

Structure Cristalline et Moléculaire du Fluoro-9 α Methyl-6 α Prednisolone, C₂₂H₂₉O₅F

PAR O. DIDEBERG, L. DUPONT ET H. CAMPSTEYN

Laboratoire de Cristallographie, Institut de Physique, Université de Liège au Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique

(Reçu le 29 octobre 1973, accepté le 9 novembre 1973)

The crystal and molecular structure of 9 α -fluoro-6 α -methylprednisolone has been determined by single-crystal X-ray diffraction analysis. The crystals are orthorhombic, space group $P2_12_12_1$ with unit-cell dimensions $a = 25.255$, $b = 25.047$ and $c = 6.267$ Å, $Z = 8$ (2 independent molecules). The structure was solved by direct methods. The positions of all atoms, including the hydrogen atoms, have been refined using anisotropic temperature factors for carbon, oxygen and fluorine. The final R value was 0.067 for 2941 independent reflexions. The different bond distances and angles for the two independent molecules are in good agreement with expected values. Torsion angles C(16)–C(17)–C(20)–O(20) are equal to -31.9 and -16.5° and O(20)–C(20)–C(21)–O(21) to -9.6 and -26.1° . Cohesion of the crystal is the result of five hydrogen bonds, and of van der Waals interactions.

Introduction

Le fluoro-9 α méthyl-6 α prednisolone (Fig. 1) ou fluoro-9 α méthyl-6 α trihydroxy-11 β ,17 α ,21 β pregnadiène-1,4 dione-3,20 est un stéroïde synthétique, dont les effets glucocorticoïde et antiinflammatoire sont nettement accrus par rapport à la prednisolone, à cause de la présence du fluor en 9 α et d'un groupement méthyle en 6 α . L'activité minéralocorticoïde, par contre, semble pratiquement nulle, du moins pour le rat (Fried & Borman, 1958). Cette étude structurale entre dans le cadre de nos recherches sur les relations entre les conformations des corticostéroïdes et leur activité.

La comparaison de la structure du 9 α F 6 α CH₃ prednisolone avec celle du 6 α CH₃ prednisolone (Declercq, Germain & Van Meerssche, 1972), dont les activités glucocorticoïde et antiinflammatoire sont nettement plus faibles, nous permet d'évaluer l'influence du 9 α F sur la conformation et de faire le parallèle avec l'étude comparative de Weeks, Duax & Wolf (1973) sur le cortisol et le 9 α F cortisol.

Ce travail nous permet également d'obtenir une nouvelle estimation de l'influence des forces d'empilement sur certains paramètres géométriques d'un corticostéroïde, car il y a deux molécules indépendantes de 9 α F 6 α CH₃ prednisolone dans l'unité asymétrique.

Données expérimentales

L'échantillon cristallin utilisé pour les mesures a été obtenu à partir d'une solution du composé dans l'acétone. Il avait la forme d'une plaquette de dimensions $0,1 \times 0,15 \times 0,25$ mm. Les principales données cristallographiques et physiques sont reprises dans le Tableau 1. Les intensités de 4048 réflexions, dont 1064 considérées comme inobservées [$I < 2\sigma(I)$] ont été mesurées suivant les caractéristiques données dans le Tableau 2. Les intensités observées n'ont pas été corrigées de l'absorption. Les valeurs des intensités des différents

blocs de mesure ont été corrélées et remises à échelle, puis corrigées des facteurs de polarisation et de Lorentz.

Tableau 1. Données cristallographiques et physiques

C ₂₂ H ₂₉ O ₅ F
Orthorhombique
$P2_12_12_1$
$a = 25,255$ (4) Å
$b = 25,047$ (4)
$c = 6,267$ (2)
$Z = 8$
$V = 3964,3$ Å ³
$\lambda(\text{Cu } K\alpha) = 1,5418$ Å
$D_m = 1,290$ g cm ⁻³ (flottaison)
$D_x = 1,315$
$F(000) = 1680$
$\mu = 8,24$ cm ⁻¹
Masse moléculaire 392,47

Détermination et affinement de la structure

La structure a été résolue par méthode directe utilisant le programme *MULTAN* de Germain, Main & Woolfson (1973). Le processus *CONVERGE* du programme a fixé les valeurs suivantes pour les phases de départ:

$$\left. \begin{array}{l} 0 \ 24 \ 0: \ \pi \\ 0 \ 4 \ 6: \ 0 \\ 0 \ 18 \ 1: \ 0 \end{array} \right\} \text{fixées par la relation } \sum_1$$

10 9 0: 0 définissent l'origine
9 10 0: $\pi/2$
15 11 3: $\pi/4, 3\pi/4$ fixe l'énantiomorphisme
912, 17,9,2, 9,17,2: $\pm\pi/4, \pm 3\pi/4$.

L'affinement par la formule de la tangente a ainsi produit 128 solutions dont les figures de mérite varient dans les limites suivantes:

	ABSFOM = A	PSI ZERO = B	RESID = C	COMBINED FOM
Valeur max	1,0048	589	53,5	2.25
Valeur min	0,6439	379	46,1	0,71

$$A = \frac{\sum_h \alpha_h - \sum_h \alpha_r}{\sum_h \alpha_e - \sum_h \alpha_r} \quad (\text{Germain, Main \& Woolfson, 1971})$$

$$B = \sum_h |E_h, E_{h-h}|$$

$$C = \frac{\sum_h ||E_h^i| - |E_h^o||}{\sum_h |E_h^i|}$$

$$\text{COMBINED FOM} = \frac{A - A(\text{min})}{A(\text{max}) - A(\text{min})} + \frac{B(\text{max}) - B}{B(\text{max}) - B(\text{min})} + \frac{C(\text{max}) - C}{C(\text{max}) - C(\text{min})}$$

La 10^{ème} synthèse des E dans l'ordre décroissant des valeurs du critère combiné [solution n° 43, $A(n°22) = 0,90$, $B(n°38) = 493$, COMBINED FOM n° 10 = 1,87] a fourni deux fragments dont l'un était formé par 10 atomes de la structure. Le calcul des E correspondant a conduit à un facteur $R = 46,5\%$ et 100 phases pour lesquelles $E > 1,98$ et $F_c > 0,2 \times F_o$ ont été introduites

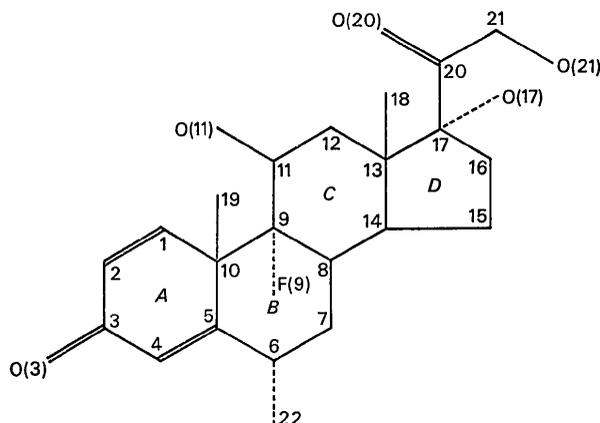


Fig. 1. Représentation schématique de la molécule montrant la numérotation des atomes pour la molécule I. Les atomes d'hydrogène sont omis du diagramme; leur numérotation suit la nomenclature suivante: H(15) est lié à C(15); H(161), H(162) et H(163) sont liés à C(16); H(110) est lié à O(11); etc. La numérotation des atomes de la molécule II est identique, mais avec un accroissement de 50; exemple: C(51) est l'atome C(1) de la molécule II; O(70) correspond à O(20); H(683), à H(183).

dans la formule de la tangente. Une nouvelle synthèse de Fourier avec les 499 E les plus élevés a fourni deux fragments comportant chacun 20 atomes et correspondant aux deux molécules non équivalentes de l'unité asymétrique. Le facteur R était alors égal à 33,6%. Un second cycle a fourni les positions de deux atomes supplémentaires. Le facteur correspondant $R = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ calculé pour les 2984 réflexions observées valait 42%. La synthèse de Fourier $|F_o - F_c|$ a donné les positions des 14 derniers atomes non hydrogène. Le processus d'affinement a été entamé avec les facteurs de température isotropes jusqu'à $R = 13,6\%$, puis les facteurs anisotropes ont été introduits. Après une synthèse de Fourier, les positions des atomes H ont été ajoutées dans le calcul des facteurs de structure, avec un facteur de température isotrope ($B = 3,0 \text{ \AA}$). Le facteur R final est égal à 6,7% pour 2941 réflexions.*

Le processus d'affinement a été réalisé en utilisant l'approximation des blocs diagonaux (9×9 et 4×4 pour les H); dans les derniers cycles, la fonction à minimiser $\sum \omega(F_o - F_c)$ était pondérée suivant le schéma de Cruickshank (1960):

$$\omega = (a + |F_o| + cF_o)^{-1} \text{ avec } a = 2F_o^{\text{min}} \text{ et } c = 2/F_o^{\text{max}}$$

L'ensemble des calculs du processus d'affinement et de l'étude des paramètres géométriques de la structure a été réalisé au moyen des programmes d'Ahmed, Hall, Pippy & Saunderson (1967). Les facteurs de diffusion utilisés sont ceux proposés par Hanson, Herman, Lea & Skillman (1964).

Les coordonnées et les paramètres thermiques sont donnés dans les Tableaux 3 et 4. On peut voir sur la Fig. 2 une vue suivant l'axe c des deux molécules (programme ORTEP, Johnson, 1965).

Description de la structure

Longueurs et angles de liaisons

Les longueurs et les angles des liaisons pour tous les atomes, sauf les H sont repris schématiquement sur les Figs. 3 et 4; les déviations standard sont comprises entre 0,008 et 0,012 Å et 0,4 et 0,8°, respectivement. La comparaison des longueurs des liaisons des deux molécules indépendantes montre que les valeurs ne s'écar-

* La liste des valeurs finales des facteurs de structure a été déposée aux archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 30281: 37 pp., 1 microfiche). Des copies peuvent être obtenues en s'adressant à: The Executive Secretary, IUCr, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

Tableau 2. Caractéristiques des mesures

Rayonnement: $\lambda(\text{Cu } K\alpha) = 1,5418 \text{ \AA}$			
Balayage $\omega/2\theta$	$0 \leq 35^\circ$	$35^\circ < \theta \leq 55^\circ$	$55^\circ < \theta < 70^\circ$
Nombre de pas	50	60	80
Temps de mesure du fond continu	10s	12s	10s
Temps de mesure d'un pas: 1s			
Compteur à scintillation			
Diffractomètre: Hilger et Watts à 4 cercles			

tent pas de plus de 3σ de leur moyenne. Les distances C-C, C-O et C-F sont conformes aux valeurs attendues pour les corticostéroïdes. Au point de vue angles de liaison, les écarts des valeurs des deux molécules, par rapport à leurs moyennes sont inférieures à 3σ (2°); il en est de même par rapport à la moyenne des valeurs observées sur les corticostéroïdes de structure connue.

Angles de torsion

Les angles de torsion et les paramètres Δ et φ (Altona, Geise & Romers, 1964) du cycle D sont donnés, pour les molécules I et II dans le Tableau 5. Les valeurs dans le 6 α CH₃ prednisolone (6MP) (Declercq *et al.*, 1972) et la 17-desoxymethasone (17D) (Dupont, Dideberg & Campsteyn, 1974) sont reprises pour les angles à l'intérieur des cycles. Les écarts entre I et II de plus

Tableau 3. Coordonnées et paramètres d'agitation thermique ($\times 10^4$) des atomes non hydrogène, avec leur déviation standard

Le facteur d'agitation thermique est égal à: $\exp [-(B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{12}hk + B_{23}kl + B_{13}hl)]$.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B</i> ₁₁	<i>B</i> ₂₂	<i>B</i> ₃₃	<i>B</i> ₂₃	<i>B</i> ₁₃	<i>B</i> ₁₂
C(1)	-730 (3)	3445 (3)	4109 (12)	16 (1)	17 (1)	271 (21)	-28 (9)	-16 (9)	13 (2)
C(2)	-647 (3)	3836 (3)	2735 (13)	20 (1)	17 (1)	261 (22)	-37 (9)	-4 (10)	17 (2)
C(3)	-1004 (4)	4286 (3)	2602 (14)	23 (2)	21 (2)	259 (23)	-6 (10)	0 (11)	21 (3)
C(4)	-1418 (3)	4324 (3)	4265 (15)	24 (2)	12 (1)	340 (27)	-16 (10)	13 (11)	14 (2)
C(5)	-1492 (3)	3937 (3)	5733 (13)	17 (1)	11 (1)	269 (21)	-22 (8)	-4 (9)	8 (2)
C(6)	-1914 (3)	3975 (3)	7432 (16)	19 (1)	8 (1)	458 (31)	-30 (10)	-39 (12)	3 (2)
C(7)	-2277 (3)	3479 (3)	7253 (14)	19 (1)	8 (1)	410 (26)	-8 (9)	-63 (11)	5 (2)
C(8)	-1973 (3)	2945 (2)	7204 (12)	14 (1)	9 (1)	230 (18)	-8 (7)	-6 (8)	3 (2)
C(9)	-1532 (2)	2955 (2)	5499 (10)	13 (1)	11 (1)	200 (16)	7 (6)	9 (7)	5 (2)
C(10)	-1157 (3)	3442 (2)	5768 (11)	14 (1)	11 (1)	220 (17)	-14 (7)	-3 (7)	9 (2)
C(11)	-1271 (2)	2407 (2)	5122 (12)	10 (1)	12 (1)	252 (19)	-5 (8)	-11 (8)	-3 (2)
C(12)	-1669 (2)	1952 (2)	4880 (11)	10 (1)	10 (1)	238 (17)	-9 (7)	2 (7)	1 (2)
C(13)	-2093 (2)	1931 (2)	6587 (10)	10 (1)	11 (1)	188 (15)	3 (6)	1 (7)	-3 (1)
C(14)	-2357 (2)	2493 (2)	6727 (11)	13 (1)	8 (1)	239 (17)	-12 (7)	-13 (7)	3 (1)
C(15)	-2831 (3)	2400 (3)	8215 (13)	13 (1)	11 (1)	267 (21)	-4 (8)	-31 (8)	-1 (2)
C(16)	-3021 (2)	1840 (3)	7648 (12)	9 (1)	12 (1)	285 (21)	20 (8)	-14 (8)	0 (2)
C(17)	-2601 (2)	1598 (2)	6109 (10)	12 (1)	8 (1)	208 (16)	6 (6)	15 (7)	0 (1)
C(18)	-1854 (3)	1752 (3)	8790 (12)	14 (1)	15 (1)	212 (18)	35 (9)	8 (8)	-1 (2)
C(19)	-842 (3)	3433 (3)	7970 (13)	18 (1)	19 (1)	238 (20)	-11 (10)	31 (10)	6 (2)
C(20)	-2531 (2)	999 (2)	6401 (12)	10 (1)	10 (1)	266 (19)	4 (8)	-1 (8)	2 (2)
C(21)	-2391 (3)	669 (2)	4475 (12)	15 (1)	8 (1)	272 (20)	-6 (8)	18 (8)	0 (2)
C(22)	-2249 (4)	4482 (3)	7407 (22)	30 (2)	13 (1)	729 (54)	-14 (15)	-84 (20)	2 (3)
C(51)	-1225 (3)	6370 (3)	7771 (13)	10 (1)	18 (1)	278 (22)	23 (9)	-22 (8)	-6 (2)
C(52)	-1376 (3)	6842 (3)	8458 (14)	15 (1)	21 (1)	297 (23)	-4 (10)	-39 (10)	-10 (2)
C(53)	-1196 (3)	7334 (3)	7465 (13)	15 (1)	18 (1)	314 (23)	-11 (10)	-20 (9)	-15 (2)
C(54)	-861 (3)	7289 (3)	5575 (11)	14 (1)	13 (1)	253 (18)	3 (8)	-16 (8)	-5 (2)
C(55)	-701 (2)	6812 (2)	4831 (10)	11 (1)	10 (1)	213 (16)	2 (7)	-8 (7)	-2 (2)
C(56)	-346 (3)	6772 (2)	2904 (11)	13 (1)	10 (1)	227 (17)	7 (7)	-19 (8)	-4 (2)
C(57)	155 (3)	6461 (3)	3555 (12)	12 (1)	13 (1)	235 (18)	2 (8)	-16 (8)	0 (2)
C(58)	46 (2)	5931 (2)	4711 (10)	10 (1)	11 (1)	169 (15)	-22 (7)	3 (6)	1 (1)
C(59)	-335 (2)	6017 (2)	6585 (10)	9 (1)	9 (1)	185 (15)	-23 (6)	-1 (6)	0 (1)
C(60)	-867 (2)	6291 (2)	5887 (11)	11 (1)	11 (1)	241 (17)	4 (7)	6 (7)	1 (2)
C(61)	-404 (2)	5537 (2)	8087 (10)	8 (1)	13 (1)	186 (15)	8 (7)	-2 (6)	1 (2)
C(62)	118 (2)	5240 (2)	8591 (11)	10 (1)	11 (1)	232 (17)	8 (7)	-13 (7)	-2 (2)
C(63)	455 (2)	5128 (2)	6568 (10)	8 (1)	10 (1)	196 (17)	-18 (7)	0 (6)	-1 (1)
C(64)	551 (2)	5671 (2)	5507 (9)	9 (1)	11 (1)	156 (14)	-2 (6)	-14 (6)	0 (1)
C(65)	990 (2)	5567 (3)	3898 (12)	11 (1)	14 (1)	261 (19)	-3 (8)	-1 (8)	-3 (2)
C(66)	1346 (3)	5139 (3)	4997 (12)	10 (1)	15 (1)	247 (20)	2 (9)	-2 (8)	-5 (2)
C(67)	1041 (2)	4953 (2)	7019 (11)	10 (1)	11 (1)	224 (17)	-24 (7)	11 (7)	0 (2)
C(68)	192 (3)	4721 (3)	5065 (12)	14 (1)	11 (1)	274 (20)	-26 (8)	22 (9)	2 (2)
C(69)	-1184 (3)	5967 (3)	4213 (13)	10 (1)	16 (1)	300 (23)	-6 (9)	42 (8)	1 (2)
C(70)	1080 (2)	4350 (3)	7359 (12)	11 (1)	13 (1)	290 (20)	-7 (8)	11 (8)	-8 (2)
C(71)	971 (4)	4140 (3)	9635 (16)	23 (2)	14 (1)	374 (28)	24 (10)	-20 (13)	-8 (2)
C(72)	-207 (3)	7301 (3)	1893 (14)	20 (1)	15 (1)	329 (25)	34 (10)	-39 (11)	-3 (2)
O(3)	-968 (3)	4634 (3)	1234 (11)	41 (2)	25 (1)	329 (21)	67 (10)	6 (11)	21 (3)
O(11)	-908 (2)	2316 (2)	6837 (10)	11 (1)	16 (1)	366 (17)	1 (7)	4 (7)	3 (1)
O(17)	-2736 (2)	1679 (2)	3897 (8)	13 (1)	11 (1)	218 (12)	11 (5)	17 (6)	2 (1)
O(20)	-2588 (2)	793 (2)	8151 (9)	27 (1)	9 (1)	284 (15)	20 (6)	-20 (8)	-2 (1)
O(21)	-2260 (2)	145 (2)	5106 (10)	14 (1)	10 (1)	374 (18)	-17 (6)	28 (7)	-2 (1)
O(53)	-1321 (3)	7783 (2)	8165 (11)	27 (1)	18 (1)	408 (22)	-49 (8)	-54 (9)	-16 (2)
O(61)	-797 (2)	5176 (2)	7238 (9)	11 (1)	14 (1)	320 (15)	11 (6)	-5 (6)	4 (1)
O(67)	1209 (2)	5216 (2)	8896 (8)	12 (1)	17 (1)	236 (13)	-31 (6)	17 (5)	0 (1)
O(70)	1219 (2)	4051 (2)	5970 (11)	25 (1)	14 (1)	395 (21)	-18 (8)	-29 (9)	-10 (2)
O(71)	827 (3)	3593 (2)	9534 (12)	33 (2)	18 (1)	483 (26)	38 (9)	-42 (12)	0 (2)
F(9)	-1792 (1)	3051 (1)	3490 (6)	17 (1)	12 (1)	211 (10)	9 (4)	13 (5)	7 (1)
F(59)	-86 (1)	6397 (1)	7933 (6)	12 (1)	11 (1)	220 (10)	-28 (4)	2 (4)	0 (1)

Tableau 4. *Coordonnées des atomes H* ($\times 10^3$)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
H(1)	-59	306	425
H(2)	-40	373	186
H(4)	-174	466	479
H(6)	-172	386	851
H(71)	-251	338	862
H(72)	-238	346	585
H(8)	-172	293	851
H(11)	-106	240	372
H(121)	-145	173	505
H(122)	-191	186	372
H(14)	-251	240	532
H(151)	-304	259	745
H(152)	-271	240	957
H(161)	-337	180	691
H(162)	-317	160	904
H(181)	-178	133	904
H(182)	-211	166	984
H(183)	-152	193	851
H(191)	-53	319	798
H(192)	-106	333	904
H(193)	-59	373	798
H(211)	-264	60	346
H(212)	-211	86	372
H(221)	-205	479	745
H(222)	-238	452	612
H(223)	-257	446	878
H(110)	-79	200	638
H(170)	-305	186	374
H(210)	-232	-20	447
H(51)	-130	594	846
H(52)	-170	681	979
H(54)	-64	760	500
H(56)	-51	654	165
H(571)	33	673	447
H(572)	33	653	207
H(58)	-26	580	394
H(61)	-58	547	952
H(621)	0	500	941

Tableau 4 (*suite*)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
H(622)	26	553	915
H(64)	73	589	676
H(651)	119	593	394
H(652)	92	553	234
H(661)	152	487	420
H(662)	172	520	569
H(681)	31	467	362
H(682)	12	447	628
H(683)	-15	487	441
H(691)	-144	587	537
H(692)	-144	601	324
H(693)	-100	559	404
H(711)	58	427	1000
H(712)	111	421	1096
H(721)	-2	720	85
H(722)	-49	760	165
H(723)	12	747	298
H(610)	-85	499	851
H(670)	160	519	925
H(710)	101	331	866

de 10° sont marqués de deux astérisques; les écarts de plus de 5° , par une astérisque.

L'accord entre I et II est bon dans les cycles *A* et *B*. Les cycles *A* sont pratiquement plans; dans *B*, par rapport au 6MP, on observe une ouverture de C(5)-C(6) et C(7)-C(6) et une fermeture de C(8)-C(9) et C(10)-C(9); la présence simultanée dans le 9α F-6M du F en 9α et du méthyle en 6α réduit ainsi la distorsion du cycle *B* et le rend fort proche de celui du 17D, lequel n'a pas de méthyle en 6α . La conformation du cycle *C* est plus éloignée du cyclohexane chaise; les angles de torsion autour de C(9)-C(11) et autour de C(13)-C(14) présentent entre I et II des écarts supérieurs à 5° . Nous

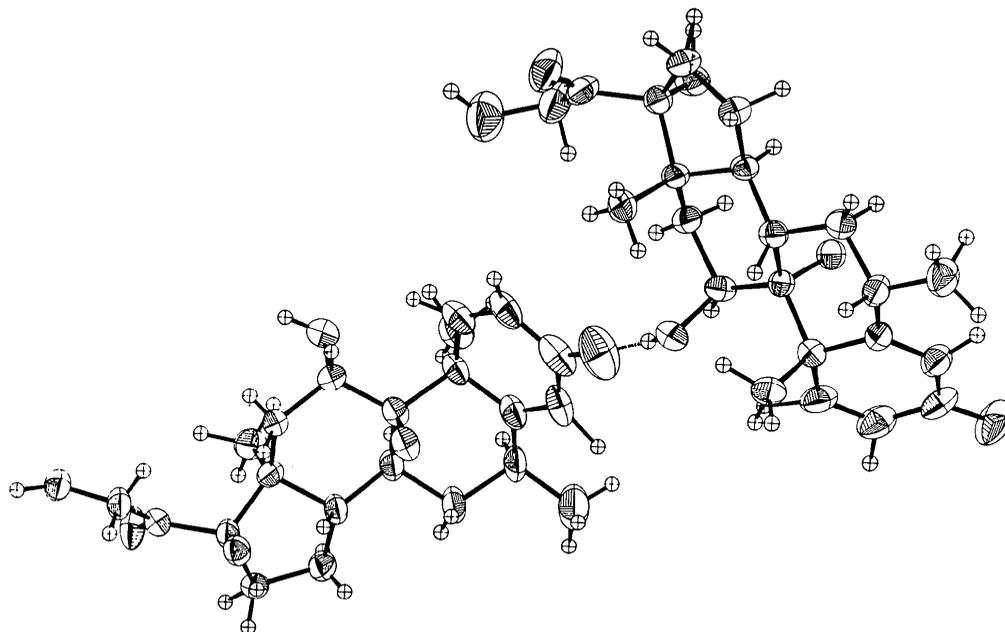
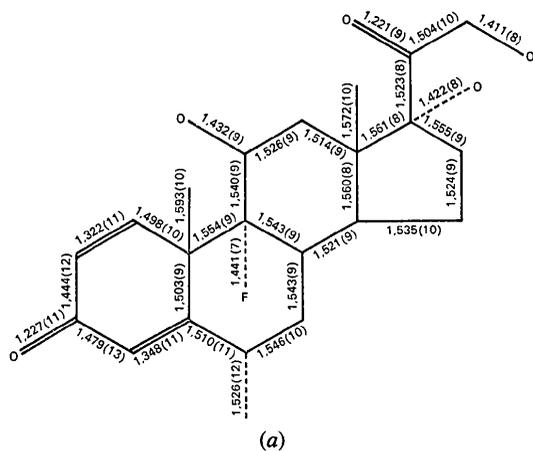
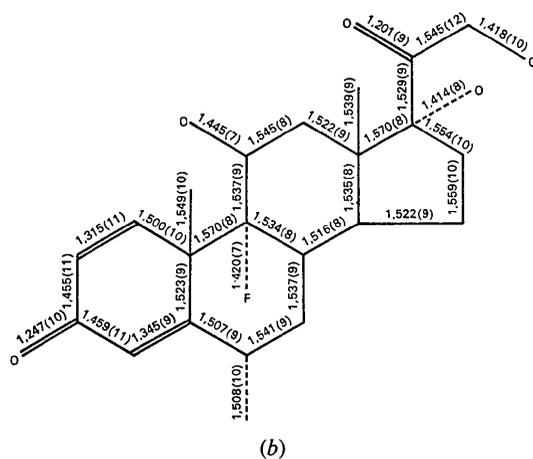


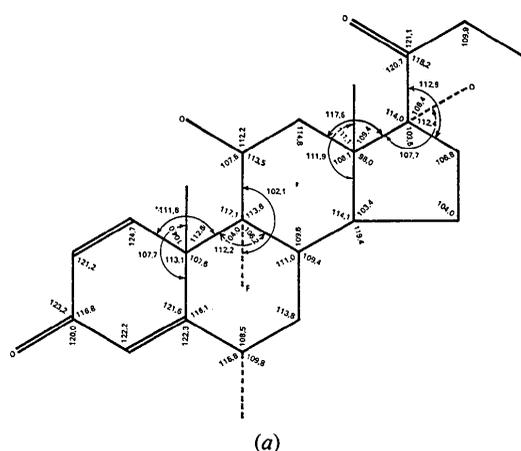
Fig. 2. Vue en perspective des deux molécules, parallèlement à l'axe *c* de la maille. Chaque atome, sauf les H, est représenté par son ellipsoïde d'agitation thermique à 50 % de probabilité.



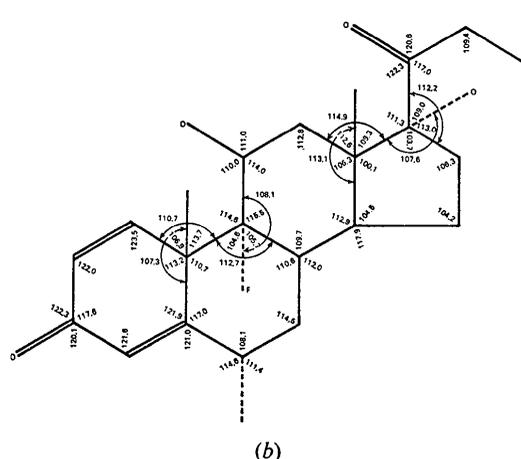
(a)



(b)



(a)



(b)

Fig. 3. Distances interatomiques avec leur déviations standard. (a) Molécule I. (b) Molécule II.

Fig. 4. Angles des liaisons (les déviations standard sont comprises entre 0,4 et 0,8°). (a) molécule I. (b) molécule II.

Tableau 5. Angles de torsion

Angles de torsion à l'intérieur des cycles (°). $\theta(A-B)$ est l'angle de torsion autour de la liaison $A-B$ à l'intérieur d'un cycle. I et II: molécules de 9 α F 6 α CH₃ prednisolone; 6MP: 6 α CH₃ prednisolone; 17D: 17-desoxyméthasone; les écarts entre I et II de plus de 5° sont marqués d'une astérisque.

Liaison	Cycle A			
	$\theta(A-B)$			
	I	II	6MP	17D
C(1)-C(2)	-5,7	-1,6	-4,2	-2,9
C(2)-C(3)	8,3	3,6	-0,1	-0,5
C(3)-C(4)	-5,5	-3,3	3,7	1,9
C(4)-C(5)	-0,1	1,1	-3,0	-0,0
C(5)-C(10)	2,9	0,8	-1,0	-2,9
C(1)-C(10)	-0,1	-0,6	4,7	4,4

Liaison	Cycle C			
	$\theta(A-B)$			
	I	II	6MP	17D
C(8)-C(9)	-50,0	-46,3	-45,4	-50,0
C(9)-C(11)	46,6	41,2*	44,5	48,5
C(11)-C(12)	-48,9	-46,7	-50,1	-52,6
C(12)-C(13)	52,3	56,5	56,9	58,2
C(13)-C(14)	-57,6	-64,6*	-60,2	-61,7
C(8)-C(14)	56,8	59,6	53,8	57,3

Liaison	Cycle B			
	$\theta(A-B)$			
	I	II	6MP	17D
C(5)-C(6)	-56,7	-56,7	-50,3	-55,2
C(6)-C(7)	50,9	50,0	45,4	51,3
C(7)-C(8)	-51,3	-51,5	-51,4	-52,7
C(8)-C(9)	53,3	55,3	60,9	55,7
C(9)-C(10)	-55,6	-57,0	-63,6	-55,7
C(5)-C(10)	59,2	59,7	58,7	56,1

Liaison	Cycle D			
	$\theta(A-B)$			
	I	II	6MP	17D
C(13)-C(14)	48,5	46,2	47,5	50,3
C(14)-C(15)	-35,9	-34,7	-34,4	-36,6
C(15)-C(16)	8,3	9,1	7,2	7,0
C(16)-C(17)	22,1	19,0	22,2	24,2
C(17)-C(13)	-42,5	-39,4	-42,2	-45,1
Δ	-15,5	-11,7	-17,7	-18,8
φ	49,0	46,4	48,1	50,9

Tableau 5 (suite)

Chaîne latérale	I	II	
C(12)-C(13)-C(17)-C(20)	79,1°	86,4°	(*)
C(14)-C(13)-C(17)-C(20)	-165,5	-160,1	(*)
C(18)-C(13)-C(17)-C(20)	-48,8	-41,2	(*)
C(13)-C(17)-C(20)-O(20)	85,8	99,2	(**)
C(16)-C(17)-C(20)-O(20)	-31,9	-16,5	(**)
O(17)-C(17)-C(20)-O(20)	-155,6	-142,3	(**)
C(17)-C(20)-C(21)-O(21)	170,7	158,1	(**)
O(20)-C(20)-C(21)-O(21)	-9,6	-26,1	(**)
C(13)-C(17)-C(20)-C(21)	-94,4	-85,1	(*)
C(16)-C(17)-C(20)-C(21)	147,8	159,3	(**)
O(17)-C(17)-C(20)-C(21)	24,1	33,4	(*)
C(15)-C(16)-C(17)-C(20)	145,9	139,2	(*)
Oxygènes du noyau androstane			
C(1)-C(2)-C(3)-O(3)	-173,6	-176,9	
C(5)-C(4)-C(3)-O(3)	176,4	177,2	
C(8)-C(9)-C(11)-O(11)	-78,1	-84,2	(*)
C(10)-C(9)-C(11)-O(11)	55,2	49,1	(*)
C(13)-C(12)-C(11)-O(11)	73,2	78,2	(*)
C(12)-C(13)-C(17)-O(17)	-38,7	-32,8	(*)
C(14)-C(13)-C(17)-O(17)	76,7	80,6	
C(18)-C(13)-C(17)-O(17)	-166,6	-160,5	(*)
C(15)-C(16)-C(17)-O(17)	145,9	139,2	(*)
Méthyles			
C(2)-C(1)-C(10)-C(19)	-116,6°	-118,5°	
C(4)-C(5)-C(10)-C(19)	117,2	118,6	
C(6)-C(5)-C(10)-C(19)	-62,8	-61,6	
C(8)-C(9)-C(10)-C(19)	63,1	60,0	
C(11)-C(9)-C(10)-C(19)	-70,8	-74,7	
C(16)-C(17)-C(13)-C(18)	74,2	79,6	
C(8)-C(14)-C(13)-C(18)	65,0	59,4	(*)
C(15)-C(14)-C(13)-C(18)	-66,2	-70,0	(*)
C(11)-C(12)-C(13)-C(18)	-70,8	-67,8	
C(4)-C(5)-C(6)-C(22)	-0,8	-1,7	
C(10)-C(5)-C(6)-C(22)	179,3	178,4	
C(8)-C(7)-C(6)-C(22)	178,5	176,8	
Fluor			
C(19)-C(10)-C(9)-F(9)	177,4	174,4	
C(5)-C(10)-C(9)-F(9)	58,6	57,4	
C(1)-C(10)-C(9)-F(9)	-65,9	-65,2	
C(12)-C(11)-C(9)-F(9)	-67,3	-73,0	(*)
O(11)-C(11)-C(9)-F(9)	168,0	161,6	(*)
C(14)-C(8)-C(9)-F(9)	61,5	65,7	
C(7)-C(8)-C(9)-F(9)	-59,5	-58,3	
Jonctions des cycles			
C(2)-C(1)-C(10)-C(9)	121,5	117,1	
C(4)-C(5)-C(10)-C(9)	-120,8	-120,1	
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	180,0	-178,7	
C(6)-C(5)-C(20)-C(1)	-177,1	-179,3	
C(6)-C(7)-C(8)-C(14)	-172,4	-174,2	
C(7)-C(8)-C(14)-C(13)	178,7	-177,1	
C(7)-C(8)-C(14)-C(15)	-58,4	-55,0	
C(9)-C(8)-C(14)-C(15)	179,7	-178,2	
C(7)-C(8)-C(9)-C(11)	-171,0	-170,4	
C(14)-C(8)-C(9)-C(10)	174,4	179,4	
C(11)-C(9)-C(10)-C(1)	45,8	45,7	
C(11)-C(9)-C(10)-C(5)	170,4	168,3	
C(1)-C(10)-C(9)-C(8)	179,8	-179,6	
C(12)-C(11)-C(9)-C(10)	179,9	174,6	(*)
C(11)-C(12)-C(13)-C(17)	162,0	166,2	(*)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	171,1	166,0	(*)
C(17)-C(13)-C(14)-C(8)	179,7	175,6	(*)
C(12)-C(13)-C(17)-C(16)	-157,9	-152,8	(*)
C(8)-C(14)-C(15)-C(16)	-163,9	-161,1	

* L'écart entre les deux valeurs est compris entre 5 et 10°.

** L'écart entre les deux valeurs est supérieur à 10°.

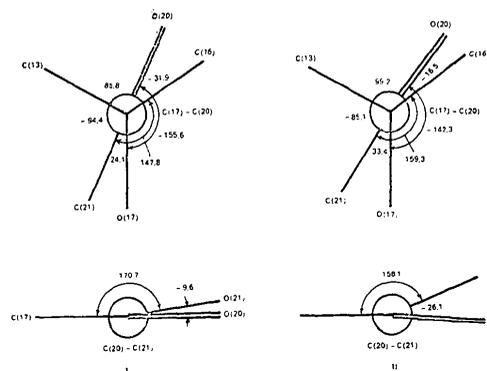
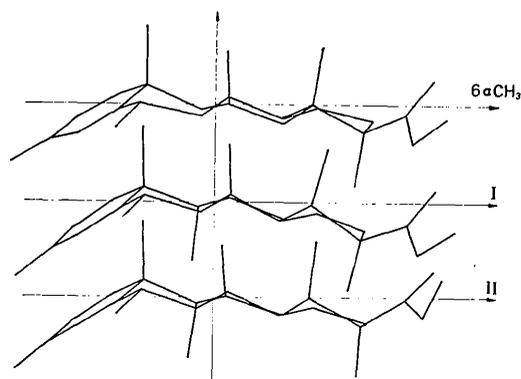


Fig. 5. Comparaison des conformations des chaînes latérales des deux molécules.

Fig. 6. Projection parallèlement au plan moyen calculé pour les atomes des cycles B et C. (a) Le 6 α CH₃ prednisolone; (b) et (c) les molécules I et II du 9 α F 6 α CH₃ prednisolone.

remarquons la présence d'une liaison hydrogène par O(11) dans la molécule II, qui pourrait expliquer la valeur trop faible de l'angle de torsion C(9)-C(11) = 41,2°.

La comparaison des quatre molécules, pour le cycle D, ne donne lieu à aucune remarque particulière; les paramètres Δ et φ de ce cycle sont fort voisins et décrivent une conformation comprise entre l'enveloppe ($\Delta = -36^\circ$) et la demi-chaîne ($\Delta = 0^\circ$).

Les écarts sont compris, pour la plupart, entre 5 et 10° pour les oxygènes du noyau androstane et deviennent supérieurs à 10° pour la chaîne latérale. En particulier on a C(16)-C(17)-C(20)-O(20): -31,9 (I) et -16,5° (II). L'angle de torsion autour de C(17)-C(20) varie de plus de 15°; cela permet de réaliser pour O(20) et C(21) un environnement analogue:

	I	II	6MP
O(17)-C(21)	2,70 Å	2,80 Å	2,74 Å
C(16)-O(20)	2,86	2,81	2,89
C(18)-O(20)	3,06	3,14	3,06

Quant au non alignement de C(21)-O(21) sur C(20)-O(20) que l'on remarque pour la molécule II (26,1° est de loin la valeur la plus élevée observée), il

semble qu'elle suit due à un contact intermoléculaire court [C(54)-O(71) 4/0,0,1 $d=3,27$ Å] (Fig. 5).

Plans moyens

Les Tableaux 6, 7 et 8 donnent respectivement les équations des principaux plans moyens des molécules, les distances des atomes perpendiculairement à ces plans, et les angles dièdres, avec pour ceux-ci les valeurs dans le 6 α CH₃ prednisolone et la 17-desoxy-methasone. Dans le Tableau 7, on voit que le cycle A de la molécule II est plus proche du plan que dans la molécule I, où C(2) et C(3) s'écartent de 5 σ du plan moyen. Nous remarquons qu'il existe, ici aussi, un contact intermoléculaire très court [C(2)-C(19) 1/0,0,1 $d=3,19$ Å].

Le calcul des angles dièdres entre cycles et par rapport au plan C(1)-C(17) (Tableau 8) montre une grande analogie entre les quatre molécules. En particulier l'angle entre A et C(1)-C(17) augmente d'environ 4° lorsqu'on passe du 6MP au 9 α F 6 α CH₃ prednisolone (plus actif). Ceci va dans le sens des observations de Weeks *et al.* (1973) au sujet d'une corrélation éventuelle entre l'inclinaison du cycle A et l'activité anti-inflammatoire. La Fig. 6 montre les projections du 6MP et des molécules I et II, parallèlement au plan moyen défini par les atomes des cycles B et C.

Paramètres géométriques liés aux fonctions polaires

Nous avons examiné un certain nombre de paramètres géométriques faisant intervenir des fonctions chi-

miques considérées comme indispensables à l'activité biologique, [O(3) et O(20)]. L'angle entre C(3)-O(3) et C(20)-O(20) varie d'environ 7° lorsqu'on compare I et II, alors que l'écart maximum observé pour les structures connues est voisin de 30°. La hauteur du triangle

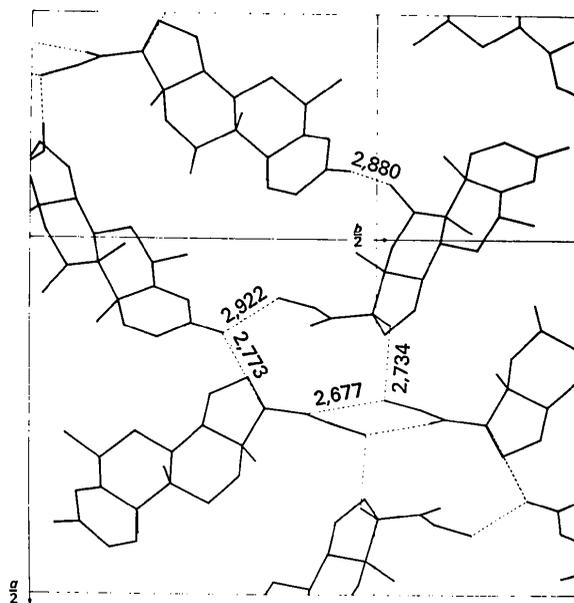


Fig. 7. Projection (001) de la structure de 9 α F 6 α CH₃ prednisolone.

Tableau 6. Equations de quelques plans moyens

Les équations sont de la forme $lx + my + nz = p$ où x, y, z et p sont exprimés en Å par rapport à un système d'axes orthogonaux parallèles aux axes a, b et c de la maille. Valeurs sont $\times 10^4$.

Plan	Atomes		l	m	n	p
A1	C(2), C(3), C(4)	I	-6190	-5378	-5724	-51365
		II	-8135	69	-5815	-1366
A2	C(1), (C2), C(4), (C5),	I	-6172	-4591	-6389	-44826
		II	-7999	-391	-5989	-10656
A3B1	C(1), (C5), C(6), C(10)	I	-6363	-4436	-6312	-42627
		II	-8002	-471	-5979	-11917
B2	C(6), C(7), C(9), C(10)	I	-2865	3199	-9031	3466
		II	-2240	-7548	-6165	-137031
B3C1	C(7), C(8), C(9), C(11)	I	-6638	-2837	-6920	-18568
		II	-7769	-2399	-5821	-54250
C2	C(8), C(11), C(12), C(14)	I	-2839	4182	-8628	6335
		II	-2571	-7962	-5477	-135160
C3D1	C(12), C(13), C(14), C(15)	I	-6221	-2410	-7449	-8907
		II	-7656	-1694	-6206	-57020
D2	C(13), C(15), C(16), C(17)	I	-2635	4594	-8482	1937
		II	-2359	-7614	-6038	-126078
D3	C(14), C(15), C(16), C(17)	I	-5793	3175	-7507	22349
		II	-5384	-6746	-5050	-120403
A	C(1), C(2), C(3), C(4), C(5), C(10)	I	-6191	-4693	-6296	-45359
		II	-8019	-330	-5965	-9540
B	C(5), C(6), C(7), C(8), C(9), C(10)	I	-4497	763	-8899	-9961
		II	-4585	-5832	-6705	-109195
C	C(8), C(9), C(11), C(12), C(13), C(14)	I	-4620	1906	-8661	287
		II	-4950	-6352	-5929	-114595
D	C(13), C(14), C(15), C(16), C(17)	I	-3882	2895	-8749	1485
		II	-3870	-6529	-6512	-117947
	C(1)-C(17)	I	-5218	814	-8492	-1247
		II	-5509	-5642	-6150	-107000

Tableau 7. Distances des atomes ($\times 10^3 \text{ \AA}$) perpendiculairement aux plans moyens pour les deux molécules

Les déviations standard sont comprises entre 0,006 et 0,009 Å.

Atome	Molécule	A2	A3B1	B2	B3C1	C2	C3D1	D2	D3	
C(1)	I	14	-17							
	II	-1	4							
C(2)	I	-14								
	II	1								
C(3)	I	78								
	II	-38								
C(4)	I	14								
	II	-1								
C(5)	I	-14	18	643						
	II	1	-5	-646						
C(6)	I		-17	17						
	II		4	-27						
C(7)	I			-17	55					
	II			27	-57					
C(8)	I			-637	-53	-30				
	II			643	52	41				
C(9)	I			16	-59	586				
	II			-27	65	-526				
C(10)	I	19	16	-16						
	II	-9	-4	26						
C(11)	I				57	30				
	II				-60	-40				
C(12)						-31	57			
	II					42	-90			
C(13)	I					-672	-62	-81	-737	
	II					740	93	72	679	
C(14)	I					31	-50	668	32	
	II					-43	88	-621	-35	
C(15)	I						55	84	-49	
	II						-91	-74	54	
C(16)	I							-132	49	
	II							115	-54	
C(17)	I							129	32	
	II							-114	35	
	A		B		C		D		C(1)-C(17)	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
C(1)	7	2							-397	407
C(2)	-40	14							305	-313
C(3)	42	-21							938	-877
C(4)	-11	11							606	-552
C(5)	-21	4	246	-250					-157	186
C(6)			-215	207					-497	491
C(7)			202	-191					-25	-16
C(8)			-218	222	-231	214			-508	438
C(9)			234	-249	185	-141			-180	125
C(10)	23	-11	-249	260					-718	747
C(11)					-176	150			-435	320
C(12)					202	-216			126	-180
C(13)					-241	292	-309	284	-229	289
C(14)					261	-299	282	-266	160	-205
C(15)							-137	132	-27	-47
C(16)							-47	37	411	-361
C(17)							211	-186	628	-453
C(18)									-1753	1809
C(19)									-2307	2290
C(20)									257	213
C(21)									1032	-215
C(22)									61	-58
O(3)									1689	-1607
O(11)									-1845	1705
O(17)									1999	-1782
O(20)									-641	978
O(21)									416	797
F(9)									1252	-1278

Tableau 8. Angles dièdres ($^{\circ}$)

Plan 1	Plan 2	I	II	6MP	17D
A1	A2	5,9	2,9	1,8	1,0
A3B1	A2	1,5	0,5	1,9	2,5
A3B1	B2	52,4	54,3	51,5	51,9
B3C1	B2	43,6	44,4	46,6	46,0
B3C1	C2	48,2	44,8	48,8	48,8
C3D1	C2	44,1	47,8	46,8	48,1
C3D1	D2	46,8	46,8	45,7	48,7
C3D1	D3	32,5	32,9	31,9	34,4
A	B	36,6	38,1	32,6	32,9
B	C	6,7	5,7	11,7	5,5
C	D	7,1	7,1	3,7	5,9
A	C(1)-C(17)	35,0	34,2	31,6	30,0
B	C(1)-C(17)	4,7	6,3	7,7	5,6
C	C(1)-C(17)	7,2	5,3	6,9	5,8
D	C(1)-C(17)	14,3	10,9	10,1	11,7

O(3)C(19)C(16) qui est une mesure de la convexité de la molécule varie de 0,2 Å pour I et II (écart maximum: 1 Å). La distance O(3)-O(20): écart entre I et II: 0,1 Å (écart maximum: 0,6 Å). Les variations de ces paramètres entre I et II sont relativement faibles et elles sont du même ordre de grandeur que pour le cortisol dans deux environnements différents (Campsteyn, Dupont & Dideberg, 1974); elles permettent une première estimation de l'effet des forces d'empilement sur les paramètres considérés.

Arrangement cristallin

On trouve, dans le Tableau 9, toutes les distances intermoléculaires inférieures à 3,3 Å. Il y a cinq distances très courtes que l'on peut interpréter par des

Tableau 9. Distances intermoléculaires inférieures à 3,3 Å

Les notations utilisées sont les suivantes: C(54)-O(71) 4/0,0,1 signifie que C(54) est en position 1 et O(71) en position équivalente 4, traduit d'une maille suivant C3. Les positions équivalentes sont les suivantes: 1 x, y, z ; 2 $\frac{1}{2} - x, -y, \frac{1}{2} + z$; 3 $\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, -z$; 4 $-x, \frac{1}{2} + y; \frac{1}{2} - z$.

C(4)-O(61)	1/0,0,0	3,239 (10) Å
C(2)-C(19)	1/0,0,1	3,190 (12)
C(54)-O(71)	4/0,0,1	3,267 (9)
O(53)-O(70)	4/0,0,1	3,231 (8)
O(17)-O(70)	3/0,0,1	3,211 (7)
O(53)-O(71)	4/0,0,1	2,922 (10)
O(3)-O(61)	1/0,0,1	2,880 (9)
O(17)-O(53)	2/0,1,1	2,773 (8)
O(21)-O(67)	4/0,1,1	2,734 (7)
O(20)-O(21)	2/0,0,0	2,677 (7)

liaisons H: O(61)H...O(3) 2,88; O(71)H...O(53) 2,92; O(17)H...O(53) 2,77; O(67)H...O(21) 2,73; O(21)H...O(20) 2,68 Å.

En ce qui concerne les trois premières liaisons, on trouve effectivement chaque fois sur la synthèse de Fourier-différence, un pic correspondant à un hydrogène entre les deux oxygènes; pour les deux liaisons faisant intervenir O(21), il subsiste une ambiguïté; mais l'interprétation la plus plausible est celle qui est décrite ci-dessus.

La Fig. 7 montre les molécules dans la maille; celles-ci forment des feuilletts approximativement parallèles au plan ab : les molécules I(xyz) et II($-x, -\frac{1}{2} + y, \frac{1}{2} - z$) sont parallèles et forment un ensemble qui se dispose en chevrons dans la structure.

Nous remercions MM les Professeurs J. Toussaint et H. Brasseur pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail, ainsi que M Vermeire pour la préparation et la sélection de l'échantillon.

Références

- AHMED, F. R., HALL, S. R., PIPPY, M. E. & SAUNDERSON, C. P. (1967). NRC Crystallographic Programs for the IBM 360 system (first version). National Research Council, Ottawa, Canada.
- ALTONA, C., GEISE, H. J. & ROMERS, C. (1968). *Tetrahedron*, **24**, 13-32.
- CAMPSTEYN, H., DUPONT, L. & DIDEBERG, O. (1974). *Acta Cryst.* **B30**, 90-94.
- CRUICKSHANK, D. W. J. (1960). In *Computing Methods and the Phase Problem in X-ray Crystal Analysis*. Edité par R. PEPINSKY, J. M. ROBERTSON & J. C. SPEAKMAN. Oxford: Pergamon Press.
- DECLERCQ, J. P., GERMAIN, G. & VAN MEERSSCHE, M. (1972). *Cryst. Struct. Commun.* **1**, 5-7.
- DUPONT, L., DIDEBERG, O. & CAMPSTEYN, H. (1974). *Acta Cryst.* **B30**, 514-516.
- FRIED, J. & BORMAN, A. (1958). *Vitam. Horm.* **16**, 303-374.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* **A27**, 368-378.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1973). *Acta Cryst.* **A29**, 231-234.
- HANSON, H. P., HERMAN, F., LEA, J. D. & SKILLMAN, S. (1964). *Acta Cryst.* **17**, 1040-1044.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL 3794, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee.
- WEEKS, C. M., DUAX, W. L. & WOLFF, M. E. (1973). *J. Amer. Chem. Soc.* **95**, 2865-2868.