

Dihydroxy-11 β ,17 β Méthyl-18 Nor-19 Pregnadiène-4,9 Yne-20 One-3 (Troisième Forme Cristalline)*

PAR J. P. MORNON, J. DELETRÉ ET G. LEPICARD

Laboratoire de Minéralogie–Cristallographie, Université Pierre et Marie Curie, T16, 4 place Jussieu, 75230 Paris CEDEX 05, France

(Reçu le 18 décembre 1979, accepté le 15 juillet 1980)

Abstract. $C_{21}H_{26}O_3$, m.p. = 473 K, $P2_12_12_1$, $a = 24.85$ (1), $b = 16.651$ (8), $c = 8.736$ (5) Å, $Z = 8$, $d_c = 1.20$ Mg m $^{-3}$. Very small pink needles of the title compound have been obtained on one occasion. The structure is isomorphous with a previously published crystal structure of this steroid but one molecule is highly disordered between two very different positions. Each of these positions is associated with a particular hydrogen bond. Least-squares refinement with the use of molecular-mechanics calculations converged at $R = 0.134$, $R_w = 0.143$ for 782 observed reflexions ($R = 0.084$ for the 254 reflexions for which $|F| > 32.4$).

Introduction. Lors d'un essai de cristallisation du présent stéroïde (RU2732) de très fines aiguilles roses ont été obtenues. La coloration de celles-ci est tout à fait exceptionnelle, les stéroïdes étant presque toujours incolores, blancs ou jaunes suivant le degré d'insaturation de leur squelette. Les caractéristiques de la maille cristalline $P2_12_12_1$, $Z = 8$, $a = 24,85$ (1), $b = 16,651$ (8), $c = 8,736$ (5) Å, p.f. = 473 K, montrent que cette troisième forme cristalline de RU2732 est structuralement proche de la forme $P2_12_12_1$, $Z = 8$, $a = 24,51$ (1), $b = 16,817$ (3), $c = 8,794$ (3) Å, p.f. = 477 K, qui donne naissance à des cristaux strictement incolores (Mornon, Lepicard & Bally, 1977). Une forme cristalline également incolore, complexée avec l'éthanol, a été obtenue par ailleurs (Lepicard, Deletré & Mornon, 1977).

En raison de la très petite taille des cristaux (cristal utilisé: 0,1 × 0,2 × 0,4 mm; longueur d'onde: $\lambda Mo K\alpha$)†, seulement 782 réflexions significativement différentes du fond continu ont pu être enregistrées sur un diffractomètre Philips PW 1100. Néanmoins l'analyse des résultats montre, qu'avec une approximation de l'ordre de 0,1 Å, un modèle cohérent du désordre de cette structure est proposable.

* Conformations Cristallines d'Hormones Stéroïdes de Synthèse. XIX.

† L'impossibilité de réobtenir un cristal de taille suffisante a interdit un nouvel enregistrement des mesures avec la longueur d'onde $Cu K\alpha$.

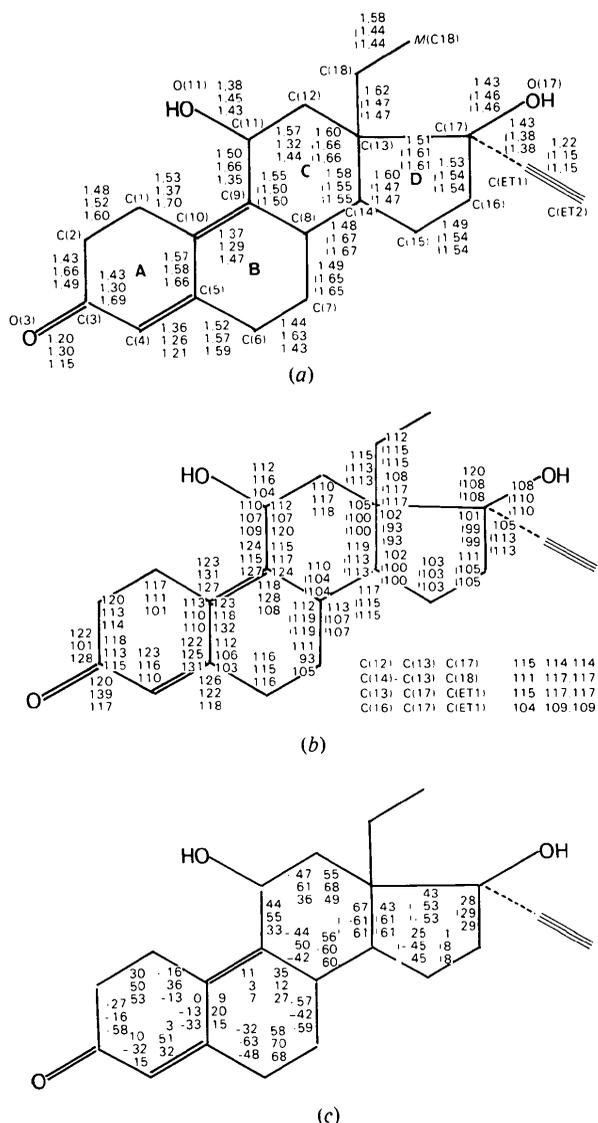


Fig. 1. (a) longueurs de liaison (Å), $\bar{\sigma} = 0,1$ Å. (b) Angles de valence ($^\circ$), $\bar{\sigma} = 3^\circ$. (c) Angles de torsion ($^\circ$), $\bar{\sigma} = 10^\circ$. (Les valeurs précédées du signe { sont communes aux conformères B et C.)

Les trois conformères indépendants de cette structure sont notés (A), (B), (C).

Tableau 1. Paramètres atomiques définitifs ($x, y, z \times 10^4$) pour les atomes C et O

Les atomes communs aux conformères (B) et (C) sont notés BC. Certains atomes C ou O des conformères (B) et (C) n'ont pas été affinés (cf. texte).

	x	y	z	$B (\text{Å}^2)$
C(1A)	771 (2)	615 (3)	628 (6)	6,7 (1,2)
C(2A)	742 (2)	692 (3)	623 (6)	6,7 (1,1)
C(3A)	769 (2)	764 (3)	579 (6)	6,0 (1,1)
C(4A)	826 (2)	769 (2)	605 (5)	2,8 (0,8)
C(5A)	856 (2)	705 (2)	649 (5)	4,2 (0,9)
C(6A)	917 (2)	705 (2)	679 (6)	4,2 (1,0)
C(7A)	936 (1)	647 (2)	788 (5)	3,7 (0,8)
C(8A)	921 (1)	564 (2)	742 (5)	2,3 (0,8)
C(9A)	860 (2)	554 (2)	722 (5)	2,8 (0,8)
C(10A)	832 (2)	618 (3)	666 (5)	5,2 (1,0)
C(11A)	831 (1)	475 (2)	712 (5)	1,4 (0,7)
C(12A)	852 (2)	413 (2)	834 (5)	3,6 (0,9)
C(13A)	917 (1)	413 (2)	834 (5)	2,1 (0,8)
C(14A)	934 (1)	503 (2)	862 (5)	2,9 (0,7)
C(15A)	995 (1)	494 (2)	911 (5)	3,4 (0,9)
C(16A)	998 (2)	411 (2)	974 (5)	5,0 (1,0)
C(17A)	943 (2)	371 (2)	968 (5)	3,4 (0,9)
C(18A)	944 (2)	378 (3)	679 (5)	5,1 (1,0)
M(C18A)	918 (2)	296 (2)	626 (5)	5,4 (1,0)
C(ET1A)	919 (2)	387 (3)	1114 (6)	4,1 (1,0)
C(ET2A)	896 (2)	396 (2)	1235 (5)	3,7 (0,9)
O(3A)	746 (1)	821 (2)	529 (4)	5,3 (0,7)
O(11A)	835 (1)	445 (2)	565 (4)	5,6 (0,7)
O(17A)	954 (1)	287 (1)	961 (3)	3,6 (0,6)
C(1B)	732 (4)	1223 (5)	663 (12)	4,5 (1,9)
C(2B)	738 (3)	1288 (5)	541 (12)	4,4 (2,0)
C(3B)	695 (4)	1363 (6)	566 (11)	2,1 (2,0)
C(4B)	656 (3)	1346 (5)	659 (10)	2,4 (1,8)
C(5B)	641 (3)	1274 (5)	660 (10)	3,6 (1,7)
C(6B)	585	1248	727	4,5
C(7BC)	555 (2)	1173 (2)	638 (5)	4,0 (0,9)
C(8BC)	600 (1)	1108 (2)	699 (4)	1,6 (0,7)
C(9BC)	659 (1)	1130 (2)	699 (5)	3,0 (0,8)
C(10B)	680	1200	679	4,5
C(11B)	702	1056	731	4,5
C(12BC)	692 (2)	999 (2)	630 (5)	4,7 (1,0)
C(13BC)	631 (1)	957 (2)	635 (4)	1,1 (0,7)
C(14BC)	596 (1)	1029 (2)	581 (4)	1,1 (0,7)
C(15BC)	543 (1)	990 (2)	575 (4)	1,7 (0,7)
C(16BC)	555 (2)	910 (2)	495 (6)	5,7 (1,8)
C(17BC)	617 (1)	905 (2)	485 (5)	2,4 (0,8)
C(18BC)	618 (2)	922 (3)	784 (6)	4,5 (1,0)
M(C18BC)	658 (2)	865 (3)	843 (5)	5,8 (1,0)
C(ET1BC)	636 (2)	932 (3)	346 (6)	4,8 (1,1)
C(ET2BC)	650 (2)	954 (3)	228 (6)	6,3 (1,2)
O(3B)	724 (2)	1425 (3)	527 (6)	3,5 (1,1)
O(11B)	696	1034	891	4,5
O(17BC)	634 (1)	823 (2)	512 (3)	4,3 (0,6)
C(1C)	725 (4)	1257 (5)	692 (11)	2,5 (1,9)
C(2C)	717 (4)	1348 (6)	636 (12)	2,5 (2,0)
C(3C)	681 (4)	1396 (6)	736 (11)	2,7 (2,0)
C(14C)	619 (3)	1359 (4)	757 (9)	1,7 (1,5)
C(15C)	617 (4)	1290 (5)	714 (11)	4,4 (2,0)
C(16C)	562	1242	735	4,5
C(10C)	662	1218	715	4,5
C(11C)	699	1075	784	4,5
O(3C)	689 (2)	1459 (3)	786 (6)	2,1 (1,0)
O(11C)	709	1055	868	4,5

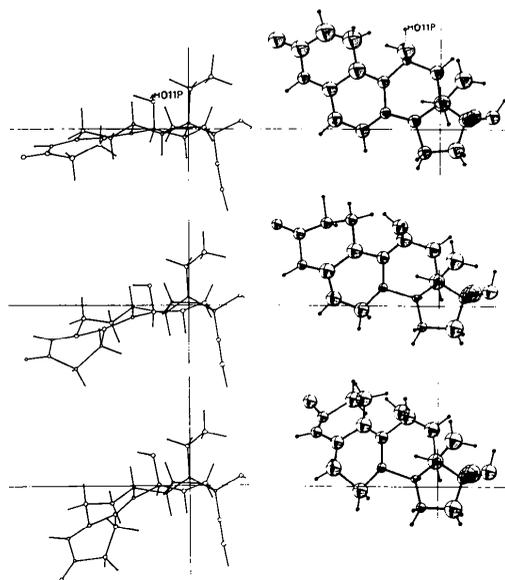


Fig. 2. Visualisation, des trois conformères indépendants dans le système du repère D (Mornon, Deletré, Lepicard, Bally, Surcouf & Bondot, 1977). Les traces ont été obtenus à l'aide du programme ORTEP (Johnson, 1965). De haut en bas: conformères (A), (B), (C).

Quelques cycles d'affinement, en adoptant pour coordonnées initiales celles de la forme incolore isomorphe, suivis du calcul de série-différences, ont permis de constater que la molécule (A) est peu différente d'une forme à l'autre. Par contre, la molécule (B) se trouve désordonnée dans la forme cristalline colorée: désordre de grande amplitude affectant essentiellement l'extrémité du stéroïde portant les cycles A et B. Sur série-différence les deux positions indépendantes du groupe céto-3 Δ -4, de poids équivalent, sont particulièrement nettes. Le cycle D et ses substituants ne sont pas affectés par ce phénomène qui acquiert une ampleur croissante en se rapprochant de l'extrémité A du stéroïde. Dans la partie centrale (cycles B et C) l'enchevêtrement des positions atomiques des conformères (B) et (C) interdit une reconnaissance aisée sur série-différence et la poursuite d'un affinement par moindres carrés. L'usage de la mécanique moléculaire (Deletré & Mornon, 1982) a permis, à partir des positions atomiques reconnues comme distinctes pour les molécules (A), (B) et (C), de calculer les conformères théoriques satisfaisant au mieux ces positions expérimentales.

Les atomes d'hydrogène ont été positionnés théoriquement à l'aide de la mécanique moléculaire, ils n'ont pas été affinés et il leur a été attribué un facteur thermique B égal au B de l'atome porteur moins 1 Å^2 en début d'affinement.* En réintroduisant ces conformères calculés dans la maille cristalline et en ne réaffinant que

* Voir la note dans Lepicard, Mornon & Deletré (1982).

les atomes C et O séparés par au moins une distance de l'ordre de 1 Å (dans l'approximation d'une agitation thermique isotrope) un très net gain sur la valeur R a pu être obtenu, justifiant ainsi la procédure employée. Les valeurs finales de R et R_w sont de 0,134 et 0,143 pour les 782 réflexions observées. La Fig. 1(a, b, c) regroupe les caractéristiques géométriques des trois conformères qui se trouvent illustrés par la Fig. 2. Le Tableau 1 donne la liste des paramètres atomiques définitifs.*

Discussion. Les stéroïdes Δ -4,9 substitués en 11 β apparaissent comme particulièrement flexibles, le présent désordre entre les conformères (B) et (C) de RU2732 en apporte une illustration supplémentaire. L'hypothèse d'un désordre dynamique (et non statistique) n'est peut-être pas exclue (étant donné la coloration exceptionnelle des cristaux), aucune gêne stérique ne pouvant être relevée en sa défaveur. En basculant (dynamiquement ou statistiquement) des positions B à C la molécule (B) abandonne une liaison hydrogène pour en établir une autre avec comme corollaire un changement d'orientation du groupe 11 β -OH de la molécule (A). Ainsi O(3) de (B) échange une liaison hydrogène avec O(11) de la molécule (A): O(11A)—H(O11)···O(3B) (2,79 Å, 150°),[†] liaison déjà observée pour la forme incolore (2,85 Å, 159°), alors que O(3) de (C) échange une liaison hydrogène toujours avec O(11) de la molécule (A) mais avec une autre opération de symétrie O(11A)—H(O11B)···O(3C) (2,98 Å, 164°). De plus on retrouve les liaisons O(17A)—H(O17)···O(17BC) (2,88 Å, 174°; 2,88 Å, 171° pour la forme incolore), O(11B)—H(O11)···O(3A) (3,05 Å, 158°; 2,87 Å, 125° pour la forme incolore), O(17BC)—H(O17)···O(3A) (2,78 Å, 175°; 2,84 Å, 169° pour la forme incolore) complétées par O(11C)—H(O11)···O(3A) (2,76 Å, 177°) qui se trouve associée au désordre. Deux contacts éthynyl-oxygène participent à la cohésion cristalline: C(ET1A)≡C(ET2A)—H(ET)···O(11A) (3,35 Å, 166°) et C(ET1BC)≡C(ET2BC)—H(ET)···O(11B) (3,52 Å, 150°). L'écart type moyen sur les distances O···O ou C···O est de 0,2 Å, celui sur les angles O—H···O ou C—H···O doit être de l'ordre de 10°.

L'énergie d'interaction intermoléculaire de van der Waals (contacts $\leq 5,5$ Å) calculée à l'aide des potentiels de Coiro, Giglio, Lucano & Puliti (1973) est

* Les listes des facteurs de structure et des coordonnées et des facteurs d'agitation thermique des atomes hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP35470: 7pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, Angleterre.

[†] Les positions adoptées pour les atomes d'hydrogène, des groupes OH de la présente structure, sont celles qui, après rotation du groupe OH autour de la liaison C—O avec les caractéristiques O—H = 0,99 Å et C—O—H = 113°, rendent maximum l'angle O—H···O'.

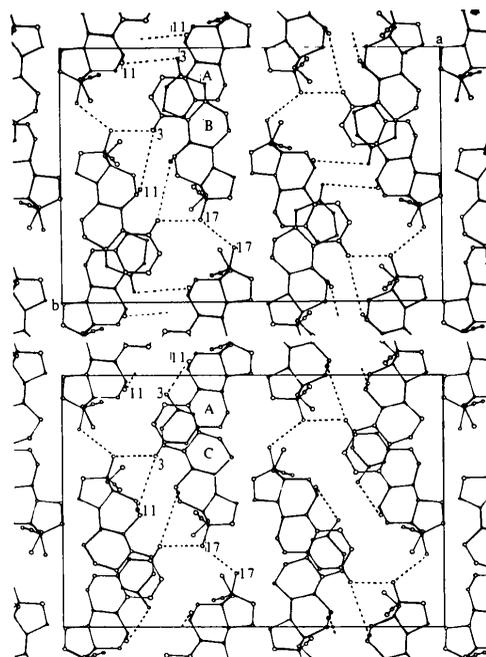


Fig. 3. Illustration de l'organisation cristalline; projection de la structure selon l'axe c.

respectivement de $-134,5$, $-129,5$ et $-115,6$ kJ mol⁻¹ pour les molécules (A), (B) et (C).

Les valeurs homologues pour les molécules (A) et (B) de la forme incolore isomorphe sont de $-129,5$ et $-113,1$ kJ mol⁻¹.

La Fig. 3 illustre l'organisation cristalline de la présente structure; pour une meilleure clarté les molécules (B) et (C) ont été tracées séparément sur deux figures.

La valeur assez élevée des facteurs thermiques des atomes C(1), C(2), C(3), O(3) de la molécule (A) suggère que cette partie de la molécule est soumise à un phénomène de 'flip-flap' tel qu'il a déjà été constaté et analysé par ailleurs (Delettré, Moron & Lepicard, 1975; Bally, Lepicard & Surcouf, 1977).

En conclusion, et malgré une faible précision liée aux difficultés expérimentales, l'étude de cette structure cristalline permet de confirmer la grande souplesse du squelette des stéroïdes Δ -4,9 et met en relief une organisation cristalline complexe associée à une coloration des cristaux tout à fait inhabituelle.

Les auteurs remercient la Société Roussel-Uclaf et M R. Bucourt en particulier de leur avoir procuré un échantillon de RU2732.

Références

- BALLY, R., LEPICARD, G. & SURCOUF, E. (1977). *Acta Cryst.* B33, 613–615.
 COIRO, V. M., GIGLIO, E., LUCANO, A. & PULITI, R. (1973). *Acta Cryst.* B29, 1404–1409.

DELETTRE, J. & MORNON, J. P. (1982). *Acta Cryst. A* paraître.
 DELETTRE, J., MORNON, J. P. & LEPICARD, G. (1975). *Acta Cryst. B31*, 450–453.
 JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
 LEPICARD, G., DELETTRE, J. & MORNON, J. P. (1977). *Acta Cryst. B33*, 615–618.

LEPICARD, G., MORNON, J. P. & DELETTRE, J. (1982). *Acta Cryst. B38*, 1644–1645.

MORNON, J. P., DELETTRE, J., LEPICARD, G., BALLY, R., SURCOUF, E. & BONDOT, P. (1977). *J. Steroid Biochem.* **8**, 51–62.

MORNON, J. P., LEPICARD, G. & BALLY, R. (1977). *Acta Cryst. B33*, 1166–1170.

Acta Cryst. (1982). **B38**, 1641–1643

Ethyl-18 Hydroxy-17 β Nor-19 Pregnadiène-4,9 Yne-20 One-3*

PAR JEAN-PAUL MORNON, GENEVIÈVE LEPICARD ET JEAN DELETTRE

Laboratoire de Minéralogie–Cristallographie, associé au CNRS, Université Pierre et Marie Curie, T16,
 4 place Jussieu, 75230 Paris CEDEX 05, France

(Reçu le 18 décembre 1979, accepté le 15 juillet 1980)

Abstract. C₂₂H₂₈O₂, monoclinic, $P2_1$, $a = 13.260$ (6), $b = 11.694$ (4), $c = 12.571$ (4) Å, $\beta = 104.82$ (6)°, $Z = 4$, $d_c = 1.14$ Mg m⁻³. The structure was solved by direct methods. Full-matrix least-squares refinement, with identical weights, converged at $R = 0.080$ and $R_w = 0.077$ for 3073 observed reflexions. The two independent molecules are slightly different and have normal conformations for 4,9-diene steroids.

Introduction. L'étude du présent stéroïde (RU1475) fait suite à celle de ses homologues différemment substitués en 18: RU3097 (Lepicard, Deletré & Mornon, 1980) et RU3714 (Deletré, Lepicard & Mornon, 1980). Ce stéroïde nous a été confié par la Société Roussel–Uclaf.

RU1475 cristallise sous forme de polyèdres jaunes de bonne qualité fondant à 437 K. Le cristal utilisé pour les mesures avait pour dimensions 0,3 × 0,3 × 0,4 mm. Les mesures d'intensité ont été effectuées sur diffractomètre Philips PW 1100 en utilisant la radiation Mo $K\alpha$. Seules les intensités ont été mesurées, le fond continu résultant d'une série unique de mesures effectuées en fonction de l'angle θ . Les deux molécules indépendantes sont notées à l'aide des lettres (A) et (B). La structure a été déterminée sans difficulté à l'aide du programme *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1971). L'affinement, par moindres carrés, des paramètres de position et d'agitation thermique des atomes s'est effectué normalement. 45 des 56 atomes d'hydrogène ont été localisés sur série-différence, les autres ont été placés en position théorique. Aucun

atome d'hydrogène n'a été affiné.† L'atome d'hydrogène H(O17) de la molécule (B) n'a pas été observé mais l'orientation de la liaison hydrogène qu'il induit permet de le placer en orientation OH1 (Mornon, Deletré, Lepicard, Bally, Surcouf & Bondot, 1977). Celui de la molécule (A) est en orientation OH3. La Fig. 1(a,b,c) regroupe les caractéristiques géométriques des deux molécules indépendantes. Le Tableau 1 donne la liste des paramètres atomiques définitifs.‡

Discussion. Les deux molécules indépendantes (A) et (B) sont légèrement différentes l'une de l'autre et possèdent des conformations caractéristiques des stéroïdes 4-4,9 (Fig. 2). Elles sont similaires aux molécules RU3097 et RU3714. La chaîne propyl-13 est en conformation étendue classique.

Contrairement à la série 4-4 [noréthindrone (méthyl-13) (Mornon, Lepicard & Deletré, 1976), norgestrel (éthyl-13) (De Angelis, Doyne & Grob, 1975), RU1364 (propyl-13) (Deletré, Mornon & Lepicard, 1980)] où les trois structures cristallines se trouvent être isomorphes, ou quasi-isomorphes pour la série 4-4,9 [RU3097 (méthyl-13), RU3714 (éthyl-13), RU1475 (propyl-13)], RU1475 n'adopte pas la même

† Voir la note dans Lepicard, Mornon & Deletré (1982).

‡ Les listes des facteurs de structure et des facteurs d'agitation thermique anisotrope ainsi que les coordonnées et les facteurs d'agitation thermique des atomes hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 35471: 22 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.

* Conformations Cristallines d'Hormones Stéroïdes de Synthèse. XX. Partie XIX: Mornon, Deletré & Lepicard (1982).