

Structure du (Phényl-2 Thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazolyl-6)-2 thiazolecarboxylate-4 d'Ethyle (PMTT), $C_{16}H_{12}N_4O_2S_2$

PAR V. WARIN ET F. BAERT

Laboratoire de Dynamique des Cristaux Moléculaires, UA 801 CNRS, Université des Sciences et Techniques de Lille, 59655 Villeneuve d'Ascq CEDEX, France

ET R. HOUSSIN, J. L. BERNIER ET J. P. HENICHART

INSERM U-16, Place de Verdun, 59045 Lille, et Institut de Chimie Pharmaceutique, Faculté de Pharmacie, rue Laquesse, 59045 Lille, France

(Reçu le 12 septembre 1984, accepté le 22 avril 1985)

Abstract. $M_r = 356.4$, orthorhombic, $P2_12_12_1$, $a = 30.148$ (8), $b = 10.579$ (6), $c = 4.982$ (3) Å, $V = 1588.9$ (23) Å³, $Z = 4$, $D_x = 1.49$, $D_m = 1.40$ g cm⁻³, $\lambda(\text{Mo } K\alpha) = 0.7109$ Å, $\mu = 30.0$ cm⁻¹, $F(000) = 736$, $T = 293$ K. Final $R = 0.044$ for 1282 observed reflections. The structure exhibits a planar conformation. The geometry of the thiazolotriazole derivative fits well with the stacking of a guanine–cytosine base pair of DNA when the molecule interacts with its biological target. This is in favour of a better intercalative process in DNA binding than the corresponding bithiazole moiety of bleomycin.

Introduction. La bléomycine, antibiotique glycopeptidique utilisé actuellement en clinique pour ses propriétés antitumorales, se lie à l'ADN par intercalation de sa fraction bithiazolique entre les plans de bases appariées (Povirk, Hogan & Dattagupta, 1979).

La position du bithiazole dans son site d'intercalation est telle que l'un des thiazoles recouvre préférentiellement une guanine (Fig. 1), par empilement, avec effet transannulaire classique pour les intercalants (Takeshita, Grollman, Ohtsubo & Ohtsubo, 1978).

Pour améliorer les processus d'intercalation et obtenir un meilleur recouvrement des plans de bases, le PMTT a été synthétisé. Sa structure établie par radiocristallographie est l'objet du présent mémoire.

Partie expérimentale. Le composé synthétisé a été cristallisé dans l'éthanol. Cristaux de dimensions $0,3 \times 0,15 \times 0,1$ mm. Densité mesurée par la méthode de flottaison. Les paramètres de la maille déterminés et affinés à partir de 25 réflexions. Diffractomètre à quatre cercles Philips PW 1100. Balayage $\theta-2\theta$. Largeur de balayage fixée à $1,2^\circ$. Mo $K\alpha$ filtrée par un monochromateur au graphite. 2640 réflexions indépendantes mesurées ($\theta_{\text{max}} = 30^\circ$), $0 \leq h \leq 42$, $0 \leq k \leq 14$, $0 \leq l \leq 5$, 1282 réflexions indépendantes utilisées dans l'analyse [$I > 3\sigma(I)$]. Contrôle d'intensité par l'intermédiaire de trois réflexions mesurées toutes

les deux heures (variation d'intensité de 2%). Pas de correction d'absorption. Structure déterminée par les méthodes directes du programme MULTAN78 (Main, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1978). La solution ayant le meilleur critère de confiance CFOM a fourni les positions de tous les atomes non hydrogène.

Affinement basé sur F (matrice entière des équations normales) avec SHELX76 (Sheldrick, 1976) avec les facteurs d'agitation thermique anisotropes. Facteurs de diffusion atomique de Hanson, Herman, Lea & Skillman (1964) et de Stewart, Davidson & Simpson (1965) pour l'hydrogène. Atomes d'hydrogène localisés par synthèse Fourier différence, B fixés à B_{eq} des atomes de carbone auxquels ils sont reliés; cycles alternés: affinement x, y, z de tous les atomes, affinement B_{ij} des atomes non hydrogène. $R = 0,044$, $wR = 0,053$ avec $w = 1/\sigma^2(F)$; $(\Delta/\sigma) \leq 0,14$; série différence finale: $-0,30 \leq \Delta\rho < +0,25$ e Å⁻³.

Discussion. Les coordonnées atomiques et les coefficients d'agitation thermique isotropes sont donnés dans le Tableau 1.*

Les distances et les angles (Tableau 2) sont en bon accord avec les valeurs couramment trouvées. Les distances C–H et O–H sont comprises entre 0,8 et 1,15 Å.

Le calcul des équations du plan phényle ($P1$) et du plan thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazole ($P2$) du PMTT montrent la quasi-planéité de cet ensemble [$P1 \wedge P2 = 10(1)^\circ$] (Fig. 2).

* Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotropes, des coordonnées des atomes d'hydrogène, des distances C–H et des équations des plans moyens ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 42183; 17 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.

La distance des atomes S(1)—N(13) = 2,92 (1) Å est courte. Cette valeur inférieure à la somme des rayons de van der Waals peut expliquer la rigidité de cette partie de la molécule ainsi que sa planéité. Aucun atome de P2 n'est éloigné du plan moyen d'une manière significative.

Cette caractéristique et le fait que la distance séparant les atomes extrêmes de cette fraction

Tableau 1. Coordonnées relatives ($\times 10^4$) et paramètres B_{eq} des atomes avec écarts-type

$$B_{eq} = \frac{2}{3} \pi^2 \sum_i U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

	x	y	z	$B_{eq}(\text{Å}^2)$
S(1)	3950 (1)	1597 (2)	4418 (4)	3,29 (6)
C(16)	3056 (2)	3107 (6)	9285 (15)	3,09 (27)
C(3)	3420 (2)	958 (6)	4207 (15)	2,64 (25)
N(4)	3134 (2)	1446 (5)	5870 (11)	2,69 (21)
O(18)	3302 (2)	3922 (4)	10650 (11)	3,81 (21)
O(17)	2660 (1)	3017 (5)	9468 (11)	4,37 (24)
C(19)	3060 (3)	4779 (7)	12422 (11)	4,39 (36)
C(20)	3394 (3)	5604 (8)	13762 (20)	6,08 (47)
C(6)	3767 (2)	2582 (6)	6879 (15)	3,15 (31)
C(5)	3328 (2)	2365 (6)	7372 (14)	2,78 (26)
S(2)	2942 (1)	-1803 (2)	-516 (4)	4,01 (8)
N(12)	3631 (2)	-536 (5)	582 (13)	2,74 (22)
N(15)	3817 (2)	-1827 (6)	-2711 (13)	3,61 (26)
N(13)	4061 (2)	-235 (5)	74 (12)	3,00 (26)
C(7)	3315 (2)	-63 (6)	2353 (12)	2,61 (26)
C(10)	2934 (2)	-663 (6)	2011 (14)	3,25 (30)
C(21)	4592 (2)	-1017 (7)	-3286 (16)	3,54 (34)
C(22)	4684 (2)	-1887 (7)	-5293 (17)	4,10 (34)
C(23)	5084 (3)	-1810 (10)	-6632 (18)	5,48 (44)
C(24)	5385 (3)	-889 (10)	-6049 (20)	5,38 (35)
C(25)	5289 (3)	-23 (9)	-4091 (21)	5,36 (32)
C(11)	3493 (2)	-1472 (6)	-1089 (15)	3,28 (29)
C(14)	4156 (2)	-1035 (7)	-1929 (15)	3,38 (32)
C(26)	4896 (3)	-81 (8)	-2677 (20)	4,60 (41)

Tableau 2. Longueurs (Å) et angles (°) de liaison avec écarts-type

C(20)—C(19)	1,492 (12)	S(2)—C(11)	1,722 (7)
C(19)—O(18)	1,460 (9)	C(11)—N(12)	1,359 (9)
O(18)—C(16)	1,325 (8)	C(11)—N(15)	1,323 (9)
C(16)—O(17)	1,200 (8)	N(12)—N(13)	1,360 (7)
C(16)—C(5)	1,482 (9)	N(13)—C(14)	1,339 (9)
C(5)—N(4)	1,358 (8)	N(15)—C(14)	1,377 (9)
C(5)—C(6)	1,365 (9)	C(14)—C(21)	1,479 (10)
C(6)—S(1)	1,702 (7)	C(21)—C(22)	1,387 (11)
N(4)—C(3)	1,301 (8)	C(22)—C(23)	1,378 (11)
C(3)—S(1)	1,740 (6)	C(23)—C(24)	1,366 (13)
C(3)—C(7)	1,456 (9)	C(24)—C(25)	1,369 (14)
C(7)—N(12)	1,391 (8)	C(25)—C(26)	1,381 (12)
C(7)—C(10)	1,323 (9)	C(26)—C(21)	1,383 (11)
C(10)—S(2)	1,744 (7)		
C(20)—C(19)—O(18)	107,2 (6)	N(12)—C(11)—S(2)	110,0 (5)
C(19)—O(18)—C(16)	115,8 (5)	N(15)—C(11)—S(2)	139,1 (6)
O(17)—C(16)—O(18)	124,6 (6)	N(15)—C(11)—N(12)	110,8 (6)
C(5)—C(16)—O(18)	111,5 (5)	C(7)—N(12)—N(13)	133,4 (5)
C(5)—C(16)—O(17)	123,8 (6)	C(11)—N(12)—N(13)	110,4 (5)
N(4)—C(5)—C(16)	119,8 (6)	C(11)—N(12)—C(7)	116,2 (5)
C(6)—C(5)—C(16)	124,2 (6)	C(14)—N(15)—C(11)	101,7 (6)
C(6)—C(5)—N(4)	116,0 (6)	C(14)—N(15)—N(12)	101,2 (5)
C(5)—N(4)—C(3)	110,5 (5)	N(13)—C(14)—N(15)	115,9 (6)
C(5)—C(6)—S(1)	110,0 (5)	C(21)—C(14)—N(15)	122,6 (6)
C(6)—S(1)—C(3)	89,0 (3)	C(21)—C(14)—N(13)	121,4 (6)
N(4)—C(3)—S(1)	114,5 (5)	C(14)—C(21)—C(22)	120,0 (6)
C(7)—C(3)—S(1)	121,7 (5)	C(26)—C(21)—C(22)	120,1 (7)
C(7)—C(3)—N(4)	123,8 (5)	C(26)—C(21)—C(14)	119,8 (7)
N(12)—C(7)—C(3)	121,4 (5)	C(23)—C(22)—C(21)	119,0 (7)
C(10)—C(7)—C(3)	128,7 (6)	C(24)—C(23)—C(22)	121,4 (9)
C(10)—C(7)—N(12)	109,8 (6)	C(25)—C(24)—C(23)	119,1 (8)
C(7)—C(10)—S(2)	114,5 (5)	C(26)—C(25)—C(24)	121,1 (8)
C(11)—S(2)—C(10)	89,5 (3)	C(25)—C(26)—C(21)	119,2 (8)

[HC(101)—HC(241) = 9,24 (2) Å] soit comparable avec l'encombrement d'un plateau guanine—cytosine de l'ADN (10 Å) sont tout à fait en faveur d'un parfait recouvrement des plans de bases (Fig. 1).

L'analogie entre la structure du phénylthiazolotriazole et celle du couple guanine—cytosine est d'ailleurs tout à fait remarquable et explique la grande affinité de PMTT pour l'ADN déterminée récemment par dénaturation thermique (Houssin, Bernier & Henichart, travaux non publiés).

Références

- HANSON, H. P., HERMAN, F., LEA, J. D. & SKILLMAN, S. (1964). *Acta Cryst.* **17**, 1040–1044.
- MAIN, P., HULL, S. E., LESSINGER, L., GERMAIN, G., DECLERCO, J.-P. & WOOLFSON, M. M. (1978). *MULTAN78. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univ. de York, Angleterre, et Louvain, Belgique.
- MOTHERWELL, W. D. S. & CLEGG, W. (1978). *PLUTO78*. Programme pour le dessin de structures moléculaires et cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.
- POVIRK, L. F., HOGAN, M. & DATTA GUPTA, N. (1979). *Biochemistry*, **18**, 96–101.
- SHELDRICK, G. M. (1976). *SHELX76*. Programme pour la détermination des structures cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.
- STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* **42**, 3175–3187.
- TAKESHITA, M., GROLLMAN, A. P., OHTSUBO, E. & OHTSUBO, H. (1978). *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **75**, 5983.

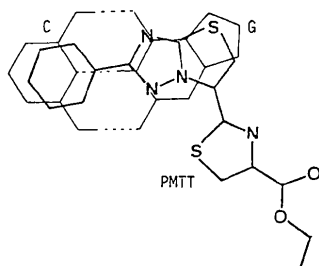


Fig. 1. Modèle spéculatif montrant le recouvrement préférentiel de la guanine par l'un des thiazoles.

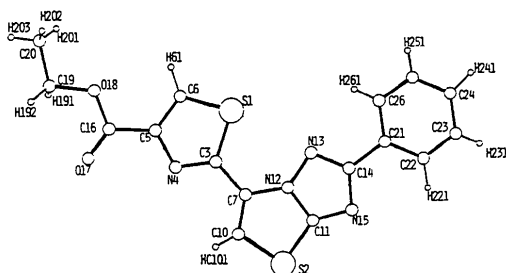


Fig. 2. Vue perspective de la molécule (PLUTO78; Motherwell & Clegg, 1978).