

La Structure Cristalline et Moléculaire de la Spironolactone (7 α -Acétylthio-3-oxo-17 α -4-pregnène-21, 17 β Carbolactone)

PAR O. DIDEBERG ET L. DUPONT

Laboratoire de Cristallographie, Université de Liège au Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique

(Reçu le 15 mai 1972)

The crystal and molecular structure of spironolactone $C_{24}H_{32}O_4S$ has been determined by X-ray diffraction techniques. Unit-cell constants are $a = 9.979$, $b = 35.573$, $c = 6.225$ Å, and the space group is $P2_12_12_1$. 1671 independent reflexions were measured using a Hilger diffractometer. The structure was refined by least-squares methods to a final R value of 6.6% for 1.160 observed reflexions. The A ring is highly distorted because of the Δ^4 double bond and the ketone group. The rings B and C are chair-shaped. The D ring is a distorted half-chair ($\Delta = -18.14$, $\varphi_m = 46.6^\circ$) and the E ring a half-chair. The molecules are held together in the crystalline state by van der Waals forces.

Introduction

La principale hormone minéralocorticoïde, l'aldostérone, joue un rôle important dans plusieurs états pathologiques avec oedèmes, tels que les néphroses, les cirrhoses et l'insuffisance cardiaque. La recherche d'inhibiteurs spécifiques de l'aldostérone utilisables en clinique était donc importante.

Landau (1961) a mis en évidence, par des études cliniques, l'action antagoniste de la progestérone vis-à-vis de l'action des hormones surrénaliennes sur la rétention de sodium par le tubule rénal. Cet effet antagoniste n'est toutefois pas utilisable en thérapeutique humaine vu les autres effets hormonaux de la progestérone. Il est donc logique de rechercher des substances ayant un effet inhibiteur sur l'aldostérone tout en étant dépourvues d'autres actions. Cella & Kagawa (1957) montrent que des composés stéroïdiens, appartenant à la famille des spironolactones, bloquent l'action des hormones à effet minéralocorticoïde. Parmi ces dérivés, un seul est actuellement utilisé en clinique vu sa bonne résorption par voie orale, et c'est à lui qu'est réservé actuellement le nom de spironolactone.

Le but de ce travail est de déterminer la structure moléculaire de la spironolactone, afin de rechercher des analogies conformationnelles entre l'hormone et ses antagonistes.

Données expérimentales

L'obtention de monocristaux de spironolactone, par évaporation du solvant, ne donne aucun résultat et souvent le produit se dégrade. Nous avons obtenu de longues aiguilles allongées suivant la direction de c , par précipitation de la spironolactone en solution dans l'acétone.

La maille élémentaire a été affinée, par la méthode des moindres carrés à 20°C , à partir de douze réflexions ($\lambda = 1,5418$ Å). Les cristaux étant trop petits, il nous a été impossible d'en mesurer la densité. Les données cristallines et physiques sont reprises dans le Tableau 1.

Tableau 1. Données physiques et cristallographiques

Spironolactone
$C_{24}H_{32}O_4S$
Orthorhombique
$P2_12_12_1$
$a = 9,979 \pm 0,002$ Å
$b = 35,573 \pm 0,007$
$c = 6,225 \pm 0,003$
$V = 2209,8$ Å ³
$Z = 4$
$\rho_x = 1,25$ g.cm ⁻³
$F(000) = 896$
Masse moléculaire: 416,69
$\mu = 14,80$ cm ⁻¹ [$\lambda(\text{Cu } K\alpha) = 1,5418$ Å]

La mesure des intensités diffractées a été faite sur un diffractomètre automatique Hilger et Watts à quatre cercles dans les conditions suivantes:

- Dimensions de l'échantillon 0,15 × 0,11 × 0,19 mm.
- Rayonnement incident $\text{Cu } K\alpha$, détection par un compteur à scintillation.
- 1671 réflexions indépendantes mesurées, dont 1160 sont considérées comme observées [$I > 2\sigma(I)$].
- Intensités mesurées en balayage $\omega/2\theta$ avec un nombre de pas variable suivant l'angle θ .

Les corrections de Lorentz et de polarisation ont été effectuées mais nous avons négligé celle d'absorption ($\mu d = 0,3$).

Détermination de la structure

La structure a été déterminée par méthode directe au moyen du programme *MULTAN* de Germain, Main & Woolfson (1971) appliqué aux 474 réflexions ayant une valeur de $|E_h|$ supérieure à 1,1. Les phases de départ, dans le sous-programme converge, étaient celles des réflexions suivantes: 0,27,1 ($\varphi = 90^\circ$), 7,10,0 ($\varphi = 90^\circ$) et 8,15,0 ($\varphi = 0^\circ$), définissant l'origine; 0,26,0 ($\varphi = 180^\circ$), 400 ($\varphi = 0^\circ$) et 2,12,0 ($\varphi = 180^\circ$), vérifiant la relation \sum_1 ; ainsi que les trois réflexions 6,17,2 ($\varphi = \pm \pi/4, \pm 3\pi/4$), 7,12,3 ($\varphi = \pm \pi/4, \pm 3\pi/4$) et 7,17,1 ($\varphi =$

Tableau 2. Facteurs de structure calculés et observés (x10) avec leurs phases

Table with multiple columns containing numerical data and labels for factors and phases. The table is organized into several vertical sections, each with its own set of column headers. The data includes calculated and observed structure factors and their corresponding phases.

Tableau 2 (suite)

L F0 FC ALPHA	L F0 FC ALPHA	L F0 FC ALPHA	L F0 FC ALPHA	L F0 FC ALPHA	L F0 FC ALPHA	L F0 FC ALPHA	L F0 FC ALPHA	L F0 FC ALPHA	L F0 FC ALPHA
H= 8, K= 13	C 306 360 0,0	H= 8, K= 18	3 0* 0 123,92	H= 9, K= 3	1 76 65 133,10	L 70 FC ALPHA	L 70 FC ALPHA	L 70 FC ALPHA	L 70 FC ALPHA
0 34* 0 4,43	1 91 07 315,50	0 0* 0 149,73	0 0* 0 123,92	0 77 80 270,61	1 76* 0 124,87	0 0* 0 112,95	0 0* 0 112,95	0 0* 0 112,95	0 0* 0 112,95
1 156 166 124,90	2 44* 0 315,97	1 0* 2 149,23	1 76* 7 323,92	1 159 187 290,16	H= 9, K= 4	1 55* 0 112,95	1 55* 0 112,95	1 55* 0 112,95	1 55* 0 112,95
2 128 137 244,96	3 88 02 99,86	2 111 173 210,75	2 111 173 210,75	2 0* 0 291,68	2 0* 0 291,68	2 121 130 244,96	2 121 130 244,96	2 121 130 244,96	2 121 130 244,96
3 61* 0 257,07	H= 8, K= 16	3 114 116 210,75	3 04* 0 322,25	3 68* 0 291,68	H= 9, K= 5	H= 9, K= 3	H= 9, K= 3	H= 9, K= 3	H= 9, K= 3
H= 8, K= 14	U 88 117 0,0	H= 8, K= 19	H= 9, K= 2	H= 9, K= 4	3 14* 0 270,00	0 288 316 90,00	0 288 316 90,00	0 288 316 90,00	0 288 316 90,00
0 200 208 0,0	1 202 214 110,11	0 205,13	0 277 290 90,79	1 39* 0 270,00	1 90 103 242,00	1 90 103 242,00	1 90 103 242,00	1 90 103 242,00	1 90 103 242,00
1 137 182 74,24	3 84 97 148,96	3 76 65 121,94	1 148 204 182,91	1 124 142 251,97	3 170 126 257,94	3 170 126 257,94	3 170 126 257,94	3 170 126 257,94	3 170 126 257,94
2 100 93 76,15	H= 8, K= 17	H= 9, K= 0	2 277 290 90,79	H= 9, K= 10	H= 9, K= 10	H= 9, K= 10	H= 9, K= 10	H= 9, K= 10	H= 9, K= 10
3 105 94 36,94	U 24* 0 141,55	H= 9, K= 0	1 148 204 182,91	H= 9, K= 5	1 113 117 119,98	1 132 145 90,00	1 132 145 90,00	1 132 145 90,00	1 132 145 90,00
H= 8, K= 15	1 141 136 151,97	2 11* 0 323,92	2 05* 0 176,04	U 213 222 270,00	H= 9, K= 8	1 128 126 229,99	1 128 126 229,99	1 128 126 229,99	1 128 126 229,99
1 36* 0 149,23	2 36* 0 149,23	2 11* 0 323,92	3 47 83 296,14						

$\pi/4, 3\pi/4$), cette dernière réflexion étant utilisée pour fixer l'énantiomorphisme de la structure. L'affinement par la formule de la tangente a conduit ainsi à 32 solutions, dont 4 sont apparues réellement différentes. L'une des quatre synthèses de Fourier tridimensionnelles correspondantes, calculées avec les 474 facteurs de structure normalisés E , a montré l'emplacement des atomes de carbone des cycles A, B, C et D du stéroïde ainsi que $C(18)$ et $C(19)$ appartenant aux deux groupements méthyles, $O(28)$ lié à $C(3)$ et $S(29)$.

Le facteur d'accord $R = \sum(|F_o| - |F_c|) / \sum|F_o|$ était égal, alors, à 0,44. Une synthèse par Fourier-différence obtenue à partir de ces positions a permis de fixer les coordonnées approximatives des atomes du cycle E , ainsi que ceux de la chaîne latérale liée à l'atome de soufre.

Quelques cycles d'affinement avec les facteurs de température isotropes, utilisant l'ensemble des facteurs de structure observés ont conduit à un facteur R

égal à 0,11. La fonction à minimiser $\sum\omega(|F_o| - |F_c|)^2$ était pondérée suivant le schéma de Cruickshank (1961):

$$\omega = (a + |F_o| + cF_o^2)^{-1} \text{ avec}$$

$$a = 2F_o \text{ min et } c = 2/F_o \text{ max.}$$

Ce même schéma de pondération a été utilisé dans la suite. Une nouvelle synthèse de Fourier ($F_o - F_c$) a révélé les positions des atomes H. Ceux-ci ont alors été introduits dans l'affinement jusqu'à une valeur de R égale à 0,09, leurs facteurs d'agitation thermique restant constants. Le processus d'affinement a été poursuivi avec les facteurs de température anisotropes, les paramètres des atomes H étant alors gardés fixes. La valeur finale de R est égale à 0,06.

L'ensemble des calculs a été effectué sur les ordinateurs IBM 360/65 et 360/50 du Centre de Calcul de l'Université de Liège, pour la plupart au moyen des programmes cristallographiques d'Ahmed, Hall, Pippy

Tableau 3. Coordonnées et paramètres d'agitation thermique ($\times 10^4$) des atomes autres que les hydrogènes, avec leurs déviations standards

Le facteur d'agitation thermique est égal à $\exp [-(B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{12}hk + B_{13}hl + B_{23}kl)]$

	x	y	z	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₂₃	B ₁₃	B ₁₂
C(1)	7307 (9)	2592 (2)	6956 (17)	112 (13)	6 (1)	350 (35)	-3 (10)	33 (39)	6 (6)
C(2)	6519 (10)	2221 (2)	7297 (16)	135 (14)	6 (1)	278 (34)	-8 (8)	-33 (38)	1 (6)
C(3)	5281 (10)	2293 (2)	8629 (14)	134 (14)	7 (1)	221 (27)	-10 (7)	-51 (34)	12 (6)
C(4)	4580 (9)	2646 (2)	8157 (17)	91 (12)	9 (1)	322 (32)	-12 (10)	36 (35)	16 (6)
C(5)	5048 (8)	2903 (2)	6790 (16)	81 (11)	9 (1)	310 (30)	-16 (9)	11 (33)	11 (5)
C(6)	4189 (9)	3228 (2)	6031 (17)	78 (11)	9 (1)	338 (35)	5 (10)	0 (35)	7 (5)
C(7)	4838 (8)	3610 (2)	6396 (15)	88 (10)	7 (1)	326 (32)	11 (8)	11 (31)	-7 (5)
C(8)	6283 (7)	3619 (2)	5421 (13)	68 (9)	7 (1)	168 (24)	-21 (7)	22 (25)	-4 (5)
C(9)	7117 (8)	3290 (2)	6250 (14)	77 (11)	7 (1)	239 (29)	2 (8)	24 (28)	-4 (5)
C(10)	6433 (8)	2886 (2)	5806 (15)	83 (11)	8 (1)	260 (28)	-16 (9)	54 (33)	-1 (5)
C(11)	8587 (8)	3294 (2)	5439 (17)	73 (10)	7 (1)	355 (33)	8 (9)	-61 (32)	0 (5)
C(12)	9266 (8)	3686 (2)	5648 (16)	70 (10)	8 (1)	312 (29)	-19 (9)	-23 (32)	2 (5)
C(13)	8399 (8)	3989 (2)	4637 (16)	92 (11)	8 (1)	249 (31)	-14 (9)	-23 (30)	5 (5)
C(14)	7025 (7)	3985 (2)	5756 (14)	70 (9)	5 (1)	208 (26)	-2 (8)	6 (30)	0 (4)
C(15)	6331 (9)	4340 (2)	4955 (17)	123 (13)	7 (1)	376 (36)	20 (9)	45 (37)	-13 (6)
C(16)	7504 (10)	4631 (2)	4635 (20)	115 (12)	10 (1)	531 (46)	3 (12)	27 (45)	-10 (6)
C(17)	8818 (8)	4405 (2)	5013 (14)	110 (10)	6 (1)	261 (28)	-5 (7)	-47 (28)	0 (5)
C(18)	8309 (9)	3931 (2)	2130 (16)	126 (11)	8 (1)	224 (31)	-5 (8)	5 (33)	-4 (5)
C(19)	6315 (11)	2809 (2)	3424 (17)	135 (16)	10 (1)	283 (32)	-29 (10)	10 (39)	15 (7)
C(20)	9502 (10)	4498 (2)	7213 (17)	106 (13)	8 (1)	394 (36)	-30 (10)	-48 (40)	8 (6)
C(21)	10353 (10)	4839 (2)	6640 (21)	116 (13)	10 (1)	513 (47)	-3 (12)	-5 (45)	9 (6)
C(22)	10592 (10)	4809 (2)	4297 (20)	133 (14)	11 (1)	404 (40)	0 (12)	-123 (46)	-12 (6)
C(23)	3187 (10)	3977 (2)	9218 (17)	93 (12)	10 (1)	348 (32)	-9 (10)	-21 (38)	-5 (6)
C(24)	2777 (11)	4130 (3)	11330 (20)	127 (15)	15 (1)	438 (46)	-19 (13)	-134 (44)	-3 (7)
O(25)	11327 (9)	4978 (2)	3180 (17)	225 (15)	15 (1)	711 (42)	-6 (12)	-315 (47)	38 (7)
O(26)	9794 (7)	4534 (1)	3450 (11)	139 (10)	10 (1)	331 (21)	-7 (6)	-92 (26)	16 (4)
O(27)	2487 (8)	3983 (2)	7636 (15)	137 (10)	20 (1)	546 (37)	-45 (11)	48 (37)	-33 (6)
O(28)	4824 (9)	2062 (1)	9827 (13)	225 (13)	9 (1)	439 (27)	17 (7)	-174 (35)	1 (5)
S(29)	4796 (2)	3763 (0)	9197 (4)	75 (2)	9 (0)	238 (6)	-9 (2)	16 (8)	-7 (1)

& Huber (1966). Les facteurs de diffusion atomique utilisés sont ceux calculés par Hanson, Herman, Lea & Skillman (1964).

Les valeurs des facteurs de structure observés et calculés, avec leurs phases, sont reprises dans le Tableau 2.

Description de la structure

Longueurs et angles des liaisons

Les coordonnées et les paramètres d'agitation thermique des atomes autres que les hydrogènes sont donnés dans le Tableau 3, avec leurs déviations standards.

Les paramètres de position des H se trouvent dans le Tableau 4. La Fig. 1 donne la numérotation des atomes. La Fig. 2 montre la configuration de la molécule; les atomes, sauf les H, y sont représentés par leurs ellipsoïdes de vibration thermique à 50% de probabilité (programme ORTEP: Johnson, 1965). Les valeurs des longueurs et des angles des liaisons intramoléculaires inférieurs à 2 Å sont reprises dans les Tableaux 5 et 6 ainsi que les Figs. 3 et 4. Les plus courtes distances entre atomes appartenant à des molécules différentes sont données dans le Tableau 7. Les déviations standards des distances C-C et C-O sont comprises entre 0,011 et 0,018 Å; C-S entre 0,010 et 0,011 et C-H entre 0,07 et 0,20 Å; les déviations standards des angles ne comprenant pas les hydrogènes, ont des valeurs comprises entre 0,4 et 1,0°.

Tableau 4. Coordonnées des hydrogènes avec leurs déviations standards ($\times 10^3$)

	x	y	z
H(2A)	655 (13)	210 (3)	595 (22)
H(2B)	721 (13)	212 (3)	812 (21)
H(1A)	833 (13)	252 (3)	643 (21)
H(1B)	738 (13)	271 (3)	837 (22)
H(19A)	734 (13)	286 (3)	276 (23)
H(19B)	582 (13)	256 (3)	322 (21)
H(19C)	592 (13)	298 (3)	236 (22)
H(9)	732 (13)	323 (3)	756 (22)
H(11A)	852 (13)	328 (3)	387 (23)
H(11B)	915 (13)	312 (3)	643 (22)
H(12A)	1007 (13)	364 (3)	462 (22)
H(12B)	932 (13)	375 (3)	732 (21)
H(18A)	770 (13)	416 (3)	246 (23)
H(18B)	930 (13)	392 (3)	216 (23)
H(18C)	782 (13)	364 (3)	224 (23)
H(14)	721 (13)	407 (3)	751 (22)
H(8)	590 (13)	355 (3)	380 (22)
H(15A)	585 (13)	431 (3)	318 (22)
H(15B)	598 (14)	451 (3)	608 (22)
H(16A)	732 (13)	467 (3)	299 (22)
H(16B)	700 (15)	473 (4)	583 (25)
H(7)	456 (14)	385 (4)	560 (23)
H(6A)	402 (7)	320 (2)	417 (12)
H(6B)	318 (16)	320 (4)	683 (27)
H(24A)	341 (16)	437 (4)	1113 (28)
H(24B)	261 (16)	391 (4)	1258 (28)
H(24C)	168 (17)	408 (4)	1139 (30)
H(4)	341 (22)	265 (6)	799 (39)
H(20A)	896 (11)	454 (3)	844 (19)
H(20B)	988 (23)	511 (5)	698 (39)
H(21A)	1022 (23)	430 (6)	730 (38)
H(21B)	1135 (16)	489 (4)	736 (30)

Tableau 5. Longueurs des liaisons intramoléculaires (< 2 Å) et déviations standards

C(1)—C(2)	1,550 (13) Å	C(2)—H(2A)	0,94 (13) Å
C(2)—C(3)	1,510 (15)	C(2)—H(2B)	0,94 (13)
C(3)—C(4)	1,467 (13)	C(1)—H(1A)	1,10 (13)
C(4)—C(5)	1,334 (14)	C(1)—H(1B)	0,98 (14)
C(5)—C(10)	1,513 (13)	C(19)—H(19A)	1,12 (13)
C(5)—C(6)	1,514 (13)	C(19)—H(19B)	1,04 (12)
C(6)—C(7)	1,521 (13)	C(19)—H(19C)	0,97 (13)
C(7)—C(8)	1,565 (12)	C(9)—H(9)	0,86 (14)
C(8)—C(9)	1,525 (11)	C(11)—H(11A)	0,98 (14)
C(9)—C(10)	1,615 (12)	C(11)—H(11B)	1,04 (13)
C(10)—C(19)	1,513 (15)	C(12)—H(12A)	1,04 (13)
C(10)—C(1)	1,540 (13)	C(12)—H(12B)	1,05 (13)
C(9)—C(11)	1,551 (12)	C(18)—H(18A)	1,03 (12)
C(11)—C(12)	1,555 (12)	C(18)—H(18B)	0,99 (13)
C(12)—C(13)	1,518 (13)	C(18)—H(18C)	1,16 (12)
C(13)—C(14)	1,538 (12)	C(14)—H(14)	1,14 (13)
C(14)—C(8)	1,511 (11)	C(8)—H(8)	1,11 (14)
C(14)—C(15)	1,526 (12)	C(15)—H(15A)	1,21 (14)
C(15)—C(16)	1,575 (14)	C(15)—H(15B)	0,99 (13)
C(16)—C(17)	1,557 (13)	C(16)—H(16A)	1,05 (14)
C(17)—C(13)	1,556 (12)	C(16)—H(16B)	0,96 (15)
C(13)—C(18)	1,576 (14)	C(7)—H(7)	1,01 (13)
C(17)—C(20)	1,565 (14)	C(6)—H(6A)	1,18 (7)
C(20)—C(21)	1,526 (14)	C(6)—H(6B)	1,13 (16)
C(21)—C(22)	1,482 (18)	C(24)—H(24A)	1,08 (16)
C(23)—C(24)	1,480 (17)	C(24)—H(24B)	1,11 (17)
		C(24)—H(24C)	1,11 (17)
C(3)—O(28)	1,201 (12)	C(4)—H(4)	1,17 (21)
C(23)—O(27)	1,202 (14)	C(20)—H(20A)	0,95 (12)
C(22)—O(25)	1,176 (15)	C(20)—H(20B)	1,10 (20)
C(22)—O(26)	1,368 (13)	C(21)—H(21A)	1,01 (22)
C(17)—O(26)	1,450 (11)	C(21)—H(21B)	1,11 (17)
C(7)—S(29)	1,827 (10)		
C(23)—S(29)	1,778 (11)		

Exceptée C(9)—C(10), toutes les distances peuvent être considérées comme normales; elles s'écartent de moins de 3σ des valeurs attendues: C(sp^3)—C(sp^3) 1,533 Å (Bonham & Bartell, 1959); C(sp^3)—C(sp^2) 1,505 Å (Bartell & Bonham, 1960); C(sp^2)—C(sp^2) 1,337 Å (Allen & Plyler, 1958); (O=C)—C = 1,44 Å;

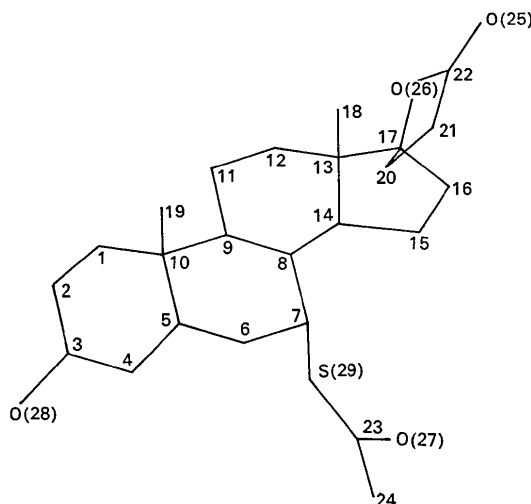


Fig. 1. Représentation schématique de la molécule qui indique la numérotation des atomes C, O et S; les atomes H ont le même numéro que les atomes de carbone auxquels ils sont attachés.

Tableau 6. Angles des liaisons intramoléculaires

C(1)—C(2)—C(3)	110,2 (8) ^o	C(17)—C(20)—C(21)	101,9 (8) ^o
C(2)—C(3)—C(4)	115,2 (8)	C(20)—C(21)—C(22)	105,2 (9)
C(3)—C(4)—C(5)	123,2 (9)	C(21)—C(22)—O(26)	109,8 (9)
C(4)—C(5)—C(10)	123,4 (9)	C(22)—O(26)—C(17)	111,0 (7)
C(5)—C(10)—C(1)	110,9 (7)	O(26)—C(17)—C(20)	103,2 (7)
C(10)—C(1)—C(2)	110,8 (8)	O(26)—C(22)—O(25)	120,1 (10)
C(5)—C(6)—C(7)	113,1 (8)	C(21)—C(22)—O(25)	130,2 (11)
C(6)—C(7)—C(8)	110,7 (7)	C(5)—C(10)—C(19)	109,4 (8)
C(7)—C(8)—C(9)	110,8 (7)	C(9)—C(10)—C(19)	111,2 (7)
C(8)—C(9)—C(10)	113,1 (7)	C(1)—C(10)—C(19)	112,1 (8)
C(9)—C(10)—C(5)	106,3 (7)	C(14)—C(13)—C(18)	113,4 (7)
C(10)—C(5)—C(6)	115,0 (8)	C(12)—C(13)—C(18)	110,5 (7)
C(8)—C(9)—C(11)	113,5 (7)	C(17)—C(13)—C(18)	106,8 (7)
C(9)—C(11)—C(12)	113,2 (7)	C(16)—C(17)—C(20)	113,0 (8)
C(11)—C(12)—C(13)	110,6 (7)	C(16)—C(17)—O(26)	107,5 (7)
C(12)—C(13)—C(14)	108,3 (7)	C(13)—C(17)—C(20)	116,7 (7)
C(13)—C(14)—C(8)	112,5 (7)	C(13)—C(17)—O(26)	112,3 (7)
C(14)—C(8)—C(9)	110,2 (7)	C(6)—C(7)—S(29)	113,5 (6)
C(13)—C(14)—C(15)	104,4 (7)	C(8)—C(7)—S(29)	112,7 (6)
C(14)—C(15)—C(16)	104,4 (7)	C(7)—S(29)—C(23)	99,0 (4)
C(15)—C(16)—C(17)	105,5 (8)	S(29)—C(23)—O(27)	121,2 (8)
C(16)—C(17)—C(13)	104,0 (7)	S(29)—C(23)—C(24)	114,4 (8)
C(17)—C(13)—C(14)	100,4 (7)	O(27)—C(23)—C(24)	124,3 (10)
C(1)—C(10)—C(9)	106,6 (7)	C(8)—C(14)—C(15)	116,5 (7)
C(10)—C(9)—C(11)	110,6 (7)	C(2)—C(3)—O(28)	122,3 (9)
C(12)—C(13)—C(17)	117,3 (7)	C(4)—C(3)—O(28)	122,0 (9)
C(4)—C(5)—C(6)	121,6 (9)		
C(7)—C(8)—C(14)	114,6 (7)		

C=O 1,21 Å; C-S 1,815 Å (Sutton, 1965); C-H 1,08 Å (Jensen, 1962). En particulier, la valeur moyenne des distances C(sp³)-C(sp³) de la structure est 1,54 Å; elle est en bon accord avec les valeurs analogues observées dans d'autres stéroïdes, par exemple: 1,534 Å (Duax & Hauptman, 1972); 1,55 Å (Gopalakrishna, Cooper & Norton, 1969); 1,537 Å (Cooper & Norton, 1968). La liaison C(9)-C(10), 1,615 Å, s'écarte d'environ 5σ de cette valeur moyenne.

Pour expliquer cette anomalie, nous devons admettre qu'il existe au niveau de la liaison C(9)-C(10) une tension importante. Une telle déformation existe dans d'autres stéroïdes. Nous relevons un allongement systématique de cette liaison dans les dérivés du preg-

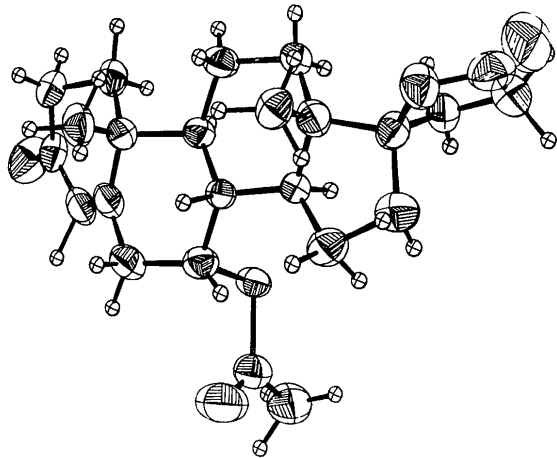


Fig. 2. Configuration de la molécule de spironolactone; les atomes, sauf les hydrogènes, sont représentés par leur ellipsoïde de vibration thermique (probabilité 50%).

Tableau 7. Longueurs des liaisons intermoléculaires inférieures à 4 Å

Notation des positions: C(1)-C(6) 3/101 signifie que C(1) se trouve dans la position équivalente 1 et C(6) dans la position 3 traduite d'une maille dans la direction *x* et d'une maille dans la direction *z*.

Les positions équivalentes sont: (1) *x, y, z*; (2) $\frac{1}{2} - x, -y, \frac{1}{2} + z$; (3) $\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, -z$.

	Position	Distance
C(1)—C(6)	3/101	3,939 (14) Å
C(1)—C(4)	3/102	3,889 (15)
C(1)—O(28)	3/102	3,438 (13)
C(2)—C(6)	3/101	3,736 (14)
C(2)—C(11)	3/001	3,852 (14)
C(3)—C(11)	3/001	3,696 (13)
C(3)—C(19)	1/001	3,653 (14)
C(4)—C(19)	1/001	3,753 (15)
C(4)—C(19)	3/001	3,772 (15)
C(9)—O(28)	3/102	3,852 (12)
C(11)—O(28)	3/101	3,727 (13)
C(11)—O(28)	3/102	3,439 (13)
C(12)—O(27)	1/101	3,611 (12)
C(12)—O(28)	3/102	3,918 (12)
C(15)—C(21)	2/01 $\bar{1}$	3,947 (14)
C(16)—C(20)	2/01 $\bar{1}$	3,982 (14)
C(16)—C(21)	2/01 $\bar{1}$	3,891 (15)
C(19)—O(28)	1/00 $\bar{1}$	3,781 (13)
C(18)—C(20)	1/00 $\bar{1}$	3,853 (14)
C(18)—S(29)	1/00 $\bar{1}$	3,998 (10)
C(20)—O(27)	1/100	3,515 (13)
C(20)—O(26)	2/01 $\bar{1}$	3,895 (13)
C(21)—O(27)	1/100	3,774 (14)
C(21)—O(25)	2/110	3,508 (15)
C(22)—C(24)	1/10 $\bar{1}$	3,741 (16)
C(22)—O(25)	2/110	3,983 (16)
C(23)—O(25)	2/010	3,800 (13)
C(24)—O(25)	1/T01	3,538 (15)
C(24)—O(27)	1/001	3,970 (16)
C(24)—O(26)	1/T01	3,559 (14)
C(24)—O(25)	2/010	3,833 (15)
O(25)—O(25)	2/110	3,897 (15)
O(25)—O(27)	2/01 $\bar{1}$	3,891 (13)

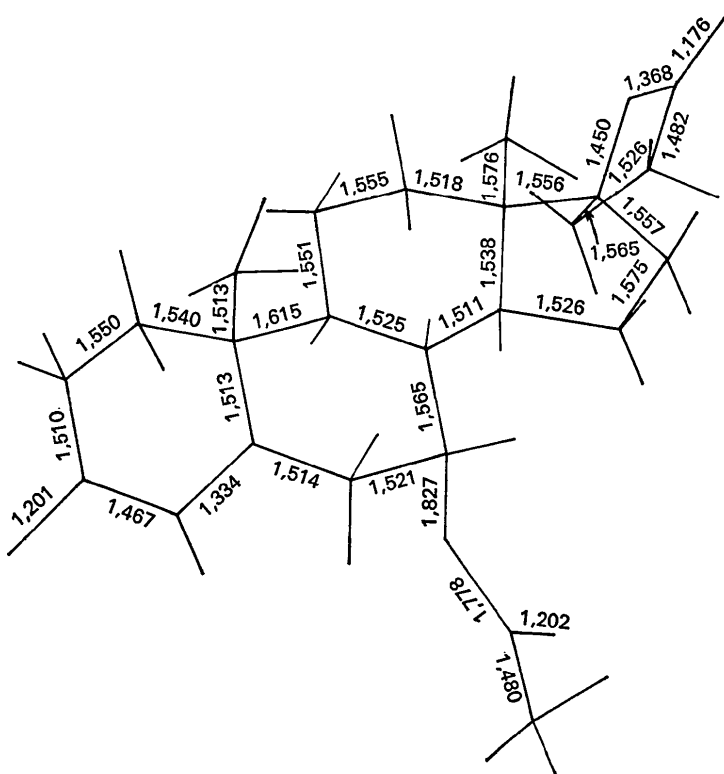


Fig. 3. Longueurs des liaisons intramoléculaires.

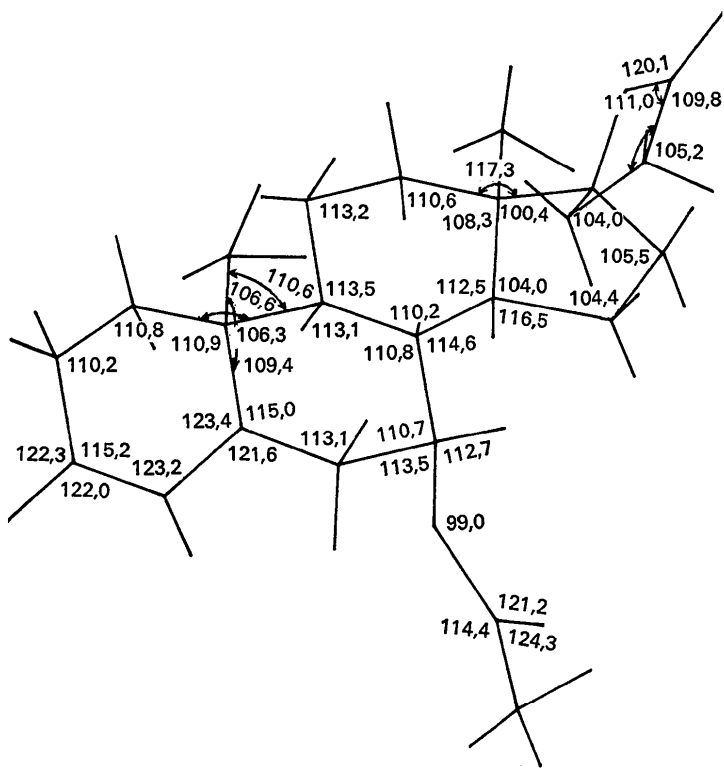


Fig. 4. Angles principaux des liaisons intramoléculaires.
 $\angle C(17)-C(20)-C(21)=101,9^\circ$, $\angle O(26)-C(17)-C(20)=103,2^\circ$ et
 $\angle C(21)-C(22)-C(25)=130,2^\circ$.

nène actuellement connus; 1,576 (6) Å dans la 6 β -bromoprogesterone (Gopalakrishna *et al.*, 1969) et 1,560 (4) Å dans la 17 α -hydroxyprogesterone (Declercq, Germain & Van Meerssche, 1972).

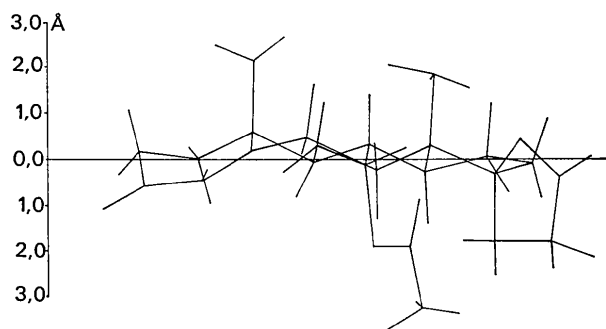


Fig. 5. Projection de la molécule parallèlement au plan moyen C(1)~C(17).

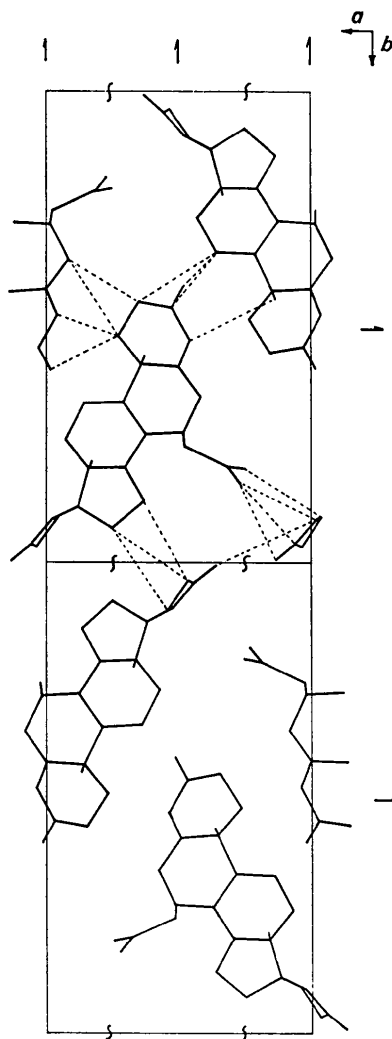


Fig. 6. Projection (001) de la structure.

Tableau 8. Angles de torsion

$\theta(A-B)$ est l'angle de torsion de la liaison A-B pour lequel les deux autres atomes définissant l'angle sont ceux se trouvant à chaque extrémité de la liaison, dans le même cycle.

Cycle A		Cycle B		Cycle C	
Liaison	$\theta(A-B)$	Liaison	$\theta(A-B)$	Liaison	$\theta(A-B)$
C(1)—C(2)	-59,4°	C(5)—C(6)	-56,6°	C(8)—C(9)	-49,1°
C(2)—C(3)	38,9	C(6)—C(7)	52,5	C(9)—C(11)	46,8
C(3)—C(4)	-5,6	C(7)—C(8)	-53,0	C(11)—C(12)	-51,5
C(4)—C(5)	-8,6	C(8)—C(9)	55,9	C(12)—C(13)	58,1
C(5)—C(10)	-12,5	C(9)—C(10)	-55,2	C(13)—C(14)	-63,3
C(10)—C(1)	45,6	C(5)—C(10)	54,6	C(8)—C(14)	58,1

Cycle D		Cycle E	
Liaison	$\theta(A-B)$	Liaison	$\theta(A-B)$
C(13)—C(14)	46,0°	C(17)—C(20)	+89,5°
C(14)—C(15)	-32,9	C(20)—C(21)	-24,4
C(15)—C(16)	6,7	C(21)—C(22)	10,6
C(16)—C(17)	21,3	C(22)—O(26)	9,6
C(13)—C(17)	-40,9	C(17)—O(26)	-25,0

Tableau 9. Equations de plans moyens

Les équations sont de la forme $lX + mY + nZ = p$, où X, Y, Z et p sont exprimés en Å par rapport à un système d'axes orthogonaux parallèles à a, b et c .

Plan	Atomes	l	m	n	p
A1	C(2), C(3), C(4)	-0,5575	-0,4708	-0,6838	4,890
A2	C(1), C(2), C(4), C(5)	-0,2610	-0,2644	-0,9284	5,578
A3B1	C(1), C(5), C(6), C(10)	-0,3409	-0,6441	-0,6848	7,930
B2	C(6), C(7), C(9), C(10)	+0,0339	+0,1619	-0,9862	2,031
B3C1	C(7), C(8), C(9), C(11)	-0,2904	-0,5536	-0,7805	8,703
C2	C(8), C(11), C(12), C(14)	+0,0388	+0,1040	-0,9938	2,180
C3D1	C(12), C(13), C(14), C(15)	-0,3565	-0,5832	-0,7299	9,886
D2	C(13), C(15), C(16), C(17)	-0,0061	+0,0175	-0,9998	2,709
D3	C(14), C(15), C(16), C(17)	+0,0361	-0,3023	-0,9525	7,780
A	C(1), C(2), C(3), C(4), C(5), C(10)	-0,3449	-0,4107	-0,8440	6,181
B	C(5), C(6), C(7), C(8), C(9), C(10)	-0,1047	-0,0968	-0,9898	4,436
C	C(8), C(9), C(11), C(12), C(13), C(14)	-0,0922	-0,1664	-0,9817	5,330
D	C(13), C(14), C(15), C(16), C(17)	-0,1007	-0,1446	-0,9843	5,021
E	C(17), C(20), C(21), C(22), O(26)	-0,7002	+0,7099	-0,0763	11,539
E1	C(17), C(21), C(22), O(25)	-0,6586	+0,7405	-0,1338	11,955
C(1)—C(17)		-0,1139	-0,2047	-0,9722	5,786

Angles de torsion

Les angles de torsion les plus importants sont repris dans le Tableau 8. Le cycle A a une conformation proche de la forme demi-chaise du cyclohexane, tandis que les cycles B et C ont la conformation chaise du cyclohexane. Pour caractériser le cycle D, nous avons calculé les paramètres Δ et φ_m définis par Altona, Geise & Romers (1968).

On trouve ainsi $\Delta = -18,14^\circ$ et $\varphi_m = 46,60^\circ$, qui caractérisent une conformation intermédiaire entre la demi-chaise et l'enveloppe β . Le cycle E a une configuration demi-chaise, les atomes C(20) et O(26) s'écartent fortement du plan moyen défini par les atomes C(17), C(21), C(22) et O(25). Des déformations semblables ont été observées dans des molécules contenant le cycle lactone (Jeffrey, Rosenstein & Vlasse, 1967).

Les plans moyens

Les Tableaux 9, 10, 11 donnent respectivement l'équation des plans moyens importants de la molécule, les angles entre ces plans et les distances de certains atomes à ces plans. On remarque que le plan moyen

du groupement lactone, plan E, est perpendiculaire au plan moyen C(1)~C(17). La Fig. 5 représente la projection de la molécule parallèlement au plan moyen C(1)~C(17).

Tableau 10. Angles entre plans

Plan 1	Plan 2	
A1	A2	25,2°
A3B1	A2	26,5
A3B1	B2	56,0
B3C1	B2	47,9
B3C1	C2	45,0
C3D1	C2	49,4
C3D1	D2	43,8
C3D1	D3	30,8
A	B	24,3
B	C	4,1
C	D	1,4
D	E	87,5
A	C(1)—C(17)	19,3
B	C(1)—C(17)	6,3
C	C(1)—C(17)	2,6
D	C(1)—C(17)	3,6
E	C(1)—C(17)	89,5

Tableau 11. Distances des atomes ($\times 10^3 \text{ \AA}$) aux plans moyens ($\sigma=0,01 \text{ \AA}$)

Atome	A2	A3B1	B2	B3C1	C2	C3D1	D2	D3	A	B	C	D	E	E1	C(1)-C(17)
C(1)	+178	+59							+333						+5
C(2)	-178								-301						-149
C(3)	+337								+79						+570
C(4)	+213								+105						+461
C(5)	-213	-66	+632						-76	+231					-126
C(6)		+62	+88							-215					-446
C(7)			-89	+19						+209					+126
C(8)			-662	-18	-21					-237	-216				-293
C(9)			+83	-20	+581					+248	+173				+65
C(10)	-437	-54	-83						-141	-236					-576
C(11)				+19	+20						-185				-256
C(12)				-21	+68						+237				+232
C(13)				-725	-72	-82	-682				-282	-288			-258
C(14)				+22	-61	+606	+27				+273	+258			+261
C(15)					+66	+82	-40					-120			-44
C(16)						-128	+40					-48			+107
C(17)						+128	-27					+199	-174		+321
C(18)															-1827
C(19)															-2087
C(20)													+174	+381	+1797
C(21)													-120		+1796
C(22)													+12		+383
C(23)															+1914
C(24)															+3257
O(25)															-86
O(26)													+108	+164	-421
O(27)															+882
O(28)															+1074
S(29)															+1923

Interactions moléculaires

L'examen des distances intermoléculaires montre que la cohésion du cristal est assurée uniquement par des contacts du type van der Waals. La Fig. 6 représente la projection (001) de la structure, avec en trait interrompu, les contacts intermoléculaires les plus importants.

Les auteurs remercient M M. Vermeire qui a sélectionné le cristal et Messieurs les Professeurs H. Brasseur et J. Toussaint pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

Références

- AHMED, F. R., HALL, S. R., PIPPY, M. E. & HUBER, C. P. (1966). *NRC Crystallographic Programs for the IBM/360 system*. National Research Council, Ottawa, Canada.
- ALLEN, H. C. & PLYLER, E. K. (1958). *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 2673.
- ALTONA, C., GEISE, H. J. & ROMERS, C. (1968). *Tetrahedron*, **24**, 13.
- BARTELL, L. S. & BONHAM, R. A. J. (1950). *J. Chem. Phys.* **32**, 824.
- BONHAM, R. A. J. & BARTELL, L. S. (1959). *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 3491.
- CELLA, J. & KAGAWA, C. (1957). *J. Amer. Chem. Soc.* **79**, 4808.
- COOPER, A. & NORTON, D. A. (1968). *Acta Cryst.* **B24**, 811.
- CRUICKSHANK, D. W. J. (1961). *Computing Methods and the Phase Problem*. Edited by R. PEPINSKY, J. M. ROBERTSON and J. C. SPEAKMAN. Oxford: Pergamon Press.
- DECLERQ, J. P., GERMAIN, G. & VAN MEERSSCHE, M. (1972). *Cryst. Struct. Commun.* **1**, 9.
- DUAX, W. L. & HAUPTMAN, H. (1972). Sous presse.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* **A27**, 368.
- GOPALAKRISHNA, E. M., COOPER, A. & NORTON, D. A. (1969). *Acta Cryst.* **B25**, 2473.
- HANSON, H. P., HERMAN, F., LEA, J. D. & SKILLMAN, S. (1964). *Acta Cryst.* **17**, 1040.
- JEFFREY, G. A., ROSENSTEIN, R. D. & VLASSE, M. (1967). *Acta Cryst.* **22**, 725.
- JENSEN, L. H. (1962). *Acta Cryst.* **15**, 433.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee.
- LANDAU, K. L. (1961). *Recent Progress in Hormone Research XVII*, ch. 7. New York: Academic Press.
- SUTTON, L. E. (1965). *Tables of Interatomic Distances and Configuration in Molecules and Ions*. Special Publication No. 18. London: The Chemical Society.