

Etude Cristallographique de Différentes Formes Solvatées du Diéthylstilboestrol

PAR BERNARD Busetta, Christian Courseille et Michel Hospital

Laboratoire de Cristallographie et Physique Cristalline associé au C.N.R.S., Université de Bordeaux I, 351, Cours de la Libération, 33405 Talence, France

(Reçu le 9 avril 1973, accepté le 8 mai 1973)

Diéthylstilboestrol (DES) is a synthetic oestrogenic compound. The crystal and molecular structures of 3 solvates (methanol + water, ethanol and dimethyl sulphoxide) have been determined by single-crystal X-ray diffraction. The crystals are triclinic, $P\bar{1}$, with respective unit-cell dimensions $a=9.282$, $b=13.657$, $c=7.626$ Å, $\alpha=73.45$, $\beta=79.92$, $\gamma=100.92^\circ$; $a=9.294$, $b=13.841$, $c=7.713$ Å, $\alpha=71.95$, $\beta=80.26$, $\gamma=98.60^\circ$; $a=9.301$, $b=13.664$, $c=7.883$ Å, $\alpha=105.80$, $\beta=79.61$, $\gamma=88.83^\circ$. The structures were solved by means of three-dimensional Patterson maps. The spatial conformation of the molecule of DES is different in the solvated and unsolvated crystals. The molecule is non-centrosymmetric and the planes of the two rings are not parallel (angle $\varphi/\varphi' \simeq 65^\circ$); the two ethyl groups are in *cis* positions relative to the double bond. In this respect the conformations of the molecule more closely resembles that of oestradiol.

Introduction

Dans le cadre de l'étude cristallographique des composés ayant une activité hormonale que nous avons entreprise, un des premiers problèmes abordé a été celui des hormones oestrogènes. Tous les ouvrages de pharmacologie mentionnent à ce sujet l'analogie structurale existant entre l'oestradiol (hormone naturelle) et le diéthylboestrol (DES) (hormone de synthèse). Pour expliquer l'égalité d'activité de ces 2 composés, certains auteurs (Jacques, 1949) avaient avancé l'hypothèse d'une analogie spatiale des 2 molécules et réclamé une étude radiocristallographique pour la vérifier.

Les structures cristallines de l'oestradiol aussi bien que du diéthylstilboestrol ont fait l'objet de nombreuses publications ces dernières années [pour l'oestradiol, Norton, Kartha & Lu (1964), Busetta & Hospital (1969*a*, 1972), Busetta, Courseille, Geoffre & Hospital (1972); et pour le DES, Giacomello & Bianchi (1944), Smiley & Rossmann (1969), Busetta & Hospital (1969*b*), Weeks, Cooper & Norton (1970)].

Mais si la détermination de ces structures a apporté une meilleure connaissance de la conformation de ces 2 molécules, elle n'éclaircit pas tellement le problème posé par leurs égales activités.

Nous désignerons par DES (I) et DES (II) les conformations trouvées respectivement dans le cristal de DES pur, et dans les cristaux de solvates. Les 3 solvates utilisés sont ceux du DES avec méthanol et eau, avec éthanol et avec diméthyl sulfoxyde (DMSO). Nous ne fournirons ici qu'un bref rappel (Tableau 1) des conditions de cristallisation et des paramètres cristallins qui ont déjà fait l'objet de publications préliminaires (Busetta & Hospital, 1969*c*; Busetta, Courseille, Leroy & Hospital, 1971; Comberton & Leroy, 1971).

La détermination de la structure dans les 3 cas a été obtenue par analyse des sections tridimensionnelles de

la fonction de Patterson. Les Tableaux 2(*a*), 2(*b*) et 2(*c*) donnent respectivement les coordonnées atomiques des 3 solvates.

Comparaison des conformations du DES (I) et du DES (II)

La conformation des 3 molécules du DES (II) est fournie par la Fig. 2.

En utilisant les tests de Student, avec les écarts types de chacune des mesures, on peut calculer les valeurs moyennes pour chaque dimension de la molécule de DES (II). Celles-ci sont représentées sur la Fig. 3.

Pour la molécule de DES (I), nous avons également calculé une molécule moyenne [voir Fig. 3(*a*)] à partir des résultats de Weeks *et al.* (1970) et de notre propre détermination (Busetta & Hospital, 1969*d*; facteur $R=0,064$). Les distances interatomiques et les angles de valence ne diffèrent pas notablement entre les 2 conformations du DES.

Nous noterons cependant la légère différence entre les longueurs de C(1)–C(7), C(1')–C(7') du DES (II) et C(1)–C(7) du DES (I) (1,496, 1,493 et 1,510 Å) et les

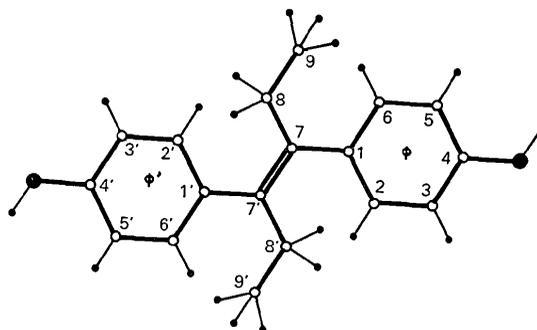


Fig. 1. Molécule de diéthylstilboestrol (DES).

Tableau 1. Conditions de cristallisation et paramètres cristallins

Cristallisation*	DES, méthanol, eau Refroidissement	DES, éthanol Refroidissement	DES, DMSO Evaporation
<i>a</i>	9,282 Å	9,294 Å	9,301 Å
<i>b</i>	13,657	13,841	13,664
Dimension de la maille	<i>c</i> 7,626	7,713	7,883
α	73,45°	71,95°	105,80°
β	79,92	80,26	79,61
γ	100,92	98,60	88,83
Groupe d'espace	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
Z	2DES, 2CH ₃ OH, 2H ₂ O	2DES, 2CH ₃ CH ₂ OH	2DES, 2DMSO
Nbre de réflexions†	3388	3417	3355
Facteur résiduel‡	0,069	0,060	0,062

* A cause de leur instabilité les cristaux ont été placés dans des capillaires de Lindemann.

† Les mesures des intensités ont été faites sur diffractomètre automatique Siemens en utilisant la radiation $K\alpha$ du cuivre.

‡ Après affinement du coefficient d'agitation thermique anisotrope pour les atomes lourds et isotrope pour les atomes d'hydrogène localisés.

Tableau 2(a). Coordonnées atomiques et paramètres d'agitation thermique ($\times 10^5$) pour DES-CH₃OH-H₂O

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{23}	β_{13}	β_{12}
C(1)	0,23596 (23)	0,17248 (14)	0,05498 (28)	1279	439	2015	-633	-1108	421
C(2)	0,35822 (26)	0,21120 (16)	-0,10268 (32)	1431	528	2388	-401	-701	498
C(3)	0,38268 (29)	0,30953 (19)	-0,23445 (37)	1602	604	2663	-96	-380	354
C(4)	0,28512 (29)	0,37277 (17)	-0,21140 (37)	1817	472	2893	-305	-1602	484
C(5)	0,16407 (28)	0,33717 (17)	-0,05499 (35)	1761	511	2855	-761	-1510	805
C(6)	0,14031 (25)	0,23816 (16)	0,07527 (32)	1419	540	2426	-798	-1103	594
C(7)	0,20924 (22)	0,06736 (14)	0,20125 (28)	1113	462	1962	-500	-798	437
C(8)	0,20474 (25)	0,07249 (16)	0,39753 (29)	1440	533	1888	-634	-654	457
C(9)	0,35337 (32)	0,13325 (22)	0,41455 (37)	1892	906	2442	-1130	-1471	185
O(10)	0,31485 (25)	0,47058 (14)	-0,34600 (32)	2406	566	3928	560	-850	611
C(1')	0,16127 (21)	-0,12874 (14)	0,30851 (26)	1159	443	1736	-520	-676	448
C(2')	0,26999 (24)	-0,15609 (16)	0,40461 (31)	1225	531	2253	-328	-986	363
C(3')	0,24533 (26)	-0,25515 (17)	0,53640 (33)	1514	599	2399	-270	-1215	699
C(4')	0,11076 (26)	-0,32905 (16)	0,57509 (30)	1607	449	2109	-172	-669	522
C(5')	-0,00016 (25)	-0,30474 (16)	0,48144 (33)	1388	476	2470	-387	-761	212
C(6')	0,02678 (23)	-0,20564 (15)	0,34880 (30)	1282	485	2153	-529	-877	387
C(7')	0,18714 (21)	-0,02332 (14)	0,16173 (27)	1062	447	1896	-475	-724	410
C(8')	0,18148 (24)	-0,02982 (15)	-0,03098 (29)	1453	492	1907	-511	-1149	559
C(9')	0,31115 (32)	-0,06965 (20)	-0,11602 (34)	2045	773	2196	-920	-698	1065
O(10')	0,09042 (22)	-0,42650 (12)	0,70648 (27)	2166	527	3177	320	-1181	634
O(21)	0,18798 (35)	0,53986 (23)	0,19807 (67)	2411	1036	10452	711	828	-57
W(22)	0,41524 (54)	0,43677 (34)	0,22063 (98)	4422	1771	12998	-2457	-7900	899
C(23)	0,24324 (56)	0,63856 (33)	0,08767 (77)	3024	1012	5896	-619	-1103	5

Tableau 2(a) (suite)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
H(30)	0,4362 (29)	0,1690 (20)	-0,1217 (36)
H(31)	0,4597 (30)	0,3306 (20)	-0,3331 (37)
H(32)	0,0969 (29)	0,3810 (20)	-0,0397 (36)
H(33)	0,0538 (29)	0,2114 (20)	0,1903 (35)
H(34)	0,3700 (29)	-0,1011 (20)	0,3674 (35)
H(35)	0,3194 (37)	-0,2798 (25)	0,6134 (44)
H(36)	-0,0929 (35)	-0,3514 (23)	0,5069 (42)
H(37)	-0,0520 (27)	-0,1899 (19)	0,2726 (34)
H(38)	0,0822 (30)	-0,0805 (21)	-0,0189 (37)
H(39)	0,1842 (28)	0,0380 (19)	-0,1182 (34)
H(40)	0,4072 (44)	0,0951 (28)	0,4006 (51)
H(41)	0,3510 (36)	0,1344 (25)	0,5526 (44)
H(42)	0,3930 (40)	0,2046 (27)	0,3069 (48)
H(43)	0,1762 (31)	0,0033 (22)	0,4864 (38)
H(44)	0,1159 (32)	0,1070 (22)	0,4363 (40)
H(45)	0,3005 (32)	-0,0789 (22)	-0,2465 (40)
H(46)	0,3081 (30)	-0,1404 (21)	-0,0297 (37)
H(47)	0,4036 (42)	-0,0152 (28)	-0,1205 (52)
H(48)	0,2845 (67)	0,5293 (42)	0,1673 (78)
H(49)	0,2212 (67)	0,5085 (44)	-0,2931 (84)
H(50)	0,0032 (43)	-0,4683 (28)	0,7353 (50)
H(51)	0,5016 (69)	0,4441 (43)	0,3305 (84)

longueurs de C(7)-C(7') (1,343 et 1,325 Å), qui serait en faveur d'une conjugaison légèrement plus accusée dans le cas du DES (II).

Remarquons également que dans toutes ces structures, les angles de valence relatifs à la liaison C-OH présentent une dissymétrie qui correspond à une répulsion apparente des atomes d'oxygène liées par pont hydrogène.

Dans le cas du complexe: DES, méthanol et eau où nous avons pu localiser l'atome d'hydrogène de la liaison, on constate que l'angle C(5)-C(4)-O(10) (121°6) s'ouvre du côté où est situé l'atome d'hydrogène engagé dans la liaison, alors que l'angle C(3)-C(4)-O(10) (118°3) se ferme. Il en est de même dans le complexe: DES, éthanol où la localisation de l'atome d'hydrogène n'a pas été possible, mais où l'enchaînement donneur-accepteur reste vraisemblablement le même. Pour le complexe: DES, DMSO, on constate au contraire une ouverture de l'angle C(3)-C(4)-O(10) (122°2) et une fermeture de l'angle C(5)-C(4)-O(10) (118°1); mais ici

Tableau 2(b). Coordonnées atomiques et paramètres d'agitation thermique ($\times 10^5$) pour DES-C₂H₅OH

	x	y	z	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{23}	β_{13}	β_{12}
C(1)	0,16630 (37)	-0,11942 (25)	0,29850 (45)	1270	486	1746	-609	-800	420
C(2)	0,27088 (42)	-0,14833 (28)	0,40241 (52)	1447	586	2119	-369	-1190	341
C(3)	0,24451 (46)	-0,24531 (30)	0,53844 (56)	1650	650	2385	-159	-1360	529
C(4)	0,11340 (47)	-0,31475 (27)	0,57212 (54)	1910	480	2155	-133	-757	433
C(5)	0,00637 (47)	-0,28944 (29)	0,47409 (59)	1683	574	2644	-602	-907	106
C(6)	0,03527 (42)	-0,19221 (27)	0,33661 (52)	1446	544	2237	-463	-1072	319
C(7)	0,19276 (37)	-0,01594 (25)	0,14698 (45)	1232	486	1696	-482	-882	366
C(8)	0,18758 (44)	-0,02358 (27)	0,04390 (50)	1789	531	1905	-621	-1398	561
C(9)	0,31619 (55)	-0,06900 (36)	-0,11830 (59)	2370	927	2257	-1261	-703	1328
O(10)	0,09034 (40)	-0,41267 (21)	0,71025 (44)	2922	521	3046	393	-1439	394
C(1')	0,23730 (41)	0,17702 (25)	0,03075 (49)	1540	482	1946	-638	-1322	286
C(2')	0,35502 (49)	0,21114 (29)	-0,12618 (53)	2012	584	1980	-543	-823	173
C(3')	0,37543 (57)	0,31017 (34)	-0,26441 (58)	2493	772	1988	-378	-759	-444
C(4')	0,27729 (61)	0,37349 (29)	-0,23737 (65)	3159	433	3042	-476	-3417	427
C(5')	0,16211 (56)	0,34253 (32)	-0,08251 (67)	2453	567	3152	-544	-2148	530
C(6')	0,14358 (49)	0,24525 (29)	0,04775 (62)	1921	533	3081	-861	-1909	652
C(7')	0,21223 (38)	0,07360 (25)	0,18083 (45)	1230	520	1710	-508	-741	361
C(8')	0,20079 (44)	0,07929 (28)	0,37554 (49)	1628	598	1807	-777	-512	309
C(9')	0,34608 (56)	0,13884 (38)	0,39696 (60)	2245	1011	2277	-1240	-1334	-383
O(10')	0,30329 (51)	0,47132 (24)	-0,37502 (51)	4203	616	3433	368	-2858	107
O(21)	0,17332 (69)	0,52922 (42)	0,28715 (79)	4610	1581	5744	816	-1560	-1741
C(22)	0,25881 (111)	0,61461 (92)	0,13778 (146)	3487	2853	6736	-627	81	-1629
C(23)	0,36772 (122)	0,58861 (108)	0,02087 (170)	4078	4118	9189	-7729	-5204	711

Tableau 2(b) (suite)

	x	y	z
H(30)	0,3767 (48)	-0,0966 (33)	0,3715 (60)
H(31)	0,3267 (50)	-0,2624 (34)	0,6132 (63)
H(32)	-0,0963 (55)	-0,3494 (37)	0,4922 (68)
H(33)	-0,0574 (51)	-0,1731 (36)	0,2550 (65)
H(34)	0,4256 (40)	0,1684 (28)	-0,1556 (49)
H(35)	0,4671 (45)	0,3217 (31)	-0,3650 (55)
H(36)	0,0841 (51)	0,4002 (35)	-0,0822 (62)
H(37)	0,0485 (51)	0,2268 (36)	0,1575 (63)
H(38)	0,1254 (41)	0,1040 (28)	0,4200 (50)
H(39)	0,1663 (39)	0,0119 (27)	0,4680 (48)
H(43)	0,0733 (42)	-0,0648 (29)	-0,0328 (53)
H(44)	0,1930 (38)	0,0478 (26)	-0,1438 (47)
H(50)	0,1080 (70)	-0,3352 (46)	0,6253 (84)
H(60)	0,4058 (41)	0,4598 (28)	-0,4797 (51)

l'oxygène du DMSO est forcément donneur d'électrons (voir projections des différentes structures).

La conformation des groupes éthyliques est identique dans les diverses molécules de DES et l'orientation des atomes d'hydrogène du carbone C(9) par rapport à ceux du carbone C(8) est toujours celle que l'on retrouve dans l'éthane ('staggered').

Les distances interatomiques et les angles de valence sont donc les mêmes pour les formes du DES, solvaté ou non, mais il n'en est plus du tout de même pour la configuration spatiale:

- En effet la molécule de DES (I) est centrosymétrique; les cycles aromatiques sont parallèles et les groupements éthyliques sont en position trans par rapport

Tableau 2(c). Coordonnées atomiques et paramètres d'agitation thermique ($\times 10^3$) pour DES-DMSO

	x	y	z	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{23}	β_{13}	β_{12}
C(1)	0,17533 (18)	0,35438 (11)	0,17406 (20)	1225	408	1201	471	-523	-2
C(2)	0,06472 (19)	0,29008 (12)	0,12881 (22)	1367	488	1537	637	-997	-138
C(3)	0,04900 (20)	0,20089 (13)	0,17916 (23)	1458	493	1645	670	-961	-246
C(4)	0,14399 (20)	0,17320 (11)	0,27599 (20)	1615	398	1207	468	-434	22
C(5)	0,25828 (21)	0,23331 (13)	0,31742 (22)	1534	483	1500	624	-972	121
C(6)	0,27325 (19)	0,32263 (12)	0,26596 (22)	1294	483	1479	597	-843	-35
C(7)	0,18605 (17)	0,45256 (11)	0,12448 (20)	1129	434	1285	568	-620	32
C(8)	0,18137 (20)	0,44277 (12)	-0,07047 (21)	1529	475	1289	640	-996	-137
C(9)	0,31340 (30)	0,38133 (18)	-0,20275 (26)	2370	840	1334	561	-130	579
O(10)	0,12216 (17)	0,08530 (9)	0,32738 (18)	2133	469	1833	964	-1091	-219
C(1')	0,20537 (17)	0,64051 (11)	0,19746 (19)	1188	434	1199	470	-647	-108
C(2')	0,10489 (18)	0,72438 (12)	0,28468 (21)	1278	469	1394	497	-384	-37
C(3')	0,11741 (20)	0,81630 (12)	0,24288 (22)	1441	431	1471	423	-548	110
C(4')	0,23181 (20)	0,82709 (12)	0,11177 (22)	1550	437	1438	638	-974	-223
C(5')	0,33357 (20)	0,74559 (13)	0,02360 (23)	1409	532	1523	679	-290	-181
C(6')	0,32048 (19)	0,65424 (12)	0,06724 (22)	1220	484	1568	580	-345	-32
C(7')	0,19099 (17)	0,54240 (11)	0,24639 (20)	1112	455	1269	580	-518	-27
C(8')	0,17726 (21)	0,55536 (12)	0,44616 (20)	1618	448	1166	482	-355	-75
C(9')	0,31362 (27)	0,59161 (17)	0,51707 (27)	2267	774	1690	834	-1931	-488
O(10')	0,24746 (18)	0,91560 (9)	0,06257 (18)	2294	475	1903	967	-564	-248
S(30)	0,26393 (5)	0,01970 (4)	0,70070 (7)	1588	752	2231	1384	-1148	-259
O(31)	0,29412 (22)	0,06288 (14)	0,54196 (25)	2560	1066	3063	2540	-2507	-573
C(32)	0,33675 (33)	-0,10916 (18)	0,61642 (32)	2644	723	2249	1182	-1469	-368
C(33)	0,39515 (31)	0,07059 (20)	0,83118 (32)	2393	880	2158	1242	-1553	-732

Tableau 3. Angles de torsion

	DES(I)		DES(II)	
		Eau-méthanol	Éthanol	DMSO*
φ/φ'	0°	59°	61°	70°
$\varphi/\text{plan central}\dagger$	63	63	62	53
$\varphi'/\text{plan central}$	63	58	56	56

* DMSO: diméthyl sulfoxyde.

† Le plan central est constitué des atomes C(7)-C(8)-C(8')-C(7').

L'énergie de passage de la forme DES (I) à la forme DES (II) n'est pas très élevée; on peut la calculer sous forme d'une somme:

$$\Delta W_{\text{conj}} + W_{\text{tors}} + W_{\text{vdw}}$$

- Le phénomène de conjugaison étant pratiquement inexistant dans les 2 conformations, la différence d'énergie ΔW_{conj} est assurément très faible;

- la rotation d'un cycle phényl et du groupement éthyl adjacent nécessite une énergie de torsion inférieure à 3 kcal mole⁻¹;

- enfin la barrière de potentiel de van der Waals, calculée à partir des fonctions définies par Bartell (1960) correspond à 1,20 kcal mole⁻¹. L'énergie de transition est donc de l'ordre de 4 à 5 kcal mole⁻¹ et le phénomène de solvation pourrait bien être responsable de l'apparition de la forme DES (II) dès la solution.

Arrangement moléculaire

Les molécules de DES (I) dans le cristal orthorhombique ont une disposition en chevrons. Les molécules

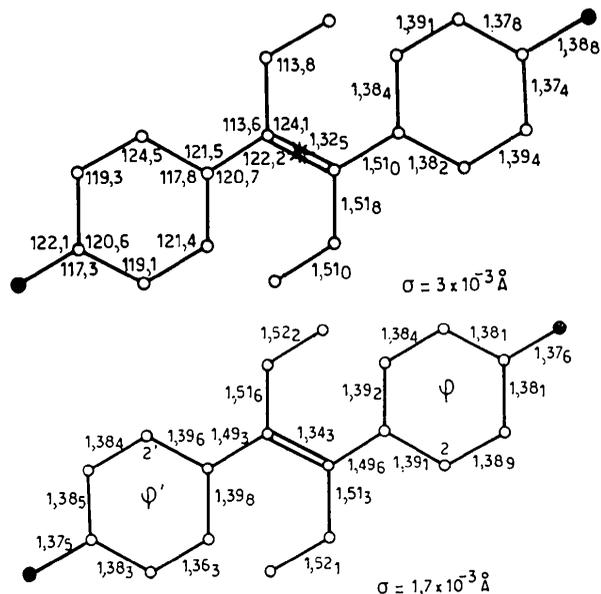
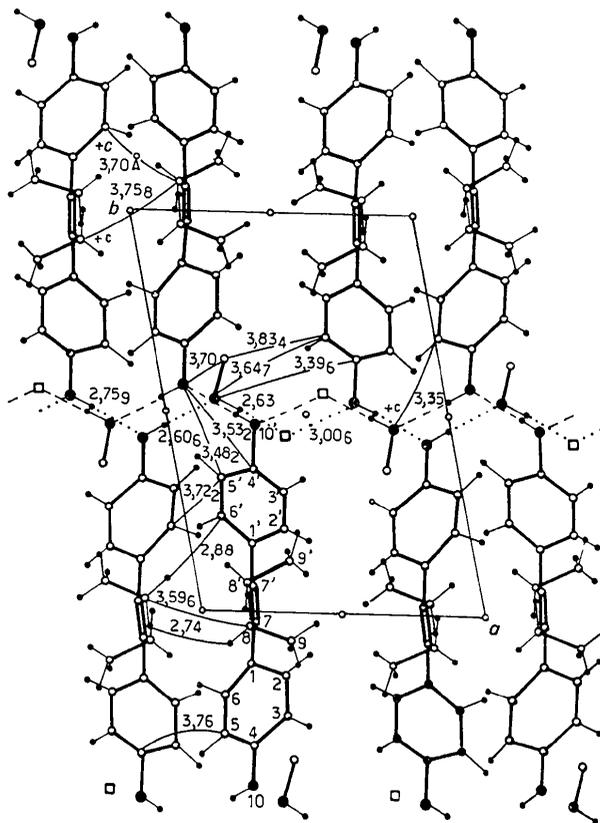


Fig.3. Conformation moyenne (a) du DES(I), (b) du DES(II).

Fig.4. Projection de la structure DES-CH₃OH-H₂O suivant l'axe c.

sont liées les unes aux autres par de faibles ponts hydrogène (3,03 Å et O-H...O 171°) dans la direction Oz et constituent un feuillet (b, c). D'un feuillet à un autre, il n'existe que de faibles forces de dispersion principalement localisées au niveau des cycles aromatiques.

Dans les 3 structures de solvates que nous présentons ici, les molécules de DES (II) adoptent une disposition parallèle: de fortes liaisons hydrogène étirent les molécules dans le sens de leur longueur. Si à première vue ces 3 structures peuvent paraître identiques (dimen-

+ DMSO	a = 118,1°
	b = 122,2°
+ éthanol	a = 121,1°
+ méthanol	b = 118,3°

sions de maille voisines et molécules parallèles) la cohésion cristalline est réalisée de façon fort différente. Nous allons brièvement les examiner les unes après les autres.

DES-CH₃OH-H₂O

Chaque atome d'oxygène du DES participe à 2 liaisons hydrogène l'une avec une molécule de DES (2,76 Å) et l'autre avec le solvate (soit le méthanol, soit l'eau). Avec le méthanol, la liaison est forte: O(10)···O méthanol 2,61 Å; avec l'eau, elle est faible O(10')···W 3,01 Å. L'alcool et l'eau sont fortement liés entre eux: 2,63 Å.

L'ensemble des liaisons hydrogène assure la cohésion dans le plan (*a*, *b*) et constitue une chaîne brisée parallèle à *Ox*. Le long de cette chaîne la molécule d'eau n'est fixée que 2 fois (par l'un de ses atomes d'hydrogène avec le DES et par le doublet de l'atome d'oxygène avec l'hydrogène du méthanol). Cette très faible fixation explique la fragilité de l'édifice cristallin et une étude du cristal par ATD (analyse thermique différentielle) montre que le départ de l'eau précède celui du méthanol.

Dans la direction *c*, la cohésion est assurée par des contacts de van der Waals entre les molécules se dé-

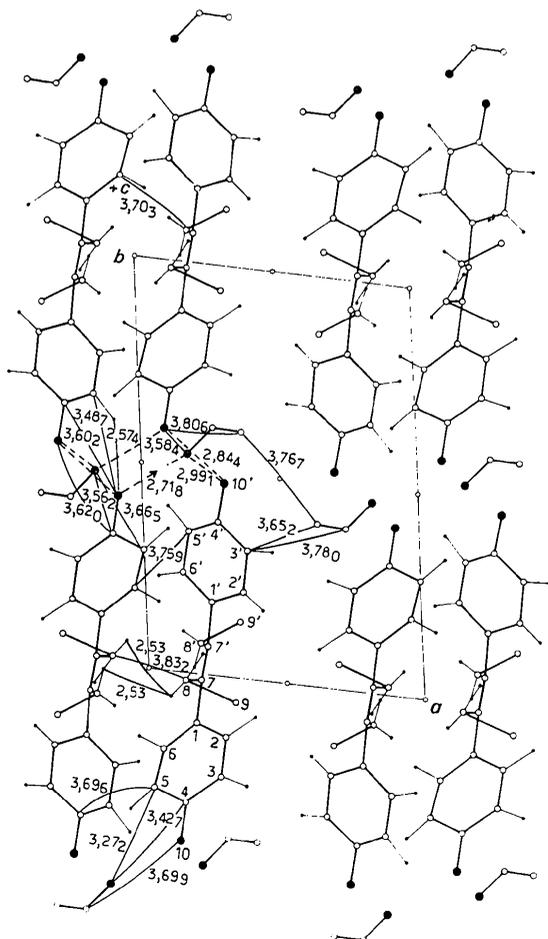


Fig. 5. Projection de la structure DES-C₂H₅OH suivant l'axe *c*.

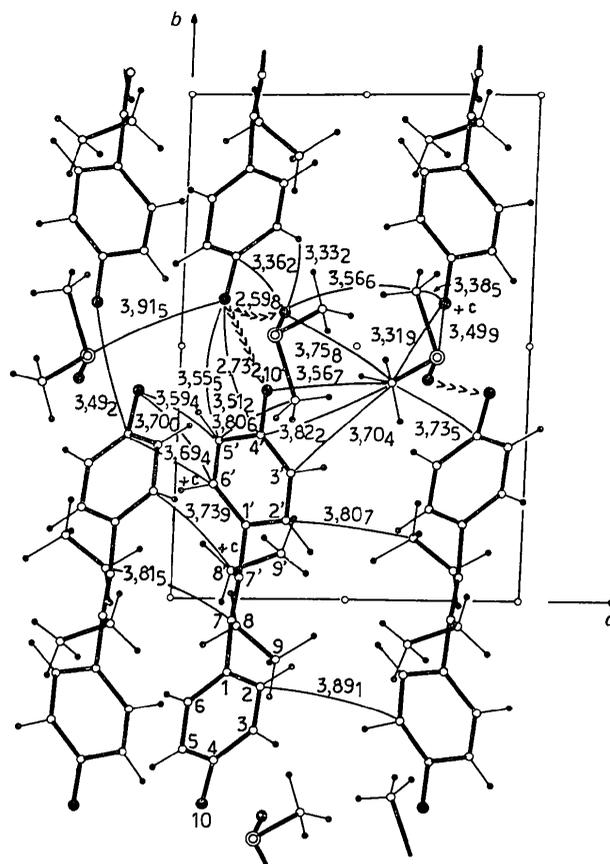


Fig. 6. Projection de la structure DES-DMSO suivant l'axe *c*.

duisant l'une de l'autre par le centre de symétrie. Les plus intéressants sont mentionnés sur la Fig. 4.

DES-CH₃CH₂OH

Bien que l'arrangement général des molécules de DES soit très proche du précédent, les forces qui assurent la cohésion du cristal sont complètement différentes. Les liaisons hydrogène forment une spirale parallèle à la direction *Oz*, et assurent la cohésion dans le plan (*b*, *c*); la liaison entre l'oxygène O(10) et l'oxygène alcoolique reste plus forte (2,72 Å) que la liaison entre l'oxygène O(10') et l'oxygène alcoolique (2,99 Å) (Fig. 5).

Seuls des contacts de van der Waals assurent la cohésion suivant la direction *a*.

DES-DMSO

Cette structure, beaucoup plus stable que les 2 précédentes ne présente presque plus de liaisons hydrogène: seul l'atome d'oxygène O(10) reste fortement liée à la molécule de solvant [O(10)···O 2,59 Å].

La cohésion dans la direction *b* est toujours assurée par les liaisons hydrogène entre oxygènes phénoliques du DES [O(10)···O(10') 2,73 Å]. Ces chaînes sont ensuite liées les unes aux autres par l'intermédiaire des molécules de DMSO, grâce à de très forts contacts de

van der Waals entre l'atome d'oxygène O(10) et la molécule de solvant, reconstituant ainsi le feuillet (*b, c*) (Fig. 6).

Dans la direction *a*, la cohésion n'est assurée que par de faibles contacts de van der Waals.

Conclusion

Cette conformation rapproche la molécule de DES (II) de celle de l'oestradiol, d'une façon plus satisfaisante que la molécule de DES (I): on note en particulier la dissymétrie des deux hydroxyles (l'un donnant des liaisons hydrogènes fortes, l'autre ne donnant que des liaisons très faibles, voire même pas de liaison du tout), et le comportement identique du DES (II) et de l'oestradiol vis à vis des solvants.

Après avoir étudié les différentes connaissances biochimiques à la lumière des résultats cristallographiques, il nous a été possible de proposer certaines modifications de la molécule de DES, permettant de stabiliser la forme (II). (Hospital, Busetta, Bucourt, Weintraub & Baulieu, 1972) et notamment de synthétiser le dihydroxy-4,4' éthyl-7' diméthyl-6',7' stilbène qui semblerait constituer un des oestrogène les plus actifs connus à ce jour. Une prochaine publication sera consacrée à sa structure.

Acta Cryst. (1973). **B29**, 2462

Structure Cristalline et Moléculaire du Methoxy-11 β Oestradiol

PAR CHRISTIAN COURSEILLE, BERNARD Busetta, GILLES PRECIGOUX ET MICHEL HOSPITAL

Laboratoire de Cristallographie et Physique Cristalline associé au C.N.R.S., Université de Bordeaux I, 351, Cours de la Libération, 33405 Talence, France

(Reçu le 9 avril 1973, accepté le 8 mai 1973)

11 β -Methoxyoestradiol (C₁₉H₂₅O₃) crystallizes in the space group $P2_1$ with one molecule of acetonitrile; $a = 10.095$, $b = 6.592$, $c = 14.713$ Å, $\beta = 99.36^\circ$ and $Z = 2$. The crystal structure was solved by successive application of the multiresolution procedure and the Q function minimization. Refinement by the least-squares method give a final R value of 0.058 for 1976 observed reflexions. The conformation of the molecule of oestradiol is slightly perturbed in the area of ring *C* by the methoxy group. The phenol ring and the methoxy group occupy the same relative position as the phenol ring and the ethyl group of diethylstilboestrol in solvated crystals. This feature may be related to the oestrogenic activity of these two molecules.

La comparaison des conformations cristallines des molécules d'oestradiol et de diéthylstilboestrol [DES (I) et DES (II)] (Hospital, Busetta, Bucourt, Weintraub & Baulieu, 1972) a montré qu'un dérivé stéroïdique possédant en 11 β un groupement diatomique (-C₂H₅, OCH₃, etc.) aurait une conformation encore plus proche de celle du DES (II) que l'oestradiol lui-même. La structure du méthoxy-11 β oestradiol représente donc la suite logique du travail que nous avons entrepris sur les hormones oestrogènes.

Références

- BARTELL, L. (1960). *J. Chem. Phys.* **32**, 827–831.
 Busetta, B., COURSEILLE, C., GEOFFRE, S. & HOSPITAL, M. (1972). *Acta Cryst.* **B28**, 1349–1351.
 Busetta, B., COURSEILLE, C., LEROY, F. & HOSPITAL, M. (1971). *C.R. Acad. Sci. Paris*, **272**, 1304–1307.
 Busetta, B. & HOSPITAL, M. (1969a). *C.R. Acad. Sci. Paris*, **268**, 1300–1302.
 Busetta, B. & HOSPITAL, M. (1969b). *C.R. Acad. Sci. Paris*, **268**, 2011–2013.
 Busetta, B. & HOSPITAL, M. (1969c). *C.R. Acad. Sci. Paris*, **269**, 1521–1524.
 Busetta, B. & HOSPITAL, M. (1969d). Résultats non publiés.
 Busetta, B. & HOSPITAL, M. (1972). *Acta Cryst.* **B28**, 560–567.
 COMBERTON, G. & LEROY, F. (1971). *C.R. Acad. Sci. Paris*, **273**, 1160–1162.
 GIACOMELLO & BIANCHI (1944). *Gazz. Chim. Ital.* **71**, 667–676.
 HOSPITAL, M., Busetta, B., BUCOURT, R., WEINTRAUB, H. & BAULIEU, E. E. (1972). *Mol. Pharmacol.* **8**, 438–445.
 JACQUES, J. (1949). *Bull. Soc. Chim. Fr.* **16**, 411–442.
 NORTON, D., KARTHA, G. & LU, C. T. (1964). *Acta Cryst.* **17**, 77–82.
 SMILEY, I. E. & ROSSMANN, M. G. (1969). *Chem. Commun.* 198–200.
 WEEKS, C. M., COOPER, A. & NORTON, D. A. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 429–438.

Détermination de la structure

Le cristal utilisé pour l'analyse radiocristallographique a été obtenu par lente évaporation d'une solution dans l'acétonitrile. Il est relativement instable; nous l'avons placé dans un capillaire de Lindemann en présence de liqueur mère.

Les paramètres cristallins ont été mesurés sur diffractomètre automatique en utilisant la radiation $K\alpha$ du cuivre: monoclinique, $P2_1$, $Z = 2$ (molécule, acéto-