Fig. 3 c, d). In Tab. 2 sind die Energien der tiefliegenden unbesetzten Molekülorbitale eingetragen und es wird die Zuordnung dieser tiefliegenden unbesetzten Molekülorbitale zu bestimmten Teilen des betreffenden Moleküls angegeben. Die beiden tiefstliegenden Molekülorbitale sind jeweils der C-20-Carbonylgruppe bzw. den ungesättigten Teilen im Ring A mit dem Sauerstoffatom O-3 zugeordnet. Die Elektronen-Akzeptoreigenschaften der Corticoide sind demnach hauptsächlich durch diese Gruppen bestimmt. Aufgrund dieser tiefliegenden Akzeptor-Molekülorbitale sollte die Elektronenaffinität der

Tabelle 2. Energien der tiefliegenden unbesetzten Molekülorbitale (in eV)

Cortisol I	Cortisol II	Cortison	Corticosteron	Aldosteron	Prednison	Dexamethason
					-5,13(k)	-5,13(k)
-6,11(e)	-6,11(e)	-6,11(e)	-6,11(e)	-6,11(e)	-7,74(k)	-7,74(k)
	-8,61(f)	-8,93(g)	-9,30(f)	-9,16(i)	-8,94(g)	
-9,41(e)	-9,41(e)	-9,42(e)	-9,42(e)	-9,41(e)	-9,45(f)	-9,45(f)
-9,46(f)		-9,46(f)		-9,68(i)	-9,69(k)	-9,69(k)

Symbol	Zugeordnetes Bindungssystem
e	O=C(3)-C(4)=C(5)
f	C(20)=O
g	C(11)=O
i	O=C(18)-C(13)-C(17)-C(20)=O
k	O=C(3) $\left\{ \begin{array}{l} \text{C(2)=C(1)} \\ \text{C(4)=C(5)} \end{array} \right.$

Corticoide größer als die der Androgene und viel größer als die der Östrogene sein. Dieses qualitative Ergebnis wird durch die Elektronenabsorptionmessungen an Steroiden von Lovelock *u. Mitarb.* [11] bestätigt. Wird ausgehend von der Annahme, daß die absorbierten Elektronen die tiefstliegenden unbesetzten Molekülorbitale besetzen, für sechs Moleküle, für die sowohl Rechnungen als auch Messungen vorliegen, eine mehrfach lineare Regressionsanalyse durchgeführt, indem die Energien der zwei tiefstliegenden unbesetzten Molekülorbitale mit dem Absorptionskoeffizienten für thermische Elektronen korreliert werden, so ergibt sich mit den in Tab. 3 zusammengestellten Daten ein mehrfacher Korrelationskoeffizient von 0,84.

Die Rechnungen für Cortisol I und II zeigen, daß die energetische Lage des Molekülorbitals *f* der C-20-Ketogruppe (vgl. Tab. 2) von der Lage der Hydroxygruppe an C-21 abhängig ist. Beim Cortisol II liegt dieses Molekülorbital um 0,85 eV höher als bei dem hinsichtlich der Gesamtenergie stabileren Cortisol I.

Tabelle 3

Molekül	$-E_{1^*}^a$	$-E_{2^*}^a$	Elektronenabsorptionskoeffizient <i>A</i> nach [11] <sup>b</sup>
Östron	8,85	8,04	0,03
Testosteron	9,41	6,11	8,4
19-Nortestosteron	9,40	6,10	9,1
Androstendion	9,52	8,80	23,5
Progesteron	9,41	8,53	22,2
Cortison	9,46	9,42	63,5

<sup>a</sup> Die Indizes 1\*, 2\* usw. beziehen sich auf das tiefste (TUMO), das zweitiefste usw. unbesetzte Molekülorbital. (Die Indizes 1, 2, usw. bezeichnen das höchste (HBMO), zweithöchste usw. besetzte Molekülorbital).

<sup>b</sup> Die angegebenen Werte gelten für Elektronen thermischer Energie. Der Elektronenabsorptionskoeffizient des Chlorbenzols ist als Einheit gewählt worden. Die Regressionsfunktion lautet:  $A = -44,2 E_{1^*} - 10,5 E_{2^*} - 474,4$ .

Die energetisch höhere Lage dieses Molekülorbitals bedingt eine Verringerung der Elektronenakzeptorfähigkeit der C-20-Ketogruppe. Die Elektronen-Akzeptoreigenschaften können sich also allein schon durch Konformationsunterschiede beachtlich ändern. Die Elektronenakzeptorfähigkeit der C-20-Ketogruppe ist bei vorgegebener Konformation außerdem abhängig von der Anzahl benachbarter Hydroxygruppen. Das Progesteron besitzt keine benachbarte Hydroxygruppe. Sein der C-20-Ketogruppe zugeordnetes Molekülorbital liegt bei  $-8,53$  eV (vgl. Fig. 2 in [1]). Beim Corticosteron, das eine Hydroxygruppe an C-21 trägt, liegt dieses Molekülorbital bei  $-9,30$  eV, beim Cortisol, Prednison und Dexamethason, die je eine Hydroxygruppe an C-17 und C-21 besitzen, bei  $-9,46$  bzw.  $-9,45$  eV. Die Elektronen-Akzeptorfähigkeit der C-20-Carbonylgruppe wird demnach durch die benachbarten Hydroxygruppen vergrößert.

Vermutlich kommt den Elektronen-Akzeptoreigenschaften für den molekularen Wirkungsmechanismus der Nebennierenrindenhormone eine besondere Bedeutung zu.

### 4.3. Ladungsverteilungen und Dipolmomente

Die Ergebnisse der Mullikenschen Populationsanalysen [12] sind für das Cortisol (I) in den Fig. 3 und 4 dargestellt<sup>1</sup>. In Fig. 3 a sind die Nettoatomladungen  $Q(k)$  (in [12] als "gross charge on atom  $k$ " bezeichnet) und in Fig. 4 die Überlappungspopulationen  $n(k, l)$  (in [12] als "total overlap population between atoms  $k$  and  $l$ " bezeichnet) angegeben. Nach Fukui [13] können für den intramolekularen

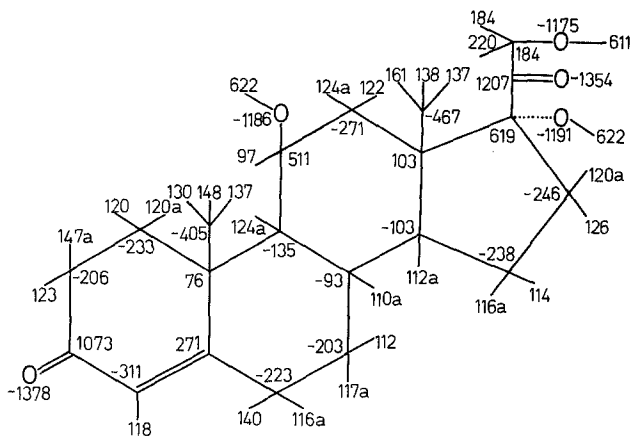


Fig. 3 a

Fig. 3. a Cortisol I. Nettoatomladungen ( $\times 10^{-3}$  at. E.). b Cortisol I. Außenelektronenladungen des höchsten besetzten Molekülorbitals ( $\times (-1) 10^{-3}$  at. E.). c Cortisol I. Virtuelle Außenelektronenladungen des tiefsten (mit zwei virtuellen Elektronen besetzten) „unbesetzten“ Molekülorbitals ( $\times (-1) 10^{-3}$  at. E.). d Cortisol I. Virtuelle Außenelektronenladungen des zweitiefsten (mit zwei virtuellen Elektronen besetzten) „unbesetzten“ Molekülorbitals ( $\times (-1) 10^{-3}$  at. E.)

<sup>1</sup> Tabellen mit den Ergebnissen der Mullikenschen Populationsanalysen für die übrigen Moleküle können vom Autor angefordert werden.



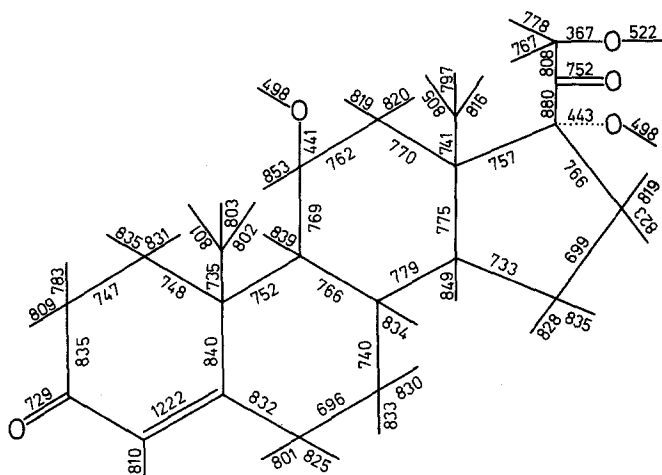


Fig. 4. Cortisol I. Überlappungspopulationen ( $\times (-1) 10^{-3}$  at. E.)

Vergleich der Reaktivität bestimmter Atome die Außenelektronenladungen herangezogen werden. Daher sind in Fig. 3 b auch die Außenelektronenladungen des höchsten besetzten Molekülorbitals  $N(1; k)$  (in [12] als "subtotal gross population in molecular orbital 1 on atom  $k$ " bezeichnet; bezüglich der hier durchgeführten Numerierung der Molekülorbitale vgl. Anmerkung a) zu Tab. 3) und in Fig. 3 c, d die virtuellen Außenelektronenladungen  $N(1^*; k)$ ,  $N(2^*; k)$  der zwei tiefsten (jeweils mit zwei virtuellen Elektronen besetzten) „unbesetzten“ Molekülorbitale aufgeführt. Die starke Lokalisierung der tiefsten unbesetzten Molekülorbitale, auf die bereits in Abschnitt 4.2 hingewiesen wurde, zeigt sich bei den virtuellen Außenelektronenladungen darin, daß sich diese hauptsächlich an solchen Atomen lokalisieren, die an Doppelbindungen beteiligt sind.

Die nach der Punktladungsnäherung berechneten Dipolmomente sind in Tab. 4 zusammengestellt. Leider konnten für die hier untersuchten Moleküle in der Literatur keine gemessenen Dipolmomente gefunden werden, so daß auf einen Vergleich zwischen Rechnung und Beobachtung verzichtet werden muß. Aus dem Vergleich der gemessenen und berechneten Dipolmomente einiger im ersten Teil dieser Arbeit untersuchter Moleküle und der Moleküle Cyclopentanol, Cyclohexanol, Cyclopentanon und Cyclohexanon ergibt sich, daß die

Tabelle 4. Dipolmomente

Molekül	$\mu$ [D]	$\mu/3,08$ [D]
Cortisol (I)	9,64	3,13
Cortisol (II)	7,25	2,35
Cortison	10,34	3,36
Corticosteron	7,50	2,44
Aldosteron	4,85	1,57
Prednison	12,06	3,92
Dexamethason	14,54	4,72



nach der EHMO-Methode berechneten Dipolmomente im Mittel um den Faktor 3,08 zu groß sind.

In Tab. 4 sind daher auch die um den Faktor  $1/3,08$  verkleinerten Dipolmomente angegeben. Cortisol (I) und (II) (vgl. Fig. 2) unterscheiden sich erwartungsgemäß hinsichtlich ihres Dipolmomentes. Lügen Meßwerte für das Dipolmoment des Cortisols (in einem unpolaren Lösungsmittel) vor, so wäre es vermutlich möglich zu entscheiden, welche der beiden Konformationen beim freien Molekül tatsächlich vorliegt.

Ich danke dem Personal der Abteilung „Informatik Rechnerbetrieb“ des Fachbereiches Kybernetik der Technischen Universität Berlin für die Durchführung der Rechnungen auf der IBM 360/67.

### Literatur

1. Repmann, H.: Theoret. chim Acta (Berl.) **17**, 396 (1970).
2. Siehe Lehrbücher der Biochemie, z. B. Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie. Berlin: Walter de Gruyter 1970.
3. Carbó, R., Pardillos, M.: Afinidad **27**, 513 (1970).
4. Cooper, A., Norton, D. A.: Acta crystallogr. B **24**, 811 (1968).
5. Tables of interatomic distances and configuration in molecules and ions. Special publication No. 11. London: The Chemical Society 1958.
6. Moore, E. B., Jr., Cook, W. C., Row, A. R. M.: Extended Hückel theory calculations (EXTHUC). Program 64, Quantum Chemistry Program Exchange.
7. Hoffmann, R.: J. chem. Physics **39**, 1397 (1963) Appendix.
8. Duax, W. L., Cooper, A., Norton, D. A.: Acta crystallogr. B **27**, 1 (1971).
9. Cooper, A., Duax, W. L.: J. pharm. Sci. **58**, 1159 (1969).
10. Kier, L. B.: J. med. Chem. **11**, 915 (1968).
11. Lovelock, J. E., Simmonds, P. G., Vandenheuvel, W. J. A.: Nature **197**, 249 (1963).
12. Mulliken, R. S.: J. chem. Physics **23**, 1833 (1955).
13. Fukui, K.: Fortschr. chem. Forsch. **15**, 1 (1970).

Dr. H. Repmann  
Lehrstuhl für Spezielle Physikalische Chemie  
D-1000 Berlin 12,  
Straße d. 17. Juni 135  
Bundesrepublik Deutschland