

Etude des Interactions Psoralène–Acides Nucléiques.

I. Structure du Complexe Synthétique (Thyminyl-1 butoxy)-9 Psoralène*

PAR CHRISTIAN COURSEILLE, GEORGES BRAVIC ET JEAN-PIERRE BIDEAU

*Laboratoire de Cristallographie, LA CNRS 144, Université de Bordeaux I, 351 cours de la Libération,
33405 Talence CEDEX, France*

ET JEAN LHOMME ET JEAN-LUC DECOUT

*Laboratoire de Chimie Organique Biologique, associé à l'ENSCAL, ERA CRNS 827, Université de Lille I,
59655 Villeneuve d'Ascq, France*

(Reçu le 17 mai 1981, accepté le 12 novembre 1981)

Abstract

The title compound 9-(1-thyminylbutoxy)psoralen, $C_{20}H_{18}N_2O_6$, crystallizes by slow cooling of a saturated solution in ethanol. This study is a contribution to the problem of the intercalation and photobinding of psoralens to DNA. The crystals are monoclinic, space group Cc , with $a = 8.646(3)$, $b = 25.692(6)$, $c = 8.599(3)$ Å, $\beta = 113.81(5)^\circ$, $V = 1748$ Å³, $d_c = 1.35$ Mg m⁻³, $Z = 4$. The structure was solved by direct methods and refined by block-diagonal least squares to an R factor of 0.04 for 965 observed reflections. The polymethylene bridge, linking the psoralen moiety to the pyrimidine base, shows two statistical positions for C(20) and C(21). The X-ray crystal structure exhibits intermolecular hydrogen bonds between thymine rings and psoralen rings and does not reveal any stacking.

Introduction

Les isomères linéaires des furocoumarines, appelés le plus souvent psoralènes, induisent, sous l'action de rayonnements situés dans le proche ultra-violet, une photosensibilisation importante pouvant aller jusqu'à provoquer des érythèmes expérimentaux sur la peau. Plus récemment, certains dérivés du psoralène sont utilisés chimiquement aux USA dans le traitement photochimique du psoriasis (Parrish, Fitzpatrick, Tanenbaum & Pathak, 1974).

L'action de ces substances sous irradiation ultra-violette (365 nm) a été reliée à leur capacité de former des ponts covalents entre les deux chaînes de l'ADN après intercalation de la molécule. Les composés d'addition ainsi obtenus résultent d'une simple ou d'une double cyclo-addition avec les bases pyrimidiques

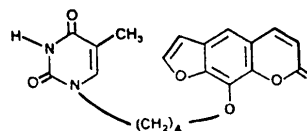


Fig. 1. Formule développée de la (thyminyl-1 butoxy)-9 psoralène.

(Musajo, Bordin, Caporale, Marciani & Rigatti, 1967). Toutefois le véritable mécanisme par lequel les effets thérapeutiques constatés sont produits reste à démontrer.

Aussi, la connaissance précise du modèle d'intercalation du psoralène dans l'ADN, ou des interactions entre cette molécule et les bases pyrimidiques de l'ADN (thymine ou cytosine) devrait permettre d'expliquer le mécanisme de photosensibilisation du psoralène.

Notre choix s'est porté dans un premier temps sur l'étude de ces interactions par analyse radiocristallographique de dérivés modèles contenant le noyau psoralène relié au résidu thymine par une chaîne alkoxy.

Nous présentons ici la structure cristalline dans laquelle le noyau psoralène est relié à la thymine par une chaîne butoxy (Fig. 1).

Données expérimentales

Le composé étudié a été préparé par Decout & Lhomme (1981), selon la méthode publiée par Mutai, Gruber & Léonard (1975). Des cristaux utilisables pour une étude aux rayons-X ont été obtenus par lent refroidissement d'une solution dans l'éthanol.

L'absence systématique des réflexions hkl avec $h + k \neq 2n$ et $h0l$ avec $l \neq 2n$ conduit au groupe spatial Cc .

Les intensités diffractées mesurées sur un petit monocristal parallélépipédique de dimensions $325 \times$

* {{Méthyl-5 dioxo-2,4(1H,3H) pyrimidinyl-1}-4 butoxy}-9 furo[3,2-g]coumarine.

175 × 25 μm, ont été enregistrées sur un diffractomètre automatique Nonius (CAD-4) muni d'un monochromateur de graphite en utilisant le rayonnement $K\alpha$ du cuivre. 1101 réflexions indépendantes dont 965 observées ($I > 3\sigma_I$) ont été mesurées pour résoudre la structure. Les intensités ont été corrigées des facteurs de Lorentz et de polarisation. L'absorption a été négligée à cause des petites dimensions du cristal.

La structure a été déterminée par méthodes directes à l'aide d'un programme utilisant les triplets et les quartets négatifs (Giacovazzo, 1977; Busetta, 1978). En n'utilisant aucune information géométrique sur la molécule, cette méthode ne donne aucun résultat. En introduisant, au niveau du calcul des facteurs normalisés la géométrie du noyau psoralène, la meilleure solution nous a permis de positionner les noyaux thymine et psoralène; des sections de densité électronique ont montré la position des atomes de la chaîne butoxy. Les positions des atomes d'hydrogène ont été relevées sur des sections différence et incorporées dans l'affinement. La structure a été affinée par moindres carrés en utilisant l'approximation du bloc diagonal et les facteurs de diffusion de Cromer & Waber (1974) pour les atomes de carbone, azote et oxygène et ceux de Stewart, Davidson & Simpson (1965) pour les atomes d'hydrogène.

Le facteur de reliabilité final R ($= \sum |F_o - F_c| / \sum F_o$) est de 0,04. Le schéma de pondération utilisé est $\sqrt{w} = 1$ si $|F_o| < p$ et $\sqrt{w} = p/F_o$ si $|F_o| > p$ avec $p = F_o(\max) \times 10^{-1/2}$. Les atomes, autres que d'hydrogène, ont été affectés d'un tenseur d'agitation thermique anisotrope et les atomes d'hydrogène d'un coefficient thermique isotrope.

L'affinement mené de cette façon conduit à une molécule possédant une double liaison dans la chaîne aliphatique [au niveau C(20)–C(21)] ce qui était en désaccord avec les études faites en RMN et en spectrographie de masse (Decout & Lhomme, 1981). Une analyse plus fine de la répartition de la densité électronique autour des deux atomes C(20) et C(21) montre (Fig. 2) l'existence d'un second maximum de poids trois fois plus petit et pouvant correspondre à l'existence de positions statistiques pour ces deux atomes. L'affinement mené en considérant que les atomes C(20) et C(21) occupent deux positions statistiques C(20) et C(200), C(21) et C(210) avec des facteurs d'occupation respectifs de 75 et 25% conduit à une géométrie en accord avec les résultats de l'analyse chimique.

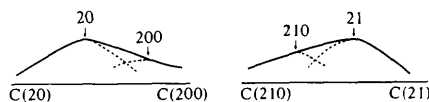


Fig. 2. Variation de la densité électronique autour des atomes C(20) et C(21).

Tableau 1. Paramètres atomiques

	x	y	z	B_{eq}/B_{iso} (Å ²)
O(1)	1,2549 (6)	0,0502 (2)	0,3467 (6)	4,4 (2)
C(2)	1,4141 (9)	0,0527 (3)	0,4775 (10)	4,6 (3)
C(3)	1,5008 (10)	0,0051 (3)	0,5403 (11)	5,4 (3)
C(4)	1,4362 (10)	-0,0399 (3)	0,4633 (11)	5,4 (4)
C(5)	1,2073 (10)	-0,0895 (3)	0,2404 (11)	4,7 (3)
C(6)	1,0463 (9)	-0,0885 (3)	0,1099 (9)	4,1 (3)
C(7)	0,9597 (9)	-0,0411 (3)	0,0637 (8)	4,0 (3)
C(8)	1,0238 (9)	0,0058 (3)	0,1392 (9)	4,0 (3)
C(9)	1,1873 (9)	0,0037 (3)	0,2705 (10)	4,0 (3)
C(10)	1,2757 (9)	-0,0437 (3)	0,3197 (9)	4,0 (3)
O(11)	0,8019 (7)	-0,0485 (2)	-0,0628 (6)	4,8 (2)
C(12)	0,7913 (11)	-0,1015 (3)	-0,0951 (10)	5,4 (4)
C(13)	0,9323 (11)	-0,1266 (3)	0,0001 (11)	5,1 (3)
O(18)	0,9298 (6)	0,0504 (2)	0,0908 (7)	4,5 (2)
O(22)	1,4649 (7)	0,0965 (2)	0,5253 (7)	5,5 (2)
N(51)	0,6885 (7)	0,2315 (2)	-0,1877 (7)	3,5 (2)
C(52)	0,7501 (9)	0,2769 (2)	-0,0994 (8)	3,8 (3)
N(53)	0,8062 (8)	0,3132 (2)	-0,1814 (7)	3,8 (2)
C(54)	0,8084 (8)	0,3083 (2)	-0,3425 (8)	3,5 (3)
C(55)	0,7308 (8)	0,2616 (2)	-0,4325 (8)	3,4 (3)
C(56)	0,6784 (8)	0,2261 (3)	-0,3509 (8)	3,6 (3)
C(151)	0,6320 (10)	0,1893 (3)	-0,1069 (10)	4,7 (3)
C(19)	0,9974 (10)	0,0895 (3)	0,0170 (12)	5,5 (4)
O(152)	0,7586 (7)	0,2842 (2)	0,0455 (6)	5,2 (2)
O(154)	0,8740 (7)	0,3425 (2)	-0,3934 (6)	4,6 (2)
C(155)	0,7139 (10)	0,2546 (3)	-0,6109 (9)	4,6 (3)
C(200)	0,9099 (32)	0,1380 (10)	-0,0151 (40)	4,4 (12)
C(20)	0,8523 (14)	0,1253 (4)	-0,0962 (14)	5,1 (4)
C(210)	0,7195 (39)	0,1351 (12)	-0,1112 (45)	5,6 (15)
C(21)	0,7812 (13)	0,1559 (4)	0,0087 (12)	4,5 (4)
H(103)	1,6083 (62)	0,0067 (19)	0,6376 (57)	5,5 (7)
H(104)	1,5086 (62)	-0,0735 (18)	0,5113 (62)	5,6 (7)
H(105)	1,2709 (62)	-0,1223 (18)	0,2753 (61)	5,7 (7)
H(113)	0,9560 (63)	-0,1655 (17)	-0,0018 (63)	5,9 (6)
H(112)	0,6813 (65)	-0,1178 (19)	-0,1826 (66)	6,3 (6)
H(153)	0,8430 (59)	0,3462 (16)	-0,1261 (57)	5,0 (6)
H(156)	0,6328 (62)	0,1916 (18)	-0,4133 (62)	5,4 (6)
H(255)	0,8319 (68)	0,2559 (19)	-0,6101 (63)	6,0 (6)
H(355)	0,6644 (62)	0,2181 (16)	-0,6535 (60)	5,5 (6)
H(455)	0,6384 (65)	0,2784 (17)	-0,6923 (64)	6,3 (7)
H(351)	0,5796 (59)	0,2059 (17)	-0,0306 (60)	6,1 (7)
H(251)	0,5509 (63)	0,1658 (18)	-0,1906 (61)	5,3 (7)
H(219)	1,0464 (67)	0,0758 (19)	-0,0535 (63)	7,4 (8)
H(119)	1,0840 (62)	0,1066 (19)	0,0973 (65)	6,9 (10)

Le Tableau 1 donne les coordonnées fractionnaires de chaque atome, les facteurs d'agitation thermique isotrope équivalents [$B_{eq} = \frac{4}{3}(\beta_{11}a^2 + \beta_{22}b^2 + \beta_{33}c^2 + 2\beta_{12}ab \cos \gamma + 2\beta_{13}ac \cos \beta + 2\beta_{23}bc \cos \alpha)$] et leurs écarts-type.*

Description de la structure

Les Figs. 3(a) et 3(b) donnent respectivement les distances interatomiques et les angles de valence.

Les dimensions géométriques du noyau thymine coïncident avec les valeurs moyennes déduites d'un

* 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 36565: 9 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.

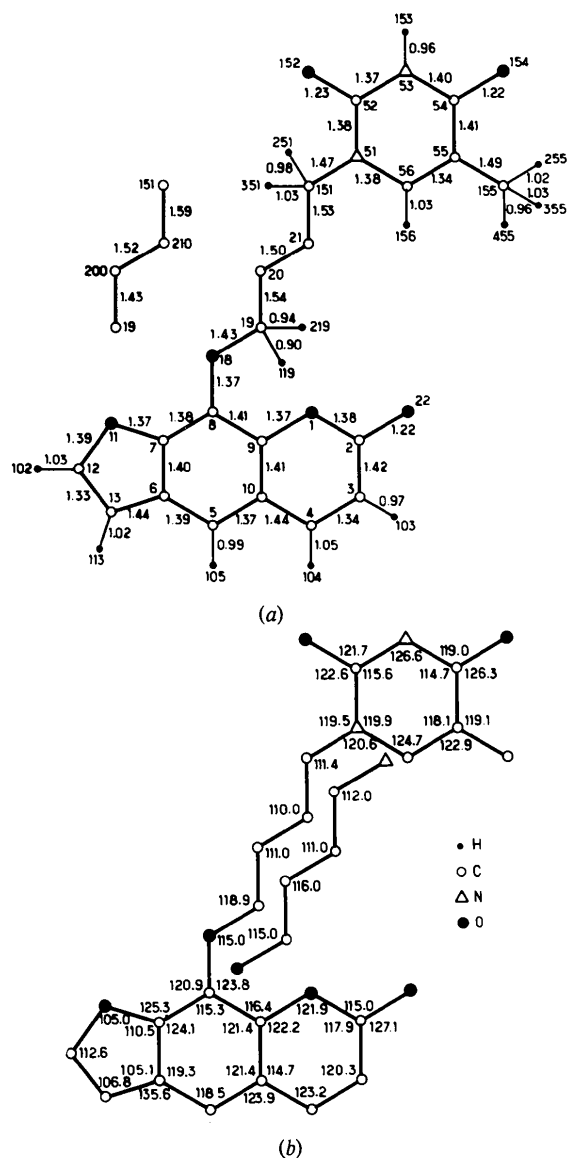


Fig. 3. (a) Distances interatomiques (Å) ($\bar{\sigma} = 0,01 \text{ \AA}$, $\bar{\sigma} = 0,05 \text{ \AA}$ pour les liaisons faisant intervenir un atome en position statistique, $\bar{\sigma}_{\text{C-H, N-H}} = 0,09 \text{ \AA}$). (b) Angles de valence ($^{\circ}$) ($\bar{\sigma} = 0,8^{\circ}$, $\bar{\sigma} = 3^{\circ}$ pour les angles faisant intervenir des atomes en position statistique).

grand nombre de structures cristallines (Voet & Rich, 1970). Par rapport à la molécule d'[(indolyl-3)propyl]-1 thymine publiée récemment (Voet, 1980) l'écart maximum porte sur la longueur de la liaison N(51)-C(52) ($\delta = 0,02 \text{ \AA}$) de la thymine et ne semble pas être significatif. Comme pour ces structures, le noyau thymine est plan.

Le squelette psoralène présente une géométrie difficilement comparable à la molécule de psoralène (Bravic & Bideau, 1979) à cause de la mauvaise qualité des cristaux de ce composé ($\bar{\sigma} \approx 0,04 \text{ \AA}$). Cependant,

on peut remarquer une nette localisation de la double liaison en C(3)-C(4) et C(12)-C(13). Le noyau psoralène est plan et il fait un angle de 73° avec le noyau thymine.

La chaîne polyméthylène reliant les deux noyaux psoralène et thymine présente une géométrie normale malgré l'existence de positions statistiques sur deux atomes. La vue en perspective de cette molécule est représentée dans la Fig. 4.

Cette chaîne n'est pas en position étendue mais présente un léger repliement qui est peut-être dû à l'existence de positions statistiques.

Liaison hydrogène et empilement cristallin

Chaque molécule est reliée à deux voisines par deux liaisons hydrogène identiques: $\text{N}(53)(x,y,z) \cdots \text{O}(22)(\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, -\frac{1}{2} + z) = 2,91 (1) \text{ \AA}$ [$\text{N-H} \cdots \text{O} = 166 (1)^{\circ}$] et $\text{O}(22)(x,y,z) \cdots \text{N}(53)(\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, \frac{1}{2} + z) = 2,91 (1) \text{ \AA}$ entre les noyaux psoralène et thymine (Fig. 5).

Les molécules associées par liaisons hydrogène forment des files parallèles à la direction [001].

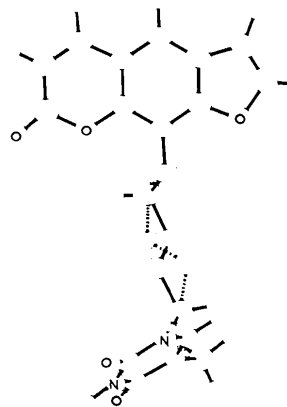


Fig. 4. Vue en perspective de la molécule étudiée.

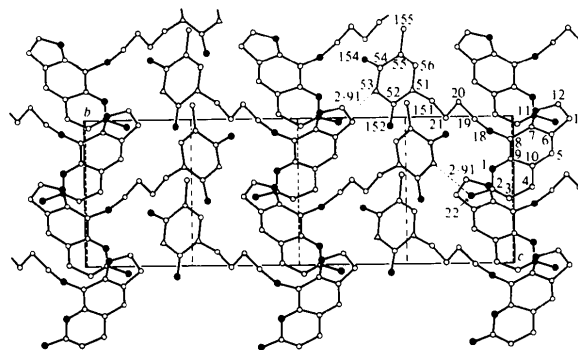


Fig. 5. Arrangement moléculaire avec les liaisons hydrogène (Å).

Tableau 2. Distances interatomiques les plus courtes (Å)

O(22)···C(210) [1 + x, y, 1 + z]	3,17 (4)	C(5)···C(19) [x, -y, ½ + z]	3,53 (1)
O(152)···C(155) [x, y, 1 + z]	3,22 (1)	C(52)···C(50) [½ + x, ½ - y, ½ + z]	3,45 (1)
C(3)···O(11) [1 + x, -y, ½ + z]	3,27 (1)	C(19)···C(54) [½ + x, ½ - y, ½ + z]	3,60 (1)
C(2)···C(3) [x, -y, ½ + z]	3,53 (1)	C(200)···C(54) [½ + x, ½ - y, ½ + z]	3,44 (1)
C(2)···C(10) [x, -y, ½ + z]	3,60 (1)		

Les plans moyens des noyaux psoralène d'une 'file' font entre eux un angle de 16° alors que les noyaux thymine font entre eux un angle de 50°.

La projection de l'enchaînement moléculaire est donnée sur la Fig. 5. La cohésion cristalline est assurée par des liaisons de van der Waals. Les distances atomiques intermoléculaires inférieures à 3,60 Å sont reportées dans le Tableau 2.

Conclusion

La structure cristalline de ce modèle synthétique ne fait pas apparaître d'interactions bien définies autre qu'une liaison hydrogène intermoléculaire. La disposition des noyaux psoralène et thymine des molécules voisines ne présente aucun effet de superposition et montre un arrangement en chevrons. Cependant la géométrie de la molécule de psoralène montre deux doubles liaisons localisées (en 3-4 et 12-13) ce qui prouve la bifonctionnalité de cette molécule dans des réactions photochimiques avec les bases pyrimidiques.

Acta Cryst. (1982). **B38**, 1255-1259

Structure de l'Amino-2 Thiazole-1,3

PAR C. CARANONI

Equipe de Recherche Associée au CNRS n° 545, Faculté des Sciences et Techniques de Saint-Jérôme, rue Henri Poincaré, 13397 Marseille CEDEX 13, France

ET J. P. REBOUL

Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie, Université d'Aix-Marseille II, 27 boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille CEDEX 5, France

(Reçu le 7 juillet 1981, accepté le 20 octobre 1981)

Abstract

Crystals of 2-amino-1,3-thiazole (C₃H₄N₂S, *M_r* = 100.14) are orthorhombic, space group *Pbca*, with eight molecules in the unit cell: *a* = 9.625 (5), *b* = 5.898 (3), *c* = 15.592 (7) Å, *V* = 885 Å³, *D_c* = 1.50, *D_m* = 1.50 (2) Mg m⁻³, *F*(000) = 416, *μ*(Cu *Kα*) =

4.91 mm⁻¹. The structure was solved by Patterson and Fourier methods and refined with 252 observed reflections by full-matrix least squares to a final *R* value of 0.026. Conformational parameters are calculated and compared to those of similar molecules. The exocyclic N atom, slightly out of the thiazole ring plane, is linked by hydrogen bonds to two endocyclic N

Références

- BRAVIC, G. & BIDEAU, J. P. (1979). *Cryst. Struct. Commun.* **8**, 695-699.
 BUSETTA, B. (1978). *Acta Cryst.* **A34**, S44-S45.
 CROMER, D. T. & WABER, J. T. (1974). *International Tables for X-ray Crystallography*, Tome IV, pp. 71-147. Birmingham: Kynoch Press.
 DECOUT, J. L. & LHOMME, J. (1981). *Tetrahedron Lett.* **22**, 1247-1250.
 GIACOVAZZO, C. (1977). *Acta Cryst.* **A33**, 933-944.
 MUSAJO, L., BORDIN, F., CAPORALE, G., MARCIANI, S. & RIGATTI, G. (1967). *Photochem. Photobiol.* **6**, 711-719.
 MUTAI, K., GRUBER, B. & LÉONARD, N. J. (1975). *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 4095-4104.
 PARRISH, J. A., FITZPATRICK, T. B., TANENBAUM, L. & PATHAK, M. A. (1974). *N. Engl. J. Med.* **291**, 206-210.
 STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* **42**, 3175-3187.
 VOET, D. (1980). *J. Am. Chem. Soc.* **102**(6), 2071-2074.
 VOET, D. & RICH, A. (1970). *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **10**, 183-265.