

Structure de Composés Oestrogènes: Structure Cristalline de Trois Analogues du Cyclofénil*

PAR G. PRECIGOUX, B. BUSETTA, C. COURSEILLE ET M. HOSPITAL

*Laboratoire de Cristallographie et de Physique Cristalline associé au CNRS, Université de Bordeaux I,
33405 Talence, France*

ET J. F. MIQUEL

Centre d'Etude et de Recherche de Chimie Organique Appliquée, 2 rue H. Dunant, 94320 Thiais, France

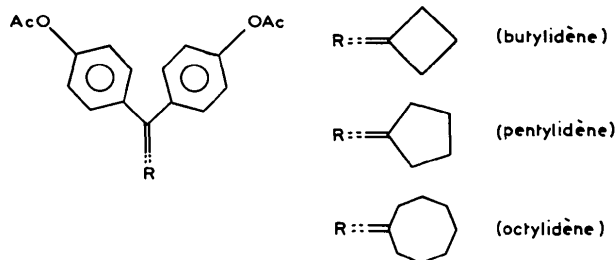
(Reçu le 22 mars 1978, accepté le 13 juin 1978)

The structures of bis(*p*-acetoxyphenyl)cyclobutylidenemethane, bis(*p*-acetoxyphenyl)cyclopentylidenemethane and bis(*p*-acetoxyphenyl)cyclooctylidenemethane were solved by three-dimensional X-ray analysis. All three compounds form monoclinic crystals: *C*2/*c*, *Z* = 4, *a* = 14.569 (6), *b* = 12.711 (5), *c* = 11.378 (5) Å, β = 121.2 (1)°; *C*2/*c*, *Z* = 8, *a* = 23.627 (9), *b* = 9.917 (4), *c* = 19.252 (6) Å, β = 120.0 (1)°; and *C*c, *Z* = 8, *a* = 26.240 (9), *b* = 6.109 (3), *c* = 26.756 (9) Å, β = 87.9 (1)° respectively. The structures were refined by least squares to *R* = 0.055, 0.048 and 0.078 respectively. The two phenyl rings always keep the same relative positions but the acetoxy groups are quite different.

Parmi les composés synthétiques non stéroïdiques le cyclofénil [ou bis(*p*-acétoxyphényl)cyclohexylidène-méthane] est doté d'une bonne affinité pour le récepteur utérin de l'oestradiol (Geynet, Millet, Truong & Baulieu, 1972). La conformation cristalline du cyclofénil a été déterminée (Precigoux, Busetta, Courseille & Hospital, 1972) et il a été possible de proposer un mode de fixation raisonnable sur le récepteur (Hospital, Busetta, Courseille & Precigoux, 1975). Il était donc nécessaire d'examiner les conformations cristallines des autres dérivés de cette série pour essayer de trouver des corrélations entre modifications structurales et modifications des propriétés biologiques.

Les affinités des oestrogènes pour leur récepteur étant plus généralement mesurés sur des hydroxyles libres, il a d'abord été vérifié que le bis(*p*-hydroxyphényl)cyclohexylidène-méthane avait une activité sensiblement identique à son dérivé diacétylé. Ensuite ont été mesurés les dérivés ne se différenciant que par la dimension du cycle incorporant le carbone β de l'éthylène, du cyclobutylidène (*C*₄) ou cyclooctylidène (*C*₈); les dérivés en *C*₅ et en *C*₆ ont une forte affinité, ceux en *C*₄ et *C*₈ n'en ont point de mesurable (Miquel, Sekera & Chaudron, 1978).

Les composés étudiés ici sont le bis(*p*-acétoxyphényl)cyclobutylidène-méthane (*C*₄), le bis(*p*-acétoxyphényl)cyclopentylidène-méthane (*C*₅) et le bis(*p*-acétoxyphényl)cyclooctylidène-méthane (*C*₈). Pour la suite nous les appellerons plus simplement: 'butylidène', 'pentylidène' et 'octylidène'.



Données expérimentales

Les trois molécules ont été cristallisées à partir d'une solution dans l'éthanol. Les principales données cristallographiques sont résumées dans le Tableau 1.

Les intensités des taches de diffraction ont été mesurées sur diffractomètre automatique Siemens en

Tableau 1. *Données cristallographiques*

	Butylidène	Pentylidène	Octylidène
Système	Monoclinique	Monoclinique	Monoclinique
Groupe spatial	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>C</i> c
<i>a</i> (Å)	14.569 (6)	23.627 (9)	26.240 (9)
<i>b</i> (Å)	12.711 (5)	9.917 (4)	6.109 (3)
<i>c</i> (Å)	11.378 (5)	19.252 (6)	26.756 (9)
β (°)	121.2 (1)	120.0 (1)	87.9 (1)
<i>Z</i>	4	8	8
<i>V</i> (Å ³)	1800.4	3906.6	4286.1
<i>d_c</i> (g cm ⁻³)	1.232	1.183	1.207
Réflexions observées	1224	1534	2055
<i>R</i>	0.055	0.048	0.078

* Bis(*p*-acétoxyphényl)cyclohexylidène-méthane. *C*₂₃H₂₄O₄.

utilisant la méthode des cinq points et la radiation $K\alpha$ du cuivre. Les trois structures ont été déterminées par méthodes directes. Les atomes d'hydrogène ont été placés à l'aide de synthèses de Fourier-différences après affinement des paramètres thermiques anisotropes des autres atomes et leurs positions ont été affinées.

Les facteurs de diffusion atomiques sont ceux de *International Tables for X-ray Crystallography* (1974,

pp. 78–98) et ceux de Stewart, Davidson & Simpson (1965) pour l'hydrogène.*

* Les listes des facteurs de structure et des facteurs d'agitation thermique pour les trois composés ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 33752: 41 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, Angleterre.

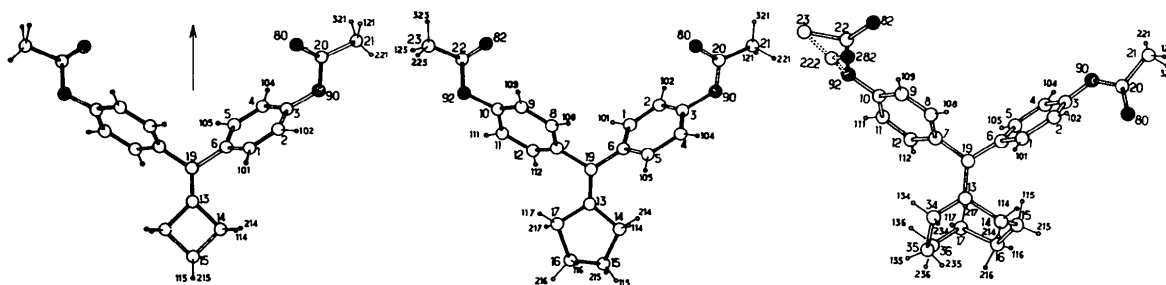


Fig. 1. Numérotation atomique des molécules.

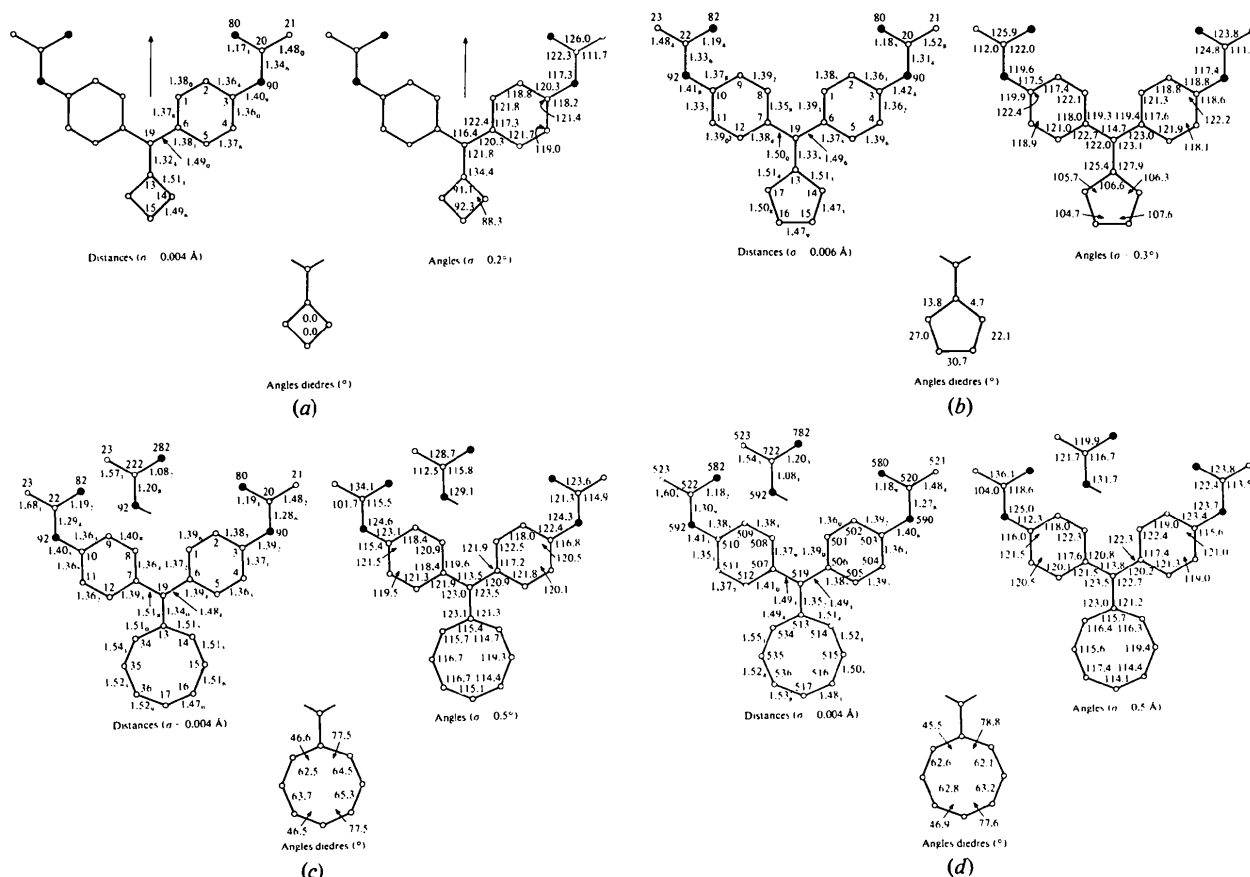


Fig. 2. Conformations: (a) butylidène, (b) pentylidène, (c) octylidène, molécule I, (d) octylidène, molécule II.

Un des groupements acétoxy de la molécule octylidène occupe des positions statistiques. La détermination imprécise des deux atomes de carbone et d'oxygène ne nous a pas permis de localiser les atomes d'hydrogène portés par le carbone méthylique. La Fig. 1 représente les formules développées des trois molécules ainsi que la numérotation atomique. Nous avons reporté sur le Tableau 2(a, b, c) les coordonnées tridimensionnelles des trois molécules.

La molécule butylidène est en position particulière. Les atomes C(13)–C(15) et C(19) sont situés sur l'axe binaire du groupe $C2/c$.

Conformation des molécules

La Fig. 2(a, b, c) indique les distances interatomiques, les angles de valence et les angles dièdres des trois molécules.

En première approximation, les conformations trouvées pour les cycles phényles sont identiques. La liaison C–C la plus courte est souvent observée au niveau de l'atome de carbone lié à l'atome d'oxygène O(90) ou O(92); par exemple: C(10)–C(11) = 1,33, Å (pentylidène); C(510)–C(511) = 1,35, Å (octylidène). Les angles de valence sont souvent dissymétriques particulièrement pour la molécule octylidène: C(2)–C(3)–O(90) = 122,4 (molécule I), 123,4 (molécule II); C(4)–C(3)–O(90) = 116,8, 115,6; C(9)–C(10)–O(92) = 123,1, 112,3; C(11)–C(10)–O(92) = 115,4, 116,0°.

Afin d'étudier l'orientation relative des cycles phényles φ nous avons reporté dans le Tableau 3 les angles de ces cycles avec le plan moyen (p) des atomes C(6), C(7), C(13) et C(19) et l'angle relatif (θ) des deux cycles.

L'un des cycles (lière colonne) fait toujours avec le plan C(6)–C(7)–C(13)–C(19) un angle à peu près égal à 120°. Le second (2ième colonne) s'écarte au plus

Tableau 2. Paramètres atomiques ($\times 10^4$)

	x	y	z		x	y	z
(a) Butylidène							
C(1)	3569 (2)	1979 (2)	2979 (3)	O(80)	3111 (2)	5089 (2)	4220 (2)
C(2)	3223 (2)	2554 (2)	3706 (3)	O(90)	3638 (2)	3709 (1)	5594 (2)
C(3)	3939 (3)	3185 (2)	4753 (3)	H(121)	2498 (24)	5713 (28)	5787 (33)
C(4)	4973 (3)	3277 (2)	5070 (3)	H(221)	3168 (27)	4722 (32)	6942 (36)
C(5)	5302 (2)	2708 (2)	4324 (3)	H(321)	3404 (19)	5785 (20)	6518 (25)
C(6)	4612 (2)	2043 (2)	3271 (3)	H(101)	3051 (20)	1554 (19)	2181 (25)
C(13)	5000 (0)	383 (3)	2500 (0)	H(102)	2450 (21)	2513 (25)	3427 (27)
C(14)	4691 (2)	-449 (2)	3180 (3)	H(104)	5502 (23)	3724 (19)	5909 (29)
C(15)	5000 (0)	-1263 (3)	2500 (0)	H(105)	5994 (22)	2826 (21)	4534 (27)
C(19)	5000 (0)	1425 (3)	2500 (0)	H(114)	5162 (23)	-467 (21)	4150 (29)
C(20)	3227 (2)	4684 (2)	5212 (3)	H(214)	4018 (22)	-452 (23)	3041 (28)
C(21)	2980 (3)	5153 (3)	6206 (4)	H(115)	4410 (18)	-1726 (19)	1864 (23)
(b) Pentylidène							
C(1)	393 (2)	3631 (4)	1566 (2)	O(90)	-172 (1)	2021 (3)	-386 (1)
C(2)	65 (2)	3424 (4)	744 (2)	O(92)	2634 (2)	7826 (3)	4050 (1)
C(3)	208 (2)	2304 (4)	450 (2)	H(101)	253 (14)	4359 (31)	1793 (17)
C(4)	662 (2)	1384 (4)	937 (2)	H(102)	-208 (15)	4038 (34)	455 (19)
C(5)	981 (2)	1601 (4)	1764 (2)	H(104)	812 (16)	638 (35)	723 (19)
C(6)	849 (2)	2706 (4)	2091 (2)	H(105)	1294 (15)	986 (33)	2086 (18)
C(7)	1535 (2)	4302 (4)	3226 (2)	H(108)	2138 (15)	3967 (34)	2756 (19)
C(8)	2004 (2)	4597 (4)	3038 (2)	H(109)	2699 (14)	5915 (33)	3155 (18)
C(9)	2365 (2)	5786 (5)	3287 (2)	H(111)	1625 (14)	7049 (31)	4219 (17)
C(10)	2227 (2)	6675 (4)	3733 (2)	H(112)	1076 (14)	5135 (31)	3778 (17)
C(11)	1758 (2)	6442 (4)	3913 (2)	H(114)	1171 (17)	140 (38)	3186 (21)
C(12)	1408 (2)	5242 (4)	3662 (2)	H(214)	457 (15)	641 (37)	2854 (20)
C(13)	1220 (2)	2067 (4)	3506 (2)	H(115)	1056 (15)	-755 (35)	4169 (19)
C(14)	908 (2)	684 (5)	3342 (2)	H(215)	547 (18)	444 (40)	4150 (22)
C(15)	1011 (3)	178 (5)	4116 (3)	H(116)	1934 (17)	427 (37)	4685 (21)
C(16)	1574 (3)	916 (5)	4759 (3)	H(216)	1539 (18)	1019 (40)	5253 (22)
C(17)	1553 (2)	2282 (5)	4404 (2)	H(117)	1980 (17)	2704 (38)	4565 (21)
C(19)	1189 (2)	2971 (4)	2974 (2)	H(217)	1257 (16)	2878 (35)	4532 (19)
C(20)	-19 (2)	2662 (4)	-867 (2)	H(121)	-889 (18)	2588 (40)	-1783 (22)
C(21)	-493 (3)	2319 (5)	-1746 (2)	H(221)	-546 (17)	1327 (39)	-1829 (21)
C(22)	2549 (2)	8876 (4)	3572 (2)	H(321)	-282 (17)	2680 (39)	-2035 (21)
C(23)	3055 (3)	9928 (5)	3988 (3)	H(123)	2911 (17)	10511 (37)	4287 (20)
O(80)	431 (1)	3405 (3)	-653 (2)	H(223)	3440 (17)	9621 (39)	4367 (21)
O(82)	2122 (1)	8904 (3)	2888 (2)	H(323)	3104 (16)	10554 (36)	3664 (19)

Tableau 2 (suite)

(c) Octylidène

C(1)	1725 (4)	9660 (17)	1140 (4)	O(592)	253 (3)	8315 (14)	-960 (3)
C(2)	2133 (4)	10023 (18)	801 (4)	C(523)	828 (7)	10175 (30)	-487 (7)
C(3)	2500 (4)	8401 (17)	747 (4)	C(522)	268 (12)	9129 (46)	-508 (10)
C(4)	2456 (4)	6491 (16)	1014 (4)	C(722)	500 (10)	8215 (39)	-646 (10)
C(5)	2055 (4)	6192 (15)	1345 (4)	O(582)	-62 (14)	8670 (52)	-214 (10)
C(6)	1675 (3)	7769 (15)	1414 (4)	O(782)	587 (10)	6413 (44)	-489 (12)
C(7)	833 (3)	5864 (15)	1542 (4)	H(101)	1485 (34)	10831 (142)	1184 (34)
C(8)	608 (4)	6430 (18)	1109 (4)	H(102)	2153 (38)	11100 (160)	607 (38)
C(9)	237 (5)	5075 (21)	901 (4)	H(104)	2724 (34)	5205 (153)	921 (38)
C(10)	126 (4)	3130 (17)	1129 (4)	H(105)	2014 (35)	4886 (157)	1513 (35)
C(11)	359 (4)	2501 (17)	1555 (4)	H(109)	116 (45)	5642 (183)	626 (44)
C(12)	708 (4)	3854 (16)	1759 (4)	H(108)	684 (34)	7807 (148)	935 (34)
C(13)	1177 (3)	8262 (15)	2215 (3)	H(111)	259 (32)	1100 (134)	1700 (32)
C(14)	1584 (4)	9748 (17)	2418 (4)	H(112)	849 (39)	3245 (163)	2062 (38)
C(15)	2027 (4)	8563 (19)	2645 (5)	H(114)	1717 (34)	10728 (148)	2142 (34)
C(16)	1931 (4)	7181 (20)	3109 (5)	H(214)	1449 (35)	10601 (149)	2684 (35)
C(17)	1606 (4)	5258 (20)	3035 (5)	H(115)	2171 (43)	7599 (182)	2361 (40)
C(19)	1229 (3)	7367 (15)	1759 (4)	H(215)	2299 (37)	9755 (161)	2734 (37)
C(20)	3158 (5)	10266 (20)	292 (5)	H(116)	2280 (39)	6765 (165)	3196 (40)
C(21)	3543 (5)	10050 (25)	-124 (5)	H(216)	1736 (39)	7933 (163)	3417 (39)
C(34)	698 (4)	8034 (18)	2542 (4)	H(117)	1735 (35)	4013 (147)	3206 (35)
C(35)	781 (5)	7613 (23)	3101 (5)	H(217)	1660 (31)	4980 (145)	2614 (32)
C(36)	1055 (5)	5499 (24)	3232 (5)	H(121)	3552 (43)	11495 (177)	-274 (42)
O(80)	3109 (5)	11868 (19)	543 (5)	H(221)	3644 (40)	8567 (169)	-181 (40)
O(90)	2898 (3)	8524 (13)	390 (3)	H(321)	3903 (30)	9797 (135)	33 (32)
O(92)	-245 (3)	1677 (14)	959 (3)	H(134)	452 (36)	7000 (155)	2412 (37)
C(23)	-832 (7)	-204 (29)	494 (7)	H(234)	527 (36)	9427 (159)	2483 (38)
C(22)	-237 (16)	791 (48)	520 (19)	H(135)	490 (38)	7442 (168)	3264 (39)
C(222)	-581 (10)	1985 (39)	670 (9)	H(235)	681 (35)	6029 (151)	2963 (35)
O(82)	55 (14)	1584 (50)	220 (9)	H(136)	812 (31)	4134 (130)	3107 (31)
O(282)	-582 (11)	3576 (46)	492 (13)	H(236)	1050 (30)	5357 (135)	3623 (31)
C(501)	-1730 (4)	320 (17)	-1137 (4)	H(601)	-1494 (34)	-855 (142)	-1182 (34)
C(502)	-2129 (4)	-16 (18)	-807 (4)	H(602)	-2153 (38)	-1113 (162)	-608 (38)
C(503)	-2497 (4)	1611 (17)	-746 (4)	H(604)	-2731 (34)	4790 (154)	-920 (35)
C(504)	-2464 (4)	3510 (16)	-1012 (4)	H(605)	-2011 (35)	5096 (158)	-1511 (35)
C(505)	-2050 (4)	3820 (16)	-1348 (4)	H(609)	-100 (43)	4370 (183)	-633 (44)
C(506)	-1676 (3)	2233 (15)	-1415 (3)	H(608)	-679 (34)	2129 (148)	-943 (34)
C(507)	-836 (3)	4125 (15)	-1542 (4)	H(611)	-258 (32)	8914 (134)	-1698 (33)
C(508)	-591 (4)	3554 (18)	-1114 (4)	H(612)	-847 (39)	6720 (161)	-2056 (38)
C(509)	-242 (5)	4917 (21)	-896 (4)	H(614)	-1709 (34)	-730 (150)	-2142 (35)
C(510)	-129 (4)	6892 (17)	-1128 (4)	H(714)	-1443 (35)	-580 (148)	-2690 (34)
C(511)	-354 (4)	7491 (17)	-1554 (4)	H(615)	-2176 (42)	2406 (181)	-2357 (40)
C(512)	-712 (4)	6161 (17)	-1763 (4)	H(715)	-2285 (36)	240 (159)	-2744 (37)
C(513)	-1173 (3)	1731 (15)	-2216 (4)	H(616)	-2278 (39)	3183 (169)	-3197 (39)
C(514)	-1582 (4)	259 (16)	-2417 (4)	H(716)	-1745 (38)	2068 (162)	-3423 (38)
C(515)	-2030 (4)	1399 (19)	-2652 (5)	H(617)	-1735 (34)	5976 (145)	-3210 (35)
C(516)	-1936 (4)	2806 (20)	-3108 (5)	H(717)	-1660 (31)	5008 (144)	-2619 (33)
C(517)	-1610 (4)	4748 (20)	-3030 (5)	H(621)	-3555 (43)	-1495 (175)	281 (43)
C(519)	-1225 (3)	2646 (15)	-1757 (3)	H(721)	-3642 (40)	1417 (167)	170 (40)
C(520)	-3154 (5)	-266 (21)	-291 (4)	H(821)	-3891 (30)	209 (136)	-36 (31)
C(521)	-3545 (5)	-6 (24)	119 (5)	H(634)	-452 (36)	3001 (155)	-2407 (37)
C(534)	-702 (4)	1967 (17)	-2542 (4)	H(734)	-521 (36)	575 (160)	-2487 (38)
C(535)	-782 (5)	2373 (23)	-3106 (5)	H(635)	-496 (38)	2538 (167)	-3264 (39)
C(536)	-1058 (5)	4486 (23)	-3232 (5)	H(735)	-685 (36)	3973 (148)	-2959 (35)
O(580)	-3104 (5)	-1881 (18)	-536 (5)	H(636)	-819 (31)	5878 (129)	-3104 (31)
O(590)	-2905 (3)	1488 (12)	-390 (3)	H(736)	-1052 (30)	4657 (135)	-3623 (31)

de +5° (pentylidène) ou -18° (octylidène). L'angle des plans des deux cycles reste proche de 82°.

Les distances interatomiques et les angles de valence des groupements sont comparables pour les molécules butylidène, pentylidène et le cyclofénil. Les distances interatomiques observées pour la molécule octylidène [C(22)-C(23) = 1,68; O(592)-C(722) = 1,08 Å] sont

rendues imprécises par la localisation et l'évaluation du facteur d'occupation, difficiles pour des atomes en position statistique.

Sur la Fig. 3 les groupes acétoxy sont représentés par rapport au plan moyen des cycles phényles qui les portent. Cette projection de Newman montre que ces groupes occupent des positions très différentes dans les

trois structures. Ils sont à l'opposé (*trans*) du cycle saturé par rapport aux plans moyens respectifs des cycles phényles pour les molécules butylidène. Ils sont du même côté (*cis*) pour le cyclofénil et peuvent encombrer l'une ou l'autre face des phényles (croisés) pour les molécules octylidène.

Les distances interatomiques entre les atomes O(90) et O(92) restent à peu près constantes. Par contre les

Tableau 3. Angles ($^{\circ}$) des cycles phényles (φ) avec le plan moyen (p) des C(6), C(7), C(13) et C(19)

Molécule	$\angle \varphi - p$		θ
Butylidène	118 $^{\circ}$	118 $^{\circ}$	81,7 $^{\circ}$
Pentylidène	121	125	88,8
Cyclofénil	123	130	83,2
Octylidène I	119	102	78,6
Octylidène II	118	103	79,0

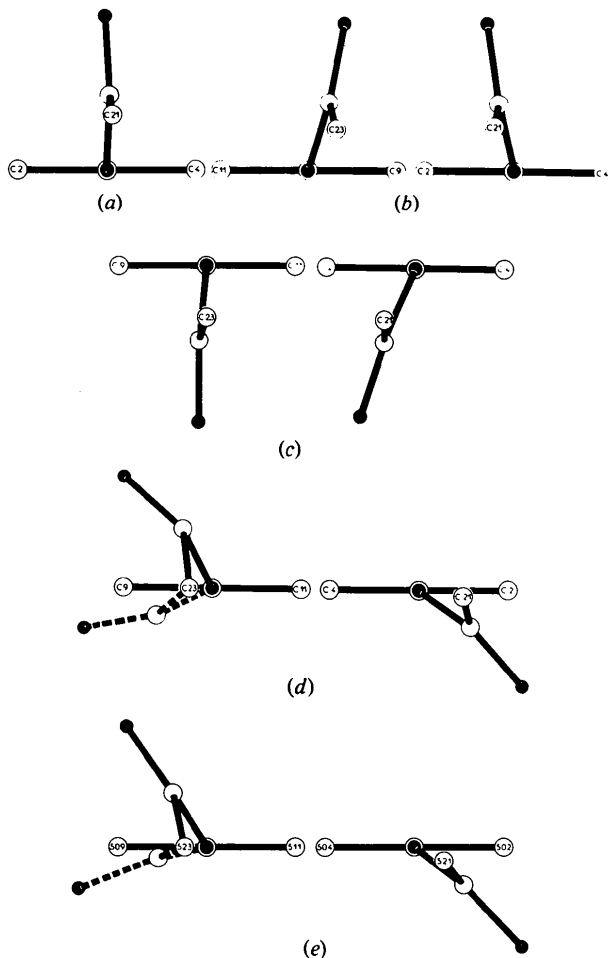


Fig. 3. Projections de Newman des groupements acétoxy. (a) Butylidène. (b) Pentylidène. (c) Cyclofénil. (d) Octylidène, molécule I. (e) Octylidène, molécule II.

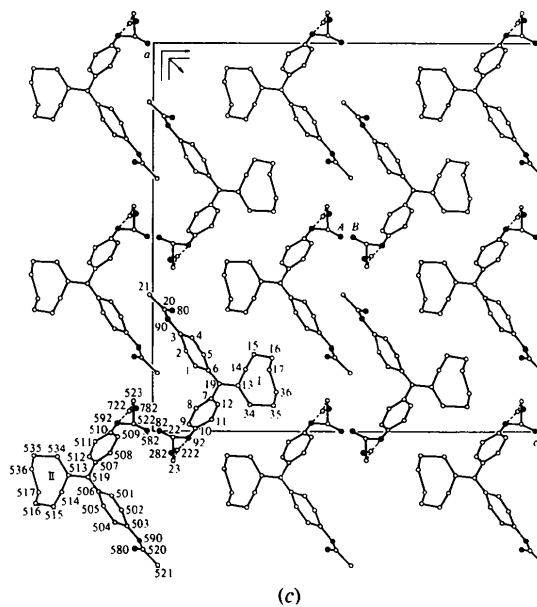
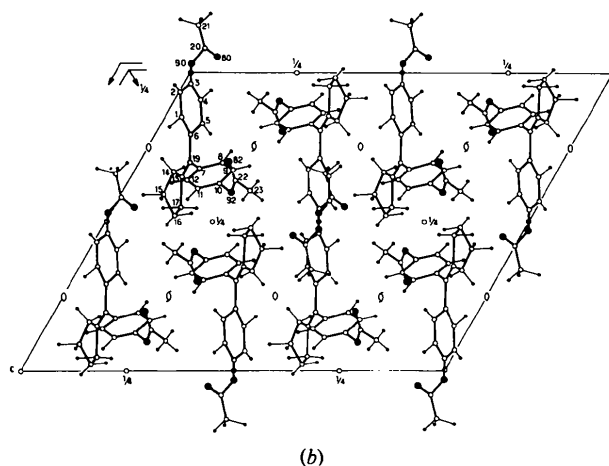
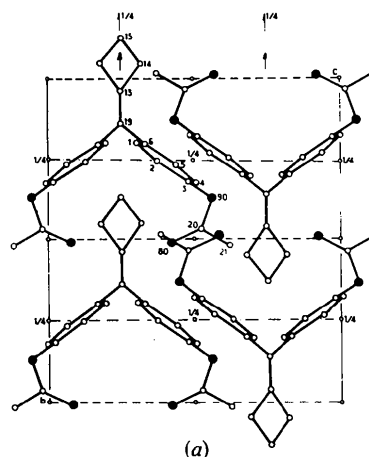


Fig. 4. Projections des structures: (a) butylidène suivant l'axe a , (b) pentylidène suivant l'axe b , et (c) octylidène suivant l'axe b .

Tableau 4. Distances interatomiques (Å)

Molécule	O(80)–O(82)	O(90)–O(92)
Butylidène	(<i>trans</i>) 8,25 Å	9,72 Å
Pentylidène	(<i>trans</i>) 8,06	9,66
Cyclofénil	(<i>cis</i>) 12,18	9,45
Octylidène I	(<i>croisé</i>) 10,24	9,32
	(<i>cis</i>) 10,93	
Octylidène II	(<i>croisé</i>) 10,32	9,35
	(<i>cis</i>) 10,94	

atomes d'oxygène cétonique O(80) et O(82) peuvent être plus ou moins éloignés l'un de l'autre suivant qu'ils occupent une position située du même côté des cycles phényles (butylidène, pentylidène) ou de part et d'autre. Ces distances sont reportées sur le Tableau 4. Les conformations des cycles butane, pentane, octane sont respectivement planes, demi-chaise, bateau–chaise selon la définition établie à partir de la valeur et du signe des angles dièdres (Bucourt, 1976).

Arrangement cristallin

Les trois molécules cristallisent dans des systèmes monocliniques avec un haut degré de symétrie. La cohésion cristalline est assurée par des liaisons de van der Waals. L'arrangement cristallin des trois molécules est représenté sur la Fig. 4(a, b, c).

La structure de l'octylidène présente un désordre au niveau des atomes O(82) et C(22) qui fait apparaître la densité électronique comme ayant la symétrie $C2/c$. L'étude des interactions de van der Waals montre que la présence simultanée des deux atomes marqués A et B sur la Fig. 4(c) est impossible puisque la distance séparant ces deux positions est de 2,15 Å. Au niveau de l'arrangement moléculaire il n'y a donc pas de centre de symétrie et le groupe spatial est Cc .

Conclusion

Ces dérivés acétoxylés présentent une forte *affinité* pour le récepteur utérin de l'oestradiol (0,3 fois celle de l'oestradiol, l'hormone naturelle qui est dihydroxylée). Leur *activité* oestrogène observée par test d'Allen–Doisy (Miquel *et al.*, 1978) qui est beaucoup plus faible (10^{-3} fois celle de l'oestradiol pour le même test) montre bien le rôle important joué par les groupes *p*-hydroxyphényl lors de l'*activité* oestrogène.

La position relative des cycles aromatiques phényles étant pratiquement identique pour les quatre molécules, les différences constatées pour l'affinité de ces quatre molécules pour le récepteur oestrogène peuvent donc être rapprochées de l'encombrement et de la stéréochimie des cycles à quatre, cinq, six et huit atomes de carbone. Nous avons représenté sur la Fig. 5 ces

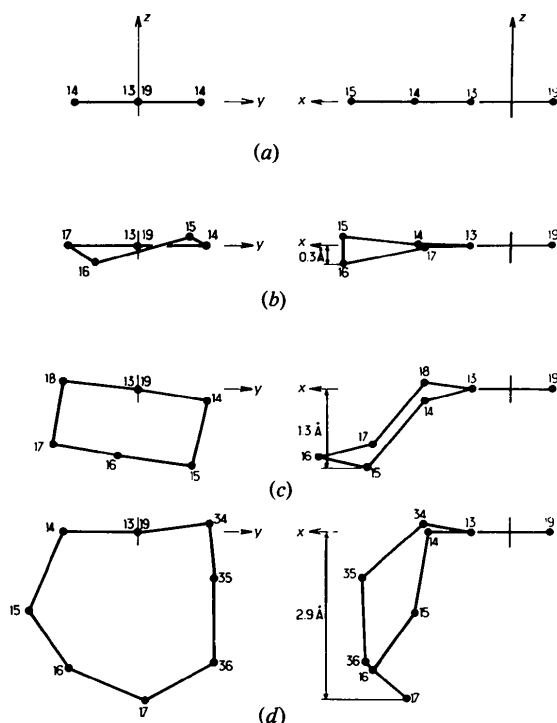


Fig. 5. Projections des divers cycles alcanes suivant la liaison C(13)–C(19). (a) Butylidène. (b) Pentylidène. (c) Cyclofénil. (d) Octylidène.

différents cycles vus suivant la liaison C(13)–C(19). Il semble que ce soit l'épaisseur du cycle qui joue un rôle important pour l'affinité envers le récepteur. La superposition géométrique qui a été proposée pour les molécules d'oestradiol, de diéthylstilboestrol et de cyclofénil (Hospital *et al.*, 1975) avait permis de situer l'intervention du cycle hexanique du cyclofénil au niveau du cycle B hexénique de l'oestradiol. Les résultats présents semblent montrer que la tolérance de la géométrie 'oestrogène' est assez stricte pour cette région de la molécule.

Références

- BUCOURT, R. (1976). *Topics in Stereochemistry*, Tome 8, pp. 159–224. New York: John Wiley.
- GEYNET, C., MILLET, C., TRUONG, H. & BAULIEU, E. E. (1972). *Horm. Antag. Gynecol.* **3**, 2–29.
- HOSPITAL, M., BUSETTA, B., COURSEILLE, C. & PRECIGOUX, G. (1975). *J. Steroid Biochem.* **6**, 221–225.
- International Tables for X-ray Crystallography* (1974). Tome IV. Birmingham: Kynoch Press.
- MIQUEL, J. F., SEKERA, A. & CHAUDRON, T. (1978). *C. R. Acad. Sci. Sér. C*, **286**, 151–154.
- PRECIGOUX, G., BUSETTA, B., COURSEILLE, C. & HOSPITAL, M. (1972). *Cryst. Struct. Commun.* **1**, 341–344.
- STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* **42**, 3175–3187.