

Etude des Bi-intercalants des Acides Nucléiques.

I. Structure Cristalline du Di(méthoxy-2 chloro-6 acridinyl-9)-1,10 Triaza-1,5,10 Décane

PAR C. COURSEILLE, F. LEROY ET M. HOSPITAL

Laboratoire de Cristallographie et de Physique Cristalline, associé au CNRS, Université de Bordeaux I,
351 cours de la Libération, 33405 Talence, France

ET J. BARBET

Département de Chimie, Ecole Polytechnique, 75230 Paris Cédex 05, France

(Reçu le 13 septembre 1976, accepté le 12 octobre 1976)

Crystals of $C_{35}H_{35}N_5O_2Cl_2 \cdot 2CHCl_3$ are triclinic, $P\bar{1}$, with $a = 17.432(6)$, $b = 12.588(5)$, $c = 9.590(3)$ Å; $\alpha = 84.95(7)$, $\beta = 104.05(8)$, $\gamma = 98.91(8)^\circ$. The structure was solved by direct methods and refined to an R value of 0.08 for 6786 reflexions. An intramolecular hydrogen bond explains the folding of the chain. The overlapping between acridine groups is solely intermolecular.

Introduction

Les acridines sont des colorants basiques présentant une affinité importante pour les acides nucléiques (10^5 à 10^7 mol $^{-1}$), et doués d'action mutagène et antibiotique sur les bactéries et les virus.

Ces substances agissent par intercalation sur l'ADN selon le schéma de Lerman (1961) qui correspond à une insertion des molécules de colorants entre les plateaux de bases entraînant une détorsion et un allongement de la double hélice sans séparation des deux brins.

Cependant l'affinité des dérivés de l'acridine pour les acides nucléiques reste faible comparée à celles de protéines comme l'ADN polymérase (10^{10} à 10^{13} mol $^{-1}$) (Hinkle & Chamberlin, 1972; von Hippel & McGhee, 1972). Seuls des composés ayant une affinité envers l'ADN de l'ordre de 10^{10} – 10^{13} mol $^{-1}$ pourront interférer avec les effecteurs protéiques qui interviennent dans la synthèse protéique.

L'affinité du monomère (molécule I) dépend principalement de l'énergie libre de fixation du noyau acridine; un dimère composé de deux noyaux acridine a une affinité voisine du carré de celle du monomère.

Pour augmenter encore cette affinité, on utilise généralement pour relier les deux noyaux, une chaîne

polyamine (spermine ou spermidine) pouvant se fixer dans le petit sillon de l'ADN (Liquori *et al.*, 1967; Suwalsky, Traub, Shmueli & Sulirana, 1969).

Les dimères étudiés ont été synthétisés par Barbet, Roques & Le Pecq (1975); leur affinité pour l'ADN, supérieure à 10^9 mol $^{-1}$ (Le Pecq, Le Bret, Barbet & Roques, 1975) est 1000 fois plus importante que celle du monomère. La numérotation des diverses molécules étudiées est celle donnée par ces auteurs (Fig. 1).

Dans le dimère décrit ici (molécule IIa) les noyaux intercalants, identiques à ceux de la quinacrine (Courseille, Busetta & Hospital, 1973) sont reliés par une chaîne spermidine.

Données expérimentales

Ce composé cristallise par lent refroidissement d'une solution dans le chloroforme réalisée à 60°C, avec deux molécules de chloroforme pour une molécule de dimère. Les principales données cristallographiques sont regroupées dans le Tableau 1.

Les intensités de 6786 réflexions indépendantes collectées avec un diffractomètre automatique Siemens pour le rayonnement Cu $K\alpha$ ont été mesurées sur deux

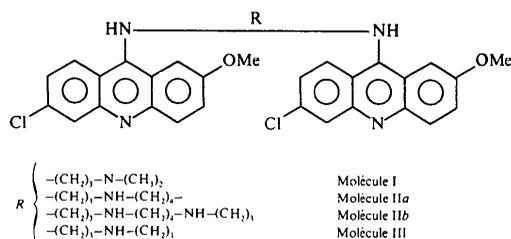


Fig. 1. Désignation des molécules de bi-intercalants.

Tableau 1. Données cristallographiques

Groupe spatial $P\bar{1}$		
Maille	$a = 17,432(6)$ Å	$\alpha = 84,95(7)^\circ$
	$b = 12,588(5)$	$\beta = 104,05(8)$
	$c = 9,590(3)$	$\gamma = 98,91(8)$
Z = 2 molécules de diacridine + 4 molécules de chloroforme		
Densité théorique	1,43 g cm $^{-3}$	
Volume	2014 Å 3	

cristaux différents en raison du dommage causé au cristal par l'irradiation. Une correction des intensités des réflexions des deux cristaux a été réalisée en utilisant les valeurs de la variation de l'intensité de la réflexion de référence mesurée toutes les 50 réflexions. La mesure des intensités d'une centaine de réflexions de même indice pour les deux cristaux a permis de mettre l'ensemble des données à la même échelle.

Les méthodes directes (*MULTAN*: Germain, Main &

Woolfson, 1970) ont fourni les positions des deux noyaux acridine. Une nouvelle génération de phases nous a permis de localiser la chaîne spermidine et les deux molécules de chloroforme.

Presque tous les atomes d'hydrogène ont été localisés sur des séries différences après affinement par moindres carrés des positions des atomes lourds supposés isotropes mais en tenant compte de la dispersion anormale du chlore.

Tableau 2. Paramètres atomiques ($\times 10^4$) et facteurs d'agitation thermique

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B</i> ₁₁	<i>B</i> ₂₂	<i>B</i> ₃₃	<i>B</i> ₁₂	<i>B</i> ₁₃	<i>B</i> ₂₃
C(1)	-15 (4)	287 (6)	7912 (9)	45 (3)	103 (7)	224 (15)	42 (8)	83 (12)	-34 (17)
C(2)	-300 (4)	-709 (6)	8330 (9)	44 (3)	107 (7)	192 (14)	25 (8)	89 (11)	-15 (16)
C(3)	-49 (4)	-1598 (6)	7886 (9)	42 (3)	94 (7)	194 (14)	19 (7)	61 (11)	10 (16)
C(4)	493 (4)	-1489 (6)	7064 (9)	37 (3)	97 (7)	214 (14)	34 (7)	59 (11)	-43 (16)
O(23)	-403 (3)	-2564 (4)	8390 (7)	62 (3)	105 (5)	255 (11)	37 (6)	115 (9)	-1 (12)
C(24)	-160 (6)	-3538 (7)	8033 (11)	90 (6)	98 (8)	277 (20)	14 (11)	138 (18)	-17 (20)
C(12)	542 (4)	482 (6)	7009 (8)	34 (3)	105 (7)	149 (12)	31 (7)	41 (9)	-22 (14)
C(11)	798 (4)	-435 (6)	6595 (8)	34 (3)	108 (7)	143 (12)	24 (7)	47 (9)	-43 (14)
C(10)	1369 (4)	-245 (7)	5717 (8)	33 (3)	125 (8)	162 (13)	25 (7)	37 (10)	-49 (16)
C(14)	1596 (4)	823 (7)	5288 (9)	38 (3)	122 (8)	164 (13)	23 (8)	59 (10)	-16 (16)
C(13)	1318 (4)	1672 (6)	5813 (8)	42 (3)	109 (7)	160 (13)	27 (8)	44 (10)	-17 (15)
N(9)	792 (3)	1503 (5)	6662 (7)	41 (2)	103 (6)	190 (11)	26 (6)	64 (9)	-16 (13)
C(8)	1570 (5)	2753 (7)	5415 (10)	50 (4)	115 (8)	209 (15)	28 (8)	77 (12)	12 (17)
C(7)	2058 (5)	2965 (7)	4486 (10)	57 (4)	133 (9)	199 (15)	5 (10)	57 (13)	55 (19)
C(6)	2289 (5)	2138 (8)	3862 (10)	55 (4)	175 (11)	208 (16)	12 (11)	102 (14)	-9 (21)
C(5)	2078 (5)	1103 (8)	4234 (10)	49 (4)	144 (9)	220 (16)	19 (9)	96 (13)	-29 (19)
Cl(27)	2368 (2)	4295 (2)	3964 (4)	90 (2)	161 (3)	346 (6)	4 (3)	156 (5)	119 (7)
N(31)	1636 (3)	-1102 (5)	5277 (7)	38 (2)	124 (6)	221 (12)	24 (6)	77 (9)	-84 (14)
C(32)	2495 (5)	-1175 (7)	5560 (10)	44 (3)	129 (8)	232 (16)	36 (8)	83 (12)	-80 (19)
C(33)	2685 (4)	-1827 (7)	4500 (9)	41 (3)	121 (8)	214 (15)	23 (8)	75 (11)	-48 (17)
C(34)	3551 (4)	-1906 (7)	4717 (10)	40 (3)	112 (8)	279 (18)	13 (8)	106 (13)	-53 (19)
C(35)	3746 (5)	-2670 (7)	3790 (10)	47 (4)	132 (8)	213 (15)	25 (9)	83 (12)	-63 (18)
N(36)	4591 (4)	-2663 (5)	3968 (8)	46 (3)	111 (6)	274 (14)	33 (7)	126 (10)	-26 (15)
C(37)	4771 (6)	-3531 (8)	3188 (13)	75 (5)	112 (9)	417 (26)	36 (11)	217 (20)	-41 (24)
C(38)	5719 (6)	-3372 (8)	3525 (13)	74 (5)	145 (10)	362 (23)	87 (12)	194 (19)	103 (25)
C(39)	6045 (5)	-2560 (7)	2456 (10)	54 (4)	103 (7)	270 (17)	40 (8)	136 (14)	107 (18)
N(40)	5772 (4)	-1543 (5)	2450 (8)	51 (3)	99 (6)	238 (12)	25 (6)	141 (10)	-1 (13)
C(61)	6567 (4)	-297 (6)	1019 (8)	35 (3)	96 (6)	162 (12)	13 (7)	58 (10)	-5 (14)
C(54)	7045 (4)	-1042 (6)	761 (9)	39 (3)	92 (6)	189 (13)	16 (7)	78 (10)	-6 (15)
C(53)	7644 (4)	-716 (6)	64 (9)	39 (3)	110 (7)	174 (13)	26 (7)	68 (10)	-3 (15)
C(52)	7800 (5)	353 (7)	-390 (10)	45 (3)	113 (8)	250 (17)	10 (8)	109 (13)	-5 (18)
C(51)	7354 (5)	1089 (7)	-194 (10)	49 (4)	102 (7)	247 (16)	15 (8)	114 (13)	18 (17)
C(62)	6710 (4)	782 (6)	508 (8)	38 (3)	101 (7)	165 (13)	22 (7)	67 (10)	3 (15)
C(63)	5691 (4)	1303 (6)	1285 (9)	33 (3)	95 (7)	196 (14)	16 (7)	49 (10)	-19 (15)
C(64)	5497 (4)	258 (6)	1891 (8)	33 (3)	92 (6)	157 (12)	16 (6)	47 (9)	6 (14)
C(60)	5940 (4)	-571 (6)	1782 (8)	35 (3)	86 (6)	160 (12)	11 (6)	48 (9)	-22 (14)
C(55)	4844 (4)	107 (6)	2571 (10)	37 (3)	96 (7)	249 (16)	11 (7)	91 (12)	-24 (17)
C(56)	4440 (4)	912 (7)	2695 (10)	41 (3)	106 (7)	243 (16)	21 (8)	96 (12)	6 (17)
C(57)	4645 (4)	1921 (7)	2102 (9)	37 (3)	111 (7)	212 (14)	44 (8)	44 (11)	-52 (17)
C(58)	5247 (4)	2141 (6)	1397 (9)	40 (3)	99 (7)	210 (15)	20 (7)	56 (11)	2 (16)
N(59)	6294 (3)	1582 (5)	609 (7)	44 (3)	96 (5)	203 (11)	18 (6)	92 (9)	19 (13)
Cl(77)	4137 (1)	2987 (2)	2271 (3)	54 (1)	137 (2)	285 (5)	73 (2)	90 (3)	-8 (5)
O(73)	8113 (3)	-1383 (4)	-283 (6)	51 (2)	120 (5)	251 (11)	41 (6)	147 (8)	4 (12)
C(74)	7998 (5)	-2483 (7)	148 (11)	53 (4)	118 (8)	286 (19)	45 (9)	111 (14)	4 (20)
C(98)	219 (5)	6694 (7)	2928 (11)	47 (4)	100 (7)	330 (21)	22 (8)	66 (14)	22 (20)
C(97)	2925 (5)	5986 (7)	9159 (10)	62 (4)	121 (9)	224 (17)	0 (10)	55 (14)	22 (19)
Cl(91)	-586 (1)	5787 (2)	2094 (4)	55 (1)	133 (2)	446 (7)	26 (3)	42 (4)	-75 (7)
Cl(92)	899 (2)	6995 (3)	1756 (3)	77 (1)	209 (3)	274 (5)	3 (3)	120 (4)	-41 (7)
Cl(93)	718 (2)	6153 (2)	4563 (3)	79 (1)	145 (3)	275 (5)	12 (3)	85 (4)	12 (6)
Cl(94)	2328 (3)	5598 (3)	1338 (5)	166 (3)	214 (4)	443 (9)	-127 (6)	314 (9)	-156 (10)
Cl(95)	3611 (3)	5088 (3)	9447 (7)	141 (3)	143 (3)	923 (18)	55 (5)	280 (12)	13 (13)
Cl(96)	2408 (4)	5887 (5)	7432 (5)	239 (5)	376 (8)	324 (8)	-307 (10)	-50 (10)	165 (13)

Tableau 2 (suite)

	x	y	z	B		x	y	z	B
H(101)	-147 (37)	914 (50)	8119 (69)	6,0	H(148)	5745 (50)	-4171 (67)	3288 (92)	10,1
H(102)	-703 (38)	-842 (52)	8807 (71)	6,4	H(139)	6615 (39)	-2437 (52)	2876 (72)	6,5
H(104)	687 (38)	-2130 (52)	6962 (71)	6,4	H(149)	5819 (64)	-3025 (85)	1615 (118)	15,2
H(105)	2224 (46)	519 (62)	3665 (85)	8,9	H(140)	5317 (44)	-1514 (58)	2916 (80)	8,3
H(106)	2577 (51)	2283 (68)	3272 (93)	11,1	H(151)	7480 (36)	1848 (48)	-394 (66)	5,4
H(108)	1437 (37)	3336 (49)	5799 (68)	5,8	H(152)	8259 (51)	546 (68)	-536 (94)	10,0
H(131)	1328 (39)	-1908 (53)	5277 (72)	6,6	H(154)	6954 (35)	-1796 (48)	1111 (66)	5,4
H(132)	2789 (36)	-367 (49)	5556 (68)	5,7	H(155)	4713 (36)	-568 (49)	2831 (67)	5,7
H(142)	2702 (46)	-1755 (62)	6417 (84)	8,9	H(156)	3965 (40)	770 (54)	3062 (74)	7,0
H(133)	2384 (38)	-2599 (51)	4525 (71)	6,2	H(158)	5331 (36)	2877 (49)	1005 (68)	5,7
H(143)	2505 (47)	-1399 (63)	3542 (87)	9,3	H(124)	-505 (47)	-4019 (64)	8314 (86)	9,3
H(134)	3847 (35)	-1249 (47)	4785 (65)	5,2	H(125)	403 (48)	-3557 (63)	8404 (88)	9,8
H(144)	3753 (54)	-2440 (72)	5327 (99)	11,2	H(126)	-308 (40)	-3583 (53)	7041 (73)	6,8
H(135)	3416 (50)	-3497 (67)	3827 (92)	10,0	H(174)	8065 (40)	-2970 (54)	606 (75)	7,3
H(145)	3614 (48)	-2465 (64)	2827 (88)	9,4	H(175)	7496 (49)	-2685 (66)	-53 (90)	9,8
H(136)	4925 (64)	-2237 (85)	4659 (117)	15,4	H(176)	8382 (50)	-2588 (68)	1042 (92)	11,2
H(137)	4556 (40)	-4214 (55)	3564 (74)	7,3	H(197)	3252 (39)	6712 (53)	9360 (73)	7,0
H(147)	4562 (56)	-3429 (75)	2162 (103)	13,2	H(198)	-161 (40)	7389 (54)	2805 (75)	7,0
H(138)	5903 (55)	-3113 (74)	4550 (101)	12,6					

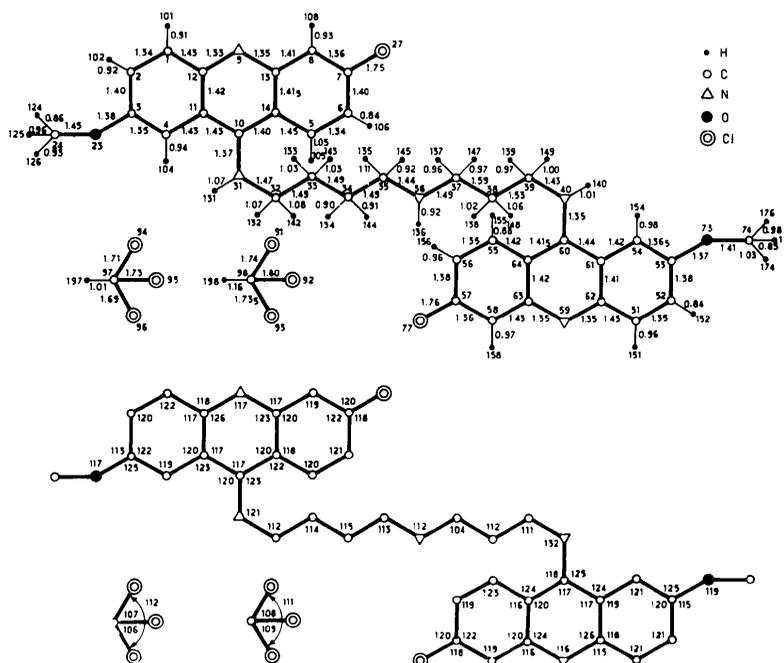


Fig. 2. Distances (Å) et angles (°) interatomiques.

Après plusieurs cycles d'affinement avec une agitation thermique anisotrope pour les atomes lourds et isotrope pour les atomes d'hydrogène le facteur R final est de 0,08.*

Le Tableau 2 donne les coordonnées atomiques et les paramètres d'agitation thermique anisotrope de ce composé.

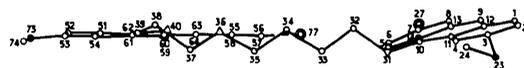
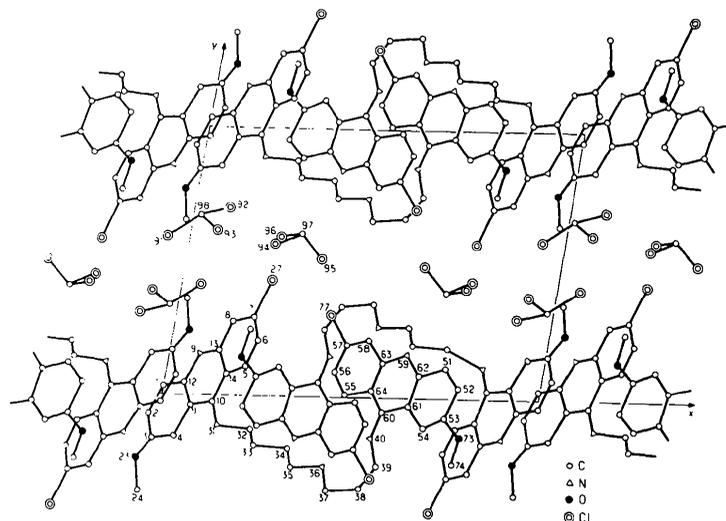
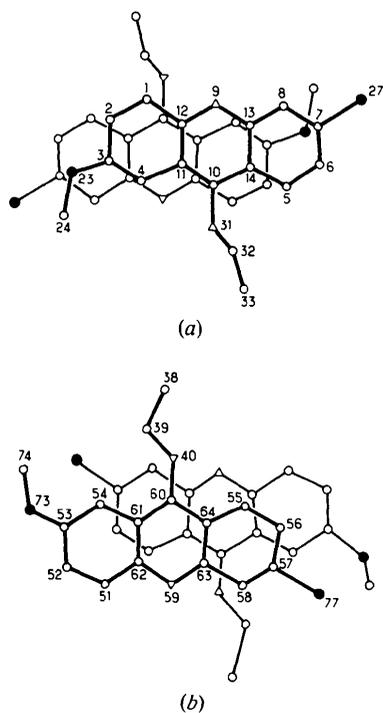
* La liste des facteurs de structure a été déposée au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 3222: 35 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

Conformation

Les distances et les angles interatomiques sont reportés sur la Fig. 2.

Noyau acridine

Le composé étudié correspond à la forme basique mais les distances et angles de valence sont peu différents des valeurs que nous avons obtenues pour le noyau chargé positivement de la quinacrine (Courseille *et al.*, 1973). La différence la plus importante se trouve

Fig. 3. Projection de la molécule parallèle au plan du noyau acridine *B*.Fig. 4. Projection de la structure suivant Oz .Fig. 5. (a) Superposition des cycles acridines *A*. (b) Superposition des cycles acridine *B*.

au niveau du cycle pyridinique des deux noyaux acridine: on observe une fermeture de l'angle de valence de l'azote (117 et 116 au lieu de 120° dans la quinacrine), accompagnée d'une ouverture des angles de valence des carbones adjacents (respectivement 126 et 123° pour le noyau *A* et 126 et 124° pour le noyau *B*). L'angle de valence du carbone portant la chaîne polyamine est également refermé (117° dans les deux cas).

Les cycles benzéniques sont parfaitement plans, mais les deux noyaux acridine sont légèrement déformés du fait de la déformation du cycle pyridinique central. Les deux plans des cycles benzéniques font un angle de $5,9$ et $2,7^\circ$ respectivement pour les deux noyaux acridine.

Chaîne amino aliphatique

La chaîne amino aliphatique présente des longueurs de liaison et des angles proche des valeurs théoriques, cependant la liaison $C(37)-C(38)$ est anormalement allongée ($1,59 \text{ \AA}$) avec une fermeture de l'angle de valence $N(36)-C(37)-C(38)$ adjacent (104°). De plus il existe une chélation interne entre l'atome $N(40)$ et l'atome $N(36)$: $N(40) \cdots N(36)$ $2,92 \text{ \AA}$ et $N(40)-H(140) \cdots N(36)$ 135° .

Cette liaison hydrogène intramoléculaire entraîne une ouverture de l'angle de valence de l'azote N(40) (132 au lieu de 120°) et un repliement de la chaîne sur elle-même. Du fait de cette chélation, la direction d'allongement de la chaîne se trouve pratiquement dans le plan du noyau *B*. Dans le cristal la molécule forme un ensemble relativement plat (Fig. 3), les plans moyens des noyaux acridine font entre eux un angle de 17°. Il n'y a aucun recouvrement entre les cycles d'une même molécule.

Les molécules de chloroforme

Les deux molécules de chloroforme ont des longueurs de liaison C—Cl variant de 1,69 à 1,80 Å mais ces différences peuvent être dues aux dommages causés au cristal par les rayons X qui se manifestent par l'évaporation du chloroforme entraînant la destruction progressive de l'édifice cristallin.

Arrangement cristallin

La projection de la structure est représentée sur la Fig. 4.

Chacun des deux noyaux acridine *A* et *B* se superpose avec son homologue par rapport à un centre de symétrie [respectivement (0,0, $\frac{1}{2}$) et ($\frac{1}{2}$,0,0)]. Les deux plans moyens du noyau acridine sont respectivement

distants de 3,53 et 3,55 Å. Ce mode d'association assure la cohésion du cristal suivant *c* (Fig. 5) et contribue à la formation de feuillets doubles parallèles à la direction [101].

Les molécules de chloroforme occupent les lacunes laissées libres entre les feuillets. Elles sont liées à l'azote pyridinique des noyaux acridine par des liaisons type hydrogène de très faible énergie: C(98)—H(198)···N(9) [$-x, 1 - y, 1 - z$] 3,17 Å; C(97)—H(197)···N(59) [$1 - x, 1 - y, 1 - z$] 3,14 Å; C(98)—H(198)—N(9) 160°; C(97)—H(197)—N(59) 165°.

Références

- BARBET, J., ROQUES, B. P. & LE PECQ, J. B. (1975). *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. D*, **281**, 851–853.
- COURSEILLE, C., Busetta, B. & HOSPITAL, M. (1973). *Acta Cryst.* **B29**, 2349–2355.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 274–285.
- HINKLE, D. C. & CHAMBERLIN, M. J. (1972). *J. Mol. Biol.* **70**, 157–185.
- HIPPEL, P. H. VON & MCGHEE, J. D. (1972). *Ann. Rev. Biochem.* **41**, 231–300.
- LE PECQ, J. B. LE BRET, M., BARBET, J. & ROQUES, B. (1975). *Proc. Natl. Acad. Sci. US*, **72**(8), 2915–2919.
- LERMAN, L. S. (1961). *J. Mol. Biol.* **3**, 18–30.
- LIQUORI, A. M. COSTANTINO, L., CRESCENZI, V., ELIA, V., GIGLIO, E., PULITI, R., DE SANTES SAVINO, M. & VITAGLIANO, V. (1967). *J. Mol. Biol.* **24**, 113–122.
- SUWALSKY, M., TRAUB, M., SHMUELI, U. & SULIRANAI, J. A. (1969). *J. Mol. Biol.* **42**, 363–373.