

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 *P*2₁ with one molecule of acetonitrile; *a* = 10.095, *b* = 6.592, *c* = 14.713 Å, β = 99.36° 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* α du cuivre: monoclinique, *P*2₁, *Z* = 2 (molécule, acéto-

Tableau 1. Coordonnées atomiques et paramètres d'agitation thermique ($\times 10^5$)

	x	y	z	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{23}	β_{13}	β_{12}
C(1)	0,42660 (40)	0,34733 (62)	0,88797 (28)	1090	1390	557	198	251	-169
C(2)	0,54547 (40)	0,30646 (71)	0,94453 (27)	1079	1729	547	380	310	246
C(3)	0,65206 (40)	0,44046 (70)	0,94764 (28)	1012	1924	537	199	190	354
C(4)	0,63918 (40)	0,60882 (67)	0,88905 (29)	974	1933	587	79	280	-147
C(5)	0,51899 (39)	0,64900 (63)	0,83195 (27)	1011	1413	502	128	320	150
C(6)	0,51115 (42)	0,83912 (68)	0,77281 (30)	1132	1641	672	560	412	-51
C(7)	0,38859 (42)	0,84698 (71)	0,69935 (29)	1188	2071	580	510	509	122
C(8)	0,26253 (38)	0,78509 (61)	0,73703 (24)	1096	1184	447	205	264	108
C(9)	0,27464 (37)	0,56072 (59)	0,76869 (24)	1043	1085	447	-4	192	110
C(10)	0,40810 (37)	0,51906 (57)	0,83102 (24)	1029	1084	445	5	288	103
C(11)	0,15144 (39)	0,48900 (59)	0,80639 (26)	1073	1195	501	-103	24	-196
C(12)	0,01812 (40)	0,53446 (63)	0,74241 (27)	1133	1336	534	-61	42	-208
C(13)	0,00711 (39)	0,75572 (59)	0,70730 (25)	1132	1310	411	-101	62	97
C(14)	0,13440 (39)	0,80348 (67)	0,66798 (26)	1113	1594	476	174	213	342
C(15)	0,10146 (46)	1,00576 (81)	0,61552 (32)	1304	2534	657	1192	271	638
C(16)	-0,05185 (49)	0,98269 (91)	0,57679 (33)	1379	3260	639	1029	33	415
C(17)	-0,09832 (41)	0,78754 (81)	0,62068 (27)	1053	2438	498	220	72	298
C(18)	-0,02045 (40)	0,90360 (70)	0,78302 (28)	1132	1819	524	-342	262	292
O(19)	0,15621 (26)	0,57237 (47)	0,89723 (17)	1076	1796	459	171	312	-328
C(20)	0,08075 (53)	0,46435 (94)	0,95425 (36)	1587	3154	794	867	883	-160
C(21)	0,62640 (57)	0,31779 (113)	0,65687 (41)	1670	3284	981	-293	159	348
C(22)	0,50832 (54)	0,32380 (98)	0,58576 (39)	1616	2641	888	-217	106	-310
N(23)	0,41589 (60)	0,33076 (124)	0,53220 (40)	2342	5654	1082	284	-504	-591
O(83)	0,77265 (29)	0,41580 (59)	1,00520 (22)	1054	2792	740	605	-2	90
O(97)	-0,23134 (30)	0,80337 (62)	0,64054 (21)	1200	3083	675	-2	24	52

nitrile); $a=10,095$ (5), $b=6,592$ (4), $c=14,713$ (5) Å, $\beta=99,36^\circ$ (9).

Les intensités de 1976 réflexions ont été mesurées sur diffractomètre automatique en utilisant la méthode des 5 points. La structure a été déterminée par méthode directe. L'emploi de la multitoolisation (Germain, Main & Woolfson, 1971) ne fournit pas directement la solution, mais sur les cartes de densités fournies par la solution correspondant aux meilleures figures de mérite, il a été possible d'identifier les cycles A, B et C du stéroïde. A la suite de l'affinement tenté à ce stade, il s'est avéré que la molécule n'était pas en bonne position. L'étude de la fonction Q (Tollin, 1966) correspondant à ces 3 cycles a permis de déterminer leur emplacement exact. Un calcul de phases suivi d'un nouvel affinement

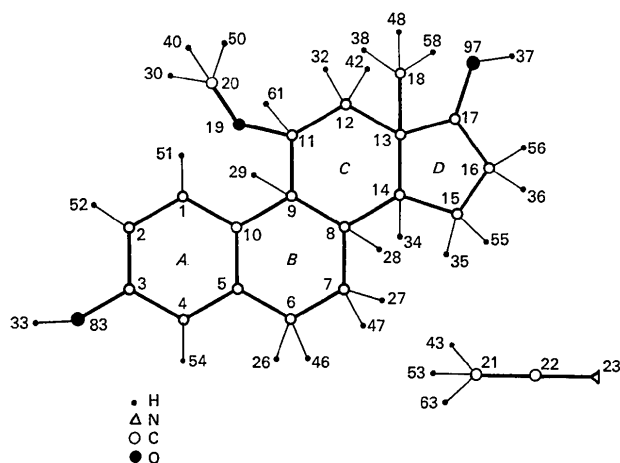
Fig. 1. Molécule de méthoxy-11 β oestradiol.

Tableau I (suite)

	x	y	z
H(51)	0,35025 (480)	0,27071 (993)	0,88774 (324)
H(52)	0,55688 (351)	0,20633 (679)	0,98761 (252)
H(54)	0,72588 (433)	0,69265 (835)	0,87875 (287)
H(26)	0,49804 (406)	0,95395 (863)	0,80969 (284)
H(46)	0,59632 (360)	0,86377 (661)	0,74786 (244)
H(27)	0,37013 (469)	0,99265 (973)	0,67121 (315)
H(47)	0,39905 (391)	0,75639 (775)	0,64785 (263)
H(28)	0,25150 (332)	0,87352 (599)	0,79362 (222)
H(29)	0,27847 (404)	0,48988 (809)	0,70282 (278)
H(34)	0,15186 (456)	0,70434 (850)	0,60939 (303)
H(35)	0,15787 (391)	1,01567 (775)	0,56413 (257)
H(55)	0,10936 (499)	1,12660 (959)	0,65639 (334)
H(36)	-0,05274 (354)	0,96475 (745)	0,50347 (260)
H(56)	-0,10826 (457)	1,11737 (868)	0,59314 (306)
H(61)	0,15438 (597)	0,33799 (999)	0,80946 (396)
H(32)	0,02248 (369)	0,46711 (754)	0,68142 (253)
H(42)	-0,06061 (384)	0,49968 (738)	0,78101 (255)
H(38)	-0,10856 (399)	0,87261 (749)	0,80693 (269)
H(48)	0,03856 (378)	0,89794 (767)	0,84156 (253)
H(58)	-0,07549 (662)	1,01509 (999)	0,76541 (425)
H(33)	0,74197 (371)	0,44021 (727)	1,05396 (247)
H(37)	-0,25635 (627)	0,79898 (999)	0,70332 (422)
H(30)	0,09812 (414)	0,54159 (890)	1,02405 (284)
H(40)	-0,01951 (539)	0,49007 (999)	0,93656 (353)
H(50)	0,11443 (638)	0,32539 (999)	0,95775 (429)
H(43)	0,56445 (407)	0,30586 (843)	0,70420 (270)
H(53)	0,67816 (578)	0,34584 (999)	0,60419 (393)
H(63)	0,65530 (373)	0,16548 (699)	0,65988 (251)

par la formule de la tangente a rendu possible la localisation de tous les atomes manquants de la molécule de stéroïde et d'une molécule d'acétonitrile.

Les positions atomiques ont été affinées par moindres carrés avec un coefficient d'agitation thermique anisotrope jusqu'à un facteur $R=0,058$. Ces valeurs sont

données par le Tableau 1 avec la numérotation de la Fig. 1.*

Conformation moléculaire

La Fig. 2 indique les distances et angles interatomiques et les angles dièdres.

La comparaison de la conformation de la molécule obtenue avec celle d'une molécule moyenne calculée à partir des principaux stéroïdes oestrogènes fournis par la littérature: oestradiol (Busetta & Hospital, 1972; Busetta, Courseille, Geoffre & Hospital, 1972), oestrone (Busetta, Courseille & Hospital, 1973), oestriol

* La liste des facteurs de structure a été déposée au dépôt d'archives de la National Lending Library, Angleterre (Supplementary Publication No. SUP 30136). Des copies peuvent être obtenues en s'adressant à The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

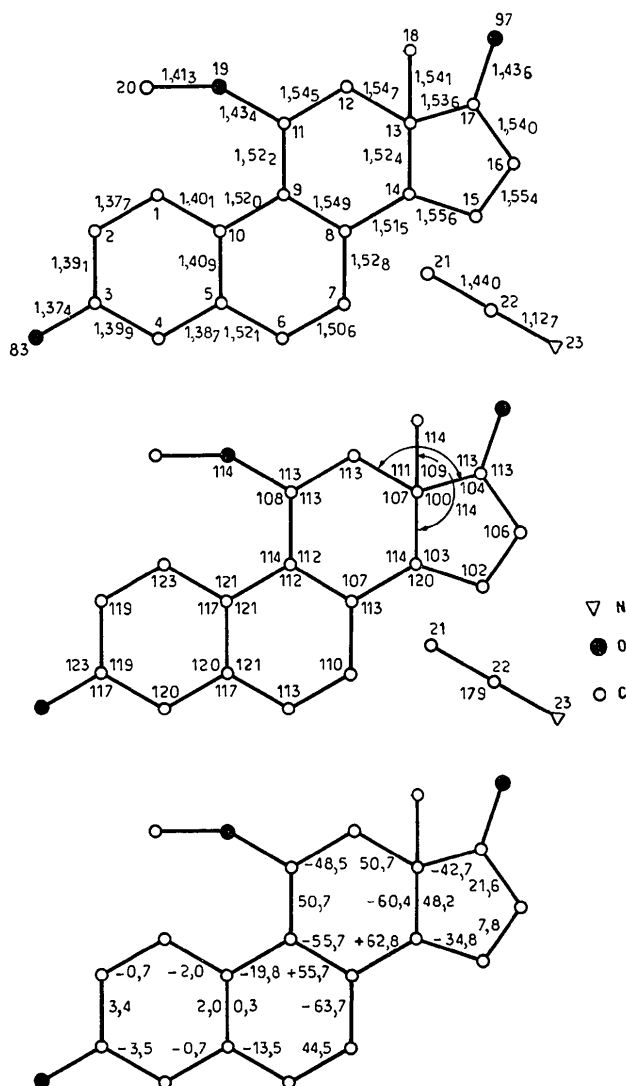


Fig.2. Distances et angles interatomiques, angles dièdres.

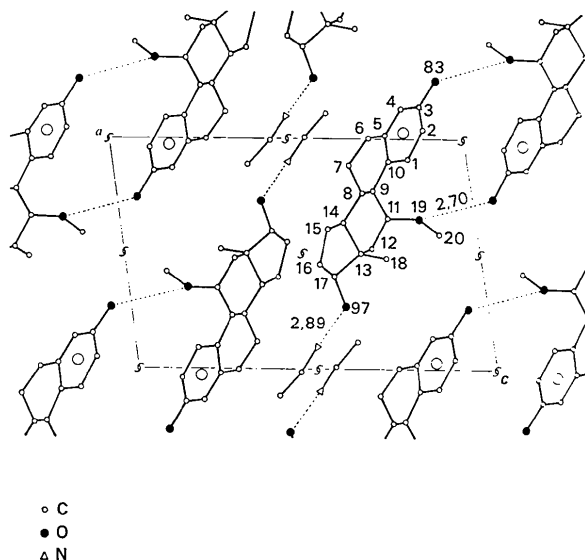


Fig.3. Projection de la structure suivant l'axe O_y .

(Cooper, Norton & Hauptman, 1969) permet de faire les remarques suivantes:

- Le remplacement de l'un des atomes d'hydrogène du carbone C(11) par le groupement méthoxy n'apporte aucune modification aux cycles *A* et *B*. Ce dernier présente la classique conformation demi-chaise des cycles *B*.

- Par contre, des modifications légères, mais cependant notables, ont lieu au niveau du cycle *C* porteur du groupement.

(i) La liaison C(9)-C(11) est plus courte (1,522 contre 1,527 Å).

(ii) La répulsion des atomes O(19) et C(18) (distance: 3,127 Å) entraîne un aplatissement général du cycle qui se traduit par une fermeture marquée des angles dièdres ($\langle \Delta\varphi \rangle = -1,7^\circ$) accompagnée d'une ouverture de l'angle de valence C(11)-C(12)-C(13).

- La dissymétrie des angles de valence C(9)-C(11)-C(19) et C(12)-C(11)-O(19) s'explique par l'interaction des 2 atomes d'oxygène de la liaison hydrogène: O(19) \cdots O(83). La molécule voisine repousse la liaison C(11)-O(19). (Busetta, Courseille & Hospital, 1973).

- Les paramètres Δ et φ_{\max} (Altona, Geise & Romers, 1968) servant à définir le cycle *D* sont les suivants: $\Delta = 16,6^\circ$, $\varphi_{\max} = 48,7^\circ$. Ces valeurs classent le cycle *D* du méthoxy-11 β oestradiol à une position intermédiaire entre les formes demi-chaise et 'enveloppe β' ' théorique. Cette position est d'ailleurs celle des autres stéroïdes présentant une fonction 17 β -ol.

Arrangement cristallin

La disposition en feuillets parallèles à l'intérieur desquels les molécules sont liées bout à bout par ponts hydrogène [O(83) \cdots O(97)] que l'on trouve dans les autres oestrogènes: oestradiol, oestrone, oestriol ne se retrouve pas dans le cas du méthoxy-11 β oestradiol.

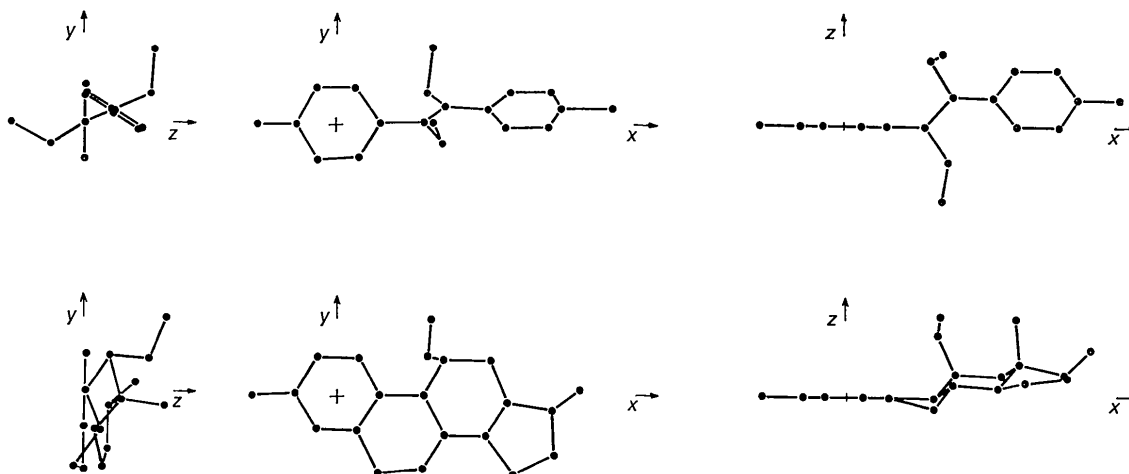


Fig. 4. Projections de la molécule de DES (II) et de méthoxy-11 β oestradiol suivant des axes rapportés aux cycles aromatiques.

L'atome d'oxygène O(83) est lié à l'oxygène O(19) du méthoxy de la molécule voisine [$O(83)\cdots O(19) = 2,70 \text{ \AA}$]. Les molécules de stéroïdes s'enroulent autour des axes hélicoïdaux où la cohésion est assurée par ces liaisons hydrogènes (Fig. 3). Les différents blocs hélicoïdaux sont reliés entre eux par un ensemble de forces de van der Waals de faible intensité.

La molécule d'acétonitrile qui est indispensable à la cristallisation (il a été impossible d'obtenir des cristaux avec d'autres solvants) n'intervient que par son atome d'azote (donneur d'électrons) lors de l'établissement de la liaison hydrogène: $O(97)\cdots N(23) = 2,89 \text{ \AA}$.

Comparaison de la conformation spatiale du méthoxy-11 β oestradiol, du DES (II) et de l'oestradiol

La seule différence entre la conformation de l'oestradiol et du méthoxy-11 β oestradiol se situe niveau du cycle C porteur du groupement méthoxy-11 β . La comparaison avec le DES (II) montre que le mimétisme: oestradiol-DES (II) est amélioré (Fig. 4).

D'autre part les tests biologiques confirment que le méthoxy-11 β oestradiol est un très bon oestrogène: son

affinité pour le récepteur utérin est comparable à celle de l'oestradiol, ceci est d'autant plus remarquable que toute addition d'un groupement quelconque partout ailleurs sur la molécule (sauf en position 7 α) diminue ou annule cette affinité. En conclusion le résultat de cette étude est un élément de plus en faveur de l'hypothèse présentant la forme DES (II) comme la forme active du DES.

Références

- ALTONA, C., GEISE, H. J. & ROMERS, C. (1968). *Tetrahedron*, **24**, 13–32.
- BUSETTA, B., COURSEILLE, C., GEOFFRE, S. & HOSPITAL, M. (1972). *Acta Cryst.* **B28**, 1349–1351.
- BUSETTA, B., COURSEILLE, C. & HOSPITAL, M. (1973). *Acta Cryst.* **B29**, 298–315.
- BUSETTA, B. & HOSPITAL, M. (1972). *Acta Cryst.* **B28**, 560–567.
- COOPER, A., NORTON, D. A. & HAUPTMAN, H. (1969). *Acta Cryst.* **B25**, 814–828.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* **A27**, 368–376.
- HOSPITAL, M., BUSETTA, B., BUCOURT, R., WEINTRAUB, H. & BAULIEU, E. E. (1972). *Mol. Pharmacol.* **8**, 438–445.
- TOLLIN, P. (1966). *Acta Cryst.* **21**, 613–614.