

Structure du Chloro-21 Fluoro-9 α Hydroxy-11 β Isopropylidènedioxy-16 α ,17 α Prégnène-4 Dione-3,20

PAR RENÉ CÉOLIN

*Laboratoire de Chimie Minérale, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 2bis boulevard Tonnelé,
37032 Tours, France*

RENÉ JULIEN

Laboratoire de Biochimie, Hôpital Saint-Louis, 40 rue Bichat, 75010 Paris, France

ET NOËL RODIER

*Laboratoire de Chimie Minérale, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, rue J.-B. Clément,
92290 Châtenay-Malabry, France*

(Reçu le 15 juin 1979, accepté le 16 septembre 1980)

Abstract

Crystals of $C_{24}H_{32}ClFO_5$ are orthorhombic, space group $P2_12_12_1$, with $a = 11.869$ (5), $b = 9.995$ (5), $c = 19.45$ (1) Å, $Z = 4$. The structure was solved by direct methods and refined by least-squares procedures to a final R of 0.045 for 1565 independent reflections. The H atoms were located and their positional parameters included in the refinement. The interatomic distances and bond angles are in good agreement with previously published values. Rings B and C have chair conformations. The atoms of ring A are almost positioned in a plane, as are the atoms of ring E . The pentagonal ring D is closely related to the chair type. Cohesion of the crystal is due to a hydrogen bond and van der Waals interactions.

Introduction

Le chloro-21 fluoro-9 α hydroxy-11 β isopropylidènedioxy-16 α ,17 α prégnène-4 dione-3,20, $C_{24}H_{32}ClFO_5$, présente, au niveau de l'hypothalamus, une action freinatrice comparable à celle de la dexaméthasone. Son administration locale ralentit beaucoup plus fortement la biosynthèse du cortisol et de la déhydro-épiandrostérone que celle de la corticostérone. L'étude structurale a été entreprise dans le but de préciser la conformation moléculaire et de permettre ainsi des comparaisons avec d'autres substances présentant le même type d'activité physiologique. Le produit utilisé nous a été fourni gracieusement par les Laboratoires Squibb.

Données expérimentales

L'étude à la chambre de Weissenberg de plusieurs échantillons monocristallins a révélé un réseau de symétrie orthorhombique. Le seul groupe spatial compatible avec les extinctions systématiques est le groupe $P2_12_12_1$. Les dimensions de la maille ont été déterminées avec un diffractomètre automatique Enraf-Nonius CAD-4 fonctionnant avec le rayonnement $Mo K\alpha$ isolé par un monochromateur. En admettant la présence de quatre molécules par maille, la masse volumique calculée est égale à 1.31 Mg m^{-3} .

Les intensités de 2187 réflexions indépendantes appartenant au domaine défini par les relations: $0 \leq \theta \leq 24,5^\circ$; $0 \leq h \leq 13$; $0 \leq k \leq 11$ et $0 \leq l \leq 22$, ont été mesurées à l'aide du diffractomètre effectuant un balayage $\omega/2\theta$. Parmi ces réflexions, 1565 satisfont à l'inégalité $I > 2\sigma(I)$ et sont considérées comme observées. La stabilité du cristal et la régularité du fonctionnement du diffractomètre ont été vérifiées en mesurant périodiquement les intensités des réflexions 332, 135 et 326. L'écart-type relatif moyen sur les facteurs de structure correspondant à ces réflexions est égal à 0,015.

Détermination et affinement de la structure

La structure a été résolue par les méthodes directes à l'aide du programme *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1971) à partir de 200 facteurs de structure normalisés dont les modules sont supérieurs ou égaux à 1,65. 25 atomes ont été identifiés parmi les maximums

de la densité électronique calculée avec les phases proposées par l'une des solutions. Les atomes de carbone et d'oxygène manquants ont été déterminés en calculant à nouveau la densité électronique à l'aide des atomes déjà connus. Une série-différence a ensuite révélé les positions des 32 atomes d'hydrogène de l'unité asymétrique. Les coordonnées atomiques de ces derniers ont seules été soumises à l'affinement. Le facteur d'agitation thermique isotrope attribué à chacun d'eux a été obtenu en ajoutant 1 Å² au facteur de température équivalent de l'atome de carbone ou d'oxygène sur lequel il est fixé. La valeur finale du facteur $R = \frac{\sum |F_o - |F_c||}{\sum F_o}$ est égale à 0,045.* Les calculs relatifs à l'affinement de la structure, aux distances interatomiques et aux angles des liaisons ont été effectués avec le programme XRAY (Stewart, Kruger, Ammon, Dickinson & Hall, 1972). Les angles de torsion ont été calculés avec le programme ORFFE (Busing, Martin & Levy, 1964) et les distances des atomes aux plans moyens de la molécule avec le programme NRC (Ahmed, Hall, Pippy & Huber, 1966).

La numérotation utilisée pour désigner les atomes de carbone et d'oxygène est indiquée sur la Fig. 1. Les atomes d'hydrogène portent les mêmes numéros que les atomes sur lesquels ils sont fixés à l'exception de l'atome d'hydrogène lié à O(2). Afin d'éviter la confusion avec H(2) et H'(2), l'indice (O2) a été attribué à ce dernier. Les coordonnées atomiques

* Les listes des facteurs de structure et des paramètres thermiques anisotropes ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 35559: 12 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.

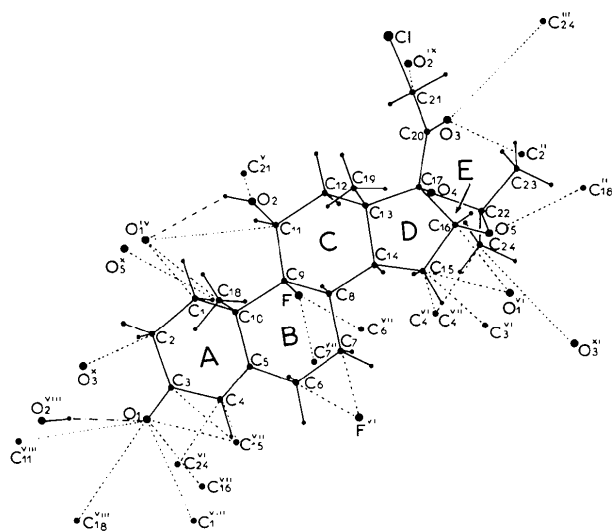


Fig. 1. Numérotation des atomes et représentation des liaisons intermoléculaires. - - - - liaison hydrogène; liaison de van der Waals.

Tableau 1. Coordonnées atomiques relatives, facteurs de température équivalents et écarts-type

$$B_{eq} = \frac{8}{3} \pi^2 \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

	x	y	z	B _{eq} (Å ²)
C(1)	0,6278 (5)	0,7367 (6)	0,0666 (3)	3,4 (3)
C(2)	0,5433 (5)	0,7416 (7)	0,0084 (3)	3,8 (3)
C(3)	0,4268 (5)	0,7144 (6)	0,0342 (3)	3,4 (3)
C(4)	0,4001 (5)	0,7692 (6)	0,1020 (3)	3,3 (3)
C(5)	0,4755 (5)	0,8312 (6)	0,1425 (3)	3,0 (2)
C(6)	0,4381 (5)	0,9069 (6)	0,2054 (3)	4,0 (4)
C(7)	0,5124 (5)	0,8815 (6)	0,2675 (3)	3,9 (3)
C(8)	0,6392 (5)	0,8923 (6)	0,2511 (3)	3,0 (3)
C(9)	0,6701 (4)	0,8044 (5)	0,1893 (3)	2,5 (2)
C(10)	0,5996 (4)	0,8391 (6)	0,1240 (3)	2,8 (2)
C(11)	0,7988 (5)	0,7874 (6)	0,1765 (3)	3,6 (3)
C(12)	0,8647 (5)	0,7589 (6)	0,2436 (3)	3,4 (3)
C(13)	0,8376 (5)	0,8596 (6)	0,3006 (3)	3,1 (3)
C(14)	0,7094 (5)	0,8518 (6)	0,3130 (3)	2,8 (2)
C(15)	0,6935 (5)	0,9325 (6)	0,3802 (3)	3,4 (3)
C(16)	0,7956 (5)	0,8904 (6)	0,4234 (3)	3,7 (3)
C(17)	0,8812 (5)	0,8233 (6)	0,3737 (3)	3,1 (3)
C(18)	0,6214 (6)	0,9849 (6)	0,0977 (3)	3,9 (3)
C(19)	0,8776 (6)	1,0012 (6)	0,2837 (3)	4,2 (3)
C(20)	1,0035 (5)	0,8648 (7)	0,3866 (3)	4,1 (3)
C(21)	1,0920 (5)	0,7614 (8)	0,3661 (4)	5,5 (4)
C(22)	0,8264 (5)	0,6684 (7)	0,4563 (3)	4,0 (4)
C(23)	0,9226 (6)	0,6536 (7)	0,5070 (3)	4,9 (4)
C(24)	0,7489 (6)	0,5483 (7)	0,4566 (4)	5,6 (4)
Cl	1,2120 (2)	0,8406 (3)	0,3319 (1)	9,6 (2)
F	0,6357 (3)	0,6731 (3)	0,2078 (1)	3,3 (1)
O(1)	0,3561 (4)	0,6505 (5)	0,0010 (2)	4,7 (2)
O(2)	0,8470 (3)	0,9015 (4)	0,1438 (2)	4,4 (2)
O(3)	1,0289 (4)	0,9712 (5)	0,4118 (2)	5,6 (3)
O(4)	0,8692 (3)	0,6834 (4)	0,3872 (2)	3,7 (2)
O(5)	0,7633 (4)	0,7853 (4)	0,4697 (2)	4,9 (2)
H(1)	0,623 (4)	0,643 (5)	0,089 (3)	
H'(1)	0,708 (5)	0,749 (6)	0,051 (3)	
H(2)	0,541 (5)	0,812 (6)	-0,011 (3)	
H'(2)	0,567 (4)	0,686 (6)	-0,030 (3)	
H(4)	0,322 (4)	0,768 (5)	0,116 (3)	
H(6)	0,447 (5)	1,014 (6)	0,197 (3)	
H'(6)	0,348 (5)	0,885 (6)	0,217 (3)	
H(7)	0,489 (5)	0,937 (6)	0,308 (3)	
H'(7)	0,504 (5)	0,800 (6)	0,279 (2)	
H(8)	0,656 (4)	0,994 (5)	0,241 (3)	
H(11)	0,806 (4)	0,704 (5)	0,148 (3)	
H(12)	0,847 (5)	0,663 (6)	0,262 (3)	
H'(12)	0,951 (4)	0,765 (5)	0,232 (3)	
H(14)	0,692 (4)	0,754 (5)	0,324 (2)	
H(15)	0,689 (4)	1,041 (5)	0,369 (3)	
H'(15)	0,625 (4)	0,910 (5)	0,404 (3)	
H(16)	0,820 (5)	0,959 (6)	0,444 (3)	
H(18)	0,684 (5)	1,008 (6)	0,077 (3)	
H'(18)	0,557 (5)	1,012 (6)	0,066 (3)	
H''(18)	0,613 (5)	1,048 (6)	0,138 (3)	
H(19)	0,876 (5)	1,068 (6)	0,326 (3)	
H'(19)	0,833 (5)	1,036 (6)	0,246 (3)	
H''(19)	0,951 (5)	1,001 (6)	0,267 (3)	
H(21)	1,130 (5)	0,719 (6)	0,410 (3)	
H'(21)	1,066 (5)	0,688 (6)	0,333 (3)	
H(23)	0,959 (6)	0,579 (6)	0,494 (3)	
H'(23)	0,977 (6)	0,730 (6)	0,505 (3)	
H''(23)	0,886 (5)	0,632 (6)	0,556 (3)	
H(24)	0,686 (6)	0,557 (7)	0,430 (3)	
H'(24)	0,791 (6)	0,471 (7)	0,431 (3)	
H''(24)	0,714 (5)	0,521 (7)	0,506 (3)	
H(O2)	0,856 (5)	0,904 (6)	0,107 (3)	

Tableau 2. Distances interatomiques (Å) et écarts-type

C(1)—C(2)	1,514 (8)	C(12)—C(13)	1,531 (8)
C(1)—C(10)	1,551 (8)	C(13)—C(14)	1,543 (8)
C(2)—C(3)	1,495 (9)	C(13)—C(17)	1,557 (8)
C(3)—C(4)	1,463 (8)	C(13)—C(19)	1,529 (8)
C(3)—O(1)	1,237 (7)	C(14)—C(15)	1,546 (7)
C(4)—C(5)	1,344 (8)	C(15)—C(16)	1,533 (8)
C(5)—C(6)	1,504 (8)	C(16)—C(17)	1,554 (8)
C(5)—C(10)	1,519 (7)	C(16)—O(5)	1,436 (7)
C(6)—C(7)	1,518 (8)	C(17)—C(20)	1,529 (8)
C(7)—C(8)	1,542 (8)	C(17)—O(4)	1,429 (7)
C(8)—C(9)	1,533 (7)	C(20)—C(21)	1,527 (10)
C(8)—C(14)	1,520 (7)	C(20)—O(3)	1,209 (8)
C(9)—C(10)	1,559 (7)	C(21)—Cl	1,760 (7)
C(9)—C(11)	1,557 (8)	C(22)—C(23)	1,516 (9)
C(9)—F	1,421 (6)	C(22)—C(24)	1,513 (10)
C(10)—C(18)	1,566 (8)	C(22)—O(4)	1,445 (7)
C(11)—C(12)	1,548 (8)	C(22)—O(5)	1,412 (8)
C(11)—O(2)	1,426 (7)		
C(1)—H(1)	1,04 (5)	C(16)—H(16)	0,84 (6)
C(1)—H'(1)	1,00 (5)	C(18)—H(18)	0,88 (6)
C(2)—H(2)	0,80 (6)	C(18)—H'(18)	1,02 (6)
C(2)—H'(2)	0,97 (5)	C(18)—H''(18)	1,00 (6)
C(4)—H(4)	0,97 (5)	C(19)—H(19)	1,06 (6)
C(6)—H(6)	1,09 (6)	C(19)—H'(19)	0,98 (6)
C(6)—H'(6)	1,11 (6)	C(19)—H''(19)	0,93 (6)
C(7)—H(7)	1,01 (5)	C(21)—H(21)	1,06 (6)
C(7)—H'(7)	0,85 (6)	C(21)—H'(21)	1,03 (6)
C(8)—H(8)	1,05 (5)	C(23)—H(23)	0,90 (6)
C(11)—H(11)	1,01 (5)	C(23)—H'(23)	1,01 (7)
C(12)—H(12)	1,05 (6)	C(23)—H''(23)	1,07 (6)
C(12)—H'(12)	1,04 (5)	C(24)—H(24)	0,91 (7)
C(14)—H(14)	1,03 (5)	C(24)—H'(24)	1,04 (7)
C(15)—H(15)	1,11 (5)	C(24)—H''(24)	1,08 (6)
C(15)—H'(15)	0,96 (5)	O(2)—H(O2)	0,72 (5)

Tableau 3. Angles des liaisons (°) et écarts-type

C(2)—C(1)—C(10)	111,9 (5)	C(12)—C(13)—C(14)	106,7 (4)
C(1)—C(2)—C(3)	110,9 (5)	C(12)—C(13)—C(17)	116,1 (5)
C(2)—C(3)—O(1)	123,2 (5)	C(12)—C(13)—C(19)	112,8 (5)
C(4)—C(3)—O(1)	121,1 (5)	C(14)—C(13)—C(17)	99,9 (4)
C(2)—C(3)—C(4)	115,7 (5)	C(14)—C(13)—C(19)	112,7 (5)
C(3)—C(4)—C(5)	123,9 (5)	C(17)—C(13)—C(19)	107,9 (4)
C(4)—C(5)—C(6)	120,8 (5)	C(8)—C(14)—C(13)	113,8 (4)
C(4)—C(5)—C(10)	122,0 (5)	C(8)—C(14)—C(15)	117,7 (5)
C(6)—C(5)—C(10)	116,9 (5)	C(13)—C(14)—C(15)	103,1 (4)
C(5)—C(6)—C(7)	113,1 (5)	C(14)—C(15)—C(16)	102,9 (5)
C(6)—C(7)—C(8)	112,9 (4)	C(15)—C(16)—C(17)	107,1 (4)
C(7)—C(8)—C(9)	110,8 (4)	C(15)—C(16)—O(5)	109,4 (5)
C(7)—C(8)—C(14)	110,6 (4)	C(13)—C(17)—C(16)	104,5 (4)
C(9)—C(8)—C(14)	109,8 (4)	C(13)—C(17)—C(20)	113,7 (4)
C(8)—C(9)—C(10)	112,5 (4)	C(13)—C(17)—O(4)	111,2 (4)
C(8)—C(9)—C(11)	115,0 (4)	C(16)—C(17)—C(20)	113,7 (5)
C(8)—C(9)—F	105,2 (4)	C(16)—C(17)—O(4)	104,1 (4)
C(10)—C(9)—C(11)	114,8 (4)	C(20)—C(17)—O(4)	109,3 (5)
F—C(9)—C(11)	104,9 (4)	C(17)—C(20)—C(21)	115,3 (5)
F—C(9)—C(10)	102,8 (4)	C(17)—C(20)—O(3)	122,8 (5)
C(1)—C(10)—C(5)	110,3 (4)	O(3)—C(20)—C(21)	122,0 (5)
C(1)—C(10)—C(9)	108,9 (4)	C(20)—C(21)—Cl	110,6 (5)
C(1)—C(10)—C(18)	110,1 (4)	C(23)—C(22)—C(24)	112,2 (5)
C(5)—C(10)—C(9)	108,4 (4)	O(4)—C(22)—C(23)	110,5 (5)
C(5)—C(10)—C(18)	106,6 (5)	O(5)—C(22)—C(23)	111,1 (5)
C(9)—C(10)—C(18)	112,6 (4)	C(24)—C(22)—O(4)	107,5 (5)
C(9)—C(11)—O(2)	112,3 (5)	C(24)—C(22)—O(5)	109,5 (5)
C(9)—C(11)—C(12)	112,4 (4)	O(4)—C(22)—O(5)	105,8 (4)
O(2)—C(11)—C(12)	108,7 (5)	C(17)—O(4)—C(22)	107,9 (4)
C(11)—C(12)—C(13)	112,5 (5)	C(16)—O(5)—C(22)	110,4 (4)

relatives sont rassemblées dans le Tableau 1, les principales distances interatomiques dans le Tableau 2 et les angles que font entre elles les liaisons réalisées par un même atome dans le Tableau 3.

Discussion

Dans les quatre cycles *A*, *B*, *C* et *D* (Fig. 1), les distances interatomiques et les angles des liaisons ont, dans l'ensemble, des valeurs comparables à celles trouvées pour leurs homologues dans d'autres stéroïdes et, en particulier, dans le dihydroxy-17 α ,21 prégène-4 dione-3,20 ou 'Substance S de Reichstein' par Dupont, Dideberg & Campsteyn (1973). Les liaisons Csp^3-Csp^3 ont pour longueurs extrêmes 1,513 et 1,566 Å et admettent pour longueur moyenne 1,538 Å. On compte cinq liaisons Csp^2-Csp^3 qui vont de 1,495 à 1,529 Å (moyenne: 1,515 Å). La liaison C(3)—C(4) [1,463 (8) Å] est du type Csp^2-Csp^2 et la distance C(4)—C(5) [1,344 (8) Å] confirme la présence d'une

Tableau 4. Equations des plans moyens et distances (Å) de quelques atomes aux plans moyens et écarts-type

Plan P(1) défini par C(3), C(4), C(5) et C(10)			
$-2,0901x + 8,8256y - 8,4612z = 5,1131$			
C(3)	0,011 (6)	C(5)	0,023 (6)
C(4)	-0,024 (6)	C(10)	-0,010 (6)
C(1)	-0,487 (6)	C(2)	0,225 (7)
Plan P(2) défini par C(5), C(7), C(8) et C(10)			
$-1,2320x + 9,7641y - 3,6373z = 7,0068$			
C(5)	0,004 (6)	C(8)	0,004 (6)
C(7)	-0,004 (6)	C(10)	-0,004 (6)
C(6)	0,561 (6)	C(9)	-0,667 (5)
Plan P(3) défini par C(9), C(11), C(13) et C(14)			
$-0,1056x + 9,7041y - 4,6585z = 6,7928$			
C(9)	0,060 (5)	O(2)	1,196 (4)
C(11)	-0,058 (6)	F	-1,297 (3)
C(13)	0,059 (6)	C(2)	0,307 (7)
C(14)	-0,060 (6)	C(5)	0,558 (6)
C(8)	0,628 (6)	C(10)	0,708 (6)
C(12)	-0,655 (6)	C(15)	0,411 (6)
C(16)	-0,209 (6)	C(17)	-0,638 (6)
C(19)	1,508 (6)	C(22)	-2,520 (6)
Plan P(4) défini par C(13), C(14) et C(16)			
$-0,8641x + 9,8661y - 2,7757z = 6,9214$			
C(3)	-0,337 (6)	C(10)	0,494 (6)
C(5)	0,472 (6)	C(15)	0,623 (6)
C(9)	-0,090 (5)	C(17)	-0,598 (6)
C(11)	1,409 (6)	C(19)	-0,330 (6)
C(20)	-0,330 (6)	C(22)	-2,309 (7)
Plan P(5) défini par C(16), C(17) et C(22)			
$8,9409x - 2,9335y + 11,4469z = 14,5732$			
O(4)	-0,364 (4)	C(14)	-2,148 (5)
O(5)	-0,068 (4)	C(20)	1,361 (6)
C(13)	-1,121 (5)	C(21)	1,615 (7)
C(23)	1,397 (7)	C(24)	-1,042 (7)
Cl	2,529 (3)		
Angles (°) entre les plans moyens et écarts-type			
P(1), P(2)	15,8 (7)	P(2), P(3)	6,2 (7)
P(3), P(4)	6,7 (6)	P(4), P(5)	81,3 (5)

liaison éthylénique entre ces deux atomes. La molécule contient deux sortes de liaisons C—O. Cinq ont des longueurs comprises entre 1,412 et 1,445 Å. Les deux autres, C(3)—O(1) et C(20)—O(3), mesurent respectivement 1,237 (7) et 1,209 (8) Å.

Le Tableau 4 montre, comme on pouvait le prévoir, que la partie du cycle *A* formée par C(3), C(4), C(5) et C(10) est plane. C(1) et C(2) sont situés de part et d'autre et à des distances inégales de ce plan. Les cycles *B* et *C* présentent la configuration 'chaise'. En effet, C(6) et C(9) sont aussi de part et d'autre et à peu près à la même distance du plan moyen défini par C(5), C(10), C(7) et C(8); il en est de même pour C(8) et C(12) par rapport au plan moyen défini par C(9), C(11), C(13) et C(14). Le cycle pentagonal *D* s'apparente au type 'chaise': le plan C(13)C(14)C(16) a l'atome C(15) d'un côté et l'atome C(17) de l'autre côté sensiblement à la même distance. Dans le cycle *E*, O(4) et O(5) sont du même côté du plan C(16)C(17)C(22); O(4) en est distant de 0,35 Å et O(5) de 0,08 Å seulement.

La cohésion de la structure fait intervenir la liaison hydrogène O(2)—H(O2)···O(1^{iv}) et des interactions de van der Waals. Les plus importantes de ces dernières sont rassemblées dans le Tableau 5. Les atomes entre lesquelles elles s'établissent sont distants de moins de 3,7 Å. Celles qui font intervenir des atomes d'hydrogène n'ont pas été retenues. Si l'on admet pour rayons de van der Waals les valeurs suivantes, extraites d'un mémoire de Bondi (1964), $r(\text{C}_{\text{allphatique}}) = 1,70 \text{ Å}$, $r(\text{F}) = 1,40 \text{ Å}$, $r(\text{O}=\text{O}) = 1,50 \text{ Å}$ et $r(\text{O}=\text{C}) = 1,52 \text{ Å}$, on

Tableau 5. Interactions intermoléculaires

Liaison hydrogène*			
O(2)—O(1 ^{iv}) } O(1)—O(2 ^{viii}) }	2,867 (5) Å	O(2)—H(O2)···O(1 ^{iv})	162 (6) ^o
Principales interactions de van der Waals (Å) et écarts-type*			
C(1)—O(1 ^{iv}) } O(1)—C(1 ^{viii}) }	3,216 (7)	C(15)—O(1 ^{vi}) } O(1)—C(15 ^{vii}) }	3,229 (7)
C(4)—C(24 ^{vi}) } C(24)—C(4 ^{vii}) }	3,493 (9)	C(16)—O(1 ^{vi}) } O(1)—C(16 ^{vii}) }	3,487 (7)
C(6)—F ^{vi} } F—C(6 ^{vii}) }	3,271 (7)	C(18)—O(1 ^{iv}) } O(1)—C(18 ^{viii}) }	3,643 (8)
C(7)—F ^{vi} } F—C(7 ^{vii}) }	3,436 (7)	O(2)—C(21 ^v) } C(21)—O(2 ^{ix}) }	3,674 (9)
C(11)—O(1 ^{iv}) } O(1)—C(11 ^{viii}) }	3,573 (7)	O(3)—C(2 ⁱⁱ) } C(2)—O(3 ^x) }	3,536 (8)
C(15)—C(3 ^{vi}) } C(3)—C(15 ^{vii}) }	3,571 (8)	O(3)—C(24 ⁱⁱⁱ) } C(24)—O(3 ^{xi}) }	3,662 (9)
C(15)—C(4 ^{vi}) } C(4)—C(15 ^{vii}) }	3,561 (9)	O(5)—C(18 ⁱⁱ) } C(18)—O(5 ^x) }	3,653 (7)
Code de symétrie			
(i) 1 + x, y, z	(vii) 1 - x, -½ + y, ½ - z		
(ii) ½ - x, 2 - y, ½ + z	(viii) -½ + x, ½ - y, -z		
(iii) ½ + x, ½ - y, 1 - z	(ix) 2 - x, -½ + y, ½ - z		
(iv) ½ + x, ½ - y, -z	(x) ½ - x, 2 - y, -½ + z		
(v) 2 - x, ½ + y, ½ - z	(xi) -½ + x, ½ - y, 1 - z		
(vi) 1 - x, ½ + y, ½ - z			

* Afin de faciliter l'interprétation de la Fig. 1, toutes les distances ont été indiquées deux fois.

Tableau 6. Angles de torsion (°) et écarts-type

Les valeurs de la colonne (I) correspondent au produit étudié, celles de la colonne (II) à la 11-désoxycorticostérone.

Cycle <i>A</i>	(I)	(II)	Cycle <i>B</i>	(I)	(II)
C(1)—C(2)	-58,4 (7)	-52,2	C(5)—C(6)	-48,6 (7)	-54,5
C(2)—C(3)	36,9 (7)	33,1	C(6)—C(7)	47,4 (7)	57,0
C(3)—C(4)	-5,2 (9)	-6,8	C(7)—C(8)	-52,1 (7)	-56,6
C(4)—C(5)	-5,7 (9)	-2,9	C(8)—C(9)	56,6 (6)	52,8
C(5)—C(10)	-15,5 (7)	-14,5	C(9)—C(10)	-54,5 (6)	-46,9
C(10)—C(1)	47,0 (6)	42,0	C(10)—C(5)	50,8 (6)	48,1
Cycle <i>C</i>			Cycle <i>D</i>		
C(8)—C(9)	-46,5 (6)	-54,6	C(13)—C(14)	47,4 (5)	44,5
C(9)—C(11)	44,7 (7)	52,4	C(14)—C(15)	-39,7 (5)	-33,7
C(11)—C(12)	-50,9 (7)	-52,5	C(15)—C(16)	16,0 (6)	8,5
C(12)—C(13)	57,9 (6)	54,0	C(16)—C(17)	13,2 (6)	19,2
C(13)—C(14)	-62,8 (6)	-61,2	C(17)—C(13)	-36,8 (5)	-38,8
C(14)—C(8)	57,2 (6)	61,4			
Cycle <i>E</i>					
C(16)—C(17)	12,4 (5)				
C(17)—O(4)	-24,8 (5)				
O(4)—C(22)	28,3 (6)				
C(22)—O(5)	-19,9 (6)				
O(5)—C(16)	4,7 (6)				

observe que la plupart des distances citées dans le Tableau 5 ne sont pas très différentes de la somme des rayons de van der Waals des deux atomes concernés. L'atome de chlore présente une agitation thermique très importante [$B_{\text{eq}} = 9,6 (2) \text{ Å}^2$] qui s'explique par sa position à l'extrémité de la chaîne C(=O)CH₂Cl et par le fait que les atomes 'lourds' des molécules voisines en sont tous relativement éloignés. Le plus proche de ceux-ci est C(6ⁱ). La distance Cl—C(6ⁱ) mesure 3,700 Å et la somme $r(\text{Cl}) + r(\text{C})$ des rayons de van der Waals est égale à 3,43 Å.

Le Tableau 6 indique les valeurs des angles de torsion autour de chacune des liaisons à l'intérieur des cycles. Sur le même tableau sont rapportées les valeurs calculées par Dideberg, Campsteyn & Dupont (1973) pour les liaisons des cycles *A*, *B*, *C* et *D* de la 11-désoxycorticostérone, C₂₁H₃₀O₃. Dans les deux composés, les angles de torsion ont des valeurs voisines. Les différences les plus importantes sont relatives à des liaisons réalisées par des atomes qui participent aussi à des interactions de van der Waals ou sont voisins d'atomes concernés par ces interactions. C'est le cas pour C(6), C(7), C(15) et aussi pour C(9), C(10) et C(11) qui sont voisins de l'atome de fluor lequel réalise deux interactions de van der Waals particulièrement courtes (Tableau 5). En outre, la différence qui existe entre les angles de torsion autour de la liaison C(9)—C(11) dans les deux composés est sans doute en relation avec l'existence dans le produit étudié de la liaison hydrogène O(2)—H(O2)···O(1^{iv}).

Références

- AHMED, F. R., HALL, S. R., PIPPY, M. E. & HUBER, C. P. (1966). NRC Crystallographic Programs for the IBM/360 System. *World List of Crystallographic Computer Programs*, p. 52. Utrecht: Oosthoek.
- BONDI, A. (1964). *J. Phys. Chem.* **68**, 441–451.

BUSING, W. R., MARTIN, K. O. & LEVY, H. A. (1964). *ORFFE*. Report ORNL-TM-306. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.

DIDEBERG, O., CAMPSTEYN, H. & DUPONT, L. (1973). *Acta Cryst.* B29, 103–112.

DUPONT, L., DIDEBERG, O. & CAMPSTEYN, H. (1973). *Acta Cryst.* B29, 205–214.

GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* A27, 368–376.

STEWART, J. M., KRUGER, G. J., AMMON, H. L., DICKINSON, C. & HALL, S. R. (1972). The XRAY system – version of June 1972. Tech. Rep. TR-192. Computer Science Center, Univ. of Maryland, College Park, Maryland.

Acta Cryst. (1981). B37, 152–157

Structural Investigations of Mode of Action of Drugs. III.* Structure of Rifamycin S Iminomethyl Ether

BY S. K. ARORA

Department of Chemistry, The University of Arizona, Tucson, Arizona 85721, USA

(Received 16 November 1979; accepted 16 September 1980)

Abstract

A structural study of rifamycin S iminomethyl ether ($C_{38}H_{47}NO_{12}$) has been carried out by X-ray diffraction. The needle-shaped crystals belong to orthorhombic space group $P2_12_12_1$. The unit-cell dimensions are $a = 14.059$ (3), $b = 21.420$ (5) and $c = 26.961$ (5) Å. There are two molecules per asymmetric unit and eight molecules in the cell. The structure, with 102 nonhydrogen atoms in the asymmetric unit, was solved by repeated use of direct methods *via* tangent extension and refined by least-squares techniques to a final weighted residual of 0.109 for 4351 independent reflections. Attempts to locate H atoms were partially successful. The introduction of an extra double bond $N=C(15)$ had a pronounced effect on the conformation of the ansa chain. The C(16)–C(17) and C(18)–C(19) double bonds are *cis* and *trans* respectively. The C(21)–O(10) and C(23)–O(9) bonds point toward the naphthoquinone ring rather than being parallel to it. A similar situation is observed in tolypomycinone and this seems to be the reason for the inactivity of both these compounds. There are four intramolecular and two intermolecular hydrogen bonds.

Introduction

The rifamycins are a group of antibiotics obtained by fermentation of *Streptomyces mediterranei* and chemical modification (Sensi, Maggi, Furesz & Maffii,

1966; Riva & Silvestri, 1972). They belong to the ansamycins, a name proposed by Prelog & Oppolzer (1973) for structures which include an aromatic moiety spanned by an aliphatic bridge. Rifamycin B is the major product under certain growth conditions; however, it is unstable and is oxidized in buffered neutral solutions by mild oxidizing agents, or even in air, to rifamycin O with the loss of two H atoms. Rifamycin S is obtained by hydrolysis from rifamycin O and rifamycin SV by reduction from rifamycin S. The structures of rifamycins B, O, S, SV were elucidated by chemical degradation (Prelog & Oppolzer, 1973; Oppolzer, Prelog & Sensi, 1964) and by X-ray studies on rifamycin B *p*-iodoanilide (Brufani, Fedeli, Giacomello & Vaciago, 1964). The activity of rifamycins against Gram-positive and Gram-negative bacteria is due to the inhibition of RNA synthesis catalyzed by bacterial DNA-dependent RNA polymerase (Hartman, Honikel, Knusel & Nuesch, 1967; Mizuno, Yamazaki, Nitta & Umezawa, 1968). The various actions of the rifamycins have been reviewed by Wherli & Staehelin (1971).

The rifamycin molecule has been extensively modified chemically. Most of the modifications have consisted of substitutions in positions 3 and/or 4 of the naphthoquinone chromophore. These modifications had pronounced effects on the *in vivo* action of the drug. Rifampicin, a semisynthetic derivative and the most active, is the best example. Chemical modification of the ansa bridge in general reduces the capacity of the substance to inhibit enzyme activity, to form a stable complex with the enzyme, and to affect bacterial growth. It seems that the antibacterial activity of this class of antibiotics is closely connected with the

* Part I: Arora (1979a). Part II: Arora (1979b).