

[(Chloro-6 méthoxy-2 acridinyl-9) aminopentyl]-1 Thymine–Méthanol (1:2),
C₂₄H₂₅ClN₄O₃·2CH₄O

PAR R. EL COUHEN, C. COURSEILLE ET G. PRECIGOUX

Laboratoire de Cristallographie, Université de Bordeaux I (associé au CNRS LA 144), 351 cours de la Libération, 33405 Talence CEDEX, France

ET J. F. CONSTANT ET J. LHOMME

Laboratoire de Chimie Organique Biologique (ERA 827 CNRS), Université des Sciences et Techniques de Lille, 59655 Villeneuve d'Ascq CEDEX, France

(Reçu le 8 juin 1982, accepté le 20 juillet 1982)

Abstract. $M_r = 501.0$, triclinic, $P\bar{1}$, $a = 8.252(2)$, $b = 9.096(1)$, $c = 17.876(3)\text{Å}$, $\alpha = 96.74(1)$, $\beta = 92.45(1)$, $\gamma = 101.02(1)^\circ$, $V = 1305\text{Å}^3$, $Z = 2$, $D_x = 1.27\text{ Mg m}^{-3}$, $R = 0.06$ for 2095 observed reflections. The structure of a synthetic model related to a DNA intercalating molecule (Acr-C₅-Thym) has been determined by X-ray analysis to study the ring–ring interaction between quinacrine and thymine. The acridine and thymine rings are almost perpendicular, their mean planes making an angle of 85° . The pentylamine chain is nearly extended. Acridine rings are stacked along a with alternate interplanar spacings of 3.52 and 3.57 Å. Thymine rings form dimers *via* N–H...O hydrogen bonds between two rings related by a centre of symmetry.

Introduction. Un grand nombre d'études ont montré que parmi les molécules planes celles qui interagissent de façon réversible avec les acides nucléiques possèdent des propriétés biologiques particulières. Ce type d'interaction a été décrit sous l'aspect d'un modèle d'intercalation (Lerman, 1961), dans lequel la molécule est intercalée entre deux paires de bases adjacentes. Ce modèle a été proposé pour la quinacrine, composé présentant des propriétés antimalariques, qui a une forte affinité *in vitro* pour les polynucléotides (Le Pecq, 1965; Le Pecq & Paoletti, 1967).

Afin d'étudier le problème des interactions spécifiques entre le noyau acridine et les bases de l'ADN nous avons entrepris l'étude de molécules dans lesquelles le cycle acridine est relié à une base de l'ADN par une chaîne aliphatique flexible (Bolte, Demuyndck, Lhomme, Lhomme, Barbet & Roques, 1982). Le composé que nous présentons dans cet article (Fig. 1) est formé du noyau résonant de la quinacrine relié par une chaîne aminopentyle à la thymine (Acr-C₅-Thy).

Partie expérimentale. Petits cristaux jaunes obtenus par refroidissement d'une solution dans du méthanol à

333K; intensités diffractées (mesurées sur un cristal parallélépipédique de dimensions $0,45 \times 0,25 \times 0,08$ mm) enregistrées sur un diffractomètre Nonius (CAD-4), monochromateur de graphite, rayonnement $K\alpha$ du cuivre, $2\theta_{\max} = 140^\circ$; 3988 réflexions indépendantes mesurées, 2905 observées ($I > 3\sigma$); corrections de Lorentz et de polarisation; absorption négligée à cause des faibles dimensions du cristal.

La structure a été déterminée par l'emploi simultané des méthodes directes (MULTAN 78; Main, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1978) et de la fonction de Patterson; les méthodes directes nous ont permis d'obtenir l'orientation des noyaux acridine et thymine alors que la fonction de Patterson nous a servi à les positionner. Des sections de densité électronique réalisées avec les noyaux acridine et thymine ont montré les positions de la chaîne aminopentyle et des deux molécules de méthanol. Les atomes d'hydrogène, sauf ceux des fonctions hydroxyles des deux molécules de méthanol, ont été localisés sur des sections différences et incorporés dans l'affinement. L'affinement effectué en utilisant l'approximation du bloc diagonal, les facteurs de diffusion de Cromer & Waber (1974)

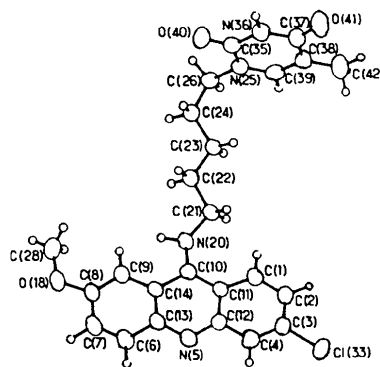


Fig. 1. Vue perspective de l'ensemble de la molécule.

pour les atomes non hydrogène et ceux de Stewart, Davidson & Simpson (1965) pour les atomes d'hydrogène, conduit à un facteur de reliabilité final de 0,06 ($wR = 0,07$).^{*} Le schéma de pondération utilisé est $\sqrt{w} = 1$ si $|F_o| < p$ et $\sqrt{w} = p/F_o$ si $|F_o| > p$ avec $p = F_o(\text{max.}) \times 10^{-1}$; $F(000) = 532$.

Discussion. Le Tableau 1 donne les coordonnées atomiques et les facteurs d'agitation thermique isotrope équivalents [$B_{\text{eq}} = \frac{4}{3} \sum_i \sum_j \beta_{ij}(\mathbf{a}_i, \mathbf{a}_j)$] de tous les atomes lourds. La Fig. 2 regroupe les distances et les angles interatomiques de la molécule.

Les valeurs des longueurs de liaisons et des angles de valence du noyau acridine sont très proches de celles observées dans différents dimères de l'acridine (Courseille, Geoffre, Hospital & Barbet, 1977; Courseille, Leroy, Busetta & Barbet, 1977; Courseille, Leroy, Hospital & Barbet, 1977) avec en particulier une ouverture des angles C(14)—C(13)—N(5) et C(11)—C(12)—N(5), accompagnée d'une fermeture de

^{*} Les listes des facteurs de structure, des paramètres thermiques et les coordonnées des atomes H ont été déposées à la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 38087: 27 pp.). Des copies peuvent être obtenues en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, Angleterre.

l'angle de valence de l'azote pyrimidique et du carbone porteur de la chaîne aminopentyle.

Le noyau thymine a une géométrie voisine de celle rencontrée dans d'autres structures (Voet & Rich, 1970; Voet, 1980). La chaîne amino aliphatique, jusqu'au C(26), est en position étendue, dans une direction à peu près perpendiculaire au grand axe du noyau acridine et présente une cassure brusque au niveau de la liaison avec le noyau thymine (Fig. 3), ce qui entraîne l'absence de contacts intramoléculaires entre ces deux enchaînements. Le noyau thymine est parfaitement plan ($\delta_{\text{max}} = 0,01 \text{ \AA}$) alors que le noyau acridine est très légèrement déformé ($\delta_{\text{max}} = 0,08 \text{ \AA}$). La déformation se fait au niveau des liaisons entre les cycles phényles et le cycle pyrimidique central; les deux cycles phényles sont plans et font un angle dièdre de $4(1)^\circ$.

Les plans moyens des enchaînements acridine et thymine de la molécule sont presque perpendiculaires [angle dièdre de $85(1)^\circ$]. L'empilement moléculaire représenté sur la Fig. 3 montre le recouvrement des noyaux acridines homologues par un centre de symétrie ce qui entraîne la formation de piles infinies dans la direction **a** avec des distances interplanaires égales, alternativement, à $3,52(1)$ et $3,57(1) \text{ \AA}$.

Tableau 1. Coordonnées atomiques ($\times 10^4$) et facteurs d'agitation thermique équivalents

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$B_{\text{eq}}(\text{\AA}^2)$
C(1)	1389 (5)	7944 (4)	-13 (2)	3,9 (2)
C(2)	991 (5)	8857 (4)	576 (2)	4,2 (2)
C(3)	998 (5)	8419 (4)	1295 (2)	3,8 (2)
C(4)	1422 (5)	7105 (5)	1429 (2)	3,8 (2)
N(5)	2402 (4)	4906 (3)	1015 (2)	3,6 (1)
C(6)	3425 (5)	2693 (5)	658 (2)	4,0 (2)
C(7)	3923 (5)	1698 (5)	136 (2)	4,2 (2)
C(8)	3860 (5)	1920 (4)	-630 (2)	3,7 (2)
C(9)	3342 (5)	3141 (4)	-856 (2)	3,3 (1)
C(10)	2331 (4)	5552 (4)	-516 (2)	3,0 (1)
C(11)	1837 (4)	6530 (4)	75 (2)	3,0 (1)
C(12)	1883 (4)	6137 (4)	822 (2)	3,1 (1)
C(13)	2872 (5)	3982 (4)	452 (2)	3,3 (1)
C(14)	2853 (4)	4223 (4)	-312 (2)	3,0 (1)
Cl(33)	499 (2)	9633 (1)	2040 (1)	5,9 (1)
O(18)	4359 (4)	799 (3)	-1096 (2)	4,9 (1)
C(28)	4347 (6)	906 (5)	-1867 (3)	5,1 (2)
N(20)	2385 (4)	5787 (4)	-1247 (2)	3,7 (1)
C(21)	1578 (5)	6739 (4)	-1682 (2)	3,5 (1)
C(22)	1401 (5)	6068 (4)	-2503 (2)	3,9 (2)
C(23)	823 (5)	7053 (4)	-3048 (2)	3,5 (1)
C(24)	531 (5)	6221 (4)	-3843 (2)	3,6 (1)
N(25)	-1501 (4)	7617 (3)	-4371 (2)	3,3 (1)
C(26)	114 (5)	7137 (5)	-4445 (2)	3,6 (1)
C(38)	-2955 (5)	9624 (5)	-4045 (2)	3,9 (2)
O(41)	-5869 (4)	8916 (4)	-4238 (2)	5,9 (1)
C(42)	-2980 (6)	11232 (5)	-3762 (3)	5,5 (2)
C(35)	-2919 (5)	6591 (4)	-4608 (2)	3,5 (1)
N(36)	-4357 (4)	7139 (4)	-4542 (2)	3,8 (1)
C(37)	-4488 (5)	8600 (5)	4269 (2)	4,1 (2)
C(39)	-1548 (5)	9094 (5)	-4108 (2)	3,8 (2)
O(40)	-2931 (3)	5279 (3)	-4861 (2)	4,3 (1)
C(43)	7444 (8)	7606 (6)	3547 (3)	7,2 (3)
C(44)	3958 (8)	4390 (8)	2833 (3)	8,3 (3)
O(45)	4638 (4)	5156 (4)	2252 (2)	5,6 (1)
O(46)	7800 (5)	8978 (5)	3909 (4)	11,7 (3)

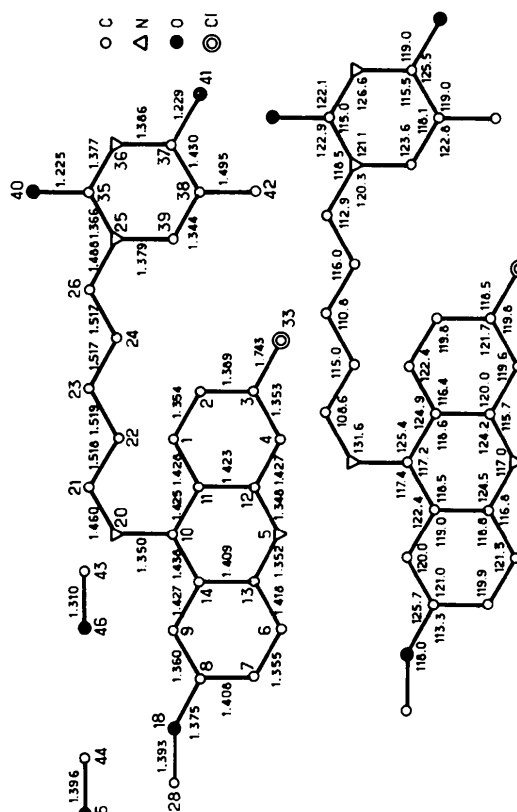


Fig. 2. Distances (\AA) et angles ($^\circ$) interatomiques de la molécule. ($\bar{\sigma} = 0,007 \text{ \AA}; 0,4^\circ$.)

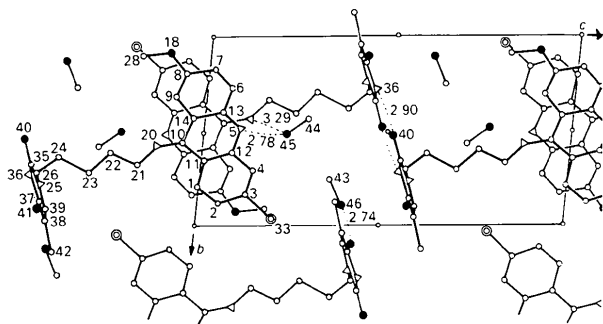


Fig. 3. Projection de la structure le long de *a*.

3,376 (7), O(46)[*x,y,z*]...C(39)[1-*x*, 2-*y*, -*z*] =
 3,233 (7), C(10)[*x,y,z*]...C(7)[1-*x*, 1-*y*, -*z*] =
 3,569 (6), C(12)[*x,y,z*]...C(10)[-*x*, 1-*y*, -*z*] =
 3,514 (6), C(44)[*x,y,z*]...C(35)[-*x*, 1-*y*, -*z*] =
 3,494 (8) Å.

Cette étude structurale confirme l'aptitude du noyau acridine à s'associer par liaisons de superposition à une distance interplanaire assez courte ($\bar{d} \approx 3,55$ Å). Par contre on n'observe aucune superposition entre les noyaux acridine et thymine: en effet dans cette structure ces deux noyaux sont pratiquement perpendiculaires et correspondent à une structure en chevrons présentant quelques analogies avec le complexe acridine-cytosine (Shefter, 1968).

Une molécule de méthanol contribue à accroître la cohésion d'une pile en participant à deux liaisons hydrogène avec respectivement l'azote pyrimidique et l'azote amine de deux noyaux aminoacridines homologues par un centre de symétrie: O(45)-H[*x,y,z*]...N(5)[*x,y,z*] = 2,781 (5), N(20)-H(120)(*x,y,z*)...O(45)[1-*x*, 1-*y*, -*z*] = 3,289 (5), H(120)-[*x,y,z*]...O(45)[1-*x*, 1-*y*, -*z*] = 2,34 (4) Å; N(20)-H(120)...O(45) = 157 (3)°.

L'autre molécule de méthanol est liée au noyau thymine par une seule liaison hydrogène: O(46)-H[*x,y,z*]...O(41)[-*x*, -2-*y*, -*z*] = 2,746 (7) Å.

On observe aussi une association par liaisons hydrogène de deux enchaînements thymine homologues par un centre de symétrie: N(36)[*x,y,z*]...O(40)[-1-*x*, 1-*y*, -1-*z*] = 2,895 (5), H(136)[*x,y,z*]...O(40)[-1-*x*, 1-*y*, -1-*z*] = 1,90 (4) Å; N(36)-H(136)...O(40) = 167 (4)° (Fig. 3).

En dehors de ces liaisons localisées assurant l'essentiel de la cohésion du cristal on observe quelques contacts de van der Waals: C(43)[*x,y,z*]...C(35)[1 + *x*, *y*, 1 + *z*] = 3,538 (8), C(2)[*x,y,z*]...C(7)[*x*, 1 + *y*, *z*] =

Acta Cryst. (1983). C39, 248-250

Structure of 2,2-Dimethyl-4,6,6-triphenyl-1-thia-4-azaspiro[2.3]hexan-5-one, C₂₄H₂₁NOS

BY KEIICHI FUKUYAMA, SHIGEO FUJII AND YUKITERU KATSUBE

Faculty of Engineering, Tottori University, Koyama-cho, Tottori 680, Japan

AND IWAO YAMAMOTO

Department of Chemistry, Shinshu University at Ueda, Ueda, Nagano 386, Japan

(Received 1 July 1982; accepted 19 August 1982)

Abstract. $M_r = 371.5$, triclinic, $P\bar{1}$, $a = 12.524$ (8), $b = 10.680$ (7), $c = 7.690$ (6) Å, $\alpha = 89.51$ (3), $\beta = 74.73$ (3), $\gamma = 79.99$ (3)°, $V = 976.4$ Å³, $Z = 2$, $D_c =$

1.26 Mg m⁻³, $\mu(\text{Cu } K\alpha, \lambda = 1.5418 \text{ Å}) = 1.52$ mm⁻¹, $F(000) = 392$. The structure was solved by direct methods and refined to an R value of 0.054 for 2466

0108-2701/83/020248-03\$01.50

© 1983 International Union of Crystallography