

Structure Cristalline et Moléculaire de la Nor-19 Testosterone

PAR GILLES PRECIGOUX, BERNARD BUSETTA, CHRISTIAN COURSEILLE ET MICHEL HOSPITAL

Laboratoire de Cristallographie et Physique Cristalline associé au CNRS, 351 cours de la Libération, 33405 Talence, France

(Reçu le 27 novembre 1974, accepté le 14 janvier 1975)

19-Nortestosterone crystallizes in the monoclinic system: space group $P2_1$, $a = 10.045$ (5), $b = 10.761$ (5), $c = 14.497$ (6) Å, $\beta = 89.36$ (10)°, $Z = 4$. The structure was solved from diffractometer intensities by direct methods. A least-squares refinement with anisotropic thermal coefficients led to a conventional R value of 0.070 for 3139 reflexions. The conformations of the two independent molecules in the asymmetric unit are significantly different. The main difference is in ring A of molecule I, in which C(1) and C(2) are in statistical positions. One position corresponds to a classical quasi-*trans* A/B junction and the other (30%) to a quasi-*cis* A/B junction.

Après l'étude de la conformation des différentes formes cristallines de la testosterone (Precigoux, Hospital & van den Bosche, 1973; Busetta, Courseille, Leroy & Hospital, 1972; Roberts, Pettersen, Sheldrick, Isaacs & Kennard, 1973), il était intéressant de voir si l'absence d'un substituant sur le carbone C(10) modifiait le squelette du stéroïde. L'analyse conformationnelle de la nor-19 testosterone ($C_{18}H_{26}O_2$) suggère la possibilité de deux conformations stables pour cette molécule (Bucourt, Lemoine & Cohen, 1974).

L'analyse cristallographique était donc doublement indiquée pour d'abord vérifier les résultats du calcul et pour ensuite voir si possible l'influence que peut avoir le champ cristallin sur l'équilibre entre les deux conformations.

Données expérimentales et détermination de la structure

Le cristal utilisé a été obtenu par évaporation d'une solution dans l'hexane. Les paramètres ont été déterminés à l'aide des positions de 19 réflexions repérées sur diffractomètre automatique (Tableau 1). La radiation utilisée est celle du cuivre $K\alpha$.

Sur les intensités de 3139 réflexions mesurées, seulement 2358 peuvent être considérées comme observées

dans la sphère limitée à 70° en θ . La structure a été déterminée par méthode directe (multisolution) à l'aide des 449 réflexions ayant une valeur de $E > 1,4$.

Tableau 1. Données expérimentales

Nor-19 testosterone: $C_{18}H_{26}O_2$	
$a = 10,045$ (5) Å	$\beta = 89,36$ (10)°
$b = 10,761$ (5)	Groupe $P2_1$, $Z = 4$
$c = 14,497$ (6)	$V = 1566,9$ Å ³

Tous les atomes des deux molécules ont été repérés sur la carte de densité obtenue avec la meilleure solution (Fig. 1). Tous les atomes d'hydrogène ont pu être localisés sur des cartes de fonction différence à l'exception de ceux portés par les atomes de carbone C(1) et C(2) de la molécule I. Après affinement des paramètres atomiques et d'agitations thermiques anisotrope la valeur du facteur R est de 0,078. A ce stade de l'affinement la conformation de la molécule I présente des anomalies au niveau des atomes C(1) et C(2) qui ont un très fort coefficient d'agitation thermique anisotrope dans la direction perpendiculaire au plan du cycle A . La distance C(1)-C(2) est elle-même anormalement courte (1,39 Å) (Precigoux, 1973). Une carte précise de la densité électronique de ces deux atomes obtenue par

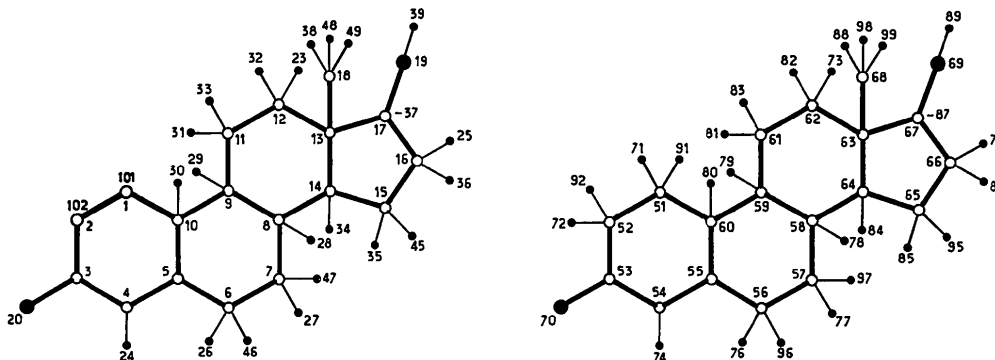


Fig. 1. Numérotation des atomes.

fonction différence après leur élimination des calculs (Fig. 2) montre clairement que l'on peut envisager deux positions pour chaque atome: C(1) et C(101), C(2) et C(102).

L'affinement du facteur d'occupation pour les atomes C(1), C(101), C(2), C(102) a été conduit par moindres carrés à partir des valeurs 0,20 et 0,80 en utilisant un frein de 0,10.*

Résultats

Les paramètres des différents atomes et les coefficients d'agitation thermique anisotrope sont donnés par le Tableau 2.

* La liste des facteurs de structure a été déposée au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 30871: 31 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.

Conformation des molécules

La conformation des deux molécules est indiquée sur la Fig. 3. Pour la molécule I sont mentionnées les valeurs des longueurs de liaison, angles de valence et angle dièdres correspondant aux deux positions statistiques des atomes C(1) et C(2).

Les distances et les angles de valence sont ceux habituellement rencontrés pour des stéroïdes de ce genre. Comme pour la testostérone et les autres stéroïdes connus présentant à la fois un groupement cétone en 3 et une double liaison en 4-5, la simple liaison C(3)-C(4) est voisine de 1,45 Å (Lepicard, Delettré & Mornon, 1973; Busetta, Comberton, Courseille & Hospital, 1972, 1974).

La plus importante constatation se situe au niveau des angles dièdres du cycle A des deux molécules. Si la molécule II correspond à peu près à la forme théorique classique appelée quasi-*trans* par Bucourt. La molécule I est une molécule statistique constituée de 70 % de

Tableau 2. Paramètres atomiques

Valeurs pour les atomes non hydrogène sont $\times 10^4$. Les coordonnées des atomes d'hydrogène sont $\times 10^3$.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B</i> ₁₁	<i>B</i> ₂₂	<i>B</i> ₃₃	<i>B</i> ₁₂	<i>B</i> ₁₃	<i>B</i> ₂₃
C(1)	8601 (9)	5550 (8)	7501 (7)	124	108	60	0	-1	0
C(2)	10100 (11)	5550 (8)	7181 (7)	125	108	60	0	-2	0
C(101)	9111 (9)	5550 (8)	7881 (7)	121	106	58	1	-2	0
C(102)	9467 (9)	5548 (8)	6821 (7)	124	108	60	0	-2	1
C(3)	10347 (6)	6703 (8)	6619 (4)	143	143	65	-23	35	16
C(4)	9793 (6)	7853 (7)	6978 (4)	158	102	63	-71	38	19
C(5)	8929 (6)	7896 (6)	7678 (4)	133	90	63	-41	27	-2
C(6)	8455 (7)	9111 (7)	8085 (5)	170	93	83	-47	63	-6
C(7)	6946 (7)	9183 (6)	8059 (4)	211	70	60	-14	18	-1
C(8)	6298 (5)	8065 (6)	8562 (3)	125	71	40	-11	5	-2
C(9)	6823 (5)	6816 (5)	8165 (3)	130	69	41	-14	24	-3
C(10)	8344 (6)	6731 (6)	8129 (4)	131	88	70	-26	53	26
C(11)	6192 (6)	5707 (6)	8703 (4)	144	57	55	-9	39	0
C(12)	4673 (6)	5743 (6)	8695 (4)	122	81	59	-7	34	-11
C(13)	4141 (5)	6993 (6)	9041 (3)	107	91	48	-19	-8	-15
C(14)	4795 (6)	8032 (6)	8485 (3)	146	78	41	18	-9	-10
C(15)	3974 (7)	9215 (7)	8755 (4)	156	102	66	48	-18	-4
C(16)	2560 (7)	8697 (8)	8888 (5)	139	134	93	69	-45	-12
C(17)	2676 (6)	7242 (7)	8798 (4)	119	123	65	-1	-31	-19
C(18)	4338 (5)	7106 (6)	10086 (4)	118	126	45	20	-1	-9
C(51)	2122 (6)	2640 (8)	8421 (4)	103	202	48	14	-4	5
C(52)	908 (6)	2110 (8)	8960 (4)	134	192	62	-1	36	46
C(53)	-325 (6)	2305 (7)	8430 (4)	118	113	78	-5	39	22
C(54)	-213 (5)	2236 (6)	7429 (4)	102	100	74	-8	5	15
C(55)	921 (5)	2050 (6)	6978 (4)	105	89	57	-13	-11	7
C(56)	945 (6)	1758 (8)	5967 (4)	100	150	67	-26	-17	-26
C(57)	1979 (6)	2550 (7)	5440 (4)	125	156	47	16	-32	-8
C(58)	3352 (5)	2372 (6)	5874 (3)	98	92	45	1	-1	-7
C(59)	3306 (5)	2798 (6)	6882 (3)	104	86	38	23	-4	4
C(60)	2266 (5)	2074 (6)	7459 (4)	114	92	52	9	-2	19
C(61)	4694 (5)	2700 (6)	7315 (3)	102	108	41	1	-7	-4
C(62)	5796 (5)	3388 (6)	6764 (4)	102	101	47	-11	-9	-19
C(63)	5820 (5)	2940 (6)	5766 (3)	100	72	47	-6	8	-12
C(64)	4408 (5)	3106 (6)	5366 (3)	125	87	40	18	-5	1
C(65)	4619 (6)	2940 (8)	4321 (4)	152	149	45	-17	-6	4
C(66)	6019 (7)	3484 (7)	4139 (4)	167	120	49	-27	33	28
C(67)	6606 (6)	3786 (6)	5084 (4)	149	84	53	-7	25	-8
C(68)	6338 (6)	1615 (6)	5690 (4)	114	91	66	12	13	-12
O(19)	1716 (4)	6580 (5)	9325 (3)	121	158	90	-29	9	-29
O(20)	11126 (5)	6668 (5)	5976 (3)	197	152	89	7	110	18
O(70)	-1417 (4)	2460 (5)	8805 (3)	145	179	92	22	65	24
O(69)	8012 (5)	3712 (5)	5131 (3)	140	127	73	-59	40	-18

Table 2 (suite)

	x	y	z	B
H(23)	441 (6)	498 (7)	923 (5)	9,0
H(24)	1007 (5)	862 (6)	666 (4)	6,3
H(25)	224 (7)	892 (8)	957 (5)	9,9
H(26)	864 (6)	910 (7)	881 (4)	8,1
H(27)	652 (5)	924 (5)	738 (3)	4,2
H(28)	666 (6)	817 (7)	935 (4)	8,2
H(29)	641 (5)	672 (5)	741 (3)	4,6
H(30)	847 (5)	672 (6)	883 (3)	5,8
H(31)	653 (5)	577 (5)	933 (3)	4,7
H(32)	440 (5)	571 (6)	799 (3)	5,2
H(33)	648 (5)	490 (6)	833 (3)	5,7
H(34)	467 (5)	791 (5)	780 (3)	4,8
H(35)	388 (6)	982 (6)	810 (4)	7,3
H(36)	171 (6)	902 (7)	839 (4)	8,1
H(37)	265 (4)	703 (4)	807 (3)	3,9
H(38)	402 (5)	771 (6)	1044 (4)	6,7
H(39)	172 (6)	653 (6)	994 (4)	7,2
H(45)	448 (6)	954 (7)	934 (4)	8,3
H(46)	835 (7)	964 (8)	758 (5)	10,0
H(47)	659 (7)	1011 (4)	847 (5)	9,2
H(48)	525 (4)	706 (5)	1019 (3)	3,0
H(49)	371 (4)	632 (6)	1051 (3)	4,1
H(71)	176 (6)	358 (6)	844 (4)	6,6
H(72)	58 (6)	260 (6)	865 (4)	7,5
H(73)	560 (4)	420 (5)	678 (3)	4,0
H(74)	-119 (5)	228 (5)	710 (3)	5,7
H(75)	618 (6)	416 (6)	375 (4)	7,1
H(76)	115 (5)	89 (6)	582 (4)	6,3
H(77)	200 (6)	227 (7)	470 (4)	8,3
H(78)	355 (4)	153 (5)	583 (3)	4,3
H(79)	308 (5)	359 (6)	688 (4)	5,7
H(80)	277 (6)	119 (7)	747 (4)	7,8
H(81)	461 (5)	313 (6)	799 (3)	5,8
H(82)	680 (6)	325 (6)	700 (4)	7,2
H(83)	503 (5)	182 (6)	734 (3)	6,5
H(84)	401 (5)	393 (5)	549 (4)	4,8
H(85)	363 (7)	334 (7)	396 (4)	9,3
H(86)	671 (5)	284 (5)	385 (3)	5,0
H(87)	633 (4)	461 (5)	537 (3)	3,4
H(88)	591 (5)	112 (5)	615 (3)	4,6
H(89)	848 (5)	309 (6)	482 (3)	5,9
H(91)	294 (5)	230 (6)	872 (4)	5,7
H(92)	85 (6)	118 (6)	910 (4)	6,5
H(95)	450 (7)	197 (8)	412 (5)	9,9
H(96)	-13 (6)	181 (7)	571 (4)	7,6
H(97)	170 (5)	349 (6)	551 (4)	5,9
H(98)	750 (7)	156 (8)	594 (5)	9,9
H(99)	634 (5)	125 (5)	495 (4)	5,5

forme quasi-trans et de 30% de forme quasi-cis. Dans le cristal, la molécule de nortestosterone se trouve donc pour 15% sous la forme quasi-cis et pour 85% sous la forme quasi-trans en ce qui concerne la jonction A/B. Si on compare ce pourcentage aux 13% de forme quasi-cis calculée pour l'état gazeux, on peut penser que l'effet du champ cristallin n'a pas d'influence sur l'équilibre, entre les deux conformères. Un examen attentif de l'arrangement cristallin devrait nous renseigner sur la valeur de cette éventualité.

La projection de Newman de la jonction A/B des deux molécules de nortestosterone montre la conformation expérimentale de ces deux jonctions quasi-cis et quasi-trans dans le cas de la participation d'un atome de carbone trigonal (Fig. 4).

En utilisant la description proposée par Altona,

Tableau 3. Valeur de Δ et φ_m définissant la conformation du cycle D

	Δ	φ_m
$\frac{1}{2}$ chaise	0°	
Calc. nortestosterone quasi-cis	7,8	47,2°
Calc. nortestosterone quasi-trans	10,4	47,2°
Nortestosterone II	19,5	47,1°
Nortestosterone I	20,3	50,1°
Enveloppe β	36	

Geise & Romers (1968) pour le cycle D on voit que les conformations observées sont intermédiaires entre la forme $\frac{1}{2}$ chaise et la forme enveloppe β (Tableau 3).

Description de la structure

Les molécules I et II qui sont indépendantes, sont liées tête à queue par deux liaisons hydrogène l'une située entre l'oxygène cétonique du cycle A de la molécule I et l'oxygène hydroxyle du cycle D de la molécule II et l'autre située entre l'oxygène cétonique du cycle A de la molécule II et l'oxygène hydroxyle de la molécule I: O(70)···O(19)=2,88, O(20)···O(69)=2,85 Å. Un tel arrangement constitue un feuillet parallèle à la direction [201] qui est représenté sur la projection suivant l'axe b par les lignes en tirés (Fig. 5).

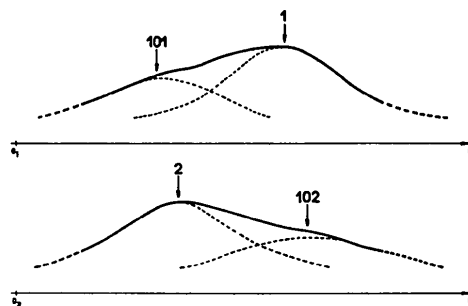


Fig. 2. Densité électronique des atomes C(1), C(2), C(101) et C(102).

A l'intérieur de ce feuillet il existe des contacts résultant des forces de van der Waals entre les molécules I et II dont les plus étroites sont situées au niveau des cycles *A* et *D*.

Les distances les plus courtes observées sont les suivantes: O(70)···C(18) 3,35; O(20)···C(66) 3,47; O(20)···C(68) 3,49; O(20)···C(67) 3,56 Å. Les feuilletts adjacents sont reliés par un axe hélicoïdal et d'un feuillet à l'autre un seul contact peut être mentionné celui qui existe entre O(69) et C(56): 3,52 Å.

Discussion

Les contacts les plus courts sont toujours situés au niveau des cycles *A* et *D* et ce sont les atomes d'oxygène qui interviennent le plus souvent dans ces contacts. Les cycles *B* et *C* sont peu perturbés et on peut envisager de faire leur superposition avec la molécule

théorique pour examiner les différences de positions pour les extrémités *A* et *D* de la molécule.

Comme indiqué précédemment à la suite d'observations faites sur différents androstènes (Precigoux, Bucourt, Busetta, Cohen, Courseille, Lemoine & Hospital, 1975) la valeur idéale de la longueur de la liaison hydrogène, semble être voisine de 2,85 Å. Les déformations observées (molécule théorique et molé-

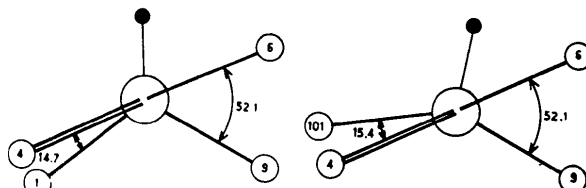


Fig. 4. Projection de Newman de la jonction A/B.

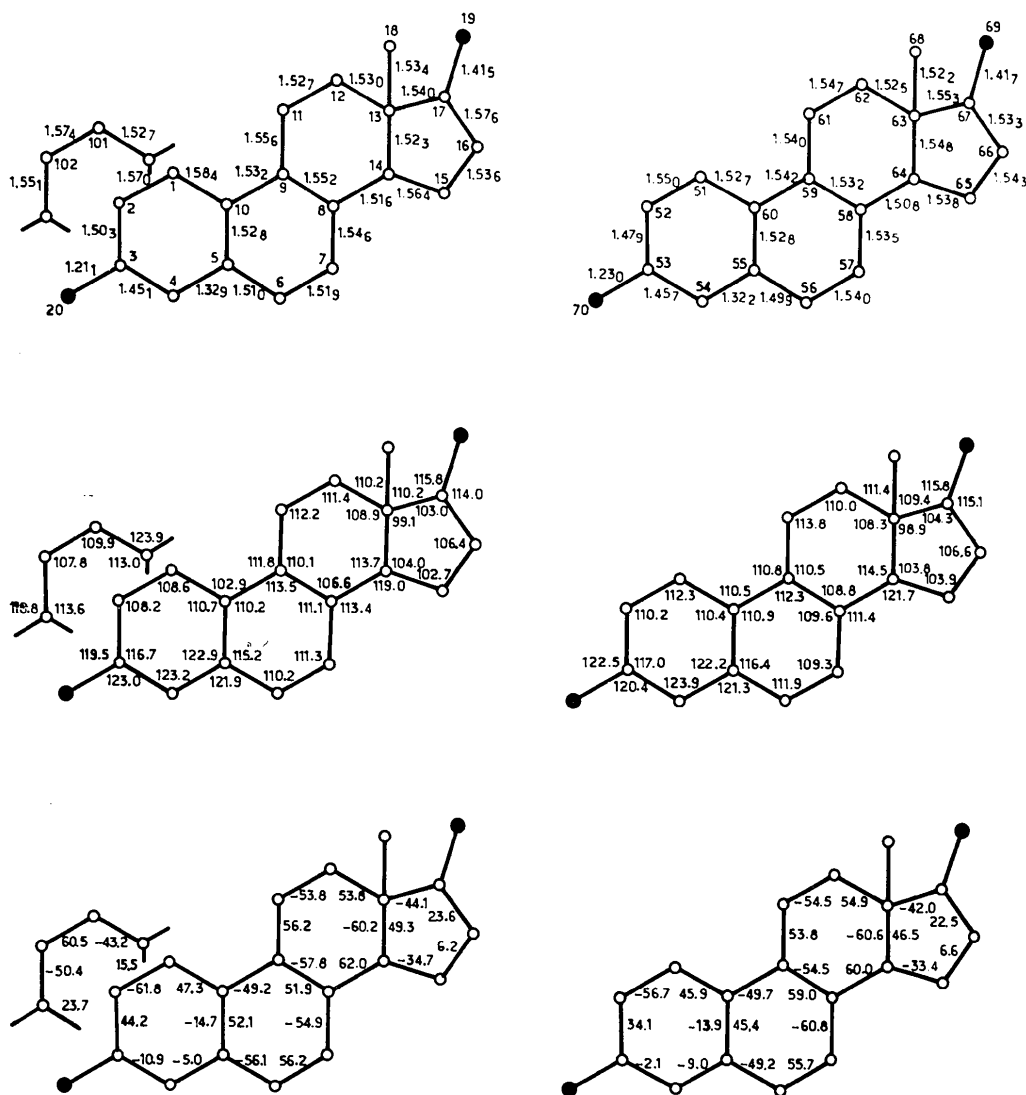


Fig. 3. Distances interatomiques, angles de valence et angles dièdres. $\sigma(\text{C}-\text{C})=0.007$ Å, $\sigma(\text{C}-\text{C}-\text{C})=0.5^\circ$.

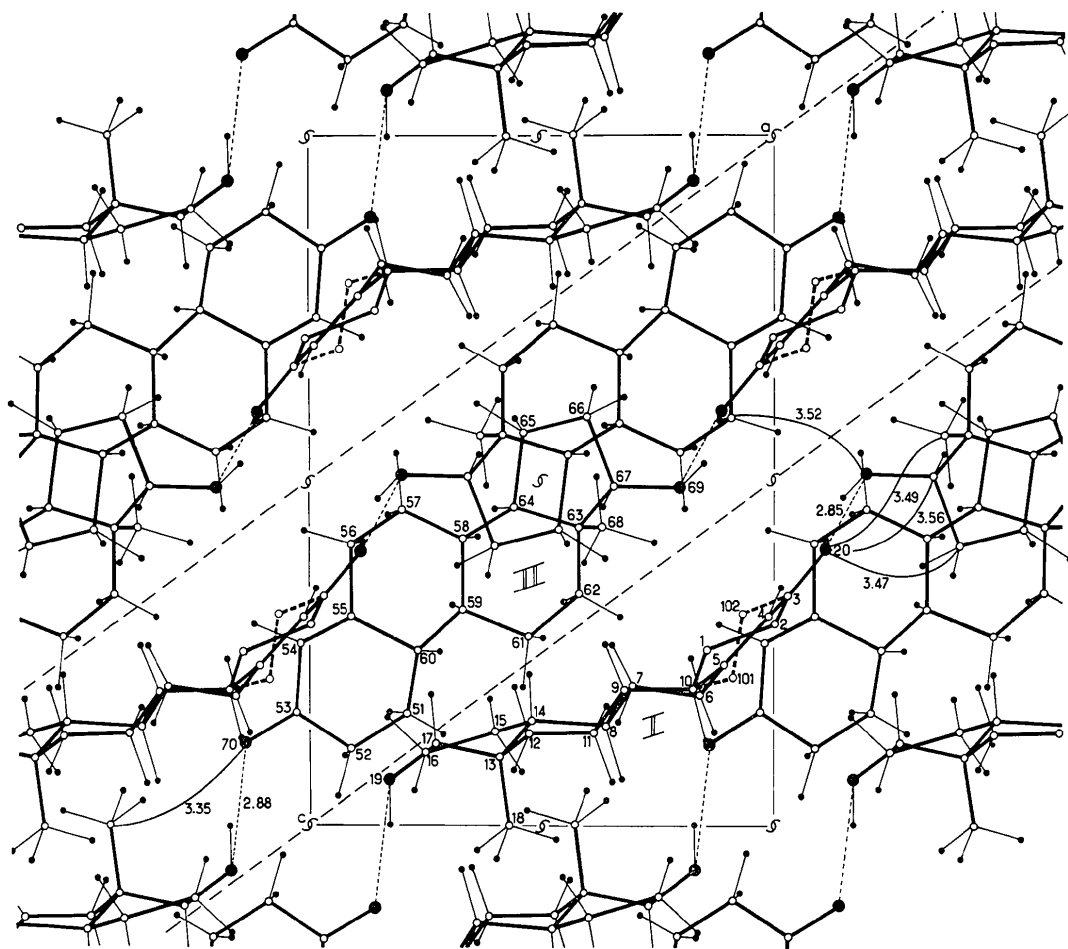
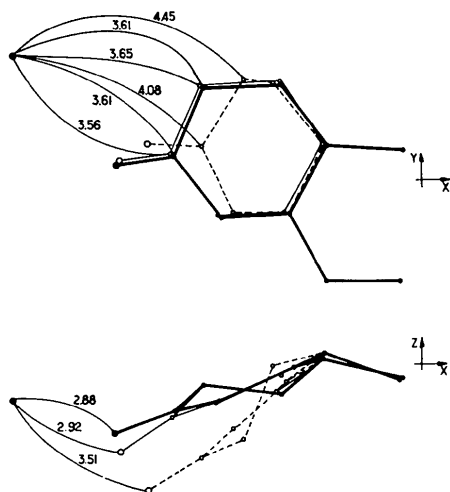
Fig. 5. Projection de la structure suivant l'axe b .

Fig. 6. Cycle A de la molécule II de nor testosterone après superposition des plans moyens des cycles B et C ; molécule quasi-*trans* en traits fins, molécule quasi-*cis* en traits pointillés, molécule observée II en traits gras.

cule expérimentale) pour le cycle A de la nortestosterone ont toujours lieu dans le sens tendant à favoriser l'établissement d'une telle distance. Nous avons représenté sur les mêmes figures (Figs. 6 et 7) les molécules expérimentales et théoriques en superposant au mieux les cycles B et C .

Pour la molécule II la liaison hydrogène théorique de 2,92 Å est proche de la valeur idéale. La déformation nécessaire pour amener un raccourcissement est faible et ne s'exerce que sur l'atome d'oxygène qui est attiré hors de la zone théorique quasi-*cis*-quasi-*trans*. La conformation observée du cycle A correspond à celle calculée pour une jonction A/B quasi-*trans* (Tableau 4).

La position observée pour l'atome d'oxygène de la molécule I est située entre les limites théoriques calculées pour la forme quasi-*cis* et la forme quasi-*trans*. Cette position est celle qui correspond à une longueur de liaison hydrogène de 2,85 Å. A l'état isolé la forme quasi-*trans* est la plus stable. La différence d'énergie quasi-*cis*-quasi-*trans* est de 1 kcal environ et pour passer d'une forme à l'autre l'énergie nécessaire est

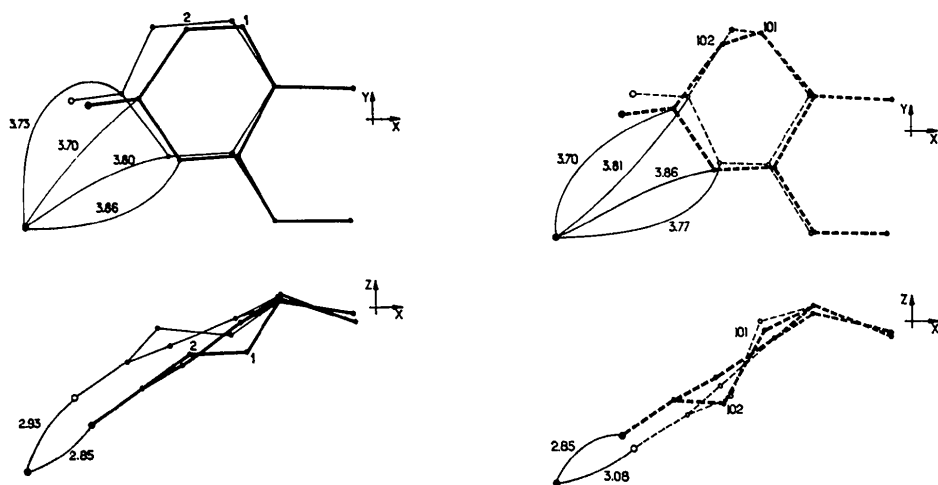


Fig. 7. Cycle A de la molécule I de nor testostérone après superposition des plans moyens des cycles B et C; à gauche - en traits fins: quasi-trans théorique, en traits gras: molécule observée (70%); à droite - en traits pointillés fins: quasi-cis théorique, en traits pointillés gras: molécule observée (30%).

Tableau 4. Angles dièdres théoriques ($^{\circ}$) de la nortestostérone

Dièdre	Quasi-cis	Quasi-trans
Cycle A		
C(1)—C(2)	57,6	-57,5
C(2)—C(3)	-38,0	42,0
C(3)—C(4)	10,2	-13,5
C(4)—C(5)	-0,1	-1,5
C(5)—C(10)	18,3	-12,9
C(10)—C(1)	-46,5	41,9
Cycle B		
C(5)—C(6)	-57,8	-48,4
C(6)—C(7)	52,4	55,3
C(7)—C(8)	-51,9	-58,7
C(8)—C(9)	55,8	56,3
C(9)—C(10)	-60,4	-50,0
C(10)—C(5)	62,1	45,6

faible. Le cycle B de la molécule I a des angles dièdres assez proches de la forme quasi-cis [dièdres C(5)—C(6) et C(5)—C(10)] ce qui tendrait à supposer que la position de l'atome d'oxygène est plutôt favorable à la forme quasi-cis. La molécule observée est donc la résultante de deux actions opposées l'une favorisant la forme quasi-cis (position de l'oxygène) et l'autre la forme quasi-trans (meilleure stabilité).

En résumé, on peut dire que la conformation cristallographique de la nortestostérone confirme les

résultats de l'analyse conformationnelle concernant l'existence de deux conformations pour la jonction A/B et que le champ cristallin semble responsable de l'équilibre entre ces deux conformations à l'intérieur du cristal.

Références

- ALTONA, C., GEISE, H. J. & ROMERS, C. (1968). *Tetrahedron*, **24**, 13-32.
- BUCOURT, R., LEMOINE, G. & COHEN, N. C. (1974). *Bull. Soc. Chim. Fr.* Sous presse.
- BUSETTA, B., COMBERTON, G., COURSEILLE, C. & HOSPITAL, M. (1972). *Cryst. Struct. Commun.* **1**, 129-133.
- BUSETTA, B., COMBERTON, G., COURSEILLE, C. & HOSPITAL, M. (1974). *Acta Cryst.* **B30**, 2759-2761.
- BUSETTA, B., COURSEILLE, C., LEROY, F. & HOSPITAL, M. (1972). *Acta Cryst.* **B28**, 3293-3299.
- LEPICARD, G., DELETTRE, J. & MORNON, J. P. (1973). *Acta Cryst.* **B29**, 1723-1725.
- PRECIGOUX, G. (1973). Thèse 3^e Cycle, Université de Bordeaux I.
- PRECIGOUX, G., BUCOURT, R., BUSETTA, B., COHEN, N. C., COURSEILLE, C., LEMOINE, G. & HOSPITAL, M. (1975). *J. Chem. Soc. A* paraître.
- PRECIGOUX, G., HOSPITAL, M. & VAN DEN BOSCHE, G. (1973). *Cryst. Struct. Commun.*, **3**, 435-39.
- ROBERTS, P. J., PETERSEN, R. C., SHELDRIK, G. M., ISAACS, N. W. & KENNARD, O. (1973). *J. Chem. Soc. Perkin*, pp. 1978-1984.