

—Une disposition différente de la chaîne latérale (Tableau 5) qui met en évidence sa grande flexibilité. Seul l'angle χ_2 correspondant dans les deux cas à la disposition *anti* des atomes C(3)—C(9)—C(10)—S est conservé.

Discussion

Le phénomène de dédoublement spontané des énantiomères des *N*-acétyl-DL-méthionine-dialcoylamides semble dépendre étroitement de la présence des deux groupements méthyle portés par la liaison amide tertiaire. La substitution d'un seul ou de ces deux groupements par un radical éthyle entraîne en effet la cristallisation du racémique. Celle-ci s'accompagne d'une variation de la conformation moléculaire et d'un changement du mode d'empilement cristallin.

Puisque les possibilités conformationnelles des molécules de cette série, considérées à l'état isolé, sont très probablement identiques, on peut logiquement penser que les forces d'empilement cristallin sont le principal facteur responsable de la résolution spontanée des énantiomères du dérivé diméthylé.

Les composés peptidiques sont connus pour leur tendance à donner des agrégations en solution (Cung, Marraud, Neel & Aubry, 1978) dont la formation précède la cristallisation proprement dite. On doit s'attendre dans l'hypothèse précédente à ce que la constante de formation des agrégats moléculaires en solution ne dépende pas de la chiralité des molécules en

interaction. Des mesures sont en cours pour comparer le comportement en solution concentrée de l'énantiomère pur et du mélange racémique du composé AMDM.

Il est d'autre part possible que l'atome de soufre du substituant latéral de la méthionine joue un rôle dans le processus de dédoublement des énantiomères. Des études sur l'influence de la position de cet hétéroatome ou de son remplacement par un groupe méthylène sont actuellement en cours.

Ce travail a été supporté financièrement par l'action thématique programmée n° 3322 'Structures chirales 1977' du Centre National de la Recherche Scientifique.

Références

- AUBRY, A. (1976). Thèse Doctorat-ès-Sciences, Université de Nancy I, CNRS N° A0-12610.
 AUBRY, A., MARRAUD, M., PROTAS, J. & NEEL, J. (1971). *C. R. Acad. Sci. Sér. C*, **273**, 959–961.
 BUSING, W. R., MARTIN, K. O. & LEVY, H. A. (1962). *ORFLS*. Report ORNL-TM-305. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
 CUNG, M. T., MARRAUD, M., NEEL, J. & AUBRY, A. (1978). *Biopolymers*, **17**, 1693–1711.
 GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 274–285.
 IUPAC—IUB COMMISSION ON BIOCHEMICAL NOMENCLATURE (1970). *Biochemistry*, **9**, 3471–3479.
 JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.

Acta Cryst. (1979). **B35**, 2638–2642

Complexe Moléculaire (3 : 2) entre le Fluoro-9 α Dihydroxy-11 β ,21 Isopropylidènedioxy-16 α ,17 α Pregnadiène-1,4 Dione-3,20 et le Méthanol*

PAR EVELYNE SURCOUF

Laboratoire de Minéralogie—Cristallographie, associé au CNRS, Université Pierre et Marie Curie, Tour 16,
4 place Jussieu, 75230 Paris CEDEX 05, France

(Reçu le 22 février 1979, accepté le 10 juillet 1979)

Abstract

Crystals of $C_{24}H_{31}FO_6$ (triamcinolone acetonide) are rhombohedral, $R\bar{3}$. The rhombohedral lattice constants are $a_r = 11.98$ (5) Å, $\alpha_r = 96.68$ (5)° with $Z_r = 3$. Corresponding hexagonal ones are: $a_h = 17.900$, $c_h = 18.180$ Å with $Z_h = 9$. The structure was solved by

* Conformations Cristallines d'Hormones Stéroïdes de Synthèse. XIV. Partie XIII: Surcouf (1979).

direct methods and refined by full-matrix least-squares calculations using 2528 observed reflexions. H atoms were included in the calculation. The final R and R_w values are 0.040 and 0.042 respectively. The interatomic distances and bond angles are in good agreement with previously published values. The steroid molecules are arranged around the ternary axes and form infinite canals in which the guest methanol molecules fit. Cohesion of the crystal is due to a network of hydrogen bonds and van der Waals contacts.

Tableau 1. Paramètres atomiques ($\times 10^4$, $\times 10^3$ pour H) avec écarts types

Les notations *A* et *B* des atomes d'hydrogène correspondent aux positions α et β . H(18C), H(18D), H(18E) sont respectivement placés au-dessus des cycles *C* et *D* et à l'extérieur de la jonction *CD*. H(19A), H(19B), H(19E) sont respectivement au-dessus des cycles *A* et *B* et à l'extérieur de la jonction *AB*. Les molécules de méthanol sont signalées par la lettre *M*. Les atomes d'hydrogène marqués avec un astérisque ont été affinés à partir de positions calculées théoriquement.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	B_{eq}/B (Å^2)
C(1)	7086 (3)	2067 (3)	8613 (0)	2,7
C(2)	7655 (3)	2818 (3)	8895 (4)	3,1
C(3)	8529 (3)	3330 (3)	8566 (4)	2,9
C(4)	8711 (3)	2969 (3)	7927 (4)	2,6
C(5)	8138 (3)	2193 (3)	7648 (4)	2,4
C(6)	8366 (3)	1803 (3)	7013 (4)	2,6
C(7)	8248 (3)	927 (3)	7252 (4)	2,6
C(8)	7345 (3)	321 (3)	7546 (3)	2,1
C(9)	7095 (3)	745 (3)	8160 (3)	2,0
C(10)	7233 (3)	1656 (3)	7942 (4)	2,1
C(11)	6216 (3)	114 (3)	8522 (4)	2,4
C(12)	6163 (3)	-734 (3)	8767 (4)	2,3
C(13)	6393 (3)	-1164 (3)	8144 (3)	2,3
C(14)	7284 (3)	-503 (3)	7855 (3)	2,1
C(15)	7553 (3)	-1033 (3)	7375 (4)	2,9
C(16)	7301 (3)	-1820 (3)	7873 (4)	3,1
C(17)	6577 (3)	-1888 (3)	8407 (4)	2,5
C(18)	5698 (3)	-1525 (4)	7535 (4)	3,0
C(19)	6615 (4)	1625 (4)	7335 (4)	3,2
C(20)	5783 (3)	-2798 (3)	8420 (4)	3,1
C(21)	5193 (5)	-3049 (4)	9086 (4)	4,2
C(22)	7708 (4)	-1788 (4)	9107 (4)	3,6
C(23)	7472 (5)	-2697 (4)	9328 (4)	4,6
C(24)	8379 (5)	-1120 (4)	9603 (5)	4,8
O(3)	9058 (3)	4022 (2)	8828 (3)	3,7
O(11)	5522 (2)	-63 (3)	8053 (4)	3,8
O(16)	8003 (3)	-1620 (3)	8359 (3)	4,3
O(17)	6963 (2)	-1689 (2)	9112 (3)	2,9
O(20)	5625 (3)	-3309 (2)	7927 (3)	3,9
O(21)	4478 (3)	-3881 (3)	8991 (4)	5,4
F(9)	7702 (2)	935 (2)	8748 (3)	2,5
C(1M)	10000 (0)	0 (0)	7793 (10)	9,8
O(1M)	9774 (13)	374 (13)	7363 (10)	9,4
C(2M)	0 (0)	0 (0)	1059 (7)	24,2
O(2M)	0 (0)	0 (0)	1837 (11)	20,3
H(1)	666 (3)	188 (3)	878 (3)	0,6 (0,8)
H(2)*	752 (4)	307 (4)	931 (3)	2,6 (1,2)
H(4)	927 (3)	331 (3)	768 (2)	0,2 (0,7)
H(6A)*	881 (3)	209 (3)	686 (2)	0,4 (0,8)
H(6B)	799 (3)	173 (3)	665 (2)	0,1 (0,7)
H(7A)	859 (3)	100 (3)	756 (2)	0,0 (0,8)
H(7B)	841 (4)	72 (4)	685 (3)	0,6 (1,1)
H(8)	694 (3)	22 (3)	713 (2)	0,0 (0,7)
H(11)	624 (4)	35 (4)	890 (3)	1,2 (0,9)
H(12A)	650 (3)	-61 (3)	916 (3)	0,0 (0,9)
H(12B)	562 (4)	-107 (4)	896 (3)	0,0 (0,9)
H(14)	765 (3)	-33 (3)	825 (3)	0,0 (0,7)
H(15A)	824 (3)	-68 (3)	718 (3)	1,4 (0,8)
H(15B)	728 (3)	-115 (3)	689 (2)	0,5 (0,7)
H(16)	713 (3)	-236 (3)	751 (2)	0,5 (0,7)
H(18C)*	564 (4)	-106 (4)	722 (3)	2,0 (1,0)
H(18D)*	580 (4)	-181 (4)	724 (3)	1,3 (1,0)
H(18E)	524 (5)	-186 (5)	770 (4)	1,1 (1,5)
H(19A)	682 (4)	222 (4)	712 (3)	2,0 (1,1)
H(19B)	667 (5)	129 (6)	700 (4)	4,1 (1,7)
H(19E)	622 (3)	154 (3)	747 (3)	0,5 (0,8)

Tableau 1 (suite)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	B_{eq}/B (Å^2)
H1(21)*	569 (5)	-306 (5)	961 (4)	5,6 (1,7)
H2(21)*	495 (5)	-255 (5)	901 (4)	3,7 (1,4)
H1(23)	811 (5)	-282 (5)	937 (4)	6,1 (1,6)
H2(23)	731 (4)	-276 (4)	981 (4)	1,6 (1,2)
H3(23)*	703 (5)	-312 (5)	905 (4)	3,4 (1,3)
H1(24)	850 (3)	-65 (4)	955 (3)	1,7 (0,8)
H2(24)	817 (4)	-124 (4)	1013 (4)	2,3 (1,3)
H3(24)*	884 (5)	-112 (5)	963 (4)	3,8 (1,6)
H(O11)	528 (4)	5 (4)	810 (3)	0,5 (1,1)
H(O21)*	432 (4)	-378 (4)	891 (4)	0,0 (1,3)

Introduction

L'acétonide de triamcinolone manifeste, chez l'animal, des propriétés glucocorticoïdes. Ce stéroïde comportant en 16 α ,17 α un cycle *E* dioxolane, il était intéressant de préciser sa structure moléculaire. Un composé $\Delta 4$, de structure analogue et possédant en 17 β une chaîne COCH₂Br, a été étudié par Krakower, Keeler & Gougoutas (1971).

Un cristal de géométrie approximativement sphérique (~0,5 mm de diamètre) et présentant de belles faces en forme de losange, a été utilisé pour collecter l'ensemble des réflexions. Les mesures ont été effectuées sur un diffractomètre automatique Philips PW 1100 en utilisant la radiation Mo *K* α . Seules les intensités des réflexions ont été mesurées, le fond continu résultant d'une série unique de mesures effectuées en fonction de l'angle θ .

La structure a été déterminée sans difficulté à l'aide du programme *MULTAN* (Main, Lessinger, Woolfson, Germain & Declercq, 1977).

L'affinement par moindres carrés, des paramètres de position et d'agitation thermique des atomes non hydrogène, s'est effectué normalement, et conduit à une valeur $R = 0,073$. A ce stade, une série différence a été calculée en vue de positionner les atomes d'hydrogène. Quatre pics répartis en deux couples, très nettement plus forts que ceux dus aux atomes d'hydrogène et en position spéciale sur l'axe A_3 , ont été relevés. Les cristaux ayant été obtenus par évaporation lente d'une solution contenant un mélange méthanol-acétone-éther éthylique, seule la molécule de méthanol permet d'expliquer les pics observés et surtout les liaisons hydrogène échangées avec les molécules de stéroïde (voir *Discussion*). La molécule de méthanol n'ayant pas de symétrie ternaire, il faut considérer que les deux molécules de solvant sont partiellement désordonnées. 22 pics ont été attribués à des atomes d'hydrogène, les neuf atomes H manquant ont été placés théoriquement. Tous ont été affinés. Les valeurs finales R et R_w sont respectivement de 0,040 et 0,042. † Les paramètres

† Les listes des facteurs de structure et des facteurs d'agitation thermique anisotrope ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 34606: 14 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.

atomiques sont rassemblés dans le Tableau 1. Le lecteur trouvera des détails sur la méthodologie employée dans l'article de Deletré, Mornon & Lopicard (1979).

Discussion

L'ensemble des Fig. 1 indique la numérotation des atomes et les valeurs numériques caractérisant la géométrie moléculaire. Les longueurs de liaison, angles de valence et angles de torsion sont conformes à ce qui pouvait être attendu. L'angle de torsion C(13)—C(17)—C(20)—O(20) possède une valeur classique pour un

corticostéroïde soit 98°. La liaison C(20)—O(20) éclipse la liaison C(21)—O(21) avec un angle de -4°. Le cycle *E* influence donc peu la conformation de la chaîne latérale. Ceci est en accord avec les caractéristiques géométriques observées par Krakower *et al.* (1971). Les vues de la molécule en projection dans le repère *D* (Bally, Lopicard & Surcouf, 1977) sont présentées sur la Fig. 2. La molécule est relativement courbée vers la face α .

L'ensemble des Fig. 3 montre l'organisation cristalline. La structure peut être décrite comme un assemblage de colonnes infinies, parallèles à l'axe *c_h*, centrées sur les axes hélicoïdaux 3₁. Entre les colonnes sont ménagés des canaux où viennent se placer les molécules de solvant (Fig. 3*a,b*). Dans la maille, les axes 3₁ se situent aux noeuds d'un réseau hexagonal plan (Fig. 3*c*). Les canaux sont alors répartis sur deux sites *A* et *B* non équivalents car seuls les 'canaux *A*' sont occupés par deux molécules de méthanol, les 'canaux *B*' sont entièrement vides.

La Fig. 3(*d*) met en évidence les trois 'feuilletts' perpendiculaires à l'axe *c_h*, équivalents par les translations du réseau *R*. Pour un feuillet donné deux canaux *A* sur trois sont occupés par du méthanol désordonné.

Une telle organisation moléculaire en canaux occupés par des molécules de solvant désordonnées, a été observée par Candeloro De Sanctis, Coiro, Giglio, Paggiuca, Pavel & Quagliata (1978) pour le complexe 3:2:1 acide désoxycholique-éthanol-eau.

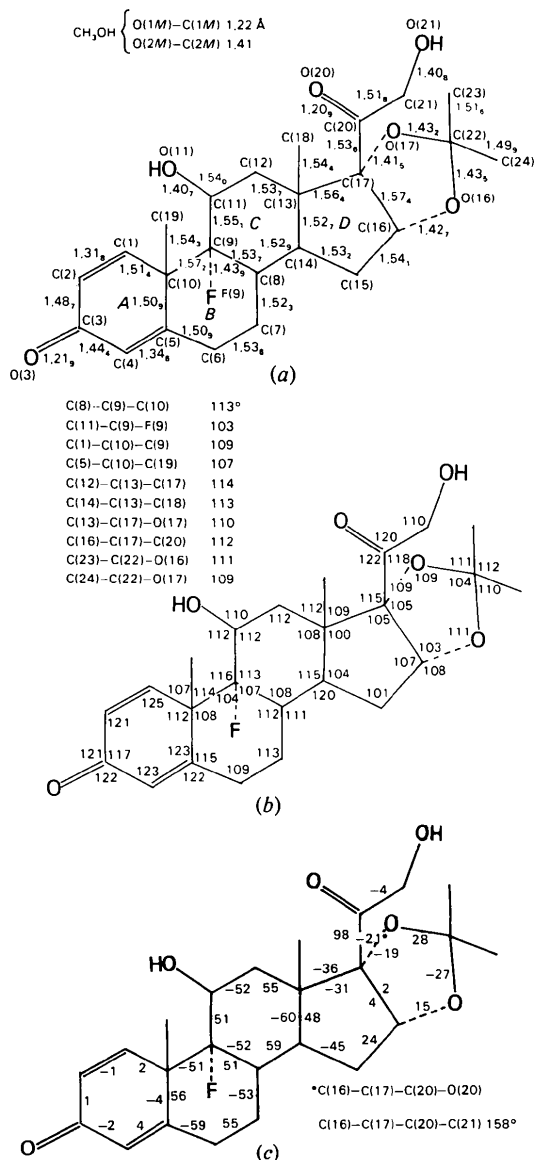


Fig. 1. (a) Longueurs de liaisons (Å), $\sigma = 0,007$ Å. (b) Angles de valence (°), $\sigma = 0,8^\circ$. (c) Angles de torsion (°), $\sigma = 0,8^\circ$.

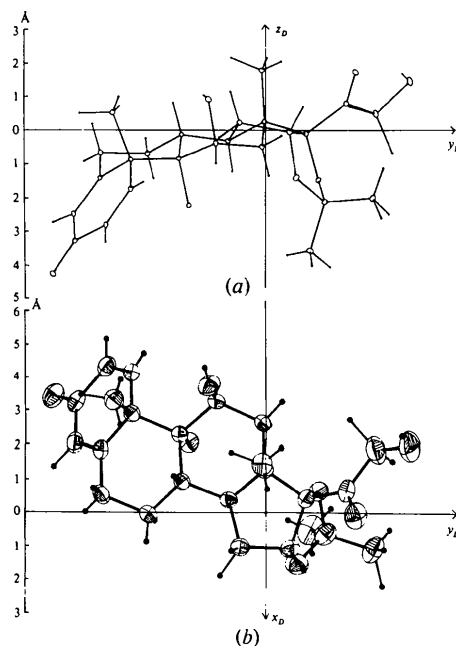


Fig. 2. Projections dans le repère *D*, obtenues par le programme ORTEP (Johnson, 1965), (a) parallèlement à l'axe *Ox*, (b) parallèlement à l'axe *Oz*. Les ellipsoïdes d'agitation thermique sont à 50% de probabilité.

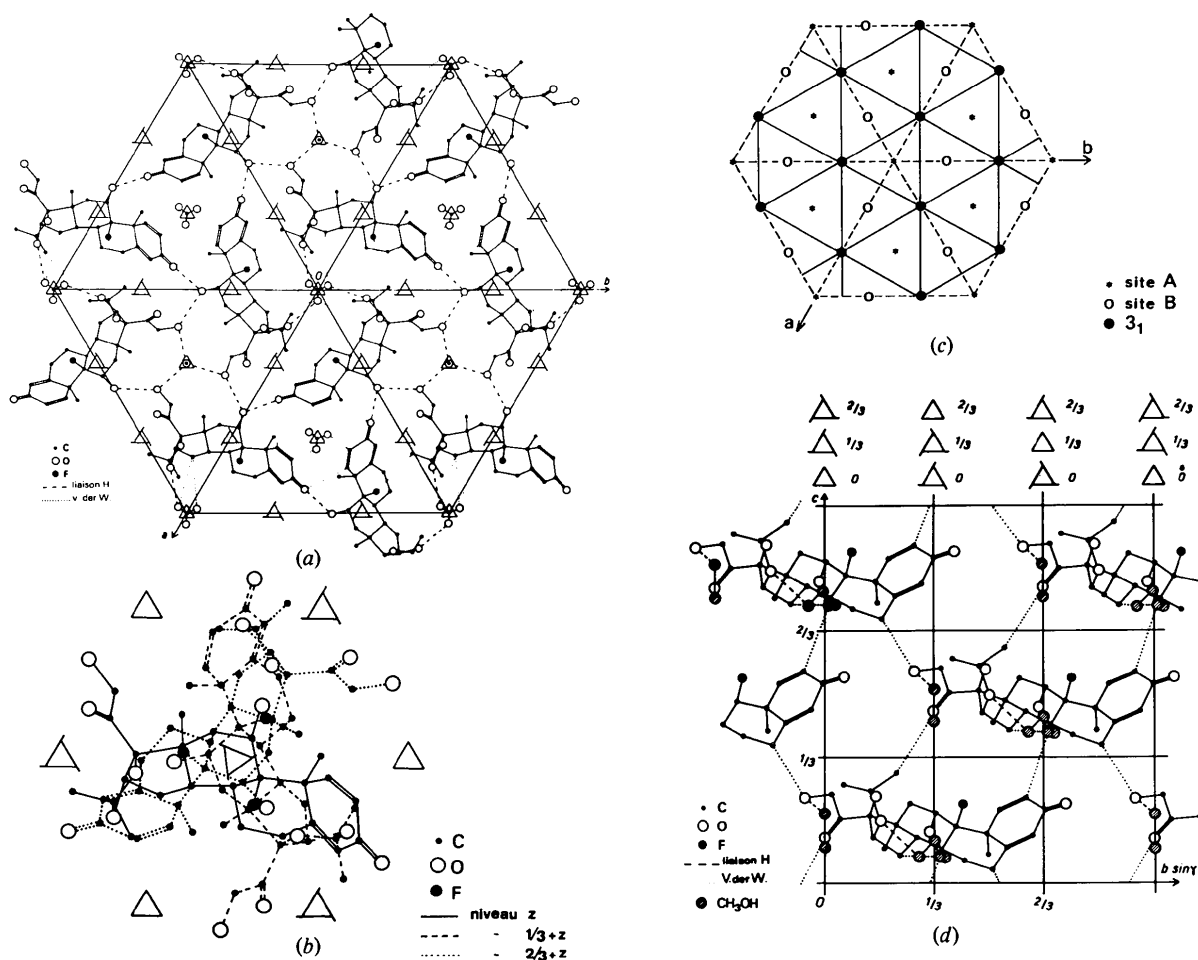


Fig. 3. Organisation cristalline. (a) Projection selon l'axe c_3 , des molécules équivalentes par l'axe ternaire simple. (b) Détail d'une 'colonne' centrée sur un axe hélicoïdal 3_1 . (c) Répartition des sites A et B. (d) Projection selon l'axe a_3 , des molécules équivalentes par les translations du réseau R.

Tableau 2. Liaisons hydrogène

Distances O...O, $\sigma = 0,01$ Å. Distances O...H, $\sigma = 0,04$ Å. Angles, $\sigma = 5^\circ$.

O(3)...O(11)	O(3)...O(11)	2,83 Å	C(3)=O(3)...O(11)	127°	O(3)...O(11)-C(11)	96°
(x,y,z) (1-y, x-y, z)	O(3)...H(O11)	2,34	C(3)=O(3)...H(O11)	123	O(3)...H(O11)-O(11)	145
O(11)...O(21)	O(11)...O(21)	3,34	C(11)-O(11)...O(21)	101	O(11)...O(21)-C(21)	127
(x,y,z) (-y, x-y-1, z)						
O(21)...O(2M)	O(21)...O(2M)	2,82	C(21)-O(21)...O(2M)	96	O(21)...O(2M)-C(2M)	108
(x,y,z) ($\frac{1}{3} + y - x, -\frac{1}{3} - x, \frac{1}{3} + z$)	H(O21)...O(2M)	2,38	O(21)-H(O21)...O(2M)	174	H(O21)...O(2M)-C(2M)	108
O(16)...O(1M)	O(16)...O(1M)	3,12	C(16)-O(16)...O(1M)	104	O(16)...O(1M)-C(1M)	95
(x,y,z) (1-y, x-y-1, z)			C(22)-O(16)...O(1M)	144		

Dans le Tableau 2 sont indiquées les caractéristiques des différentes liaisons hydrogène. La liaison O(3)...O(11) est forte et sans ambiguïté. Par contre, l'oxygène O(2M) étant sur l'axe A_3 , H(O2M) est désordonné sur trois positions; par suite, l'hydrogène de la liaison O(21)...O(2M) peut appartenir à l'un ou l'autre des deux atomes. Il en résulte une possibilité d'engagement de H(O21) dans une liaison plus faible O(21)...O(11) et donc un désordre de H(O21) sur deux positions (Fig. 4).

D'autre part, il existe une liaison hydrogène faible O(1M)...O(16), l'hydrogène appartenant à O(1M); ce dernier est en fait désordonné sur trois positions, car seul l'atome de carbone est situé sur A_3 . On observe un raccourcissement de la liaison C(1M)-O(1M) certainement dû au fait que deux atomes d'hydrogène du groupement CH₂ se superposent à O(1M).

En résumé, chaque molécule d'acétonide de triamcinolone échange des liaisons hydrogène, toutes 'intra-feuillet', d'une part, avec deux autres molécules

Tableau 3. *Contacts de van der Waals de type X...H, avec X = O, F*

Distances X...H, $\bar{\sigma} = 0,04 \text{ \AA}$. Angles, $\bar{\sigma} = 5^\circ$.						
O(3)...H(1) (x,y,z) (1-y, x-y, z)	O(3)...H(1)	2,64 Å	C(3)=O(3)...H(1)	98°	O(3)...H(1)-C(1)	157°
O(20)...H2(24) (x,y,z) ($\frac{1}{3}-y, -\frac{1}{3}+x-y, -\frac{1}{3}+z$)	O(20)...H2(24)	2,63	C(20)=O(20)...H2(24)	138	O(20)...H2(24)-C(24)	147
O(20)...H2(23) (x,y,z) ($\frac{1}{3}-y, -\frac{1}{3}+x-y, -\frac{1}{3}+z$)	O(20)...H2(23)	2,75	C(20)=O(20)...H2(23)	137	O(20)...H2(23)-C(23)	149
O(21)...H(6B) (x,y,z) ($x-\frac{1}{3}, y-\frac{2}{3}, \frac{1}{3}+z$)	O(21)...H(6B)	2,74	C(21)-O(21)...H(6B)	107	O(21)...H(6B)-C(6)	136
F(9)...H1(23) (x,y,z) (2+y-x, 1-x, z)	F(9)...H1(23)	2,44	C(9)-F(9)...H1(23)	152	F(9)...H1(23)-C(23)	148
O(1M)...H(2) (x,y,z) ($\frac{1}{3}-y, x-y-\frac{1}{3}, z-\frac{1}{3}$)	O(1M)...H(2)	2,77	C(1M)-O(1M)...H(2)	137	O(1M)...H(2)-C(2)	165
O(1M)...H(15A) (x,y,z) (2+y-x, 1-x, z)	O(1M)...H(15A)	2,43	C(1M)-O(1M)...H(15A)	104	O(1M)...H(15A)-C(15)	142
O(1M)...H(15A) (x,y,z) (x,y,z)	O(1M)...H(15A)	2,45	C(1M)-O(1M)...H(15A)	103	O(1M)...H(15A)-C(15)	151
O(2M)...H2(21) (x,y,z) ($-\frac{1}{3}-y, x-y-\frac{2}{3}, z-\frac{1}{3}$)	O(2M)...H2(21)	2,66	C(2M)-O(2M)...H2(21)	110	O(2M)...H2(21)-C(21)	162

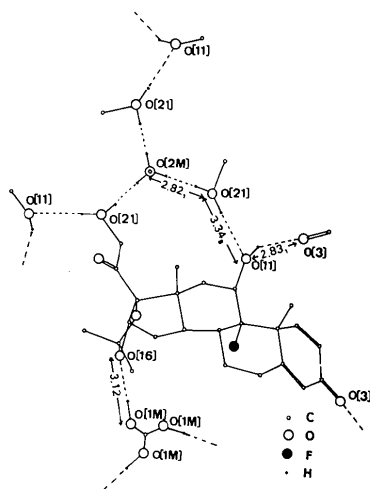


Fig. 4. Détail des liaisons hydrogène échangées entre une molécule de stéroïde et les molécules environnantes.

de stéroïde, d'autre part, avec deux molécules de méthanol. L'ensemble des contacts de van der Waals figure dans le Tableau 3. Trois contacts sont particulièrement courts.

A notre connaissance, il s'agirait, sur plusieurs centaines de structures cristallines de stéroïdes publiées,

du premier exemple de cristallisation d'un stéroïde dans le groupe d'espace *R3*.

L'auteur remercie la Société Roussel-Uclaf et en particulier MM J. P. Raynaud, R. Bucourt et L. Nedelec de lui avoir proposé cette étude et fourni un échantillon du présent stéroïde.

Références

- BALLY, R., LEPICARD, G. & SURCOUF, E. (1977). *Acta Cryst.* **B33**, 613-615.
- CANDELORO DE SANCTIS, S., COIRO, V. M., GIGLIO, E., PAGLIUCA, S., PAVEL, N. V. & QUAGLIATA, C. (1978). *Acta Cryst.* **B34**, 1928-1933.
- DELETTRE, J., MORNON, J. P. & LEPICARD, G. (1979). En préparation.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- KRAKOWER, G. W., KEELER, B. T. & GOUGOUTAS, J. Z. (1971). *Tetrahedron Lett.* **4**, 291-294.
- MAIN, P., LESSINGER, L., WOOLFSON, M. M., GERMAIN, G. & DECLERCQ, J. P. (1977). *MULTAN 77. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univ. de York, Angleterre, et Louvain, Belgique.
- SURCOUF, E. (1979). *Acta Cryst.* **B35**, 1925-1928.