

CANENBLEY, R. (1983). *Neue Phenyllessigsäuren mit potentiell antiphlogistischer Wirkung*. Dissertation, Univ. of Frankfurt.
 Enraf-Nonius (1982). *Structure Determination Package*. Enraf-Nonius, Delft.
 GUPTA, M. P. & SAHU, M. (1971). *Acta Cryst.* B27, 2469–2473.
International Tables for X-ray Crystallography (1974). Vol. IV. Birmingham: Kynoch Press.

MAIN, P., FISKE, S. J., HULL, S. E., LESSINGER, L., GERMAIN, G., DECLERCQ, J.-P. & WOOLFSON, M. M. (1980). *MULTAN80. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univs. of York, England, and Louvain, Belgium.
 SMITH, G., KENNARD, C. H. L. & WHITE, A. H. (1978). *Acta Cryst.* B34, 2885–2887.

Acta Cryst. (1984). C40, 997–999

Polymorphisme du Dihydro-5,6 Pyrimidino[5,4-c]carbazole, C₁₄H₁₁N₃. I. Structure de la Forme Monoclinique I

PAR NGUYEN-HUY DUNG

Laboratoire de Chimie Minérale et Structurale, UER des Sciences Pharmaceutiques, 1, rue Vaubénard, 14032 Caen CEDEX, France

BERNARD VIOSSAT

Laboratoire de Chimie Générale, UER de Médecine et de Pharmacie, 34, rue du Jardin des Plantes, 86034 Poitiers CEDEX, France

ET JEAN-CHARLES LANCELOT ET MAX ROBBA

Laboratoire de Chimie Thérapeutique, UER des Sciences Pharmaceutiques, Université de Caen, 1, rue Vaubénard, 14032 Caen CEDEX, France

(Reçu le 30 juin 1983, accepté le 18 janvier 1984)

Abstract. $M_r = 221.3$, $P2_1/c$, $a = 9.127(4)$, $b = 9.390(4)$, $c = 14.903(8) \text{ \AA}$, $\beta = 119.30(4)^\circ$, $V = 1114(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_m = 1.28(2)$, $D_x = 1.31 \text{ Mg m}^{-3}$, $\text{Mo K}\alpha$, $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$, $\mu = 0.088 \text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 464$, 294 K , final $R = 0.055$ for 1474 independent reflections. The structure consists of chains of molecules linked by N–H...N hydrogen bonds of $2.867(4) \text{ \AA}$. The pyrimidine, pyrrole and benzene rings are planar and have normal bond lengths and angles. The cyclohexadiene ring has a half-chair conformation as is found in 1,3-cyclohexadiene although the bond lengths are different.

Introduction. La synthèse d'hétérocycles nouveaux susceptibles d'intercalation dans l'acide désoxyribonucléique et à visée oncostatique nous a conduit à l'étude de structures tétracycliques inspirées du modèle de l'ellipticine et édifiées par l'adjonction de la pyrimidine au carbazole (Robba & Boutamine, 1976).

Les premiers résultats observés dans le cas de quelques dérivés au cours des essais sur la leucémie lymphocytaire P 388 de la souris, nous ont orientés vers l'étude radiocristallographique du dihydro-5,6 pyrimidino[5,4-c]carbazole en vue de déterminer la relation entre la conformation moléculaire et l'activité pharmacologique au niveau du site récepteur, d'autant

que ce composé se présente sous différentes variétés polymorphiques (Nguyen-Huy Dung & Lancelot, 1984). Toutes ces considérations nous ont amenés à étudier par diffraction de RX la structure cristalline sur un monocristal de l'hétérocycle obtenu par recristallisation dans l'acétone.

Partie expérimentale. Mesure de la masse volumique par flottation; dimensions du cristal: $150 \times 250 \times 300 \mu\text{m}$; dimensions de la maille déterminées sur monocristal à partir de 15 réflexions avec le rayonnement $\text{Mo K}\alpha$ ($5,4 \leq \theta \leq 14,0^\circ$); diffractomètre automatique CAD-4 Enraf-Nonius, balayage $\theta-2\theta$ d'amplitude $s(^\circ) = 2,30 + 0,75\text{tg}\theta$; $0 \leq 2\theta \leq 56^\circ$; $-12 \leq h \leq +12$; $0 \leq k \leq 12$; $0 \leq l \leq 19$; pas de corrections d'absorption; réflexions choisies pour contrôler les intensités: $31\bar{8}$, 418 , $41\bar{6}$, écart-type relatif moyen sur les intensités de ces réflexions 0,04; nombre de réflexions indépendantes mesurées: 2674; nombre de réflexions considérées comme observées [$I > 2\sigma(I)$]: 1474; résolution de la structure: méthode directe à l'aide de *MULTAN* (Main, Fiske, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1980); affinement basé sur F par la méthode des moindres carrés à l'aide du programme à matrice complète de Busing (1971); les coordonnées des atomes d'azote et

de carbone et leurs facteurs d'agitation thermique d'abord isotropes puis anisotropes affinés; les coordonnées des atomes d'hydrogène localisées avec la série de Fourier des différences ($F_o - F_c$), puis affinées; le facteur d'agitation thermique de l'atome d'hydrogène laissé fixe et correspond à celui de l'atome porteur; $R = 0,055$, $R_w = 0,051$ ($w_F = 1/\sigma_F^2$); valeur max. du $\Delta/\sigma = 0,38$; valeur max. et min. de la densité électronique de la série de Fourier des différences ($F_o - F_c$) au terme de l'affinement 0,09 et $-0,12 \text{ e } \text{Å}^{-3}$; facteurs de diffusion utilisés de *International Tables for X-ray Crystallography* (1974) et corrigés de la dispersion; le calcul des F et l'affinement tiennent compte du facteur de diffusion anormale pour C, N, O; calcul des longueurs de liaison, des angles valentiels et de torsion à l'aide de *ORFFE3* (Busing, Martin & Levy, 1971); calcul des distances des atomes aux plans moyens avec *NRC* (Ahmed, Hall, Pippy & Huber, 1966).*

Discussion. Le Tableau 1 rassemble les valeurs des coordonnées atomiques. La Fig. 1 réalisée avec le programme *ORTEP* (Johnson, 1965) représente une vue en perspective de la molécule. Les distances et angles valentiels sont représentés sur la Fig. 2.

Les atomes des cycles pyrimidinique, pyrrolique et benzénique sont contenus dans les plans moyens *A*, *C* et *D*. La valeur du déplacement maximum des atomes à ces plans moyens est inférieure à 0,01 Å.

Il n'en est plus de même des atomes du cycle *B* cyclohexadiényle qui n'est pas plan et présente une conformation demi-chaise; les atomes C(5) et C(6) hybridés sp^3 sont situés de part et d'autre du contour polygonal non plan constitué des atomes C(15)–C(14)–C(13)–C(16) à des distances respectives de $-0,424$ (4) et $+0,194$ (3) Å.

Cette conformation demi-chaise a été décrite dans le cyclohexadiène-1,3 par Trætteberg (1968) et Oberhammer & Bauer (1968) et dans un antibiotique hétérocyclique, la gliotoxine, qui comporte le noyau cyclohexadiényle (Beecham, Friedrichsons & Mathieson (1966). Malgré la présence des doubles liaisons conjuguées C(15)–C(14) et C(13)–C(16), ce contour polygonal n'est pas plan. L'angle de torsion τ correspondant est de $15,1$ (4)°, proche de la valeur de 14° trouvé dans la gliotoxine. Dans le dihydro-5,6 pyrimidino[5,4-*c*]carbazole, les longueurs des doubles liaisons sont différentes par suite de l'accolement du cycle *B* aux cycles *A* et *C*. Il n'en est pas de même dans le cas du

* Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotrope, des paramètres des atomes d'hydrogène, des principaux angles de torsion, des équations des plans moyens et une vue stéréoscopique de l'empilement moléculaire ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 39189: 23 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.

Tableau 1. Coordonnées atomiques relatives et écarts-types

$$B_{\text{eq}} = \frac{1}{3} \sum_i \sum_j \beta_{ij} \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

	x	y	z	$B_{\text{eq}}(\text{Å}^2)$
N(1)	0,5499 (3)	0,4101 (3)	0,6325 (2)	4,1
C(2)	0,4239 (4)	0,3334 (5)	0,5632 (3)	5,0
N(3)	0,3885 (3)	0,1984 (4)	0,5708 (2)	5,1
C(4)	0,4938 (4)	0,1339 (4)	0,6601 (3)	4,5
C(5)	0,7430 (4)	0,1325 (4)	0,8406 (3)	3,8
C(6)	0,9261 (4)	0,1777 (3)	0,8837 (2)	3,5
N(7)	1,0686 (3)	0,4164 (3)	0,9241 (2)	3,2
C(8)	1,1335 (4)	0,6724 (4)	0,9131 (3)	4,1
C(9)	1,0632 (5)	0,7963 (4)	0,8609 (3)	4,7
C(10)	0,8993 (5)	0,8015 (4)	0,7814 (3)	4,5
C(11)	0,7967 (4)	0,6823 (4)	0,7514 (2)	3,9
C(12)	0,8651 (4)	0,5551 (3)	0,8040 (2)	3,0
C(13)	0,8017 (3)	0,4132 (3)	0,7971 (2)	2,9
C(14)	0,6545 (3)	0,3430 (3)	0,7210 (2)	3,2
C(15)	0,6277 (3)	0,2001 (3)	0,7383 (2)	3,4
C(16)	0,9313 (3)	0,3352 (3)	0,8718 (2)	2,8
C(17)	1,0310 (4)	0,5524 (3)	0,8843 (2)	3,2

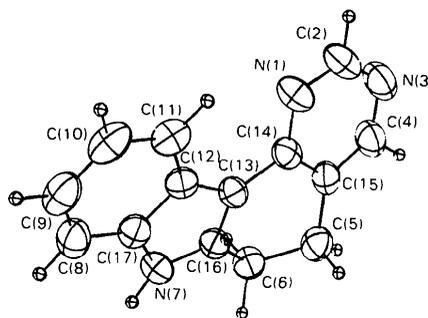


Fig. 1. Conformation de la molécule. Numérotation des atomes. Les atomes C(15), C(16), C(17), C(12), C(13) et C(14) correspondent respectivement à C(4a), C(6a), C(7a), C(11a), C(11b) et C(11c) suivant la nomenclature de l'IUPAC.

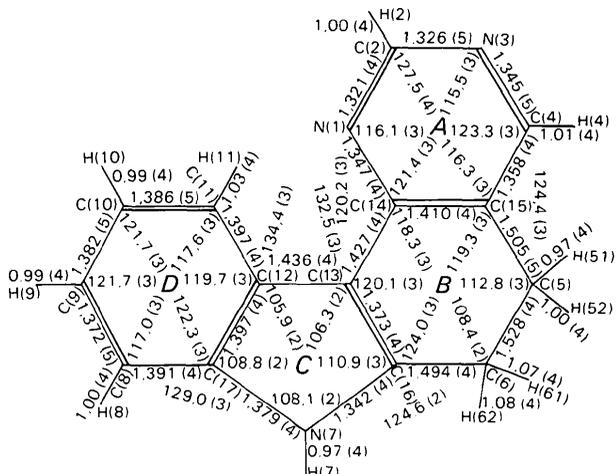


Fig. 2. Longueurs des liaisons (Å) et principaux angles valentiels (°).

cyclohexadiène-1,3 où, par raison de symétrie, les longueurs des doubles liaisons conjuguées sont égales: 1,348 Å (Trætterberg, 1968) et 1,350 Å (Oberhammer & Bauer, 1968).

Les distances C(5)–C(15), C(5)–C(6) et C(6)–C(16) ne diffèrent pas des valeurs habituellement observées pour ces types de liaisons.

Si l'on compare le cycle indolique (constitué par les cycles *C* et *D*) avec son homologue dans le *N*-vinyl-carbazole (Tsutsui, Hirotsu, Umesaki, Kurahashi, Shimada & Higuchi, 1976) ou dans le triméthyl-5,6,11 pyrido[4,3-*b*]carbazole ou méthyl-6 ellipticine (Courseille, Busetta & Précigoux, 1981), les seules différences significatives portent sur l'environnement du carbone C(16): longueur des liaisons C(16)–N(7): 1,393 et 1,406 Å; C(16)–C(13): 1,401 et 1,450 Å; ces liaisons sont plus longues que celles observées dans notre tétrahétérocycle; l'angle N(7)–C(16)–C(13): 109,0° et 107,1°, respectivement.

Le cycle indolique formé par l'adjonction des noyaux benzénique et pyrrolique est d'autant plus plan que l'angle dièdre observé entre ces deux cycles est très faible [0,4 (3)°]. Cette valeur est en accord avec celle couramment observée dans des hétérocycles indoliques (Nguyen-Huy Dung, Maume & Robba, 1982).

Quant au noyau pyrimidinique *A*, plan aux incertitudes près, les distances et angles de liaison sont très proches des valeurs couramment admises (Furberg, Grogaard & Smedsrud, 1979).

A l'intérieur du cycle *B*, le 'pseudo plan moyen' C(16)–C(13)–C(14)–C(15) forme des angles dièdres de 4,8 (4) et 4,9 (4)° avec les noyaux pyrrolique et benzénique. Par ailleurs, il faut noter que la valeur de ce pseudo plan moyen avec le noyau adjacent pyrimidinique est de 13,2 (3)°. Ces valeurs sont en bonne corrélation avec les angles de torsion autour de la liaison C(13) et C(14). L'insertion du noyau cyclohexadiényle-1,3 non plan entre les noyaux pyrimidine et indole explique la valeur de l'angle dièdre 18,0 (4)° observée entre ces deux derniers cycles.

Les molécules sont liées par des liaisons hydrogène N(7)–H(7)···N(3ⁱ) longues de 2,867 (4) Å, ce qui engendre des chaînes infinies de molécules dont les plans moyens *P*(5) incluant tous les atomes forment entre eux un angle dièdre de 29 (1)°. L'angle N(7)–H(7)···N(3ⁱ) mesure 173 (3)° [code de symétrie: (i) 1+x, ½–y, –½+z].

D'autre part, la distance calculée entre deux plans moyens des noyaux indoliques appartenant à des

molécules homologues par un centre de symétrie est égale à 3,35 (3) Å. Cependant il n'existe qu'un très faible recouvrement au niveau des atomes contenus dans l'un ou l'autre de ces plans moyens. Seuls sont concernés les atomes N(7)–C(17ⁱⁱ) et N(7)–N(7ⁱⁱ) dont les distances correspondent à 3,407 (2) et 3,453 (2) Å respectivement [code de symétrie: (ii) 2–x, 1–y, 2–z].

Il sera intéressant de comparer la structure de cette forme cristalline monoclinique I du dihydro-5,6 pyrimidino[5,4-*c*]carbazole avec celle d'autres polymorphes. Il est probable que le recouvrement des molécules doit différer d'une variété à l'autre et peut être leur biodisponibilité liée elle-même à une différence de solubilité.

Nos remerciements vont au Professeur N. Rodier, qui a effectué les mesures des intensités des réflexions.

Références

- AHMED, F. R., HALL, S. R., PIPPY, M. E. & HUBER, C. P. (1966). *NRC Crystallographic Programs for the IBM/360 System. World List of Crystallographic Computer Programs*, p. 52. Utrecht: Oosthoek.
- BEECHAM, A. F., FRIEDRICHSONS, J. & MATHIESON, M. L. (1966). *Tetrahedron Lett.* pp. 3131–3138.
- BUSING, W. R. (1971). *Acta Cryst.* **A27**, 683–684.
- BUSING, W. R., MARTIN, K. O. & LEVY, H. A. (1971). *ORFFE3*. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- COURSEILLE, C., BUSETTA, B. & PRÉCIGOUX, G. (1981). *Acta Cryst.* **B37**, 1760–1762.
- FURBERG, S., GROGAARD, J. & SMEDSRUD, B. (1979). *Acta Chem. Scand. Ser. B*, **33**, 715–724.
- International Tables for X-ray Crystallography* (1974). Tome IV, p. 72. Birmingham: Kynoch Press.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Rapport ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- MAIN, P., FISKE, S. J., HULL, S. E., LESSINGER, L., GERMAIN, G., DECLERCQ, J.-P. & WOOLFSON, M. M. (1980). *MULTAN. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univ. de York, Angleterre, et Louvain, Belgique.
- NGUYEN-HUY DUNG & LANCELOT, J. C. (1984). A paraître.
- NGUYEN-HUY DUNG, MAUME, D. & ROBBA, M. (1982). *Acta Cryst.* **B38**, 1030–1032.
- OBERHAMMER, H. & BAUER, S. H. (1968). *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 1, 10–16.
- ROBBA, M. & BOUTAMINE, N. (1976). *C. R. Acad. Sci. Sér. C*, **282**, 671–673.
- TRÆTTERBERG, M. (1968). *Acta Chem. Scand.* **22**, 2305–2312.
- TSUTSUI, K., HIROTSU, K., UMESAKI, M., KURAHASHI, M., SHIMADA, A. & HIGUCHI, T. (1976). *Acta Cryst.* **B32**, 3049–3053.