



УДК 547.92+541.63+548.73

**КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА  
3 $\beta$ -АЦЕТОКСИ-16,17 $\alpha$ -ЭПИТИОПРЕГН-5-ЕН-20-ОНА***Стручков Ю. Т., Полицук А. П., Антипин М. Ю.**Институт элементоорганических соединений Академии наук СССР, Москва**Камерницкий А. В., Турунта А. М.**Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Академии наук СССР, Москва*

Методом рентгеноструктурного анализа установлена кристаллическая структура 3-ацетата 16,17 $\alpha$ -эпитиопрегненолона. Рассмотрены конформационные параметры молекулы в кристалле и проведен сравнительный анализ строения исследованного соединения с однотипными структурами — 16,17 $\alpha$ -эпоксипрегненолоном и 16,17 $\beta$ -циклопропилпрегненолоном.

Настоящее рентгеноструктурное исследование 3 $\beta$ -ацетокси-16,17 $\alpha$ -эпитиопрегн-5-ен-20-она (I) предпринято в связи с обнаруженным аномальным поведением этого соединения по сравнению с эпоксаналогом (II) в реакциях раскрытия трехчленного цикла, приводящих к стероидам, обладающим избирательным спектром биологического действия [1], а также для подтверждения его структуры в связи с противоречивостью имеющихся литературных данных [1–3].

Найденная абсолютная конфигурация молекулы (I) (рис. 1) и конформация циклов A, B и C обычны для  $\Delta^5$ -стероидов [4]. Конформация циклов A и C — слабо искаженное (слегка уплощенное) кресло. Циклогексеновое кольцо B имеет конформацию немного искаженного полукресла  $^8H_2$ : атомы C10, C5, C6 и C7 копланарны с точностью 0,006 Å, а атомы C9 и C8 отклоняются от этой плоскости на  $-0,371(6)$  и  $0,405(5)$  Å соответственно.

Пятичленный цикл D представляет собой 14 $\alpha$ -конверт с выходом атома C14 на  $-0,576(5)$  Å из средней плоскости четырех остальных атомов цикла C13, C17, C16, C15, которые копланарны с точностью до 0,009 Å. Двугранный угол перегиба цикла D по линии C13...C15 составляет 38°. Такая же конформация кольца найдена в 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -эпоксипрегненолоне (II) [5], но она немного отличается от конформации в соответствующем карбоциклическом аналоге — 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропанопрегестероне (III) [6], в котором цикл D имеет форму, промежуточную между 14 $\alpha$ -конвертом и 13 $\beta$ ,14 $\alpha$ -полукреслом. Обычно в стероидах насыщенный цикл D имеет конформацию, промежуточную между 13 $\beta$ ,14 $\alpha$ -полукреслом и 13 $\beta$ -конвертом. При введении 16,17-двойной связи в кольцо D конформация последнего оказывается промежуточной между 13 $\beta$ ,14 $\alpha$ -полукреслом и 14 $\alpha$ -конвертом [4], что и наблюдалось в соединении (III), по-видимому, вследствие ненасыщенного характера циклопропанового кольца. Гетероцикли-

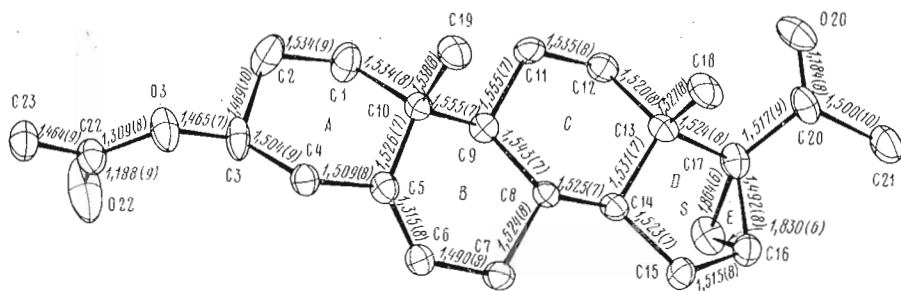


Рис. 1. Общий вид молекулы (I) с длинами связей (в Å)

ческий мостик между атомами C16 и C17 в (I) и (II) оказывает, очевидно, еще большее влияние на конформацию цикла *D*, чем двойная связь или циклопропановый цикл, что представляет интересную конформационную особенность молекул (I) и (II).

Атом серы выходит из плоскости C13, C17, C16 и C15 на  $-1,567(2)$  Å, а двугранный угол между этой плоскостью и плоскостью C16—S—C17 равен  $68^\circ$ . Таким образом, атомы C14 и S расположены под плоскостью четырех атомов конверта, а Me-группа C18 над ней и атомы S и C18 имеют *транс*-конфигурацию относительно цикла *D* (торсионный угол C18—C13—C17—S равен  $163,8(7)^\circ$ ), что подтверждает приписанную по способу получения  $16,17\alpha$ -конфигурацию эписульфидного цикла [2].

Особенность конфигурации боковой цепи 20-кетопрегнанов, имеющих в vicинальном к кетогруппе положении трехчленный цикл, заключается в необычной ориентации  $17\beta$ -ацетильной группы. Если в большинстве структурно изученных кортикоидов с насыщенным циклом *D* торсионный угол C13—C17—C20—O20 находится в интервале  $75$ – $115^\circ$ , так что атом O20 расположен над циклом *D* [4], то в молекулах (I)–(III) проявляется тенденция к реализации конформаций, в которых кетогруппа и трехчленный цикл имеют *транс*-ориентацию относительно связи C17—C20 [5, 6]. Как отмечалось ранее [6], причиной этого может быть стремление к сопряжению между карбонильной группой и трехчленным карбо- или гетероциклом. Известно, что наиболее благоприятно для такого сопряжения параллельное расположение плоскостей  $\pi$ -орбитали CO-группы и соответствующих *p*-орбиталей атомов трехчленного цикла, что достигается при биссектральной геометрии этих двух фрагментов, когда плоскость ацетильной группы является биссектральной плоскостью цикла [7]. Из рис. 2, на котором представлена ориентация (в ньютеновской проекции)  $17\beta$ -ацетильной группы в молекулах (I) и (II), можно видеть, что ориентация этой группы зависит от природы трехчленного цикла. Наиболее благоприятная для сопряжения конформация реализуется в молекуле (II), так как плоскость ацетильной группы проходит почти по биссектрисе угла C16—C17—O (торсионные углы C16—C17—C20—O20 и OC17—C20—O20 равны  $-149$  и  $143^\circ$ , а C16—C17—C20—C21 и OC17—C20—C21 соответственно  $31$  и  $-37^\circ$ ). В молекуле (I) CO-группа выведена из положения, оптимального для сопряжения, на что указывает значительно большее, чем в молекуле (II), расхождение в абсолютных значениях торсионных углов C16—C17—C20—O20 и SC17—C20—O20 ( $-165,1$  и  $122,8^\circ$ ) и C16—C17—C20—C21 и SC17—C20—C21 ( $13,6$  и  $-58,5^\circ$ ). Таким образом, в молекуле (I) конформация ацетильной группы относительно трехчленного цикла ближе к соединению (III), чем к (II) (в соединении (III) соответствующие значения четырех торсионных углов равны  $-166$ ,  $126$  и  $10$ ,  $-58^\circ$ ). На близость конформаций (I) и (III) указывают и значения торсионных углов C13—C17—C20—O20 ( $-19,5$ ,  $-0,4$  и  $-25^\circ$  для (I)–(III) соответственно).

Длины связей C—S ( $1,864(6)$  и  $1,830(6)$  Å) в молекуле (I) несколько больше соответствующего значения в самом тиране ( $1,819$  Å) [8] и бли-

же к найденным в моноклинной фазе 2,2-ди-*грет*-бутил-3,3-дифенилтирирана (1,822 и 1,848 Å) [9]. Длина связи C16—C17 равна 1,492(8) Å, что в точности совпадает с величиной, найденной в тиране, но немного больше, чем в (2S, 3S)-1-циан-2-оксип-3,4-эпипнобутан- $\alpha$ -нафтилуретане (1,468 Å) [10].

Из полученных данных следует, что в отличие от эпоксианалога (II), ориентация 17 $\beta$ -ацетильной группы которого удовлетворяет требованию максимального сопряжения гетероцикла и кето-группы, в 16,17 $\alpha$ -эпипнокетоне (I) реализуется скошенная конформация, в которой обе рассматриваемые группировки выведены из сопряжения. Последнее, по-видимому, является одной из причин различного поведения молекул (I) и (II) в реакциях раскрытия трехчленного цикла и в какой-то степени сближает аналог (I) с молекулой (III).

### Экспериментальная часть

Бесцветные ромбические кристаллы соединения (I) с т. пл. 181°С получены кристаллизацией из диоксана; параметры ячейки при 20°С:  $a$  12,658(2),  $b$  25,585(4),  $c$  6,3940(9) Å,  $V$  2070,7(9) Å<sup>3</sup>,  $d_{\text{выч}}$  1,25 г/см<sup>3</sup>,  $Z$  4, пространственная группа  $P2_12_12_1$ . Эти параметры и интенсивности 1911 независимых отражений измерены на автоматическом 4-кружном дифрактометре «Hilger-Wotfs» ( $\lambda$  Cu  $K_{\alpha}$ , графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование,  $\theta \leq 57^\circ$ ). 1677 отражений с  $I^2 \geq 2\sigma$  использовано для определения структуры. Структура расширена прямым методом (программа «Multan») и уточнена в анизотропном полноматричном приближении. Положения атомов H, не входящих в Me-группы, задавали геометрически; часть

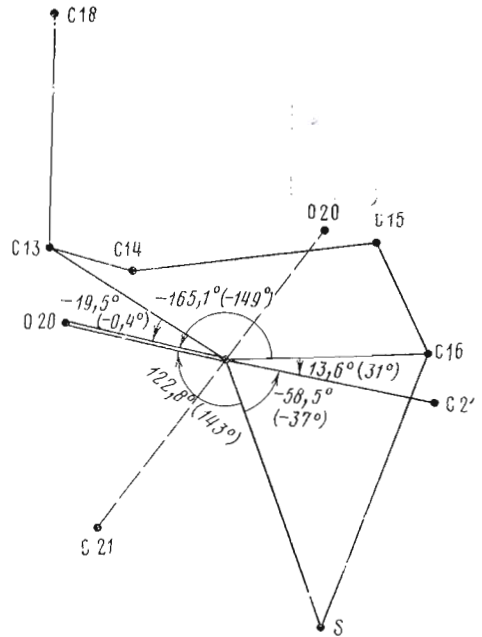


Рис. 2. Ньюменовская проекция вдоль связи C17—C20 фрагмента молекулы (I), показывающая ориентацию 17 $\beta$ -ацетильной группы (в скобках приведены значения торсионных углов для молекулы (II), пунктиром показана средняя ориентация боковой группы в кортикоидах)

Таблица 1

Координаты неводородных атомов ( $\times 10^4$ )

АТОМ	x	y	z	АТОМ	x	y	z
S	-3301(4)	-3281(4)	-526(3)	C11	-6965(4)	-3084(2)	1576(11)
O3	-11281(3)	-4372(2)	-1824(7)	C12	-5808(5)	-2906(2)	1517(11)
O20	-3791(4)	-2499(2)	4204(9)	C13	-5083(5)	-3336(2)	2316(9)
O22	-11261(5)	-4316(3)	-5245(9)	C14	-5262(4)	-3815(2)	925(8)
C1	-9077(5)	-3444(2)	-398(13)	C15	-4300(4)	-4160(2)	1312(10)
C2	-10209(5)	-3650(3)	-643(15)	C16	-3412(4)	-3768(2)	1557(10)
C3	-10196(4)	-4177(3)	-1650(11)	C17	-3894(4)	-3256(2)	2140(10)
C4	-9565(5)	-4556(2)	-352(14)	C18	-5275(5)	-3455(2)	4625(10)
C5	-8449(4)	-4358(2)	-85(9)	C19	-8649(5)	-3819(3)	3145(10)
C6	-7638(4)	-4652(2)	-606(11)	C20	-3319(5)	-2849(2)	3437(10)
C7	-6504(4)	-4508(2)	-373(11)	C21	-2151(6)	-2908(3)	3761(13)
C8	-6373(4)	-4041(2)	1087(8)	C22	-11718(5)	-4416(2)	-3671(10)
C9	-7185(5)	-3617(2)	492(9)	C23	-12811(5)	-4602(3)	-3578(11)
C10	-8339(4)	-3809(2)	819(8)				

## Валентные углы

Атомы, составляющие угол	Угол, град	Атомы, составляющие угол	Угол, град	Атомы, составляющие угол	Угол, град
C2-C1-C10	114,2(6)	C1-C10-C5	108,3(5)	S-C16-C15	115,7(4)
C1-C2-C3	110,1(6)	C1-C10-C9	108,1(5)	S-C16-C17	67,4(3)
C2-C3-C4	110,5(6)	C1-C10-C19	110,2(5)	C13-C17-C16	107,8(5)
O3-C3-C2	109,2(5)	C5-C10-C19	109,2(5)	C13-C17-C20	121,7(5)
O3-C3-C4	108,7(5)	C9-C10-C19	122,0(4)	C16-C17-C20	122,8(5)
C3-C4-C5	110,1(5)	C9-C11-C12	114,8(5)	S-C17-C13	117,5(4)
C4-C5-C6	120,7(5)	C11-C12-C13	110,6(5)	S-C17-C16	65,0(3)
C4-C5-C10	115,9(5)	C12-C13-C14	107,2(4)	S-C17-C20	109,3(4)
C6-C5-C10	123,4(5)	C12-C13-C17	118,3(5)	C17-C20-O20	120,2(6)
C5-C6-C7	125,8(6)	C12-C13-C18	112,0(5)	O20-C20-C21	121,1(6)
C6-C7-C8	111,1(5)	C14-C13-C17	102,1(4)	C17-C20-C21	118,7(6)
C7-C8-C9	109,1(4)	C14-C13-C18	112,2(5)	O3-C22-O22	122,6(6)
C7-C8-C14	110,9(4)	C17-C13-C18	104,8(5)	O3-C22-C23	113,0(6)
C9-C8-C14	109,3(4)	C8-C14-C13	113,6(4)	O22-C22-C23	124,3(6)
C8-C9-C10	111,7(4)	C8-C14-C15	120,4(4)	C3-O3-C22	119,7(5)
C8-C9-C11	112,8(4)	C13-C14-C15	104,6(4)	C16-S-C17	47,6(3)
C10-C9-C11	112,7(4)	C14-C15-C16	103,1(5)		
C5-C10-C9	109,0(4)	C15-C16-C17	107,7(5)		

Таблица 3

## Торсионные углы

Атомы, составляющие угол	Угол, град	Атомы, составляющие угол	Угол, град
Цикл А		Цикл D	
C1-C2-C3-C4	59,2(8)	C13-C14-C15-C16	-36,7(6)
C2-C3-C4-C5	-58,4(7)	C14-C15-C16-C17	21,6(6)
C3-C4-C5-C10	54,9(7)	C15-C16-C17-C13	1,6(6)
C4-C5-C10-C1	-49,1(7)	C16-C17-C13-C14	-23,9(6)
C5-C10-C1-C2	48,9(7)	C17-C13-C14-C15	37,3(6)
C3-C2-C1-C10	-55,9(7)		
Цикл B		Цикл E*	
C5-C6-C7-C8	15,6(6)	C13-C17-C16-S	112,7(7)
C6-C7-C8-C9	-46,2(6)	C13-C17-S-C16	-97,9(7)
C7-C8-C9-C10	63,7(6)	C15-C16-C17-S	-111,1(8)
C8-C9-C10-C5	-45,6(6)	C15-C16-S-C17	99,5(7)
C9-C10-C5-C6	13,8(6)	C20-C17-C16-S	-97,6(8)
C7-C6-C5-C10	1,2(7)	C20-C17-S-C16	118,1(7)
Цикл C		Ориентация 17β-ацетильной группы	
C8-C9-C11-C12	45,7(6)	C12-C13-C17-C20	68,7(7)
C9-C11-C12-C13	-51,8(6)	C14-C13-C17-C20	-174,0(8)
C11-C12-C13-C14	58,5(6)	C18-C13-C17-C20	-56,9(7)
C12-C13-C14-C8	-64,5(6)	C15-C16-C17-C20	151,3(9)
C13-C14-C8-C9	58,3(6)	C13-C17-C20-O20	-19,5(7)
C14-C8-C9-C11	-46,7(6)	C16-C17-C20-O20	-165,1(1,0)
		SC17-C20-O20	122,8(8)
		C13-C17-C20-C21	159,3(1,0)
		C16-C17-C20-C21	13,6(8)
		SC17-C20-C21	-58,5(7)

\* Для этого трехчленного цикла понятие торсионного угла условно, так как в расчет такого угла входит один экзоциклический атом. Эти торсионные углы характеризуют скорее ориентацию экзоциклических связей относительно цикла.

атомов H Me-группы найдена из разностного синтеза, а положения недостающих атомов H этих групп рассчитаны геометрически. Все атомы H включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми ( $B_{\text{изв}} 4,0 \text{ \AA}^2$ ) параметрами. На заключительных стадиях уточнения учтены поправки  $\Delta f''$  на аномальное рассеяние атомами серы и кислорода, что

позволило определить абсолютную конфигурацию молекулы. Окончательное значение факторов расходимости  $R=0,0624$  и  $R_G=0,0787$  (для инвертированной модели  $R=0,0692$  и  $R_G=0,0864$ ). Все расчеты проведены на мини-ЭВМ «Эклипс S/200» по программам EXTL. В табл. 1-3 приведены координаты неводородных атомов, валентные и торсионные углы.

Таблицы анизотропных температурных факторов, а также координат атомов водорода могут быть получены от авторов (М. Ю. Антипин).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Камерницкий А. В., Турута А. М., Устынюк Т. К., Нго Тхи Май Ань. Трансформированные стероиды. Сообщение 101. О реакционной способности 16,17 $\alpha$ -эписульфидного цикла в ряду 20-кетопреганов и их 20-гидразонов.— Изв. АН СССР. Сер. хим., 1979, с. 180-185.
2. Камерницкий А. В., Турута А. М., Устынюк Т. К. Трансформированные стероиды. Сообщение 71. Синтез 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -эписульфидов.— Изв. АН СССР. Сер. хим., 1975, с. 132-135.
3. Jankowski K., Harvey R. Stereoisomerization of Episulfides.— Synthesis, 1972, № 11, p. 627-628.
4. Atlas of steroid structure (Duax W. L., Norton D. A., eds). Plenum Press, New York — Washington — London, 1975.
5. Hazel I. P., Weeks Ch. M., Osawa Y. The crystal and molecular structure of 16, 17 $\alpha$ -epoxypregnenolone.— Cryst. Struct. Commun., 1976, v. 5, p. 103-107.
6. Цейкинский В. М., Рыбаков В. Б., Симонов В. И., Камерницкий А. В., Игнатов В. Н., Левина Е. С. Молекулярная и кристаллическая структура 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклобутанопрегестерона.— Биоорг. химия, 1980, т. 6, № 12, с. 1872-1876.
7. Jason M. E., Ibers J. A. The crystal and molecular structures of 1,1-dibromo-*trans*-2, 3-diphenylcyclopropane and 1,1-dibromo-*trans*-2, 3-bis(4-nitrophenyl)cyclopropane. The effect of halogen and phenyl substituents on cyclopropane geometries.— J. Amer. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 6012-6021.
8. Gunningham G. L., Boyd A. W., Myers R. I., Gwin W. D., Van W. I. The microwave spectra structure and dipole moments of ethylene oxide and ethylene sulfide.— J. Chem. Phys., 1951, v. 19, p. 676-679.
9. Magnoli A., Simonetta M. The crystal structure of the monoclinic phase of 2,2-di-*t*-butyl-3,3-diphenylthiirane at -140°C.— Acta cryst., 1976, v. B32, p. 1762-1766.
10. Bates R. B., Grady R. A., Sneath T. E. The crystal and molecular structure of (2S, 3S)-1-cyano-2-hydroxy-3,4-epithiobutane- $\alpha$ -naphthylurethane.— J. Org. Chem., 1972, v. 37, p. 2145-2147.

Поступила в редакцию  
20.VI.1980

#### MOLECULAR AND CRYSTAL STRUCTURE OF 3-ACETOXY-16,17 $\alpha$ -EPITHIOPREGN-5-EN-3 $\beta$ -OL-20-ONE

STRUCHKOV Yu. T., POLISHCHUK A. P., ANTIPIN M. Yu.,  
KAMERNITSKI A. V., TURUTA A. M.

*Institute of Organo-Element Compounds and N. D. Zelinsky Institute  
of Organic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

The molecular and crystal structure of 3-acetoxy-16,17 $\alpha$  epithiopregn-5-en-3 $\beta$ -ol-20-one, a representative of the new class of steroid derivatives has been determined by the X-ray method. Conformational parameters of the molecule are discussed and a comparison is made with the structures of a similar type: 16,17 $\alpha$ -epoxypregnenolone and 16,17 $\alpha$ -cyclopropylpregnenolone.