

- HORROCKS, W. DEW. JR., SIPE, J. P., III & LUBER, J. R. (1971). *J. Amer. Chem. Soc.* **93**, 5256.
- HUBBARD, C. R., QUICKSALL, C. O. & JACOBSON, R. A. (1971). Ames Laboratory Fast Fourier, Iowa State Univ. *International Tables for X-ray Crystallography* (1962). Vol. III. Birmingham: Kynoch Press.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, U.S.A.
- KURLAND, R. J. & MCGARVEY, B. R. (1970). *J. Magn. Resonance*, **2**, 286.
- LIPPARD, S. J. & RUSS, B. J. (1968). *Inorg. Chem.* **7**, 1686.
- MCGARVEY, B. R. (1970). *J. Chem. Phys.* **53**, 86.
- PHILLIPS, T., II, SANDS, D. E. & WAGNER, W. F. (1968). *Inorg. Chem.* **7**, 2295.
- SHANNON, R. D. & PREWITT, C. T. (1969). *Acta Cryst.* **B25**, 925.
- SIEVERS, R. E. (1972). To be published.
- STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* **42**, 3178.
- WEISSMAN, S. I. (1971). *J. Amer. Chem. Soc.* **93**, 4928.

Acta Cryst. (1972). **B28**, 3293

Structure Cristalline et Moléculaire de la Testostérone Hydratée – Etude de l'Interaction Stéroïde–Eau pour Certains Dérivés 17 β -ol.

PAR B. BUSETTA, C. COURSEILLE, F. LEROY ET M. HOSPITAL

Laboratoire de Cristallographie et Physique Cristalline, Faculté des Sciences de Bordeaux,
351 Cours de la Libération, 33-Talence, France

(Reçu le 16 mai 1972, revu le 24 juin 1972)

The crystal structure of hydrated testosterone ($P2_1$, $Z=2$; $C_{19}O_2H_{28} \cdot H_2O$) ($a=9.622$, $b=8.099$, $c=11.148$ Å, $\beta=97^\circ 49'$) was solved by simultaneous use of symbolic addition and multisolution methods. The final residual is $R=0.045$. The molecular conformation of testosterone agrees with those previously described for androstanolone and androstendione. The molecular arrangement looks like that in androstanolone. The particular localization of the water molecule in the 17 β ol steroid derivatives is discussed.

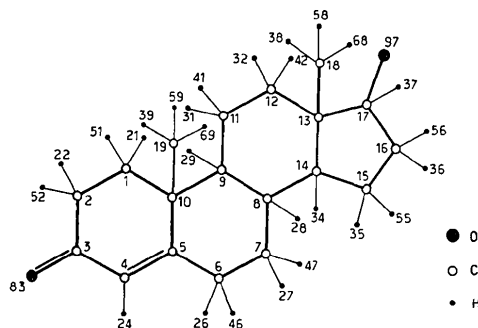
Parallèlement à l'étude des composés à action oestrogène (Busetta & Hospital, 1972; Busetta, Courseille, Geoffre & Hospital, 1972) nous avons entrepris un travail analogue sur les stéroïdes à action androgène. Nous présentons ici une structure hydratée de la testostérone. Nous avons remarqué une localisation particulière de la molécule d'eau dans les structures de l'oestradiol hémihydratée et de l'androstanolone (Busetta, Courseille, Fornies Marquina & Hospital, 1972); attribuant cette localisation à la présence du groupement 17 β -ol dans ces molécules, nous avons cherché à obtenir également pour la testostérone une forme hydratée. Une forme orthorhombique avait déjà été cristallisée par Thakkar & Jones (1970) à partir d'une solution aqueuse; par évaporation d'une solution de testostérone dans l'éthanol (alcool 95°), nous avons obtenu une forme hydratée différente, appartenant au système monoclinique $P2_1$ relativement voisine de celle de l'androstanolone hydratée.

Les paramètres cristallins mesurés sur un diffractomètre Siemens avec la radiation Cu $K\alpha$ sont représentés ci-dessous:

Groupe spatial monoclinique $P2_1$ $Z=2$

$$\begin{aligned} a &= 9,622 \text{ \AA} \\ b &= 8,099 \pm 0,005 \\ c &= 11,149 \\ \beta &= 97,81^\circ \pm 0,15^\circ \\ V &= 859,3 \text{ \AA}^3 \end{aligned}$$

Composition chimique, $C_{19}O_2H_{28} \cdot H_2O$



I. Détermination de la structure

La structure a été déterminée par méthodes directes en utilisant simultanément l'addition symbolique et la multisolution (Germain, Main & Woolfson, 1970). L'origine a été déterminée par le processus de convergence:

$$\begin{aligned} 409 & E=4,32 & \phi=0^\circ \\ \bar{3}01 & E=2,70 & \phi=0 \\ 718 & E=2,28 & \phi=0 \end{aligned}$$

Nous avons utilisé 3 symboles pour amorcer la génération de phases:

$$\begin{aligned} 608 & E=3,05 & m (0 \text{ ou } \pi) \\ 237 & E=2,91 & a \\ \bar{3}16 & E=2,46 & b \end{aligned}$$

Le Tableau 1 représente les premières phases symboliques qui ont été déterminées. La réflexion 618 est introduite au cours de la génération de phases avec une valeur α relativement faible et de plus elle influe sur les réflexions suivantes. Nous avons donc utilisé un 'symbole de contrôle' (Busetta, 1970) pour cette réflexion, et nous avons pu nous rendre compte que la détermination initiale était fautive, la détermination réelle étant $\pi + m$.

Tableau 1. Les premières phases symboliques

$\bar{1}$	1	5	2,96	$m+b$	$\alpha_{\text{acceptation}} = 9,72$
7	1	3	2,52	$\pi+b$	= 14,70
$\bar{1}$	2	13	2,60	$\pi+a-b$	= 12,52
1	0	10	2,63	0	= 9,10
5	2	1	1,80	a	= 10,22
2	0	10	2,48	m	= 9,64
$\bar{5}$	1	2	1,91	$\pi+m$	= 9,50
6	1	8	2,28	m	= 3,40
3	1	9	2,52	m	= 4,60
$\bar{4}$	3	9	1,94	a	= 4,02
$\bar{4}$	0	1	2,49	n	= 9,96

Les relations entre symboles donnent alors $m=0$ et $b=0$, mais il n'existe aucune indication pour le symbole a . Nous lui avons donné quatre valeurs différentes $\pm\pi/4$, $\pm 3\pi/4$; en ne choisissant que les valeurs positives, on peut fixer l'énantiomorphe. Nous avons, de plus, supposé, que la valeur $b=0$ pouvait être entachée d'une erreur de l'ordre de 25° , nous avons donc étudié 4 solutions différentes:

$$m=0$$

$$a=45 \text{ ou } 135^\circ$$

$$b=\pm 25^\circ$$

La solution $a=45^\circ$, $b=25^\circ$ est en fin d'affinement la première pour les deux figures de mérite $S_x = \sum_H \alpha_H$ et Φ_0

('zero-check' de Cochran). Des sections de densités faites à partir de cette solution permettent de placer sans problème les 22 atomes semi-lourds de la structure.

II. Affinement

La structure a alors été affinée par moindres carrés à l'aide du programme de F. R. Ahmed, en utilisant un

Tableau 3. Coordonnées atomiques des atomes d'hydrogène

	x	y	z
H(29)	0,8793 (44)	0,2604 (71)	0,5153 (39)
H(31)	0,5958 (45)	0,1716 (61)	0,4947 (39)
H(32)	0,8116 (47)	0,1174 (69)	0,3128 (38)
H(42)	0,6343 (48)	0,0619 (70)	0,2946 (39)
H(55)	0,8298 (45)	0,6585 (60)	0,2529 (38)
H(34)	0,8568 (39)	0,3929 (58)	0,3237 (35)
H(56)	0,5842 (49)	0,5560 (69)	0,0663 (41)
H(27)	0,9586 (38)	0,5694 (57)	0,5017 (34)
H(47)	0,8414 (39)	0,7026 (53)	0,4791 (33)
H(46)	0,7488 (41)	0,6762 (55)	0,6599 (36)
H(22)	0,9169 (42)	0,0624 (59)	0,8899 (33)
H(24)	1,0097 (43)	0,5455 (58)	0,8457 (35)
H(41)	0,7385 (43)	0,0741 (65)	0,5111 (35)
H(28)	0,6478 (42)	0,5026 (59)	0,4798 (35)
H(36)	0,8118 (51)	0,5417 (72)	0,0537 (42)
H(35)	0,6496 (46)	0,6459 (60)	0,2570 (38)
H(26)	0,9169 (39)	0,7090 (54)	0,6872 (34)
H(37)	0,8004 (47)	0,2749 (74)	0,1454 (40)
H(21)	0,7696 (44)	0,0625 (64)	0,7098 (36)
H(52)	0,7931 (42)	0,1867 (56)	0,9116 (35)
H(38)	0,4287 (45)	0,2663 (70)	0,2169 (39)
H(58)	0,4622 (46)	0,3710 (66)	0,3496 (41)
H(68)	0,4950 (50)	0,4381 (76)	0,2127 (43)
H(39)	0,6309 (51)	0,3575 (69)	0,7827 (46)
H(60)	0,2641 (48)	0,4155 (74)	0,9885 (41)

Tableau 2. Coordonnées atomiques et paramètres d'agitation thermique anisotrope ($\times 10^5$)

	x	y	z	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
C(1)	0,83605 (43)	0,14857 (53)	0,72510 (36)	1170	1159	728	272	158	-372
C(2)	0,87335 (48)	0,16230 (62)	0,86336 (36)	1427	1694	652	220	348	-372
C(3)	0,97633 (43)	0,29829 (62)	0,89514 (34)	1238	1558	694	-306	519	183
C(4)	0,95781 (45)	0,44520 (60)	0,82010 (35)	1261	1429	737	-336	433	-428
C(5)	0,86589 (40)	0,45564 (52)	0,71832 (34)	1055	1139	742	-216	553	57
C(6)	0,84311 (49)	0,61697 (56)	0,65377 (38)	1506	1040	857	-139	397	66
C(7)	0,84942 (44)	0,59851 (57)	0,51759 (36)	1215	1045	828	59	294	-466
C(8)	0,74853 (37)	0,46549 (48)	0,46172 (33)	790	1018	738	99	397	-31
C(9)	0,78128 (36)	0,30092 (51)	0,52787 (32)	787	958	713	134	345	-61
C(10)	0,77608 (36)	0,31137 (54)	0,66697 (33)	790	1231	738	-77	599	-125
C(11)	0,69635 (44)	0,15625 (54)	0,46750 (36)	1262	1149	776	177	240	-548
C(12)	0,70477 (43)	0,14263 (52)	0,32994 (36)	1200	1083	777	46	208	-371
C(13)	0,66375 (35)	0,30635 (51)	0,26663 (32)	724	1047	738	57	238	-63
C(14)	0,76104 (36)	0,44060 (48)	0,32780 (32)	795	959	719	173	345	-138
C(15)	0,73635 (42)	0,58767 (56)	0,23948 (35)	1096	1051	827	296	233	-202
C(16)	0,70718 (47)	0,50555 (58)	0,11339 (38)	1349	1274	799	298	97	-403
C(17)	0,69847 (39)	0,31970 (54)	0,13688 (34)	918	1232	704	163	81	16
C(18)	0,50623 (41)	0,34294 (59)	0,26706 (40)	841	1663	1000	-13	-433	-433
C(19)	0,62134 (43)	0,34063 (70)	0,69273 (41)	933	2460	962	-145	933	4
O(97)	0,59850 (29)	0,24562 (41)	0,04477 (24)	1112	1466	748	-71	-187	39
O(83)	1,06643 (33)	0,29083 (48)	0,98437 (26)	1588	1958	829	-180	-179	175
O(50)	0,35052 (33)	0,41863 (44)	0,95535 (32)	1326	1366	1504	232	-467	-167

facteur d'agitation isotrope. Le facteur résiduel se stabilise à 0,13. Une fonction différence faite à ce niveau a permis de placer tous les atomes d'hydrogène, sauf

celui porté par l'oxygène O(97). L'affinement a alors été terminé en donnant un facteur d'agitation anisotrope aux atomes lourds et un facteur d'agitation iso-

Tableau 4. Facteurs de structure

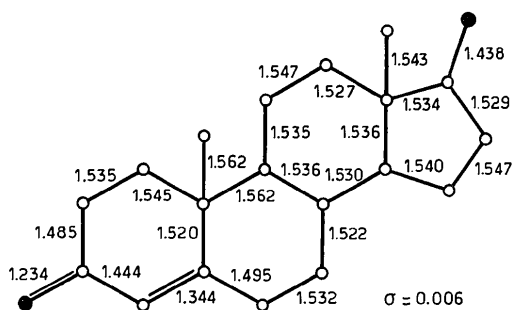
Table with 15 columns: HKL, Fo, Fc, HKL, Fo, Fc, HKL, Fo, Fc, HKL, Fo, Fc, HKL, Fo, Fc. The table contains a dense grid of numerical data representing structure factors for various reflections.

III. Conformation moléculaire

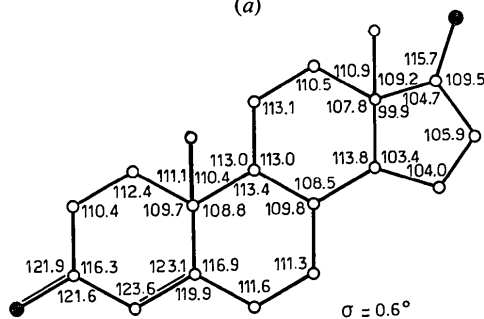
La Fig. 1 représente les distances interatomiques, angles de valence et angles dièdres relatifs aux atomes lourds. Les différentes distances interatomiques CH sont indiquées sur le Tableau 5.

Ces différentes valeurs nécessitent quelques remarques, principalement au niveau du cycle A. Aucune structure stéroïdique ayant un cycle A cyclohexénique non perturbée par la présence d'un atome lourd n'a été publiée à ce jour, en dehors de l'androsténone (Busetta, Courseille, Comberton & Hospital, 1972). Les résultats présentés ici sont en bon accord avec ceux que nous avons obtenus pour cette structure :

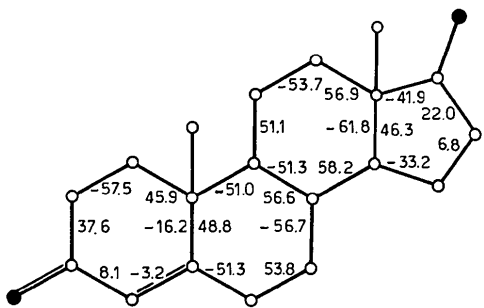
— Contrairement à ce que l'on pourrait penser *a priori*, il n'existe qu'une très faible conjugaison entre les électrons π du cycle A. Les atomes [C(5), C(10),



(a)



(b)



(c)

Fig. 1. (a) Distances interatomiques, (b) angles de valence et (c) angles dièdres.

Tableau 5. Distances atomiques C—H

C(9)—H(29)	1,070 Å
C(11)—H(31)	1,038
C(12)—H(32)	1,119
C(12)—H(42)	0,966
C(16)—H(36)	1,248
C(15)—H(35)	0,985
C(15)—H(55)	1,037
C(14)—H(34)	0,987
C(16)—H(56)	1,150
C(7)—H(27)	1,080
C(7)—H(47)	0,984
C(6)—H(26)	1,033
C(6)—H(46)	0,967
C(2)—H(22)	0,976
C(2)—H(52)	0,958
C(4)—H(24)	0,959
C(11)—H(41)	0,884
C(8)—H(28)	1,051
C(17)—H(37)	1,089
C(1)—H(21)	0,876
C(1)—H(51)	1,109
C(18)—H(38)	1,120
C(18)—H(58)	1,089
C(18)—H(68)	1,108
C(19)—H(39)	1,196
C(19)—H(59)	1,025
C(19)—H(69)	1,062
O(50)—H(60)	1,060
O(50)—H(70)	0,859

C(6), C(4), C(3), O(83)] ne constituent pas un ensemble plan. Si les atomes C(5), C(10), C(6), C(4) définissent effectivement un plan (voir Tableau 6) les atomes C(3) et O(83) s'en écartent de façon notable. De ce fait, les angles dièdres autour des liaisons C(4)—C(5) et C(3)—C(4) diffèrent de zéro ($-3,2$ et $8,1^\circ$) encore davantage que dans l'androsténone ($-6,4$ et $0,3^\circ$). Dès lors, les distances observées sur les liaisons interatomiques correspondent à peu près aux valeurs théoriques en l'absence de conjugaison :

C(3)—O(83) 1,23₄ Å contre 1,22₅ Å dans l'androsténone et 1,21₉ Å dans l'androstanolone où il n'y a pas conjugaison.

C(4)—C(5) 1,34₄ Å contre 1,32₁ Å dans l'androsténone, est assez proche de la valeur théorique (1,34₀ Å).

Tableau 6. Ecart au plan moyen C(5)—C(6)—C(10)—C(4)

C(5)	0,012 Å
C(6)	-0,004
C(10)	-0,004
C(4)	-0,004
C(3)	-0,122
O(83)	-0,070

— Le cycle A est suffisamment flexible pour adopter une conformation pour laquelle les interactions entre les hydrogènes du carbone C(1) et ceux du carbone C(11) sont faibles (le contact le plus étroit étant égal à 2,45₇ Å); de ce fait, elles imposent peu de contraintes à

la molécule et notamment l'angle de valence C(5)–C(10)–C(1) a une valeur conforme à la valeur théorique [109,7° pour 109,5° (Bucourt & Hainaut, 1965) modèle 6e]. Au contraire, pour les dérivés de l'androstane ou de l'oestrone, où les interactions entre hydrogènes sont nettement plus prononcées (< 2,10 Å), on observe toujours une fermeture de cet angle 106,7° en moyenne pour les dérivés de l'androstane au lieu de 109,5° et 117,5° pour les stéroïdes oestrogènes au lieu de 120,0° (Busetta, 1972).

L'ensemble des autres données est conforme à ce que l'on pouvait espérer en théorie. Le cycle pentagonal D porteur d'une fonction 17β ol adopte, comme celui de l'oestradiol et celui de l'androstanolone, une configuration comprise entre la forme demi-chaîse et l'enveloppe β, comme en témoigne la valeur correspondante des paramètres Δ et Φ_m définis par Altona, Geise & Romers (1968):

$$\begin{aligned}\Delta &= 18,3^\circ \\ \Phi_m &= 46,8^\circ\end{aligned}$$

IV. Cohésion cristalline

Sur la Fig. 2 qui représente la projection *xOz* de la structure, nous avons représenté les principaux contacts intermoléculaires. Comme pour l'androstanolone hydratée, la structure est organisée en feuillets (10 $\bar{1}$) à l'intérieur desquels la cohésion est assurée par un double système de liaisons hydrogène de nature fort différente:

– dans la direction **b** les atomes d'oxygène hydroxyliques O(97) sont fortement reliés les uns aux autres par l'intermédiaire de la molécule d'eau:

$$\begin{aligned}\text{O}(97)\text{--}W & 2,69_3 \text{ \AA} \\ W\text{--}\text{O}(97) & 2,82_9 \text{ \AA}\end{aligned}$$

– au contraire, dans la direction [10 $\bar{1}$], chaque molécule est liée à la chaîne constituée par les molécules d'eau et les oxygènes O(97) à l'aide d'une liaison hydrogène très faible au niveau de la fonction cétone O(83) (2,98₁ Å). Notons que ce type de liaison très faible a été déjà observé au niveau de l'atome d'oxygène porté par un cycle A cyclohexanique ou cyclohexénique: c'est le cas dans l'androstanolone, mais aussi dans l'androstérone (High & Kraut, 1966) l'épiandrostérone (Weeks, Cooper, Norton, Hauptman & Fisher, 1971). La Fig. 3 représente le système de liaisons hydrogène assurant la cohésion du feuillet (10 $\bar{1}$).

Les différents feuillets ne sont, par contre, liés entre eux que par de très faibles contacts de van der Waals au niveau des groupements méthyls, mais on n'observe pas de distances méthyl–méthyl inférieures à 4 Å. On notera aussi les contacts entre la cétone O(83) et les atomes de carbone C(2) et C(4).

V. Interaction stéroïde–eau

Il est assez surprenant *a priori*, que dans des structures aussi différentes que l'oestradiol hémihydraté (P₂₁2₁2,

$\frac{1}{2}$ H₂O par molécule de stéroïde) et l'androstanolone ou la testostérone hydratées (P₂₁), la molécule d'eau soit disposée exactement de la même façon par rapport au

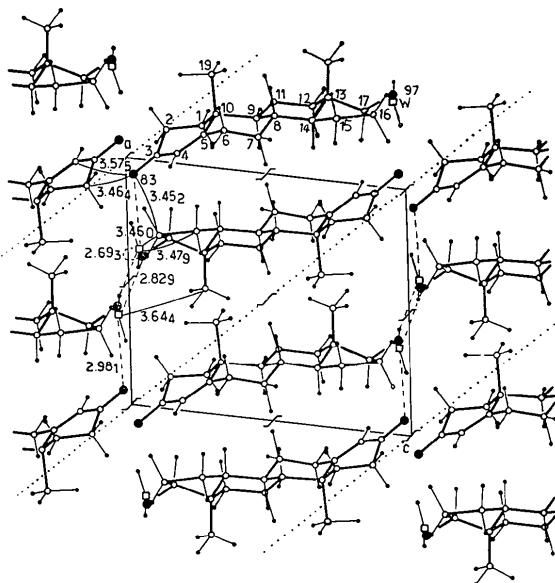


Fig. 2. Projection de la structure suivant **b**.

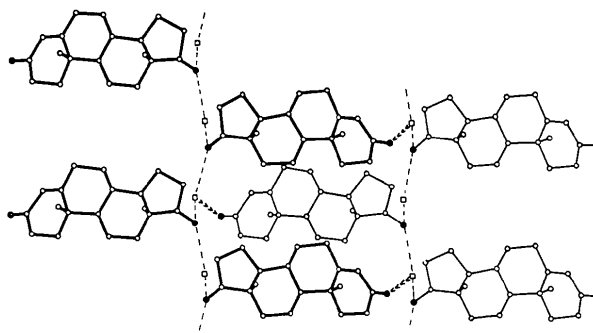


Fig. 3. Organisation des liaisons hydrogène dans le feuillet (10 $\bar{1}$).

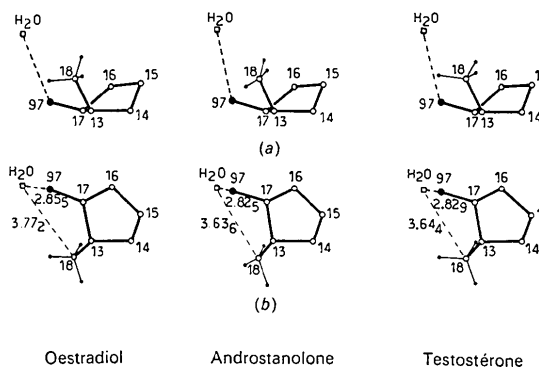


Fig. 4. Projection du cycle *D* et de la molécule d'eau (*a*) perpendiculairement au plan C(13)–C(14)–C(17), (*b*) parallèlement au plan C(13)–C(14)–C(17).

reste du stéroïde, comme en témoigne la Fig. 4 représentant deux projections orthogonales de l'ensemble cycle *D*-molécule d'eau, en prenant les atomes C(13)-C(14)-C(17) comme référence.

Cette orientation particulière est assurée par deux interactions de natures différentes, avec le cycle *D*:

- une liaison hydrogène avec l'atome d'oxygène de la fonction 17β -ol (2,82, Å).
- un contact de van der Waals avec le groupement méthyl C(18) (3,64, Å).

Il est vraisemblable que ce comportement identique des stéroïdes 17β -ol en présence d'eau au moment de la cristallisation, est en rapport étroit avec l'activité biologique importante constatée pour tous ces dérivés.

On sait en effet que:

- pour qu'il y ait fixation au niveau de la protéine de transport, la fonction 17β -ol est indispensable aussi bien pour les androgènes que pour les oestrogènes.
- mais d'autre part, au niveau des récepteurs, le remplacement de la fonction 17β -ol par une fonction 17 -one ou 17α -ol diminue considérablement l'activité des oestrogènes, et annule complètement celle des androgènes.

En supposant que les protéines réceptrices et de transport possèdent au niveau du site de fixation des radicaux polaires capables de jouer le même rôle que l'eau dans le milieu cristallin, il est vraisemblable:

- que le méthyl C(18) pourrait contribuer aussi activement que le 17β -ol à la fixation sur le récepteur.
- que les liaisons contractées par le 17β -ol et le méthyl 18 ayant une orientation constante par rapport au reste de la molécule, elles constituent un système ca-

pable d'orienter le stéroïde de façon particulière, au moment de la fixation du cycle *D* au récepteur.

Pour essayer de mettre en évidence cette dernière supposition, nous avons l'intention de cristalliser différents complexes: stéroïdes plus dérivés d'acides aminés ou molécules hydroxylées, afin de voir si une orientation particulière persiste dans ce cas.

Les auteurs remercient la Société Roussel Uclaf, en la personne de M R. Bucourt, qui nous a fourni la testostérone.

Références

- ALTONA, C., GEISE, H. J. & ROMERS, C. (1968). *Tetrahedron*, **24**, 13.
- BUCOURT, R. & HAINAUT, D. (1965). *Bull. Soc. Chim. Fr.* p. 1366.
- BUSETTA, B. (1970). Internal report on workshop organized by CECAM bât. 506, 91-Campus Orsay, France.
- BUSETTA, B. (1972). Thèses.
- BUSETTA, B., COURSEILLE, C., COMBERTON, G. & HOSPITAL, M. (1972). *Cryst. Struct. Commun.* Sous presse.
- BUSETTA, B., COURSEILLE, C., FORTIN, J. M. & HOSPITAL, M. (1972). *Cryst. Struct. Commun.* **1**, 43.
- BUSETTA, B., COURSEILLE, C., GEOFFRE, S. & HOSPITAL, M. (1972). *Acta Cryst.* **B28**, 1349.
- BUSETTA, B. & HOSPITAL, M. (1972). *Acta Cryst.* **B28**, 560.
- HIGH, D. F. & KRAUT, J. (1966). *Acta Cryst.* **B21**, 88.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 274.
- THAKKAR, A. L. & JONES, N. D. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 1184.
- WEEKS, C. N., COOPER, A., NORTON, D. A., HAUPTMAN, H. & FISHER, J. (1971). *Acta Cryst.* **B27**, 1562.

Acta Cryst. (1972). **B28**, 3299

An X-ray Refinement of the Crystal Structure of Lithium Ammonium Tartrate Monohydrate

BY HIROSHI HINAZUMI

Department of Physics, Faculty of Science, Hokkaido University, Sapporo 060, Japan

AND TOSHIO MITSUI

Faculty of Engineering Science, Osaka University, Toyonaka, Osaka 560, Japan

(Received 13 March 1972 and in revised form 1 July 1972)

The crystal structure of lithium ammonium tartrate monohydrate, which is ferroelectric below about 100°K, has been solved by the symbolic addition method and refined using three-dimensional X-ray intensity data collected on an automatic diffractometer at room temperature. The final *R* value is 0.042. The structures reported by Vernon & Pepinsky and by Sprenkels have been confirmed and the positions of the hydrogen atoms determined. One set of ammonium ions exhibits a large thermal motion of the hydrogen atoms. A three-dimensional network of hydrogen bonds has been proposed.

Introduction

Lithium ammonium tartrate monohydrate (abbreviated as LAT), $\text{LiNH}_4\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$, exhibits ferro-

electric activity below about 100°K (Matthias & Hulm, 1951; Merz, 1951). Although the structure of LAT at room temperature has been analysed previously (Vernon & Pepinsky, 1953; Sprenkels, 1956), more detailed