

Structure Cristalline et Moléculaire du Complexe 1:1 Progesterone-Résorcinol

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 9 septembre 1974, accepté le 2 octobre 1974)

The crystal and molecular structure of the 1:1 progesterone-resorcinol complex has been determined by single-crystal X-ray diffraction analysis. The crystals are orthorhombic, space group $P2_12_12$ with $a = 8.407$, $b = 39.203$, $c = 7.168$ Å, $Z = 4$. The structure was solved by an automated Patterson search method. The parameters were refined by a block-diagonal least-squares method with 1796 intensities collected with a Hilger-Watts four-circle diffractometer. The hydrogen atoms were included in the calculation. The final R value was 7.3%. The bond distances and angles are in good agreement with the expected values. Torsion angle $C(16)-C(17)-C(20)-O(20)$ is -5.7° . Bonding between progesterone and resorcinol occurs through the H bonds $O(3)\cdots H-O(31)$ and $O(20)\cdots H-O(35)$.

Introduction

Cette étude entre dans le cadre de nos recherches sur les corticostéroïdes. Elle nous permet d'une part, d'estimer les variations de conformation d'un stéroïde placé dans des environnements différents, et d'autre part, d'étudier les associations avec d'autres molécules. La structure cristalline de la progesterone seule a déjà été publiée par Campsteyn, Dupont & Dideberg (1972).

Partie expérimentale

Des cristaux ont été obtenus par évaporation lente d'une solution équimolaire de progesterone et de ré-

sorcinol dans de l'acétone. Le spécimen retenu pour cette étude mesurait $0,3 \times 0,3 \times 0,18$ mm. Les données cristallographiques sont reprises dans le Tableau 1. Les intensités de 2464 réflexions non équivalentes ont été mesurées au moyen du diffractomètre à 4 cercles Hilger & Watts, 668 ont été considérées comme inobservées [$I < 2\sigma(I)$]. La mesure des intensités a été faite en balayage $\omega/2\theta$, le nombre de pas variant avec l'angle θ . Les mesures ont été corrigées des facteurs de Lorentz et de polarisation.

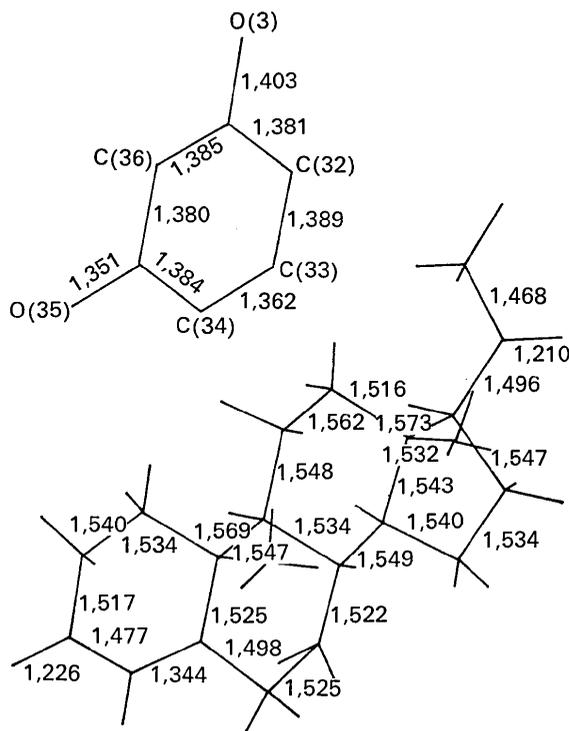


Fig. 1. Longueurs des liaisons intramoléculaires ($\sigma = 0,005 - 0,009$ Å).

Tableau 1. Données cristallographiques

$C_{21}H_{30}O_2 \cdot C_6H_6O_2$	$V = 2362,43$ Å ³
Orthorhombique	$\lambda = 1,5418$ Å (Cu $K\alpha$)
$P2_12_12$	$D_x = 1,193$ g cm ⁻³
$a = 8,407$ (2) Å	$F(000) = 230$
$b = 39,203$ (9)	$\mu = 5,28$ cm ⁻¹
$c = 7,168$ (2)	$M = 424,59$
$Z = 4$	

Détermination de la structure

La structure a été résolue en utilisant le programme de Braun, Hornstra & Leenhouts (1969). Les 23 atomes non-hydrogène de la progesterone étaient considérés comme la partie connue du complexe. On a pu alors effectuer l'interprétation automatique de la fonction de Patterson. Elle a conduit à 12 solutions. Pour celles-ci, le critère de classement MOF variait de 26×10^4 à 37×10^4 .

Après optimisation, un calcul de facteur de structure à partir de coordonnées atomiques de la meilleure solution, a donné un facteur de reliabilité $R = 39\%$. Une synthèse de Fourier ($F_o - F_c$) a révélé la molécule de résorcinol. Après quelques cycles d'affinements des paramètres par la méthode des moindres carrés, nous avons introduit les hydrogènes, puis les facteurs de température anisotropes pour les atomes non-hydrogènes. L'approximation utilisée pour l'affinement des paramètres de position et des facteurs de température est celle des blocs diagonaux (9×9). La fonction que

l'on minimise est $\sum \omega(F_o - F_c)^2$, pondérée suivant le schéma de Cruickshank (1961): $\omega = (a + |F_o| + c|F_c|)^{-1}$ avec $a = 2F_o^{\text{Min}}$ et $c = 2/F_o^{\text{Max}}$.

La valeur finale de R est égale à 0,073.*

Les calculs ont été effectués sur l'ordinateur IBM 370/158 du Centre de Calcul de l'Université de Liège, au moyen des programmes de Ahmed, Hall, Pippy & Huber (1966) pour l'affinement et l'analyse de la structure. Les facteurs de diffusion atomique sont ceux proposés par Hanson, Herman, Lea & Skillman (1964).

Analyse de la structure

Les paramètres atomiques sont données dans le Tableau 2. Sur les Figs. 1 et 2, nous avons reporté toutes les distances interatomiques et les angles entre liaisons. On peut voir sur la Fig. 3 une vue suivant l'axe a des deux molécules (programme ORTEP, Johnson, 1965). Le Tableau 3 contient les angles de torsion principaux du stéroïde.

Progestérone

Les distances obtenues dans ce travail sont comparables à celles de la publication précédente, seule C(17)-C(20) s'écarte de 3σ de la valeur moyenne. Les

* La liste des facteurs de structure a été déposée au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 30706: 21 pp., 1 microfiche). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

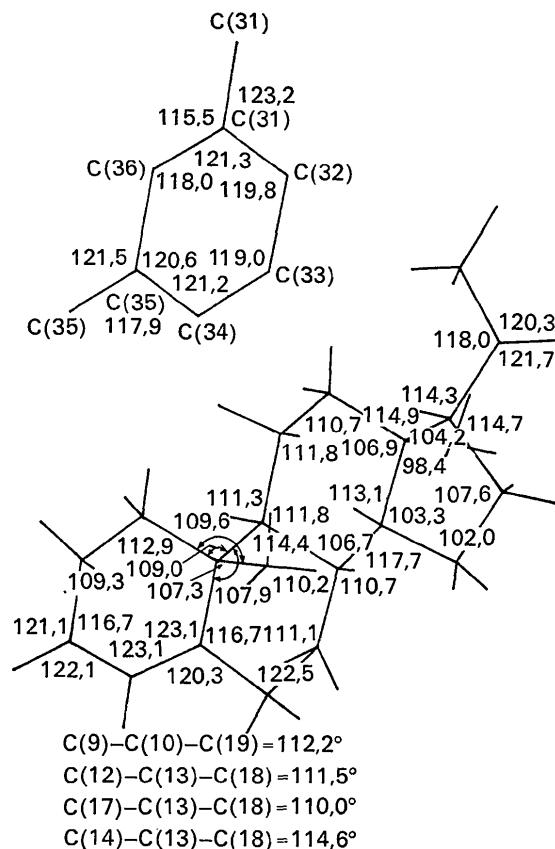


Fig. 2. Angles des liaisons intramoléculaires ($\sigma = 0,3 - 0,5^\circ$).

Tableau 2. Coordonnées et paramètres d'agitation thermique avec leurs déviations standard ($\times 10^4$)

	x	y	z	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₂₃	B ₁₃	B ₁₂
C(1)	2995 (7)	493 (1)	1419 (8)	215 (10)	5 (1)	244 (13)	-5 (3)	22 (22)	-3 (3)
C(2)	2719 (8)	105 (1)	1334 (9)	230 (11)	6 (1)	318 (15)	-7 (4)	29 (27)	-1 (3)
C(3)	2863 (7)	-43 (1)	3281 (9)	174 (9)	5 (1)	384 (16)	-1 (4)	54 (24)	-6 (3)
C(4)	2201 (8)	157 (1)	4791 (10)	221 (11)	6 (1)	323 (16)	16 (4)	32 (26)	2 (3)
C(5)	1670 (7)	477 (1)	4569 (9)	163 (9)	7 (1)	276 (14)	12 (4)	-9 (22)	1 (3)
C(6)	842 (8)	656 (1)	6139 (9)	241 (11)	7 (1)	260 (15)	17 (4)	126 (25)	2 (4)
C(7)	1553 (8)	1006 (1)	6544 (8)	281 (12)	7 (1)	209 (13)	10 (4)	37 (25)	17 (4)
C(8)	1628 (7)	1223 (1)	4784 (8)	195 (9)	6 (1)	219 (12)	5 (3)	18 (21)	7 (3)
C(9)	2540 (6)	1033 (1)	3247 (8)	171 (9)	5 (1)	227 (12)	-1 (3)	24 (20)	1 (3)
C(10)	1846 (7)	676 (1)	2749 (8)	158 (8)	5 (1)	260 (13)	-4 (3)	-5 (20)	2 (3)
C(11)	2751 (7)	1256 (1)	1483 (8)	215 (10)	6 (1)	221 (12)	-2 (3)	25 (22)	-10 (3)
C(12)	3557 (7)	1605 (1)	1945 (8)	219 (10)	6 (1)	237 (13)	0 (4)	40 (22)	-12 (3)
C(13)	2621 (7)	1795 (1)	3423 (8)	205 (10)	5 (1)	227 (12)	-6 (3)	-10 (22)	-3 (3)
C(14)	2537 (8)	1560 (1)	5156 (8)	237 (11)	6 (1)	231 (13)	-4 (3)	-34 (22)	12 (3)
C(15)	1892 (11)	1797 (2)	6691 (9)	411 (18)	7 (1)	222 (14)	-13 (4)	83 (31)	1 (5)
C(16)	2829 (12)	2126 (2)	6333 (10)	465 (22)	9 (1)	282 (16)	-29 (5)	26 (41)	-7 (6)
C(17)	3524 (8)	2104 (1)	4338 (9)	250 (12)	6 (1)	290 (15)	-17 (4)	-79 (26)	-12 (4)
C(18)	1002 (8)	1912 (1)	2681 (11)	209 (10)	7 (1)	337 (18)	15 (4)	-64 (25)	12 (3)
C(19)	183 (7)	701 (1)	1835 (10)	169 (9)	8 (1)	308 (16)	-1 (5)	-39 (24)	-10 (3)
C(20)	3432 (9)	2429 (1)	3244 (11)	321 (15)	6 (1)	333 (18)	-8 (4)	-110 (33)	-20 (4)
C(21)	4249 (12)	2442 (2)	1442 (13)	440 (22)	9 (1)	375 (22)	-2 (6)	46 (43)	-49 (6)
O(3)	3424 (6)	-328 (1)	3534 (8)	280 (8)	6 (1)	466 (15)	6 (3)	102 (23)	12 (2)
O(20)	2750 (8)	2678 (1)	3839 (9)	507 (16)	6 (1)	531 (18)	2 (4)	86 (36)	4 (4)
C(31)	2117 (8)	3583 (1)	3413 (10)	211 (10)	7 (1)	314 (16)	5 (4)	-28 (26)	-11 (3)
C(32)	2310 (8)	3480 (2)	1584 (11)	212 (11)	8 (1)	398 (20)	-18 (5)	16 (30)	-5 (3)
C(33)	2152 (8)	3717 (2)	151 (10)	217 (12)	11 (1)	294 (16)	-5 (5)	-25 (27)	-20 (4)
C(34)	1801 (7)	4046 (1)	586 (10)	170 (9)	7 (1)	363 (17)	7 (4)	-65 (24)	-9 (3)
C(35)	1587 (7)	4148 (1)	2418 (10)	167 (9)	6 (1)	369 (18)	0 (4)	-14 (24)	-7 (3)
C(36)	1754 (7)	3917 (1)	3860 (10)	175 (9)	6 (1)	324 (16)	-6 (4)	44 (24)	-9 (3)
O(31)	2286 (8)	3361 (1)	4936 (9)	410 (14)	11 (1)	495 (18)	15 (5)	115 (30)	8 (4)
O(35)	1190 (8)	4477 (1)	2738 (9)	403 (13)	9 (1)	514 (18)	0 (5)	-30 (30)	3 (4)

Tableau 2 (suite)

	x	y	z
H(11)	297	61	4
H(12)	425	53	196
H(21)	152	5	76
H(22)	357	-3	37
H(4)	218	4	618
H(61)	71	49	733
H(62)	-48	70	563
H(71)	84	114	765
H(72)	273	97	711
H(8)	39	125	418
H(9)	377	99	378
H(111)	345	111	44
H(112)	158	131	90
H(121)	481	156	246
H(122)	371	176	67
H(14)	378	149	550
H(151)	58	185	656
H(152)	205	170	814
H(161)	375	215	743
H(162)	205	235	648
H(17)	485	206	412
H(181)	103	214	179
H(182)	31	171	194
H(183)	40	197	372
H(191)	25	72	35
H(192)	-57	48	222
H(193)	-40	91	232
H(211)	490	219	102
H(212)	370	253	23
H(213)	515	257	156
H(32)	254	320	125
H(33)	228	365	-135
H(34)	169	423	-58
H(36)	161	400	537
H(310)	258	312	465
H(350)	139	457	418

Tableau 3. Angles de torsion (°)

Cycle A		Cycle C	
C(1)—C(2)	-57,1	C(4)—C(5)—C(10)—C(9)	-131,2
C(2)—C(3)	39,0	C(7)—C(8)—C(9)—C(11)	-175,7
C(3)—C(4)	-8,7	C(8)—C(14)—C(13)—C(17)	177,6
C(4)—C(5)	-5,7	C(16)—C(17)—C(20)—O(20)	-5,7
C(5)—C(10)	-12,3		
C(10)—C(1)	43,7		
Cycle B		Cycle C	
C(5)—C(6)	-52,3	C(8)—C(9)	-55,4
C(6)—C(7)	53,0	C(9)—C(11)	54,8
C(7)—C(8)	-55,1	C(11)—C(12)	-56,2
C(8)—C(9)	56,7	C(12)—C(13)	58,0
C(9)—C(10)	-51,7	C(13)—C(14)	-63,1
C(10)—C(5)	49,6	C(14)—C(8)	61,2
Cycle D			
C(13)—C(14)	49,3	C(16)—C(17)	13,0
C(14)—C(15)	-42,0	C(17)—C(13)	-37,4
C(15)—C(16)	17,3		

angles entre liaisons varient peu, nous relevons un écart significatif pour l'angle C(1)—C(2)—C(3), qui vaut $111,60^\circ$ dans la progestérone seule. Les angles de torsion changent principalement pour le cycle A. L'examen des contacts intermoléculaires montre que les plus courts font intervenir des atomes du cycle A, et de plus, il existe une liaison hydrogène avec O(3). Ceci explique sans doute les déformations observées. Au niveau de la chaîne latérale, nous avons une remarquable concordance malgré la présence de la seconde liaison hydrogène sur O(20).

L'angle de torsion C(16)—C(17)—C(20)—O(20) vaut $-5,7^\circ$, valeur à comparer avec $-6,6^\circ$. Les paramètres d'Altona, Geise & Romers (1968) du cycle D sont $\varphi_m = 49,41$, $\Delta = -6,80^\circ$. Les équations des principaux plans moyens décrivant le noyau stéroïde ainsi que la valeur de leurs angles dièdres sont données respectivement dans les Tableaux 4 et 5. La Fig. 4 montre la molécule projetée parallèlement au plan moyen C(1)—C(17). Nous avons indiqué en trait pointillé, la position de la fonction C(3)—O(3) obtenue pour la progestérone seule. Les autres atomes s'écartent très peu l'un de l'autre.

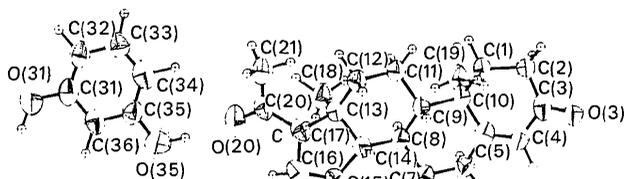


Fig. 3. Conformation du complexe. Chaque atome (exceptés les H) est représenté par son ellipsoïde thermique à 50% de probabilité.

Tableau 4. Equations des 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 à **a, b, c**.

Plan		<i>l</i>	<i>m</i>	<i>n</i>	<i>p</i>
A1	C(2), C(3), C(4)	-0,8788	-0,4626	-0,1168	-2,3114
A2	C(1), C(2), C(4), C(5)	-0,9491	-0,0636	-0,3084	-2,6581
A3B1	C(1), C(5), C(6), C(10)	-0,8154	-0,4605	-0,3508	-3,2345
B2	C(6), C(7), C(9), C(10)	-0,8568	0,4310	-0,2831	-0,7445
B3C1	C(7), C(8), C(9), C(11)	-0,8588	-0,3819	-0,3416	-4,2033
C2	C(8), C(11), C(12), C(14)	-0,8177	0,5012	0,2830	0,2945
C3D1	C(12), C(13), C(14), C(15)	-0,8994	-0,3192	-0,2987	-5,0405
D2	C(13), C(15), C(16), C(17)	-0,8035	0,5386	-0,2535	1,3501
D3	C(14), C(15), C(16), C(17)	-0,8397	0,2574	-0,4783	-1,9189
A	C(1)—C(10)	-0,9246	-0,2429	-0,2936	-2,7840
B	C(5)—C(10)	-0,9349	0,1578	-0,3179	-1,8619
C	C(8)—C(14)	-0,9179	0,2005	-0,3425	-1,7207
D	C(13)—C(17)	-0,8975	0,3415	-0,2792	-0,548
C(1)—C(17)		-0,9287	0,1185	-0,3515	-2,3818

Tableau 5. Angles entre plans

Plan 1	Plan 2	Angle
A1	A2	25,9°
A2	A3B1	24,3
A3B1	B2	53,2
B2	B3C1	48,1
B3C1	C2	52,6
C2	C3D1	48,7
C3D1	D3	35,3
A	B	23,2
B	C	3,0
C	D	8,9
A	C(1)-C(17)	21,1
B	C(1)-C(17)	3,0
C	C(1)-C(17)	4,8

Résorcinol

La molécule observée dans ce cas, présente des modifications significatives avec les valeurs trouvées par Ito, Minobe & Sakurai (1970) dans le complexe quinone-résorcinol. Cependant nous remarquons que la molécule de résorcinol oscille autour de l'axe défini par O(31)-O(35). Ce qui pourrait expliquer ces variations.

Le calcul des liaisons intermoléculaires (Tableau 6) indique la présence de deux liaisons hydrogène. Nous relevons: C(3)-O(3)···H(350)-O(35) ($d=2,80$ Å) et C(20)-O(20)···H(310)-O(31) ($d=2,82$ Å).

Comme nous le remarquons sur la Fig. 5, les molécules alternent et forment une longue chaîne suivant l'axe b .

Tableau 6. Distances intermoléculaires ($< 3,6$ Å)

Notation des positions: C(19)-C(34) $3/\bar{1}00$ signifie que C(19) se trouve dans la position équivalente 1 et C(34) dans la position équivalente 3 traduite d'une maille dans le sens $-x$. Les positions équivalentes sont: 1: x, y, z 2: $-x, -y, z$ 3: $\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, \bar{z}$ 4: $\frac{1}{2} - x, \frac{1}{2} + y, \bar{z}$.

C(1)-O(3)	2/0,0,0	3,422 Å
C(3)-O(3)	2/0,0,0	3,449
C(3)-O(35)	4/0, $\bar{1}$,1	3,510
C(4)-O(35)	4/0, $\bar{1}$,1	3,474
C(19)-C(34)	3/ $\bar{1}$,0,0	3,475
O(3)-O(35)	4/0, $\bar{1}$,1	2,799
O(3)-C(35)	4/0,1,1	3,555
O(3)-C(36)	4/0, $\bar{1}$,1	3,502
O(20)-C(31)	1/0,0,0	3,600
O(20)-C(32)	1/0,0,0	3,557
O(20)-O(31)	1/0,0,0	2,818

Les auteurs remercient MM les Professeurs H. Bras-seur et J. J. Toussaint pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail, ainsi que M Vermeire pour la sélection de l'échantillon.

Références

AHMED, F. R., HALL, S. R., PIPPY, M. E. & HUBER, C. P. (1966). NRC Crystallographic Programs for the IBM 1360System. National Research Council, Ottawa, Canada.

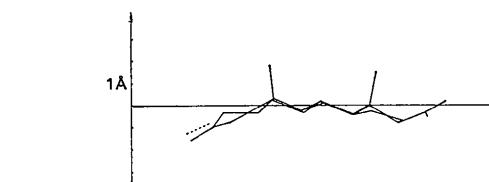


Fig. 4. Projection de la progestérone parallèlement au plan moyen C(1)-C(17).

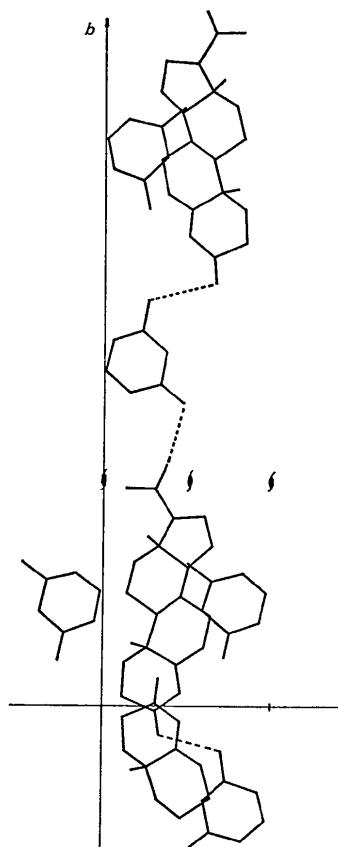


Fig. 5. Projection (100) de la structure.

ALTONA, C., GEISE, H. J. & ROMERS, C. (1968). *Tetrahedron*, **24**, 13-32.

BRAUN, P. B., HORNSTRA, J. & LEENHOUTS, J. I. (1969). *Philips Res. Rep.* **24**, 85-118.

CAMPSTEYN, H., DUPONT, L. & DIDEBERG, O. (1972). *Acta Cryst.* **B28**, 3032-3042.

CRUICKSHANK, D. W. J. (1961). *Computing Methods and the Phase Problem in X-ray Crystal Analysis*, édité par R. PEPINSKY. Oxford: Pergamon Press.

HANSON, H. P., HERMAN, F., LEA, J. D. & SKILLMAN, S. (1964). *Acta Cryst.* **17**, 1040-1040.

ITO, J., MINOBE, M. & SAKURAI, T. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 1145-1151.

JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-3794.