

Structure d'un Pigment Cancérigène: Complexe Lutéoskyrine–Acétone

PAR M. ALLEAUME, C. COURSEILLE ET M. HOSPITAL

Laboratoire de Cristallographie et Physique Cristalline associé au CNRS, Université de Bordeaux 1,
351 cours de la Libération, 33405 Talence, France

ET J. C. BOUHET

Service de Biochimie, CEN Saclay, BP n° 2, 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Reçu le 10 mars 1978, accepté le 3 juin 1978)

Luteoskyrine is a yellow pigment extracted from *Penicillium islandicum* Sopp responsible for liver tumours. It crystallizes in the space group $P2_12_12$ with $a = 14.790$ (8), $b = 15.953$ (8), $c = 12.071$ (5) Å, $Z = 4$. The structure was refined to $R = 0.046$ for 2816 reflections. The molecule is almost symmetrical and complexed with two acetone molecules at the level of the central 'cage'. The packing of the molecules is formed by a network of intra- and intermolecular hydrogen bonds.

Introduction

La lutéoskyrine ($C_{30}H_{22}O_{12}$) est un pigment naturel jaune fortement cancérigène produit par *Penicillium islandicum* Sopp. A la suite d'études chimiques et physicochimiques nombreuses sa structure chimique a été précisée. Une étude cristallographique préalable avait permis d'obtenir la maille et le groupe spatial (Genet, Guerchais, Pham van Chuong, Bouhet & Fromageot, 1969). La détermination complète de la structure et de la configuration absolue de la (+)-dibromodehydrotétrahydorugulosine (molécule analogue) avait permis de proposer par comparaison la configuration absolue de la lutéoskyrine (Kobayashi, Iitaka & Shibata, 1970). Des études spectroscopiques plus récentes (Takeda, Seo, Ogihara, Sankawa, Iitaka, Kitagawa & Shibata, 1973; Pham van Chuong, Bouhet, Thiery & Fromageot, 1973; Pham van Chuong, 1974) ont conduit à améliorer les connaissances sur la structure mais une analyse radiocristallographique précise semblait capable de compléter valablement les informations déjà recueillies et en particulier de confirmer certaines hypothèses émises en ce qui concerne la complexation de la lutéoskyrine avec l'ADN en présence d'ions divalents (Mg^{2+}) (Pham van Chuong, 1974).

La Fig. 1 montre la formule développée de la lutéoskyrine.

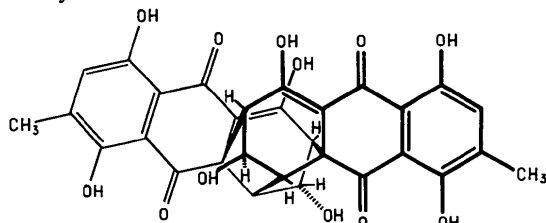


Fig. 1. Formule développée de la lutéoskyrine.

Détermination de la structure

La lutéoskyrine cristallise par évaporation d'une solution dans un mélange hexane/acétone (2/1) et les données cristallographiques sont les suivantes: système orthorhombique, $a = 14,790$ (8), $b = 15,953$ (8), $c = 12,071$ (5) Å; groupe spatial: $P2_12_12$, $Z = 4$. Les 2816 réflexions ont été mesurées sur un diffractomètre automatique en utilisant la raie $K\alpha$ du cuivre. La structure a été déterminée par méthodes directes. Le programme *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1971) ne conduisant qu'à des solutions partielles et décalées dans la maille, il a été nécessaire de calculer les invariants par une méthode rapide (Busetta, 1976). L'utilisation du test en quartets négatifs pour le tri des solutions (Schenk, 1973) a fourni directement la bonne solution. La carte de densité correspondante présentait 35 atomes en bonne position. Les atomes manquants ont été localisés sur des cartes de Fourier-différence. L'affinement par moindres carrés des paramètres atomiques et thermiques anisotropes a conduit après localisation des atomes d'hydrogène à un facteur résiduel de $R = 0,046$. Les facteurs de diffusion atomique sont ceux des *International Tables for X-ray Crystallography* (1974) pour les atomes autres que l'hydrogène et ceux de Stewart, Davidson & Simpson (1965) pour l'hydrogène.

Les coordonnées atomiques sont fournies sur les Tableaux 1 et 2.*

* Les listes des facteurs de structure et des facteurs d'agitation thermique anisotrope ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 33739: 19 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, Angleterre.

Conformation de la molécule

Les distances interatomiques, les angles de valence et les angles dièdres sont présentés sur la Fig. 2(a, b, c).

En première approximation, les deux parties de la molécule constituées des cycles *A*, *B*, *C* et *A'*, *B'*, *C'* sont identiques en ce qui concerne les distances, les angles interatomiques et les angles dièdres. La molécule possède un pseudo axe de symétrie passant par le milieu de C(4), C(54) et C(1), C(51). Les écarts constatés entre les deux parties de la molécule ne peuvent pas être considérés comme significatifs à

l'exception de ceux observés sur les angles dièdres qui sont plus sensibles aux déformations. On peut donc pour la description de la molécule se contenter d'en décrire la moitié. Le cycle *C* est aromatique et pratiquement plan comme le montrent les très faibles valeurs des angles dièdres. La valeur moyenne des distances interatomiques des deux cycles *C* et *C'* est 1,40 Å ce qui est normal pour un cycle aromatique.

Le cycle *B* est plus déformé et peut être assimilé à une $\frac{1}{2}$ chaise très aplatie. Le côté le plus aplati correspond à la partie présentant les distances les plus courtes (1,42; 1,48; 1,42; 1,45 Å), et les angles interatomiques proches de 120°.

Il existe une conjugaison avec le groupement carbonyle, C(10)—O(30) 1,26 Å, et les groupements hydroxyle, C(4)—O(24) et C(5)—O(25) (1,31 et 1,34 Å). Les faibles distances O(24)···O(30), 2,52 Å, et O(30)···O(25), 2,61 Å, forment les deux pseudo cycles résonants qui expliquent l'aplatissement de cette partie de la molécule (angles dièdres faibles). L'autre côté présente aussi un pseudo cycle résonant O(28)—C(8)—C(13)—C(9)—O(29) mais un aplatissement moindre.

Le cycle *A* a une forme $\frac{1}{2}$ chaise à angles accentués. La double liaison C(4)—C(11) est longue (suite à la conjugaison déjà énoncée pour le cycle *B*). Les deux noyaux anthraquinoniques sont reliés par deux cycles pentagonaux de forme $\frac{1}{2}$ chaise. Ils forment avec les cycles hexagonaux *A* et *A'* une 'cage' dont deux côtés sont longs: 1,61 Å. Le plan moyen des cycles *B* et *C* fait un angle de 42° avec celui du plan de *B'* et *C'*. La molécule dans son ensemble a presque un allongement maximum: ainsi l'angle des deux droites définies par C(7)···C(14) et C(57)···C(64) est d'environ 150°.

Tableau 1. Coordonnées atomiques des atomes lourds

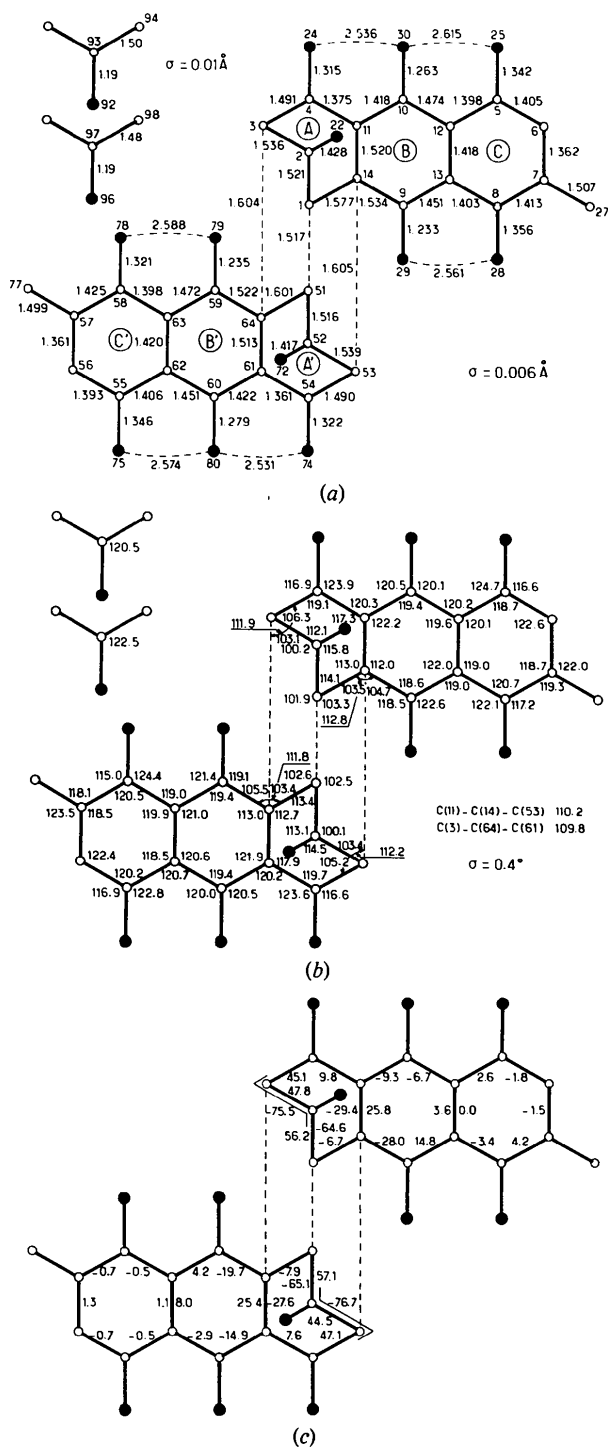
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
C(1)	0,1365 (3)	-0,1831 (3)	0,5412 (4)
C(2)	0,0741 (3)	-0,1656 (3)	0,6388 (4)
C(3)	0,0815 (3)	-0,2492 (3)	0,7014 (3)
C(4)	0,0260 (2)	-0,3108 (3)	0,6378 (3)
C(5)	-0,0714 (3)	-0,4171 (3)	0,2745 (3)
C(6)	-0,0652 (3)	-0,4123 (3)	0,1583 (4)
C(7)	-0,0125 (3)	-0,3548 (3)	0,1056 (3)
C(8)	0,0362 (3)	-0,2962 (3)	0,1701 (3)
C(9)	0,0916 (3)	-0,2435 (3)	0,3495 (3)
C(10)	-0,0239 (3)	-0,3656 (3)	0,4606 (3)
C(11)	0,0339 (3)	-0,3135 (3)	0,5242 (3)
C(12)	-0,0195 (3)	-0,3621 (3)	0,3385 (3)
C(13)	0,0351 (3)	-0,3007 (3)	0,2863 (3)
C(14)	0,1102 (3)	-0,2633 (3)	0,4719 (3)
O(22)	-0,0173 (2)	-0,1455 (2)	0,6113 (3)
O(24)	-0,0323 (2)	-0,3558 (2)	0,6947 (2)
O(25)	-0,1275 (2)	-0,4754 (2)	0,3158 (2)
C(27)	-0,0060 (4)	-0,3509 (4)	-0,0191 (4)
O(28)	0,0840 (2)	-0,2369 (2)	0,1149 (3)
O(29)	0,1310 (2)	-0,1837 (2)	0,3066 (3)
O(30)	-0,0799 (2)	-0,4136 (2)	0,5078 (2)
C(51)	0,2231 (3)	-0,2090 (3)	0,5991 (3)
C(52)	0,2742 (3)	-0,2542 (3)	0,5078 (4)
C(53)	0,2016 (3)	-0,3175 (3)	0,4708 (3)
C(54)	0,2017 (3)	-0,3839 (3)	0,5576 (3)
C(55)	0,2410 (3)	-0,4589 (3)	0,9476 (4)
C(56)	0,2660 (4)	-0,4341 (4)	1,0541 (4)
C(57)	0,2808 (3)	-0,3524 (3)	1,0811 (4)
C(58)	0,2682 (3)	-0,2902 (3)	0,9977 (4)
C(59)	0,2256 (3)	-0,2467 (3)	0,8077 (3)
C(60)	0,2100 (3)	-0,4241 (3)	0,7503 (3)
C(61)	0,2005 (3)	-0,3619 (2)	0,6666 (3)
C(62)	0,2291 (3)	-0,3987 (3)	0,8635 (3)
C(63)	0,2423 (3)	-0,3129 (3)	0,8903 (3)
C(64)	0,1874 (3)	-0,2702 (3)	0,6947 (3)
O(72)	0,3559 (2)	-0,2910 (2)	0,5450 (3)
O(74)	0,2089 (2)	-0,4622 (2)	0,5225 (2)
O(75)	0,2323 (3)	-0,5417 (2)	0,9296 (3)
C(77)	0,3105 (4)	-0,3243 (4)	1,1940 (4)
O(78)	0,2815 (2)	-0,2122 (2)	1,0308 (3)
O(79)	0,2364 (2)	-0,1719 (2)	0,8306 (3)
O(80)	0,2060 (3)	-0,5020 (2)	0,7255 (2)
O(92)	0,0000 (0)	0,0000 (0)	0,7903 (6)
C(93)	0,0000 (0)	0,0000 (0)	0,8889 (8)
C(94)	0,0293 (6)	-0,0766 (4)	0,9522 (6)
O(96)	0,5000 (0)	-0,5000 (0)	0,5408 (6)
C(97)	0,5000 (0)	-0,5000 (0)	0,6394 (8)
C(98)	0,4339 (5)	-0,4512 (5)	0,7054 (7)

Tableau 2. Coordonnées atomiques des atomes d'hydrogène

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
H(101)	0,1392 (31)	-0,1387 (28)	0,4870 (38)
H(102)	0,1022 (31)	-0,1183 (29)	0,6803 (39)
H(103)	0,0607 (28)	-0,2466 (27)	0,7828 (36)
H(106)	-0,1001 (30)	-0,4494 (27)	0,1142 (37)
H(127)	0,0477 (36)	-0,3636 (32)	-0,0342 (45)
H(227)	-0,0230 (36)	-0,2954 (32)	-0,0457 (42)
H(327)	-0,0476 (34)	-0,3893 (30)	-0,0470 (43)
H(151)	0,2624 (29)	-0,1599 (26)	0,6336 (37)
H(152)	0,2847 (32)	-0,2110 (28)	0,4525 (39)
H(153)	0,2134 (29)	-0,3388 (25)	0,4009 (36)
H(156)	0,2672 (34)	-0,4797 (30)	1,1055 (40)
H(177)	0,3739 (36)	-0,2999 (34)	1,1811 (45)
H(277)	0,3083 (38)	-0,3616 (34)	1,2438 (45)
H(377)	0,2662 (32)	-0,2796 (30)	1,2219 (41)
H(124)	-0,0592 (31)	-0,3892 (28)	0,6395 (38)
H(125)	-0,1361 (31)	-0,4722 (27)	0,3890 (37)
H(128)	0,1320 (31)	-0,2047 (28)	0,1724 (38)
H(122)	-0,0377 (30)	-0,0879 (28)	0,6210 (37)
H(174)	0,2068 (32)	-0,5050 (29)	0,5962 (35)
H(175)	0,2214 (32)	-0,5685 (28)	0,8587 (37)
H(178)	0,2708 (30)	-0,1754 (27)	0,9697 (38)
H(272)	0,3841 (30)	-0,2899 (27)	0,4775 (38)

Ceci correspond à une géométrie générale notablement différente de celle du dérivé de la bromorugulosine (Kobayashi *et al.*, 1970) pour laquelle le même angle était d'environ 120°.

La vue en perspective de la molécule est représentée sur la Fig. 3.



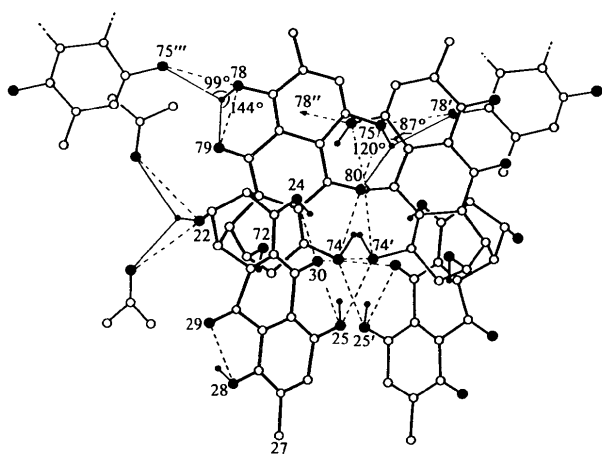
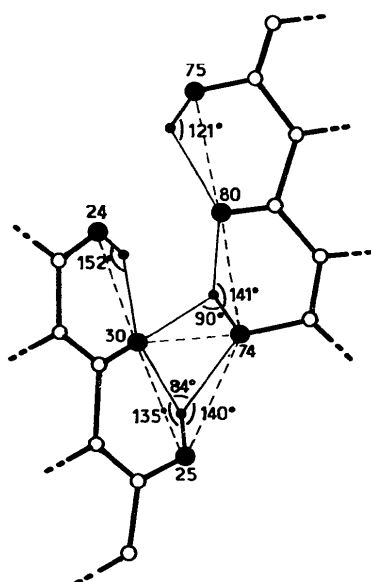
Fig. 5. Réseau des liaisons hydrogène vu suivant l'axe a .

Fig. 6. Géométrie des liaisons hydrogène intra- et intermoléculaires impliquant les atomes O(25), O(30), O(24), O(74), O(80) et O(75).

responsables de la cohésion du cristal dans la direction a . De plus le groupement hydroxyle O(22) est relié faiblement aux deux molécules d'acétone de cristallisation (Fig. 7).

Les interactions trouvées dans le cristal sont compatibles avec l'hypothèse émise concernant la formation de complexe de la lutéosyrine avec l'ion Mg^{2+} provenant de chlorure de magnésium (Pham van Chuong, 1974). Les atomes O(25), O(30) et O(75) qui

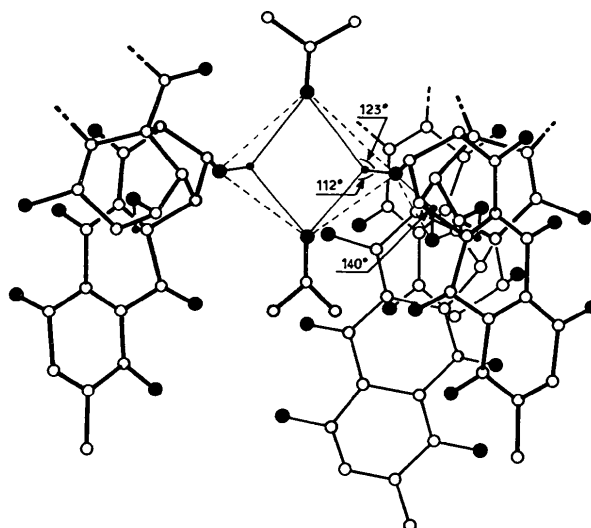


Fig. 7. Géométrie des liaisons hydrogène intermoléculaires impliquant les molécules d'acétone.

participent à la formation du complexe sont capables dans le cristal de lutéosyrine d'échanger des liaisons hydrogène avec des molécules voisines.

Références

- BUSETTA, B. (1976). *Acta Cryst.* **A32**, 359–362.
 DAMAK, M. & RICHE, C. (1977). *Acta Cryst.* **B33**, 3419–3422.
 GENET, F., GUERCHAI, J. E., PHAM VAN CHUONG, P., BOUHET, J. C. & FROMAGEOT, P. (1969). *FEBS Lett.* **3**, 181.
 GERMAIN, MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* **A27**, 368–376.
International Tables for X-ray Crystallography (1974). Tome IV, pp. 72–98. Birmingham: Kynoch Press.
 KOBAYASHI, N., IITAKA, Y. & SHIBATA, S. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 188–201.
 PHAM VAN CHUONG, P. (1974). *Interaction entre Pigments Cancérigènes et Acides Nucléiques*. Thèse Univ. de Paris-Sud, Orsay.
 PHAM VAN CHUONG, P., BOUHET, J. C., THIERY, J. & FROMAGEOT, P. (1973). *Tetrahedron*, **29**, 3533–3538.
 SHENCK, H. (1973). *Acta Cryst.* **A29**, 77–82.
 STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* **42**, 3175–3187.
 TAKEDA, N., SEO, S., OGIHARA, Y., SANKAWA, V., IITAKA, I., KITAGAWA, I. & SHIBATA, S. (1973). *Tetrahedron*, **29**, 3703–3719.