

## Structure Cristalline d'un Stéroïde, le *N*-Cyano-*N*-méthyl-18,20-bromo-*C*-nor-*D*-homo-pregnane

PAR JEAN GUILHEM

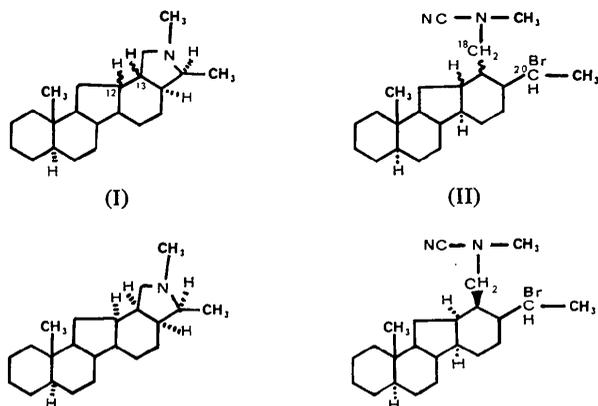
*Cristallochimie, Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91-Gif-sur-Yvette, France*

(Reçu le 11 mars 1971)

The crystal structure of this steroid,  $C_{23}H_{37}N_2Br$ , has been determined by X-ray diffraction methods. The space group is  $P2_1$  and the cell constants are  $a = 10.72$ ,  $b = 6.90$ ,  $c = 15.05$  Å,  $\beta = 101.5^\circ$ . The structure was solved by the heavy-atom method and refined by the full-matrix least-squares method for the 1804 observed reflexions with a final  $R$  value of 0.090. The  $\alpha$  configuration of the hydrogen atoms at the C(12) and C(13) centres is confirmed.

### Introduction

La détermination par voie chimique, par la résonance magnétique nucléaire et par la spectrométrie de masse, de la structure de la *C*-nor-*D*-homo-conanine (I), s'étant heurtée au problème de la configuration des centres C(12) et C(13), (Lukacs, Longevialle & Lusinchi, 1970), nous avons entrepris par la diffraction des rayons X la détermination de la structure cristalline d'un produit d'ouverture de l'hétérocycle par l'action du bromure de cyanogène (Lukacs & Lusinchi, travaux en cours), le *N*-cyano-*N*-méthyl-18, 20-bromo-*C*-nor-*D*-homo-pregnane (II),



Pendant la résolution de cette structure, l'utilisation d'une réaction stéréospécifique inattendue, a permis (Lukacs, Longevialle & Lusinchi, 1971) de trouver la structure complète de la *C*-nor-*D*-homo-conanine. Nous aboutissons aux mêmes conclusions que ces auteurs, en ce qui concerne le produit que nous avons étudié, pour la configuration en C(12) et en C(13).

### Partie expérimentale

Les cristaux sont de belles plaquettes incolores, allongées suivant une extinction en lumière polarisée. Les

paramètres de la maille élémentaire ont été déterminés à l'aide de clichés de cristal tournant et de Weissenberg avec étalonnage par un fil d'aluminium.

Le Tableau 1 contient les principales données cristallographiques.

Tableau 1. *Principales données cristallographiques*

Formule brute	$C_{23}H_{37}N_2Br$
Masse moléculaire	421,47
Système cristallin	Monoclinique
Groupe spatial	$P2_1$
$a$	10,72 (2) Å
$b$	6,90 (1)
$c$	15,06 (2)
$\beta$	101,5(5)°
$V$	1092 Å <sup>3</sup>
$Z$	2
$F(000)$	448 électrons
Densité calculée	1,28
Densité mesurée (par flottation dans une solution d'iodure de potassium)	1,27
Nombre de données indépendantes	1804
Radiation utilisée $\lambda$ Cu $K\alpha$	1,5418 Å
Coefficient d'absorption linéaire	29 cm <sup>-1</sup>

Les réflexions ont été collectées par la méthode photographique des films superposés, au moyen d'un goniomètre de Weissenberg utilisé sous l'angle d'équi-inclinaison, pour les strates  $0kl$  et  $h0l$  à  $h7l$ , et les intensités ont été mesurées à l'aide d'un microdensitomètre manuel, et corrigées des facteurs de Lorentz, de polarisation et de déformation des taches (Phillips, 1954). L'absorption et l'extinction ont été négligées.

### Détermination de la structure

La structure cristalline a été résolue au moyen de la méthode de l'atome lourd, la position de l'atome de brome ayant été déterminée à l'aide de la projection ( $u0w$ ) de la fonction de Patterson, la coordonnée  $y$  de cet atome étant prise comme origine.

Les phases calculées pour le brome seul (indice

$R = \sum (|F_o| - |F_c|) / \sum |F_o| = 0,41$ ), ont permis de localiser 15 atomes sur des sections de densité électronique perpendiculaires à l'axe *b*. L'ensemble de la molécule est apparu dès le second calcul.

Les facteurs de diffusion atomique utilisés ont été extraits de *International Tables for X-ray Crystallography* (1962).

L'affinement des paramètres a été effectué par la méthode des moindres carrés (matrice complète), la quantité minimisée étant la suivante:  $S = \sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ . Les poids *w* ont été déterminés à partir d'une estimation de l'erreur de mesure; il a été vérifié qu'en moyenne la quantité  $w(|F_o| - |F_c|)^2$  restait approximativement constante en fonction de la valeur de  $F_o$ .

L'affinement des coordonnées et du coefficient de température isotrope des 26 atomes (5 cycles) a fait décroître l'indice *R* de 0,26 à 0,15. L'introduction de l'anisotropie de vibration thermique de l'atome de brome seul a provoqué en un cycle la chute de ce valeur de 0,15 à 0,10.

Une série-différence totale a alors été calculée en limitant la sphère réciproque à  $\sin \theta/\lambda = 0,35 \text{ \AA}^{-1}$ , pour

tenter de mettre en évidence les atomes d'hydrogène. Parmi une trentaine de pics de hauteur supérieure à 0,2 électrons, les deux plus importants (0,6 et 0,5 électrons), sont situés à 1,2 Å de part et d'autre de l'atome de brome, à la même cote  $y=0$ . Ils sont vraisemblablement dus à l'absorption. Les autres pics peuvent correspondre à des atomes d'hydrogène. Parmi ceux-ci, 26 ont été identifiés comme tels, mais leur distance moyenne à la position calculée à partir des coordonnées des atomes de carbone, est de l'ordre de 0,3 Å. Une tentative d'affinement ayant échoué, on a décidé de bloquer les atomes d'hydrogène en leurs positions théoriques lorsque celles-ci étaient déterminées. Le Tableau 2 contient la liste des pics de la série-différence, et les coordonnées calculées des atomes d'hydrogène.

La valeur finale de l'indice *R* est de 0,090. Les coordonnées à la fin de l'affinement sont données dans le Tableau 3. Les coefficients de l'ellipsoïde d'agitation thermique de l'atome de brome sont les suivants ( $T = \exp[-\sum_{i,j} B_{ij}h_ih_j]$ ):

Tableau 2. Résidus de la série-différence et atomes d'hydrogène

- (1) Ces positions ont été calculées à partir de celle de H(19).  
(2) Ces résidus sont proches de la position de l'atome de brome.

Maxima de la série-différence				Identi- fication	Position calculée des atomes d'hydrogène			Distance (Å)
$x \times 10^3$	$y \times 10^3$	$z \times 10^3$	Hauteur (électron)		$x \times 10^3$	$y \times 10^3$	$z \times 10^3$	
195	0	370	0,4	H(1)	198	-49	380	0,3
365	-25	420	0,2	H(1')	342	-59	420	0,3
390	0	285	0,3	H(2)	394	63	281	0,4
				H(2')	313	-123	261	
120	0	200	0,4	H(3)	131	51	197	0,4
				H(3')	241	112	151	
280	400	245	0,3	H(4)	280	412	239	0,4
				H(4')	135	407	201	
95	300	335	0,3	H(5)	97	272	338	0,2
245	575	410	0,4	H(6)	230	628	364	0,8 (?)
90	725	330	0,2	H(6')	88	606	318	0,8 (?)
50	525	450	0,5	H(7)	27	513	457	0,3
145	725	480	0,3	H(7')	110	697	479	0,4
305	500	545	0,3	H(8)	292	516	540	0,2
160	200	490	0,4	H(9)	143	182	485	0,4
395	175	590	0,3	H(11)	391	187	599	0,1
305	-25	580	0,2	H(11')	307	5	577	0,2
120	125	635	0,2	H(12)	142	129	643	0,3
290	75	780	0,2	H(13)	266	56	773	0,3
85	425	610	0,3	H(14)	78	418	614	0,1
310	575	695	0,3	H(15)	317	593	696	0,1
				H(15')	189	704	671	
120	575	795	0,4	H(16)	118	602	797	0,2
				H(16')	263	597	836	
105	275	790	0,4	H(17)	99	274	777	0,2
490	200	760	0,3	H(18)	462	215	736	0,5
410	375	790	0,2	H(18')	429	384	795	0,3
408	475	420	0,3	H(19)				
				H(19')	450	261	372	(1)
				H(19'')	462	260	476	(1)
				H(20)	293	295	937	
650	200	900	0,2	H(22)				
530	295	960	0,2	H(22')				
580	350	920	0,2	H(22'')				
270	0	900	0,6	X				(2)
90	0	950	0,5	Y				(2)

Tableau 3. Coordonnées atomiques définitives et coefficients de température isotropes

Les écarts-type sont indiqués entre parenthèses. Pour l'atome de brome, on a donné le coefficient de température isotrope équivalent (Hamilton, 1959).

	$10^4 \times x$	$10^4 \times y$	$10^4 \times z$	$B (\text{Å}^2)$
C(1)	2806 (11)	208 (27)	3781 (7)	4,94 (0,21)
C(2)	3091 (10)	160 (7)	2815 (7)	4,99 (0,20)
C(3)	2125 (13)	1204 (29)	2108 (10)	5,76 (0,27)
C(4)	2037 (13)	3340 (27)	2429 (9)	5,47 (0,25)
C(5)	1764 (10)	3435 (21)	3401 (7)	3,95 (0,19)
C(6)	1530 (12)	5441 (25)	3667 (8)	5,25 (0,25)
C(7)	1198 (11)	5600 (23)	4609 (8)	4,94 (0,24)
C(8)	2078 (9)	4472 (19)	5289 (6)	3,61 (0,17)
C(9)	2274 (8)	2437 (17)	4981 (6)	3,04 (0,15)
C(10)	2767 (9)	2360 (18)	4085 (6)	3,30 (0,16)
C(11)	3031 (10)	1493 (22)	5839 (7)	4,06 (0,18)
C(12)	2197 (10)	2129 (21)	6529 (7)	3,71 (0,18)
C(13)	2754 (8)	1933 (19)	7581 (6)	3,22 (0,15)
C(14)	1716 (9)	4175 (20)	6238 (7)	3,82 (0,18)
C(15)	2258 (11)	5726 (23)	6921 (8)	4,75 (0,23)
C(16)	1980 (10)	5332 (23)	7886 (7)	4,52 (0,20)
C(17)	1880 (10)	3129 (23)	8050 (7)	3,89 (0,18)
C(18)	4179 (10)	2447 (21)	7867 (7)	4,13 (0,20)
C(19)	4097 (11)	3211 (26)	4204 (8)	4,84 (0,21)
C(20)	2020 (13)	2699 (28)	9065 (10)	5,45 (0,26)
C(21)	1131 (14)	4003 (31)	9579 (11)	6,18 (0,28)
C(22)	5863 (13)	2358 (26)	9237 (9)	5,39 (0,25)
C(23)	4867 (12)	9581 (24)	8592 (8)	4,93 (0,24)
N(24)	4812 (9)	1426 (18)	8660 (7)	4,06 (0,19)
N(25)	4922 (14)	7832 (27)	8586 (11)	6,77 (0,30)
Br(26)	1656,3 (1,3)	0	9274,0 (0,7)	'6,28'

$$\begin{aligned}
 B_{11} &= 0.01714 (0.00013), \\
 B_{22} &= 0.03614 (0.00041), \\
 B_{33} &= 0.00492 (0.00004), \\
 B_{12} &= 0.00109 (0.00026), \\
 B_{13} &= 0.00289 (0.00006), \\
 \text{et } B_{23} &= 0.00363 (0.00015).
 \end{aligned}$$

Les facteurs de structure observés et calculés figurent dans le Tableau 4, ainsi que la phase finale (en degrés). La Fig. 1(a) présente une vue composite de la densité électronique au niveau de chacun des atomes, dans la direction de l'axe  $a$ , et la Fig. 1(b) montre la numérotation adoptée pour les atomes.

### Description de la molécule

Les distances interatomiques et les angles de valence sont donnés dans la Fig. 2. Le nombre assez élevé (24) de liaisons simples  $C(sp^3)-C(sp^3)$  permet un calcul de l'écart-type sur la longueur de ces liaisons par rapport à leur moyenne (1,538 Å). On trouve 0,03 Å, soit une valeur de 50% supérieure à l'écart-type moyen sur les mêmes distances, calculé à partir des résultats de l'affinement (0,02 Å).

La configuration des différents cycles est la suivante:

- cycle  $A$ : forme 'chaise'                      jonction  $A/B$ : *trans*
- cycle  $B$ : forme 'chaise'                      jonction  $B/C$ : *trans*
- cycle  $C$ : forme 'enveloppe'                jonction  $C/D$ : *cis*
- cycle  $D$ : forme 'croisée'.

Les atomes d'hydrogène en C(12) et en C(13) sont en position  $\alpha$ , et les deux chaînes substituées sur le cycle  $D$  sont en position  $\beta$ . On peut remarquer que la position 'axiale' de la liaison C(13)-C(18) provoque la déformation du cycle  $D$  de la forme bateau classique en une forme croisée. L'angle de 'pli' du cycle  $C$  autour de la ligne C(8)-C(11) est de 45°.

La chaîne N(24)-C(23)≡N(25) peut être considérée comme rectiligne, car l'angle correspondant (176°) ne s'écarte pas de 180° d'une manière significative. Par contre, on observe pour l'atome d'azote N(24) une configuration intermédiaire entre l'azote plan et l'azote pyramidal: on peut voir sur la Fig. 3 que la distance de cet atome au plan moyen des atomes C(18), C(22), N(24), C(23) et N(25) est de 0,20 Å ( $\sigma=0.02$  Å).

La conformation des deux chaînes latérales autour des liaisons C(17)-C(20) d'une part, C(13)-C(18) et C(18)-C(24) d'autre part, est représentée sur la Fig. 4. Le Tableau 5 donne les distances aux principaux plans moyens et les équations de ces derniers.

### Description de la structure

Parmi les 19 distances intermoléculaires inférieures à 4 Å (Tableau 6), sept seulement sont inférieures à 3,8 Å (Fig. 5). Les deux seules qui soient notablement inférieures à la somme des rayons de van der Waals des atomes correspondants sont les suivantes:

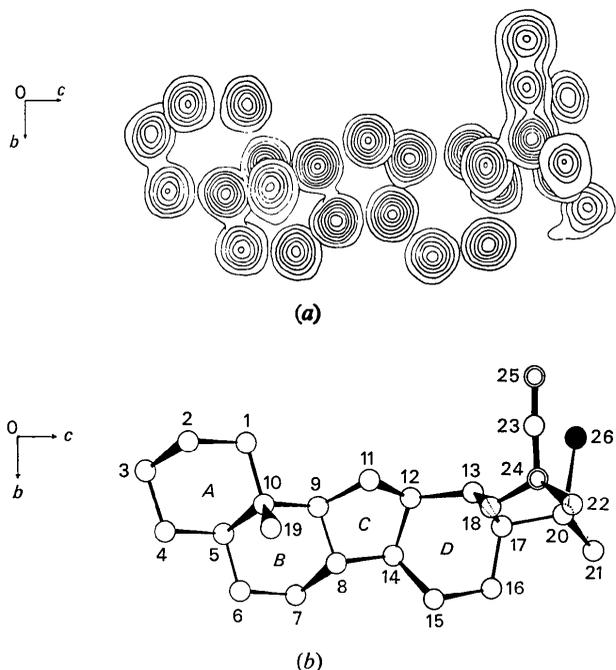


Fig. 1. (a) Projection composite des sections de densité électronique au niveau de chacun des atomes. Espacement des courbes: 1 e.Å<sup>-3</sup>, à partir de 1, sauf pour l'atome de brome ( $\times 10$ ). (b) Vue perspective de la molécule dans la direction de l'axe cristallographique  $a$ . Doubles cercles: atomes d'azote; cercle noir: atome de brome.





- (1) 3,53 Å entre C(1) de la molécule de base ( $x, y, z$ ) et C(6) de la molécule située à ( $x, y-1, z$ ).  
 (2) 3,62 Å entre l'atome C(22) de la molécule de base et l'atome de brome de la molécule située à ( $1-x, \frac{1}{2}+y, 2-z$ ).

L'allongement de la molécule coïncide avec l'axe cristallographique le plus grand ( $c$ ), tandis que les atomes de brome se disposent en colonnes autour de l'axe hélicoïdal passant par l'origine.

Les calculs ont été effectués au Centre de calculs du

Tableau 5. Distances (en centièmes d'angstroem) aux principaux plans moyens

Les parenthèses indiquent que l'atome correspondant n'a pas été inclus dans le calcul de l'équation du plan moyen:  $pX+qY+rZ-d=0$  (Système d'axes orthonormés avec  $X$  parallèle  $a$  et  $Z$  parallèle à  $c$ ).

	Plans moyens						C(1) à C(17)	P
	A	B	C	C'	D			
C(1)	26						7	
C(2)	-25						-26	
C(3)	21						37	
C(4)	-23						-8	
C(5)	25	24					23	
C(6)		-19					-4	
C(7)		16					30	
C(8)		-21	-20	4			-22	
C(9)		26	30	(66)			10	
C(10)	-24	-27					-43	
C(11)			-27	-4			-34	
C(12)			14	6	6		36	
C(13)					-42		-7	
C(14)			2	-6	31		28	
C(15)					-38		-61	
C(16)					3		-17	
C(17)					40		51	
C(18)							(-158)	9
C(19)							(-194)	
C(20)							(56)	
C(21)							(112)	
C(22)							(-311)	9
C(23)							(-146)	-3
N(24)							(-188)	-20
N(25)							(-106)	6
Br(26)							(163)	
$p$	-0,9096	-0,8683	-0,8436	-0,7477	-0,9761	-0,9157	0,8201	
$q$	-0,4153	-0,4842	-0,4360	-0,4497	-0,1617	-0,3766	-0,0307	
$r$	-0,0122	-0,1076	-0,3134	-0,4886	-0,1454	-0,1401	-0,5714	
$d$	-2,0862	-2,6776	-4,1326	-5,7217	-2,0774	-2,6184	-5,0447	

Tableau 6. Distances intermoléculaires inférieures à 4 Å, entre des atomes de la molécule ( $X, Y, Z$ ) et ceux correspondant aux transformations de coordonnées indiquées

La dernière colonne donne la somme des rayons de van der Waals correspondants.

	Molécule		Molécule	Distance	$R_1 + R_2$
C(6)	$X, Y, Z$	C(1)	$X \quad 1+Y \quad Z$	3,53	4,0
C(16)		N(25)	$X \quad 1+Y \quad Z$	3,56	3,5
C(22)		N(25)	$1-X \quad \frac{1}{2}+Y \quad 2-Z$	3,57	3,5
C(22)		Br(26)	$1-X \quad \frac{1}{2}+Y \quad 2-Z$	3,62	3,95
C(15)		N(25)	$X \quad 1+Y \quad Z$	3,69	3,5
C(3)		N(25)	$1-X \quad \frac{1}{2}+Y \quad 1-Z$	3,69	3,5
C(2)		N(25)	$1-X \quad \frac{1}{2}+Y \quad 1-Z$	3,79	3,5
C(12)		C(7)	$-X \quad -\frac{1}{2}+Y \quad 1-Z$	3,81	4,0
C(21)		Br(26)	$-X \quad \frac{1}{2}+Y \quad 2-Z$	3,81	3,95
C(18)		C(2)	$1-X \quad \frac{1}{2}+Y \quad 1-Z$	3,82	4,0
C(23)		C(22)	$1-X \quad -\frac{1}{2}+Y \quad 2-Z$	3,83	4,0
C(16)		Br(26)	$X \quad 1+Y \quad Z$	3,89	3,95
N(25)		C(4)	$1-X \quad -\frac{1}{2}+Y \quad 1-Z$	3,90	3,5
C(19)		C(11)	$1-X \quad \frac{1}{2}+Y \quad 1-Z$	3,91	4,0
C(18)		N(25)	$X \quad 1+Y \quad Z$	3,94	3,5
C(7)		C(1)	$X \quad 1+Y \quad Z$	3,94	4,0
C(6)		C(2)	$X \quad 1+Y \quad Z$	3,95	4,0
C(14)		C(7)	$-X \quad -\frac{1}{2}+Y \quad 1-Z$	3,97	4,0
C(22)		C(2)	$1-X \quad \frac{1}{2}+Y \quad 1-Z$	3,99	4,0

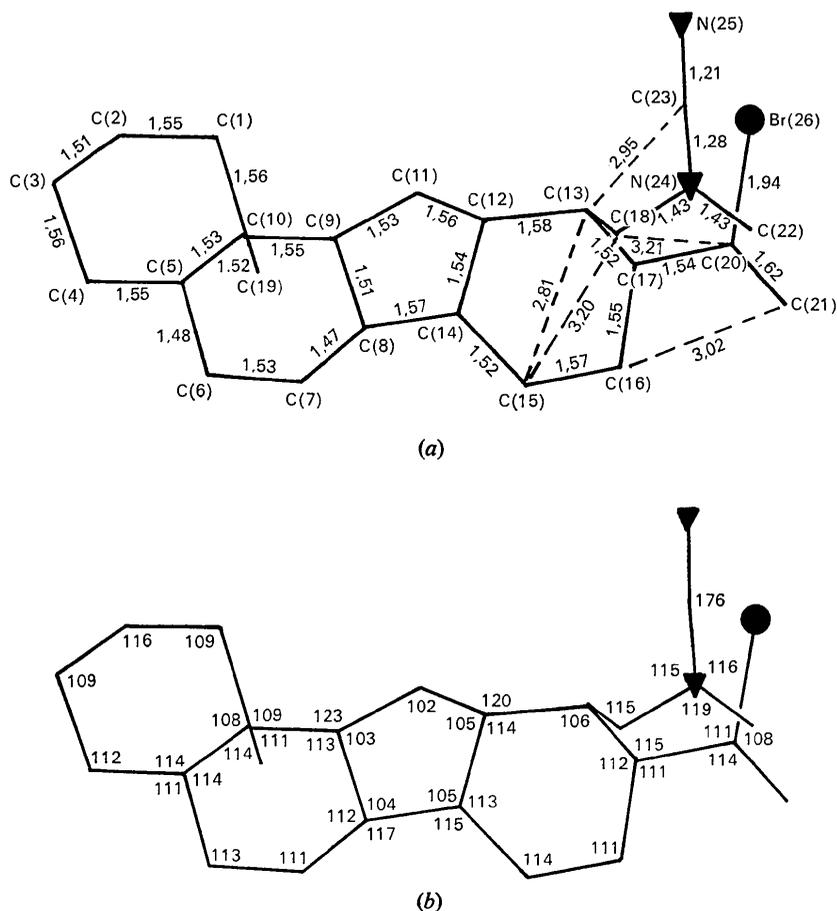


Fig. 2. (a) Distances interatomiques dans la molécule (Å). (b) Angles entre les liaisons (°). Pour plus de clarté, les angles suivants ont été omis sur la figure: C(5), C(10), C(9)=106, C(1), C(10), C(19)=108, C(12), C(13), C(18)=116 et C(17), C(13), C(18)=115°

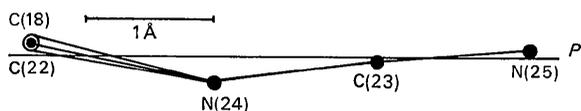


Fig. 3. Distances des atomes C(18), C(22), N(24), C(23) et N(25) à leur plan moyen *P*. Projection perpendiculaire à ce plan et passant par la ligne N-C≡N. Les atomes C(18) et C(22), situés de part et d'autre du plan de la Figure, se projettent au même point.

Centre National de la Recherche Scientifique à Orsay (C.I.R.C.E.) sur les ordinateurs Control Data 3600 et 360/75 IBM, à l'aide des principaux programmes suivants:

- Calculs préliminaires: *PHOTO* de C. Riche et D. Lanier (en FORTRAN).
- Séries de Fourier: un programme écrit en ALGOL par N. Poyer et A. Fulconis.
- Affinement: une modification de *ORFLS* de

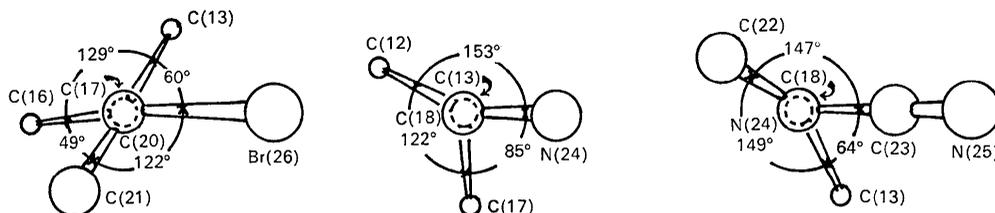


Fig. 4. Conformation des deux chaînes latérales. Angles entre les plans définis par la liaison commune et chacun des atomes adjacents.

Busing, Martin & Levy (1962).

– Distances, angles, plans moyens: des programmes de la série NRC de Ahmed, Hall, Pippy & Huber (1966).

L'auteur remercie M. Lukacs et M. Lusinchi de lui avoir proposé le sujet de ce travail et de lui avoir fourni de très beaux cristaux.

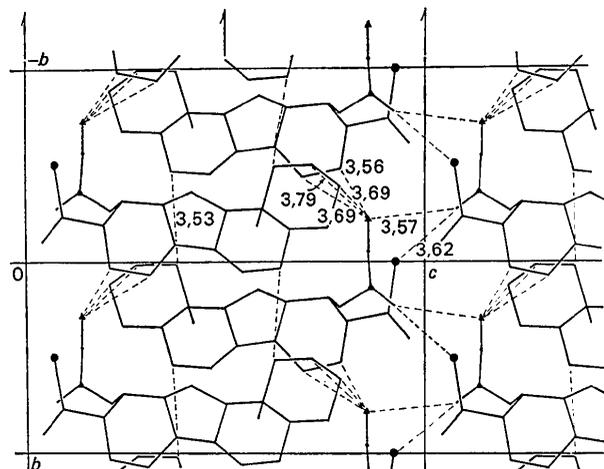


Fig. 5. Distances intermoléculaires courtes et empilement des molécules.

### Références

- AHMED, F. R., HALL, S. R., PIPPY, M. E. & HUBER, C. P. (1966): N.R.C. Crystallographic Programs for the IBM 360 System. *World List of Crystallographic Computer Programs*, 2nd ed., Appendix, p. 52. Utrecht: Oosthoek.
- BUSING, W. R., MARTIN, K. O. & LEVY, H. A. (1963). *ORFLS, A Fortran Crystallographic Least-squares Program*. Report ORNL-TM-305, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee.
- HAMILTON, W. C. (1959). *Acta Cryst.* **12**, 609.
- International Tables for X-ray Crystallography* (1962). Vol. III, p. 202. Birmingham: Kynoch Press.
- LUKACS, G., LONGEVIALLE, P. & LUSINCHI, X. (1970). *Tetrahedron*, **26**, 583.
- LUKACS, G., LONGEVIALLE, P. & LUSINCHI, X. (1971). *Tetrahedron*, sous presse.
- PHILLIPS, D. C. (1954). *Acta Cryst.* **7**, 746.

*Acta Cryst.* (1972). B28, 298

## The Crystal and Molecular Structure of Symmetrical Cedrone, a Dimeric Oxidation Product of Trimethylphloroglucinol

BY J. A. BEISLER

*The National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases*

AND J. V. SILVERTON

*The National Heart and Lung Institute, Bethesda, Maryland 20014, U.S.A.*

(Received 29 January 1971)

Symmetrical cedrone,  $C_{18}H_{20}O_6$ , obtained by dimerization of trimethylphloroglucinol has been shown to be a centrosymmetric pentacyclic structure in the crystal of its dimethylformamide solvate and has a considerable number of very long carbon-carbon bonds. Three independent bonds have lengths of 1.597 (3), 1.597 (3) and 1.577 (3) Å. The molecule forms two, strong hydrogen bonds (2.668 Å) to related molecules of the dimethylformamide solvate and is possibly stabilized by these bonds. There are two molecules of symmetrical cedrone and four molecules of dimethylformamide in the unit cell. Crystal data: monoclinic  $P2_1/c$ ,  $a = 9.322$  (3),  $b = 8.250$  (2),  $c = 15.804$  (4) Å,  $\beta = 101.86$  (3)°,  $Z = 2$ ,  $D_x = 1.335$  g.cm $^{-3}$ ,  $D_m = 1.34$  (1) g.cm $^{-3}$ , Mo  $K\alpha$  X-radiation ( $\lambda = 0.7107$  Å). The structure was solved by direct methods using counter measured X-ray intensity data (maximum  $\sin \theta/\lambda = 0.595$  Å $^{-1}$ , 2096 reflections, 366 unobserved). Refinement by full-matrix least-squares was terminated at  $R = 0.058$ .

### Introduction

Weidel & Wenzel (1898), and Bohm (1898) working independently in the same year, studied the phenolic coupling reaction of trimethylphloroglucinol with ferric chloride. In the following year Cecelsky (1899), during the course of a reinvestigation of the reaction, named the product 'cedrone' because its hydrogen iodide reduction product had the odor of cedar wood. Many

years later Erdtman (1934) proposed a dimeric structure (I) for cedrone

